

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN THÀNH TUẤN

**NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ
TIÊM BOTULINUM TOXIN QUA NỘI SOI
TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN PHÁT ÂM CƠ THẮT**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH - Năm 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN THÀNH TUẤN

**NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ
TIÊM BOTULINUM TOXIN QUA NỘI SOI
TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN PHÁT ÂM CO THẮT**

CHUYÊN NGÀNH: TAI MŨI HỌNG

MÃ SỐ: 62720155

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- 1. PGS.TS. TRẦN PHAN CHUNG THỦY**
- 2. PGS.TS. NGUYỄN THỊ NGỌC DUNG**

TP. HỒ CHÍ MINH – Năm 2021

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào khác.

Tác giả luận án

Nguyễn Thành Tuấn

MỤC LỤC

	Trang
Lời cam đoan	i
Mục lục	ii
Danh mục các chữ viết tắt và đối chiếu thuật ngữ Anh - Việt	vi
Danh mục các bảng	vii
Danh mục các biểu đồ - sơ đồ	ix
Danh mục các hình	ix
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Tổng quan về rối loạn phát âm cơ thắt	4
1.1.1. Khái niệm về rối loạn giọng	4
1.1.2. Khái niệm về rối loạn phát âm cơ thắt.....	5
1.1.3. Lịch sử và các nghiên cứu ban đầu về RLPACT.....	5
1.1.4. Nguyên nhân.....	6
1.1.5. Sinh lý bệnh.....	6
1.1.6. Phân loại	11
1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trong chẩn đoán bệnh lý rối loạn phát âm cơ thắt	11
1.2.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh lý rối loạn phát âm cơ thắt	11
1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh lý rối loạn phát âm cơ thắt	12
1.2.3. Chẩn đoán.....	17
1.3. Ứng dụng phương pháp tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị rối loạn phát âm cơ thắt	19
1.3.1. Tổng quan về các phương pháp điều trị rối loạn phát âm cơ thắt.....	19
1.3.2. Botulinum toxin và ứng dụng trong điều trị RLPACT.....	23

1.3.3. Phương pháp tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị rối loạn phát âm cơ thắt	26
1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước về kết quả và tính an toàn của botulinum toxin trong điều trị rối loạn phát âm cơ thắt	33
1.4.1. Các nghiên cứu trong nước.....	33
1.4.2. Các nghiên cứu nước ngoài	34
1.5. Giới thiệu một số đặc điểm về cơ sở nghiên cứu – Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh ...	39
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	41
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	41
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu	41
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	42
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	42
2.4. Cỡ mẫu	43
2.5. Biến số nghiên cứu	44
2.5.1. Biến số mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân RLPACT .	44
2.5.2. Biến số đánh giá hiệu quả của phương pháp tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị RLPACT.....	47
2.5.3. Biến số đánh giá tính an toàn của BTX trong điều trị RLPACT	49
2.6. Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	49
2.7. Quy trình nghiên cứu.....	50
2.7.1. Trang thiết bị nghiên cứu	50
2.7.2. Thuốc nghiên cứu.....	52
2.7.3. Phương pháp tiến hành nghiên cứu	53
2.7.4. Theo dõi đánh giá sau tiêm.....	63
2.7.5. Phương pháp đánh giá mức độ rối loạn phát âm và hiệu quả điều trị	64

2.8. Sai số và cách không chế sai số	71
2.9. Phương pháp xử lý và phân tích dữ liệu	72
2.10. Đạo đức trong nghiên cứu	72
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ	74
3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân RLPACT	74
3.1.1. Đặc điểm dân số học	74
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	77
3.2. Hiệu quả của phương pháp tiêm BTX qua nội soi trong điều trị RLPACT	83
3.2.1. Đặc điểm chung về điều trị của mẫu nghiên cứu	83
3.2.2. Liều điều trị BTX-A.....	85
3.2.3. Kết quả sau tiêm BTX-A sau 1 tháng.....	86
3.2.4. Kết quả sau tiêm BTX-A sau 2 tháng.....	89
3.2.5. Kết quả sau tiêm BTX-A sau 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo).....	94
3.2.6. Thời gian hiệu quả của điều trị BTX-A.....	97
3.2.7. Hiệu quả chung của điều trị BTX-A.....	98
3.3. Tính an toàn của BTX trong điều trị RLPACT	99
3.3.1. Tỷ lệ tác dụng phụ, tai biến sau tiêm BTX-A.....	99
3.3.2. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ sau tiêm BTX-A	100
3.3.3. Thời gian và mức độ các tác dụng phụ sau tiêm BTX-A.....	100
3.3.4. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ theo liều tiêm BTX-A	102
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	106
4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu.....	106
4.1.1. Đặc điểm dân số học	106
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	109
4.2. Hiệu quả của phương pháp tiêm BTX qua nội soi trong điều trị RLPACT	119

4.2.1. Đặc điểm chung về điều trị của mẫu nghiên cứu	119
4.2.2. Hiệu quả của điều trị BTX-A theo thang điểm các tiêu chí đánh giá.....	124
4.2.3. Thời gian hiệu quả của điều trị BTX-A.....	127
4.2.4. Hiệu quả tổng hợp của điều trị BTX-A.....	128
4.3. Tính an toàn của BTX trong điều trị RLPACT Error! Bookmark not defined.	
4.4. Hạn chế của nghiên cứu.....	138
KẾT LUẬN.....	139
KIẾN NGHỊ	139
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	
Phụ lục 1: Bảng chỉ số khuyết tật giọng nói (VHI)	
Phụ lục 2: Giấy phép lưu hành sản phẩm Dysport®	
Phụ lục 3: Phiếu theo dõi hiệu quả điều trị của bệnh nhân	
Phụ lục 4: Bảng tự đánh giá về mức độ hài lòng với kết quả giọng nói sau tiêm botulinum toxin	
Phụ lục 5: Bệnh án nghiên cứu	

**DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT
VÀ ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH - VIỆT**

Chữ viết tắt	Diễn giải
BN	Bệnh nhân
MNG	Màng nhĩ giáp
NS	Nội soi
RLG	Rối loạn giọng
RLPACT	Rối loạn phát âm cơ thắt

Chữ viết tắt	Tiếng Anh	Nghĩa tiếng Việt
ASHA	American Speech Language Hearing Association	Hiệp hội thính học âm ngữ Hoa Kỳ
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BTX	Botulinum toxin	Độc tố của vi khuẩn Clostridium botulinum
BTX-A	Botulinum toxin type A	Độc tố nhóm A của vi khuẩn Clostridium botulinum
CT scan	Computerized tomography scan	Chụp cắt lớp vi tính
dB	Decibel	Đơn vị đo cường độ âm thanh
EMG	Electromyography	Máy điện cơ
FDA	Food and Drug Administration	Cục quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ
HNR	Harmonics-to-noise ratio	Tỉ số âm thanh so với tiếng ồn
Hz	Hertz	Đơn vị đo tần số
VHI	Voice Handicap Index	Chỉ số khuyết tật giọng nói

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1. Một số chẩn đoán phân biệt của RLPACT.....	19
Bảng 1.2. Các chế phẩm BTX trên thị trường [38].....	29
Bảng 2.1. Bảng câu hỏi tầm soát RLPACT.....	55
Bảng 2.2. Bảng thử nghiệm phát âm chẩn đoán RLPACT.....	55
Bảng 2.3. Bảng đánh giá nội soi thanh quản chẩn đoán RLPACT.....	57
Bảng 2.4. Quy trình kỹ thuật tiêm botulinum toxin A.....	60
Bảng 3.1. Giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước tiêm BTX-A	81
Bảng 3.2. Giá trị trung bình các chỉ số con co thắt trên nội soi trước tiêm BTX-A	82
Bảng 3.3. Đặc điểm chung về điều trị của mẫu nghiên cứu.....	84
Bảng 3.4. Liều điều trị RLPACT thể khép.....	85
Bảng 3.5. Mức độ RLPACT theo VHI trước và sau tiêm BTX-A 1 tháng.....	86
Bảng 3.6. Mức độ RLPACT theo phân tích âm trước và sau tiêm BTX-A 1 tháng.....	87
Bảng 3.7. Mức độ con co thắt đánh giá qua nội soi sau tiêm BTX-A 1 tháng.....	88
Bảng 3.8. Mức độ RLPACT theo VHI trước và sau tiêm BTX-A 2 tháng.....	89
Bảng 3.9. Mức độ hài lòng sau tiêm BTX-A 1 tháng và 2 tháng.....	89
Bảng 3.10. Mức độ RLPACT theo phân tích âm trước và sau tiêm BTX-A 2 tháng	90
Bảng 3.11. Mức độ con co thắt đánh giá qua nội soi sau tiêm BTX-A 2 tháng.....	91
Bảng 3.12. Mức độ RLPACT theo VHI trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo).....	94
Bảng 3.13. Mức độ RLPACT theo phân tích âm trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo).....	95
Bảng 3.14. Mức độ con co thắt đánh giá qua nội soi trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo).....	95

Bảng 3.15. Thời gian hiệu quả của điều trị BTX-A	97
Bảng 3.16. Thời gian và mức độ các tác dụng phụ	100
Bảng 3.17. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ theo liều tiêm lần đầu	103
Bảng 3.18. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ theo liều tiêm những lần sau	104
Bảng 4.1. Đặc điểm dân số học và lâm sàng trước điều trị trong các nghiên cứu về tiêm BTX-A điều trị RLPACT	119
Bảng 4.2. Tỷ lệ hiệu quả với điều trị botulinum toxin trong các nghiên cứu.....	131
Bảng 4.3. Tỷ lệ tác dụng phụ trong các nghiên cứu	134

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ - SƠ ĐỒ

BIỂU ĐỒ	Trang
Biểu đồ 3.1. Phân bố theo tuổi.....	74
Biểu đồ 3.2. Phân bố theo giới.....	75
Biểu đồ 3.3. Phân bố theo BMI.....	75
Biểu đồ 3.4. Tiền sử gia đình.....	76
Biểu đồ 3.5. Tiền căn sử dụng giọng nói.....	76
Biểu đồ 3.6. Ảnh hưởng xã hội của RLPACT.....	77
Biểu đồ 3.7. Tính chất RLPACT	78
Biểu đồ 3.8. Triệu chứng chính.....	78
Biểu đồ 3.9. Yếu tố làm tăng triệu chứng.....	79
Biểu đồ 3.10. Yếu tố làm giảm triệu chứng	79
Biểu đồ 3.11. Thời gian từ khi xuất hiện rối loạn phát âm đến khi được chẩn đoán .	80
Biểu đồ 3.12. Mức độ rối loạn phát âm.....	81
Biểu đồ 3.13. Mức độ rối loạn phát âm theo phân tích âm trước tiêm BTX-A	82
Biểu đồ 3.14. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi trước tiêm BTX-A.....	83
Biểu đồ 3.15. Mức độ hài lòng của bệnh nhân sau tiêm BTX-A 1 tháng.....	86
Biểu đồ 3.16. Tổng hợp đánh giá kết quả điều trị.....	88
Biểu đồ 3.17. Tổng hợp đánh giá kết quả điều trị sau 2 tháng	93
Biểu đồ 3.18. Tình trạng RLPACT của bệnh nhân cuối đợt điều trị.....	96
Biểu đồ 3.19. Tổng hợp đánh giá kết quả điều trị BTX-A	98
Biểu đồ 3.20. Hiệu quả điều trị phân tích theo liều tiêm.....	98
Biểu đồ 3.21. Tác dụng phụ trong mẫu nghiên cứu	99
Biểu đồ 3.22. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ	100
 SƠ ĐỒ	
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thu thập số liệu	50
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ chẩn đoán RLPACT thể khép.....	55

DANH MỤC CÁC HÌNH

	Trang
Hình 1.1. Hệ thống thần kinh diễn đạt cảm xúc và ngôn ngữ ở người.....	8
Hình 1.2. Gen <i>THAP 1</i> trong bộ gen người	10
Hình 1.3. Hình ảnh phân tích âm	13
Hình 1.4. Hình ảnh soi hoạt nghiệm trên bệnh nhân RLPACT.....	15
Hình 1.5. Hình ảnh điện cơ thanh quản của cơ giáp phễu đối chiếu trên sóng âm	17
Hình 1.6. Cấu trúc của botulinum toxin A	24
Hình 1.7. Cơ chế tác động của botulinum toxin trên SNARE.	25
Hình 1.8. Giải phẫu học chức năng cơ giáp phễu và cơ nhẫn phễu sau.....	27
Hình 2.1. Địa điểm nghiên cứu trên bản đồ hành chính Thành phố Hồ Chí Minh.....	43
Hình 2.2. Hệ thống nội soi thanh quản ống mềm kết hợp chức năng soi hoạt nghiệm của hãng Karl Storz	51
Hình 2.3. Phòng cách âm, thiết bị ghi âm và phân tích âm tại khoa Thính học, Bệnh viện Tai Mũi Họng TP. HCM	52
Hình 2.4. Hình Máy điện cơ thanh quản (EMG).....	52
Hình 2.5. Kim tiêm chuyên dụng cho botulinum toxin có kết nối với EMG.....	52
Hình 2.6. Thuốc Dysport® (Botulinum toxin A).....	53
Hình 2.7. Quy trình kỹ thuật tiêm BTX-A điều trị RLPACT thể khép.....	63
Hình 2.8. Nội soi thanh quản ống mềm kết hợp soi hoạt nghiệm.....	66
Hình 2.9. Đo các tiêu chí đánh giá cấu hình thanh quản bằng phần mềm	67
Hình 2.10. Hình ảnh nội soi thanh quản	68
Hình 2.11. Hình ghi âm và kết quả phân tích âm bệnh nhân RLPACT	70
Hình 3.1. Kết quả phân tích âm bệnh nhân RLPACT tiêm botulinum toxin	91
Hình 3.2. Hình soi hoạt nghiệm thanh quản bệnh nhân RLPACT	92

MỞ ĐẦU

Rối loạn phát âm co thắt (RLPACT) - Spasmodic dysphonia là một bệnh lý đặc trưng bởi những cơn co thắt không chủ ý hoặc các rối loạn tư thế của cơ nội tại thanh quản, gây ra giọng nói bất thường. Đây là một bệnh hiếm gặp, tỉ suất mắc bệnh ước tính khoảng 1/100.000 dân, nữ giới thường mắc bệnh hơn nam giới. Bệnh không nguy hiểm đến tính mạng nhưng lại là thủ phạm làm suy giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, khiến họ gặp nhiều khó khăn, hạn chế trong giao tiếp hàng ngày cũng như trong công việc, có thể dẫn đến mất việc làm, rối loạn lo âu, trầm cảm [41]. Có 2 loại RLPACT: rối loạn thể khép và rối loạn thể mở; trong đó, rối loạn thể khép phổ biến hơn, một số nghiên cứu cho thấy thể khép chiếm đến 98% bệnh nhân RLPACT [94], [99]. Trong nghiên cứu bước đầu còn giới hạn về thời gian và cỡ mẫu nên chúng tôi ưu tiên tập trung vào nghiên cứu RLPACT thể khép.

Cho đến nay, nền tảng của chẩn đoán RLPACT là hỏi bệnh sử và khám lâm sàng với các câu hỏi kiểm tra thích hợp, kết hợp với phân tích âm và hình ảnh nội soi thanh quản [109]. Các nghiên cứu gần đây cũng đề cập đến vấn đề thường bỏ sót chẩn đoán của các bác sĩ lâm sàng hoặc chẩn đoán nhầm với các bệnh lý rối loạn giọng do nguyên nhân khác. Chính những khó khăn trong chẩn đoán làm tỉ suất phát hiện bệnh thấp, cũng như thời gian phát hiện bệnh trễ [34].

Trước đây, RLPACT thường được điều trị bằng thuốc uống, luyện giọng hoặc phẫu thuật chỉnh hình thanh quản nhưng không hiệu quả. Năm 1984, Blitzer và cộng sự lần đầu tiên áp dụng kỹ thuật tiêm botulinum toxin A (BTX-A) vào cơ nội tại thanh quản trong điều trị RLPACT [26]. Kỹ thuật này đã được nghiên cứu ở nhiều nước với nhiều loại hình nghiên cứu như nghiên cứu quan sát, can thiệp và cả nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên. Kết quả của các nghiên cứu đều cho thấy BTX-A có hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt [25], [39]. Năm 2009 và 2018, Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ đưa ra các khuyến cáo sử dụng BTX-A ưu tiên trong điều trị rối loạn phát âm co thắt và hiện nay được xem là phương pháp điều trị chính trong các hướng dẫn của Mỹ cũng như của châu Âu [12], [91], [96].

Tuy nhiên, vẫn có một tỉ lệ bệnh nhân không đáp ứng cũng như một tỉ lệ bệnh nhân dễ bị tác dụng phụ với điều trị BTX-A. Lý do vì sao có sự không đáp ứng cũng như tác dụng phụ được các tác giả cho rằng do sự không thống nhất về liều điều trị cũng như những phương pháp tiếp cận cơ nội tại thanh quản khác nhau [109],[116].

Tại Việt Nam từ năm 2014, bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và một vài bệnh viện đã bước đầu ứng dụng BTX điều trị những bệnh nhân RLPACT thể khép [8]. Kỹ thuật thường được thực hiện bởi cả hai chuyên khoa Tai mũi họng và Nội thần kinh. Phương pháp tiêm BTX vào cơ thanh quản đang sử dụng là tiêm dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần hiện nay vẫn còn những hạn chế như không xác định chính xác vị trí tiêm, không xác định được hình ảnh tình trạng co thắt thật sự của cơ nội tại thanh quản tại thời điểm điều trị, không ước lượng được liều tiêm vào cơ nội tại thanh quản. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu phương pháp tiêm qua nội soi thanh quản ống mềm đã giúp khắc phục được những hạn chế của phương pháp tiêm đơn thuần trước đây, giúp việc điều trị trở nên an toàn và hiệu quả hơn, tránh làm tổn thương các cấu trúc giải phẫu quan trọng của thanh quản, hạn chế tác dụng phụ và tai biến sau tiêm [35].

Nội soi thanh quản ống mềm không chỉ là công cụ chẩn đoán RLPACT mà còn giúp ích trong việc điều trị như là một phương tiện giúp xác định chính xác vị trí tiêm và liều thuốc tiêm vào cơ nội tại thanh quản. Nội soi thanh quản ống mềm ưu thế hơn là nội soi ống cứng vì thanh quản được đặt trong một tư thế tự nhiên hơn trong suốt quá trình soi và tiêm BTX [35], [60]. Các kỹ thuật can thiệp trên thanh quản qua nội soi ống mềm là ưu thế của chuyên khoa Tai mũi họng, như các kỹ thuật nội soi bơm dây thanh (mỡ/Teflon...) thường được thực hiện thuần thực bởi các bác sĩ Tai mũi họng. Hơn thế nữa, một vấn đề thực tế là bệnh nhân RLPACT thường đến khám với chuyên khoa Tai mũi họng nên việc triển khai ứng dụng phương pháp này cho các bác sĩ Tai mũi họng là rất phù hợp và cần thiết nhằm nâng cao hiệu quả điều trị, sự thuận tiện, rút ngắn thời gian chờ khám, xét nghiệm chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân RLPACT.

Vì những lí do trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài ***“Nghiên cứu đánh giá hiệu quả tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị rối loạn phát âm co thắt”*** với mục tiêu nghiên cứu như sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn phát âm co thắt tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020.
2. Đánh giá hiệu quả của phương pháp tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020.
3. Đánh giá tính an toàn của botulinum toxin trong điều trị bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về rối loạn phát âm cơ thắt

1.1.1. Khái niệm về rối loạn giọng

Theo hiệp hội thính học âm ngữ Hoa Kỳ (American Speech-Language-Hearing Association – ASHA) [19], rối loạn giọng (RLG) là sự suy giảm về khả năng phát âm với 3 đặc trưng cụ thể như sau:

- Sự suy giảm hoặc biến dạng âm thanh tiếng nói (bao gồm các dạng như: thiếu âm, thừa âm, thể âm, biến âm...)
- Sự mất lưu loát, bất thường về độ trôi chảy, nhịp điệu, sự lặp đi lặp lại các âm thanh (biểu hiện ở tốc độ nói, nhịp điệu, sự lặp đi lặp lại của âm, từ, ngữ...)
- Sự bất thường ở cao độ, âm sắc, cường độ, trường độ, sự cộng hưởng âm thanh (thường so với cùng độ tuổi và giới tính).

Cũng theo ASHA, rối loạn giọng được chia thành 2 nhóm chính [19]:

1. Rối loạn giọng thực thể (Organic voice disorders) do những thay đổi hay bất thường trong cơ chế hô hấp, cấu trúc thanh quản hoặc những bộ phận phát âm khác. Trong RLG thực thể, chia thành 2 nhóm nhỏ:

+ RLG cấu trúc (Structural voice disorders): do bất thường cấu trúc gây ra sự thay đổi vật lý trong cơ chế giọng nói (ví dụ: sự thay đổi trong các mô dây thanh như phù dây thanh hoặc hạt dây thanh; thay đổi cấu trúc của thanh quản do lão hóa).

+ Rối loạn giọng căn nguyên thần kinh (Neurogenic voice disorders): Nguyên nhân do những bất thường về đường dẫn truyền từ hệ thần kinh trung ương, ngoại biên đến các cơ thanh quản ảnh hưởng đến hoạt động của cơ chế phát âm. Trong nhóm này có 3 bệnh chính: run giọng nói (vocal tremor), rối loạn phát âm cơ thắt (spasmodic dysphonia) và liệt dây thanh.

2. Rối loạn giọng chức năng (Functional voice disorders): do nguyên nhân tâm lý hoặc do sử dụng giọng nói không đúng hoặc không hiệu quả trong khi cấu trúc thanh quản và các cơ quan phát âm bình thường. Ví dụ, nhược giọng, RLG căng cơ (Muscle tension dysphonia), RLG do căn nguyên tâm lý (Psychogenic dysphonia).

1.1.2. Khái niệm về rối loạn phát âm co thắt

Rối loạn phát âm co thắt (RLPACT) - Spasmodic Dysphonia là một loại RLG do nguyên nhân thần kinh, thuộc nhóm RLG thực thể. Đây là một rối loạn trương lực cơ khu trú ở thanh quản, đặc trưng bởi những co thắt không chủ ý trong giai đoạn dây thanh hoạt động [25]. Các dây thanh hoàn toàn bình thường khi nghỉ, nhưng với một chuyển động đặc thù trong cơ chế phát âm, các cơ hoạt động bất thường, tạo nên những cơn co thắt, hậu quả làm ngắt quãng giọng trong khi nói. RLPACT - Spasmodic dysphonia là một bệnh lý đặc trưng bởi những cơn co thắt không chủ ý hoặc các rối loạn tư thế của cơ nội tại thanh quản, gây ra giọng nói bất thường. Đây là một bệnh hiếm gặp, tỉ suất mắc bệnh ước tính khoảng 1/100.000 dân [94]. Nữ giới thường mắc bệnh hơn nam giới, với tỉ lệ nữ so với nam là 4:1 đến 7:1 [94].

1.1.3. Lịch sử và các nghiên cứu ban đầu về RLPACT

Tác giả Traube lần đầu tiên dùng thuật ngữ spastic dysphonia để mô tả những bệnh nhân bị rối loạn phát âm do nguyên nhân thần kinh vào năm 1871 [94]. Trước đây, do chưa thống nhất về tên gọi nên các tác giả đã sử dụng nhiều thuật ngữ để đặt tên cho rối loạn này như loạn trương lực thanh quản (laryngeal dystonia), rối loạn phát âm co cứng (spastic dysphonia), co thắt thanh quản khi phát âm (phonic laryngeal spasm), co thắt điều phối cơ thanh quản (coordinated laryngeal spasm)...; để mô tả cho cùng một loại bệnh lý lâm sàng [25]. Nhưng ngày nay thuật ngữ rối loạn phát âm co thắt (spasmodic dysphonia) được chấp nhận rộng rãi hơn. Do ít có liên quan đến vấn đề tâm lý, thuật ngữ spasmodic dysphonia lần đầu tiên được sử dụng bởi hai tác giả Dedo và Behlau nhằm cho thấy biểu hiện rõ ràng về nguyên nhân thực thể thần kinh [94]. Dedo cũng là người đầu tiên đề xuất phương pháp cắt thần kinh thanh quản quặt ngược để điều trị rối loạn phát âm co thắt vào năm 1976. Các nhà nghiên cứu khác đã cải tiến phương pháp kỹ thuật hủy dây thần kinh thanh quản quặt ngược. Tuy nhiên, việc sử dụng các kỹ thuật này dần dần bị từ chối vì tỉ lệ tái phát muộn cao và tình trạng khuyết tật giọng nói vĩnh viễn đã xảy ra.

Năm 1980, Isshiki và cộng sự đã giới thiệu một phẫu thuật định khung thanh quản (chỉnh hình thanh quản) cho bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt thể khép thanh

môn. Kỹ thuật này cho phép điều chỉnh vị trí và trương lực cơ thanh quản. Phương pháp phẫu thuật này chỉ dừng ở mức thử nghiệm và kết quả vẫn còn bàn cãi [53].

Năm 1985, Blitzer và các cộng sự đã sử dụng những xét nghiệm lâm sàng và điện cơ thanh quản để chứng minh rằng hầu hết các trường hợp rối loạn phát âm cơ thắt là biểu hiện của rối loạn trương lực cơ khu trú [26].

Trong những năm đầu thập niên 70, botulinum toxin đã được bác sĩ Alan Scott sử dụng đầu tiên để điều trị tật lác mắt ở khỉ. Sau đó ông đã nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên người và trong vòng vài năm botulinum toxin đã được ứng dụng rộng rãi cho việc điều trị trong nhiều chuyên ngành như nhãn khoa, thần kinh, thẩm mỹ, tiết niệu và tai mũi họng [2],[5],[15],[70].

Blitzer và cộng sự lần đầu tiên áp dụng kỹ thuật tiêm botulinum toxin trong điều trị RLPACT vào năm 1984. Thủ thuật này đã trở thành phương pháp điều trị được lựa chọn ưu tiên cho bệnh lý RLPACT. Ưu điểm của kỹ thuật này bao gồm tỉ lệ thành công cao trong việc phục hồi hoặc cải thiện giọng nói. Hạn chế của phương pháp tiêm botulinum toxin là chỉ điều trị bệnh trong một thời gian hạn định và bệnh nhân cần phải tiêm lặp lại nhiều lần [24].

1.1.4. Nguyên nhân

Phần lớn nguyên nhân các chứng rối loạn trương lực cơ là vô căn hoặc nguyên nhân tự phát. Những bệnh nhân này có tiền sử chu sinh và phát triển bình thường; Không có tiền sử chấn thương đầu hoặc bệnh lý thần kinh; Không tiếp xúc với thuốc gây ra chứng rối loạn trương lực cơ mắc phải (như phenothiazines); Việc kiểm tra trí tuệ, hệ tháp và ngoại tháp, tiểu não và cảm giác bình thường. Các yếu tố về hành vi và môi trường được đề cập nhiều nhất xung quanh sự khởi phát của chứng rối loạn này là căng thẳng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, và thai kỳ. Những nguy cơ này cũng bao gồm rối loạn thần kinh, phơi nhiễm thuốc và bệnh parkinson [33].

1.1.5. Sinh lý bệnh

Rối loạn phát âm cơ thắt là một dạng loạn trương lực cơ khu trú, đứng hạng thứ 3 sau loạn trương lực cơ cổ và cơ thắt mi mắt [58]. Cho đến nay, cơ sở sinh lý bệnh trong loạn trương lực cơ vẫn chưa được biết một cách rõ ràng. Các nghiên cứu

về điện cơ kim và dẫn truyền thần kinh cho thấy các sợi thần kinh vận động ngoại biên và chức năng bó vỏ gai đường kính lớn đều bình thường. Nghiên cứu điện cơ đa kênh cho thấy có sự kết hợp giữa các hoạt động điện cơ với sự đồng cơ cơ đối vận trên lâm sàng. Bất thường điện cơ đa kênh là cơ sở cho việc điều trị botulinum toxin trong loạn trương lực cơ [111].

Một số vấn đề chung về sinh lý bệnh của loạn trương lực cơ đã được biết từ nghiên cứu của tác giả Breakefield [28]. Thứ nhất, liên quan với loạn trương lực cơ mắc phải, người ta đã xác định rõ ràng rằng có nhiều vùng não bị bệnh có thể gây ra loạn trương lực cơ như hạch nền, đồi thị, thân não, thùy đỉnh và tiểu não. Thứ hai, do thiếu sự thoái hóa thần kinh rõ ràng ở những bệnh nhân loạn trương lực cơ được gọi là nguyên phát, chúng được xếp vào loại rối loạn thần kinh chức năng do bắt nguồn từ những bất thường vi kết nối thần kinh, khả năng điều biến và khả năng thích ứng của synapse. Điều này cũng có thể xảy ra trong một số trường hợp loạn trương lực cơ mắc phải (ví dụ như loạn trương lực cơ triệu chứng xảy ra sau một thời gian dài bị chấn thương não) gợi ý những thay đổi chức năng thứ phát. Và thứ ba, mặc dù loạn trương lực cơ nguyên phát và mắc phải thường có đặc điểm lâm sàng và sinh lý tương tự, sinh bệnh học có thể liên quan đến các cơ chế khác nhau.

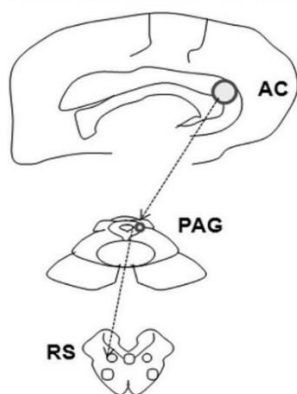
Nghiên cứu của Simonyan và cộng sự [93] cho thấy hạch nền có liên quan đến việc lập kế hoạch, tạo khuôn mẫu và bắt đầu chuyển động cơ, bị ảnh hưởng ở những bệnh nhân RLPACT. Những bệnh nhân được phát hiện có sự gia tăng các thụ thể D1 ở nhân bào sẫm và nhân đuôi. Cơ quan thụ cảm này có chức năng tạo ra thông điệp đến các đường dẫn truyền hạch điều khiển chuyển động. Các nhà nghiên cứu cũng phát hiện ra rằng có một sự thiếu hụt tương ứng trong sản xuất các thụ thể D2 được thiết kế để chống lại hoặc cân bằng các thông điệp của thụ thể D1. Chức năng này về cơ bản điều chỉnh chuyển động, không di chuyển quá nhanh hoặc dừng lại. Việc sản xuất quá mức thụ thể D1 và thiếu hụt thụ thể D2 được khu trú ở phần não điều khiển cử động đặc biệt cho thanh quản là cơ chế chính gây ra RLPACT [93].

Rối loạn phát âm cơ thất hiện nay được hiểu là rối loạn trương lực cơ khu trú ở thanh quản trong quá trình phát âm. Rối loạn trương lực cơ này là một chứng cơ

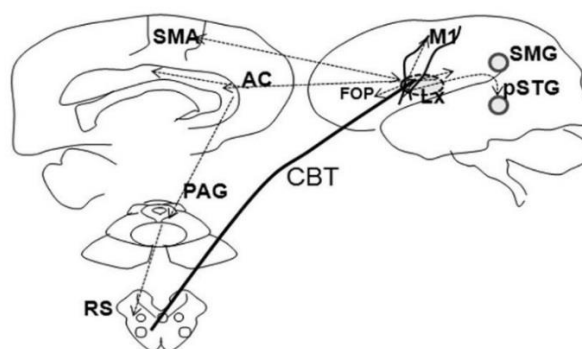
thất cơ kéo dài. Rối loạn trương lực cơ khu trú liên quan đến hoạt động bất thường chỉ trong một vài cơ. Các cơn co thắt biểu hiện trong quá trình chuyển động tự phát và trầm trọng hơn với sự mệt mỏi hoặc căng thẳng thể chất và tinh thần. Khi phân loại theo vị trí, các cơn co thắt được phân loại gồm thể khu trú, lan tỏa, đa ổ, hoặc toàn thể. Mặc dù rối loạn phát âm co thắt được xem là một loại co thắt cơ khu trú, nhưng nó cũng có thể xuất hiện dưới dạng lan tỏa hoặc đa ổ [63].

Theo ghi nhận đầu tiên của tác giả Bloch, một trong những đặc trưng của bệnh là bệnh có tính chuyên biệt; tình trạng rối loạn phát âm co thắt chỉ xảy ra khi bệnh nhân nói và không xảy ra khi bệnh nhân diễn đạt về cảm xúc như cười, khóc và la hét [62]. Ban đầu, đặc điểm này của bệnh được nhận định do nguyên nhân tâm lý nhưng ngày nay, nguyên nhân được tìm thấy chủ yếu do sự khác biệt giữa hệ thống âm thanh từ động vật có vú (bao gồm khóc, tiếng gọi báo động, tiếng rên khi đau) và hệ thống diễn đạt ngôn ngữ từ loài người (hình 1.1).

A. HỆ THỐNG THẦN KINH DIỄN ĐẠT CẢM XÚC



B. HỆ THỐNG THẦN KINH DIỄN ĐẠT NGÔN NGỮ



Hình 1.1. Hệ thống thần kinh diễn đạt cảm xúc và ngôn ngữ ở người

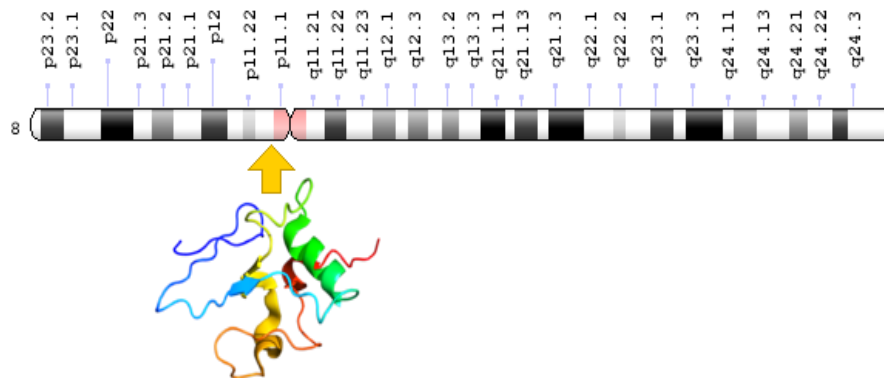
AC (anterior cingulate): Hồi đai trước
 PAG (periaqueductal gray): Chất xám quanh công não
 RS (reticular system): Hệ lưới
 Lx (laryngeal motor cortex): Vỏ não vận động thanh quản
 CBT (corticobulbar tract): Bó vỏ hành
 SMA (supplementary motor area): Vùng vận động bổ túc

FOP (frontal opercular speech system) Hệ thống ngôn ngữ vùng nắp trán
 M1 (primary motor cortex): Vỏ não vận động nguyên thủy
 pSTG (posterior superior temporal gyrus): Hồi thái dương sau trên
 SMG (supramarginal gyrus): Hồi trên viền

“Nguồn: Ludlow, 2011 [62]”

Hệ thống âm thanh từ động vật có vú được kích hoạt từ hồi đai và chất xám quanh cống não đến vùng trung tâm nguyên phát tại cầu não và thân não. Những yếu tố ảnh hưởng đến hệ thống âm thanh này chủ yếu là từ môi trường và không cần thông qua quá trình học tập. Ngược lại, khả năng nói cần phải thông qua quá trình học tập liên tục và như vậy, con người mới có thể xây dựng nên những cấu trúc câu mới trong giao tiếp hàng ngày và tích hợp với hệ thống nghe và vận động tự ý. Chỉ duy nhất loài người có bó vỏ - hành, đường đi trực tiếp từ vùng vận động thanh quản tại vỏ não đến nhân mơ hồ và chi phối cho các cơ thanh quản [62]. Điều này giải thích vì sao hệ thần kinh lại có ảnh hưởng đến khả năng nói cũng như ảnh hưởng đến bệnh rối loạn phát âm cơ thắt trong khi không ảnh hưởng đến hệ thống âm thanh diễn đạt về cảm xúc.

Khám phá gần đây về protein *THAP* (thanatos-associated protein), *THAP 1* (domain-containing apoptosis-associated protein 1) là căn nguyên của rối loạn trương lực cơ DYT6 [29], [45] dẫn đến những nghiên cứu về đột biến *THAP 1* (hình 1.2) trong những dạng rối loạn trương lực cơ khu trú nguyên phát khởi phát sớm và muộn [113].



Hình 1.2. Gen *THAP 1* trong bộ gen người

“Nguồn: Bressman, 2009 [29]”

Một số nghiên cứu đã xác định đột biến *THAP 1* có liên quan đến rối loạn trương lực cơ toàn thể, đóng vai trò tiến triển thành các dạng rối loạn trương lực cơ cổ - sọ trong đó có thể ảnh hưởng đầu tiên đến thanh quản, gây ra bệnh lý rối loạn phát âm cơ thắt [29].

1.1.6. Phân loại

RLPACT là một loại rối loạn giọng do nguyên nhân thần kinh, thuộc nhóm RLG thực thể [25]. RLPACT được phân loại vào nhóm loạn trương lực cơ khu trú, liên quan đến các cơ khép thanh môn (cơ nhẫn phễu bên, cơ liên phễu, cơ giáp phễu, và có thể cả cơ nhẫn giáp), các cơ mở thanh môn (cơ nhẫn phễu sau); và đôi khi có liên quan với các cấu trúc thượng thanh môn. Có sự thay đổi về mức độ rối loạn và đặc điểm cấu trúc cơ thanh quản với các rối loạn trương lực cơ thanh quản ưu thế khép hay mở. Rối loạn phát âm cơ thắt được chia thành 2 thể: rối loạn thể khép và rối loạn thể mở; trong đó, rối loạn thể khép phổ biến hơn, một số nghiên cứu cho thấy thể khép chiếm đến 98% bệnh nhân RLPAC [94].

1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trong chẩn đoán bệnh lý rối loạn phát âm cơ thắt

1.2.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh lý rối loạn phát âm cơ thắt

a. Rối loạn phát âm cơ thắt thể khép:

Trong rối loạn phát âm cơ thắt cơ khép thanh môn, sự co thắt cơ không kiểm soát làm cho dây thanh cố định lại ở tư thế khép. Điều này khiến cho âm thanh khó được hình thành và hay bị gián đoạn giữa câu nói. Bệnh nhân phát âm bị vỡ tiếng, méo tiếng, cảm giác căng, bóp nghẹt trong họng [31]. Bệnh nhân có giọng nói đặc trưng bởi sự phát âm căng thẳng với những hiệu ứng giọng nói không liên tục khi phát âm các nguyên âm. Bệnh nhân than phiền rằng các triệu chứng tồi tệ hơn khi họ bị căng thẳng tinh thần, khi họ nói chuyện qua điện thoại, hoặc ngay cả khi họ nói chuyện thông thường. Các triệu chứng thường tốt hơn sau khi thức dậy vào buổi sáng hoặc sau khi uống rượu. Bệnh nhân có thể thì thầm hoặc hát mà không bị căng thẳng hoặc ngắt quãng. Triệu chứng này thường không có trong trường hợp rối loạn phát âm do căng cơ (muscle tension dysphonia) và giúp chẩn đoán phân biệt trên lâm sàng giữa 2 bệnh lý. Khi bệnh nhân cố gắng phát âm, với sự căng thẳng và thỉnh thoảng khàn giọng, triệu chứng thiết yếu là tiếng nói bị vỡ. Việc ngắt quãng giọng nói là do sự tăng hoạt động khép khi co thắt của dây thanh làm gián đoạn ngữ âm.

Trên hình ảnh nội soi thanh quản, dây thanh của các bệnh nhân bị rối loạn phát âm co thắt thể khép có sự rút ngắn và bị ép liên tục dẫn đến kết thúc sự đóng thanh môn nhanh chóng làm gián đoạn luồng không khí qua thanh môn.

b. Rối loạn phát âm co thắt thể mở:

Trong rối loạn phát âm co thắt cơ mở thanh môn, bệnh nhân thường có tiếng thở dốc, tiếng nói ồn ào, có sự gián đoạn đột ngột, không thể nói lưu loát, và giọng nói thì thầm. Với trường hợp co thắt nghiêm trọng, bệnh nhân có thể bị mất giọng. Rối loạn cơ mở hiếm hơn rối loạn cơ khép. Bệnh nhân phát âm các phụ âm kéo dài vì những khó khăn với giọng nói bắt đầu sau phụ âm như / h /, / s /, / f /, / p /, / t / và / k /. Các triệu chứng khác ở bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt cơ mở bao gồm thay đổi độ cao, ngắt quãng khi phát âm các nguyên âm, sự gia tăng không kiểm soát về tần số của nguyên âm, hoặc giảm chất lượng giọng nói khi thở [31].

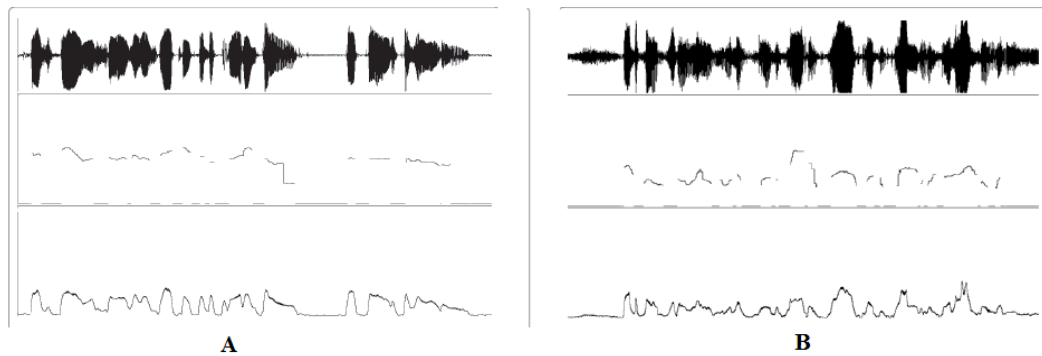
Trên hình ảnh nội soi thanh quản, những bệnh nhân bị rối loạn phát âm co thắt cơ mở có hình ảnh dây thanh chuyển động mở trên diện rộng khi phát những phụ âm, điều này làm kéo dài và gây trở ngại đến khi phát những nguyên âm theo sau.

1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh lý rối loạn phát âm co thắt

1.2.5.1. Phân tích âm

Chẩn đoán rối loạn phát âm co thắt chủ yếu dựa trên lâm sàng, tuy nhiên phân tích âm cũng có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và đánh giá hiệu quả điều trị. Bệnh nhân RLPACT có một mô hình đặc trưng của sự co thắt giọng nói, cần loại trừ các nguyên nhân thứ phát, các bệnh lý hệ thống thần kinh ngoại biên, không có rối loạn chức năng nuốt và hô hấp của thanh quản.

Phương pháp phân tích âm thanh phản ánh tình trạng của giọng nói. Độ lệch chuẩn của tần số cơ bản (Jitter) được đo bằng ms và độ chuyển biên độ (Shimmer) cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân bị RLPACT. Tỉ số tín hiệu âm thanh - tiếng ồn (HNR) nói chung thấp hơn ở RLPACT so với người bình thường [30].



Hình 1.3. Hình ảnh phân tích âm

A: Người bình thường B: RLPACT

“Nguồn: Cannito, 2012 [30]”

Phân tích âm cũng là một công cụ hữu ích để phân biệt rối loạn phát âm co thắt và RLG do căng cơ: những lần ngắt giọng nói thường xuất hiện trong rối loạn phát âm co thắt nhưng không có trong RLG do căng cơ. Bên cạnh đó, bệnh nhân RLG do căng cơ có tiếng ồn phổ tần số cao quá mức tối thiểu so với bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt [49].

1.2.5.2. Đánh giá cảm nhận giọng nói chủ quan

Mục đích của việc đánh giá chủ quan là xác định mức độ RLG nói và ảnh hưởng của khuyết tật giọng nói trong công việc và đời sống xã hội hàng ngày. Có rất nhiều công cụ cho bệnh nhân tự đánh giá cảm thụ giọng nói của bản thân, trong rối loạn phát âm co thắt, thang điểm chỉ số khuyết tật giọng nói (Voice Handicap Index – VHI) thường được sử dụng để đánh giá mức độ RLG cũng như giúp đánh giá hiệu quả điều trị [72], [97].

RLPACT có tác động đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Những bệnh nhân bị RLPACT nhận thức rằng họ bị khuyết tật đáng kể do RLG, có tác động tiêu cực đáng kể đến nhận thức về chất lượng cuộc sống, so với các RLG nói khác. Điểm số triệu chứng thực thể kém hơn điểm số chức năng và cảm xúc, cũng phản ánh sự khác biệt so với các RLG nói khác [72].

Tổng số điểm trên VHI trên bệnh nhân RLPACT cao hơn nhiều so với người bình thường. Sự khác biệt giữa phần thực thể lớn hơn so với các phần cảm xúc và

chức năng cũng là một đặc trưng của RLPACT. Thay đổi về điểm số VHI không khác nhau giữa phụ nữ và nam giới [55].

1.2.5.3. Nội soi thanh quản và soi hoạt nghiệm thanh quản

Trước đây, hầu hết các phương pháp chẩn đoán RLPACT và đánh giá điều trị dựa trên phân tích âm thanh của giọng nói, thay vì đánh giá chức năng thanh quản trong khi nói [36]. Sự vượt trội của các phương pháp phân tích âm để đánh giá RLPACT có liên quan đến những khó khăn trong việc quan sát hoạt động thanh quản trong quá trình phát âm. Trong những năm gần đây, tiến bộ về khoa học kỹ thuật mang đến những phương tiện khảo sát hình ảnh của thanh quản ngày càng tốt hơn. Sự phát triển của nội soi thanh quản ống mềm cho phép quan sát trực tiếp thanh quản trong cả hoạt động phát âm và hô hấp. Tuy nhiên còn ít báo cáo về việc sử dụng nội soi giải đáp những vấn đề của RLPACT. Tác giả Parnes [77] năm 1970 đã lần đầu tiên công bố kết quả đánh giá nội soi ở hai bệnh nhân RLPACT. Kể từ đó, các tác giả khác đã báo cáo việc sử dụng nội soi để mô tả các cử động cơ thất bất thường ở những bệnh nhân RLPACT. Tuy nhiên, còn ít nghiên cứu trước đây sử dụng nội soi để phân tích một cách có hệ thống chức năng thanh quản trên bệnh nhân RLPACT.

Nội soi thanh quản giúp xác định chẩn đoán, đặc biệt chú ý đến hình ảnh chức năng thanh quản khi phát các nguyên âm, sự gián đoạn, co thắt, ngưng khi thở, và run với các đoạn giọng tiếp nối. Nội soi thanh quản ống mềm ưu thế hơn là nội soi ống cứng vì thanh quản được đặt trong một tư thế tự nhiên trung tính hơn trong suốt quá trình soi và kiểm tra. Điều này cho phép đánh giá đầy đủ các chức năng của cơ, sự run rẩy và sự rối loạn vận động cơ thất trong quá trình phát âm [35], [60].

Soi hoạt nghiệm thanh quản là một phương pháp đặc biệt, được dùng để quan sát hoạt động của dây thanh. Nguyên tắc của soi hoạt nghiệm là dùng một máy soi có bộ phận phát ra các tia chớp nhanh chiếu rọi vào thanh quản, các ánh sáng chớp này được điều chỉnh tần số sao cho đồng bộ với sự rung của dây thanh khi phát âm. Các hình ảnh chuyển động chậm của dây thanh sẽ được truyền lên màn hình giúp chúng ta có thể quan sát được các sóng rung của niêm mạc dây thanh [7].

Bằng cách phát hiện các cơn co thắt chức năng liên tục của dây thanh gây ra ngắt quãng giọng, với sự biểu hiện quá mức và không thích hợp hoạt động khép và mở dây thanh âm trong khi phát các âm cụ thể, là cơ sở để chẩn đoán RLPACT trên nội soi. Các cơn co thắt và ngắt quãng có một kiểu mẫu đặc trưng và tái tạo có thể được gọi ra bằng cách sử dụng một bộ câu kiểm tra được chuẩn hóa.

Nội soi thanh quản là công cụ chính được sử dụng để xác định thể của RLPACT. RLPACT thể khép và thể mở có thể được quan sát trong khi ngắt giọng nói [37]. Trên bệnh nhân RLPACT thể khép, hình ảnh nội soi thanh quản cho thấy dây thanh có sự rút ngắn và bị ép liên tục dẫn đến kết thúc sự đóng thanh môn nhanh chóng làm gián đoạn luồng không khí qua thanh môn. Trên bệnh nhân RLPACT thể mở, hình ảnh nội soi thanh quản cho thấy dây thanh chuyển động mở trên diện rộng khi phát những phụ âm, điều này làm kéo dài và gây trở ngại đến khi phát những nguyên âm theo sau (hình 3).



