

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN THỊ THANH BÌNH

GIÁ TRỊ NỒNG ĐỘ BILIRUBIN
VÀ TỈ SỐ BILIRUBIN TOÀN PHẦN/ALBUMIN MÁU CUỐNG RỖN
TRONG TIÊN ĐOÁN VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP
CẦN CHIẾU ĐÈN Ở TRẺ ĐỂ NON

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2024

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN THỊ THANH BÌNH

**GIÁ TRỊ NỒNG ĐỘ BILIRUBIN
VÀ TỈ SỐ BILIRUBIN TOÀN PHẦN/ALBUMIN MÁU CUỐNG RỖN
TRONG TIỀN ĐOÁN VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP
CẦN CHIẾU ĐÈN Ở TRẺ ĐỂ NON**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: NHI KHOA

Mã số: 97 20 106

**Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS.BS. PHAN HÙNG VIỆT**

HUẾ - 2024

Lời Cảm Ơn

Qua quá trình học tập và hoàn thành luận án này, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến:

Ban Giám hiệu Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế.

Ban Giám đốc Đại học Huế và Phòng Đào tạo sau Đại học của Đại học Huế.

Ban Giám đốc Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Ban chủ nhiệm, bác sĩ, điều dưỡng, nữ hộ sinh và các bác sĩ sau đại học làm việc tại Khoa Phụ sản và phòng Nhi sơ sinh cùng cán bộ nhân viên của Khoa xét nghiệm trung tâm, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Phòng Kế hoạch tổng hợp Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Phòng Đào tạo Sau Đại học, Thư viện Trường Đại học Y – Dược Huế.

Ban biên tập Tạp chí Y D

ược học Trường Đại học Y – Dược Huế và Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung Ương Huế.

Ban chủ nhiệm cùng quý Thầy Cô Bộ môn Nhi đã nhiệt tình giảng dạy, truyền đạt cho tôi kiến thức chuyên môn cũng như tạo điều kiện thuận lợi cho tôi tham gia học nghiên cứu sinh.

Các bác sĩ và đồng nghiệp tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế đã cung cấp cho tôi thêm kiến thức và thực hành về sơ sinh cùng các chuyên ngành nhi khác trong thời gian thực hành tại Trung tâm.

Tôi xin ghi nhớ và biết ơn sự đồng ý tình nguyện tham gia nghiên cứu của người nhà và những trẻ sơ sinh trong nghiên cứu của tôi.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn và kính trọng đến Thầy PGS.TS. Phan Hùng Việt, Thầy đã truyền đạt kiến thức, tận tình hướng dẫn, động viên khích lệ và dành nhiều thời gian trao đổi cũng như định hướng cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Cuối cùng, tôi xin dành tình cảm yêu thương và lòng biết ơn đến gia đình và nội ngoại hai bên cùng bạn bè, đồng nghiệp đã luôn động viên và khích lệ tôi trong suốt quá trình học tập.

Huế, tháng 02 năm 2024

Nguyễn Thị Thanh Bình

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Nguyễn Thị Thanh Bình, nghiên cứu sinh chuyên ngành Nhi khoa tại Trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế. Tôi xin cam đoan đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS.BS. Phan Hùng Việt. Công trình nghiên cứu này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu đảm bảo tính trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của bệnh viện nơi tôi nghiên cứu.

Tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm trước pháp luật về lời cam đoan này.

Huế, ngày 29 tháng 02 năm 2024

Người cam đoan

Nguyễn Thị Thanh Bình

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Việt

Bilirubin GT	: Bilirubin gián tiếp
Bilirubin TP	: Bilirubin toàn phần
cs	: cộng sự
SSĐT	: Sơ sinh đủ tháng

Tiếng Anh

95% CI	: 95% Confidence Interval
	: 95% khoảng tin cậy
AAP	: American Academy of Pediatrics
	: Hội Nhi khoa Hoa Kỳ
ABE	: Acute bilirubin encephalopathy
	: Bệnh não cấp do bilirubin
AUC	: Area under the ROC curve
	: Diện tích dưới đường cong ROC
BCG	: Bromcresol green
	: Bromcresol xanh
CBE	: Chronic bilirubin encephalopathy
	: Bệnh não mạn tính do bilirubin
CO	: Carbon monoxide
IVIG	: Intravenous immunoglobulin
	: Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch
NICE	: National Institute of Health and Care Excellence
	: Viện Y tế và Chất lượng điều trị Vương quốc Anh
OR	: Odds ratio
	: Tỷ số chênh
Se	: Sensitivity
	: Độ nhạy

SE	: Standard Error
	: Sai số chuẩn
Sp	: Specificity
	: Độ đặc hiệu
UDPGT	: Uridine diphosphoglucuronate glucuronosyltransferase
WHO	: World Health Organization
	: Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Đặc điểm vàng da tăng biliurbin gián tiếp ở trẻ đẻ non.....	3
1.2. Cơ sở khoa học của các nghiên cứu về nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn.....	28
1.3. Tình hình nghiên cứu ở trong và ngoài nước.....	35
1.4. Đặc điểm mô hình Sản – Nhi tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế ..	37
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu	39
2.2. Phương pháp nghiên cứu	39
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	59
3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	59
3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non.....	62
3.3. Một số yếu tố liên quan đến nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp ...	71
3.4. Giá trị của nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non .	79
Chương 4. BÀN LUẬN	92
4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	92
4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non.....	96
4.3. Một số yếu tố liên quan đến nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp .	110
4.4. Giá trị của nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non	118
KẾT LUẬN	126
NHỮNG ĐIỂM MẠNH VÀ ĐIỂM HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI	128

KIẾN NGHỊ.....	129
CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN.....	130
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Tần suất vàng da nặng và thay máu điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh	5
Bảng 1.2.	Các yếu tố nguy cơ của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh	15
Bảng 1.3.	Các nguyên nhân gây vàng da tăng bilirubin gián tiếp thường gặp theo ngày tuổi ở trẻ sơ sinh	17
Bảng 1.4.	Phân vùng vàng da theo Kramer	18
Bảng 1.5.	Đánh giá lâm sàng về mức độ nặng của vàng da	19
Bảng 1.6.	Phân biệt vàng da tăng bilirubin gián tiếp – tăng bilirubin trực tiếp dựa vào lâm sàng	20
Bảng 1.7.	Phân biệt vàng da sinh lý – bệnh lý.....	20
Bảng 1.8.	Nồng độ albumin huyết thanh ở trẻ sơ sinh	31
Bảng 2.1.	Các biến nghiên cứu	40
Bảng 2.2.	Mức độ suy hô hấp theo thang điểm Silverman.....	47
Bảng 2.3.	Bảng 2x2.....	55
Bảng 2.4.	Giá trị của diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	57
Bảng 3.1.	Phân bố nhóm nghiên cứu theo giới tính.....	59
Bảng 3.2.	Phân bố nhóm nghiên cứu theo tuổi thai	59
Bảng 3.3.	Phân bố nhóm nghiên cứu theo cân nặng lúc sinh	59
Bảng 3.4.	Phân bố nhóm nghiên cứu theo tình trạng dinh dưỡng lúc sinh.....	60
Bảng 3.5.	Phương pháp sinh và hồi sức sau sinh của trẻ.....	60
Bảng 3.6.	Tiền sử mẹ và gia đình	61
Bảng 3.7.	Thời điểm xuất hiện vàng da	62
Bảng 3.8.	Mức độ vàng da theo qui tắc Kramer tại thời điểm phát hiện vàng da	62
Bảng 3.9.	Trẻ có chỉ định điều trị vàng da bằng chiếu đèn	63
Bảng 3.10.	Thời gian chiếu đèn và kết quả điều trị	63
Bảng 3.11.	Một số bệnh lý kèm theo của trẻ	64
Bảng 3.12.	Nồng độ bilirubin, albumin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn	64

Bảng 3.13.	Kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh	65
Bảng 3.14.	Nồng độ hemoglobin trong công thức máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh	65
Bảng 3.15.	Kết quả xét nghiệm glucose mao mạch sau sinh của trẻ đẻ non	66
Bảng 3.16.	Liên quan giữa đặc điểm của vàng da với nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh của trẻ đẻ non	66
Bảng 3.17.	Một số yếu tố liên quan từ phía con	67
Bảng 3.18.	Một số yếu tố liên quan từ mẹ	69
Bảng 3.19.	Một số đặc điểm lâm sàng của vàng da liên quan đến chỉ định chiếu đèn điều trị cho trẻ đẻ non	70
Bảng 3.20.	Mối liên quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng của trẻ đẻ non có vàng da	71
Bảng 3.21.	Một số yếu tố liên quan từ mẹ và con với nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn của trẻ đẻ non có vàng da	72
Bảng 3.22.	Mối liên quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng của trẻ đẻ non có vàng da	73
Bảng 3.23.	Mối liên quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với một số yếu tố nguy cơ của vàng da	74
Bảng 3.24.	Mối liên quan giữa tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng của trẻ đẻ non có vàng da	75
Bảng 3.25.	Mối liên quan giữa tỉ bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với một số yếu tố nguy cơ của vàng da	76
Bảng 3.26.	Mối tương quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh	77
Bảng 3.27.	Mối tương quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh	78
Bảng 3.28.	Mối tương quan của nồng độ albumin giữa máu cuống rốn với máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh	78
Bảng 3.29.	Mối tương quan giữa tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh	79

Bảng 3.30.	Giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non.....	79
Bảng 3.31.	Giá trị của nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non.....	80
Bảng 3.32.	Giá trị của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non.....	81
Bảng 3.33.	So sánh giá trị của nồng độ bilirubin TP, bilirubin GT và tỉ số bilirubinTP/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non	82
Bảng 3.34.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai dưới 35 tuần	83
Bảng 3.35.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai ≥ 35 tuần	84
Bảng 3.36.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh dưới 2000 gram	85
Bảng 3.37.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gram	86
Bảng 3.38.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai dưới 35 tuần	87
Bảng 3.39.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở trẻ đẻ non ≥ 35 tuần	88
Bảng 3.40.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh <2000 gam....	89
Bảng 3.41.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gam...	90
Bảng 4.1.	Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần điều trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn ở trẻ sơ sinh	119
Bảng 4.2.	Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần điều trị của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn ở trẻ sơ sinh	122

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non.....	80
Biểu đồ 3.2.	Giá trị của nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non	81
Biểu đồ 3.3.	Giá trị của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non.....	82
Biểu đồ 3.4.	So sánh giá trị của 3 chỉ số nồng độ bilirubin TP, bilirubin GT và tỉ số bilirubinTP/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non.....	83
Biểu đồ 3.5.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai dưới 35 tuần.....	84
Biểu đồ 3.6.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai ≥ 35 tuần	85
Biểu đồ 3.7.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh < 2000 gram	86
Biểu đồ 3.8.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gram	87
Biểu đồ 3.9.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở ở nhóm tuổi thai < 35 tuần	88
Biểu đồ 3.10.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở trẻ đẻ non ≥ 35 tuần.....	89
Biểu đồ 3.11.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh < 2000 gam	90
Biểu đồ 3.12.	Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gam.....	91

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Sơ đồ chuyển hóa bilirubin trước và sau sinh	10
Hình 1.2.	Cơ chế bệnh sinh của BIND ở trẻ đẻ non	12
Hình 1.3.	Mức bilirubin huyết thanh để có thể quan sát được vàng da bằng mắt thường ở người lớn và trẻ sơ sinh	18
Hình 1.4.	Tỉ lệ tăng bilirubin huyết thanh ở trẻ sơ sinh theo ngày tuổi của trẻ và chủng tộc của mẹ	19
Hình 1.5.	Sơ đồ sàng lọc ban đầu của vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng ở trẻ đẻ non	24
Hình 1.6.	Bilirubin gián tiếp thay đổi cấu hình dưới tác dụng của chiếu đèn	26
Hình 1.7.	Sơ đồ về mối liên quan giữa nồng độ bilirubin, albumin huyết thanh và pH máu trong cơ chế bệnh sinh của tổn thương tế bào thần kinh do bilirubin	29
Hình 1.8.	Cấu tạo của phân tử albumin huyết thanh người	32
Hình 1.9.	Khuyến nghị thay máu dựa vào tỉ bilirubin/albumin huyết thanh ở trẻ đẻ non.....	32
Hình 2.1.	Hình ảnh lấy mẫu máu cuống rốn sau sinh	52

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp là tình trạng nhuộm vàng da và kết mạc mắt do sự tích tụ của bilirubin trong da và niêm mạc. Đây là một trong những tình trạng cần được chăm sóc y tế thường gặp nhất ở trẻ sơ sinh. Ước tính có khoảng 60% trẻ sơ sinh đủ tháng (SSĐT) và hơn 80% trẻ đẻ non có biểu hiện vàng da tăng bilirubin gián tiếp trong tuần đầu sau sinh [102].

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp có thể là sinh lý hay bệnh lý và do nhiều nguyên nhân gây ra. Những trường hợp vàng da bệnh lý cần phải được điều trị để tránh biến chứng tổn thương thần kinh do bilirubin. Tình trạng này bao gồm bệnh não cấp tính và mạn tính do bilirubin. Nếu không điều trị kịp thời, có thể gây nên tử vong ở giai đoạn cấp tính hoặc di chứng bại não, điếc và các vấn đề về ngôn ngữ của trẻ trong giai đoạn mạn tính của bệnh [129]. Tổn thương thần kinh do bilirubin là nguyên nhân gây tổn thương thần kinh phổ biến nhất có thể dự phòng được. Khoảng 85% trẻ có tiền triệu vàng da nặng và có nguy cơ dẫn đến tổn thương thần kinh do bilirubin vì các nguyên nhân như không đánh giá nồng độ bilirubin trước khi xuất viện, ước tính không chính xác lượng bilirubin và chậm trễ trong chỉ định chiếu đèn hay thay máu [54].

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non có thể có diễn tiến nặng vì nhiều lý do. Thứ nhất, đẻ non cũng là một trong các nguy cơ cao của nhiễm độc thần kinh do bilirubin [108]. Thứ hai, theo Mitha và cộng sự (2021) nhóm trẻ đẻ non 35-36 tuần có nguy cơ vàng da cao hơn 12,85 lần so với trẻ đủ tháng 39-40 tuần [91]. Thứ ba, nhóm trẻ gần đủ tháng thường được xếp vào nguy cơ vàng da nặng vì thời điểm nồng độ bilirubin đạt đỉnh thường xuất hiện vào khoảng ngày 5-7 sau sinh, khi hầu hết trẻ ở nhóm tuổi này đã được xuất viện [159]. Ngoài ra, mức độ vàng da trên lâm sàng ở trẻ đẻ non không phải lúc nào cũng tương ứng với mức độ nặng của bệnh [35].

Do đó, nhiều quốc gia đã và đang áp dụng các chiến lược sàng lọc vàng da tăng bilirubin gián tiếp, đặc biệt là ở sơ sinh đủ tháng và sơ sinh non muộn, những trẻ thường được xuất viện sớm, để phát hiện sớm và điều trị kịp thời cho trẻ. Có thể

kể đến là phương pháp đo nồng độ bilirubin qua da, phương pháp này đã được áp dụng ở một số quốc gia. Đây là phương thức đo bilirubin không xâm nhập, được thực hiện sau sinh, có thể lặp lại nhiều lần nhưng phương pháp này không phải là phổ biến và có sẵn tại các cơ sở y tế, đặc biệt ở các nước đang phát triển như Việt Nam.

Vì vậy, với mong muốn tìm được những chỉ số mới để dự đoán sớm hơn nguy cơ vàng da cần chiếu đèn điều trị ở trẻ sơ sinh thì từ những năm 90 của thế kỷ XX, một số tác giả như Rosenfeld ở Hoa Kỳ (1986) và Knudsen ở Đan Mạch (1989) đã bắt đầu nghiên cứu về giá trị tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh dựa vào nồng độ bilirubin và albumin máu cuống rốn [77], [120]. Trong những năm gần đây, nhiều tác giả đã tiếp tục nghiên cứu về giá trị của bilirubin và albumin cũng như tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da cần điều trị ở trẻ sơ sinh, giúp chỉ định điều trị sớm và góp phần làm giảm tỉ lệ biến chứng cho trẻ [39], [52], [55], [61], [92], [119]. Tuy nhiên, các nghiên cứu ở nước ngoài chủ yếu thực hiện trên nhóm trẻ đủ tháng khỏe mạnh, chỉ có vài nghiên cứu có sơ sinh đẻ non và cho tới hiện tại vẫn chưa có báo cáo nào về hướng nghiên cứu này ở Việt Nam. Vì vậy, đề tài ***“Giá trị của nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non”*** được thực hiện với các mục tiêu sau:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non.*
2. *Khảo sát một số yếu tố liên quan đến nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn ở trẻ đẻ non.*
3. *Xác định giá trị của nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐẶC ĐIỂM VÀNG DA TĂNG BILIURBIN GIÁN TIẾP Ở TRẺ ĐẸ NON

1.1.1. Định nghĩa sơ sinh đẻ non

Sơ sinh đẻ non là những trẻ sơ sinh sống sinh ra trước 37 tuần thai [150]. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO – World Health Organization) năm 2022, ước tính có khoảng 15 triệu trẻ đẻ non ra đời mỗi năm. Tỷ lệ đẻ non ở các quốc gia dao động từ 5 – 18%, tương đương 1/10 trẻ sơ sinh ra đời là trẻ đẻ non. Trong đó các quốc gia ở Châu Phi và Nam Á có số lượng trẻ đẻ non cao hơn các quốc gia khác [155].

Phân loại sơ sinh theo tuổi thai:

- Sơ sinh non muộn: 34- <37 tuần.
- Sơ sinh non vừa: 32- <34 tuần.
- Sơ sinh rất non: 28- <32 tuần.
- Sơ sinh cực non: <28 tuần [42], [153].

Trong đó, hơn 84% trẻ sơ sinh thuộc nhóm tuổi thai từ 32 – 36 tuần, 10% trẻ sơ sinh từ 28 – 32 tuần và chỉ có khoảng 5% trẻ sơ sinh cực non < 28 tuần thai [150]. Trẻ có tuổi thai càng thấp có tỷ lệ sống càng thấp [65].

1.1.2. Một số định nghĩa về vàng da ở trẻ sơ sinh

Theo WHO 2010:

- Vàng da tăng bilirubin gián tiếp được định nghĩa là sự nhuộm vàng của da và niêm mạc do tăng nồng độ bilirubin gián tiếp trong máu.
- Vàng da tăng bilirubin trực tiếp: khi nồng độ bilirubin trực tiếp >1 mg/dl nếu bilirubin toàn phần ≤5 mg/dl hoặc tỉ bilirubin trực tiếp/bilirubin toàn phần >20% nếu bilirubin toàn phần >5 mg/dl.
- Vàng da kéo dài: khi vàng da kéo dài >14 ngày ở trẻ đủ tháng và >21 ngày ở trẻ đẻ non [156].

Trong “ Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp” của Bộ Y tế Việt Nam quyết định ngày 07/08/2015, vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh được phân thành ba mức độ:

- Vàng da nhẹ: vàng da nhẹ từ 3-10 ngày, bú tốt, không kèm theo các yếu tố nguy cơ, mức bilirubin trong máu chưa đến ngưỡng phải can thiệp.

- Vàng da bệnh lý: vàng da sớm, mức độ vàng nặng, kèm các yếu tố nguy cơ, mức bilirubin vượt quá ngưỡng phải can thiệp.

- Bệnh não cấp tính do tăng bilirubin (vàng da nhân):

+ Vàng da nặng + bilirubin gián tiếp tăng cao >20 mg/dl và

+ Biểu hiện thần kinh [6].

Vàng da nhân – kernicterus là thuật ngữ phối hợp từ “kern” tiếng Đức nghĩa là nhân và từ “iketeros” tiếng Hy Lạp nghĩa là vàng da. Ban đầu, thuật ngữ vàng da nhân chỉ đơn thuần là một chẩn đoán giải phẫu bệnh khi thực hiện khám nghiệm tử thi ở những trẻ sơ sinh có vàng da rõ rệt trước khi mất. Theo đó, thuật ngữ này được hiểu là bao hàm cả bệnh não cấp và mạn tính do bilirubin [145].

Từ năm 2004, Hội Nhi khoa Hoa Kỳ (American Academy of Pediatrics – AAP) đã khuyến nghị dùng thuật ngữ “Bệnh não cấp tính do bilirubin (Acute bilirubin encephalopathy-ABE)” để mô tả các triệu chứng thần kinh do bilirubin cấp tính xuất hiện trong một vài tuần đầu sau sinh và thuật ngữ “Vàng da nhân – kernicterus” được dùng cho những di chứng mạn tính của nhiễm độc thần kinh do bilirubin [33].

Rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin ((Bilirubin-induced neurologic dysfunction – BIND) là thuật ngữ đề cập đến các triệu chứng lâm sàng liên quan đến nhiễm độc do bilirubin. BIND được chia thành bệnh não cấp tính do bilirubin và bệnh não mạn tính do bilirubin (Chronic bilirubin encephalopathy-CBE) [83].

1.1.3. Dịch tễ vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

- Tỷ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

Theo WHO và Viện Y tế và Chất lượng điều trị Vương quốc Anh (NICE - National Institute of Health and Care Excellence), có khoảng 60% trẻ đủ tháng và 80% trẻ đẻ non xuất hiện vàng da trong tuần đầu sau sinh [102], [154].

Tác giả Okwundu và cộng sự (2012) đã thống kê trên 3449 trẻ đẻ non dưới 37 tuần hoặc cân nặng lúc sinh dưới 2500g ghi nhận tỉ lệ trẻ đẻ non bị vàng da bệnh lý cần phải can thiệp điều trị sớm lên tới 50% đến 80% [106]. Mitha và cộng sự (2021)

nghiên cứu dựa trên dân số toàn quốc của Thụy Điển ghi nhận trong 1.650.450 sơ sinh sống không có dị tật, nhóm trẻ đẻ non 35-36 tuần có nguy cơ vàng da cao hơn 12,85 lần so với trẻ đủ tháng 39-40 tuần [91]. Ngoài ra, nghiên cứu của Yismaw và cộng sự (2018) ở một bệnh viện tại Tây Bắc của Ethiopia cho thấy những trẻ đẻ non đang điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực sơ sinh, nhóm trẻ có kèm vàng da thì tỉ lệ tử vong cao gấp 3,4 lần nhóm không vàng da (OR=3,39, 95%CI (1,90-6,05)) [163].

Bảng 1.1. Tần suất vàng da nặng và thay máu điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh [135]

Tần suất vàng da sơ sinh nặng/10000 sơ sinh sống, thống kê trong tổng số trẻ <24 tháng					Tần suất thay máu/10000 sơ sinh sống, thống kê trong tổng số trẻ <24 tháng				
Vùng	Số nghiên cứu	Số trẻ sống	Tần suất mắc	95%CI	Vùng	Số nghiên cứu	Số trẻ sống	Tần suất mắc	95%CI
Chung	21	9564773	9.9	2.8-35.6	Chung	16	9437479	8.4	2.7-25.7
Châu Phi	1	5256	667.8	603.4-738.5	Châu Phi	1	5256	186.5	153.2-226.8
Hoa Kỳ	8	5304539	4.4	1.8-10.5	Hoa Kỳ	6	5181411	0.38	0.21-0.67
Đông Địa Trung Hải	1	1690	165.7	114.6-238.9	Đông Địa Trung Hải	1	1690	17.8	5.7-54.9
Châu Âu	7	3212230	3.7	1.7-8.0	Châu Âu	6	3209806	0.35	0.20-0.60
Đông Nam Á	2	146386	251.3	132.0-473.2	Đông Nam Á	1	145623	107.1	102.0-112.5
Tây Thái Bình Dương	2	894672	9.4	0.1-755.9	Tây Thái Bình Dương	1	893693	0.19	0.12-0.31

Một phân tích tổng quan hệ thống thực hiện bởi Slusher và cộng sự (2017) để đánh giá tác động của tình trạng vàng da nặng trên toàn cầu. Báo cáo này đã thống kê số liệu của 416 bài báo từ năm 1990 đến 2017 và nhận thấy gánh nặng của vàng da nặng ở trẻ sơ sinh có khác nhau giữa các quốc gia, trong đó các quốc gia thu nhập thấp và trung bình bị ảnh hưởng nhiều hơn các quốc gia có thu nhập cao. Tần suất vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng ở trẻ sơ sinh và tần suất thay máu tính trên 10000 trẻ sơ sinh sống có sự khác nhau tùy theo khu vực, nhưng cao nhất là ở

Châu Phi, Đông Nam Á và Đông Địa Trung Hải. Do thiếu thông tin nên báo cáo này chưa ghi nhận được chính xác tỉ lệ tử vong do vàng da nặng. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã công bố số ca tử vong có liên quan đến vàng da, cụ thể, tỉ lệ tử vong liên quan đến vàng da là 34% ở Port Harcourt Nigeria, 15% ở Ile-Ife, 14% ở quận Kilifi của Kenya, 6,7% ở Cairo của Ai Cập và 5,5% ở Lagos của Nigeria [135].

Một số nghiên cứu khác ở trong nước và trên thế giới về tỉ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non cũng được ghi nhận trong khoảng từ 54% đến 70%. Nghiên cứu của Phạm Diệp Thùy Dương (2008) ghi nhận tỉ lệ vàng da trong 426 trẻ <37 tuần hoặc cân nặng lúc sinh <2500g là 66,7% [8]. Năm 2013, nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai ghi nhận tỉ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp của trẻ đẻ non là 319/499 trẻ chiếm tỉ lệ 63,9% [18]. Wang và cộng sự (2004) nghiên cứu trên 593 trẻ sơ sinh gần đủ tháng 35-<37 tuần và 6881 trẻ đủ tháng 37-40 tuần ghi nhận tỉ lệ vàng da ở nhóm sơ sinh gần đủ tháng là 54% cao hơn nhóm đủ tháng (37,9%) [151]. Dwarampudi và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 70 trẻ đủ tháng và đẻ non ghi nhận tỉ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đủ tháng là 52% và ở trẻ đẻ non là 70% [53].

- Tỉ lệ tổn thương thần kinh do bilirubin ở trẻ đẻ non

Vàng da nhân ở trẻ đẻ non được chẩn đoán lần đầu tiên vào năm 1950. Trước năm 1955, khi chưa có chiếu đèn và thay máu, tỉ lệ vàng da nhân ở trẻ đẻ non là 2,8% và tỉ lệ tử vong của nhóm trẻ này lên đến 73% [41].

Hiện nay, mặc dù đã có nhiều chiến lược về dự phòng, sàng lọc cũng như điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp, vàng da nhân vẫn còn xuất hiện ở trẻ đẻ non. Iskander và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 193 trẻ ≥ 34 tuần có vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng ghi nhận tỉ lệ bệnh não cấp tính do bilirubin là 30% và có 35 trẻ bị bệnh não mạn tính do bilirubin (trong đó có 13 trẻ tử vong) [69]. Mosallam và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 100 trẻ sơ sinh có nồng độ bilirubin huyết thanh máu tĩnh mạch đạt ngưỡng chiếu đèn hoặc thay máu ghi nhận 50% trẻ có tổn thương thần kinh, bao gồm 11/24 trẻ đẻ non và 39/76 trẻ đủ tháng [95]. Aynalem và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 3852 trẻ sơ sinh ở khoa hồi sức tích cực sơ sinh có 1179 trẻ vàng da tăng bilirubin gián tiếp và 0,6% trẻ bị bệnh não cấp tính do

bilirubin [35]. Nguyễn Thị Thanh và cộng sự (2007) ghi nhận tỉ lệ vàng da nhân trong 553 trẻ sơ sinh từ đẻ non đến đủ tháng là 2,5% (14/553 trường hợp) [23].

- Gánh nặng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

Một thống kê năm 2004 tại Hoa Kỳ ghi nhận chi phí hàng năm để ngăn ngừa 1 trường hợp vàng da nhân với tỉ lệ mắc bệnh hàng năm là 1:100000 trường hợp sơ sinh đủ tháng khỏe mạnh bao gồm: theo dõi chung 202,300,671 đô la Mỹ, xét nghiệm bilirubin trước khi xuất viện 112,580,535 đô la Mỹ, đo bilirubin qua da trước xuất viện 180,150,494 đô la Mỹ [138]. Theo một thống kê phân tích ở Canada, tổng chi phí cho nhóm gồm 150,000 trẻ sơ sinh ≥ 35 tuần có vàng da sơ sinh là 25,897,000 đô la Canada tương đương 173.00 đô la/1 trẻ, bao gồm chi phí trước khi ra viện, theo dõi, tái khám, nhập viện lại và điều trị vàng da nhân [161].

1.1.4. Bệnh sinh của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

1.1.4.1. Nguồn gốc và các dạng tồn tại của bilirubin trong huyết thanh

- Nguồn gốc của bilirubin

Bilirubin là sản phẩm thoái hóa của các protein chứa heme ở hệ thống liên võng nội mô, có nguồn gốc với 75% từ hemoglobin do hồng cầu vỡ và 25% còn lại từ heme tự do, từ các protein chứa heme khác ở mô (globulin cơ, các sắc tố tế bào, catalase, peroxidase). Quá trình chuyển heme thành bilirubin nhờ heme oxygenase và biliverdin reductase. Trẻ sơ sinh khỏe mạnh tạo ra 6-10 mg bilirubin/kg/ngày trong khi người trưởng thành chỉ tạo ra 3-4mg/kg/ngày [48].

- Các dạng tồn tại của bilirubin trong huyết thanh

Nhân heme từ các protein chứa heme bị oxy hóa trong các tế bào lưới nội mô thành biliverdin bởi men heme oxygenase. Phản ứng này sẽ tạo ra carbon monoxide (CO) để thải qua phổi và sắt (được tái sử dụng trong cơ thể). Sau đó, biliverdin được khử thành bilirubin gián tiếp nhờ men biliverdin reductase [48], [160]. Biliverdin được tách từ vị trí α của vòng heme, của Fe-protoporphyrin IX nên có công thức là biliverdin-IX α . Sau đó, dưới xúc tác của biliverdin reductase tạo thành bilirubin-IX α , có công thức đầy đủ là 4Z, 15Z bilirubin-IX α [12]. Các dạng tồn tại của bilirubin trong huyết tương bao gồm:

- Bilirubin acid: Sự tạo thành bilirubin acid hay sự gắn của bilirubin với ion H^+ phụ thuộc vào tình trạng toan máu hay pH máu thấp. Chính các cầu nối với ion H^+ bên trong phân tử bilirubin sẽ làm cho các nhóm ưa nước bị bão hòa nên bilirubin acid không tan trong nước mà dễ gắn lên màng tế bào, gây tổn thương màng và các thành phần trong tế bào, kể cả màng hồng cầu gây tan máu và làm tăng nồng độ bilirubin. Do đó, bilirubin acid là một loại bilirubin gây độc và gây tổn thương não do bilirubin [12].

- Bilirubin gián tiếp (bilirubin tự do, dạng anion hay dianion): có công thức là 4Z, 15Z bilirubin-IX α , đây là dạng đồng phân liên kết hydro nội phân tử (Z= zusammen, tiếng Đức có nghĩa là cùng nhau) và có điện tích âm nên dễ dàng hòa vào lớp phospholipid của màng tế bào.

- Các chất đồng phân của bilirubin gián tiếp: dưới năng lượng của đèn chiếu trong điều trị vàng da bilirubin gián tiếp dạng đồng phân 4Z, 15Z bilirubin-IX α được chuyển thành các đồng phân quang học, đồng phân cấu trúc hay oxy hóa có khả năng tan được trong nước và được bài tiết qua mật và nước tiểu mà không cần phản ứng liên hợp ở gan [136].

- Bilirubin trực tiếp hay bilirubin monoglucuronide và diglucuronide: bilirubin gián tiếp khi được liên kết với albumin huyết thanh sẽ được vận chuyển đến tế bào gan để kết hợp với acid glucuronic tạo thành bilirubin monoglucuronide. Monoglucuronide có thể được liên hợp thêm tạo thành bilirubin diglucuronide. Cả hai dạng monoglucuronide và diglucuronide đều được bài tiết vào ống mật theo gradient nồng độ [160].

1.1.4.2. Chuyển hóa bilirubin

• Chuyển hóa bilirubin huyết thanh ở thai nhi

Chuyển hóa bilirubin ở thai nhi khác với quá trình chuyển hóa bilirubin ở trẻ sơ sinh. Ở trong tử cung, gan của thai nhi hầu như chưa hoạt động. Hầu hết bilirubin gián tiếp được hình thành trong thai nhi sẽ được thải trừ qua nhau thai và đi vào gan của mẹ. Thai nhi chỉ có khả năng liên hợp được một lượng nhỏ bilirubin gián tiếp thành bilirubin trực tiếp vì lưu lượng máu đến gan ít, giảm ligandin ở gan và giảm hoạt động của men glucuronyl transferase (UGT1A1).

Ở tuần lễ thứ 12, bilirubin bắt đầu xuất hiện trong tuần hoàn của thai nhi. Nhờ liên kết với α fetoprotein, bilirubin gián tiếp của thai nhi sẽ theo dòng mạch rốn tới bánh nhau, thẩm thấu vào tuần hoàn của mẹ. Sau đó, bilirubin gián tiếp dạng tự do này sẽ gắn với albumin và di chuyển đến gan của mẹ để chuyển hóa [48]. Nồng độ bilirubin trong máu động mạch rốn cao gần gấp đôi trong tĩnh mạch rốn. Do đó, thai nhi hiếm khi vàng da, trừ trường hợp tan máu nghiêm trọng [62]. Ngoài ra, bilirubin từ thai còn được vận chuyển sang máu mẹ bằng cách khuếch tán qua màng nhau [62].

Ở tuần thai thứ 16, bắt đầu xuất hiện bilirubin gián tiếp dạng bilirubin-IX α ở trong mật. Cho tới 38 tuần thai, bilirubin-IX α vẫn là dạng đồng phân chủ yếu của thai nhi [62]. Từ tuần thứ 20 - 30 mới thấy dạng IX β glucuronide ở gan của trẻ. Nhưng chỉ có một phần rất nhỏ bilirubin được biến đổi tại gan thai nhi rồi tiết vào đường mật và xuống ruột, góp phần tạo nên màu sắc của phân su. Một phần bilirubin trực tiếp ở ruột cũng bị thủy phân bởi men β -glucuronidase và được tái hấp thu theo tuần hoàn ruột gan [48]. Theo thời gian, lượng bilirubin trong nước ối sẽ giảm dần và biến mất vào tuần thứ 36 - 37 của thai kỳ.

Tăng bilirubin trong nước ối và cuống rốn có thể gặp trong trường hợp huyết tán hoặc tắc ruột (vị trí tắc thấp hơn chỗ đổ của ống mật vào tá tràng) do nhau thai và gan của mẹ không thể đào thải hết lượng bilirubin được tạo ra quá mức. Khi đó, cuống rốn và nước ối bị nhuộm vàng do ngấm bilirubin [48]. Đây là cơ sở của xét nghiệm bilirubin máu cuống rốn để tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh.

• Chuyển hóa bilirubin ở trẻ đẻ non

- Quá trình chuyển hóa bilirubin ở trẻ sơ sinh

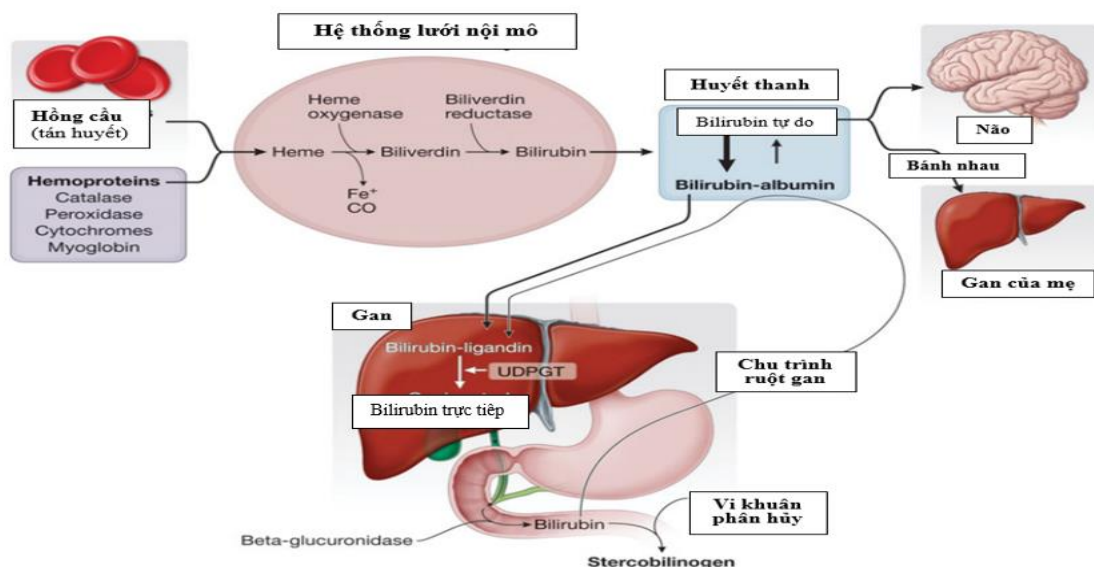
(1) Vận chuyển: Bilirubin gián tiếp là một phân tử không phân cực, không hòa tan trong nước và được gắn với albumin để vận chuyển đến gan. Bilirubin gián tiếp gắn với albumin thường không ngấm vào được hệ thống thần kinh trung ương nên thường được gọi là bilirubin không gây độc. Tuy nhiên, một số loại thuốc (như sulfonamides, ceftriaxone, aminophylline, ibuprofen...) và các acid béo tự do có thể cạnh tranh vị trí gắn của bilirubin với albumin, làm tăng độc tính của bilirubin.

(2) Hấp thụ: Bilirubin gián tiếp gắn với albumin sau khi được vận chuyển đến gan sẽ tách ra khỏi albumin, đi qua màng sinh chất của tế bào gan và được liên kết

với ligandin của tế bào chất (protein Y) để vận chuyển đến mạng lưới nội chất trơn. Phenobarbital có thể làm tăng nồng độ của ligandin.

(3) Liên hợp: Bilirubin gián tiếp được chuyển thành bilirubin trực tiếp nhờ liên kết với uridine diphosphogluconurate glucuronosyltransferase (UDPGT). Enzyme này được cảm ứng bởi phenobarbital và xúc tác cho sự hình thành bilirubin monoglucuronide. Monoglucuronide có thể được liên hợp thêm tạo thành bilirubin diglucuronide. Cả hai dạng monoglucuronide và diglucuronide đều được bài tiết vào ống mật theo gradient nồng độ.

(4) Bài tiết: Phần lớn bilirubin trực tiếp trong đường mật được bài tiết vào ống tiêu hóa và bài tiết ra phân. Bilirubin trực tiếp thường không được tái hấp thu từ ruột trừ phi được chuyển đổi lại thành bilirubin gián tiếp bởi enzyme glucuronidase. Tái hấp thu từ đường tiêu hóa và đưa trở lại gan để tái liên hợp được gọi là tuần hoàn ruột gan. Tuy nhiên, ở đoạn xa của ruột, chủ yếu là ở đại tràng, hệ vi khuẩn chí đường ruột dần hydro hóa bilirubin thành urobilinogen, urobilins và stercobilins và thải qua phân, nước tiểu. Vi khuẩn đường ruột có thể ngăn chặn tuần hoàn ruột gan bằng cách chuyển bilirubin trực tiếp thành urobilinoids – không phải là cơ chất của glucuronidase. Một số bệnh lý có thể làm tăng tuần hoàn ruột gan bao gồm giảm nuôi dưỡng bằng đường tiêu hóa, tắc ruột, tắc ruột phân su và bệnh phình đại tràng bẩm sinh [48], [160].



Hình 1.1. Sơ đồ chuyển hóa bilirubin trước và sau sinh [136]

- **Một số đặc điểm chuyển hóa bilirubin của trẻ đẻ non**

Một số đặc điểm trong chuyển hóa bilirubin ở trẻ đẻ non làm tăng nguy cơ bị vàng da tăng bilirubin gián tiếp so với trẻ đủ tháng:

- Trẻ đẻ non có nhiều nguy cơ tăng bilirubin máu hơn trẻ đủ tháng: thời gian sống của hồng cầu ngắn hơn (trung bình chỉ 30-60 ngày so với 60-80 ngày ở trẻ đủ tháng), tỉ lệ mắc các bệnh có thể gây vỡ hồng cầu cũng cao hơn trẻ đủ tháng, ví dụ: tán huyết, nhiễm khuẩn huyết... [108].

- Nồng độ albumin máu thấp hơn trẻ đủ tháng làm tăng lượng bilirubin gián tiếp dạng tự do và tăng nguy cơ nhiễm độc thần kinh.

- Giảm hấp thu ở gan do giảm số lượng ligandin hoặc do giảm liên kết giữa bilirubin gián tiếp với ligandin do sự gắn kết của ligandin với các anion khác.

- Giảm liên hợp ở gan do giảm uridine diphosphoglucuronyl transferase (UDPGT). Đa hình gen UGT1A1 tại vị trí khởi đầu Gly71Arg và TATA là một trong các yếu tố nguy cơ cao của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh. Trẻ đẻ non có hoạt động của gen UGT giảm làm giảm khả năng liên hợp bilirubin ở gan nên trẻ đẻ non thường có vàng da kéo dài với mức bilirubin gián tiếp cao hơn trẻ đủ tháng lúc 5 ngày tuổi [108], [122], [157].

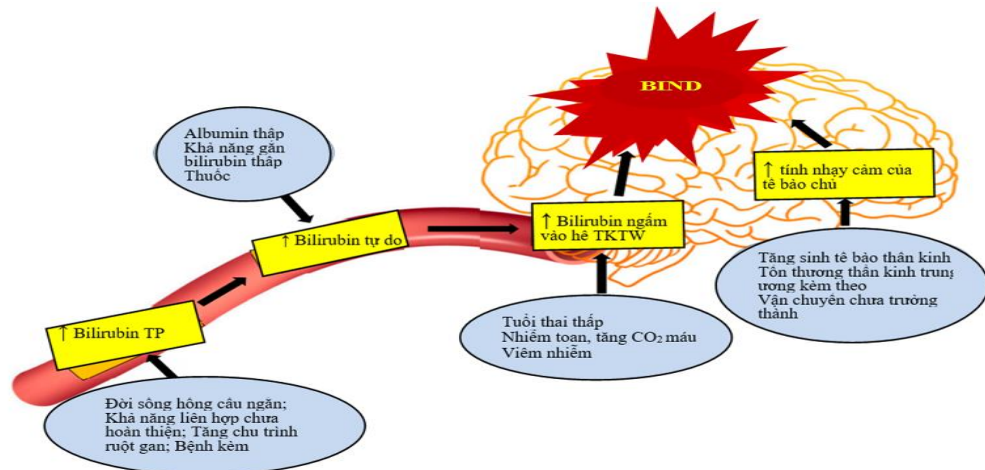
- Giảm bài tiết vào mật [38].

- Tăng chu trình ruột gan: trẻ đẻ non có chức năng tiêu hóa chưa trưởng thành và những khó khăn trong nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa góp phần làm tăng tuần hoàn ruột gan hoặc tăng tái hấp thu bilirubin từ đường tiêu hóa làm tăng bilirubin huyết thanh [37], [108], [157]. Những yếu tố khác góp phần làm tăng nồng độ bilirubin ở trẻ đẻ non là giảm số lần đi cầu và mất nước [157].

1.1.4.3. Vai trò của bilirubin trong cơ thể

• **Vai trò của bilirubin trong bệnh sinh của rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin ở trẻ đẻ non**

Trẻ đẻ non có thể bị rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin ngay cả khi nồng độ bilirubin máu tăng không đáng kể vì có sự kết hợp của nhiều yếu tố [105].



Hình 1.2. Cơ chế bệnh sinh của BIND ở trẻ đẻ non [108]

*TKTW: Thần kinh trung ương; Bilirubin TP: Bilirubin toàn phần.

BIND: Rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin ((Bilirubin-induced neurologic dysfunction – BIND)

✓ Tải lượng bilirubin huyết thanh

Thứ nhất, trẻ đẻ non có nhiều đặc điểm sinh lý góp phần làm tăng bilirubin máu nhiều hơn trẻ đủ tháng [108].

Thứ hai, giảm liên kết bilirubin-albumin. So với những trẻ đủ tháng khỏe mạnh, trẻ đẻ non và trẻ chậm tăng trưởng trong tử cung có nồng độ albumin huyết thanh cũng như khả năng liên kết với bilirubin thấp hơn. Khả năng gắn bilirubin tăng dần theo tuổi thai, ước tính tăng 1mg/dL/tuần (17,1μmol/L/tuần). Bên cạnh đó, các bệnh lý kèm theo như toan chuyển hóa, thiếu oxy máu, nhiễm trùng huyết, giảm albumin máu và hạ thân nhiệt cũng làm thay đổi khả năng gắn bilirubin. Ngoài ra, khả năng gắn bilirubin cũng bị ảnh hưởng bởi các loại thuốc có tác dụng cạnh tranh vị trí gắn của bilirubin với albumin từ trung bình đến mạnh như ibuprofen, cefazolin và ceftriaxone [40], [41], [108].

✓ Khả năng thấm của bilirubin vào hệ thần kinh trung ương

Bilirubin có thể dễ dàng ngấm vào não trong các trường hợp hàng rào mạch máu não bị tổn thương do các bệnh lý như nhiễm toan, ngạt, viêm nhiễm, viêm màng não hoặc tăng đột ngột lưu lượng máu não (bao gồm tăng CO₂ máu và co giật) [108].

Khi có cùng mức bilirubin máu, trẻ đẻ non muộn có nguy cơ bị bệnh não do bilirubin và vàng da nhân cao hơn trẻ đủ tháng do hàng rào mạch máu não chưa trưởng thành (do giảm lượng P-glycoprotein (6-GP), đây là một ATPase màng hiện diện ở hàng rào mạch máu não, có ái lực với bilirubin cao gấp 10 lần so với các chất khác, giúp bảo vệ não khỏi mức dư thừa của bilirubin), nồng độ bilirubin có gắn albumin trong tuần hoàn thấp hơn và có nguy cơ bị các bệnh kèm theo cao hơn [145].

