

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

**BẢN GIẢI TRÌNH CHỈNH SỬA LUẬN ÁN TIẾN SĨ
THEO KẾT LUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐÁNH GIÁ LUẬN ÁN TIẾN SĨ
CẤP ĐẠI HỌC HUẾ**

Họ tên Nghiên cứu sinh: Dương Minh Trí

Tên đề tài: “*Nghiên cứu biến thể rs35705950 của gen MUC5B trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ*”.

Ngành: Nội khoa

Mã số: 97 20 107

Người hướng dẫn chính : PGS.TS. Hoàng Bùi Bảo

Người hướng dẫn phụ : TS. Trịnh Hoàng Kim Tú

Ngày bảo vệ: 26 tháng 08 năm 2026 tại Đại học Huế theo Quyết định thành lập Hội đồng Quyết định số: 1053/QĐ-ĐHH ngày 03 tháng 7 năm 2026 của Giám đốc Đại học Huế.

TT	Họ và tên	Đơn vị công tác	Chức trách trong Hội đồng
1.	GS.TS. Võ Tam	Trường Đại học Y - Dược, ĐHH	Chủ tịch Hội đồng
2.	PGS.TS. Phạm Quốc Toàn	Bệnh viện Quân Y 103	Phản biện luận án 1
3.	PGS.TS. Trần Thừa Nguyên	Bệnh viện Trung Ương Huế	Phản biện luận án 2
4.	PGS.TS. Nguyễn Thanh Thảo	Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế	Phản biện luận án 3
5.	TS. Lê Thị Hồng Vân	Trường Đại học Y - Dược, ĐHH	Thư ký
6.	PGS.TS. Nguyễn Thị Phương Thủy	Trường Đại học Y Hà Nội	Ủy viên
7.	PGS.TS. Đỗ Đức Minh	Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh	Ủy viên

Những nội dung chỉnh sửa theo kết luận của Hội đồng như sau:

Nội dung đề nghị bổ sung, chỉnh sửa	Nội dung đã bổ sung, chỉnh sửa	Ghi chú (trang)
I. Giải trình theo quyết nghị hội đồng (bắt buộc).		
Chủ tịch Hội đồng 1 GS.TS. Võ Tam		
- Đặt vấn đề cần nêu rõ tính mới và cấp thiết của đề tài	Đã bổ sung	Tr2
Cần có đoạn văn chuyển tiếp RA là ở khớp gây tàn phế và gây tổn thương ngoài khớp, có bệnh phổi mô kẽ gây nguy cơ tử vong	Đã bổ sung	Tr1
- Chỉnh bỏ câu chữ khu vực phía Bắc, phía Nam ở đặt vấn đề và tình NC trong nước	Đã chỉnh sửa	Tr2
- Trang 2 đoạn VKDT bỏ chữ "còn nhiều tranh cãi..." nên viết "gặp nhiều khó khăn khi chẩn đoán muộn"	Đã sửa thành "gặp nhiều khó khăn khi chẩn đoán muộn"	Tr2
- Chuyển mô tả biến thể gen MUC5B sang mục tiêu 2, bỏ chữ tỷ lệ ở mục tiêu 1	Đã chỉnh 2 mục tiêu	
- Chỉnh sửa tính cỡ mẫu cho phù hợp chọn cỡ mẫu thuận tiện theo PPNC	Đã bỏ tính cỡ mẫu theo tỷ lệ	
- Chỉnh chạy mô hình đa biến kiểu khác, xem kết quả như nào	Đã bổ sung kết quả đa biến, kết luận	
- Rút ngắn kết luận bỏ tổng quan VKDT	Đã sửa kết luận còn 2 trang	
Phản biện 1 PGS.TS Phạm Quốc Toán		
Tên luận án chưa bao gồm nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu chỉ là 101 BN VKDT BPMK	Nhóm nghiên cứu xin bảo toàn tên đề tài vì ở mục tiêu 1 nhóm nghiên cứu đã nghiên cứu trên 306 BN VKDT, từ	

