

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐẶNG THỊ MAI KHUÊ

**NGHIÊN CỨU MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA
NỒNG ĐỘ NITƠ MONOXIT TRONG HƠI THỞ VÀ MÁU
VỚI ĐỘ NẶNG CỦA NGỪNG THỞ TẮC NGHẼN KHI NGỦ**

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

ĐẶNG THỊ MAI KHUÊ

**NGHIÊN CỨU MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA
NỒNG ĐỘ NITƠ MONOXIT TRONG HƠI THỞ VÀ MÁU
VỚI ĐỘ NẶNG CỦA NGỪNG THỞ TẮC NGHẼN KHI NGỦ**

Chuyên ngành : NỘI HÔ HẤP

Mã số : 62720144

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học: **GS.TSKH. DƯƠNG QUÝ SỸ**

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.

Tp Hồ Chí Minh, ngày ... tháng năm

Tác giả

Đặng Thị Mai Khuê

MỤC LỤC

DANH MỤC HÌNH	ix
MỞ ĐẦU	1
CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1 <i>Ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSA)</i>	4
1.2 <i>Nitơ monoxit</i>	27
1.3 <i>Các nghiên cứu trên thế giới và trong nước liên quan NO và OSA</i> 36	
CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	41
2.1 <i>Thiết kế nghiên cứu</i>	41
2.2 <i>Đối tượng nghiên cứu</i>	41
2.3 <i>Thời gian và địa điểm nghiên cứu</i>	42
2.4 <i>Cỡ mẫu của nghiên cứu</i>	42
2.5 <i>Biến số</i>	45
2.6 <i>Phương pháp tiến hành và công cụ đo lường trong nghiên cứu</i>	48
2.7 <i>Quy trình thu thập số liệu và nghiên cứu</i>	57
2.8 <i>Phân tích dữ liệu</i>	59
2.9 <i>Vấn đề y đức</i>	62
CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ	64
3.1 <i>Đặc điểm của dân số nghiên cứu</i>	64
3.2 <i>Mối tương quan giữa các thông số NO trong hơi thở và độ nặng OSA</i>	71
3.3 <i>Mối tương quan của các thông số NO trong máu và độ nặng OSA</i> 82	
3.4 <i>Ứng dụng thực tế của mối quan hệ giữa NO và OSA nặng</i>	85
CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN	96
4.4 <i>Đặc điểm dân số nghiên cứu</i> :	96
4.5 <i>Mối tương quan của NO trong hơi thở và độ nặng OSA</i>	115

4.6	<i>Mối tương quan của NO trong máu và độ nặng OSA.....</i>	119
4.7	<i>Ứng dụng lâm sàng của NO trong hơi thở</i>	122
-	KẾT LUẬN	126
-	KIẾN NGHỊ	128
-	Phụ lục: THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ BIÊN BẢN CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU	
-	Phụ lục: BẢNG CÂU HỎI KHẢO SÁT	

DANH MỤC VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ TIẾNG ANH, PHÁP, VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AASM	American Academy of Sleep Medicine	<i>Viện Hàn lâm Y học giấc ngủ Hoa Kỳ</i>
AHI	Apnea - Hypopnea Index	<i>Chỉ số ngưng- giảm thở</i>
AI	Apnea Index	<i>Chỉ số ngưng thở</i>
ATPIII	Adult Treatment Panel III	<i>Bảng hướng dẫn điều trị ở người lớn (về rối loạn mỡ máu)</i>
ATS	American Thoracic Society	<i>Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ</i>
Auto-CPAP	Auto Continuous Positive Airway Pressure	<i>Áp lực dương đường thở liên tục tự động</i>
Bi-PAP	Bilevel Positive Airway Pressure	<i>Áp lực dương đường thở liên tục hai mức</i>
BMI	Body mass index	<i>Chỉ số khối cơ thể</i>
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	<i>Áp lực dương đường thở liên tục</i>
CANO	Concentration of alveolar nitric oxide	<i>Nồng độ Nitơ monoxit trong phế nang</i>
NO	Nitric Oxide	<i>Nitơ monoxit</i>
NO _x		<i>Nitrate và Nitrite trong máu</i>
ERS	European Respiratory Society	<i>Hiệp hội hô hấp Châu Âu</i>
ESS	Epworth sleepiness scale	<i>Thang điểm buồn ngủ Epworth</i>
FENO	Fraction Exhale Nitric Oxide	<i>Phân suất Nitơ monoxit trong hơi thở ra</i>

HI	Hypopnea Index	<i>Chỉ số giảm thở</i>
HDL-C	High Density Lipoprotein Cholesterol	<i>Lipoprotein cholesterol tỉ trọng cao</i>
ICSD-3	The International Classification of Sleep Disorders – Third Edition	<i>Xếp loại rối loạn giấc ngủ quốc tế - phiên bản 3</i>
JawNO	Maximal Nitric Oxide production rate within the conducting airway compartment	<i>Lưu lượng Nitơ monoxit tại đường thở trung tâm (phế quản)</i>
LDL-c	low density lipoprotein cholesterol	<i>Lipoprotein cholesterol tỷ trọng thấp</i>
MAD	Maxillary Advanced Device	<i>Dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước</i>
NOS	Nitric oxide synthase	<i>Men sinh tổng hợp nitơ monoxit</i>
NREM	Non-REM	<i>Không- cử động mắt nhanh</i>
OSA	Obstructive sleep apnea	<i>Ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ</i>
OR	Odds Ratio	<i>Tỉ số chênh</i>
REM	Rapid Eyes Movement	<i>Cử động mắt nhanh</i>
ROS	Reactive oxygen species	<i>Gốc oxy hóa tự do</i>
SpO ₂	Saturation of peripheral oxygen	<i>Độ bão hòa oxy trong máu ngoại biên</i>
SD, σ	Standard deviation	<i>Độ lệch chuẩn</i>
UA	Upper Airway	<i>Đường hô hấp trên</i>

UPPP	Uvulo-Palato-pharyngoplasty	<i>Phẫu thuật tạo hình vòm hầu-họng</i>
------	-----------------------------	---

Viết tắt	Tiếng Pháp	Tiếng Việt
EVA	Échelle visuelle analogique	<i>Thang điểm tự đánh giá bằng trực quan</i>

Viết tắt		Tiếng Việt
cs		<i>Cộng sự</i>
KTC		<i>Khoảng tin cậy</i>
TP HCM		<i>Thành phố Hồ Chí Minh</i>

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1 Bộ câu hỏi STOP-BANG	12
Bảng 1.2 Bộ câu hỏi tầm soát OSA Berlin	13
Bảng 1.3 Thang điểm buồn ngủ ngày Epworth	14
Bảng 1.4 So sánh NO trong hơi thở của các nghiên cứu trên bệnh nhân OSA	35
Bảng 1.5 So sánh FENO trên bệnh nhân OSA nặng qua các nghiên cứu	37
Bảng 1.6 Các nghiên cứu về NO trong máu trên bệnh nhân OSA	39
Bảng 2.1 Các biến số	44
Bảng 3.1 Đặc điểm dịch tễ, nhân trắc học, lâm sàng của 2 phân nhóm độ nặng OSA	62
Bảng 3.2 Đặc điểm cận lâm sàng và bệnh đồng mắc của 2 phân nhóm độ nặng OSA	63
Bảng 3.3 Đặc điểm phân phối của các biến định lượng chính trong nghiên cứu	64
Bảng 3.4 Điểm số chất lượng giấc ngủ và thông số đa ký hô hấp ở 2 phân nhóm độ nặng OSA	67
Bảng 3.5 So sánh đặc điểm NO trong hơi thở và trong máu của nhóm nghiên cứu	68
Bảng 3.6 Tóm tắt kết quả phân tích tương quan giữa 6 thông số NO trong hơi thở và độ nặng OSA, thông qua kết quả đa ký hô hấp và điểm buồn ngủ ngày Epworth	74
Bảng 3.7 So sánh hiệu quả chẩn đoán OSA nặng của từng thông số NO trong hơi thở	75
Bảng 3.8 Nội dung mô hình hồi quy logistic đa biến tối ưu (5 biến) tiên đoán OSA nặng:	77

Bảng 3.9 So sánh đặc điểm NOx trong máu giữa 2 phân nhóm độ nặng	79
Bảng 3.10 Tóm tắt giá trị tương quan tuyến tính của NO trong hơi thở và độ nặng OSA : thông qua kết quả đa ký hô hấp và điểm buồn ngủ ngày Epworth	81
Bảng 3.11 So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của các đường cong ROC phân biệt OSA nặng bằng NO trong máu	81
Bảng 3.12 Đặc tính phân bố của 2 nhóm dân số	84
Bảng 3.13 So sánh hiệu quả giữa 3 quy luật chẩn đoán:	91
Bảng 4.1 So sánh FENO lưu lượng 50 ml trên bệnh nhân OSA của các nghiên cứu	98
Bảng 4.2 So sánh FENO 50ml/giây theo độ nặng OSA giữa các nghiên cứu	103
Bảng 4.3 So sánh J'awNO nhóm OSA của các nghiên cứu	105
Bảng 4.4 So sánh nồng độ nitrate-nitrite trong máu của các nghiên cứu	110

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1 Sơ đồ tóm tắt quy trình nghiên cứu	56
--	----

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1 Bản đồ tỷ lệ mắc OSA	4
Hình 1.2 Tỷ lệ OSA trung bình-nặng trên thế giới	5
Hình 1.3 Mặt cắt dọc đường hô hấp trên	7
Hình 1.4 Sơ đồ mô tả vòng lặp trong OSA	8
Hình 1.5 Ngưng thở tắc nghẽn (minh họa kết quả đa ký hô hấp của bệnh nhân Nguyễn văn Đ.)	16
Hình 1.6 Stress oxy hóa kích hoạt hệ giao cảm, viêm tế bào và viêm hệ thống và các bệnh đồng mắc của OSA	21
Hình 1.7 Điều trị CPAP	23
Hình 1.8 Phẫu thuật tạo hình vòm khẩu cái	24
Hình 1.9 Dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước	25
Hình 1.10 Phẫu thuật chỉnh hình dạ dày	26
Hình 1.11 Điều trị tư thế	26
Hình 1.12 Ba loại enzyme NO synthases	28
Hình 1.13 Cấu trúc phân tử của NOS	29
Hình 1.14 Cơ chế viêm gây ra bởi OSA	32
Hình 1.15 Mối liên quan của OSA và stress oxy hóa	32
Hình 1.16 Nguồn gốc NO trong hơi thở	34
Hình 1.17 Đặc điểm khí động học của FENO trong mô hình hệ hô hấp 2 ngăn.	34
Hình 2.2 Mô phỏng quy luật thay đổi cỡ mẫu 2 phân nhóm ở nhiều giá trị giả định của các tham số trong công thức.	42
Hình 2.3 Biểu đồ mô phỏng trên khoảng giá trị r	44
Hình 2.4 Máy CIDELEC	48
Hình 2.5 Các kỹ thuật đo FENO	50

Hình 2.6	Nghiệm pháp đo FENO và quy chuẩn của ATS/ERS	50
Hình 2.7	Sơ đồ thiết bị đo FENO và nghiệm pháp đo FENO đa lưu lượng.	52
Hình 2.8	Máy đo NOx	53
Hình 2.9	Tóm tắt kế hoạch phân tích dữ liệu	56
Hình 2.10	Nguyên lý hoạt động của thuật toán cây quyết định	58
Hình 3.1	Lưu đồ nghiên cứu	61
Hình 3.2	Đặc tính phân phối của các biến quan trọng nhất trong nghiên cứu và khác biệt giữa 2 phân nhóm độ nặng OSA	66
Hình 3.3	Mạng lưới tương quan giữa các biến định lượng, bao gồm NO và AHI	70
Hình 3.4	Tương quan tuyến tính giữa AHI và FENO	72
Hình 3.5	Tương quan tuyến tính giữa AHI và NO phế quản, NO phế nang	73
Hình 3.6	Chọn lọc mô hình và tổ hợp biến tối ưu bằng kỹ thuật mô hình Bayes trung bình	76
Hình 3.7	Giá trị trung bình và khoảng tin cậy 95% của tỉ số chênh (Odds-ratio) của 5 thông số trong mô hình hồi quy	78
Hình 3.8	Tương quan tuyến tính giữa Nitrate, Nitrite và AHI	80
Hình 3.9	Đường cong ROC đa biến dựa trên phân tích hồi quy logistic	85
Hình 3.10	Nội dung mô hình A	86
Hình 3.11	Ma trận nhầm lẫn khi kiểm định mô hình A trên 30 bệnh nhân độc lập	87
Hình 3.12	Đường cong ROC kiểm định của mô hình A trên 30 bệnh nhân độc lập	88
Hình 3.13	Nội dung mô hình B	89
Hình 3.14	Ma trận nhầm lẫn khi kiểm định mô hình B trên 30 bệnh nhân độc lập	90
Hình 3.15	Đường cong ROC kiểm định của mô hình B trên 30 bệnh nhân độc lập	90

Hình 4.1	Tương quan của NO trong hơi thở trong nghiên cứu và độ nặng OSA	96
Hình 4.2	Cơ chế tăng và giảm NO trong hơi thở	101

MỞ ĐẦU

Ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSA) là tình trạng rối loạn hô hấp khi ngủ thường gặp, được đặc trưng bởi những cơn ngưng/giảm thở ngắn, lặp lại trong khi ngủ, gây gián đoạn giấc ngủ bởi vi thức giấc thường xuyên và giảm oxy máu ngắt quãng [47]. Tỷ lệ hiện mắc của OSA trên thế giới khá cao, dao động từ 9-38% [126], tại Việt Nam tỷ lệ này là 8,5% [43]. OSA hiện nay được biết đến là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh lý tim mạch, đặc biệt là tăng huyết áp [92]. Bên cạnh đó OSA còn được biết đến như yếu tố nguy cơ của tai nạn giao thông, tai nạn nghề nghiệp và tăng gánh nặng kinh tế xã hội [84]. Ngoài ra, nhiều đồng thuận đã cho rằng điều trị OSA nặng được khuyến cáo là bắt buộc vì liên quan đến các biến cố tim mạch và đột tử do bệnh lý tim mạch [47],[152]. Với tầm quan trọng về dịch tễ cũng như ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe do đó việc chẩn đoán OSA, đặc biệt là OSA nặng là nhu cầu bức thiết. Tuy nhiên, OSA vẫn là bệnh bị bỏ sót chẩn đoán ngay cả trên những bệnh nhân có các bệnh đồng mắc như tăng huyết áp, bệnh mạch vành, đột quy, rối loạn nhịp [31].

Trong chuyên ngành hô hấp, việc đánh giá viêm đường hô hấp thông qua phép đo lưu lượng Nitơ monoxit trong hơi thở (eNO) được quan tâm nhiều trong những năm gần đây. Hiệp hội lồng ngực Hoa kỳ (ATS) và Hội hô hấp Âu Châu (ERS) đã phát hành những tài liệu chuẩn hóa và khuyến cáo về kỹ thuật đo phân suất Nitơ monoxit trong hơi thở ra (FENO) và ứng dụng trong chẩn đoán và theo dõi bệnh lý hen phế quản [45]. Bên cạnh đó, nhiều nhóm nghiên cứu trên thế giới cũng đã tập trung tìm hiểu về những ứng dụng tiềm năng khác của FENO nhằm đánh giá hiện tượng viêm đường hô hấp trong những bệnh lý khác, cụ thể là OSA. Có nhiều bằng chứng y văn cho thấy có sự tăng FENO ở bệnh nhân OSA so với người bình thường

[33],[56],[60],[65],[147],[148],[149]. FENO là chất chỉ điểm viêm tiềm năng nhưng vẫn chưa được khảo sát theo quy trình chuẩn hóa trong bệnh lý OSA.

Xét nghiệm máu đánh giá nồng độ Nitơ monoxit cũng được nghiên cứu trên bệnh nhân OSA để giải thích cơ chế tác động của nó trên các bệnh tim mạch đồng mắc [13], [59]. Đây cũng là hai phương pháp đơn giản, ít tốn thời gian có thể giúp ích trong gợi ý chẩn đoán và theo dõi điều trị OSA nặng.

Tại Việt Nam, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào khảo sát về Nitơ monoxit trong bệnh lý OSA. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ nitơ monoxit trong hơi thở và máu với độ nặng của ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ” nhằm đánh giá vai trò của NO trong bệnh lý OSA.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

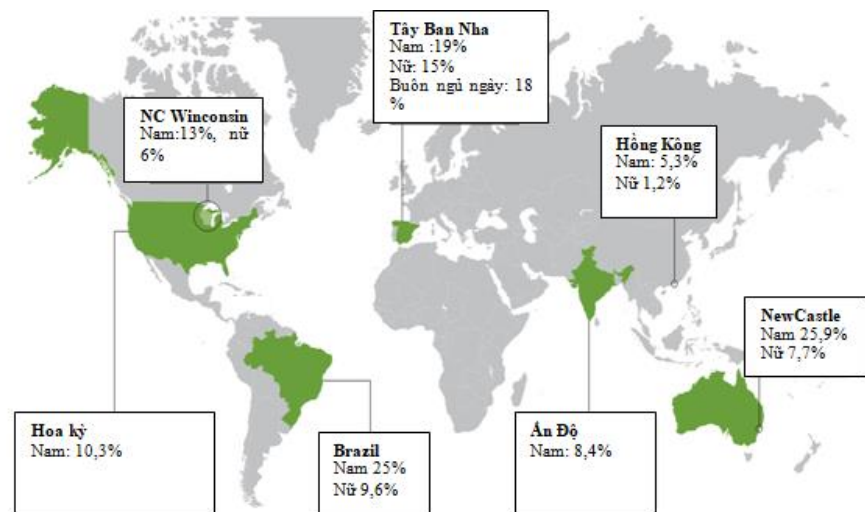
1. Khảo sát tương quan của Nitơ monoxit trong hơi thở và độ nặng OSA:
 - Tương quan của phân suất Nitơ monoxit trong hơi thở (FENO) và độ nặng OSA
 - Tương quan của Nitơ monoxit phế nang (CANO) và độ nặng OSA
 - Tương quan của Nitơ monoxit phế quản (J'awNO) và độ nặng OSA
2. Khảo sát tương quan giữa Nitơ monoxit trong máu với độ nặng của OSA

CHƯƠNG 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Ngưng thở tắc nghẽn khi ngủ (OSA)

1.1.1 Dịch tễ học OSA:

OSA là một trong những rối loạn hô hấp khi ngủ mạn tính thường gặp và có khuynh hướng gia tăng. Năm 1993, nghiên cứu đoàn hệ được thực hiện tại Hoa Kỳ trên nhóm người từ 30-60 tuổi và kèm theo buồn ngủ ngày quá mức có 4% nam và 2% nữ có AHI ≥ 5 lần/giờ [143]; tỷ lệ bệnh nhân AHI ≥ 15 lần/giờ có hay không kèm triệu chứng ban ngày là 5% nam và 4% nữ [21],[22] [144]. Đến những năm 2000 thì tỷ lệ người có AHI ≥ 15 lần/giờ đã lên đến 13% nam và 6% nữ tuổi từ 30-70. Tỷ lệ nam giới mắc OSA thường cao gấp hai đến ba lần nữ giới [144]. Nữ thường mắc OSA nhiều sau thời kỳ mãn kinh. OSA cũng có tính chất gia đình. Những người có có quan hệ trực thuộc (ví dụ cha/mẹ - con hay anh/chị - em) có nguy cơ mắc OSA cao gấp hai lần người bình thường. OSA cũng thường gặp ở người lớn tuổi. Người trên 65 tuổi có tỷ lệ mắc khác cao nhưng hầu như không có triệu chứng lâm sàng. Ngược lại, người trung niên thường than buồn ngủ ngày nhưng ít liên quan đến OSA [144].