Hình 1.4. Hình ảnh soi hoạt nghiệm trên bệnh nhân RLPACT

A. RLPACT thể khép

B. RLPACT thể mở

“Nguồn: *Bastian Medical Media* [20]”

Hình ảnh soi hoạt nghiệm cho thấy các đặc tính bất thường chuyển động dây thanh trên vi mô (nhỏ hơn 27 ms) có số lượng lớn hơn đối với bệnh nhân RLPACT, trong khi ở nhóm bệnh nhân căng cơ chỉ có giảm bất thường chuyển động, không có đứt gãy dao động, không có tăng động đặc trưng cho nhóm RLPACT. Sự phá vỡ dao

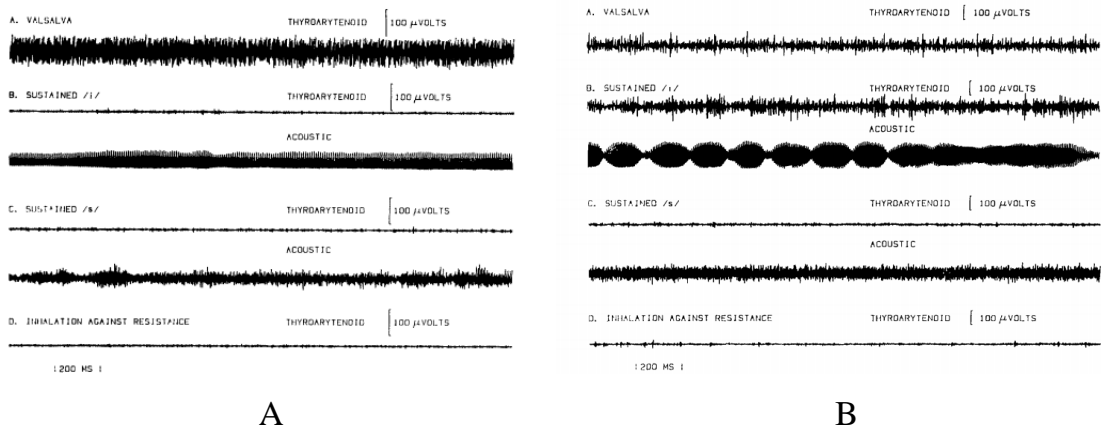
động (nhỏ đến 8 ms) chỉ xuất hiện trong nhóm RLPACT [78]. Phân tích dựng phim sâu hơn về các chu kỳ thanh môn liên tiếp của các đứt gãy dao động trong nhóm RLPACT cho thấy 3 mô hình động học khác nhau trong nhóm RLPACT thể khép: Liên quan đến cơ giáp phễu chiếm ưu thế; sự kết hợp của các cơ giáp phễu và cơ nhẫn giáp; sự kết hợp của các cơ giáp phễu và cơ nhẫn phễu bên.

Quan sát những bất thường chuyển động dây thanh âm trên soi hoạt nghiệm thanh quản là triệu chứng quan trọng giúp chẩn đoán xác định và phân loại kiểu RLPACT. Đây là phương pháp cận lâm sàng có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán RLPACT [63],[81], [112].

Bên cạnh, nội soi thanh quản và soi hoạt nghiệm thanh quản cũng giúp đánh giá hiệu quả của các phương pháp điều trị thông qua đánh giá mức độ cải thiện sự ngắt quãng, chất lượng rung động dây thanh, sự thay đổi cấu hình thanh môn cũng trước và sau điều trị. Kết quả nội soi hoạt nghiệm thanh quản sau khi tiêm botulinum toxin cho thấy sự thư giãn của thanh quản. Có giảm sự siết chặt thanh quản từ trước ra sau khi bắt đầu nói. Mức độ tăng hoạt động khép băng thanh thất được giảm đi, do đó cho phép nhìn rõ cấu trúc thanh môn [81]. Cấu hình thanh môn cũng cho thấy sự khác biệt đáng kể sau khi tiêm botulinum toxin.

1.2.5.4. Đo điện cơ thanh quản

Máy điện cơ thanh quản (EMG) cũng là một phương tiện hữu ích trong chẩn đoán RLPACT. EMG điển hình cho thấy có điện thế tự phát lớn và thời gian tiềm dài bất thường từ khi bắt đầu tín hiệu điện đến khi bắt đầu phát âm [26],[107]. Trên điện cơ đồ, tăng trương lực cơ điện được biểu hiện: sau điện thế của đơn vị vận động, xuất hiện một loạt các điện thế có biên độ rất yếu, được lặp lại sau các khoảng cách rất ngắn. Thời gian dài của loạt điện thế này thay đổi, nó có thể kéo dài hơn thời gian co cơ hay ngược lại, ngừng trước nếu cơ bị kéo dài [107].



Hình 1.5. Hình ảnh điện cơ thanh quản của cơ giáp phễu đối chiếu trên sóng âm

A: Người bình thường

B: Bệnh nhân RLPACT thể khép

“*Nguồn: Watson, 1991 [107]*”

Các nghiên cứu về điện cơ kim và dẫn truyền thần kinh cho thấy các sợi thần kinh vận động ngoại biên và chức năng bó vỏ gai đường kính lớn đều bình thường. Trên nghiên cứu điện cơ đa kênh cho thấy có sự kết hợp giữa các hoạt động điện cơ với sự đồng cơ cơ đối vận trên lâm sàng [70]. Bất thường điện cơ đa kênh là cơ sở cho việc điều trị botulinum toxin trong các loạn trương lực cơ khu trú [111].

Để hỗ trợ cho việc chọn cơ chính xác, các phương tiện cận lâm sàng có thể giúp ích gồm điện cơ (EMG), siêu âm, nội soi, CT scan. Điện cơ là phương tiện sớm nhất sử dụng trên lâm sàng hỗ trợ cho việc xác định chính xác cơ rối loạn trương lực trước điều trị [25].

Mặc dù các bằng chứng được ghi nhận ở trên tỏ ra hữu ích, nhưng các khuyến cáo của nhóm tác giả về điện cơ thanh quản cho thấy cần thêm dữ liệu để đánh giá độ tin cậy của công cụ này trong chẩn đoán chứng RLPACT [26]. Do đó, điện cơ thanh quản hiện nay không được sử dụng để chẩn đoán RLPACT.

1.2.3. Chẩn đoán

Nền tảng của chẩn đoán rối loạn phát âm cơ thất tại thời điểm này vẫn là hỏi bệnh sử và khám lâm sàng cẩn thận với các câu hỏi kiểm tra thích hợp, kết hợp với phân tích âm và hình ảnh nội soi thanh quản ống mềm [109].

Tác giả Aronson, 1985 [16] đề ra tiêu chuẩn chẩn đoán RLPACT gồm:

- Thử nghiệm phát âm điển hình co thắt.

- Quan sát cơn co thắt trên nội soi thanh quản khi phát âm mà không có sang thương hoặc liệt dây thanh.

- Không có bất thường vùng mũi miệng gây rối loạn giọng.

- Không đáp ứng với phương pháp điều trị luyện giọng.

Năm 2000, tác giả Isshiki [53] cũng đề ra tiêu chuẩn chẩn đoán RLPACT thể khép riêng gồm:

- Giọng nói bị vỡ tiếng, méo tiếng, cảm giác căng, bóp nghẹt trong họng, làm gián đoạn trong khi nói, đặc biệt là khi nói chuyện trên điện thoại.

- Sự đóng nhanh và mạnh của thanh môn trong quá trình phát âm

- Không đáp ứng với các phương pháp điều trị luyện giọng và các liệu pháp điều trị bảo tồn khác.

Năm 2008, Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ đưa ra khuyến cáo sử dụng quy trình 3 bước trong chẩn đoán RLPACT bằng cách sử dụng các câu hỏi sàng lọc, tiếp theo là test phát âm và nội soi thanh quản để chẩn đoán xác định [63]:

- Bước 1: Hỏi bệnh sử cẩn thận và chi tiết bằng cách sử dụng bảng câu hỏi tầm soát RLPACT. Một bệnh nhân trả lời khẳng định với 2 câu hỏi đầu tiên và thời gian rối loạn giọng kéo dài trên 3 tháng thường gợi ý chẩn đoán RLPACT.

- Bước 2: Khám lâm sàng bằng thử nghiệm phát âm chẩn đoán RLPACT. Nếu bệnh nhân có một giọng nói căng thẳng với nhiều ngắt quãng khi phát âm mà không có khi la hét hoặc thì thầm sẽ gợi ý chẩn đoán RLPACT. Bệnh nhân RLPACT thể khép khó nói hơn với câu thử nghiệm thể khép, tương tự với RLPACT thể mở, còn rối loạn giọng chức năng thì khó nói như nhau ở cả 2 loại câu thử nghiệm.

- Bước 3: Nội soi thanh quản ống mềm (soi hoạt nghiệm ống mềm) giúp phát hiện những bất thường trên hoạt động thanh quản là cơ sở cho các triệu chứng, giúp xác định chẩn đoán RLPACT. Không có bất thường về cấu trúc thanh quản, trong các quá trình hít thở, ho, khạc, huyết sáo, hoạt động khép mở thanh môn diễn ra bình

thường. Hiện tượng co thắt dây thanh và run dây thanh xuất hiện khi phát âm kéo dài và nói câu thử nghiệm.

❖ **Chẩn đoán phân biệt:**

Một số RLG có triệu chứng tương tự thường được chú ý trong chẩn đoán phân biệt với RLPACT như: RLG do căng cơ (Muscle tension dysphonia) và RLG tâm lý (Psychogenic dysphonia) [60],[78],[86].

Bảng 1.1. Một số chẩn đoán phân biệt của RLPACT

RLG căng cơ	RLG tâm lý	RLPACT
Các triệu chứng không thay đổi và không bị ảnh hưởng bởi bối cảnh ngữ âm	Triệu chứng đơn độc, có thể khác nhau trong các bối cảnh ngữ âm khác nhau	Các triệu chứng có sự thay đổi trong giới hạn với sự thay đổi các bối cảnh ngữ âm
Có yếu tố tăng nặng hoặc giảm nhẹ	Không có yếu tố tăng nặng hoặc giảm nhẹ	Có yếu tố tăng nặng hoặc giảm nhẹ
Sự căng thẳng có thể nhìn thấy trong khi khám trực tiếp	Giọng nói trở lại bình thường tại 1 thời điểm bất kỳ (trước đó triệu chứng có thể kéo dài hàng giờ, ngày, tuần hoặc tháng)	Triệu chứng co thắt đặc trưng (phản ánh cơ chế sinh lý bệnh)
Đáp ứng tốt với ngôn ngữ trị liệu	Đáp ứng tốt với ngôn ngữ trị liệu và tâm lý trị liệu.	Không đáp ứng với ngôn ngữ trị liệu

1.3. Ứng dụng phương pháp tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị rối loạn phát âm co thắt

1.3.1. Tổng quan về các phương pháp điều trị rối loạn phát âm co thắt

Mặc dù các nghiên cứu gần đây đã xác định được đột biến gen cũng như một số yếu tố nguy cơ thường gặp trong rối loạn phát âm co thắt, đa số bệnh nhân vẫn không có nguyên nhân đặc hiệu. Vì vậy việc điều trị dựa theo bệnh học vẫn còn chưa rõ ràng, điều trị rối loạn phát âm co thắt hiện nay vẫn là điều trị triệu chứng [25].

Mục tiêu chính của điều trị rối loạn phát âm co thắt là điều trị triệu chứng gồm giảm co thắt giọng nói và cải thiện hoạt động giao tiếp hàng ngày. Khởi đầu điều trị

cần giải thích rõ cho bệnh nhân rằng đây là một bệnh mạn tính, cần điều trị lâu dài [63].

Các phương pháp điều trị rối loạn phát âm cơ thắt hiện nay:

- Nội khoa - thuốc làm giảm co thắt cơ thanh quản
- Liệu pháp ngôn ngữ - luyện giọng
- Phương pháp phẫu thuật
- Tiêm botulinum toxin vào cơ thanh quản

1.3.1.1. Điều trị nội khoa

Vai trò của điều trị nội khoa ở bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt còn hạn chế, các loại thuốc ít có hiệu quả đồng thời tác dụng phụ nhiều khi sử dụng liều cao [89].

Thuốc dopaminergic: Hiệu quả của nhóm thuốc này còn hạn chế ở bệnh nhân loạn trương lực cơ nói chung và rối loạn phát âm cơ thắt nói riêng. Thuốc ít có hiệu quả đồng thời tác dụng phụ nhiều khi sử dụng liều cao.

Thuốc kháng dopaminergic: các nghiên cứu không thấy bất kỳ sự cải thiện nào [14].

Thuốc kháng cholinergic: Đây là thuốc được xem là rất hữu ích ở các thể loạn trương lực cơ, tuy nhiên hiệu quả điều trị còn hạn chế ở bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt [54].

Benzodiazepine: một số nghiên cứu cho thấy nhóm thuốc này có thể có hiệu quả ở những bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt nhưng tỉ lệ không cao (10%) [54].

1.3.1.2. Điều trị phẫu thuật

Điều trị phẫu thuật trong bệnh lý rối loạn phát âm cơ thắt đã được bắt đầu thực hiện từ những năm 1970 như các kỹ thuật cắt thần kinh thanh quản quặt ngược, định khung thanh quản type 1, type 2. Tuy nhiên, do hiệu quả của điều trị phẫu thuật không như mong đợi nên cho đến nay, phẫu thuật vẫn được xếp sau điều trị botulinum trong rối loạn phát âm cơ thắt. Theo y văn, khoảng 70 – 90% bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt có cải thiện với điều trị botulinum toxin [24], [74]. Như vậy, khoảng 10 – 30% bệnh nhân sẽ không hiệu quả với phương pháp này. Trong trường hợp đó, phẫu thuật mới được xem xét đến.

Dedo là người đầu tiên đề xuất phương pháp cắt thần kinh thanh quản ngược để điều trị rối loạn phát âm co thắt vào năm 1976 [36]. Các nhà nghiên cứu khác đã cải tiến các phương pháp cắt dây thần kinh thanh quản ngược. Tuy nhiên, việc sử dụng kỹ thuật này dần dần bị loại bỏ vì tỉ lệ tái phát muộn cao và tình trạng khuyết tật vĩnh viễn [17].

Năm 1980, Isshiki và cộng sự đã giới thiệu một phẫu thuật định khung thanh quản (chỉnh hình thanh quản) cho các bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt thể khớp [52]. Kỹ thuật này cho phép điều chỉnh vị trí và trương lực cơ thanh quản. Hiện nay còn có phương pháp phẫu thuật chỉnh hình thanh quản kiểu Tucker. Các phương pháp phẫu thuật này vẫn còn đang thử nghiệm và cần phải nghiên cứu thêm [105].

1.3.1.3. Liệu pháp ngôn ngữ - luyện giọng

Vai trò của liệu pháp ngôn ngữ - luyện giọng vật lý trị liệu đã từng được xem là có hiệu quả trong rối loạn phát âm co thắt. Tuy nhiên, chưa có các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nào về luyện giọng trên nhóm bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt. Các nghiên cứu khác có cỡ mẫu nhỏ và không được kiểm soát tốt. Phương pháp luyện giọng kết hợp với tiêm BTX cho thấy có cải thiện độ nặng của rối loạn phát âm co thắt, đồng thời kéo dài thời gian BTX có hiệu quả giữa 2 lần tiêm [74].

Mặc dù vậy, các bài tập luyện giọng – ngôn ngữ hiện nay ở bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt chủ yếu dựa vào các chương trình kinh điển và kinh nghiệm cá nhân với các bài tập chuyên biệt. Tuy nhiên, hiệu quả của các bài tập chưa được kiểm chứng đầy đủ [54]. Do đó, liệu pháp ngôn ngữ đóng vai trò như một liệu pháp bổ trợ.

Hiện nay, liệu pháp ngôn ngữ được khuyến cáo cho các trường hợp RLPACT sau đây [63]:

- RLPACT thể khớp mức độ nhẹ, triệu chứng không liên tục.
- Kết hợp sau tiêm BTX-A giúp kéo dài thời gian hiệu quả của BTX-A.
- RLPACT thể mở không có hiệu quả với tiêm BTX-A.

Chương trình liệu pháp ngôn ngữ thường kéo dài trong 6-8 buổi trong vòng 2 tháng. Mục đích chính trong điều trị này là giảm áp lực căng thẳng khi nói; duy trì

luyện tập khả năng phát âm không gây co thắt cho đến khi bệnh nhân cảm giác kiểm soát được việc phát âm.

Bệnh nhân tập trung vào việc giảm nhẹ các nỗ lực quá mức khi phát âm bằng cách tập luyện với các âm xát (fricatives) hoặc các nguyên âm. Chương trình trị liệu cũng hướng dẫn bệnh nhân cách lấy hơi khi phát âm bằng cách hít vào chậm rãi nhẹ nhàng thay vì hít vào nhanh và ngắn thường gặp trên bệnh nhân RLPACT, đầu tiên là lấy hơi đơn thuần không phát âm và sau đó là phát âm. Giúp bệnh nhân nhận thức về kiểm soát hơi thở ngực dưới và nhịp thở. Bệnh nhân được hướng dẫn chỉ sử dụng lượng hơi thở cần thiết cho một cụm từ phát âm nhất định. Tập trung vào việc phối hợp các giai đoạn thở ra dưới ngực với sự bắt đầu phát âm. Mỗi câu nói gói gọn từ 3-6 âm. Tập luyện với các âm vô thanh kết hợp với âm hữu thanh để giúp bệnh nhân dần dần phát âm dễ dàng hơn. Có thể kết hợp các bài tập để cải thiện sự cộng hưởng âm sau khi đã tập luyện kiểm soát lấy hơi và phát âm tốt hơn.

1.3.1.4. Botulinum toxin

Từ năm 2000, FDA (Cục quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ) đã khuyến cáo sử dụng botulinum toxin (BTX) trong điều trị các loạn trương lực cơ khu trú, trong đó có RLPACT [95] và điều trị botulinum toxin cũng đã được đưa vào giảng dạy trong sách y khoa Việt Nam [2], [5]. Năm 2009 và 2018, Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ đưa ra các khuyến cáo sử dụng BTX-A ưu tiên trong điều trị rối loạn phát âm co thắt và hiện nay được xem là phương pháp điều trị chính trong các hướng dẫn của Mỹ cũng như của châu Âu [12], [91], [96]. Trong nhiều nghiên cứu, điều trị BTX-A hiệu quả lên đến 70 – 90% bệnh nhân (20 – 30% trường hợp không đáp ứng với BTX-A) [24], [74].

Tiêm BTX-A được xem là điều trị chuẩn ở bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt. Sự thành công phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm và khả năng của bác sĩ điều trị. Trước thời kỳ BTX, rối loạn phát âm co thắt được điều trị bằng thuốc uống hoặc phẫu thuật, tuy nhiên hầu hết các trường hợp đều cho kết quả không như mong đợi. Do đó sự ra đời của BTX giúp điều trị rối loạn phát âm co thắt đạt hiệu quả tốt hơn. Chỉ một số trường hợp nặng và không đáp ứng với điều trị thuốc uống hoặc tiêm BTX, phẫu

thuật (mà chủ yếu là phẫu thuật cắt thần kinh thanh quản ngược và chỉnh hình thanh quản) mới được xem xét. Cho đến nay, BTX được xem là thuốc lựa chọn hàng đầu cho điều trị rối loạn phát âm co thắt trong các hướng dẫn của Mỹ cũng như của châu Âu [12], [96]. Các nghiên cứu lâu dài còn cho thấy, hiệu quả và tính an toàn của BTX có thể kéo dài lên đến 12 năm điều trị liên tục mà không thấy tác dụng phụ gì đáng kể [24].

1.3.2. Botulinum toxin và ứng dụng trong điều trị RLPACT

1.3.2.1. Lịch sử khám phá ra botulinum toxin

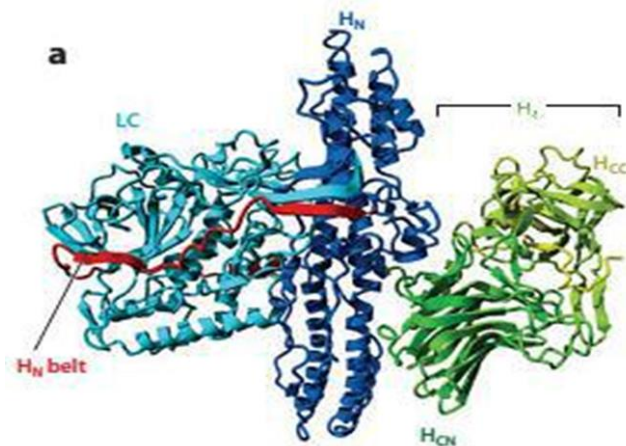
Botulinum là từ ngữ dựa theo từ “botulus” có nguồn gốc từ Latin được hiểu là sự nhiễm độc từ thực phẩm với các biểu hiện rối loạn thị giác, nôn mửa, chóng mặt và triệu chứng tê liệt thần kinh giảm dần. Bác sĩ người Đức Justinus Kerner (1786-1862) đã bước đầu mô tả các triệu chứng của botulism từ năm 1817 đến 1822 nhưng không xác định được mầm bệnh [9]. Vào năm 1895, Van Ermengem đã xác định được loại vi khuẩn gây nên tình trạng ngộ độc này, đó là bacillus botulinus và sau đó nó đã được đổi tên thành Clostridium botulinum [9].

Năm 1973, bác sĩ Alan B. Scott từ viện nghiên cứu Smith-Kettlewell, Hoa Kỳ, đã thử nghiệm BTX-A trên khỉ và lần đầu tiên điều trị thành công lác mắt ở người vào năm 1980 [103]. Tháng 12/1989, Cục quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ khuyến cáo sử dụng BTX-A trong điều trị lác mắt, co thắt mi mắt, co thắt nửa mặt ở bệnh nhân trên 12 tuổi. Ngày 21/12/2000, FDA khuyến cáo sử dụng BTX-A trên bệnh nhân loạn trương lực cơ khu trú [9]. Năm 2018, Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ đưa ra các khuyến cáo sử dụng BTX-A ưu tiên trong điều trị rối loạn phát âm co thắt và hiện nay được xem là phương pháp điều trị chính trong các hướng dẫn của Mỹ cũng như của châu [12], [96].

Cho đến nay, có tất cả 7 loại botulinum toxin (A, B, C, D, E, F và G) nhưng chỉ có 2 loại A và B dùng trong điều trị. Giữa các loại BTX có những đặc tính dược lý và hiệu lực tác dụng khác nhau, liều lượng không tương đương nhau kể cả trong cùng một nhóm [48][76].

1.3.2.2. Cấu trúc phân tử botulinum toxin

BTX là một chuỗi polypeptide nặng khoảng 150 kDa, gồm hai chuỗi nặng HC (#100 kDa) và nhẹ LC (#50kDa) liên kết với nhau bằng cầu nối disulfide và một đoạn protein gọi là dây thắt. Chuỗi nhẹ là một protease. Chuỗi nặng HC gồm hai đoạn: đoạn kết thúc bằng N (H_N , còn gọi là đoạn chuyển vị) giúp chuyển chuỗi nhẹ LC qua màng hạt nội bào (cytosol); còn đoạn kết thúc bằng C (H_C) giúp gắn lên thụ thể bề mặt tế bào. Đoạn H_C gồm hai đoạn nhỏ là H_{CN} và H_{CC} (hình 1.6) [69].



Hình 1.6. Cấu trúc của botulinum toxin A

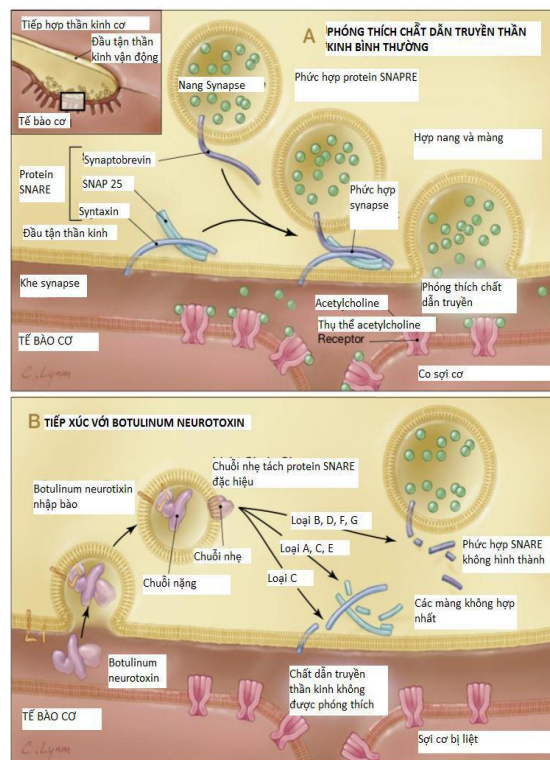
“Nguồn: Montal và cộng sự, 2010[69]”

1.3.2.3. Cơ chế tác dụng của BTX

Cơ chế tác dụng của BTX gồm 4 bước: gắn lên tế bào, nhập bào, chuyển vị màng vào hạt nội bào và ly giải đích nội bào (hình 1.7) [15], [84]. BTX có ái lực cao với cả hai thụ thể là protein đặc hiệu và gangliosides (một loại glycosphingolipid) trên đầu tận cùng của tế bào thần kinh vận động (đây còn gọi là kiểu thụ thể kép). Khi đến nơi tiếp hợp thần kinh cơ, đoạn H_C gắn lên thụ thể đôi trên bề mặt đầu tận cùng thần kinh [85].

Mỗi loại BTX gắn lên thụ thể protein đặc hiệu khác nhau như BTX-A, E và F gắn lên thụ thể SV2; BTX-B và G gắn lên thụ thể Syt (synaptotagmin); còn BTX-C và D thì vẫn còn bàn cãi [100]. Tiếp đó, các BTX được đưa vào nội bào bằng hiện tượng ngoại thực bào. Khi vào trong nội bào, BTX nằm trong một tiêu thể màng. Trong môi trường acid này, đoạn H_N giúp chuỗi nhẹ LC tách ra khỏi chuỗi nặng HC

xuyên qua màng của tiêu thể và tự do vào khoang nội bào tương (cytosol). Một khi vào nội bào tương, đầu tấn công của BTX là protease của chuỗi nhẹ (một loại Zn^{2+} -dependent endopeptidase) giúp tách các liên kết protein đặc hiệu (một loại thụ thể protein gắn yếu tố nhạy cảm N-ethylmaleimide hòa tan - Soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment protein receptor: SNAREs) trên mặt trong của màng trước synapse, từ đó ức chế các nang synapse hòa vào màng trước synapse để phóng thích acetylcholin tại điểm nối thần kinh cơ. Các L_C của BTX khác nhau tách các liên kết protein đặc hiệu khác nhau như BTX-A và E tách protein SNAP-25; BTX-B, D, F và G tách protein synaptobrevin; còn BTX-C tách cả hai SNAP25 và syntaxin. Khi acetylcholine không được phóng thích vào khe synapse, hoạt động cơ cơ sẽ bị ức chế và do đó cơ bị liệt [100].



Hình 1.7. Cơ chế tác động của botulinum toxin trên SNARE.

“Nguồn: Arnon và cộng sự, 2001[15]”

1.3.2.4. Sự tái tạo các synapse

BTX chỉ ảnh hưởng lên các synapse ngoại biên. Hiệu ứng kháng thụ thể bắt đầu khoảng 5 ngày sau tiêm bắp hoặc trong kênh tủy và kéo dài ít nhất 15 ngày. Khi

sự ức chế các đầu tận cùng thần kinh cholinergic do BTX giảm đi, các tế bào thần kinh này sẽ tạo ra các synapse mới thay thế cho các synapse cũ. Sự tạo mới các synapse giúp cho sự phóng thích acetylcholine phục hồi. Như vậy, độc tính của các BTX không gây thoái hóa tế bào thần kinh. Khoảng thời gian cho sự phục hồi đầy đủ chức năng của màng synapse khoảng 90-120 ngày [100].

1.3.2.5. Tính đề kháng thuốc của BTX

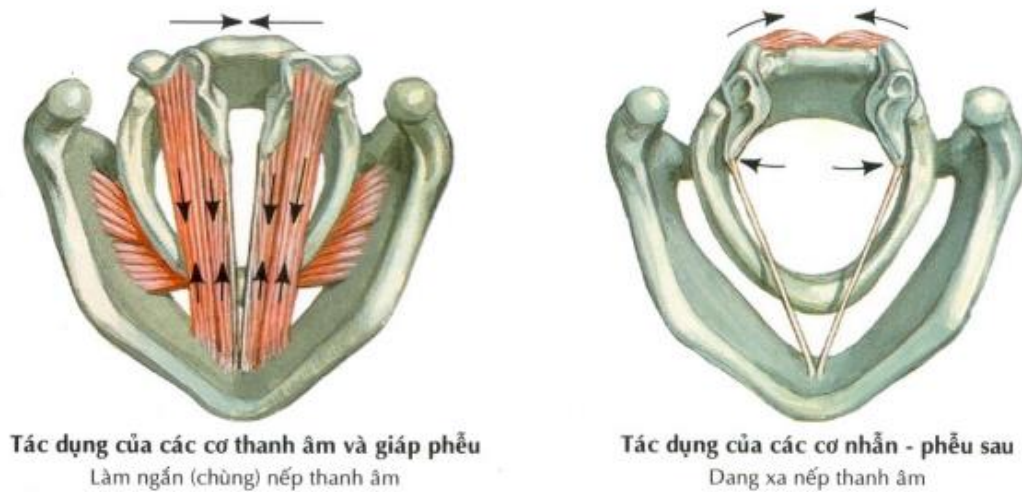
Theo thời gian, hiệu quả điều trị của BTX-A giảm dần. Sự hiện diện kháng thể kháng BTX được xem là nguyên nhân chính gây ra sự đề kháng này. Ngoài việc bảo vệ BTX trong ống tiêu hóa, các phức hợp protein cũng làm tăng tính lạ của cơ thể, từ đó tăng kích thích tạo kháng thể trung hòa chống lại BTX [100]. Sự hình thành kháng thể trung hòa ở những bệnh nhân điều trị BTX có thể gây ra mất đáp ứng lâm sàng một phần hoặc hoàn toàn đối với chế phẩm đó. Các yếu tố nguy cơ của thất bại điều trị do sự tạo kháng thể gồm số lần tiêm thuốc, khoảng cách giữa các lần tiêm, lượng thuốc tiêm và loại thuốc tiêm [38].

1.3.3. Phương pháp tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị rối loạn phát âm cơ thắt

BTX-A tác động trên bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt chủ yếu qua cơ chế gây mất phân bố thần kinh ở tâm tận vận động. Tuy nhiên, vẫn có thể có những cơ chế khác đóng góp vào mà quan trọng nhất là cơ chế ức chế các thụ thể cảm giác hướng tâm. Tác dụng phụ có thể là yếu cơ tại chỗ hoặc toàn thân. Tác dụng phụ kháng cholinergic của BTX-A là do ức chế dẫn truyền thần kinh phó giao cảm và giao cảm cholinergic [100].

1.3.3.1. Cơ mục tiêu điều trị

Xác định cơ mục tiêu điều trị là bước quan trọng dựa vào thăm khám lâm sàng và phân loại RLPACT một cách chính xác. Cơ mục tiêu để điều trị RLPACT thể khép là cơ giáp phễu (thyroarytenoid muscle), còn cơ nhĩn phễu sau (posterior cricoarytenoid muscle) là cơ mục tiêu để điều trị RLPACT thể mở [63].



Hình 1.8. Giải phẫu học chức năng cơ giáp phễu và cơ nhẫn phễu sau

“Nguồn: Netter, 2014” [75]

Cơ giáp phễu có nguyên uỷ ở mặt trong góc sụn giáp, bám tận vào bờ ngoài sụn phễu. Cơ có tác động: kéo sụn giáp gần với mỏm thanh âm của sụn phễu nên làm khép thanh môn và chùng dây thanh âm [4]. Cơ thanh âm được hình thành từ lớp giữa (phía trong) cơ giáp phễu. Ở phía trước, cơ gắn vào góc lõm của sụn giáp giữa chỗ nối của cân Broyles và các tế bào ở lớp ngoài của cơ giáp – phễu. Ở phía sau, nó gắn lên mặt ngoài của mấu thanh sụn phễu. Theo tác giả Võ Hiếu Bình, đối với xác tươi (tuổi trưởng thành), chiều dài nếp thanh âm là 20,72 mm ở nam và 18,85 mm ở nữ. Còn đối với xác ướp (tuổi trưởng thành), chiều dài nếp thanh âm là 17,65 mm ở nam và 16,40 mm ở nữ [1]. Cơ nhẫn phễu sau có nguyên uỷ ở mặt sau mảnh sụn nhẫn và bám tận vào mỏm cơ sụn phễu. Cơ có tác động xoay và nghiêng ngoài sụn phễu nên dạng nếp thanh âm, mở thanh môn và căng thanh âm [4].

Trong RLPACT thể khép, hiệu quả của tiêm vào cơ giáp phễu hai bên đơn thuần đã được nghiên cứu nhiều nhất và có bằng chứng hiệu quả điều trị mạnh mẽ và kéo dài [108]. Đối với trường hợp RLPACT thể khép kém đáp ứng với điều trị BTX-A, một số tác giả kết hợp tiêm cơ giáp phễu với cơ liên phễu (interarytenoid muscle) hoặc cơ nhẫn phễu bên (lateral cricoarytenoid muscle) cho thấy đáp ứng tốt hơn [56], [115].

Để hỗ trợ cho việc chọn cơ chính xác, các phương tiện cận lâm sàng có thể giúp ích gồm điện cơ thanh quản (EMG) và nội soi thanh quản. Điện cơ là phương tiện sớm nhất sử dụng trên lâm sàng hỗ trợ cho việc xác định chính xác cơ mục tiêu trước điều trị. Tuy nhiên, khi so với việc chọn cơ trên lâm sàng, các nghiên cứu chỉ ra rằng EMG không có lợi hơn trong việc xác định chính xác vị trí đầu kim trong cơ vì vấn đề cơ bản là việc xác định vị trí cơ cũng dựa vào các tiêu chí lâm sàng, và khi hoạt hóa cơ chủ động thì các cơ kế cận cũng hoạt hóa, chỉ trừ trường hợp ở trạng thái không hoạt hóa có thấy hoạt động điện của cơ loạn trương lực [26].

Một số nghiên cứu cũng ứng dụng nội soi có hoặc không phối hợp EMG trong việc xác định đúng cơ mục tiêu trước khi tiêm BTX[42]. Nội soi có ưu điểm là không xâm lấn, nhìn thấy hầu hết hình ảnh thật của cơ đích, tức là xác định được kích thước và vị trí của cơ. Tuy nhiên, số lượng các nghiên cứu sử dụng nội soi trong điều trị RLPACT còn giới hạn. Điểm bất lợi của nội soi là cần thời gian huấn luyện hoặc sự phối hợp của bác sĩ nội soi. Như vậy, chọn cơ tiêm chủ yếu dựa vào chẩn đoán phân loại lâm sàng của RLPACT với sự hỗ trợ của điện cơ và hình ảnh học.

1.3.3.2. Loại BTX thích hợp cho điều trị RLPACT

Trên thị trường hiện nay có nhiều loại BTX (*bảng 1.1*). Mỗi loại thuốc có hiệu lực điều trị khác nhau nên có liều lượng khác nhau và tương đương hiệu lực giữa các thuốc chỉ có tính tương đối. Điều quan trọng nhất đối với việc chọn loại thuốc cho điều trị là kinh nghiệm điều trị của bác sĩ lâm sàng đối với từng loại thuốc đó. Dysport® (Abobotulinum toxin) là một trong những thuốc thuộc BTX-A có mặt trên thị trường Việt Nam sớm nhất. Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới liên quan với tiêm abobotulinum toxin trong điều trị RLPACT nhưng nghiên cứu ở Việt Nam còn hạn chế.

Bảng 1.2. Các chế phẩm BTX trên thị trường [38]

Chế phẩm	Nhà sản xuất	Loại BTX	Vị trí thủy phân SNARE	Tính ổn định (tháng)	Hàm lượng (đơn vị/lọ)
Onabotulinum toxin (Botox)	Allergan, Mỹ	A	SNAP-25	24	100
Abobotulinum toxin (Dysport)	Ipsen, Anh	A	SNAP-25	18	300, 500
Incobotulinum toxin (Xeomin)	Merz, Đức	A	SNAP-25	36	100
Chinese type A BTX	Lanzhou, Trung Quốc	A	SNAP-25	24	100
Neuronox	CJ, Hàn Quốc	A	SNAP-25	24	50, 100, 200
Rimabotulinum toxin (Myobloc)	Elan, Ai-len	B	VAMP	24	2500, 5000, 10000

1.3.3.3. Lựa chọn liều điều trị

Liều điều trị tối ưu cho từng bệnh nhân do chính bác sĩ điều trị quyết định dựa vào đánh giá lâm sàng, giới hạn liều theo kinh nghiệm, y văn cũng như theo khuyến cáo của nhà sản xuất [50]. Mặc dù BTX được xem là thuốc đầu tay trong điều trị RLPACT, nhưng mối liên hệ giữa liều thuốc và hiệu quả điều trị vẫn chưa được biết rõ, mà việc chọn liều tiêm cho từng loại cơ cũng như tổng liều điều trị chủ yếu dựa theo kinh nghiệm của các chuyên gia trong lĩnh vực này. Do đó, liều điều trị được đề nghị trong y văn phải được ứng dụng một cách rất thận trọng bởi vì mức độ bằng chứng hỗ trợ rất thay đổi. Vì lý do đó, xác định liều điều trị hiệu quả và an toàn cho đối tượng bệnh người Việt Nam là rất cần thiết. Đây cũng là một mục tiêu của nghiên cứu này.

Theo y văn, liều an toàn khởi đầu điều trị RLPACT thể khớp của phương pháp tiêm BTX qua màng nhãn giáp vào cơ giáp phễu là 3-3,75 đơn vị Abobotulinum toxin, tương đương 1-1,25 đơn vị Onabotulinum toxin vào mỗi cơ giáp phễu (hai bên) [39],

[82], [92], [106]. Đối với bệnh nhân RLPACT thể mở, liều khởi đầu là 6 đơn vị Abobotulinum toxin, tương đương 2 đơn vị Onabotulinum toxin tiêm vào cơ nhãn phễu sau chỉ một bên; bệnh nhân quay trở lại 2 tuần sau đó để tiêm liều thứ hai vào cơ đối bên nếu liều khởi đầu chưa có hiệu quả (các triệu chứng của bệnh nhân không giảm). Việc điều trị BTX-A đối với RLPACT thể mở khó khăn hơn so với thể khép vì liên quan kỹ thuật tiêm phức tạp và nguy cơ tai biến cao hơn, bao gồm từ khó thở nhẹ đến nặng do liệt cơ nhãn phễu sau [22],[63].

Liều điều trị RLPACT không phụ thuộc vào tuổi, giới, BMI và các yếu tố tiền căn [83]. Liều điều trị hiệu quả của từng bệnh nhân thường ổn định theo suốt quá trình điều trị [83]. Phạm vi liều ổn định với phần lớn bệnh nhân cho thấy sự đề kháng dung nạp không quan trọng trong sự thay đổi liều theo thời gian đối với RLPACT [98].

Sự điều chỉnh liều qua các lần tiêm rất cần thiết nhằm tìm ra liều tối ưu tương quan với từng bệnh nhân [32],[46],[83],[95]. Các tác giả khuyến cáo dùng một liều khởi đầu chung sau đó điều chỉnh tăng hoặc giảm liều tùy theo mức độ và thời gian hiệu quả; loại, mức độ và thời gian tác dụng phụ trên từng bệnh nhân nhằm mang lại hiệu quả tối đa với tác dụng phụ tối thiểu. Holden cho rằng có thể đạt được liều tối ưu sau khi tiêm trung bình 2,2 lần [50]. Các tác giả ghi nhận khoảng thời gian giữa các mũi tiêm vẫn không đôi khi đạt được liều tối ưu [14], [83], [50].

1.3.3.4. Theo dõi điều trị

Đa số bệnh nhân đòi hỏi việc điều trị lâu dài và lặp lại nhiều lần. Bệnh nhân nên được đánh giá đáp ứng của họ ở lần điều trị đầu tiên cũng như những lần tiếp theo dựa vào: (a) bằng chứng mức độ đáp ứng lâm sàng; (b) cảm nhận của bệnh nhân về hiệu quả và thời gian đáp ứng; và (c) độ nặng và thời gian của tác dụng phụ [25].

Hiệu quả của BTX-A thấy được sau 1 đến 2 tuần lễ sau khi tiêm và tác dụng giảm co thắt kéo dài khoảng từ 4 đến 5 tháng. Một số trường hợp kéo dài được 6 – 8 tháng. Các nghiên cứu của Blitzer [24], Murry [74], Truong[104] và Zwirner [118] cho thấy hiệu quả tác dụng kéo dài 3 - 6 tháng. Sự đáp ứng với điều trị tùy thuộc vào

sự chọn lựa liều lượng botulinum toxin thích hợp, phương pháp tiêm và thay đổi theo từng trường hợp cụ thể.

1.3.3.5. Tác dụng phụ

Đa số các tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua, nghĩa là các tác dụng phụ sẽ tự thoái lui mà không cần điều trị đặc hiệu. Một số hiếm trường hợp tác dụng phụ nặng, bệnh nhân cần được chăm sóc hỗ trợ và đợi đến khi triệu chứng thoái lui.

Một số tác dụng phụ có thể gặp:

- Sốc phản vệ: hiếm gặp, trong quá trình tiêm cần chuẩn bị sẵn hộp chống sốc. Trường hợp xảy ra sốc phản vệ thì ngừng ngay việc tiêm thuốc, cho bệnh nhân nằm tại chỗ và tiêm Adrenaline theo phác đồ cấp cứu sốc phản vệ.

- Chảy máu: ít gặp, chủ yếu xảy ra tại vị trí kim đâm xuyên da, xử trí băng ép tại chỗ.

- Khó thở: ít gặp, nguyên nhân thường là do co thắt thanh quản, dự phòng bằng cách gây tê dưới da ở vị trí đâm kim (trước màng giáp nhẫn), xịt tê niêm mạc thanh quản trước khi tiêm botulinum toxin. Xử trí tùy theo mức độ khó thở mà theo dõi sinh hiệu, cho thuốc kháng viêm, chống phù nề, thở oxy qua mask đến đặt nội khí quản hoặc mở khí quản.

- Giọng nói bị thoát hơi (breathiness): thường gặp, do tác dụng của BTX làm cơ giáp phế liệt tạm thời, thanh môn khép không kín, làm luồng khí thoát qua thanh môn tăng khi phát âm, bệnh nhân than phiền nói không thành lời, nói khó, mất giọng. Xử trí là hướng dẫn bệnh nhân luyện giọng để làm giảm thời gian tác dụng phụ này, theo dõi từ 1 đến 4 tuần bệnh nhân tự hồi phục.

- Một số tác dụng phụ thường gặp và ít nguy hiểm như sặc, nuốt vướng, đau tại vị trí tiêm, thường nhẹ và tự hồi phục sau tiêm 1-2 tuần. Dặn dò bệnh nhân chế độ ăn sau tiêm.

Đối với phụ nữ có thai, Cục quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ xếp loại C cho tất cả chế phẩm BTX. Tuy nhiên, không có bằng chứng cho thấy BTX gây độc lên thai người và không có khuyến cáo đặc biệt cho việc sử dụng botulinum toxin ở phụ nữ có thai [79].

1.3.3.6. Sự khuếch tán của thuốc

Cả nghiên cứu trên động vật và con người đều cho thấy có liên quan đến sự khuếch tán lớn hơn và tỉ lệ các tác dụng phụ. Các yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến sự khuếch tán của BTX-A là: Loại protein có trong công thức, trọng lượng phân tử, cấu trúc của các BTX-A (Trọng lượng phân tử và sự hiện diện của các protein kết hợp không thể thay đổi được); Nồng độ của BTX-A (nồng độ thấp và thể tích cao của BTX-A đã được chứng minh là làm tăng sự khuếch tán và ảnh hưởng đến các khu vực lớn hơn); Số lần tiêm; Kỹ thuật ứng dụng; Khu vực mà BTX-A được áp dụng [16, 17]. (độ sâu cơ và cân mạt nơi tiêm BTX-A); Đường kính kim và khoảng cách từ đầu kim đến điểm nối thần kinh cơ [61].

Trong điều trị RLPACT, tác dụng phụ thường gặp là khàn tiếng hoặc giọng thoát hơi tạm thời, chủ yếu do sự khuếch tán của BTX-A vào các cơ lân cận. Sự khuếch tán của thuốc ít ảnh hưởng so với điều trị các bệnh lý khác nhờ vào cơ cần tiêm có kích thước nhỏ, khu trú, tách biệt với các cơ xung quanh [23]. Điều này có thể hạn chế được bằng cách giới hạn việc tiêm chỉ trong một lần và bằng cách giữ liều lượng dưới 5 đơn vị. Về kỹ thuật tiêm, nên sử dụng kỹ thuật tiêm qua màng giáp móng và kiểm soát qua nội soi thanh quản giúp tăng độ chính xác vào cơ điều trị. Bên cạnh, hạn chế hiện tượng lan tỏa BTX bằng cách hạn chế vận động mạnh vùng thanh quản, dặn dò bệnh nhân ăn uống đúng cách sau tiêm và không xoa bóp vùng thanh quản sau tiêm [23].

1.3.3.7. Không đáp ứng điều trị

Không đáp ứng nguyên phát là những bệnh nhân không hiệu quả từ lần điều trị đầu tiên. Không đáp ứng thứ phát là những bệnh nhân cải thiện không đầy đủ với 3 đợt tiêm liên tiếp dù đã có những lần điều trị có hiệu quả trước đó [71]. Đa số các trường hợp không đáp ứng thứ phát được quy là do kháng thể trung hòa. Một nguyên nhân khác của không đáp ứng thứ phát là chọn cơ không đúng, phương pháp tiêm không đúng và liều không phù hợp. Điều này cũng xảy ra khi bác sĩ lâm sàng điều trị theo đúng liều hiệu quả trước đó mà không thăm khám và đánh giá lại [50].

1.3.3.8. Chuyển đổi giữa các chế phẩm điều trị

BTX-A thường là chế phẩm được ưa thích bởi bác sĩ và bệnh nhân để sử dụng cho việc điều trị duy trì ở những bệnh nhân RLPACT đáp ứng với BTX. Tuy nhiên, ngày nay có nhiều chế phẩm BTX có thể được sử dụng để điều trị. Do đó, đôi khi bệnh nhân cần được chuyển đổi sang chế phẩm khác. Nguyên nhân thường gặp của việc chuyển đổi gồm không đáp ứng với thuốc, thay đổi bệnh viện trong khi bệnh viện mới không có sẵn thuốc cũ, bảo hiểm chỉ chi trả loại thuốc đó, sự ưa thích hoặc kinh nghiệm của bác sĩ, sự ưa thích của bệnh nhân...[90]

Hai chế phẩm được sử dụng rộng rãi nhất là onabotulinum/BTX-A và abobotulinum/BTX-A. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy với tỉ lệ chuyển đổi 1:3 thì không có sự khác biệt về hiệu quả có ý nghĩa thống kê khi sử dụng Onabotulinum toxin so với Abobotulinum toxin [43],[90],[106].

1.4. Tình hình nghiên cứu trong và ngoài nước về kết quả và tính an toàn của botulinum toxin trong điều trị rối loạn phát âm cơ thắt

1.4.1. Các nghiên cứu trong nước

Năm 2007, tác giả Huỳnh Quang Trí ứng dụng bảng chỉ số khuyết tật giọng nói (VHI) vào nghiên cứu đánh giá chất lượng giọng cho người có rối loạn giọng nói và không rối loạn giọng nói [6]. Phương pháp thực hiện: Tất cả bệnh nhân sẽ được tư vấn và hướng dẫn tự đánh giá bảng chỉ số khuyết tật giọng nói. Bảng gồm 30 câu hỏi, chia thành 3 phần với 10 câu hỏi mỗi phần, liên quan đến chức năng, thực thể và cảm xúc của bệnh nhân, với tổng điểm là 120. Bệnh nhân trả lời từng câu hỏi bằng cách cho điểm mỗi câu từ 0 điểm – không bao giờ đến 4 điểm – luôn luôn. Sau khi đánh giá sự khác biệt của bảng VHI trên 2 nhóm nghiên cứu, tác giả Huỳnh Quang Trí và các cộng sự nhận định bảng VHI phiên bản tiếng Việt có giá trị và độ tin cậy cao trong đánh giá các vấn đề rối loạn giọng nói [6].

Một nghiên cứu của hai tác giả Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài khảo sát đặc điểm lâm sàng và hiệu quả điều trị botulinum toxin A tại bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh năm 2014 đến năm 2018 trên 24 bệnh nhân RLPACT thể khép [8]. Phương pháp tiêm BTX vào cơ thanh quản trong nghiên cứu là tiêm dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần hiện nay vẫn còn những hạn chế như không xác định

chính xác vị trí tiêm, không xác định được hình ảnh tình trạng cơ thất thật sự của cơ nội tại thanh quản tại thời điểm điều trị, không ước lượng được liều tiêm vào cơ nội tại thanh quản, nên nếu thuốc vào cơ quá ít sẽ không có hiệu quả sau tiêm, hoặc nếu quá nhiều sẽ gây nhiều tác dụng phụ kéo dài trên bệnh nhân. Hiệu quả và tính an toàn của thuốc trên bệnh nhân RLPACT vẫn chưa khảo sát đầy đủ. Cho đến thời điểm hiện nay, phương pháp tiêm BTX-A qua nội soi thanh quản ống mềm điều trị bệnh lý RLPACT vẫn chưa được thực hiện và báo cáo tại Việt Nam.