✓ **Tính nhạy cảm của các tế bào thần kinh**

Các tế bào thần kinh của trẻ đẻ non có tính nhạy cảm cao, dễ bị vàng da nhân hơn trẻ đủ tháng vì nhiều lý do:

- Sự tăng sinh nhanh chóng các tế bào thần kinh còn chưa trưởng thành rất dễ bị tổn thương. Hơn nữa, trẻ đẻ non cũng thường có nhiều tổn thương thần kinh trung ương kèm theo, ví dụ như xuất huyết trong não thất hoặc ngạt.
- Các yếu tố như tuổi thai thấp, cân nặng lúc sinh thấp, nhiễm trùng huyết và nguy cơ mắc các bệnh nặng cao hơn là các yếu tố liên quan đến nguy cơ cao mắc vàng da nhân ở trẻ đẻ non. Oh và cộng sự (2009) nghiên cứu trên 1101 trẻ sơ sinh cân nặng cực thấp ghi nhận nhóm trẻ vàng da với lâm sàng không ổn định có tỉ lệ tử vong trước khi ra viện, tỉ lệ bệnh não do bilirubin, mất thính lực và bại não đều cao hơn nhóm có lâm sàng ổn định ($p < 0,001$) [104].
- Các biến thể di truyền của các protein vận chuyển ở tế bào nội mạc của hàng rào mạch máu não và sự cạn kiệt năng lượng có thể dẫn đến sự rối loạn cơ chế tự bảo vệ và làm tăng tính nhạy cảm của não trẻ sơ sinh đối với bilirubin [108].

• **Các vai trò có lợi của bilirubin gián tiếp**

Ở trẻ sơ sinh, khi nồng độ bilirubin gián tiếp tăng cao có thể gây nên biến chứng rối loạn chức năng thần kinh, nhưng do bản chất của bilirubin gián tiếp cũng là một chất chống oxy hóa nên vẫn mang lại một số lợi ích cho cơ thể khi tăng ở mức độ nhẹ [149].

- Tác dụng có lợi lớn nhất của bilirubin gián tiếp là khả năng chống oxy hóa. Bilirubin chiếm khoảng 10% tổng số các chất chống oxy hóa ở người trưởng thành nhưng tỉ lệ này có thể cao hơn ở trẻ sơ sinh. Chỉ cần nồng độ bilirubin gián tiếp ở mức 10nmol/l cũng có thể bảo vệ được các tế bào thần kinh nuôi cấy khỏi quá trình

oxy hóa khử của nồng độ peroxidase cao gấp 10.000 lần. Nhiều nghiên cứu ghi nhận nồng độ bilirubin gián tiếp có tương quan nghịch với một số chỉ điểm sinh học của stress oxy hóa (ví dụ như hs-CRP) và các bệnh lý khác như bệnh mạch vành, xơ vữa động mạch ngoại vi, một số bệnh ung thư, miễn dịch và thoái hóa thần kinh [149].

- Bilirubin có vai trò như tín hiệu phân tử: Khi các hồng cầu vỡ sẽ giải phóng nhân heme, sau đó được dị hóa thành biliverdin, sắt và carbon monoxide (CO) thông qua phản ứng enzyme liên quan đến phân tử O_2 , NADPH và heme oxygenase. Khi đó, biliverdin bị khử thành bilirubin nhờ enzyme biliverdin reductase. Phản ứng này có thể đảo ngược bằng các phản ứng oxy hóa giúp chuyển bilirubin thành biliverdin. Cuối cùng, uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) liên hợp với bilirubin thành dạng tan được trong nước và bài tiết qua mật [50].

- Bilirubin có vai trò tương tự bộ điều biến chọn lọc PPAR (SPPARM – Selective PPAR modulator): Bilirubin làm giảm quá trình phosphoryl hóa serine 73 (Ser73) để tăng hoạt động phiên mã của $PPAR\alpha$. Các chỗ gắn của kẽm trên DNA của $PPAR\alpha$ liên kết tại các vị trí khởi động của gen mục tiêu. Bilirubin kích hoạt vị trí khởi động của một số gen mục tiêu của $PPAR\alpha$ bao gồm yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 21 (Fgf21 - fibroblast growth factor 21) và carnitine palmitoyltransferase 1 (Cpt1) và cytochrom P450 4A (Cyp4A). WY 14.637 có tác dụng mạnh trong tạo ra cụm biệt hóa CD36 nhưng có tác dụng thấp hơn trong tạo ra chất vận chuyển glucose 4 (Glut4 – glucose transporter 4) và Fgf21. Mục tiêu chính của fenofibrate là Cpt1. Những gen này đóng vai trò đặc hiệu trong chống đái tháo đường, chống mỡ máu, chống viêm và chống tăng huyết áp [66].

- Bilirubin có vai trò trong các bệnh chuyển hóa và tim mạch: Trong tim, bilirubin làm giảm các phản ứng oxy hóa (ROS – reactive oxygen species) và tăng nồng độ nitric oxide (NO) để cải thiện lưu lượng mạch vành. Bilirubin cũng có thể hoạt động thông qua $PPAR\alpha$ để tăng cường chuyển hóa acid béo để bảo vệ tim mạch. Trong lòng mạch, bilirubin giúp làm giảm lắng đọng cholesterol và sự xâm nhập của các tế bào miễn dịch để giảm sự hình thành mảng bám. Trong gan, bilirubin và biliverdin reductase A (BRVA) phosphoryl hóa AKT để ức chế glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) để bảo vệ chức năng của $PPAR\alpha$ giúp tăng

sinh fibroblast growth factor 21 (Fgf21) và carnitine palmitotransferase (Cpt1) có tác dụng đốt cháy chất béo và chống lại tình trạng gan nhiễm mỡ. Trong các tế bào mỡ, việc tăng tạo bilirubin của BRVA kích hoạt PPAR α để giảm kích thước lipid. Ở thận, bilirubin cải thiện tốc độ lọc cầu thận, lưu lượng máu thận và tăng tổng hợp NO nhờ ức chế ROS [66].

Với những lợi ích trên, dù có nguy cơ tăng bilirubin gián tiếp trong máu cao hơn trẻ đủ tháng, nhưng cho đến hiện tại vẫn chưa có đủ bằng chứng để ủng hộ cho việc chiếu đèn dự phòng vàng da cho trẻ đẻ non [106]. Hơn nữa, mặc dù chiếu đèn là một phương pháp điều trị khá an toàn nhưng nếu lạm dụng chiếu đèn hay điều trị quá sớm, quá mức vẫn có thể dẫn đến những tác dụng không mong muốn như mất nước không nhận biết qua da, tiêu chảy, xạm da, hồng ban, hội chứng em bé da đồng, đột biến nhiễm sắc thể, giảm khả năng chống oxy hóa của bilirubin...[48], [106], [108], [137], [140]. Do đó, nhiều hiệp hội hay tổ chức trên thế giới vẫn đang cố gắng tìm được ngưỡng chỉ định chiếu đèn phù hợp cho trẻ đẻ non.

1.1.4.4. Bệnh nguyên của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

- **Các yếu tố nguy cơ của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh**

Bảng 1.2. Các yếu tố nguy cơ của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh [136].

Yếu tố nguy cơ của vàng da	Yếu tố nguy cơ của nhiễm độc thần kinh do bilirubin
Các yếu tố nguy cơ cao: - Tiền sử gia đình (anh/chị có chiếu đèn điều trị vàng da, hội chứng Gilbert, bệnh tan máu đã được xác định trong gia đình, chủng tộc Đông Á) - Đẻ non - Vàng da xuất hiện trước 24 giờ - Bất đồng nhóm máu mẹ con - Xuất huyết (bướu máu, gãy xương, bầm tím) - Bú mẹ hoàn toàn có hay không kèm theo giảm cân quá mức	Các yếu tố nguy cơ cao: - Đẻ non - Tan máu - Trẻ bệnh - Nhiễm toan (hô hấp hoặc chuyển hóa) - Nhiễm trùng - Ngạt - Giảm liên kết albumin-bilirubin, albumin chưa trưởng

- Nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh hoặc đo qua da nằm ở vùng nguy cơ cao.	thành (như ở trẻ đẻ non), các chất cạnh tranh vị trí gắn bởi thuốc hoặc các chất nội sinh
<i>Các yếu tố nguy cơ mức độ trung bình:</i> - Tiền sử gia đình và tiền sử mẹ (đứa con trước có vàng da nhưng không cần chiếu đèn, trẻ quá dưỡng do mẹ bị đái tháo đường, mẹ ≥ 25 tuổi, tuổi thai 37-38 tuần, giới nam) - Vàng da trước khi xuất viện hoặc có nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh hoặc đo qua da nằm ở vùng nguy cơ trung bình cao.	- Tăng tính thấm hàng rào mạch máu não, tăng áp lực thẩm thấu (tăng natri máu, tăng đường máu) - Ảnh hưởng tới chất vận chuyển màng, ức chế P-glycoprotein do một số loại thuốc.
<i>Các yếu tố làm giảm nguy cơ vàng da:</i> - Tuổi thai >41 tuần - Chủng tộc châu Phi - Xuất viện sau 72 giờ - Nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh hoặc đo qua da nằm ở vùng nguy cơ thấp.	

• **Nguyên nhân của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non**

Các nhóm nguyên nhân có thể dẫn đến vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh bao gồm cả trẻ đẻ non là:

- Tán huyết: những bệnh này làm tăng vỡ hồng cầu, tăng nhân heme tạo nên một lượng lớn bilirubin gián tiếp nhưng do gan chưa đủ trưởng thành để đào thải. Các nguyên nhân như: bất đồng nhóm máu mẹ con (hệ Rhesus, hệ ABO), khiếm khuyết men hồng cầu (thiếu G6PD, thiếu pyruvate kinase), khiếm khuyết màng hồng cầu (bệnh hồng cầu hình cầu di truyền, bệnh pyknocytosis ở trẻ sơ sinh...), thalassemia, do thuốc (vitamin K, sulphonamides, thuốc chống sốt rét, penicillin...) hoặc nhiễm trùng huyết.

- Xuất huyết: các ổ xuất huyết làm tăng lượng bilirubin, ví dụ: bứt rứt máu; xuất huyết nội sọ, phổi hoặc xuất huyết tiêu hóa; các u mạch máu lớn; bầm máu quá mức hoặc chấm xuất huyết.

- Đa hồng cầu: tăng số lượng hồng cầu làm tăng lượng bilirubin.
- Tăng tuần hoàn ruột gan: chậm vận chuyển qua đường tiêu hóa làm tăng lượng bilirubin, ví dụ: teo hoặc hẹp ruột, hẹp môn vị, bệnh phình đại tràng bẩm sinh, tắc ruột phân su hoặc do nút nhầy phân su.
- Khiếm khuyết khả năng liên hợp: thiếu men UDPGT bẩm sinh như hội chứng Crigler-Najjar, hội chứng Gilbert; ức chế men UDPGT do thuốc (ví dụ: novobiocin...) hoặc hội chứng Lucey-Driscoll.
- Rối loạn trao đổi chất: galactosemia, suy giáp, tyrosinosis, tăng methionin máu, mẹ bị đái tháo đường [38].
- Giảm khả năng gắn kết của bilirubin với albumin: có thể do ảnh hưởng bởi các thuốc (sulphonamides, penicillin, gentamycin...), nhiễm toan, ngạt, hạ thân nhiệt, tăng áp lực thẩm thấu hoặc hạ đường huyết [38].

Bảng 1.3. Các nguyên nhân gây vàng da tăng bilirubin gián tiếp thường gặp theo ngày tuổi ở trẻ sơ sinh [132]

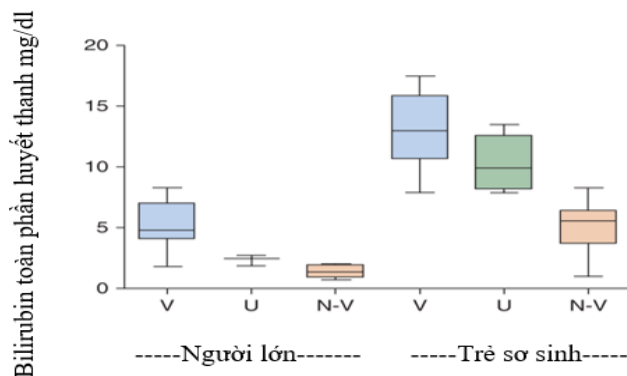
Ngày tuổi	Nguyên nhân
1	Cần nghĩ đến tán huyết, ngoại trừ trường hợp đã rõ do bệnh lý khác
2 - 5	Tán huyết, sinh lý, vàng da ở trẻ đẻ non, nhiễm khuẩn huyết, xuất huyết, đa hồng cầu, thiếu men G6PD, bệnh hồng cầu hình cầu (Spherocytosis)
5 - 10	Nhiễm khuẩn huyết, vàng da do sữa mẹ, galactosemia, suy giáp, do thuốc
10 ⁺	Nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn hệ tiết niệu

1.1.5. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

1.1.5.1. Đặc điểm lâm sàng

• Khám lâm sàng:

- Đánh giá màu sắc da: Vàng da ở trẻ đẻ non được phát hiện bằng cách quan sát da của trẻ bằng mắt thường dưới ánh sáng tự nhiên (hoặc ánh sáng của bóng đèn có tính chất tương tự) hoặc ấn nhẹ da 2 giây, sau đó quan sát màu sắc da và mô dưới da dưới vùng vừa ấn. Ở trẻ sơ sinh, đa số có thể phát hiện vàng da trên lâm sàng khi nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh $> 5\text{mg/dl}$. Nhưng khả năng phát hiện vàng da còn tùy thuộc vào kinh nghiệm của người quan sát và điều kiện ánh sáng [136].



Hình 1.3. Mức bilirubin huyết thanh để có thể quan sát được vàng da bằng mắt thường ở người lớn và trẻ sơ sinh [136]

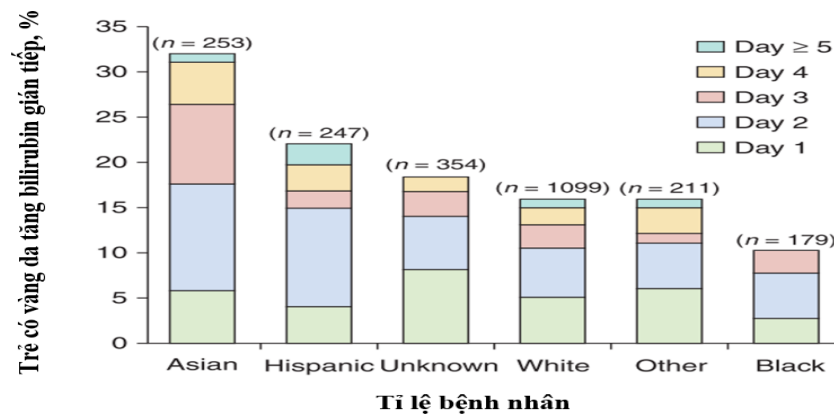
*Ghi chú: V-Visible: nhìn thấy được; U-Uncertain: không chắc chắn; N-V: Not visible: không nhìn thấy được.

• **Thời điểm xuất hiện vàng da trên lâm sàng**

Tiến triển của vàng da tăng bilirubin gián tiếp thường theo trục dọc cơ thể. Vàng da thường xuất hiện đầu tiên ở mặt, lan xuống bụng rồi đến bàn tay, bàn chân. Khi trẻ vàng da đến lòng bàn tay bàn chân thường liên quan với nồng độ bilirubin huyết thanh tăng cao [136]. Trên lâm sàng thường sử dụng bảng phân loại vùng vàng da theo Kramer để thuận tiện cho theo dõi và đánh giá tiến triển cũng như mức độ nặng của bệnh. Tuy nhiên, ước tính nồng độ bilirubin máu bằng mắt thường không đáng tin cậy và có thể bị sai, đặc biệt ở những trẻ sơ sinh có màu da sẫm hoặc ở trẻ đa hồng cầu [60].

Bảng 1.4. Phân vùng vàng da theo Kramer [79]

Vùng	Vị trí vàng da	Giá trị bilirubin mg/dl	
1	Mặt, cổ	4 – 8	
2	Thân trên rốn	5 – 12	
3	Thân dưới rốn	8 – 16	
4	Cánh tay và cẳng chân	11 – 18	
5	Bàn tay và bàn chân	> 15	



Hình 1.4. Tỉ lệ tăng bilirubin huyết thanh ở trẻ sơ sinh theo ngày tuổi của trẻ và chủng tộc của mẹ [136].

Trong điều kiện bình thường, nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn thường ở vào khoảng 1-3 mg/dl và tăng lên từ từ với tốc độ thấp hơn 5 mg/dl/24 giờ. Do đó, vàng da thường được nhìn thấy rõ vào ngày 2 đến ngày 3 sau sinh và đạt đỉnh điểm vào ngày thứ 3 sau sinh đối với trẻ đủ tháng. Tuy nhiên, ở trẻ đẻ non, thời điểm xuất hiện vàng da có thể xuất hiện sớm hơn trẻ đủ tháng hoặc tương tự như trẻ đủ tháng, nồng độ bilirubin trong máu đạt đỉnh điểm vào ngày thứ 5 hoặc ngày thứ 6 sau sinh và có thể kéo dài đến 14 ngày [115]. Bên cạnh đó, thời điểm xuất hiện vàng da còn tùy thuộc vào chủng tộc của mẹ [136].

• Phân loại vàng da ở trẻ sơ sinh

- Đánh giá lâm sàng về mức độ nặng của vàng da

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2010), có một cách đơn giản để ước tính mức độ nặng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp là quan sát trẻ đã vàng da đến vị trí nào trên cơ thể và thời điểm đó là ngày tuổi thứ bao nhiêu của trẻ. Theo đó, nếu trẻ có tình trạng vàng da nặng trên lâm sàng sẽ bắt đầu chiếu đèn điều trị ngay mà không cần đợi kết quả xét nghiệm bilirubin huyết thanh [156].

Bảng 1.5. Đánh giá lâm sàng về mức độ nặng của vàng da (WHO 2010) [156]

Tuổi	Vị trí vàng da	Phân loại
Ngày 1	Bất kỳ ở đâu	Nặng
Ngày 2	Cánh tay và cẳng chân	
Ngày 3 trở đi	Bàn tay và bàn chân	

- Phân biệt vàng da do tăng bilirubin gián tiếp hay bilirubin trực tiếp

Bảng 1.6. Phân biệt vàng da tăng bilirubin gián tiếp – tăng bilirubin trực tiếp dựa vào lâm sàng [156]

Đặc điểm	Tăng bilirubin gián tiếp	Tăng bilirubin trực tiếp
Thời điểm xuất hiện	Sớm trong tuần đầu	Muộn, thường sau 2 tuần
Màu sắc vàng da	Sáng, tươi, vàng nghệ	Xạm, không tươi, vàng chanh
Nước tiểu vàng đậm	Không	Có
Màu phân	Vàng bình thường	Nhạt màu
Gan, lách	Có thể to	To, chắc

* Phân biệt này trên lâm sàng giúp bác sĩ định hướng một số nguyên nhân của vàng da và chỉ định xét nghiệm phù hợp ngay khi khám. Nếu xác định vàng da tăng bilirubin trực tiếp nên tìm các nguyên nhân như vàng da do tắc mật, teo đường mật bẩm sinh hay viêm gan, suy gan do nhiễm khuẩn, virus hoặc trong một số bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh...[60].

- Phân biệt vàng da sinh lý hay bệnh lý

Bảng 1.7. Phân biệt vàng da sinh lý – bệnh lý [156]

Đặc điểm	Vàng da sinh lý	Vàng da bệnh lý
Thời điểm xuất hiện vàng da	Sau 24 giờ tuổi (thường sau 36 giờ tuổi)	Sớm vào ngày đầu sau sinh.
Mức độ vàng da	Vàng từ vùng 1-3 theo thang điểm Kramer, nồng độ bilirubin cao nhất khoảng 12 mg/dl (#205 $\mu\text{mol/l}$)	Vàng da rõ ở lòng bàn tay và lòng bàn chân.
Nồng độ bilirubin máu	Tăng chậm. Đỉnh thường khoảng ngày thứ 3-4 ở trẻ đủ tháng và ngày thứ 5-7 ở trẻ đẻ non	Tăng nhanh (bilirubin trong máu tăng $>5\text{mg/dl/ngày} = >85,5\mu\text{mol/l/ngày}$)
Thời gian kéo dài vàng da	Thường dưới 10 ngày (giảm dần và hết vàng da trước 14 ngày ở trẻ đủ tháng và dưới 21 ngày ở trẻ đẻ non)	>14 ngày (ở trẻ đủ tháng). >21 ngày (ở trẻ đẻ non).

Đặc điểm	Vàng da sinh lý	Vàng da bệnh lý
Bilirubin trực tiếp trong máu	Không tăng	>2mg/dl (34 μ mol/l) hoặc >20% lượng bilirubin toàn phần
Các dấu hiệu bệnh lý	Tổng trạng tốt	Có các dấu hiệu bệnh lý (giảm trương lực cơ, kém linh hoạt, bỏ bú hay bú kém, co giật, rối loạn thân nhiệt, khóc thét), gan lớn và/hoặc lách lớn, phân bạc màu hoặc nước tiểu đậm màu

• Biểu chứng rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin ở trẻ đẻ non

- Đặc điểm tổn thương thần kinh

Thông thường, mức độ lắng đọng của bilirubin có liên quan mật thiết với mức độ tổn thương thần kinh, nhưng mối liên quan này thường không đồng nhất, đặc biệt là ở trẻ đẻ non. Trong vàng da nhân ở trẻ đủ tháng, sắc tố bilirubin thường ngấm vào vùng cầu nhát, nhân dưới đồi, hồi hải mã, chất đen và các nhân thần kinh sọ não. Tuy nhiên, ở trẻ đẻ non, vùng bị tẩm nhuận bilirubin lan tỏa hơn, không chỉ khu trú ở các vùng đặc trưng như trong vàng da nhân ở trẻ đủ tháng [108].

- Đặc điểm lâm sàng của bệnh não cấp tính do bilirubin ở trẻ đẻ non

Biểu hiện lâm sàng của bệnh não cấp tính do bilirubin ở trẻ đẻ non thường khó phát hiện và có thể xảy ra ở nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh thấp hơn so với trẻ đủ tháng. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh não cấp do bilirubin ở trẻ đẻ non bao gồm: li bì, giảm cử động, ngưng thở, nhịp tim nhanh và tăng huyết áp, kích thích, co giật, nhìn sững, giảm trương lực cơ, co giật nhãn cầu và hạ natri máu (có thể do sự tiết bất thường của hóc môn chống bài niệu) [40], [108]. Ngoài ra, các triệu chứng khác như cơn ngưng thở cần phải thông khí áp lực dương và tình trạng lâm sàng không ổn định cũng có thể là triệu chứng của bệnh não cấp tính do bilirubin [108].

Bên cạnh đó, ở trẻ đẻ non <34 tuần thường ít thấy các triệu chứng kinh điển khác của bệnh não cấp do bilirubin như ở trẻ đủ tháng hoặc sơ sinh đẻ non muộn bao gồm: khóc thét, uốn người, cơn vận xoắn và co giật [40], [108]. Ở những trẻ sơ

sinh rất nhẹ cân và cực nhẹ cân, các triệu chứng tiến triển của bệnh có thể bị che lấp bởi triệu chứng của các bệnh nặng khác [40].

Tỉ lệ tử vong ở giai đoạn bệnh não cấp tính do bilirubin chiếm khoảng 7% (ở trẻ sơ đẻ non muộn và đủ tháng), nguyên nhân thường do suy hô hấp, hôn mê tiến triển hoặc trạng thái động kinh [41].

- Đặc điểm lâm sàng của bệnh não mạn tính do bilirubin ở trẻ đẻ non

Bệnh não mạn tính do bilirubin có biểu hiện lâm sàng với nhiều mức độ khác nhau. Chẩn đoán chủ yếu dựa vào biểu hiện loạn trương lực cơ, bại não thể co cứng, nhìn ngược, giảm hoặc mất thính lực. Tuy nhiên, cũng có những trường hợp rất khó chẩn đoán vì biểu hiện lâm sàng muộn và không đặc hiệu như: vụng về hơn, mất phối hợp giữa vận động thô và vận động tinh tế, run nhẹ, phản xạ ngoại tháp quá mức hay có bất thường về thính lực cũng như các vấn đề về hành vi [41].

1.1.5.2. Chỉ định cận lâm sàng

Trên lâm sàng, biểu hiện vàng da của trẻ đẻ non có thể xuất hiện muộn mặc dù nồng độ bilirubin trong huyết thanh đã tăng [41], [140]. Do đó, để quyết định điều trị cũng như theo dõi diễn tiến vàng da và đáp ứng điều trị của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non cần dựa vào nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh. Nếu trẻ xuất hiện vàng da sớm trước 24 giờ, cần được xem là một cấp cứu y khoa. Trong trường hợp trẻ chưa có vàng da trên lâm sàng, xét nghiệm bilirubin toàn phần trong khoảng thời gian từ 24 đến 48 giờ sau sinh có thể dự đoán được nguy cơ tiến triển vàng da nặng và nhu cầu điều trị bằng chiếu đèn [41], [74].

- Khi trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp, xét nghiệm bilirubin huyết thanh máu tĩnh mạch được chỉ định ở nhiều thời điểm:

+ Đánh giá tình trạng vàng da ít nhất mỗi 12 giờ cho đến khi xuất viện. Chỉ định xét nghiệm bilirubin tĩnh mạch sớm nhất có thể nếu trẻ có vàng da <24 giờ.

+ Nên định lượng bilirubin tĩnh mạch hoặc đo nồng độ bilirubin qua da ở khoảng từ 24-48 giờ sau sinh hoặc trước khi nhập viện tùy thuộc thời điểm nào đến sớm hơn [74].

+ Nếu trẻ có mức bilirubin toàn phần huyết thanh gần với ngưỡng thay máu, sẽ xét nghiệm lại bilirubin máu sau chiếu đèn 3 – 6 giờ.

+ Có khoảng 10% trẻ có phản ứng dội làm tăng bilirubin máu trở lại sau khi ngưng chiếu đèn 12 – 24 giờ tùy thuộc yếu tố nguy cơ của trẻ. Vì vậy, nên xét nghiệm lại bilirubin toàn phần huyết thanh trong khoảng 12-24 giờ sau khi ngừng chiếu đèn: *Nếu bilirubin toàn phần huyết thanh không tăng hoặc giảm, chỉ lặp lại xét nghiệm bilirubin máu khi lâm sàng có vàng da trở lại. *Nếu bilirubin toàn phần huyết thanh có xu hướng tăng thì lặp lại xét nghiệm lần nữa sau 24 giờ. *Nếu bilirubin toàn phần huyết thanh đã tăng trên ngưỡng điều trị thì bắt đầu chiếu đèn lại [140].

- Các chỉ định xét nghiệm khác tùy thuộc vào mức độ đáp ứng với chiếu đèn, các yếu tố nguy cơ và tốc độ gia tăng bilirubin: tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (đánh giá mức Hct, Hb; huyết đồ để tìm các dấu hiệu của tan máu, hồng cầu hình cầu...), điện giải đồ (để đánh giá tình trạng mất nước và tăng kali máu), phân loại nhóm máu, phản ứng máu chéo (nếu trẻ cần thay máu), test Coombs trực tiếp, albumin huyết thanh và đo khí máu (để xác định nguy cơ của tổn thương thần kinh). Nhóm máu của mẹ: xem có khả năng bất đồng nhóm máu mẹ con hay không và test Coombs gián tiếp [108], [140].

- Nếu trẻ đẻ non có vàng da kéo dài > 21 ngày hoặc có các bệnh lý kèm theo, chỉ định xét nghiệm tùy vào triệu chứng hiện có trên bệnh nhân: công thức máu để đánh giá thiếu máu và nhiễm trùng, TSH, FT4, cấy máu; soi, cấy nước tiểu, định lượng G6PD (ở những đối tượng có nguy cơ: những trẻ có nguồn gốc Địa Trung Hải, Châu Phi hoặc Châu Á) và sàng lọc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh [108].

1.1.6. Dự phòng và điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

1.1.6.1. Dự phòng vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

Để dự phòng vàng da tăng bilirubin gián tiếp cho trẻ đẻ non, cần lưu ý những vấn đề sau:

- Phòng ngừa vàng da tăng bilirubin gián tiếp do bất đồng nhóm máu mẹ-con: trong thời kỳ mang thai, cần phát hiện và điều trị cho những sản phụ có nguy cơ hình thành kháng thể kháng hồng cầu con.

- Nếu trong thai kỳ bà mẹ có sàng lọc kháng thể kháng hồng cầu dương tính hoặc chưa được sàng lọc, nên chỉ định xét nghiệm test Coombs trực tiếp và phân loại nhóm máu cho trẻ ngay sau sinh bằng máu cuống rốn hoặc máu ngoại vi [74].

- Nên khởi động nuôi dưỡng qua đường tiêu hóa sớm để làm giảm nguy cơ tăng bilirubin máu do tăng chu trình ruột gan và giảm tải lượng bilirubin trong

những tuần đầu sau sinh.

- Khi trẻ bị mất nước và giảm thể tích máu sẽ góp phần làm tăng lượng bilirubin máu. Vì vậy, cần theo dõi lâm sàng và tính toán cân bằng dịch cho trẻ để tránh tình trạng mất nước hay giảm thể tích máu ở trẻ.

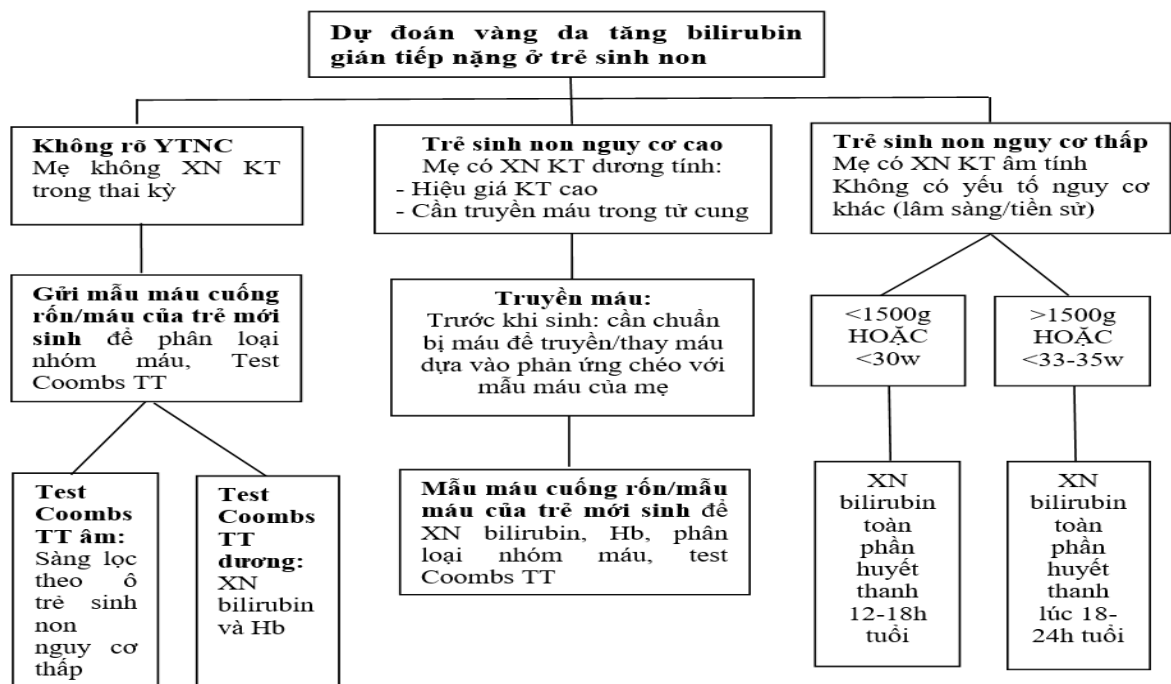
- Không khuyến cáo ngưng dùng sữa mẹ trong khi chiếu đèn tích cực [102], [106].

- Xác định những trẻ sơ sinh có nguy cơ cao như bị tan máu, nhiễm trùng huyết, albumin máu giảm... và điều trị các bệnh lý đi kèm [41].

- Mặc dù trẻ đẻ non có nguy cơ tăng bilirubin máu cao hơn trẻ đủ tháng, nhưng cho đến hiện tại vẫn chưa có đủ bằng chứng để ủng hộ cho việc chiếu đèn dự phòng vàng da cho trẻ đẻ non [106].

1.1.6.2. Sàng lọc tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

Các bước tiếp cận để sàng lọc tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non được mô tả như hình dưới đây [108].



Hình 1.5. Sơ đồ sàng lọc ban đầu của vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng ở trẻ đẻ non [108]

*XN: Xét nghiệm, KT: Kháng thể, TT: trực tiếp. *Nếu trẻ có nhiều yếu tố nguy cơ, có thể chỉ định xét nghiệm sớm hơn tùy thuộc vào lâm sàng của trẻ.

Thời điểm xét nghiệm nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh để sàng lọc ban đầu cần dựa vào các yếu tố nguy cơ trong tiền sử, lâm sàng và các kết quả của xét nghiệm sàng lọc kháng thể hồng cầu của mẹ trước sinh. Những yếu tố nguy cơ trên lâm sàng bao gồm tiền sử trước sinh (tiền sử mẹ và gia đình), các yếu tố nguy cơ nhiễm độc thần kinh (cân nặng thấp <1000g, tuổi thai lúc sinh thấp, tổn thương não kèm theo (ngạt/nhiễm khuẩn/viêm), albumin huyết thanh thấp <2.5 g/dL (<25 g/L), nhiễm toan (pH<7.15 kéo dài hơn 1 giờ), hạ thân nhiệt (>4 giờ), nhiễm khuẩn huyết, tình trạng lâm sàng diễn tiến nặng hơn), lượng dịch và tình trạng mất nước, mảng bầm tím, bứt máu, lách lớn, bất cứ dấu hiệu nào của bệnh não (bao gồm cả các dấu hiệu tinh tế, khó phát hiện) và có bệnh lý kèm theo hoặc có biểu hiện suy hô hấp hay tuần hoàn [108].

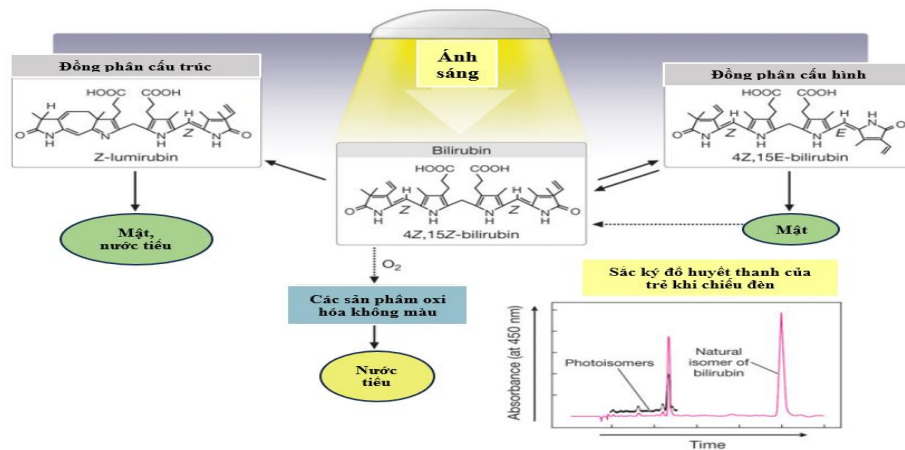
Hiện nay, sàng lọc thường quy tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non bằng máy đo nồng độ bilirubin qua da cũng được khuyến khích nhưng chưa được đưa vào khuyến cáo vì chưa đủ bằng chứng để ủng hộ tính chính xác và độ tin cậy của phương pháp này đối với vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non [108].

1.1.6.3. Điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

Điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non bao gồm chiếu đèn, thay máu và các phương thức điều trị khác. Tuy nhiên, người ta vẫn chưa xác định được tuổi thai đủ để trưởng thành hàng rào mạch máu não ở trẻ đẻ non. Đó là lý do vì sao tất cả trẻ đẻ non đều là đối tượng nguy cơ cao của biến chứng vàng da nhân. Hơn nữa, một số trường hợp trẻ đẻ non bị vàng da nhân ngay cả khi nồng độ bilirubin máu thấp nên việc xác định được ngưỡng bilirubin nào là an toàn cho trẻ đẻ non gặp rất nhiều khó khăn [108].

• Chiếu đèn

Chiếu đèn là phương pháp sử dụng ánh sáng trắng hoặc ánh sáng xanh có bước sóng từ 460 – 490 nm để chiếu vào da của trẻ sơ sinh, ánh sáng sẽ đi qua da, đến lớp mỡ dưới da và chuyển bilirubin gián tiếp từ dạng không tan trong nước thành dạng tan được trong nước và đào thải qua phân hoặc nước tiểu [60].



Hình 1.6. Bilirubin gián tiếp thay đổi cấu hình dưới tác dụng của chiếu đèn [136]

Chiếu đèn là một phương pháp điều trị vàng da rất phổ biến, không xâm nhập, dễ thực hiện và giá thành rẻ. Chỉ định chiếu đèn đúng lúc và đúng chỉ định sẽ góp phần làm giảm nguy cơ bị biến chứng vàng da nhân và giảm nhu cầu phải thay máu cho trẻ. Mặc dù chiếu đèn là một phương pháp điều trị khá an toàn nhưng nếu lạm dụng chiếu đèn hay điều trị quá sớm, quá mức vẫn có thể dẫn đến những tác dụng không mong muốn [108], [140]. Các tác dụng phụ có thể gặp khi chiếu đèn cho trẻ đẻ non như mất nước không nhận biết, tiêu chảy, hạ canxi máu, xạm da, hồng ban, hội chứng em bé da đồng, làm tăng thời gian tách riêng mẹ và con (do đó, chỉ nên chiếu đèn khi đúng chỉ định và cần giải thích đầy đủ cho mẹ của trẻ), đột biến nhiễm sắc thể [48]...Ngoài ra, chiếu đèn quá sớm và quá tích cực có thể gây ra các tổn thương oxy quang hóa cho tế bào và có thể dẫn đến một số bệnh lý về sau [140] và làm tăng nguy cơ tử vong ở trẻ sơ sinh cực nhẹ cân [137]. Chiếu đèn thời kỳ sơ sinh có thể dẫn đến làm tăng nhẹ nguy cơ bị động kinh ở trẻ em. Vì vậy, không nên chiếu đèn dự phòng mà nên chỉ định chiếu đèn khi bilirubin toàn phần đạt hoặc vượt ngưỡng chiếu theo hướng dẫn điều trị [74].

Để cân bằng giữa lợi ích của chiếu đèn và những bất lợi có thể xảy ra, nhiều Hiệp hội và tổ chức y tế đã ban hành các hướng dẫn điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp cho trẻ đẻ non. Tuy nhiên, các hướng dẫn này vẫn dựa trên các đồng thuận ở quy mô quốc gia, vùng lãnh thổ và vẫn còn chưa thống nhất ngưỡng bilirubin máu trong chỉ định điều trị cho trẻ. Các hướng dẫn điều trị được biết đến và sử dụng nhiều có thể kể đến như hướng dẫn điều trị chiếu đèn và thay máu trong vàng da

tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh của AAP (American Academy of Pediatrics - Hội Nhi khoa Hoa Kỳ) cập nhật năm 2022 dành cho trẻ ≥ 35 tuần [74], hướng dẫn điều trị của Maisels (Hoa Kỳ) và cộng sự năm 2012 dành cho trẻ < 35 tuần [86], NICE (National Institute of Health and Care Excellence – Viện Y tế và Chất lượng điều trị Vương quốc Anh) năm 2010 cập nhật năm 2016 [102], Tổ chức Y tế Thế giới (WHO – World Health Organization) 2013 [154], Pillai (Canada) và cộng sự năm 2020 dành cho trẻ < 35 tuần [108].

Tại Việt Nam, hướng dẫn điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp cho trẻ đẻ non cũng áp dụng theo một trong các hướng dẫn kể trên. Tuy nhiên, tùy thuộc vào quy định và lựa chọn của mỗi bệnh viện, phác đồ áp dụng có thể theo WHO, AAP hay NICE...

• Thay máu

Thay máu trong điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh là thủ thuật loại bỏ một phần bilirubin trong máu khi nồng độ bilirubin trong huyết thanh máu tĩnh mạch đạt hoặc vượt ngưỡng nguy cơ nhiễm độc thần kinh. Đồng thời loại bớt hồng cầu vỡ và kháng thể lưu hành trong máu trong một số trường hợp vàng da do tan máu vì bất đồng nhóm máu mẹ con [60].

Mục đích của thay máu là làm giảm nhanh chóng lượng bilirubin trong cơ thể của trẻ để ngăn ngừa nguy cơ tổn thương thần kinh. Thay máu được thực hiện khi nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch của trẻ sơ sinh vượt ngưỡng thay máu và vẫn tiếp tục tăng mặc dù đã chiếu đèn tích cực trong 4 đến 6 giờ hoặc khi trẻ có kèm theo bất kỳ triệu chứng nào của bệnh não cấp tính do bilirubin. Trong quá trình thay máu, vẫn nên tiếp tục duy trì chiếu đèn tích cực cho trẻ [108].

• Các phương thức điều trị khác

- Intravenous immunoglobulin (IVIG): các thử nghiệm gần đây chưa chứng minh được lợi ích của IVIG trong trường hợp tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con. Cũng có lo ngại IVIG có thể làm tăng tan máu ở những trẻ sơ sinh có bệnh lý này. Do đó, IVIG chưa được khuyến cáo sử dụng thường quy trong trường hợp vàng da do tan máu ở trẻ sơ đẻ non mà chỉ cân nhắc sử dụng trong những trường hợp đặc biệt [108].

- Truyền albumin: chưa đủ bằng chứng để chỉ định truyền albumin thường quy cho trẻ đẻ non bị vàng da tăng bilirubin gián tiếp, chỉ truyền trong một số trường hợp có chỉ định cụ thể. Vì truyền albumin thường quy, đôi khi, có thể gây hại cho trẻ vì quá tải dịch, làm cho tình trạng của tim mạch, hô hấp trở nên xấu hơn [108].

- Phenobarbital: có thể đẩy nhanh quá trình bài tiết bilirubin bằng cách tăng độ thanh thải của gan. Tuy nhiên, thuốc này không có tác dụng ở trẻ <32 tuần thai và cũng không có tác dụng khi trẻ <12 giờ tuổi. Các tác dụng phụ của thuốc bao gồm an thần, nguy cơ xuất huyết, có thể gây nghiện, tác dụng khởi đầu chậm (thường vài ngày) và thời gian tác dụng kéo dài 1-2 tuần sau khi ngừng thuốc. Do đó, phenobarbital không được khuyến cáo trong phòng ngừa và điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh [41], [108].

- Các loại thuốc khác như: metalloporphyrins, agar và L-aspartic không được phê duyệt cho trẻ đẻ non và cần thử nghiệm thêm [56], [108].

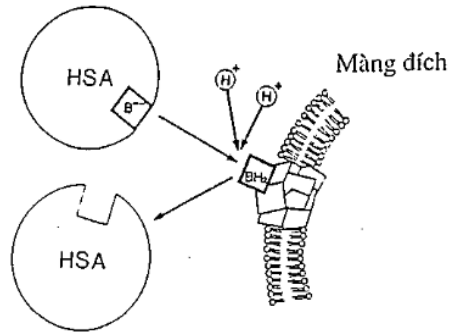
1.2. CƠ SỞ KHOA HỌC CỦA CÁC NGHIÊN CỨU VỀ NỒNG ĐỘ BILIRUBIN VÀ TỈ SỐ BILIRUBIN TOÀN PHẦN/ALBUMIN MÁU CUỐNG RÓN

1.2.1. Vai trò của bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin trong cơ chế bệnh sinh của rối loạn chức năng thần kinh do bilirubin ở trẻ sơ sinh

1.2.1.1. Khả năng gây độc thần kinh của bilirubin

Cơ chế bệnh sinh của tổn thương thần kinh do bilirubin bao gồm rất nhiều yếu tố, là sự tương tác giữa nồng độ bilirubin gián tiếp, bilirubin gián tiếp dạng tự do, bilirubin gián tiếp gắn với albumin và loại bilirubin có thể ngấm qua được hàng rào mạch máu não [95]. Hai dạng bilirubin gián tiếp gây độc tế bào thần kinh là bilirubin dạng acid và bilirubin tự do dạng anion. Theo thuyết bilirubin tự do, bilirubin anion (B^-) hay bilirubin tự do dễ dàng hòa vào lớp phospholipid của màng tế bào nhờ lực hút tĩnh điện và đi xuyên qua màng kết hợp với ion H^+ trong nguyên sinh chất của tế bào rồi tạo thành bilirubin acid [1].

Giả thuyết thứ hai về khả năng gây độc của bilirubin là do bilirubin acid có thể tách ra khỏi liên kết bilirubin-albumin trong môi trường acid để gắn lên màng tế bào thần kinh theo sơ đồ sau:



Hình 1.7. Sơ đồ về mối liên quan giữa nồng độ bilirubin, albumin huyết thanh và pH máu trong cơ chế bệnh sinh của tổn thương tế bào thần kinh do bilirubin [1]

**HAS-Human albumin serum: albumin huyết thanh người*

BH₂: Bilirubin acid

Giả thuyết thứ hai này cũng có thể giải thích dựa vào phương trình sau:

(bilirubin anion)-Albumin + 2H⁺ ⇌ (bilirubin acid-BH₂) + (albumin) [1]. Theo phương trình này, khi nồng độ bilirubin huyết thanh tăng cao, nồng độ albumin huyết thanh giảm hay nồng độ H⁺ cao (toan máu) sẽ ảnh hưởng tới độ bão hòa cũng như gắn kết của bilirubin với albumin, dẫn đến sự tạo thành bilirubin acid.

Ngoài ra, theo Brodersen (1990) chỉ số nhiễm độc của bilirubin (I - Index bilirubin toxicity) có thể tính bằng công thức sau: **I = logB/p - 2pH + 15,5**

(B: Nồng độ bilirubin ở dạng liên kết với albumin, p: Nồng độ albumin dự trữ).

Nếu I > 0 tương ứng với nồng độ bilirubin đã cao hơn ngưỡng hòa tan và lượng bilirubin trong huyết thanh có xu hướng chuyển thành dạng bilirubin acid, lắng đọng vào tổ chức. Nếu I < 0 có nghĩa là nồng độ bilirubin còn thấp, vẫn có thể hòa tan được nên đi từ tổ chức vào lòng mạch. Theo công thức trên, có thể hiểu đơn giản là khi pH cao thì vẫn còn tiếp tục hòa tan được thêm một lượng lớn bilirubin, ngược lại khi pH càng thấp (toan máu) thì lượng bilirubin được hòa tan càng thấp và lượng bilirubin gây độc càng cao [43].

