

NGHIÊN CỨU BIẾN ĐỔI MỘT SỐ CHỈ SỐ SINH HÓA MÁU Ở MỘT BỆNH NHÂN GHÉP TIM ĐẦU TIÊN TẠI VIỆT NAM

Phạm Văn Trân*; Trần Ngọc Tuấn**

TÓM TẮT

Nghiên cứu sự biến đổi một số chỉ số hóa sinh máu ở bệnh nhân (BN) trước, trong và sau ghép tim. Lấy máu định lượng nồng độ glucose, cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerid và xác định hoạt độ enzym lactate dehydrogenase (LDH), creatinin kinase (CK), creatinin kinase MB (CKMB). Kết quả: hoạt độ enzym CK, CKMB tăng cao sau phẫu thuật sau đó giảm về mức bình thường sau 4 ngày điều trị; nồng độ glucose máu tăng trên mức bình thường (9 mmol/l) sau 3 giờ phẫu thuật, sau đó giảm dần nhưng luôn cao hơn giới hạn bình thường. Các chỉ số đánh giá lipid máu giảm ở thời điểm 3 giờ sau phẫu thuật, sau đó tăng dần theo thời gian. Như vậy, có sự rối loạn một số chỉ số hóa sinh máu sau phẫu thuật ghép tim. Những rối loạn này cần được điều trị nhằm khắc phục biến chứng sau ghép tim.

* Từ khóa: Ghép tim; Xét nghiệm hóa sinh; Máu.

CHANGES IN BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS IN VIETNAMESE FIRST HEART TRANSPLANT PATIENT

SUMMARY

The authors conducted monitoring of changes in blood biochemical parameters. Get quantitative blood glucose, cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides levels and the activity of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), and creatine kinase-MB (CKMB). Results: The activity of CK, CKMB increased after heart transplantation and that decreased after 4 days. Blood glucose levels increased after three hours of surgery and then gradually decreased but always higher than normal references. The indicators lipid reduced in the time of 3 hours after surgery and then gradually increased over time. There was a disorder of some biochemical parameters after heart transplantation. These disorders should be considered the treatment to overcome the complications after heart transplantation.

* Key words: Heart transplant; Biochemical parameters; Blood.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ca ghép tim đầu tiên trên thế giới do Christian Barnard, Nam Phi thực hiện thành công vào tháng 12 - 1967 [1]. Từ đó đến nay, đã có rất nhiều ca ghép tim thực hiện thành công và tỷ lệ sống sót sau phẫu thuật

ngày càng tăng. Trường hợp ghép tim trên thế giới sống lâu nhất 24 năm [1]. Ngày 17 - 6 - 2010, ca ghép tim đầu tiên trên người do các chuyên gia của Đài Loan và Học viện Quân y được thực hiện ở Việt Nam. Đến nay, sau hơn 1 năm, BN đã và đang dần hồi phục.

* Bệnh viện 103

** Học viện Quân y

Phản biện khoa học: PGS. TS. Phan Hải Nam

PGS. TS. Nguyễn Oanh Oanh

Ở Việt Nam, nhu cầu BN cần ghép tim rất lớn. Một nghiên cứu tiến hành trong 2 năm (2007 - 2008) tại Bệnh viện 103 cho thấy: có tới 20% BN suy tim thể giãn trên tổng số 1.839 BN bị bệnh tim mạch có nhu cầu ghép tim. Việc ghép tim thành công không chỉ đơn thuần về mặt kỹ thuật, mà quan trọng là sự phối hợp nhịp nhàng, có hiệu quả của tất cả các chuyên ngành như tim mạch, hồi sức cấp cứu, gây mê, cận lâm sàng... Trong số các chỉ tiêu cận lâm sàng phục vụ cho ghép tim, chỉ tiêu sinh hóa đóng vai trò quan trọng. Sau phẫu thuật, do tác động của phẫu thuật ghép,

thuốc ức chế miễn dịch chống thải ghép, liệu pháp kháng sinh... làm cho các thông số này vốn đã biến động lại càng biến động hơn. Trên thực tế, sau phẫu thuật ca ghép tim đầu tiên, việc điều trị chủ yếu căn cứ vào duy trì sự ổn định của hệ thống nội môi [2]. Do vậy, thực hiện các xét nghiệm hóa sinh nhằm phát hiện những thay đổi bất thường sau phẫu thuật ghép là hết sức cần thiết.

Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đánh giá biến động các chỉ số hóa sinh máu trước và sau phẫu thuật ghép tim ở ca ghép tim đầu tiên tại Việt Nam.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

BN Bùi Văn N, 48 tuổi, được ghép tim tại Học viện Quân y vào ngày 17 - 6 - 2010. Định lượng xét nghiệm hóa sinh, sử dụng kit, dịch chuẩn và huyết thanh kiểm tra của hãng Beckman Coulter.

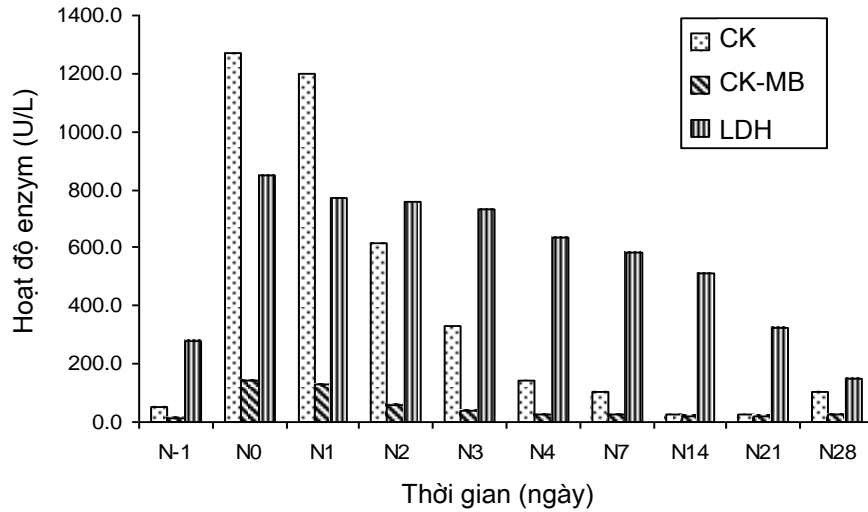
Bảng 1: Phương pháp định lượng, giá trị tham chiếu một số chỉ số hóa sinh.

TÊN XÉT NGHIỆM	PHƯƠNG PHÁP	GIÁ TRỊ THAM CHIẾN
CK toàn phần (U/l)	Enzym đo quang động học (IFCC, creatine phosphate)	< 194
CKMB (U/l)	Enzym miễn dịch (enzymatic immuno-inhibition test)	< 12
LDH (U/l)	Enzym đo quang động học (SCE)	< 200
Glucose (mmol/l)	Enzym đo quang (hexokinase)	4,4 - 6,1
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	Enzym đo quang (cholesterol oxidase)	3,8 - 5,2
HDL-cholesterol (mmol/l)	Enzym đo quang (cholesterol oxidase)	> 0,9
LDL-cholesterol (mmol/l)	Enzym đo quang (cholesterol oxidase)	< 3,36
Triglycerid (mmol/l)	Enzym đo quang (glycerol phosphat oxydase)	< 2,2

Lấy mẫu máu một ngày trước phẫu thuật (N1), 3 giờ sau phẫu thuật (NO) và vào các ngày thứ 1, 3, 4, 7, 14, 21, 28, 36 sau phẫu thuật ghép tim. Trừ mẫu NO, các mẫu máu khác được lấy vào đầu buổi sáng sau khi ngừng truyền dịch trong đêm từ 6 - 8 giờ, chống đông bằng heparin, sau đó gửi ngay xuống phòng xét nghiệm hóa sinh. Sau khi tách lấy huyết thanh, các thông số xét nghiệm hóa sinh được thực hiện trên máy Olympus Au640.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

