

u, bảo tồn thần kinh chức năng và điều trị kết hợp hóa - xạ trị sau mổ giúp kéo dài thời gian sống sót.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Friedman, H.S., T. Kerby, and H. Calvert**, Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res*, 2000. **6**(7): p. 2585-97.
2. **Nayak, L. and D.A. Reardon**, High-grade Gliomas. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2017. **23**(6, Neuro-oncology): p. 1548-1563.
3. **Forsyth, P.A. and J.B. Posner**, Headaches in patients with brain tumors: a study of 111 patients. *Neurology*, 1993. **43**(9): p. 1678-83.
4. **Bordey, A. and H. Sontheimer**, Properties of human glial cells associated with epileptic seizure foci. *Epilepsy Res*, 1998. **32**(1-2): p. 286-303.
5. **Jackson, C., M. Westphal**, and A. Quiñones-Hinojosa, Complications of glioma surgery. *Handb Clin Neurol*, 2016. **134**: p. 201-18.
6. **Verburg, N. and P.C. de Witt Hamer**, State-of-the-art imaging for glioma surgery. *Neurosurg Rev*, 2021. **44**(3): p. 1331-1343.
7. **Yaşargil, M.G., P.A. Kadri**, and D.C. Yasargil, Microsurgery for malignant gliomas. *J Neurooncol*, 2004. **69**(1-3): p. 67-81.
8. **Orringer, D., et al.**, Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival. *J Neurosurg*, 2012. **117**(5): p. 851-9.
9. **Manrique-Guzman S, H.P.T. and R.p. F.**, Glioblastoma, in *Surgical Management of Glioblastoma*, S. Manrique-Guzman, Editor. 2017: Neurological Center, Neurosurgery Department, Mexico City, Mexico. p. 243-261

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U NÃO LOẠI TẾ BÀO GÂY MÊ CHO BỆNH NHÂN PHẪU THUẬT CẮT U TỬY THƯƠNG THẬN

Phạm Quang Minh¹, Lưu Quang Thùy², Vũ Hoàng Phương¹

TÓM TẮT

U tủy thượng thận (Pheochromocytoma) là loại u gây tăng tiết catecholamine dẫn tới hậu quả bệnh nhân thường có tăng huyết áp kịch phát, hay gặp ở người trẻ và để lại nhiều hậu quả nghiêm trọng như suy tim hay tai biến mạch máu não. Gây mê để phẫu thuật cắt u tủy thượng thận là một gây mê khó, bác sĩ gây mê sẽ phải đối mặt với nhiều nguy cơ nghiêm trọng xảy ra trong và sau mổ. Vì vậy việc chuẩn bị tối ưu trước mổ, lựa chọn thuốc mê hợp lý, có chiến lược sử dụng thuốc hồi sức phù hợp là rất quan trọng để đảm bảo bệnh nhân trải qua cuộc mổ an toàn. Các phẫu thuật ở cơ quan khác nếu không phải cấp cứu nên được tiến hành sau khi người bệnh đã phẫu thuật cắt u tủy thượng thận.

Từ khóa: U tủy thượng thận, gây mê hồi sức, tăng huyết áp

SUMMARY

ANESTHESIA FOR THE PATIENT UNDERGOING EXCISION OF PHEOCHROMOCYTOMA

Pheochromocytoma is a type of tumor that causes increased catecholamine secretion, leading to patient often having paroxysmal hypertension. This disease is common in young people and leaving many serious consequences such as heart failure or cerebrovascular

accident. Anesthesia for excision of pheochromocytoma is one kind of difficult anesthesia, the anesthesiologist will face with many risks that happen both peri or postoperation. Therefore, optimal preoperative preparation, reasonable selection of anesthetics, and appropriate resuscitation strategies are very important to ensure that the patient undergoes a safe surgery. Non-emergency operations of other organs should be performed after the patient has already had an pheochromocytoma excised.

