

NGHIÊN CỨU ĐỘT BIẾN GEN Ở TRẺ NGHE KÉM BẨM SINH BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ THỂ HỆ MỚI (NGS) TẠI KHOA TAI MŨI HỌNG BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

PHẠM ĐÌNH NGUYỄN¹, PHẠM THANH TOÀN²,
HOÀNG ANH VŨ³, NGUYỄN HỮU DŨNG⁴, LÂM HUYỀN TRẦN⁵

¹Bệnh viện Nhi Đồng 1 TP.HCM

²Đại học Khoa học Tự nhiên TP.HCM

³Đại học Y Dược TP.HCM

⁴Đại học Y Dược TP.HCM, Khoa Tai Mũi Họng Bệnh viện Chợ Rẫy

⁵Đại học Y Dược TP.HCM, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương

TÓM TẮT

Mục tiêu:

Nghe kém bẩm sinh là một trong những vấn đề sức khỏe thường gặp có tỷ lệ 1-2/1000 trẻ sinh ra trong đó đột biến gen được xem là nguyên nhân gây nghe kém cho khoảng 50% các trường hợp. Gần đây, tại Việt Nam vài tác giả đã nghiên cứu về đột biến gen gây nghe kém. Tuy nhiên các nghiên cứu chỉ tập trung chủ yếu ở đột biến gen GJB2. Với mong muốn xác định được gen gây nghe kém bẩm sinh thường gặp ở trẻ em, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Khảo sát đột biến gen trên 95 trẻ được chẩn đoán nghe kém bẩm sinh và không có yếu tố nguy cơ (JCIH 2007) qua 3 giai đoạn:

✓ Giai đoạn 1: Khảo sát đột biến gen GJB2 bằng phương pháp Sanger

✓ Giai đoạn 2: Những trường hợp không phát hiện đột biến ở giai đoạn 1 sẽ khảo sát tiếp tục với "U-TOPTM HL Genotyping Kit (Seasun Biomaterial, Hàn Quốc)

✓ Giai đoạn 3: Những trường hợp không phát hiện đột biến ở giai đoạn 2 sẽ khảo sát tiếp tục đột biến 129 gen với "Deafness Genes Panel" của Otogenetics, Mỹ.

Kết quả:

Phát hiện 12 đột biến mới trong đó 10 đột biến có khả năng gây bệnh trên các gen GJB2, MYO15A, MYO7A, TMC1, SLC26A5, PCDH15, PJKV và OTOA.

69/95 trường hợp có đột biến gen gây nghe kém. Trong đó đột biến gen GJB2 thường gặp nhất chiếm 63,75%, kế đến là MYO15A (7,45%), MYO7A (4,35%), SLC26A4 (2,9%), 12S rRNA 1555A>G (1,45%), đột biến di truyền trên nhiễm sắc thể giới tính X POU3F4 (1,45%) và các đột biến gen khác chiếm 20,1%.

Kết luận:

Kết quả chúng tôi đã ghi nhận được những gen gây nghe kém bẩm sinh thường gặp ở trẻ em Việt Nam. Đây là cơ sở cho việc xét nghiệm gen để xác định nguyên nhân, tiên lượng hiệu quả điều trị trước

Chịu trách nhiệm: Phạm Đình Nguyễn
Email: drnguyenpham6789@gmail.com

Ngày nhận: 03/5/2017

Ngày phản biện: 15/5/2017

Ngày duyệt bài: 29/5/2017

Ngày xuất bản: 20/6/2017

khí quyết định cấy điện ốc tai và tư vấn di truyền.

Từ khóa: nghe kém, khiếm thính, điếc, bẩm sinh, GJB2, đột biến gen, giải trình tự thể hệ mới, NGS.

APPLYCATING NGS ON STUDY ON DEAFNESS GENES MUTATIONS IN CONGENITAL HEARINGLOSS CHILDRENCHILDREN IN ENT DEPARTMENT-CHILDREN HOSPITAL 1

SUMMARY

Objective:

Congenital hearing loss is one of the most common sensorineural disorder and affects 1-2 out of 1000 newborns. More than half of congenital deafness cases have been estimated to be attributed to genetic cause. In Vietnam, some scientists have recently studied on these. However, they have just focused on analyzing the mutations of GJB2. Targeting to determine the most frequent causative gene of Vietnamese congenital hearing loss children, we apply the NGS to find the causative mutations.