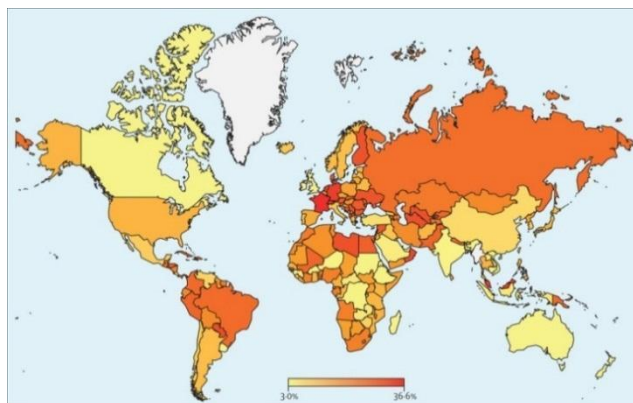


Hình 1.1 Bản đồ tỷ lệ mắc OSA

“Nguồn Patrick Lévy, 2015” [85]

Tại Việt Nam, năm 2009, Nguyễn Xuân Bích Huyền lần đầu tiên nghiên cứu tỷ lệ OSA trên bệnh nhân Việt Nam có ngáy và rối loạn giấc ngủ tại Khoa Hô Hấp - Bệnh viện Chợ Rẫy dựa vào đa ký hô hấp/ đa ký giấc ngủ. Tác giả thấy tỷ lệ bệnh nhân mắc hội chứng này ở người béo phì đến khám bệnh vì chứng buồn ngủ ban ngày là 88,3% [1]. Và đến năm 2010 tác giả cũng báo cáo hiệu quả thở áp lực dương liên tục (CPAP) điều trị OSA [2]. Năm 2013, nghiên cứu đa trung tâm được thực hiện tại BV Chợ Rẫy TpHCM và Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng – Trường CDYT Lâm Đồng, cho thấy tỷ lệ hiện mắc của OSA của người trưởng thành Việt Nam là 8,5%[43].

Tỷ lệ mắc **OSA trung bình-nặng** chiếm tỷ lệ thấp hơn so với OSA nói chung, ở nữ giới từ 2-7% và nam giới 4-16% [18]. Nghiên cứu EPSASIE tại Việt Nam cho thấy tỷ lệ này là 5,2% [43]. Nghiên cứu Winconsin Sleep Cohort có tỷ lệ OSA trung bình-nặng là 9,5-13% [108]. So với bệnh nhân OSA nhẹ-trung bình, OSA nặng được quan tâm nhiều hơn vì có liên quan đến bệnh đồng mắc tim mạch và có thể xảy ra các biến cố tim mạch ban đêm và chưa có phương tiện điều trị nào hiệu quả hơn máy thở không xâm lấn có chế áp lực dương đường thở liên tục (*Continuous Positive Airway Pressure – CPAP*).



Hình 1.2 Tỷ lệ OSA trung bình-nặng trên thế giới

“*Nguồn Benjafield, 2019*” [18]

Ghi chú: Màng càng đậm tỷ lệ mắc OSA nặng càng cao

1.1.2 Sinh lý bệnh OSA

Nhìn chung cơ chế sinh bệnh của OSA là tình trạng xẹp của vùng hầu họng khi ngủ. Cơ hầu họng bị hoạt hóa khi vùng này bị xẹp trong khi ngủ sẽ kích thích đáp ứng của toàn bộ cơ đường hô hấp trên. Sự đáp ứng này được xác định bởi sự chênh lệch bởi đỉnh của lực cơ lưỡi móng và đáy của áp lực đáy lưỡi. Y văn cũng đưa ra định nghĩa áp lực đóng giới hạn: là áp lực mà tại đó vùng hầu sẽ đóng khi không có hoạt động cơ. Đó là cơ chế đặc trưng gây xẹp vùng hầu [39].

Bên cạnh đó, hệ thống kiểm soát hô hấp cũng đóng vai trò quan trọng không kém. Trương lực cơ hầu họng thay đổi tùy theo hoạt động của trung khu hô hấp kết hợp với giãn cơ đường hô hấp trên, tăng kháng lực và có khuynh hướng xẹp vùng hầu họng. Mặt khác, sau vi thức giấc sẽ có tình trạng tăng thông khí, hậu quả là giảm thán khí. Tình trạng giảm thán khí gây giãn cơ vùng hầu họng nhiều do đó dễ gây xẹp vùng này. Ngoài ra tình trạng giảm thể tích phổi cũng góp phần vào cơ chế sinh bệnh của OSA. Thể tích phổi lớn làm tăng trương lực cơ hầu họng và giúp dự trữ oxy và thán khí tốt hơn giúp ổn định trung khu hô hấp [74].

Những yếu tố tác động khác bao gồm cấu trúc vùng hầu họng đặc biệt là vùng lưỡi. Mệt mỏi, tổn thương hệ thần kinh hay bệnh thần kinh cơ cũng có thể ảnh hưởng đến mất chức năng cơ thiết hầu có thể gặp ở bệnh nhân OSA [66],[123].

Dịch hồi lưu từ chân về cổ khi ngủ có thể là cơ chế sinh bệnh. Trong các bệnh suy tim, suy thận mạn giai đoạn cuối, tăng huyết áp có tình trạng ứ dịch ngoại bào khi điều trị lợi tiểu có cải thiện OSA [61],[114]



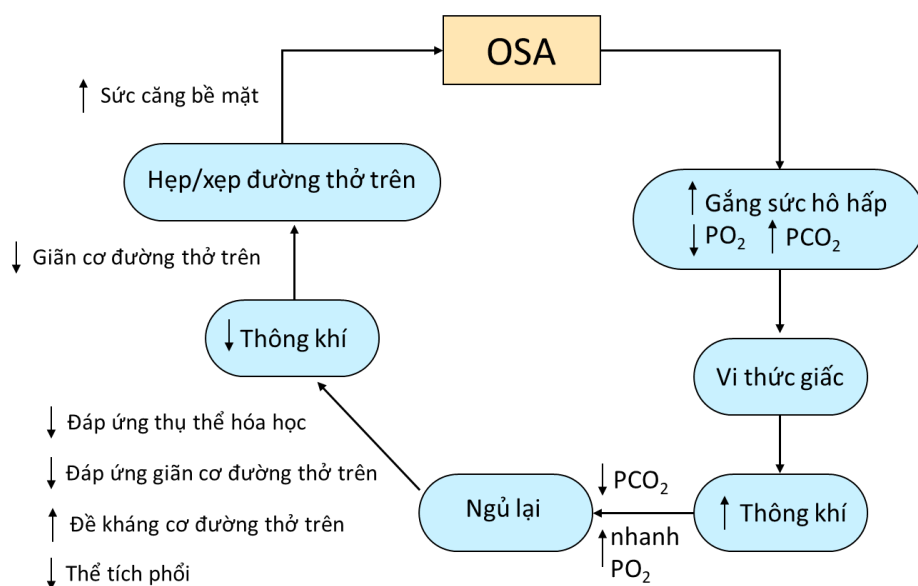
Hình 1.3 Mặt cắt dọc đường hô hấp trên

“Nguồn: Malhotra A, 2002” [89]

Hầu hết bệnh nhân OSA không có vấn đề gì về hô hấp hay sự mở đường thở trong khi thức. Tuy nhiên có nhiều phản xạ khi thức không còn trong khi ngủ NREM (Non-REM – *không cử động mắt nhanh*) và REM (Rapid Eyes Movement – *Cử động mắt nhanh*) ví dụ như phản xạ ho, đưa ra giả thiết các phản xạ đòi hỏi sự phối hợp giữa cơ hoành –lưỡi gà, hay giữa cơ hoành – cơ bụng – cơ khí quản mất đi khi ngủ [131].

Khi thức, hô hấp được điều hòa bởi các kích thích từ hệ thống lưới, não bộ và hệ giao cảm của hạ đồi, mà điều này sẽ mất dần từ giai đoạn ngủ NREM, đến giai đoạn ngủ REM. Mặt khác khi bắt đầu vào giấc ngủ, ở người bình thường có sự tăng nhẹ thán khí và giảm oxy, do nhịp thở giảm so với lúc thức, sau khi giấc ngủ ổn định hiện tượng này hồi phục và có thể gặp lại ở giai đoạn giấc ngủ REM. Ở những bệnh nhân OSA, nhịp thở có khuynh hướng theo tính chu kỳ và thường xảy ra vào giai đoạn trung khu điều khiển giấc ngủ hoạt động kém nhất. Người ta đã đưa ra định nghĩa vòng lặp ở những bệnh nhân OSA [46]. Sự ổn định kiểm soát thông khí được dùng khái

niệm kỹ thuật vòng lặp để miêu tả [81]. Về căn bản, vòng lặp là một thuật ngữ được sử dụng để mô tả một hệ thống kiểm soát được bởi các vòng phản hồi. Trong trường hợp kiểm soát thông khí, vòng lặp bao gồm sự ổn định của hệ thống hô hấp và cách hệ thống này đáp ứng với tình trạng không ổn định hô hấp (ví dụ: vi thức giấc). Nói cách khác, vòng lặp có lợi cho hệ thống kiểm soát hô hấp trong những trường hợp nhịp thở theo chu kỳ. Có hai thành phần chính của vòng lặp: vòng kiểm soát và vòng giải. Vòng kiểm soát đáp ứng với các thụ thể hô hấp (như thụ thể oxy và thụ thể thán khí). Vòng giải đáp ứng chủ yếu với thụ thể thán khí, tăng thông khí khi có tăng thán khí. Thành phần thứ ba, dường như ít quan trọng hơn, gọi là vòng hỗn hợp, là một chức năng của tuần hoàn chậm, cũng như là sự kết hợp hemoglobin với oxy và thán khí. Thành phần thứ ba tương đối ổn định, và quan trọng trong những trường hợp có suy tim sung huyết [130]. Những bệnh nhân có OSA có sự tăng vòng lặp cao chứng tỏ sự không hằng định thông khí đóng vai trò quan trọng trong những biến cố hô hấp khi ngủ của bệnh nhân. Ngưỡng vi thức hô hấp: được định nghĩa là áp lực trung bình thấp nhất của nắp thanh quản ngay trước vi thức giấc thần kinh vỏ não, kết thúc một biến cố tắc nghẽn.



Hình 1.4 Sơ đồ mô tả vòng lặp trong OSA

“*Nguồn: Danny J. Eckert, 2008*” [46]

1.1.3 Hậu quả của OSA

Những hậu quả của OSA thường được mô tả nhất trong y văn là tai nạn giao thông và giảm chất lượng cuộc sống. Người bệnh OSA có tỷ lệ bị tai nạn giao thông gấp bảy lần so với người bình thường và nguyên nhân do tình trạng buồn ngủ ngày quá mức [133]. Điều này được cải thiện rõ rệt sau điều trị bằng Continuous Positive Airway Pressure (CPAP- *áp lực dương đường thở liên tục*) [133].

Hậu quả lên hệ tim mạch bao gồm các bệnh đồng mắc tim mạch như tăng huyết áp, rối loạn nhịp, suy tim, bệnh mạch vành hay đột quỵ và gần đây là trầm cảm được chứng minh là liên quan đến **OSA nặng** không điều trị.

Tăng huyết áp được các nghiên cứu trên động vật và các nghiên cứu trên con người cho thấy là một trong những hậu quả của OSA. **OSA nặng** được chứng minh làm tăng tỷ lệ mắc tăng huyết áp mới, đặc biệt trên bệnh nhân dưới 50 tuổi. Bệnh nhân OSA không có huyết áp trung ban đêm (được định nghĩa là giảm 10mmHg huyết áp tâm thu và 5 mmHg huyết áp tâm trương) và hồi phục với điều trị CPAP. Việc điều trị CPAP giúp cải thiện chỉ số huyết áp nhưng khiêm tốn hơn so với dùng thuốc nhưng bên cạnh đó còn cải thiện các triệu chứng khác của tăng huyết áp. Tuy nhiên việc điều trị CPAP không khác biệt có ý nghĩa các biến cố tim mạch khác như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, thiếu máu não thoáng qua hay nhập viện do bệnh mạch vành không ổn định [15].

OSA nặng không điều trị được chứng minh có liên quan đến các biến cố tim mạch và tử vong do tim mạch so với nhóm OSA có điều trị và nhóm không bệnh. Mặt khác, OSA cũng có liên quan đến nhồi máu cơ tim, suy tim

và đột quy não. Phân tích dưới nhóm cho thấy, OSA ảnh hưởng đến các bệnh lý tim mạch ở người trẻ nhiều hơn người lớn tuổi. Cho đến thời điểm hiện tại, nghiên cứu chưa chứng minh được việc điều trị CPAP có thể ngăn ngừa được nhồi máu cơ tim, suy tim hay đột quy ở bệnh nhân OSA. CPAP có giúp cải thiện chức năng tổng máu nhưng cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ. Do đó mở ra cơ hội nên nghiên cứu tìm kiếm dấu ấn sinh học để đánh giá đáp ứng điều trị CPAP [75].

OSA nặng cũng liên quan đến đái tháo đường. 87% bệnh nhân đái tháo đường type hai có OSA nguyên nhân có thể do béo phì là yếu tố nguy cơ chính của cả hai bệnh. Một trong các biến chứng của đái tháo đường type hai là biến chứng thần kinh, điều này ảnh hưởng đến phản xạ của vùng hầu họng và dễ gây OSA. Tuy nhiên chưa có bằng chứng việc điều trị CPAP có thể cải thiện đường huyết [75].

Ngoài ra còn các ảnh hưởng khác lên hệ thần kinh: giảm trí nhớ, giảm khả năng học tập, kém tập trung, thay đổi tính khí, tai nạn giao thông và làm giảm chất lượng cuộc sống do buồn ngủ ngày, đặc biệt **OSA nặng** có thể là một trong những nguyên nhân của trầm cảm [62].

1.1.4 Tầm soát, chẩn đoán và dự phòng OSA

1.1.4.1 Yếu tố nguy cơ [8],[85],[113]

Tuổi: OSA có thể gặp ở bất kỳ tuổi nào trung bình vào khoảng 40 đến 50 tuổi nhưng đạt bình nguyên khoảng 65 tuổi. Tuy nhiên cần lưu ý rằng những người ở tuổi cao niên có AHI cao tuy nhiên không có triệu chứng lâm sàng nên cũng có ý kiến nên thay đổi điểm cắt AHI ở những bệnh nhân này.

Giới tính: Nam giới là yếu tố nguy cơ của OSA. Nam giới mắc OSA cao gấp hai đến ba lần so với nữ giới chưa mãn kinh. Nguyên nhân vẫn chưa được giải thích rõ ràng, có thể là do học môn sinh dục ảnh hưởng đến sự tập trung mỡ trong cơ thể và cũng có thể do sự điều hòa hô hấp của trung khu

thần kinh cũng như là trương lực cơ đường hô hấp trên khi ngủ. Tỷ lệ mắc OSA ở nữ giới tăng sau mãn kinh có lẽ lúc này sự phân bố mỡ tương tự nam giới là tập trung ở bụng và cơ hô hấp trên.

Béo phì: là một yếu tố nguy cơ quan trọng của OSA. Tỷ lệ mắc OSA tăng khi BMI tăng đặc biệt là khi chu vi vòng cổ tăng. Nguyên nhân rất có thể do sự đè xẹp đường hô hấp trên của béo phì. Một nghiên cứu trên 1000 người nam với định nghĩa OSA là khi AHI ≥ 15 lần/giờ đã cho thấy tỷ lệ OSA ở người có BMI bình thường là 11%, tăng lên 21% ở người có BMI từ 20-30 và 63% ở người có BMI > 30 kg/m². Tương tự ở nữ giới, tỷ lệ OSA là 3%, 9% và 22%. Vì vậy ở những quốc gia có tỷ lệ béo phì cao sẽ có tỷ lệ mắc OSA tăng.

Hẹp đường hầu họng: hẹp đường hầu họng do bất thường sọ mặt hay do phần mềm vùng này gây xẹp đường hô hấp trên có thể là nguyên nhân hoặc yếu tố thúc đẩy phát triển OSA. Lâm sàng có thể dựa vào chiều cao của tam giác cằm-cổ (cricomental space) $< 1,5$ cm hoặc đánh giá hẹp vùng hầu bằng phương pháp đo đường kính vùng hầu hay đánh giá điểm Mallampati (> 2) là những đối tượng nguy cơ của OSA. Đánh giá này có ý nghĩa với bệnh nhi nhiều hơn người lớn.

1.1.4.2 Phương tiện tầm soát OSA [9],[77],[124]

Vì triệu chứng lâm sàng của OSA không đặc hiệu, đôi khi đó là chẩn đoán loại trừ, do đó hiện nay các bộ câu hỏi tự đánh giá như bộ câu hỏi Berlin hay bộ câu hỏi STOP-BANG được dùng là phương tiện để tầm soát bệnh. Tuy nhiên độ đặc hiệu của chúng chưa cao vì vậy cho đến hiện nay vẫn chưa có xét nghiệm ban ngày nào có thể chẩn đoán bệnh. Bảng câu hỏi Berlin bao gồm mười một câu hỏi được chia thành ba loại để phân loại bệnh nhân có nguy cơ mắc OSA cao hay thấp. Tuy nhiên độ nhạy và độ đặc hiệu không cao, độ nhạy là 0,76 (95% CI: 0,72 đến 0,80), trong khi độ đặc hiệu là 0,45

(95% KTC: 0,34 đến 0,56) [138]. Bộ câu hỏi STOP-BANG tuy có độ nhạy cao ở nhóm bệnh nhân đến khám ở phòng khám giấc ngủ hay phẫu thuật tuy nhiên độ đặc hiệu lại rất thấp. Độ nhạy cao với điểm cắt là ≥ 3 điểm ở tùy nhóm bệnh nhân; 94% (92-95%) ở nhóm bệnh nhân đến phòng khám giấc ngủ và 91% (87-93%) ở nhóm bệnh nhân phẫu thuật điều trị. Độ đặc hiệu của bộ câu hỏi là 32% ở nhóm bệnh nhân phòng khám giấc ngủ và 31% ở nhóm bệnh nhân phẫu thuật [98]. Mặc khác giới hạn của các bộ câu hỏi này có lẽ là chưa được chuẩn hóa ở tất cả các quốc gia. Bên cạnh đó, sự khác biệt về văn hóa, học vấn và chủng tộc cũng ảnh hưởng đến giá trị của các câu hỏi.

Bảng 1.1 Bộ câu hỏi STOP-BANG

STOP		
Snore (<i>Ngáy</i>)	Ông/bà có ngáy to không?	Có/Không
Tired (<i>Mệt mỏi</i>)	Ông/bà có mệt mỏi ban ngày không?	Có/Không
Observed (<i>Quan sát</i>)	Người thân có quan sát thấy ông/bà có lúc ngưng thở khi ngủ không?	Có/Không
Blood Pressure (<i>Huyết áp</i>)	Bị bệnh tăng huyết áp không?	Có/Không
BANG		
Body mass index-BMI (<i>Chỉ số khối cơ thể</i>)	BMI > 35 kg/m ² không?	Có/Không
Age (<i>Tuổi</i>)	Tuổi > 50 không?	Có/Không
Neck (<i>Vòng cổ</i>)	Chu vi vòng cổ của ông > 43 cm hay của bà > 41 cm không?	Có/Không
Gender (<i>Giới</i>)	Giới tính nam	Có/Không
Tổng điểm		

Mỗi câu trả lời có tính 1 điểm. Nếu tổng điểm > 2 điểm: có nguy cơ OSA

“Nguồn Chung F, 2016” [36]

Bộ câu hỏi BERLIN

Bộ câu hỏi gồm 3 nhóm câu. Cách tính điểm như sau:

Nhóm 1: Mỗi câu trả lời chọn CÓ hoặc 2 ĐÁP ÁN CUỐI, tính 1 điểm: (+)

Nhóm 2: Mỗi câu trả lời chọn CÓ hoặc 2 ĐÁP ÁN CUỐI, tính 1 điểm: (+)

Nhóm 3: chọn CÓ hoặc BMI ≥ 30 kg/m²: (+)

Nếu ≥ 2 nhóm (+) nguy cơ cao

Nếu < 1 nhóm (+) nguy cơ thấp

Bảng 1.2 Bộ câu hỏi tầm soát OSA Berlin

“Nguồn Ulasli. S. S, 2014” [138]

NHÓM 1

1. Ông/bà có ngáy không? có Không Không biết

2. Nếu có ngáy, thì tiếng ngáy của Ông/bà như thế nào?

nhỏ như tiếng thở to cỡ nói chuyện to hơn nói chuyện

ở phòng khác cũng nghe thấy

3. Ông/bà ngáy có thường xuyên không?

hầu như mỗi ngày 3-4 lần/ tuần 1-2 lần/ tuần

1-2 lần/ tháng gần như không

4. Ông/bà ngáy có thường xuyên không?

hầu như mỗi ngày 3-4 lần/ tuần 1-2 lần/ tuần 1-2 lần/ tháng

gần như không

5. Tiếng ngáy của Ông/bà có ảnh hưởng đến người khác không?

có không

NHÓM 2

6. Ông bà có thường xuyên cảm thấy mệt mỏi sau khi đã ngủ?

hầu như mỗi ngày 3-4 lần/ tuần 1-2 lần/ tuần 1-2 lần/ tháng

gần như không

7. Ông bà có thường xuyên cảm thấy mệt mỏi, không muốn dậy khi đã ngủ dậy không?

hầu như mỗi ngày 3-4 lần/ tuần 1-2 lần/ tuần 1-2 lần/ tháng

gần như không

8. Ông/bà có buồn ngủ khi lái xe không?

