

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

BẢN GIẢI TRÌNH CÁC ĐIỂM BỔ SUNG, SỬA CHỮA SAU

BẢO VỆ LUẬN ÁN TIẾN SĨ CẤP ĐẠI HỌC HUẾ

1. Thông tin chung về luận án

Họ và tên nghiên cứu sinh: CHÂU ĐỖ TRƯỜNG SƠN

Tên luận án: **Nghiên cứu áp dụng phân suất dự trữ lưu lượng vành trong can thiệp tổn thương không thủ phạm ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.**

Ngành: Nội khoa

Mã số: 972 01 07

Người hướng dẫn: PGS.TS. Hoàng Anh Tiến

GS.TS. Trương Quang Bình

2. Ghi nhận và chỉnh sửa về hình thức luận án

Sau phiên họp đánh giá luận án tiến sĩ cấp Đại học Huế, nghiên cứu sinh đã chỉnh sửa luận án về mặt hình thức như sau:

STT	Nội dung đề nghị bổ sung, chỉnh sửa	Nội dung đã bổ sung, chỉnh sửa
	VỀ HÌNH THỨC	VỀ HÌNH THỨC
1	Một số từ có trình bày trong danh mục từ viết tắt thì nên viết tắt trong luận án ngoại trừ đề mục, tên bảng, biểu đồ. Nếu không viết tắt thì bỏ khỏi danh mục. VD: Mảng xơ vữa (MXV), Phẫu thuật bắc cầu (PTBC), Hội phẫu thuật viên lồng ngực (STS), Hội phẫu thuật tim và lồng ngực châu Âu (EACTS) không thấy viết tắt trong luận án.	Xin cảm ơn ý kiến của phản biện. Chúng tôi đã bổ sung các từ viết tắt còn thiếu và viết tắt các từ có trong danh mục từ viết tắt trong toàn bộ luận án.

	Bổ sung từ viết tắt còn thiếu: Máy chụp mạch số hoá xoá nền (DSA), Chỉ số khối cơ thể (BMI). Từ viết tắt LAD nên ghi đầy đủ là động mạch vành xuống trước trái (Left Anterior Descending). Chỉ số QFR - tỷ số định lượng bị nhảy lên trên 1 dòng đề nghị sửa lại cho chính xác.	
2	Thay dấu chấm bằng dấu phẩy thập phân trong tiếng Việt (Bảng 1.7).	Chúng tôi đã chỉnh sửa theo đề xuất của phản biện.
3	Hình 1.5 cần dịch sang tiếng Việt. Hình 2.7. Kết quả đo QCA cần che tên bệnh nhân để bảo mật thông tin của bệnh nhân nghiên cứu.	Chúng tôi đã dịch sang tiếng Việt và chỉnh sửa các hình theo đề xuất của phản biện.
4	Mục 4.2.1.1. Đặc điểm điều trị... có các giá trị p được viết như sau: $p < 0,00001$, $p = 0,0002$, các giá trị p nhỏ hơn 0,001 nên viết là $<0,001$.	Chúng tôi đã chỉnh sửa theo đề xuất của phản biện.
5	Nhiều chữ cần viết cho chính xác: - Rối loạn chức năng “co bóp” thất trái (nên viết: chức năng tâm thu thất trái). - TCFA: <i>Thin-cap fibroatheroma</i> cần có ở Bảng chữ viết tắt (trang 27). - MLA: <i>Minimum lumen area</i> cần có ở Bảng chữ viết tắt (trang 28). - RCT: randomized controlled trial cần có ở Bảng chữ viết tắt (trang 115).	Chúng tôi đã chỉnh sửa theo đề xuất của phản biện.

3. Ghi nhận và chỉnh sửa về nội dung luận án:

Sau phiên họp đánh giá luận án tiến sĩ cấp Đại học Huế, nghiên cứu sinh đã chỉnh sửa luận án về mặt nội dung như sau:

	VỀ NỘI DUNG	VỀ NỘI DUNG
	Đặt vấn đề	Đặt vấn đề
1	Trang 2 dòng thứ 3 từ trên xuống: “còn nhiều tranh cãi” nên sửa thành “còn có những quan điểm khác nhau” hoặc “còn chưa có sự đồng thuận” để thấy rõ ý nghĩa khoa học của đề tài là đi đến sự đồng thuận về lợi ích của phương pháp.	Chúng tôi đã chỉnh sửa theo đề xuất của phản biện.
	Mục tiêu	Mục tiêu
2	Mục tiêu 3: đổi thành “So sánh ảnh hưởng lên kết cục của FFR so với QCA trong hướng dẫn can thiệp ĐMV không thủ phạm hẹp trung gian ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp”.	Chúng tôi đã thay đổi mục tiêu 3 theo kết luận của Hội đồng.
	Tổng quan tài liệu	Tổng quan tài liệu
3	Mục 1.1.1. Đại cương nhồi máu cơ tim cấp: Bổ sung từ dòng thứ 2 sau chữ vánh thành câu “gây nên do tắc động mạch vành cấp máu cho vùng cơ tim đó”. Mục 1.1.2. Nên dùng từ Phân loại vì phân chia thành các týp từ 1-5.	Chúng tôi đã chỉnh sửa theo đề xuất của phản biện.

4	Mục 1.3.4. Bảng 1.7. Bổ sung đường dùng đối với Sodium Nitroprusside	Chúng tôi đã bổ sung đường dùng đối với Sodium Nitroprusside "Tiêm bằng bơm tiêm tự động có thể điều chỉnh"
5	Lưu lượng mạch vành có thể tăng hơn 3 lần (trang 16). Cần viết thêm: lưu lượng mạch vành có thể tăng từ 3-5 lần, khi nhu cầu Oxy của cơ tim tăng lên.	Chúng tôi đã chỉnh sửa theo đề xuất của phản biện.
	Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	Đối tượng và phương pháp nghiên cứu
6	Mục 2.2.2. Cỡ mẫu: cần giải thích rõ tại sao lại áp dụng công thức tính cỡ mẫu theo tỷ lệ biến cố tim mạch chính trong khi biến cố tim mạch chính không phải là mục tiêu nghiên cứu?	Xin cảm ơn ý kiến của phản biện. Mục tiêu 3 của nghiên cứu so sánh giá trị của FFR so với QCA trong hướng dẫn can thiệp mạch vành. Ngoài các đặc điểm trong quá trình can thiệp như số stent, lượng thuốc cản quang,... thì biến cố tim mạch chính (MACE) là một biến đầu ra quan trọng của nghiên cứu. Chúng tôi kỳ vọng hướng dẫn FFR sẽ giúp làm giảm MACE so với hướng dẫn QCA. Chính vì vậy, chúng tôi ước lượng cỡ mẫu theo tỷ lệ biến cố tim mạch chính dựa vào nghiên cứu trước đây.
7	Thiết kế của nghiên cứu này là mô tả dọc có phân tích. Tuy nhiên, trong	Xin cảm ơn ý kiến của phản biện về cỡ mẫu và thiết kế nghiên cứu. Về

	nghiên cứu này tác giả sử dụng công thức tính cỡ mẫu của nghiên cứu cắt ngang, và có phân nhóm so sánh can thiệp dưới hướng dẫn của FFR và can thiệp dưới hướng dẫn của QCA. Như vậy thì thiết kế và công thức tính cỡ mẫu chưa hợp lý, mà phù hợp với thiết kế cho nghiên cứu này nên là đoàn hệ tiến cứu và sử dụng công thức tính cỡ mẫu có so sánh 2 tỉ lệ.	công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu, chúng tôi xin tiếp thu và nghiên cứu lại theo ý kiến của phản biện. Về thiết kế nghiên cứu, chúng tôi chọn thiết kế nghiên cứu “mô tả dọc có phân tích” vì trong nghiên cứu của chúng tôi có theo dõi và đánh giá các biến cố tim mạch chính ít nhất 12 tháng. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ so sánh tỷ lệ biến cố tim mạch chính giữa hai nhóm FFR và QCA, đồng thời tính tỷ suất chênh OR giữa 2 nhóm này (Bảng 3.29 và 3.30). Chúng tôi không khảo sát các yếu tố nguy cơ đến biến cố tim mạch sau xuất viện (trong thời gian theo dõi) và không tính được nguy cơ tương đối (relative risk - RR), vì vậy nghiên cứu này không phải là nghiên cứu đoàn hệ.
8	Tác giả có trình bày việc sử dụng 2 loại dây dẫn khác nhau để thực hiện đo FFR tuy vậy đều do cùng 1 hãng sản xuất nên chấp nhận được, tuy vậy cần giải thích thêm trong phần đối tượng và phương pháp nghiên cứu hoặc bàn luận.	Cảm ơn góp ý của phản biện. Chúng tôi đã giải thích nội dung này trong phần bàn luận như sau: ”2 loại dây dẫn này đều của hãng St. Jude Medical, đều được chứng nhận CE mark của châu Âu, được rất nhiều nghiên cứu lớn trên thế giới sử dụng và kết quả của các nghiên cứu