1.4.2. Các nghiên cứu nước ngoài

Tác giả Blitzer là người đầu tiên áp dụng kỹ thuật tiêm botulinum toxin trong điều trị RLPACT vào năm 1984. Năm 2010, ông và cộng sự công bố báo cáo hơn 20 năm kinh nghiệm điều trị RLPACT [24]. Đây là một trong những nghiên cứu có số lượng bệnh nhân lớn và quá trình theo dõi dài nhất, báo cáo về kinh nghiệm về điều trị BTX-A trên bệnh nhân RLPACT. Tác dụng phụ sau khi tiêm BTX-A gồm 25% giọng nói bị thoát hơi, 10% bệnh nhân bị nuốt sặc, các tác dụng phụ còn lại (đau, ngứa...) chiếm dưới 1%. Trên nhóm RLPACT thể mở, liều tiêm trung bình là 3,75 đơn vị Onabotulinum toxin vào 1 bên duy nhất cơ nhĩ hầu sau (tương ứng 11 đơn vị Abobotulinum toxin). Nếu sau 2 tuần vẫn chưa có hiệu quả, bệnh nhân sẽ được tiêm thêm 2,5 đơn vị Onabotulinum toxin vào cơ nhĩ hầu sau đối bên. Tỷ lệ cải thiện trung bình là 70,3% với thời gian hiệu quả trung bình là 2,5 tháng (10,5 tuần). Tác dụng phụ chủ yếu của kỹ thuật này là nuốt vướng (6%) và khó thở nhẹ (2%). Tác giả nhận định ưu điểm của phương pháp tiêm BTX-A trong điều trị RLPACT bao gồm tỷ lệ thành công cao trong việc phục hồi hoặc cải thiện giọng nói. Hạn chế của phương pháp tiêm botulinum toxin là chỉ điều trị bệnh trong một thời gian hạn định và bệnh nhân cần phải tiêm lặp lại nhiều lần.

Nghiên cứu của Benninger và cộng sự [21] công bố năm 2001 là một trong những nghiên cứu đầu tiên ứng dụng VHI vào đánh giá chất lượng giọng trên bệnh nhân trước và sau tiêm. Tác giả nghiên cứu trên 30 bệnh nhân RLPACT thể khép vào 2 thời điểm trước và sau 4 tuần điều trị. Kết quả cho thấy có sự khác biệt giữa điểm số trước tiêm và sau tiêm cho 3 phần chức năng, thực thể và cảm xúc và tổng điểm

VHI. Bệnh nhân hoàn thành cả hai lần khảo sát VHI cho thấy sự cải thiện đáng kể (giảm điểm) trong cả 3 phần của VHI và trong tổng số điểm. Điểm số phần thực thể giảm 17,8 điểm, nhiều nhất trong số 3 phần. Tổng số điểm giảm 46,3 điểm. Mức giảm này khác biệt đáng kể so với 0 và cũng khác biệt đáng kể so với mức giảm 18, là mức giảm đáng kể về mặt lâm sàng được báo cáo ban đầu trước tiêm. Tác giả nhận định VHI là công cụ đáng tin cậy trong đánh giá hiệu quả điều trị BTX-A, do đặc điểm bệnh lý RLPACT có ảnh hưởng nặng nề lên cảm nhận giọng nói, giao tiếp xã hội và chất lượng sống của bệnh nhân. Đây là một trong những nghiên cứu tiền đề để các nghiên cứu về sau sử dụng VHI là phương pháp đánh giá mức độ RLPACT trước tiêm, nhằm hướng dẫn sử dụng liều tiêm khởi đầu cho bệnh nhân mới.

❖ *Về so sánh hiệu quả giữa tiêm vào cơ giáp phễu một bên và hai bên:*

Nghiên cứu của Adams và cộng sự [10] công bố năm 1993 là nghiên cứu đầu tiên so sánh hiệu quả của tiêm vào cơ giáp phễu hai bên và một bên. Adams nghiên cứu trên 15 bệnh nhân được tiêm liều 15 đơn vị Onabotulinum toxin một bên so sánh với 11 bệnh nhân dùng liều 2.5 đơn vị hai bên, đánh giá hiệu quả sau tiêm bằng ghi âm và phân tích âm vào 2 thời điểm trước tiêm và sau tiêm 2-6 tuần (thời điểm hiệu quả tối đa). Họ nhận thấy rằng cả hai phương pháp tiêm botulinum toxin một bên và hai bên đều có liên quan đến sự cải thiện đáng kể trên bệnh nhân RLPACT thể khép. Cả hai nhóm bệnh nhân cải thiện giọng nói đáng kể sau khi tiêm 2 đến 6 tuần. Nhóm này lại một lần nữa so sánh tiêm một bên và hai bên vào năm 1995, điều trị 50 bệnh nhân thể khép, 25 bệnh nhân tiêm một bên 15 đơn vị và 25 bệnh nhân được tiêm 2,5 đơn vị ở hai bên [11]. Họ cũng so sánh hiệu quả sau 2 đến 6 tuần sau tiêm bằng cách sử dụng phân tích âm thanh. Nhóm hai bên được ghi nhận có tăng thời gian hiệu quả trung bình sau tiêm so với nhóm một bên.

Một nghiên cứu so sánh tương tự của Upile và đồng nghiệp [106] công bố năm 2009, nghiên cứu 31 bệnh nhân bị rối loạn RLPACT với 151 lượt tiêm, chia 2 nhóm 56 lượt tiêm một bên và 95 lượt tiêm hai bên. BTX-A sử dụng trong nghiên cứu là Abobotulinum toxin, trong hai nhóm tiêm tác giả sử dụng liều thấp hơn của Adams

là 3 đơn vị Abobotulinum toxin mỗi bên cho nhóm tiêm hai bên và 3,6 đơn vị cho nhóm một bên. Kết quả cũng cho thấy hiệu quả sau tiêm tương đương ở hai nhóm.

Một nghiên cứu tương tự của Elmiyel và cộng sự [39] nghiên cứu 68 bệnh nhân RLPACT thể khớp chia theo 2 nhóm tiêm một bên hoặc hai bên, dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần vào cơ giáp phễu bằng Abobotulinum toxin. Hiệu quả tương đương giữa 2 nhóm tiêm hai bên và một bên. Thời gian hiệu quả của nhóm 2 bên là 118,7 ngày, liều trung bình là 3,25 đơn vị cho mỗi bên. Thời gian trung bình các tác dụng phụ: giọng nói bị thoát hơi 6,97 ngày, nuốt sặc 2,3 ngày, nuốt vướng là 2,48, đa số là ở mức độ nhẹ, số ít ở mức độ vừa (có 3 trường hợp tác dụng phụ trên giọng nói và nuốt sặc kéo dài trên 2 tuần) và không có tác dụng phụ nặng.

Theo báo cáo tổng hợp của Watts trên Cochrane năm 2004 [108], hiệu quả của tiêm vào cơ giáp phễu hai bên đơn thuần trên RLPACT thể khớp đã được nghiên cứu nhiều nhất và có bằng chứng hiệu quả điều trị mạnh mẽ và kéo dài.

❖ *Về chọn liều điều trị:*

Nghiên cứu của Chang và cộng sự [32] công bố năm 2007 đánh giá liều điều trị tối ưu cho 199 bệnh nhân, liều điều trị tăng hoặc giảm nhằm đạt được sự cân bằng giữa thời gian hiệu quả và tác dụng phụ theo yêu cầu của từng bệnh nhân. Kết quả cho thấy tổng liều trung bình là 2,1 đơn vị Onabotulinum toxin (tương ứng 3,15 đơn vị Abobotulinum toxin mỗi bên). Tác giả nhận thấy một trong các sai số liều thường gặp là do sai số thể tích dung dịch dùng pha loãng liều và thể tích tiêm vào cơ giáp phễu thực tế. Tác giả khuyến cáo liều bắt đầu từ 0,83 – 1 đơn vị Onabotulinum toxin (tương ứng với 2,4 đến 3 đơn vị Abobotulinum toxin mỗi bên) nhằm tránh các tác dụng phụ không mong muốn; cần ít nhất 3 lần tiêm để đạt được liều lý tưởng cho từng bệnh nhân; việc sử dụng liều cao sẽ tỉ lệ thuận với tăng tác dụng phụ, nhưng không làm tăng thời gian hiệu quả, tác giả nhận thấy khi điều chỉnh liều tăng liều vượt qua một liều ngưỡng sẽ làm tăng các tác dụng phụ mà không mang lại lợi ích về thời gian hiệu quả. Các yếu tố có thể giải thích bao gồm thể tích BTX-A được tiêm, sự khuếch tán cục bộ của BTX-A với các hiệu ứng cơ đối kháng và dữ liệu về các phạm vi liều ngưỡng của BTX-A trên cơ giáp phễu. Nghiên cứu tương tự của Holden

và cộng sự [50] đã xem xét lại một loạt 13 bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt thể khếp và phát hiện ra rằng họ có thể đạt được liều tối ưu sau khi tiêm trung bình 2,2 lần. Họ cũng nhận thấy rằng những bệnh nhân bắt đầu với liều thấp có đáp ứng liều ổn định hơn so với những người bắt đầu ở liều cao. Cuối cùng, họ ghi nhận khoảng thời gian giữa các mũi tiêm vẫn không đổi khi đạt được liều tối ưu. Holden cũng nhận thấy đôi khi cần sử dụng thay thế botulinum toxin B trên bệnh nhân kém đáp ứng thứ phát với botulinum toxin A do hình thành kháng thể đối với botulinum toxin A.

Nghiên cứu của Rosow và cộng sự [82] công bố năm 2013 một trong những nghiên cứu định liều chuẩn lớn, có giá trị tham khảo trong điều trị lâm sàng. Tác giả tổng hợp nghiên cứu đa trung tâm trên 478 bệnh nhân RLPACT thể khếp điều trị từ năm 1990 đến năm 2011, tìm tỉ lệ hiệu quả điều trị dựa theo 2 nhóm liều chuẩn: nhóm tổng liều 2,5 đơn vị Onabotulinum toxin (tương ứng 3,75 đơn vị Abobotulinum toxin mỗi bên) và 1,5 đơn vị Onabotulinum toxin (tương ứng 2,25 đơn vị Abobotulinum toxin mỗi bên) tiêm vào cơ giáp phễu 2 bên dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần. Tuổi trung bình của 2 nhóm bệnh nhân là 56,2 tuổi và 57,4 tuổi, tỉ lệ nam:nữ trong nghiên cứu là 1:3. Nhóm 2,5 đơn vị có tỉ lệ có cải thiện tốt là 94% so với 91% của nhóm 1,5 đơn vị; thời gian hiệu quả của nhóm 2,5 đơn vị (trung bình 108,3 ngày) cũng dài hơn so với nhóm 1,5 đơn vị (99,7 ngày). Nhưng nhóm liều cao có tỉ lệ tác dụng phụ cao hơn 15,4% giọng nói bị thoát hơi, so với 10,9% của nhóm liều thấp (có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$) nên tác giả khuyến cáo không nên sử dụng liều điều trị cao ngay từ đầu.

Cho đến nay, đa số các tác giả khuyến cáo nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả để giảm tác dụng phụ [63],[64],[102]. Nhóm này lại một lần nữa nghiên cứu về các yếu tố ảnh hưởng đến liều điều trị vào năm 2015 [83] và nhận thấy liều điều trị RLPACT thể khếp không phụ thuộc vào tuổi, giới và các yếu tố tiền căn, mà liều phụ thuộc cụ thể vào đáp ứng với BTX-A của từng bệnh nhân. Tuy nhiên sự thay đổi liều giữa các lần tiêm cũng không có ý nghĩa thống kê, liều điều trị hiệu quả của từng bệnh nhân thường ổn định theo suốt quá trình điều trị [83]. Phạm vi liều ổn định với phần lớn bệnh nhân cho thấy sự đề kháng dung nạp không quan trọng trong sự thay

đôi liều theo thời gian đối với RLPACT tương tự nhận định của Young 2014 [114] và Tang [98]. Một nghiên cứu tương tự của Holden và cộng sự [50] đã xem xét lại một loạt 13 bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt thể khép và phát hiện ra rằng họ có thể đạt được liều tối ưu sau khi tiêm trung bình 2,2 lần. Họ cũng nhận thấy rằng những bệnh nhân bắt đầu với liều 1,5 đơn vị cho mỗi cơ giáp phễu có liều ổn định hơn so với những người bắt đầu ở liều 2,5 đơn vị cho mỗi cơ giáp phễu. Cuối cùng, họ ghi nhận khoảng thời gian giữa các mũi tiêm vẫn không đổi khi đạt được liều tối ưu. Điều này tương đồng với những phát hiện của Rosow và các cộng sự. Những kết quả của các nhóm nghiên cứu cho thấy yêu cầu cá thể hóa điều trị trong RLPACT nhằm tìm ra phương pháp điều trị thích hợp, hiệu quả và ít tác dụng phụ cho từng bệnh nhân.

❖ *Về phương pháp tiêm qua hướng dẫn nội soi thanh quản:*

Nghiên cứu của Ford và cộng sự [42], công bố năm 1990 là báo cáo về ứng dụng phương pháp soi thanh quản gián tiếp bằng ống soi cứng để hướng dẫn thực hiện việc tiêm cơ giáp phễu, thuốc được tiêm thông qua một kim tiêm cong đi qua đường miệng. Kết quả nghiên cứu của họ cho thấy thời gian bắt đầu có hiệu quả trẻ hơn so với tiêm dưới hướng dẫn điện cơ. Tuy nhiên, hiệu quả và thời gian tiêm không thay đổi đáng kể so với tiêm theo hướng dẫn điện cơ tiêu chuẩn. Mặc dù các phương pháp của Ford thuận tiện, nhưng cũng có những hạn chế như tiêm qua đường miệng có thể bị hạn chế hoặc không thể thực hiện được do phản xạ họng của bệnh nhân; tiêm bằng kim thông qua đường miệng dẫn đến sự lãng phí thuốc BTX-A và khó kiểm soát độ chính xác vị trí tiêm; kỹ thuật trên cũng không cho phép EMG xác nhận vị trí đặt kim. Tuy nhiên phương pháp tiêm dưới hướng dẫn nội soi giúp các bác sĩ tai mũi họng (vốn không quen thuộc với sử dụng điện cơ) hầu hết đều cảm thấy thoải mái khi sử dụng nội soi thanh quản. Đây là nghiên cứu tiền đề để các bác sĩ tai mũi họng về sau sử dụng nội soi thanh quản ống mềm để hướng dẫn cho quá trình tiêm xuyên qua màng nhầy giáp vào cơ giáp phễu.

Nghiên cứu mù đôi có đối chứng của Trương [104] là nghiên cứu đầu tiên điều trị bệnh nhân RLPACT thể khép bằng tiêm botulinum toxin định vị qua điện cơ dưới hướng dẫn nội soi thanh quản ống mềm có kết hợp điện cơ thanh quản. Bệnh nhân

được đánh giá hiệu quả độc lập bởi một nhóm chuyên gia. Kết quả điều trị cho thấy có giảm sự ngắt quãng, giảm tần số cơ bản (Fo) và cải thiện các thông số chất thanh (jitter, shimmer, HNR) trên phân tích âm của bệnh nhân sau tiêm. Bệnh nhân tiêm BTX-A có cải thiện đáng kể giọng nói so với nhóm điều trị giả dược.

Nghiên cứu của Kim và cộng sự [57] so sánh hiệu quả giữa kỹ thuật tiêm dưới hướng dẫn nội soi so với điện cơ đơn thuần, thực hiện tiêm BTX-A dưới hướng dẫn nội soi với liều trung bình 0,9 đơn vị Onabotulinum toxin (tương đương 2,7 đơn vị Abobotulinum toxin)/cơ giáp phễu mỗi bên và liều dưới điện cơ đơn thuần 0,8 đơn vị Onabotulinum toxin mỗi bên. Kết quả sau điều trị và tỉ lệ tác dụng phụ giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên nhóm tiêm dưới hướng dẫn nội soi có thời gian hiệu quả kéo dài hơn so với nhóm hướng dẫn điện cơ đơn thuần. Nhóm tiêm dưới hướng dẫn nội soi có thời gian hiệu quả trung bình là 4,7 tháng, 2 tác dụng phụ chính do tác dụng của BTX làm cơ giáp phễu liệt tạm thời là giọng nói bị thoát hơi có thời gian kéo dài trung bình là 10,7 ngày và nuốt sặc là 8,9 ngày.

1.5. Giới thiệu một số đặc điểm về cơ sở nghiên cứu – Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh

Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh được thành lập từ năm 2000. Bệnh viện có 3 cơ sở, được thiết kế theo tiêu chuẩn bệnh viện quốc tế với quy mô 1000 giường bệnh. Mỗi năm, bệnh viện tiếp nhận trung bình hơn 2 triệu lượt bệnh nhân khám ngoại trú, điều trị nội trú 55.000 bệnh nhân, phẫu thuật khoảng 30.000 trường hợp. Là một bệnh viện của trường đại học cùng tầm nhìn đạt chuẩn quốc tế, bệnh viện phấn đấu nâng cao chất lượng chuyên môn và chất lượng dịch vụ, đáp ứng mong đợi của người dân trong và ngoài nước. Mục tiêu sắp tới của bệnh viện là xây dựng hệ thống trung tâm chuyên khoa sâu đạt chuẩn quốc tế, áp dụng những kỹ thuật hiện đại trong khám và điều trị. Từ sự hiểu biết chuyên sâu của nhiều chuyên ngành, bệnh viện xây dựng các đơn vị phối hợp cùng lúc nhiều chuyên ngành để cùng can thiệp trên một bệnh lý, gia tăng hiệu quả điều trị đa mô thức. Bên cạnh đó, bệnh viện cũng là môi trường đào tạo nguồn nhân lực cho ngành Y tế.

Bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh được hình thành vào năm 1986 trên cơ sở Trung tâm Tai Mũi Họng phát triển từ Khoa Tai Mũi Họng của Bệnh viện Điện Biên Phủ. Ngày 26/08/2002 Ủy Ban Nhân Dân Thành phố Hồ Chí Minh ra Quyết định số 3497/QĐ-UB đổi tên Trung tâm Tai Mũi Họng thành Bệnh viện Tai Mũi Họng. Từ ngày 16 tháng 07 năm 2008, Bệnh viện Tai Mũi Họng được xếp hạng I trực thuộc Sở Y tế Thành Phố Hồ Chí Minh với chỉ tiêu 150 giường bệnh nội trú. Bệnh viện luôn giữ vững sự ổn định và phát triển, quản lý và vận hành tốt, với kỹ thuật và công nghệ luôn được đổi mới và phát triển. Đội ngũ thầy thuốc và nhân viên có đủ trình độ và đạo đức nghề nghiệp, không ngừng nâng cao chất lượng bệnh viện, góp phần không nhỏ vào sự nghiệp bảo vệ, chăm sóc và nâng cao sức khỏe cho nhân dân TP. Hồ Chí Minh và khu vực phía Nam. Thế mạnh nổi bật tại bệnh viện là bệnh viện chuyên khoa sâu Tai Mũi Họng, được trang bị hiện đại, áp dụng kỹ thuật cao điều trị các bệnh lý tai mũi họng khó, hiếm gặp.

Chính vì vậy, việc ứng dụng nhiều kỹ thuật mới và chuyên sâu như kỹ thuật tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị rối loạn phát âm có thể thực hiện được: chuẩn bị trang thiết bị cần thiết, đào tạo đội ngũ bác sĩ chuyên sâu về kỹ thuật này. Từ năm 2014, bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh đã bước đầu ứng dụng BTX điều trị những bệnh nhân RLPACT thể khép [8]. Kỹ thuật thường được thực hiện bởi cả hai chuyên khoa Tai mũi họng và Nội thần kinh trong danh mục kỹ thuật “Tiêm Botulinum Toxin A trong điều trị bệnh rối loạn vận động (Dysport, Botox...)”. Nghiên cứu của hai tác giả Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài khảo sát đặc điểm lâm sàng và hiệu quả điều trị botulinum toxin A tại bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh năm 2014 đến năm 2018 trên 24 bệnh nhân RLPACT thể khép bằng phương pháp tiêm BTX hướng dẫn điện cơ đơn thuần. Kỹ thuật kinh điển này còn những hạn chế, cũng như hiệu quả và tính an toàn của thuốc trong nghiên cứu vẫn chưa khảo sát đầy đủ. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu phương pháp tiêm qua nội soi thanh quản ống mềm nhằm giúp khắc phục được những hạn chế của phương pháp tiêm đơn thuần trước đây.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả tiền cứu, theo dõi dọc và can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn phát âm co thắt và điều trị tại bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn phát âm co thắt theo tiêu chuẩn 3 bước chẩn đoán RLPACT của Hội Tai Mũi Họng và PT Đầu Cổ Hoa Kỳ:

- Hồi bệnh sử ghi nhận bệnh nhân bị rối loạn giọng kéo dài trên 3 tháng, chỉ xảy ra khi nói mà không xảy ra hoặc giảm khi la hét, khóc, cười, thì thầm, hát.
- Thử nghiệm phát âm ghi nhận bệnh nhân có một giọng nói căng thẳng với nhiều ngắt quãng khi phát âm mà không xảy ra khi la hét hoặc thì thầm.
- Hình ảnh nội soi thanh quản ghi nhận những cơn co thắt cơ thanh quản bất thường khi thanh quản hoạt động gây ra rối loạn giọng; trong các quá trình hít thở, ho, huyết sáo, hoạt động khép mở thanh môn diễn ra bình thường; không có bất thường về cấu trúc thanh quản.

- Mức độ rối loạn giọng theo VHI từ mức trung bình trở lên ($VHI > 30$).

- Tuổi từ 18 trở lên.

- Bệnh nhân chưa được điều trị botulinum toxin lần nào, hoặc khoảng thời gian tối thiểu kể từ lần tiêm botulinum toxin cuối cùng là hơn 12 tuần và bệnh nhân đã trở về tình trạng trước điều trị.

- Được điều trị bằng kỹ thuật tiêm BTX qua nội soi thanh quản kết hợp với điện cơ.

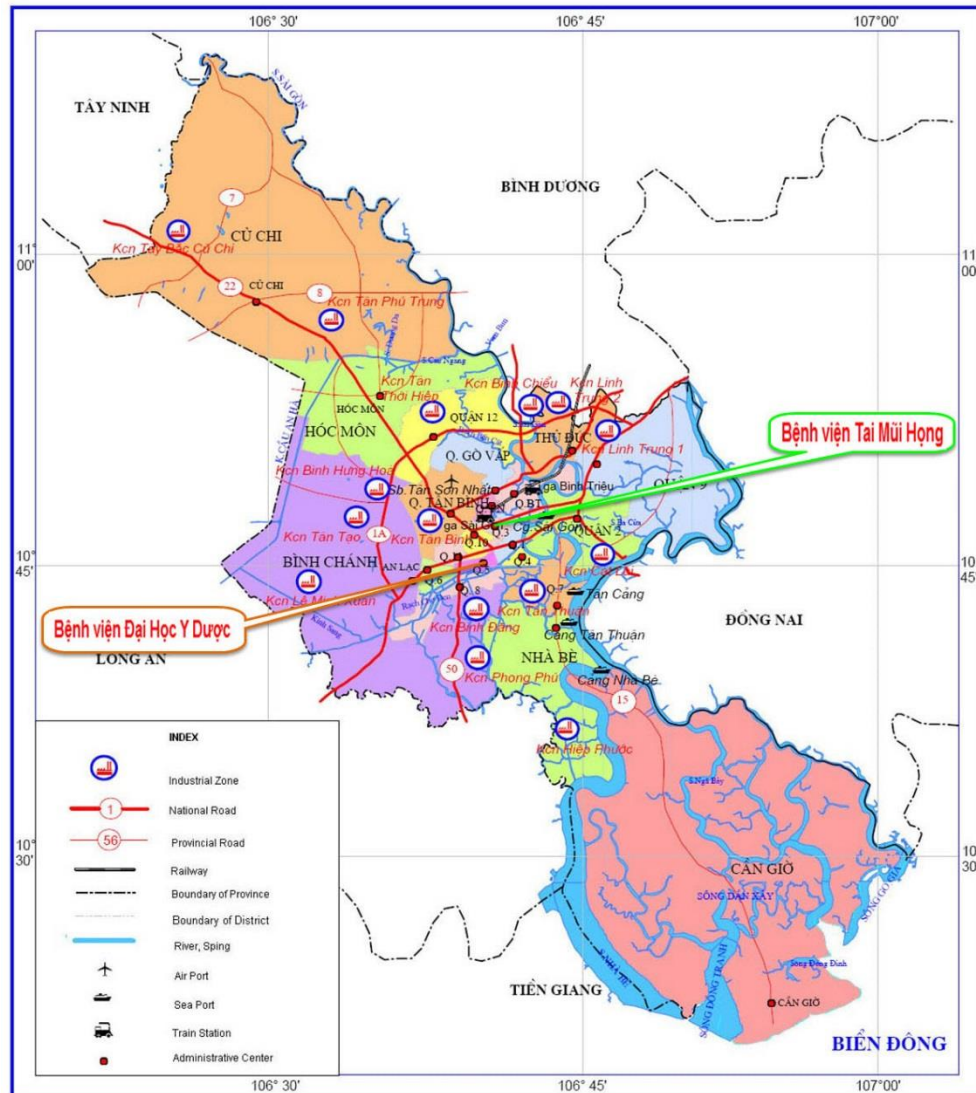
- Đồng ý và ký thỏa thuận tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có bệnh lý thần kinh cơ khác đi kèm như bệnh nhược cơ, hội chứng Eaton-Lambert, bệnh Parkinson...
- Có các bệnh lý nội khoa nặng đi kèm như suy hô hấp, suy tim, suy gan nặng, suy thận nặng...
- Khó nuốt, nuốt nghẹn trước điều trị do bất kỳ nguyên nhân gì vì tỉ lệ tác dụng phụ sẽ cao hơn.
- Bất thường vùng cổ ảnh hưởng tới việc tiêm thuốc.
- Nhạy cảm với botulinum toxin đã biết trước.
- Có điều trị đồng thời botulinum toxin ở phần khác cơ thể ngoài điều trị rối loạn phát âm cơ thắt.
- Đang có thai hoặc cho con bú.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020
- Địa điểm nghiên cứu: bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh.



Hình 2.1. Địa điểm nghiên cứu trên bản đồ hành chính Thành phố Hồ Chí Minh

Nguồn: <https://danhkhoireal.vn/wp-content/uploads/2020/01/ban-do-tphcm.jpg>

2.4. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu dùng cho nghiên cứu được tính theo công thức:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{(p.\varepsilon)^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu

α : mức ý nghĩa thống kê

Z(1- $\alpha/2$): độ tin cậy mong muốn, với hệ số tin cậy $\alpha = 5\%$ thì $Z(1- \alpha/2) = 1,96$.

p: tỉ lệ ước tính dựa vào tỉ lệ hiệu quả sau điều trị theo nghiên cứu gần đây của tác giả Zhao đánh giá kết quả điều trị botulinum toxin trên bệnh nhân RLPACT thể khấp, đã ghi nhận tỉ lệ hiệu quả cải thiện giọng nói đạt 88,1% [116].

e: khoảng sai số tương đối mong muốn lấy là 0,12.

Thay các thông số vào công thức:

$$n = 1,96^2 \frac{0,91(1-0,91)}{(0,91 \cdot 0,12)^2} = 36,4$$

Cỡ mẫu thấp nhất là 37 bệnh nhân.

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020 có 38 bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt được chọn và nhận được sự đồng thuận của bệnh nhân vào nghiên cứu, chúng tôi thực hiện tổng số 84 lần tiêm, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn vào và loại ra được đưa vào phân tích kết quả.

2.5. Biến số nghiên cứu

2.5.1. Biến số mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân RLPACT

❖ Đặc điểm dân số học

- Tuổi: biến liên tục, được tính bằng năm nhập viện trừ năm sinh
- Giới: biến nhị giá, gồm 2 giá trị: nam, nữ
- BMI (Body Mass Index): biến liên tục, được tính bằng thương số của cân nặng với bình phương của chiều cao
- Địa phương: biến định tính bao gồm 5 giá trị: TP. Hồ Chí Minh, Tây Nam Bộ, Đông Nam Bộ, Nam Trung Bộ, khác
- Nghề nghiệp: biến định tính bao gồm 8 giá trị: nông dân, giáo viên, buôn bán, nhân viên văn phòng, nội trợ, quản lý, công nhân, tu sĩ
- Tiền căn sử dụng giọng nói liên quan đến nghề nghiệp: biến định tính, gồm 3 giá trị: nhiều, ít, khác

- Tiền căn điều trị đồng thời botulinum toxin ở phần khác cơ thể ngoài điều trị rối loạn phát âm co thắt: biến nhị giá, gồm 2 giá trị: có, không
- Bệnh lý đi kèm: biến định tính, gồm 5 giá trị: đái tháo đường, tim mạch, cao huyết áp, trào ngược dạ dày thực quản, khác
- Tiền sử gia đình liên quan rối loạn giọng: biến nhị giá, gồm 2 giá trị: có, không
- Ảnh hưởng xã hội của RLPACT: biến định tính, gồm 3 giá trị: mất khả năng diễn thuyết, giao tiếp kém, mất việc làm

❖ **Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

- Loại RLPACT: biến nhị giá, gồm 2 giá trị: thể khép, thể mở
- Triệu chứng chính: là triệu chứng cơ năng than phiền của BN có thể có một hay nhiều triệu chứng, biến định tính gồm 4 giá trị: giọng căng, ngắt quãng giọng, run giọng, mất giọng
- Tính chất RLPACT: biến nhị giá, gồm 2 giá trị: liên tục, từng đợt
- Yếu tố làm tăng triệu chứng: biến định tính gồm 4 giá trị: khi căng thẳng, khi phải nói nhiều; khi mệt mỏi, buổi chiều tối
- Yếu tố làm giảm triệu chứng: biến định tính gồm 5 giá trị: khi thư giãn, khi mới ngủ dậy, khi thì thầm, khi hát, khi say
- Thời gian từ khi khởi bệnh đến khi được chẩn đoán: biến liên tục, được tính bằng năm từ thời điểm xuất hiện triệu chứng đến khi nhập
- Mức độ rối loạn phát âm theo VHI là biến phụ thuộc, phân loại theo 4 mức độ: nặng, trung bình, nhẹ, không rối loạn
 - + Không rối loạn: VHI 0 điểm
 - + Nhẹ: VHI từ 1 đến 30 điểm
 - + Trung bình: VHI từ 31 đến 60 điểm
 - + Nặng: VHI từ 61 điểm trở lên
- Chỉ số Jitter: Độ lệch chuẩn của tần số cơ bản đánh giá về tần số âm thanh, biến định lượng, được tính theo thang điểm:
 - + 1 điểm: trung bình Jitter BN đo được $\leq 0,48\%$
 - + 3 điểm: $0,48 < \text{Jitter BN đo được} \leq \text{Trung bình Jitter nhóm bệnh}$

- + 5 điểm: Jitter BN đo được > Trung bình Jitter nhóm bệnh

Với 0,48%: là giá trị trung bình chỉ số Jitter của nhóm người bình thường [3]

- Chỉ số Shimmer: Độ chuyển biên độ đánh giá về biên độ âm thanh, biến định lượng, được tính theo thang điểm:

- + 1 điểm: giá trị trung bình Shimmer bệnh nhân đo được $\leq 3,44\%$.
- + 3 điểm: $3,44\% < \text{Giá trị Shimmer bệnh nhân đo được} \leq \text{Giá trị trung bình Shimmer của nhóm bệnh}$
- + 5 điểm: giá trị Shimmer bệnh nhân đo được > giá trị trung bình Shimmer của nhóm bệnh

Với 0,48%: là giá trị trung bình Shimmer của nhóm người bình thường [3]

- HNR: Tỉ số tín hiệu âm thanh so với tiếng ồn giúp đánh giá độ hài hòa âm thanh, biến định lượng, được tính theo thang điểm:

- + 1 điểm: giá trị HNR bệnh nhân đo được $\geq 24,9$
- + 3 điểm: giá trị trung bình HNR của nhóm bệnh $\leq \text{Giá trị HNR bệnh nhân đo được} < 24,9$
- + 5 điểm: giá trị HNR bệnh nhân đo được < giá trị trung bình HNR nhóm bệnh.

Với 24,9: là giá trị trung bình HNR của nhóm người bình thường [3]

- Mức độ rối loạn phát âm theo phân tích âm là biến phụ thuộc, phân loại theo 4 mức độ: nặng, trung bình, nhẹ, không rối loạn

- + Không rối loạn: tổng điểm 3 chỉ số Jitter, Shimmer, HNR ≤ 3 điểm
- + Nhẹ: $4 \leq \text{tổng điểm 3 chỉ số Jitter, Shimmer, HNR} \leq 9$ điểm
- + Trung bình: $10 \leq \text{tổng điểm 3 chỉ số Jitter, Shimmer, HNR} \leq 12$ điểm
- + Nặng: $13 \leq \text{tổng điểm 3 chỉ số Jitter, Shimmer, HNR} \leq 15$ điểm

- Mức độ nén thanh quản theo chiều trước sau trong cơn co thắt là biến định lượng, được tính theo thang điểm:

- + 0 điểm (không co thắt): tỉ lệ chiều dài trước sau dây thanh khi nén với khi nghỉ = 1.
- + 1 điểm (co thắt nhẹ): $1 > \text{tỉ lệ chiều dài trước sau dây thanh khi nén với khi nghỉ} \geq 2/3$.

- + 2 điểm (co thắt trung bình): $2/3 >$ tỉ lệ chiều dài trước sau dây thanh khi nén với khi nghỉ $\geq 1/3$.
 - + 3 điểm (co thắt nặng): $1/3 >$ tỉ lệ chiều dài trước sau dây thanh khi nén với khi nghỉ.
- Mức độ nén thanh quản theo chiều ngang trong cơn co thắt là biến định lượng, được tính theo thang điểm:
- + 0 điểm (không co thắt) khoảng cách giữa 2 nếp bằng với độ rộng của hai dây thanh.
 - + 1 điểm (co thắt nhẹ) tỉ lệ che phủ của nếp băng thanh thất trên chiều rộng dây thanh khi nén với khi nghỉ $< 1/3$
 - + 2 điểm (co thắt trung bình): $1/3 \leq$ tỉ lệ che phủ của băng thanh thất trên chiều rộng dây thanh khi nén với khi nghỉ $< 2/3$.
 - + 3 điểm (co thắt nặng): tỉ lệ che phủ của băng thanh thất trên chiều rộng dây thanh khi nén với khi nghỉ $\geq 2/3$.
- Mức độ cơn co thắt thanh quản làm gián đoạn sóng rung niêm mạc là biến định lượng, được tính theo thang điểm:
- + 0 điểm: không ảnh hưởng
 - + 1 điểm: gián đoạn nhẹ
 - + 2 điểm: gián đoạn liên tục
 - + 3 điểm: mất sóng rung niêm mạc
- Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi là biến phụ thuộc, phân loại theo 4 mức độ: nặng, trung bình, nhẹ, không rối loạn
- + Không rối loạn: 0 điểm
 - + Mức độ nhẹ: 1-3 điểm
 - + Mức độ trung bình: 4-6 điểm
 - + Mức độ nặng: 7-9 điểm

2.5.2. Biến số đánh giá hiệu quả của phương pháp tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị RLPACT

- Số lần tiêm trung bình: biến định lượng, được tính bằng thương số của tổng số lần tiêm với tổng số bệnh nhân.
- Liều điều trị botulinum toxin: biến định lượng, tính theo đơn vị
- Thời điểm bắt đầu có hiệu quả: biến định lượng, tính từ ngày tiêm botulinum toxin đến ngày đầu tiên BN thấy có hiệu quả, tính theo đơn vị ngày
- Thời điểm hiệu quả tối đa: biến định lượng, tính từ ngày tiêm botulinum toxin đến thời điểm có hiệu quả cao nhất, tính theo đơn vị tháng
- Thời điểm hết hiệu quả: biến định lượng, tính từ ngày tiêm botulinum toxin đến thời điểm hết hiệu quả, BN trở về tình trạng trước điều trị, tính theo đơn vị tháng
- Khoảng thời gian hiệu quả: biến định lượng, tính từ thời điểm bắt đầu có hiệu quả đến thời điểm hết hiệu quả, tính theo đơn vị tháng
- Mức độ hài lòng của bệnh nhân về giọng nói sau điều trị là biến định tính, phân loại theo 4 mức độ: cao, trung bình, thấp, không hài lòng
 - + Mức độ hài lòng cao: bệnh nhân cảm thấy bình thường hoặc đọc lưu loát, giọng nói không bị hụt hơi, không bị ngắt quãng.
 - + Mức độ hài lòng trung bình: bệnh nhân cảm thấy giọng nói được cải thiện nhiều hơn trước tiêm, giọng nói còn ngắt quãng nhẹ, không bị hụt hơi nhưng chưa được bình thường.
 - + Mức độ hài lòng thấp: bệnh nhân cảm thấy giọng nói chỉ cải thiện ít, giọng nói còn ngắt quãng, bị hụt hơi.
 - + Mức không hài lòng: giọng nói còn ngắt quãng như trước khi tiêm
- Mức độ đánh giá hiệu quả điều trị là biến phụ thuộc, phân loại theo 3 mức độ: cải thiện tốt, có cải thiện, không cải thiện
 - + Cải thiện tốt: Chỉ số VHI trở về bình thường hoặc mức nhẹ, mức độ hài lòng cao về giọng nói sau điều trị, không còn cơn co thắt trên nội soi hoặc mức độ cơn co thắt nhẹ, phân tích âm các chỉ số về bình thường hoặc rối loạn nhẹ.
 - + Có cải thiện: Chỉ số VHI rối loạn ở mức trung bình, mức độ hài lòng trung bình về giọng nói sau điều trị, mức độ cơn co thắt trung bình trên nội soi, phân tích âm các chỉ số rối loạn mức độ trung bình

- + Không cải thiện: Chỉ số VHI vẫn rối loạn ở mức nặng, bệnh nhân không hài lòng về giọng nói sau điều trị, mức độ cơn co thắt nặng trên nội soi, phân tích âm các chỉ số rối loạn mức độ nặng

2.5.3. Biến số đánh giá tính an toàn của BTX trong điều trị RLPACT

- Tác dụng phụ: biến định tính, gồm 2 giá trị: có, không
- Thời gian tác dụng phụ: biến định lượng, tính từ ngày ngày đầu tiên BN thấy xuất hiện tác dụng phụ đến ngày hết tác dụng phụ, tính theo đơn vị ngày
- Mức độ tác dụng phụ: biến định tính, gồm 3 giá trị: nặng, trung bình, nhẹ
 - + Mức độ nặng: Là các tác dụng phụ gây ra một trong những hậu quả cho BN như tử vong; đe dọa tính mạng, buộc BN phải nhập viện để điều trị hoặc kéo dài thời gian nằm viện của BN, để lại di chứng nặng nề hoặc vĩnh viễn cho BN, hoặc buộc BN phải có sự trợ giúp của nhân viên y tế hoặc người thân như đặt ống nuôi ăn, không đi lại được...
 - + Vừa: là tác dụng phụ ảnh hưởng đến sinh hoạt của BN nhưng không nằm trong các tiêu chuẩn của tác dụng phụ nặng.
 - + Nhẹ: là các tác dụng phụ chưa ảnh hưởng đến sinh hoạt và chức năng của BN.

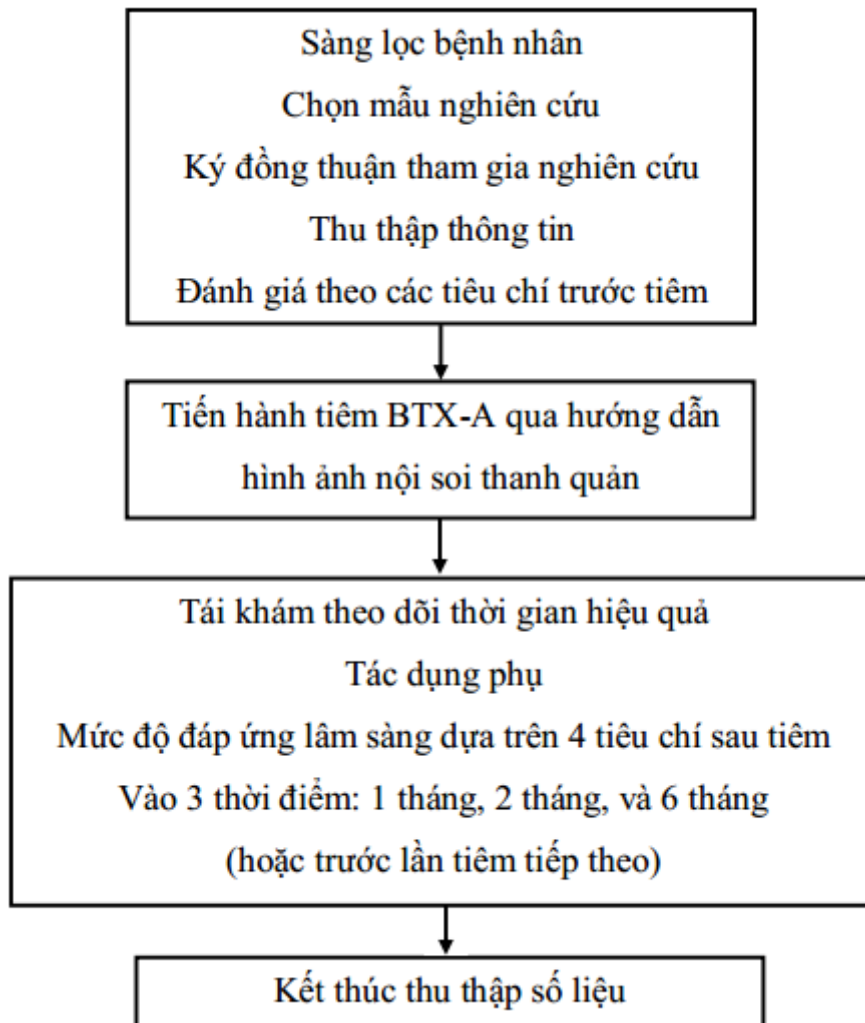
2.6. Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu

Các chỉ số nghiên cứu được thu thập bằng bệnh án nghiên cứu (phụ lục 5) dựa trên:

- Hỏi trực tiếp từ BN và người thân trước và ngay sau khi can thiệp
- Hỏi trực tiếp khi BN đến khám lại hoặc phỏng vấn qua điện thoại nếu BN không thể đến khám lại.
- Hồ sơ bệnh án, tại kho lưu trữ Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh
 - Bảng chỉ số khuyết tật giọng nói do BN tự đánh giá trước và sau can thiệp
 - Bảng đánh giá về mức độ hài lòng với kết quả giọng nói sau tiêm botulinum toxin do BN tự đánh giá trước và sau can thiệp
 - Hình ảnh và kết quả nội soi hoạt nghiệm thanh quản trước và sau can thiệp
 - Hình ảnh và kết quả phân tích âm trước và sau can thiệp

- Tường trình can thiệp thủ thuật
- Phiếu theo dõi hiệu quả điều trị của bệnh nhân

Chúng tôi thu thập các số liệu theo sơ đồ thu thập số liệu (hình 2.1) và bệnh án nghiên cứu (phụ lục 5), nạp vào dữ liệu theo các biến số nghiên cứu.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ thu thập số liệu

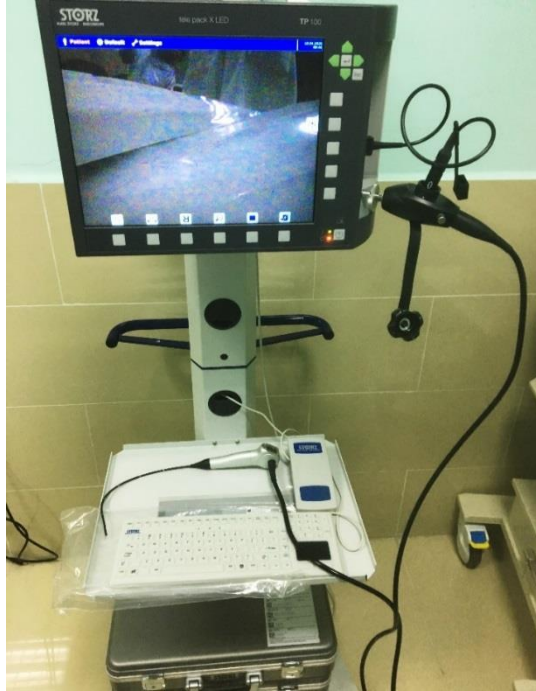
2.7. Quy trình nghiên cứu

2.7.1. Trang thiết bị nghiên cứu

- Hệ thống nội soi thanh quản ống mềm kết hợp chức năng soi hoạt nghiệm của hãng Karl Storz
- Hệ thống thiết bị ghi âm và phần mềm phân tích âm PRAAT
- Phòng cách âm có âm nền dưới 40 dB tại khoa Thính học, Bệnh viện Tai Mũi

Hạng TP. HCM

- Máy điện cơ thanh quản (EMG)
- Kim tiêm cách điện số 25G chiều dài 50mm, có chấu gắn với EMG



Hình 2.2. Hệ thống nội soi thanh quản ống mềm kết hợp chức năng soi hoạt nghiệm của hãng Karl Storz



Hình 2.3. Phòng cách âm, thiết bị ghi âm và phân tích âm tại khoa Thính học, Bệnh viện Tai Mũi Họng TP. HCM



Hình 2.4. Hình Máy điện cơ thanh quản (EMG)



Hình 2.5. Kim tiêm chuyên dụng cho botulinum toxin có kết nối với EMG

2.7.2. Thuốc nghiên cứu

Thuốc nghiên cứu là Abobotulinum toxin, có tên biệt dược là Dysport® do công ty dược phẩm Ipsen Lt., Vương quốc Anh sản xuất, đã được bộ y tế cấp phép lưu hành (phụ lục 2). Dysport® là một thuốc trong nhóm botulinum toxin A, về trọng lượng 1 đơn vị Dysport tương đương 0,0065 ng BTX-A [44].

Dysport đã được nghiên cứu ở nhiều nước trên thế giới với nhiều loại hình nghiên cứu như nghiên cứu quan sát, can thiệp mở và cả nghiên cứu đối chứng ngẫu

nhiên. Kết quả của các nghiên cứu đều cho thấy Dysport® có hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt [39],[92].



Hình 2.6. Thuốc Dysport® (Botulinum toxin A)

2.7.3. Phương pháp tiến hành nghiên cứu

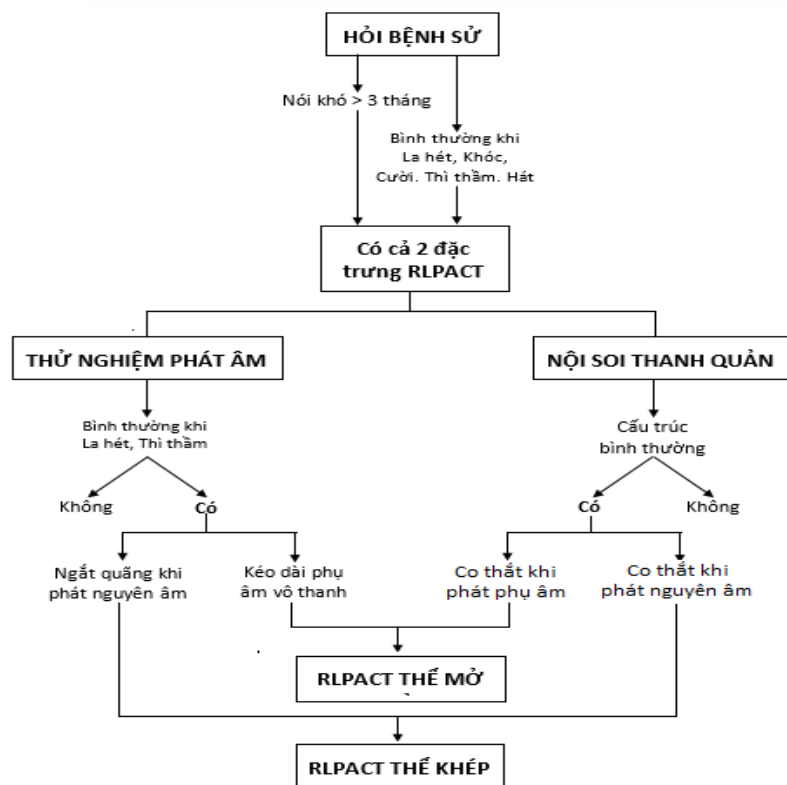
Nghiên cứu được thực hiện tại hai bệnh viện: bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Tại Việt Nam, bệnh nhân bị rối loạn giọng nói chung và RLPACT nói riêng, thường ưu tiên đến khám với chuyên khoa tai mũi họng nên bệnh viện Tai Mũi Họng TP. HCM có thuận lợi trong việc sàng lọc, đánh giá và chọn bệnh nhân. Do đó, chúng tôi tiến hành sàng lọc bệnh nhân, thăm khám và thực hiện các cận lâm sàng cần thiết cho chẩn đoán xác định RLPACT, phân loại thể khớp hay thể mở tại bệnh viện Tai Mũi Họng TP. HCM.