Materials and methods:

We performed genetic test on 95 congenital deafness children who had no hearing loss risk factors (JCIH 2007) following 3 steps:

✓ The first step: Using Sanger method to identify the mutations of GJB2.

✓ The second step: Using TES with "U-TOPTM HL Genotyping Kit provided by Seasun Biomaterials, Korea to identify the gene mutations for the patients who have not been detected GJB2 mutations.

✓ The third step: Using NGS with "Deafness genes panel" provided by Otogenetics, USA to identify the mutations of 129 genes for the patients who have not been detected mutation in the previous steps.

Result:

Detecting 12 novel mutations of GJB2, MYO7A, MYO15A, TMC1, SLC26A5, PCDH15, PJKV, and OTOA. 10 of 12 mutation were causative pathogens.

Testing resulting in identification of underlying genetic cause for hearing loss in 69/95 patients. The most frequent causative mutation was GJB2 (63.75%) followed by MYO15A (7.45%), MYO7A (4.35%), SLC26A4 (2.9%), mitochondrial mutation 12S rRNA 1555A>G (1.45%), X-linked mutation POU3F4 (1.45%), and the mutations of other genes (20.1%).

Conclusion:

Our study shows the most frequent causative genes of Vietnamese congenital deafness children.

That contributes to the pathogenesis of hearing loss in Vietnam population which are very crucial to causative diagnosis, cochlear implant prognosis, and genetic consultation.

Keywords: Hearing loss, deafness, congenital, GJB2, genes mutations, next generation sequencing, NGS.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nghe kém là một trong những khiếm khuyết thường gặp chiếm tỷ lệ 1-2/1000 trẻ sinh ra. Mỗi năm Việt Nam có khoảng 15.000 đến 20.000 trẻ khiếm thính chào đời [1] và đột biến gen được xem là nguyên nhân nghe kém cho khoảng 50% các trường hợp [2]. Gần đây vài tác giả trong nước đã nghiên cứu về đột biến gen gây nghe kém nhưng hầu hết các báo cáo chỉ dừng ở việc khảo sát đột biến gen *GJB2* [3]. Với mong muốn xác định những gen gây nghe kém thường gặp chúng tôi đã sử dụng kỹ thuật NGS để khảo sát đột biến gen ở trẻ nghe kém bẩm sinh.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng

95 bệnh nhi được chẩn đoán nghe kém bẩm sinh và không có yếu tố nguy cơ gây nghe kém (JCIH 2007) [4].

Thay đổi nucleotide	Thay đổi amino acid	db SNP ID	Số lượng	Tỷ lệ (%)
c.235delC	p.L79CfsX3	rs80338943	02	3,64
c.299-300delAT	p.H100RfsX14	rs111033204	01	1,82
c.634T>A	p.Y212N	Đột biến mới	01	1,82
c.11G>A	p.G4D	rs111033222	02	3,64
c.109G>A	p.V37I	rs72474224	28	50,86
c.79G>A	p.V27I	rs2274084	08	14,56
c.341A>G	p.E114G	rs2274083	08	14,56
c.368C>A	p.T123N	rs111033188	03	5,46
c.608T>C	p.I203T	rs76838169	02	3,64
Tổng cộng			55	100

4 loại đột biến c.79G>A, c.341A>G, c.368C>A và c.608T>C được cho là không gây bệnh trong các nghiên cứu trước đây. Tuy nhiên trong những nghiên cứu gần đây được thực hiện ở Thái Lan, Bắc Mỹ, Thổ Nhĩ Kỳ đã ghi nhận những bệnh nhân mang đột biến này ở dạng dị hợp tử kép c.79G>A và c.341A>G đều nghe kém ở mức độ nặng hoặc sâu [5] và hoàn toàn không ghi nhận ở người có thính lực bình thường. Sự hiện diện của 2 đột biến khác nhau trên một cá thể làm đột biến không gây bệnh trở nên có ý nghĩa và làm cho tình trạng nghe kém trầm trọng hơn [7].

Giai đoạn 2: Sử dụng bộ U-TOPM HL Genotyping Kit.

51 trường hợp chưa ghi nhận đột biến gen ở giai đoạn 1 được tiếp tục khảo sát đột biến gen với bộ "U-TOPM HL Genotyping Kit" đã phát hiện thêm 3 đột biến trên 3 bệnh nhi (Bảng 2).