	đó mới đưa ra được đó 205 BN VKDT không BPMK và 101 BN VKDT có BPMK. Bên cạnh đó, nhóm nghiên cứu đã phân tích kết quả của 306 BN VKDT tại mục 3.1 tr 57	
Đặt vấn đề chưa đi vào trọng tâm chưa vào mục tiêu nghiên cứu.	Đã chỉnh sửa, các yếu tố nguy cơ trên sinh học phân tử: “Với sự phát triển của sinh học phân tử...”; tách phần gen MUC5B cần nghiên cứu: “Gen <i>MUC5B</i> mã hóa protein quan trọng Mucin-5B...”	Tr 1 và tr 2
Chỉnh sửa mục tiêu nghiên cứu	1. Xác định tỉ lệ, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh phổi mô kẽ trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. 2. Mô tả biến thể rs35705950 của gen MUC5B và mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, biến thể rs35705950 gen MUC5B, hoạt tính bệnh viêm khớp dạng thấp với bệnh phổi mô kẽ.	Tr 3
Cấu trúc các phần chưa cân đối, chưa bảo đảm kết nối logic. Chưa trình bày cơ chế bệnh sinh viêm khớp dạng thấp để làm tiền đề dẫn đến cơ chế tổn thương phổi mô kẽ. Mục 1.2.3 về yếu tố di truyền cần chuyển	Nhóm NC xin tiếp thu và đã chỉnh sửa Chương 1 như sau: Mục 1.1 - Tổng quan viêm khớp dạng thấp: bổ sung tiểu mục cơ chế bệnh sinh,	Tr 21

vào nội dung các yếu tố nguy cơ của bệnh phổi mô kẽ, thuộc mục 1.3.	khái quát vai trò của tính nhạy cảm di truyền, yếu tố môi trường, citrullin hóa, hình thành tự kháng thể và hoạt hóa miễn dịch; từ đó dẫn dắt đến tổn thương ngoài khớp tại phổi. Mục 1.2 - Bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp: sắp xếp lại theo thứ tự tần suất, cơ chế bệnh sinh, phân loại/kiểu hình, lâm sàng - cận lâm sàng, tiếp cận chẩn đoán và tiên lượng. Mục 1.3 - Các yếu tố nguy cơ: chuyển nội dung “Các yếu tố di truyền” trước đây ở mục 1.2.3 sang mục 1.3.5: các yếu tố di truyền và biến thể ...” Các đoạn lặp về yếu tố di truyền và MUC5B đã được lược bỏ; số thứ tự tiểu mục, mục lục, danh mục bảng và hình được cập nhật tương ứng.	
Mục 1.4 (điều trị) không thuộc nội dung nghiên cứu nên khái quát và viết gộp vào mục 1.2, sau phần lâm sàng và cận lâm sàng	Nhóm NC xin được giữ nguyên vì đây là một phần tổng quan của BN VKDT	

Viết luôn số lượng tuyệt đối từng nhóm từ lúc chọn sẽ không bảo đảm ngẫu nhiên phục vụ tính tỷ lệ mắc BPMK	Vì đây là luận án đã hoàn thiện sau quá trình nghiên cứu nên có số lượng chính xác của từng nhóm. Nhóm NC nêu lên nhằm giúp người đọc có cái nhìn tổng quát về nghiên cứu. Số liệu có được đều tuân thủ quy trình nghiên cứu được trình bày ở mục 2.3	
Nếu TC chọn chỉ bao gồm BN VKDT có BPMK thì sẽ loại đi nhóm VKDT không có cả BN VKDT BPMK, do đó ở TC chọn này phải là “BN VKDT có hoặc không có BPMK” thì mới bao hàm hết số lượng chọn vào mẫu NC	Mục 2.1.1 nêu rõ là chọn tất cả BN VKDT	
Số lượng mẫu tăng cao hơn nhiều so với cỡ mẫu tính toán thông thường được xử lý bằng điều chỉnh hệ số độ chính xác d trong công thức	số d được khuyến cáo chọn theo giá trị p	
Các tiêu chuẩn chẩn đoán, phân loại sử dụng trong nghiên cứu nên trình thành 1 mục riêng trong ĐT-PP	Tác giả sử dụng các thang điểm quốc tế được áp dụng trong nghiên cứu này ở các biến số cụ thể, đã được chú thích ở các biến số thu thập mục 2.3.5	
Chụp CLVT độ phân giải cao cần viết gọn và khái quát, phần chi tiết đưa ra phụ lục; các nội dung cần viết: chỉ định, kỹ thuật, máy và nhân lực đọc kết quả, chuẩn kết quả cần đạt, phiên giải kết quả. Cần nêu rõ phương thức đọc phim để phân biệt BPMK với các tổn thương cũ do lao, do COVID-19, giãn phế quản.	Đã có quy trình chụp ở mục 2.3.4.2. tr 44 và tiêu chuẩn chẩn đoán BPMK ở mục 2.3.5.2. tr 53	