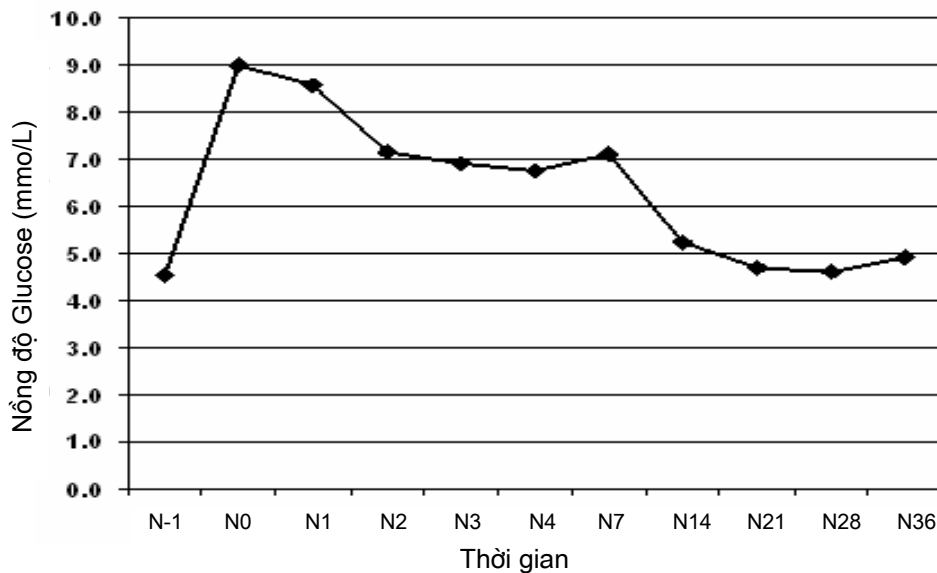
1. Kết quả xác định hoạt độ enzym CK, CKMB và LDH.



Hình 1: Hoạt độ enzym CK, CKMB và LDH theo thời gian.

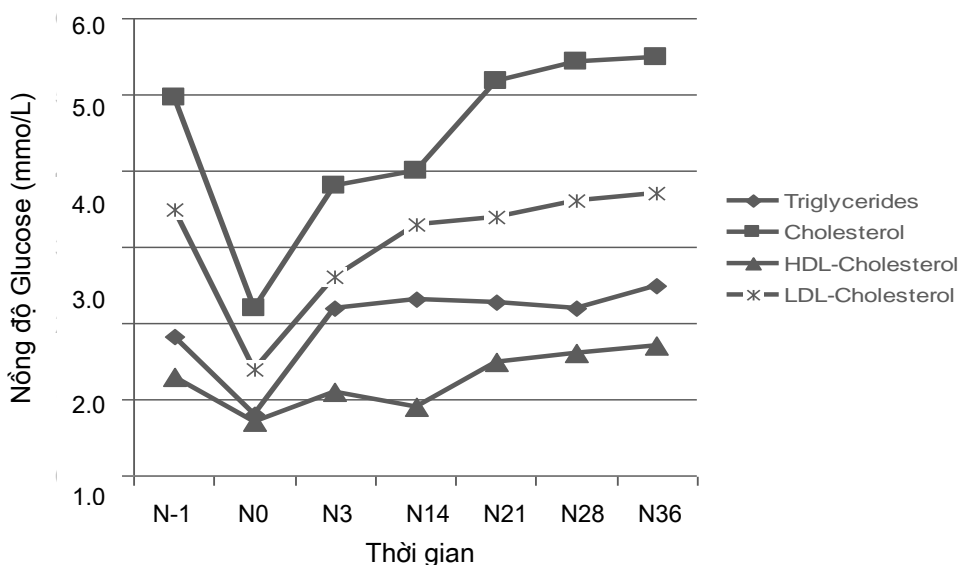
Hoạt độ cả 3 enzym tăng cao sau phẫu thuật 3 giờ. CK và CKMB giảm về mức bình thường sau 4 ngày, trong khi LDH tăng cao kéo dài tới ngày thứ 28.