Không Có. Nếu có:

hầu như mỗi ngày 3-4 lần/ tuần 1-2 lần/ tuần

1-2 lần/ tháng gần như không

NHÓM 3

9. Ông /bà có cao huyết áp không?

có Không Không biết

10. Chỉ số khối cơ thể (BMI):

Dấu hiệu lâm sàng : bao gồm Body Mass Index (BMI: *chỉ số khối cơ thể*) cao và vòng cổ lớn kèm có cơn ngưng thở ban đêm. Tuy nhiên ngay khi có cả hai yếu tố thì độ nhạy là 76-96% và độ đặc hiệu là 13-54%. Do đó chúng có tính chất loại trừ hơn là chẩn đoán. Ngoài ra, triệu chứng buồn ngủ ban ngày quá mức là triệu chứng quan trọng trong chẩn đoán OSA. Tuy nhiên mức độ buồn ngủ ban ngày không phải lúc nào cũng tương ứng với độ nặng của bệnh. Các xét nghiệm đánh giá mức độ buồn ngủ ngày bao gồm bộ câu hỏi tự đánh giá như Thang điểm buồn ngủ ngày Epworth (ESS : *Epworth Sleepiness Scale*) hay các xét nghiệm khách quan hơn nghiệm pháp đánh giá thời gian tiềm thời giấc ngủ (MSLT: *Multiple Sleep Latency Test*) hay nghiệm pháp đánh giá mức độ duy trì thức tỉnh (MWT: *The Maintain of Wakefulness Test*). Tuy nhiên, những xét nghiệm này hoặc mang tính chủ quan hoặc tốn nhiều thời gian, công sức và yêu cầu khắt khe về cơ sở vật chất nên không phải cơ sở y tế nào cũng có thể trang bị được. Bên cạnh đó còn có các triệu chứng không đặc hiệu khác như giảm trí nhớ, kém tập trung hay mệt mỏi đôi khi là trầm cảm hay thay đổi tính khí.

Bảng 1.3 Thang điểm buồn ngủ ngày Epworth

“*Nguồn Johns, M. W., 1991*” [73]

Tình huống	Điểm			
	0	1	2	3
Ngồi đọc sách				
Ngồi xem truyền hình				
Ngồi yên ở nơi công cộng (xem phim, xem kịch, ngồi họp)				
Ngồi trong xe khách, xe buýt, xe đò, xe tốc hành				

Nằm nghỉ trưa khi hoàn cảnh cho phép				
Ngồi nói chuyện với người khác				
Ngồi yên sau bữa trưa (không dùng rượu)				
Dừng đèn đỏ, kẹt xe khi đang lái xe hơi				
Tổng điểm			

Cách tính điểm: 0: không khả năng buồn ngủ ; 1: khả năng buồn ngủ ít

2: khả năng buồn ngủ trung bình; 3 : khả năng buồn ngủ cao

Ý nghĩa của thang điểm Epworth (ESS – Epworth Sleepiness Scale):

0-5 điểm: Bình thường

6-10 điểm: Bình thường cao

11-12 điểm: Buồn ngủ ngày quá mức nhẹ

13-15 điểm: Buồn ngủ ngày quá mức trung bình

16-24 điểm: Buồn ngủ ngày quá mức nặng

1.1.4.3 Chẩn đoán xác định [67],[85]

Thăm dò giấc ngủ (Sleep Study) là phương pháp chẩn đoán xác định OSA. Đo oxy qua nhịp mạch khi ngủ là phương pháp đơn giản, chỉ bao gồm kênh đo oxy nhưng có giới hạn trong các thông tin cung cấp, có thể gây âm tính giả trong những trường hợp OSA nhẹ và không phân biệt được ngưng thở trung ương hay nhịp thở Cheyne Stokes. Tỷ lệ âm tính giả trung bình khoảng 17% và dương tính giả khoảng 2-31%. Tuy nhiên, vài năm gần đây cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật và các kỹ thuật viên đã lành nghề hơn, đa ký hô hấp có sự cải thiện về điện cực nên tỷ lệ âm và dương tính giả có cải thiện đáng kể (5,8%) [11]. Đa ký giấc ngủ được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán OSA nhưng đòi hỏi nhiều công sức, nhân lực vì vậy không phải cơ sở y tế nào cũng có thể trang bị được. Vì vậy, hiện nay Viện hàn lâm y học giấc ngủ Hoa Kỳ (AASM : American Academy of Sleep Medicine) đã cho phép sử dụng đa ký hô hấp 4 kênh để chẩn đoán OSA [67]. Chỉ định đa ký hô hấp được chấp nhận ở các trường hợp [79]:

- Được thực hiện ở các trung tâm giấc ngủ với các kỹ thuật viên được đào tạo
- Bệnh nhân nghi ngờ có OSA và không có các bệnh đi kèm như suy tim nặng bệnh thần kinh cơ hay các bệnh rối loạn giấc ngủ như hội chứng chân không yên, mất ngủ, rối loạn nhịp sinh học ngày đêm, hay chứng ngủ rũ.

Đa ký hô hấp : giúp đánh giá các biến cố hô hấp khi ngủ.

Đa ký hô hấp gồm 4 kênh:

-Kênh 1: Ghi chuyển động của thành ngực và bụng bằng đai thắt lưng có gắn cảm biến để phát hiện sự gắng sức hô hấp.

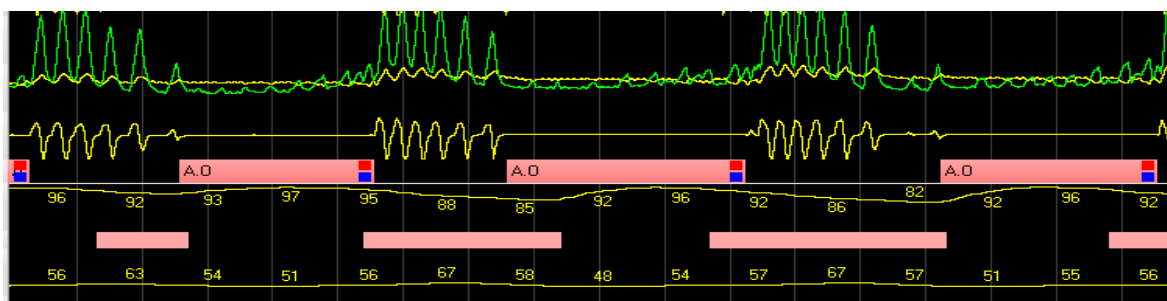
-Kênh 2: Dòng khí qua mũi và / hoặc miệng thông qua cảm ứng nhiệt, đầu dò áp lực mũi để đánh giá lưu lượng khí thở qua đó phát hiện ngưng thở và giảm thở.

-Kênh 3: Độ bão hòa oxy (SpO_2) qua da thông qua xung đo oxy có dạng sóng với thời gian trung bình không quá 3 giây.

- Kênh 4: Xác định giấc bằng ghi âm hoặc xung động (tần số và / hoặc âm lượng).

-Có hay không có điện cực xác định tư thế ngủ.

Hình ảnh cơn ngưng thở khi ngủ



Hình 1.5 Ngưng thở tắc nghẽn (minh họa kết quả đa ký hô hấp của bệnh nhân Nguyễn văn Đ.)

Kết quả đa ký hô hấp cho ta nhiều thông số bao gồm:

- *Chỉ số ngưng thở (apnea index- AI) : Số lần ngưng thở tắc nghẽn, hỗn hợp và trung tâm trong mỗi giờ ngủ.*
- *Chỉ số ngưng thở tắc nghẽn (obstructive apnea index- OAI): Số lần ngưng thở tắc nghẽn mỗi giờ ngủ.*
- *Chỉ số giảm thở (hypopnea index- HI) : Số lần giảm thở mỗi giờ ngủ.*
- *Chỉ số ngưng - giảm thở (apnea-hypopnea index- AHI) : Tổng chỉ số ngưng thở và chỉ số giảm thở mỗi giờ ngủ.*
- *Chỉ số giảm độ bão hòa oxy trong máu : Số lần SpO₂ giảm $\geq 3\%$*
- *Độ bão hòa oxy khi thức, trung bình và thấp nhất khi ngủ*
- *Thời gian giảm độ bão hòa oxy $< 90\%$, 85% , 80%*

Do triệu chứng của OSA không điển hình, không có triệu chứng đặc trưng và triệu chứng lâm sàng không tương ứng với AHI vì vậy việc **chẩn đoán xác định OSA** đã đưa ra hai tiêu chuẩn: Dựa trên kết quả đa ký giấc ngủ, OSA được chẩn đoán dựa trên kết quả chỉ số ngưng/giảm thở (AHI: Apnea-Hypopnea Index) có hoặc không kèm triệu chứng ban ngày. Theo : *Phân loại rối loạn giấc ngủ thế giới (ICSD-3: International Classification of Sleep Disorder – Third edition)*, OSA được chẩn đoán khi $AHI \geq 5$ lần/giờ kèm triệu chứng ban ngày hoặc khi $AHI \geq 15$ lần/giờ ngay cả khi không có triệu chứng ban ngày [121]. Những trường hợp có $5 \leq AHI \leq 15$ lần/giờ mà không kèm triệu chứng lâm sàng thì việc chẩn đoán được xem là quá mức [79].

1.1.4.4 Độ nặng OSA:

Mặc dù kết quả đa ký cho nhiều thông tin bao gồm tình trạng giảm oxy máu khi ngủ hay số lần ngưng thở/hay giảm thở trung bình mỗi giờ, nhưng độ nặng OSA thường được quy định dựa trên chỉ số AHI, chỉ số AHI càng cao thì OSA càng nặng. Phân loại này dựa theo sự đồng thuận của các chuyên gia từ năm 1999 và do đó AHI chưa hoàn có thể phản ánh chính xác mức độ

nặng của OSA. Phân loại thường được sử dụng và cũng được AASM chấp nhận là OSA được phân làm ba độ nặng theo AHI: Nhẹ khi AHI :5-14 lần/giờ; Trung bình khi AHI: 15-29 lần/giờ, Nặng khi AHI ≥ 30 lần/giờ. Định nghĩa này là của Trung tâm dịch vụ chăm sóc và chi trả y tế (*Center of Medicare and Medicaid Service Hoa Kỳ*) [79]. Tuy nhiên, tình trạng giảm oxy máu nhiều ban đêm cũng có thể ảnh hưởng đến độ nặng của OSA, vì nó có liên quan đến hậu quả tim mạch mà cụ thể là tình trạng tăng áp phổi. Về mặt lâm sàng, việc điều trị OSA không chỉ điều trị để cải thiện AHI mà còn phải giúp độ bão oxy máu trở về mức bình thường, ngừa các bệnh đồng mắc, cải thiện triệu chứng lâm sàng và chất lượng cuộc sống. Vì vậy, độ nặng của OSA nên bao gồm làm hai phần: nặng về triệu chứng lâm sàng và nặng về biến cố hô hấp. Độ nặng về triệu chứng buồn ngủ ban ngày [96] bao gồm nhẹ: Buồn ngủ trong những trường hợp không cần tập trung hay cần ít tập trung như: xem ti-vi, đọc sách hay ngồi xe đi xa, rất ít ảnh hưởng đến chức năng học tập, lao động và xã hội. Trung bình: Buồn ngủ trong cả những trường hợp cần tập trung mức độ trung bình như ngồi nghe buổi biểu diễn ca nhạc, tham dự hội thảo hay buổi giới thiệu/trình bày. Triệu chứng này đã ảnh hưởng ít nhiều đến năng lực học tập, làm việc và xã hội. Nặng: Buồn ngủ ngay cả trong những trường hợp cần sự tập trung cao như: nói chuyện, ăn uống, đi bộ hay lái xe. Triệu chứng làm ảnh hưởng nặng nề đến công việc và hoạt động xã hội. Dựa trên đặc điểm này, về mặt lâm sàng thang điểm Epworth (ESS) thường được ứng dụng để đánh giá độ nặng buồn ngủ ngày bao gồm : buồn ngủ ngày quá mức khi ESS cao hơn 10 điểm và ngược lại ESS từ 10 điểm trở xuống tương ứng với không buồn ngủ ngày quá mức.

Độ nặng của OSA còn thay đổi theo bệnh đồng mắc đặc biệt là bệnh đồng mắc tim mạch như nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp.

1.1.4.5 Dự phòng:

Như đã nói ở trên, béo phì là yếu tố nguy cơ quan trọng và có thể điều chỉnh được ở bệnh nhân OSA. Do đó, ngăn ngừa thừa cân, béo phì bằng chế độ ăn hay phẫu thuật (dạ dày) giảm được (*độ nặng của*) OSA. Tuy nhiên số liệu của các nghiên cứu này chưa đủ mạnh để có thể nói việc này có thể nói tiến trình giảm cân có thể cải thiện được tỷ lệ mắc OSA. Ngoài ra, không hút thuốc lá, sử dụng thức uống có cồn trước giờ đi ngủ, không ăn quá no trước khi lên giường hai giờ... cũng là những yếu tố có thể dự phòng OSA có thể thực hiện được [85].

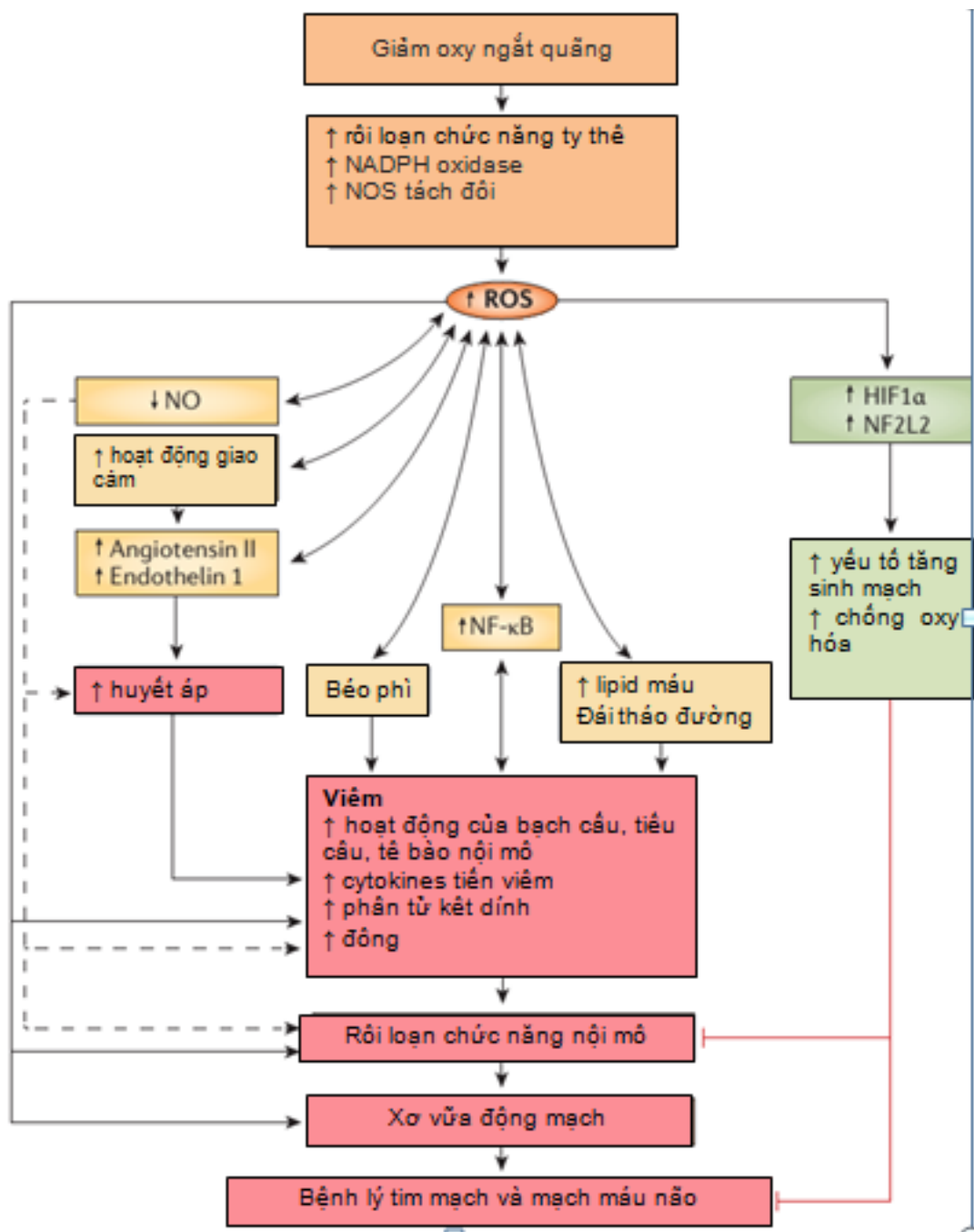
1.1.5 Hậu quả của giảm oxy ngắt quãng khi ngủ trong OSA

OSA đặc trưng bởi những cơn ngưng thở ngắn lặp đi lặp lại nhiều lần trong khi ngủ gây vi thức giấc (micro-arousal) và giảm oxy máu ngắt quãng. Tình trạng giảm oxy máu ngắt quãng trong khi ngủ hiện nay là một giả thiết mà ngày càng được nhiều nghiên cứu tin rằng là yếu tố chính góp phần vào sinh bệnh học các bệnh đi kèm bao gồm bệnh lý tim mạch hay chuyển hóa. OSA liên quan đến giảm oxy từng đợt được đặc trưng bởi tình trạng giảm oxy rồi tái tăng oxy. Giảm oxy từng đợt có thể giải thích những tổn thương thiếu máu và tái tưới máu ở cơ quan đích. Stress oxy hóa, tăng hoạt động giao cảm và viêm là cơ chế căn bản góp phần gây ra các bệnh lý tim mạch, mạch máu não và các bệnh đồng mắc khác. Stress oxy hóa trong OSA kết quả là tăng tỷ lệ pro-oxydant/antioxydant là tiền đề cho sự giảm oxy khả dụng diễn ra trong các biến cố ngưng thở và sản sinh ra các gốc oxy hóa phản ứng (ROS: *Reactive Oxygen Species*) trong giai đoạn tái oxy hóa sau thở lại. Stress oxy hóa khởi đầu cho vòng sai lầm khi kích hoạt hệ giao cảm và viêm, là những đối tượng tiềm năng gây stress oxy hóa. Sự phối hợp stress oxy hóa, tăng hoạt động giao cảm và viêm gây rối loạn chức năng nội mô, tăng huyết áp và xơ vữa động mạch. Hơn thế nữa stress oxy hóa góp phần vào sự đồng

mắc của OSA với các bệnh như tăng cholesterol, tiểu đường kháng insuline và béo phì. Tăng gốc oxy hóa phản ứng kết hợp với tình trạng giảm oxy khi ngủ làm rối loạn chức năng ty thể, hoạt hóa *Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase* (NADPH oxidase và xanthine oxydase), và *nitric oxide synthase* (NOS) tách đôi nên chuyển hóa thành gốc oxy hóa phản ứng nhiều hơn Nitơ monoxit (NO: *nitric oxide*), cuối cùng gây tổn thương phân tử sinh học như ADN (*Deoxyribonucleic acid*), protein, lipid và các thành phần khác của tế bào. Ty thể mất chức năng được tìm thấy trong cơ cầu cái mềm ở bệnh nhân OSA. Tăng gốc oxy hóa phản ứng trong ty thể ở chuột do thiếu oxy ngắt quãng gây đái tháo đường type 2, chết thần kinh giải thích tình trạng suy giảm nhận thức ở bệnh nhân OSA. NADPH oxidase tăng trong bạch cầu đơn nhân và bạch cầu đa nhân của bệnh nhân OSA do tình trạng giảm oxy ngắt quãng. Ở chuột, tình trạng giảm oxy máu ngắt quãng dường như có liên quan đến nhồi máu cơ tim, gây tăng huyết áp và rối loạn nhận thức.