Bảng 2. Đột biến gen được phát hiện khi khảo sát đột biến gen với "U-TOPM HL Genotyping Kit"

Gen đột biến	Thay đổi nucleotide	db SNP ID	Số lượng
12S rRNA	1555 A>G	rs267606617	1
SLC26A4	c.2168A>G	rs121908362	1
SLC26A4	c.919-2A>G	rs111033313	1
	Tổng cộng		3

2. Phương pháp

Giai đoạn 1: Giải trình tự Sanger gen *GJB2*.

Giai đoạn 2: Các trường hợp không phát hiện đột biến ở giai đoạn 1 sẽ khảo sát tiếp tục với U-TOPM HL Genotyping Kit. (Seasun Biomaterials, Hàn Quốc).

Giai đoạn 3: Các trường hợp không phát hiện đột biến ở giai đoạn 2 sẽ được khảo sát tiếp tục đột biến của 129 gen bằng kỹ thuật NGS với "Deafness gene panel" của Trung tâm Sinh Học Phân tử Otogenetics-Hoa Kỳ (<http://www.otogenetics.com>).

KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu

Trẻ tham gia nghiên cứu có tuổi trung bình 4,71 tuổi. Tỷ lệ nam: nữ là 1:0,8 (51 nam và 44 nữ). Mức độ khiếm thính: Nhẹ (n=1), trung bình (n=5), nặng (n=13), và sâu (n=76).

2. Các dạng đột biến gen *GJB2* được phát hiện:

Giai đoạn 1: Giải trình tự Sanger gen *GJB2*:

46,31% (44/95 trường hợp) có đột biến gen *GJB2* với tổng cộng 55 đột biến phân bố theo bảng 1

Bảng 1. Các đột biến phát hiện được trên gen *GJB2* ở giai đoạn 1

Chúng tôi phát hiện 1 trường hợp điếc sâu (1/95; 1,05%) mang đột biến 12S12S rRNA 1555A>G ở dạng đồng nhất (homoplasmy). Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thuỳ Dương (0,57%) [3].

Chúng tôi đã ghi nhận 2 trường hợp mang đột biến gây bệnh của gen *SLC26A4* là c.919-2A>G và c.2168A>G. Đột biến c.2168A>G xuất hiện ở Đông Á với tần số alen 0.0001238 và ở Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc với tần số lần lượt là 4,1%, 10,34% và 1,51%. Trong khi đó, tần số alen này trong nghiên cứu chúng tôi tương đối thấp (0,98%). Điều này có thể lý giải là do Hàn Quốc, Nhật Bản và Trung Quốc là nơi khởi nguồn của đột biến này và lan truyền qua các quần thể ở quốc gia khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đột biến c.919-2A>G xuất hiện với tần số alen thấp 0,98% (1/102) so với tỷ của alen ở người khiếm thính tại các nước như Hàn Quốc là 20% và Trung Quốc là 12,5%.

Giai đoạn 3: Khảo sát đột biến gen với "Deafness gene panel"

48 trường hợp không phát hiện có đột biến gen ở giai đoạn 2 được tiếp tục khảo sát bằng kỹ thuật NGS với "Deafness gene panel" để xác định đột biến ở 129 gen gây nghe kém. Kết quả 22 trường hợp có đột biến trên 19 gen khác nhau.

Bảng 3. Các gen đột biến được phát hiện khi khảo sát với “Deafness gene panel”