2. Kết quả xét nghiệm định lượng glucose và các chỉ số lipid máu.



Hình 2: Kết quả định lượng glucose máu.

Glucose tăng sau phẫu thuật 3 giờ, sau đó giảm dần, nhưng luôn cao hơn giá trị bình thường. Sau 2 tuần, glucose máu giảm về mức bình thường.



Hình 3: Kết quả định lượng lipid máu.

Các chỉ số lipid máu giảm ở thời điểm sau phẫu thuật 3 giờ, sau đó tăng dần theo thời gian.

BÀN LUẬN

1. Thay đổi hoạt độ enzym nguồn gốc cơ tim.

Đối với bệnh tim, các xét nghiệm enzym có tác dụng rất lớn, nhất là trong tổn thương cơ tim sau phẫu thuật. Khoảng 10% BN nhồi máu cơ tim nếu chỉ riêng điện tim thì không xác chẩn được. Để chẩn đoán, chẩn đoán phân biệt và theo dõi tổn thương cơ tim, người ta có thể dùng các xét nghiệm enzym: CK, CK-MB, AST và LDH. Trong đó, CK-MB, LDH có vai trò rất quan trọng [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, CK, CKMB, LDH tăng cao ngay sau phẫu thuật ghép tim. Kết quả phù hợp với tổn thương tim sau phẫu thuật. Hoạt độ CK và CKMB giảm về mức bình thường sau 4 ngày, chứng tỏ tim ghép được nuôi dưỡng tốt và không có quá trình tiếp tục viêm, hoại tử sau ghép. Việc sử dụng các xét nghiệm hóa sinh máu để theo dõi

diễn biến của bệnh là biện pháp không xâm lấn, nhưng rất có hiệu quả. Nó cho phép đánh giá toàn diện khả năng tồn tại và thích nghi của quả tim ghép. Nếu có hiện tượng viêm, hoại tử, thiếu máu cục bộ cơ tim thì ngay sau đó hoạt độ các enzym nguồn gốc cơ tim sẽ tăng. Tuy nhiên, xét nghiệm hóa sinh enzym không cho phép xác định vùng tổn thương. Vì vậy, nếu hoạt độ các enzym này tăng, cần kết hợp với xét nghiệm khác để có biện pháp can thiệp kịp thời. Đến nay, người ta đã biết tương đối rõ sự thay đổi hình thái isozym của LDH trong nhồi máu cơ tim. Sự thay đổi hình thái này xảy ra rất sớm, trong vòng 6 - 24 giờ sau cơn đau đầu tiên và vẫn còn tồn tại trong vòng 2 - 3 tuần, ngay cả khi hoạt độ LDH toàn phần trong huyết thanh trở về bình thường [2].

2. Hiện tượng tăng glucose máu.

Ghép tim là một phẫu thuật lớn gây ra nhiều rối loạn chức năng về nội tiết,

chuyển hóa, đáp ứng miễn dịch. Mức độ các rối loạn này không chỉ phụ thuộc vào mức độ tổn thương do phẫu thuật mà còn phụ thuộc vào phác đồ điều trị, phản ứng của từng BN... [3, 4, 5]. Ở BN Bùi Văn N, nồng độ glucose tăng cao sau 3 giờ phẫu thuật, sau đó giảm dần, nhưng luôn cao hơn mức giới hạn bình thường (> 6,1 mmol/l). Sau 2 tuần điều trị, glucose máu giảm về mức bình thường.