Keyword: Pheochromocytoma, Anesthesia, hypertension

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tủy thượng thận hay còn gọi là u của tế bào ưa crom, tế bào crom vừa là nơi sản xuất, tích trữ và cũng là nơi giải phóng catecholamin. U tủy thượng thận đặc trưng bởi tiết quá mức catecholamin gây ra cường giao cảm biểu hiện lâm sàng là tăng huyết áp và rối loạn nhịp tim [1]. U tủy thượng thận có thể ở thượng thận hoặc ngoài thượng thận, gây tiết epinephrin, norepinephrin, hiếm khi là dopamin. So với những khối u khác của tuyến thượng thận thì u tủy thượng thận đặt ra những thách thức lớn hơn cho bác sĩ gây mê. Ở người lớn, 80% các trường hợp u tủy thượng thận xuất hiện 1 bên tuyến thượng thận và thường tuân theo quy luật 10%: 10% các trường hợp không có tăng huyết áp, 10% các trường hợp có u cả 2 bên, 10% khối u ngoài thượng thận, 10% bệnh xuất hiện ở trẻ em, 10% khối u ác tính hóa, 10% bệnh có

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Quang Minh

Email: quangminhvietchuc@yahoo.com

Ngày nhận bài: 23.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 17.01.2022

Ngày duyệt bài: 24.01.2022

tính chất gia đình [2]. Qua bài này chúng tôi muốn làm rõ một số vấn đề về sinh lý bệnh của u tủy thượng thận qua đó đưa ra các khuyến cáo cho các bác sỹ gây mê cũng như phẫu thuật viên nhằm bảo đảm an toàn tối ưu khi phẫu thuật cho người bệnh u tủy thượng thận.

II. NỘI DUNG

2.1 Triệu chứng lâm sàng. Các dấu hiệu đầu tiên gợi ý đến u tủy thượng thận là: đổ mồ hôi nhiều, nhức đầu, tăng huyết áp, loạn nhịp tim. Phần lớn các trường hợp chẩn đoán dựa vào cơn tăng huyết áp kịch phát, tăng huyết áp không đáp ứng với thuốc hạ huyết áp thông thường. Cơn tăng huyết áp kịch phát thường xảy ra đột ngột, mỗi cơn kéo dài vài phút, đôi khi kéo dài hàng giờ hoặc lâu hơn. Trong cơn kịch phát bệnh nhân thường có biểu hiện đau đầu dữ dội, đánh trống ngực, ra nhiều mồ hôi, mặt tái, lo sợ. Cơn tăng huyết áp kịch phát cũng có thể xảy ra khi người bệnh thay đổi tư thế hoặc ép bụng, cúi gập người, hít vào sâu hay vận lụng [2].

Dấu hiệu huyết động rất thường gặp trên bệnh nhân u tủy thượng thận nhưng cũng phụ thuộc vào loại catecholamine được tiết ra. Nếu như norepinephrin được tiết nhiều hơn thì tác động lên receptor alpha sẽ trội hơn, lúc này bệnh nhân sẽ tăng cả huyết áp tâm thu, tâm trương và có nhịp tim chậm do phản xạ. Nếu epinephrin được tiết nhiều hơn thì tác động lên receptor beta sẽ nhiều hơn, bệnh nhân sẽ có biểu hiện nhịp tim nhanh, tăng huyết áp tâm thu, hạ huyết áp tâm trương.

Bệnh cơ tim là một biến chứng của u tủy thượng thận. Nguyên nhân do nhiều yếu tố bao gồm: sự tăng nồng độ catecholamines ở màng cơ tim làm dòng Ca^{2+} đi vào quá mức, các sản phẩm của catecholamin gây độc cơ tim, các gốc tự do gây độc cơ tim, co thắt mạch vành gây thiếu máu cơ tim. Siêu âm tim có thể thấy hình ảnh cơ tim giãn hoặc phì đại, hoặc tắc nghẽn đường tổng máu của thất trái. Điện tim có thể thấy ST chênh lên hoặc xuống, T dẹt hoặc đảo ngược, kéo dài QT, sóng P cao hoặc nhọn, trục lệch trái, loạn nhịp tim. Nếu như được phẫu thuật sớm trước khi có xơ hóa cơ tim thì bệnh cơ tim có thể phục hồi được.