Gen đột biến	Thay đổi nucleotide	Thay đổi amino acid	db SNP ID	Số lượng
<i>BSND</i>	NM_057176: c.10G>A	p.E4K	rs121908145	1
	NM_057176: c.88C>T	p.R30W	rs762233340	1
<i>COL9A3</i>	NM_001853: c.2005G>T	p.G669X	rs752104442	1
<i>ESPN</i>	NM_031475: c.1036G>A	p.E346K	rs565599888	1
	NM_031475: c.1906T>C	p.S636P	Mới phát hiện	1
<i>ESRRB</i>	NM_004452: c.520C>T	p.R174C	rs138510486	1
<i>GJB3</i>	NM_024009: c.580G>A	p.A194T	rs117385606	1
<i>KCNJ10</i>	NM_002241: c.1042C>T	p.R348C	rs137853074	1
<i>MYO3A</i>	NM_017433: c.1325A>G	p.H442R	rs758858112	1
	NM_017433: c.544C>T	p.R182W	rs772007643	1
	NM_000260: c.4805G>A	p.R1602Q	rs139889944	1
<i>MYO7A</i>	NM_000260.3: c.73G>A	p.G25R	rs782252317	1
	NM_000260: c.4418T>C	p.F1473S	Mới phát hiện	1
	NM_000260: c.5472C>G	p.N1824K	Mới phát hiện	1
<i>MYH14</i>	NM_001145809: c.1765A>C	p.K589Q	rs748671859	1
	M_016239: c.7396-1G>A	c.7396-1G>A	rs760461823	2
	NM_016239: c.8324G>A	p.R2775H	rs773476384	3
<i>MYO15A</i>	NM_016239: c.4139A>G	p.E1380G	rs533660596	1
	NM_016239: c.5603G>A	p.R1868H	rs374249526	2
	NM_016239: c.442G>A	p.E148K	Mới phát hiện	1
	NM_016239: c.8300A>G	p.D2767G	Mới phát hiện	1
<i>OTOA</i>	NM_144672: c.2774A>T	p.Q925L	Mới phát hiện	2
<i>OTOF</i>	NM_149248.2: c.5816G>A	p.R1939Q	rs803566005	1
<i>PCDH15</i>	c.4338T>insGCCGCC	p.P1446delinsPPP	Mới phát hiện	1
<i>DFBN59</i>	NM_001042702: c.387A>C	p.L129F	Phát hiện mới	1
<i>POU3F4</i>	NM_000307: c.604A>G	p.K202E	rs104894920	1
<i>WHRN</i>	NM_015404: c.2492A>G	p.E831G	rs781538079	1
<i>SLC26A5</i>	NM_198999: c.28C>T	p.L10F	Phát hiện mới	1
<i>TECTA</i>	NM_005422: c.5472G>A	p.G1824D	rs267607107	1
<i>TMC1</i>	NM_138691: c.604 C>G	p.L202V	Phát hiện mới	1
	NM_138691: c.616A>T	p.T206S	Phát hiện mới	1
Tổng cộng				36

Bảng 4: Các đột biến mới phát hiện trong nghiên cứu được dự đoán bằng các phần mềm.

Mức độ nghe kém	Gen	Nucleotide thay đổi	Axit amin thay đổi	Vị trí đột biến	Nhiễm sắc thể	Phần mềm dự đoán		
						Mutation Taster	PolyPhen-2 (score)	SIFT (score)
Sâu	<i>DFNB59</i>	NM_001042 702 c.387A>C	p.L129F	Exon 3	Chr2 179319234	Gây bệnh	Gây bệnh (0.998)	Gây bệnh (0.003)
Sâu	<i>ESPN</i>	NM_031475 c.1906T>C	p.S636P	Exon 8	Chr1 6509142	Poly - morphism	Lành tính (0.284)	Gây bệnh (0.05)
Trung bình	<i>GJB2</i>	NM_004004 c.634T>A	p.Y212N	Exon 2	Chr13 20763087	Gây bệnh	Gây bệnh (1.000)	Gây bệnh (0.000)
Nặng	<i>MYO7A</i>	NM_000260 c.4418T>C	p.F1473S	Exon 33	Chr11 76908620	Gây bệnh	Gây bệnh (1.000)	Gây bệnh (0.001)
Nặng	<i>MYO7A</i>	NM_000260 c.5472C>G	p.N1824K	Exon 39	Chr11 76915266	Gây bệnh	Gây bệnh (1.000)	Gây bệnh (0.000)
Sâu	<i>MYO15A</i>	NM_016239 c.442G>A	p.E148K	Exon 2	Chr17 18022556	Poly - morphism	Lành tính (0.296)	Lành tính (0.16)
Sâu	<i>MYO15A</i>	NM_016239 c.8300A>G	p.D2767G	Exon 45	Chr17 18058499	Gây bệnh	Gây bệnh (0.998)	Gây bệnh (0.09)
Sâu	<i>OTOA</i>	NM_144672 c.2774A>T	p.Q925L	Exon 23	Chr16:2175 6356	Gây bệnh	Gây bệnh (1.000)	Gây bệnh (0.000)
Nặng	<i>SLC26A5</i>	NM_198999 c.28C>T	p.L10F	Exon 3	Chr7 103061934	Gây bệnh	Gây bệnh (0.529)	Lành tính (0.051)
Sâu	<i>TMC1</i>	NM_138691 c.604C>G	p.L202V	Exon 11	Chr9 75366834	Gây bệnh	Gây bệnh (0.960)	Lành tính (0.19)
Sâu	<i>TMC1</i>	NM_138691 c.616A>T	p.T206S	Exon 11	Chr9 75366846	Gây bệnh	Gây bệnh (0.949)	Lành tính (0.44)