Đối với điều trị, phương pháp tiêm BTX vào cơ thanh quản điều trị RLPACT trước đây thường được thực hiện bởi các bác sĩ nội thần kinh do thường sử dụng hướng dẫn điện cơ để xác định cơ cần tiêm. Phương pháp này trong danh mục kỹ thuật số 161 theo Thông tư số 43/2013/ TT-BYT ngày 11/12/2013 của Bộ Y tế quy định chi tiết phân tuyến chuyên môn kỹ thuật đối với hệ thống cơ sở khám bệnh, chữa bệnh “Tiêm Botulinum toxin A trong điều trị bệnh rối loạn vận động (Dysport, Botox...)”. Tuy nhiên hướng dẫn điện đơn thuần hiện nay vẫn còn những hạn chế như không xác định chính xác vị trí tiêm, không xác định được hình ảnh tình trạng

co thắt thật sự của cơ nội tại thanh quản tại thời điểm điều trị, không ước lượng được liều tiêm vào cơ nội tại thanh quản. Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu ứng dụng phương pháp tiêm qua hướng dẫn nội soi thanh quản ống mềm đã giúp khắc phục được những hạn chế của phương pháp tiêm đơn thuần trước đây, tuy nhiên để đảm bảo tính chính xác, an toàn và vấn đề y đức nghiên cứu, nên chúng tôi sử dụng kỹ thuật tiêm BTX vào cơ thanh quản dưới hướng dẫn nội soi thanh quản ống mềm có kết hợp điện cơ. Do đó trong nghiên cứu kỹ thuật này, chúng tôi có kết hợp với bác sĩ nội thần kinh để giúp xác định tín hiệu điện cơ hướng dẫn. Chúng tôi chọn thực hiện quy trình tiêm tập trung tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh để tận dụng lợi thế có sẵn từ sự hỗ trợ của bác sĩ nội thần kinh, tận dụng được thuốc BTX-A cho nhiều bệnh nhân mỗi đợt tiêm để giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân.

2.7.3.1. *Đánh giá và chọn bệnh nhân*

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chẩn đoán RLPACT theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ năm 2008 gồm 3 bước [63]:



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ chẩn đoán RLPACT thể khép

“*Nguồn: Ludlow, 2008 [63]*”

- Bước 1: Bệnh nhân đến khám vì rối loạn giọng được hỏi bệnh sử cẩn thận và chi tiết bằng cách sử dụng bảng câu hỏi tầm soát RLPACT

Bảng 2.1. Bảng câu hỏi tầm soát RLPACT

STT	Câu hỏi	Nghĩ đến RLPACT	Không phải RLPACT
1	Anh/Chị nói chuyện rất khó khăn?	Có	Không
2	Có khi nói khó và có khi nói dễ?	Có	Không
3	Anh/Chị bị nói khó từ bao giờ?	Từ 3 tháng trở lên (mạn tính)	Dưới 3 tháng
4	Anh/Chị có thực hiện những việc sau một cách bình thường? La hét Khóc Cười Thì thầm Hát Ngáp	Đa số bình thường Bình thường Bình thường Bình thường Bình thường Bình thường Bình thường	Bị ảnh hưởng Không thể la hét Không bình thường Không bình thường Bị ảnh hưởng như khi nói Bị nặng hơn khi nói Không bình thường

Chẩn đoán bước 1: một bệnh nhân trả lời khẳng định với 2 câu hỏi đầu tiên và thời gian rối loạn giọng kéo dài trên 3 tháng thường gợi ý chẩn đoán RLPACT.

- Bước 2: Khám lâm sàng bằng thử nghiệm phát âm chẩn đoán RLPACT

Bảng 2.2. Bảng thử nghiệm phát âm chẩn đoán RLPACT

STT	Thử nghiệm	RLPACT	Rối loạn giọng căng cơ (chức năng)
1	Phát âm và lặp lại các âm và câu sau: /e/, /i/, /a/ “Đồ - rê - mi - pha - son - la - si” “Em uống ít yến ẩm áp”	Thể khép: Ngắt quãng một hoặc nhiều lần khi phát âm, đọc câu	Triệu chứng rối loạn giọng nói giống nhau trên thử nghiệm nguyên âm và phụ âm vô thanh

2	Phát âm và lặp lại các âm và câu sau: /d/,/g/,/k/,/h/,/t/ “Không có gì quý hơn độc lập tự do”	Thở mở: Kéo dài các phụ âm vô thanh, một hoặc nhiều lần khi đọc câu	Triệu chứng rối loạn giọng nói giống nhau trên thử nghiệm nguyên âm và phụ âm vô thanh
3	So sánh giữa 2 bộ thử trên	Phát âm một bộ gặp nhiều khó khăn hơn	Cả hai bộ đều bị ảnh hưởng giống nhau
4	La hét	Bình thường	Bị ảnh hưởng như khi nói
5	Làm căng giọng (kéo dài các nguyên âm 5 giây)	Ít căng giọng hơn ở cao độ thấp hơn	Duy trì căng giọng trong mọi cao độ
6	Kéo dài nguyên âm	Bị run giọng khi phát nguyên âm kéo dài, phát âm kéo dài ít bị ảnh hưởng hơn nói câu	Phát âm kéo dài cũng bị ảnh hưởng tương tự như nói câu, không bị run
7	Đếm từ 1 đến 10 (bằng tiếng Anh)	Ngắt quãng tại các nguyên âm hoặc kéo dài phụ âm vô thanh	Không ngắt quãng

Chẩn đoán bước 2: nếu bệnh nhân có một giọng nói căng thẳng với nhiều ngắt quãng khi phát âm mà không có khi la hét hoặc thì thậm sẽ gợi ý chẩn đoán RLPACT. Một số câu mẫu có thể gợi ra các triệu chứng của thể khép và một số câu khác gợi triệu chứng của thể mở. Bệnh nhân nên lặp lại các câu trong giọng nói bình thường và trong khi thì thầm. Một hoặc nhiều lần ngắt quãng trong câu nói bình thường và ít hơn trong khi nói thì thầm gợi ý chẩn đoán RLPACT. Bác sĩ lâm sàng có thể sử dụng nhiều câu thử nghiệm nếu chưa chắc chắn triệu chứng. Khi hét “Không” hoặc “Không phải bây giờ” triệu chứng rối loạn giọng biến mất trên bệnh nhân RLPACT.

Để chẩn đoán phân biệt giữa RLPACT thể khép, thể mở và rối loạn giọng chức năng, bệnh nhân được yêu cầu nói lặp lại các câu thử nghiệm và chỉ ra câu nào khó nói hơn. Bệnh nhân RLPACT thể khép khó nói hơn với câu thử nghiệm thể khép, tương tự với RLPACT thể mở, còn rối loạn giọng chức năng thì khó nói như nhau ở cả 2 loại câu thử nghiệm.

Đánh giá giọng nói khi căng thẳng giúp phân biệt RLPACT và rối loạn giọng căng cơ. Yêu cầu bệnh nhân phát âm và kéo dài nguyên âm trong 5 giây, như âm /i/ hoặc /a/; khi phát âm bình thường có thể gợi ra run giọng ở bệnh nhân RLPACT, ít căng giọng hơn ở cao độ thấp hơn. Trong khi rối loạn giọng căng cơ duy trì căng

giọng trong mọi cao độ, phát âm kéo dài cũng bị ảnh hưởng tương tự như phát âm bình thường, không bị run.

- Bước 3: Nội soi thanh quản ống mềm (soi hoạt nghiệm ống mềm)

Bảng 2.3. Bảng đánh giá nội soi thanh quản chẩn đoán RLPACT

STT	Thử nghiệm	RLPACT	Rối loạn giọng căng cơ (chức năng)
1	Cấu trúc	Bình thường	Dây thanh có thể sung huyết, tạo hạt
2	Sự bất đối xứng hai dây thanh	Bình thường	Bình thường
3	Huyết sáo	Cử động khép và mở bình thường	Cử động khép và mở bình thường
4	Phát nguyên âm kéo dài	Dây thanh bị co thắt, run	Tư thế dây thanh căng không thay đổi
5	Nói câu gợi khép thanh môn	RLPACT thể khép: tăng hoạt khép thanh môn -> gián đoạn câu nói nhiều lần	Tư thế dây thanh căng không thay đổi
6	Nói câu gợi mở thanh môn	RLPACT thể mở: gián đoạn hoạt động mở thanh môn do kéo dài khi phát các phụ âm vô thanh	Tư thế dây thanh căng không thay đổi

Chẩn đoán bước 3: Hình ảnh nội soi thanh quản giúp phát hiện những cơn co thắt cơ thanh quản bất thường khi thanh quản hoạt động gây ra phát âm bất thường, giúp xác định chẩn đoán RLPACT. Không có bất thường về cấu trúc thanh quản, trong các quá trình hít thở, ho, khạc, huyết sáo, hoạt động khép mở thanh môn diễn ra bình thường. hiện tượng co thắt dây thanh và run dây thanh xuất hiện khi phát âm kéo dài và nói câu thử nghiệm.

Bệnh nhân được chẩn đoán RLPACT sẽ được bác sĩ điều trị tư vấn về tình trạng bệnh và chỉ định điều trị với BTX-A. Bệnh nhân đồng ý tiến hành điều trị sẽ được chọn lọc thỏa tiêu chuẩn chọn vào và loại ra. Bác sĩ giải thích và mời bệnh nhân tham gia nghiên cứu, ký thỏa thuận tham gia.

Chúng tôi tiến hành thu thập thông tin và đánh giá mức độ rối loạn giọng theo thang điểm VHI, phân tích âm và nội soi thanh quản ống mềm có kết hợp soi hoạt nghiệm.

Phương pháp tiêm BTX vào cơ thanh quản của chúng tôi thực hiện dưới hướng dẫn hình ảnh nội soi thanh quản ống mềm có kết hợp điện cơ

Tiêu chuẩn điện cơ trong kỹ thuật tiêm: Kim sử dụng có chấu gắn với máy điện cơ, hoạt động giống như một điện cực đơn cực khi đầu kim vào đúng vị trí cơ nội tại thanh quản trên màn hình máy điện cơ sẽ có hình ảnh gia tăng điện thế của đơn vị vận động sóng từ sự co cơ.

2.7.3.2. Kỹ thuật tiêm BTX vào cơ thanh quản qua nội soi thanh quản

❖ Chuẩn bị dụng cụ

- Hệ thống máy nội soi: Camera, nguồn sáng, ống nội soi mềm, màn hình tivi.
- Máy điện cơ thanh quản (EMG)
- Thuốc Abobotulinum toxin (Dysport)
- Kim tiêm cách điện số 25G chiều dài 50mm, có chấu gắn với EMG, hoạt động giống như một điện cực đơn cực.

- Cách pha thuốc: Sử dụng bơm tiêm 3ml gắn kim pha 18G rồi lấy 2,5 ml natri clorid 0,9%, sau đó bơm nhẹ nhàng vào lọ Dysport 300 đơn vị, sẽ được 2,5 ml dung dịch abobotulinum toxin có nồng độ 120 đơn vị/1 ml hay 12 đơn vị/0,1 ml. Sau đó sử dụng 0,1 ml dung dịch trên (tương ứng 12 đơn vị) pha với 0,3 ml natri clorid 0,9% sẽ được 0,4 ml dung dịch abobotulinum toxin có nồng độ 12 đơn vị, hay 3 đơn vị/0,1 ml.

❖ Chọn liều điều trị

a. Đối với BN tiêm lần đầu:

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng liều điều trị lần đầu theo hướng dẫn của y văn, phụ thuộc vào phân loại và mức độ rối loạn phát âm đánh giá theo VHI:

- Đối với RLPACT thể khép:

- Mức độ nặng: liều điều trị là 3 đơn vị Abobotulinum toxin vào mỗi cơ giáp phễu (hai bên) [39], [82], [92], [102], [106].

- Mức độ trung bình: liều điều trị là 1,5 đơn vị Abobotulinum toxin vào mỗi cơ giáp phễu (hai bên)[102].
- Mức độ nhẹ: không điều trị với BTX, hướng dẫn BN đăng ký liệu pháp ngôn ngữ.

- Đối với BN RLPACT thể mở, liều khởi đầu là 6 đơn vị Abobotulinum toxin tiêm vào cơ nhắt phễu sau chỉ một bên; BN quay trở lại 2 tuần sau đó để tiêm liều thứ hai vào cơ đối bên nếu liều khởi đầu chưa có hiệu quả (các triệu chứng của bệnh nhân không giảm). Việc điều trị BTX-A đối với RLPACT thể mở khó khăn hơn so với thể khép vì liên quan kỹ thuật tiêm phức tạp và nguy cơ tai biến cao hơn, bao gồm từ khó thở nhẹ đến nặng do liệt cơ nhắt phễu sau [22],[63].

b. Đối với BN tiêm những lần sau:

BN được điều chỉnh liều để đạt liều tối ưu thông qua các tiêu chí đánh giá đáp ứng điều trị nhằm cân bằng giữa hiệu quả và tác dụng phụ. Trước mỗi lần tiêm, chúng tôi đánh giá lại tình trạng của BN và điều chỉnh liều để đạt liều tối ưu thông qua 4 tiêu chí đánh giá hiệu quả đáp ứng ở lần điều trị trước đó:[32],[64]

- Mức độ đáp ứng lâm sàng cao (cải thiện tốt).
- Thời gian đáp ứng hiệu quả từ 4 tháng trở lên.
- Không có tác dụng phụ nặng.
- Thời gian của tác dụng phụ kéo dài dưới 2 tuần.

Liều điều trị cho BN ở những lần sau sẽ thay đổi tương ứng với từng tiêu chí không đáp ứng ở lần tiêm trước đó:

- Mức độ đáp ứng lâm sàng lần tiêm trước:
 - Cải thiện tốt: giữ nguyên liều lần tiêm trước
 - Có cải thiện nhẹ hoặc không cải thiện: tăng thêm 1 đơn vị Abobotulinum toxin cho tổng liều tiêm lần sau
- Thời gian đáp ứng hiệu quả:
 - Từ 4 tháng trở lên: giữ nguyên liều lần tiêm trước
 - Dưới 4 tháng: tăng thêm 1 đơn vị Abobotulinum toxin cho tổng liều tiêm lần sau

- Tác dụng phụ:

- Tác dụng phụ nhẹ: giữ nguyên liều lần tiêm trước
- Tác dụng phụ vừa: giảm 1 đơn vị Abobotulinum toxin cho tổng liều tiêm lần sau
- Tác dụng phụ nặng: không tiêm

- Thời gian tác dụng phụ:

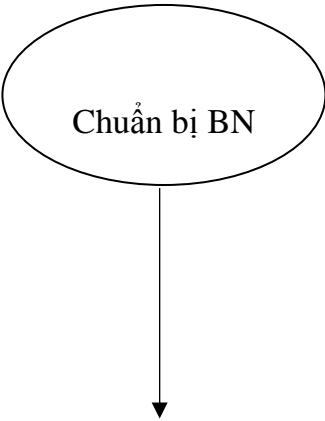
- Dưới 15 ngày: giữ nguyên liều lần tiêm trước
- Từ 15 ngày trở lên: giảm 1 đơn vị Abobotulinum toxin cho tổng liều tiêm lần sau


Tổng hợp 4 tiêu chí trên sẽ tính được tổng liều tiêm lần sau trên từng BN.

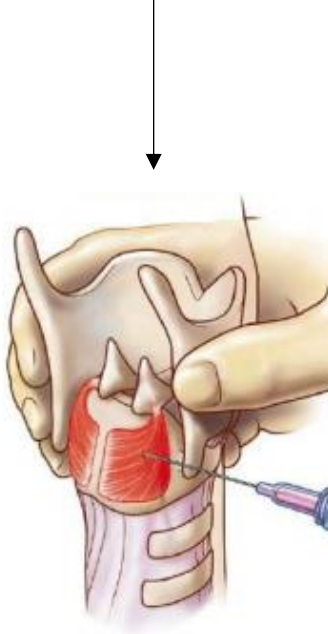
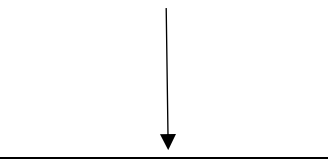

Trường hợp sau khi đánh giá lại mức độ rối loạn phát âm của BN trở về mức nhẹ, BN sẽ được tư vấn luyện giọng và theo dõi mà không tiêm BTX-A theo đúng tiêu chuẩn chọn bệnh.

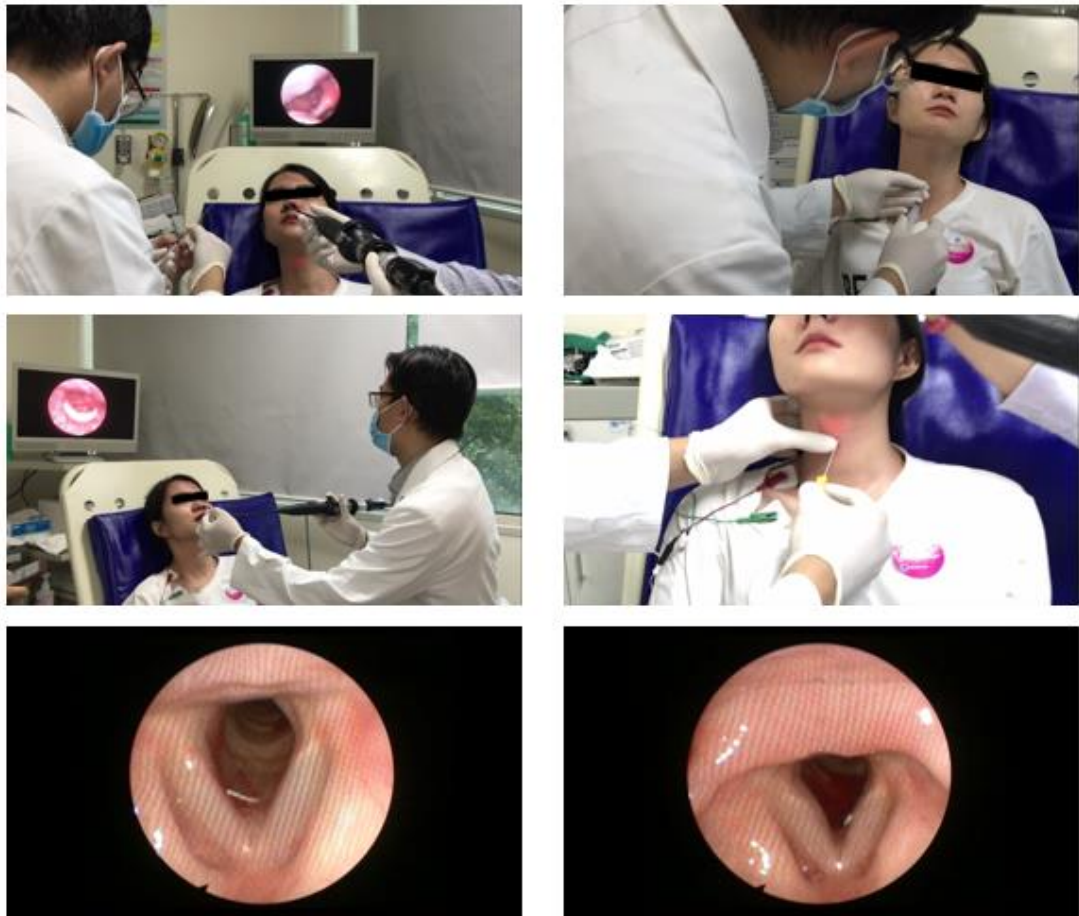
❖ *Các bước tiến hành*

Bảng 2.4. Quy trình kỹ thuật tiêm botulinum toxin A

Stt	Người thực hiện	Các bước thực hiện	Mô tả cụ thể
1.	Điều dưỡng		<ul style="list-style-type: none"> - Giải thích quy trình kỹ thuật tiêm BTX-A điều trị rối loạn phát âm cơ thắt. - Đặt thuốc co mạch vào mũi BN, xịt thuốc tê vào niêm mạc miệng #03 phút. - Chuẩn bị tư thế trước khi tiêm: Bệnh nhân ngồi thẳng lưng, đầu ngửa, 2 chân duỗi thẳng, 2 tay dọc theo người. - Chuẩn bị dụng cụ pha loãng chuẩn của Dysport® (BTX-A) với nước cất, nồng độ 3 đơn vị trên 0,1 mL - Chuẩn bị ống nội soi vô trùng.

2.	Bác sĩ	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Chích tê tại chỗ</div> <div style="text-align: center;">↓</div>	<ul style="list-style-type: none"> - Chích tê 0,5 ml Lidocain 2% vào khí quản qua màng nhĩ giáp, bệnh nhân phản xạ ho giúp gây tê toàn bộ thanh quản.
3.	Bác sĩ	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Nội soi họng thanh quản ống mềm</div> <div style="text-align: center;">↓</div>	<ul style="list-style-type: none"> - BS nội soi đưa ống nội soi mềm qua bên mũi thông thoáng hơn: + Đưa ống soi vào mũi sát sàn mũi, đi dọc theo tam giác giữa khe dưới, sàn mũi, phần trước vách ngăn. Sau đó đưa ống soi đến vòm, dịch chuyển đầu ống xuống dưới dọc theo thành sau vòm mũi họng + Tiếp tục đưa ống soi nhẹ nhàng dọc theo mặt trên đáy lưỡi từ ngoài vào trong, đến thanh quản.
4.	Bác sĩ	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">Tiêm BTX-A trong rối loạn phát âm cơ thất thể</div> <div style="text-align: center;">↓</div> 	<p>A. Trường hợp BN rối loạn vận động cơ thanh quản thể khép</p> <ul style="list-style-type: none"> - BS tiêm BTX-A sẽ xác định các mốc là sụn giáp và sụn nhẫn, màng nhĩ giáp. - Kim được uốn hơi cong cao lên khoảng 30 đến 45 độ, và sau đó được đâm xuyên qua màng nhĩ giáp gần vị trí đường giữa. Sau khi qua màng nhĩ giáp, chiều kim theo hướng lên trên và ra ngoài. - Trong khi bác sĩ đâm kim, cùng lúc sẽ nhìn hình ảnh nội soi hướng dẫn, xác định vị trí đầu kim sau khi xuyên qua màng nhĩ giáp. - Qua hình ảnh nội soi, hướng đầu kim vào vị trí điểm giữa cơ giáp phễu (điểm giữa bờ dưới niêm mạc dây thanh), sau khi kim đâm vào đúng cơ giáp phễu, yêu cầu bệnh nhân nói /i/ sẽ thấy đáp ứng trên màn hình máy điện cơ (gia tăng điện thế của đơn vị vận động sóng từ sự co cơ giáp phễu).

5.	Bác sĩ	<p style="text-align: center;">Tiêm BTX-A trong rối loạn phát âm cơ thắt thể mở</p> 	<p>B. Trường hợp BN rối loạn vận động cơ thanh quản thể mở:</p> <ul style="list-style-type: none"> - BS tiêm BTX-A nắm sụn giáp 2 bên, xoay thanh quản sang hướng đối diện để bộc lộ cơ nhẫn giáp sau: Ngón tay cái được đặt vào bờ sau của sụn giáp ở bên được tiêm, với bốn ngón tay khác ở trên thành sụn giáp đối bên, xoay khung thanh quản theo chiều ngang để tiếp cận trực tiếp tới bờ sau của thanh quản. - Đâm kim vào bờ sau của sụn giáp ở chỗ nổi của 1/3 dưới và 2/3 trên của sụn (bờ trên cơ siết họng dưới). Kim được nâng lên bờ trên sụn nhẫn và sau đó di chuyển nhẹ ra ngoài đến vị trí cơ nhẫn phễu sau, nghe tín hiệu trên máy điện cơ. - Cùng lúc sẽ nhìn hình ảnh nội soi hướng dẫn, xác định vị trí đầu kim nằm trong cơ, không xuyên vào thanh quản.
6.	Bác sĩ	<p style="text-align: center;">Tiêm BTX-A vào cơ nội tại thanh</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Với vị trí xác nhận dựa vào nội soi và máy điện cơ, bác sĩ hút nhẹ để đảm bảo rằng kim đã không xuyên qua mạch máu. Khi đó bắt đầu tiêm chậm 0,2 ml dung dịch thuốc pha (6 đơn vị Dysport) - Thực hiện tương tự cho bên đối diện
7.	Bác sĩ, điều dưỡng	<p style="text-align: center;">Kết thúc</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - Đánh giá kết quả, tư vấn cho BN sau tiêm. - Tháo, ngâm rửa tiệt trùng dụng cụ và ống nội soi.



Hình 2.7. Quy trình kỹ thuật tiêm BTX-A điều trị RLPACT thể khép

“Nguồn: BN T.T.P.T., SHS: N15-0088984”

2.7.4. Theo dõi đánh giá sau tiêm

Bệnh nhân được theo dõi sinh hiệu, tác dụng phụ trong 2 giờ sau chích. Một số tai biến nặng sau chích có thể gặp và hướng xử trí:

- Sốc phản vệ: hiếm gặp, trong quá trình tiêm chuẩn bị sẵn hộp chống sốc. Trường hợp xảy ra sốc phản vệ thì ngừng tiêm ngay, cho bệnh nhân nằm tại chỗ, tiêm Adrenaline theo phác đồ chống sốc phản vệ.
- Chảy máu trong quá trình tiêm và nội soi: ít gặp, cầm máu tại chỗ bằng thuốc co mạch, các vật liệu cầm máu như Merocel, Surgicel, Spongel... kết hợp băng ép tại chỗ tiêm.
- Khó thở: ít gặp, nguyên nhân thường là do co thắt thanh quản, dự phòng bằng cách gây tê dưới da ở vị trí đâm kim (trước màng giáp nhẫn), xịt tê niêm mạc

thanh quản trước khi tiêm botulinum toxin. Xử trí tùy theo mức độ khó thở thanh quản

Theo dõi các tác dụng phụ khác của thuốc như sặc, nuốt vướng, đau tại vị trí tiêm, khàn, giọng nói bị thoát hơi...; các tác dụng phụ này nếu có thường nhẹ và tự hồi phục sau tiêm 1-2 tuần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân loại tác dụng phụ dựa theo hướng dẫn quốc gia về cảnh giác dược năm 2015 do GS TS Lê Quang Cường làm trưởng ban được ban hành theo quyết định số 3551/QĐ-BYT, ngày 19/09/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế, gồm 3 mức nặng, trung bình, nhẹ.

Dặn dò bệnh nhân ăn uống, sinh hoạt đúng cách sau tiêm:

- Không ăn uống trong vòng 3 giờ đầu sau tiêm.
- Không xoa bóp vùng thanh quản sau tiêm.
- Không ăn những thực phẩm cứng, khó nhai, nhiều gia vị, chua, cay.
- Nên cắt thức ăn thành những miếng nhỏ làm cho chúng dễ nuốt hơn.
- Khi uống các loại đồ uống nên dùng ống hút, uống chậm.

Đối với bệnh nhân được tiêm lần đầu tiên, thời điểm tiêm được thực hiện sau khi hoàn tất đầy đủ các quy trình trên. Đối với bệnh nhân tiêm lặp lại, thời điểm tiêm là sau 24 tuần kể từ lần tiêm đầu tiên hoặc triệu chứng rối loạn giọng xuất hiện trở lại như trước khi tiêm lần đầu. Có sự độc lập giữa bác sĩ đánh giá các thang điểm trước và sau tiêm và bác sĩ thực hiện thủ thuật tiêm.

Sau khi tiêm bệnh nhân được hẹn tái khám sau 1 tuần, 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo). Lịch tái khám có thể thay đổi sát hơn tùy vào tình trạng của bệnh nhân.

Bệnh nhân xuất viện được phát một phiếu theo dõi hiệu quả điều trị (phụ lục 3), bác sĩ điều trị giải thích và hướng dẫn bệnh nhân cách tự đánh giá trước khi tiêm, sau đó mỗi ngày trong 2 tuần sau khi tiêm, 4 tuần và sau đó hàng tháng đến tháng thứ 6 sau tiêm (hoặc trước lần tiêm tiếp theo). Phiếu theo dõi này hỗ trợ đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng phụ, giúp điều chỉnh liều thuốc tối ưu cho lần tiêm tiếp theo.

2.7.5. Phương pháp đánh giá mức độ rối loạn phát âm và hiệu quả điều trị

Trong nghiên cứu, bằng chứng mức độ đáp ứng lâm sàng dựa trên 2 nhóm phương pháp đánh giá hiệu quả điều trị: tiêu chuẩn chủ quan và tiêu chuẩn khách quan.

2.7.5.1. Đánh giá mức độ rối loạn phát âm theo tiêu chuẩn chủ quan:

a. Đánh giá theo bảng chỉ số khuyết tật giọng nói - VHI:

Phương pháp thực hiện: Tất cả bệnh nhân sẽ được tư vấn và hướng dẫn tự đánh giá Bảng chỉ số khuyết tật giọng nói. Bảng gồm 30 câu hỏi, chia thành 3 phần với 10 câu hỏi mỗi phần, liên quan đến chức năng, thực thể và cảm xúc của bệnh nhân, với tổng điểm là 120. Bệnh nhân trả lời từng câu hỏi bằng cách cho điểm mỗi câu từ 0 điểm – không bao giờ đến 4 điểm – luôn luôn. Tiêu chí đánh giá điểm VHI theo Jacobson [55], [76]

b. Đánh giá mức độ hài lòng của bệnh nhân về giọng nói sau điều trị

Phương pháp thực hiện: Tất cả bệnh nhân sẽ được tư vấn và hướng dẫn tự đánh giá vào Bảng mức độ hài lòng về giọng nói sau tiêm (phụ lục 4). Đây là những câu tự đánh giá mà bệnh nhân được hỏi để đánh giá mức độ hài lòng của bệnh nhân về giọng nói sau tiêm:

2.7.5.2. Đánh giá mức độ rối loạn giọng theo tiêu chuẩn khách quan:

a. Đánh giá mức độ cơn co thắt đánh giá trên nội soi thanh quản ống mềm kết hợp soi hoạt nghiệm thanh quản:

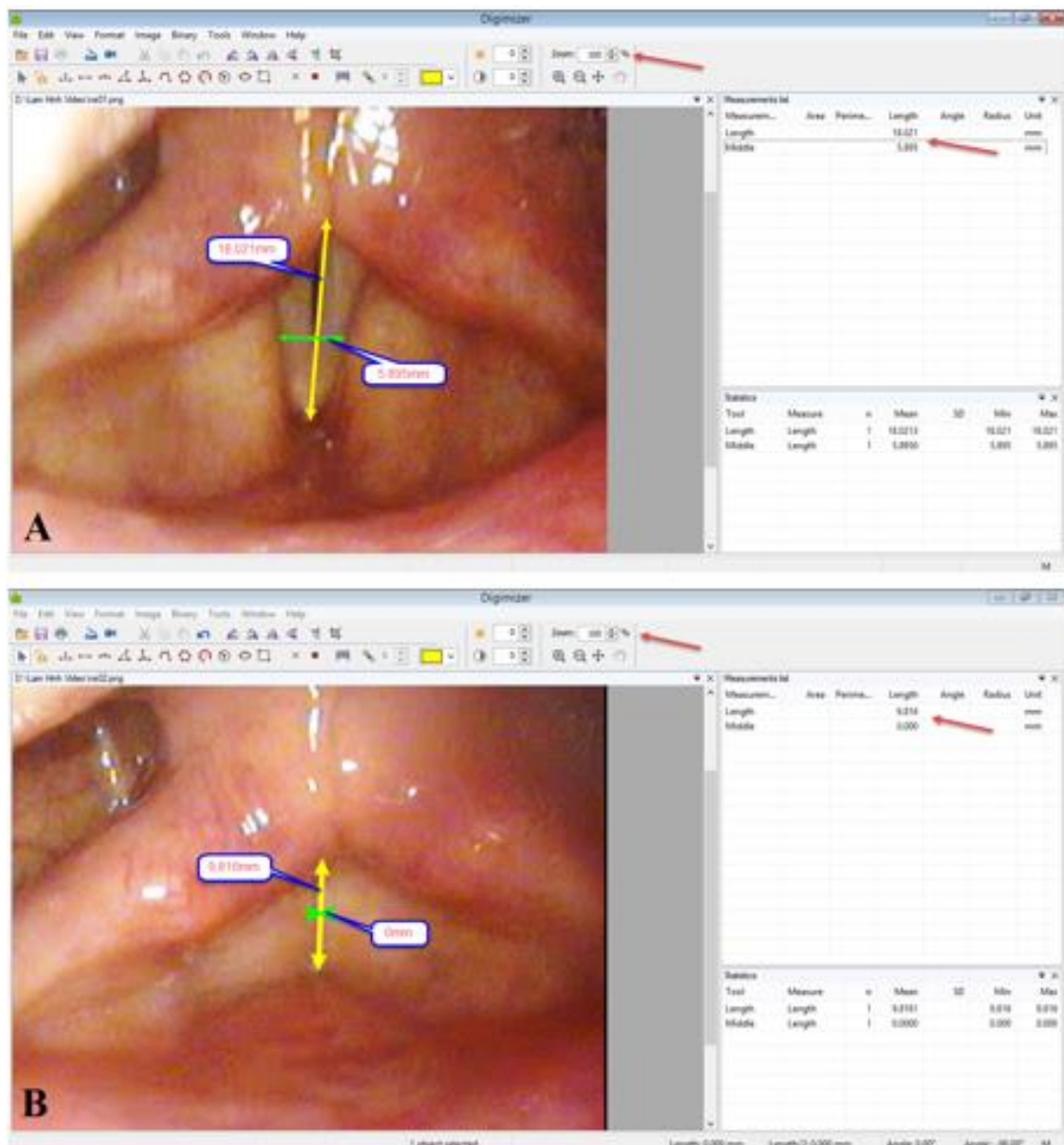
Phương pháp thực hiện: Tất cả bệnh nhân được đánh giá thống nhất trên một hệ thống nội soi thanh quản ống mềm kết hợp soi hoạt nghiệm thanh quản của hãng Karl-Storz. Mỗi bệnh nhân được đánh giá nội soi tại 4 thời điểm: trước khi tiêm BTX-A, 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo). Trong khi soi thanh quản, bệnh nhân được yêu cầu phát âm và kéo dài duy trì âm /i/, đọc các câu ngắn: “Đồ - rê - mi - pha - son - la - si”, “Em uống ít yến ẩm áp” và “không có gì quý hơn độc lập tự do”. Để loại trừ sự khác nhau về độ phóng đại của việc ghi hình và xử lý hình ảnh, cần đo thêm chiều dài của dây thanh. Hoạt động thanh quản cũng được quan sát trong khi phát âm và khi hít thở yên lặng.



Hình 2.8. Nội soi thanh quản ống mềm kết hợp soi hoạt nghiệm

“Nguồn: BN C.N.P., SHS: N19-0238402”

Chúng tôi quay phim và ghi âm khi soi thanh quản, lưu trữ trên một máy chủ an toàn. Các đoạn phim - ghi âm nội soi thanh quản cho mỗi bệnh nhân được chỉnh sửa bằng Window Movie Maker (phiên bản 2018, Microsoft). Video đã được chỉnh sửa để loại bỏ các cảnh phim không liên quan, như quay vào mặt của bệnh nhân trước khi đưa ống soi vào mũi, đưa ống soi tiến vào qua mũi đến thanh quản, bệnh nhân kích thích, nuốt, và ho. Tiếp theo, các clip đã được chỉnh sửa để loại bỏ bất kỳ thông tin nào có thể xác định bệnh nhân như tên, tuổi, giới tính và đối thoại giữa bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân. Cảnh quay còn lại đã được chỉnh sửa thêm để tạo ra một đoạn phim đa phương tiện cho thấy hoạt động thanh quản của bệnh nhân khi thực hiện các test phát âm trong khi nội soi. Các clip dài trung bình 30 giây. Sau đó các đoạn phim sẽ được chụp lại hàng loạt hình liên tục theo định dạng .PNG bằng phần mềm Portable SnagIt, chọn hình thanh môn khép kín nhất trong chu kỳ dao động, đưa vào phân tích bằng phần mềm y khoa Digimizer.



A: Dây thanh khi nghỉ (không co thắt)

B: Dây thanh co thắt

Hình 2.9. Đo các tiêu chí đánh giá cấu hình thanh quản bằng phần mềm

“Nguồn: BN N.T.M., SHS: N19-0307409”

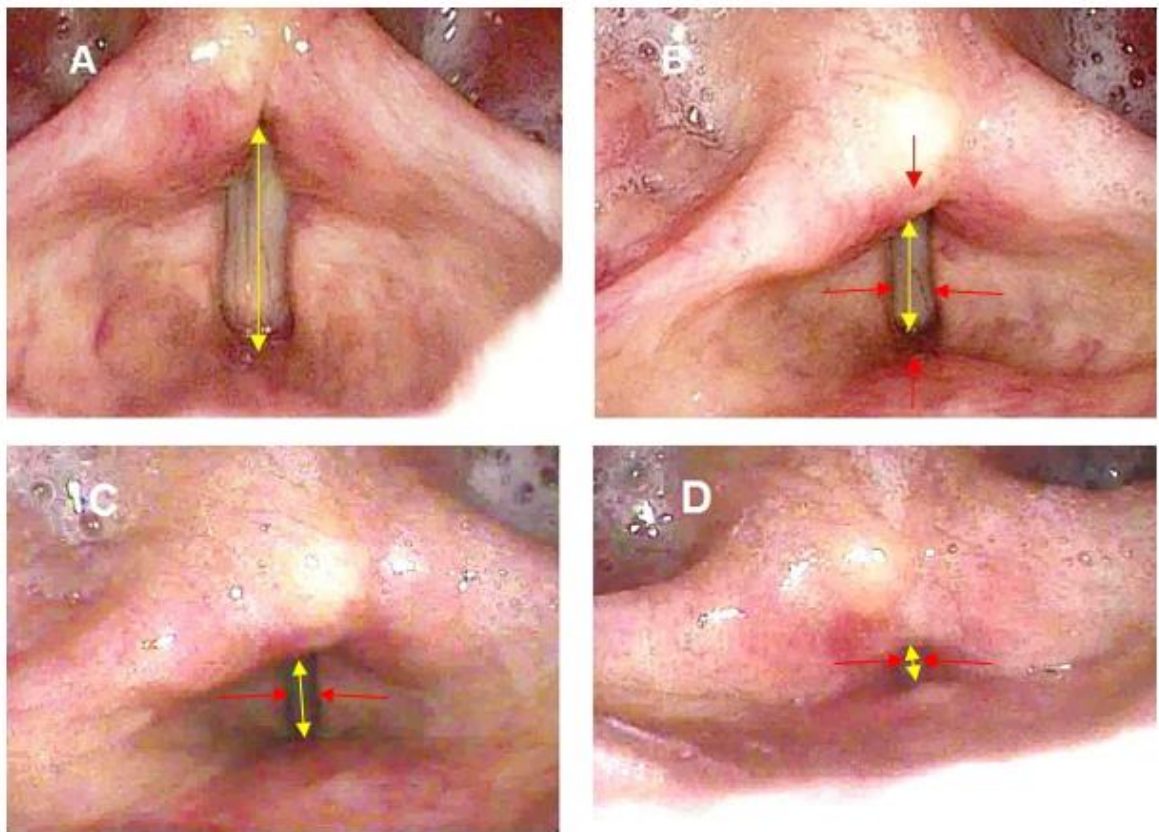
Đối với bệnh nhân RLPACT, chúng tôi sử dụng tiêu chí nội soi của tác giả Zwirner [118] tương ứng với 3 đặc điểm chính đánh giá cấu hình thanh quản trong cơn co thắt, mỗi tiêu chí nội soi được đánh giá theo 4 mức: bình thường, nhẹ, trung bình và nặng (toàn nén).

a) Mức độ nén thanh quản theo chiều trước sau trong cơn co thắt: Tỷ lệ chiều dài dây thanh từ trước đến sau khi toàn nén trong cơn co thắt so với chiều dài dây thanh khi nghỉ.

b) Mức độ nén thanh quản theo chiều ngang trong cơn co thắt: Mức độ khép băng thanh thất khi toàn nén.

c) Cơn co thắt bất thường làm mất sóng rung niêm mạc do sự đóng nhanh và mạnh của thanh môn trong cơn co thắt khi phát âm thử nghiệm với âm /i/. Soi hoạt nghiệm thanh quản cho phép phát hiện các cơn co thắt làm cản trở sóng rung niêm mạc, thường do 2 dây thanh đóng kín hoặc run làm ngất quãng, giảm hoặc mất sóng rung niêm mạc theo thang điểm.

Tổng hợp đánh giá mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi.



Hình 2.10. Hình ảnh nội soi thanh quản

A. Bình thường B. Mức độ nhẹ
C. Mức độ trung bình D. Mức độ nặng

b. Phân tích âm

❖ Phương pháp tiến hành:

Bệnh nhân được ghi âm giọng nói bằng chương trình ghi âm Sound Forge 11.0 và được phân tích âm bằng chương trình Praat của viện ngữ âm học đại học Amsterdam – Hà Lan theo hướng dẫn của tác giả Trần Việt Hồng [3].

❖ Quy trình ghi âm giọng nói:

➤ **Ghi âm nhóm bệnh:**

- Bệnh nhân ở tư thế ngồi thoải mái trong phòng cách âm, quy trình cách thức ghi âm thống nhất giống nhau cho tất cả bệnh nhân, 4 thời điểm trước tiêm BTX-A và sau tiêm 1 tháng, 2 tháng và 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo).

- Nội dung ghi âm:

- Phát âm các nguyên âm /i/, /a/ kéo dài
- Đếm số từ 1 đến 10
- Đọc các câu ngắn: “Đồ - rê - mi - pha - son - la - si”, “em uống ít yến ẩm áp” và “không có gì quý hơn độc lập tự do”
- Hát một đoạn bài hát “Như có Bác Hồ trong ngày vui đại thắng” của tác giả Phạm Tuyên

“Như có Bác Hồ trong ngày vui đại thắng

Lời Bác nay đã thành chiến thắng huy hoàng.

Ba mươi năm đấu tranh giành toàn vẹn non sông,

Ba mươi năm dân chủ cộng hòa kháng chiến đã thành công”

- Kỹ thuật ghi âm:

Bệnh nhân ngồi trong phòng cách âm, cầm micro đặt nghiêng 45° so với mặt phẳng ngang miệng, đưa micro ra trước cách miệng 7cm. Bệnh nhân cầm bảng hướng dẫn nội dung ghi âm và tiến hành đọc phát âm theo bảng. Người ghi âm điều khiển phần mềm Sound Forge 11.0 trên máy vi tính, ghi giọng nói bệnh nhân lưu vào tập tin ghi âm.

➤ **Ghi âm nhóm chứng:** Ghi âm giọng nói người bình thường, cách thức ghi âm, điều kiện ghi âm, các mẫu câu chữ phát âm đều giống như nhóm bệnh và

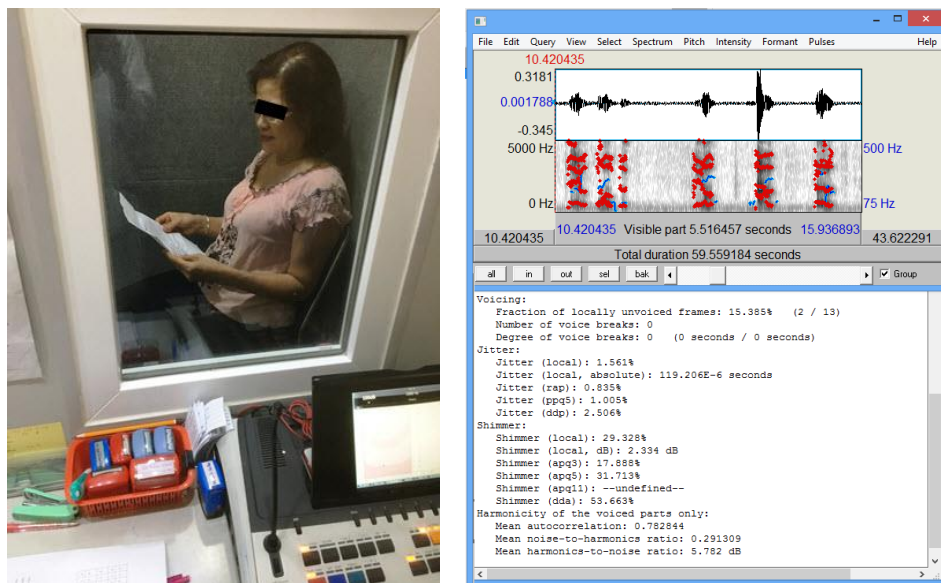
lấy các chỉ số cũng giống như nhóm bệnh.

❖ Quy trình phân tích âm:

Mở phần mềm Praat, mở các File ghi âm giọng nói bệnh nhân đã lưu, chọn đoạn phát âm nguyên âm /i/, lấy giá trị phần mềm đo được ghi ra kết quả:

Các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR

Sao lưu kết quả vào phiếu phân tích âm cho từng lần kiểm tra để so sánh với nhau.



Hình 2.11. Hình ghi âm và kết quả phân tích âm bệnh nhân RLPACT

“Nguồn: BN H.T.T.S., SHS: A12-0054277”

Tiến hành đánh giá bằng cách chia thang điểm dựa vào giá trị trung bình của nhóm đo được và giá trị trung bình của nhóm chứng, đánh giá các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước và sau tiêm BTX-A [3]. Theo chương trình phân tích âm Praat, giá trị ngưỡng bệnh lý của các chỉ số Jitter và Shimmer lần lượt là 0,68% và 3,8%; giá trị bình thường của HNR là 20 dB [27]. Tuy nhiên với cách phân tích âm của mỗi chương trình, hay cách ghi âm, giọng nói các quốc gia khác nhau có thể gây chênh lệch về giá trị các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR [3]. Do đó khi phân tích âm ta phải có nhóm chứng với người bình thường cùng hoàn cảnh, điều kiện, địa phương, dân tộc, vùng, nhóm tuổi phải giống với nhóm bệnh để so sánh khách quan [3],[27].

❖ Tổng hợp đánh giá theo các tiêu chuẩn chủ quan và khách quan

Dựa vào các tiêu chuẩn chủ quan và khách quan có 3 mức độ đánh giá hiệu quả điều trị như sau:

1. Cải thiện tốt:

- Chỉ số VHI trở về bình thường hoặc mức nhẹ
- Mức độ hài lòng cao về giọng nói sau điều trị
- Không còn cơn co thắt trên nội soi hoặc mức độ cơn co thắt nhẹ
- Phân tích âm các chỉ số về bình thường hoặc rối loạn nhẹ

2. Có cải thiện:

- Chỉ số VHI rối loạn ở mức trung bình.
- Mức độ hài lòng trung bình về giọng nói sau điều trị
- Mức độ cơn co thắt trung bình trên nội soi
- Phân tích âm các chỉ số rối loạn mức độ trung bình

3. Không cải thiện:

- Chỉ số VHI vẫn rối loạn ở mức nặng.
- Bệnh nhân không hài lòng về giọng nói sau điều trị
- Mức độ cơn co thắt nặng trên nội soi
- Phân tích âm các chỉ số rối loạn mức độ nặng

2.8. Sai số và cách khống chế sai số

Kiểm soát sai lệch chọn lựa: Chọn đối tượng nghiên cứu phải chặt chẽ, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu qua việc thăm khám lâm sàng tỉ mỉ, toàn diện và cho làm đầy đủ các xét nghiệm cần thiết.

Kiểm soát sai lệch thông tin:

- Định nghĩa rõ ràng, cụ thể các biến số nghiên cứu.
- Tập huấn cẩn thận cho các nhân viên y tế hỗ trợ ghi phiếu chỉ định và hướng dẫn BN đi làm các cận lâm sàng khi BN vào viện điều trị.
- Chúng tôi đã giải thích cho BN và người nhà BN hiểu rõ mục đích của nghiên cứu, đồng thời có sự chia sẻ và giúp đỡ để họ có thể yên tâm hợp tác trong quá trình tham gia vào nghiên cứu.

Ngoài ra, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu thử trên khoảng 10 bệnh nhân, từ đó có những điều chỉnh cần thiết trước khi tiến hành nghiên cứu thực sự.

2.9. Phương pháp xử lý và phân tích dữ liệu

- Số liệu cần được làm sạch trước khi nhập liệu
- Số liệu sau được nhập liệu và quản lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2010.
- Các kết quả thu thập được theo biểu mẫu thống nhất, làm sạch số liệu, quản lý và phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0.
- Trung bình \pm độ lệch chuẩn được sử dụng để mô tả các biến số định lượng, nếu số liệu phân phối không chuẩn thì trung vị và khoảng tứ vị sẽ được báo cáo.
- Sử dụng phép kiểm T-test, Paired T-test kiểm định mức ý nghĩa giữa hai biến định lượng được phân phối chuẩn.
- Sử dụng phép kiểm định chi bình phương (χ^2) kiểm định về mức ý nghĩa giữa hai biến định tính khi số liệu ở dạng tần suất. Trong trường hợp số liệu không đáp ứng điều kiện sử dụng phép kiểm định chi bình phương ($n < 40$ hoặc tần số kỳ vọng < 5), chúng tôi sử dụng phép kiểm chính xác của Fisher.
- Phân tích thống kê mô tả các biến về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị theo tỷ lệ % và tìm mối tương quan giữa các đặc điểm này bằng phép kiểm pearson χ^2 test đối với các phân phối chuẩn và phép kiểm Wilcoxon đối với phân phối không chuẩn để kiểm định sự khác biệt thống kê, với sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.10. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức của Đại học Y Dược TP.HCM, Hội đồng khoa học kỹ thuật của Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và Hội đồng trình đề cương nghiên cứu sinh của Bộ môn Tai Mũi Họng - Đại Học Y Dược TP.HCM.

Đây là nghiên cứu một thủ thuật điều trị, các hoạt động chẩn đoán và điều trị hoàn toàn tuân theo chỉ định thường quy của bác sĩ lâm sàng và của bệnh viện.

Trước khi được nhận vào nghiên cứu, các bệnh nhân và người nhà bệnh nhân đều được giải thích kỹ về mục đích nghiên cứu, lợi ích và bất lợi khi tham gia nghiên

cứu, các hoạt động của nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân, quyền từ chối tham gia nghiên cứu... và chỉ nhận vào nghiên cứu khi bệnh nhân đồng ý và ký thỏa thuận tham gia nghiên cứu. Thông báo kết quả cho bệnh nhân sau thủ thuật.