Những tế bào bạch cầu đa nhân và đơn nhân ở bệnh nhân OSA biểu hiện tình trạng tiền viêm chúng tạo điều kiện thuận lợi cho tổn thương nội mạch, rối loạn chức năng nội mạch, tăng đông và tăng kết tập tiểu cầu. Ở những bệnh nhân OSA trung bình-nặng (bệnh nhân nhẹ không bị) có sự tăng *nuclear factor-kB* (NF-kB) gây tăng kết dính tế bào và mất cân bằng pro-apoptotic/anti-apoptotic protein. Điều trị CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure: máy áp lực dương liên tục đường thở*) chứng minh có sự cải thiện tình trạng này. Ở những bệnh nhân OSA nặng tế bào Lympho CD8⁺T còn sản xuất ra nhiều tumour necrosis factor- α (TNF α), interleukin-8 (IL-8) và giảm cytokine kháng viêm interleukin-10 (IL-10) do đó ảnh hưởng đến tạo mạch ở bệnh nhân OSA. Tình trạng tăng kết tập tiểu cầu ở bệnh nhân OSA cải thiện sau điều trị CPAP. Tế bào nội mạc đóng vai trò

quan trọng trong cân bằng nội mô mạch máu bằng cách điều hòa co mạch, giãn mạch, dòng máu nội mạch và viêm. Trong tế bào tĩnh mạch bệnh nhân OSA không điều trị có nhiều tế bào viêm và bị stress oxy hóa. NOS nội mạch giảm và tăng nitrotyrosine biểu hiện viêm mạch máu và bị stress oxy hóa. Mặc khác NO lưu thông trong máu cũng giảm ở bệnh nhân OSA và hồi phục sau điều trị CPAP.



Hình 1.6 Stress oxy hóa kích hoạt hệ giao cảm, viêm tế bào và viêm hệ thống và các bệnh đồng mắc của OSA

“Nguồn Patrick Lévy, 2015” [85]

Nitric oxide synthase (NOS), Nitric oxide (NO: Nitơ monoxit), nuclear factor- κ B (NF- κ B), hypoxia inducible factor-1 α (HIF1 α) and nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (NF2L2), Reactive oxygen species (ROS)

1.1.6 Quản lý điều trị OSA

Mục tiêu điều trị là giảm triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống, ngăn ngừa các bệnh đồng mắc và giảm nguy cơ tử vong của các bệnh đồng mắc. Cho đến hiện nay có nhiều phương pháp điều trị OSA như CPAP, dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước, phẫu thuật chỉnh hình khẩu cái, phẫu thuật chỉnh hình dạ dày, giảm cân, điều trị tư thế, van áp lực âm, kích thích dây thần kinh hạ thiệt ... Trong phần trình bày dưới đây, tác giả sẽ trình bày các phương pháp được ứng dụng hiện nay trong quản lý và điều trị theo độ nặng OSA đồng thuận của AASM và Group Sommeil de Société de Pneumologie de la langue Français (*Nhóm giấc ngủ Hiệp hội bệnh Phổi của các nước nói tiếng Pháp*).

- **OSA nặng:**

Trong những trường hợp OSA nặng điều trị CPAP là lựa chọn đầu tay đã được AASM và Group Sommeil de Société de Pneumologie de la langue Français (*Nhóm giấc ngủ Hiệp hội bệnh Phổi của các nước nói tiếng Pháp*) đồng thuận [105],[153]. Trong những trường hợp bệnh nhân không triệu chứng hay không có bệnh đồng mắc, điều trị CPAP nên được xem xét vì nó không phải là biện pháp ngăn ngừa đồng mắc các bệnh tim mạch nguyên phát. Tuy nhiên CPAP nên được điều trị ở bệnh nhân tài xế ngay cả khi không có triệu chứng. Phẫu thuật hàm mặt nên được lựa chọn ở những bệnh

nhân trẻ, không-béo phì và có bất thường sọ mặt. Giảm cân luôn được khuyến ở những bệnh nhân quá cân và béo phì.

- **CPAP:** giúp cải thiện buồn ngủ ngày quá mức rõ rệt và các triệu chứng ban ngày khác và chất lượng cuộc sống sau vài ngày và tùy theo sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Ngoài ra CPAP cũng đã chứng minh giúp giảm cân trong nhiều nghiên cứu [110]. Về hiệu quả lên hệ tim mạch, CPAP giúp giảm huyết áp khiêm tốn, trung bình khoảng 2 mmHg và đặc biệt hiệu quả trên nhóm bệnh nhân tăng huyết áp kháng trị [48]. Có vài nghiên cứu cho rằng CPAP giúp giảm tỷ lệ mắc mới tăng huyết áp, rối loạn nhịp, nhồi máu cơ tim và đột quỵ tuy nhiên chỉ ở những bệnh nhân tuân thủ điều trị tốt (tối thiểu 4 giờ/đêm) [94]. Tuy nhiên, không phải tất cả các nghiên cứu đều đồng thuận, do đó cần làm thêm các nghiên cứu so sánh khác. Tuy nhiên giới hạn của điều trị CPAP là tỷ lệ tuân thủ không cao (65-80%) và tỷ lệ từ chối cũng nhiều 15% [85].



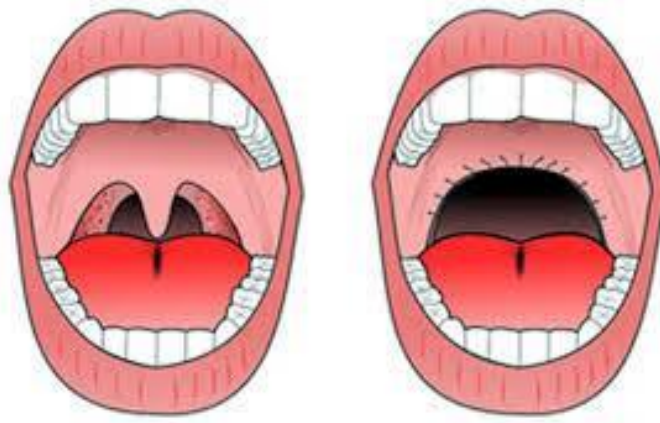
Hình 1.7 Điều trị CPAP

“Nguồn Federic Roche, 2014” [116]

- **Phẫu thuật đường hô hấp trên:** uvulopalatopharyngoplasty (UPPP: phẫu thuật tạo hình vùng hầu – hầu họng) [26] tác động lên toàn bộ phần mềm của hầu thanh quản. Mục đích của việc phẫu thuật là làm rộng và giảm

xẹp vùng hầu thanh quản. Tuy nhiên hiệu quả của nó còn giới hạn ở bệnh nhân OSA nặng và tái phát sau đó là có khả năng xảy ra. Mặc dù chỉ định phẫu thuật ở những bệnh nhân có vùng hầu thanh quản ngã sau và hẹp tuy nhiên chẩn đoán này cũng khó mà xác định. Phẫu thuật cũng khiến việc điều trị CPAP sau đó gặp khó khăn do bệnh nhân khó dung nạp được áp lực cao và dễ rò khí vùng miệng. Còn phẫu thuật chỉnh hàm [111] chỉ giới hạn cho những bệnh nhân có vùng hàm mặt nhỏ.

- Phẫu thuật dạ dày [25] không chỉ giúp cải thiện AHI trong OSA mà còn giúp cải thiện rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân béo phì. Tuy nhiên, phẫu thuật dạ dày không giúp làm giảm AHI nhiều hơn chương trình giảm cân đơn thuần mặc dù mức độ giảm cân thì rõ rệt hơn. Mặc khác phẫu thuật dạ dày có nhiều tai biến nghiêm trọng như huyết khối tĩnh mạch, phải mổ lại, rò hay ngay cả tử vong.



Hình 1.8 Phẫu thuật tạo hình vòm khẩu cái

“*Nguồn Cammaroto.G, 2017*” [26]

- **OSA nhẹ-trung bình**

Ở bệnh nhân nhẹ và trung bình, triệu chứng là yếu tố quyết định điều trị. Trong khi hiệu quả ngăn ngừa biến cố tim mạch cũng chưa khẳng định, việc điều trị bệnh nhân nhẹ không triệu chứng có lẽ chưa thực sự thuyết phục.

Ở những bệnh nhân này, dụng cụ miệng (OA: *oral appliances*) [93] là lựa chọn điều trị. Tuy nhiên ở những bệnh nhân có nguy cơ tim mạch cao thì nên cân nhắc điều trị CPAP.

- **Dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước** (MAD: *Mandibular advancement device*) giúp mở rộng đường thở trên giúp vùng hầu họng không bị xẹp khi ngủ ở bệnh nhân OSA [140]. MAD đã chứng minh có cải thiện triệu chứng buồn ngủ ban ngày và AHI. Tuy nhiên so với CPAP thì hiệu quả chưa bằng thông qua nghiên cứu đối đầu của hai phương pháp điều trị bao gồm AHI và độ bão hòa oxy máu, tuy nhiên tuân thủ điều trị tốt hơn CPAP (>70%) [80]. Các nghiên cứu quan sát cho thấy MAD cũng làm giảm huyết áp nhưng chưa thuyết phục [127].



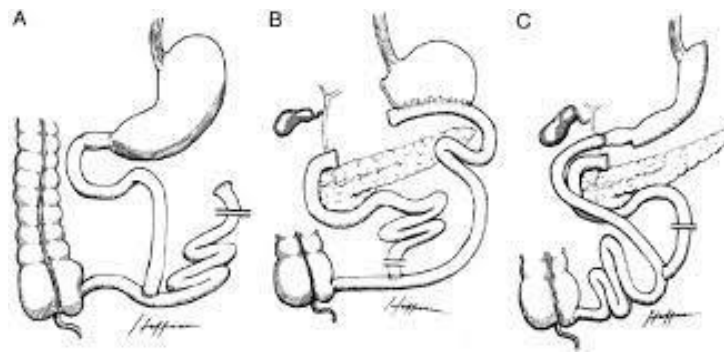
Hình 1.9 Dụng cụ đẩy hàm dưới ra trước

“*Nguồn Basyuni.S, 2018*” [17]

- **CPAP:** Mặc dù AASM cho phép điều trị CPAP trên bệnh nhân có AHI ≥ 15 lần/giờ và nếu $5 \leq \text{AHI} \leq 15$ lần/giờ được chỉ định CPAP khi có kèm triệu chứng ban ngày [67]. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân OSA nhẹ và trung bình đa số có rất ít triệu chứng ban ngày, do đó việc điều trị CPAP với mục tiêu chính là lên lợi ích tim mạch. Tại Pháp, chỉ định thở CPAP trên bệnh nhân OSA nhẹ và trung bình khi có các bệnh lý tim mạch đi kèm như tăng huyết áp kháng trị. Tuy nhiên ở bệnh nhân OSA nhẹ-trung bình ít triệu chứng này thì lợi ích tim mạch lại không đạt được, ngay cả ở những bệnh nhân tuân thủ điều trị [153]. Nghiên cứu MOSAIC [137] cho thấy thời gian thở CPAP trung bình là 3,2 giờ/đêm. Trong khi đó, do những bệnh nhân OSA nhẹ-trung

bình có quá ít triệu chứng nên hiệu quả cải thiện triệu chứng không đạt được và mặc khác lợi ích tim mạch thì chưa được chứng minh nên chỉ định CPAP ít nhiều cần xem xét lại.

- **Giảm cân và phẫu thuật dạ dày:** So với bệnh nhân OSA nặng, những bệnh nhân OSA nhẹ-trung bình giảm cân sẽ giúp cải thiện AHI hiệu quả hơn [10],[25],[120]. Hơn nữa việc giảm cân nên được khuyến khích hơn là phẫu thuật dạ dày do những tai biến của nó.



Hình 1.10 Phẫu thuật chỉnh hình dạ dày

“Nguồn Marshal J.Bouldin, 2006” [23]

- **Điều trị tư thế:** OSA tư thế được định nghĩa khi AHI ở tư thế nằm ngửa cao gấp hai lần các tư thế nằm sấp, nằm nghiêng. Tỷ lệ OSA tư thế là 50% OSA nhẹ, 20% OSA trung bình và 7% OSA nặng [20]. Ở những bệnh nhân này, khi nằm ngửa bệnh nhân có lưỡi tụt ra sau nhiều làm hẹp đường hầu họng. Việc thay đổi hình dạng đường hầu họng do tụt lưỡi làm tăng nguy cơ xẹp vùng này. Khi nằm ngửa, hình dạng của đường hầu họng có khuynh hướng thành hình bầu dục thay vì hình tròn ở tư thế nghiêng. Do đó, ngủ nghiêng được khuyến ở những bệnh nhân dạng này. So với điều trị CPAP thì AHI cải thiện không tốt bằng nhưng ở những bệnh nhân OSA nhẹ-trung bình do có ít triệu chứng ban ngày nên so sánh về sự cải thiện triệu chứng thì không có sự khác biệt giữa hai phương pháp điều trị [38]. Và tuân thủ cũng như dung nạp điều trị phương pháp này được đánh giá là kém [38].



Hình 1.11 Điều trị tư thế

“*Nguồn de Vries, 2015*” [38]

Như vậy, với nhiều bằng chứng tác động của OSA lên tình trạng viêm tại chỗ của đường hô hấp trên và viêm toàn thân, cũng như giả thiết về cơ chế và tác động của tình trạng viêm lên các biến chứng tim mạch của OSA, nhu cầu cần có xét nghiệm đánh giá viêm và tiên lượng độ nặng của OSA là hoàn toàn chính đáng và cần thiết trong điều kiện còn hạn chế phương tiện đo đa ký như hiện nay tại Việt Nam. Nhiều bằng chứng cho thấy FENO là chất chỉ điểm viêm phù hợp với nhu cầu này.

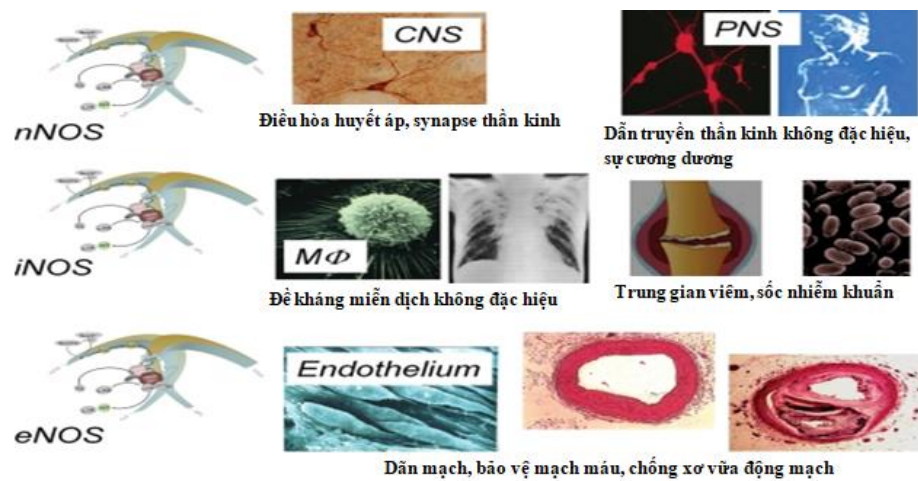
1.2 Nitơ monoxit

1.2.1 Sinh tổng hợp và vai trò của Nitơ monoxit (NO: *Nitric oxide*) trong cơ thể

Năm 1980 Furchgott and Zawadzki đã phát hiện ra rằng tế bào nội mạc bị kích thích giãn do yếu tố giãn mạch tiết ra từ acetylcholine. Thời kỳ đầu chất này được gọi tên là yếu tố giãn mạch phụ thuộc nội mạc mà nhiều năm sau đó người ta mới phát hiện ra bản chất tự nhiên của nó là Nitơ monoxit (NO). Thực sự, NO là chất khí sinh học được phát hiện khá lâu đời, trước cả oxy, có thể hít và tìm thấy trong hơi thở ra. Và khoảng hơn hai thập kỷ nay, rất nhiều nghiên cứu và ứng dụng về cơ chế sinh tổng hợp, vai trò sinh lý-bệnh học cũng như ứng dụng chẩn đoán và điều trị của NO đã được thực hiện.

Nitric Oxide synthases (NOS)

NO nội sinh: được sinh tổng hợp dưới xúc tác của NOS. NOS là men (protein) có tính năng oxy hoá tiền chất L-arginine thành NO và L-citrulline. Phản ứng này còn yêu cầu sự có mặt của nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP), flavinadenine dinucleotide, flavin mononucleotide, và tetrahydrobiopterin. *Nitric Oxide synthases* (NOS) gồm 3 đơn dạng đó là nNOS (*neuronal* NOS): NOS thần kinh, eNOS (*endothelium* NOS): NOS nội mô, iNOS (*inducible* NOS): NOS cảm ứng, tùy theo chức năng, vị trí tế bào và đặc tính sinh hóa của chúng. nNOS, eNOS cơ bản là phụ thuộc vào men calcium calmodulin được sản xuất khi tăng calci nội bào với nồng độ rất thấp tính bằng nanomol. Trong khi đó iNOS là dạng NOS cảm ứng, chỉ được tổng hợp ra từ gene tương ứng do những hóa chất trung gian của tế bào miễn dịch, khi có tình trạng viêm cấp tính hay mạn tính.



Hình 1.12 Ba loại enzyme NO synthases

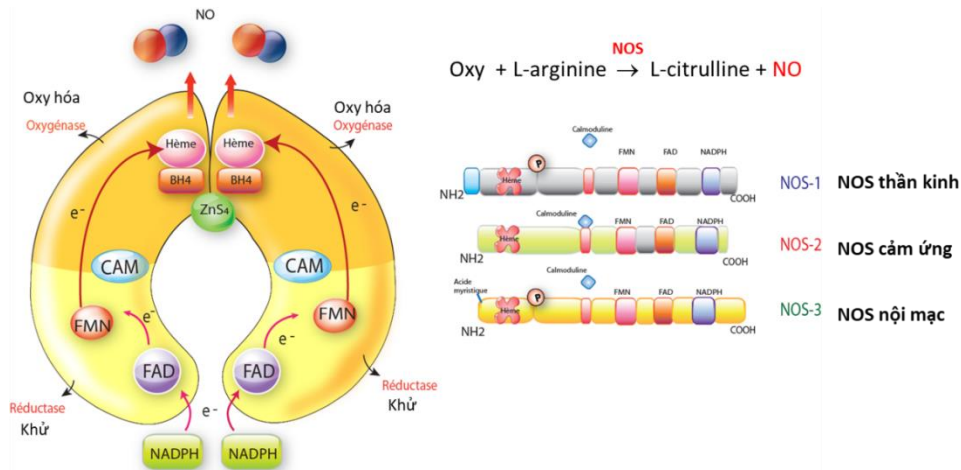
“Nguồn: Ulrich Förstermann, 2012” [52]

Cả 3 dạng NOS đều hiện diện trong mô phổi, nhưng đặc biệt iNOS có mặt thường trực trong tế bào biểu mô đường hô hấp và có vai trò sản xuất NO nhiều nhất so với 2 dạng NOS còn lại, đơn vị tính là micromol.

Men nNOS hiện diện ở tương bào của các tế bào thần kinh và cơ vân còn men eNOS bám vào màng các tế bào nội mô mạch máu, tiểu cầu, tế bào cơ tim, nội tâm mạc và tế bào bạch cầu đa nhân trung tính. Cả 2 loại men cơ hữu này tiết ra một lượng NO hạn chế khi được kích hoạt bởi calcium và calmodulin trong nội bào. Một khi được kích hoạt, các men này phóng thích NO chỉ trong một thời gian ngắn khoảng vài giây rồi chấm dứt. NO được sản sinh qua thông men này chỉ có tác dụng sinh lý như dẫn truyền thần kinh, giãn mạch, chống kết tập tiểu cầu hay thư giãn cơ trơn đường thở. Trái lại, men iNOS là một chất tương bào nên hoạt động không cần can-xi. Men này được phát hiện ở các đại thực bào, tế bào cơ trơn mạch máu, tế bào nội mô mạch máu, tế bào cơ tim, tế bào gan và các tế bào miễn dịch. Men này chịu sự kích hoạt bởi các nội độc tố (endotoxin), interferon- γ , các cytokines như TNF- α (*Tumeur necrosis factor alpha*) và interleukin-1 hay bởi các lipopolysaccharides. Men iNOS tạo ra lượng NO nhiều gấp cả ngàn lần NO được tạo ra bởi các men eNOS và kéo dài đến hàng giờ. NO được tạo ra thông qua men này ngoài tác dụng sinh lý còn có các tác động bệnh lý như tiêu diệt tế bào u, bất hoạt các kháng nguyên, gây độc tế bào và bất hoạt các cơ chế điều hòa qua trung gian nNOS và eNOS [52].