3. Số đột biến được phát hiện trên mỗi cá thể

Trong 22 trường hợp có đột biến được phát hiện ở giai đoạn 3, chúng tôi ghi nhận 13 trường hợp có 1

đột biến, 7 trường hợp có 2 đột biến và 2 trường hợp có 3 đột biến.

Bảng 5. Số đột biến được phát hiện trên mỗi cá thể

TT	Số đột biến	Mức độ nghe kém	Tên gen	Đột biến	Biến đổi protein	Vị trí
1	1	Sâu	<i>BSND</i>	c.10G>A	p.E4K	Exon 1
2	1	Sâu	<i>GJB3</i>	c.580G>A	p.A194T	Exon 2
3	1	Sâu	<i>MYO3A</i>	c.544C>T	p.R182W	Exon 7
4	1	Sâu	<i>MYO7A</i>	c.73G>A	p.G25R	Exon 23
5	1	Sâu	<i>MYO7A</i>	c.4805G>A	p.R1602Q	Exon 35
6	1	Sâu	<i>MYH14</i>	c.1765A>C	p.K589Q	Exon 15
7	1	Nặng	<i>MYO15A</i>	c.7396-1G>A	c.7396-1G>A	IVS36
8	1	Sâu	<i>OTOA</i>	c.2774A>T	p.Q925L	Exon 23
9	1	Sâu	<i>PCDH15</i>	c.4338T>insGCCGCC	p.P1446delinsPPP	-
10	1	Sâu	<i>DFNB59</i>	c.387A>C	p.L129F	Exon 3
11	1	Nặng	<i>POU3F4</i>	c.604A>G	p.K202E	Exon 1
12	1	Sâu	<i>TECTA</i>	c.5472G>A	p.G1824D	Exon 39
13	1	Sâu	<i>WHRN</i>	c.2492A>G	p.E831G	Exon 11
14	2	Sâu	<i>ESPN</i>	c.1036G>A	p.E346K	Exon 6
			<i>ESPN</i>	c.1906T>C	p.S636P	Exon 8
15	2	Sâu	<i>MYO7A</i>	c.4418T>C	p.F1473S	Exon 33
			<i>MYO7A</i>	c.5472C>G	p.N1826K	Exon 39
16	2	Sâu	<i>MYO15A</i>	c.442G>A	p.E148K	Exon 2
			<i>MYO15A</i>	c.5603G>A	p.R1868H	Exon 22
17	2	Sâu	<i>MYO15A</i>	c.5603G>A	p.R1868H	Exon 22
			<i>MYO15A</i>	c.8300A>G	p.D2767G	Exon 45
18	2	Sâu	<i>MYO15A</i>	c.7396-1G>A	c.7396-1G>A	IVS36
			<i>MYO15A</i>	c.8324G>A	p.R2775H	Exon 45
19	2	Sâu	<i>MYO15A</i>	c.4139A>G	p.E1380G	Exon 8
			<i>ESRRB</i>	c.502C>T	p.R174C	Exon 6
20	2	Sâu	<i>TMC1</i>	c.604C>G	p.L202V	Exon 11
			<i>TMC1</i>	c.616A>T	p.T206S	Exon 11
21	3	Sâu	<i>BSND</i>	c.88C>T	p.R30W	Exon 1
			<i>MYO3A</i>	c.1325A>G	p.H442R	Exon 14
			<i>OTOF</i>	c.5816G>A	p.R1939Q	Exon 46
22	3	Sâu	<i>COL9A3</i>	c.2005G>T	p.G669X	Exon 32
			<i>KCNJ10</i>	c.1042C>T	p.R348C	Exon 2
			<i>SLC26A5</i>	c.28C>T	p.L10F	Exon 3

13 trường hợp có 1 đột biến thì các đột biến này đều là đột biến gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh (đối với các đột biến mới phát hiện). Hầu hết những nghiên cứu về đột biến gen của các tác giả trên thế giới đều ghi nhận đột biến ở dạng dị hợp tử và các trường hợp mang đột biến này thường nghe kém ở mức độ nặng hoặc sâu.