Trong quá trình nghiên cứu, đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi quá trình điều trị và diễn tiến bệnh, kịp thời phát hiện các tác dụng phụ và báo cáo cho nhóm điều trị của bệnh viện để có hướng xử lý thích hợp.

Phản hồi kết quả nghiên cứu cho lãnh đạo cơ sở nghiên cứu.

Tất cả những thông tin liên quan đến bệnh nhân đều được quản lý và giữ bí mật.

Bệnh nhân có quyền dừng tham gia nghiên cứu bất cứ lúc nào mà không chịu áp lực nào.

Nghiên cứu tuân thủ theo Thông tư 45/2017/TT-BYT và mục đích duy nhất là phục vụ cho khoa học, công trình nghiên cứu này không còn có bất kỳ mục đích nào khác.

CHƯƠNG 3

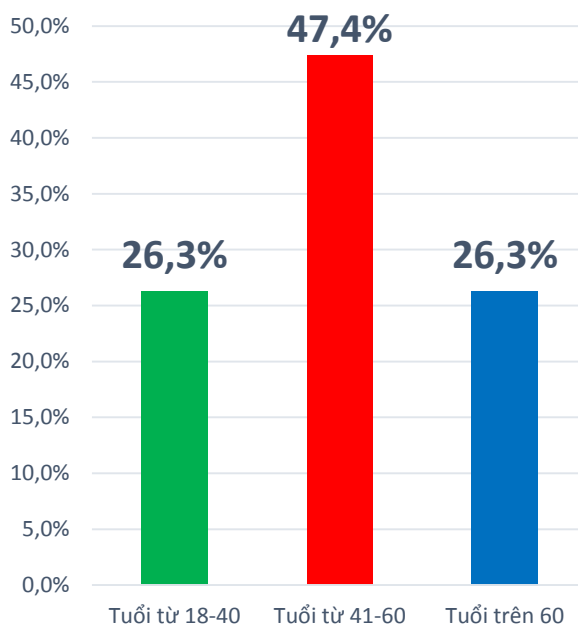
KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân RLPACT

Việc sàng lọc bệnh nhân đưa vào nghiên cứu bắt đầu từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020, có tất cả 38 bệnh nhân thực hiện tổng số 84 lần tiêm, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn vào và loại ra được đưa vào phân tích kết quả.

3.1.1. Đặc điểm dân số học

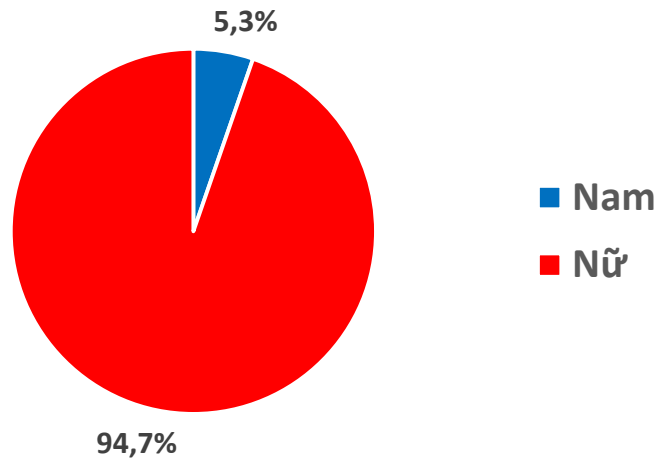
3.1.1.1. Phân loại bệnh nhân theo tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo tuổi

Nhận xét: Trong số 38 bệnh nhân, tuổi trung bình là $54,5 \pm 10,8$ tuổi; trong đó thấp nhất là 22 tuổi và cao nhất là 73 tuổi. Độ tuổi khởi phát bệnh thường gặp nhất là từ 41 – 60 tuổi (47,4%).

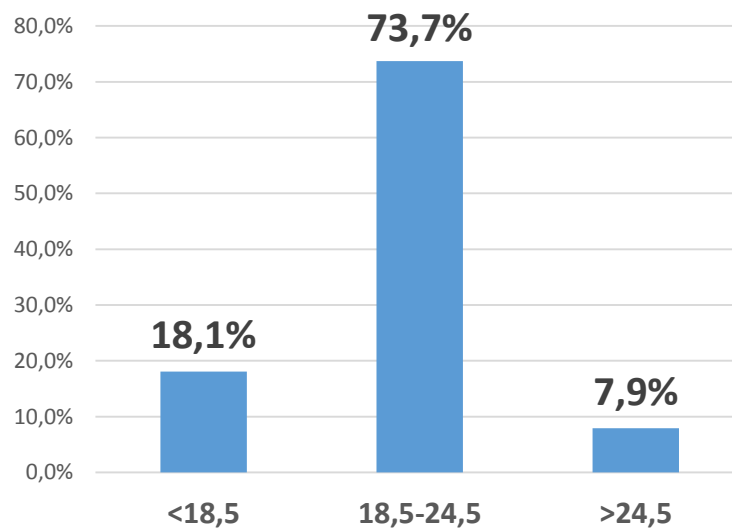
3.1.1.2. Phân loại bệnh theo giới



Biểu đồ 3.2. Phân bố theo giới

Nhận xét: Có 36 bệnh nhân nữ chiếm 94,7% và có 2 bệnh nhân nam, tỉ lệ nữ: nam là 18:1. Sự khác biệt là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

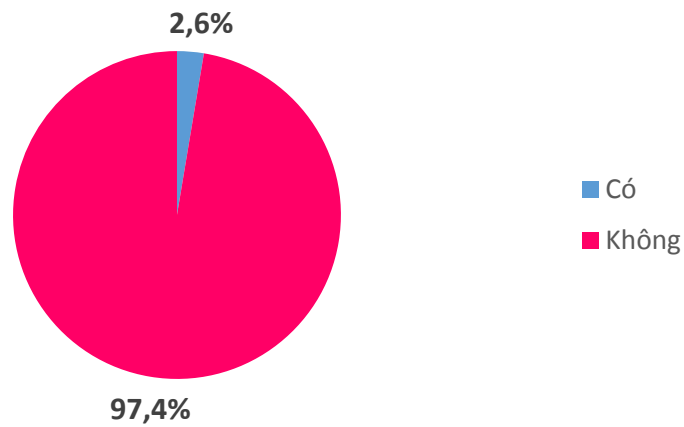
3.1.1.3. Phân nhóm BMI



Biểu đồ 3.3. Phân bố theo BMI

Nhận xét: Trong số 38 bệnh nhân, BMI trung bình là $20,8 \pm 2,2$; trong đó thấp nhất là 17,3 và cao nhất là 25,9. Đa số bệnh nhân có BMI trong khoảng 18,5 đến 24,5 chiếm 73,7%.

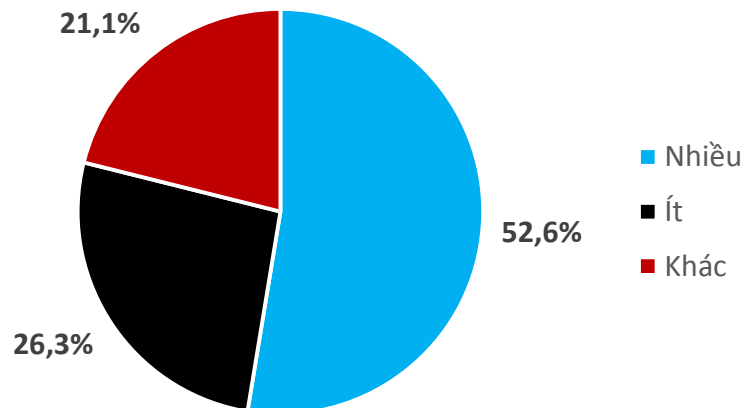
3.1.1.4. Tiền sử gia đình



Biểu đồ 3.4. Tiền sử gia đình

Nhận xét: Có 37/38 (97,4%) bệnh nhân không có tiền sử gia đình liên quan. Trong khi chỉ có 1/38 bệnh nhân (chiếm 2,6%) ghi nhận có mẹ bị rối loạn phát âm tương tự.

3.1.1.5. Tiền căn sử dụng giọng nói (nghề nghiệp)

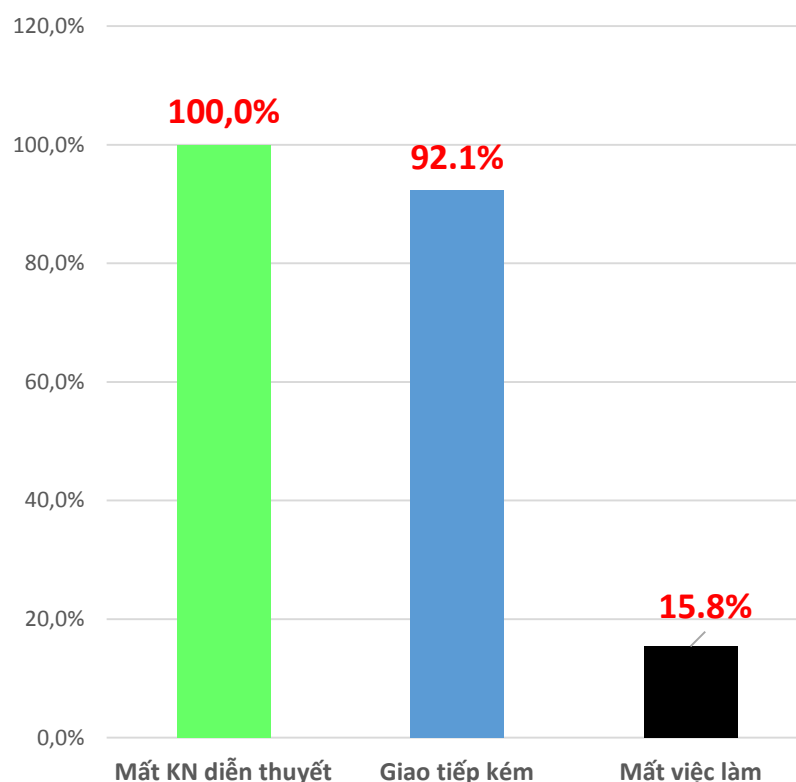


Biểu đồ 3.5. Tiền căn sử dụng giọng nói

Nhận xét: Có 20/38 bệnh nhân (chiếm 52,6%) thuộc nhóm đối tượng sử dụng giọng nói nhiều; có 10/38 bệnh nhân (26,3%) thuộc nhóm ít sử dụng giọng nói; 8/38 bệnh nhân (21,1%) thuộc nhóm ngành nghề khác. Sự khác biệt giữa

nhóm đối tượng sử dụng giọng nói nhiều và nhóm ít sử dụng giọng nói là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

3.1.1.6. Ảnh hưởng xã hội của RLPACT



Biểu đồ 3.6. Ảnh hưởng xã hội của RLPACT

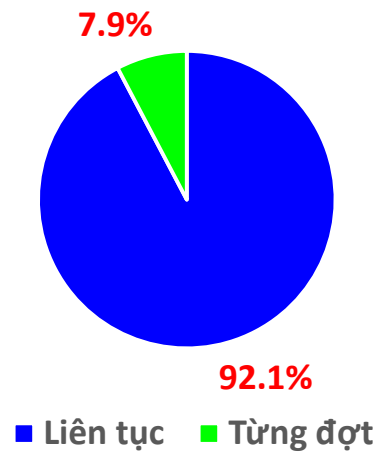
Nhận xét: Về ảnh hưởng của bệnh trên chất lượng sống của bệnh nhân, rối loạn phát âm có thể ảnh hưởng nặng đến các hoạt động chức năng của bệnh nhân như mất khả năng diễn thuyết (100%), ảnh hưởng giao tiếp 92,1% và làm mất việc làm 15,8%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.1.2.1. Phân loại bệnh RLPACT

Trong mẫu nghiên cứu, tất cả 38 bệnh nhân đều thuộc dạng RLPACT thể khép, không có bệnh nhân nào RLPACT thể mở.

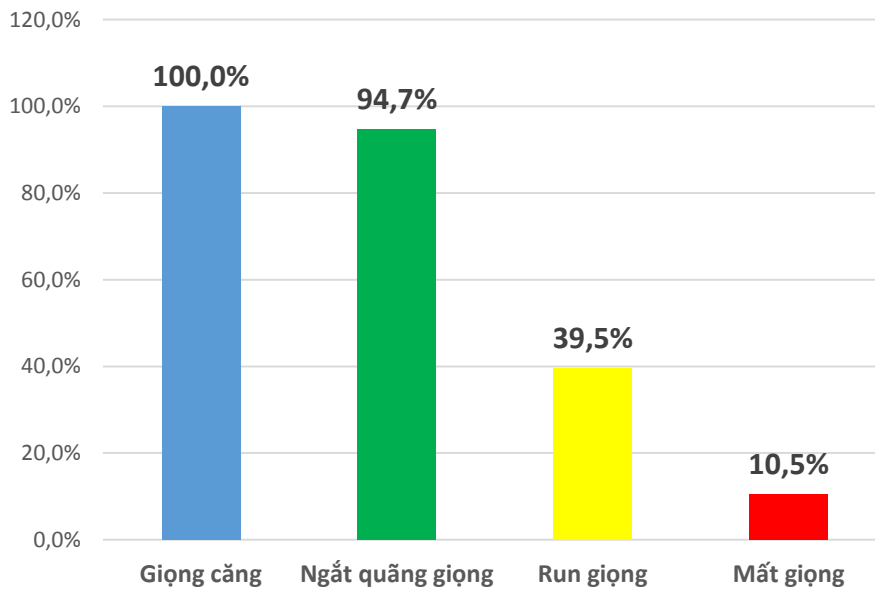
3.1.2.2. Tính chất RLPACT



Biểu đồ 3.7. Tính chất RLPACT

Nhận xét: Có 35/38 bệnh nhân (92,1%) rối loạn phát âm liên tục, chỉ có 3 bệnh nhân RLPACT từng đợt (7,9%).

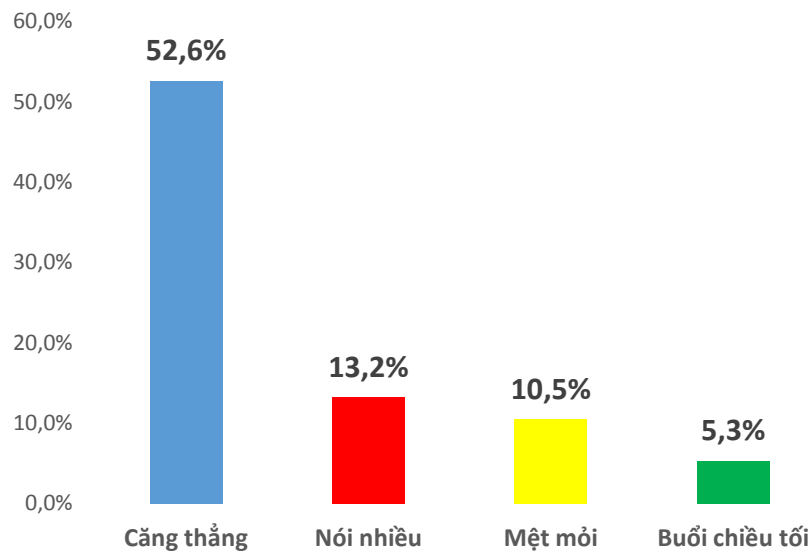
3.1.2.3. Triệu chứng chính



Biểu đồ 3.8. Triệu chứng chính

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân RLPACT trong mẫu nghiên cứu đều có triệu chứng giọng căng (100%), ngắt quãng giọng 94,7%; 39,5% bệnh nhân bị run giọng và 10,5% bị mất giọng.

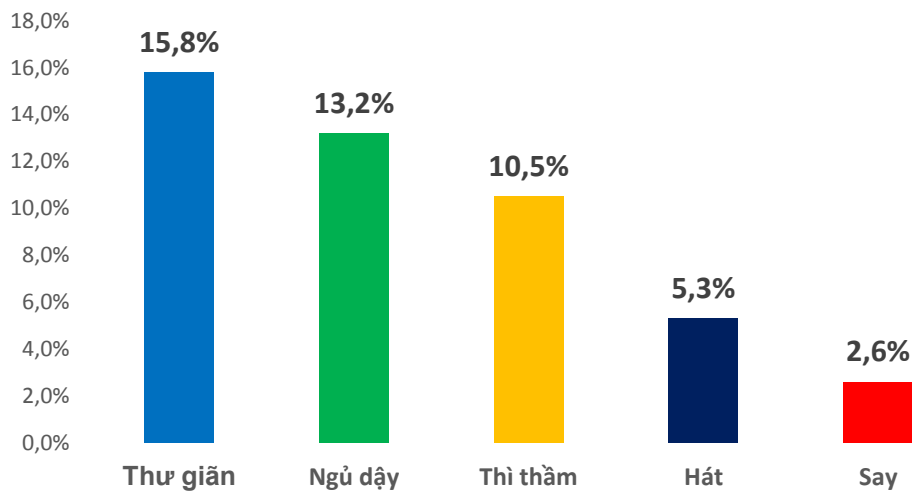
3.1.2.4. Yếu tố làm tăng triệu chứng



Biểu đồ 3.9. Yếu tố làm tăng triệu chứng

Nhận xét: 52,6 bệnh nhân RLPACT bị khó nói khi căng thẳng; 13,2% khi phải nói nhiều; 10,5% khi mệt mỏi và 5,3% khó nói tăng vào buổi chiều tối.

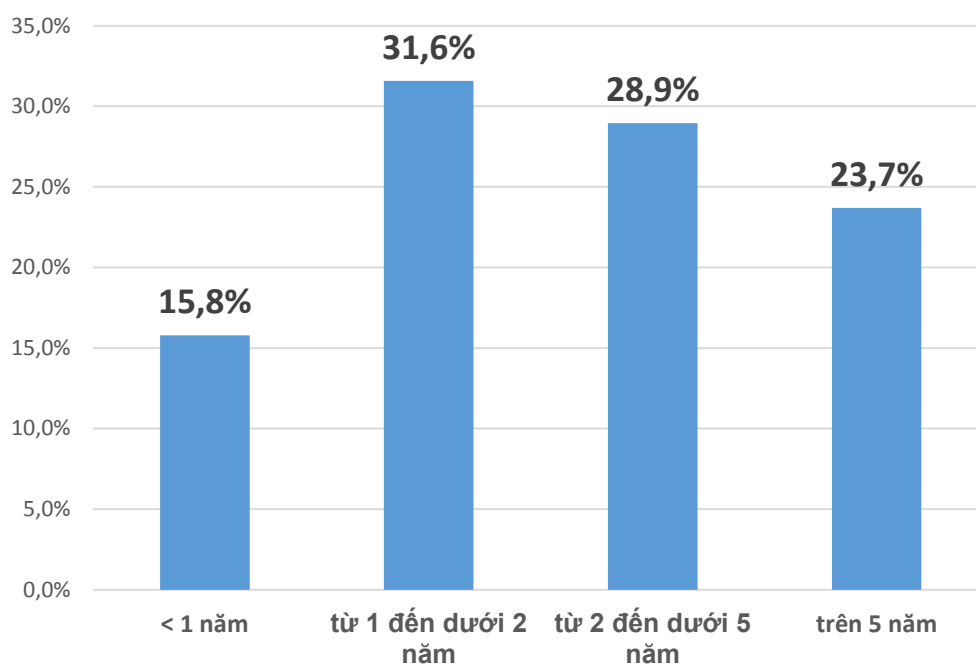
3.1.2.5. Yếu tố làm giảm triệu chứng



Biểu đồ 3.10. Yếu tố làm giảm triệu chứng

Nhận xét: 15,8% bệnh nhân RLPACT giảm triệu chứng khi thư giãn, tinh thần thoải mái; 13,2% khi mới ngủ dậy; 10,5% khi thì thầm, 5,3% khi hát và 2,6% khi say.

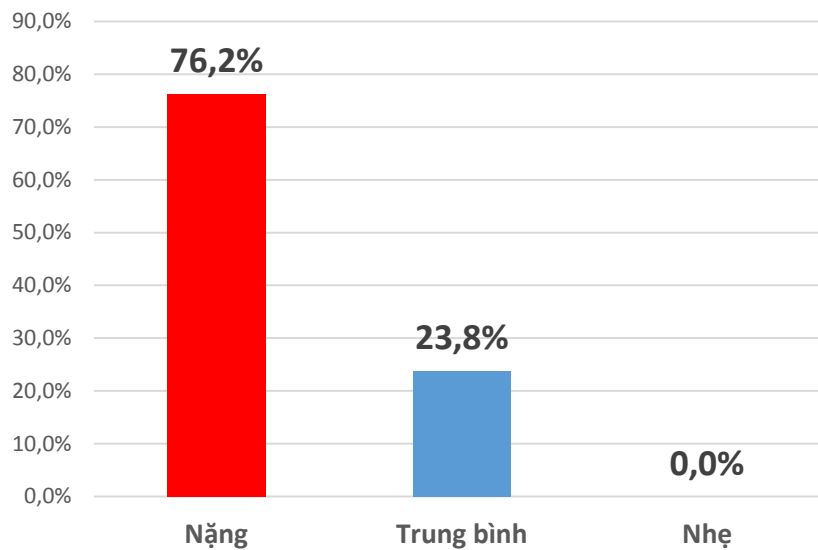
3.1.2.6. Thời gian tiến triển và mắc bệnh



Biểu đồ 3.11. Thời gian từ khi xuất hiện rối loạn phát âm đến khi được chẩn đoán

Nhận xét: Thời gian từ khi khởi bệnh đến khi được chẩn đoán là $3,3 \pm 3,1$ năm (thấp nhất 6 tháng, cao nhất là 10 năm). Nhóm bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh dài nhất là khoảng từ 1-2 năm có 12/38 bệnh nhân (31,6%) và khoảng từ 2-5 năm có 11/38 bệnh nhân (chiếm 28,9%) nhóm bệnh nhân được chẩn đoán sớm < 1 năm chiếm tỉ lệ thấp nhất 15,8%.

3.1.2.7. Mức độ rối loạn phát âm theo VHI trước tiêm BTX-A



Biểu đồ 3.12. Mức độ rối loạn phát âm

Nhận xét: Giá trị trung bình điểm VHI của 84 lượt bệnh nhân trước tiêm là $74,6 \pm 14,6$, bao gồm: 64/84 (76,2%) lượt bệnh nhân có rối loạn phát âm mức độ nặng; 20/84 (23,8%) lượt bệnh nhân rối loạn phát âm mức độ trung bình, không có bệnh nhân mức độ nhẹ.

3.1.2.8. Mức độ rối loạn phát âm theo phân tích âm trước tiêm BTX-A

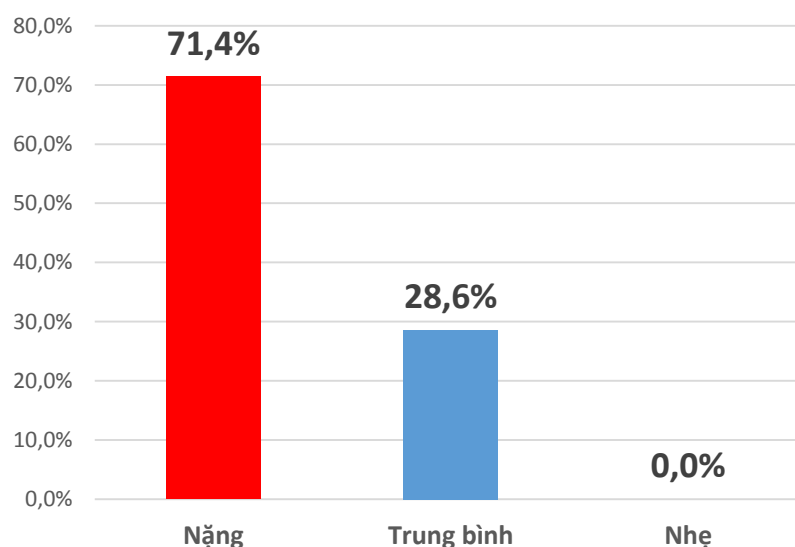
a. Giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR, số lần ngắt giọng trước tiêm BTX-A

Bảng 3.1. Giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước tiêm BTX-A

Trung bình các chỉ số	Trước tiêm BTX-A	Nhóm chứng
Jitter	2,6%	0,48%
Shimmer	15,8%	3,44%
HNR	14,1	24,94

Nhận xét: Trong nghiên cứu chúng tôi, giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước tiêm BTX-A lần lượt là 2,6%; 15,8% và 14,1.

b. Phân loại mức độ rối loạn phát âm theo tổng hợp 3 chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước tiêm BTX-A



Biểu đồ 3.13. Mức độ rối loạn phát âm theo phân tích âm trước tiêm BTX-A
 Nhận xét: Trước tiêm BTX-A có 71,4% lượt bệnh nhân rối loạn phát âm mức độ nặng; 28,6% bệnh nhân rối loạn mức độ trung bình; không có bệnh nhân rối loạn mức độ nhẹ.

3.1.2.9. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi trước tiêm BTX-A

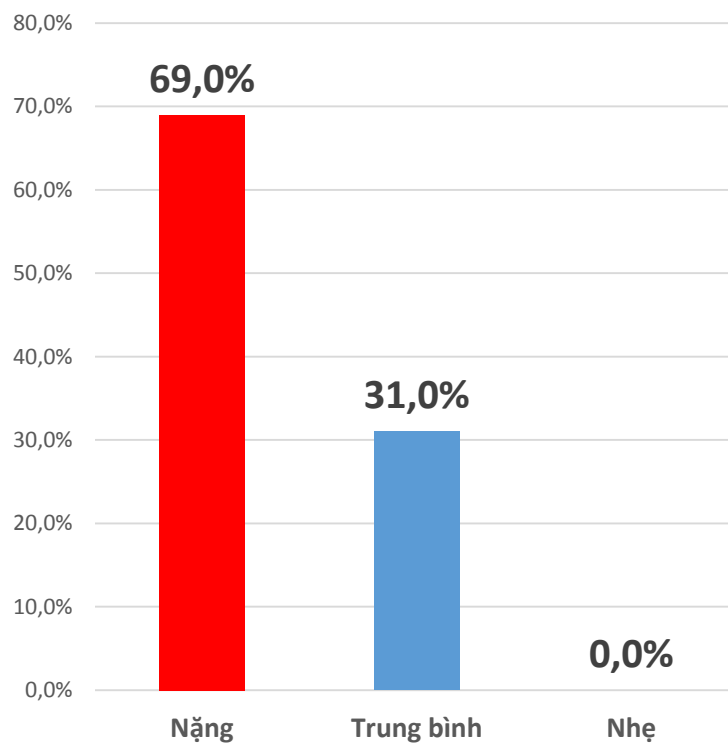
a. Giá trị trung bình các chỉ số cơn co thắt trên nội soi trước tiêm BTX-A

Bảng 3.2. Giá trị trung bình các chỉ số cơn co thắt trên nội soi trước tiêm BTX-A

Các chỉ số cơn co thắt	Giá trị trung bình
Mức độ nén thanh quản theo chiều trước sau	1,8 ± 0,5
Mức độ nén thanh quản theo chiều ngang	2,1 ± 0,8
Cơn co thắt thanh quản làm gián đoạn sóng rung niêm mạc	2,2 ± 0,8

Nhận xét: Mức độ cơn co thắt thanh quản làm gián đoạn sóng rung niêm mạc có điểm trung bình cao nhất $2,2 \pm 0,8$ điểm, kế đến là mức độ nén thanh quản theo chiều ngang trong cơn co thắt $2,1 \pm 0,8$ điểm, cuối cùng là mức độ nén thanh quản theo chiều trước sau có giá trị trung bình $1,8 \pm 0,5$ điểm.

b. Phân loại mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi trước tiêm BTX-A



Biểu đồ 3.14. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi trước tiêm BTX-A

Nhận xét: 69,0% lượt bệnh nhân có cơn co thắt thanh quản ở mức độ nặng, 31,0% mức độ trung bình và 0% mức độ nhẹ.

3.2. Hiệu quả của phương pháp tiêm BTX qua nội soi trong điều trị RLPACT

3.2.1. Đặc điểm chung về điều trị của mẫu nghiên cứu

Bảng 3.3. Đặc điểm chung về điều trị của mẫu nghiên cứu

Số BN RLPACT thể khép	n = 38
Phương pháp điều trị	Tiêm BTX-A vào cơ giáp phễu dưới hướng dẫn nội soi thanh quản
Tổng số lần tiêm	84
Số lần tiêm trung bình	2,2 ± 1,7 (1 – 6)
Tiêm 1 lần	45,2%
Tiêm 2 lần	26,2%
Tiêm 3 lần	14,3%
Tiêm 4 lần	7,1%
Tiêm 5 lần	4,8%
Tiêm 6 lần	2,4%

Nhận xét: Mẫu nghiên cứu có 38 bệnh nhân RLPACT thể khép. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kỹ thuật tiêm BTX- A (Abobotulinum toxin) vào cơ giáp phễu dưới hướng dẫn điện cơ kết hợp hình ảnh nội soi thanh quản. Tổng số lần tiêm của 38 bệnh nhân là 84 lần. Trong đó 38/84 trường hợp được tiêm lần đầu tiên, 46/84 trường hợp còn lại được tiêm lặp lại (biểu đồ 3.1). Trong đó, 22/38 bệnh nhân (57,9%) điều trị từ 2 lần trở lên. Số lần tiêm trung bình là $2,2 \pm 1,7$ lần. Trong đó có 2 bệnh nhân tiêm nhiều nhất là 6 lần. Tỷ lệ số lần tiêm của bệnh nhân như sau: tiêm lần đầu là 45,2%, lần 2 là 26,2%, lần 3 là 14,3%, lần 4 là 7,1%, lần 5 là 4,8% và lần 6 là 2,4%.

3.2.2. Liệu điều trị BTX-A

Bảng 3.4. Liệu điều trị RLPACT thể khớp

Liệu điều trị	Tất cả lần tiêm (N=84)	Lần tiêm đầu tiên (N=38)	Những lần tiêm sau (N=46)
1,5 đơn vị cho mỗi bên	16 (19,0%)	11 (28,9%)	5 (10,9%)
2 đơn vị cho mỗi bên	9 (10,7%)		9 (19,6%)
2,5 đơn vị cho mỗi bên	20 (23,8%)		20 (43,5%)
3 đơn vị cho mỗi bên	37 (44,0%)	27 (71,1%)	10 (21,7%)
3,5 đơn vị cho mỗi bên	1 (1,2%)		1 (2,2%)
4 đơn vị cho mỗi bên	1 (1,2%)		1 (2,2%)
Liệu trung bình	2,5 ± 0,6	2,6 ± 0,7	2,5 ± 0,5

Nhận xét: Liệu trung bình của nghiên cứu là $2,5 \pm 0,6$ đơn vị mỗi bên. Đối với lần tiêm đầu, nghiên cứu ghi nhận 2 liều cơ bản: liều 3 đơn vị cho mỗi bên chiếm 71,1% và 1,5 đơn vị cho mỗi bên chiếm 28,5%, liều trung bình là $2,6 \pm 0,7$. Đối với những lần tiêm sau, nghiên cứu ghi nhận liều 2,5 đơn vị cho mỗi bên chiếm tỉ lệ cao nhất 43,5%, tiếp đến là liều 3 đơn vị cho mỗi bên chiếm 21,7% và liều 2 đơn vị cho mỗi bên chiếm 19,6%, liều trung bình $2,5 \pm 0,5$.

3.2.3. Kết quả sau tiêm BTX-A sau 1 tháng

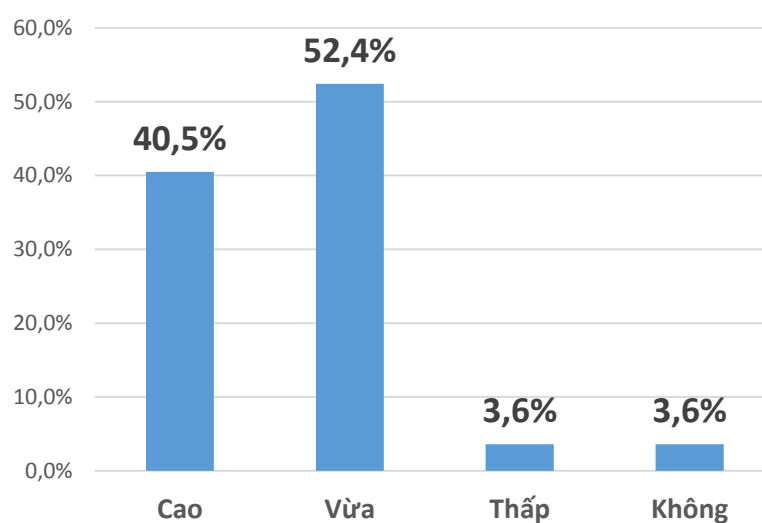
3.2.3.1. Mức độ RLPACT theo VHI trước và sau tiêm BTX-A 1 tháng

Bảng 3.5. Mức độ RLPACT theo VHI trước và sau tiêm BTX-A 1 tháng

VHI	Trước điều trị	Sau tiêm 1 tháng	p
Điểm trung bình	74,6 ± 14,6	30,1 ± 8,0	1,7*10 ⁻¹⁵
Mức nhẹ (1-30 điểm)	0 (0,0%)	65 (77,4%)	(kiểm định Wilcoxon signed-rank)
Mức vừa (31-60 điểm)	20 (23,8%)	17 (20,2%)	
Mức nặng (61-90 điểm)	64 (76,2%)	2 (2,4%)	
TỔNG CỘNG	84 (100%)		

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 1 tháng 65/84 bệnh nhân (77,4%) có VHI trở về mức độ nhẹ; 17/84 (20,2%) mức độ trung bình; còn 2/84 (2,4%) vẫn còn ở mức độ nặng. Điểm trung bình VHI sau tiêm 1 tháng là 30,1 ± 8,0. Sự cải thiện VHI sau tiêm BTX-A 1 tháng so với trước tiêm botulinum toxin là có ý nghĩa (P < 0,05).

3.2.3.2. Tiêu chuẩn tự cảm nhận



Biểu đồ 3.15. Mức độ hài lòng của bệnh nhân sau tiêm BTX-A 1 tháng

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 1 tháng có 34/84 lượt bệnh nhân (40,5%) hài lòng mức độ cao; có 44/84 lượt bệnh nhân (52,4%) hài lòng mức độ vừa; 3/84 trường hợp (3,6%) không hài lòng.

3.2.3.3. Mức độ RLPACT theo phân tích âm sau 1 tháng

Bảng 3.6. Mức độ RLPACT theo phân tích âm trước và sau tiêm BTX-A 1 tháng

Phân tích âm		Trước điều trị	Sau tiêm 1 tháng	p
Chỉ số	Jitter	2,6	1,2	1,3*10 ⁻¹⁵ (kiểm định Wilcoxon signed- rank)
	Shimmer	15,8	9,4	
	HNR	14,1	17,9	
Phân loại	Nặng	60 (71,4%)	3 (3,6%)	
	Trung bình	24 (28,6%)	38 (45,2%)	
	Nhẹ	0 (0,0%)	43 (51,2%)	
	Bình thường(≤ 3 điểm)	0 (0%)	0 (0%)	
TỔNG		84 (100%)		

Nhận xét: Sau tiêm botulinum toxin A, số lượt bệnh nhân cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm trở về rối loạn nhẹ tăng lên 51,2%; rối loạn trung bình còn 45,2%; rối loạn nặng còn 3,6%. Sự cải thiện rối loạn giọng trên phân tích âm sau 1 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa (p<0,05).

3.2.3.4. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi sau tiêm BTX-A 1 tháng

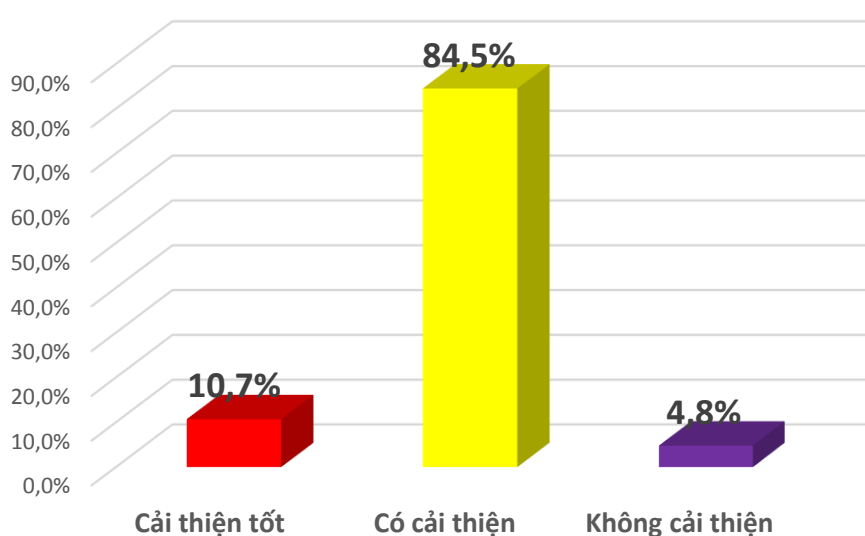
Bảng 3.7. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi sau tiêm BTX-A 1 tháng

Nội soi hoạt nghiệm	Trước tiêm N (%)	Sau tiêm 1 tháng N (%)	P
Nặng	58 (69,0%)	3 (3,6%)	2,6*10 ⁻¹⁵ (kiểm định Wilcoxon signed-rank)
Trung bình	26 (31,0%)	47 (56,0%)	
Nhẹ	0 (0,0%)	34 (40,5%)	
Tổng cộng	84 (100%)	84 (100%)	

Nhận xét: Sau 1 tháng, số lượt bệnh nhân cải thiện mức độ cơn co thắt trên nội soi trở về rối loạn nhẹ tăng lên 40,5%; rối loạn trung bình còn 56,0%; rối loạn nặng còn 3,6%. Sự cải thiện các cơn co thắt trên nội soi sau 1 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

3.2.3.5. Tổng hợp các tiêu chuẩn đánh giá sau tiêm BTX-A 1 tháng

Theo các tiêu chuẩn đánh giá đã đề ra trong phần phương pháp nghiên cứu. Chúng tôi tổng hợp đánh giá kết quả sau tiêm BTX-A 1 tháng như sau:



Biểu đồ 3.16. Tổng hợp đánh giá kết quả điều trị

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 1 tháng có 10,7% lượt bệnh nhân cải thiện tốt; 84,5% lượt bệnh nhân có cải thiện và 4,8% lượt bệnh nhân không cải thiện là 15,4%.

3.2.4. Kết quả sau tiêm BTX-A sau 2 tháng

3.2.4.1. Mức độ RLPACT theo VHI trước và sau tiêm BTX-A 2 tháng

Bảng 3.8. Mức độ RLPACT theo VHI trước và sau tiêm BTX-A 2 tháng

ĐIỂM VHI	Trước điều trị	Sau tiêm 2 tháng	p
Điểm trung bình	74,6 ± 14,6	27,7 ± 8,3	1,1*10 ⁻¹⁵ (kiểm định Wilcoxon signed-rank)
Nhẹ (1-30 điểm)	0 (0,0%)	72 (85,7%)	
Trung bình (31-60 điểm)	20 (23,8%)	9 (10,7%)	
Nặng (61-90 điểm)	64 (76,2%)	3 (3,6%)	
TỔNG CỘNG	84 (100%)		

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 2 tháng, 72/84 lượt bệnh nhân (85,4%) có VHI trở về mức độ nhẹ; 9/84 (10,7%) mức độ trung bình; còn 3/84 (3,6%) vẫn còn ở mức độ nặng. Điểm trung bình VHI sau tiêm 2 tháng là 27,7 ± 8,3. Sự cải thiện VHI sau tiêm botulinum toxin 1 tháng so với trước tiêm BTX-A là có ý nghĩa (p<0,05).

3.2.4.2. Tiêu chuẩn tự cảm nhận sau tiêm BTX-A 1 tháng và 2 tháng

Bảng 3.9. Mức độ hài lòng sau tiêm BTX-A 1 tháng và 2 tháng

Mức độ hài lòng	Sau tiêm 1 tháng	Sau tiêm 2 tháng	p
Cao	34 (40,5%)	60 (71,4%)	8*10 ⁻⁷ (kiểm định Wilcoxon signed- rank)
Trung bình	44 (52,4%)	18 (21,4%)	
Thấp	3 (3,6%)	0 (0%)	
Không hài lòng	3 (3,6%)	6 (7,1%)	
TỔNG CỘNG	84 (100%)		

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 2 tháng số lượt bệnh nhân có mức độ hài lòng cao tăng lên 71,4%; có 21,4% lượt bệnh nhân hài lòng mức độ vừa; 7,1% lượt bệnh nhân không hài lòng. Sự khác biệt giữa mức độ hài lòng sau 2 tháng và 1 tháng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

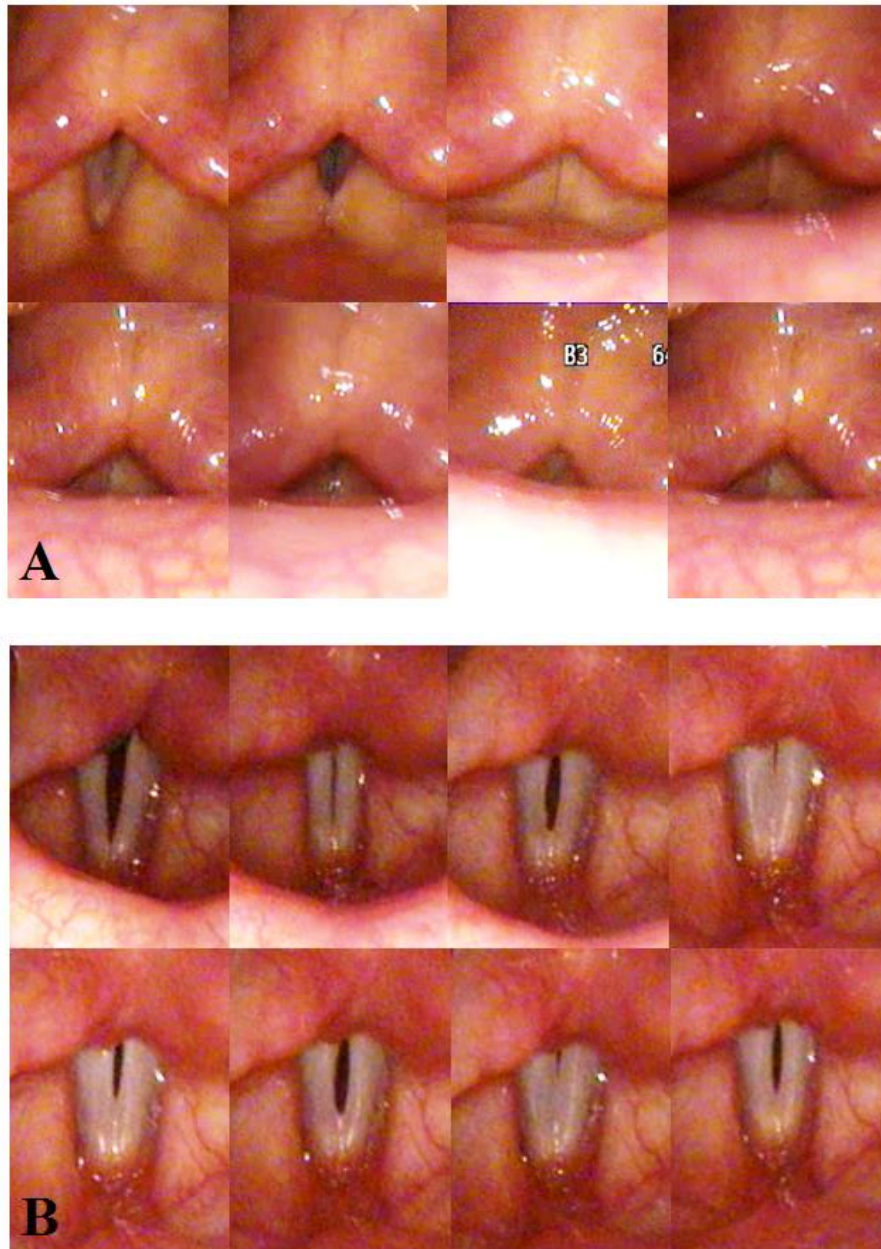
3.2.4.3. Mức độ RLPACT theo phân tích âm sau 2 tháng

Bảng 3.10. Mức độ RLPACT theo phân tích âm trước và sau tiêm BTX-A 2 tháng

Phân tích âm	Trước điều trị N (%)	Sau tiêm 2 tháng N (%)	p
Nặng (Từ 13-15 điểm)	60 (71,4%)	2 (2,4%)	8*10 ⁻¹⁵ (kiểm định Wilcoxon signed-rank)
Trung bình (10-12 điểm)	24 (28,6%)	12 (14,3%)	
Nhẹ (Từ 4-9 điểm)	0 (0,0%)	70 (83,3%)	
Bình thường (≤ 3 điểm)	0 (0%)	0 (0%)	
TỔNG CỘNG	84 (100%)		

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 2 tháng, số lượt bệnh nhân cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm trở về rối loạn nhẹ tăng lên 83,3%; rối loạn trung bình còn 14,3%; rối loạn nặng còn 2,4%. Sự cải thiện rối loạn giọng trên phân tích âm sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Nhận xét: Sau 2 tháng, số lượt bệnh nhân cải thiện con co thắt trên nội soi trở về rối loạn nhẹ tăng lên 81,0%; trung bình còn 15,5%; nặng còn 3,6%. Sự cải thiện rối loạn giọng trên phân tích âm sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$).



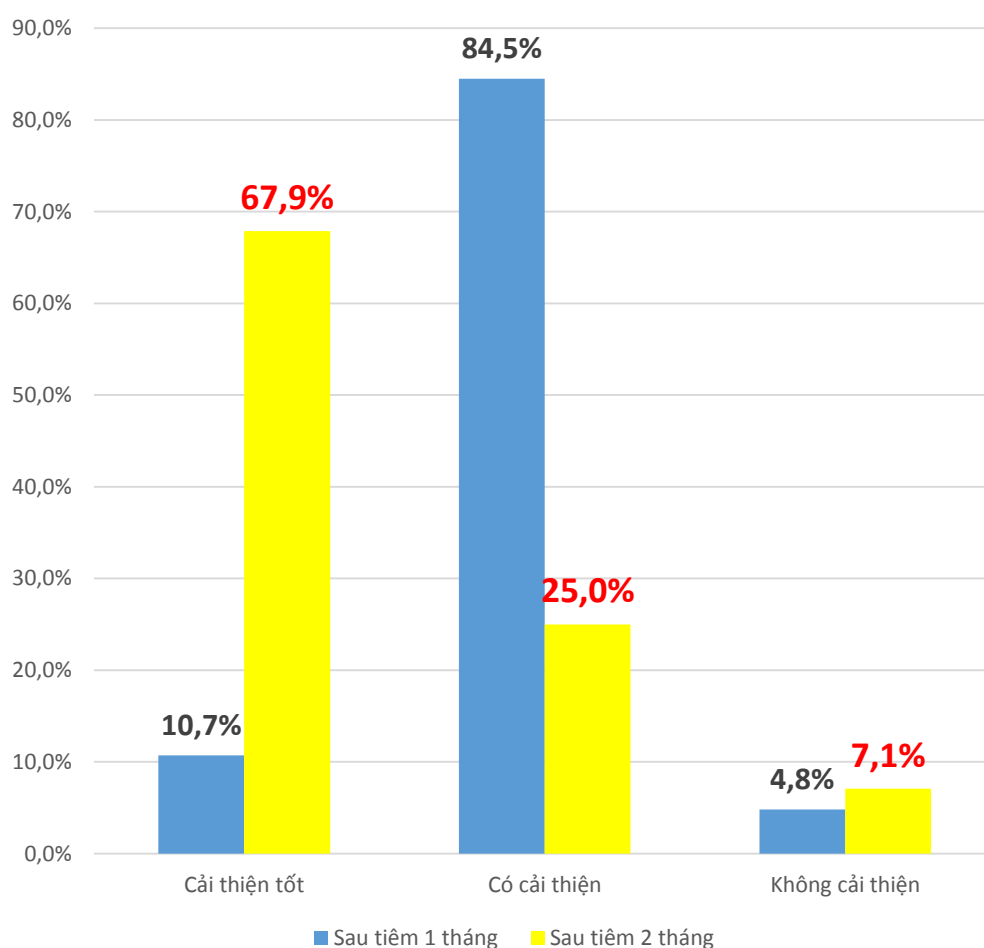
Hình 3.2. Hình soi hoạt nghiệm thanh quản bệnh nhân RLPACT

A: Trước tiêm B: Sau tiêm 2 tháng

“Nguồn: BN T.A.T., SHS: N20-0021493”

3.2.4.5. Tổng hợp các tiêu chuẩn đánh giá sau tiêm BTX-A 2 tháng

Theo các tiêu chuẩn đánh giá đã đề ra trong phần phương pháp nghiên cứu. Chúng tôi tổng hợp đánh giá kết quả sau tiêm BTX-A 2 tháng như sau:



Biểu đồ 3.17. Tổng hợp đánh giá kết quả điều trị sau 2 tháng

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 2 tháng tăng lên 67,9% lượt bệnh nhân cải thiện tốt; 25,0% lượt bệnh nhân có cải thiện và 7,1% lượt bệnh nhân không cải thiện là 15,4%. Sự khác biệt về mức độ hiệu quả giữa 2 lần đánh giá 1 tháng và 2 tháng có ý nghĩa thống kê với $p=0,006 < 0,05$ (kiểm định Wilcoxon signed-rank).