Tại phổi, các men NOS cũng do một số tế bào tiết ra như men nNOS được sản xuất từ các tế bào thần kinh và tế bào cơ trơn đường thở, men eNOS được tìm thấy trong các tế bào nội mô của mạch máu phổi và được tiết ra từ các tế bào biểu mô phế quản và phế bào loại II còn men iNOS được sản xuất từ các đại thực bào, tế bào biểu mô, bạch cầu đa nhân trung tính, phế bào loại II, tế bào biểu mô, nguyên bào sợi, tế bào cơ trơn đường thở và tế bào cơ trơn mạch máu. Các men eNOS và nNOS gần như hiện diện liên tục và giữ các vai trò sinh lý cơ bản ở phổi trong khi đó men iNOS bình thường

không hiện diện và chỉ xuất hiện khi có các cytokine tiền viêm như trong trường hợp nhiễm trùng hay viêm mạn tính [52].



Hình 1.13 Cấu trúc phân tử của NOS

“Nguồn: Dinh – Xuan AT, 2015” [41]

Cơ chế sinh học của NO

NO kích hoạt guanylate cyclase hòa tan (sGC) và tăng guanylate monophosphate vòng (cGMP). Kích hoạt các protein-kinase phụ thuộc cGMP xảy ra muộn hơn có nhiều trong tiểu não, tế bào cơ trơn, cơ tim, tiểu cầu, bạch cầu. Đối lại, các kinase này làm trung gian của cGMP làm giảm nồng độ calci nội bào trong tế bào cơ trơn gây thư giãn và giãn cơ.

Tác động lên phổi của NO: NO có một số tác động có lợi cho phổi bao gồm giúp duy trì áp lực động mạch phổi thấp và duy trì tính thấm thành mạch bình thường.

Tác động lên dòng máu của NO: NO tác động lên chức năng của tiểu cầu, bạch cầu và những tổn thương tái tưới máu hay xơ. Nó kích hoạt sGC dẫn đến sự gia tăng nhanh chóng cGMP của tiểu cầu gây giảm kết tập tiểu cầu.

Tác động viêm của NO: khá là phức tạp. No tác động đến sự dịch mã của NF-KB và ức chế yếu tố hoại tử u (*tumour necrosis factor (TNF-α)*). NO điều chỉnh tương tác của bạch cầu-nội mô và thẩm nhiễm bạch cầu hoạt hóa

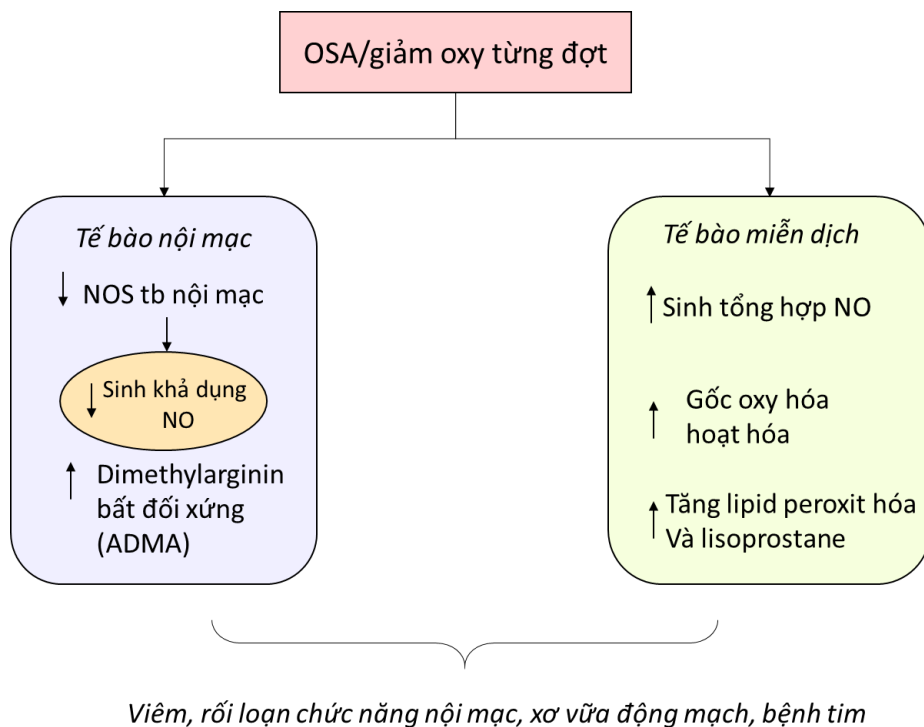
vào các vị trí viêm bởi ức chế các phân tử kết dính. NO cũng có các tác động tiền viêm như tăng biểu hiện của TNF- α và cyclooxygenase-2.

1.2.2 Rối loạn chức năng nội mô và vai trò của Nitơ monoxit (NO) trong máu

Rối loạn chức năng nội mô là tình trạng mất cân bằng giữa chất giãn mạch và chất co mạch sinh ra từ tế bào nội mô. Điều này xảy ra ở cả những bệnh nhân OSA không có tiền căn bệnh lý tim mạch. Những giả thiết của nguyên nhân rối loạn chức năng nội mô có thể là (1) Phản ứng giữa NO và các anion peroxide làm tăng sản xuất các gốc ni-tơ oxy hoạt hóa không ổn định, (2) Giảm eNOS, (3) Tăng chất ức chế eNOS nội sinh như ADMA [12]. Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tăng các peroxynitrite và thời gian bán hủy của nó ngắn hơn ở bệnh nhân OSA so với người bình thường [106],[132]. eNOS được báo cáo là giảm ở bệnh nhân OSA và cải thiện khi điều trị CPAP. Nghiên cứu của Tanaka và cs giải thích tình trạng giảm eNOS là do sự phosphoryl hóa nó ở bệnh nhân OSA [72]. Nghiên cứu của Kaczmarek và cs cho thấy stress oxy hóa do giảm oxy từng đợt làm tăng các gốc oxy tự do có thể làm giảm các yếu tố tổng hợp nên eNOS [76].

NO vừa là chất nguồn gốc từ không khí vừa là chất được tổng hợp từ cơ thể. Do bản chất hóa học của NO là chất giãn mạch nội sinh, do đó ứng dụng của nó trong điều trị bệnh lý tim mạch đã biết đến từ lâu. Gần đây nó được nhắc đến mạnh mẽ trong sinh lý hô hấp [115]. Như đã nói ở trên, OSA với hậu quả là giảm oxy máu từng đợt, gây stress oxy hóa, từ đó gây tổn thương viêm các tế bào nội mạc đường hô hấp chủ yếu là nội mạc phế nang và giảm sản xuất NOS và NO. Nhiều nghiên cứu cho thấy cơ chế của bệnh đồng mắc tim mạch ở bệnh nhân OSA là do tình trạng stress oxy hóa và tình trạng giảm oxy từng đợt khi ngủ hậu quả là gây rối loạn chức năng nội mạc. Thiếu oxy từng đợt khi ngủ làm chết tế bào nội mạc, làm nặng hơn tình trạng tổn

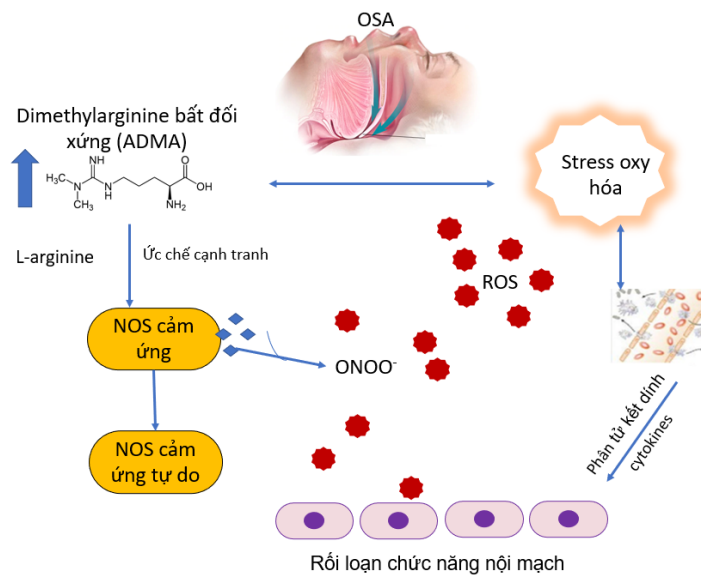
thương nội mạc, gia tăng tình trạng viêm và tăng sự kết dính tế bào viêm lên nội mạc và dẫn đến rối loạn chức năng nội mạc[82]. NO tham gia vào sinh lý bệnh như trương lực mạch máu, cân bằng nội môi, huyết áp và viêm. Tuy nhiên việc đo NO trực tiếp trong huyết tương rất khó khăn do thời gian bán hủy ngắn. Nhưng sản phẩm chuyển hóa của NO thì khá bền vững đó là nitrate và nitrite. Do đó đo nitrate và nitrite trong máu thường được sử dụng như một chỉ số sinh khả dụng của NO trong máu. Vì lẽ đó, nhiều nghiên cứu về nitrate và nitrite ở bệnh nhân OSA đã được thực hiện trong khoảng 15 năm gần đây và cũng cho thấy sự khác biệt. Vì lẽ đó, có thể thông qua nitrite và nitrate để đánh giá mức độ viêm (mạch máu) và nguy cơ mắc các bệnh đồng mắc ở bệnh nhân OSA.



Hình 1.14 Cơ chế viêm gây ra bởi OSA

“Nguồn: Panaiotis Finamore, 2019” [79]

Nghiên cứu cũng cho thấy đến stress oxy hóa và tăng sản xuất các sản phẩm chuyển hóa của NO và gây rối loạn chức năng nội mạc.



Hình 1.15 Mối liên quan của OSA và stress oxy hóa

“Nguồn: Mohammad Badran, 2015” [13]

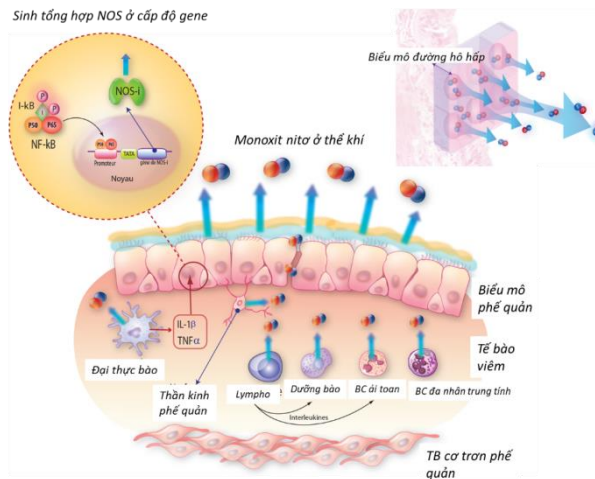
1.2.3 Lịch sử phát triển và ứng dụng của Nitơ monoxit trong hơi thở ra

Từ những thập niên 1990, Nitơ monoxit trong hơi thở ra đã được đo đạc được và cho đến nay đã có thể đo đạc được một cách dễ dàng bằng máy cầm tay, nhỏ gọn và đơn giản. Mặc khác, Nitơ monoxit trong hơi thở ra đã được xem là phương tiện đo mức độ viêm của các bệnh lý hô hấp. Vì vậy, cho đến nay Nitơ monoxit trong hơi thở ra được đánh giá là phương tiện chẩn đoán tiềm năng của các bệnh lý có viêm đường hô hấp. Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ (ATS: American Thoracic Society) và hiệp hội Hô hấp Châu Âu (ERS: European Respiratory Society) đã đưa ra khuyến cáo về mức Nitơ monoxit trong hơi thở ra trong chẩn đoán và theo dõi hen[45]. Tuy nhiên, nghiên cứu về ứng dụng Nitơ monoxit trong hơi thở ra ở các bệnh lý hô hấp có viêm vẫn đang được tiến hành mạnh mẽ và đem lại hy vọng có thể ứng dụng được trong tương lai.

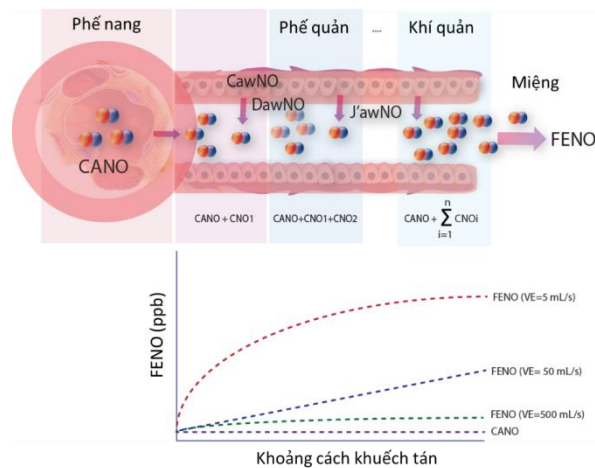
Năm 1991 lần đầu tiên Fractional concentration of exhaled nitric oxide (FeNO: phân suất (nồng độ) Nitơ monoxit trong hơi thở ra) được phát hiện

ở động vật có vú và đến 1997, quy luật biến thiên của FENO tùy thuộc vào lưu lượng khí thở ra đã được báo cáo và khởi đầu cho các nghiên cứu tiếp theo về FENO [16]. Dựa vào phát hiện này, các nhà khoa học đã tiến hành nghiên cứu để có thể đánh giá nồng độ Nitơ monoxit không chỉ ở đường hô hấp trên (FENO) với đơn vị đo nồng độ thể tích là 1 phần tỉ (parts per billion [ppb] hay nanolit NO/1 lít khí thở), mà còn xây dựng mô hình toán học “khảo sát NO hai ngăn” cho phép khảo sát riêng biệt đặc tính khí động học của NO tại những bộ phận khác nhau của hệ thống đường dẫn khí, thí dụ phế quản và phế nang. Mô hình này yêu cầu đo FENO ở nhiều mức lưu lượng thở ra khác nhau. Khi áp dụng mô hình, ta có thể ước tính được hai hằng số đặc trưng tương ứng với sản lượng Nitơ monoxit ở đường hô hấp (phế quản 1-16) là J'_{awNO} (maximal flux of NO from the large airway compartment) với đơn vị đo là nL/phút; và nồng độ Nitơ monoxit ở phế nang là C_{ANO} (distal airway/alveolar concentration of NO) với đơn vị đo là parts per billion [ppb] [104]. Phương pháp này mang lại nhiều ứng dụng tiềm năng, thí dụ khảo sát tình trạng viêm không chỉ ở đường hô hấp trên mà còn ở vị trí xa hơn nữa.

Hiện nay, NO trong hơi thở ra đang được quan tâm đến là chất chỉ điểm viêm không chỉ của bệnh hen mà các bệnh khác bao gồm cả OSA. Mối tương quan của OSA và FENO đã được nghiên cứu trong những năm gần đây trên toàn thế giới. Các nghiên cứu đó sẽ được trình bày trong phần 1.3 dưới đây.



Hình 1.16 Nguồn gốc NO trong hơi thở
 “Nguồn : Dinh-Xuan A.T, 2015” [41]



Hình 1.17 Đặc điểm khí động học của FENO trong mô hình hệ hô hấp 2 ngăn.

“Nguồn: Nhat Nam LE-DONG, 2012” [154]

Tại phế nang, nồng độ CANO là thành phần gốc đầu tiên, sau đó trên đường lưu chuyển của dòng khí thở ra qua nhiều đơn vị đường dẫn khí (ống phế nang, phế quản nhỏ, lớn, khí quản... cho đến đầu ra ở miệng), phân suất FENO sẽ kết nạp thêm nhiều thể tích NO nội sinh từ mỗi đoạn. Do đó, FENO phụ thuộc (tỉ lệ nghịch) vào lưu lượng thở ra. Ở lưu lượng thấp hoặc trung bình, dòng khí lưu chuyển với tốc độ chậm, có nhiều thời gian để nhận thêm NO, nên FENO là hỗn hợp của NO phế nang và phế quản, nhưng ở lưu lượng

cao hơn (350 – 500 ml/s), tốc độ lưu chuyển nhanh, nên thành phần chính của FENO chỉ có CANO.

1.3 Các nghiên cứu trên thế giới và trong nước liên quan NO và OSA

1.3.1 Nghiên cứu về NO trong hơi thở và OSA

Trước khi tập trung phân tích vào các nghiên cứu NO trong hơi thở và OSA, chúng tôi xin lược sơ qua các nghiên cứu của NO như là một chất chỉ điểm viêm của đường hô hấp. ATS và ERS đã đồng thuận xem NO một chất chỉ điểm viêm của hen và có thể sử dụng để theo dõi hen cũng như đánh giá sự đáp ứng của hen với corticoids [45],[119]. Bên cạnh đó cũng có nhiều nghiên cứu cho thấy NO trong hơi thở cũng tăng trong các trường hợp viêm mũi xoang mạn tính, trong các trường hợp này NO trong hơi thở được đo ở nghiệm pháp mũi. Tình trạng viêm gây tổn thương nội mô đường hô hấp trên bao gồm cả mũi xoang là cơ chế giải thích sự tăng NO và NO chuyển hóa có thể là cơ chế sinh bệnh quan trọng trong các trường hợp viêm xoang mạn tính[99],[150].

Trong khoảng 20 năm gần đây nhiều nghiên cứu về NO trong hơi thở trên bệnh nhân OSA đã được báo cáo, nhưng kết quả cũng còn nhiều bất đồng. Sau đây là kết quả của các nghiên cứu:

Bảng 1.4 So sánh NO trong hơi thở của các nghiên cứu trên bệnh nhân OSA

Tác giả	Quốc gia	n	Tuổi, năm	AHI lần/giờ	FENO, ppb	Thông số đo
Hamada, 2017 [60]	Nhật	34	57±11	31,5±26,4	25,4±13,2	FENO
Tichanon, 2016 [134]	Thái Lan	13	53±12	15,9±6,6	25,9±5,0	FENO
Dương Quý Sỹ, 2016 [44]	Việt Nam	52	54±13	25,6±15,9	22,1±16,8	FENO, CANO, J'awNO

Liu, 2016 [86]	Trung Quốc	32	51±11	30,5±21,3	19,99±7,0	FENO, CANO, J'awNO
Hứa Huy Thông, 2015 [65]	Pháp	71	58±10	26,4±17,4	17,2±11,5	FENO, CANO, J'awNO
JalilMirmohammadi, 2014 [71]	Iran	47	50±13	39,7±15,7	20,0±10,0	FENO
Cowan, 2014 [32]	Anh	97	51±11	≥5	18±10,4	FENO
Chua, 2013 [35]	Mỹ	75	46±14	40±33	19,0±7,7	FENO
Fortuna, 2013 [53]	Tây Ban Nha	30	54±10	46,7±18,0	27,2±18	FENO, CANO, J'awNO
Culla, 2010 [33]	Mỹ	39	66±11	≥10	23,1±13,1	FENO
Carpagnano, 2008 [29]	Ý	30	39±8	59,1±4,1	31,6±1,6	FENO
Petrosyan, 2008 [109]	Hy Lạp	26	55±14	63,7±29,5	7,1±4,6	FENO
Depalo, 2008 [40]	Ý	18	48±8	59,1±4,1	23,1±2,1	FENO
Foresi, 2007 [51]	Ý	34	57±8	31,3±17,4	21,8±11,1	FENO
Przybyłowski, 2006 [112]	Ba Lan	66	54±13	40,3±24,9	22,4±13,2	FENO
Agustí, 1999 [7]	Tây Ban Nha	24	48±7	55±19,6	22,2±14,7	FENO

Nhìn chung, nồng độ FENO của bệnh nhân OSA nằm trong giới hạn bình thường theo khuyến cáo của American Thoracic Society (ATS: *Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ*).

Bảng 1.5 So sánh FENO trên bệnh nhân OSA nặng qua các nghiên cứu

Tác giả	Quốc gia	n	Tuổi, năm	FENO, ppb
Hamada, 2017 [60]	Nhật	34	57±11	21,4 ± 5,7
Liu, 2016 [86]	Trung Quốc	32	51±11	19,99 ± 7,0
Hứa Huy Thông, 2015 [65]	Pháp	71	58±10	17,6 ± 12,0

Fortuna, 2013 [53]	Tây Ban Nha	30	54±10	27,2 ± 18
Carpagnano, 2008 [29]	Ý	30	39±8	31,6 ± 1,6
Petrosyan, 2008 [109]	Hy Lạp	26	55±14	7,1 ± 4,6
Depalo, 2008 [40]	Ý	18	48±8	23,1 ± 2,1
Agustí,1999[7]	TBN	24	48±7	22,2 ± 14,7

FENO của các bệnh nhân nặng cũng trong giới hạn bình thường theo ATS, chỉ có nghiên cứu của Capagnano có FENO cao hơn 25 ppb, và cũng là nghiên cứu có dân số trẻ nhất so với các nghiên cứu còn lại.