Các triệu chứng khác có thể gặp là hạ huyết áp khi đứng, hội chứng Raynaud, rối loạn dung nạp glucose do catecholamin ức chế tiết insulin và tăng tạo glucose ở gan (sẽ hết khi cắt bỏ khối u).

2.2 Chẩn đoán. Bệnh nhân trẻ có cơn tăng huyết áp kịch phát, xảy ra đột ngột, tái đi tái lại nhiều lần. Trong cơn có biểu hiện đau đầu dữ

dội, vã mồ hôi, đánh trống ngực, đau bụng đau ngực [1,2].

Cận lâm sàng:

- Rối loạn dung nạp glucose
- Catecholamin máu > 2000 pcg/ ml
- Catecholamin niệu > 250 ug/ 24 giờ

Chẩn đoán xác định bằng chụp CT, MRI xác định khối u tủy thượng thận.

2.3 Vấn đề liên quan đến gây mê. Bệnh nhân có u tủy thượng thận cần phẫu thuật sớm để tránh các nguy cơ tai biến mạch máu não do tăng huyết áp kịch phát. Tất cả các phẫu thuật tại cơ quan khác nên trì hoãn sau khi đã phẫu thuật cắt bỏ u tủy thượng thận.

2.3.1 Trước mổ. Tất cả các trường hợp u tủy thượng thận đều được điều trị bằng thuốc chẹn alpha giao cảm trước khi phẫu thuật. Mục đích: làm giảm huyết áp, tăng thể tích nội mạch, ngăn ngừa cơn tăng huyết áp kịch phát, lấy lại sự nhạy cảm cho receptor adrenergic và giảm mất chức năng cơ tim. Nên bắt đầu điều trị từ 7-15 ngày trước phẫu thuật. Các loại thuốc thường được áp dụng:

- Thuốc ức chế receptor alpha chọn lọc: doxazosin, prazosin. Những thuốc này có thời gian tác dụng ngắn, ít gây giãn mạch. Liều prazosin 1,5 - 2,5 mg/6h/lần/24 giờ

- Thuốc ức chế alpha không chọn lọc: phenoxybenzamin. Thuốc này có thời gian tác dụng kéo dài, được khuyến cáo ngừng trước phẫu thuật 24 - 48 giờ để tránh tình trạng mạch máu không đáp ứng với catecholamin ngoại sinh sau khi lấy u. Liều khởi đầu 10mg/12giờ/ngày, tăng dần liều 10-20 mg cho những ngày tiếp theo đến khi kiểm soát tốt được huyết áp

Các tiêu chuẩn cần đạt được trước mổ (Theo Roizen – 1987)

1. Huyết áp không quá 160/90 mmHg trong 24 – 48h trước mổ
2. Không có hạ huyết áp tư thế đứng
3. Không có thay đổi khoảng ST-T trên điện tâm đồ
4. Không có nhiều hơn 1 ngoại tâm thu thất trong 5 phút

*Càng đạt được nhiều tiêu chuẩn trên thì tiên lượng càng tốt

Sau khi dùng ức chế receptor alpha mà có nhịp tim nhanh (> 120 lần/ph) hoặc loạn nhịp thì nên dùng ức chế beta. Thuốc ức chế beta chỉ được dùng khi thuốc ức chế alpha đã có tác dụng. Nếu sử dụng chẹn beta trước thì sẽ dẫn đến hậu quả tăng huyết áp ác tính, suy tim sung huyết vì những bệnh nhân u tủy thượng thận đang bị co mạch rất nhiều, nếu cộng thuốc ức

chế giãn mạch (do ức chế beta) thì lại càng co mạch. Có 1 ngoại lệ có thể dùng ức chế beta trước là khi bệnh nhân tiết epinephrin đơn thuần và có bệnh mạch vành [3].