		này cũng đã được áp dụng vào thực tế lâm sàng vì thế đều đã được chuẩn hóa theo tiêu chuẩn quốc tế. Bên cạnh đó, cả hai đều sử dụng một điểm cắt là 0,80 nên kết quả cuối cùng có thể xem là đồng nhất”.
9	Thang điểm PRECISE-DAPT cần trích dẫn tài liệu tham khảo từ nghiên cứu gốc.	Chúng tôi đã trích dẫn tài liệu tham khảo thang điểm PRECISE-DAPT theo đề xuất của phản biện.
10	Phần ghi nhận các thông số (trang 54): không phải tất cả các BN đều được làm IVUS, do đó cần viết lại là có một số BN được làm IVUS.	Chúng tôi đã bổ sung theo đề xuất của phản biện.
	Kết quả nghiên cứu	Kết quả nghiên cứu
11	Bảng 3.2: tác giả trình bày có 60 bệnh nhân STEMI được PCI cấp cứu qua việc tính thời gian cửa – bóng (mỗi nhóm can thiệp có n = 30), nhưng bảng 3.5, tác giả trình bày có 76 trường hợp STEMI trên ECG, như vậy có 16 trường hợp STEMI không được PCI cấp cứu? Tác giả giải thích rõ tại sao vậy?	Nghiên cứu của chúng tôi có 76 trường hợp STEMI trên ECG, tất cả các trường hợp này đều được PCI cấp cứu. Tuy nhiên, chúng tôi chỉ có dữ liệu về thời gian cửa bóng trên 60 BN tại BV Nhân dân Gia Định, các trường hợp PCI còn lại (11 ca ở BV ND Gia Định và 5 ca ở BV ĐHYD TP HCM) không ghi nhận dữ liệu thời gian cửa bóng.
12	Bảng 3.4: có sự sai lệch số liệu trong các biến số: tổng số bệnh nhân là	Dữ liệu nghiên cứu của chúng tôi thu thập từ hồ sơ bệnh án nên với dữ

	130, chỉ có 122 bệnh nhân được xét nghiệm Cholesterol toàn phần, nhưng có 123 bệnh nhân được xét nghiệm LDL-C?	liệu về Cholesterol toàn phần và LDL-C có một số trường hợp bị thiếu thông tin. Do đó, chúng tôi chỉ tính các thông số này với cỡ mẫu theo dữ liệu thu thập được.
13	Bảng 3.19: tác giả giải thích tại sao trước can thiệp FFR được thực hiện ở 69 vị trí, RFR được thực hiện ở 27 vị trí nhưng sau can thiệp FFR chỉ có 27 vị trí, RFR 21 vị trí? Như vậy thì có rất nhiều bệnh nhân không được đánh giá kết quả sau can thiệp? Như vậy nếu tính dựa trên cỡ mẫu ban đầu tác giả đề nghị là $n = 65$ bệnh nhân cho mỗi nhóm thì chưa đạt được?	Trước can thiệp chúng tôi tiến hành đo FFR ở 69 tổn thương không thủ phạm hẹp trung gian và 46 trường hợp đo RFR để làm các phép so sánh với FFR. Có 27 trường hợp FFR dương tính ($\leq 0,80$) sẽ được can thiệp mạch vành. Chỉ những trường hợp có can thiệp mạch vành mới đo lại FFR và RFR sau can thiệp (FFR 27 vị trí và RFR 21 vị trí). Số liệu trình bày ở bảng 3.16.
14	Các biến số chiều cao, cân nặng và BMI có thể tính trung bình vì biến liên tục, có phân bố chuẩn, cỡ mẫu đủ lớn để tính trung bình.	Như trong phần Phương pháp phân tích số liệu. Chúng tôi dùng kiểm định Kolmogorov – Smirnov để kiểm tra phân bố của số liệu định lượng. Các biến số chiều cao, cân nặng và BMI không có phân bố chuẩn, do đó giá trị trung vị và khoảng phân vị 25% - 75% là tối ưu hơn để mô tả số liệu này so với giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.
15	Nên có bảng phân tích đa biến để đánh giá tương quan độc lập	Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng biến cố tim mạch chính ghi