Cách thức tính tỷ lệ % phổi mô kẽ tổn thương để nhận định kết quả. Cần có trích dẫn quy trình chụp và tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ		
Quy trình đo khả năng khuếch tán khí CO (DLCO) và đo phế dung kế cần viết tách riêng, theo cấu trúc tự và cấu trúc tương tự như trên.	Nhóm NC xin giữ nguyên vì đây là 1 phần trong quá trình đánh giá chức năng hô hấp của BN ở mục 2.3.4.3. tr 46	
Sơ đồ nghiên cứu trình bày chưa rõ thiết kế NC, không đưa số lượng gen bất thường vào sơ đồ nghiên cứu vì đây là kết quả NC. Đề nghị điều chỉnh lại cho phù hợp, logic.		tr59
Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu ở mức cao, không phải tuổi khởi phát, đề nghị NCS làm rõ, tách bảng thời gian mắc bệnh (bảng 3.2).	Đã tách thành bảng 3.3. Thời gian mắc bệnh VKDT	
Tỷ lệ BN có BPMK mức cao (33,0%) không tương xứng (gấp hơn 2 lần) với các nghiên cứu dịch tễ học lâm sàng trước đó (15,1%), làm giảm đi tính ngẫu nhiên, tương đồng của kết quả nghiên cứu. Có 27,8% BN có tổn thương phổi do COVID-19 là yếu tố gây nhiều ảnh hưởng đến chẩn đoán, phân loại BPMK	Tỷ lệ BN có BPMK mức cao : Đây là đặc điểm thực tế của nghiên cứu. Nhóm NC tuân thủ chặt chẽ quy trình nghiên cứu tiêu chuẩn nhận và loại 2.1.1 và 2.1.2 . Đã chứng minh Covid không phải yếu tố gây nhiều ở bảng 3.27 và bảng 3.28	
Bảng 3.10: có 19% (39 BN) không có BPMK nhưng có khó thở, về thực tế lâm sàng là căn nguyên gì? Logic thống kê và bệnh học thì phiên giải kết quả thế nào cho phù hợp? Nếu	Triệu chứng khó thở là triệu chứng chủ quan của nhóm BN nên nhóm NC chỉ ghi nhận lại theo lời khai của BN.	

tính theo mMRC thì số lượng BN khó thở chỉ còn 38 BN, liệu có mâu thuẫn	Tính mMRC sẽ chính xác và khách quan hơn.	
Biểu đồ 3.2 phân tích MLQ hoạt động bệnh với BPMK nên trình bày riêng từng chỉ số, có so sánh nhóm có và không có BPMK để làm nổi bật kết quả nghiên cứu và thêm bảng biểu. Số liệu này nên trình bày mục 3.3 (mối liên quan)	Mức độ ảnh hưởng của hoạt động bệnh với BPMK đã được phân tích ở mục 3.3.2. và mục 3.3.5 bảng 3.27, 3.28	
Biểu đồ 3.3 nên để dạng bánh với tổng = 100% thì nhận xét có ý nghĩa hơn.	Vì có 1 số trị số quá nhỏ nên nhóm NC tách ra nhằm thể hiện rõ các dạng của BPMK trên BN VKDT	
Phản biện 2 PSG. TS Trần Thừa Nguyên		
Trang lời cảm ơn ghi “Huế, 02 tháng 7 năm 2027”, không thống nhất với năm hoàn thành luận án là 2026; cần sửa lại	Đã chỉnh sửa	
Hình 1.5, về các gen liên quan đến bệnh phổi mô kê, sử dụng nguyên bản biểu đồ Manhattan với trục, ký hiệu và chú giải tiếng Anh; chất lượng chữ nhỏ, khó đọc	Đây là hình ảnh thực tế chạy biểu đồ gen, xin giữ nguyên ảnh gốc	
Hình 1.6, về tỷ lệ mắc bệnh tích lũy và tình trạng mang MUC5B, còn nguyên các chú giải “RA and MUC5B”, “MUC5B”, “RA”, “Population”.	Đã chỉnh sửa	Tr 27
Nhiệt độ trong quy trình PCR đang trình bày “980C”, “580C”, “720C”; cần viết “98°C”, “58°C”, “72°C”	Đã chỉnh sửa	Tr 42