2.3.2 Trong mổ. Cần chuẩn bị những thiết bị theo dõi cơ bản (nhiệt độ, SpO₂, điện tim...) và những thiết bị xâm nhập: huyết áp động mạch xâm lấn (cần làm trước khởi mê), catheter động mạch phổi nếu bệnh nhân có bệnh lý tim mạch tiềm tàng. Chuẩn bị đường truyền lớn, đường truyền trung ương để có thể truyền dịch số lượng lớn và thuốc vận mạch.

Những giai đoạn trong phẫu thuật có thể làm tăng catecholamin: đặt ống nội khí quản, rạch da, bóc lộ khối u, kẹp mạch máu. Những giai đoạn này có thể khởi phát cơn tăng huyết áp kịch phát. Để kiểm soát huyết áp trong mổ có thể lựa chọn các thuốc sau [4]:

- Nitroprusside là một thuốc kiểm soát huyết áp trong mổ được ưu tiên vì thuốc này gây giãn mạch trực tiếp, hiệu quả tốt, thời gian tác dụng ngắn.

- Phentolamin cũng có hiệu quả, tuy nhiên có thể gây ra nhịp tim nhanh.

- Nitroglycerin có hiệu quả tuy nhiên cần dùng liều cao và có thể gây nhịp tim nhanh.

- Trong trường hợp khối u tiết epinephrin thì labetarol được ưu tiên.

- Magie sulfat ức chế giải phóng catecholamin từ tủy thượng thận và đầu tận cùng các dây thần kinh ngoại biên, giảm độ nhạy cảm của thụ thể alpha với catecholamin. Đây là thuốc gây giãn mạch trực tiếp và đồng thời là thuốc chống loạn nhịp tim.

Bởi lẽ tất cả các thuốc điều trị tăng huyết áp đều không đạt được hiệu quả tối ưu khi phẫu thuật viên chạm vào khối u. Khi đó ta cần phối hợp nhiều loại thuốc với nhau.

Loạn nhịp tim trong mổ thường có nguồn gốc từ tâm thất và được điều trị bằng lidocain, ức chế beta hoặc amiodaron (sử dụng thuốc chẹn beta để điều trị nhịp nhanh trên thất)

Sau khi cắt bỏ khối u có thể gây tụt huyết áp nghiêm trọng do các yếu tố như: giảm đột ngột catecholamin huyết tương (T1/2 của catecholamin là 1 - 2 phút), giãn mạch do các thuốc chẹn alpha, mất dịch, mất máu trong mổ hoặc gây mê sâu. Để phòng ngừa hạ huyết áp thì đích áp lực mao mạch phổi bất 16 - 18 mmHg trước khi thắt tĩnh mạch của khối u, truyền ít nhất 1000 ml dịch trước khi kẹp tĩnh mạch u, giảm độ mê xuống. Cần nhắc sử dụng các thuốc co mạch và thuốc tăng sức co bóp cơ tim sau đó.

Lựa chọn thuốc gây mê:

- Cần tránh các thuốc ketamin, ephedrin,

succinylcholin vì chúng có tiềm năng giải phóng catecholamin

- Thiopental và propofol khá an toàn, nếu có giảm chức năng thất trái thì ưu tiên dùng etomidate

- Sevoflurane là thuốc duy trì mê lý tưởng. Halothane là thuốc có chống chỉ định tương đối vì nó làm cơ tim nhạy cảm hơn với catecholamin, dẫn đến loạn nhịp tim. Desflurane không nên sử dụng vì nó làm tăng phóng thích giao cảm ở nồng độ cao

- Giãn cơ được ưu tiên là vecuronium (norcuron)

2.3.3 Sau mổ: Sau phẫu thuật các theo dõi cần được tiến hành tiếp như sau:

- Theo dõi huyết áp: phần lớn bệnh nhân sẽ có huyết áp bình thường vì lượng catecholamin dự trữ ở thần kinh ngoại biên vẫn được giải phóng từ từ vào tuần hoàn, 5% bệnh nhân có tăng huyết áp vài ngày sau mổ, 25-30% bệnh nhân vẫn tăng huyết áp kéo dài nhưng triệu chứng không rầm rộ như trước phẫu thuật và không điển hình giống tăng catecholamin máu. Cần chẩn đoán phân biệt những trường hợp này với u tủy thượng thận còn sót, hẹp mạch máu thận, tăng huyết áp nguyên phát. Hạ huyết áp hay gặp sau mổ vì giảm catecholamin sau mổ. Có thể dùng thuốc co mạch hỗ trợ sau khi bù dịch [5].