3.2.5. Kết quả sau tiêm BTX-A sau 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo)

Sau 6 tháng điều trị, có 68/84 lượt bệnh nhân (81,0%) quay lại tái khám lần 3 được đánh giá trực tiếp; 16/84 trường hợp (19,0%) không quay lại tái khám lần 3, trong đó 8 trường hợp do điều kiện kinh tế hoặc địa lý nên không tái khám điều trị tiếp, 4 trường hợp do tuổi cao hoặc sức khỏe kém, 3 trường hợp không hiệu quả không muốn điều trị tiếp, 1 trường hợp vẫn còn hiệu quả sau 6 tháng và chưa muốn tiêm lại. Như vậy còn lại 68 trường hợp được đánh giá hiệu quả vào đợt 3.

3.2.5.1. Mức độ RLPACT theo VHI sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo)

Bảng 3.12. Mức độ RLPACT theo VHI trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo)

ĐIỂM VHI	Trước điều trị	Sau tiêm 6 tháng	p
Nhẹ (1-30 điểm)	0 (0,0%)	2 (2,9%)	0,1 (kiểm định Wilcoxon signed-rank)
Trung bình (31-60 điểm)	13 (19,1%)	14 (20,6%)	
Nặng (61-90 điểm)	55 (80,9%)	52 (76,5%)	
TỔNG CỘNG	68 (100%)		

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 6 tháng có 76,5% trường hợp có VHI trở về mức độ nặng; 20,6% mức độ trung bình; còn 2,9% vẫn còn ở mức độ nhẹ. Sự khác biệt mức độ VHI trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.5.2. Mức độ RLPACT theo phân tích âm sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo)

Bảng 3.13. Mức độ RLPACT theo phân tích âm trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo)

Phân tích âm	Trước điều trị N (%)	Sau tiêm 6 tháng N (%)	P
Nặng (Từ 13-15 điểm)	51 (75,0%)	52 (76,5%)	0,8 (kiểm định Wilcoxon signed-rank)
Trung bình (10-12 điểm)	17 (25,0%)	14 (20,6%)	
Nhẹ (Từ 4-9 điểm)	0 (0,0%)	2 (2,9%)	
Bình thường (≤ 3 điểm)	0 (0%)	0 (0%)	
TỔNG CỘNG	68 (100%)		

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo), có 76,5% trường hợp có mức độ RLPACT trên phân tích âm trở về mức độ nặng; 20,6% mức độ trung bình; còn 2,9% vẫn còn ở mức độ nhẹ. Sự khác biệt mức độ RLPACT trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.5.3. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo)

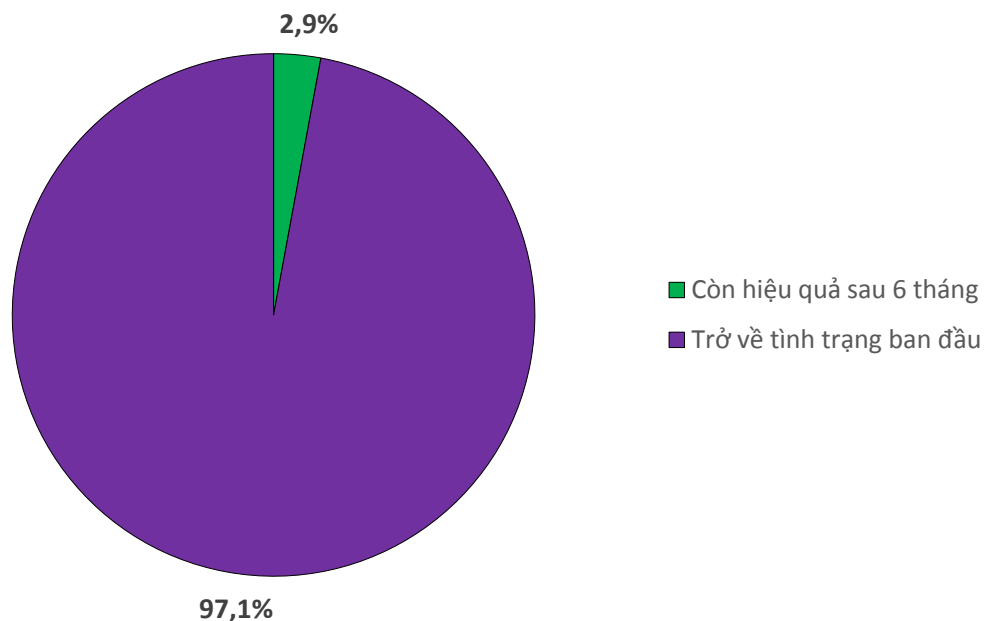
Bảng 3.14. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo)

Nội soi hoạt nghiệm	Trước tiêm N (%)	Sau tiêm 6 tháng N (%)	P
Nặng	51 (75,0%)	45 (66,2%)	0,06 (kiểm định Wilcoxon signed-rank)
Trung bình	17 (25,0%)	21 (30,9%)	
Nhẹ	0 (0,0%)	2 (2,9%)	
Tổng cộng	68 (100%)		

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo), có 66,2% trường hợp có mức độ cơn co thắt trên nội soi trở về mức độ nặng; 30,9% mức độ trung bình; 2,9% vẫn còn ở mức độ nhẹ. Sự khác biệt mức độ mức độ cơn co thắt trên nội soi trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.5.4. Tình trạng RLPACT của bệnh nhân cuối đợt điều trị

Theo các tiêu chí đánh giá mức độ VHI, phân tích âm và nội soi thanh quản, trong số 68/84 trường hợp được đánh giá sau tiêm BTX-A 6 tháng hoặc trước lần tiêm tiếp theo, tình trạng RLPACT của bệnh nhân vào cuối đợt điều trị như sau:



Biểu đồ 3.18. Tình trạng RLPACT của bệnh nhân cuối đợt điều trị

Nhận xét: Sau tiêm BTX-A 6 tháng, 97,1% trường hợp trở về tình trạng RLPACT ban đầu, chỉ có 2,9% còn hiệu quả sau 6 tháng.

3.2.6. Thời gian hiệu quả của điều trị BTX-A

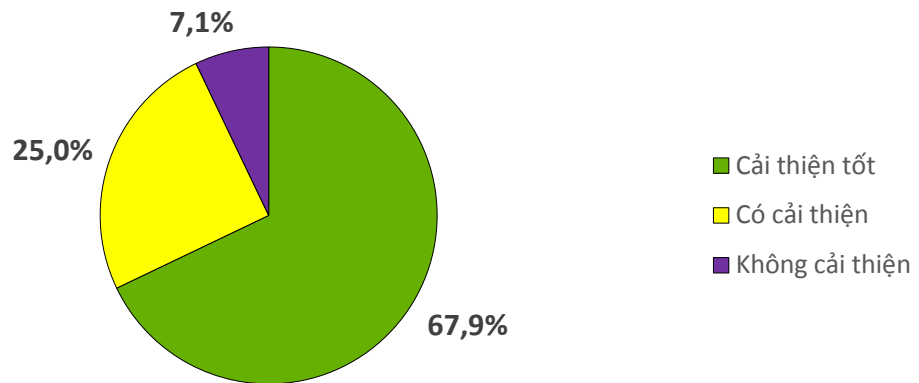
Bảng 3.15. Thời gian hiệu quả của điều trị BTX-A

	Tất cả lần tiêm (N=84)	Lần tiêm đầu tiêm (N=38)	Những lần tiêm sau (N=46)	p
Thời điểm bắt đầu có hiệu quả (ngày)	4,9 ± 2,0 (5,0 [1,0 - 7,0])	4,7 ± 2,1 (5,0 [1,0 - 7,0])	5,2 ± 1,8 (5,0 [1,0 - 7,0])	0,3 (t-test)
Thời điểm có hiệu quả cao nhất (tháng)	1,3 ± 0,5 (1,0 [0,5 - 2,0])	1,3 ± 0,5 (1,0 [0,5 - 2,0])	1,3 ± 0,4 (1,0 [0,5 - 2,0])	0,8 (t-test)
Thời điểm hết hiệu quả (tháng)	4,5 ± 1,1 (4,7 [1,0 - 8,2])	4,5 ± 1,4 (4,7 [1,0 - 8,2])	4,4 ± 0,8 (4,4 [2,0 - 6,1])	0,5 (t-test)
Khoảng thời gian hiệu quả	4,3 ± 1,0 (4,5 [1,0 - 8,0])	4,4 ± 1,3 (4,5 [1,0 - 8,0])	4,2 ± 0,7 (4,3 [2,0 - 6,0])	0,5 (t-test)

Nhận xét: Thời điểm bắt đầu có hiệu quả sau tiêm trung bình là 4,9 ngày, sớm nhất là 1 ngày và chậm nhất là 7 ngày, không có sự khác biệt về thời điểm bắt đầu có hiệu quả giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p > 0,05$). Thời điểm có hiệu quả cao nhất là 1,3 tháng sau tiêm, sớm nhất là 15 ngày và chậm nhất là 2 tháng, không có sự khác biệt về thời điểm có hiệu quả cao nhất giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p > 0,05$). Khoảng thời gian hiệu quả trung bình của mỗi đợt tiêm là 4,3 tháng, ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 8 tháng, không có sự khác biệt về thời gian hiệu quả điều trị giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p > 0,05$).

3.2.7. Hiệu quả chung của điều trị BTX-A

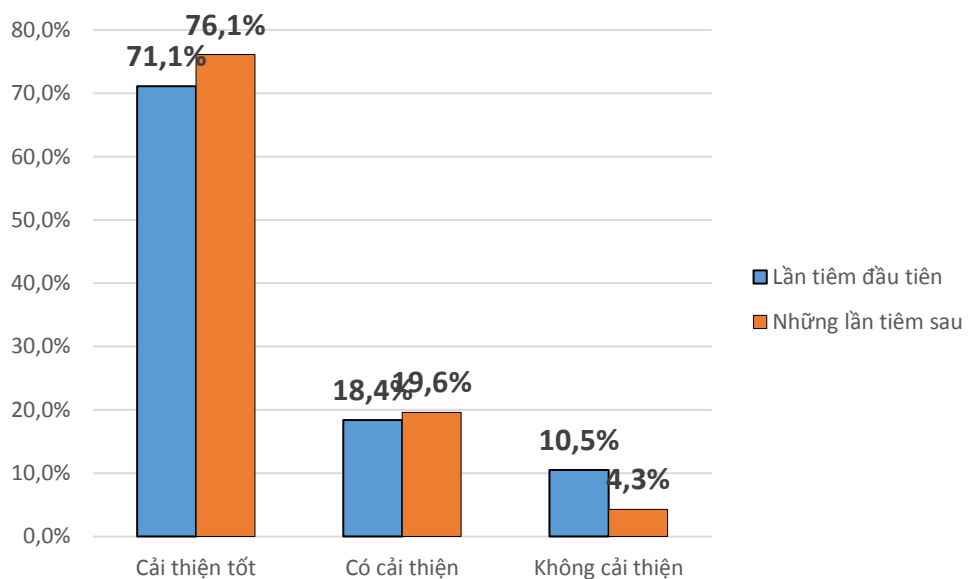
Theo 4 tiêu chuẩn đánh giá mức độ cải thiện VHI, mức độ hài lòng sau điều trị, mức độ cải thiện trên phân tích âm và mức độ giảm co thắt trên nội soi thanh quản. Chúng tôi tổng hợp đánh giá kết quả sau tiêm BTX-A như sau:



Biểu đồ 3.19. Tổng hợp đánh giá kết quả điều trị BTX-A

Nhận xét: Sau điều trị BTX-A, có 67,9% trường hợp cải thiện tốt; 25,0% trường hợp có cải thiện và tỉ lệ không cải thiện là 7,1%.

Phân tích theo lần tiêm đầu tiên và những lần tiêm sau:

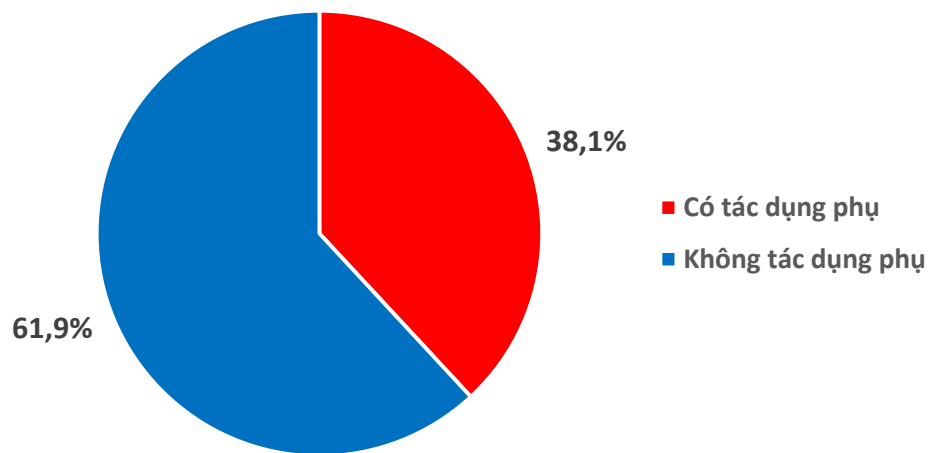


Biểu đồ 3.20. Hiệu quả điều trị phân tích theo liều tiêm

Nhận xét: Không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p = 0,5$ trên kiểm định Fisher).

3.3. Tính an toàn của BTX trong điều trị RLPACT

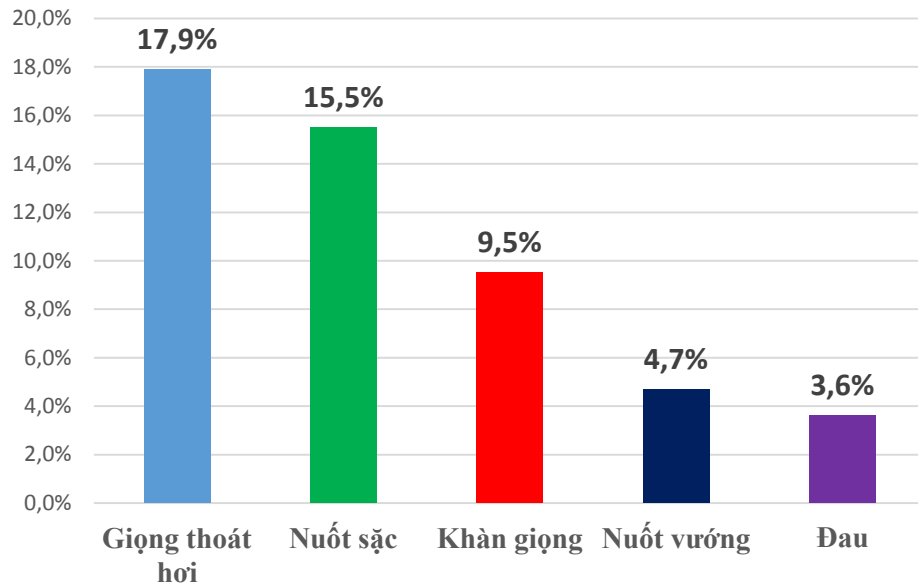
3.3.1. Tỷ lệ tác dụng phụ, tai biến sau tiêm BTX



Biểu đồ 3.21. Tác dụng phụ trong mẫu nghiên cứu

Nhận xét: Nghiên cứu này ghi nhận 32/84 lượt tiêm có ít nhất một tác dụng phụ, chiếm tỷ lệ 38,1%, còn lại 46/84 trường hợp không có tác dụng phụ nào, chiếm tỷ lệ 61,9%. Nghiên cứu không ghi nhận tai biến nào liên quan đến điều trị tiêm BTX-A trong suốt thời gian nghiên cứu.

3.3.2. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ sau tiêm BTX-A



Biểu đồ 3.22. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ

Nhận xét: Tác dụng phụ thường gặp nhất là giọng nói bị thoát hơi (17,9%), sau đó là các tác dụng phụ nuốt sặc (15,5%), khàn giọng (9,5%), nuốt vướng (4,8%) và đau (3,6%).

3.3.3. Thời gian và mức độ các tác dụng phụ sau tiêm BTX-A

Bảng 3.16. Thời gian và mức độ các tác dụng phụ

Tác dụng phụ	Mức độ	Tất cả lần tiêm (N=84)	Lần tiêm đầu tiên (N=38)	Những lần tiêm sau (N=46)	p
Đau	Không	81 (96,4%)	35 (92,1%)	46 (100,0%)	0,05*
	Nhẹ	3 (3,6%)	3 (7,9%)	0 (0,0%)	
	Thời gian (ngày)	3,0 ± 1,0 (3,0 [2,0 - 4,0])	3,0 ± 1,0 (3,0 [2,0 - 4,0])	-	-
	Không	80 (95,2%)	36 (94,7%)	44 (95,7%)	0,8*

Tác dụng phụ	Mức độ	Tất cả lần tiêm (N=84)	Lần tiêm đầu tiên (N=38)	Những lần tiêm sau (N=46)	p
Nuốt vướng	Nhẹ	4 (4,8%)	2 (5,3%)	2 (4,3%)	0,6**
	Thời gian (ngày)	5,5 ± 1,9 (6,0 [3,0 - 7,0])	6,0 ± 1,4 (6,0 [5,0 - 7,0])	5,0 ± 2,8 (5 [3,0 - 7,0])	
Khàn tiếng	Không	76 (90,5%)	34 (89,5%)	42 (91,3%)	0,7*
	Nhẹ	8 (9,5%)	4 (10,5%)	4 (8,7%)	
	Thời gian (ngày)	7,6 ± 2,1 (7,0 [5,0 - 10,0])	8,5 ± 1,7 (8,5 [7,0 - 10,0])	6,7 ± 2,3 (6,0 [5,0 - 10,0])	0,2**
Nuốt sặc	Không	71 (84,5%)	29 (76,3%)	42 (91,3%)	0,001*
	Nhẹ	9 (10,7%)	5 (13,2%)	4 (8,7%)	
	Trung bình	4 (4,8%)	4 (10,5%)	0 (0,0%)	
	Thời gian (ngày)	9,2 ± 3,9 (10,0 [4,0 - 15,0])	11,0 ± 3,2 (10,0 [7,0 - 15,0])	5 ± 0,8 (5,0 [4,0 - 6,0])	0,005**
Giọng nói bị thoát hơi	Không	69 (82,1%)	25 (65,8%)	44 (95,7%)	0,001*
	Nhẹ	9 (10,7%)	7 (18,4%)	2 (4,3%)	
	Trung bình	6 (7,1%)	6 (15,8%)	0 (0,0%)	
	Thời gian (ngày)	12,5 ± 6,7 (10,0 [4,0 - 21,0])	13,6 ± 6,5 (10,0 [5,0 - 21,0])	5 ± 1,4 (5,0 [4,0 - 6,0])	0,004**

*Kiểm định Fisher

** Kiểm định Wilcoxon signed-rank

Các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ, tác dụng phụ mức độ trung bình chiếm tỉ lệ thấp, xảy ra trong tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi và nuốt sặc, và nghiên cứu không ghi nhận tác dụng phụ nặng và nghiêm trọng nào liên quan đến điều trị tiêm BTX-A trong suốt thời gian nghiên cứu. Tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi có thời gian trung bình là 12,5 ngày, thường xảy ra ở lần tiêm đầu tiên (15,4%), và giảm ở những lần tiêm sau (2,4%) ($p < 0,05$). Tác dụng phụ nuốt sặc có thời gian trung bình là 9,2 ngày, chủ yếu xảy ra ở lần tiêm đầu tiên (15,4%), và giảm ở những lần tiêm sau (4,8%). Các tác dụng phụ khác thường có mức độ nhẹ, thời gian kéo dài từ 2-10 ngày, chủ yếu xảy ra ở lần tiêm đầu tiên và giảm ở những lần tiêm sau.

3.3.4. Tỉ lệ các loại tác dụng phụ theo liều tiêm BTX-A

3.3.4.1. Đối với bệnh nhân tiêm lần đầu

Bảng 3.17. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ theo liều tiêm lần đầu

		Liều BTX-A		Tổng	p (Kiểm định Fisher)	
		1,5 đơn vị	3 đơn vị			
Tác dụng phụ mất giọng	Không	Số ca	7	8	15	0,02
		Tỷ lệ %	18,4%	21,1%	39,5%	
	Nhẹ	Số ca	3	4	7	
		Tỷ lệ %	7,9%	10,5%	18,4%	
	Vừa	Số ca	1	15	16	
		Tỷ lệ %	2,6%	39,5%	42,1%	
Tác dụng phụ nuốt sặc	Không	Số ca	11	14	25	0,01
		Tỷ lệ %	28,9%	36,8%	65,8%	
	Nhẹ	Số ca	0	7	7	
		Tỷ lệ %	0%	18,4%	18,4%	
	Vừa	Số ca	0	6	6	
		Tỷ lệ %	0%	15,8%	15,8%	
Tác dụng phụ khàn tiếng	Không	Số ca	10	24	34	1
		Tỷ lệ %	26,3%	63,2%	89,5%	
	Nhẹ	Số ca	1	3	4	
		Tỷ lệ %	2,6%	7,9%	10,5%	
Tác dụng phụ nuốt vướng	Không	Số ca	11	25	36	1
		Tỷ lệ %	28,9%	65,8%	94,7%	
	Nhẹ	Số ca	0	2	2	
		Tỷ lệ %	0%	5,3%	5,3%	
Tác dụng phụ đau	Không	Số ca	10	25	35	1
		Tỷ lệ %	26,3%	65,8%	92,1%	
	Nhẹ	Số ca	1	2	3	
		Tỷ lệ %	2,6%	5,3%	7,9%	

Nhận xét: Đối với 38 bệnh nhân tiêm lần đầu, tỷ lệ mức độ các tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi (mất giọng) và nuốt sặc thay đổi theo liều tiêm có ý

nghĩa thống kê ($p < 0,05$): chủ yếu xảy ra khi tiêm liều cao (3 đơn vị mỗi bên), mức độ tác dụng phụ trung bình và nhẹ các tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi và nuốt sặc cũng nhiều hơn so với những bệnh nhân tiêm liều thấp.

3.3.4.2. Đối với bệnh nhân tiêm những lần sau

Bảng 3.18. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ theo liều tiêm những lần sau

		Liều BTX-A						Tổng	p (Kiểm định Fisher)	
		1,5	2	2,5	3	3,5	4			
Tác dụng phụ mất giọng	Không	Số ca	4	8	19	9	1	0	41	0,1
		Tỷ lệ %	8,7%	17,4%	41,3%	19,6%	2,2%	0%	89,1%	
	Nhẹ	Số ca	1	0	1	1	0	1	4	
		Tỷ lệ %	2,2%	0%	2,2%	2,2%	0%	2,2%	8,7%	
	Vừa	Số ca	0	1	0	0	0	0	1	
		Tỷ lệ %	0%	2,2%	0%	0%	0%	0%	2,2%	
Tác dụng phụ nuốt sặc	Không	Số ca	4	9	20	9	1	1	44	0,2
		Tỷ lệ %	8,7%	19,6%	43,5%	19,6%	2,2%	2,2%	95,7%	
	Nhẹ	Số ca	1	0	0	1	0	0	2	
		Tỷ lệ %	2,2%	0%	0%	2,2%	0%	0%	4,3%	
Tác dụng phụ khàn tiếng	Không	Số ca	4	8	18	10	1	1	42	0,6
		Tỷ lệ %	8,7%	17,4%	39,1%	21,7%	2,2%	2,2%	91,3%	
	Nhẹ	Số ca	1	1	2	0	0	0	4	
		Tỷ lệ %	2,2%	2,2%	4,3%	0%	0%	0%	8,7%	
Tác dụng phụ nuốt vướng	Không	Số ca	5	9	19	9	1	1	44	1
		Tỷ lệ %	10,9%	19,6%	41,3%	19,6%	2,2%	2,2%	95,7%	
	Nhẹ	Số ca	0	0	1	1	0	0	2	
		Tỷ lệ %	0%	0%	2,2%	2,2%	0%	0%	4,3%	
Tác dụng phụ đau	Không	Số ca	5	9	20	10	1	1	46	-
		Tỷ lệ %	10,9%	19,6%	43,5%	21,7%	2,2%	2,2%	100,0%	

Nhận xét: Đối với 46 trường hợp tiêm những lần sau, tỉ lệ mức độ các loại tác dụng phụ thay đổi theo liều tiêm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm dân số học

Nghiên cứu ghi nhận tuổi trung bình của bệnh lý RLPACT là 54 tuổi, lớn tuổi nhất là 73, nhỏ tuổi nhất là 22. Bảng thống kê cho thấy nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 41-60 tuổi chiếm 47,4%. Kết quả tương tự với các tác giả nước ngoài như Elmiyeh [39] với tuổi trung bình là 54,4 ($\pm 16,7$). Điều này cho thấy không có sự khác biệt lớn về tuổi mắc bệnh ở Việt Nam và các nước. RLPACT là bệnh lý rối loạn giọng thực thể thường gặp ở tuổi trung niên.

Về giới, mẫu nghiên cứu có 36 bệnh nhân nữ (chiếm 94,7%) và có 2 bệnh nhân nam (chiếm 5,3%). Nghiên cứu của Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài [8] cho tỉ lệ nữ nhiều hơn nam (91,7% và 8,3%). Tỉ lệ nữ nhiều hơn hẳn nam trong rối loạn phát âm co thắt cũng phù hợp với ghi nhận của tác giả Elmiyeh [39], nữ 42 (62%) và nam 24 (38%), nghiên cứu của tác giả Morzaria có nữ là 70,3% và nghiên cứu của tác giả Benninger [21] với tỉ lệ nữ 80% nhiều hơn nam 20%. Có thể liên quan đến các điều kiện khởi phát rối loạn phát âm co thắt (tâm lý căng thẳng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, và thai kỳ) ở nữ nhiều hơn nam [33]. Một cách giải thích khác cho độ tuổi mắc bệnh cũng như tỉ lệ nữ cao hơn nam được đưa ra từ tác giả Xiao và cộng sự [113] thông qua nghiên cứu cơ bản của nhóm nghiên cứu trên bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt được sàng lọc các đoạn trong ba exon của gen *THAP 1*. Đột biến đa dạng *THAP 1* đóng vai trò tiến triển thành các dạng rối loạn trương lực cơ cổ - sọ trong đó có rối loạn phát âm co thắt. Những bệnh nhân có đột biến *THAP 1* với rối loạn phát âm co thắt kiểu khép thường là nữ với tuổi khởi phát bệnh là 57.8 tuổi. Rối loạn phát âm co thắt thường hay chẩn đoán nhầm với rối loạn giọng

nói khác, nghiên cứu sâu hơn về bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt điển hình cho thấy việc điều chỉnh rối loạn phiên mã cần được xác định cho mỗi đột biến mã hóa trong gen *THAP 1* và có chín đột biến mã hóa được ghi trong nghiên cứu về các trường hợp khởi phát muộn khi hệ thần kinh trưởng thành.

Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu có chỉ số BMI ở mức trung bình là $20,8 \pm 2,2$. Ở nhiều nghiên cứu trên thế giới, cân nặng và chỉ số BMI cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu này. Cụ thể trong nghiên cứu Young và cộng sự [114] có BMI trung bình là 26,8. Nghiên cứu của Rutt và cộng sự [88] có cân nặng trung bình là 25,4. Và nghiên cứu của Zhao và cộng sự [116], chỉ số BMI trung bình là 24,6. Rõ ràng có sự khác biệt về cân nặng và chỉ số BMI giữa người Việt Nam và người Phương Tây, tuy nhiên điều trị tiêm BTX-A trong điều trị RLPACT chỉ sử dụng một liều rất nhỏ BTX và cơ cần tiêm là cơ giáp phễu cũng là cơ tương đối nhỏ, các nghiên cứu cho thấy BMI không ảnh hưởng đến việc quyết định liều [114], [116].

Về tiền sử gia đình, có 35/36 bệnh nhân (97,4%) không có tiền sử gia đình liên quan. Trong khi chỉ có 1 bệnh nhân (2,6%) có tiền sử mẹ bị rối loạn phát âm. Tuy nhiên tiền sử bệnh của người nhà cũng không rõ ràng, chưa đi khám ở đâu và chưa xác định được bệnh lý gì. Theo nghiên cứu của Blitzer ghi nhận có 12% trong số các bệnh nhân này có tiền sử gia đình có các rối loạn trương lực cơ hoặc rối loạn phát âm tương tự [24]. Nghiên cứu chúng tôi với số lượng mẫu nhỏ chưa thể làm rõ mối liên hệ giữa tiền sử gia đình với RLPACT. Bên cạnh yếu tố nguy cơ là tiền sử gia đình. Những yếu tố nguy cơ của rối loạn phát âm co thắt vẫn chưa được xác định, những triệu chứng có thể có nguồn gốc từ nhiễm trùng hô hấp trên, tổn thương thanh quản, lạm dụng việc nói quá mức, hoặc căng thẳng. Trong vài trường hợp, rối loạn phát âm co thắt còn có tính gia đình. Mặc dù gần đây, 14 gen đã được tìm thấy có liên quan với nhiều kiểu rối loạn trương lực cơ nhưng chỉ có đột biến trên gen *THAP 1* có

liên quan đến những dạng rối loạn trương lực cơ khu trú trong đó có rối loạn phát âm co thắt.

Về đặc điểm nghề nghiệp, trong số 38 bệnh nhân có 20 bệnh nhân (chiếm 52,6%) thuộc nhóm đối tượng sử dụng giọng nói nhiều (kinh doanh, giáo viên, nhân viên tư vấn, quản lý,...); có 10/38 bệnh nhân (26,3%) thuộc nhóm ít sử dụng giọng nói. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), bệnh có liên quan tới yếu tố nghề nghiệp. Ngoài ra, có 8 bệnh nhân (21,1%) thuộc nhóm ngành nghề khác. Theo nghiên cứu của Meyer trên 145 bệnh nhân thì có 72 bệnh nhân đang làm việc và được điều trị với BTX ít nhất 1 năm, trong 72 bệnh nhân này có 90,3% làm trong những ngành nghề cần sử dụng giọng nói nhiều và 87,5% bệnh nhân làm trong nghề cần chất lượng giọng nói cao [67]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với Meyer và cộng sự, cả 2 nghiên cứu đều cho thấy đa số những bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt có nhu cầu sử dụng giọng nói nhiều trong công việc, từ đó cho thấy mối liên quan giữa rối loạn phát âm co thắt và công việc của họ. Theo báo cáo của các tác giả Elmiyeh [39] và tác giả Zwirner [117] đều có liên quan giữa nghề nghiệp và bệnh lý RLPACT.

Về ảnh hưởng xã hội của RLPACT, bệnh làm ảnh hưởng nặng đến các hoạt động xã hội của bệnh nhân như mất khả năng diễn thuyết (100%), ảnh hưởng giao tiếp 92,1% và làm mất việc làm 15,8%. Nghiên cứu Meyer ghi nhận có 4,4% bệnh nhân bị mất việc, 28,1% bệnh nhân giảm khả năng thuyết trình, 29,4% bệnh nhân giảm năng suất làm việc và 21,4% bệnh nhân suy giảm hoạt động. Trong số những bệnh nhân này, hơn 98% báo cáo rằng tiêm BTX đã giúp họ cải thiện giao tiếp trong công việc [67]. Trong nghiên cứu của Mirza, có 7,1% bệnh nhân bị trầm cảm, tác giả nhận thấy tỉ lệ mắc các bệnh tâm thần ở bệnh nhân rối loạn giọng thay đổi tùy theo chẩn đoán rối loạn cụ thể, cũng như mối quan hệ giữa các triệu chứng tâm thần và mức độ nặng của rối loạn giọng

[68]. Từ những số liệu trên, chúng tôi nhận thấy rằng hơn 90% bệnh nhân có rối loạn phát âm có thể ảnh hưởng đến giao tiếp xã hội. Việc điều trị sớm rối loạn phát âm có thể sẽ giúp bệnh nhân cải thiện khả năng giao tiếp và giúp bệnh nhân tốt hơn trong công việc.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Trong mẫu nghiên cứu, tất cả 38 trường hợp đều thuộc dạng RLPACT thể khép, không có trường hợp nào RLPACT thể mở. Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm phân loại của RLPACT, Trong đó, rối loạn thể khép phổ biến hơn, chiếm tỉ lệ 80-90%, là tình trạng đóng chặt thanh môn khi phát âm, điều này khiến cho âm thanh khó được hình thành và hay bị gián đoạn giữa câu nói. Bệnh nhân phát âm bị vỡ tiếng, méo tiếng, cảm giác căng, bóp nghẹt trong họng. Ngược lại, rối loạn thể mở hiếm gặp, là tình trạng kéo dài thời gian mở của thanh môn nên biểu hiện lâm sàng bằng nói giọng hơi thì thào hoặc mất giọng nói trong những quãng ngắn [63]. Theo nghiên cứu của Tanner và cộng sự trên 150 bệnh nhân thì tỉ lệ bệnh nhân có rối loạn phát âm có thể khép là 98,7%, chỉ có 2 bệnh nhân mắc rối loạn phát âm có thể mở chiếm tỉ lệ 1,3% [99]. Tác giả Tisch nghiên cứu 169 bệnh nhân mắc rối loạn phát âm có thể khép chỉ có 3 bệnh nhân có rối loạn phát âm có thể mở chiếm tỉ lệ 1,8%, 98,2% còn lại là rối loạn phát âm có thể khép [101]. Nghiên cứu của chúng tôi do giới hạn về thời gian và mẫu nghiên cứu nên rối loạn phát âm có thể mở chưa ghi nhận trong nghiên cứu này.

Về tính chất RLPACT, có 35/38 bệnh nhân (92,1%) rối loạn phát âm liên tục, chỉ có 3 bệnh nhân RLPACT từng đợt (7,9%). Yếu tố làm tăng triệu chứng: 52,6 bệnh nhân RLPACT bị khó nói khi căng thẳng; 13,2% khi phải nói nhiều; 10,5% khi mệt mỏi và 5,3% khó nói tăng vào buổi chiều tối. Yếu tố làm giảm triệu chứng: 15,8% bệnh nhân RLPACT giảm triệu chứng khi thư giãn, tình

thần thoải mái; 13,2% khi mới ngủ dậy; 10,5% khi thì thầm, 5,3% khi hát và 2,6% khi say. Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm của RLPACT, là rối loạn giọng nói mạn tính vô căn, các triệu chứng rối loạn giọng thường kéo dài liên tục. Các triệu chứng rối loạn giọng này có tính chuyên biệt; tình trạng rối loạn phát âm co thắt chỉ xảy ra khi bệnh nhân nói, tăng lên khi bệnh nhân mệt mỏi hoặc căng thẳng thể chất và tinh thần và không xảy ra khi bệnh nhân diễn đạt về cảm xúc như cười, khóc và la hét. Do chỉ duy nhất loài người có bó vỏ - hành, đường đi trực tiếp từ vùng vận động thanh quản tại vỏ não đến nhân mờ hò và chi phối cho các cơ thanh quản. Điều này giải thích vì sao hệ thần kinh lại có ảnh hưởng đến khả năng nói cũng như ảnh hưởng đến bệnh rối loạn phát âm co thắt trong khi không ảnh hưởng đến hệ thống âm thanh diễn đạt về cảm xúc. Tính chuyên biệt này đã được tác giả Ludlow ứng dụng vào quy trình 3 bước để chẩn đoán RLPACT bằng cách sử dụng các câu hỏi sàng lọc, tiếp theo là test phát âm và nội soi thanh quản để chẩn đoán xác định [63].

Tất cả bệnh nhân RLPACT trong mẫu nghiên cứu đều có triệu chứng ngắt quãng giọng (100%), có 15/38 bệnh nhân (39,5%) bị run giọng và 4/38 bệnh nhân (10,5%) bị mất giọng. Trong RLPACT thể khép, đa số bệnh nhân bị ngắt quãng giọng, nói không liên tục, gián đoạn câu nói nhiều lần, một số bệnh nhân nặng sẽ có triệu chứng run giọng hoặc mất giọng kết hợp. Triệu chứng của bệnh rối loạn phát âm co thắt thường tiến triển dần dần và không được giải thích rõ ràng. Bên cạnh triệu chứng chính là ngắt quãng giọng, một số bệnh nhân có giọng run khi phát âm, đây là tình trạng run thanh quản và dây thanh dẫn đến run giọng nói. Rối loạn phát âm co thắt cũng như các rối loạn thần kinh cơ khác, thường liên quan đến run. Sự run thiết yếu gây ra tần số 6 đến 8 Hz, chủ yếu là do bàn tay, đầu và tiếng nói. Trong rối loạn phát âm co thắt, sự run đến từ thanh quản. Các bằng chứng cho thấy rằng những co thắt vô căn là do sự bất thường của các chất dẫn truyền thần kinh trong các hạch nền (nhân bào

sẫm, đầu của nhân đuôi và phần trên thân não). Do đó, bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt mức độ nặng có thể có run giọng hay mất giọng làm che lấp đi triệu chứng chính của RLPACT thể khép, gây dễ nhầm lẫn khi chẩn đoán bệnh [94]. Theo tác giả Song giải thích triệu chứng mất giọng (thường gặp trong thể mở) lại xuất hiện trong thể khép (thường ở những bệnh nhân mức độ nặng) là do hành vi bù đắp của cơ thanh quản bằng cách cố gắng hoạt động tất cả cơ thanh quản, có thể che dấu giọng nói bệnh lý của bệnh nhân. Tác giả tin rằng tất cả các bệnh nhân bị chứng rối loạn phát âm co thắt đều có sự đóng góp của cả cơ khép và cơ mở thanh môn, với các triệu chứng biểu hiện theo loại chiếm ưu thế chủ yếu.

Về thời gian xuất hiện bệnh, thời gian trung bình từ khi khởi bệnh đến khi được chẩn đoán là $3,3 \pm 3,1$ năm (thấp nhất 6 tháng, cao nhất là 10 năm) đa số (tỉ lệ 84,2%) bệnh nhân có thời gian rối loạn phát âm kéo dài trên 1 năm, trong đó trên 5 năm chiếm 23,7%; khoảng từ 1-2 năm chiếm 31,6%; 2-5 năm chiếm 28,9% và chỉ có 15,8% bệnh nhân là có thời gian rối loạn phát âm dưới 1 năm. Số liệu này tương đồng với nghiên cứu của Creighton trên 107 bệnh nhân, thời gian trung bình bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt được chẩn đoán xác định là 4 năm [34]. Tác giả cũng ghi nhận bệnh nhân phải đến khám trung bình 4 bác sĩ để được chẩn đoán xác định là rối loạn phát âm co thắt. Kết quả này cho thấy bệnh nhân có thể chưa hiểu và ý thức được tình trạng bệnh lý này như thế nào, cần phải làm gì và khám ở đâu. Bên cạnh đó thời gian xuất hiện bệnh kéo dài còn do bỏ sót chẩn đoán của các bác sĩ lâm sàng hoặc chẩn đoán nhầm với các bệnh lý rối loạn giọng do nguyên nhân khác [34].

Về mức độ rối loạn giọng, chỉ có bệnh nhân mới đánh giá đúng mức độ rối loạn giọng, tác động tiêu cực của bệnh lý mà họ đã trải qua khi cần sử dụng giọng nói. Do vai trò quan trọng của giọng nói trong đời sống con người nên nhu cầu tự đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan chặt chẽ đến quá trình đánh

giá mức độ rối loạn giọng của bệnh nhân. Mục đích của việc đánh giá chủ quan là xác định mức độ rối loạn giọng nói và ảnh hưởng của khuyết tật giọng nói trong công việc và đời sống xã hội hàng ngày. Có rất nhiều công cụ cho bệnh nhân tự đánh giá cảm thụ giọng nói của bản thân, như thang điểm phân độ triệu chứng giọng nói - Voice Symptom Scale (VoiSS), thước đo giọng nói liên quan đến chất lượng cuộc sống - The Voice Related Quality of Life Measure (V-RQOL), bảng câu hỏi thực hiện sự phát âm - The Vocal Performance Questionnaire (VPQ), bảng chỉ số khuyết tật giọng nói - Voice handicap index (VHI)... Bảng chỉ số khuyết tật giọng nói (Voice Handicap Index – VHI) là một trong những thước đo chất lượng giọng nói mà bệnh nhân có thể sử dụng để tự đánh giá. Bảng VHI này được thừa nhận vào năm 2002 bởi tổ chức nghiên cứu Y tế và chất lượng (Agency for Healthcare Research and Quality). Bảng VHI đã được dịch ra tiếng Việt bởi các chuyên gia, tác giả Huỳnh Quang Trí tổng kết thành thang điểm tiếng Việt (phụ lục 1), và chứng minh được độ tin cậy của nó trong đánh giá vấn đề về giọng nói [6].

Trong rối loạn phát âm cơ thắt, thang điểm VHI thường được sử dụng để đánh giá mức độ rối loạn giọng cũng như giúp đánh giá hiệu quả điều trị [72], [97]. Đánh giá trước tiêm BTX-A, mẫu nghiên cứu của chúng tôi có VHI trung bình là $74,6 \pm 14,6$, trong đó 62/84 (73,8%) lượt bệnh nhân có rối loạn phát âm mức độ nặng; 12/84 (26,2%) trường hợp rối loạn phát âm mức độ trung bình, không có bệnh nhân mức độ nhẹ. Trong nghiên cứu của Esposito và cộng sự, điểm VHI trung bình trước mỗi lần tiêm BTX là $82,0 \pm 7,7$ [40]. Trong nghiên cứu của Kim và cộng sự, giá trị trung bình VHI trước điều trị BTX-A là $77,5 \pm 24,3$ [57]. VHI trung bình trong nghiên cứu trên 37 bệnh nhân RLPACT thể khép của Morzaria là $69,9 \pm 22,2$ [72]. Nghiên cứu bước đầu về RLPACT ở Việt Nam của Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài [8] năm 2019 ghi nhận điểm trung bình VHI toàn bộ ở nhóm bệnh nhân trước điều trị 69,4 điểm. Tương

tự VHI trung bình trong nghiên cứu của Rojas là $67,9 \pm 26,5$ [80]. Trong nghiên cứu của Benninger và cộng sự trên 30 bệnh nhân thì điểm VHI trung bình là $67,6 \pm 14,7$ [21]. Trong nghiên cứu của Dejonckere thì điểm VHI trước khi tiêm BTX là $64,2 \pm 21,9$ [37]. Kết quả điểm VHI trung bình của chúng tôi tương đối cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả trên liên quan đến việc chọn bệnh trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ điều trị tiêm BTX-A cho những trường hợp có mức độ RLPACT từ trung bình đến nặng ($VHI > 30$) vì theo những khuyến cáo gần đây, chỉ định điều trị tiêm BTX-A đối với RLPACT mức độ trung bình trở lên, còn mức độ nhẹ thì ưu tiên điều trị bằng ngôn ngữ trị liệu [63]. Điểm VHI trung bình cao cũng tương mức với mức độ nặng của RLPACT, cho thấy sự ảnh hưởng lớn của rối loạn phát âm trên chất lượng giọng, làm giảm giao tiếp xã hội của bệnh nhân. RLPACT có tác động đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Khi phân tích sâu hơn vào 3 nhóm điểm số, tác giả Morzaria nhận thấy khuynh hướng điểm triệu chứng thực thể kém hơn điểm số chức năng và cảm xúc, điều này phản ánh sự khác biệt của rối loạn phát âm cơ thất so với các rối loạn giọng nói khác. Những bệnh nhân bị RLPACT nhận thức rằng họ bị khuyết tật đáng kể do rối loạn giọng, có tác động tiêu cực đáng kể đến nhận thức về chất lượng cuộc sống, so với các rối loạn giọng nói khác [72].

Về phân tích âm, các chuyên gia ngôn ngữ đưa ra các phương pháp nghiên cứu về phát âm thông qua đánh giá chất lượng âm khi đối tượng nghiên cứu phát những nguyên âm kéo dài, khi nói một câu đơn giản, khi đối thoại tự nhiên, khi đọc một đoạn văn hoặc hát một bài hát. Các phương pháp đo lường khác nhau cho phép đánh giá chất lượng giọng nói, xác định các rối loạn giọng nói, giúp các bác sĩ lâm sàng lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp, đồng thời đánh giá hiệu quả trước và sau điều trị [65]. Chất giọng hay chất thanh là kết quả điều phối của các cơ thanh quản theo các kiểu tạo thanh khác nhau. Chất giọng mang tính đặc thù riêng, không phụ thuộc vào ngôn ngữ, phản ánh

thể trạng và sức khỏe của từng cá nhân. Sự phân biệt giữa giọng ngữ âm (có tính xã hội) và chất giọng (có tính thực thể) của từng cá nhân là người nói có thể chi phối điều khiển giọng ngữ âm mang tính xã hội do mình tạo ra, nhưng không thể chi phối chất giọng thực thể của mình. Do vậy đánh giá chất giọng là đo lường khách quan thực thể giọng nói khi con người phát âm [65].

Nghiên cứu ngữ âm thực nghiệm là một ngành khoa học đã phát triển từ những thế kỷ trước. Tuy nhiên phải đến những thập niên cuối của thế kỷ 20 thì lĩnh vực này mới thực sự có những phát triển đột phá nhờ sự trợ giúp khoa học máy tính. Việc sử dụng những phần mềm trong nghiên cứu các đặc trưng của ngôn ngữ nói đã ngày càng phổ biến và trở thành một kỹ năng cần thiết đối với những nhà nghiên cứu ngôn ngữ hiện đại. Hiện nay có rất nhiều những phần mềm được phát triển giúp đo lường khách quan thực thể giọng nói khi con người phát âm như CoolEdit, SpeechAnalyser, Winsnorri, Praat... Trong các phần mềm này Praat là một phần mềm được rất nhiều nhà nghiên cứu ngôn ngữ sử dụng do có khả năng đáp ứng tốt những yêu cầu của việc nghiên cứu tín hiệu tiếng nói. Praat được viết bởi Boersma và David, hai chuyên gia âm ngữ của viện ngữ âm học đại học Amsterdam – Hà Lan, nhằm hỗ trợ những nhà nghiên cứu ngôn ngữ phân tích các tham số như tần số cơ bản F0, Jitter, Shimmer, HNR... trên tín hiệu tiếng nói, đồng thời cung cấp các chức năng cho phép trích chọn tham số đó phục vụ cho các nghiên cứu khác nhau [27]. Bên cạnh đó Praat còn có khả năng cho phép người sử dụng xây dựng các chương trình tính toán, trích chọn, biểu diễn các tham số một cách tự động bằng cách cung cấp chức năng viết script rất linh hoạt [110]. Đánh giá mức độ rối loạn trên phân tích âm trước và sau khi tiêm botulinum toxin là một tiêu chí chủ quan thường được các tác giả sử dụng trong đánh giá hiệu quả điều trị BTX-A.

Trong nghiên cứu chúng tôi, giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước tiêm BTX-A lần lượt là 2,6%; 15,8% và 14,1; tương ứng 71,4%

lượt bệnh nhân rối loạn phát âm mức độ nặng và 28,6% bệnh nhân rối loạn mức độ trung bình. Trong nghiên cứu của Kim và cộng sự, giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước điều trị BTX-A lần lượt là 1,7%; 4,1% và 21,9 [57]. Trong nghiên cứu của Mehta, giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước điều trị BTX-A lần lượt là 2,5%; 15,3% và 13,3 [66]. Kết quả của chúng tôi tương đối khác biệt với nghiên cứu của các tác giả trên liên quan đến việc chọn bệnh và chọn nhóm chứng trong phân tích âm trong mẫu phân tích âm, chúng tôi chỉ điều trị tiêm BTX-A cho những trường hợp có mức độ RLPACT từ trung bình đến nặng ($VHI > 30$) và kết quả phân tích âm cũng sẽ thay đổi theo đặc điểm dân số. Tuy có khác biệt về số liệu đo lường nhưng các kết quả đều cho thấy đặc điểm chung của phân tích âm trên bệnh nhân RLPACT: Độ lệch chuẩn của tần số cơ bản (Jitter) và độ chuyển biên độ (Shimmer) ở những bệnh nhân bị RLPACT cao hơn đáng kể nhóm chứng bình thường; còn tỉ lệ tín hiệu âm thanh - tiếng ồn (HNR) thấp hơn ở RLPACT so với người bình thường [73].

Về mức độ cơ co thắt trên hình ảnh nội soi thanh quản, cho đến nay, hầu hết các nghiên cứu về RLPACT khi đánh giá mức độ đều dựa trên đánh giá cảm thụ chủ quan qua thang điểm VHI hoặc phân tích âm thanh của giọng nói, thay vì đánh giá chức năng thanh quản trong khi nói [87]. Trên thực tế, việc đánh giá giọng nói rõ ràng và giá trị hơn so với đánh giá thanh quản. Các biện pháp phân tích âm học tương đối dễ dàng đo đạc và lượng giá, nhưng không cung cấp cái nhìn sâu sắc về cơ chế sinh lý bệnh của RLPACT. Mặc dù đặc điểm giọng nói căng thẳng và bị ngắt quãng dễ dàng được nhận ra bởi hầu hết các bác sĩ lâm sàng, những triệu chứng giọng có tính chất giống nhau có thể gặp ở nhiều bệnh nhân mắc các bệnh về thần kinh như Parkinson, thất điều tiểu não và bệnh run vô căn. Do đó, thay đổi âm thanh không đủ cụ thể để phân biệt RLPACT với các rối loạn giọng nói do nguyên nhân thần kinh khác [109]. Sự

vượt trội của các phương pháp phân tích âm để đánh giá RLPACT có liên quan đến những khó khăn trước đây trong việc quan sát hoạt động thanh quản trong quá trình phát âm. Sự phát triển của nội soi thanh quản ống mềm cho phép quan sát trực tiếp thanh quản trong cả hoạt động phát âm và hô hấp. Trong những năm gần đây, tiến bộ về khoa học kỹ thuật mang đến những phương tiện khảo sát hình ảnh của thanh quản ngày càng tốt hơn, tuy nhiên còn ít báo cáo về việc sử dụng nó để giải đáp những nghi vấn về RLPACT. Các tác giả chủ yếu báo cáo việc sử dụng nội soi để mô tả các cử động không điển hình ở những bệnh nhân bị RLPACT. Có rất ít nghiên cứu sử dụng kỹ thuật này để phân tích một cách có hệ thống chức năng thanh quản và đáp ứng với điều trị BTX-A trên RLPACT.