1.2.1.2. Vai trò của tỉ bilirubin/albumin huyết thanh trong bệnh sinh của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

• Nguồn gốc của albumin huyết thanh thai nhi

Albumin là một trong những thành phần protein phong phú nhất trong huyết thanh, chiếm khoảng 50-60% protein huyết thanh và 3% tổng lượng protein của

toàn cơ thể [125]. Tất cả các protein của họ albumin hòa tan trong nước và là một phân tử rất linh hoạt, có khả năng liên kết và vận chuyển nhiều loại chất nội sinh và ngoại sinh, ví dụ như acid béo, hóc môn, bilirubin, acid mật, các ion kim loại, một số loại thuốc...[141], [162]. Ở trẻ sơ sinh, một trong những đặc tính quan trọng của albumin là có ái lực liên kết cao với bilirubin. Trong điều kiện sinh lý, mỗi gram albumin huyết thanh liên kết với 8,2mg bilirubin góp phần làm giảm bilirubin gián tiếp ở dạng tự do nên giảm nguy cơ nhiễm độc thần kinh do bilirubin [125].

Ở vào khoảng tháng thứ 3 đến tháng thứ 4 của thai kỳ, gan của thai nhi đã có khả năng tự tổng hợp protein huyết thanh nội sinh [51]. Tất cả albumin huyết thanh của thai nhi đều được tổng hợp tại gan của thai nhi mà không phải từ mẹ truyền sang [124]. Có nhiều bằng chứng để chứng minh cho kết luận này, bao gồm:

- Sau khi tiêm tĩnh mạch albumin có gắn phóng xạ cho phụ nữ mang thai, chỉ có một lượng albumin dạng vết được tìm thấy trong máu cuống rốn [81].

- Nồng độ albumin huyết thanh của thai nhi lúc sinh thường cao hơn trong huyết thanh của mẹ, điều này cho thấy không có sự vận chuyển thụ động albumin giữa mẹ và thai nhi [103].

- Nhiều bà mẹ mang thai có albumin huyết thanh thấp ở nhiều mức độ khác nhau từ nhẹ tới nặng nhưng nồng độ albumin huyết thanh của thai nhi vẫn ở trong giới hạn bình thường [134].

- Có sự tương đồng về nồng độ của các acid amin và albumin huyết thanh thai nhi ở động mạch rốn và tĩnh mạch rốn, điều này càng chứng tỏ không có sự vận chuyển albumin giữa mẹ và thai nhi [146].

Nồng độ albumin huyết thanh của thai nhi thay đổi theo từng giai đoạn trong thai kỳ, vào cuối quý một, nồng độ albumin huyết thanh của thai nhi đạt khoảng 30% so với nồng độ albumin trong huyết thanh của mẹ, sau đó sẽ tăng dần tới gần nồng độ albumin trong máu mẹ vào quý thứ ba [125]. Trong khi đó, nồng độ albumin huyết thanh của mẹ bắt đầu giảm dần từ lúc mang thai đến quý thứ hai do sự hấp thu của nhau thai, giáng hóa và giải phóng acid amin tự do vận chuyển tới thai nhi. Sau đó, nồng độ albumin huyết thanh trong máu mẹ sẽ tăng dần cho đến lúc sinh do bù trừ nhưng vẫn thấp hơn albumin huyết thanh con khoảng 15% [84], [146].

Bảng 1.8. Nồng độ albumin huyết thanh ở trẻ sơ sinh [7]

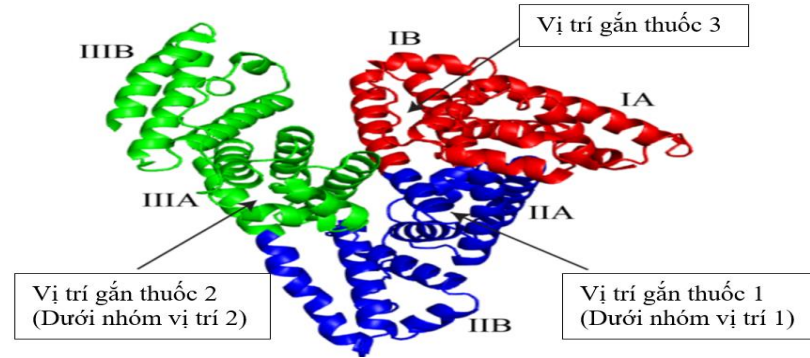
Tuổi thai (tuần)	Nồng độ albumin huyết thanh (dao động 95%CI) g/dl	Tuổi thai (tuần)	Nồng độ albumin huyết thanh (dao động 95%CI) g/dl
27	1,18 – 3,06	35	0,53 – 3,87
28	1,09 – 2, 87	36	1,15 – 3,87
29	1,20 – 2,74	37	1,96 – 3,44
30	1,21 – 2,75	38	1,50 – 4,10
31	1,63 – 2,75	39	1,89 – 4,15
32	1,08 – 3,20	40	2,07 – 4,05
33	1,38 – 3,14	41	2,04 – 3,90
34	1,44 – 3,34	42	2,08 – 3,90

Như vậy, albumin huyết thanh của thai nhi do chính thai nhi tự tổng hợp nên và sau khi ra đời, nồng độ albumin huyết thanh máu cuống rốn chính là nồng độ albumin huyết thanh của trẻ ngay sau sinh.

• Vai trò của albumin huyết thanh trong sinh lý bệnh của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

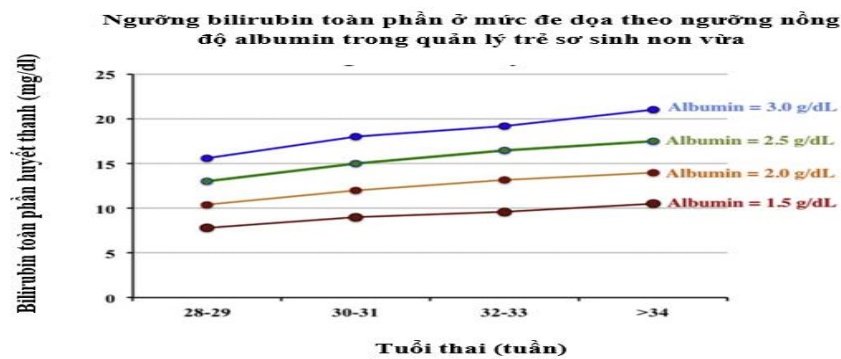
Trẻ đẻ non và trẻ chậm tăng trưởng trong tử cung có nồng độ albumin huyết thanh cũng như khả năng liên kết với bilirubin thường thấp hơn trẻ đủ tháng. Khi nồng độ albumin huyết thanh thấp, lượng bilirubin gián tiếp gắn với albumin bị giảm xuống, lượng bilirubin gián tiếp ở dạng tự do tăng cao và tăng nguy cơ ngấm qua hàng rào mạch máu não gây biến chứng bệnh não do bilirubin [46], [89], [108].

Vị trí liên kết chính của bilirubin với albumin huyết thanh người là ở miền II. Ngoài ra, bilirubin cũng gắn với albumin ở vị trí gần thuốc số 3 trong miền phụ IB. Vị trí này cũng là vị trí gắn của các loại thuốc khác như lidocain, warfarin, acid myristic, naproxen, indomethacin và acid hem iophenoxic. Do vậy, trong một số trường hợp có sử dụng các loại thuốc trên có thể cạnh tranh vị trí gắn với albumin của bilirubin, góp phần làm tăng nồng độ bilirubin tự do trong huyết thanh [90].



Hình 1.8. Cấu tạo của phân tử albumin huyết thanh người [90]

Năm 2016, Bhutani và cộng sự đưa ra biểu đồ khuyến nghị thay máu trong trường hợp vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng ở trẻ đẻ non. Khi nồng độ bilirubin huyết thanh đạt trên các giá trị ngưỡng của albumin huyết thanh sẽ có nguy cơ giảm liên kết bilirubin-albumin, làm tăng nồng độ bilirubin gián tiếp ở dạng tự do và có thể gây nhiễm độc thần kinh [41].



Hình 1.9. Khuyến nghị thay máu dựa vào tỉ bilirubin/albumin huyết thanh ở trẻ đẻ non [41]

Albumin huyết thanh giảm cũng được xác định là một trong các yếu tố nguy cơ của nhiễm độc thần kinh do bilirubin. Theo Pillai và cộng sự năm 2020, albumin huyết thanh thấp dưới 2,5 g/dl là một trong các yếu tố nguy cơ của nhiễm độc thần kinh ở trẻ đẻ non [108]. Trong hướng dẫn điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp cho trẻ sơ sinh từ trên 35 tuần của AAP 2022, albumin huyết thanh <3,0 g/dl là một trong các yếu tố nguy cơ của nhiễm độc thần kinh do bilirubin [74].

• Vai trò của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin huyết thanh trong sinh lý bệnh của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh

Trong tuần hoàn, bilirubin gián tiếp chủ yếu được gắn với albumin, phần bilirubin gián tiếp không gắn với albumin được gọi là bilirubin không liên kết hay bilirubin gián tiếp dạng tự do. Bilirubin gián tiếp dạng tự do có tính thấm cao vào hệ thần kinh trung ương nên khi nồng độ bilirubin gián tiếp dạng tự do càng cao thì nguy

cơ biến chứng bệnh não do bilirubin càng cao. Morioka và cộng sự đã ghi nhận 39% trẻ sơ sinh rất nhẹ cân bị bệnh não do bilirubin khi có nồng độ bilirubin gián tiếp dạng tự do tăng cao dù nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh chưa tới ngưỡng để chỉ định chiếu đèn [94].

Xét nghiệm định lượng bilirubin gián tiếp dạng tự do chưa được thực hiện thường quy ở nhiều cơ sở y tế. Do đó, một số thông số khác được sử dụng để thay thế cho xét nghiệm này như khả năng liên kết với bilirubin, chỉ số liên kết albumin với bilirubin, tỉ số bilirubin toàn phần/albumin. Tuy nhiên, hai chỉ số về khả năng liên kết bilirubin và albumin chủ yếu được sử dụng trong nghiên cứu và không áp dụng cho thường quy trong thực hành lâm sàng. Ngược lại, tỉ số bilirubin toàn phần/albumin rất hay được sử dụng bởi vì có thể dễ dàng tính toán dựa vào nồng độ bilirubin huyết thanh toàn phần/nồng độ albumin huyết thanh [26].

Từ năm 1990, tác giả Brodersen cũng đã đưa ra một công thức để thể hiện cho mối liên kết thuận nghịch giữa bilirubin gián tiếp và albumin huyết thanh: $b = \frac{B}{p} + \frac{1}{k}$ (Ghi chú: b: nồng độ bilirubin gián tiếp dạng tự do, B: nồng độ bilirubin ở dạng liên kết với albumin, p: nồng độ albumin dự trữ, k: là một hằng số) [43].

Theo Abe và cộng sự (2020), tỉ số bilirubin toàn phần/albumin có tương quan với nồng độ bilirubin gián tiếp dạng tự do trong huyết thanh máu tĩnh mạch ở trẻ đẻ non. Nhưng khi tiếp xúc với ánh sáng, bilirubin gián tiếp được chuyển thành các dạng đồng phân khác nhau làm thay đổi tính liên kết giữa albumin và bilirubin nên nhóm đã chiếu đèn có mối tương quan giữa tỉ số bilirubin toàn phần/albumin với nồng độ bilirubin gián tiếp dạng tự do thấp hơn nhóm chưa chiếu đèn. Cụ thể, nhóm trẻ chưa chiếu đèn có tương quan thuận mạnh giữa tỉ số bilirubin toàn phần/albumin với bilirubin gián tiếp dạng tự do với $r^2 = 0,93$, $p < 0,0001$ trong khi nhóm trẻ đã chiếu đèn có mức tương quan yếu hơn với $r^2 = 0,69$, $p < 0,0001$ [26]. Như vậy, để giúp xác định yếu tố nguy cơ tổn thương thần kinh của bilirubin, trong trường hợp không thể định lượng được bilirubin gián tiếp dạng tự do, có thể sử dụng tỉ số bilirubin toàn phần/albumin như một tham số tương đương.

Theo AAP 2022, có thể kết hợp giá trị của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin với nồng độ bilirubin toàn phần trong chỉ định thay máu cho trẻ từ trên 35 tuần thai [74].

1.2.2. Đặc điểm của mẫu máu cuống rốn

1.2.2.1. Máu cuống rốn

Cuống rốn chiếm một vị trí quan trọng trong lưu thông máu giữa nhau và thai. Cuống rốn có một đầu bám vào da bụng thai nhi, một đầu bám với bánh nhau ở mặt hướng về phía thai. Trong cuống rốn thường có hai động mạch rốn (đưa máu từ động mạch hạ vị của thai nhi đến bánh nhau), một tĩnh mạch rốn (đưa máu từ bánh nhau về thai) [3]. Ở trong bánh nhau, máu mẹ từ động mạch đổ vào hồ huyết và trở về bằng tĩnh mạch, máu thai nhi từ nhánh của động mạch rốn vào gai rau và trở về bằng tĩnh mạch rốn. Hai hệ tuần hoàn không pha lẫn nhau [3].

Mẫu máu của thai nhi được lấy từ cuống rốn hoặc nhau thai sau khi sinh đều là máu trong tuần hoàn của thai nhi, không phải là máu của mẹ. Tại bất cứ thời điểm nào trong thai kỳ, có từ 1/3 – 1/2 lượng máu của thai nhi đang lưu thông mạch máu của cuống rốn và bánh nhau. Trong một thời gian ngắn sau sinh, trước khi kẹp và cắt cuống rốn, tuần hoàn của cuống rốn vẫn tiếp tục cung cấp oxy và thể tích tuần hoàn cho trẻ sơ sinh với biểu hiện mạch rốn vẫn tiếp tục đập một lúc sau khi sinh. Khi nồng độ oxy trong phổi đã đạt ngưỡng mục tiêu và do nhạy cảm oxy nên các động mạch rốn sẽ đóng lại [93].

1.2.2.2. Lợi ích của xét nghiệm máu cuống rốn

Xét nghiệm mẫu máu cuống rốn sau sinh có thể sẽ trở nên phổ biến hơn trong tương lai vì mang lại một số lợi ích như:

- Lợi ích đầu tiên là tránh làm đau trẻ: thủ thuật lấy máu trực tiếp trên trẻ có thể gây đau đớn cho trẻ do đâm kim qua da và không phải lúc nào cũng lấy được mẫu máu ngay trong lần đầu tiên.

- Lợi ích thứ hai là tránh lấy một lượng máu đáng kể được lấy trực tiếp từ trẻ nên có khả năng hạn chế tình trạng thiếu máu cũng như giảm nhu cầu truyền máu và các biến chứng liên quan.

- Ngoài ra, mẫu máu cuống rốn rất dễ lấy nên gửi đi xét nghiệm nhanh và có kết quả cũng nhanh hơn giúp quyết định điều trị sớm cho trẻ [93].

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU Ở TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.3.1. Các nghiên cứu ở trong nước

Ở Việt Nam, cho tới hiện tại vẫn chưa có công bố nào về giá trị của nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ sơ sinh.

Năm 2002, Trần Liên Anh nghiên cứu trên 145 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp nặng phải thay máu, có 74/145 trẻ là trẻ đẻ non <37 tuần chiếm tỉ lệ 51,0%, thời điểm bắt đầu thay máu cho nhóm trẻ đẻ non chủ yếu từ ngày thứ 4 đến ngày thứ 6 sau sinh [1].

Nguyễn Thị Thanh và cộng sự (2007) nghiên cứu tình hình vàng da tăng bilirubin gián tiếp tại khoa sơ sinh bệnh viện trẻ em Hải Phòng năm 2005-2006 ghi nhận 553 trẻ có vàng da tăng bilirubin gián tiếp, chiếm tỉ lệ 19,6%, tỉ lệ vàng da nhân là 2,5% (14/553 trường hợp). Trong đó, số trẻ đẻ non là 73 trẻ và 58,9% trẻ đẻ non xuất hiện vàng da trước 48 giờ [23].

Nghiên cứu của Phạm Diệp Thùy Dương (2008) về tình hình vàng da ở trẻ sơ sinh tại bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh ghi nhận tỉ lệ vàng da ở trẻ <37 tuần hoặc cân nặng lúc sinh <2500g là 66,7%, tỉ lệ trẻ nam trong số trẻ đẻ non bị vàng da là 53,2%, thời gian chiếu đèn trung bình là $27,3 \pm 5,8$ giờ [8].

Nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Hân (2011) tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Nam – Cu Ba Đồng Hới trên 76 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin gián tiếp (gồm 39 trẻ đẻ non và 37 trẻ đủ tháng) ghi nhận: trong nhóm trẻ đẻ non, 28,21% trẻ vàng da trước 48 giờ, 58,97% vàng da từ 48-72 giờ; 66,67% trẻ vàng da vùng III, 20,51% trẻ vàng da vùng IV; số ngày chiếu đèn trung bình là 1,89 ngày [11].

Năm 2013, nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai về đặc điểm vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non ghi nhận: tỉ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp của trẻ đẻ non là 319/499 trẻ chiếm tỉ lệ 63,9%, tỉ lệ trẻ vàng da phải điều trị là 277/319 trẻ chiếm tỉ lệ 86,8%, có 78/310 trẻ vàng da trước 48 giờ tuổi (25,1%); nồng độ bilirubin toàn phần trước khi điều trị là $239,8 \pm 72,8$ $\mu\text{mol/l}$ [18].

1.3.2. Các nghiên cứu ở nước ngoài

Nahar và cộng sự (2006) nghiên cứu trên 84 trẻ >35 tuần ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin máu cuống rốn $>2,5$ mg/dl có độ nhạy (Se – Sensitivity) là 77% và độ đặc hiệu (Sp – Specificity) là 98% trong tiên đoán vàng da bệnh lý [98].

Zeitoun và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 94 trẻ trong đó có 47 trẻ đẻ non ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin máu cuống rốn $>1,85$ mg/dl có diện tích dưới đường cong (AUC - Area under the ROC curve) là 0,98 với Se là 89,5% và Sp là 89,3% trong tiên đoán vàng da cần điều trị chiếu đèn [165].

Pradhan và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 202 trẻ > 35 tuần ghi nhận có sự khác biệt về nồng độ bilirubin máu cuống rốn của nhóm vàng da bệnh lý 2,550 (1,5-2,8) mg/dl với nhóm vàng da sinh lý 1,942 (1,0-2,7) mg/dl với $p=0,000$. Tại điểm cắt của nồng độ bilirubin máu cuống rốn $\geq 2,50$ mg/dl có Se 84,1% và Sp 88,5% trong tiên đoán vàng da bệnh lý [110].

Castillo và cộng sự (2018) nghiên cứu 499 trẻ ≥ 35 tuần ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin máu cuống rốn $>1,85$ mg/dl có giá trị AUC là 0,89 với Se 89,0% và Sp 0,74% trong tiên đoán trẻ cần chiếu đèn điều trị vàng da [46].

Alafy và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 75 trẻ bao gồm 54 trẻ đủ tháng và 21 trẻ đẻ non muộn 35 tuần- <37 tuần ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin máu cuống rốn $>1,88$ mg/dl có AUC là 0,756 với $p<0,001$ có Se 83,3% và Sp 60,6% trong tiên đoán vàng da bệnh lý [32].

Mashad và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 75 trẻ ≥ 35 tuần ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin máu cuống rốn $> 1,88$ mg/dl có Se 83,3% và Sp 60,6% trong tiên đoán vàng da bệnh lý với AUC là 0,756, $p<0,001$ [87].

Moktader và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 100 trẻ sơ sinh có tuổi thai từ 36-40 tuần thai ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin máu cuống rốn $> 2,1$ mg/dl có Se 86,49% và Sp 88,89% trong tiên đoán vàng da bệnh lý [92].

Khairy và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 175 trẻ đủ tháng ghi nhận tại điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn $\geq 0,61$ (mg/g) có Se 100% và Sp 88,4% trong tiên đoán trẻ sẽ có vàng da tăng bilirubin gián tiếp [75].

Bhat và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 300 trẻ đủ tháng khỏe mạnh ghi nhận tại điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn $> 0,98$ có AUC là 0,896 với Se 78,79% và Sp 95,51% trong tiên đoán trẻ bị vàng da bệnh lý [39].

Sharma và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 388 trẻ sơ sinh ≥ 37 tuần và cân nặng lúc sinh > 1800 g ghi nhận: tại điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn $> 0,719$ có diện tích dưới đường cong ROC là 0,932, Se 97,4% và Sp 62,6% trong tiên đoán vàng da bệnh lý ở trẻ sơ sinh [126].

1.4. ĐẶC ĐIỂM MÔ HÌNH SẢN – NHI TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ

1.4.1. Giới thiệu Khoa Phụ sản – Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

Khoa Phụ sản, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế được thành lập vào tháng 10 năm 2002 cùng thời điểm thành lập Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. Từ những năm đầu thành lập, khoa chỉ có quy mô 35 giường bệnh. Qua hơn 20 năm xây dựng và phát triển, hiện nay khoa có quy mô 105 giường bệnh nội trú. Các đơn vị chức năng bao gồm Đơn vị chăm sóc tiền sản, phòng Sinh, phòng Phụ khoa, phòng chăm sóc hậu sản, phòng chăm sóc sơ sinh. Tổng số nhân lực gồm 27 bác sĩ (trong đó có 2 bác sĩ sơ sinh), 36 nữ hộ sinh và 7 hộ lý.

Trước năm 2019, mỗi năm có khoảng hơn 4500 trường hợp sinh bao gồm cả sinh thường và sinh mổ. Tuy nhiên, số trường hợp sinh tại Khoa Phụ Sản từ sau đại dịch COVID đến nay có giảm hơn so với trước. Khoa cũng đã triển khai mô hình Sản – Nhi phối hợp, mô hình chăm sóc kết hợp gia đình và bệnh viện để kết quả điều trị tối ưu cho cả sản phụ và cho trẻ.

1.4.2. Mô hình kết hợp sản – nhi tại Khoa Phụ sản

➤ Hình thành và phát triển

Khoa Phụ sản Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế đã bắt đầu thực hành theo mô hình chăm sóc sản – nhi phối hợp kể từ năm 2003 [20]. Theo đó, đội ngũ bác sĩ nhi sơ sinh hoặc bác sĩ nhi khoa đã tham gia vào quá trình chăm sóc trẻ sơ sinh kể từ khi trẻ được cắt rốn cho đến giai đoạn xử trí nối tiếp sau sinh. Những trẻ không cần hồi sức sau sinh và không có vấn đề sức khỏe khác được chăm sóc thường quy cùng mẹ; ngược lại, những trẻ có vấn đề sức khỏe đã được chuyển từ phòng mổ hoặc phòng sinh lên phòng Nhi sơ sinh thuộc Khoa Nhi của Bệnh viện để tiếp tục điều trị.

Từ năm 2015 đến nay, phòng Nhi sơ sinh cùng các bác sĩ và điều dưỡng chăm sóc sơ sinh đã được điều chuyển về Khoa Phụ Sản, làm tăng cường hơn nữa mô hình sản – nhi tại bệnh viện. Có 10 giường bệnh trong phòng Nhi sơ sinh dành cho những trẻ cần điều trị tích cực như thở CPAP, truyền dịch nuôi dưỡng, chiếu đèn..., các trường hợp trẻ sơ sinh cần điều trị kháng sinh đủ liệu trình hay điều trị khác nhưng bú mẹ tốt được tiếp tục điều trị tại giường cùng mẹ để hạn chế thời gian tách mẹ và trẻ.

➤ **Vai trò của khoa sản và khoa nhi trong mô hình kết hợp sản - nhi**

Trong mô hình kết hợp sản – nhi, trách nhiệm của mỗi khoa phân chia như sau:

- Trách nhiệm của Khoa Phụ Sản: thông báo trước cho phòng Nhi sơ sinh các trường hợp sinh có nguy cơ: thai non tháng, mẹ có bệnh lý thời kỳ mang thai như đái tháo đường, nhiễm độc giáp, suy tim, tiền sản giật, sản giật...để bác sĩ nhi sơ sinh chuẩn bị sẵn phương tiện, nhân lực cùng phối hợp với bác sĩ khoa sản và nữ hộ sinh để đón trẻ. Trường hợp trẻ đang được chăm sóc cùng mẹ tại khoa sản nhưng có triệu chứng bất thường, cần báo cho bác sĩ nhi sơ sinh để thăm khám trẻ.

- Trách nhiệm của phòng Nhi sơ sinh: Chuẩn bị và kiểm tra chất lượng của các phương tiện hồi sức sơ sinh trước mỗi cuộc sinh để đảm bảo các thiết bị hoạt động tốt khi cần hồi sức. Xây dựng phác đồ điều trị các bệnh lý thường gặp ở trẻ sơ sinh. Huấn luyện các bác sĩ nhi và các học viên sau đại học chuyên ngành nhi khoa tham gia đón trẻ sơ sinh ngay sau sinh, theo dõi và điều trị trẻ sơ sinh theo mô hình kết hợp sản nhi, thực hành các kỹ năng về hồi sức sơ sinh, các thủ thuật ở trẻ sơ sinh và vận dụng thành thạo các phác đồ điều trị. Báo cáo giao ban các trường hợp sơ sinh bình thường và sơ sinh bệnh lý trong phiên trực [20].

➤ **Hiệu quả của mô hình kết hợp sản – nhi**

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kiều Nhi (2008) cho thấy ở bệnh viện có thực hành mô hình sản – nhi kết hợp có tỉ lệ tử vong của trẻ sơ sinh là 8,5 ‰ thấp hơn có ý nghĩa thống kê với bệnh viện chưa có thực hành mô hình kết hợp này 25,5 ‰ ($p < 0,05$). Các trường hợp trẻ sơ sinh được điều trị sớm góp phần làm giảm tỉ lệ tử vong sơ sinh như: ngạt, nhiễm trùng sơ sinh sớm, suy hô hấp không do nhiễm trùng...Việc tầm soát điều trị theo mô hình bệnh tật giai đoạn sơ sinh sớm của các loại sơ sinh đã mang lại hiệu quả giảm tỉ lệ tử vong sơ sinh và tiết kiệm nhân lực, trang thiết bị cho ngành y tế [20].

Ngoài ra, mô hình kết hợp sản – nhi cũng tạo điều kiện thuận lợi cho các nghiên cứu khác để tìm hiểu mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ từ mẹ hay cuộc sinh với các vấn đề sức khỏe ở trẻ. Từ đó, cung cấp thêm các thông tin để góp phần nâng cao chất lượng chăm sóc và điều trị trẻ sơ sinh.

Trong thời gian thực hiện đề tài, nhờ vào mô hình kết hợp sản – nhi, nghiên cứu sinh đã có nhiều thuận lợi trong lấy mẫu máu cuống rốn ngay sau sinh tại phòng sinh hoặc phòng mổ, tiếp tục theo dõi trẻ tại Khoa Phụ Sản hoặc điều trị trẻ tại phòng Nhi sơ sinh.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu là tất cả trẻ đẻ non được sinh ra tại Khoa Phụ sản, Bệnh viện Trường Đại học Y – Dược Huế thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Trẻ đẻ non < 37 tuần thai.
- Trẻ có xét nghiệm bilirubin và albumin máu cuống rốn ngay sau sinh.
- Trẻ có vàng da tăng bilirubin gián tiếp trong 7 ngày đầu sau sinh.
- Gia đình của trẻ đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Trẻ được chuyển viện trong thời gian nghiên cứu vì trẻ sinh non < 30 tuần hoặc vượt quá khả năng điều trị như dị tật bẩm sinh nặng, bệnh màng trong cần điều trị surfactant và hoặc thở máy, nhiễm khuẩn huyết nặng...

2.1.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.1.3.1. Thời gian nghiên cứu:

Từ tháng 04/2018 đến tháng 08/2020.

2.1.3.2. Địa điểm nghiên cứu:

Khoa Phụ Sản và phòng Nhi sơ sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu:
- + Mục tiêu 1: mô tả hàng loạt ca bệnh.
- + Mục tiêu 2, 3: thuần tập tiến cứu.
- Phương pháp lấy số liệu: tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Cỡ mẫu thuận tiện.

Trong thời gian nghiên cứu, có 176 trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn chọn bệnh nêu trên.

2.2.3. Các biến nghiên cứu

Bảng 2.1. Các biến nghiên cứu

TT	Tên biến	Loại biến	Giá trị
A	ĐẶC ĐIỂM CHUNG		
	Giới tính	Định danh	0. Nam 1. Nữ
	Tuổi thai	Liên tục	tuần
	Nhóm tuổi thai	Danh mục	<32 tuần, 32-<35 tuần, 35-<37 tuần
	Cân nặng lúc sinh	Liên tục	gram
		Danh mục	<1500g, 1500 - < 2000g, 2000 - < 2500g, ≥ 2500g
	Tình trạng dinh dưỡng	Định danh	0. Thiếu dưỡng 1. Bình dưỡng 2. Quá dưỡng
	Phương pháp sinh	Nhị giá	0. Sinh thường 1. Sinh mổ
	Trẻ được hồi sức sau sinh	Nhị giá	0. Không 1. Có
	Phương pháp hồi sức	Danh mục	
B	TIỀN SỬ MẸ VÀ GIA ĐÌNH		
B1	Tiền sử mẹ		
	Tuổi mẹ lúc sinh	Liên tục	tuổi
		Danh mục	<18 tuổi, 18-35 tuổi, >35 tuổi
	Tiền sử sảy thai	Nhị giá	0. Không 1. Có
	Tiền sử sinh non	Nhị giá	0. Không 1. Có
	Nhóm máu mẹ	Danh mục	
	Mẹ có bệnh lý khi mang thai	Nhị giá	0. Không 1. Có
	Loại bệnh lý của mẹ khi mang thai	Danh mục	
			

TT	Tên biến	Loại biến	Giá trị
	Mẹ có yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	Nhị giá	0. Không 1. Có
	Mẹ có sử dụng oxytocin lúc sinh	Nhị giá	0. Không 1. Có
B2	Tiền sử gia đình		
	Anh/chị ruột có vàng da thời kỳ sơ sinh	Nhị giá	0.Không 1. Có
	Anh/chị ruột có điều trị vàng da thời kỳ sơ sinh	Nhị giá	0.Không 1. Có
	Anh/chị ruột có vàng da do/nghi do bất đồng nhóm máu mẹ con	Nhị giá	0.Không 1. Có
C	LÂM SÀNG		
C1	Đặc điểm vàng da		
	Thời điểm xuất hiện vàng da	Liên tục	giờ
		Danh mục	<24 giờ, 24-<48 giờ, 48-72 giờ, >72 giờ
	Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện	Thứ hạng	1.Vùng I 2. Vùng II 3. Vùng III 4. Vùng IV 5. Vùng V
	Trẻ có chỉ định chiếu đèn	Nhị giá	0. Không 1. Có
	Thời điểm bắt đầu điều trị chiếu đèn	Liên tục	giờ
		Danh mục	<24 giờ, 24-<48 giờ, 48-72 giờ, >72 giờ
	Số ngày chiếu đèn	Liên tục	ngày
	Kết quả chiếu đèn	Nhị giá	0. Đáp ứng 1. Không đáp ứng

TT	Tên biến	Loại biến	Giá trị
C2	Bệnh lý của trẻ		
	Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	Nhị giá	0.Không 1. Có
	Nhiễm khuẩn sơ sinh muộn	Nhị giá	0.Không 1. Có
	Tan máu do hoặc nghi do bất đồng nhóm máu mẹ con	Nhị giá	0.Không 1. Có
	Suy hô hấp	Nhị giá	0.Không 1. Có
	Hạ glucose máu	Nhị giá	0.Không 1. Có
	Thiếu máu	Nhị giá	0.Không 1. Có
	Đa hồng cầu	Nhị giá	0.Không 1. Có
	Bệnh khác	Danh mục	
D	CẬN LÂM SÀNG		
D1	Máu cuống rốn		
	Albumin máu cuống rốn	Liên tục	g/L
	Bilirubin toàn phần máu cuống rốn	Liên tục	 μ mol/L
	Bilirubin trực tiếp máu cuống rốn	Liên tục	 μ mol/L
D2	Máu tĩnh mạch ngày 2		
	Albumin máu TM ngày 2	Liên tục	g/L
	Bilirubin toàn phần máu TM ngày 2	Liên tục	 μ mol/L
	Bilirubin trực tiếp máu TM ngày 2	Liên tục	 μ mol/L
D3	Các xét nghiệm khác		
	Hemoglobin	Liên tục	g/L
	Bạch cầu	Liên tục	G/L
	Tiểu cầu	Liên tục	G/L
	Glucose mao mạch	Liên tục	mmol/L

2.2.4. Định nghĩa biến nghiên cứu

2.2.4.1. Các biến về đặc điểm chung:

- Giới tính: nam, nữ.
- Tuổi thai: ghi nhận tuổi thai theo sản khoa dựa vào ngày dự sinh theo ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối và/hoặc siêu âm thai quý đầu.
- Nhóm tuổi thai được chia thành 3 nhóm: <32 tuần, 32-<35 tuần và 35-<37 tuần để phù hợp với ngưỡng chỉ định chiếu đèn cho nhóm trẻ <35 tuần và ≥ 35 tuần.
- Cân nặng lúc sinh được chia thành 4 nhóm theo hướng dẫn điều trị vàng da ở trẻ đẻ non: <1500g, 1500 - < 2000g, 2000 - < 2500g, ≥ 2500 g [48].
- Phân loại tình trạng dinh dưỡng: dựa vào biểu đồ Fenton 2013:
 - + Thiếu dưỡng: cân nặng theo tuổi <10th.
 - + Bình dưỡng: cân nặng theo tuổi nằm trong khoảng 10-90th.
 - + Quá dưỡng: cân nặng theo tuổi > 90th [57].
- Phương pháp sinh: sinh mổ hay sinh thường ghi nhận theo bệnh án sản khoa của mẹ.
- Trẻ được hồi sức sau sinh và các phương pháp hồi sức sau sinh: ghi nhận theo thông tin trong bệnh án của trẻ.

2.2.4.2. Các biến về tiền sử mẹ và gia đình

Ghi nhận các thông tin về tiền sử của gia đình và của mẹ dựa vào phỏng vấn trực tiếp bà mẹ, sổ khám sức khỏe của mẹ cũng như các thông tin được ghi nhận trong bệnh án của Khoa Phụ sản.

*Tiền sử mẹ:

- Tuổi mẹ lúc sinh: ghi nhận số tuổi của mẹ tại thời điểm sinh trẻ và chia thành 3 nhóm: <18 tuổi, 18-35 tuổi, >35 tuổi.
- Tiền sử sảy thai: ghi nhận “có” nếu bà mẹ có ít nhất 1 lần sảy thai, ghi nhận “không” nếu bà mẹ không có tiền sử sảy thai.
- Tiền sử đẻ non: ghi nhận “có” nếu bà mẹ có ít nhất 1 lần đẻ non dưới 37 tuần thai, ghi nhận “không” nếu bà mẹ không có tiền sử đẻ non.
- Mẹ có bệnh lý khi mang thai: ghi nhận “có” và liệt kê các bệnh của bà mẹ như tăng huyết áp, tiền sản giật, đái tháo đường, bệnh lý tuyến giáp...được chẩn

đoán bởi bác sĩ và có hồ sơ sức khỏe kèm theo, ghi nhận “không” nếu bà mẹ không có bệnh lý gì trong thai kỳ.

+ Đái tháo đường thai kỳ: sử dụng tiêu chuẩn Carpenter – Coustan với test dung nạp đường: Thai 24 – 28 tuần, không có tiền sử đái tháo đường trước đó. Sử dụng nghiệm pháp dung nạp đường 75g glucose (nhịn ăn sáng), và xét nghiệm nồng độ glucose huyết thanh vào các thời điểm sau:

- Glucose máu đói ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l).
- Glucose máu 1 giờ ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l).
- Glucose máu 2 giờ ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l)

Chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ khi có từ 1 tiêu chuẩn trở lên [17].

+ Tiền sản giật: tiêu chuẩn chẩn đoán tiền sản giật theo Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) 2014: Hai lần đo huyết áp cách nhau ít nhất 6 giờ:

- Huyết áp tối đa ≥ 140 mmHg và dưới 160 mmHg, hoặc
- Huyết áp tối thiểu ≥ 90 mmHg và dưới 110 mmHg.
- Và protein niệu $\geq 0,3$ g/ lít nước tiểu/24 giờ hoặc 1+ trong 2 lần thử

nước tiểu ngẫu nhiên cách nhau 6 giờ [148].

- Mẹ có yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm: ghi nhận “có” nếu bà mẹ có ít nhất 1 yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm, ghi nhận “không” nếu bà mẹ không có yếu tố nguy cơ nào. Các yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm được ghi nhận theo NICE 2012 [101] (phụ lục).

- Trẻ đẻ non tự nhiên <37 tuần thai: ghi nhận “có” nếu bà mẹ không có yếu tố thuận lợi hay nguyên nhân gây đẻ non. Ghi nhận “không” nếu tiền sử và bệnh sử của mẹ có ít nhất một trong các nguyên nhân và yếu tố thuận lợi như sau:

+ Yếu tố kinh tế - xã hội: đời sống kinh tế xã hội thấp, không được chăm sóc trước sinh đầy đủ. Cân nặng của mẹ thấp và/hoặc tăng cân kém. Lao động vất vả trong lúc mang thai. Tuổi mẹ dưới 20 hoặc con so lớn trên 35 tuổi. Mẹ nghiện thuốc lá, rượu hay các chất cocain.

+ Nguyên nhân từ mẹ:

• Nguyên nhân do bệnh lý toàn thân: các bệnh lý nhiễm khuẩn: nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn, virus. Các chấn thương trong

thai kỳ: chấn thương trực tiếp vào vùng bụng hoặc gián tiếp do phẫu thuật vùng bụng. Nghề nghiệp: các nghề tiếp xúc với hóa chất độc, lao động nặng, căng thẳng. Bệnh toàn thân của mẹ: bệnh tim, bệnh gan, bệnh thận, thiếu máu. Rối loạn tăng huyết áp do thai: tiền sản giật, sản giật. Miễn dịch: hội chứng kháng thể kháng phospholipid.

- Nguyên nhân tại chỗ: tử cung dị dạng bẩm sinh: tử cung hai sừng, một sừng, tử cung kém phát triển, vách ngăn tử cung. Bất thường mắc phải ở tử cung: dính buồng tử cung, u xơ tử cung, tử cung có sẹo. Hở eo tử cung. Các can thiệp phẫu thuật tại cổ tử cung như khoét chóp. Viêm nhiễm âm đạo – cổ tử cung.

+ Do thai và phần phụ của thai: Ối vỡ non, ối vỡ sớm, nhiễm khuẩn ối, đa thai, đa ối, rau tiền đạo, rau bong non [4].

- Thời gian ối vỡ: tính thời gian từ khi ối vỡ đến khi sinh trẻ.

- Mẹ sử dụng oxytocin trước sinh: ghi nhận “có” nếu mẹ được truyền oxytocin để hỗ trợ chuyển dạ trước sinh, ghi nhận “không” nếu mẹ không được truyền oxytocin trước sinh.

***Tiền sử gia đình:**

- Anh/chị ruột có vàng da thời kỳ sơ sinh: ghi nhận “có” nếu một hay nhiều người con trước của mẹ có vàng da được xác nhận bởi nhân viên y tế hoặc bởi bà mẹ. Ghi nhận “không” nếu một hay nhiều người con trước của mẹ không có biểu hiện vàng da hoặc đây là lần sinh đầu tiên của mẹ.

- Anh/chị ruột có điều trị vàng da thời kỳ sơ sinh: ghi nhận “có” nếu một hay nhiều người con trước của mẹ có vàng da và được chỉ định chiếu đèn và/hoặc thay máu trong thời kỳ sơ sinh. Ghi nhận “không” nếu một hay nhiều người con trước của mẹ không điều trị vàng da thời kỳ sơ sinh.

- Anh/chị ruột có vàng da do/nghi do bất đồng nhóm máu mẹ con: ghi nhận “có” nếu một hay nhiều người con trước của mẹ có vàng da được xác nhận bởi nhân viên y tế và nguyên nhân là do hoặc nghi do bất đồng nhóm máu mẹ con, xác nhận lại thông tin bằng sổ khám bệnh của mẹ và người con trước. Ghi nhận “không” nếu một hay nhiều người con trước của mẹ có vàng da nhưng do nguyên nhân khác.

2.2.4.3. Các biến về đặc điểm lâm sàng

* Các biến về đặc điểm vàng da:

- Thời điểm xuất hiện vàng da và thời gian bắt đầu điều trị vàng da tính theo giờ tuổi sau sinh, ghi nhận theo thời điểm xuất hiện vàng da qua phỏng vấn trực tiếp bà mẹ hoặc thời điểm ghi nhận triệu chứng vàng da trong bệnh án của trẻ, chia các mốc thời gian theo hướng dẫn chỉ định điều trị chiếu đèn: <24 giờ, 24 - <48 giờ, 48 – 72 giờ, >72 giờ.

- Vùng vàng da theo quy tắc Kramer: vùng I, vùng II, vùng III, vùng IV, vùng V [79].

- Chỉ định chiếu đèn vàng da:

+ Vàng da có chỉ định chiếu đèn: nếu nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch đạt ngưỡng chiếu đèn hoặc thay máu theo phác đồ hướng dẫn điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp cho từng tuổi thai theo NICE 2016 [102], đính kèm ở phần phụ lục.

+ Vàng da không có chỉ định chiếu đèn: nếu nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch trong thời gian nghiên cứu đều dưới ngưỡng chiếu đèn hoặc vàng da nhẹ chưa cần xét nghiệm máu và có diễn tiến vàng da dần thuyên giảm.

- Số ngày chiếu đèn: ghi nhận theo thông tin trong bệnh án của trẻ.

- Đáp ứng điều trị chiếu đèn: được đánh giá sau liệu trình chiếu đèn, chọn “có” nếu nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch giảm ít nhất 2mg/dl dưới ngưỡng chiếu đèn tại giờ tuổi tương ứng của trẻ; chọn “không” nếu nồng độ bilirubin toàn phần tiếp tục tăng mặc dù đã được chiếu đèn [74].

* Các bệnh lý kèm theo:

- Trẻ được chẩn đoán nhiễm khuẩn sơ sinh sớm hay nhiễm khuẩn sơ sinh muộn theo tiêu chuẩn của NICE 2012 [101].

+ Nhóm nhiễm khuẩn sơ sinh sớm: nếu trẻ có yếu tố nguy cơ và/hoặc triệu chứng lâm sàng gợi ý nhiễm khuẩn và/hoặc bất thường về kết quả cận lâm sàng và được điều trị kháng sinh đủ liệu trình theo tiêu chuẩn chẩn đoán của NICE 2012 [101].

+ Nhóm không nhiễm khuẩn sơ sinh sớm: nếu trẻ không có yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn sơ sinh sớm, không có bất thường về lâm sàng và cận lâm sàng hoặc trẻ cải thiện triệu chứng khi chưa điều trị kháng sinh hoặc ngưng kháng sinh sau 48 giờ.

- Tan máu do hoặc nghi do bất đồng nhóm máu mẹ con:

+ *Nghi ngờ* tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con: trong trường hợp trẻ chưa được chẩn đoán trong thai kỳ, nghi ngờ tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con trên lâm sàng khi có đủ hai tiêu chuẩn chính sau:

(1) Có bằng chứng về sự bất đồng giữa nhóm máu mẹ và con. Trong đó, hai nguyên nhân bất đồng thường gặp là: mẹ có nhóm máu Rhesus âm với con Rhesus dương hoặc mẹ nhóm máu O với con nhóm máu A hoặc B.

(2) Có biểu hiện tan máu dựa vào một hay nhiều xét nghiệm sau:

~ Phết máu ngoại vi phù hợp với tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con bao gồm: giảm số lượng hồng cầu, tăng hồng cầu lưới, tăng hồng cầu to (macrocytosis) và hồng cầu đa sắc (polychromasia).

~ Tăng số lượng hồng cầu lưới >5%.

~Tăng bilirubin gián tiếp trong máu, đặc biệt là trong 24 giờ sau sinh.

+ *Chẩn đoán xác định* tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con sau sinh: khi trẻ có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nghi ngờ tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con + nghiệm pháp Coombs trực tiếp/gián tiếp dương tính [44].

- Suy hô hấp được đánh giá bằng thang điểm Silverman: ≤ 3 điểm: không suy hô hấp, 4-6 điểm: suy hô hấp nhẹ, $\geq 7-10$ điểm: suy hô hấp nặng [6].

Bảng 2.2. Mức độ suy hô hấp theo thang điểm Silverman [6]

Triệu chứng	0	1	2
Di động ngực bụng	Cùng chiều	Ngực < bụng	Ngược chiều
Co kéo liên sườn	–	+	++
Lõm hõm ức	–	+	++
Cánh mũi phập phồng	–	+	++
Tiếng rên	–	Qua ống nghe	Nghe được bằng tai

- Hạ glucose máu: khi xét nghiệm glucose máu trẻ < 2,6 mmol/L [2].

- Thiếu máu: Hb <135 g/l [152].

- Đa hồng cầu: Hct >65% hoặc Hb >220 g/l [133].

2.2.4.4. Các biến về cận lâm sàng

➤ **Xét nghiệm nồng độ bilirubin huyết thanh:** được thực hiện bằng hệ thống Modular sinh hóa miễn dịch tự động Cobas 501 tại Khoa xét nghiệm trung tâm, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- *Kỹ thuật xét nghiệm định lượng bilirubin trực tiếp:* Bilirubin trực tiếp là bilirubin liên hợp (liên hợp với acid glucuronic), tan được trong nước, lên màu trực tiếp với thuốc thử diazo nên gọi là bilirubin trực tiếp.

+ Nguyên lý: Bilirubin trực tiếp trong huyết thanh được xác định theo phương pháp đo màu: ***Bilirubin + diazonium ion $\Rightarrow$ Azobilirubin***

Trong môi trường nước, bilirubin trực tiếp tác dụng với thuốc thử diazonium tạo phức hợp azobilirubin. Độ đậm màu của phức hợp azobilirubin tỉ lệ thuận với nồng độ bilirubin trực tiếp có trong mẫu thử, được đo ở bước sóng 546nm.

+ Những sai sót và xử trí: những yếu tố gây nhiễu cho kết quả xét nghiệm. Kết quả xét nghiệm cần điều chỉnh $\pm 10\%$ khi huyết thanh vàng. Huyết thanh đục do tăng lipid máu hay tán huyết đều ảnh hưởng tới kết quả xét nghiệm.