Sự hiện diện đột biến của 2 gen trở lên trên 1 cá thể đã được ghi nhận trong nghiên cứu của Choi, C. Sloan, Leone, Feng Xin. Theo Tekin, sự phối hợp của các đột biến khác nhau có thể ảnh hưởng đến kiểu hình và làm cho biểu hiện nghe kém trầm trọng hơn.

Qua 3 giai đoạn khảo sát chúng tôi đã xác định 72,63% trường hợp có đột biến gen với 91 đột biến xảy ra trên 22 gen. Trong đó, đột biến gen *GJB2* nhiều nhất (63,75%), kế tiếp là *MYO15A* (7,45%), *MYO7A* (4,35%), *SLC26A4* (2,9%), đột biến di truyền trên nhiễm sắc thể giới tính (*POU3F4*) chiếm 1,45%, *12S rRNA, 1555A>G* (1,45%) và đột biến của 16 gen còn lại (20,1%).

Phát hiện 12 đột biến mới trong đó có 10 đột biến được dự đoán là có khả năng gây bệnh: c.634T>A (*GJB2, n=1*); c.8300A>G (*MYO15A, n=1*); c.4418T>C (*MYO7A, n=1*); c.5472C>G (*MYO7A, n=1*); c.604C>G, c.616A>T (*TMC1, n=1*); c.28C>T (*SLC26A5, n=1*), c.4338T>insGCCGCC (*PCDH15, n=1*); c.387A>C, (*DFNB59, n=1*) và c.2774A>T (*OTOA, n=1*).

27,37% trường hợp chưa xác định được nguyên

nhân cần được tiếp tục khảo sát tìm đột biến trên các gen gây nghe kém khác.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được những gen gây nghe kém thường gặp ở Việt Nam là cơ sở cho việc thiết kế bộ xét nghiệm gen dùng trong những trường hợp cần xác định nguyên nhân nghe kém, tiên lượng diễn tiến của tình trạng nghe kém và các bệnh lý đi kèm, trước khi quyết định cấy điện ốc tai và tư vấn di truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Xuong NT.** Một số đặc điểm và yếu tố nguy cơ của nghe kém ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi tại các trường mẫu giáo nội thành Hà Nội. *Luận án tiến sĩ dịch tễ học, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương, Hà Nội.* 2014.
- Yaeger D, McCallum J, Lewis K, et al.** Outcomes of clinical examination and genetic testing of 500 individuals with hearing loss evaluated through a genetics of hearing loss clinic. *Am J Med Genet Part A.* 2006;140A(8):827-836. doi:10.1002/ajmg.a.31179.
- Duong NT.** Mutational analysis of *GJB2, GJB6* and *12S rRNA* genes in Vietnamese non-syndromic deaf children. *Asian J Biomed Pharm Sci.* 2015;5(46):1-7. doi:10.15272/ajbps.v5i46.714.
- Paludetti G, Conti G, Di Nardo W, et al.** Infant hearing loss: from diagnosis to therapy Official

ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA DUNG DỊCH NATRICLORUA 3% TRÊN ÁP LỰC NỘI SỌ Ở BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO NẶNG