Tên hình 1.2 dùng đồng thời “viêm phổi mô kế thường gặp” và “viêm phổi mô kế thông thường”; nên thống nhất “kiểu hình UIP”.	Đã chỉnh sửa	Tr 10
Tên bệnh viện được viết không thống nhất: “Bệnh viện Nhân dân Gia Định”, “Bệnh viện Nhân Dân Gia Định”; “Gen MUC5B”, “GEN MUC5B” và “biến thể gen đoạn MUC5B” chưa thống nhất; Có chỗ dùng “viêm phổi kế”, chỗ khác dùng “bệnh phổi mô kế”; cần phân biệt và thống nhất theo ngữ cảnh; “Anti CCP” nên viết “anti-CCP”; “peptid Citrulline hóa dạng vòng” cần sửa thành “peptid citrullin hóa vòng”. Trong các bảng vẫn còn nhiều thuật ngữ tiếng Anh như “PCR Buffer”, “Cycle Sequencing PCR”, “Start test”, “Correction factor”, “DLCO only”, “Flow zero adjustment” mà chưa có giải thích tiếng Việt đầy đủ	Đã chỉnh sửa và bổ sung	
Về nguyên tắc, có thể nhận định toàn bộ 139 tài liệu cần được chuẩn hóa lại theo Vancouver, chứ không chỉ một vài tài liệu riêng lẻ.	Đã chuẩn hoá và chỉnh sửa TLTK : số 1, 6,7,8,9	
Để cho người đọc hiểu sâu thêm, tác giả có thể nêu lên việc điều trị bệnh lý phổi mô kế ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có tiên lượng như thế nào? Bổ sung cụm từ “ở đối tượng nghiên cứu” vào cuối mục tiêu 2 cho rõ nghĩa	Đã chỉnh sửa ở mục tiêu 2	Tr 3
Nội dung còn dài ở quy trình kỹ thuật thường quy: đo chức năng hô hấp, thao tác máy và	Nhóm NC xin được giữ nguyên vì đây là các quy trình	

quy trình chụp cắt lớp vi tính. Một số nội dung có thể chuyển sang phụ lục, trong khi trình bày này giúp người đọc hiểu rõ hơn về quy trình và cách thực hiện hành nghiên cứu	quan trọng và mấu chốt trong nghiên cứu. Việc giữ các quy trình này giúp người đọc hiểu rõ hơn về quy trình và cách thực hiện hành nghiên cứu	
Trong kết quả bảng 3.16 (trang 72), tần suất kiểu allen GG chiếm tỷ lệ cao nhất (289/306), nếu đánh giá trong nhóm VKDT có allen GG thì nhóm có bệnh phổi kẽ chiếm tỷ lệ 85/289=29,4%; nhóm không có bệnh phổi kẽ chiếm tỷ lệ 204/289= 70,6%. Đây là vấn đề gợi ý, khi bệnh nhân VKDT có mang gen có allen GG thì nguy cơ mắc bệnh phổi mô kẽ thấp hơn. Đây là vấn đề cần bàn luận thêm	Đã bàn luận thêm ở mục 4.2.4.	tr 114
Bảng 3.25 (trang 80), NCS đưa ra nhận xét: Biến thể rs35705950 gen MUC5B có xu hướng làm tăng tỷ lệ tổn thương dạng OP (Viêm phổi tổ chức hóa không rõ nguồn gốc)/AIP (Viêm phổi kẽ cấp tính) ở BN VKDT có BPMK có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, trong bảng lại cho thấy: Biến thể rs35705950 gen MUC5B kiểu gen GT ở nhóm UIP (Viêm phổi mô kẽ thường gặp) là 11/70=15,7%, ở nhóm NSIP (Viêm phổi mô kẽ không điển hình) là 0%, ở nhóm OP/AIP là 5/7= 71,4%, trong khi đối với kiểm gen GG thì tỷ lệ tương ứng với các nhóm hình thái tổn thương BPMK trên lần lượt là 84,3%; 100% và 28,6%. Nên cần xem lại nhận xét này	Nhóm NC đã tính theo tỷ lệ % theo hàng cột	