Khắc phục: có thể hòa loãng bệnh phẩm và thực hiện lại xét nghiệm sau đó nhân kết quả với độ hòa loãng (trường hợp có hòa loãng tự động trên máy thì kết quả không cần nhân với độ hòa loãng do máy đã tự tính toán kết quả) [5].

- *Kỹ thuật xét nghiệm định lượng bilirubin toàn phần:*

+ Nguyên lý: Bilirubin toàn phần trong huyết thanh máu cuống rốn hoặc máu tĩnh mạch được xác định theo phương pháp đo màu, theo phản ứng:



Trong môi trường acid, bilirubin tác dụng với thuốc thử diazonium tạo phức hợp azobilirubin. Độ đậm màu của phức hợp azobilirubin tỉ lệ thuận với nồng độ bilirubin toàn phần có trong mẫu thử và được đo ở bước sóng 546nm.

+ Các bước thực hiện: tương tự như định lượng bilirubin trực tiếp.

+ Những sai sót và xử trí: những yếu tố gây nhiễu cho xét nghiệm. Kết quả xét nghiệm không bị ảnh hưởng khi:

~ Huyết thanh vàng: bilirubin <70 mg/dl hay 1197 $\mu\text{mol/l}$.

~ Tán huyết: hemoglobin <1000 mg/dl.

~ Huyết thanh đục: triglycerid <1000 mg/dl.

+ Khắc phục: có thể hòa loãng bệnh phẩm và thực hiện lại xét nghiệm sau đó nhân kết quả với độ hòa loãng (trường hợp có hòa loãng tự động trên máy thì kết quả không cần nhân với độ hòa loãng do máy đã tự tính toán kết quả) [5].

- *Kỹ thuật xét nghiệm định lượng bilirubin gián tiếp*: Bilirubin gián tiếp ít tan trong nước, lên màu gián tiếp với thuốc thử Diazo nên gọi là bilirubin gián tiếp.

+ Nguyên lý: Bilirubin gián tiếp được tính toán trên cơ sở số liệu thu được từ định lượng bilirubin toàn phần và bilirubin trực tiếp của mẫu bệnh phẩm theo công thức sau: ***Bilirubin gián tiếp = Bilirubin toàn phần – Bilirubin trực tiếp***

+ Những sai sót và xử trí: là những sai sót có thể gặp trong khi định lượng bilirubin toàn phần và bilirubin trực tiếp [5].

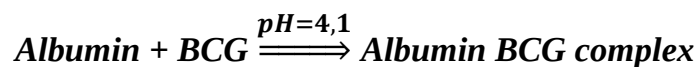
- Trong nghiên cứu này, nồng độ bilirubin toàn phần và bilirubin trực tiếp máu cuống rốn và máu tĩnh mạch sau sinh được ghi nhận theo kết quả xét nghiệm của từng trẻ, sau đó, chuyển đổi từ đơn vị $\mu\text{mol/l}$ sang đơn vị mg/dl để thuận tiện so sánh với các nghiên cứu khác. Một số công thức chuyển đổi đơn vị:

+ Nồng độ bilirubin (mg/dl) = nồng độ bilirubin ($\mu\text{mol/l}$)/17,1 [158].

+ Nồng độ bilirubin gián tiếp = Nồng độ bilirubin toàn phần – nồng độ bilirubin trực tiếp.

➤ **Xét nghiệm nồng độ albumin huyết thanh:**

- Nguyên lý: định lượng albumin huyết thanh theo phương pháp so màu:



(BCG: Bromcresol green – thuốc nhuộm bromcresol xanh)

Phức hợp albumin BCG có màu xanh tỉ lệ thuận với nồng độ albumin trong mẫu thử được đo ở bước sóng 570nm.

- Những sai sót và xử trí: có một số yếu tố có thể gây nhiễu cho kết quả xét nghiệm. Kết quả xét nghiệm không bị ảnh hưởng khi:

+ Huyết thanh vàng: bilirubin <60 mg/dl hay 1026 $\mu\text{mol/l}$.

+ Tán huyết hemoglobin <1000 mg/dl.

+ Huyết thanh đục: triglycerid <1000 mg/dl.

Khắc phục: có thể hòa loãng bệnh phẩm và thực hiện lại xét nghiệm, sau đó nhân kết quả với độ hòa loãng (trường hợp có hòa loãng tự động trên máy thì kết quả không cần nhân với độ hòa loãng do máy đã tự tính toán kết quả) [5].

Trong nghiên cứu của tôi, nồng độ albumin máu cuống rốn và máu tĩnh mạch sau sinh ghi nhận theo kết quả xét nghiệm của từng trẻ, sau đó, chuyển đổi từ đơn vị g/l sang đơn vị g/dl để thuận tiện so sánh với các nghiên cứu khác. Công thức chuyển đổi: Nồng độ albumin (g/dl) = nồng độ albumin máu (g/l)/10.

➤ **Các bước tiến hành xét nghiệm bilirubin và albumin máu cuống rốn và máu tĩnh mạch**

Lấy 3ml máu tĩnh mạch cuống rốn hay máu tĩnh mạch sau sinh, cho vào ống có chất chống đông heparin. Máu không vỡ hồng cầu. Bảo quản bệnh phẩm tránh ánh sáng và gửi ngay đến phòng xét nghiệm. Sau khi lấy máu, đem ly tâm tách lấy huyết thanh hoặc huyết tương. Để tránh hiện tượng bay hơi, bệnh phẩm, chất chuẩn, chất kiểm tra chất lượng nên phân tích trong vòng 2 giờ. Máy phân tích được cài đặt sẵn chương trình xét nghiệm bilirubin trực tiếp, bilirubin toàn phần và albumin huyết thanh. Máy đã được chuẩn hóa với các xét nghiệm này. Kết quả kiểm tra chất lượng với xét nghiệm bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp và albumin đạt yêu cầu không nằm ngoài dải cho phép và không vi phạm luật kiểm tra chất lượng. Người thực hiện phân tích mẫu nhập thông tin người bệnh, nạp bệnh phẩm vào máy, ra lệnh cho máy thực hiện phân tích mẫu bệnh phẩm. Khi có kết quả cần xem xét đánh giá kết quả sau đó in kết quả vào phiếu xét nghiệm để trả cho bệnh nhân [5].

➤ **Cách tính tỉ số bilirubin toàn phần/albumin:**

Tỉ số bilirubin toàn phần/albumin (mg/g) = nồng độ bilirubin TP (mg/dl)/ nồng độ albumin (g/dl).

➤ **Các kết quả xét nghiệm khác:**

- Các kết quả xét nghiệm khác ghi nhận theo kết quả xét nghiệm trong hồ sơ bệnh án của trẻ.

2.2.5. Tổ chức nghiên cứu và thu thập số liệu

2.2.5.1. Các bước nghiên cứu

Bước 1:

- Lập phiếu nghiên cứu. Mỗi trẻ <37 tuần sẽ có một phiếu nghiên cứu riêng.

- Giải thích cho bà mẹ và người nhà về nghiên cứu, nếu gia đình của trẻ đồng ý thì sẽ tiếp tục các bước nghiên cứu.

Bước 2:

- Đón trẻ sơ sinh ngay sau sinh tại phòng sinh hoặc phòng mổ.
- Đánh giá trẻ cần hồi sức hay không: tiến hành các bước hồi sức cho các trường hợp cần hồi sức, những trẻ không cần hồi sức được chăm sóc theo các bước chăm sóc thường quy sau sinh.

Bước 3:

- Lấy mẫu máu cuống rốn về phía mẹ ngay sau sinh để định lượng nồng độ albumin và bilirubin huyết thanh.

Cách lấy mẫu máu cuống rốn:

(1) Chuẩn bị dụng cụ: găng tay sạch và găng tay vô trùng; dung dịch sát khuẩn betadine; xilanh 5ml; gạc vô trùng; ống xét nghiệm sinh hóa.

(2) Sát khuẩn tay và đeo găng tay.

(3) Sau khi sinh, trẻ được kẹp và cắt cuống rốn như bình thường.

(4) Đặt nhau thai và cuống rốn vào chậu vô trùng có kẹp cuống rốn. Nếu sinh đa thai thì có kẹp riêng cho mỗi cuống rốn của mỗi trẻ.

(5) Làm sạch 4-6 lần vùng cuống rốn (phần cuối của cuống rốn gắn với bánh nhau) bằng betadine để loại bỏ máu mẹ và các chất gây ô nhiễm. Sau đó, lau khô bề mặt cuống rốn bằng gạc vô trùng. Đưa kim tiêm vào tĩnh mạch rốn và rút ra 3 ml máu, cho mẫu máu vào ống sinh hóa (nắp đen) có chứa chất chống đông heparin lithium. Lắc nhẹ ống 8-10 lần, tránh vỡ hồng cầu.

(6) Viết thông tin của trẻ, ngày lấy mẫu lên ống máu.

(7) Tháo găng và rửa tay, lau khô tay.

(8) Mẫu máu được chuyển đến phòng xét nghiệm để định lượng nồng độ albumin và bilirubin huyết thanh. Các xét nghiệm sinh hóa máu sẽ được thực hiện bằng hệ thống Modular sinh hóa miễn dịch tự động Roche Hitachi Cobas 6000 xuất xứ từ Nhật Bản cụ thể là máy Cobas 501 cho các xét nghiệm sinh hóa tại Khoa xét nghiệm trung tâm, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.



Hình 2.1. Hình ảnh lấy mẫu máu cuống rốn sau sinh

Bước 4: Thu thập số liệu

- Ghi nhận các thông tin về tiền sử, bệnh sử của mẹ và gia đình.
- Thăm khám trẻ và theo dõi các triệu chứng lâm sàng từ sau sinh đến khi ra viện.
- Tùy thuộc tuổi thai và tình trạng sức khỏe, trẻ đẻ non được theo dõi theo hai nhóm:

(1) Những trẻ được chăm sóc tại phòng Nhi sơ sinh nếu có một trong các vấn đề sức khỏe sau:

- + Trẻ <34 tuần thai.
- + Trẻ >34 tuần thai nhưng có các vấn đề sức khỏe như: suy hô hấp, nhiễm trùng, nôn, bú kém, dị tật bẩm sinh, vàng da rõ trên lâm sàng...

(2) Những trẻ được chăm sóc cùng mẹ tại khoa Sản và được bác sĩ Nhi sơ sinh theo dõi các triệu chứng lâm sàng: nếu trẻ không có các vấn đề như nhóm 1.

- Thời điểm xét nghiệm bilirubin và albumin máu tĩnh mạch:

(1) Thời điểm thứ nhất: nếu trẻ xuất hiện vàng da trước 24 giờ, xét nghiệm bilirubin tĩnh mạch tại thời điểm phát hiện vàng da để quyết định điều trị.

(2) Thời điểm thứ hai: nếu trẻ được theo dõi tại phòng Nhi sơ sinh được chỉ định xét nghiệm đồng bộ bilirubin và albumin máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh (24-48 giờ sau sinh).

(3) Sau thời điểm thứ hai: chỉ định xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch được lặp lại một hay nhiều lần tùy thuộc vào mức độ và diễn tiến vàng da của trẻ để can thiệp điều trị.

- Những trường hợp có xét nghiệm bilirubin huyết thanh máu tĩnh mạch: tham chiếu giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch với bảng chỉ định điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp theo từng tuổi thai của NICE 2016 [102] và chia thành 2 nhóm:

(1) Nhóm vàng da có chỉ định chiếu đèn: nếu bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch tại một hay nhiều thời điểm trong thời gian nghiên cứu đạt ngưỡng chiếu đèn hoặc thay máu (nhưng trẻ có đáp ứng với chiếu đèn và không phải thực hành thay máu trên lâm sàng).

(2) Nhóm vàng da không có chỉ định chiếu đèn: nếu bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch trong thời gian nghiên cứu đều dưới ngưỡng chiếu đèn hoặc vàng da nhẹ chưa cần xét nghiệm nồng độ bilirubin máu tĩnh mạch và có diễn tiến vàng da dần thuyên giảm.

- Ghi nhận thêm các thông tin và kết quả xét nghiệm khác (như công thức máu, glucose máu...) vào phiếu nghiên cứu.

- **Bước 5: Xử lý số liệu.**

- **Bước 6: Viết luận án.**

2.2.5.2. Nhân sự

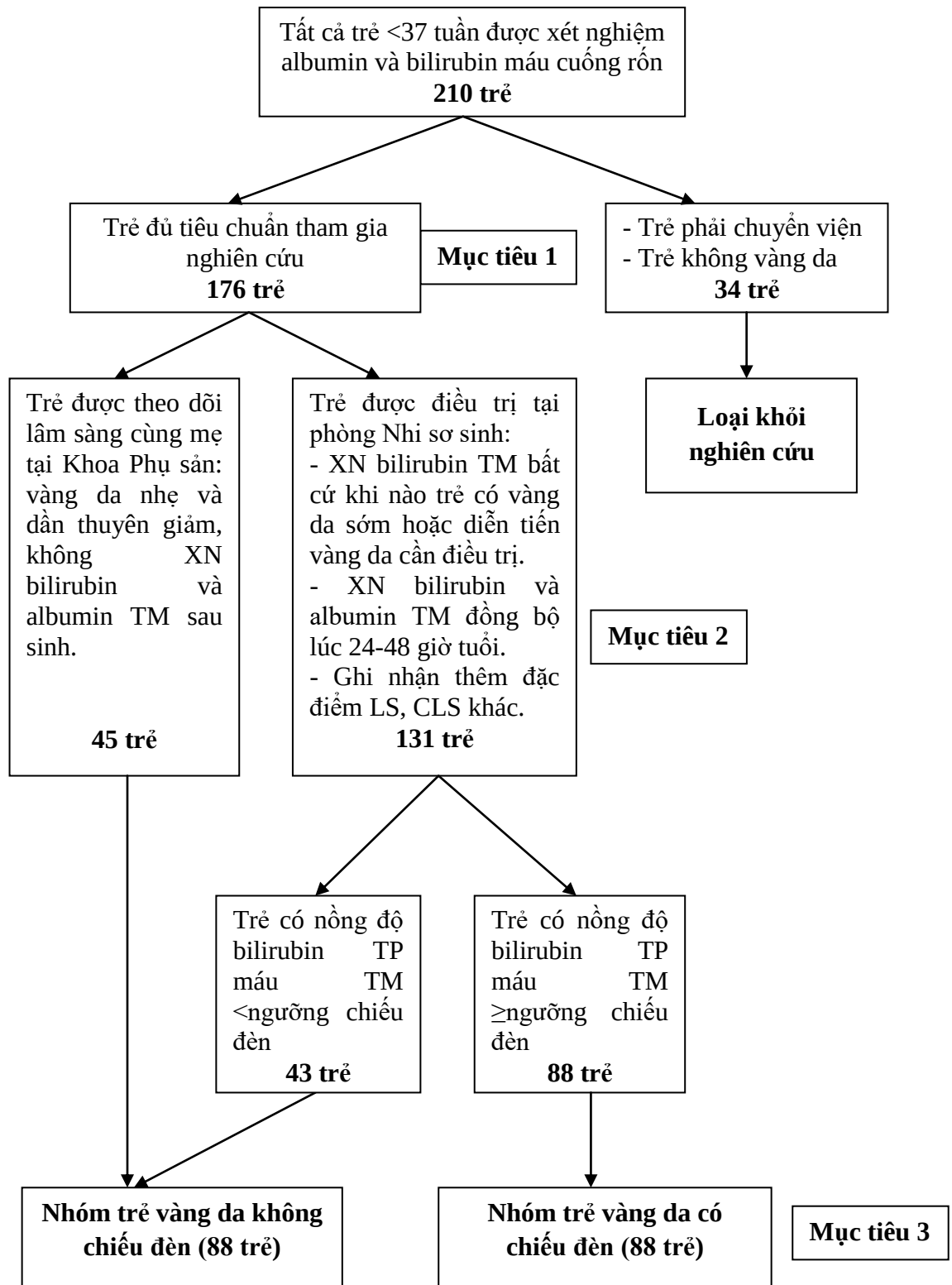
- Giải thích với mẹ cùng người nhà của trẻ: nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện.

- Lấy mẫu máu cuống rốn ngay sau sinh: Bản thân nghiên cứu sinh cùng các bác sĩ và học viên sau đại học làm việc tại phòng Nhi sơ sinh kết hợp với sự hỗ trợ của các bác sĩ khoa sản, nữ hộ sinh và điều dưỡng của Khoa Phụ sản, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- Theo dõi và ghi nhận các triệu chứng của trẻ trong thời gian nghiên cứu (bao gồm trẻ ở phòng Nhi sơ sinh và trẻ đang được chăm sóc cùng mẹ tại Khoa Sản: Bản thân nghiên cứu sinh cùng các bác sĩ và học viên sau đại học làm việc tại phòng Nhi sơ sinh.

- Ghi nhận số liệu vào phiếu nghiên cứu, xử lý số liệu, viết luận án: nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện.

2.2.6. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.2.7. Phương pháp xử lý số liệu

- Nhập số liệu vào phần mềm MedCalc 20.216 để xử lý.
- Các biến định tính được trình bày bằng tần suất và tỉ lệ phần trăm.
- Các biến định lượng như tuổi thai, thời gian xuất hiện vàng da, giá trị của các xét nghiệm albumin, bilirubin máu cuống rốn, máu tĩnh mạch... nếu phân phối chuẩn sẽ được trình bày bằng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn; nếu phân phối không chuẩn sẽ được trình bày bằng trung vị (median) và tứ phân vị (số ở vị trí 25th và 75th).
- Kiểm định sự khác biệt giữa các tỉ lệ bằng phép kiểm Chi-square (χ^2) với $p < 0,05$ thì sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong trường hợp có nhiều hơn 20% số ô trong bảng chéo có tần suất mong đợi nhỏ hơn 5 sẽ được hiệu chỉnh bằng Fisher's exact test thay cho test χ^2 .
- So sánh giữa các giá trị trung bình:
 - + Nếu so sánh giữa hai giá trị trung bình: sử dụng test t không ghép cặp.
 - + Nếu so sánh từ ba giá trị trung bình trở lên: sử dụng test ANOVA một chiều.
- So sánh giữa các giá trị trung vị:
 - + Nếu so sánh giữa hai giá trị trung vị: sử dụng test Mann-Whitney.
 - + Nếu so sánh từ ba giá trị trung vị trở lên: sử dụng test Kruskal - Wallis 1-way ANOVA [13].
- Xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến chỉ định chiếu đèn bằng tỉ số chênh (Odds ratio – OR) với khoảng tin cậy 95% (95%CI). OR là tỉ số của 2 xác suất (xác suất mắc bệnh và xác suất không mắc bệnh) [24]. Trong nghiên cứu này, OR được dùng để đo lường khả năng trẻ cần điều trị chiếu đèn hay không. Để so sánh tần suất phơi nhiễm với yếu tố nguy cơ giữa nhóm chiếu đèn và không chiếu đèn, số liệu được trình bày thành bảng 2x2 như sau:

Bảng 2.3. Bảng 2x2

Yếu tố nguy cơ	Điều trị	
	Có chiếu đèn	Không chiếu đèn
Có phơi nhiễm	a	b
Không phơi nhiễm	c	d

+ Công thức tính tỉ số chênh: $OR = (a:b)/(c:d) = ad / cb$

+ Yếu tố nguy cơ không được xác định khi $OR=1$ hoặc $p>0,05$. Trường hợp $p<0,05$, nếu $OR>1$ thì phơi nhiễm là yếu tố nguy cơ, nếu $OR<1$ thì phơi nhiễm là yếu tố bảo vệ.

- Xác định mối tương quan giữa các biến định lượng như nồng độ bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp, albumin và tỉ số bilirubin TP/albumin của máu cuống rốn với máu tĩnh mạch bằng tương quan Pearson (kí hiệu là r). Giá trị của r dao động trong khoảng từ 0 đến $|1|$.

$|r| \geq 0,5$: Mối tương quan mạnh

$|r| < 0,5$: Mối tương quan trung bình

$|r| < 0,3$: Mối tương quan yếu

$|r| < 0,1$: Mối tương quan rất yếu

$|r|$ càng lớn thì tương quan giữa X và Y càng chặt.

$0 < r < 1$: gọi là tương quan tuyến tính thuận (X tăng, Y tăng).

$-1 < r < 0$: gọi là tương quan tuyến tính nghịch (X tăng, Y giảm).

$r=0$: hai biến không có liên quan nhau [58].

- Lập phương trình tương quan giữa các biến định lượng, ví dụ: tương quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần của máu cuống rốn với nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch... bằng mô hình hồi quy tuyến tính đơn biến. Mô hình hồi quy tuyến tính đơn biến có mục đích ước lượng và đánh giá mối liên quan giữa một biến của máu cuống rốn với một biến của máu tĩnh mạch, từ đó xây dựng mô hình tiên lượng giá trị của một biến trong máu tĩnh mạch dựa vào giá trị biến của máu cuống rốn.

Cụ thể: gọi y_i là đo lường của đối tượng i ($i=1, 2, 3, \dots, n$) của một biến phụ thuộc, và x_i là đo lường của một biến độc lập cũng của đối tượng i , mối liên hệ tuyến tính giữa hai biến có thể mô tả bằng phương trình với hai thông số α và β như sau: $y_i = \alpha + \beta x_i + \varepsilon_i$

Trong đó, α và β là hai thông số của mô hình hồi quy tuyến tính cần ước tính từ số liệu quan sát được và ε_i là phần dư, tức là phần không thể tiên lượng bằng đo lường của biến số độc lập [24].

- Xác định giá trị của nồng độ albumin, bilirubin và tỉ bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý bằng đường cong ROC với điểm cắt tương ứng và độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp) tối ưu. Độ chính xác được đo bằng diện tích dưới đường cong ROC (AUC) kèm các thông tin sai số chuẩn (SE – Standard Error) và 95%CI.

Cách chọn điểm cắt: Trong nghiên cứu y học, một phương pháp xét nghiệm lí tưởng là khi có độ nhạy và độ đặc hiệu gần 100%. Nhưng trong thực tế, ít khi nào có một phương pháp xét nghiệm hoàn hảo như thế. Thông thường, các xét nghiệm có nhiều giá trị liên tục, độ nhạy và độ đặc hiệu thường thay đổi nghịch chiều. Khi độ nhạy tăng thì độ đặc hiệu giảm, ngược lại, khi độ nhạy giảm thì độ đặc hiệu tăng. Do đó, vấn đề là cần phải cân bằng giữa hai khía cạnh nhạy và đặc hiệu của một phương pháp xét nghiệm [24].

Trong nghiên cứu của tôi, kết quả xét nghiệm của nồng độ bilirubin toàn phần, gián tiếp và tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn là các biến liên tục. Do đó, điểm cắt chính là điểm mà tại đó có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu nhất. Đánh giá giá trị của AUC như sau:

Bảng 2.4. Giá trị của diện tích dưới đường cong ROC (AUC) [24]

Giá trị của AUC	Ý nghĩa
>0,90	Rất tốt (Excellent)
0,80 – 0,90	Tốt (Good)
0,70 – 0,80	Trung bình (Fair)
0,60 – 0,70	Không tốt (Poor)
0,50 – 0,60	Không có giá trị (Fail)

2.2.8. Đạo đức Y học

- Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng y đức của Trường Đại học Y-Dược, Đại học Huế ngày 04/01/2018.

- Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của Ban Giám đốc và Ban chủ nhiệm Khoa Phụ sản, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- Chi phí xét nghiệm mẫu máu cuống rốn do nghiên cứu sinh chi trả.

- Giải thích đầy đủ mục đích và những lợi ích khi trẻ tham gia vào nghiên cứu

để gia đình trẻ tự nguyện đồng ý tham gia và trên tinh thần hợp tác. Bên cạnh đó, gia đình có thể dừng tham gia nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào trong trường hợp không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu.

- Thu thập đầy đủ thông tin, trung thực, khách quan theo mục tiêu nghiên cứu.
- Tất cả thông tin của trẻ và mẹ đều được bảo mật và chỉ được sử dụng với mục đích nghiên cứu, không dùng vào mục đích khác, tên của trẻ được viết tắt trong danh sách bệnh nhân.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Phân bố nhóm nghiên cứu theo giới tính

Giới tính	n	%
Nam	98	55,7
Nữ	78	44,3
Tổng	176	100

Nhận xét: Trẻ sơ sinh nam nhiều hơn nữ, tỉ lệ nam: nữ là 1,26:1.

Bảng 3.2. Phân bố nhóm nghiên cứu theo tuổi thai

Tuổi thai	n	%
28 - < 32 tuần	3	1,7
32 - < 35 tuần	70	39,8
35 - < 37 tuần	103	58,5
Tổng	176	100,0
X ± SD	34,5 ± 1,4	
Thấp nhất – Cao nhất	30,0 – 36,0	

Nhận xét: Nhóm trẻ đẻ non từ 35-<37 tuần chiếm tỉ lệ cao nhất 58,5%. Tuổi thai trung bình là 34,5±1,4 tuần.

Bảng 3.3. Phân bố nhóm nghiên cứu theo cân nặng lúc sinh

Cân nặng lúc sinh (g)	n	%
<1500	4	2,3
1500-<2000	38	21,6
2000-<2500	99	56,2
≥ 2500	35	19,9
Tổng	176	100,0
X ± SD	2190,0 ± 425,5	

Nhận xét: 56,2% trẻ có cân nặng từ 2000g đến dưới 2500g. Cân nặng lúc sinh trung bình của nhóm nghiên cứu là 2190,0 ± 425,5g.

Bảng 3.4. Phân bố nhóm nghiên cứu theo tình trạng dinh dưỡng lúc sinh

Tình trạng dinh dưỡng	n	%
Thiếu dưỡng	23	13,0
Bình dưỡng	146	83,0
Quá dưỡng	7	4,0
Tổng	176	100,0

Nhận xét: Nhóm trẻ có tình trạng dinh dưỡng tương ứng tuổi thai (bình dưỡng) chiếm tỉ lệ cao nhất 83,0%.

Bảng 3.5. Phương pháp sinh và hồi sức sau sinh của trẻ

Phương pháp sinh và hồi sức sau sinh của trẻ (n=176)			n	%
Phương pháp sinh	Sinh mổ		73	41,5
	Sinh thường		103	58,5
Hồi sức sau sinh	Không		147	83,5
	Có	Tổng số trẻ được hồi sức	29	16,5
		Lau khô, kích thích ± hút dịch mũi họng khi cần	27	15,3
		Thở oxy qua ngạnh mũi	23	13,1
		Bóp bóng qua mặt nạ	10	5,7
		Ép tim ngoài lồng ngực	0	0,0

Nhận xét: Có 41,5% trẻ sinh mổ và 16,5% trẻ được hồi sức sau sinh.

Bảng 3.6. Tiền sử mẹ và gia đình

Tiền sử mẹ (n=176)		n	%
Tuổi mẹ (tuổi)	>35	5	2,8
	18-35	149	84,7
	<18	22	12,5
Nhóm máu mẹ	Nhóm O	74	42,0
	Không phải nhóm O	82	46,6
	Không làm phân loại nhóm máu	20	11,4
Bệnh lý của mẹ khi mang thai	Tiền sản giật	20	11,4
	Thiếu máu	9	5,1
	Đái tháo đường	6	3,4
Mẹ có yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm		107	60,8
Tiền sử sảy thai		29	16,5
Tiền sử sinh non		17	9,7
Mẹ được chỉ định oxytocin trước sinh		3	1,7
Anh/chị ruột có vàng da thời kỳ sơ sinh		6	3,4
Anh/chị ruột có điều trị vàng da thời kỳ sơ sinh		6	3,4

Nhận xét: 84,7% bà mẹ có độ tuổi từ 18 đến dưới 35 tuổi. Có 156/176 bà mẹ có xét nghiệm phân loại nhóm máu, 42,0% bà mẹ có nhóm máu O. 60,8% bà mẹ có yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP Ở TRẺ ĐỂ NON

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

Bảng 3.7. Thời điểm xuất hiện vàng da

Thời điểm xuất hiện vàng da (giờ)	n	%
< 24	11	6,2
24 – < 48	89	50,6
48 – 72	23	13,1
> 72	53	30,1
Tổng	176	100,0
Trung vị (25 th -75 th)	44,0 (33,0 – 80,0)	

Nhận xét: 56,8% trẻ xuất hiện vàng da trước 48 giờ tuổi. Thời điểm xuất hiện vàng da trung vị là 44,0 (33,0 – 80,0) giờ.

Bảng 3.8. Mức độ vàng da theo qui tắc Kramer tại thời điểm phát hiện vàng da

Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện	n	%
1	83	47,2
2	37	21,0
3	34	19,3
4	15	8,5
5	7	4,0
Tổng	176	100,0

Nhận xét: Tại thời điểm phát hiện vàng da, 47,2% trẻ được phát hiện khi chỉ mới vàng da ở vùng 1, có 12,5% được phát hiện vàng da ở vùng 4 hoặc 5.

Bảng 3.9. Trẻ có chỉ định điều trị vàng da bằng chiếu đèn

Điều trị vàng da	n	%
Chiếu đèn	88	50,0
Không chiếu đèn	88	50,0
Tổng	176	100,0

Nhận xét: Có 88/176 trẻ chiếm tỉ lệ 50% có chỉ định chiếu đèn trong thời gian nghiên cứu.

Bảng 3.10. Thời gian chiếu đèn và kết quả điều trị

Chiếu đèn (n=88)		n	%
Thời điểm bắt đầu điều trị chiếu đèn (giờ)	< 24	2	2,3
	24 – < 48	60	68,2
	48 – 72	17	19,3
	> 72	9	10,2
	Tổng	88	100,0
	Trung vị (25 th -75 th)	38,0 (30,0 – 53,0)	
Thời gian điều trị (ngày)	Trung bình ± SD	2,96 ± 0,94	
Kết quả chiếu đèn	Đáp ứng	88	100,0
	Không đáp ứng	0	0,0
	Tổng	88	100,0

Nhận xét: Có 88 trẻ cần chiếu đèn điều trị. Thời điểm bắt đầu chiếu đèn trung vị là 38,0 (30,0 – 53,0) giờ, trong đó 68,2% trẻ được chỉ định chiếu đèn trong khoảng từ 24 đến <48 giờ. Thời gian điều trị chiếu đèn trung bình là 3 ngày. 100,0% trẻ được chỉ định chiếu đèn đáp ứng tốt với điều trị.

Bảng 3.11. Một số bệnh lý kèm theo của trẻ

Bệnh lý (n=176)	n	%
Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	92	52,3
Suy hô hấp	91	51,7
Hạ glucose máu	62	35,2
Thiếu máu	6	3,4
Đa hồng cầu	3	1,7

Nhận xét: Một số vấn đề sức khỏe kèm theo của trẻ thường gặp nhất là nhiễm khuẩn sơ sinh sớm 52,3%, suy hô hấp 51,7%, hạ glucose máu 35,2%.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

3.2.2.1. Kết quả xét nghiệm máu cuống rốn của trẻ đẻ non có vàng da

Bảng 3.12. Nồng độ bilirubin, albumin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn

Máu cuống rốn (n=176)	X±SD hoặc Trung vị (25th-75th)
Nồng độ bilirubin toàn phần (mg/dl)	1,77 (1,50 - 2,01)
Nồng độ bilirubin gián tiếp (mg/dl)	1,23 (0,95-1,52)
Nồng độ albumin (g/dl)	3,44 ± 0,35
Tỉ số bilirubin toàn phần/albumin (mg/g)	0,52 (0,42-0,60)

Nhận xét: Nồng độ bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn phân phối không chuẩn. Nồng độ albumin máu cuống rốn phân phối chuẩn và có giá trị trung bình là 3,44 ± 0,35 g/dl.

3.2.2.2. Kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Trong thời gian nghiên cứu, có 131/176 trẻ được theo dõi và điều trị tại phòng Nhi sơ sinh có chỉ định làm xét nghiệm máu tĩnh mạch. Còn 45 trẻ vàng da nhẹ và không có các vấn đề sức khỏe nào khác được chăm sóc cùng mẹ tại Khoa Phụ sản

và không có chỉ định làm các xét nghiệm máu tĩnh mạch sau sinh. Vì vậy, các bảng kết quả trong mục 3.2.2.2. này chỉ so sánh trong nhóm 131 trẻ có xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh.

Bảng 3.13. Kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh (n=131)	Trung bình $\pm$ SD hoặc Trung vị (25 th -75 th)
Nồng độ bilirubin toàn phần (mg/dl)	6,98 (5,76 – 7,82)
Nồng độ bilirubin gián tiếp (mg/dl)	6,50 (5,49 – 7,48)
Nồng độ albumin (g/dl)	3,51 $\pm$ 0,32
Tỉ số bilirubin TP/albumin (mg/g)	1,90 (1,64 – 2,30)

Nhận xét: Nồng độ bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp và tỉ số bilirubin TP/albumin máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh phân phối không chuẩn. Nồng độ albumin máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh phân phối chuẩn với giá trị trung bình là 3,51 $\pm$ 0,32 g/dl.

Bảng 3.14. Nồng độ hemoglobin trong công thức máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Nồng độ hemoglobin máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh (g/dl) (n=131)	n	%
> 22,0	3	2,3
13,5 – 22,0	122	93,1
< 13,5	6	4,6
Trung bình $\pm$ SD	17,2 $\pm$ 22,3	

Nhận xét: Nồng độ hemoglobin trung bình của nhóm nghiên cứu là 17,2 $\pm$ 22,3 g/dl.

3.2.2.3. Kết quả xét nghiệm glucose mao mạch sau sinh

Bảng 3.15. Kết quả xét nghiệm glucose mao mạch sau sinh của trẻ đẻ non

Xét nghiệm glucose mao mạch sau sinh (mmol/l) (n= 153)	n	%
<2,6	62	40,5
2,6 - <8,1	77	50,3
≥ 8,1	14	9,2
Tổng	153	100,0
Trung vị (25 th -75 th)	3,0 (2,2 – 4,1)	

Nhận xét: Có 153 trẻ có xét nghiệm glucose mao mạch, trong đó 40,5% trẻ có hạ đường máu.

3.2.3. Liên quan giữa đặc điểm lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp với nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh của trẻ đẻ non

Bảng 3.16. Liên quan giữa đặc điểm của vàng da với nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh của trẻ đẻ non

Đặc điểm lâm sàng (n=131)		n (%)	Nồng độ bilirubin toàn phần tĩnh mạch ngày 2 (mg/dl) Trung vị (25 th -75 th)	p
Thời điểm xuất hiện vàng da (giờ)	< 24	11 (8,4)	7,33 (7,04 – 8,81)	<0,0001
	24 – < 48	89 (67,9)	7,14 (6,35 – 7,84)	
	48 – 72	23 (17,6)	5,78 (4,71 – 6,54)	
	> 72	8 (6,1)	4,92 (4,62 – 5,84)	
Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện	1	38 (29,0)	6,60 (5,15 – 7,34)	0,004
	2	37 (28,2)	6,77 (5,79 – 7,86)	
	3	34 (26,0)	6,72 (5,54 – 7,62)	
	4	15 (11,5)	7,63 (6,51 – 8,70)	
	5	7 (5,3)	8,91 (7,72 – 9,68)	

Nhận xét: Thời điểm xuất hiện vàng da trên lâm sàng càng sớm thì nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch ngày 2 càng cao ($p < 0,0001$). Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện càng cao thì nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh càng cao ($p < 0,05$).

3.2.4. Một số yếu tố liên quan đến chỉ định chiếu đèn điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

Bảng 3.17. Một số yếu tố liên quan từ phía con

Đặc điểm của trẻ (n=176)		Tổng	Chiếu đèn (n=88)	Không chiếu đèn (n=88)	OR 95%CI	P
		N(%)	n(%)	n(%)		
Giới tính	Nam	98 (55,7)	52 (59,1)	46 (52,3)	1,31 (0,73-2,40)	0,363
	Nữ	78 (44,3)	36 (40,9)	42 (47,7)		
Tuổi thai (tuần)	<35 tuần	73 (41,5)	52 (59,1)	21 (23,9)	4,61 (2,41-8,82)	<0.0001
	35-<37 tuần	103 (58,5)	36 (40,9)	67 (76,1)		
Cân nặng lúc sinh (g)	<2000	42 (23,9)	30 (34,1)	12 (13,6)	3,28 (1,54-6,95)	0,0026
	≥2000	134 (76,1)	58 (56,9)	76 (86,4)		
Phương pháp sinh	Sinh mổ	73 (41,5)	30 (34,1)	43 (48,9)	0,54 (0,30-0,99)	0,0664
	Sinh thường	103 (58,5)	58 (56,9)	45 (51,1)		
Hồi sức sau sinh	Có	29 (16,5)	16 (18,2)	13 (14,8)	1,28 (0,58-2,85)	0,6845
	Không	147 (83,5)	72 (81,8)	75 (85,2)		

Đặc điểm của trẻ (n=176)		Tổng	Chiều đền (n=88)	Không chiều đền (n=88)	OR 95%CI	p
		N(%)	n(%)	n(%)		
Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	Có	92 (52,3)	66 (75,0)	26 (29,5)	7,15 (3,68- 13,91)	<0,0001
	Không	84 (47,7)	22 (25,0)	62 (70,5)		
Suy hô hấp	Có	91 (51,7)	61 (69,3)	30 (34,1)	4,37 (2,32-8,22)	<0,0001
	Không	85 (48,3)	27 (30,7)	58 (65,9)		
Hạ glucose máu* (n=153)	Có	62 (40,5)	38 (43,2)	24 (27,4)	1,30 (0,67-2,50)	0,4361
	Không	91 (59,5)	50 (56,8)	41 (46,6)		

Nhận xét: Một số yếu tố từ phía con có liên quan đến vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn là tuổi thai, cân nặng lúc sinh, nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và suy hô hấp.

Bảng 3.18. Một số yếu tố liên quan từ mẹ

Tiền sử mẹ (n=176)		Tổng	Chiều đền (n=88)	Không chiều đền (n=88)	OR 95%CI	P
		N(%)	n(%)	n(%)		
Tuổi mẹ (tuổi)	≥35	22 (12,5)	10 (11,4)	12 (13,6)	0,81 (0,33-1,20)	0,6489
	<35	154 (87,5)	78 (88,6)	76 (86,4)		
Tiền sử sẩy thai	Có	29 (16,5)	16 (18,2)	13 (14,8)	1,28 (0,58-2,85)	0,5428
	Không	147 (83,5)	72 (81,8)	75 (85,2)		
Tiền sử sinh non	Có	17 (9,7)	11 (12,5)	6 (6,8)	1,95 (0,69-5,54)	0,2083
	Không	159 (90,3)	77 (87,5)	82 (93,2)		
Tiền sản giật	Có	20 (11,4)	8 (9,1)	12 (13,6)	0,63 (0,25-1,63)	0,3450
	Không	156 (88,6)	80 (90,9)	76 (86,4)		
Đái tháo đường	Có	6 (3,4)	2 (2,3)	4 (4,5)	0,49 (0,09-2,74)	0,4152
	Không	170 (96,6)	86 (97,7)	84 (95,5)		
Thiếu máu	Có	9 (5,1)	4 (4,5)	5 (5,7)	0,79 (0,21-3,05)	0,7327
	Không	167 (94,9)	84 (95,5)	83 (94,3)		
Mẹ có yếu tố nguy cơ của NKSSS	Có	107 (60,8)	60 (68,2)	47 (53,4)	1,87 (1,01-3,45)	0,0457
	Không	69 (39,2)	28 (31,8)	41 (46,6)		
Nhóm máu mẹ* (n=156)	Nhóm O	74 (47,4)	38 (49,4)	36 (45,6)	1,16 (0,62-2,18)	0,6364
	Không phải nhóm O	82 (52,6)	39 (50,6)	43 (54,4)		

Nhận xét: Yếu tố từ mẹ có liên quan đến vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn cho trẻ đẻ non là mẹ có nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm ($p < 0,05$).

Bảng 3.19. Một số đặc điểm lâm sàng của vàng da liên quan đến chỉ định chiếu đèn điều trị cho trẻ đẻ non

Đặc điểm lâm sàng (n=176)		Tổng	Chiếu đèn (n=88)	Không chiếu đèn (n=88)	OR 95%CI	p
			n(%)	n(%)		
Thời gian xuất hiện vàng da (giờ)	<48	100 (56,8)	78 (78,0)	22 (22,0)	23,40 (10,35-52,93)	<0,0001
	≥48	76 (43,2)	10 (13,2)	66 (86,8)		
Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện	≥3	56 (31,8)	42 (75,0)	14 (25,0)	4,83 (2,38-9,80)	<0,0001
	<3	120 (68,2)	46 (38,3)	74 (61,7)		

Nhận xét: Trẻ xuất hiện vàng da sớm trước 48 giờ có nguy cơ cần chiếu đèn cao hơn 23,40 lần so với nhóm xuất hiện vàng da sau 48 giờ. Tại thời điểm phát hiện, nếu trẻ có vàng da từ vùng 3 trở lên có nguy cơ cần chiếu đèn cao hơn 4,83 lần so với nhóm vàng da vùng 1 hay vùng 2.

3.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN NỒNG ĐỘ BILIRUBIN VÀ TỈ SỐ BILIRUBIN TOÀN PHẦN/ALBUMIN MÁU CUỐNG RỖN Ở TRẺ ĐẸ NON CÓ VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP

3.3.1. Mỗi liên quan giữa nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng và yếu tố nguy cơ của vàng da

3.3.1.1. Mỗi liên quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng và yếu tố nguy cơ của vàng da

Bảng 3.20. Mỗi liên quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng của trẻ đẻ non có vàng da

Lâm sàng (n=176)		Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn (mg/dl)		p
		n (%)	Trung vị (25 th -75 th)	
Tuổi thai (tuần)	<35	73 (41,5)	1,83 (1,60-2,14)	0,007
	35-<37	103 (58,5)	1,70 (1,46-1,91)	
Giới	Nam	98 (55,7)	1,78 (1,53 - 2,06)	0,155
	Nữ	78 (44,3)	1,74 (1,44 - 1,98)	
Cân nặng lúc sinh (gr)	<2000	42 (23,9)	1,91 (1,67-2,22)	0,0067
	≥ 2000	134 (76,1)	1,73 (1,46-1,92)	
Chiều đèn	Có	88 (50,0)	1,96 (1,78 - 2,27)	0,001
	Không	88 (50,0)	1,52 (1,37 - 1,77)	
Thời điểm xuất hiện vàng da (giờ)	< 24	11 (6,2)	1,89 (1,76 – 2,77)	<0,0001
	24 –< 48	89 (50,6)	1, 89 (1,63 – 2,16)	
	48 – 72	23 (13,1)	1,74 (1,44 – 1,84)	
	> 72	53 (30,1)	1,53 (1,37 – 1,77)	
Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện	1	83 (47,2)	1,63 (1,43 – 1,84)	0,0004
	2	37 (21,0)	1,87 (1,55 – 2,09)	
	3	34 (19,3)	1,77 (1,54 – 2,18)	
	4	15 (8,5)	1,87 (1,79 – 2,03)	
	5	7 (4,0)	2,22 (1,85 – 2,37)	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn theo tuổi thai, cân nặng lúc sinh, chỉ định chiếu đèn, thời điểm xuất hiện vàng da và vùng vàng da tại thời điểm phát hiện với $p < 0,01$.

Bảng 3.21. Một số yếu tố liên quan từ mẹ và con với nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn của trẻ đẻ non có vàng da

Yếu tố liên quan (n=176)			Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn (mg/dl)		p
			n (%)	Trung vị (25 th -75 th)	
Mẹ	Tuổi mẹ lúc sinh ≥35 tuổi	Có	22 (12,5)	1,82 (1,51 – 1,99)	0,7678
		Không	154 (87,5)	1,77 (1,49 – 2,01)	
	Mẹ có yếu tố nguy cơ của NKSSS	Có	69 (39,2)	1,73 (1,46 – 1,91)	0,077
		Không	107 (60,8)	1,81 (1,53 – 2,07)	
	Tiền sản giật	Có	20 (11,4)	1,70 (1,51 – 1,87)	0,3820
		Không	156 (88,6)	1,78 (1,50 – 2,03)	
	Mẹ nhóm máu O* (n=156)	Có	74 (47,4)	1,77 (1,51 – 2,05)	0,8983
		Không	82 (52,6)	1,77 (1,50 – 1,98)	
	Phương pháp sinh mổ	Có	73 (41,5)	1,74 (1,42 - 2,07)	0,495
		Không	103 (58,5)	1,78 (1,53 - 2,00)	
Con	Trẻ cần hồi sức sau sinh	Có	29 (16,5)	1,75 (1,49 - 1,91)	0,446
		Không	147 (83,5)	1,78 (1,50 - 2,03)	
	Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	Có	92 (52,3)	1,84 (1,62 - 2,14)	<0,001
		Không	84 (47,7)	1,65 (1,42 - 1,88)	
	Suy hô hấp	Có	91 (51,7)	1,83 (1,58 - 2,07)	0,025
		Không	85 (48,3)	1,70 (1,45 - 1,94)	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với các yếu tố nguy cơ phía con là nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và suy hô hấp với $p < 0,05$.

3.3.1.2. Mối liên quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng và yếu tố nguy cơ của vàng da

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng của trẻ đẻ non có vàng da

Lâm sàng (n=176)		Nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn (mg/dl)		p
		n (%)	Trung vị (25 th -75 th)	
Tuổi thai (tuần)	<35	73 (41,5)	1,30 (1,10 – 1,65)	0,028
	35-<37	103 (58,5)	1,18 (0,91 – 1,44)	
Giới	Nam	98 (55,7)	1,30 (0,96 – 1,64)	0,093
	Nữ	78 (44,3)	1,21 (0,93 – 1,41)	
Cân nặng lúc sinh (gr)	<2000	42 (23,9)	1,39 (1,13 – 1,66)	0,007
	≥ 2000	134 (76,1)	1,20 (0,91 – 1,44)	
Chiều đèn	Có	88 (50,0)	1,39 (1,23 – 1,83)	<0,0001
	Không	88 (50,0)	0,99 (0,83 – 1,26)	
Thời điểm xuất hiện vàng da (giờ)	< 24	11 (6,2)	1,37 (1,18 -2,18)	<0,0001
	24 –< 48	89 (50,6)	1,37 (1,07 – 1,66)	
	48 – 72	23 (13,1)	1,22 (0,94 – 1,51)	
	> 72	53 (30,1)	1,02 (0,84 – 1,25)	
Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện	1	83 (47,2)	1,13 (0,90 – 1,40)	0,009
	2	37 (21,0)	1,29 (0,95 – 1,53)	
	3	34 (19,3)	1,27 (1,03 – 1,75)	
	4	15 (8,5)	1,36 (1,24 – 1,60)	
	5	7 (4,0)	1,60 (1,30 – 2,01)	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn theo tuổi thai, cân nặng lúc sinh, chỉ định chiếu đèn, thời điểm xuất hiện vàng da và vùng vàng da với $p < 0,05$.