Một khó khăn trong việc định lượng đặc điểm nội soi thanh quản là vấn đề đưa ra thông tin khách quan từ quá trình quan sát chủ quan. Một trở ngại khác là thiếu một định nghĩa khách quan về hoạt động thanh quản bình thường, từ đó quang sai có thể được đo. Việc quay video rất hữu ích vì nó cung cấp một phương pháp lưu hình ảnh vĩnh viễn có thể được xem xét bởi các nhà quan sát khách quan khác. Một số tiến bộ đã được thực hiện trong lĩnh vực này. Lawrence [59] trong nghiên cứu về rối loạn chức năng thanh nhạc, đã xác định tư thế thanh quản lý tưởng cho việc phát âm thoải mái. Thang đánh giá sau đó đã được phát triển để định lượng các biến số đánh giá nội soi. Thang đánh giá này đặc biệt hữu ích, vì nó sử dụng các tỉ lệ kích thước hình ảnh thanh quản trong việc đánh giá chức năng cơ nội tại và ngoại lai của thanh quản. Trong các nghiên cứu hiện nay, thang đánh giá của Lawrence được sửa đổi và áp dụng vào nghiên cứu về RLPACT. Các thông số đã được chọn để phản ánh sự tăng hoạt chức năng cơ nội tại và ngoại lai thanh quản trong quá trình phát âm, các cơn co thắt khi nghỉ, và sự run. Bệnh nhân RLPACT được đánh giá để xác định xem có nên sử dụng đánh giá nội soi bằng các thông số vật lý để phân định các

nhóm rối loạn hay không. Tác giả đặc biệt quan tâm đến việc phân biệt bệnh nhân rối loạn phát âm do nguyên nhân thần kinh với do nguyên nhân tâm lý. Sự tăng hoạt của các cơ thanh quản trong RLPACT là trên cơ sở bệnh lý thực thể, chứ không phải là cơ sở chức năng, do đó nội soi sẽ giúp phân biệt bệnh nhân với các vấn đề tâm lý (các rối loạn chức năng) với các rối loạn thực thể (những rối loạn này thường có bất thường đáng kể của các thông số này) [112]. Bệnh nhân bị rối loạn do nguyên nhân tâm lý sẽ có ít dấu hiệu và triệu chứng so với bệnh lý thần kinh thực thể, chẳng hạn như run hoặc RLPACT. Tác giả cũng kiểm tra mức độ liên quan của các thông số quan sát bằng cách so sánh xếp hạng nội soi với cách xác định mức độ nghiêm trọng chủ quan của bệnh. Cuối cùng, tác giả sử dụng phương pháp nội soi để đánh giá đáp ứng của các thông số riêng lẻ với điều trị bằng tiêm BTX-A.

Theo các tiêu chí nội soi của tác giả Zwirner [118] đánh giá 3 đặc điểm chính của cấu hình thanh quản trong cơn co thắt, mỗi tiêu chí tương ứng từng loại rối loạn chức năng cơ thanh quản được tính điểm theo 4 mức: bình thường, nhẹ, trung bình và nặng (toàn nén); với 3 điểm là rối loạn chức năng nghiêm trọng nhất và 0 là bình thường. Rối loạn chức năng đầu tiên mô tả tăng hoạt phát âm quá mức của cơ nội tại thanh quản, được thể hiện bởi triệu chứng khép mở sụn phễu hai bên quá mức hoặc độ cứng của dây thanh, thông qua đánh giá mức độ đóng băng thanh thất khi nói. Trong phát âm ở người bình thường, các nếp băng thanh thất không khép lại, và khoảng cách giữa 2 nếp băng với độ rộng của hai dây thanh, không thay đổi trong quá trình phát âm cũng như khi hít thở không nói, và đánh giá là 0 điểm. Nếu các nếp gấp của giọng hát thực sự được bao phủ hoàn toàn, xếp hạng là 3 điểm. Xếp 1 điểm và 2 điểm tương ứng với một phần ba hoặc hai phần ba chiều rộng của nếp gấp thanh âm được bao phủ. Loại rối loạn chức năng thứ hai được đánh giá bằng mức độ nén theo chiều trước sau trong quá trình phát âm. Cuối cùng, khả năng của một rối loạn

vận động cơ bản được đánh giá bằng cách ghi nhận sự hiện diện của bất kỳ chuyển động co thắt trong quá trình hô hấp làm cản trở rung động dây thanh. Bằng cách xác định điểm trung bình cho từng loại ở mỗi mức độ suy giảm chức năng, qua đó tác giả tổng hợp thành mức độ nghiêm trọng của cơn co thắt trên nội soi.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá 3 tiêu chí: Mức độ cơn co thắt thanh quản làm gián đoạn sóng rung niêm mạc có điểm trung bình cao nhất $2,2 \pm 0,8$ điểm, kế đến là mức độ nén thanh quản theo chiều ngang trong cơn co thắt $2,1 \pm 0,8$ điểm, cuối cùng là mức độ nén thanh quản theo chiều trước sau có giá trị trung bình $1,8 \pm 0,5$ điểm. Tương ứng phân loại cơn co thắt trên nội soi có 69,0% lượt bệnh nhân có cơn co thắt thanh quản ở mức độ nặng, 31,0% mức độ trung bình và 0% mức độ nhẹ. Nghiên cứu chúng tôi sử dụng phương pháp chẩn đoán RLPACT theo khuyến cáo của Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ năm 2008 gồm 3 bước hỏi bệnh sử, thử nghiệm phát âm và nội soi thanh quản ống mềm [63]. Nội soi thanh quản ống mềm kết hợp soi hoạt nghiệm giúp phát hiện những bất thường trên hoạt động thanh quản là cơ sở giúp xác định chẩn đoán RLPACT. Hình ảnh nội soi trên bệnh nhân RLPACT cho thấy không có bất thường về cấu trúc thanh quản, trong các quá trình hít thở, ho, khạc, huyết sáo, hoạt động khép mở thanh môn diễn ra bình thường. Hiện tượng co thắt dây thanh và run dây thanh xuất hiện khi phát âm kéo dài và nói câu thử nghiệm.

Bên cạnh, nội soi thanh quản là công cụ chính được sử dụng để xác định thể của RLPACT. RLPACT thể khép và thể mở có thể được phân biệt trên hình ảnh nội soi khi xảy ra cơn co thắt [35]. Tác giả Daraei nghiên cứu sử dụng nội soi trong chẩn đoán RLPACT, tác giả kết luận hình ảnh nội soi là cơ sở để chẩn đoán và phân loại RLPACT, bên cạnh nội soi còn giúp loại trừ các rối loạn giọng do nguyên nhân khác, điều này rất quan trọng để hạn chế việc chẩn đoán

nhầm hoặc chậm trễ [35]. Tiêu chuẩn chẩn đoán trên nội soi có ý nghĩa trong huấn luyện các bác sĩ lâm sàng không chuyên khoa để cải thiện thời gian để chẩn đoán và điều trị cho những bệnh nhân RLPACT [35], [63].

Bảng 4.1. Đặc điểm dân số học và lâm sàng trước điều trị trong các nghiên cứu về tiêm BTX-A điều trị RLPACT

Nghiên cứu, năm	Số BN	Giới nữ (%)	Tuổi trung bình	Điểm VHI trung bình trước điều trị
Chúng tôi	38	94,7	54,5 ± 10,8	74,6 ± 14,6
Benninger 2001[21]	30	80,0	51,0	67,6 ± 14,7
Elmiyeh 2010[39]	68	61,8	54.4 ± 16.7	Không ghi nhận
Dejonckere 2012[37]	19	57,9	60.6 ± 9.3	64,2 ± 21,9
Morzaria 2012[72]	37	70,3	56,3	69,9 ± 22,2
Kim 2014[57]	30	93,3	34.9 ± 14.9	77,5 ± 24,3
Esposito 2015[40]	13	76,9	61±15.8	82,0 ± 7,7
Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài 2019[8]	24	91,7	47,2 ± 14,2	69,4 ± 15,7

4.2. Hiệu quả của phương pháp tiêm BTX qua nội soi trong điều trị RLPACT

4.2.1. Đặc điểm chung về điều trị của mẫu nghiên cứu

4.2.1.1. Ứng dụng phương pháp tiêm BTX vào cơ giáp phễu dưới hướng dẫn nội soi thanh quản

Theo báo cáo tổng kết của Shoffel [92] kỹ thuật tiêm BTX vào cơ thanh quản hiện được sử dụng nhiều nhất là tiêm qua màng nhầy giáp dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần (88%). Đây là kỹ thuật đơn giản, thuận tiện và có tỉ lệ

thành công cao trong việc phục hồi hoặc cải thiện giọng nói bệnh nhân từ 80-96% [18], [109]. Để đạt hiệu quả cao, BTX phải được tiêm vào đúng cơ giáp phễu, mục đích làm giảm mức độ tăng hoạt cơ thanh quản [47]. Tuy nhiên kỹ thuật này vẫn còn những hạn chế như không xác định chính xác vị trí tiêm, không ước lượng được liều tiêm vào cơ mục tiêu, chính vì liều tiêm không chính xác nên nếu thuốc vào cơ quá ít sẽ không có hiệu quả sau tiêm do lượng thuốc vào cơ quá ít, hoặc nếu quá nhiều sẽ gây nhiều tác dụng kéo dài trên bệnh nhân [102]. Một số báo cáo cho thấy tỉ lệ nhất định bệnh nhân không đáp ứng điều trị, cũng như dễ bị tác dụng phụ với điều trị BTX-A. Các tác giả giải thích là do những thay đổi cấu trúc giải phẫu cơ thanh quản của từng bệnh nhân hoặc sự co thắt đồng thời của các cơ khác (cơ vùng cổ...) có thể dẫn đến tiêm sai vị trí, làm giảm hiệu quả điều trị và có thể gây thêm tác dụng phụ hoặc biến chứng khác [18], [46]. Về mặt lý thuyết, tiêm BTX dưới hướng dẫn điện cơ có thể xác định sai vị trí tiêm. Tác giả Garcia Ruiz [46] báo cáo hiệu quả của điều trị BTX bằng cách tiêm qua da ở 61 trong 76 mũi tiêm, các thay đổi vị trí dây thanh trong khi tiêm hoặc những bất thường giải phẫu là nguyên nhân dẫn đến tiêm thất bại. Trong RLPACT thể khép, hai dây thanh bị co thắt và có khuynh hướng khép thanh môn, điều này làm cho kim đâm sai vị trí, thường vào khoang nhãn giáp ở vị trí đường giữa. Trong khi tiêm, bệnh nhân thường căng thẳng, do đó thường hít vào mạnh làm dây thanh mở, nên các tác giả thường khuyến cáo đặt mũi kim lệch một góc 15° - 30° , so với mặt phẳng đứng giữa. Điều này giúp vị trí tiêm vào đúng dây thanh hoặc vào khoang quanh cơ thanh quản, hoặc ít nhất vào cơ nhãn phễu ngoài. Bất hoạt cơ nhãn phễu ngoài cũng làm giảm lực kéo vào trong làm khép dây thanh, mà không tác động đến sự căng cơ giáp phễu. Thất bại của trị liệu BTX còn có thể do phản xạ các cơn co thắt cơ vùng họng - thanh quản được kích hoạt bởi các thao tác dịch chuyển đầu kim và có thể làm

rò rỉ BTX vào thanh quản, lượng thuốc còn lại không đủ để đạt kết quả mong muốn[116].

Kỹ thuật tiêm dưới hướng dẫn điện cơ kết hợp hình ảnh nội soi thanh quản đã giúp khắc phục được những hạn chế của phương pháp tiêm đơn thuần trước đây, giúp việc điều trị trở nên an toàn và hiệu quả hơn, tránh làm tổn thương các cấu trúc giải phẫu quan trọng của thanh quản, hạn chế tác dụng phụ và tai biến sau tiêm [81], [104]. Kỹ thuật tiêm BTX vào cơ giáp phễu dưới hướng dẫn hình ảnh nội soi thanh quản hầu như không có rủi ro [46], [104].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kỹ thuật tiêm BTX-A vào cơ thanh quản dưới hướng dẫn nội soi thanh quản. Trong quá trình và xác định chính xác vị trí cần tiêm, sau đó là tiêm BTX vào cơ giáp phễu ngay dưới niêm mạc; điều này được xác nhận bằng hình ảnh khối phòng dưới niêm mạc hoặc chảy máu tại vị trí niêm mạc đâm kim tiêm luôn quan sát rõ dây thanh 2 bên [102]. Bên cạnh những ưu điểm trên, tác giả Ford còn nhận định kỹ thuật này tiện lợi cho các bác sĩ Tai mũi họng thực hiện khi quen dùng nội soi thanh quản [42], [102]. Hạn chế của kỹ thuật kết hợp hướng dẫn điện cơ và nội soi thanh quản là yêu cầu chuẩn bị dụng cụ và sự phối hợp giữa các thành viên nhóm điều trị [92].

4.2.1.2. Số lần tiêm BTX

Ở bệnh nhân RLPACT, tỉ lệ hiện mắc cao khoảng gấp 8 lần tỉ lệ mới mắc [62], và điều trị botulinum toxin được xem là phương pháp điều trị ưu tiên có hiệu quả cao theo các khuyến cáo trên thế giới [88],[109]. Do đó, tỉ lệ bệnh nhân tái điều trị thường sẽ cao hơn tỉ lệ bệnh nhân điều trị lần đầu. Tuy nhiên, điều ngược lại là tỉ lệ bệnh nhân tái điều trị thường thay đổi trong các nghiên cứu và thường không cao. Các nghiên cứu cho thấy chỉ có khoảng 50% bệnh nhân RLPACT quay trở lại điều trị lần sau [25],[88]. Để đạt được liều tối ưu

với sự cân bằng giữa hiệu quả và tác dụng phụ, nghiên cứu tác giả Chang [32] cho thấy cần ít nhất 3 lần tiêm để đạt được liều lý tưởng cho từng bệnh nhân; việc sử dụng liều cao sẽ tỉ lệ thuận với tăng tác dụng phụ, nhưng không làm tăng thời gian hiệu quả. Nghiên cứu tương tự của Holden và cộng sự [50] đạt được liều tối ưu sau khi tiêm trung bình 2,2 lần.

Trong nghiên cứu này, 57,9% bệnh nhân điều trị từ 2 lần trở lên, trong đó trường hợp tiêm nhiều nhất là 6 lần. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ quan sát trong một thời gian điều trị khoảng 2,5 năm chứ không phải theo dõi dài hạn. Do đó, nghiên cứu này không phản ánh chính xác tỉ lệ tái điều trị thật sự tại trung tâm tham gia nghiên cứu mà cần có một nghiên cứu khác đánh giá đầy đủ hơn vấn đề này. Có nhiều lý do cho việc không tuân thủ điều trị BTX-A như hiệu quả điều trị có thời hạn (trung bình 4,3 tháng), bệnh nhân phải đi tái khám và điều trị nhiều lần; tác dụng phụ thường gặp và bệnh nhân phải mất một khoảng thời gian khó chịu vì tác dụng phụ (1-2 tuần sau tiêm); và một trong những lý do chính cho việc không điều trị tiếp tục dù rằng thuốc có hiệu quả là chi phí điều trị cao, đặc biệt nếu bệnh nhân không có bảo hiểm y tế. Điều này cũng được nhấn mạnh bởi nghiên cứu của Whurr và cộng sự [109].

4.2.1.3. Liều điều trị BTX-A

Liều trung bình của nghiên cứu là $2,5 \pm 0,6$ đơn vị mỗi bên. Đối với lần tiêm đầu, nghiên cứu ghi nhận 2 liều cơ bản: liều 3 đơn vị cho mỗi bên chiếm 71,1% và 1,5 đơn vị cho mỗi bên chiếm 28,5%, liều trung bình là $2,6 \pm 0,7$ đơn vị mỗi bên. Đối với những lần tiêm sau, nghiên cứu ghi nhận liều 2,5 đơn vị cho mỗi bên chiếm tỉ lệ cao nhất 43,5%, tiếp đến là liều 3 đơn vị cho mỗi bên chiếm 21,7% và liều 2 đơn vị cho mỗi bên chiếm 19,6%, liều trung bình $2,5 \pm 0,5$ đơn vị mỗi bên. Liều này thấp hơn so với liều hiệu quả được ghi nhận bởi

Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài trước đó [8]. Liều điều trị BTX-A thay đổi theo nhiều nghiên cứu:

Trong nghiên cứu định liều khởi đầu của Rosow và cộng sự [82], tác giả chia làm 2 nhóm 2,5 đơn vị và 1,5 đơn vị tiêm vào mỗi cơ giáp phễu cho cả 2 bên. Nhóm 2,5 đơn vị có thời gian hiệu quả dài hơn nhưng tỉ lệ và thời gian tác dụng phụ cao hơn nhóm 1,5 đơn vị. Kết quả này phù hợp với nhận định của liều tiêm có ảnh hưởng đến thời gian hiệu quả và nguy cơ tác dụng phụ.

Một nghiên cứu định liều của Marchese [64] sử dụng một tổng liều khởi đầu 2 đơn vị cho 32 bệnh nhân, sau đó sẽ tăng hoặc giảm liều tùy theo đáp ứng sau điều trị đánh giá bằng VHI, thời gian hiệu quả, tác dụng phụ. Kết quả cho thấy, liều tiêm ở các lần sau có khuynh hướng tăng dần và ổn định từ lần tiêm thứ 5 trở đi với giá trị trung bình tổng liều là $3,6 \pm 0,2$ đơn vị; sự thay đổi liều nên phụ thuộc vào đánh giá mức độ nặng VHI.

Nghiên cứu khảo sát liều điều trị của Chang [32] đánh giá liều điều trị tối ưu cho 199 bệnh nhân, liều điều trị tăng hoặc giảm nhằm đạt được sự cân bằng giữa thời gian hiệu quả và tác dụng phụ theo yêu cầu của từng bệnh nhân. Kết quả cho thấy tổng liều trung bình là 2,1 đơn vị Onabotulinum toxin (tương ứng 6,2 đơn vị Abobotulinum toxin). Một trong các sai số liều thường gặp là do sai số thể tích dung dịch dùng pha loãng liều và thể tích tiêm vào cơ giáp phễu thực tế. Tác giả khuyến cáo liều bắt đầu từ 0,83 – 1 đơn vị Onabotulinum toxin mỗi bên (tương ứng với 2,5 – 3 đơn vị Abobotulinum toxin mỗi bên); cần ít nhất 3 lần tiêm để đạt được liều lý tưởng cho từng bệnh nhân; việc sử dụng liều cao sẽ tỉ lệ thuận với tăng tác dụng phụ, nhưng không làm tăng thời gian hiệu quả, tác giả nhận thấy khi điều chỉnh liều tăng liều vượt qua một liều ngưỡng sẽ làm tăng các tác dụng phụ mà không mang lại lợi ích về thời gian hiệu quả. Các yếu tố có thể giải thích bao gồm thể tích BTX-A được tiêm, sự

khuếch tán cục bộ của BTX-A với các hiệu ứng cơ đối kháng và dữ liệu về các phạm vi liều ngưỡng của BTX-A trên cơ giáp phễu.

Liều này cũng tương đương với liều hiệu quả được ghi nhận bởi nghiên cứu của chúng tôi. Trong thực hành việc chọn liều đa số dựa vào mức độ nặng của bệnh nhân theo các thang điểm chủ quan, mà thường sử dụng nhất là VHI [87]. Liều điều trị RLPACT không phụ thuộc vào tuổi, giới và các yếu tố tiền căn [83]. Liều điều trị hiệu quả của từng bệnh nhân thường ổn định theo suốt quá trình điều trị [83]. Phạm vi liều ổn định với phần lớn bệnh nhân cho thấy sự đề kháng dung nạp không quan trọng trong sự thay đổi liều theo thời gian đối với RLPACT [98]. Tổng liều điều trị trong nghiên cứu này thấp hơn các báo cáo trên thế giới có lẽ liên quan với ứng dụng phương pháp tiêm dưới hướng dẫn nội soi thanh quản do kỹ thuật này xác định chính xác vị trí cần tiêm, xác nhận thể tích thuốc tiêm trực tiếp vào cơ giáp phễu, giảm khả năng thất thoát thuốc tiêm [102].

4.2.2. Hiệu quả của điều trị BTX-A theo thang điểm các tiêu chí đánh giá

Có nhiều thang điểm đánh giá độ nặng của RLPACT, cũng như đánh giá đáp ứng với điều trị botulinum toxin, trong đó thang điểm VHI thường được sử dụng nhất và đã được nhiều tác giả khuyến cáo sử dụng [72],[87]. Một phương pháp đánh giá độ nặng cũng như đánh giá đáp ứng với điều trị botulinum toxin thường được sử dụng khác là phân tích âm [65],[87]. Phương pháp phân tích âm thanh phản ánh khách quan tình trạng của giọng nói. Một phương tiện khác cũng thường được sử dụng là mức độ hài lòng của bệnh nhân về giọng nói sau điều trị, thường được sử dụng trong nhiều nghiên cứu để đánh giá hiệu quả của điều trị BTX-A ở bệnh nhân RLPACT [23],[82]. Ngoài việc đánh giá thang điểm bằng khám trực tiếp, các nghiên cứu còn sử dụng nội soi thanh quản có kết hợp soi hoạt nghiệm như là phương tiện để đánh giá khách quan hơn bằng

hình ảnh bất thường RLPACT khi phát âm. Bên cạnh, nội soi thanh quản kết hợp soi hoạt nghiệm còn được nhiều tác giả sử dụng để đánh giá tình trạng cải thiện co thắt và chất lượng rung động dây thanh nhằm đánh giá hiệu quả điều trị [40], [78]. Kết quả nội soi hoạt nghiệm thanh quản sau khi tiêm botulinum toxin cho thấy sự thư giãn của thanh quản. Có giảm sự siết chặt thanh quản từ trước ra sau khi bắt đầu nói. Mức độ tăng hoạt động khép băng thanh thất được giảm đi, do đó cho phép nhìn rõ cấu trúc thanh môn [78].

Về điểm VHI, sau 1 tháng điều trị điểm VHI toàn bộ giảm từ $74,6 \pm 14,6$ xuống còn $30,1 \pm 8,0$; điểm cải thiện là $44,4 \pm 15,3$ với tỉ lệ cải thiện điểm VHI trở về mức độ nhẹ; 17/84 (20,2%) mức độ trung bình; còn 2/84 (2,4%) vẫn còn ở mức độ nặng (mức ý nghĩa $p < 0,05$). Sau tiêm BTX-A 2 tháng, điểm VHI trung bình là 27,7 (giảm trung bình 46,9 điểm); số lượt bệnh nhân cải thiện rối loạn giọng trở về rối loạn nhẹ tăng lên 83,3%; rối loạn trung bình còn 14,3%; rối loạn nặng còn 2,4%. Sự cải thiện rối loạn giọng trên VHI sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Esposito và cộng sự cho thấy điểm VHI cải thiện sau 1 tháng trung bình là 15,6; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ [40]. Theo nghiên cứu Dejonkere, sau 1 tháng điều trị BTX-A, điểm VHI giảm trung bình 15,4 điểm [37]. Theo nghiên cứu của Morzaria, điểm cải thiện theo thang điểm VHI sau 2 tháng trung bình là 18,8 [72]. Theo nghiên cứu của Kim và cộng sự, sau 2 tháng điều trị, điểm VHI cải thiện là $54,1 \pm 14,7$ điểm so với ban đầu [57]. Như vậy, các nghiên cứu được đề cập trên cũng như nghiên cứu này đều cho thấy điều trị BTX-A giúp cải thiện triệu chứng RLPACT theo thang điểm VHI sau 1 và 2 tháng điều trị, trong đó tỉ lệ cải thiện sau 2 tháng thường tăng cao hơn. Trong nghiên cứu chúng tôi, điểm VHI cải thiện tương đương nghiên cứu của Kim và cao hơn so với một số nghiên cứu khác. Điều này có thể lý giải do sự tương đồng trong nghiên cứu

của Kim và chúng tôi về phương pháp tiêm dưới hướng dẫn nội soi và phương pháp chọn mẫu đa số là các bệnh nhân có mức độ VHI nặng.

Về mức độ cải thiện bệnh nhân tự cảm nhận sau điều trị BTX-A, sau tiêm 2 tháng so với 1 tháng, số lượt bệnh nhân có mức độ hài lòng cao tăng lên 71,4%; có 21,4% lượt bệnh nhân hài lòng mức độ vừa; 7,1% lượt bệnh nhân không hài lòng. Sự khác biệt giữa mức độ hài lòng sau 2 tháng và 1 tháng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu của Rosow [82], tỉ lệ bệnh nhân hài lòng sau tiêm đạt mức cao và vừa là 84,1%, thấp là 7,3% và 8,6% không hài lòng.

Về phân tích âm, sau 1 tháng giá trị trung bình các chỉ số Jitter và Shimmer giảm xuống từ 2,6 và 15,8 còn 1,2 và 9, HNR tăng lên từ 14,1 thành 17,9. Xét trên phân nhóm độ nặng trong phân tích âm, kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy độ nặng của cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm trở về rối loạn nhẹ tăng lên 51,2%; rối loạn trung bình còn 45,2%; rối loạn nặng còn 3,6%. Sau tiêm BTX-A 2 tháng, số lượt bệnh nhân cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm trở về rối loạn nhẹ tăng lên 83,3%; rối loạn trung bình còn 14,3%; rối loạn nặng còn 2,4%. Sự cải thiện rối loạn giọng trên phân tích âm sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Kim và cộng sự [57] cũng cho thấy giá trị Jitter và Shimmer sau 2 tháng giảm từ 1,7 và 4,11 xuống còn 1,07 và 2,89, HNR từ 21,9 tăng lên 23,4. Còn nghiên cứu của Mehta và cộng sự [66] thấy giá trị Jitter và Shimmer giảm từ 2,5 và 15,3 xuống còn 1,4 và 13,7, HNR tăng từ 13,3 lên 15,0 sau 1,5 tháng điều trị. Phân độ nặng của RLPACT theo phân tích âm là một yếu tố khách quan được ghi nhận thông qua ghi âm và phân tích giọng nói bằng phần mềm. Cải thiện điểm độ nặng với điều trị BTX-A tức là giảm các co thắt bất thường ở bệnh nhân nghiên cứu.

Về mức độ cơn co thắt trên nội soi, sau 1 tháng, số lượt bệnh nhân cải thiện cơn co thắt nội soi trở về rối loạn nhẹ tăng lên 40,5%; rối loạn trung bình còn 56,0%; rối loạn nặng còn 3,6%. Sau 2 tháng, số lượt bệnh nhân cải thiện cơn co thắt trên nội soi trở về rối loạn nhẹ tăng lên 81,0%; trung bình còn 15,5%; nặng còn 3,6%. Sự cải thiện rối loạn giọng trên phân tích âm sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu của Zwirner [118] tỉ lệ cải thiện mức độ cơn co thắt sau tiêm 1 tuần và 1 tháng tổng hợp từ 3 tiêu chí nội soi lần lượt là 48,8% và 52,4%. Trong nghiên cứu của Esposito [40], tỉ lệ cải thiện mức độ cơn co thắt đạt 53% sau lần tiêm đầu, 69% sau lần tiêm thứ hai trở đi. Qua những kết quả trên, cho thấy vai trò khách quan của nội soi thanh quản kết hợp soi hoạt nghiệm trong điều trị RLPACT, các tác giả sử dụng để đánh giá tình trạng cải thiện cơn co thắt và chất lượng rung động dây thanh nhằm đánh giá hiệu quả điều trị [40], [78]. Kết quả nội soi hoạt nghiệm thanh quản sau khi tiêm botulinum toxin cho thấy sự thư giãn của thanh quản. Có giảm sự siết chặt thanh quản từ trước ra sau khi bắt đầu nói. Mức độ tăng hoạt động khép băng thanh thất được giảm đi, do đó cho phép nhìn rõ cấu trúc thanh môn [78].

Như vậy, các nghiên cứu được đề cập trên cũng như nghiên cứu này đều cho thấy điều trị BTX-A giúp cải thiện triệu chứng RLPACT theo cả 4 thang điểm sau 1 và 2 tháng điều trị, trong đó tỉ lệ cải thiện sau 2 tháng thường tăng cao hơn. Tỉ lệ cải thiện sau 2 tháng là tối ưu cũng phù hợp với thời điểm có hiệu quả cao nhất là 1,3 tháng sau tiêm, sẽ được trình bày ở phần sau.

4.2.3. Thời gian hiệu quả của điều trị BTX-A

Sau tiêm BTX-A, thời điểm bắt đầu có hiệu quả sau tiêm trung bình là 4,9 ngày, sớm nhất là 1 ngày và chậm nhất là 7 ngày, không có sự khác biệt về thời điểm bắt đầu có hiệu quả giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p > 0,05$).

Thời điểm có hiệu quả cao nhất là 1,3 tháng sau tiêm, sớm nhất là 15 ngày và chậm nhất là 2 tháng, không có sự khác biệt về thời điểm có hiệu quả cao nhất giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p>0,05$). Khoảng thời gian hiệu quả trung bình của mỗi đợt tiêm là 4,3 tháng, ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 8 tháng, không có sự khác biệt về thời gian hiệu quả điều trị giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p>0,05$). Theo báo cáo của Blitzer và cộng sự [24], trong nhóm RLPACT thể khép, bệnh nhân được tiêm BTX-A qua màng nhĩ giáp dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần. Bệnh nhân bắt đầu có hiệu quả sau tiêm trung bình 2 - 9 ngày, thời gian hiệu quả trung bình là 3,5 tháng (15,1 tuần). Theo nghiên cứu của Elmiyel và cộng sự [39] nghiên cứu 68 bệnh nhân RLPACT thể khép dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần vào cơ giáp phễu bằng Abobotulinum toxin liều trung bình là 3,25 đơn vị cho mỗi bên. Thời gian hiệu quả của nhóm 2 bên là khoảng 4 tháng (118,7 ngày). Trong kết quả nghiên cứu của Kim và cộng sự [57] so sánh hiệu quả giữa kỹ thuật tiêm dưới hướng dẫn nội soi so với điện cơ đơn thuần. Nhóm tiêm dưới hướng dẫn nội soi có thời gian hiệu quả kéo dài hơn so với nhóm hướng dẫn điện cơ đơn thuần. Nhóm tiêm dưới hướng dẫn nội soi có thời gian hiệu quả trung bình là 4,7 tháng. Nghiên cứu chúng tôi cũng thực hiện tiêm dưới hướng dẫn nội soi tương tự tác giả Kim, điều này cho thấy ưu điểm của phương pháp này là giúp bệnh nhân RLPACT kéo dài thời gian hiệu quả sau điều trị BTX-A.

4.2.4. Hiệu quả tổng hợp của điều trị BTX-A

Theo các tiêu chuẩn đánh giá đã đề ra trong phần phương pháp nghiên cứu, tổng hợp đánh giá kết quả sau tiêm BTX-A 1 tháng có 10,7% lượt bệnh nhân cải thiện tốt; 84,5% lượt bệnh nhân có cải thiện và 4,8% lượt bệnh nhân không cải thiện. Sau tiêm BTX-A 2 tháng tăng lên 67,9% lượt bệnh nhân cải thiện tốt; 25,0% lượt bệnh nhân có cải thiện và 7,1% lượt bệnh nhân không cải thiện là 15,4%. Sự khác biệt về mức độ hiệu quả giữa 2 lần đánh giá 1 tháng và

2 tháng có ý nghĩa thống kê với $p=0,006 < 0,05$ (kiểm định Wilcoxon signed-rank). Vào đợt đánh giá cuối của lần tiêm BTX-A (sau tiêm 6 tháng hoặc trước lần tiêm tiếp theo), 97,1% trường hợp trở về tình trạng RLPACT ban đầu, chỉ có 2,9% còn hiệu quả sau 6 tháng.

Theo 4 tiêu chuẩn đánh giá mức độ cải thiện VHI, mức độ hài lòng sau điều trị, mức độ cải thiện trên phân tích âm và mức độ giảm co thắt trên nội soi thanh quản vào thời điểm hiệu quả đã đạt tối đa (2 tháng), chúng tôi tổng hợp đánh giá kết quả sau điều trị BTX-A, có 67,9% trường hợp cải thiện tốt; 25,0% trường hợp có cải thiện và tỉ lệ không cải thiện là 7,1%.

Theo nghiên cứu của Blitzer và cộng sự [24], báo cáo về kinh nghiệm nhiều năm về điều trị tiêm BTX-A trên nhiều bệnh lý rối loạn giọng khác nhau. Kết quả nghiên cứu: nhóm bệnh nhân RLPACT thể khép đơn thuần chiếm tỉ lệ 82% mẫu nghiên cứu với tỉ lệ nữ giới là 63%. Trong nhóm này, tác giả sử dụng phương pháp tiêm BTX-A qua màng nhĩ giáp vào cơ giáp phễu dưới hướng dẫn điện cơ. Liều tiêm trung bình là 0,9 đơn vị Onabotulinum toxin mỗi cơ giáp phễu (tương ứng 2,7 đơn vị Abobotulinum toxin). 91,2% bệnh nhân cải thiện chất lượng giọng với thời gian hiệu quả trung bình là 3,5 tháng (15,1 tuần) sau khi tiêm BTX-A, thời gian bắt đầu có tác dụng của thuốc trung bình là 2,4 ngày. Tỉ lệ tác dụng phụ mức độ vừa 10%, nhẹ là 25%, không có tác dụng phụ nặng. Hiệu quả tiêm trên cả bệnh nhân thất bại với phẫu thuật cắt thần kinh quặt ngược lên đến 81%.

Trong nghiên cứu của Rosow và cộng sự [82], tác giả chia làm 2 nhóm 2,5 đơn vị và 1,5 đơn vị tiêm vào cơ giáp phễu 2 bên dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần. Nhóm 2,5 đơn vị có tỉ lệ có cải thiện tốt là 94% so với 91% của nhóm 1,5 đơn vị; thời gian hiệu quả của nhóm 2,5 đơn vị (trung bình 108,3

ngày) cũng dài hơn so với nhóm 1,5 đơn vị (99,7 ngày). Nhưng nhóm 2,5 đơn vị có tỉ lệ và thời gian tác dụng phụ cao hơn nhóm 1,5 đơn vị.

Trong bệnh lý RLPACT có hiện tượng giảm hoạt động cảm giác đi lên vỏ não để điều chỉnh vận động cơ thanh quản nên gây ra tình trạng tăng hoạt động bệnh lý cơ thanh quản. Botulinum toxin giúp điều chỉnh đảo ngược lại tình trạng giảm hoạt động này trên bệnh nhân RLPACT sau tiêm 3-4 tuần. Các tác giả đưa ra giả thuyết rằng quá trình phản hồi cảm giác mới này giúp tái cấu trúc ở cả hai vùng cảm giác và động cơ. Các vùng động cơ cũng như vùng tiền vận động bên ngoài (phụ trách tổ chức và điều chỉnh các vận động để đáp ứng các tín hiệu liên quan) ghi nhận có sự gia tăng lưu lượng máu não đi qua hai vùng này. Quá trình này giúp sự điều chỉnh tín hiệu cảm giác hiệu lên vùng vận động và tiền vận động hiệu quả hơn và giúp cho sự ức chế trở lại bình thường, làm giảm bớt sự tăng động bất thường của cơ thanh quản. Kết quả là có được cải thiện về giọng nói của bệnh nhân sau khi tiêm BTX [13].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỉ lệ bệnh nhân có cải thiện và cải thiện tốt là 92,9% với liều trung bình là 2,5 đơn vị, tương đương với kết quả của Rosow, nhưng thời gian hiệu quả cao hơn và thời gian tác dụng phụ ngắn hơn. Điều này có thể giải thích là nhờ phương pháp tiêm kết hợp hướng dẫn qua hình ảnh nội soi cho kết quả tốt hơn.

Bảng 4.2. Tỷ lệ hiệu quả với điều trị botulinum toxin trong các nghiên cứu

Nghiên cứu, năm	Phương pháp tiêm	Liều BTX (đơn vị)	Tỷ lệ hiệu quả (%)	Thời gian hiệu quả (tháng)
Chúng tôi	MNG dưới EMG và NS	2,5 mỗi bên	92,9	4,3
Chang 2007[32]	MNG dưới EMG	3,1 mỗi bên	92,1	3,1
Upile 2009[106]	MNG dưới EMG	3,6 chỉ một bên/ 3,3 mỗi bên	94	4,5/ 4,1
Blitzer 2010[24]	MNG dưới EMG	2,7 mỗi bên	91,2	3,5
Elmiyeh 2010[39]	MNG dưới EMG	3,25 mỗi bên	94	4,3
Rosow 2013[82]	MNG dưới EMG	3,8 mỗi bên/ 1,9 mỗi bên	94/ 91	3,6/ 3,3
Kim 2014[57]	MNG dưới NS / EMG	2,7 mỗi bên	-	4,7/ 3,7
Zhao 2020[116]	MNG dưới EMG	3,3 mỗi bên	88,1	2,0
Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài 2019[8]	MNG dưới EMG	2,5-5 mỗi bên	83,3	3,4

4.3. Tính an toàn của BTX trong điều trị RLPACT

Tác dụng phụ của điều trị botulinum toxin là một trong những yếu tố cần quan tâm trong đánh giá kết quả điều trị cuối cùng ở bệnh nhân RLPACT. Cũng

như các loại BTX khác, Abobotulinum toxin có tác dụng lâm sàng gây liệt các cơ không mong muốn và tác dụng phụ liệt cơ này tăng theo liều điều trị. Nghiên cứu này ghi nhận 38,1% lượt tiêm có ít nhất một tác dụng phụ, còn lại 61,9% trường hợp không có tác dụng phụ nào. Tác dụng phụ thường gặp nhất là giọng nói bị thoát hơi (17,9%), sau đó là các tác dụng phụ nuốt sặc (15,5%), khàn giọng (9,5%), nuốt vướng (4,8%) và đau (3,6%). Các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ, tác dụng phụ mức độ trung bình chiếm tỉ lệ thấp, xảy ra trong tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi và nuốt sặc, nghiên cứu không ghi nhận tác dụng phụ nặng và nghiêm trọng nào liên quan đến điều trị tiêm BTX-A trong suốt thời gian nghiên cứu. Tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi có thời gian trung bình là 12,5 ngày, thường xảy ra ở lần tiêm đầu tiên (15,4%), và giảm ở những lần tiêm sau (2,4%) ($p < 0,05$). Tác dụng phụ nuốt sặc có thời gian trung bình là 9,2 ngày, chủ yếu xảy ra ở lần tiêm đầu tiên (15,4%), và giảm ở những lần tiêm sau (4,8%). Các tác dụng phụ khác thường có mức độ nhẹ, thời gian trong từ 2-10 ngày, chủ yếu xảy ra ở lần tiêm đầu tiên và giảm ở những lần tiêm sau. Tỉ lệ các tác dụng phụ này thấp hơn so với báo cáo của Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài trước đó [8], có thể giải thích là do bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được tiêm bằng kỹ thuật xác định cơ nội tại thanh quản qua điện cơ đơn thuần mà không có hướng dẫn của hình ảnh nội soi.

Theo nghiên cứu của Blitzler và cộng sự [24], báo cáo về kinh nghiệm nhiều năm về điều trị tiêm BTX-A trên nhiều bệnh lý rối loạn giọng khác nhau. Trong đó có RLPACT thể khép, bệnh nhân được tiêm BTX-A qua màng nhĩ giáp dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần với liều tiêm trung bình là 0,9 đơn vị Onabotulinum toxin mỗi cơ giáp phễu (tương ứng 2,7 đơn vị Abobotulinum toxin). Tỉ lệ các tác dụng phụ là 25% giọng nói bị thoát hơi, 10% nuốt sặc, dưới 1% đau, ngứa tại vị trí tiêm, đa số là ở mức độ nhẹ, số ít ở mức độ vừa và không có tác dụng phụ nặng.

Báo cáo tổng hợp của Trương và cộng sự [102], trong nhóm bệnh nhân RLPACT thể khớp tác giả sử dụng phương pháp tiêm BTX qua hướng dẫn hình ảnh nội soi cho thấy tỉ lệ tác dụng phụ là 15,4% (đa số là giọng nói bị thoát hơi).

Trong nghiên cứu của Rosow và cộng sự [82], tác giả chia làm 2 nhóm 2,5 đơn vị và 1,5 đơn vị tiêm vào cơ giáp phễu 2 bên dưới hướng dẫn điện cơ. Nhóm 2,5 đơn vị có tỉ lệ tác dụng phụ cao hơn 15,4% giọng nói bị thoát hơi, so với 10,9% của nhóm 1,5 đơn vị.

Nghiên cứu của Kim và cộng sự [57] thực hiện tiêm BTX-A dưới hướng dẫn nội soi với liều trung bình 0,9 đơn vị Onabotulinum toxin (tương đương 2,7 đơn vị Abobotulinum toxin)/cơ giáp phễu mỗi bên, ghi nhận 2 tác dụng phụ chính là giọng nói bị thoát hơi có thời gian kéo dài trung bình là 10,7 ngày và nuốt sặc là 8,9 ngày.

Theo nghiên cứu của Elmiyel và cộng sự [39] nghiên cứu 68 bệnh nhân RLPACT thể khớp chia theo 2 nhóm tiêm một bên hoặc hai bên, dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần vào cơ giáp phễu bằng Abobotulinum toxin. Hiệu quả tương đương giữa 2 nhóm tiêm hai bên và một bên. Thời gian hiệu quả của nhóm 2 bên là 118,7 ngày, liều trung bình là 3,25 đơn vị cho mỗi bên. Thời gian trung bình các tác dụng phụ: giọng nói bị thoát hơi 6,97 ngày, nuốt sặc 2,3 ngày, nuốt vướng là 2,48, đa số là ở mức độ nhẹ, số ít ở mức độ vừa (có 3 trường hợp tác dụng phụ trên giọng nói và nuốt sặc kéo dài trên 2 tuần) và không có tác dụng phụ nặng.

Bảng 4.3. Tỷ lệ tác dụng phụ trong các nghiên cứu

Nghiên cứu, năm	Phương pháp tiêm	Liều BTX (đơn vị)	Giọng thoát hơi		Nuốt sặc		Nuốt vướng		Đau	Tổng (%)
			%	Ngày	%	Ngày	%	Ngày		
Chúng tôi	MNG dưới EMG và NS	2,5 mỗi bên	17,9	12,5	15,5	9,2	4,8	5,5	3,6	38,1
Chang 2007[32]	MNG dưới EMG	3,1 mỗi bên	16,1							60,3
Upile 2009[106]	MNG dưới EMG	3,6 chỉ một bên/ 3,3 mỗi bên	9,3 6,6		2,4 5,45		4,8 6,0			
Blitzer 2010[24]	MNG dưới EMG	2,7 mỗi bên	25,0		10,0				1,0	36,0
Rosow 2013[82]	MNG dưới EMG	3,8 mỗi bên/ 1,9 mỗi bên	66,0 52,5	15,4 10,8						
Kim 2014[57]	MNG dưới NS / EMG	2,7 mỗi bên		8.7/ 10.7		7.1/ 8.9				
Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài 2019[8]	MNG dưới EMG	2,5 – 5 mỗi bên	19,2		24,9		7,6			
Zhao 2020[116]	MNG dưới EMG	3,3 mỗi bên	18,6		6,0					

Các tác giả cũng cho thấy rằng, mặc dù liều điều trị BTX-A trung bình ở những đợt sau tăng lên nhưng tỉ lệ tác dụng phụ lại giảm xuống ở các lần tiêm sau. Hầu hết nghiên cứu không ghi nhận tác dụng phụ nặng nào liên quan với điều trị. Tỉ lệ và thời gian tác dụng phụ trên giọng nói và nuốt sặc trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Elmiyeh và thấp hơn nghiên cứu của Blitzer và các tác giả khác. Tỉ lệ cao này có thể liên quan với việc định nghĩa biến ghi nhận thế nào là tác dụng phụ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ cần bệnh nhân than phiền về chức năng là có nói khó thì vẫn được xem là có tác dụng phụ dù rằng khám thực thể và nội soi không phát hiện bất thường nào. Tuy nhiên chúng tôi không tìm thấy định nghĩa biến rõ ràng trong các nghiên cứu khác nên việc so sánh trở nên khó tương đồng. Chẳng hạn như có nhiều nghiên cứu về tác dụng phụ BTX-A sau điều trị RLPACT nhưng chúng tôi không tìm thấy cách định nghĩa biến giọng nói bị thoát hơi (breathiness) và biến khó nuốt trong các nghiên cứu liên quan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân loại tác dụng phụ dựa theo hướng dẫn quốc gia về cảnh giác dược năm 2015 do GS TS Lê Quang Cường làm trưởng ban được ban hành theo quyết định số 3551/QĐ-BYT, ngày 19/09/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Tỉ lệ nuốt sặc cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có thể liên quan với tổng liều điều trị. So với các nghiên cứu khác, bệnh nhân trong nghiên cứu này có cân nặng thấp hơn, độ nặng RLPACT tương đương hoặc cao hơn, liều điều trị trung bình gần tương đương (2,5 đơn vị), tỉ lệ hiệu quả cao hơn, và tỉ lệ tác dụng phụ nuốt sặc cao hơn. Liệu rằng có sự liên quan giữa các yếu tố trên. Cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào trả lời đầy đủ câu hỏi này mà chỉ dựa trên kinh nghiệm của các chuyên gia. Với tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi cũng vậy, hầu hết bệnh nhân than phiền về giọng nói sau tiêm trong nghiên cứu đều được xếp vào nhóm tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi dù rằng khám lâm sàng và nội soi không phát hiện thấy dấu hiệu này, đây chỉ đơn thuần là những triệu chứng cơ

năng chủ quan mà không ảnh hưởng đến chức năng thanh quản của người bệnh. Nghiên cứu chúng tôi cũng không ghi nhận tác dụng phụ nặng và nghiêm trọng nào cần phải hỗ trợ theo định nghĩa biến độ nặng trong mẫu nghiên cứu. Giọng nói bị thoát hơi và nuốt sặc là hai tác dụng phụ thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu khác [24], [109]. Tỷ lệ tác dụng phụ thường khó so sánh giữa các nghiên cứu do nhiều yếu tố như đặc tính dân số học khác nhau, liều khác nhau, phương pháp đánh giá tác dụng phụ khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp đánh giá tác dụng phụ qua thăm khám trực tiếp kết hợp với các phương tiện hỗ trợ như nội soi, ghi âm, phân tích âm; nếu bệnh nhân ghi nhận có tác dụng phụ thì khả năng tỷ lệ tác dụng phụ có độ chính xác cao hơn. Với tỷ lệ tác dụng phụ thường gặp nhất và ảnh hưởng chức năng của bệnh nhân nhất, tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi và nội soi chủ yếu do tác động trực tiếp của BTX-A gây yếu cơ thanh quản tại chỗ [32].

So sánh với các chế phẩm khác, tác dụng phụ gặp ít hơn trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu sử dụng chế phẩm khác như Blitzer khi tiêm Onabotulinum toxin có 25% giọng nói bị thoát hơi và 10% bệnh nhân bị nuốt sặc. Một trong những lý do giải thích cho tác dụng phụ cao của các chế phẩm này chúng ảnh hưởng lên hệ thần kinh tự chủ nhiều hơn là Abobotulinum toxin [103].

Tác dụng phụ của điều trị BTX-A được xác định là có liên quan với tổng liều điều trị. Trong nghiên cứu của Rosow và cộng sự [82], tác giả chia làm 2 nhóm 2,5 đơn vị và 1,5 đơn vị tiêm vào cơ giáp phễu 2 bên. Nhóm liều cao có tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn 15,4% giọng nói bị thoát hơi, so với 10,9% của nhóm liều thấp (có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$) nên tác giả khuyến cáo không nên sử dụng liều điều trị cao ngay từ đầu. Cho đến nay, đa số các tác giả khuyến

cáo nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả để giảm tác dụng phụ [63],[64],[102].

Một yếu tố khác liên quan đến tác dụng phụ nuốt sặc là nồng độ pha loãng của thuốc. Theo nghiên cứu của Hsu và cộng sự [51], khi pha loãng thể tích thuốc tăng lên 5 lần trong khi vẫn giữ nguyên lượng thuốc, sau đó tiêm vào vùng trán với liều lượng không đổi nhưng thể tích tăng lên 5 lần như vậy thì diện tích khuếch tán tăng lên 50%. Điều đó có thể giúp giảm tác dụng phụ về nuốt (nuốt sặc, nuốt khó) nếu pha dung dịch BTX-A với nồng độ cao hơn khi tiêm vào cơ thanh quản hay không vẫn chưa được kết luận vì chưa có nghiên cứu nào thực hiện trên bệnh nhân RLPACT. Trong nghiên cứu này, lọ thuốc Dysport 300 đơn vị được pha loãng trong nước muối sinh lý thành dung dịch 3 đơn vị/0,1ml. Vì trong nghiên cứu chỉ sử dụng cách pha loãng này nên không thể so sánh với những cách pha loãng khác.