Trong các nghiên cứu trên, có 6/9 nghiên cứu khảo sát lại FENO sau thời gian điều trị CPAP > 1 tháng. Có 2 nghiên cứu khảo sát FENO sau 1-2 đêm điều trị CPAP. Có 5 nghiên cứu không đánh giá FENO sau điều trị. Các nghiên cứu đánh giá FENO sau điều trị CPAP cho thấy có sự giảm có ý nghĩa của FENO sau điều trị CPAP từ 3 đêm[33],[35],[51],[53],[60],[86]. Nghiên cứu của của tác giả Dương Quý Sỹ tại Việt Nam, không đánh giá FENO sau điều trị CPAP.

1.3.2 Nghiên cứu về Nitơ monoxit trong máu (NO_x) và OSA

Nitơ monoxit (NO) là phân tử quan trọng của chức năng nội mô. Ngoài ra nó còn có nhiều chức năng liên quan đến điều hòa giấc ngủ, nhịp sinh học ngày đêm và điều hòa chức năng mạch máu não[49]. Thay đổi nồng độ NO trong máu đã được báo cáo là có liên quan đến nhiều bệnh. Những bệnh lý tim mạch và mạch máu não đặc biệt có liên quan đến NO. Trong OSA, NO cũng đã được nghiên cứu có sự liên quan đến tình trạng stress oxy hóa và tình trạng rối loạn giấc ngủ [142]. Tăng huyết áp ban ngày đến nay được xem là hậu quả của OSA [63],[145]. Nghiên cứu trên chuột gây tình trạng giảm oxy từng đợt trong 8 giờ tương tự OSA cho thấy tình trạng giảm oxy gây stress oxy hóa làm tăng huyết áp trên chuột [50]. Nghiên cứu khác của

Brooks và cs thực hiện tình trạng tắc nghẽn đường hô hấp ban đêm lặp đi lặp lại (*giống OSA*) cũng gây tăng huyết áp [24]. Nhiều nghiên cứu tương tự về sau cũng lý giải tình trạng giảm oxy từng đợt khi ngủ gây stress oxy hóa có thể gây tăng huyết áp thông qua kích hoạt thần kinh giao cảm hay hệ thống thần kinh nội tiết thận [14],[28],[102]. Ngoài ra về sau cơ chế tăng huyết áp ở bệnh nhân OSA được chứng minh là do rối loạn chức năng nội mô sau tình trạng giảm oxy từng đợt khi ngủ [128]. Tuy nhiên NO là phân tử không bền vững trong máu, nó dễ dàng chuyển thành Nitrate và Nitrite. Do vậy việc đo nồng độ hai chất này trong máu có thể gián tiếp đánh giá nồng độ NO trong máu. Thực vậy, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đã được thực hiện việc đo nồng độ Nitrate và Nitrite máu trên bệnh nhân OSA.

Nghiên cứu của Patricia Lloberes và cs, so sánh nồng độ Nitrite (NO_2^-) và Nitrate (NO_3^-) (sau đây gọi chung là NO_x) trước và sau điều trị CPAP hoặc phẫu thuật đường hô hấp trên cho thấy có sự tăng NO_2^- sau điều trị phẫu thuật còn nhóm CPAP tăng NO_2^- không có ý nghĩa thống kê, $p=0,0078$ [88].

Trong khi đó nghiên cứu của M S Ip và cs, NO_x của bệnh nhân OSA thấp hơn nhóm chứng và NO_x tăng sau điều trị CPAP có ý nghĩa thống kê [69]. Tương tự vậy, nghiên cứu của R Schulz và cs cũng có NO_x thấp hơn ở nhóm OSA và tăng sau điều trị CPAP có ý nghĩa thống kê [122]. Nghiên cứu của Lavie và cs cũng cho thấy tăng NO_x sau điều trị CPAP và nếu ngưng điều trị CPAP chỉ một đêm cũng làm giảm NO_x có ý nghĩa [83]. Nghiên cứu của Li Zhou và cs cho thấy có tương quan nghịch giữa NO_x và AHI [151].

Bảng 1.6 Các nghiên cứu về NO trong máu trên bệnh nhân OSA

Tác giả	Năm	Quốc gia	n	Nồng độ NO_x trung bình ($\mu\text{mol/L}$)
---------	-----	----------	---	--

Schulz [122]	2000	Đức	21	$21,7 \pm 1,5$
IP [69]	2000	Trung quốc	30	$38,9 \pm 22,9$
Noda [100]	2007	Nhật	51	$31,3 \pm 8,9$
Ozkan [103]	2007	Thổ Nhĩ Kỳ	34	$46,6 \pm 13,5$
Yuksel [146]	2013	Thổ Nhĩ Kỳ	51	$28,1 \pm 24,1$
Ortac [101]	2014	Thổ Nhĩ Kỳ	15	$66,7 \pm 20,3$
Canino [27]	2015	Ý	48	$22,8 \pm 7,8$

Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu đo nồng độ Nitrate và Nitrite máu trên bệnh nhân OSA.

CHƯƠNG 2 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả, có phân tích.

2.2 Đối tượng nghiên cứu

2.2.1 Dân số mục tiêu

Tất cả bệnh nhân người lớn bị OSA tại Bệnh viện Chợ Rẫy

2.2.2 Dân số chọn mẫu

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán OSA tại khoa Hô hấp Bệnh viện Chợ Rẫy từ ngày 1 tháng 1 năm 2017 đến ngày 31 tháng 12 năm 2019.

2.2.3 Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân người lớn ≥ 18 tuổi
- Bệnh nhân được chẩn đoán OSA tại khoa hô hấp bệnh viện Chợ Rẫy theo tiêu chuẩn của Viện hàn lâm giấc ngủ Hoa Kỳ [155]:
 - Buồn ngủ ngày không giải thích được.
 - Hay có hai trong các triệu chứng sau không giải thích được: ngộp thở khi ngủ hoặc thức dậy nhiều lần ban đêm hoặc mệt mỏi ban ngày hoặc giấc ngủ không sáng khoái hoặc giảm tập trung không giải thích được.
 - Và kết quả đa ký hô hấp có chỉ số ngưng – giảm thở ≥ 5 lần/giờ và tổng số ngưng thở trung ương $< 50\%$.
- Bệnh nhân chưa điều trị CPAP

2.2.4 Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có chống chỉ định đo Nitơ monoxit trong hơi thở theo quy định của ATS (American Thoracic society – *Hội lồng ngực Hoa kỳ*) [129]
 - Bệnh nhân không thể ngừng hút thuốc lá trước đi đo Nitơ monoxit trong hơi thở 1 giờ.

- Bệnh nhân hen hay COPD vào cơn cấp và viêm hô hấp cấp
- Tiền căn mắc các bệnh như giãn phế quản, bệnh phổi mô kẽ
- Những bệnh nhân mắc bệnh lý tim mạch nặng:
 - Suy tim độ 3 và 4 theo hiệp hội tim mạch New York
 - Nhồi máu cơ tim dưới 3 tháng
 - Suy mạch vành cấp hoặc có cơn đau thắt ngực không ổn định
- Bệnh nhân đang dùng thuốc steroids dạng uống (≥ 10 mg/ngày)

trong vòng 4 tuần trước nghiên cứu.

- Bệnh nhân đang mang thai
- Bệnh nhân đo không được Nitơ monoxit hơi thở.

2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Tất cả các đối tượng thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không tiêu chuẩn loại trừ tại khoa hô hấp Bệnh viện Chợ Rẫy được chọn vào nghiên cứu, từ ngày 1 tháng 1 năm 2017 đến ngày 31 tháng 12 năm 2019.

2.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu[34]

Đề so sánh biến liên tục là NO của hai phân nhóm: OSA nhẹ/trung bình (nhóm A) và OSA nặng (nhóm B), chúng tôi áp dụng công thức tính cỡ mẫu so sánh trung bình của 2 phân nhóm để ước tính cỡ mẫu.

Cỡ mẫu cho mỗi phân nhóm A, B có thể được ước tính bằng công thức:

$$n_A = \kappa \cdot n_B$$

và

$$n_B = \left(1 + \frac{1}{\kappa}\right) \left(\sigma \frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

Trong đó: n_A và n_B là cỡ mẫu của 2 phân nhóm A, B

μ_A và μ_B lần lượt là AHI trung bình (giả định) của phân nhóm A và B

σ là độ lệch chuẩn (giả định: từ 15 đến 20)

$\kappa = \frac{n_A}{n_B}$ là tỉ lệ cỡ mẫu giữa 2 nhóm A, B, cho phép thiết kế thí nghiệm với 2 phân nhóm bất đối xứng về kích thước

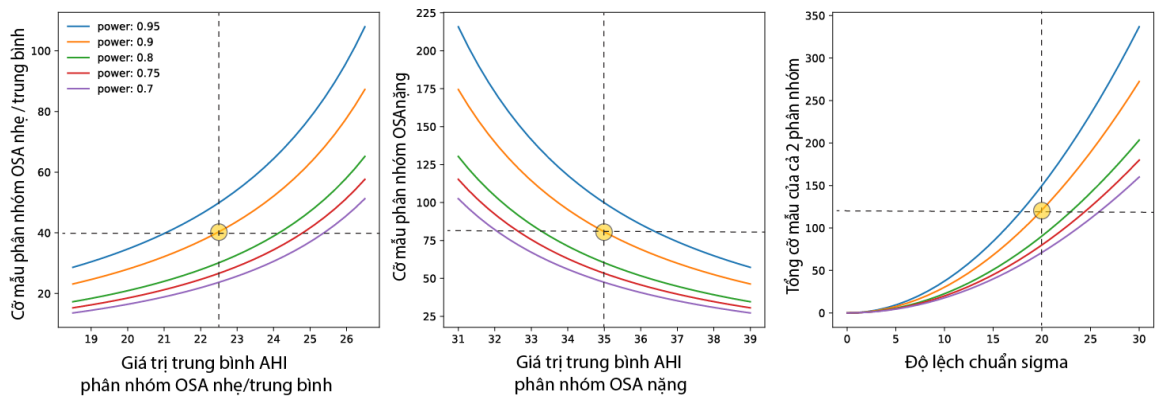
Z là điểm số chuẩn hóa (phân phối standard normal). ($Z_{1-\alpha/2}=1,96$; $Z_{1-\beta} = 1,28$)

α là sai lầm loại I, giá trị mặc định = 0,05

β là sai lầm loại II, giá trị kì vọng là 0,1, tương ứng với lực thống kê (statistical power) = $1-\beta = 0,9$

Ta áp dụng công thức trên cho điều kiện như sau : so sánh 2 phân nhóm OSA nhẹ-trung bình (A) có $\mu_A = 22,5$ lần/giờ và OSA nặng (B) có $\mu_B = 35$ lần/giờ. Hệ số κ được giả định = 0,5 ; vì trong thực tế, ta dễ ghi nhận được bệnh nhân OSA nặng (phân nhóm B), nhưng bệnh nhẹ thì hiếm gặp hơn và dựa theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Phương Thư (2019) khảo sát tại Bệnh viện Y dược TP Hồ Chí Minh [6]. Giá trị σ được giả định dao động từ 15 đến 20, tương đương với mức độ phân tán rộng của AHI.

Kết quả mô phỏng được trình bày trong hình sau:



Hình 2.1 Mô phỏng quy luật thay đổi cỡ mẫu 2 phân nhóm ở nhiều giá trị giả định của các tham số trong công thức.

Dựa theo kết quả mô phỏng, đồng thời cân bằng giữa kỳ vọng (về sức mạnh thống kê, nguy cơ sai lầm loại 1) và quỹ thời gian, kinh phí, chúng tôi ước tính cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho mỗi phân nhóm như sau: **40 cho phân**

nhóm OSA nhẹ-trung bình và 80 cho phân nhóm OSA nặng (Tổng cộng N = 120).

Đối với mục tiêu chính của nghiên cứu là kiểm định giá trị hệ số tương quan r của NO và độ nặng OSA, chúng tôi áp dụng công thức:

$$n = \left(\frac{Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta}}{0,5 \times \ln\left(\frac{1+r}{1-r}\right)} \right)^2 + 3$$

Với:

n là cỡ mẫu,

r là giá trị tuyệt đối của hệ số tương quan, có thể dao động từ 0 đến 1

Z là bách phân vị của phân phối chuẩn hóa (standard normal).

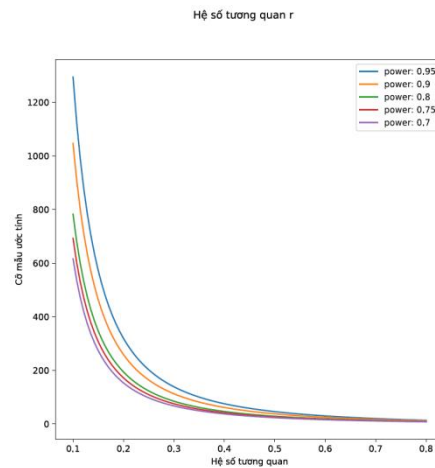
α là sai lầm loại I, giá trị kỳ vọng = 0,05

β là sai lầm loại II, giá trị kỳ vọng là 0,2, tương ứng với lực thống kê (statistical power) = $1 - \beta = 0,8$

Mẫu số trong công thức tương ứng với kết quả của phép hoán chuyển arctanh của Fisher.

Theo sự hiểu biết của chúng tôi, có nhiều nghiên cứu về tương quan của NO trong hơi thở và độ nặng OSA, nhưng chưa có nghiên cứu nào về tương quan của NO trong máu. Do đó chúng tôi dựa trên các ước lượng tương quan của NO trong hơi thở và độ nặng OSA trong công thức tính cỡ mẫu tương quan [53],[60].

Kết quả mô phỏng trên khoảng giá trị r từ 0,1 đến 0,8 được trình bày trong biểu đồ sau :



Hình 2.2 Biểu đồ mô phỏng trên khoảng giá trị r

Dựa vào kết quả mô phỏng, cỡ mẫu $N = 120$ mà ta ước tính được ở phần trên đảm bảo được giá trị kỳ vọng sai lầm loại I = 0,05 và lực thống kê $\beta = 0,8$ khi kiểm định bất cứ giá trị r nào trong khoảng từ 0,25 đến 0,8.

Bên cạnh đó chúng tôi cần một nhóm kiểm định độc lập bao gồm 50% OSA nặng và 50% OSA nhẹ/trung bình, $n=30$. Nhóm này dùng để kiểm định hiệu quả các mô hình khi áp dụng trên thực tế.

Như vậy chúng tôi chọn cỡ mẫu có trị số lớn nhất cho nghiên cứu này là $N=150$.

2.5 Biến số

Bảng 2.1 Các biến số

Tên biến số	Thang đo	Chỉ số/định nghĩa	Cách đo lường
<i>Định tính</i>			
Giới	Nhị phân	Nam/Nữ	Hỏi (Bộ câu hỏi)
Nghề nghiệp	Nhị phân	Trí thức/Khác	Hỏi (Bộ câu hỏi)
Tiền căn	Danh mục	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính Hen Tăng huyết áp Bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ	Hỏi (Bộ câu hỏi)

		Đái tháo đường	
Nơi cư trú	Nhị phân	Nơi sinh sống hiện tại của bệnh nhân	Hỏi (Bộ câu hỏi)
Hút thuốc lá	Thứ hạng	Đang hút, đã bỏ, không bao giờ hút	Hỏi (Bộ câu hỏi)
Uống rượu	Thứ hạng	Có thường xuyên, thỉnh thoảng, không bao giờ uống (trong 1 năm trước thời điểm nghiên cứu)	Hỏi (Bộ câu hỏi)
Độ nặng OSA theo tiêu chuẩn của Viện hàn lâm Y học giấc ngủ Hoa Kỳ [155]	Danh mục	OSA nhẹ: AHI từ 5-dưới 15 lần/giờ OSA trung bình: AHI từ 15 đến dưới 30 lần/giờ OSA nặng: AHI từ 30 lần/giờ.	Dựa trên kết quả đa ký hô hấp trong nghiên cứu
<i>Biến định lượng</i>			
Tuổi	Liên tục	Năm dương lịch, tính vào thời điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu	Hỏi (Bộ câu hỏi)
Cân nặng (kg)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Cân bàn
Chiều cao (cm)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Thước đo chiều cao theo cân
BMI (kg/m ²)	Liên tục	Cân nặng/chiều cao ²	
Vòng cổ (cm)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Thước dây
Vòng bụng (cm)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Thước dây
Huyết áp tâm thu/ tâm	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Huyết áp kế đồng hồ, đo vào buổi sáng.

trương (mmHg)			
Điểm EPWORTH	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Hỏi (Bộ câu hỏi)
Điểm EVA	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Hỏi (Bộ câu hỏi)
Điểm Pichot	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Tính vào thời điểm nghiên cứu
FEV1 (%)	Liên tục	Tỷ lệ %	Kết quả chức năng hô hấp vào thời điểm nghiên cứu sau nghiệm pháp giãn phế quản
FVC (%)	Liên tục	Tỷ lệ %	
FEV1/FVC (%)	Liên tục	Tỷ lệ %	
Đường huyết, mg%	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Xét nghiệm máu có sẵn vào thời điểm nghiên cứu
HDL-c, mg%	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	
LDL-c, mg%	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	
Triglyceride, mg%	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	
FENO 50- 100-150-350 ml/giây (ppb)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Kết quả đo Nitro monoxit vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu
CANO (ppb)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	
J'awNO (nl/phút)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	
NO ₂ ⁻ μmol/L	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Kết quả đo Nitrate, nitrite máu vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu
NO ₃ ⁻ μmol/L	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	
NO _x	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	NO ₂ ⁻ + NO ₃ ⁻

AHI (lần/giờ)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	Kết quả đo đa ký vào thời điểm nghiên cứu
SpO ₂ tối thiểu (%)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	
SpO ₂ trung bình (%)	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	
Thời gian SpO ₂ <90%	Liên tục	Tính vào thời điểm nghiên cứu	

Trong các biến số trên FENO (50,100,150,350 ml/giây), CANO và J'awNO, NO₂⁻, NO₃⁻ là các biến phụ thuộc, còn lại là biến độc lập.

Các biến số phục vụ cho mục tiêu 1 gồm: độ nặng OSA, ESS, AHI, SpO₂ tối thiểu, trung bình, FENO ở các mức lưu lượng 50-100-150-350 ml/giây, J'awNO, CANO.

Các biến số phục vụ cho mục tiêu 2 gồm: độ nặng OSA, ESS, AHI, SpO₂ tối thiểu, trung bình, NO₂⁻, NO₃⁻, NO_x.

2.6 Phương pháp tiến hành và công cụ đo lường trong nghiên cứu

2.6.1 Chọn đối tượng nghiên cứu:

Những bệnh nhân OSA và được chỉ định đo đa ký hô hấp được tiếp nhận chẩn đoán và điều trị theo quy trình của bệnh viện Chợ Rẫy.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được chọn thuận tiện, liên tiếp đến khi đủ cỡ mẫu thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và không tiêu chuẩn loại trừ.

2.6.2 Thăm khám lâm sàng

Thầy thuốc trực tiếp hỏi tiền sử, bệnh sử và thăm khám lâm sàng kỹ lưỡng bệnh nhân. Sau đó bệnh nhân được giải thích rõ về cách thức tiến hành cũng như lợi ích và nguy cơ của việc tham gia nghiên cứu. Những bệnh nhân nào hiểu và đồng ý ký vào biên bản đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được khảo sát và làm bệnh án như mẫu thu thập số liệu; bệnh nhân nào không đồng

ý vẫn tiến hành được chẩn đoán và tư vấn điều trị như quy trình của Bệnh viện.

2.6.3 Xét nghiệm cận lâm sàng

Xét nghiệm chẩn đoán xác định: Đa ký hô hấp

Các xét nghiệm nghiên cứu: đo *Nitơ monoxit trong hơi thở* (NO trong hơi thở) và *Nitơ monoxit trong máu* (NO trong máu bao gồm Nitrate và Nitrite máu).