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với một số yếu tố nguy cơ của vàng da

Yếu tố nguy cơ (n=176)			Nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn (mg/dl)		p
			n (%)	Trung vị (25 th - 75 th)	
Mẹ	Tuổi mẹ lúc sinh ≥35 tuổi	Có	22 (12,5)	1,35 (1,03 – 1,49)	0,5108
		Không	154 (87,5)	1,23 (0,95 – 1,54)	
	Mẹ có yếu tố nguy cơ của NKSSS	Có	69 (39,2)	1,23 (0,98 – 1,64)	0,1186
		Không	107 (60,8)	1,23 (0,91 – 1,40)	
	Tiền sản giật	Có	20 (11,4)	1,11 (0,94 – 1,35)	0,2309
		Không	156 (88,6)	1,26 (0,95 – 1,59)	
	Mẹ nhóm máu O* (n=156)	Có	74 (47,4)	1,23 (0,98 – 1,60)	0,8773
		Không	82 (52,6)	1,25 (0,95 – 1,49)	
Con	Phương pháp sinh mổ	Có	73 (41,5)	1,22 (0,87 – 1,60)	0,5165
		Không	103 (58,5)	1,26 (0,97 – 1,48)	
	Trẻ cần hồi sức sau sinh	Có	29 (16,5)	1,19 (0,91 – 1,45)	0,5510
		Không	147 (83,5)	1,24 (0,96 – 1,53)	
	Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	Có	92 (52,3)	1,34 (1,08 – 1,68)	0,001
		Không	84 (47,7)	1,11 (0,88 – 1,40)	
	Suy hô hấp	Có	91 (51,7)	1,29 (1,03 – 1,60)	0,1793
		Không	85 (48,3)	1,20 (0,90 – 1,49)	

Nhận xét: Trẻ bị nhiễm khuẩn sơ sinh sớm có nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn cao hơn nhóm không nhiễm khuẩn sơ sinh sớm với $p < 0,05$.

3.3.1.3. Mối liên quan giữa tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng và yếu tố nguy cơ của vàng da

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng của trẻ đẻ non có vàng da

Lâm sàng (n=176)		Tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn (mg/g)		p
		n (%)	Trung vị (25 th -75 th)	
Tuổi thai (tuần)	<35	73 (41,5)	0,57 (0,48 – 0,65)	<0,0001
	35-<37	103 (58,5)	0,49 (0,41 – 0,54)	
Giới	Nam	98 (55,7)	0,52 (0,46 – 0,62)	0,042
	Nữ	78 (44,3)	0,50 (0,41 – 0,56)	
Cân nặng lúc sinh (gr)	<2000	42 (23,9)	0,58 (0,49 – 0,65)	0,003
	≥ 2000	134 (76,1)	0,50 (0,42 – 0,57)	
Chiều đèn	Có	88 (50,0)	0,59 (0,52 – 0,67)	<0,0001
	Không	88 (50,0)	0,45 (0,39 – 0,51)	
Thời điểm xuất hiện vàng da (giờ)	< 24	11 (6,2)	0,60 (0,48 – 0,77)	<0,0001
	24 –< 48	89 (50,6)	0,55 (0,48 – 0,63)	
	48 – 72	23 (13,1)	0,50 (0,42 – 0,58)	
	> 72	53 (30,1)	0,46 (0,40 – 0,51)	
Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện	1	83 (47,2)	0,48 (0,41 – 0,53)	0,0003
	2	37 (21,0)	0,53 (0,46 – 0,64)	
	3	34 (19,3)	0,53 (0,40 – 0,63)	
	4	15 (8,5)	0,56 (0,50 – 0,64)	
	5	7 (4,0)	0,63 (0,58 – 0,71)	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn theo tuổi thai, giới tính, cân nặng lúc sinh, chỉ định chiếu đèn, thời điểm xuất hiện vàng da và vùng vàng da của trẻ với $p < 0,05$.

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa tỉ bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với một số yếu tố nguy cơ của vàng da

Yếu tố nguy cơ (n=176)			Tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn (mg/g)		p
			n (%)	Trung vị (25 th -75 th)	
Mẹ	Tuổi mẹ lúc sinh ≥35 tuổi	Có	22 (12,5)	0,53 (0,48 – 0,60)	0,3867
		Không	154 (87,5)	0,51 (0,42 – 0,59)	
	Mẹ có yếu tố nguy cơ của NKSSS	Có	69 (39,2)	0,50 (0,44 – 0,56)	0,1244
		Không	107 (60,8)	0,53 (0,43 – 0,62)	
	Tiền sản giật	Có	20 (11,4)	0,49 (0,40 – 0,56)	0,2878
		Không	156 (88,6)	0,52 (0,43 – 0,60)	
	Mẹ nhóm máu O* (n=156)	Có	74 (47,4)	0,51 (0,42 – 0,61)	0,9971
		Không	82 (52,6)	0,51 (0,45 – 0,57)	
Con	Phương pháp sinh mổ	Có	73 (41,5)	0,50 (0,41 – 0,63)	0,4628
		Không	103 (58,5)	0,52 (0,45 – 0,59)	
	Trẻ cần hồi sức sau sinh	Có	29 (16,5)	0,53 (0,45 – 0,59)	0,6111
		Không	147 (83,5)	0,51 (0,42 – 0,60)	
	Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	Có	92 (52,3)	0,54 (0,47 – 0,63)	0,0007
		Không	84 (47,7)	0,48 (0,41 – 0,55)	
	Suy hô hấp	Có	91 (51,7)	0,53 (0,46 -0,63)	0,008
		Không	85 (48,3)	0,48 (0,41 – 0,56)	

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và suy hô hấp ở trẻ với $p < 0,01$.

3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn với một số đặc điểm cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non.

Trong thời gian nghiên cứu, có 131/176 trẻ vàng da cần chiếu đèn có hoặc không có bệnh lý kèm theo được theo dõi và điều trị tại phòng sơ sinh có chỉ định làm xét nghiệm máu tĩnh mạch. Còn 45 trẻ vàng da nhẹ và không có các vấn đề sức khỏe nào khác được chăm sóc cùng mẹ tại Khoa Phụ sản và không có chỉ định làm các xét nghiệm từ máu tĩnh mạch sau sinh. Vì vậy, các bảng về mối liên quan giữa nồng độ albumin, bilirubin và tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với một số đặc điểm cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non chỉ thực hiện trên nhóm trẻ có xét nghiệm máu tĩnh mạch sau sinh.

3.3.2.1. Mối tương quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với một số kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Bảng 3.26. Mối tương quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh (n=131)	Nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn (g/dl)		Phương trình tương quan
	r	p	
Nồng độ bilirubin toàn phần (mg/dl)	0,406	<0,0001	$y = 3,8000 + 1,7212x$
Nồng độ bilirubin gián tiếp (mg/dl)	0,412	<0,0001	$y = 3,4967 + 1,6757x$
Tỉ số bilirubin TP/albumin	0,385	<0,0001	$y = 1,1722 + 0,4451x$

*x là nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn; y là nồng độ bilirubin hoặc tỉ số bilirubin TP/albumin trong máu tĩnh mạch ngày 2.

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với nồng độ bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp và tỉ bilirubin TP/albumin máu tĩnh mạch ngày thứ 2 sau sinh.

3.3.2.2. Mối tương quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Bảng 3.27. Mối tương quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh (n=131)	Nồng độ bilirubin GT máu cuống rốn (g/dl)		Phương trình tương quan
	r	p	
Nồng độ bilirubin toàn phần (mg/dl)	0,408	<0,0001	$y = 4,7518 + 1,6787x$
Nồng độ bilirubin gián tiếp (mg/dl)	0,417	<0,0001	$y = 4,4132 + 1,6417x$
Tỉ số bilirubin TP/albumin	0,413	<0,0001	$y = 1,3786 + 0,4628x$

*x là nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn; y là nồng độ bilirubin hoặc tỉ số bilirubin TP/albumin trong máu tĩnh mạch ngày 2.

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với nồng độ bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp và tỉ bilirubin TP/albumin máu tĩnh mạch ngày thứ 2 sau sinh.

3.3.2.3. Mối tương quan của nồng độ albumin giữa máu cuống rốn với máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Bảng 3.28. Mối tương quan của nồng độ albumin giữa máu cuống rốn với máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh (n=131)	Nồng độ albumin máu cuống rốn (g/dl)		Phương trình tương quan
	r	p	
Nồng độ albumin (g/dl)	0,576	<0,0001	$y = 1,7579 + 0,5087x$

*x là nồng độ albumin máu cuống rốn; y là nồng độ albumin máu tĩnh mạch ngày 2.

Nhận xét: Có mối tương quan thuận trung bình giữa nồng độ albumin máu cuống rốn và nồng độ albumin máu tĩnh mạch ngày thứ 2 sau sinh.

3.3.2.4. Mối tương quan giữa tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Bảng 3.29. Mối tương quan giữa tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Máu tĩnh mạch (n=131)	Tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn (mg/g)		Phương trình tương quan
	r	p	
Nồng độ bilirubin toàn phần (mg/dl)	0,378	<0,0001	$y = 3,9122 + 5,7001x$
Nồng độ bilirubin gián tiếp (mg/dl)	0,383	<0,0001	$y = 3,6139 + 5,5353x$
Tỉ số bilirubin TP/albumin	0,423	<0,0001	$y = 1,0528 + 1,7411x$

*x là tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn; y là nồng độ bilirubin hoặc tỉ số bilirubin TP/albumin trong máu tĩnh mạch ngày 2.

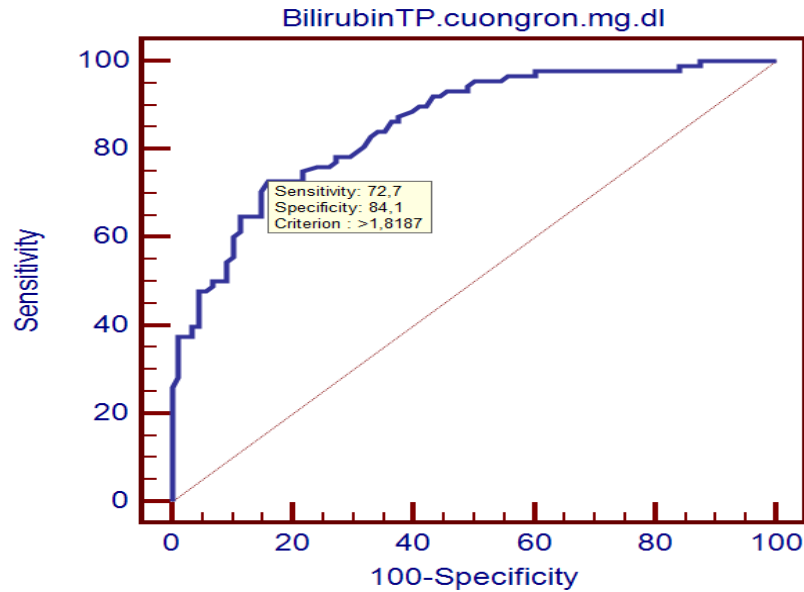
Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với nồng độ bilirubin toàn phần và bilirubin gián tiếp và tỉ số bilirubin TP/albumin máu tĩnh mạch ngày thứ 2 sau sinh.

3.4. GIÁ TRỊ CỦA NỒNG ĐỘ BILIRUBIN VÀ TỈ SỐ BILIRUBIN TOÀN PHẦN/ALBUMIN MÁU CUỐNG RÓN TRONG TIÊN ĐOÁN VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP CẦN CHIẾU ĐÈN Ở TRẺ ĐỂ NON

3.4.1. Giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Bảng 3.30. Giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Bilirubin toàn phần (mg/dl)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	1,82	0,854	72,7	84,1	0,0277	0,793 - 0,903	<0,0001



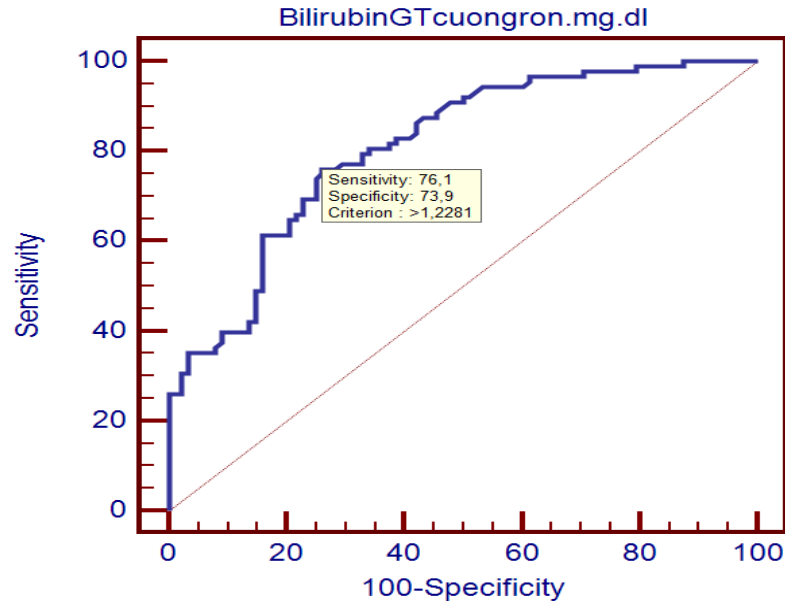
Biểu đồ 3.1. Giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Nhận xét: Khả năng dự đoán trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần điều trị chiếu đèn của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn ở điểm cắt >1,82 mg/dl có AUC = 0,854, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo quy định đánh giá.

3.4.2. Giá trị của nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Bảng 3.31. Giá trị của nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Bilirubin gián tiếp (mg/dl)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	1,23	0,809	76,1	73,9	0,0319	0,743 - 0,865	<0,0001



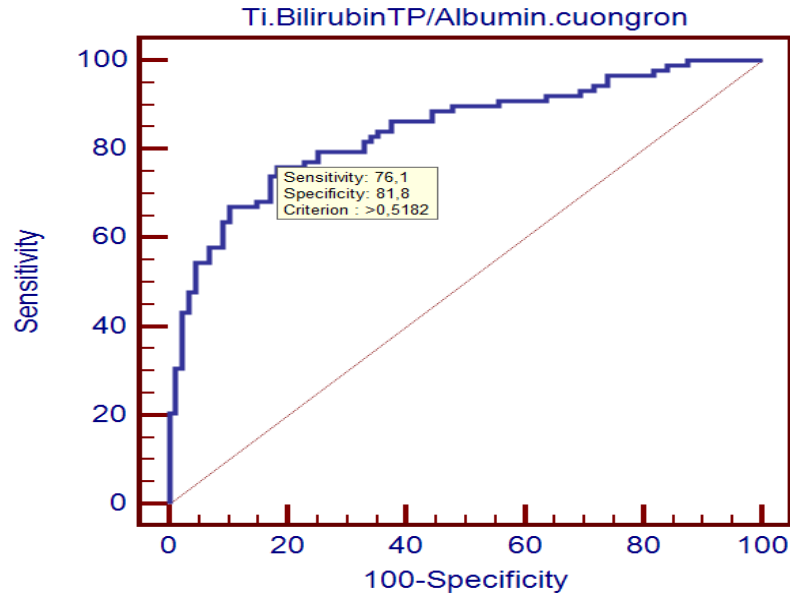
Biểu đồ 3.2. Giá trị của nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Nhận xét: Khả năng dự đoán trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần điều trị chiếu đèn của nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn ở điểm cắt >1,23 mg/dl có AUC = 0,809, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo quy định đánh giá.

3.4.3. Giá trị của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Bảng 3.32. Giá trị của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Tỉ số bilirubinTP /albumin (mg/g)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	0,52	0,842	76,1	81,8	0,0298	0,780 - 0,893	<0,0001



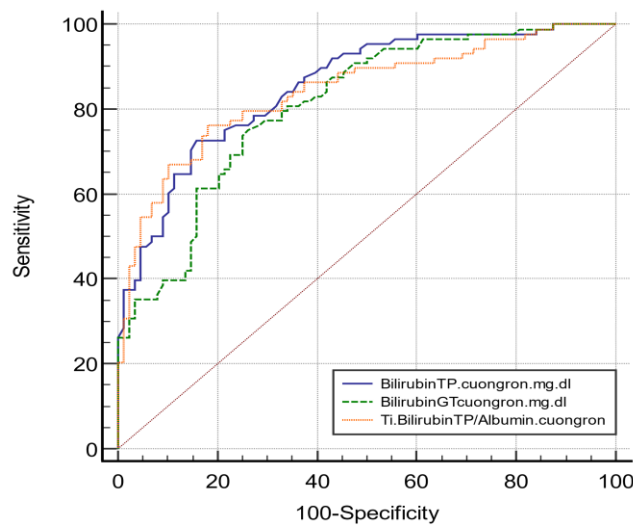
Biểu đồ 3.3. Giá trị của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Nhận xét: Khả năng dự đoán trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần điều trị chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn tại điểm cắt > 0,52 mg/g có AUC = 0,842, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo quy định đánh giá.

3.4.4. So sánh giá trị của các chỉ số nồng độ bilirubin toàn phần, nồng độ bilirubin gián tiếp và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Bảng 3.33. So sánh giá trị của nồng độ bilirubin TP, bilirubin GT và tỉ số bilirubinTP/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

	AUC	SE	95% CI	p
Bilirubin TP máu cuống rốn ^a	0,854	0,0277	0,793- 0,903	a với b: = 0,023
Bilirubin GT máu cuống rốn ^b	0,809	0,0319	0,743 - 0,864	a với c: = 0,530
Tỉ số bilirubinTP/albumin máu cuống rốn ^c	0,842	0,0298	0,780 - 0,893	b với c: = 0,166



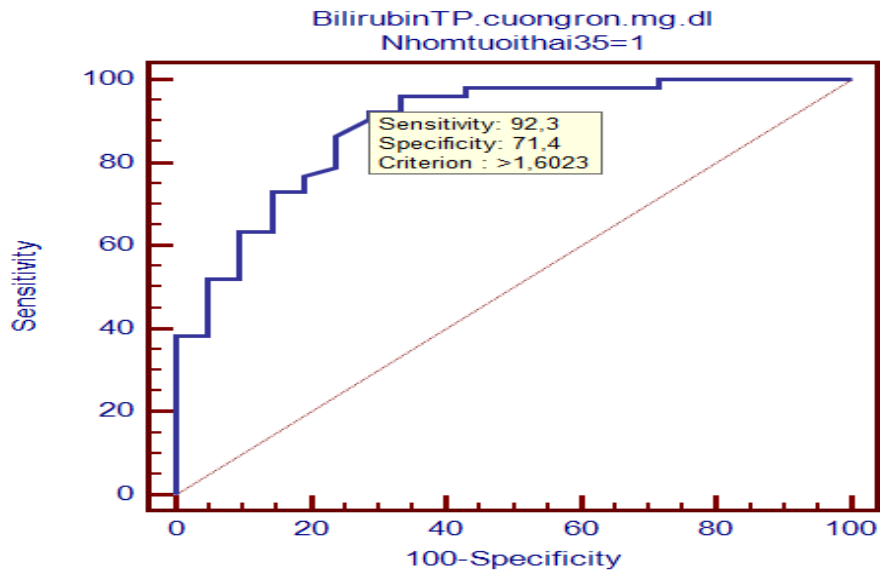
Biểu đồ 3.4. So sánh giá trị của 3 chỉ số nồng độ bilirubin TP, bilirubin GT và tỉ số bilirubinTP/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Nhận xét: Nồng độ bilirubin toàn phần và tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn có giá trị tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non là cao nhất và tương đương nhau với $p > 0,05$.

3.4.5. Giá trị tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn theo tuổi thai ở trẻ đẻ non

Bảng 3.34. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai dưới 35 tuần ($n=73$)

Bilirubin TP (mg/dl)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	1,60	0,889	92,3	71,4	0,0433	0,793 - 0,950	<0,0001

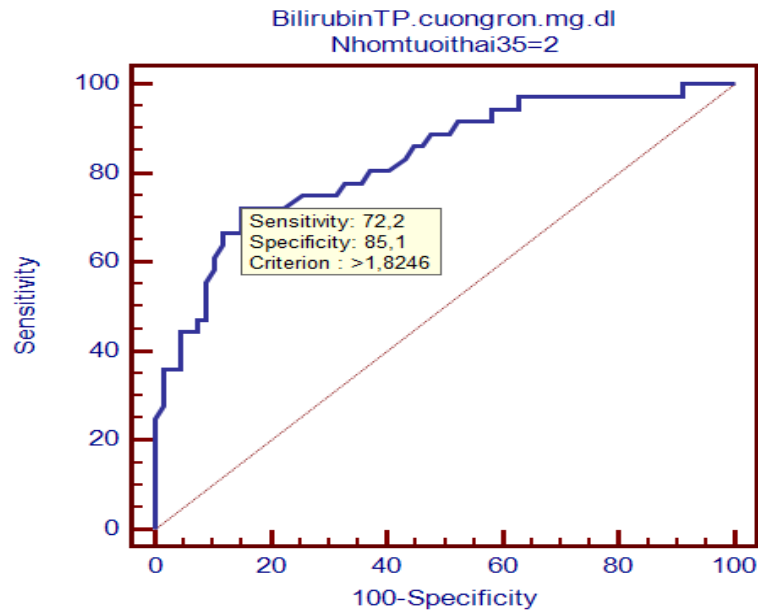


Biểu đồ 3.5. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai dưới 35 tuần

Nhận xét: Khả năng tiên đoán trẻ đẻ non dưới 35 tuần phải điều trị chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn tại điểm cắt $>1,60$ mg/dl có $AUC = 0,889$, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá.

Bảng 3.35. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai ≥ 35 tuần ($n=103$)

Bilirubin TP (mg/dl)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	1,83	0,829	72,2	85,1	0,0435	0,742 - 0,896	$<0,0001$



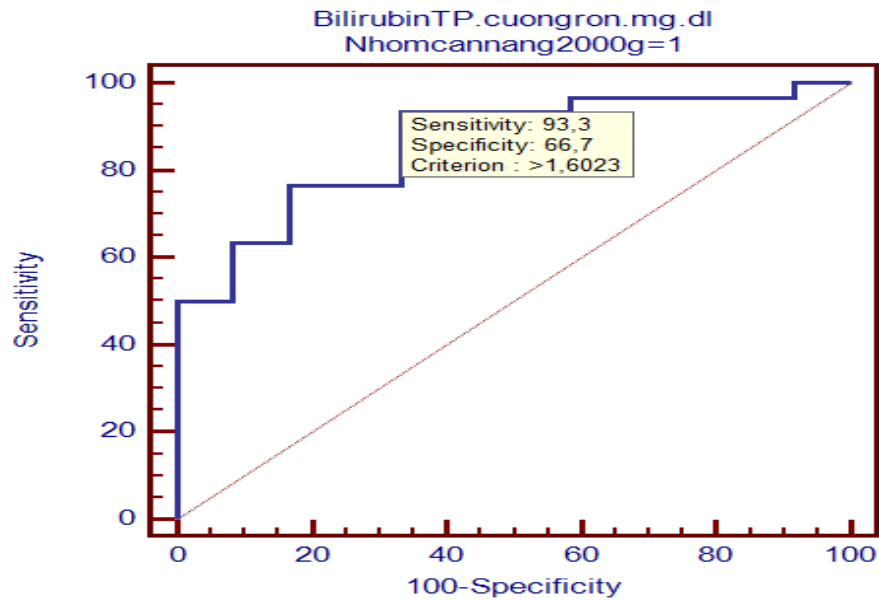
Biểu đồ 3.6. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai ≥ 35 tuần

Nhận xét: Khả năng tiên đoán trẻ đẻ non ≥ 35 tuần phải điều trị chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn tại điểm cắt $>1,83$ mg/dl có $AUC = 0,829$, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá.

3.4.6. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn theo cân nặng lúc sinh của trẻ đẻ non

Bảng 3.36. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh dưới 2000 gram (n=42)

Bilirubin TP (mg/dl)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	1,60	0,861	93,3	66,7	0,0601	0,719 - 0,948	<0,0001

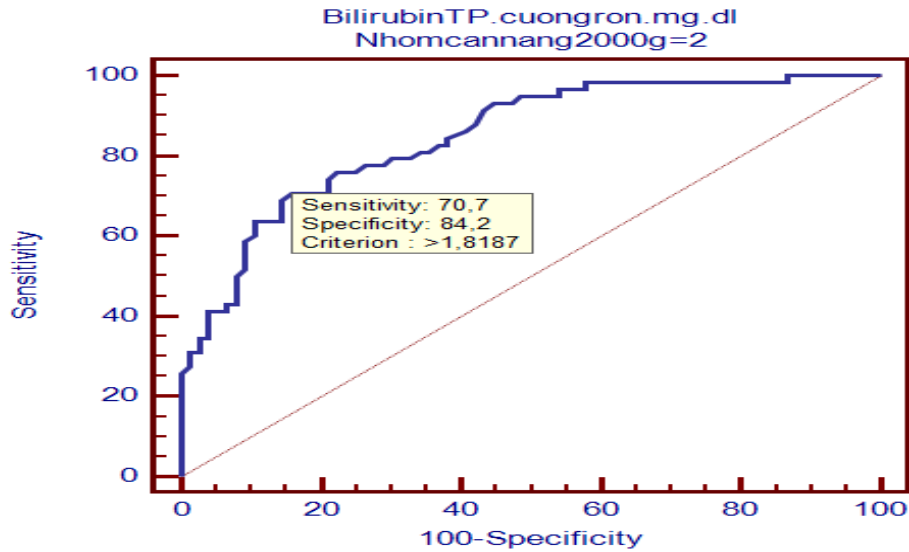


Biểu đồ 3.7. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh <2000 gram

Nhận xét: Khả năng tiên đoán trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh <2000 gram cần phải điều trị chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn tại điểm cắt >1,60 mg/dl có AUC = 0,861, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá.

Bảng 3.37. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gram (n=134)

Bilirubin TP (mg/dl)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	1,82	0,848	70,7	84,2	0,0328	0,776 - 0,904	<0,0001



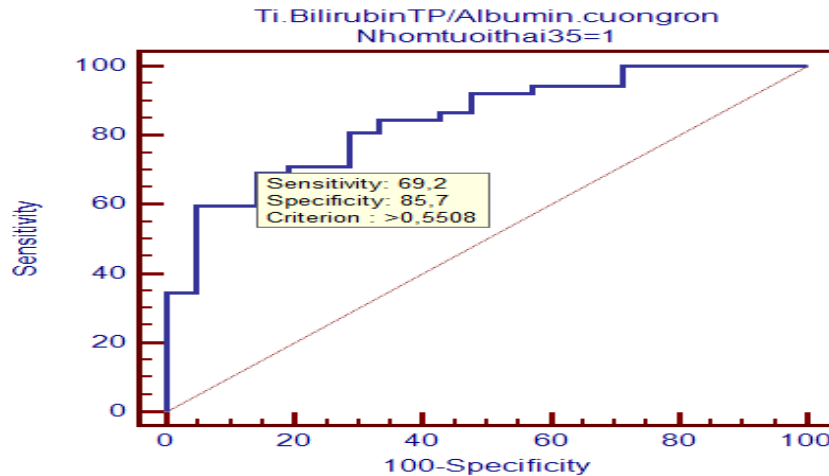
Biểu đồ 3.8. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gram

Nhận xét: Khả năng tiên đoán trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gram phải điều trị chiếu đèn của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn tại điểm cắt $>1,82$ mg/dl có $AUC = 0,848$, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá.

3.4.7. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn theo tuổi thai

Bảng 3.38. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm tuổi thai dưới 35 tuần ($n=73$)

Tỉ số bilirubin TP/albumin (mg/g)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	0,55	0,842	69,2	85,7	0,0481	0,738 - 0,917	$<0,0001$

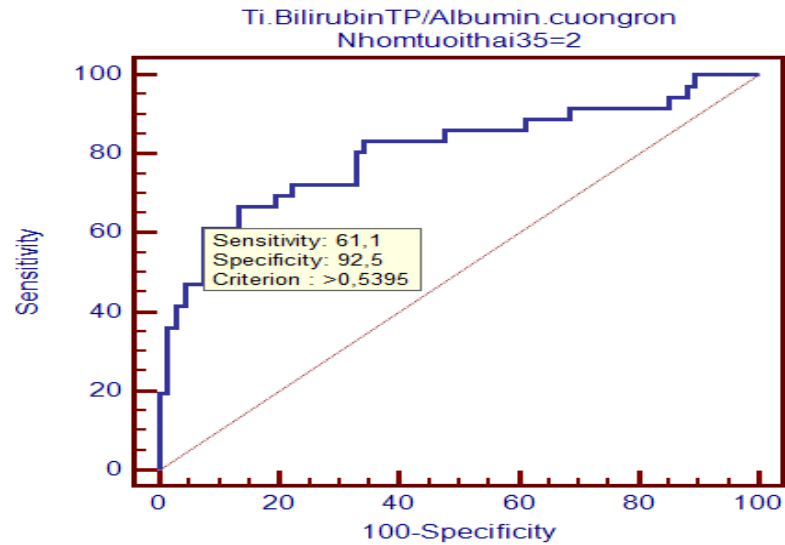


Biểu đồ 3.9. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở ở nhóm tuổi thai < 35 tuần

Nhận xét: Khả năng tiên đoán trẻ đẻ non <35 tuần phải điều trị chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn tại điểm cắt >0,55 mg/g có AUC = 0,842, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá.

Bảng 3.39. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở trẻ đẻ non ≥ 35 tuần (n=103)

Tỉ số bilirubin TP/albumin (mg/g)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	0,54	0,805	61,1	92,5	0,0497	0,715 - 0,876	<0,0001



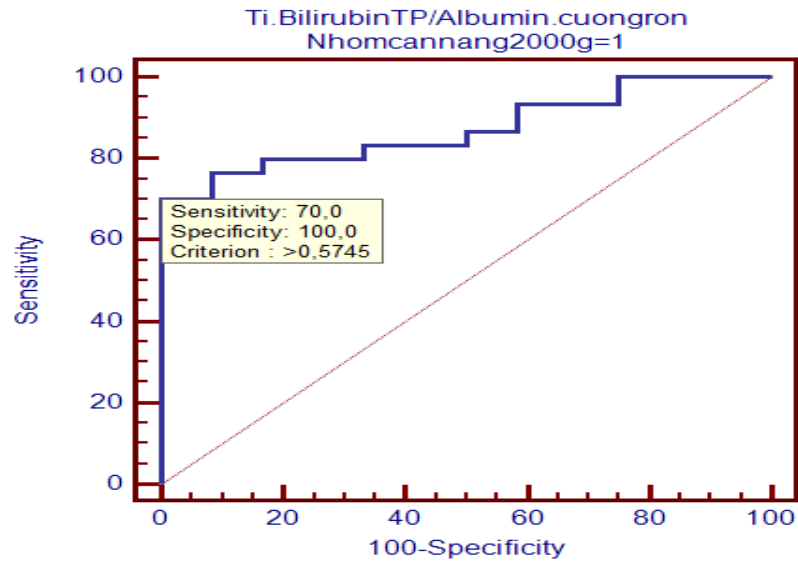
Biểu đồ 3.10. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở trẻ đẻ non ≥ 35 tuần

Nhận xét: Khả năng tiên đoán trẻ đẻ non ≥ 35 tuần phải điều trị chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn tại điểm cắt $>0,54$ mg/g có $AUC = 0,805$, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá.

3.4.8. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn theo cân nặng lúc sinh

Bảng 3.40. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh < 2000 gam ($n=42$)

Tỉ số bilirubin TP/albumin (mg/g)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	0,57	0,872	70,0	100,0	0,0530	0,733 - 0,955	$<0,0001$

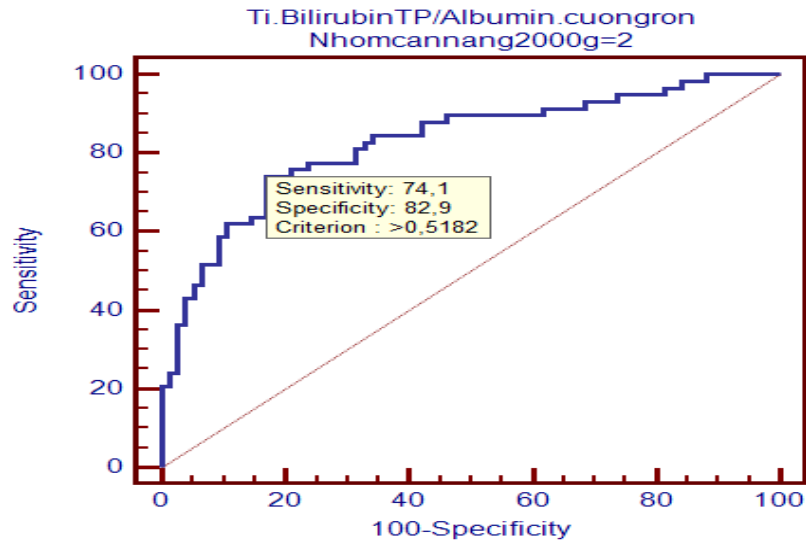


Biểu đồ 3.11. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh <2000 gam

Nhận xét: Khả năng tiên đoán trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh dưới 2000 gam phải điều trị chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn tại điểm cắt > 0,57 có AUC = 0,872, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá.

Bảng 3.41. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gam (n=134)

Tỉ số bilirubin TP/albumin (mg/g)	Điểm cắt	Diện tích dưới đường cong ROC (AUC)	Độ nhạy %	Độ đặc hiệu %	Sai số chuẩn (SE)	Khoảng tin cậy (95% CI)	P
	0,52	0,827	74,1	82,9	0,0370	0,752 - 0,887	<0,0001



Biểu đồ 3.12. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gam

Nhận xét: Khả năng tiên đoán trẻ đẻ non có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 gam phải điều trị chiếu đèn của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn tại điểm cắt $>0,52$ mg/g có $AUC = 0,827$, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

- Giới tính:

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.1, tỉ lệ trẻ đẻ non nam/nữ là 1,26/1.

Kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu khác: nghiên cứu của Roach và cộng sự (cs) (2022), ở nhóm trẻ đẻ non có tỉ lệ nam/nữ là 59/47=1,26/1 [119]. Abe và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 381 trẻ đẻ non <35 tuần ghi nhận tỉ lệ trẻ nam là 54% [26]. Nghiên cứu của Zeitoun và cộng sự (2013) trên 94 trẻ sơ sinh >34 tuần cũng ghi nhận tỉ lệ trẻ nam (55,3%) cao hơn trẻ nữ (51,15%) [31]. Nhưng tỉ lệ trẻ đẻ non nam/nữ thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai (2013) với tỉ lệ trẻ nam/nữ = 195/115 = 1,70/1 có thể do khác nhau về thời gian và địa điểm nghiên cứu [18].

Dù tỉ lệ khác nhau nhưng các nghiên cứu trên đều ghi nhận tỉ lệ trẻ nam đẻ non cao hơn trẻ nữ. Cho đến hiện tại vẫn chưa có cơ chế chính xác để giải thích nhưng có một số yếu tố liên quan đến sự chênh lệch này. Về phương diện xã hội, thực trạng chênh lệch giữa trẻ nam và trẻ nữ vẫn khá rõ rệt ở nhiều quốc gia, nhất là khi có các kỹ thuật giúp xác định sớm giới tính được phổ biến hơn, số lượng con trong mỗi gia đình giảm nên nhiều cặp vợ chồng có thiên hướng muốn sinh một đứa con trai hơn con gái dẫn đến mất cân bằng giới tính. Về phương diện khoa học, thai nhi nam có tỉ lệ bị sinh non cao hơn thai nhi nữ ưa ra các giả thuyết để lý giải như sau: Cooperstock M. ghi nhận một số lý do như hoạt động của androgen cao hơn làm tăng sản xuất estrogen trên bào thai nam dẫn đến tỉ lệ trẻ nam sinh non cao hơn trẻ nữ; đối kháng thụ thể interleukin-1 trong nước ối của bào thai nam thấp nên có thể dễ bị khởi phát chuyển dạ bởi interleukin-1; một số trường hợp có bất thường gen liên kết với nhiễm sắc thể X của bào thai cũng có thể dẫn đến tình trạng sinh non trong một số trường hợp. Ngoài ra, tác giả cũng nhận thấy nồng độ alpha-fetoprotein trong huyết thanh cũng những bà mẹ sinh đôi rất non cao hơn so với những bà mẹ mang thai đôi có tuổi thai lớn hơn, nồng độ alpha-fetoprotein tăng cao trong huyết thanh của bà mẹ có thể là một chỉ điểm của rối loạn chức năng nhau và có thể dẫn đến tình trạng sinh non [49].

- Tuổi thai:

Kết quả nghiên cứu trong bảng 3.2 cho thấy nhóm trẻ từ 35-<37 tuần chiếm tỉ lệ cao nhất (58,5%), tuổi thai trung bình là $34,5 \pm 1,4$ tuần, số lượng trẻ từ 28-<32 tuần rất ít. Bởi vì tại cơ sở chúng tôi thực hiện nghiên cứu, tất cả trẻ <28 tuần và một số trẻ từ 28-<32 tuần có dấu hiệu nặng đều được chuyển ngay lên tuyến trên từ phòng sinh hoặc phòng mổ.

Theo thống kê của WHO (2012) dựa trên 345 phân tích tổng hợp từ 41 quốc gia với 131.296.785 trẻ đẻ non sống ghi nhận: tỉ lệ trẻ < 28 tuần là 5,2%, tỉ lệ trẻ từ 28 -<32 tuần là 10,4% và nhóm trẻ từ 32-36 tuần chiếm 84,3% [153].

Một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận tỉ lệ trẻ <28 tuần và <32 tuần cũng thấp hơn số trẻ >32 tuần. Nghiên cứu của Aynalem và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 1779 trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở đơn vị hồi sức sơ sinh tại Ethiopia ghi nhận tỉ lệ trẻ đẻ non sống có vàng da tăng bilirubin gián tiếp theo từng nhóm tuổi thai là 10/25 trẻ <28 tuần, 221/360 trẻ 28-31 tuần, 733/838 trẻ 32-34 tuần, 502/556 trẻ 35-<37 tuần [35]. Roach và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 200 trẻ sơ sinh khỏe mạnh có vàng da tăng bilirubin gián tiếp bao gồm 106 trẻ đẻ non và 94 trẻ đủ tháng ghi nhận có 21/106 trẻ <32 tuần, 41/106 trẻ từ 32-24 tuần và 50/106 trẻ từ 34-37 tuần [119]. Tuy nhiên, số lượng trẻ đẻ non <32 tuần của hai nghiên cứu trên cao hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể do địa điểm nghiên cứu của các tác giả là bệnh viện tuyến cuối nên có khả năng điều trị và chăm sóc được nhiều trẻ sinh non <32 tuần hơn chúng tôi.

- Cân nặng lúc sinh:

Trong bảng 3.3 ghi nhận nhóm trẻ có cân nặng từ 2000-<2500g chiếm tỉ lệ cao nhất (56,2%), cân nặng trung bình là $2190,0 \pm 425,5$ g.

Số liệu từ nghiên cứu của Battaglia và cộng sự năm 1967 ghi nhận cân nặng ở khoảng 50 bách phân vị theo từng tuổi thai như sau: cân nặng ở tuổi thai 32 tuần là 1650g, 34 tuần là 2100g và 35 tuần là 2600g [60]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi thai trung bình của nhóm nghiên cứu là $34,5 \pm 1,4$ tuần nên cân nặng trung bình 2190,0g là phù hợp theo tuổi thai. Kết quả này cũng tương đồng nghiên cứu của Roach và cs (2022), nhóm trẻ có cân nặng từ 1500g-2500g tới 58/106 trẻ (54,7%) [119].

Tuy nhiên, cân nặng trung bình của trẻ đẻ non trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu khác: Van der Schoor và cộng sự (2017) nghiên cứu trên

72 trẻ đẻ non <32 tuần ghi nhận: tuổi thai trung bình của nhóm nghiên cứu là 29,1 (26,1-31,9) tuần, cân nặng lúc sinh trung bình là 1165 (600-1975)g [147]. Abe và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 381 trẻ đẻ non <35 tuần có vàng da tăng bilirubin gián tiếp ghi nhận cân nặng lúc sinh trung bình là 1604 (284-2962)g [26]. Có sự khác nhau này là do đối tượng nghiên cứu của tôi chủ yếu là nhóm trẻ >34 tuần trong khi hai tác giả này nghiên cứu ở nhóm trẻ đẻ non <32 tuần và <35 tuần.

- Tình trạng dinh dưỡng:

Ở bảng 3.4 ghi nhận nhóm trẻ bình dưỡng chiếm đa số với 83,0%, tỉ lệ trẻ thiếu dưỡng và quá dưỡng chiếm tỉ lệ thấp (13,0 và 4,0%).

Kết quả nghiên cứu này cũng có nhận xét tương tự với nghiên cứu của Lavanya K (2012) khi nghiên cứu trên 216 trẻ đẻ non bị vàng da ở Ấn Độ đã ghi nhận tình trạng dinh dưỡng của trẻ thường gặp nhất là nhóm trẻ bình dưỡng chiếm 82,2%, tiếp theo là nhóm thiếu dưỡng 10,8% và ít nhất là nhóm quá dưỡng chiếm 7% [82].

Trong nghiên cứu về tỉ lệ trẻ nhẹ cân của Nguyễn Văn Khoa và cộng sự giai đoạn 2007-2008 ghi nhận ba yếu tố ảnh hưởng đến trẻ nhẹ cân là dinh dưỡng trong thai kỳ, số lần khám thai và điều kiện kinh tế với giá trị OR lần lượt là 7,41, 3,20 và 2,87 [16]. Tuy nhiên, hiện nay số phụ nữ mang thai được tiếp cận các dịch vụ chăm sóc và khám thai định kỳ nhiều hơn, điều kiện kinh tế và chế độ ăn của các thai phụ cũng cải thiện hơn. Do đó, đa số trẻ có cân nặng tương ứng tuổi thai cũng là điều hợp lý.

- Phương pháp sinh và hồi sức sau sinh của trẻ:

Kết quả ở bảng 3.5. ghi nhận tỉ lệ sinh mổ lên tới 41,5%, những chỉ định mổ ở đối tượng đẻ non trong nghiên cứu của tôi chủ yếu liên quan đến các bệnh lý của mẹ như tiền sản giật nặng, hội chứng HELLP, suy thai...Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Trương Thị Hồng (2017) ghi nhận tỉ lệ sinh mổ ở trẻ đẻ non là 33,7% [14]. Có thể do khác nhau về cỡ mẫu và thời gian nghiên cứu. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai (2013) trên đối tượng trẻ đẻ non ghi nhận tỉ lệ trẻ sinh thường 69,7%, sinh chỉ huy 9,0% và tỉ lệ sinh mổ chỉ 21,3% [18]. Roach và cộng sự ghi nhận tỉ lệ trẻ đẻ non sinh mổ là $70/200 = 35,0\%$ trường hợp [119]. Có sự khác nhau về tỉ lệ sinh mổ giữa nghiên cứu của tôi và các nghiên cứu khác có thể do khác nhau về tỉ lệ bệnh lý kèm theo của mẹ và tình trạng của trẻ trước sinh.

Cũng theo bảng 3.5., có 16,5% trẻ cần hồi sức sau sinh. Tuy nhiên chủ yếu là lau khô, kích thích 15,3%, chỉ 5,7% trẻ cần bóp bóng qua mặt nạ và không có trường hợp nào đặt nội khí quản hay ép tim ngoài lồng ngực vì những trường hợp đẻ non bị ngạt, có bệnh màng trong đều được chuyển tuyến nên không thuộc đối tượng nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Trương Thị Hồng (2017) về trẻ đẻ non ghi nhận 13,4% trẻ cần hồi sức sau sinh nhưng chủ yếu là hút dịch mũi họng, kích thích, thở oxy qua luồng tự do và bóp bóng qua mặt nạ [14].

- Tiền sử mẹ và gia đình:

Theo kết quả ở bảng 3.6, 84,7% bà mẹ đang ở trong độ tuổi từ 18-35 tuổi; 42% bà mẹ có nhóm máu O; một số vấn đề sức khỏe hay bệnh lý thường gặp ở mẹ là mẹ có yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm (60,8%), các bệnh khác ít gặp hơn là tiền sản giật (11,4%), thiếu máu (5,1%) và đái tháo đường (3,4%); tiền sử sảy thai (16,5%) và tiền sử đẻ non (9,7%).

Một số nghiên cứu khác trên trẻ đẻ non cũng có ghi nhận tương tự. Nghiên cứu của Trương Thị Hồng (2017) về trẻ đẻ non ghi nhận đa số bà mẹ có độ tuổi từ 16-35 là 75/89 trường hợp; tiền sản giật 11/89 trường hợp, thiếu máu 2/89 trường hợp; tiền sử sảy thai là 10/89 trường hợp; tiền sử đẻ non là 3/89 trường hợp [14].

Trong bảng 3.6, tỉ lệ bà mẹ được chỉ định oxytocin trước sinh chỉ 3,4%. Ahire và cộng sự đã lý giải mối liên quan giữa chỉ định oxytocin ở mẹ và vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở con như sau: oxytocin có tác dụng chống bài niệu nên làm giảm áp lực thẩm thấu và hạ natri máu ở mẹ. Những thay đổi sinh hóa máu này càng trầm trọng hơn khi hòa oxytocin với dung dịch dextrose không chứa chất điện ly. Tình trạng giảm áp lực thẩm thấu này được truyền qua nhau thai để đến thai nhi và làm tăng tính thấm của các hồng cầu. Những hồng cầu của thai nhi bị phù lên và dễ dàng bị phá hủy trong lách dẫn đến tăng sản xuất bilirubin [28].

Trong 176 trẻ, chỉ có 6 trẻ có ghi nhận tiền sử có anh/chị ruột có vàng da thời kỳ sơ sinh và cần điều trị, chiếm tỉ lệ 3,4%. Theo tác giả Stevenson, anh/chị ruột có tiền sử vàng da sơ sinh là một yếu tố nguy cơ quan trọng trong vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh. Nếu anh/chị ruột có tiền sử tăng bilirubin toàn phần > 12 mg/dl ($205 \mu\text{mol/l}$) thì nguy cơ vàng da cho trẻ tiếp theo cao hơn 2,7 lần so với nhóm chứng, nhưng nếu anh/chị ruột có bilirubin toàn phần > 15 mg/dl ($257 \mu\text{mol/l}$) thì nguy cơ vàng da cho trẻ tiếp theo cao hơn 12,5 lần so với nhóm chứng [136].