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu này có một số hạn chế như sau:

1. RLPACT là một bệnh lý hiếm nên mẫu nghiên cứu chỉ lấy trong 2 năm không đủ lớn để đại diện hết dân số RLPACT.
2. Một số bệnh nhân RLPACT không tham gia điều trị BTX-A nên không được đưa vào nghiên cứu, do đó gây nhiều kết quả. Ví dụ: Một số bệnh nhân từ chối điều trị tiêm BTX-A vì chi phí cao, không tái khám theo hẹn; với bệnh nhân RLPACT thể khép có kết hợp thể mở, hoặc có kết hợp run giọng vốn là thể khó chẩn đoán và điều trị, tỉ lệ thành công thấp, bác sĩ lâm sàng và bệnh nhân từ chối điều trị do ngại tác dụng phụ.
3. Vì là bệnh hiếm, cỡ mẫu nhỏ nên các biến dùng để khảo sát các yếu tố liên quan đến chọn tổng liều điều trị, liên quan đến hiệu quả và tác dụng phụ của điều trị chỉ được phân tích ở mức đơn biến, do vậy giá trị tiên đoán không cao.

KẾT LUẬN

Với mẫu nghiên cứu gồm 38 bệnh nhân RLPACT thể khép được điều trị bằng phương pháp tiêm BTX-A qua nội soi thanh quản, thực hiện tổng số 84 lần tiêm, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn vào và loại ra được đưa vào phân tích kết quả, chúng tôi rút ra được những kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân RLPACT thể khép:

Đặc điểm lâm sàng: Tất cả 38 trường hợp đều thuộc dạng RLPACT thể khép; Thời gian trung bình từ khi khởi bệnh đến khi được chẩn đoán là 3,3 năm; 100% có triệu chứng ngắt quãng giọng với tính chất rối loạn phát âm liên tục (92,1%);

Đặc điểm cận lâm sàng: Về mức độ RLPACT theo thang điểm VHI trước tiêm BTX-A: 73,8% trường hợp nặng; 26,2% trung bình, không có mức độ nhẹ (điểm VHI trung bình là 74,6 điểm); Về phân tích âm: giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước tiêm BTX-A lần lượt là 2,6%; 15,8% và 14,1%; tương ứng 71,4% lượt bệnh nhân rối loạn phát âm mức độ nặng và 28,6% bệnh nhân rối loạn mức độ trung bình; Về cơ co thắt trên nội soi thanh quản: Điểm trung bình tiêu chí gián đoạn sóng rung niêm mạc là 2,2 điểm, nén thanh quản theo chiều ngang là 2,1 điểm, nén thanh quản theo chiều trước sau là 1,8 điểm, tương ứng 69,0% trường hợp có cơ co thắt thanh quản ở mức độ nặng, 31,0% mức độ trung bình và 0% mức độ nhẹ.

2. Hiệu quả của phương pháp tiêm BTX-A qua nội soi trong điều trị RLPACT:

Tất cả trường hợp RLPACT thể khép đều tiêm BTX-A vào cơ giáp phễu.

45,2% trường hợp tiêm lần đầu tiên, 54,8% tiêm lặp lại; Số lần tiêm trung bình là 2,2 lần; 57,9% điều trị từ 2 lần trở lên.

Liều trung bình điều trị RLPACT thể khép là $2,5 \pm 0,6$ đơn vị (Abobotulinum toxin) cho mỗi cơ giáp phễu (tiêm cả hai bên).

Thời điểm bắt đầu có hiệu quả sau tiêm là 4,9 ngày, thời điểm có hiệu quả cao nhất là 1,3 tháng, khoảng thời gian hiệu quả trung bình của mỗi đợt tiêm là 4,3 tháng.

Đáp ứng lâm sàng sau điều trị BTX-A, có 67,9% trường hợp cải thiện tốt; 25,0% trường hợp có cải thiện và tỉ lệ không cải thiện là 7,1%.

3. Tính an toàn của BTX-A trong điều trị RLPACT:

38,1% lượt tiêm có ít nhất một tác dụng phụ, 61,9% trường hợp không có tác dụng phụ, không ghi nhận tai biến hoặc tác dụng phụ nặng liên quan đến điều trị BTX-A trong suốt thời gian nghiên cứu.

Tỉ lệ các tác dụng phụ: 17,9% giọng nói bị thoát hơi; 15,5% nuốt sặc; 9,5% khàn giọng; 4,8% nuốt vướng và 3,6% đau.

Thời gian trung bình 2 tác dụng phụ chính: giọng nói bị thoát hơi là 12,5 ngày; nuốt sặc là 9,2 ngày; thường xảy ra ở lần tiêm đầu tiên và giảm ở những lần tiêm sau ($p < 0,05$). Các tác dụng phụ khác có mức độ nhẹ, thời gian kéo dài từ 2-10 ngày.

KIẾN NGHỊ

Qua thực hiện nghiên cứu chúng tôi có một số kiến nghị sau:

- Trang bị hệ thống nội soi ống mềm, soi hoạt nghiệm thanh quản và điện cơ ở các bệnh viện có thực hành điều trị và giảng dạy chuyên sâu về bệnh lý rối loạn giọng nói chung, cũng như rối loạn phát âm co thắt nói riêng, hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng phát hiện và điều trị bệnh lý RLPACT được thuận tiện hơn, tránh nhầm lẫn và bỏ sót bệnh.

- Liều điều trị có hiệu quả cho RLPACT thể khép ở bệnh nhân người Việt Nam là 2,5 đơn vị (Abobotulinum toxin) cho mỗi cơ giáp phễu, tiêm cả hai bên dưới hướng dẫn hình ảnh nội soi thanh quản.

- Tiếp tục chuẩn hóa quy trình kỹ thuật tiêm botulinum toxin vào cơ thanh quản qua nội soi thanh quản trong điều trị RLPACT đảm bảo an toàn và hiệu quả.

- Nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian dài hơn nhằm đánh giá toàn diện các yếu tố ảnh hưởng đến liều điều trị, hiệu quả và tác dụng phụ của phương pháp điều trị BTX-A ở bệnh nhân RLPACT.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN

1. Nguyễn Thành Tuấn, Trần Ngọc Tài, Trần Phan Chung Thủy, (2020). Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan trong chẩn đoán bệnh lý rối loạn phát âm co thắt thể khép. *Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam, Số 3, tháng 10 năm 2020, tr. 86-99.*

2. Nguyễn Thành Tuấn, Trần Ngọc Tài, Trần Phan Chung Thủy, (2020). Đánh giá cải thiện chất lượng giọng của bệnh nhân rối loạn phát âm co thắt thể khép điều trị bằng botulinum toxin A. *Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam, Số 3, tháng 10 năm 2020, tr. 100-110.*

.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Võ Hiếu Bình (1994), *Kích thích thanh khí quản của người Việt Nam ở các lứa tuổi*, Luận án Tiến sĩ Y Học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
2. Daniel Truong, Mark Hallett, Lê Minh, Trần Ngọc Tài (biên dịch) (2017). Thực hành điều trị Botulinum Toxin, Nhà xuất bản Y học, TP Hồ Chí Minh, tr. 8-11, 85-91.
3. Trần Việt Hồng (2010), *Vi phẫu thuật thanh quản người lớn qua nội soi ống cứng*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học y dược TP. Hồ Chí Minh, tr.21-22.
4. Nguyễn Quang Quyền (2013), *Bài giảng giải phẫu học Tập I*, Nhà xuất bản Y học, TP Hồ Chí Minh, trang: 380-392.
5. Trần Ngọc Tài (2018), *Điều trị loạn trương lực cổ bằng Abobotulinum Toxin*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học y dược TP. Hồ Chí Minh.
6. Huỳnh Quang Trí (2007), *Ứng dụng chỉ số khuyết tật tiếng nói (VHI) cho người có rối loạn giọng nói và không rối loạn giọng nói ở người Việt Nam*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y dược TP.HCM.
7. Trần Minh Trường, Hoàng Long (2019), “So sánh kết quả hoạt nghiệm thanh quản của những bệnh lý lành tính dây thanh trước và sau phẫu thuật”, *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, tập 23, Số 1, trang 70 – 75.
8. Nguyễn Thành Tuấn, Trần Ngọc Tài (2019), “Rối loạn phát âm cơ thắt: đặc điểm lâm sàng và hiệu quả điều trị botulinum toxin A của 24 trường hợp”, *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 23, số 1, tr. 28-34.

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

9. Abrams S. B. et al. (2013), "Clinical utility of different botulinum neurotoxin preparations", *Toxicon*. **67**, pp. 81-86..
10. Adams S. et al. (1993), "Unilateral versus bilateral botulinum toxin injections in spasmodic dysphonia: acoustic and perceptual results", *The Journal of otolaryngology*. **22** (3), pp. 171-175..
11. Adams S. G. et al. (1995), "Comparison of botulinum toxin injection procedures in adductor spasmodic dysphonia", *The Journal of otolaryngology*. **24** (6), pp. 345-351..
12. Albanese A. et al. (2011), "EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias", *European Journal of Neurology*. **18** (1), pp. 5-18..
13. Ali S. O. et al. (2006), "Alterations in CNS activity induced by botulinum toxin treatment in spasmodic dysphonia: an H215O PET study", *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*..
14. Armstrong L. et al. (2004), "Spasmodic dysphonia, a rare form of tardive dystonia, induced by low-dose risperidone?", *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. **38** (3), pp. 174-174..
15. Arnon S. S. et al. (2001), "Botulinum toxin as a biological weapon: medical and public health management", *Jama*. **285** (8), pp. 1059-1070..
16. Aronson A. E. (1985), "Clinical voice disorders", *An interdisciplinary approach*..
17. Aronson A. E. et al. (1983), "Adductor spastic dysphonia: three years after recurrent laryngeal nerve resection", *The Laryngoscope*. **93** (1), pp. 1-8..

18. Aronson A. E. et al. (1993), "Botulinum toxin injection for adductor spastic dysphonia: patient self-ratings of voice and phonatory effort after three successive injections", *The Laryngoscope*. **103** (6), pp. 683-692..
19. Association A. S.-L.-H. (2016), Definitions of communication disorders and variations. Retrieved October 26, 2016..
20. Bastian M. M. *Spasmodic Dysphonia*, <https://laryngopedia.com/spasmodic-dysphonia/>, ngày truy cập..
21. Benninger M. S. et al. (2001), "Outcomes of botulinum toxin treatment for patients with spasmodic dysphonia", *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. **127** (9), pp. 1083-1085..
22. Bielasowicz S. et al. (2001), "Assessment of posterior cricoarytenoid botulinum toxin injections in patients with abductor spasmodic dysphonia", *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*. **110** (5), pp. 406-412..
23. Bielasowicz S. et al. (2000), "Effects of botulinum toxin on pathophysiology in spasmodic dysphonia", *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*. **109** (2), pp. 194-203..
24. Blitzer A. (2010), "Spasmodic dysphonia and botulinum toxin: experience from the largest treatment series", *European Journal of Neurology*. **17**, pp. 28-30..
25. Blitzer A. et al. (2015), "Botulinum toxin management of spasmodic dysphonia (laryngeal dystonia): A 12-year experience in more than 900 patients", *The Laryngoscope*. **125** (8), pp. 1751-1757..
26. Blitzer A. et al. (1985), "Electromyographic findings in focal laryngeal dystonia (spastic dysphonia)", *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*. **94** (6), pp. 591-594..
27. Boersma P. (2014), "17 Acoustic analysis", *Research methods in linguistics*, pp. 375..
28. Breakefield X. O. et al. (2008), "The pathophysiological basis of dystonias", *Nature Reviews Neuroscience*. **9** (3), pp. 222..
29. Bressman S. B. et al. (2009), "Mutations in THAP1 (DYT6) in early-onset dystonia: a genetic screening study", *The Lancet Neurology*. **8** (5), pp. 441-446..
30. Cannito M. et al. (2012), "Acoustic measures of phonation during connected speech in adductor spasmodic dysphonia", *Otolaryngol SI*. **3** (2)..
31. Cannito M. P. et al. (1981), "Spastic dysphonia: a continuum disorder", *Journal of communication disorders*. **14** (3), pp. 215-223..
32. Chang C. Y. et al. (2007), "Relationship of botulinum dosage to duration of side effects and normal voice in adductor spasmodic dysphonia", *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. **136** (6), pp. 894-899..
33. Childs L. et al. (2011), "Patient perceptions of factors leading to spasmodic dysphonia: a combined clinical experience of 350 patients", *The Laryngoscope*. **121** (10), pp. 2195-2198..
34. Creighton F. X. et al. (2015), "Diagnostic delays in spasmodic dysphonia: a call for clinician education", *Journal of Voice*. **29** (5), pp. 592-594..
35. Daraei P. et al. (2014), "The role of laryngoscopy in the diagnosis of spasmodic dysphonia", *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. **140** (3), pp. 228-232..
36. Dedo H. H. (1976), "Recurrent laryngeal nerve section for spastic dysphonia", *Annals of Otolology, Rhinology & Laryngology*. **85** (4), pp. 451-459..
37. Dejonckere P. et al. (2012), "Tridimensional assessment of adductor spasmodic dysphonia pre-and post-treatment with Botulinum toxin", *European archives of oto-rhino-laryngology*. **269** (4), pp. 1195-1203..

38. Dressler D. et al. (2007), "Pharmacology of therapeutic botulinum toxin preparations", *Disability and rehabilitation*. **29** (23), pp. 1761-1768..
39. Elmiyeh B. et al. (2010), "A single-centre retrospective review of unilateral and bilateral Dysport® injections in adductor spasmodic dysphonia", *Logopedics Phoniatrics Vocology*. **35** (1), pp. 39-44..
40. Esposito M. et al. (2015), "Spasmodic dysphonia follow-up with videolaryngoscopy and voice spectrography during treatment with botulinum toxin", *Neurological Sciences*. **36** (9), pp. 1679-1682..
41. Faham M. et al. (2019), "Quality of Life After Botulinum Toxin Injection in Patients With Adductor Spasmodic Dysphonia; a Systematic Review and Meta-analysis", *Journal of Voice*..
42. Ford C. N. et al. (1990), "Indirect laryngoscopic approach for injection of botulinum toxin in spasmodic dysphonia", *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. **103** (5), pp. 752-758..
43. Foster K. A. et al. (2006), "Botulinum neurotoxin—from laboratory to bedside", *Neurotoxicity research*. **9** (2-3), pp. 133-140..
44. Frevert J. (2010), "Content of botulinum neurotoxin in botox®/vistabel®, dysport®/azzalure®, and xeomin®/bocouture®", *Drugs in R & D*. **10** (2), pp. 67-73..
45. Fuchs T. et al. (2009), "Mutations in the THAP1 gene are responsible for DYT6 primary torsion dystonia", *Nature genetics*. **41** (3), pp. 286..
46. García P. R. et al. (1998), "Botulinum toxin treatment for spasmodic dysphonia: percutaneous versus transoral approach", *Clinical neuropharmacology*. **21** (3), pp. 196-198..
47. George E. F. et al. (1992), "Quantitative mapping of the effect of botulinum toxin injections in the thyroarytenoid muscle", *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. **101** (11), pp. 888-892..
48. Hill K. K. et al. (2012), "Genetic diversity within Clostridium botulinum serotypes, botulinum neurotoxin gene clusters and toxin subtypes", *Botulinum neurotoxins*, Springer, pp. 1-20..
49. Hillel A. D. (2001), "The study of laryngeal muscle activity in normal human subjects and in patients with laryngeal dystonia using multiple fine-wire electromyography", *The Laryngoscope*. **111** (S97), pp. 1-47..
50. Holden P. K. et al. (2007), "Long-term botulinum toxin dose consistency for treatment of adductor spasmodic dysphonia", *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. **116** (12), pp. 891-896..
51. Hsu T. J. et al. (2004), "Effect of volume and concentration on the diffusion of botulinum exotoxin A", *Archives of dermatology*. **140** (11), pp. 1351-1354..
52. Isshiki N. et al. (2001), "Thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia: further experiences", *The Laryngoscope*. **111** (4), pp. 615-621..
53. Isshiki N. et al. (2000), "Midline lateralization thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia", *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. **109** (2), pp. 187-193..
54. Izdebski K. et al. (1984), "Spastic dysphonia: a patient profile of 200 cases", *American journal of otolaryngology*. **5** (1), pp. 7-14..
55. Jacobson B. H. et al. (1997), "The voice handicap index (VHI) development and validation", *American Journal of Speech-Language Pathology*. **6** (3), pp. 66-70..
56. Kendall K. A. et al. (2011), "Interarytenoid muscle botox injection for treatment of adductor spasmodic dysphonia with vocal tremor", *Journal of Voice*. **25** (1), pp. 114-119..

57. Kim J. W. et al. (2014), "Treatment efficacy of electromyography versus fiberscopy-guided botulinum toxin injection in adductor spasmodic dysphonia patients: a prospective comparative study", *The Scientific World Journal*. **2014**..
58. Konkiewitz E. C. et al. (2002), "Service-based survey of dystonia in Munich", *Neuroepidemiology*. **21** (4), pp. 202-206..
59. Lawrence V. (1987), "Habitual pitch of speaking voice and the singer", *The NATS Journal*. **44**, pp. 26..
60. Leonard R. et al. (1999), "Differentiation of spasmodic and psychogenic dysphonias with phonoscopic evaluation", *The Laryngoscope*. **109** (2), pp. 295-300..
61. Lim E. H. et al. (2008), "Botulinum toxin: description of injection techniques and examination of controversies surrounding toxin diffusion", *Acta neurologica scandinavica*. **117** (2), pp. 73-84..
62. Ludlow C. L. (2011), "Spasmodic dysphonia: a laryngeal control disorder specific to speech", *Journal of neuroscience*. **31** (3), pp. 793-797..
63. Ludlow C. L. et al. (2008), "Research priorities in spasmodic dysphonia", *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. **139** (4), pp. 495-505..
64. Marchese M. et al. (2018), "OnabotulinumtoxinA for adductor spasmodic dysphonia (ADSD): Functional results and the role of dosage", *Toxicon*. **155**, pp. 38-42..
65. Mehta D. D. et al. (2008), "Voice assessment: updates on perceptual, acoustic, aerodynamic, and endoscopic imaging methods", *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. **16** (3), pp. 211..
66. Mehta R. P. et al. (2001), "Long-term therapy for spasmodic dysphonia: acoustic and aerodynamic outcomes", *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery*. **127** (4), pp. 393-399..
67. Meyer T. K. et al. (2013), "Voice disorders in the workplace: productivity in spasmodic dysphonia and the impact of botulinum toxin", *The Laryngoscope*. **123**, pp. S1-S14..
68. Mirza N. et al. (2003), "The prevalence of major psychiatric pathologies in patients with voice disorders", *Ear, nose & throat journal*. **82** (10), pp. 808-814..
69. Montal M. (2010), "Botulinum neurotoxin: a marvel of protein design", *Annual review of biochemistry*. **79**, pp. 591-617..
70. Moore P. et al. (2003), *Handbook of botulinum toxin treatment*, Wiley-Blackwell..
71. Mor N. et al. (2016), "Botulinum toxin in secondarily nonresponsive patients with spasmodic dysphonia", *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. **155** (3), pp. 458-461..
72. Morzaria S. et al. (2012), "A comparison of the VHI, VHI-10, and V-RQOL for measuring the effect of botox therapy in adductor spasmodic dysphonia", *Journal of Voice*. **26** (3), pp. 378-380..
73. Murry T. (2014), "Spasmodic dysphonia: let's look at that again", *Journal of Voice*. **28** (6), pp. 694-699..
74. Murry T. et al. (1995), "Combined-modality treatment of adductor spasmodic dysphonia with botulinum toxin and voice therapy", *Journal of Voice*. **9** (4), pp. 460-465..
75. Netter F. H. (2014), *Atlas of human anatomy, Professional Edition E-Book: including NetterReference.com Access with full downloadable image Bank*, Elsevier Health Sciences..
76. Niebudek-Bogusz E. et al. (2011), "Assessment of the voice handicap index as a screening tool in dysphonic patients", *Folia Phoniatica et Logopaedica*. **63** (5), pp. 269-272..
77. Parnes S. M. et al. (1978), "Study of spastic dysphonia using videofiberoptic laryngoscopy", *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. **87** (3), pp. 322-326..

78. Patel R. R. et al. (2011), "Differential vibratory characteristics of adductor spasmodic dysphonia and muscle tension dysphonia on high-speed digital imaging", *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology*. **120** (1), pp. 21-32..
79. Pearce C. S. (2014), "Can I treat this pregnant patient with botulinum toxin?", *Practical neurology*. **14** (1), pp. 32-32..
80. Rojas G. V. E. et al. (2017), "Vocal parameters and self-perception in individuals with adductor spasmodic dysphonia", *Journal of Voice*. **31** (3), pp. 391. e397-391. e318..
81. Rosen C. A. (2005), "Stroboscopy as a research instrument: development of a perceptual evaluation tool", *The Laryngoscope*. **115** (3), pp. 423-428..
82. Rosow D. E. et al. (2013), "Considerations for initial dosing of botulinum toxin in treatment of adductor spasmodic dysphonia", *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. **148** (6), pp. 1003-1006..
83. Rosow D. E. et al. (2015), "Factors influencing botulinum toxin dose instability in spasmodic dysphonia patients", *Journal of Voice*. **29** (3), pp. 352-355..
84. Rossetto O. et al. (2013), "Botulinum neurotoxins", *Toxicon*(67), pp. 31-36..
85. Rossetto O. et al. (2008), "Presynaptic neurotoxins with enzymatic activities", *Pharmacology of Neurotransmitter Release*, Springer, pp. 129-170..
86. Roy N. et al. (2007), "Toward improved differential diagnosis of adductor spasmodic dysphonia and muscle tension dysphonia", *Folia Phoniatica et Logopaedica*. **59** (2), pp. 83-90..
87. Rumbach A. et al. (2019), "Outcome measurement in the treatment of spasmodic dysphonia: a systematic review of the literature", *Journal of Voice*. **33** (5), pp. 810. e813-810. e839..
88. Rutt A. et al. (2020), "Patient Experience Contributing to Outcomes of Laryngeal Botulinum Toxin Injection", *Journal of Voice*..
89. Sanuki T. et al. (2007), "Overall evaluation of effectiveness of type II thyroplasty for adductor spasmodic dysphonia", *The Laryngoscope*. **117** (12), pp. 2255-2259..
90. Scaglione F. (2016), "Conversion ratio between Botox®, Dysport®, and Xeomin® in clinical practice", *Toxins*. **8** (3), pp. 65..
91. Schwartz S. R. et al. (2009), "Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia)", *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. **141** (1_suppl), pp. 1-31..
92. Shoffel-Havakuk H. et al. (2019), "Common practices in botulinum toxin injection for spasmodic dysphonia treatment: A national survey", *The Laryngoscope*. **129** (7), pp. 1650-1656..
93. Simonyan K. et al. (2013), "Abnormal striatal dopaminergic neurotransmission during rest and task production in spasmodic dysphonia", *Journal of neuroscience*. **33** (37), pp. 14705-14714..
94. Song P. C. et al. (2012), "Spasmodic dysphonia", *Botulinum Neurotoxin for Head and Neck Disorders; Blitzler, A., Benson, BE, Guss, J., Eds*, pp. 49-71..
95. Spiegel L. L. et al. (2020), "FDA approvals and consensus guidelines for botulinum toxins in the treatment of dystonia", *Toxins*. **12** (5), pp. 332..
96. Stachler R. J. et al. (2018), "Clinical practice guideline: hoarseness (dysphonia)(update)", *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. **158** (1_suppl), pp. S1-S42..
97. Svec J. G. et al. (2010), "Guidelines for selecting microphones for human voice production research", *American Journal of Speech-Language Pathology*..
98. Tang C. G. et al. (2016), "Onabotulinum toxin A dosage trends over time for adductor spasmodic dysphonia: A 15-year experience", *The Laryngoscope*. **126** (3), pp. 678-681..

99. Tanner K. et al. (2011), "Spasmodic dysphonia: onset, course, socioemotional effects, and treatment response", *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. **120** (7), pp. 465-473..
100. Tighe A. P. et al. (2013), "Botulinum neurotoxins: mechanism of action", *Toxicon*. **67**, pp. 87-93..
101. Tisch S. et al. (2003), "Spasmodic dysphonia: clinical features and effects of botulinum toxin therapy in 169 patients—an Australian experience", *Journal of clinical neuroscience*. **10** (4), pp. 434-438..
102. Truong D. et al. (2006), "Botulinum toxin therapy of laryngeal muscle hyperactivity syndromes: comparing different botulinum toxin preparations", *European Journal of Neurology*. **13**, pp. 36-41..
103. Truong D. et al. (2014), "Botulinum neurotoxin: history of clinical development", *Manual of Botulinum Toxin Therapy*, pp. 8..
104. Truong D. D. et al. (1991), "Double-blind controlled study of botulinum toxin in adductor spasmodic dysphonia", *The Laryngoscope*. **101** (6), pp. 630-634..
105. Tucker H. M. (1989), "Laryngeal framework surgery in the management of spasmodic dysphonia: preliminary report", *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. **98** (1), pp. 52-54..
106. Upile T. et al. (2009), "Unilateral versus bilateral thyroarytenoid Botulinum toxin injections in adductor spasmodic dysphonia: a prospective study", *Head & face medicine*. **5** (1), pp. 20..
107. Watson B. C. et al. (1991), "Laryngeal electromyographic activity in adductor and abductor spasmodic dysphonia", *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. **34** (3), pp. 473-482..
108. Watts C. et al. (2004), "Botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic dysphonia", *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3)..
109. Whurr R. et al. (2016), "Review of differential diagnosis and management of spasmodic dysphonia", *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*. **24** (3), pp. 203-207..
110. Wilson I. (2008), Using Praat and Moodle for teaching segmental and suprasegmental pronunciation, *Proceedings of the 3rd international World CALL Conference: Using Technologies for Language Learning*..
111. Wissel J. et al. (2003), EMG for identification of dystonic, tremulous and spastic muscles and techniques for guidance of injections in Handbook of Botulinum Toxin Treatment, (Moore NM, ed.) Blackwell Science, Oxford..
112. Woodson G. E. et al. (1991), "Use of flexible fiberoptic laryngoscopy to assess patients with spasmodic dysphonia", *Journal of Voice*. **5** (1), pp. 85-91..
113. Xiao J. et al. (2010), "Novel THAP1 sequence variants in primary dystonia", *Neurology*. **74** (3), pp. 229-238..
114. Young D. L. et al. (2014), "Relationship of laryngeal botulinum toxin dosage to patient age, vitality, and socioeconomic issues", *Journal of Voice*. **28** (5), pp. 614-617..
115. Young N. et al. (2007), "Management of supraglottic squeeze in adductor spasmodic dysphonia: a new technique", *The Laryngoscope*. **117** (11), pp. 2082-2084..
116. Zhao K. et al. (2020), "Factors Associated with Failure of Botulinum Toxin Injection in Adductor Spasmodic Dysphonia", *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*, pp. 0003489420928373..

117. Zwirner P. et al. (1991), "Acoustic changes in spasmodic dysphonia after botulinum toxin injection", *Journal of Voice*. **5** (1), pp. 78-84..
118. Zwirner P. et al. (1992), "Effects of botulinum toxin therapy in patients with adductor spasmodic dysphonia: acoustic, aerodynamic, and videoendoscopic findings", *The Laryngoscope*. **102** (4), pp. 400-406..

PHỤ LỤC

Phụ lục 1:

BẢNG CHỈ SỐ KHUYẾT TẬT GIỌNG NÓI (VHI)

Họ và tên người bệnh:

Tuổi:..... Giới tính: Nam • Nữ • Nghề nghiệp:.....

Địa chỉ:

Ngày nhập viện: Ngày tiêm:

Hướng dẫn: Đây là những câu tự đánh giá mà Anh/Chị sử dụng để mô tả giọng nói của mình và những ảnh hưởng của giọng nói đối với cuộc sống. Hãy khoanh tròn đáp án để cho biết Anh/Chị có trải qua vấn đề tương tự hay không:

0: không bao giờ

1: gần như không bao giờ

2: thỉnh thoảng

3: gần như mọi khi

4: luôn luôn

1. Phần chức năng

1. Giọng nói của tôi làm cho người ta khó nghe	0	1	2	3	4
2. Trong một căn phòng có nhiều tiếng ồn, người khác rất khó nghe tôi nói	0	1	2	3	4
3. Gia đình tôi cũng khó khăn lắm mới nghe được tiếng của tôi khi tôi gọi họ trong nhà	0	1	2	3	4
4. Tôi ít sử dụng điện thoại hơn như tôi mong muốn	0	1	2	3	4
5. Tôi ngại tiếp xúc với nhiều người vì giọng nói của mình	0	1	2	3	4
6. Chính vì giọng nói của tôi có vấn đề, tôi ít khi nói chuyện với bạn bè, hàng xóm hoặc họ hàng	0	1	2	3	4

7. Người ta thường hay yêu cầu tôi lặp lại lời nói khi tôi nói chuyện trực tiếp với họ	0	1	2	3	4
8. Việc phát âm khó khăn của tôi gây hạn chế trong cuộc sống cá nhân và giao tiếp xã hội	0	1	2	3	4
9. Tôi cảm thấy bị gạt ra khỏi các câu chuyện vì giọng nói của mình có vấn đề	0	1	2	3	4
10. Vấn đề giọng nói của tôi làm cho tôi bị giảm thu nhập	0	1	2	3	4

2. Phần thực thể

11. Tôi bị hụt hơi khi đang nói	0	1	2	3	4
12. Âm thanh từ giọng nói của tôi thay đổi liên tục suốt ngày	0	1	2	3	4
13. Người ta thường hỏi tôi: “Giọng nói của bạn bị làm sao vậy?”	0	1	2	3	4
14. Giọng nói của tôi thô và khô cứng	0	1	2	3	4
15. Tôi cảm thấy như thể mình phải cố hết sức để nói ra tiếng	0	1	2	3	4
16. Tôi không thể đoán trước khi nào giọng nói của tôi trong trẻo rõ ràng	0	1	2	3	4
17. Tôi cố gắng thay đổi giọng nói để nghe rõ hơn	0	1	2	3	4
18. Tôi mất rất nhiều công sức để nói chuyện được tốt	0	1	2	3	4
19. Vào buổi tối, giọng nói của tôi khó nghe hơn	0	1	2	3	4
20. Tôi hay bị mất giọng giữa cuộc nói chuyện	0	1	2	3	4

3. Phân cảm xúc

21. Tôi thường căng thẳng khi nói chuyện với những người khác vì giọng nói của tôi	0	1	2	3	4
22. Dường như người ta khó chịu với giọng nói của tôi	0	1	2	3	4
23. Tôi cảm thấy người khác không thông cảm với giọng nói của tôi	0	1	2	3	4
24. Vấn đề giọng nói của tôi làm tôi buồn chán	0	1	2	3	4
25. Tôi ít đi chơi vì giọng nói của mình có vấn đề	0	1	2	3	4
26. Giọng nói làm bản thân tôi thấy như không bình thường	0	1	2	3	4
27. Tôi cảm thấy rất bực bội khi người ta bảo tôi phải lặp lại lời nói của mình	0	1	2	3	4
28. Tôi cảm thấy bối rối khi người ta yêu cầu tôi lặp lại lời nói	0	1	2	3	4
29. Giọng của mình làm tôi cảm thấy thiếu tự tin	0	1	2	3	4
30. Tôi cảm thấy xấu hổ vì giọng nói có vấn đề của tôi	0	1	2	3	4

Phụ lục 2:

BỘ Y TẾ
MINISTRY OF HEALTH
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
DRUG ADMINISTRATION OF VIETNAM
135A Giảng Võ - Hồ Nội - Việt Nam
Tel: 84.4.3736648/38464113 - Fax: 84.438234758

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
SOCIALIST REPUBLIC OF VIETNAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Independence - Freedom - Happiness

GIẤY PHÉP LƯU HÀNH SẢN PHẨM
MARKETING AUTHORIZATION



Tên thuốc : **DYSPORT**
Name of Drug:

Thành phần chính, hàm lượng : *Clostridium botulinum* type A toxin-Haemagglutinin complex - 300U
Active Ingredients, Strength:

Qui cách đóng gói, bảo chế : Hộp chứa 01 lọ bột x 300U; Bột pha dung dịch tiêm
Packing Size, Dosage form:

Tiêu chuẩn chất lượng : NSX
Quality Specification:

Hạn dùng : 24 tháng
Shelf-life:

Số giấy phép lưu hành sản phẩm (SDK): **QLSP-H02-0800-14**
Marketing Authorization Number:

Số quyết định : 356/QĐ-QLD Ngày cấp: 17/7/2014
Approval Decision Number: Date of Issuance:

Hiệu lực của giấy phép lưu hành sản phẩm: có giá trị 02 năm kể từ ngày cấp
Expiration Date of this Marketing Authorization:

Tên cơ sở đăng ký : Ipsen Pharma
Name of Marketing Authorization Holder:

Địa chỉ : 65, Quai Georges Gorse 92100 Boulogne Billancourt Cedex, France
Address:

Tên cơ sở sản xuất : Ipsen Biopharm Limited
Name of Manufacturer:

Địa chỉ : Ash road, Wrexham Industrial Estate, Wrexham, CLWYD, LL13 9UF, United Kingdom
Address:

Tên cơ sở đóng gói :
Name of Assembler:

Địa chỉ :
Address:

Hà Nội, ngày 17 tháng 7 năm 2014.
CỤC TRƯỞNG CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
GENERAL-DIRECTOR OF THE DRUG ADMINISTRATION OF VIETNAM



Ghi chú: (Note)

- 1- Giấy phép lưu hành sản phẩm này được cấp theo đúng hồ sơ đăng ký thuốc đã được Bộ Y tế phê duyệt
This marketing authorization has been issued in accordance with the dossier approved by the Vietnam Ministry of Health
- 2- Bất cứ sự thay đổi nào về nội dung của giấy phép phải được Cục Quản lý dược - Bộ Y tế xác nhận.
Any variations of the contents of the marketing authorization are required to be adopted by the Drug Administration of Vietnam

TRƯƠNG QUỐC CƯỜNG

Phụ lục 4:

**BẢNG TỰ ĐÁNH GIÁ VỀ MỨC ĐỘ HÀI LÒNG VỚI KẾT QUẢ GIỌNG
NÓI SAU TIÊM BOTULINUM TOXIN**

Họ và tên người bệnh:

Tuổi:..... Giới tính: Nam • Nữ • Nghề nghiệp:.....

Địa chỉ:

Ngày nhập viện: Ngày tiêm:

Hướng dẫn: Đây là những câu tự đánh giá mà Anh/Chị sử dụng để mô tả giọng nói của mình. Hãy khoanh tròn đáp án để biết Anh/Chị bị rối loạn giọng ở mức độ nào:

Mức độ hài lòng	Mô tả	Chọn
Cao	Bệnh nhân cảm thấy bình thường hoặc đọc lưu loát, giọng nói không bị hụt hơi, không bị mệt	
Trung bình	Giọng nói được cải thiện nhiều hơn trước tiêm, giọng nói còn ngắt quãng nhẹ, không bị hụt hơi nhưng chưa được bình thường	
Thấp	Giọng nói chỉ cải thiện ít, giọng nói còn ngắt quãng, bị hụt hơi.	
Không	Giọng nói còn ngắt quãng như trước khi tiêm	

Cám ơn Anh/Chị đã hoàn thành bảng câu hỏi này!

Phụ lục 5:

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÍNH

Họ và tên (viết tắt):

Tuổi: Giới tính: Nam Nữ Nghề nghiệp:

Địa chỉ (Tỉnh/ Thành phố):

Số bệnh án:.....

Ngày nhập viện:..... Ngày tiêm botulinum:..... Ngày ra viện:.....

Cân nặng:.....kg Chiều cao:.....m BMI:

II. TIỀN CĂN

- | | | |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| 1. Có sử dụng thuốc liên quan bệnh không? | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 2. Có sử dụng Aminoglycosides không? | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 3. Có chấn thương vùng đầu cổ không? | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 4. Có bị trào ngược dạ dày thực quản? | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 5. Có bệnh lý thần kinh khác? | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |
| 6. Có người thân bị rối loạn giọng tương tự? | Có <input type="checkbox"/> | Không <input type="checkbox"/> |

III. BỆNH SỬ

1. Triệu chứng bệnh:

Giọng căng Giọng nói ngắt quãng Mất giọng

Giọng run Giọng nói bị mất hơi Khàn giọng

Khác

2. Yếu tố làm tăng triệu chứng:.....

3. Yếu tố làm giảm triệu chứng:.....

4. Thời gian mắc bệnh (tính từ ngày đầu đến khi được chẩn đoán):
.....năm.

5. Tính chất rối loạn giọng:

Rối loạn giọng liên tục Rối loạn giọng từng đợt

6. Các triệu chứng kèm theo:

Sốt Ho Đau họng

Khó thở Nói hụt hơi Khác

IV. KHÁM

1. Sinh hiệu:

2. Khám tai mũi họng: Bình thường Bất thường

Mô tả bất thường ...

3. Khám các cơ quan khác: Bình thường Bất thường

Mô tả bất thường ...

4. Mức độ rối loạn giọng theo VHI trước tiêm:

Không rối loạn giọng Rối loạn giọng nhẹ

Rối loạn giọng trung bình Rối loạn giọng nặng

Điểm VHI: ...

5. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi thanh quản:

Không co thắt Nhẹ

Trung bình Nặng

6. Mức độ rối loạn giọng trên phân tích âm:

Không rối loạn giọng Rối loạn giọng nhẹ

Rối loạn giọng trung bình Rối loạn giọng nặng

Giá trị: Jitter:... Shimmer:... HNR:...

V. ĐIỀU TRỊ

1. Tiêm Botulinum

2. Liều BTX-A:

3. Số lần tiêm BTX-A:

4. Luyện giọng kết hợp

5. Tác dụng phụ, tai biến ngay sau tiêm:

Không Sốc phản vệ Chảy máu

Khó thở Khác ...

VI. TÁI KHÁM SAU TIÊM:

A. Lần 1: 1 tháng sau tiêm

1. Mức độ rối loạn giọng theo VHI:

Không rối loạn giọng Rối loạn giọng nhẹ

Rối loạn giọng trung bình Rối loạn giọng nặng

Điểm VHI: ...

2. Mức độ hài lòng của bệnh nhân về giọng nói sau điều trị:

Hài lòng cao Hài lòng trung bình Không hài lòng

3. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi thanh quản:

Không co thắt Nhẹ

Trung bình Nặng

4. Mức độ rối loạn giọng trên phân tích âm:

Không rối loạn giọng Rối loạn giọng nhẹ

Rối loạn giọng trung bình Rối loạn giọng nặng

Giá trị: Jitter:... Shimmer:... HNR:...

5. Thời điểm bắt đầu có hiệu quả:

6. Tác dụng phụ sau tiêm:

Đau Sặc Nuốt vướng

Khàn giọng Giọng nói bị thoát hơi Khó thở

Khác ...

7. Mức độ tác dụng phụ:

Nhẹ Vừa Nặng

8. Thời điểm bắt đầu có tác dụng phụ:

9. Thời gian bị tác dụng phụ sau tiêm:

10. Thời điểm hết tác dụng phụ:

B. Lần 2: 2 tháng sau tiêm

1. Mức độ rối loạn giọng theo VHI:

Không rối loạn giọng Rối loạn giọng nhẹ

Rối loạn giọng trung bình Rối loạn giọng nặng

Giá trị: Jitter:... Shimmer:... HNR:...

2. Mức độ hài lòng của bệnh nhân về giọng nói sau điều trị:

Hài lòng cao Hài lòng trung bình Không hài lòng

3. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi thanh quản:

Không co thắt Nhẹ

Trung bình Nặng

4. Mức độ rối loạn giọng trên phân tích âm:

Không rối loạn giọng Rối loạn giọng nhẹ

Rối loạn giọng trung bình Rối loạn giọng nặng

C. Lần 3: 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo)

1. Mức độ rối loạn giọng theo VHI:

Không rối loạn giọng Rối loạn giọng nhẹ

Rối loạn giọng trung bình Rối loạn giọng nặng

2. Mức độ hài lòng của bệnh nhân về giọng nói sau điều trị:

Hài lòng cao Hài lòng trung bình Không hài lòng

3. Mức độ cơn co thắt đánh giá qua nội soi thanh quản:

Không co thắt Nhẹ

Trung bình Nặng

4. Mức độ rối loạn giọng trên phân tích âm:

Không rối loạn giọng Rối loạn giọng nhẹ

Rối loạn giọng trung bình Rối loạn giọng nặng

5. Thời điểm hiệu quả tối đa (đỉnh):.....

6. Thời điểm hết hiệu quả:.....

7. Thời gian thuốc hiệu quả / lần tiêm:

8. Mức độ hiệu quả của lần tiêm:

Cải thiện tốt Có cải thiện Không hiệu quả

BỘ Y TẾ
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH

Số: 508 /ĐHYD-HĐ

V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH TP Hồ Chí Minh, ngày 23 tháng 11 năm 2017

**CHẤP THUẬN (CHO PHÉP) CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG
NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH**

Căn cứ quyết định số 1863/QĐ-BYT ngày 27 tháng 5 năm 2009 của Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh;

Căn cứ quyết định số 5129/QĐ-BYT ngày 19 tháng 12 năm 2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế về tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 1238/QĐ-ĐHYD-TC ngày 18 tháng 5 năm 2016 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược ngày 23/11/2017,

Nay Hội đồng đạo đức **chấp thuận (cho phép)** về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Nghiên cứu đánh giá hiệu quả tiêm Botulinum toxin qua nội soi trong điều trị rối loạn phát âm cơ thắt.*
- Mã số: 17455 - ĐHYD
- Chủ nhiệm đề tài: *Nguyễn Thành Tuấn - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh, Bệnh viện Tai Mũi Họng Tp.HCM.*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: *từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2019*
- Phương thức xét duyệt: *Qui trình rút gọn.*

Ngày chấp thuận (cho phép): Ngày 23/11/2017.

Lưu ý: HDDĐ có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu

TM. HỘI ĐỒNG

KT. Chủ tịch Hội đồng

Thường trực Hội đồng

PHÓ HIỆU TRƯỞNG



PGS.TS. Đỗ Văn Dũng

DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên đề tài: **NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ TIÊM BOTULINUM TOXIN QUA NỘI SOI TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN PHÁT ÂM CO THẮT**

Chủ nhiệm đề tài: **NGUYỄN THÀNH TUẤN**

Nơi thực hiện: **Bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh**

Thời gian thực hiện: **Từ năm 2017 đến năm 2021**

STT	Họ và tên	Giới tính	Năm sinh	Mã y tế
1.	Cao Thị P.	Nữ	1957	19092408
2.	Chí Nhật P.	Nữ	1982	21061769
3.	Đường Thị X.	Nữ	1962	21061768
4.	Hoàng Thị N.	Nữ	1967	17159845
5.	Hoàng Thị Thu S.	Nữ	1960	12272473
6.	Lê Thị C.	Nữ	1968	19117899
7.	Lê Thị Kim H.	Nữ	1968	18041252
8.	Lê Thị Kim L.	Nữ	1957	19119399
9.	Lê Thị Ngọc S.	Nữ	1955	18070006
10.	Ngô Thị H.	Nữ	1948	21062737
11.	Ngô Thị M.	Nữ	1973	19032279
12.	Nguyễn Thị Đ.	Nữ	1966	19009983
13.	Nguyễn Thị K.	Nữ	1957	19111725
14.	Nguyễn Thị Kim D.	Nữ	1962	12172484
15.	Nguyễn Thị Kim T.	Nữ	1975	14232694
16.	Nguyễn Thị L.	Nữ	1954	18221561
17.	Nguyễn Thị M.	Nữ	1956	20074024
18.	Nguyễn Thị Mỹ H.	Nữ	1973	18024678
19.	Nguyễn Thị N.	Nữ	1973	18092325

SỞ Y TẾ TP.HỒ
BỆNH VIỆN TAI
PHÒNG KẾ HOẠCH

STT	Họ và tên	Giới tính	Năm sinh	Mã y tế
20.	Nguyễn Thị S.	Nữ	1954	13049239
21.	Nguyễn Thị T.	Nữ	1967	13091477
22.	Nguyễn Thị T.	Nữ	1948	19276804
23.	Phạm Thị Thúy H.	Nữ	1963	18089846
24.	Phan Thị T.	Nam	1961	21062300
25.	Phùng Đoài Q.	Nam	1973	18279370
26.	Tạ Thị Q.	Nữ	1957	12230738
27.	Trần Anh T.	Nữ	1980	18273052
28.	Trần Hồng H.	Nữ	1979	19133695
29.	Trần Kim S.	Nữ	1968	19160595
30.	Trần Lệ H.	Nữ	1961	19172287
31.	Trần Thị Đ.	Nữ	1961	13197293
32.	Trần Thị H.	Nữ	1949	18189072
33.	Trần Thị L.	Nữ	1983	19170289
34.	Trần Thị Ngọc S.	Nữ	1961	16195984
35.	Trần Thị Phương T.	Nữ	1995	13131035
36.	Trần Thị T.	Nữ	1949	19254060
37.	Trịnh Thị D.	Nữ	1954	20086285
38.	Trịnh Thị Ngọc L.	Nữ	1955	15015685

HỒ CHÍ MINH
TÀI HỌNG
TỔNG HỢP

TP. Hồ Chí Minh, ngày ~~26~~ tháng ~~01~~ năm 2021

Xác nhận của Phòng Kế Hoạch Tổng Hợp

Trưởng phòng

SỞ Y TẾ TP. HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN TẠI MŨI HỌNG
PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

BS CKII. Phan Thị Anh Thư

Số: 114 /GXN-BVĐHYD

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 06 tháng 11 năm 2020

GIẤY XÁC NHẬN
DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên đề tài: *Nghiên cứu đánh giá hiệu quả tiêm Botulinum toxin qua nội soi trong điều trị rối loạn phát âm cơ thắt*

Nghiên cứu viên: BS. Nguyễn Thành Tuấn

Người hướng dẫn khoa học: PGS TS. Trần Phan Chung Thủy và PGS TS. Nguyễn Thị Ngọc Dung

STT	Họ và tên	Số hồ sơ	Năm sinh	Giới tính
1.	Cao Thị P.	N19-0160568	1957	Nữ
2.	Chí Nhật P.	N19-0238402	1982	Nữ
3.	Đường Thị X.	N18-0441098	1962	Nữ
4.	Hoàng Thị N.	N16-0018634	1967	Nữ
5.	Hoàng Thị Thu S.	A12-0054277	1960	Nữ
6.	Lê Thị C.	N17-0340510	1968	Nữ
7.	Lê Thị Kim H.	N16-0089438	1968	Nữ
8.	Lê Thị Kim L.	N19-0199696	1957	Nữ
9.	Lê Thị Ngọc S.	A04-0103502	1955	Nữ
10.	Ngô Thị H.	A09-0201193	1948	Nữ
11.	Ngô Thị M.	N19-0307409	1973	Nữ
12.	Nguyễn Thị Đ.	N19-0376252	1966	Nữ
13.	Nguyễn Thị K.	N18-0111026	1957	Nữ
14.	Nguyễn Thị Kim D.	A06-0126133	1962	Nữ
15.	Nguyễn Thị Kim T.	N15-0355589	1975	Nữ
16.	Nguyễn Thị L.	N17-0107575	1954	Nữ
17.	Nguyễn Thị M.	N20-0130900	1956	Nữ
18.	Nguyễn Thị Mỹ H.	N19-0370526	1973	Nữ
19.	Nguyễn Thị N.	N19-0264644	1973	Nữ
20.	Nguyễn Thị S.	N14-0083636	1954	Nữ
21.	Nguyễn Thị T.	N15-0119413	1967	Nữ
22.	Nguyễn Thị T.	N20-0149102	1948	Nữ
23.	Phạm Thị Thúy H.	N16-0209054	1963	Nữ

STT	Họ và tên	Số hồ sơ	Năm sinh	Giới tính
24.	Phan Thị T.	N15-0240785	1961	Nam
25.	Phùng Đoài Q.	A09-0233609	1973	Nam
26.	Tạ Thị Q.	N18-0068653	1957	Nữ
27.	Trần Anh T.	N20-0021493	1980	Nữ
28.	Trần Hồng H.	N19-0238356	1979	Nữ
29.	Trần Kim S.	N19-0255443	1968	Nữ
30.	Trần Lệ H.	N19-0368013	1961	Nữ
31.	Trần Thị Đ.	A11-0063851	1961	Nữ
32.	Trần Thị H.	A06-0151184	1949	Nữ
33.	Trần Thị L.	N19-0324997	1983	Nữ
34.	Trần Thị Ngọc S.	N15-0326282	1961	Nữ
35.	Trần Thị Phương T.	N15-0088984	1995	Nữ
36.	Trần Thị T.	N18-0115088	1949	Nữ
37.	Trịnh Thị D.	N20-0130846	1954	Nữ
38.	Trịnh Thị Ngọc L.	N19-0307445	1955	Nữ

TL. GIÁM ĐỐC
TRƯỞNG PHÒNG KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO



Le Minh Khôi