Phản kết luận dài 3 trang nhưng còn liệt kê nhiều kết quả mô tả, chưa cô đọng thành những phát hiện trực tiếp trả lời hai mục tiêu nghiên cứu. Nên rút gọn các số liệu thứ yếu và tập trung vào tỷ lệ bệnh phổi mô kẽ, đặc điểm kiểu hình, tần suất biến thể gen, kết quả phân tích đa biến và giá trị thực tiễn của nghiên cứu.	Đã chỉnh sửa kết luận theo mục tiêu nghiên cứu	Tr 115, 116
Phản biện 3 PGS.TS Nguyễn Thanh Thảo		
Còn một số lỗi chính tả, đánh máy (“rõ rang”, “metalloproteinase”, “BVMK”...); tiêu đề mục 3.3 còn lẫn chữ viết tắt “hoạt tính bệnh RA”; phần bản luận trích dẫn “biểu đồ 1” cần sửa thành “biểu đồ 3.1”; cách ghi dấu thập phân chưa thống nhất; cần thống nhất số liệu giữa tóm tắt và toàn văn (công thức cỡ mẫu, thời gian nghiên cứu, tỉ lệ thể OP, số thứ tự bảng biểu).	Đã chỉnh sửa trong luận án	
Về mô tả kỹ thuật chụp CLVT độ phân giải cao (mục 2.3.4.2): quy trình mô tả “cắt vòng xoắn độ dày lớp cắt 10 mm đến 15 mm” và “cắt độ dày 10-15 mm trước thuốc ở cuối thì thở ra”	Đã chỉnh sửa	Tr 45
Về tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại kiểu hình trên CLVT: luận án áp dụng ngưỡng tổn thương > 5% ở bất kỳ vùng phổi nào và phân loại 4 thể theo Iqbal K (bảng 2.4) là chấp nhận được	Việc chẩn đoán BPMK và các thể là do 2 BS CĐHA độc lập cùng thống nhất chẩn đoán	
Về quy trình đọc phim: việc 02 bác sĩ chẩn đoán hình ảnh đọc độc lập và hội chẩn khi bất	Nghiên cứu không ghi nhận thể số kappa của 2 bs	

đồng là điểm mạnh, nhưng luận án chưa báo cáo mức độ đồng thuận giữa hai người đọc (hệ số kappa) - cả cho chẩn đoán có/không BPMK lẫn phân loại thể tổn thương - và chưa nêu thâm niên, kinh nghiệm đọc bệnh phổi mô kẽ của người đọc. Đề nghị bổ sung, vì đây là thông số phản ánh độ tin cậy của toàn bộ số liệu hình ảnh học	Đã bổ sung “02 BS chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm > 5 năm” tr 39	
Về định lượng mức độ tổn thương bằng PULMO3D	Các vấn đề về CDHA đều được tham gia của 02 BS	
Về biến số “xơ phổi kèm theo	CDHA > 5 năm kinh nghiệm	
Về yếu tố nhiễu hình ảnh học quan trọng	kết luận độc lập. Nếu khác biệt sẽ hội chẩn thêm 01 BS chuyên khoa Nội hô hấp kinh nghiệm > 5 năm. Trong nghiên cứu này chúng tôi phụ thuộc vào kết quả độc lập từ CDHA nên vẫn có thể có những sai số trong chẩn đoán	
Ủy viên PGS. TS. Đỗ Đức Minh		
Bảng phân tích đơn biến 3.26 có một số giá trị OR chưa hợp lý	Đã chỉnh sửa tại bảng 3.27 và 3.38	
Kết luận về kiểu gen GT với thể OP/AIP dựa trên nhóm nhỏ (7 bệnh nhân) nên diễn giải thận trọng, và nên bàn luận thêm sự khác biệt với y văn	Đã xem xét và xin bảo lưu ý kiến đã nêu trong luận án	
Hạn chế của đề tài”;	Tác giả đã thừa nhận trong phần kiến nghị	
bảng 2x2 minh họa cách tính OR ghi nhầm vị trí ô c và d.	Đã chỉnh sửa tr 55	