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP Ở TRẺ ĐẸ NON

4.2.1. Đặc điểm lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

- Thời điểm xuất hiện vàng da:

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.7, 56,8% trẻ xuất hiện vàng da trước 48 giờ nhưng thường gặp nhất là trong khoảng thời từ 24-<48 giờ (50,6%). Thời gian xuất hiện vàng da trung vị là 44 (33,0-80,0) giờ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh và cộng sự (2007) ghi nhận 58,9% trẻ đẻ non xuất hiện vàng da trước 48 giờ [23]. Chu Thị Hà và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 37 trẻ vàng da nặng phải thay máu, trong đó có 8 trẻ đẻ non (21,6%) ghi nhận 4/8 (50%) trẻ vàng da trong ngày đầu sau sinh, tuổi xuất hiện vàng da trung bình là $1,93 \pm 0,88$ ngày [10].

Tuy nhiên, nghiên cứu của một số tác giả khác có thời gian xuất hiện vàng da muộn hơn trong nghiên cứu của tôi như Nguyễn Thị Mai (2013) trong nghiên cứu về vàng da trẻ đẻ non tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên ghi nhận thời gian xuất hiện vàng da chủ yếu từ 49 - 72 giờ chiếm tỉ lệ 38,7% [18]. Phạm Thị Ngọc Hân (2011) trong nghiên cứu về vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở 39 trẻ đẻ non tại Bệnh viện Việt Nam - Cu Ba Đồng Hới ghi nhận thời gian xuất hiện vàng da gặp chủ yếu từ 49 - 72 giờ chiếm tỉ lệ 58,9% [11]. Lavanya K (2012) trong nghiên cứu của mình ở 216 trẻ đẻ non bị vàng da ở Ấn Độ ghi nhận thời gian xuất hiện vàng da <24 giờ chiếm 1,4%, từ 24-48 giờ chiếm 26,5% và sau 48 giờ là 28,8%. Thời gian vàng da rõ của trẻ trung bình là 61 ± 32 giờ [82]. Có sự khác biệt này là do những trẻ trong nghiên cứu của tôi được theo dõi lâm sàng hàng ngày và tập trung đặc biệt vào triệu chứng vàng da nên có thể phát hiện vàng da sớm hơn một số nghiên cứu khác.

- Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện:

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.8 về vùng vàng da trên lâm sàng dựa theo quy tắc Kramer cho thấy 47,2% trẻ được phát hiện vàng da khi chỉ mới vàng ở vùng 1, sau đó là 21,0% trẻ vàng tới vùng 2, 19,3% trẻ vàng tới vùng 3 và tỉ lệ trẻ vàng tới vùng 4 hoặc 5 rất thấp, chỉ chiếm 12,5%. Điều này cũng là một trong các lợi ích mà nghiên cứu mang lại cho đối tượng nghiên cứu. Tất cả trẻ được thăm khám và theo dõi sát, đặc biệt là triệu chứng vàng da. Vì vậy, tỉ lệ trẻ được phát hiện sớm ngay khi vàng da chỉ mới vùng 1 cũng cao hơn các nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của chúng tôi khác với một số nghiên cứu khác. Phạm Thị Ngọc Hân (2011) trong nghiên cứu về vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở 39 trẻ đẻ non tại Bệnh viện Việt Nam – Cu Ba Đồng Hới ghi nhận vùng vàng da thường gặp nhất lúc chẩn đoán là vùng 3 chiếm tỉ lệ 66,7 [11]. Nguyễn Thị Mai (2013) trong nghiên cứu về vàng da trẻ đẻ non tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên ghi nhận vùng vàng da thường gặp nhất lúc chẩn đoán là vùng 3 chiếm tỉ lệ 65,8% [18]. Praveena và cộng sự (2017) nghiên cứu về vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở 150 trẻ đủ tháng ghi nhận vùng vàng da theo Kramer thường gặp nhất là vùng 2 chiếm 68,7%, tiếp theo là vùng 4 chiếm 22,7%, ít nhất là vùng 3 chiếm 8,6% [111]. Akbar và cộng sự (2022) nghiên cứu về vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở 20 trẻ đủ tháng ghi nhận vùng vàng da theo Kramer thường gặp nhất là vùng 3 chiếm 55%, tiếp theo là vùng 2 chiếm 35%, ít nhất là vùng 4 chiếm 10% [29]. Có sự khác biệt này có thể do trẻ đẻ non trong nghiên cứu của tôi được theo dõi lâm sàng hàng ngày từ sau sinh cho đến khi xuất viện, cũng như được chỉ định làm xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch ngày hai cho những trẻ có bệnh lý kèm theo. Do đó, đa số trẻ được chẩn đoán và can thiệp kịp thời dựa vào kết quả xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch trước khi trẻ có vàng da nhiều trên lâm sàng.

- Chiều đèn điều trị vàng da:

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi từ bảng 3.9 đến bảng 3.10 cho thấy 50,0% trẻ có vàng da tăng bilirubin gián tiếp được chỉ định chiếu đèn, trong đó 100,0% trẻ được chỉ định chiếu đèn đáp ứng tốt với điều trị chiếu đèn không có trường hợp nào phải thay máu. Thời điểm bắt đầu chiếu đèn trung vị là 38,0 (30,0 – 53,0) giờ, thời điểm gặp nhiều nhất từ 24-48 giờ chiếm 68,2%. Thời gian điều trị chiếu đèn trung bình là $2,96 \pm 0,94$ ngày.

Tỉ lệ chiếu đèn điều trị vàng da trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với một số nghiên cứu khác. Nguyễn Thị Mai (2013) nghiên cứu ở 310 trẻ đẻ non bị vàng da tăng bilirubin GT tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên ghi nhận có 268/310 trẻ được điều trị chiếu đèn chiếm tỉ lệ 86,5% trường hợp. Có 266 (99,3%) trẻ được điều trị hoàn toàn bằng chiếu đèn, có 2 trẻ cần thay máu (0,7%) kết quả đều khỏi hoàn toàn [18]. Phạm Văn Minh (2020) nghiên cứu về kết quả điều trị vàng da tăng bilirubin GT ở 154 trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Sản Nhi Phú Yên ghi nhận 144 trẻ có chỉ định chiếu đèn chiếm tỉ lệ 94,7% trong đó đáp ứng tốt với

điều trị chiếu đèn chiếm 96,5%, chỉ có 3,5% không đáp ứng với điều trị phải chuyển tuyến. Thời gian bắt đầu điều trị chiếu đèn sau khi xuất hiện vàng da gặp nhiều nhất trong 24 giờ đầu chiếm tỉ lệ 84,0% sớm hơn trong nghiên cứu của tôi, thời gian điều trị chiếu đèn là 68 giờ (2,8 ngày), tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi [19]. Prabhu và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 102 trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin GT cũng ghi nhận chỉ định chiếu đèn chiếm tỉ lệ 91,2% [109]. Mukherjee và cộng sự (2018) ghi nhận tỉ lệ chiếu đèn ở trẻ đẻ non là 81,8% trong đó tỉ lệ chiếu đèn ở trẻ càng non thì càng cao: 94,3% trẻ từ 23-<28 tuần, 92,6% trẻ từ 28-<32 tuần, 75,8% trẻ từ 32-<35 tuần [97].

Thời gian chiếu đèn điều trị vàng da trong nghiên cứu của Phạm Thị Ngọc Hân (2011) trên 39 trẻ đẻ non tại Bệnh viện Việt Nam – Cu Ba Đồng Hới là 1,89 ngày [11]. Lavanya K (2012) nghiên cứu trên 216 trẻ đẻ non bị vàng da ở Ấn Độ ghi nhận thời gian điều trị chiếu đèn là 49 ± 26 giờ ($2,1 \pm 1,1$ ngày) ngắn hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi [82]. Mukherjee và cộng sự (2018) nghiên cứu về vàng da tăng bilirubin gián tiếp trên nhóm trẻ đẻ non <35 tuần, ghi nhận tỉ lệ chiếu đèn là 81,8% (2023/2472 trẻ), thời gian chiếu đèn trung vị là 50 (27-85) giờ [97]. Abe và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 381 trẻ đẻ non <35 tuần có vàng da tăng bilirubin gián tiếp ghi nhận tỉ lệ chiếu đèn 89%. Trong đó, tỉ lệ chiếu đèn theo mỗi nhóm tuổi thai là 22-27 tuần (95%), 28-29 tuần (98%), 30-31 tuần (90%) và 32-34 tuần (84%) [26]. Có sự khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả kể trên là do khác nhau về địa điểm nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trẻ nào phải thay máu vì tất cả trẻ đều được theo dõi từ sau sinh đến lúc ra viện. Đồng thời, những trẻ có nồng độ bilirubin máu tăng cao đã được điều trị kịp thời theo hướng dẫn điều trị của NICE.

- Một số bệnh lý kèm theo:

Ở bảng 3.11, một số vấn đề sức khỏe hay bệnh lý kèm theo thường gặp ở trẻ đẻ non là nhiễm khuẩn sơ sinh sớm (52,3%), suy hô hấp (51,7%), hạ glucose máu (35,2%), tỉ lệ trẻ bị thiếu máu và đa hồng cầu thấp, chỉ có 3,4% và 1,7%.

Kết quả nghiên cứu của tôi cũng tương tự nghiên cứu của Trương Thị Hồng (2017) ghi nhận các bệnh lý thường gặp ở trẻ đẻ non là nhiễm trùng sơ sinh sớm 67/89 trường hợp, vàng da tăng bilirubin gián tiếp 55/89 trường hợp, suy hô hấp sơ sinh 28/89 trường hợp, hạ glucose máu 18/89 trường hợp, thiếu máu 4/89 trường

hợp, nhiễm khuẩn sơ sinh muộn 3/89 trường hợp và ngạt 2/89 trường hợp [14].

Nhưng khác với nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai (2013) ghi nhận tỉ lệ trẻ đẻ non mắc bệnh kèm theo trước khi có vàng da là viêm phổi 33,2%, viêm rốn 5,1%, viêm ruột 12,5% [18]. Có sự khác nhau này là do đối tượng nghiên cứu của tôi được theo dõi từ sau sinh cho đến lúc ra viện nên chủ yếu là mô hình bệnh tật trong giai đoạn sơ sinh sớm, trong khi đối tượng nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai là trẻ ≤ 28 ngày nhập viện tại Khoa Nhi.

Ngoài ra, các trường hợp bệnh màng trong, ngạt hay nhiễm khuẩn nặng hoặc trẻ sơ sinh dưới 31 tuần đều được chuyển lên bệnh viện tuyến trên nên mô hình bệnh tật trong nghiên cứu của tôi chưa ghi nhận các bệnh này. Theo nghiên cứu của Muhe và cộng sự (2019) nghiên cứu nguyên nhân tử vong của 1109 trẻ đẻ non đã ghi nhận các nguyên nhân gây tử vong thường gặp là bệnh màng trong 45,3%, nhiễm khuẩn 26,0%, ngạt 13,6%, viêm phổi 3,0%, dị tật bẩm sinh 3,4%, xuất huyết trong não thất 1,1% [96].

4.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

4.2.2.1. Kết quả xét nghiệm máu cuống rốn của trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.12 ghi nhận nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trung vị là 1,77 (1,50 - 2,01) mg/dl, trong đó nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn chiếm ưu thế với 1,23 (0,95-1,52) mg/dl.

- Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn:

Kết quả này tương tự nghiên cứu của Knupfer và cộng sự (2005), ở nhóm trẻ 34-36 tuần, nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn trung bình là $30,9 \pm 6,7$ $\mu\text{mol/l}$ ($\#1,81 \pm 0,39$ mg/dl) [78]; Zeitoun và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 94 trẻ sơ sinh bao gồm 47 trẻ đẻ non và 47 trẻ đủ tháng ghi nhận trong nhóm trẻ đẻ non có nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn là $1,72 \pm 0,50$ mg/dl [165]; Calkins và cộng sự (2015) ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm trẻ ≥ 35 tuần không có bất đồng nhóm máu mẹ con là $1,8 \pm 0,3$ mg/dl [45]. Castillo và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 1257 trẻ ≥ 35 tuần, ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn trung bình là $1,7 \pm 0,5$ mg/dl [46]. Aktas và cộng sự (2018) cũng ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn trung bình là $1,77 \pm 0,57$ mg/dl [30]. Nhưng khác với nghiên cứu của Mashad và cộng sự (2019) ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống

rõn trung bình ở nhóm vàng da bệnh lý là $2,13 \pm 0,83$ mg/dl [87]. Có sự khác nhau là do nghiên cứu của Mashad thực hiện trên 75 trẻ sơ sinh có tuổi thai ≥ 35 tuần, lớn hơn so với tuổi thai trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi.

- Nồng độ albumin máu cuống rốn:

Theo Theodore (1995), nồng độ albumin huyết thanh thay đổi theo từng giai đoạn trong thai kỳ, nồng độ albumin huyết thanh trung bình ở thai 12 tuần là 1,09 g/dl, tăng lên 2,71 g/dl lúc thai 26 tuần, sau đó tăng dần khoảng 0,09 g/dl/tuần cho đến lúc sinh, nồng độ albumin huyết thanh lúc thai 40 tuần vào khoảng 3,51 g/dl (3,6-4,4) [141].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.12 ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn trung bình là $3,44 \pm 0,35$ g/dl. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Knudsen (1989) với nồng độ albumin máu cuống rốn ở nhóm trẻ vàng da trung bình là 3,58 g/dl và không vàng da là 3,68 g/dl [77]; Padala và cộng sự (2022) nghiên cứu về vàng da ở 63 trẻ đủ tháng ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn trung bình là $3,52 \pm 0,65$ g/dl [107]; Janaki (2018) trong nghiên cứu của mình ở 92 trẻ sơ sinh bao gồm 37 trẻ vàng da và 55 trẻ không vàng da ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn ở nhóm vàng da trung bình là $3,56 \pm 0,65$ g/dl và nhóm không vàng da là $3,56 \pm 0,66$ g/dl, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ albumin máu cuống rốn giữa 2 nhóm [70]; Rehna và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 405 trẻ có vàng da tăng bilirubin GT ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn là $3,6 \pm 0,35$ g/dl [117]; Rehna và cộng sự (2021) nghiên cứu về vàng da ở 1025 trẻ đủ tháng ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn trung bình là $3,69 \pm 0,35$ mg/dL [116].

Tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu cho kết quả nồng độ albumin máu cuống rốn của trẻ sơ sinh thấp hơn so với chúng tôi như Elumalai và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 200 trẻ đủ tháng khỏe mạnh ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn trung bình là $2,64 \pm 0,3$ g/dl [55]. Mashad và cộng sự (2019) trong nghiên cứu giá trị của albumin và bilirubin máu cuống rốn trong tiên lượng vàng da bệnh lý ở 75 trẻ sơ sinh tại Hy Lạp ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn là $2,76 \pm 0,71$ g/dl [87]. Krishna và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 500 trẻ đủ tháng khỏe mạnh tại Ấn Độ ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn trung bình là $2,94 \pm 0,34$ g/dl [80]. Mahmoud và cs (2020) có nồng độ albumin máu cuống rốn trung bình là

3,32±0,51 mg/dl [85]; Sharma và cs (2020) ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn trung bình là 3,23±0,64 mg/dl [126]; Barekatin và cộng sự (2020) ghi nhận nồng độ albumin máu cuống rốn ở 100 trẻ đẻ non là 3,20±0,32 mg/dl [36]. Roach và cs (2022) ghi nhận tỉ lệ trẻ có nồng độ albumin máu cuống rốn $\geq 3,3$ g/l chỉ có 17/106 trẻ (13,2%) [119]. Chandel và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 40 trẻ >32 tuần và 66 trẻ đủ tháng, trong đó, tỉ lệ trẻ có nồng độ albumin máu cuống rốn >3,3g/dl chỉ có 27,4% [47]. Có sự khác nhau giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu, địa điểm nghiên cứu cũng như các bệnh lý kèm theo của mẹ và trẻ có thể ảnh hưởng đến nồng độ albumin máu cuống rốn.

- Tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn:

Cũng trong bảng 3.12, tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trung bình là 0,52 (0,42-0,60) mg/g. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Mahmoud và cs (2020) ghi nhận tỉ số bilirubin TP/albumin ở nhóm trẻ cần điều trị vàng da là 0,89±0,07 mg/g và nhóm không điều trị là 0,45±0,05 mg/g [85]; Rehna và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 405 trẻ có vàng da tăng bilirubin GT ghi nhận tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn là 0,68 ± 0,15 [117]; Padala và cộng sự (2022) nghiên cứu về vàng da ở 63 trẻ đủ tháng ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn là 1,84 ± 0,59 mg/dl. Tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn là 0,54 ± 0,26 mg/g [107]; Sharma và cộng sự (2020) ghi nhận tỉ số bilirubin TP/albumin là 0,84±0,51 mg/g [126]. Kết quả này khác với nghiên cứu của Mashad và cộng sự (2019) ghi nhận tỉ số bilirubin TP/albumin trung bình ở nhóm vàng da bệnh lý là 1,06±0,51 mg/g [87]. Có sự khác nhau giữa nghiên cứu này với kết quả nghiên cứu của chúng tôi có thể do khác nhau về đối tượng và địa điểm nghiên cứu.

4.2.2.2. Kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh của trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp

- Nồng độ bilirubin máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh:

Kết quả ở bảng 3.13 ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu tĩnh mạch trung vị là 6,98 (6,76 - 7,82) mg/dl (# 117,8 (115,6 – 133,7) μ mol/l) và nồng độ bilirubin gián tiếp trung vị là 6,50 (5,49 – 7,48) mg/dl (# 115,2 (93,9 – 127,9) μ mol/l).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Ram và cộng sự (2018) với nồng độ bilirubin TP máu tĩnh mạch lúc 24±2 giờ sau sinh

trung bình là $6,03 \pm 1,48$ mg/dl và nhóm trẻ vàng da cần chiếu đèn có nồng độ bilirubin TP máu tĩnh mạch cao hơn nhóm không vàng da với $p < 0,05$ [113].

- Nồng độ albumin máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh:

Trong bảng 3.13, nồng độ albumin máu tĩnh mạch ngày 2 trung bình là $3,51 \pm 0,32$ g/dl. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Zeitoun và cộng sự (2013) trên 94 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ albumin máu trung bình ở trẻ đẻ non trong những ngày đầu là $3,50 \pm 0,25$ g/dl [165].

Tuy nhiên có một số nghiên cứu khác có nồng độ albumin máu tĩnh mạch thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Đoàn Thị Huệ (2013) nghiên cứu trên 84 trẻ đẻ non ghi nhận nồng độ albumin máu trung bình là $3,26 \pm 0,50$ g/dl [15]. Phan Thị Kiều Oanh (2018) nghiên cứu về giá trị tiên lượng của nồng độ albumin máu với tình trạng nặng ở 150 trẻ đẻ non tại khoa sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung ương ghi nhận nồng độ albumin máu trung bình ở trẻ đẻ non là $30,88 \pm 3,36$ g/l [21]. Nguyễn Thị Phương (2020) trong nghiên cứu về một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ đẻ non tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên ở 162 trẻ đẻ non ghi nhận nồng độ albumin máu trung bình $3,14 \pm 0,37$ g/dl [22]. Có sự khác biệt này là do địa điểm nghiên cứu của các tác giả trên được thực hiện tại các bệnh viện lớn, nơi tập trung nhiều trẻ đẻ non có nhiều bệnh nặng kèm theo làm giảm nồng độ albumin máu.

- Tỷ số bilirubin toàn phần/albumin máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh:

Cũng theo kết quả trong bảng 3.13, tỷ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn được ghi nhận là 1,90 (1,64 – 2,30) mg/g.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Iskander và cộng sự (2014), khi nghiên cứu trên 224 trẻ sơ sinh ≥ 34 tuần bị vàng da nặng cần có chỉ định chiếu đèn tích cực hoặc thay máu đã ghi nhận tỷ số bilirubin toàn phần/albumin trung vị là 8,6 mg/g [69]. Nghiên cứu của Mosallam và cộng sự (2019) ghi nhận nhóm trẻ bị vàng da tăng bilirubin gián tiếp có tổn thương thần kinh có tỷ số bilirubin toàn phần/albumin máu tĩnh mạch là $8,38 \pm 2,34$ mg/g cao hơn nhóm không có tổn thương thần kinh là $6,46 \pm 1,84$ mg/g với $p < 0,0001$. Có sự khác nhau giữa tỷ số bilirubin toàn phần/albumin máu tĩnh mạch giữa nghiên cứu của chúng tôi và hai tác giả trên vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là trẻ đẻ non còn hai nghiên cứu này bao gồm cả trẻ đẻ non và trẻ đủ tháng; thứ hai là thời điểm xét nghiệm trong nghiên cứu của chúng tôi là ngày 2 sau sinh còn các nghiên cứu khác

lấy khi trẻ có vàng da nặng, có chỉ định chiếu đèn hoặc thay máu nên tỉ số này cao hơn là hợp lý.

- Nồng độ hemoglobin của máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh:

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.14, 93,1% trẻ có nồng độ hemoglobin nằm trong khoảng từ 13,5 – 22,0 g/dl, tỉ lệ trẻ thiếu máu chỉ 4,6% và tỉ lệ trẻ đa hồng cầu chỉ 2,3%. Nồng độ hemoglobin trung bình của nhóm là $17,23 \pm 2,23$ g/dl.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng có kết quả tương tự với nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước khác như Zeitoun và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 94 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ hemoglobin máu trung bình ở trẻ đẻ non sau sinh là $16,89 \pm 0,85$ g/dl [165]. Saggar M và cộng sự (2023) trong nghiên cứu ở 200 trẻ đủ tháng tại Ấn Độ ghi nhận nồng độ hemoglobin máu trung bình ở nhóm vàng da bệnh lý là $15,85 \pm 0,46$ và nhóm vàng da sinh lý là $15,83 \pm 0,57$ g/dl. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ hemoglobin máu giữa nhóm vàng da bệnh lý so với nhóm vàng da sinh lý với $p > 0,05$ [121].

Tuy nhiên, nồng độ hemoglobin trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Đoàn Thị Huệ (2013) về một số chỉ số huyết học và chỉ số sinh hóa ở trẻ đẻ non điều trị tại khoa Nhi Bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên, nghiên cứu này ghi nhận nồng độ hemoglobin máu trung bình của 84 trẻ đẻ non trong 3 ngày đầu là $15,00 \pm 2,44$ g/dl [15]. Nguyên nhân có thể do nghiên cứu của Đoàn Thị Huệ có cỡ mẫu ít hơn, số trẻ có tuổi thai dưới 32 tuần, đặc biệt là dưới 28 tuần nhiều hơn chúng tôi. Cụ thể, đối tượng nghiên cứu của Đoàn Thị Huệ là những trẻ từ 26-37 tuần (trung bình là $33,51 \pm 2,21$ tuần), cân nặng từ 850-2700g (trung bình là $2034,2 \pm 385,9$ g).

4.2.2.3. Kết quả xét nghiệm glucose mao mạch sau sinh

Kết quả ở bảng 3.15. ghi nhận tỉ lệ trẻ có nồng độ glucose máu $< 2,6$ mmol/l là 40,5%.

Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai (2013) ghi nhận tỉ lệ hạ đường huyết < 400 mg/dl là 29,0% trong đó nhóm trẻ dưới 32 tuần là 13,1%, nhóm trẻ 32- < 35 tuần là 50,0%, nhóm trẻ từ 35-37 tuần là 36,9% [18]. Riêng nghiên cứu của Đoàn Thị Huệ và cộng sự (2013) lấy mốt glucose máu để nghiên cứu khác nghiên cứu của chúng tôi nên tỉ lệ cũng khác nhau, nghiên cứu của tác giả này ghi

nhận tỉ lệ trẻ đẻ non có nồng độ glucose máu $<4,6$ mmol/l trong 3 ngày đầu là 85,9%, trong 3 ngày tiếp theo là 73,38% [15].

4.2.3. Liên quan giữa đặc điểm lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp với nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh của trẻ đẻ non

Trong bảng 3.16, kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy thời gian xuất hiện vàng da càng sớm thì nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch ngày 2 càng cao, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vùng vàng da tại thời điểm phát hiện càng cao thì nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch ngày 2 càng cao. Những trẻ vàng da vùng 1 có nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch ngày 2 trung vị là 6,60 mg/dl và tăng lên đến 8,91 mg/dl nếu trẻ có vàng da vùng 5 tại thời điểm phát hiện.

Nhiều tác giả khác cũng ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu tĩnh mạch ở nhóm trẻ vàng da cần chiếu đèn điều trị cao hơn nhóm trẻ vàng da không có chỉ định chiếu đèn. Nguyễn Thị Mai (2013) ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu tĩnh mạch trung bình lúc bắt đầu điều trị ngày thứ 4 là $14,02 \pm 4,26$ mg/dl [18]. Prabhu và cộng sự (2016) nghiên cứu ở 102 trẻ sơ sinh vàng da cũng ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu tĩnh mạch ngày thứ 4 ở nhóm vàng da cần điều trị $17,62 \pm 6,11$ mg/dl cao hơn rất nhiều so với nhóm vàng da không cần điều trị $12,53 \pm 3,08$ mg/dl với $p < 0,001$ [109]. Trivedi và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 605 trẻ sơ sinh tại Ấn Độ ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu tĩnh mạch vào ngày thứ 4 ở nhóm trẻ có vàng da là $14,88 \pm 2,91$ mg/dl cao hơn so với nhóm không vàng da là $0,9 \pm 0,2$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [143]. Nghiên cứu của Dwarampudi và cộng sự (2015) được thực hiện trên 70 trẻ đủ tháng và đẻ non. Trẻ được xét nghiệm thêm bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch vào ngày thứ ba sau sinh, nhóm trẻ vàng da có nồng độ bilirubin máu toàn phần là $16,338 \pm 1,134$ mg/dL cao hơn nhóm không vàng da $10,825 \pm 1,165$ mg/dL với $p < 0,01$ [53]. Kết quả bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch của nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi vì khác nhau về đối tượng nghiên cứu và thời gian lấy máu để xét nghiệm bilirubin.

4.2.4. Một số yếu tố liên quan đến chỉ định chiếu đèn điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

- Một số yếu tố liên quan từ phía con:

Kết quả ở bảng 3.17 ghi nhận tuổi thai, cân nặng lúc sinh, nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và suy hô hấp là các yếu tố có liên quan đến chỉ định chiếu đèn điều trị

vàng da ở trẻ đẻ non. Trong đó, trẻ sơ sinh dưới 35 tuần thai có chỉ định chiếu đèn cao gấp 4,61 lần so với trẻ có tuổi thai từ 35-<37 tuần; những trẻ có cân nặng lúc sinh <2000g có chỉ định chiếu đèn điều trị cao gấp 3,28 lần so với nhóm trẻ từ trên 2000g; những trẻ bị nhiễm khuẩn sơ sinh sớm có chỉ định chiếu đèn cao gấp 7,15 lần so với những trẻ không bị nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và những trẻ có suy hô hấp có chỉ định chiếu đèn cao gấp 4,37 lần so với nhóm không suy hô hấp.

Theo Stevenson, có liên quan giữa vàng da và cân nặng lúc sinh vì cân nặng thường tăng theo tuổi thai nên người ta vẫn nhận thấy có mối liên quan giữa cân nặng lúc sinh với nguy cơ vàng da. Tuy nhiên, ở nhóm trẻ sinh non muộn hay gần đủ tháng, những trẻ bị quá dưỡng thường có nguy cơ vàng da cao hơn trẻ thiếu dưỡng. Nguyên nhân có thể do liên quan với nguy cơ bị u máu do sinh bằng giác hút vì thai to hoặc do thực tế các bác sĩ ít quan tâm đến vàng da ở những trẻ quá dưỡng nên đôi khi trẻ được khám và can thiệp điều trị muộn [136]. Nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả trẻ đều được theo dõi triệu chứng hàng ngày, nên trẻ được điều trị sớm, những trẻ dưới 2000g có tỉ lệ chiếu đèn cao hơn có thể do đối tượng này có nhiều nguy cơ vàng da hơn nhóm từ trên 2000g.

Về giới tính, có 59,1% trẻ nam cần chiếu đèn điều trị vàng da trong khi tỉ lệ này ở trẻ nữ chỉ 40,9%. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Một số nghiên cứu khác cũng ghi nhận giới tính không liên quan đến tình trạng nặng của vàng da. Prabhu (2016) nghiên cứu trên 102 trẻ sơ sinh vàng da cũng ghi nhận trẻ nam (54%) vàng da nhiều hơn nữ (46%) nhưng không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da bệnh lý với giới tính, $p>0,05$ [109]. Mishra và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 300 trẻ sơ sinh ghi nhận trẻ nam (56,5%) vàng da nhiều hơn nữ (43,5%), không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da bệnh lý với giới tính, với $p>0,05$ [89]. Rafi và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 300 trẻ sơ sinh ghi nhận trẻ nam (61,9%) vàng da cũng nhiều hơn nữ (39,1%), nhưng không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da bệnh lý với giới tính, với $p>0,05$ [112]. Aynalem và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 3852 trẻ đẻ non bị vàng da tăng bilirubin GT ghi nhận tỉ lệ trẻ nam chiếm 54,9%, trẻ nữ chiếm 45,1%. Không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da bệnh lý với giới tính, với $p>0,05$ [35]. Thanomsingh (2020) trong nghiên cứu của mình ở 294 trẻ sơ sinh vàng da cũng ghi nhận trẻ nam (51%) gặp nhiều hơn trẻ nữ

(49%) và không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da bệnh lý với giới tính, với $p > 0,05$ [139]. Nassuna và cộng sự (2022) trong nghiên cứu của mình về vàng da tăng bilirubin ở 235 trẻ sơ sinh tại Uganda cũng ghi nhận trẻ nam (53,2%) gặp nhiều hơn nữ (46,8%), không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da bệnh lý với giới tính, với $p > 0,05$ [100].

Tuy nhiên, cũng có một số ít tác giả có ghi nhận ngược lại trẻ nữ bị vàng da gặp nhiều hơn trẻ trai như Awad và cộng sự (2020) trong nghiên cứu của mình ở 100 trẻ sơ sinh ghi nhận trẻ nữ (66%) gặp nhiều hơn nam (34%) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da liên quan đến giới tính, với $p > 0,05$ [34]. Nandan và cộng sự (2020) trong nghiên cứu của mình ở 120 trẻ đủ tháng ghi nhận trẻ nữ (54,2%) gặp nhiều hơn trẻ nam (45,8%) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da liên quan đến giới tính, với $p > 0,05$ [99]. Hemmati và cộng sự (2016) trong nghiên cứu của mình ở 419 trẻ đủ tháng ghi nhận trẻ nữ (51,6%) gặp nhiều hơn trẻ nam (48,4%) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da liên quan đến giới tính, với $p > 0,05$ [64]. Rehna và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 405 trẻ có vàng da tăng bilirubin GT ghi nhận số trẻ nữ (50,4%) gặp tương đương trẻ nam (49,6%) [117]. Như vậy, qua rất nhiều nghiên cứu trên có thể thấy rằng tỉ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non không có liên quan đến giới tính của trẻ.

Ngược lại, Stevenson cũng ghi nhận nhận trẻ nam có nồng độ bilirubin toàn phần huyết thanh cao hơn trẻ nữ. Trẻ nam có nguy cơ nhập viện lại vì vàng da cao gấp 2,89 lần trẻ nữ, nguy cơ vàng da nhân cao gấp 2 lần trẻ nữ, tỷ lệ tử vong do vàng da nhân cũng cao hơn trẻ nữ (nam:nữ là 127:90). Nguyên nhân có thể do tỷ lệ trẻ nam mắc hội chứng Gilbert cao hơn gấp 2 lần so với trẻ nữ; các đột biến gen UGT1A1 trong bệnh sinh của Gilbert sẽ làm tăng nồng độ bilirubin máu khi có kèm các nguyên nhân gây vàng da khác; bệnh lý thiếu men G6PD cũng là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể X nên thường gặp ở trẻ nam hơn trẻ nữ. Ngoài ra, một số nghiên cứu cho thấy trẻ nam dễ bị nhiễm độc thần kinh do bilirubin hơn tuy nhiên vai trò của hóc môn giới tính trong tính nhạy cảm này vẫn chưa rõ ràng. Nhưng người ta nhận thấy gonadotropin tăng cao trong giai đoạn cuối của phôi và giai đoạn sớm sau sinh có thể ảnh hưởng đến sự phát triển của hệ thần kinh trung ương [136].

Mối liên quan với tuổi thai: so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước khác tôi nhận thấy có một số nghiên cứu khác cũng có ghi nhận tương tự như Nguyễn Thị Mai (2013) nghiên cứu trên 310 trẻ đẻ non bị vàng da tăng bilirubin GT tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên ghi nhận nhóm tuổi thai thường gặp nhất từ 32-<35 tuần chiếm tỉ lệ 45,8%, trong đó tình trạng vàng da bệnh lý cũng gặp cao nhất trong nhóm tuổi này chiếm tỉ lệ 63,7% [18]. Prabhu (2016) trong nghiên cứu ở 102 vàng da cũng ghi nhận vàng da bệnh lý gặp ở 54,9% [109]. Aynalem và cộng sự (2020) trong nghiên cứu ở 3852 trẻ đẻ non bị vàng da tăng bilirubin GT tại đa trung tâm ở Ethiopia ghi nhận tỉ lệ vàng da bệnh lý chiếm 46,2%. Nhóm tuổi thai thường gặp nhất của tác giả cũng là nhóm tuổi từ 32-<35 tuần chiếm tỉ lệ 42,5%, trong đó tình trạng vàng da bệnh lý cũng gặp cao nhất trong nhóm tuổi này chiếm tỉ lệ 51,2% [35]. Nhưng khác với Lavanya K (2012) trong nghiên cứu ở 216 trẻ đẻ non bị vàng da ở Ấn Độ cũng ghi nhận 57% có vàng da bệnh lý, nhóm tuổi thai chiếm tỉ lệ cao nhất trong nghiên cứu là nhóm trẻ 36 tuần chiếm 57,7%, tiếp theo là nhóm 35 tuần chiếm 26,3% và ít nhất là nhóm dưới 34 tuần chiếm 16%. Tuổi thai trung bình là $35,42 \pm 0,75$ tuần [82]. Roach V và cộng sự (2022) trong nghiên cứu của mình ở 200 trẻ sơ sinh tại Ấn độ ghi nhận vàng da bệnh lý chiếm 61,3% trẻ đẻ non. Tuổi vàng da ở trẻ đẻ non thường gặp nhất trong nhóm tuổi từ 34-<37 tuần chiếm tỉ lệ 44,6% [119].

Mối liên quan với cân nặng lúc sinh, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh dưới 2000g cần chiếu đèn điều trị vàng da cao gấp 4,61 lần so với nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 g. Kết quả này khác với nghiên cứu của một số tác giả khác. Nassuna C và cộng sự (2022) trong nghiên cứu của mình về vàng da tăng bilirubin GT ở 235 trẻ sơ sinh tại Uganda cũng ghi nhận không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da bệnh lý với cân nặng lúc sinh $p > 0,05$ [100]. Rehna và cộng sự (2022) nghiên cứu trên 405 trẻ có vàng da tăng bilirubin GT ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da liên quan đến cân nặng lúc sinh, với $p > 0,05$ [117]. Roach V và cộng sự (2022) trong nghiên cứu của mình ở 200 trẻ sơ sinh tại Ấn Độ ghi nhận trong nhóm trẻ đẻ non không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng vàng da cần chiếu đèn với cân nặng, với $p > 0,05$ [119].

Mối liên quan giữa nhiễm khuẩn với vàng da: Nhiễm khuẩn và nhiễm khuẩn huyết: làm tăng nguy cơ bị bệnh não do bilirubin. Ngược lại, vàng da sớm cũng được xem là một chỉ điểm của nhiễm trùng. Cơ chế có thể do sự gia tăng hoạt động của enzyme heme oxygenase vì phản ứng viêm hay do các stress oxy hóa. Cơ chế thứ hai dường như là một chất bảo vệ tế bào bằng cách chuyển đổi phân tử tiền oxy hóa thành heme rồi biliverdin và bilirubin, cả hai chất này đều có tác dụng chống oxy hóa. Gần đây, người ta cũng chứng minh được rằng biliverdin có tác dụng kháng virus trực tiếp bằng cách tăng sản xuất interferon để đáp ứng với tình trạng nhiễm virus. Việc tăng sản xuất bilirubin do tăng hoạt động của enzyme heme oxygenase sẽ tăng thêm tải lượng bilirubin trong máu vượt quá khả năng bài tiết của gan [136].

So sánh kết quả nghiên cứu này của tôi với nghiên cứu của một số tác giả khác, tôi nhận thấy có nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa một số yếu tố nguy cơ phía con với tình trạng vàng da tương tự nhận xét trong nghiên cứu của chúng tôi như Nguyễn Thị Mai (2013) ghi nhận một số yếu tố nguy cơ thường gặp nhất của vàng da ở trẻ đẻ non là nhiễm khuẩn sơ sinh chiếm 46,8%, hạ đường máu chiếm 41,9% trường hợp [18]. Aynalem và cộng sự (2020) trong nghiên cứu của mình ở 3852 trẻ đẻ non bị vàng da tăng bilirubin GT tại đa trung tâm ở Ethiopia ghi nhận yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn là thường gặp nhất chiếm tỉ lệ 51,0%, hạ đường máu chiếm 46,9%. Trong đó có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nhiễm khuẩn với nhóm vàng da bệnh lý và sinh lý với $p < 0,001$ [35]. Kardum và cộng sự (2021) nghiên cứu 1360 trẻ sơ sinh ghi nhận nhóm trẻ sinh có yếu tố nhiễm khuẩn ở nhóm trẻ bị vàng da cao hơn so với nhóm không vàng da với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [73].

Bảng 3.18 ghi nhận trẻ đẻ non của những bà mẹ có yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm thì chỉ định chiếu đèn vàng da cao gấp 1,87 lần so với nhóm còn lại. Tuy nhiên, nghiên cứu của tôi chưa tìm được mối liên quan giữa chỉ định chiếu đèn vàng da cho trẻ đẻ non với một số yếu tố khác từ phía mẹ như mẹ lớn tuổi, tiền sử tiền sản giật, đái tháo đường...

- Một số yếu tố liên quan từ mẹ:

Theo kết quả ở bảng 3.18, yếu tố từ mẹ có liên quan đến vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn cho trẻ đẻ non là mẹ có nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm ($p < 0,05$) và chưa tìm được mối liên quan với các yếu tố khác.

Một số nghiên cứu cũng có ghi nhận tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Thanomsingh P (2020) nghiên cứu trên 294 trẻ sơ sinh vàng da cũng ghi nhận không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tuổi của mẹ lúc mang thai, phương pháp sinh với tình trạng vàng da bệnh lý ở trẻ với $p > 0,05$ [139]. Abdel-Aziz (2014) nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ ở trẻ bị vàng da tăng bilirubin GT ở 384 trẻ sơ sinh cũng ghi nhận không có sự liên quan giữa cách sinh của mẹ với tình trạng vàng da ở trẻ sơ sinh $p > 0,05$ [25]. Mishra và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 300 trẻ sơ sinh ghi nhận không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da bệnh lý với cách sinh của mẹ cũng như mẹ có được truyền oxytocin trong lúc sinh hay không, với $p > 0,05$ [89]. Roach và cộng sự (2022) trong nghiên cứu của mình ở 200 trẻ sơ sinh tại Ấn Độ ghi nhận trong nhóm trẻ đẻ non không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng vàng da cần chiếu đèn với cách sinh của mẹ, với $p > 0,05$ [119]. Saggat và cộng sự (2023) nghiên cứu trên 200 trẻ sơ sinh tại Ấn Độ ghi nhận không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng vàng da cần chiếu đèn với cách sinh của mẹ, mẹ được truyền oxytocin, với $p > 0,05$ [121]. Rafi và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 300 trẻ sơ sinh ghi nhận không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê về tình trạng vàng da bệnh lý với cách sinh của mẹ, mẹ có sử dụng oxytocin lúc sinh, với $p > 0,05$ [112].

Tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu có nhận xét khác với nghiên cứu của chúng tôi. Các tác giả này ghi nhận có một số yếu tố về phía mẹ có liên quan đến tình trạng vàng da bệnh lý của trẻ như Kishore và cộng sự (2016) trong nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ ở trẻ bị vàng da tăng bilirubin GT ở 486 trẻ sơ sinh ghi nhận có một số yếu tố liên quan đến tăng bilirubin GT có ý nghĩa thống kê là trẻ được sinh thường qua đường âm đạo, $p < 0,01$ [76]. Mehta N (2019) trong nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ ở trẻ bị vàng da tăng bilirubin ở 380 trẻ sơ sinh ghi nhận có một số yếu tố liên quan đến tăng bilirubin GT có ý nghĩa thống kê là trẻ sinh thường qua đường âm đạo, tuổi thai < 37 tuần, cân nặng dưới 2500 gram với $p < 0,01$ [88]. Awad và cộng sự (2020) trong nghiên cứu của mình ở 100 trẻ sơ sinh vàng da ghi nhận tuổi của mẹ trong nhóm trẻ vàng da là $25,53 \pm 3,8$ thấp hơn nhóm không vàng da là $27,17 \pm 4,5$ nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$ [34].

- Liên quan với đặc điểm lâm sàng của vàng da:

Kết quả phân tích đơn biến ở bảng 3.19 cho thấy nếu trẻ đẻ non xuất hiện vàng da trước 48 giờ thì khả năng cần chiếu đèn điều trị vàng da cao gấp 23,4 lần so với nhóm trẻ xuất hiện vàng da sau 48 giờ. Nghiên cứu của Phạm Diệp Thùy Dương (2011) trên 33 trẻ sơ sinh vàng da được thay máu tại Bệnh viện Nhi đồng 2 ghi nhận tuổi xuất hiện vàng da trung bình là 2,5 ngày [9].

Cũng theo kết quả ở bảng 3.19, ngay tại thời điểm phát hiện vàng da đầu tiên, nếu trẻ vàng từ vùng 3 trở lên sẽ có khả năng cần chiếu đèn điều trị vàng da cao gấp 4,83 lần so với nhóm trẻ vàng da vùng 1 hoặc 2.

Nghiên cứu của Nguyễn Bích Hoàng ở trẻ đủ tháng vàng da tăng bilirubin gián tiếp có chỉ định thay máu ghi nhận trẻ 100% trẻ có bệnh não cấp do bilirubin vàng tới vùng 5, trẻ không có bệnh não cấp do bilirubin có 84,5% vàng đến vùng 5, 15,5% vàng đến vùng 4, sự khác biệt với $p < 0,05$ [12]. Nghiên cứu của Phạm Diệp Thùy Dương (2011) trên 33 trẻ sơ sinh vàng da được thay máu tại Bệnh viện Nhi đồng 2 ghi nhận 94,0% trẻ vàng da rất sậm tới vùng 5 [9]. Trần Liên Anh (2002) nghiên cứu trên 145 trẻ đẻ non và đủ tháng có vàng da được thay máu ghi nhận trẻ có nồng độ bilirubin máu càng cao thì màu sắc da càng đậm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [1].

4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN NỒNG ĐỘ BILIRUBIN VÀ TỈ SỐ BILIRUBIN TOÀN PHẦN/ALBUMIN MÁU CUỐNG RÓN Ở TRẺ ĐẸ NON CÓ VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP

4.3.1. Mỗi liên quan giữa nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng và yếu tố nguy cơ của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non.

4.3.1.1. Mỗi liên quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng và yếu tố nguy cơ của vàng da

Kết quả ở bảng 3.20 và 3.21 cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với tuổi thai, cân nặng lúc sinh, chỉ định chiếu đèn, thời điểm xuất hiện vàng da, vùng vàng da, nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và suy hô hấp với $p < 0,05$.

Mối liên quan với chỉ định chiếu đèn: nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn của nhóm có chiếu đèn là 1,96 (1,78 - 2,27) mg/dl cao hơn nhóm không chiếu đèn là

1,52 (1,37 - 1,77) mg/dl, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác. Zanardo và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 624 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn của nhóm trẻ có vàng da bệnh lý là 1,9 (1,0–2,5) mg/dl cao hơn rất nhiều so với nhóm không có vàng da là 1,3 (0,6–2,2) mg/dl với $p < 0,01$ [164]. Janaki (2018) trong nghiên cứu của mình ở 92 trẻ đủ tháng ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm vàng da trung bình là $2,00 \pm 1,16$ mg/dl và nhóm không vàng da là $1,60 \pm 0,47$ mg/dl, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [70]. Trivedi và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 605 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm trẻ có vàng da là $3,83 \pm 1,72$ mg/dl cao hơn so với nhóm không vàng da là $2,11 \pm 0,58$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [143]. Nahar và cộng sự (2009) nghiên cứu về vàng da trên 84 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm trẻ không vàng da là $1,8 \pm 0,3$ mg/dl thấp hơn nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm có vàng da là $2,7 \pm 0,3$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [98]. Satrya và cộng sự (2009) nghiên cứu trên 88 trẻ đủ tháng khỏe mạnh ghi nhận số trẻ nam bị vàng da bệnh lý nhiều hơn trẻ nữ ($p = 0,040$), nồng độ bilirubin máu cuống rốn của nhóm vàng da bệnh lý là 3,77 (2,34–6,60) mg/dl cao hơn nhóm trẻ không bị vàng da bệnh lý là 2,14 (0,90–4,22) với $p < 0,001$ [123]. Abdel-Aziz (2014) trong nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ ở trẻ bị vàng da tăng bilirubin ở 384 trẻ sơ sinh ghi nhận có mối liên quan giữa nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn với tình trạng vàng da bệnh lý sau sinh của trẻ với $p < 0,01$ [25].