DIÊM SƠN¹, TRỊNH THỊ YẾN², TRỊNH VĂN ĐỒNG³

¹Khoa GMHS, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Yên Bái,

²Khoa PT-GMHS Bệnh viện K Tân Triều

³Trung tâm GM và HS ngoại khoa, Bệnh viện Việt Đức

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng giảm áp lực nội sọ của dung dịch natriclorua 3%. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đơn, có đối chứng tại phòng hồi sức tích cực, trên 60 bệnh nhân bị chấn thương sọ não nặng (GCS ≤ 8) có tăng áp lực nội sọ ≥ 20 mmHg, phải điều trị, được chia làm 2 nhóm. Nhóm 1: truyền nhanh NaCl 3% liều 5ml/kg. Nhóm 2: truyền nhanh manitol 20% liều 5ml/kg. Các chỉ số đánh giá bao gồm: mức thay đổi ALNS, huyết áp, áp lực tưới máu não, áp lực thẩm thấu máu, lượng nước tiểu. **Kết quả:** Sau 60 phút truyền dịch, ALNS nhóm 1 giảm 12,23 ± 5,35 mmHg, ở nhóm 2 giảm 14,08 ± 4,63 mmHg. Thời gian giảm ALNS của nhóm 1 kéo dài hơn và số lần điều trị tăng ALNS trong 5 ngày đầu ở khoa HSTC cũng ít hơn nhóm 2 (Thời gian giảm ICP 416 ± 70 phút so với 312 ± 53 phút, số lần điều trị là 4,29 ± 0,71 lần, so với 6,53 ± 0,88 lần ở nhóm dùng manitol 20%). Cả 2 nhóm đều tăng ALTMN. Nhóm 1 làm tăng natri máu từ 139,7 ± 5,7 lên 143,2 ± 5,0 mmol/l và ALTT máu từ 298,5 ± 6,5 lên 305,8 ± 6,8 mosmol/l. **Kết luận:** Sử dụng NaCl 3% làm kéo dài thời gian giảm ALNS, ổn định huyết động, ổn định natri máu ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng.

Từ khóa: Áp lực nội sọ, chấn thương sọ não, huyết thanh mặn ưu trương.

Evaluation the effect of hypertonic saline 3% on intracranial pressure in severe brain traumatic patients.

SUMMARY

Objective: Evaluation the effect of hypertonic saline 3% on intracranial pressure in severe brain traumatic patients. **Methods of study:** Prospective, randomized, controlled, crossover trial in the intensive care unit. Study was carried on 60 severe brain traumatic patients (GCS ≤ 8) with ICP ≥ 20 mmHg, divided into two groups: Group 1 is treated by

hypertonic saline 3%, dose 5ml/kg, rapid transfusion in 20 minutes. Group 2: is received manitol 20%, dose 5ml/kg. **Measurements:** Intracranial pressure, blood pressure, cerebral perfusion pressure, serum osmolarity and urine output. **Results:** After infusion 60 minutes ICP was decreased 12.23 ± 5.35 mmHg in group 1 and 14.08 ± 4.63 mmHg in group 2. The effect in group 1 is longer than group 2 with 416±70minutes vs 312±53minutes and the number of treatments in the first five days in group 1 is less than group 2 (4.29±0.71 vs 6.53±0.88). CPP was increased in Both group. Serum sodium was increased from 139.7 ± 5.7 to 143.2 ± 5.0 mmol/l and serum osmolarity was increased from 298.5 ± 6.5 to 305.8 ± 6.8 mosmol/l in group 1 (p > 0.05). **Conclusions:** Rapid transfusion NaCl 3% decrease ICP, more prolong, maintaining hemodynamic and stabilize serum sodium in severe brain traumatic patients.

Keywords: Intracranial pressure, brain trauma, hypertonic saline

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chấn thương sọ não (CTSN) là một cấp cứu ngoại khoa thường gặp, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân tai nạn giao thông. Trong CTSN, áp lực nội sọ là một trong 5 yếu tố tiên lượng độc lập tới kết quả điều trị của bệnh nhân, chính vì vậy việc kiểm soát tăng áp lực nội sọ là rất quan trọng. Manitol là một lợi niệu thẩm thấu đang được sử dụng để giảm áp lực nội sọ và đem lại kết quả tốt, nhưng trong nhiều trường hợp manitol không kiểm soát được áp lực nội sọ ở bệnh nhân CTSN nặng, hơn nữa manitol có một số tác dụng phụ: gây hạ huyết áp, giảm khối lượng tuần hoàn, tích tụ trong nhu mô gây tăng áp lực trở lại. Gần đây nhiều tác giả chủ trương dùng dung dịch huyết thanh mặn ưu trương để điều trị tăng ALNS. Huyết thanh mặn ưu trương có ưu điểm làm duy trì được nồng độ natri máu, hạn chế làm giảm thể tích tuần hoàn, ổn định được huyết áp. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá tác dụng giảm áp lực nội sọ của dung dịch natriclorua 3% ở bệnh nhân chấn thương sọ não nặng.*

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành trên những bệnh nhân trên 16 tuổi, bị CTSN nặng (GCS ≤ 8 điểm), có ALNS tăng ≥ 20 mmHg, đã được phẫu thuật hoặc

Chịu trách nhiệm: Diêm Sơn
Email: diemsonyb81@gmail.com
Ngày nhận: 08/5/2017
Ngày phản biện: 24/5/2017
Ngày duyệt bài: 01/6/2017
Ngày xuất bản: 20/6/2017