- Kiểm soát đường huyết chặt chẽ

- Kiểm soát đau tốt sau mổ: việc này có thể làm giảm các biến chứng liên quan đến hô hấp, tim mạch, giảm nguy cơ huyết khối, giúp bệnh nhân phục hồi sớm sau mổ. Gây tê ngoài màng cứng là một lựa chọn tốt để giảm đau trong và sau mổ, Opioid và NSAIDs có thể là những lựa chọn thay thế. Tuy opioid có thể gây ức chế hô hấp khoảng 0,33-0,7%, nó vẫn được coi là nhóm thuốc giảm đau an toàn. NSAIDs có thể giúp giảm lượng opioid tiêu thụ, tuy nhiên cần lưu ý khi sử dụng trên nhóm bệnh nhân có đau dạ dày và có rối loạn chức năng tiểu cầu.

III. KẾT LUẬN

Để đảm bảo an toàn khi gây mê cho bệnh nhân u tủy thượng thận, Bác sỹ gây mê cần chuẩn bị tốt trước mổ, đạt được tối đa các tiêu chí theo tiêu chuẩn Roizen. Ưu tiên dùng thuốc mê tĩnh mạch propofol để khởi mê, ưu tiên dùng thuốc giãn cơ norcuron, duy trì mê bằng sevofluran. Chuẩn bị tối ưu các thuốc cũng như các phương tiện theo dõi và hồi sức huyết động. Hiểu được sự thay đổi huyết động ở các thì phẫu thuật, các giai đoạn phẫu thuật để tránh tối đa các biến chứng nghiêm trọng có thể xảy ra. Sau

mổ vẫn cần theo dõi sát mạch, huyết áp, kiểm soát đường huyết chặt chẽ và giảm đau sau mổ đầy đủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ngô Quý Châu (2012)**, Bệnh học nội khoa tập 2, Trường Đại Học Y Hà Nội, tr 347- 389
2. **Nguyễn Văn Chùng, (2013)**, Gây mê hồi sức

- giảm yếu, Nhà xuất bản y học, tr 244-247
3. **Rudin Domi, (2015)**, Anesthetic Considerations on Adrenal Gland Surgery, J Clin Med Res. 7(1):1-7.
 4. **John E. Hall and Arthur C. Guyton. (2006)**, Adrenocortical Hormones, In: Guyton and Hall Textbook of medical physiology, Saunders, pp 944-960
 5. **C. Prys Roberts. (2000)**, Pheochromocytoma - recent progress in its management. British Journal of Anaesthesia. 85 (1): 44 – 57.

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN NGS KHẢO SÁT CÁC ĐA HÌNH NUCLEOTIDE TRÊN GEN F9

Vũ Thị Bích Hương, Trần Tuấn Anh, Nguyễn Thanh Ngọc Bình, Nguyễn Thị Mai, Bạch Quốc Khánh, Dương Quốc Chính(*)