2.6.3.1 Đa ký hô hấp 4 kênh

Dụng cụ thực hiện: đo đa ký giấc ngủ được thực hiện bằng máy đa ký 4 kênh của hãng CIDELEC 102P (Pháp). Các kênh của đa ký bao gồm: Điện cực mũi (canula), điện cực hõm ức, đai ngực bụng, điện cực vị thể, điện cực đo độ bão hòa oxy qua da.

CIDELEC 102P đo được 8 chỉ số: lưu lượng khí qua mũi, áp lực hõm ức, tiếng thở, tiếng ngáy, cường độ ngáy, chỉ số ngáy, độ bão hòa oxy qua mạch đập, cử động ngực bụng, nhịp mạch và tư thế ngủ.



Hình 2.3 Máy CIDELEC

(Hình chụp máy đa ký hô hấp CIDELEC)

Kỹ thuật đo: Bệnh nhân được khuyên không ngủ trưa, không uống các chất kích thích như cà-phê, trà, nước tăng lực, nước cam, sô-cô-la, bia và thức uống có cồn vào ngày nhập viện. Bệnh nhân thay quần áo thoải mái, được dán các điện cực đo đa ký vào lúc 20:30 và tháo điện cực lúc 6:00 ngày

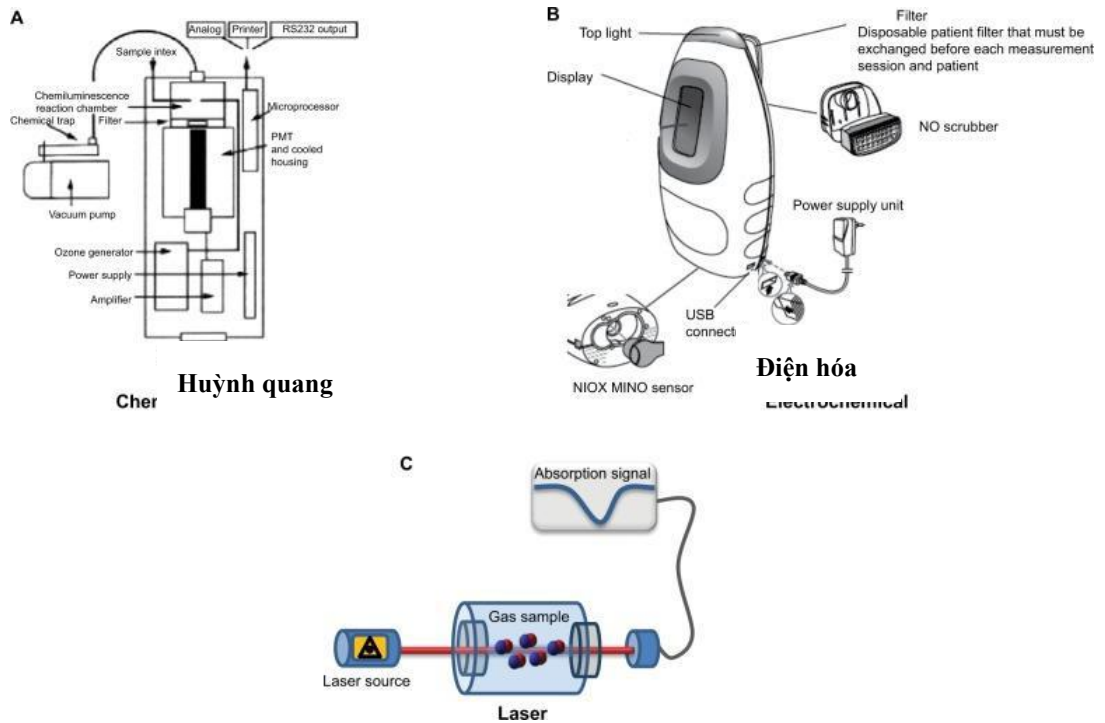
hôm sau. Tín hiệu của máy đa ký sẽ được thu vào máy tính để sáng hôm sau bác sĩ có thể đọc kết quả.

Kỹ thuật đọc kết quả đa ký hô hấp: Sau khi đo đa ký qua đêm, kết quả được lưu lại trên máy tính và mã hóa các biến cố bằng phần mềm của CIDLEC do R&D phát triển. Kết quả được đọc lại bởi nghiên cứu viên dựa trên tiêu chuẩn của của American Academy of Sleep Medicine (AASM: *Viện Hàn lâm y học giấc ngủ Hoa Kỳ*) phiên bản 2012.

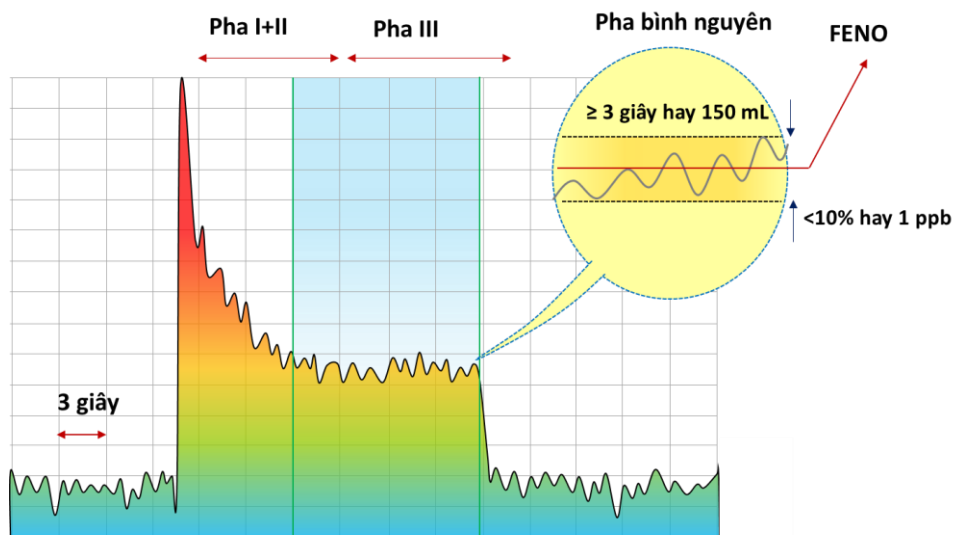
2.6.3.2 Đo NO trong hơi thở

Bệnh nhân được đo NO trong hơi thở vào buổi sáng. Bệnh nhân được đo bằng máy Hypair FENO⁺ của Medisoft (Hoa Kỳ) trên cơ sở phân tích điện hóa học. Các cảm biến điện hóa đã được đưa vào sử dụng để đo nồng độ NO trong hơi thở ra và các cảm biến này chuyển đổi nồng độ khí thành các tín hiệu điện. Bất kỳ một chất khí nào cũng có thể bị oxy hóa qua quá trình điện hóa và có thể phát hiện được qua các cảm biến điện hóa. Cơ chế đo lường trong phương pháp này là kỹ thuật amperometric (đo dòng điện) qua một hệ thống đệm có khả năng lưu giữ lại mẫu khí ở phần cuối hơi thở ra. Sau đó, mẫu khí này được chuyển qua bộ phận cảm biến để phân tích. Tại bộ phận phân tích, mẫu khí cần phân tích được trải qua một phản ứng hóa học với sự hiện diện của cảm biến xúc tác chủ động và sự thay đổi vật lý trong dòng điện có thể đo lường được. Tín hiệu cảm biến đầu ra có độ nhạy rất cao và tỷ lệ với áp suất riêng phần của NO nên cũng tỷ lệ với nồng độ của NO trong mẫu thử. Nhiều thiết bị sử dụng cảm biến điện hóa có trên thị trường như NIOX MINO và NIOX VERO (Aerocrine), NObreath (Bedfont Scientific Ltd, Maidstone, UK), và Hypair (Medisoft, Dinant, Hoa Kỳ)[90]. Máy của hãng Medisoft là thiết bị tương đối nặng hơn với trọng lượng gần 10 kg nên có tính chất bán di động. Thiết bị này có thể đo lặp lại nhiều lần nồng độ khí NO trong hơi thở ra, bằng phương pháp “off –line” từ túi chứa

mẫu khí lấy từ bệnh nhân. Thiết bị này có phần mềm giúp định chuẩn online. Giới hạn đo từ 0 đến 600 ppb và có thể đo liên tục đến 24 tháng hay lâu hơn.



Hình 2.4 Các kỹ thuật đo FENO
 “Nguồn Maniscalco” [90]



Hình 2.5 Nghiệm pháp đo FENO và quy chuẩn của ATS/ERS
 (Hình minh họa kỹ thuật đo theo hướng dẫn ATS của tác giả)

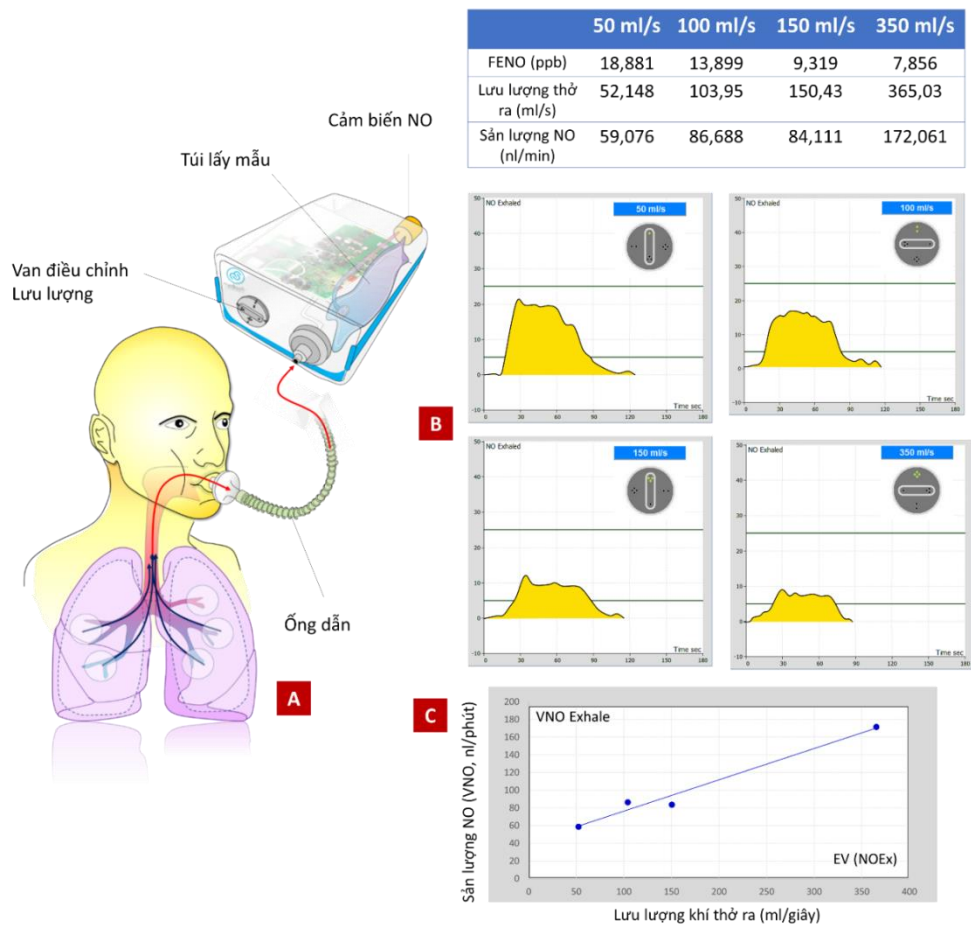
Biểu đồ trên mô tả đặc tính của tín hiệu FENO ghi nhận được trong nghiệm pháp đo FENO: khi bệnh nhân bắt đầu thở ra, sẽ có 1 đỉnh gia tăng đột biến của FENO (pha I), có nguồn gốc từ NO ở đường hô hấp trên, sau đó FENO giảm dần và ổn định (Pha II) khi bệnh nhân được yêu cầu giữ lưu lượng thở ra cố định, thí dụ 50 ml/s. Ta chỉ bắt đầu lấy kết quả trong pha bình nguyên, có thể kéo dài từ 10 giây, tùy theo lưu lượng và dung tích sống cho phép. Trong pha này, nồng độ FENO chỉ được phép dao động trong ngưỡng 10% hay +/-1 ppb. Giá trị FENO trung bình trong 3-6 giây này sẽ được ghi nhận như kết quả chính thức (Hướng dẫn đo FENO của ATS[45]).

Quy trình được thực hiện như sau: (1) bệnh nhân nối với máy bằng ống nối qua miệng; (2) Không khí từ đường hô hấp bao gồm miệng, khí phế quản và phế nang được đo liên tục bằng cảm biến điện hóa; (3) trong quá trình phân tích, bệnh nhân thở ra liên tục 10 giây và khí NO đường hô hấp được phân tích thông qua các dung tích tốc độ dòng khác nhau: 50-100-150-350mL. Kỹ thuật đo được thực hiện theo khuyến cáo của nhà sản xuất và American Thoracic Society (ATS - *Hội lồng ngực Hoa Kỳ*).

Chuẩn bị bệnh nhân: Giải thích cho bệnh nhân đo NO trong hơi thở không đòi hỏi gắng sức nhưng cần có sự phối hợp của bệnh nhân. Phương pháp này không cần bệnh nhân phải thổi nhanh, mạnh gắng sức, mà cần bệnh nhân thổi mạnh vừa phải và duy trì ít nhất 6 giây.

Bệnh nhân nên tránh: Ăn quá no trong vòng 2 giờ, uống rượu trong vòng 1 giờ, uống cà-phê trong vòng 8 giờ, hút thuốc trong vòng 1 giờ trước khi đo.

Thời điểm đo: vào 9:00 -11:00 sáng



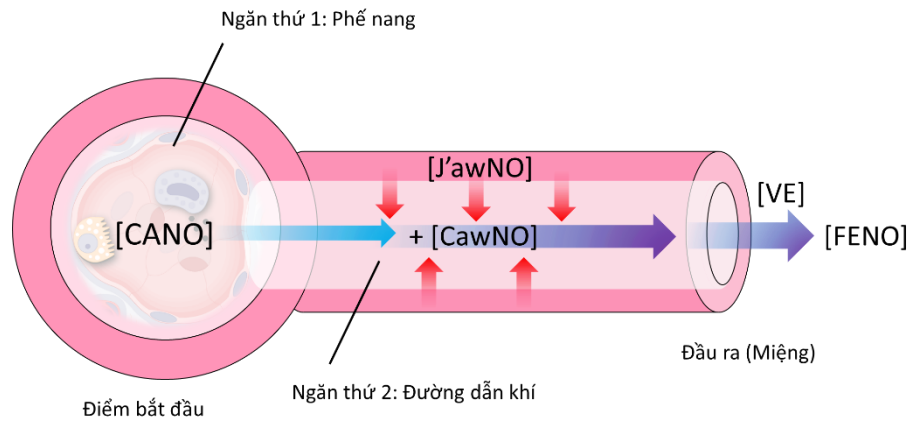
Hình 2.6 Sơ đồ thiết bị đo FENO và nghiệm pháp đo FENO đa lưu lượng.

(Hình minh họa kỹ thuật đo phồng theo hướng dẫn của Medisoft) [91]

[A] Cấu tạo máy đo HypAir FENO (Medisoft, Bỉ). Bệnh nhân thở bằng miệng ở một lưu lượng cố định 50,100,150 và 350 ml/giây. Mẫu khí được trữ trong một túi chứa và phân tích bằng cảm biến điện hóa học.

[B] Pha bình nguyên của tín hiệu FENO trong nghiệm pháp đo NO đa lưu lượng, ở 4 mức lưu lượng khác nhau, kết quả FENO được tóm tắt trong bảng.

[C] Áp dụng mô hình khí động học 2 ngăn của SC Georges và Tsoukias (1998) trên dữ liệu từ nghiệm pháp (B), cho phép ước tính hai thông số là sản lượng NO phế quản ($J'awNO$) và nồng độ NO phế nang (CANO).



Hình 2.7 Mô phỏng nguyên lý của mô hình hai ngăn (*hình minh họa của tác giả*)

Mô hình hai ngăn [136] là một mô hình toán học kết hợp giữa:

(a) Cấu trúc giải phẫu giản lược của hệ hô hấp bao gồm 1 ngăn phế nang hình cầu - tương ứng với mức 17-23 của cây phế quản theo Weibel, và ngăn thứ 2 là đường ống hình trụ có thành là biểu mô không co giãn và đồng trục, đại diện cho đường dẫn khí (khí quản, phế quản và 17 thế hệ tiểu phế quản đầu tiên) có thành là lớp biểu mô. Trong đường ống này, NO được tổng hợp từ lớp tế bào biểu mô, tốc độ sản xuất được giả định là không đổi và đồng nhất;

và (b) Quy luật khí động học và tương tác giữa NO nội sinh và dòng khí thở ra; theo đó: Sản lượng NO trong hơi thở ra (FENO) tại bất cứ thời điểm nào được xác định bởi 3 yếu tố: (1) nồng độ NO ban đầu từ phế nang (CANO), là một hằng số và tham gia vào lượng NO thở ra bằng cơ chế khuếch tán đối lưu; (2) Lưu lượng biểu kiến tối đa của NO từ trạng thái nội bào sang thể khí (J'_{awNO}), và (3) Lưu lượng khí thở ra (VE).

Tác giả Georges và Tsoukias áp dụng lưu lượng lấy mẫu trong khoảng 50-200 ml/giây, cho phép đơn giản hóa phương trình toán học của mô hình thành dạng tuyến tính như sau:

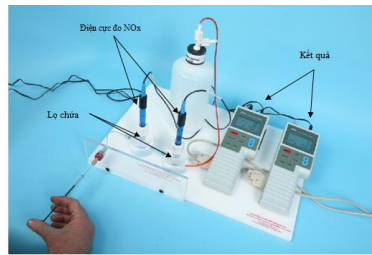
$$VNO = CANO * VE + J'awNO$$

Trong nghiệm pháp đo NO đa lưu lượng, với tối thiểu 3 lần lấy mẫu ở các mức VE khác nhau cao hơn 50 ml/s, ta có thể dựng được phương trình hồi quy tuyến tính theo mô hình trên, từ đó xác định 2 tham số CANO và JawNO.

2.6.3.3 Xét nghiệm NO trong máu (NO_x)

Xét nghiệm được thực hiện vào buổi sáng, khi đói, 2ml máu được quay ly tâm, tách huyết tương, để tủ đông và gửi mẫu trong ngày lên trường Cao đẳng Y tế Lâm Đồng. Mẫu được bảo quản trong thùng giữ nhiệt sau đó được phân tích bằng máy đo NO_x (**Arrowstraight™ Nitric Oxide measurement system** của hãng Lazar Research laboratories, Inc, Hoa kỳ) tại Phòng xét nghiệm Y sinh của trường Cao đẳng Y tế Lâm Đồng. Phương pháp đo của máy là dựa trên cơ chế điện phân thông qua các vi điện cực để định lượng các ion của NO_x , giúp xác định được nồng độ NO_x ở mức rất thấp ($\mu\text{mol/L}$)

Quy trình được thực hiện như sau: (1) mẫu bệnh phẩm được lấy vào buổi sáng, khi đói đựng trong ống nghiệm chứa heparin để chống đông, sau đó được quay ly tâm, tách huyết tương. Huyết tương được lưu trữ trong ống nghiệm chứa heparin khác và được bảo quản đông lạnh chuyển lên phòng xét nghiệm Y sinh của trường cao đẳng y tế Lâm Đồng (quyết định thành lập số 295/QĐ-CDYT ngày 05/09/2014). (2) Huyết tương quay ly tâm lần hai và lọc qua bộ siêu lọc trọng lượng 10000 molecular. (3) Huyết tương đã lọc được đưa vào lọ chứa của máy, sau đó hai điện cực NO_2^- , NO_3^- sẽ phân tích kết quả trong 1-2 phút.



Hình 2.8 Máy đo NOx

(Hình chụp từ máy đo NO trong máu của nghiên cứu)

2.6.4 Một số định nghĩa

Biến cố hô hấp:

Các biến cố hô hấp trong khi ngủ được đọc theo tiêu chuẩn của của Viện Y khoa về giấc ngủ của Mỹ (American Association of Sleep Medicine, AASM) phiên bản 2007.

Ngưng thở: Đánh giá 1 biến cố hô hấp là ngưng thở khi thỏa các tiêu chuẩn sau: (1) có sự giảm của lưu lượng dòng khí qua mũi $\geq 90\%$ so với các nhịp thở cơ bản, (2) Thời gian của biến cố ≥ 10 giây, (3) $\geq 90\%$ thời gian của biến cố thỏa tiêu chuẩn.