Pradhan và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 202 trẻ sinh non có vàng da ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn nhóm nghiên cứu là $2,47 \pm 0,36$ mg/dl. Có sự khác biệt về nồng độ bilirubin máu cuống rốn của nhóm vàng da bệnh lý 2,55 (1,5–2,8) mg/dl với nhóm vàng da sinh lý 1,94 (1,0–2,7) mg/dl với $p < 0,0001$ [110]. Garg và cộng sự (2017) nghiên cứu trên 250 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm vàng da cần chiếu đèn là $2,61 \pm 0,26$ mg/dl cao hơn trong nhóm không vàng da là $1,66 \pm 0,40$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [59]. Rafi và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 300 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm trẻ có vàng da là $2,72 \pm 0,56$ mg/dl cao hơn so với nhóm không vàng da là $1,51 \pm 0,33$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê $p < 0,01$ [112]. Castillo và cộng sự (2018) nghiên cứu 499 trẻ ≥ 35 tuần ghi nhận số trẻ cần điều trị chiếu đèn là 36/499 trẻ. Nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn của nhóm trẻ có chiếu đèn là $2,5 \pm 0,7$ mg/dl cao hơn nhóm trẻ không vàng da là $1,6 \pm 0,4$ mg/dl với $p < 0,001$ [46]. Khairy và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 175 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm vàng da cần chiếu đèn là $2,4 \pm 0,2$ mg/dl cao hơn trong nhóm không vàng da là $1,4 \pm 0,4$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [75]. Bhat và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 300 trẻ sơ sinh vàng da ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn của nhóm trẻ có vàng da bệnh lý là $3,14 \pm 0,33$ mg/dl cao hơn rất nhiều so với nhóm không có vàng da là $2,57 \pm 0,57$ mg/dl với $p < 0,01$ [39]. Singh và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 370 trẻ sơ sinh vàng da ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn của nhóm trẻ có vàng da bệnh lý là $2,49 \pm 0,22$ mg/dl cao hơn nhiều so với nhóm không có vàng da là $1,63 \pm 0,44$ g/dl với $p < 0,01$ [131]. Thirunavukkarasu cộng sự (2021) nghiên cứu trên 50 trẻ sơ sinh vàng da ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn của nhóm trẻ có vàng da bệnh lý là $3,11 \pm 0,62$ mg/dl cao hơn nhiều so với nhóm không có vàng da là $1,82 \pm 0,87$ mg/dl với $p < 0,01$ [142]. Rehna và cộng sự (2021) nghiên cứu về vàng da ở 1025 trẻ đủ tháng ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn > 2 mg/dl và điểm cắt tỉ bilirubin máu TP/albumin máu cuống rốn $> 0,59$ mg/g trẻ vàng da bệnh lý gặp nhiều hơn so với nhóm không vàng da với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [117]. Shettigar và cộng sự (2017) nghiên cứu về vàng da ở 192 trẻ đủ tháng ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn là $2,32 \pm 0,35$ mg/dl. Trong đó, ở nhóm trẻ có vàng da là $2,69 \pm 0,34$ mg/dl cao hơn so với nhóm không vàng da là $1,95 \pm 0,33$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [130]. Jehangir và cộng sự (2018) nghiên cứu về vàng da ở 289 trẻ sơ sinh ≥ 35 tuần ghi nhận ở nhóm trẻ có vàng da là $2,6 \pm 0,8$ mg/dl cao hơn so với nhóm không vàng da là $1,6 \pm 0,4$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [71]. Kardum và cộng sự (2021) nghiên cứu 1360 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn của nhóm trẻ có vàng da $2,33(2,04 - 2,69)$ mg/dl cao hơn nhóm trẻ không vàng da là $1,81(1,52 - 2,10)$ mg/dl với $p < 0,001$ [73]. Gupta và cộng sự (2021) nghiên cứu trên 152 trẻ đủ tháng khỏe mạnh tại Nepal ghi nhận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở nhóm trẻ vàng da bệnh lý là $2,90 \pm 0,44$ mg/dl cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm trẻ vàng da sinh lý $1,90 \pm 0,46$ mg/dl với $p = 0,001$ [61].

Trong bảng 3.21, nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn không liên quan với hồi sức sơ sinh sau sinh. Thông thường, những trẻ có hồi sức sau sinh thường được kẹp và cắt rốn sớm, còn những trẻ không cần hồi sức sau sinh thì được kẹp và cắt rốn muộn hơn từ 1 đến 3 phút sau sinh hoặc sau khi động mạch rốn ngừng đập. Theo sinh lý, ở trẻ đủ tháng, khoảng 80ml máu lưu thông trong tuần hoàn nhau thai truyền sang cho con trong một phút đầu tiên và đạt gần 100ml ở thời điểm ba phút sau sinh [27]. Trong thống kê của Rheen en và cộng sự (2006) trên ba thử nghiệm ngẫu nhiên và một thử nghiệm đối chứng gần như ngẫu nhiên ở trẻ đẻ non tại các nước công nghiệp hóa ghi nhận: nhóm kẹp rốn muộn (hoãn kẹp rốn ít nhất 3 phút sau sinh, nhưng nếu trong trường hợp lâm sàng của trẻ không ổn thì trì hoãn ít nhất tới 60 giây) có nồng độ đỉnh của bilirubin toàn phần huyết thanh cao hơn có ý nghĩa so với nhóm kẹp rốn sớm, nồng độ bilirubin chênh lệch giữa hai nhóm là 25 $\mu\text{mol/l}$ (14-36 $\mu\text{mol/l}$). Tuy nhiên, hai trong bốn thử nghiệm trên cho thấy tỉ lệ tăng bilirubin huyết thanh đạt tới ngưỡng điều trị không có sự khác nhau giữa hai nhóm kẹp rốn sớm và muộn (138 trẻ, nguy cơ tương đối 1,09 (0,66-1,81)) [118]. Nghiên cứu của tôi có tỉ lệ thiếu máu và đa hồng cầu thấp nên chưa tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với hồi sức sơ sinh.

4.3.1.2. Mối liên quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng và yếu tố nguy cơ của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

Kết quả ở bảng 3.22 và 3.23 cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với tuổi thai, cân nặng lúc sinh, chỉ định chiếu đèn, thời điểm xuất hiện vàng da, vùng vàng da và nhiễm khuẩn sơ sinh sớm với $p < 0,05$.

Nồng độ bilirubin GT máu cuống rốn của nhóm chiếu đèn là 1,39 (1,23-1,83) mg/dl cao hơn không chiếu đèn là 0,99 (0,83-1,26) mg/dl, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Kết quả này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Janaki (2018) trên 92 trẻ đủ tháng ghi nhận nồng độ bilirubin GT máu cuống rốn ở nhóm trẻ có vàng da là $1,70 \pm 1,07$ mg/dl cao hơn so với nhóm không vàng da là $1,39 \pm 0,38$ mg/dl, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ [70]. Trivedi và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 605 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ bilirubin GT máu cuống rốn ở nhóm trẻ có vàng da là $3,76 \pm 1,28$ mg/dl cao hơn so với nhóm không vàng da là $1,91 \pm 0,59$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [143]. Nahar và

cộng sự (2009) nghiên cứu về vàng da trên 84 trẻ sơ sinh ghi nhận nồng độ bilirubin GT máu cuống rốn ở nhóm trẻ không vàng da là $1,2 \pm 0,3$ mg/dl thấp hơn nồng độ bilirubin GT của cuống rốn ở nhóm có vàng da là $1,8 \pm 0,4$ mg/dl với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$ [98].

Tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu có nhận xét khác với nghiên cứu của chúng tôi. Kale và cộng sự (2019) trong nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ ở trẻ bị vàng da tăng bilirubin GT ở 150 trẻ sơ sinh ghi nhận có một số yếu tố liên quan đến tăng bilirubin GT có ý nghĩa thống kê là tiền sử mẹ có bệnh khi mang thai, trẻ sinh thường qua đường âm đạo, với $p < 0,05$ [72]. Awad và cộng sự (2020) trong nghiên cứu của mình ở 100 trẻ sơ sinh vàng da nhận thấy nhóm trẻ sinh mổ có tỉ lệ vàng da cao hơn so với nhóm sinh thường với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [34].

4.3.1.3. Mối liên quan giữa tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng và yếu tố nguy cơ của vàng da

Kết quả ở bảng 3.24 và 3.25 cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn với tuổi thai, giới tính, cân nặng lúc sinh, chỉ định chiếu đèn, thời điểm xuất hiện vàng da, vùng vàng da, nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và suy hô hấp với $p < 0,05$.

Tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn của nhóm chiếu đèn là 0,59 (0,52-0,67) mg/g cao hơn nhóm không chiếu đèn là 0,45 (0,39 -0,51) mg/g, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Một số tác giả khác cũng ghi nhận những trẻ sơ sinh cần chiếu đèn điều trị vàng da có tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn cao hơn nhóm không chiếu đèn. Khairy và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 175 trẻ sơ sinh ghi nhận tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm vàng da cần chiếu đèn là $0,86 \pm 0,14$ cao hơn trong nhóm không vàng da là $0,44 \pm 0,19$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [75]. Bhat và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 300 trẻ sơ sinh vàng da ghi nhận tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm vàng da cần chiếu đèn là $1,4 \pm 0,35$ cao hơn trong nhóm không vàng da là $0,91 \pm 0,14$ với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$ [39]. Saggarr và cộng sự (2023) nghiên cứu trên 200 trẻ đủ tháng tại Ấn Độ ghi nhận tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn ở nhóm vàng da cần chiếu đèn là $0,89 \pm 0,07$ cao hơn trong nhóm không vàng da là $0,45 \pm 0,05$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [121].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của Bhat và cộng sự (2019) ghi nhận tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn không có sự khác biệt

theo giới, tuổi thai và cân nặng lúc sinh [39]. Có sự khác nhau này có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu, Bhat nghiên cứu trên 300 trẻ sơ sinh từ trên 35 tuần khỏe mạnh còn nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên trẻ đẻ non.

4.3.2. Mỗi liên quan giữa nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn với một số đặc điểm cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non.

4.3.2.1. Mỗi tương quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Trong bảng 3.26 ghi nhận có mối tương quan thuận mạnh giữa nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn với tỉ số bilirubin TP/albumin máu tĩnh mạch ngày thứ 2 sau sinh với hệ số tương quan $r=0,915$, $p<0,001$ và phương trình hồi qui tuyến tính $y = 0,06495 + 0,2576x$. Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn với nồng độ bilirubin TP máu tĩnh mạch với hệ số tương quan là $r=0,404$, $p<0,01$, phương trình hồi qui tuyến tính $y = 3,8000 + 1,7212x$. Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn với nồng độ bilirubin GT máu tĩnh mạch ngày thứ 2 sau sinh với hệ số tương quan $r=0,411$ với $p<0,001$, với phương trình hồi qui tuyến tính $y = 3,4967 + 0,09799x$.

Kết quả này của chúng tôi cũng giống với kết quả của một số tác giả khác như Shekhar và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 100 trẻ đủ tháng khỏe mạnh tại Ấn Độ ghi nhận có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa bilirubin TP máu cuống rốn với bilirubin máu tĩnh mạch với $r = 0,38$, $p<0,01$ [128]. Gupta và cộng sự (2021) nghiên cứu trên 152 trẻ đủ tháng khỏe mạnh tại Nepal ghi nhận có mối tương quan thuận mạnh giữa bilirubin TP máu cuống rốn với bilirubin máu tĩnh mạch 72-96 giờ sau sinh với $r = 0,504$ với $p<0,01$ [61]. Zanardo và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 624 trẻ sơ sinh ghi nhận có mối tương quan thuận giữa bilirubin TP máu cuống rốn với bilirubin máu tĩnh mạch ngày thứ 3 sau sinh với $r = 0,26$ với $p<0,01$ [164].

Nhưng khác với nghiên cứu của Padala và cộng sự (2022) ở 63 trẻ đủ tháng vàng da ghi nhận có mối tương quan thuận chặt chẽ giữa bilirubin TP máu cuống rốn với bilirubin máu tĩnh mạch ngày thứ 3 sau sinh với $r = 0,803$ với $p<0,01$ [107]. Nghiên cứu của AlaaEldin và cộng sự (2013) ghi nhận có mối tương quan thuận mạnh giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với nồng độ bilirubin toàn

phần máu tĩnh mạch với $r=0,778$, $p<0,001$ [31]. Nghiên cứu này có mối tương quan của nồng độ bilirubin toàn phần giữa máu cuống rốn với máu tĩnh mạch mạnh hơn nghiên cứu của chúng tôi vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi được xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch trong ngày thứ hai sau sinh, còn nghiên cứu của AlaaEldin lại theo dõi triệu chứng vàng da của trẻ trong tuần đầu và chỉ định xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch khi trẻ có vàng da tiên lượng cần điều trị.

4.3.2.2. Mối tương quan giữa nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Bảng 3.27 ghi nhận có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ bilirubin GT máu cuống rốn với bilirubin TP máu tĩnh mạch với hệ số tương quan $r = 0,408$, $p<0,01$ và phương trình hồi qui tuyến tính là $y = 4,7518 + 1,6787x$. Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ bilirubin GT máu cuống rốn với nồng độ bilirubin GT máu tĩnh mạch với hệ số tương quan là $r = 0,417$, $p<0,01$ và phương trình hồi qui tuyến tính là $y = 4,4132 + 1,6417x$. Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ bilirubin GT máu cuống rốn với tỉ số bilirubin TP/albumin máu tĩnh mạch với hệ số tương quan $r=0,413$ với $p<0,01$ và phương trình hồi qui tuyến tính $y=1,3786 + 0,4628x$.

Kết quả này của chúng tôi cũng giống với kết quả của Shekhar và cộng sự (2020) trong nghiên cứu trên 100 trẻ đủ tháng ghi nhận có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa bilirubin GT máu cuống rốn với bilirubin GT máu tĩnh mạch ngày thứ 3 sau sinh với $r = 0,39$, $p<0,01$ [128].

4.3.2.3. Mối tương quan giữa nồng độ albumin máu cuống rốn với một số thông số sinh hóa của máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Kết quả ở bảng 3.28 ghi nhận có mối tương quan thuận trung bình giữa nồng độ albumin máu cuống rốn và nồng độ albumin máu tĩnh mạch ngày thứ 2 với hệ số tương quan $r=0,58$, $p<0,001$ và phương trình hồi qui tuyến tính là $y = 1,7579 + 0,5087x$ (với y là albumin máu tĩnh mạch, x là albumin máu cuống rốn). Kết quả này của chúng tôi khác với Shekhar và cộng sự (2020) nghiên cứu trên 100 trẻ đủ tháng khỏe mạnh tại Ấn Độ ghi nhận có mối tương quan thuận mạnh giữa nồng độ albumin máu cuống rốn với nồng độ albumin máu tĩnh mạch với $r = 0,94$, $p<0,01$ [128].

Ở trẻ sơ sinh, nồng độ albumin huyết thanh trong máu tĩnh mạch có thể thay đổi do nhiều nguyên nhân. Theo cơ chế sinh lý bệnh, tình trạng viêm hay nhiễm trùng huyết là một trong số các nguyên nhân gây giảm albumin máu ở trẻ sơ sinh. Tình trạng tiền viêm (pro-inflammatory) trong các trường hợp như trẻ bị nhiều stress, chấn thương hoặc nhiễm trùng có liên quan đến tình trạng giảm mRNA của gan làm giảm sản xuất albumin và suy giảm tuần hoàn gan. Các cytokin tiền viêm như interleukin-6 và yếu tố hoại tử u cũng có thể ức chế tổng hợp albumin. Bên cạnh đó, giảm albumin máu trong nhiễm trùng huyết có thể là hậu quả của tình trạng tăng tính thấm qua mao mạch, tái phân bố lại albumin và do tăng dị hóa. Cụ thể, tính thấm của mao mạch trong nhiễm trùng huyết có thể tăng cao gấp 13 lần so với trạng thái bình thường, làm tăng dịch chuyển albumin từ lòng mạch vào khoảng kẽ và gây giảm albumin huyết thanh chỉ trong vòng vài giờ [125]. Nhưng trong nghiên cứu của tôi, tất cả trẻ đều được theo dõi hàng ngày và can thiệp điều trị sớm ngay khi trẻ có các vấn đề sức khỏe kèm theo. Bên cạnh đó, những trẻ sơ sinh cực non hay rất non được có bệnh nặng đều được chuyển lên tuyến trên. Do vậy, tỉ lệ giảm nồng độ albumin máu tĩnh mạch trong nghiên cứu của chúng tôi rất thấp.

Ngược lại, nồng độ albumin máu tĩnh mạch có thể tăng lên sau khi được nuôi dưỡng bằng đường tiêu hóa và/hoặc truyền dịch có acid amin. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ albumin máu cuống rốn là $3,44 \pm 0,35$ g/dl và nồng độ albumin máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh là $3,51 \pm 0,32$ g/dl. Đây là những lý giải cho mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ albumin máu cuống rốn với nồng độ albumin máu tĩnh mạch ngày 2 trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.2.4. Mối tương quan giữa tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn với kết quả xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh

Theo kết quả ở bảng 3.29, có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với tỉ số bilirubin TP/albumin máu tĩnh mạch ngày thứ 2 sau sinh với hệ số tương quan là $r=0,423$ với $p=0,001$, phương trình hồi qui tuyến tính là $y = 1,0528 + 1,7411x$. Có mối tương quan thuận yếu giữa tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với nồng độ bilirubin TP và bilirubin GT máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh với r lần lượt là 0,378 và 0,383 với $p=0,001$.

Trong vàng da tăng bilirubin gián tiếp, bilirubin gián tiếp là loại bilirubin tan trong mỡ và tan rất kém trong nước rất kém ở nồng độ pH sinh lý. Do đó, bilirubin

gián tiếp dạng tự do cần phải gắn với albumin để được vận chuyển đến gan để chuyển hóa. Khả năng liên kết albumin với bilirubin gián tiếp dạng tự do là một trong các chỉ số thể hiện được khả năng ứng phó với tình trạng tăng bilirubin máu và sẽ tăng dần theo tuổi thai, ước tính tăng 1mg/dL/tuần ($17,1\mu\text{mol/L/tuần}$) [89], [108]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của tôi, nồng độ albumin máu cuống rốn cũng gần tương đương với nồng độ albumin máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh; trong khi đó, nồng độ bilirubin toàn phần ngày 2 sau sinh lại tăng rất cao so với nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn. Đây có thể là nguyên nhân làm cho mối tương quan về tỉ số bilirubin TP/albumin giữa máu cuống rốn và máu tĩnh mạch không đủ độ mạnh.

4.4. GIÁ TRỊ CỦA NỒNG ĐỘ BILIRUBIN VÀ TỈ SỐ BILIRUBIN TOÀN PHẦN/ALBUMIN MÁU CUỐNG RÓN TRONG TIÊN ĐOÁN VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN GIÁN TIẾP CẦN CHIẾU ĐÈN Ở TRẺ ĐẸ NON

4.4.1. Giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.30 và biểu đồ 3.1. cho thấy khả năng tiên đoán trẻ đẻ non có vàng da cần chiếu đèn dựa vào nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn tại điểm cắt $>1,82 \text{ mg/dl}$ cho Se và Sp tối ưu (72,7% và 84,1%), diện tích dưới đường cong $\text{AUC} = 0,854$, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá về giá trị của AUC.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống với kết quả của một số tác giả khác như Zeitoun và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 94 trẻ sơ sinh bao gồm 47 trẻ sinh non và 47 trẻ đủ tháng ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn $>1,75 \text{ mg/dl}$ có Se là 100% và Sp là 85,7%, diện tích $\text{AUC} = 0,98$ với $p < 0,001$ trong tiên đoán vàng da cần điều trị chiếu đèn [165]. Khairy và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 175 trẻ đủ tháng ghi nhận tại điểm cắt bilirubin TP máu cuống rốn $>1,84 \text{ mg/dl}$ có Se và Sp tối ưu (100,0% và 87,1%), giá trị tiên đoán dương tính là 59,6% và diện tích dưới đường cong có giá trị lớn nhất $\text{AUC} = 0,950$ trong tiên đoán trẻ sơ sinh có khả năng phải điều trị chiếu đèn với $p < 0,001$ [75]. Castillo và cộng sự (2018) nghiên cứu 499 trẻ ≥ 35 tuần ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn $>1,85 \text{ mg/dl}$ có giá trị AUC là 0,89 với Se 89,0% và Sp là 0,74% trong tiên đoán trẻ cần chiếu đèn điều trị vàng da [46]. Alalfy và cộng sự (2018) nghiên cứu trên 75 trẻ đủ tháng ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn $\geq 1,88 \text{ mg/dl}$ có Se và Sp tối ưu (83,3% và 60,6%), với

diện tích dưới đường cong có giá trị lớn nhất $AUC = 0,756$, với $p < 0,001$ trong tiên đoán trẻ đủ tháng có khả năng vàng da bệnh lý [32]. Mashad và cộng sự (2019) trong nghiên cứu giá của albumin và bilirubin máu cuống rốn trong trị tiên lượng vàng da bệnh lý ở 75 trẻ sơ sinh ≥ 35 tuần ghi nhận tại điểm cắt bilirubin TP máu cuống rốn $> 1,88$ mg/dl có Se và Sp tối ưu (83,3% và 60,6%) trong tiên đoán trẻ đẻ non có khả năng phải điều trị chiếu đèn với diện tích dưới đường cong có giá trị lớn nhất $AUC = 0,756$, $p < 0,001$ [87]. Padala và cộng sự (2022) nghiên cứu về vàng da ở 63 trẻ đủ tháng ghi nhận tại điểm cắt của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn $> 1,88$ mg/dl có Se là 87% và Sp 80% với diện tích dưới đường cong có giá trị lớn nhất $AUC = 0,953$ trong tiên đoán trẻ sơ sinh có vàng da bệnh lý $p < 0,001$ [107].

Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu cũng có kết luận nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn có giá trị tốt trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý hoặc cần điều trị ở trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, ngưỡng cắt của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn ở các nghiên cứu này đều cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 4.1. Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần điều trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn ở trẻ sơ sinh

Tác giả	Đối tượng	Điểm cắt nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn (mg/dl)	AUC	p	Se (%)	Sp (%)
Ingale và cs (2018) [68]	117 trẻ SSĐT	$> 2,0$			89,5	98,7
Rafi và cs (2019) [112]	300 trẻ SSĐT	$\geq 2,0$			90,48	84,88
Reddy và cs (2021) [115]	291 trẻ SSĐT	$> 2,0$			77,9	56,9
Rehna và cs (2021) [116]	1025 trẻ SSĐT	$> 2,0$	0,742	$< 0,01$	75,2	60,7
Kardum và cs (2021) [73]	1360 trẻ SSĐT	$> 2,0$	0,80		76,85	69,58
Moktader và cs (2020) [92]	100 trẻ ≥ 35 tuần	$> 2,1$			86,49	88,89
Rehna và cs (2022) [117]	405 trẻ SSĐT	$> 2,1$	0,649			

Tác giả	Đối tượng	Điểm cắt nồng độ bilirubinTP máu cuống rốn (mg/dl)	AUC	p	Se (%)	Sp (%)
Shekhar và cs (2020) [128]	100 trẻ SSĐT khỏe mạnh	> 2,15	0,760	<0,001	73,2	39,0
Huda và cs (2021) [67]	150 trẻ SSĐT	> 2,15		<0,001	90,4	62,7
Ramamoorthy và cs (2021) [114]	300 trẻ SSĐT	> 2,15			76,85	69,58
Garg và cs (2017) [59]	250 trẻ SSĐT	≥ 2,2	0,973	<0,01	92,6	90,6
Singh và cs (2020) [131]	370 trẻ SSĐT	> 2,2	0,970	<0,001	91,4	94,9
Saggar và cs (2023) [121]	200 trẻ SSĐT	> 2,25	0,996	<0,001	87,5	98,8
Nahar và cs (2009) [98]	84 trẻ >35 tuần	> 2,5			77,0	98,6
Pradhan và cs (2017) [110]	202 trẻ ≥35 tuần có vàng da	≥ 2,5			84,1	88,5
Sheikh và cs (2018) [127]	115 trẻ SSĐT	≥ 2,5			87,0	98,0
Elumalai và cs (2022) [55]	200 trẻ SSĐT khỏe mạnh	≥ 2,5		<0,01	90,5	90,4
Hansani và cs (2022) [63]	150 trẻ SSĐT	≥ 2,6	0,998	< 0,001	100	99,0
Ahire và cs (2016) [28]	113 trẻ SSĐT khỏe mạnh	≥ 3,0			100	98,17
Tushar và cs (2021) [144]	132 trẻ SSĐT	≥ 3,0			100	98,4

Có sự khác nhau này là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện trên trẻ đẻ non trong khi hầu hết các nghiên cứu của các tác giả khác tiến hành chủ

yếu trên trẻ đủ tháng. Trong các phác đồ điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp, ngưỡng chiếu đèn và thay máu ở trẻ đẻ non thấp hơn trẻ đủ tháng. Hơn nữa, khả năng đào thải bilirubin ở trẻ đẻ non cũng kém hơn trẻ đủ tháng. Nên khi trẻ đẻ non và trẻ đủ tháng có cùng ngưỡng bilirubin máu, trẻ đủ tháng sẽ đào thải bilirubin tốt hơn và nguy cơ tiến triển thành vàng da cần can thiệp điều trị thấp hơn. Những lý do trên lý giải cho điểm cắt của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn trong nghiên cứu của chúng tôi ($>1,82$ mg/dl) thấp hơn các nghiên cứu khác ở trẻ đủ tháng (thường từ $> 2,0$ mg/dl cho đến $\geq 3,0$ mg/dl).

Chính vì vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi tại điểm cắt của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn $>1,82$ mg/dl với giá trị của AUC = 0,854 có giá trị dự đoán tốt trẻ đẻ non vàng da cần điều trị chiếu đèn.

4.4.2. Giá trị của nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.31 và biểu đồ 3.2. cho thấy khả năng tiên đoán trẻ đẻ non cần chiếu đèn điều trị vàng da của nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn tại điểm cắt $>1,23$ mg/dl cho Se và Sp tối ưu (76,1% và 73,9%), diện tích dưới đường cong AUC = 0,809, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá về giá trị của AUC.

Nghiên cứu được thực hiện trên những trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp. Điều đó có nghĩa là trên 80% lượng bilirubin trong máu của trẻ là bilirubin gián tiếp và khi nồng độ bilirubin toàn phần càng cao thì nồng độ bilirubin gián tiếp càng cao. Vì vậy, nồng độ bilirubin gián tiếp máu cuống rốn cao cũng có giá trị tiên đoán tốt khả năng trẻ tiến triển thành vàng da bệnh lý cũng là điều phù hợp.

4.4.3. Giá trị của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.32 và biểu đồ 3.3 cho thấy khi tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn $> 0,52$ mg/g có khả năng tiên đoán trẻ đẻ non vàng da cần chỉ định chiếu đèn với Se là 76,1% và Sp là 81,8%, AUC = 0,842, $p < 0,0001$. Giá trị chẩn đoán này được xếp vào mức tốt theo qui định đánh giá về giá trị của AUC.

Trong một số nghiên cứu khác, các tác giả đều có kết luận tỉ số bilirubin TP/albumin có giá trị từ tốt đến rất tốt trong tiên đoán vàng da bệnh lý ở trẻ sơ sinh.

Tuy nhiên, điểm cắt của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn trong các nghiên cứu này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Bảng 4.2. Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần điều trị của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn ở trẻ sơ sinh

Tác giả	Đối tượng	Điểm cắt của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn (mg/g)	AUC	p	Se (%)	Sp (%)
Khairy và cs (2019) [75]	175 trẻ SSĐT	>0,61	0,936	<0,001	100	84,4
Padala và cs (2022) [107]	63 trẻ SSĐT có vàng da	>0,61	0,983	<0,001	93,0	90,0
Sharma và cs (2020) [126]	388 trẻ SSĐT khỏe mạnh	>0,719	0,932	<0,001	94,4	62,6
Alalfy và cs (2018) [32]	75 trẻ SSĐT	>0,789	0,847	<0,001	73,8	84,8
Saggar và cs (2023) [121]	200 trẻ SSĐT	$\geq 0,84$	0,997	<0,001	87,5	99,4

Có sự khác nhau này là do đối tượng nghiên cứu trong đề tài của chúng tôi là trẻ đẻ non trong khi hầu hết các nghiên cứu của các tác giả khác tiến hành chủ yếu trên trẻ đủ tháng. Hơn nữa, nồng độ albumin máu cuống rốn trong nghiên cứu của chúng tôi có giá trị trung bình cao hơn các nghiên cứu khác trong khi điểm cắt của nồng độ bilirubin TP thấp hơn. Vì vậy, điểm cắt của tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da cũng thấp hơn là hợp lý.

4.4.4. So sánh giá trị của các chỉ số nồng độ bilirubin toàn phần, nồng độ bilirubin gián tiếp và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

Kết quả ở bảng 3.33 và biểu đồ 3.4 cho thấy giá trị của 3 chỉ số (nồng độ bilirubin TP, bilirubin GT và tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn) trong tiên

đoán vàng da cần chiếu đèn điều trị ở trẻ đẻ non. Trong đó, nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn có giá trị tiên đoán cao nhất với AUC là 0,854, tiếp đến là tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với AUC= 0,842 và cuối cùng là nồng độ bilirubin GT máu cuống rốn với AUC = 0,809, $p < 0,05$. Tuy nhiên, khi so sánh sự khác biệt về khả năng tiên đoán của ba chỉ số này lại ghi nhận nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn và tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn có giá trị tương đương nhau trong tiên đoán vàng da cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non với $p > 0,05$.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của một số tác giả khác. Khairy và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 175 trẻ sơ sinh ghi nhận giá trị tiên đoán trẻ sơ sinh có khả năng phải điều trị chiếu đèn của các chỉ số máu cuống rốn cao nhất là nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn có AUC=0,950, tiếp theo là tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với AUC=0,936 với $p < 0,01$ [75]. Gupta và cộng sự (2021) nghiên cứu trên 152 trẻ đủ tháng khỏe mạnh tại Nepal ghi nhận giá trị tiên lượng vàng da của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn có AUC = 0,948 với $p < 0,01$ [61].

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có khác so với một số nghiên cứu khác như Bhat và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 300 trẻ sơ sinh vàng da cho thấy tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với AUC = 0,896 có giá trị tiên đoán trẻ có tăng bilirubin máu đáng kể cao hơn nồng độ bilirubin TP cuống rốn AUC = 0,766. Phân tích thống kê cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn với tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn với $p = 0,003$ [39]. Saggar và cộng sự (2023) nghiên cứu 200 trẻ đủ tháng tại Ấn Độ ghi nhận nồng độ bilirubin TP và tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn rất có giá trị để tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần điều trị ở trẻ sơ sinh. Những trẻ có nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn $\geq 2,25$ mg/dl, hoặc tỉ bilirubin TP/albumin máu cuống rốn $\geq 0,84$ mg/g, đều có nguy cơ bị vàng da tăng bilirubin GT cần được điều trị. So sánh giá trị tiên đoán của hai thông số trên, tác giả kết luận rằng tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn có giá trị tiên đoán tốt hơn nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn [121]. Có sự khác nhau này là do đối tượng nghiên cứu của Saggar là trẻ đủ tháng, bên cạnh đó nồng độ albumin máu cuống rốn cũng thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi (nồng độ albumin máu cuống rốn của nhóm vàng da cần điều trị trung bình là 2,82 g/dl và ở nhóm không cần điều trị là 3,33 g/dl [121].

Do đó, tỉ số bilirubin TP/albumin máu cuống rốn cao hơn nghiên cứu của chúng tôi cũng là điều hợp lý.

4.4.5. Giá trị tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn theo tuổi thai ở trẻ đẻ non

Theo kết quả ở bảng 3.34 và 3.35, ghi nhận điểm cắt của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da cần chiếu đèn ở nhóm trẻ dưới 35 tuần thấp hơn nhóm từ trên 35 tuần.

Ở nhóm trẻ <35 tuần thai, tại điểm cắt của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn >1,60 mg/dl có Se 92,3%, Sp 71,4%, AUC 0,889 với $p < 0,0001$.

Ở nhóm trẻ ≥ 35 tuần thai, tại điểm cắt của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn >1,83 mg/dl có Se 72,2%, Sp 85,1%, AUC 0,829 với $p < 0,0001$. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Thirunavukkarasu và cộng sự (2021) trên 50 trẻ sơ sinh ≥ 35 tuần có vàng da, với điểm cắt của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn $\geq 2,15$ mg/dl, có Se 63,6% và Sp 64,1% [142].

4.4.6. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn theo cân nặng lúc sinh của trẻ đẻ non

Theo kết quả ở bảng 3.36 và 3.37, ghi nhận điểm cắt của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da cần chiếu đèn ở nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh < 2000g thấp hơn nhóm từ trên 2000g..

Ở nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh <2000g, tại điểm cắt của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn >1,60 mg/dl có Se 93,3%, Sp 66,7%, AUC 0,861 với $p < 0,0001$.

Ở nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 g, tại điểm cắt của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn >1,82 mg/dl có Se 70,7%, Sp 84,2%, AUC 0,848 với $p < 0,0001$.

4.4.7. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn theo tuổi thai

Theo kết quả ở bảng 3.38 và 3.39, ghi nhận điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da cần chiếu đèn ở nhóm trẻ dưới 35 tuần tương đương nhóm từ trên 35 tuần.

Ở nhóm trẻ <35 tuần thai, tại điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn >0,55 mg/g có Se 69,2%, Sp 85,7%, AUC 0,842 với $p < 0,0001$.

Ở nhóm trẻ ≥ 35 tuần thai, tại điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn $>0,54$ mg/g có Se 61,1%, Sp 92,5%, AUC 0,805 với $p<0,0001$. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Mashad và cộng sự (2019) trên 75 trẻ >35 tuần, tại điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn $>0,847$ mg/g có Se 73,8%, Sp 84,8%, AUC 0,847 với $p<0,001$ [87].

Nghiên cứu của Abe và cộng sự (2020) ghi nhận điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu tĩnh mạch sau sinh trong tiên đoán trẻ không có chỉ định chiếu đèn ở nhóm 32-34 tuần là 0,38, AUC = 0,953 [26].

4.4.8. Giá trị tiên đoán vàng da cần chiếu đèn của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn theo cân nặng lúc sinh

Theo kết quả ở bảng 3.40 và 3.41, ghi nhận điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da cần chiếu đèn ở nhóm trẻ dưới có cân nặng lúc sinh <2000 g cao hơn nhóm ≥ 2000 g.

Ở nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh <2000 g, tại điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn $>0,57$ mg/g có Se 70,0%, Sp 100%, AUC 0,872 với $p<0,0001$.

Ở nhóm trẻ có cân nặng lúc sinh ≥ 2000 g, tại điểm cắt của tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn $>0,52$ mg/g có Se 74,1%, Sp 82,9%, AUC 0,827 với $p<0,0001$.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 176 trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp và có xét nghiệm nồng độ bilirubin và albumin máu cuống rốn sau sinh tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non

- Tỷ lệ nam:nữ là 1,26:1, tuổi thai trung bình là $34,5 \pm 1,4$ tuần, cân nặng lúc sinh trung bình là $2190,0 \pm 425,5$ g .

- 56,8% trẻ xuất hiện vàng da trước 48 giờ; chỉ 12,5% trẻ vàng da tới vùng 4 hoặc 5 tại thời điểm phát hiện; 50,0% trẻ cần chiếu đèn điều trị vàng da.

- Kết quả xét nghiệm máu cuống rốn: nồng độ bilirubin toàn phần trung vị là 1,77 (1,50 - 2,01) mg/dl (#30,3 (25,7 - 34,4) $\mu\text{mol/l}$), tỉ số bilirubin toàn phần/albumin là 0,52 (0,42-0,60) mg/g.

- 131/176 trẻ có xét nghiệm máu tĩnh mạch ngày 2 sau sinh với nồng độ bilirubin toàn phần trung vị là 6,98 (5,76 - 7,82) mg/dl (#119,4 (98,5 - 133,7) $\mu\text{mol/l}$), tỉ số bilirubin toàn phần/albumin là 1,90 (1,64 - 2,30) mg/g.

2. Một số yếu tố liên quan với nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn ở trẻ đẻ non

- Một số yếu tố liên quan đến nồng độ bilirubin toàn phần và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn là tuổi thai, cân nặng lúc sinh, thời điểm xuất hiện vàng da, vùng vàng da, chỉ định chiếu đèn, trẻ có nhiễm khuẩn sơ sinh sớm và suy hô hấp.

3. Giá trị của nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non

- Nồng độ bilirubin toàn phần và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn có giá trị tốt và tương đương nhau trong tiên đoán trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn điều trị.

- Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn tại điểm cắt $>1,82$ mg/dl ($\#31,1$ $\mu\text{mol/L}$) có giá trị tốt trong tiên đoán trẻ đẻ non <37 tuần cần điều trị chiếu đèn với $\text{AUC}=0,854$, $p < 0,0001$.

- Tỷ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn $>0,52$ mg/g có giá trị tốt trong tiên đoán trẻ đẻ non <37 tuần cần điều trị chiếu đèn với $\text{AUC}=0,842$, $p < 0,0001$.

NHỮNG ĐIỂM MẠNH VÀ ĐIỂM HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

1. Những điểm mạnh của đề tài:

- Chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam về đề tài này.
- Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế là bệnh viện có mô hình sản – nhi phối hợp. Vì vậy, các trường hợp đẻ non đều được xét nghiệm máu cuống rốn một cách đồng bộ và tiếp tục theo dõi hoặc điều trị cho trẻ trong thời gian mẹ và trẻ còn nằm viện.
- Đối tượng nghiên cứu của đề tài là trẻ đẻ non, khác với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới chủ yếu tập trung vào nhóm trẻ đủ tháng.
- Kết quả nghiên cứu của đề tài đã tìm ra được ba chỉ số có giá trị trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non là nồng độ bilirubin toàn phần, bilirubin gián tiếp và tỉ bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn tại các điểm cắt cụ thể.

2. Những điểm còn hạn chế của đề tài:

- Chưa nghiên cứu trên những trẻ đẻ non không có vàng da tăng bilirubin gián tiếp.
- Địa điểm nghiên cứu của tôi chưa triển khai cơ sở vật chất để nuôi dưỡng và điều trị những trẻ sơ sinh cực non dưới 28 tuần và/hoặc dưới 1500g cũng như những trẻ sơ sinh bị bệnh rất nặng. Đây có thể là một trong các lý do dẫn đến kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận được giá trị của albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da bệnh lý ở trẻ sơ sinh như một số đề tài khác.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu trên 176 trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp trong tuần đầu sau sinh, tôi nhận thấy xét nghiệm bilirubin và albumin máu cuống rốn là xét nghiệm không xâm lấn, có kết quả nhanh và có giá trị trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chỉ định chiếu đèn ở trẻ đẻ non. Do vậy, tôi có một số kiến nghị như sau:

1. Nên xét nghiệm nồng độ bilirubin và albumin máu cuống rốn cho trẻ đẻ non ngay sau sinh để giúp tiên đoán những trường hợp có khả năng tiến triển thành vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chỉ định chiếu đèn.

2. Từ những hạn chế của nghiên cứu này, tôi cũng mong muốn có thêm các nghiên cứu chuyên sâu để xác định được giá trị của bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chỉ định chiếu đèn ở trẻ đẻ non ở các tuổi thai nhỏ hơn.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Thanh Bình, Phan Hùng Việt (2023), “Nghiên cứu nồng độ albumin và bilirubin máu cuống rốn ở trẻ đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp”, *Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế*, số 85/2023, tr.124-131.
2. Nguyễn Thị Thanh Bình, Phan Hùng Việt (2023), “Giá trị nồng độ bilirubin, albumin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần điều trị chiếu đèn ở trẻ đẻ non”, *Tạp chí Y Dược Huế – Trường Đại học Y - Dược Huế*, số đặc biệt Hội nghị Khoa học kỹ thuật Bệnh viện trường Đại học Y – Dược Huế mở rộng 2023, tháng 11, tr.98-103.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Trần Liên Anh (2002), *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và bước đầu đánh giá kết quả thay máu cho trẻ sơ sinh vàng da tăng bilirubin tự do trong máu*, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Bệnh viện Nhi đồng 2 (2016), "Hạ đường huyết sơ sinh", *Phác đồ điều trị Nhi khoa 2016*, Nhà xuất bản Y học, tr. 311-313.
3. Bộ môn Phụ Sản - Trường Đại học Y Dược Huế (2016), "Bài 4: Sự phát triển của thai và phần phụ của thai", *Giáo trình sản khoa*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr. 40-50.
4. Bộ môn Phụ Sản - Trường Đại học Y Dược Huế (2016), "Bài 31: Sinh non", *Giáo trình sản khoa*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr. 302-310.
5. Bộ Y tế (2014), "Quyết định về việc ban hành tài liệu "Hướng dẫn quy trình kỹ thuật chuyên ngành Hóa sinh"", Theo quyết định số 320/QĐ-BYT, Hà Nội, ngày 23 tháng 01 năm 2014, tr. 36-38, 84-90.
6. Bộ Y tế (2015), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em*, Ban hành kèm theo Quyết định số 3312/QĐ-BYT ngày 07/8/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế, Hà Nội, 223-229, 239.
7. Nguyễn Tiến Dũng (2014), "Một số chỉ số bình thường ở trẻ sơ sinh", *Điều trị và chăm sóc sơ sinh*, Nhà xuất bản y học, tr. 343 - 349.
8. Phạm Diệp Thùy Dương (2008), "Tình hình vàng da ở trẻ sơ sinh sinh tại khoa sản bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh năm 2005", *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 12(1), tr. 1-3.
9. Phạm Diệp Thùy Dương (2011), "Đặc điểm và biến chứng của những trường hợp vàng da sơ sinh được thay máu tại bệnh viện Nhi đồng II năm 2010", *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 15(3), tr. 136-139.

10. Chu Thị Hà, Vũ Sỹ Khang (2015), "Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng vàng da tăng bilirubin nặng tại bệnh viện trẻ em Hải Phòng", *Y học thực hành*, 963 - số 5, tr. 48-52.
11. Phạm Thị Ngọc Hân (2011), "Nghiên cứu tình hình vàng da tăng bilirubin tự do ở trẻ sơ sinh được điều trị tại Bệnh viện hữu nghị Việt Nam - Cu Ba Đồng Hới", *Y học Việt Nam*, Tháng 9 - số đặc biệt, tr. 239-245.
12. Nguyễn Bích Hoàng (2015), *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá sự phát triển ở trẻ sơ sinh đủ tháng vàng da phải thay máu*, Luận án tiến sĩ Y học, Chuyên ngành Nhi khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
13. Lưu Ngọc Hoạt, Võ Văn Thắng (2011), "Phương pháp nghiên cứu sức khỏe cộng đồng, sách sử dụng cho đào tạo đại học và sau đại học trong ngành y", Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 59.
14. Trương Thị Hồng (2017), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố liên quan của trẻ sơ sinh đẻ non tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế*, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ đa khoa, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.
15. Đoàn Thị Huệ, Khổng Thị Ngọc Mai (2013), "Nhận xét một số chỉ số huyết học và chỉ số sinh hóa ở trẻ sơ sinh non tháng điều trị tại khoa nhi Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên", *Bản tin Y Dược học miền núi*, 1, tr. 20-27.
16. Nguyễn Văn Khoa, Huỳnh Nguyễn Khánh Trang (2009), "Tỷ lệ trẻ nhẹ cân và các yếu tố liên quan tại Bình Phước", *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 13(1), tr. 114-118.
17. Phạm Văn Linh, Cao Ngọc Thành (2012), "Đái tháo đường và thai nghén", *Sản phụ khoa tập II*, Nhà xuất bản Y học, tr. 406-415.
18. Nguyễn Thị Mai (2013), *Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến vàng da tăng bilirubin tự do ở trẻ sơ sinh non tháng tại Bệnh viện đa khoa Trung Ương Thái Nguyên*, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên.

19. Phạm Văn Minh (2020), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Sản nhi Phú Yên*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.
20. Nguyễn Thị Kiều Nhi (2008), *Đánh giá hiệu quả việc chăm sóc sơ sinh bằng mô hình kết hợp sản - nhi tại khoa sản trường Đại học Y Huế*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
21. Phan Thị Kiều Oanh (2018), *Nghiên cứu giá trị tiên lượng của nồng độ albumin máu với tình trạng nặng ở trẻ đẻ non tại khoa sơ sinh Bệnh viện Nhi Trung Ương*, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
22. Nguyễn Thị Phương, Nguyễn Văn Sơn, Nguyễn Bích Hoàng (2020), "Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ đẻ non tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên", *Tạp chí khoa học và công nghệ Đại học Thái Nguyên*, 225(1), tr. 83-88.
23. Nguyễn Thị Thanh, Đặng Văn Chúc, Lê Thị Minh Luyến và cộng sự (2007), "Tình hình vàng da tăng bilirubin tự do tại khoa sơ sinh bệnh viện trẻ em Hải Phòng năm 2005-2006", *Y học Việt Nam*, Tháng 7 - số 2, tr. 28-32.
24. Nguyễn Văn Tuấn (2015), "Y học thực chứng (Evidence-based medicine)", Nhà xuất bản y học, tr. 110-121, 153-157, 291-295.

TIẾNG ANH

25. Abdel-Aziz T., Azab N., Odah M. et al (2014), "Factors and assays identifying babies at risk to develop significant hyperbilirubinemia", *IJIRSET*, 3(2), pp. 9804-9809.
26. Abe S., Fujioka K., Nakasone R. et al (2020), "Bilirubin/albumin (B/A) ratios correlate with unbound bilirubin levels in preterm infants", *Pediatric research*, pp. 1-5.

27. ACOG (2020), "ACOG committee opinion: delayed umbilical cord clamping after birth", *Obstet Gynecol*, 136(6), pp. e100-e106.
28. Ahire N., Sonawane R., Gaikwad R. et al (2016), "Study of correlation of cord blood bilirubin with neonatal hyperbilirubinemia", *MVP Journal of Medical Sciences*, 3(1), pp. 60-66.
29. Akbar M., Tjipta G. D., Supriatmo (2022), "Cord blood albumin correlation as a predictor of neonatal hyperbilirubinemia in healthy neonates", *Azerbaijan medical journal*, 62(10), pp. 5769-5775.
30. Aktas S., Dogan C., Okmen Z. H. et al (2018), "Is cord blood bilirubin level a reliable predictor for developing significant hyperbilirubinemia", *Am J perinatol*, pp. 1-5.
31. AlaaEldin A. Z., Hala F. E., Doaa M. A. (2013), "Predictive value of umbilical cord blood bilirubin in neonatal hyperbilirubinemia", *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 61, pp. 23-30.
32. Alalfy M., El lithy A., EzzEldin Z. M. et al (2018), "Role of bilirubin and albumin in cord blood as predictors for neonatal hyperbilirubinemia ", *J gynecol res*, 4(2), pp. 1-14.
33. American Academy of Pediatrics (2004), "Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more week of gestation", *Pediatrics*, 114(1), pp. 297-316.
34. Awad H. M. A. E., Hasan M. N. M., Khaleil G. S. M. (2020), "Cord blood albumin as a predictor of neonatal jaundice", *The Egyptian J of Hospital medicine*, 81(1), pp. 1217-1225.
35. Aynalem S. A., Abayneh M., Metaferia G. et al (2020), "Hyperbilirubinemia in preterm infants admitted to neonatal intensive care units in Ethiopia", *Global pediatric health*, 7, pp. 1-8.
36. Barekataan B., Armanian A. M., Shahsanaei A. D. et al (2020), "Association of cord blood total protein and albumin levels with respiratory distress syndrome", *IJN*, 11(4), pp. 32-38.