		nhận được ít nên chúng tôi chỉ áp dụng phương pháp phân tích đơn biến để phù hợp với số liệu thực tế thu thập được.
16	Cần giải thích tại sao 23,4% BN ở nhóm chúng có hẹp 70-90% nhánh mạch vành không thủ phạm lại điều trị nội khoa (trang 75).	Tại bảng 3.12, tỷ lệ hẹp 70-90% nhánh mạch vành không thủ phạm là 72,3%. Bên cạnh đó, 23,4% hẹp 50-70% được điều trị nội khoa theo kết quả ở bảng 3.13.
17	Trang 79: cần mở ngoặc mô tả các tác dụng phụ của Adenosin trong nghiên cứu của NCS.	Chúng tôi đã liệt kê chi tiết các tác dụng phụ của Adenosin mà BN gặp phải ở biểu đồ 3.1.
18	Tử vong không do tim ở nhóm nghiên cứu (BN có làm FFR) 2 trường hợp, cần nêu rõ do gì (trang 89, trang 117).	Chúng tôi đã bổ sung theo đề xuất của phản biện. Nhóm FFR: Ca 1: Suy hô hấp – Viêm phổi nặng Ca 2: Choáng nhiễm trùng sau phẫu thuật thoát vị bẹn Nhóm chứng: Ca 1: Choáng nhiễm trùng từ đường niệu Ca 2: Suy hô hấp – Viêm phổi nặng
19	Biểu đồ tương quan 3.2 và 3.3 cần có giá trị r, p và nhận xét có tương quan hay không tương quan.	Chúng tôi đã phân tích mối tương quan giữa FFR và RFR trước và sau can thiệp và trình bày các giá trị r, p ở bảng 3.20.

20	Mục 3.3. Giá trị p trong các bảng số liệu ở mục này hầu hết là không có ý nghĩa thống kê do tần suất thấp không đủ để so sánh. Tác giả nên xem xét ghép các bảng và nhóm biến số để có ý nghĩa. Do số lượng mẫu quá ít, thời gian theo dõi ngắn nên số biến cố ghi nhận rất ít: tử vong do tim có 1 trường hợp ở nhóm chứng; tử vong không do tim mỗi nhóm có 2 trường hợp; các biến cố khác chỉ có rất ít => các biểu đồ Kaplan Meier không thích hợp để biểu hiện dữ liệu này, tác giả cần xem và điều chỉnh lại.	Ở mục 3.3 tương ứng với mục tiêu 3 của nghiên cứu. Chúng tôi đã phân tích và tìm ra các yếu tố có liên quan đến phân nhóm NC là nhóm điều trị theo hướng dẫn của FFR và nhóm đối chứng. Kết quả phân tích xác định các thông số của stent và lượng thuốc cản quang khác biệt giữa 2 nhóm NC có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó, do số lượng biến cố tim mạch chính ít nên chúng tôi đã phân tích đơn biến hoặc so sánh 2 tỷ lệ để tìm mối liên quan, mặc dù phân tích không có ý nghĩa về mặt thống kê nhưng kết quả cho thấy xu hướng giảm biến cố MACE ở nhóm FFR so với nhóm chứng. Chúng tôi xin giữ lại kết quả này để làm tham khảo cho các nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn.
	Kết luận	Kết luận
21	Kết luận dài nên viết ngắn gọn lại, hạn chế viết tắt và lặp lại kết quả.	Chúng tôi đã chỉnh sửa theo góp ý của Hội đồng.
	Phụ lục	Phụ lục
22	Danh sách bệnh nhân cần xác nhận lại cho đúng số lượng trong luận án	Chúng tôi đã xác nhận lại danh sách bệnh nhân theo cỡ mẫu nghiên cứu.

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 Châu Đỗ Trường Sơn cùng tập thể 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.

Thừa Thiên Huế, ngày 20 tháng 01 năm 2024

TẬP THỂ CÁN BỘ HƯỚNG DẪN

NGHIÊN CỨU SINH

PGS.TS. Hoàng Anh Tiến, GS.TS. Trương Quang Bình Châu Đỗ Trường Sơn

PHẢN BIỆN 1

PHẢN BIỆN 2

PGS.TS. Hồ Thượng Dũng

PGS.TS. Cao Trường Sinh

PHẢN BIỆN 3

THƯ KÝ HỘI ĐỒNG

PGS.TS. Nguyễn Văn Tân

TS. Hồ Anh Bình

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

GS.TS. Huỳnh Văn Minh