Glucose tăng cao sau 3 giờ phẫu thuật có thể do BN được truyền dịch glucose. Những lần lấy mẫu khác đều tiến hành vào buổi sáng, xa thời điểm truyền dịch 6 - 8 giờ, vì vậy, kết quả phản ánh thực chất nồng độ glucose máu. Sự thay đổi không mang tính đặc hiệu này liên quan chặt chẽ với hoạt động của vùng dưới đồi, hormon tuyến giáp và tuyến thượng thận. Suy giảm chức năng tuyến giáp kèm theo tăng hormon chuyển hóa có quan hệ chặt chẽ với tăng chuyển hóa, tăng sinh nhiệt, tăng tân tạo glucose, tăng phân giải lipid [6, 7]. Tăng cortisone và hormon sinh trưởng kéo dài hàng tuần sau phẫu thuật. Quá trình này có tác dụng duy trì tạm thời trạng thái cân bằng của cơ thể. Tăng chuyển hóa, thông qua tăng tân tạo glucose ở gan và cơ, là nguồn cung cấp năng lượng chủ yếu cho các mô phụ thuộc glucose [8].

Gan có khả năng cung cấp glucose cho tổ chức, đặc biệt là các tổ chức ít nhạy cảm với insulin (não, da, hồng cầu, cơ trơn...). Nồng độ glucose máu phản ánh trạng thái cân bằng giữa tổng hợp và tiêu thụ glucose. Sự cân bằng này là kết quả của điều hòa chặt chẽ hormon và cơ chất trong máu. Lấy máu cách xa thời điểm truyền dịch từ 6 - 8 giờ, vì vậy, glucose máu tăng sau phẫu thuật ghép tim, một mặt do gan tăng tân tạo glucose và tăng hoạt động của quá trình chuyển

hóa tạo ra cơ chất cho quá trình tổng hợp glucose, mặt khác, do giảm nhạy cảm với insulin của tế bào đích. Tăng glucose máu sau phẫu thuật ghép tim có thể do tác dụng cộng hưởng của cortisol, glucagon và catecholamin.

Sau phẫu thuật ghép tim, tăng chuyển hóa dẫn tới tăng glucose máu có thể do tăng tiết các yếu tố thể dịch bao gồm hormon gây tăng glucose máu như cortisol, glucagon, catecholamin và cytokin khác, góp phần làm tăng khả năng kháng insulin. Tăng tiết glucagon đơn giản chỉ là sự kích thích hệ thống thần kinh giao cảm adrenergic.

Cần khuyến cáo điều trị chống tăng glucose máu và tăng hấp thu glucose vào tế bào trong phác đồ điều trị BN sau phẫu thuật ghép. Một số hormon được sử dụng trong điều trị như insulin, GH (Grow hormone), IGF-I (Insulin-like growth factor-I), oxandrolone và testosterone... [6, 7, 8]. Trong đó, insulin được sử dụng nhiều nhất và vai trò của nó trong việc tăng tổng hợp protein đã được chứng minh, mặc dù, insulin cũng gây tăng thoái biến protein, nhưng với mức độ thấp.

3. Rối loạn chuyển hóa lipid.

Tăng lipid máu xuất hiện ở 60 - 83% BN ghép tim được dùng thuốc ức chế miễn dịch chống thải ghép [8]. Ở BN Bùi Văn N, các chỉ số lipid máu giảm ở thời điểm 3 giờ sau phẫu thuật, sau đó tăng dần theo thời gian. Sở dĩ có hiện tượng giảm lipid sau phẫu thuật, một phần do mất máu, sau đó, được truyền dịch, làm máu bị pha loãng. Mặt khác, BN không ăn uống một thời gian dài trước và sau phẫu thuật cũng gây giảm các chỉ số lipid máu.

Trong nhiều nghiên cứu khác, BN sau ghép tim bị hội chứng xơ vữa động

mạch, dẫn tới suy tim, do tăng nồng độ lipid trong máu. Tuy nhiên, một số BN bị bệnh cơ tim thể giãn vô căn, có chỉ số lipid máu bình thường trước khi cấy ghép. Ở những BN này, thường tăng lipid máu sau 2 - 3 tuần phẫu thuật ghép tim và trở về mức bình thường sau 3 tháng điều trị, trừ những trường hợp có tăng cân nhiều do dinh dưỡng. Một mức tăng tương tự lipid có thể xảy ra ở những BN có hội chứng tăng lipid máu (hyperlipidemia) từ trước.