37. Barfield W. D., Lee K. G. (2021), *Late preterm infants*, Uptodate, cited 2021 Jul 27, access-2022 Feb 22, available from https://www.uptodate.com/contents/late-preterm-infants?source=history_widget#H14.
38. Bhandari V. (2020), "Neonatal jaundice", *BMJ best practice*, pp. 1-53.
39. Bhat J. A., Sheikh S. A., Ara R. (2019), "Cord blood bilirubin, albumin and bilirubin/albumin ratio for predicting subsequent neonatal hyperbilirubinemia", *Pediatrica Indonesianna*, 59(5), pp. 244-251.
40. Bhutani V. K., Johnson L. H., Shapiro S. M. (2004), "Kernicterus in sick and preterm infants (1999-2002): a need for an effective preventive approach", *Semin perinatol*, 28(5), pp. 319-325.
41. Bhutani V. K., Wong R. J., Stevenson D. K. (2016), "Hyperbilirubinemia in preterm neonates", *Clin perinatol*, pp. 1-18.
42. Blencowe H., Cousens S., Chou D. et al (2013), "Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births", *Reproductive health*, 10(Suppl 1: S2), pp. 1-14.
43. Brodersen R., Stern L. (1990), "Deposition of bilirubin acid in the central nervous system - a hypothesis for the development of kernicterus", *Acta paediatr scand*, 79, pp. 12-19.
44. Calhoun D. A. (2020), *Postnatal diagnosis and management of hemolytic disease of the fetus and newborn*, Uptodate, cited 2020 Mar 23, access-2021 Oct 20, available from https://www.uptodate.com/contents/postnatal-diagnosis-and-management-of-hemolytic-disease-of-the-fetus-and-newborn?source=history_widget.
45. Calkins K. L., Roy D., Molchan L. et al (2015), "Predictive value of cord blood bilirubins for hyperbilirubinemia in neonates at risk for maternal-fetal blood group incompatibility and hemolytic disease of the newborn", *J neonatal perinatal med*, 8(3), pp. 243-250.

46. Castillo A., Grogan T. R., Wegrzyn G. et al (2018), "Umbilical cord blood bilirubins, gestational age and maternal race predict neonatal hyperbilirubinemia", *Plos one*, 13(6).
47. Chandel A. S., Chittal R. (2020), "Cord blood albumin as a predictor of significant hyperbilirubinemia in term and preterm neonates", *Asian j clin pediatr neonatol*, 8(1), pp. 1-4.
48. Cloherty J. P., Eichenwald E. C., Hansen A. R. et al (2012), "Neonatal hyperbilirubinemia", *Manual of neonatal care 7th edition*, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 304-339.
49. Cooperstock M., Campbell J. (1996), "Excess males in preterm birth: interactions with gestational age, race, and multiple birth", *Obstet Gynecol*, 88, pp. 189-193.
50. Creeden J. F., Gordon D. M., Stec D. E. et al (2020), *Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological revelance of low levels*, Karolinska institutet university library, access-Dec 12, 2020, available.
51. Dancis J., Braverman N., Lind J. (1957), "Plasma protein synthesis in the human fetus and placenta", *The journals of clinical investigation*, 36(3), pp. 398-404.
52. Deghady S. A. R., Rowisha M. A., Ibrahim A. M. et al (2020), "Cord blood bilirubin, albumin and bilirubin/albumin ratio versus hydrogen peroxidase as early predictors of significant neonatal hyperbilirubinemia", *Journal of advances in medicine àn medical research*, 32(18), pp. 34-42.
53. Dwarampudi G. S., Ramakrishna N. (2015), "Cord blood albumin and bilirubin levels as predictors in neonatal hyperbilirubinemia", *Int J Pharm Bio Sci*, 6 (3), pp. 273-279.
54. Eichenwald E. C., Hansen A. R., Martin C. R. et al (2021), *Cloherty and Stark's manual of neonatal care*, South Asian edition, Wolters Klumer, India.

55. Elumalai, Sethi R. S., Sethi A. S. (2022), "Cord blood albumin and bilirubin as predictor of neonatal jaundice", *Galore int j health sci res*, 7(4), pp. 14-18.
56. FDA (2018), *Stannosoporphin for the treatment of neonatal hyperbilirubinemia*,
57. Feton T. R., Kim J. H. (2013), "A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants", *BMC Pediatrics*, pp. 1-13.
58. Field A. (2009), "Chapter 6: Correlation", *Discovering statistics using SPSS 3^e*, pp. 170.
59. Garg A., Tiwari A. K., Narang S. (2017), "Umbilical cord bilirubin - an early diagnostic marker of significant neonatal hyperbilirubinemia", *Journal of medicine science and clinical research*, 05(04), pp. 20345-20349.
60. Gomella T. L., Eyal F. G., Bany-Mohammed F. (2020), *Gomella's neonatology management, procedures, on-call, problems, diseases, and drugs*, 8th, McGraw-Hill.
61. Gupta N., Taran S. J., Gupta S. (2021), "Role of cord blood albumin and bilirubin for prediction of significant neonatal jaundice", *J Nepal paediatr soc*, 41(2), pp. 239-246.
62. Hansen T. W. R. (2010), "Core concepts: bilirubin metabolism", *NeoReviews*, 11(6), pp. e316-e322.
63. Hasani S., Pradeep N., Rudrappa S. (2022), "Cord blood bilirubin level as a predictor of development of pathological hyperbilirubinemia in newborns", *International journal of health sciences*, 6(S2), pp. 2742-2752.
64. Hemmati F., Hashemi Z. (2016), "Evaluation of the predictive value of umbilical cord serum bilirubin level for the development of subsequent hyperbilirubinemia in term and late-preterm neonates", 7(1), pp. 25-31.

65. Higuera V. (2016), *Premature birth complications*, Healthline, cited 2016 Dec 15, access-2023 Mar 25, available from <https://www.healthline.com/health/pregnancy/premature-baby-complications#outlook>.
66. Hinds Jr. T. D., Stec D. E. (2018), "Bilirubin, a cardio-metabolic signaling molecule", *Hypertension*, 72(4), pp. 788-795.
67. Huda W. M., Sharma P., Aggarwa J. et al (2021), "A comparative study of cord blood bilirubin and albumin as a predictor for neonatal jaundice in term newborns", *J of Datta Meghe institute of Medical sciences university*, 16(2), pp. 295-302.
68. Ingale S. Y., Vaghela P., Patel P. (2018), "The value of umbilical cord blood bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy newborn", *International journal of medical and health research*, 4(5), pp. 69-72.
69. Iskander I., Gamaleldin R., Houchi S. E. et al (2014), "Serum bilirubin and bilirubin/albumin ratio as predictors of bilirubin encephalopathy", *Pediatrics*, 134, pp. e1330-e1339.
70. Janaki A. (2018), *Predictive value of umbilical cord blood bilirubin and albumin for significant hyperbilirubinemia in ABO incompatibility*, Thesis for the degree of Doctor of Medicine (Pediatrics) (branch VII), Thanjavur medical college.
71. Jehangir A. B. (2018), "Correlation of cord blood bilirubin values with neonatal jaundice in health new-borns: a prospective observation study", *Pediatric & neonatal biol*, 3(4), pp. 1-6.
72. Kale A. V., Sharma P. K., Jain A. I. et al (2016), "Factors identifying babies at risk for significant hyperbilirubinemia: a prospective study conducted at a tertiary care center", *International journal of contemporary pediatrics*, 3(4), pp. 1262-1266.

73. Kardum D., Serdarusic I., Biljan B. et al (2021), "Cord blood bilirubin and prediction of neonatal hyperbilirubinemia and perinatal infection in newborns at risk of hemolysis", *Jornal de Pediatria*(97(4)), pp. 440-444.
74. Kemper A. R., Newman T. B., Slaughter J. L. et al (2022), "Clinical practice guideline revision: management of hyperbilirubin in the newborn infant 35 or more weeks of gestation ", *Pediatrics*, 150(3), pp. 1-48.
75. Khairy M. A., Abbelhamd W. A., Elhawary I. M. et al (2019), "Early predictors of neonatal hyperbilirubinemia in full term newborn", *Pediatrics and neonatology*, 60, pp. 285-290.
76. Kishore K. R., Chandrasekaran M., Mahindre A. et al (2016), "Predischarge risk factors for predicting significant hyperbilirubinemia in term and near-term infants", *J of Pediatrics and mother care*, pp. 1-5.
77. Knudsen A. (1989), "Prediction of the development of neonatal jaundice by increased umbilical cord blood bilirubin", *Acta paediatr scand*, 78, pp. 217-221.
78. Knupfer M., Pulzer F., Gebauer C. at al (2005), "Predictive value of umbilical cord blood bilirubin for postnatal hyperbilirubinaemia", *Acta paediatrica*, 94, pp. 581-587.
79. Kramer L. I. (1969), "Advancement of dermal icterus in the jaundiced newborn", *American journal of diseases of children*, 118(3), pp. 454-458.
80. Krishna D. S., Gupta H., Grover N. et al (2022), "Cord blood albumin as a predictor of significant neonatal hyperbilirubinemia in normal term healthy newborn", *European journal of molecule & clinical medicine*, 09(02), pp. 18-24.
81. Kumate J., Gitlin D., Urrusti J. et al (1964), "The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus", *The Journal of Clinical Investigation*, 43, pp. 1938-1951.
82. Lavanya K. R., Jaiswai A., Reddy P. et al (2012), "Predictors of significant jaundice in late preterm infants", *Indian pediatrics*, pp. 1-5.

83. Le Pichon J. B., Riordan S. M., Watchko J. et al (2017), "The neurological sequelae of neonatal hyperbilirubinemia: definitions, diagnosis and treatment of the kernicterus spectrum disorders (KSDs)", *Current pediatric reviews*, 13, pp. 199-209.
84. Lybaert P., Lambot N., Boom A. et al (2006), "Evidence for a clathrin-mediated recycling of albumin in human term placenta", *Biol Reprod*, 75(1), pp. 90-97.
85. Mahmoud A. T., Khodeer S. A., Al-Sayed H. M. et al (2020), "Cord blood alkaline phosphatase and albumin as probable predictors of significant neonatal jaundice in healthy full-term infants", *Egyptian journal of hospital medicine*, 81(7), pp. 2361-2367.
86. Maisels M. J., Watchko J. F., Bhutani V. K. et al (2012), "An approach to the management of hyperbilirubinemia in the preterm infant less than 35 weeks of gestation", *Journal of perinatology*, pp. 1-5.
87. Mashad G. M. E., Sayed H. M. E., Shafie W. A. E. (2019), "Cord blood albumin-bilirubin as a predictor for neonatal hyperbilirubinemia", *Menoufia medical journal*, 32(3), pp. 1071-1077.
88. Mehta N., HBhati R. G., Vora H. et al (2019), "Predischage risk factors for predicting significant hyperbilirubinemia in term of infants", *International journal of contemporary pediatrics*, 6(2), pp. 315-319.
89. Mishra A. K., Naidu C. S. (2018), "Association of cord serum albumin with neonatal hyperbilirubinemia among term appropriate-for-gestation-age neonates", *International journal of pediatrics and adolescent medicine*, 5, pp. 142-144.
90. Mishra V., Heath R. J. (2021), "Structure and biochemical of human serum albumin essential for eukaryotic cell culture", *Int j mol sci*, 22, pp. 1-16.

91. Mitha A., Chen R., Altman M. et al (2021), "Neonatal morbidities in infants born late preterm at 35-36 weeks of gestation: a Swedish nationwide population-based study", *The Journals of Pediatrics*, 233, pp. 43-49.
92. Moktader A. M. A. E., Samra N. M., Menshawy H. E. et al (2020), "Role of cord blood albumin and bilirubin in the prediction of neonatal jaundice", *Fayoum university medical journal*, 5(1), pp. 6-14.
93. Moore S. P., Newberry D. M., Jnah A. J. (2017), "Use of placental/umbilical blood smpling for neonatal admission blood cultures: benefits, challenges and strategies for implementation", *Neonatal network*, 36(3), pp. 152-159.
94. Morioka I., Nakamura H., Koda T. et al (2015), "Serum unbound bilirubin as a predictor for clinical kernicterus in extremely low birth weight infants at a late age in the neonatal intensive care unit", *The Japanese Society of Child Neurology*, pp. 1-5.
95. Mosallam D., Said R. N., Elsamad M. A. A. et al (2019), "Use of serum bilirubin/albumin ratio for early prediction of bilirubin induced neurological dysfunction", *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 67(11), pp. 1-10.
96. Muhe L. M., McClure E. M., Nigussie A. K. et al (2019), "Major causes of death in preterm infants in selected hospital in ethiopia (SIP): a prospective, cross-sectional, observational study", *Lancet glob health*, 7, pp. e1130-1138.
97. Mukherjee D., Coffey M., Maisels M. J. (2018), "Frequency and duration of phototherapy in preterm infants <35 weeks gestation", *J of perinatology*, pp. 1-6.
98. Nahar Z., Shahidullah M. D., Mannan A. et al (2009), "The value of umbilical cord blood bilirubin measurement in predicting the development of significant hyperbilirubinemia in healthy newborn", *Bangladesh J child health*, 33(2), pp. 50-54.

99. Nandan T., Viijay M. (2020), "Assessment of the cord serum albumin level (CSA) and predicting neonatal hyperbilirubinemia based on cord serum albumin levels", *European journal of molecule & clinical medicine*, 7(11).
100. Nassuna C., Yaser A., Karamagi C. et al (2022), "Significant hyperbilirubinemia among well neonates due for discharge at Kawempe-Mulago Hospital, prevalence, factors associated, and accuracy of transcutaneous bilirubinometry for screening", *African health sciences*, 22(2), pp. 526-534.
101. NICE (2012), "Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment", *NICE guideline*, CG149, pp. 15-23
102. NICE (2016), *Jaundice in newborn babies under 28 days*, cited 2016 Oct 26, access-2017 Feb 20, available from <https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>.
103. Nicolaides K. H., Moniz C. F., Bamforth F. J. et al (1985), "Normal reference ranges for biochemical substances relating to renal, hepatic, and bone function in fetal and maternal plasma throughout pregnancy", *Journal of Clinical Pathology*, 38(4), pp. 468-472.
104. Oh W., Stevenson D. K., Tyson J. E. et al (2009), "Influence of clinical status on the association between plasma total and unbound bilirubin and death or adverse neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants", *Acta paediatrica*, 99, pp. 673-678.
105. Okumura A., Kidokoro H., Shoji H. et al (2009), "Kernicterus in preterm infants", *Pediatrics*, 123(6), pp. e1052-e1058.
106. Okwundu C. I., Okoromah C. A. N., Shah P. S. (2012), "Prophylactic phototherapy for preventing jaundice in preterm or low birth weight infants (Review)", *Cochrane database of systematic reviews* 1, pp. 1-42.

107. Padala S., Mummadi M., Pasula S. et al (2022), "A study of umbilical cord blood total bilirubin to albumin ratio as a surrogate marker for neonatal jaundice", *European journal of molecule & clinical medicine*, 9(06).
108. Pillai A., Pandita A., Osioviich H. et al (2020), "Pathogenesis and management of indirect hyperbilirubinemia in preterm neonates less than 35 weeks: moving toward a standardized approach", *NeoReviews*, Vol.21 No.5, pp. e298-e307.
109. Prabhu T., Mati E., Hegde M. (2016), "Clinicoetiological analysis of neonatal hyperbilirubinemia in a tertiary care hospital", *International journal of science and research*, 5(4), pp. 2239-2242.
110. Pradhan A., Lamichney R., Sharma V. (2017), "Cord blood bilirubin level as a predictor of development of pathological hyperbilirubinemia in newborns", *Int j contemp pediatr*, 4(4), pp. 1519-1524.
111. Praveena A. B., Ramanathan R. (2017), "Cord blood albumin as predictor of neonatal hyperbilirubinemia", *JMSCR*, 5(11), pp. 30904-30909.
112. Rafi S. K. M., Gandikota V., Belavadi G. (2019), "Prediction of neonatal hyperbilirubinemia by cord blood analysis to diagnose subsequent hyperbilirubinemia", *Int j contemp pediatr*, 4(4), pp. 1658-1663.
113. Ram N., Bagalkot P. (2018), "Early prediction of significant hyperbilirubinemia in preterm neonates using 24 hours serum bilirubin-a prospective study", *Pediatrics*, 8(3), pp. 24-27.
114. Ramamoorthy K., Albilash M. S. (2018), "Cord blood bilirubin used as an early predictor of hyperbilirubinemia", *International journal of contemporary pediatrics*, 5(4), pp. 1280-1285.
115. Reddy J. M., Umesh J. (2021), "To study the predictive value of umbilical cord blood bilirubin levels term neonates as marker of neonatal hyperbilirubinemia", *International journal of research and review*, 8(6), pp. 18-23.

116. Rehna T., Shiya K. P. (2021), "Predicting neonatal hyperbilirubinemia: a prospective observation study", *Indian J of neonatal medicine and research*, 10(4), pp. 5-9.
117. Rehna T., Suni A. T. (2022), "Risk factor for early hyperbilirubinemia in neonates: a cross-sectional study", *J curr res sci med*, 8(2), pp. 176-181.
118. Rheenen P. F. V., Brabin B. J. (2006), "A practical approach to timing cord clamping in resource poor settings", *BMJ*, 333, pp. 954-958.
119. Roach V., Kumar P., Sood A. et al (2022), "Study of the association of cord serum albumin with neonatal hyperbilirubinemia among neonates with neonatal hyperbilirubinemia among neonates in a tertiary care hospital", *Int j contemp pediatr*, 9(5), pp. 447-450.
120. Rosenfeld J. (1986), "Umbilical cord bilirubin levels as a predictor of subsequent hyperbilirubinemia", *The journal of family practice*, 23(6), tr. 556-558.
121. Saggar M., Kaur N., Kumar A. et al (2023), "Early prediction of significant neonatal hyperbilirubinemia using cord blood bilirubin, albumin and bilirubin/albumin ratio in healthy term newborns", *European journal of molecule & clinical medicine*, 10(3), pp. 426-432.
122. Sarici U. S., Serdar M. A., Korkmaz A. et al (2004), "Incidence, course, and prediction of hyperbilirubinemia in near-term and term newborns", *Pediatrics*, 113(4), pp. 775-780.
123. Satrya R., Effendi S. H., Gurnida D. A. (2009), "Correlation between cord blood bilirubin level and incidence of hyperbilirubinemia in term newborns", *Paediatrica Indonesiana*, 49(6), pp. 349-354.
124. Schenker S., Dawber N. H., Schmid R. (1964), "Bilirubin metabolism in the fetus", *J clin invest*, 43(1), pp. 32-39.
125. Shalish W., Olivier F., Aly H. et al (2017), "Uses and misuses of albumin during resuscitation and in the neonatal intensive care unit", *Seminars in fetal and neonatal medicine*, xxx, pp. 1-8.

126. Sharma I. K., Kumar D., Singh A. et al (2020), "Ratio of cord blood bilirubin and albumin as predictors of neonatal hyperbilirubinaemia", *Clin Exp hepatol*, 6(4), pp. 384-388.
127. Sheikh T. K., Zulfiqar R., Mahmood T. (2018), "Diagnostic accuracy of umbilical cord bilirubin measurement in development of significant hyperbilirubinemia in healthy neonates", *Journal of Rawalpindi medical college*, 22(1), pp. 31-34.
128. Shekhar M., Kumar V., Bhalke S. et al (2020), "Umbilical cord albumin and serum bilirubin as predictive factors for hyperbilirubinemia in term neonates", *International journal of contemporary pediatrics*, 7(2), pp. 267-272.
129. Springer SC, Annibale DJ. (2020), *Kernicterus*, Medscape, cited 2022 Mar 15, access Mar 15-2022, available from <https://emedicine.medscape.com/article/975276-overview#a3>.
130. Shettigar C. G., Shettigar S., Sanjee S. (2017), "umbilical cord bilirubin level as a predictor of subsequent neonatal hyperbilirubinaemia in term healthy newborns", *J evid based med healthc*, 4(94), pp. 5750-5753.
131. Singh R., Tiwari A. K., Narang S. (2020), "Neonatal hyperbilirubinemia - early detection with umbilical cord blood bilirubin and umbilical cord blood alkaline phosphatase levels - individual vs combined predictive markers", *Saudi journal of medicine*, 5(1), pp. 32-38.
132. Sinha S, Miall L, Jardine L. (2018), "Chapter 19: jaundice", *Essential neonatal medicine 6e*, Wiley Blackwell, UK, pp. 211-220.
133. Sinha S, Miall L, Jardine L. (2018), "Chapter 20: Haematological disorders", *Essential neonatal medicine 6e*, Wiley Blackwell, UK, pp. 221-232.
134. Slater R. J. (1954), "Investigation of an infant born of a mother suffering from cirrhosis of the liver", *Pediatrics*, 13(4), pp. 308-318.

135. Slusher T. M., Zamora T. G., Appiah D. et al (2017), "Burden of severe neonatal jaundice: a systematic review and meta-analysis", *BMJ paediatrics open*, 1(e000105), pp. 1-10.
136. Stevenson D. K., Maisel M. J., Watchko J. F. (2012), *Care of the jaundiced neonate*, McGrawhill.
137. Stevenson D. K., Wong R. J., Arnold C. C. et al (2016), "Phototherapy and the risk of photo-oxidative injury in extremely low birth weight infants", *Clin perinatol*, pp. 1-5.
138. Suresh G. K., Clark R. E. (2004), "Cost -effectiveness of strategies that are intended to prevent kernicterus in newborn infants", *Pediatrics*, 114(4), pp. 917-924.
139. Thanomsingh P. (2020), "Clinical predictive score of predischarge screening for severe hyperbilirubinemia in late preterm and term infants", *Pediatrics and neonatology*, 61, pp. 378-384.
140. The Royal women's hospital (2020), "Guideline: Jaundice (hyperbilirubinemia) in preterm babies <35 weeks gestation", pp. 1-13.
141. Theodore P. J. (1995), *All about albumin-Biochemistry, genetics and medical applications*, Academic press, 251-255.
142. Thirunavukkarasu V. (2021), "Prediction of significant hyperbilirubinemia in term newborns using cord blood bilirubin", *International journal of scientific study*, 9(3), pp. 152-155.
143. Trivedi D. J., Markande D. M., Vidya B. U. et al (2013), "Cord serum bilirubin and albumin in neonatal hyperbilirubinemia", *Int J Int sci Inn Tech* 2(2), pp. 39-42.
144. Tushar L. S., Vaibhav K. G. (2021), "Umbilical cord bilirubin level used as a predictor of significant hyperbilirubinemia in newborns: an observational study", *MedPulse international journal of pediatrics*, 19(1), pp. 1-4.

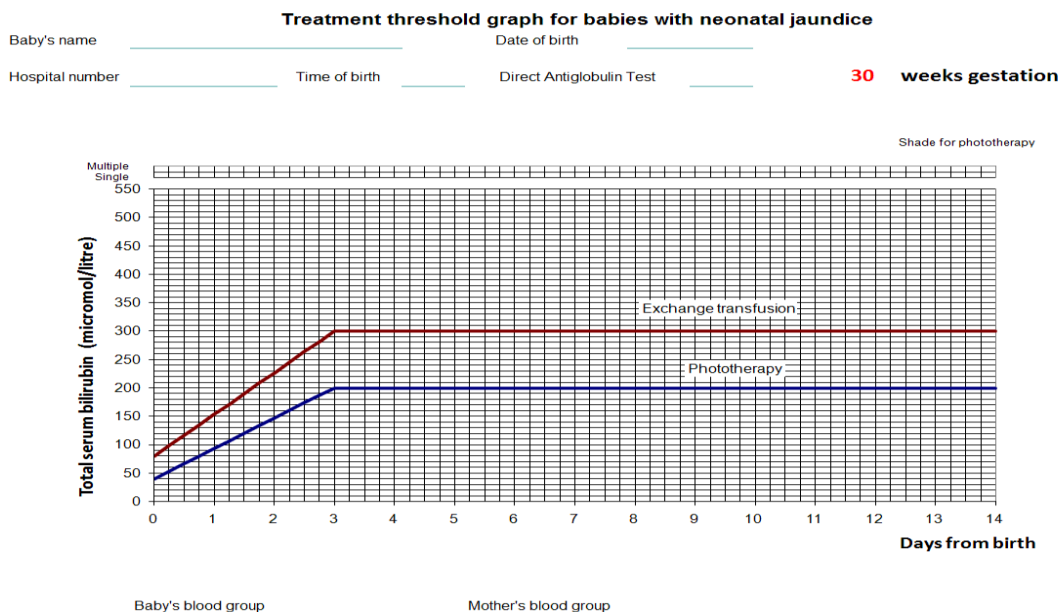
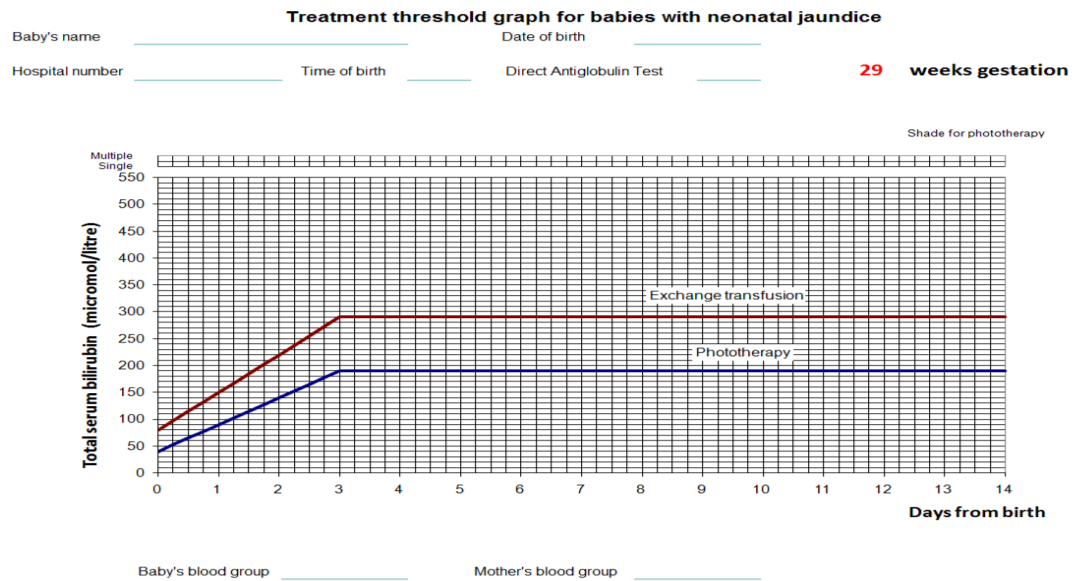
145. Usman F., Diala U. M., Shapiro S. M. et al (2018), "Acute bilirubin encephalopathy and its progression to kernicterus: current perspectives", *Research and report in neonatology*, 8, pp. 33-44.
146. Van den Akker C. H., Schierbeek H., Rietveld T. et al (2008), "Human fetal albumin synthesis rates during different periods of gestation", *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(4), pp. 997-1003.
147. Van der Schoor L. W. E., Dijk P. H., Verkade H.J. et al (2017), "Unconjugated free bilirubin in preterm infants", 106-107, pp. 25-32.
148. Vest A. R., Cho L. S. (2014), "Hypertension in pregnancy", *Current atherosclerosis reports*, 16(3), pp. 1-11.
149. Vítek L., Ostrow J. D. (2009), "Bilirubin chemistry and metabolism; harmful and protective aspects", *Current pharmaceutical design*, 15, pp. 2869-2883.
150. Walani S. R. (2020), "Global burden of preterm birth", *Int J Gynecol Obstet*, 150, pp. 31-33.
151. Wang M. L., Dorer D. J., Fleming M. P. et al (2004), "Clinical outcomes of near-term infants", *Pediatrics*, 114(2), pp. 372-376.
152. WHO (2001), "Anaemia", *The clinical use of blood in medicine, obstetrics, paediatrics, surgery and anaesthesia, trauma and burns*, pp. 38-46.
153. WHO (2012), "Born too soon: The global action report on preterm birth", WHO, pp. 1-5, 19-33.
154. WHO (2013), "Jaundice", *Pocket book of hospital care for children*, WHO, pp. 64-65.
155. WHO (2022), *Preterm birth*, cited 2022 Nov 14, access-2023 Mar 15, available from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.
156. WHO (2010), "Neonatal jaundice", *Neonatology*, WHO, pp. 4N2-4N19.
157. Williams J. E., Pugh Y. (2018), "The late preterm: a population at risk", *Crit care nurs clin n am*, pp. 1-13.

158. Wong R. J., Bhutani V. K. (2023), *Escalation of care for term and late preterm newborn infants with unconjugated hyperbilirubinemia*, Uptodate, cited 2023 Apr 17, access-2023 May 17, available from <https://www.uptodate.com/contents/escalation-of-care-for-term-and-late-preterm-newborn-infants-with-unconjugated-hyperbilirubinemia>.
159. Wong R. J., Bhutani V. K. (2021), *Unconjugated hyperbilirubinemia in term and late term infants*, Uptodate, cited 2021 Dec 02, access April 25-2022, available.
160. Wong R. J., Stevenson D. K., Ahlfors C. E. et al (2007), "Neonatal jaundice: bilirubin physiology and clinical chemistry", *NeoReviews*, 8(e58), pp. 1-12.
161. Xie B., da Silva O., Zaris G. (2012), "Cost-effectiveness analysis of a system-based approach for managing neonatal jaundice and preventing kernicterus in Ontario", *Paediatr child health*, 17(1), pp. 11-16.
162. Yamasaki K., Hyodo S., Taguchi K. et al (2017), "Long chain fatty acids alter the interactive binding of ligands to the two principal drug binding sites of human serum albumin", *Plos one*, 12(6), pp. 1-15.
163. Yismaw A. E., Tarekegn A. A. (2018), "Proportion and factors of death among preterm neonates admitted in University of Gondar comprehensive specialized hospital neonatal intensive care unit, Northwest Ethiopia", *BMC research notes*, 11(867), pp. 1-7.
164. Zanardo V., Simbi A. K., Parotto M. et al (2019), "Umbilical cord bilirubin level and pre-discharge hyperbilirubinemia risk", *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, pp. 1-7.
165. Zeitoun A. A., Elhagrasy H. F., Abdelsatar D. M. (2013), "Predictive value of umbilical cord blood bilirubin in neonatal hyperbilirubinemia", *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 61, pp. 23-30.

PHỤ LỤC

**Chỉ định điều trị chiếu đèn và thay máu cho trẻ sơ sinh
vàng da tăng Bilirubin gián tiếp**

Nguồn: NICE (2016), *Jaundice in newborn babies under 28 days*, cited 2016
Oct 26, access-2017 Feb 20, available from
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg98>.



Baby's name _____ Date of birth _____

Hospital number _____ Time of birth _____ Direct Antiglobulin Test _____ **31 weeks gestation**

Baby's name

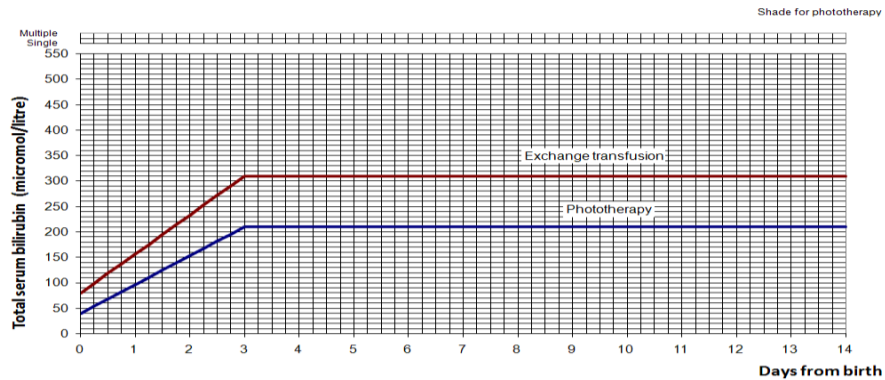
Date of birth

Hospital number

Time of birth

Direct Antiglobulin Test

31 weeks gestation



Baby's blood group

Mother's blood group

Baby's name _____ Date of birth _____

Hospital number _____ Time of birth _____ Direct Antiglobulin Test _____ **32 weeks gestation**

Baby's name

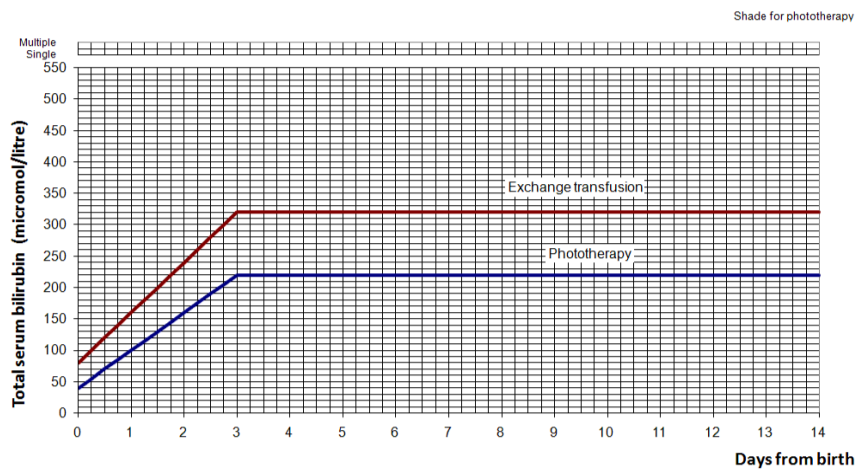
Date of birth

Hospital number

Time of birth

Direct Antiglobulin Test

32 weeks gestation



Baby's blood group

Mother's blood group

Treatment threshold graph for babies with neonatal jaundice

Baby's name

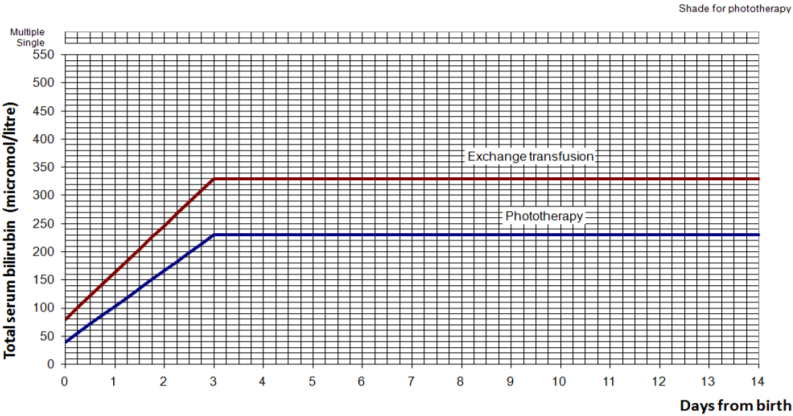
Date of birth

Hospital number

Time of birth

Direct Antiglobulin Test

33 weeks gestation



Treatment threshold graph for babies with neonatal jaundice

Baby's name

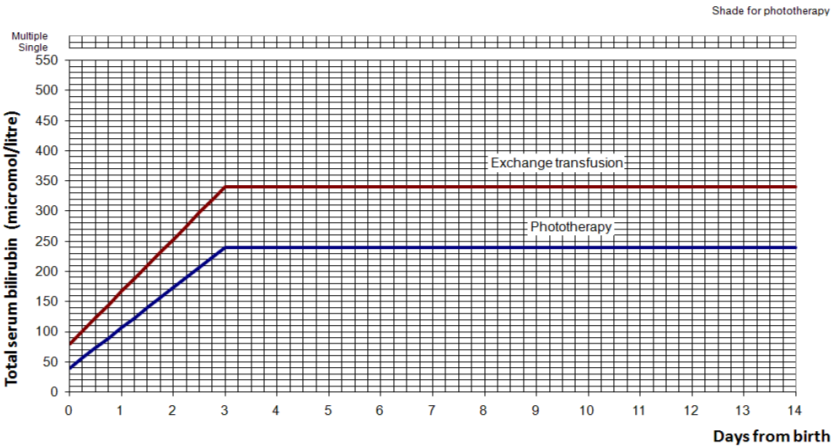
Date of birth

Hospital number

Time of birth

Direct Antiglobulin Test

34 weeks gestation

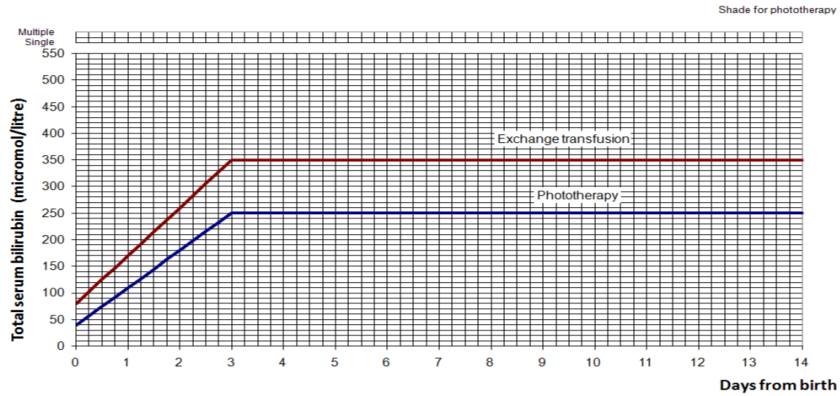


Baby's blood group

Mother's blood group

Treatment threshold graph for babies with neonatal jaundice

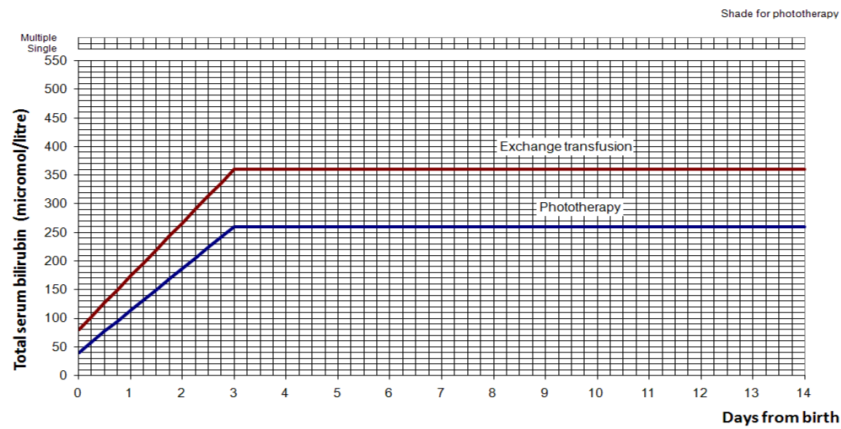
Baby's name _____ Date of birth _____
 Hospital number _____ Time of birth _____ Direct Antiglobulin Test _____ **35 weeks gestation**



Baby's blood group _____ Mother's blood group _____

Treatment threshold graph for babies with neonatal jaundice

Baby's name _____ Date of birth _____
 Hospital number _____ Time of birth _____ Direct Antiglobulin Test _____ **36 weeks gestation**



Baby's blood group _____ Mother's blood group _____

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CỦA NHIỄM KHUẨN SƠ SINH SỚM THEO NICE 2012

Nguồn: NICE (2012), "Neonatal infection (early onset): antibiotics for prevention and treatment", *NICE guideline*, CG149, pp. 15-23 [101]

Bảng 1. Các yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm theo NICE 2012 [101]

Yếu tố nguy cơ	Yếu tố cờ đỏ
Nhiễm khuẩn do Liên cầu khuẩn nhóm B xâm nhập ở đứa con trước	
Mẹ có ký sinh Liên cầu khuẩn nhóm B, nhiễm trùng đường tiểu hoặc nhiễm trùng ở lần mang thai này	
Ối vỡ non	
Sinh non tự nhiên <37 tuần	
Nghi ngờ hoặc xác định ối vỡ sớm lớn hơn 18 giờ ở trẻ đẻ non	
Sốt trước sinh >38°C, hoặc xác định hay nghi ngờ nhiễm khuẩn ối	
Điều trị kháng sinh tĩnh mạch ở mẹ vì xác định hay nghi ngờ nhiễm trùng do vi khuẩn (ví dụ nhiễm khuẩn huyết) tại bất cứ thời điểm nào trong quá trình chuyển dạ hoặc trước hay sau 24 giờ sau sinh (không bao gồm những trường hợp điều trị kháng sinh dự phòng).	X
Nghi ngờ hoặc xác định nhiễm khuẩn ở trẻ còn lại trong trường hợp đa thai	X

Bảng 2. Các triệu chứng lâm sàng của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm theo NICE 2012 [101]

Triệu chứng lâm sàng	Yếu tố cờ đỏ
Thay đổi hành vi hoặc không phản ứng	
Thay đổi trương lực cơ (ví dụ: mềm nhũn)	
Khó khăn khi cho ăn (ví dụ: bỏ bú)	
Không dung nạp thức ăn, bao gồm nôn, dịch dư dạ dày nhiều và bụng chướng	
Rối loạn tần số tim (nhịp tim chậm hoặc nhanh)	

Các dấu hiệu của suy hô hấp	
Suy hô hấp bắt đầu xuất hiện sau 4 giờ sau sinh	X
Vàng da trước 24 giờ sau sinh	
Ngưng thở	
Các dấu hiệu của bệnh não sơ sinh	
Co giật	X
Cần hồi sức tim phổi	
Cần thở máy ở trẻ đẻ non	
Cần thở máy ở trẻ đủ tháng	X
Tồn tại tuần hoàn bào thai (tăng áp phổi dai dẳng)	
Rối loạn thân nhiệt (thấp hơn 36°C hoặc cao hơn 38°C) không do yếu tố môi trường	
Có các dấu hiệu của sốc	X
Chảy máu nhiều không rõ nguyên nhân, giảm tiểu cầu hoặc rối loạn đông máu (INR>2.0)	
Thiếu niệu kéo dài hơn 24 giờ sau sinh	
Thay đổi cân bằng nội môi glucose máu (hạ hoặc tăng đường huyết)	
Toan chuyển hóa (kiềm thâm hụt ≥ 10 mmol/L)	
Các triệu chứng nhiễm trùng tại chỗ (ví dụ, ảnh hưởng đến da hoặc mắt)	

PHIẾU NGHIÊN CỨU

Tên đề tài: Giá trị nồng độ bilirubin và tỉ số bilirubin toàn phần/albumin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp cần chiếu đèn ở trẻ đẻ non.

A	PHẦN HÀNH CHÍNH	
	Họ và tên trẻ	
	Địa chỉ	
	Ngày sinh	
	Ngày vào viện	
	Số vào viện	
B	ĐẶC ĐIỂM CHUNG	
	Giới tính	0. Nam 1. Nữ
	Tuổi thai	tuần
	Cân nặng lúc sinh	gram
	Tình trạng dinh dưỡng	0. Thiếu dưỡng 1. Bình dưỡng 2. Quá dưỡng
	Phương pháp sinh	0. Sinh thường 1. Sinh mổ
	Trẻ được hồi sức sau sinh	0. Không 1. Có
	Phương pháp hồi sức sau sinh	
C	TIỀN SỬ MẸ VÀ GIA ĐÌNH	
C1	Tiền sử mẹ	
	Tuổi mẹ lúc sinh	tuổi
	PARA (tiền thai)	
	Tiền sử sảy thai	0. Không 1. Có
	Tiền sử sinh non	0. Không 1. Có
	Nhóm máu mẹ	
	Mẹ có bệnh lý khi mang thai	0. Không 1. Có

	Loại bệnh lý của mẹ khi mang thai	
	Mẹ có yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	0. Không 1. Có
	Liệt kê yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	
	Mẹ có sử dụng oxytocin lúc sinh	0. Không 1. Có
C2	Tiền sử gia đình	
	Anh/chị ruột có vàng da thời kỳ sơ sinh	0.Không 1. Có
	Anh/chị ruột có điều trị vàng da thời kỳ sơ sinh	0.Không 1. Có
	Anh/chị ruột có vàng da do/nghi do bất đồng nhóm máu mẹ con	0.Không 1. Có
D	LÂM SÀNG	
D1	Đặc điểm vàng da	
	Thời điểm xuất hiện vàng da	giờ
	Vùng vàng da tại thời điểm phát hiện	1.Vùng I 2. Vùng II 3. Vùng III 4. Vùng IV 5. Vùng V
	Trẻ có chỉ định chiếu đèn không?	0. Không 1. Có
	Thời điểm bắt đầu điều trị chiếu đèn	giờ
	Số ngày chiếu đèn	ngày
	Kết quả chiếu đèn	0. Đáp ứng 1. Không đáp ứng
D2	Bệnh lý của trẻ	
	Nhiễm khuẩn sơ sinh sớm	0.Không 1. Có
	Nhiễm khuẩn sơ sinh muộn	0.Không 1. Có
	Tan máu do hoặc nghi do bất đồng nhóm máu mẹ con	0.Không 1. Có
	Suy hô hấp	0.Không 1. Có
	Hạ glucose máu	0.Không 1. Có
	Thiếu máu	0.Không 1. Có

	Đa hồng cầu	0.Không 1. Có
	Bệnh khác	
E	CẬN LÂM SÀNG	
E1	Máu cuống rốn	
	Albumin máu cuống rốn	g/L
	Bilirubin toàn phần máu cuống rốn	µmol/L
	Bilirubin trực tiếp máu cuống rốn	µmol/L
E2	Máu tĩnh mạch ngày 2	
	Albumin máu TM ngày 2	g/L
	Bilirubin toàn phần máu TM ngày 2	µmol/L
	Bilirubin trực tiếp máu TM ngày 2	µmol/L
E3	Các xét nghiệm khác	
	Hemoglobin	g/L
	Bạch cầu	G/L
	Tiểu cầu	G/L
	Glucose mao mạch	mmol/L

Huế, ngày..... tháng..... năm.....

Người thực hiện

Nguyễn Thị Thanh Bình