Ủy viên PGS.TS. Nguyễn Thị Phương Thủy		
Thuật ngữ: Thẻ UIP- nên dịch sang tiếng Việt là: “kiểu hình viêm phổi kẽ thông thường”. Thẻ NSIP- dịch “kiểu hình viêm phổi kẽ không đặc hiệu”. - Thẻ OP- dịch “kiểu hình viêm phổi tổ chức hóa	Đã chỉnh sửa ở bảng dịch	
Cần bổ sung n= 306 BN VKDT vào các bảng ở phần 3.1. Đặc điểm LS-CLS của cả nhóm BN NC	Đã bổ sung từ bảng 3.1 đến 3.4	
Ủy Viên – TS. Lê Thị Hồng Vân		
Cần nêu rõ lí do tại sao chọn biến thể này để nghiên cứu	Đã chỉnh sửa phần đặt vấn đề tr 1 và 2	
Triệu chứng ngoài khớp; cần đề cập đến bệnh phổi mô kẽ (trang 6) trước khi đề cập chi tiết ở phần sau. Nên đề cập tần suất các tổn thương ngoài khớp và tại sao bệnh phổi mô kẽ thì cần được chú ý	Vì BPMK tỉ lệ không cao ở BN VKDT nên nhóm NC xin bảo lưu thứ tự hiện tại	
Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm khớp dạng thấp theo ACR/EULAR cần trích dẫn đầu vào đầy đủ nội dung so với phiên bản gốc	Đã có bảng tiêu chuẩn chi tiết ở mục 2.3.3 tr 38	
Tiêu chí xác định tổn thương phổi do covid cần đề cập cụ thể	Biến số tổn thương phổi do covid được xác định thông qua hồ sơ bệnh án của bệnh nhân mục 2.3.5.1 tr 49	
Bảng 3.9 cần bổ sung đơn vị chỉ số khối cơ thể	Đã bổ sung	Tr 64

4. Nghiên cứu sinh đề nghị bảo lưu:

Hoàn toàn nhất trí và chỉnh sửa theo ý kiến của Hội đồng. Không xin bảo lưu vấn đề gì.

5. Kết luận:

Nghiên cứu sinh Dương Minh Trí cùng người hướng dẫn khoa học đã sửa chữa và hoàn chỉnh luận án theo ý kiến Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế.

Huế, ngày.... tháng.... năm 2026

CÁN BỘ HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH



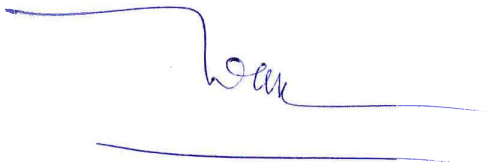
PGS.TS. Hoàng Bùi Bảo TS. Trịnh Hoàng Kim Tú



Dương Minh Trí

PHẢN BIỆN 1

PHẢN BIỆN 2



PGS.TS. Phạm Quốc Toàn



PGS.TS. Trần Thừa Nguyên

PHẢN BIỆN 3

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG

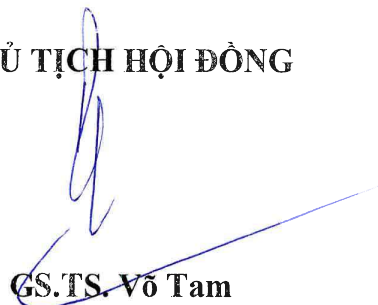


PGS.TS. Nguyễn Thanh Thảo



TS. Lê Thị Hồng Vân

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG



GS.TS. Võ Tam