TÓM TẮT

Hemophilia B là bệnh lý rối loạn chảy máu có tính chất di truyền. Chẩn đoán người mang gen có vai trò quan trọng trong kiểm soát nguồn gen bệnh, hạn chế tỷ lệ mắc bệnh mới. **Mục tiêu:** (1) Khảo sát để xác định các đa hình nucleotide có tỷ lệ dị hợp tử cao làm cơ sở để chẩn đoán người mang gen bằng phương pháp phân tích liên kết. (2) Bước đầu đánh giá hiệu quả của bộ đa hình trong chẩn đoán người mang gen hemophilia B bằng phương pháp phân tích liên kết. **Mẫu nghiên cứu:** Máu ngoại vi từ 100 người phụ nữ khỏe mạnh đang tham gia hiến máu tại Viện Huyết học - Truyền máu TW (phục vụ mục tiêu khảo sát đa hình nucleotide); 20-30 người phụ nữ trong các gia đình bệnh nhân hemophilia B (phục vụ mục tiêu đánh giá hiệu quả bộ chỉ thị đa hình). **Phương pháp:** Giải trình tự gen F9 (35kb) của 100 người phụ nữ khỏe mạnh. Phân tích dữ liệu giải trình tự, lựa chọn các đa hình có tỷ lệ dị hợp tử cao. Phân tích mối liên kết giữa các đa hình. Thiết lập bộ chỉ thị đa hình có giá trị trong chẩn đoán. Đánh giá hiệu quả bộ đa hình bằng cách khảo sát tỷ lệ dị hợp tử của bộ đa hình trên 23 người mang gen bệnh. **Kết quả:** (1) Chúng tôi đã khảo sát các đa hình nucleotide trên toàn bộ gen F9 và thiết lập được bộ chỉ thị đa hình có giá trị thông tin gồm 5 SNP: rs378815, rs3817939, rs4149670, c.89-1859 C>G, rs392959 với tỷ lệ dị hợp tử lần lượt là 41%, 43%, 29%, 48%, 47%. (2) Hiệu quả chẩn đoán của 5 SNP đạt 100% khi đánh giá trên 23 mẫu người mang gen.

SUMMARY

APPLICATION OF NEXT-GENERATION SEQUENCING TO INVESTIGATE F9 POLYMORPHISM

Hemophilia B is a bleeding disorder which inherited through generation. Genetic screening for carriers

plays important role in disease control and reducing patient number. In which, linkage analysis using genetic polymorphism linked to F9 gene is a predominant diagnosis in developing countries. **Aim of study:** (1) Design panel of markers for linkage analysis of carriers for hemophilia B in Vietnam and (2) Preliminary evaluate the efficacy of marker panel for linkage analysis for hemophilia B carriers. Donors and samples: Peripheral blood sample of 100 healthy blood donors at the National Institute of Hematology and Blood Transfusion, for polymorphism analysis, of 20-30 females related to hemophilia B patients, for marker panel evaluation. **Methods:** Sequence analysis of F9 gene (35kb) for 100 healthy females using next-generation sequencing. Data analysis using bioinformatic software to select most informative markers for linkage analysis. Next, correlation among informative markers is analyzed to create diagnostic panel for hemophilia B. At last, the designed panel is applied with 23 female carriers for efficiency evaluation. **Results:** (1) We successfully analyzed polymorphism links to F9 gene and created a panel of 5 SNP, including rs378815, rs3817939, rs4149670, c.89-1859 C>G and rs392959 with highly heterozygous frequency. (2) Further analyses for 23 female carriers related to hemophilia B patients demonstrated the efficacy of the panel with 100% of successful cases.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phân tích liên kết (linkage analysis) là phương pháp chẩn đoán người mang gen hemophilia B đã được sử dụng từ rất lâu trên thế giới. Với kỹ thuật thực hiện đơn giản, chi phí thấp phân tích liên kết hiện được sử dụng phổ biến [1] [2].

Nguyên lý của phương pháp là sử dụng đa hình nucleotide nằm trên/cạnh gen F9 như các "chỉ điểm" để lần theo dấu vết gen bệnh. Để áp dụng phương pháp này, ngoài việc đáp ứng các yêu cầu về mẫu bệnh phẩm, trong gia đình người bệnh cần xác định được người mang gen bệnh và dị hợp tử với ít nhất một đa hình trên gen F9. Việc tìm ra được đa hình dị hợp tử ở

(*)Viện Huyết học – Truyền máu TW

Chịu trách nhiệm chính: Dương Quốc Chính

Email: chinh.nihbtsmp@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 17.01.2022

Ngày duyệt bài: 25.01.2022