Steroid có vai trò quan trọng trong quá trình tăng lipid máu sau phẫu thuật ghép tim [8, 9, 10]. Chúng cũng có thể gây hậu quả kháng insulin, tăng nồng độ insulin máu và tăng tổng hợp VLDL ở gan. Giảm steroid gây ra do giảm giải phóng ACTH cũng có thể đóng góp vào sự bất thường lipid. Một thuốc khác gây ức chế miễn dịch chống thải ghép được dùng trên BN Bùi Văn N, đó là tacrolimus. Hiệu quả của tacrolimus trên chuyển hóa lipid cũng tương tự như cyclosporine, tức là gây tăng cholesterol toàn phần huyết thanh, mặc dù mức độ thấp hơn. Luôn có tương quan giữa nồng độ tacrolimus trong máu và nồng độ cholesterol. Cơ chế rối loạn lipid máu ở BN sau ghép tạng vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Cyclosporine là chất ưa lipid và nó được vận chuyển trong máu bởi các phân tử LDL và HDL cholesterol [10]. Vì vậy, giảm LDL có thể dẫn tới loại bỏ thuốc ra khỏi tuần hoàn chung. Trên thực tế lâm sàng, cần xem xét cân đối giữa thuốc điều trị ức chế miễn dịch và thuốc điều trị rối loạn lipid máu. Bên cạnh đó, cần phối hợp tốt việc điều chỉnh chế độ dinh dưỡng, chế độ luyện tập và kiểm soát tốt nồng độ glucose máu.

KẾT LUẬN

Hoạt độ enzym CK, CKMB, LDH tăng cao sau phẫu thuật ghép tim, sau đó giảm dần về mức bình thường sau 3 tuần điều trị. Nồng độ glucose máu tăng trên mức bình thường sau 3 giờ phẫu thuật (9 mmol/l), sau đó giảm dần, nhưng luôn cao hơn mức giới hạn bình thường (> 6,1 mmol/l) trong 2 tuần đầu. Các chỉ số lipid máu giảm sau 3 giờ phẫu thuật, sau đó tăng dần theo thời gian.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anderson AS. Prognosis after cardiac transplantation. <http://www.uptodate.com/index>. Accessed 2010, Aug, 27.
2. Pina IL. Rehabilitation after cardiac transplantation. <http://www.uptodate.com/index>. Accessed 2010, Aug, 27.
3. Jeschke MG, K.D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg*. 2004, 239, pp.553-560.
4. Rui L, A.V, Kim JK et al. Insulin/IGF-1 and TNF alpha stimulate phosphorylation of IRS-1 at inhibitory Ser307 via distinct pathways. *J Clin Invest*. 2001,107, pp.181-189.
5. Ballantyne, CM, Radovancevic, B, Farmer, JA, et al. Hyperlipidemia after heart transplantation: Report of a 6-year experience, with treatment recommendations. *J Am Coll Cardiol*. 1992, 196, p.1315.
6. Becker, DM, Marakis, M, Sension, M, et al. Prevalence of hyperlipidemia in heart transplant recipients. *Transplantation*. 1988, 44, p.323.
7. Lake, KD, Reutzel, TJ, Pritzker, MR, et al. The impact of steroid withdrawal on the development of lipid abnormalities and obesity in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 1990, 12, p.580.

8. Berg, AL, Nilsson-Ehle, P. ACTH lowers serum lipids in steroid-treated hyperlipemic patients with kidney disease. *Kidney Int.* 1996, 50, p.538.

9. Kasiske, BL, Tortorice, KL, Heim-Duthoy, KL, et al. The adverse impact of cyclosporine on serum lipids in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis.* 1991, 17, p.700.

10. Kuster, GH, Drexel, H, Bleisch, JA. Relation of cyclosporine blood levels to adverse effects on lipoproteins. *Transplantation.* 1994, 57, p.1479.