Ngưng thở tắc nghẽn: thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán ngưng thở và có kèm theo sự tiếp tục hô hấp hay gắng sức hô hấp khi ngưng thở.

Giảm thở: Đánh giá 1 biến cố hô hấp là giảm thở khi thỏa các tiêu chuẩn sau : (1) có sự giảm $\geq 30\%$ biên độ dòng khí qua mũi và (2) Thời gian của biến cố ≥ 10 giây, (3) giảm $\geq 3\%$ độ bão hòa oxy máu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán OSA: Phù hợp theo tiêu chuẩn của *Phân loại quốc tế về Rối loạn giấc ngủ -phiên bản 3* (International Classification of Sleep Disorders – third edition, ICSD-3)[70].

A. Hiện diện 1 trong các triệu chứng sau:

- Bệnh nhân than phiền buồn ngủ ngày
- Bệnh nhân thức dậy ban đêm với cảm giác ngộp thở mà không có bệnh khác giải thích được

- Người ngủ cùng giường than phiền bệnh nhân ngáy thường xuyên và có lúc ngưng thở.

B. AHI \geq 5 lần/giờ

C. AHI \geq 15 lần/giờ

OSA được chẩn đoán khi thỏa A+ B hoặc chỉ thỏa C

Phân loại độ nặng của OSA:

Độ nặng theo AASM: AHI < 5 lần/giờ: bình thường; 5- <15 lần/giờ: OSA nhẹ; 15-<30 lần/giờ: OSA trung bình; \geq 30 lần/giờ: OSA nặng [78]

Độ nặng theo lâm sàng [73]: Buồn ngủ ngày nặng : điểm Epworth >10 điểm, buồn ngủ ngày không nặng : điểm Epworth \leq 10 điểm.

Đái tháo đường:

Bệnh nhân có bệnh đái tháo đường khi đã được chẩn đoán là đái tháo đường hoặc đang phải sử dụng thuốc hạ đường huyết.

Rối loạn chuyển hóa mỡ: Bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn chuyển hóa mỡ hoặc đang dùng thuốc điều trị rối loạn chuyển hóa mỡ.

Hút thuốc lá: Bệnh nhân được xem là hút thuốc lá khi:

- Đang hút thuốc lá: ngừng hút thuốc lá < 6 tháng
- Từng hút thuốc lá: ngừng hút thuốc lá \geq 6 tháng
- Số gói năm (pack-year) = Số gói thuốc/ngày x số năm hút

Uống rượu:

- Không bao giờ uống
- Thường xuyên uống: 5-7 ngày/tuần
- Thỉnh thoảng uống: < 5 ngày/tuần

2.7 Quy trình thu thập số liệu và nghiên cứu

- Bước 1: Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nhận bệnh và không tiêu chuẩn loại trừ, đồng ý tham gia nghiên cứu, được giải thích và ký giấy đồng thuận.

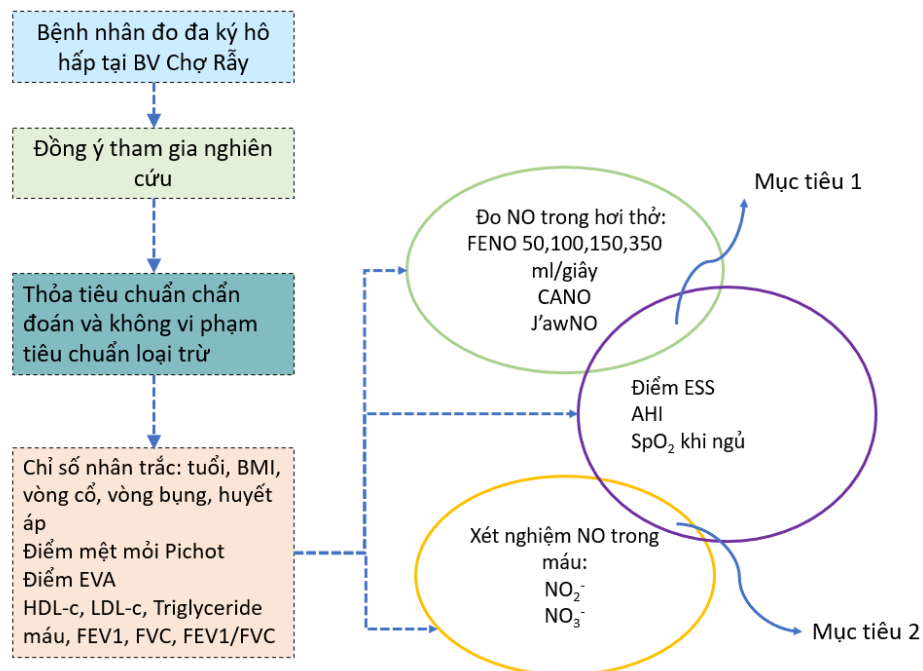
- Bước 2: Thu thập số liệu nhân trắc học, đặc điểm lâm sàng, các câu hỏi khảo sát (tự đánh giá) theo bảng thu thập số liệu (phụ lục 1)

- Bước 3: Bệnh nhân được hẹn khảo sát giấc ngủ vào buổi tối sau khi đã được được dặn dò quy trình chẩn đoán. Thực hiện đa ký hô hấp 4 kênh: Bệnh nhân được khảo sát giấc ngủ tại phòng thăm dò giấc ngủ thuộc khoa Hô hấp – Bệnh viện Chợ Rẫy. Tất cả thông số được khảo sát được lưu trữ trong ổ cứng máy tính.

- Bước 4: Bệnh nhân được làm xét nghiệm máu: NO_2^- , NO_3^- vào 6:00 sáng hôm sau và NO trong hơi thở từ 9-11:00 sáng cùng ngày.

- Nghiên cứu viên đọc kết quả và tư vấn các phương pháp điều trị sau khi đọc kết quả đa ký.

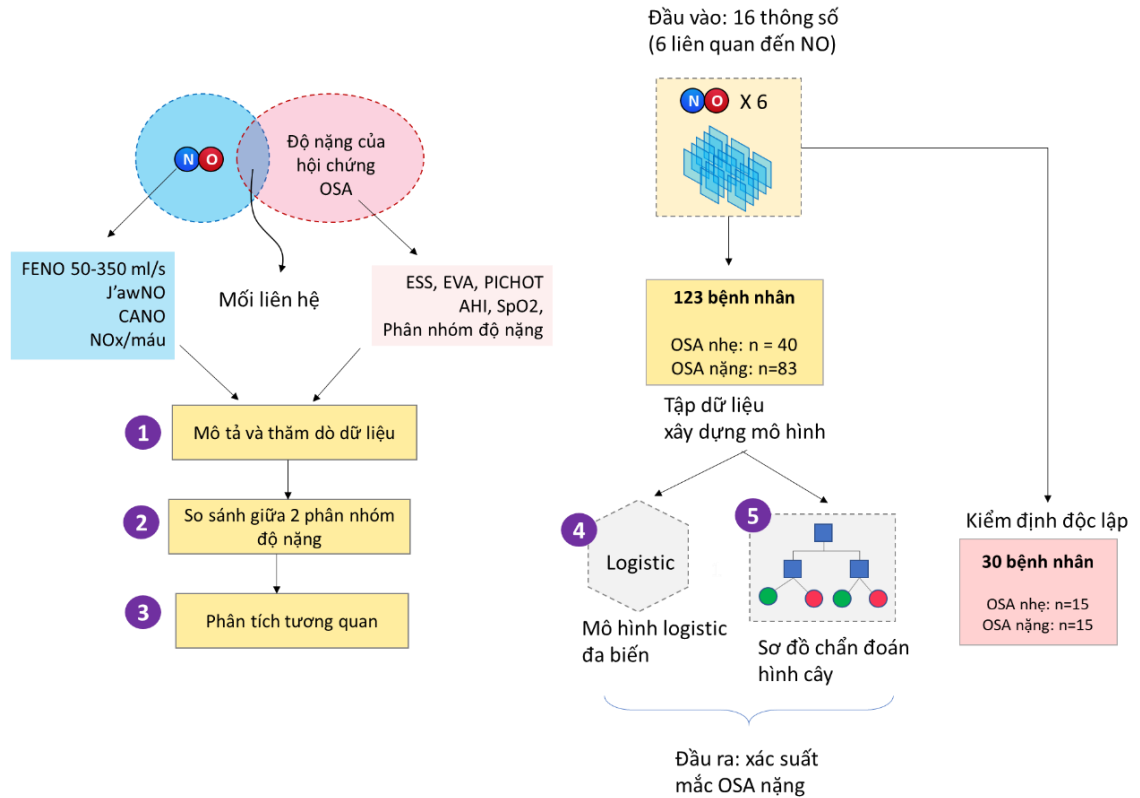
Tóm tắt quy trình nghiên cứu



Sơ đồ 2.1 Sơ đồ tóm tắt quy trình nghiên cứu

2.8 Phân tích dữ liệu

2.8.1 Kế hoạch phân tích dữ liệu



Hình 2.9 Tóm tắt kế hoạch phân tích dữ liệu

Kế hoạch phân tích dữ liệu gồm 2 phần, tương ứng với **2 mục tiêu** trong nghiên cứu và **ứng dụng thực tiễn** của kết quả:

Phần thứ nhất (mục tiêu nghiên cứu 1 và 2): khảo sát tương quan giữa các thông số NO trong hơi thở và trong máu với độ nặng OSA. Phần này gồm có 3 bước:

Bước 1: Mô tả đặc điểm của dân số nghiên cứu: các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ %; các biến liên tục được mô tả bằng trung bình \pm độ lệch chuẩn nếu phân bố chuẩn, hoặc trung vị cùng bách phân vị thứ 5 và 95 (95% KTC).

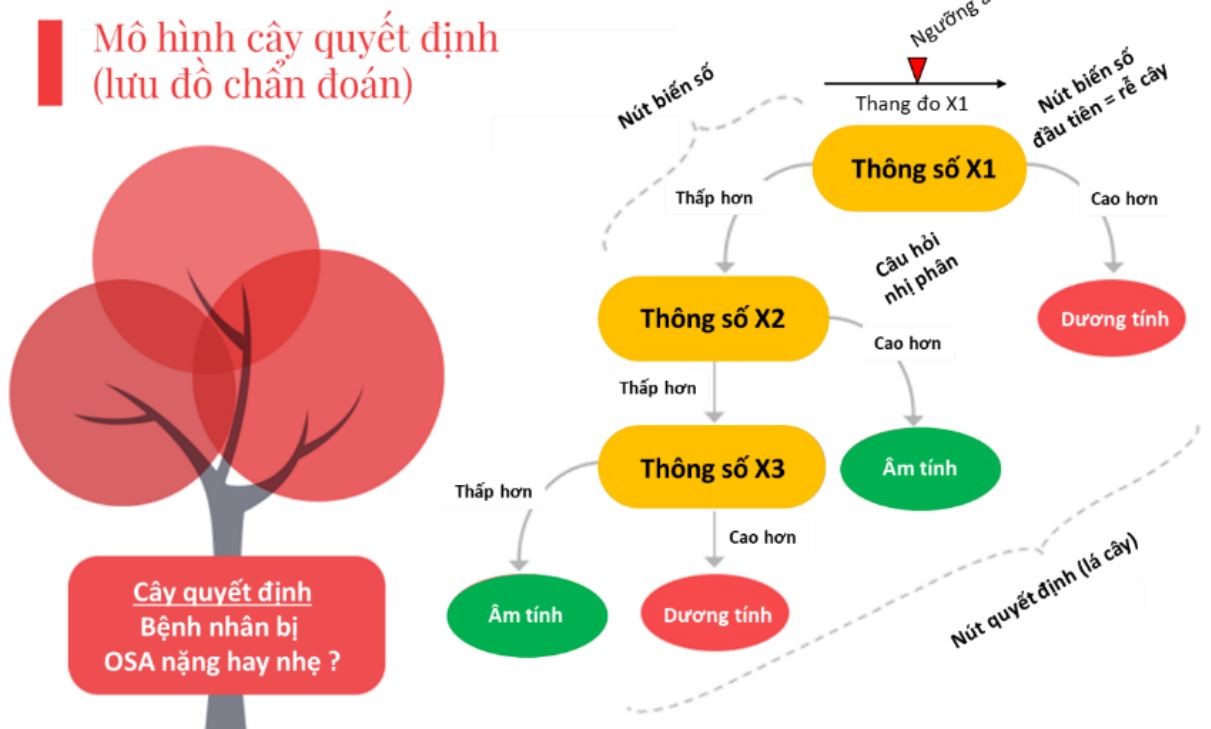
Đặc tính phân bố của các biến định lượng quan trọng, cũng như khác biệt về phân bố giữa 2 phân nhóm độ nặng OSA được mô tả bằng biểu đồ mật độ xác suất (Kernel density plot).

Bước 2: So sánh trung bình của các biến định lượng giữa các nhóm OSA nhẹ/trung bình và OSA nặng bằng kiểm định T nếu thỏa phân bố chuẩn, hoặc giải pháp phi tham số Mann-Whitney U nếu không phân bố chuẩn; so sánh các biến định tính bằng kiểm định χ^2

Bước 3: Khảo sát mối tương quan giữa những thông số về NO trong hơi thở, và máu với độ nặng của OSA bằng hệ số tương quan rho của Spearman. Đánh giá mối tương quan này độc lập bằng hồi quy đa biến.

Phần thứ 2 (ứng dụng thực tiễn của nghiên cứu) ứng dụng lâm sàng của các mối tương quan đã phân tích ở các bước trên.

Mục tiêu đặt ra là xây dựng và kiểm định một quy luật cho phép phát hiện/sàng lọc những trường hợp có nguy cơ cao mắc hội chứng OSA nặng, dựa vào giá trị của 16 thông số có thể thu thập một cách đơn giản trên lâm sàng: gồm 4 chỉ số nhân trắc (tuổi, BMI, chu vi vòng cổ, vòng bụng), điểm số bảng câu hỏi Epworth, huyết áp tâm thu/tâm trương, 3 thông số hô hấp ký (FEV1, FVC, FEV1/FVC) và nhóm 6 chỉ số liên quan đến NO trong khí thở ra. Do đó, chúng tôi sẽ sử dụng thuật toán thống kê mô hình cây quyết định.



Hình 2.10 Nguyên lý hoạt động của thuật toán cây quyết định

Chúng tôi sẽ lần lượt thử 2 mô hình dựa trên 2 bộ dữ liệu đầu vào khác nhau :

+ **Mô hình A:** Không sử dụng đến xét nghiệm NO.

+ **Mô hình B:** Có sử dụng thông số NO.

Mỗi mô hình sẽ được dựng trên cùng tập dữ liệu gồm 123 bệnh nhân. Những quy luật chẩn đoán hình cây này sẽ được kiểm định một cách độc lập trên tập dữ liệu 30 bệnh nhân (tỉ lệ âm/dương tính là 50%).

Hiệu quả của mô hình sẽ được đánh giá dựa trên những tiêu chí sau:

Độ nhạy và độ đặc hiệu : Độ nhạy hay tỉ lệ dương tính thật, là tỉ lệ chẩn đoán đúng trên tổng số trường hợp mắc OSA nặng. Độ đặc hiệu hay tỉ lệ âm tính thật là tỉ lệ loại trừ chính xác trên tổng số bệnh nhân không bị OSA nặng.

Tỉ lệ dự báo chính xác đánh giá độ chính xác tổng quát của mô hình, được ước tính = (tỉ lệ dương thật + tỉ lệ âm thật)/2

Positive predictive value (PPV): giá trị tiên đoán dương = $TP/(TP + FP)$ đo lường khả năng phát hiện các trường hợp OSA nặng của quy luật.

Negative predictive value (NPV) đo lường khả năng loại trừ chính xác của quy luật: $NPV = TN/(TN+FN)$

Tỉ số khả dĩ (Likelihood ratios): LR+ được xác định bằng độ nhạy (của test chẩn đoán) chia cho (1-độ đặc hiệu). LR- được tính bằng (1-độ nhạy) chia cho độ đặc hiệu. LR đo lường mức liên hệ giữa quy luật chẩn đoán và bệnh lý OSA nặng. Khi LR+ càng cao (>1) cho thấy kết quả xét nghiệm dương tính có mối liên quan chặt chẽ với nguy cơ hiện diện của hội chứng OSA nặng.

Diện tích đường cong ROC được thực hiện trên thang đo xác suất dự báo của 2 quy luật A, B (mô hình cây có khả năng cho kết quả là xác suất mắc OSA nặng, với ngưỡng cắt cho chẩn đoán dương tính là $>0,5$).

2.8.2 Công cụ và phương pháp suy luận

Số liệu được nhập, mã hóa và làm sạch bằng phần mềm Microsoft Excel 2010.

Phân tích và xử lý số liệu thống kê được thực hiện bằng ngôn ngữ lập trình thống kê R.

Suy luận thống kê dựa vào phủ nhận giả thuyết vô hiệu, với ngưỡng ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

2.9 Vấn đề y đức

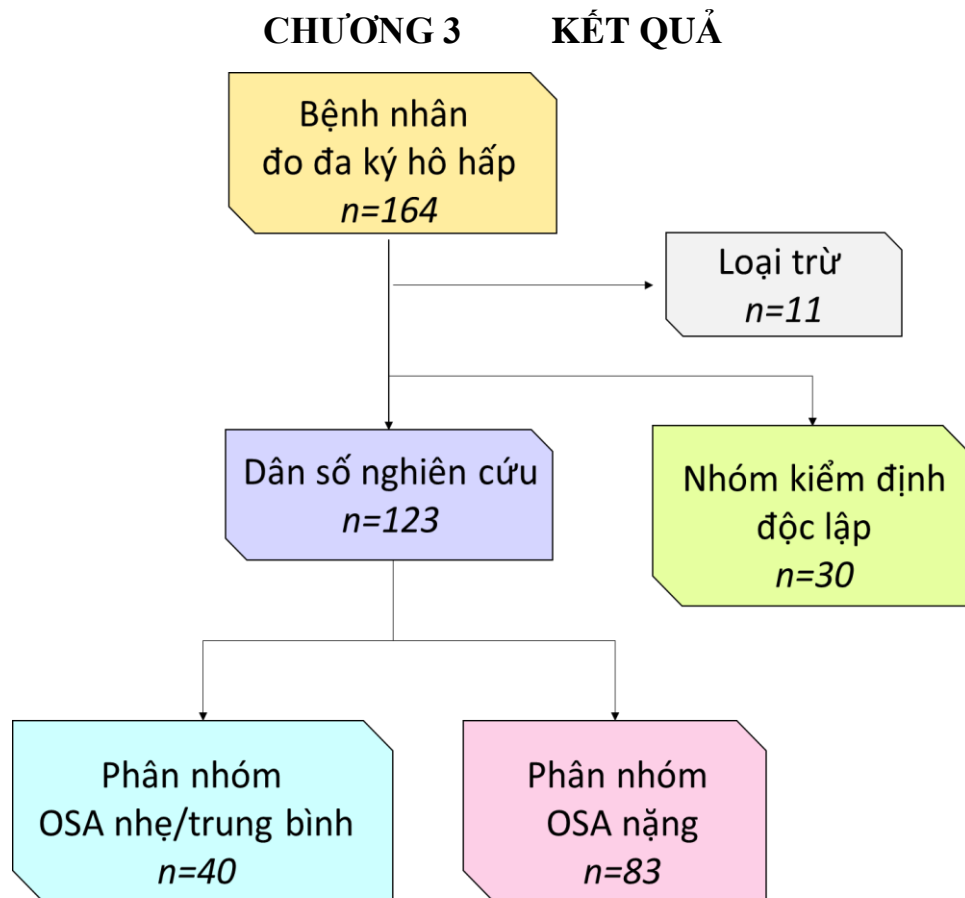
Đề tài được thông qua hội đồng y đức Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh số **192/ĐHYD-HĐ, ngày 26/06/2016**

Nghiên cứu không xâm lấn, bệnh nhân được giải thích về mục tiêu, thiết kế nghiên cứu, quy trình, lợi ích và nguy cơ khi tham gia nghiên cứu để bệnh nhân tự nguyện tham gia. Bệnh nhân có quyền từ chối tham gia và không bị phân biệt đối xử trong quá trình chẩn đoán và điều trị. Nghiên cứu

không can thiệp vào quyết định lựa chọn phương pháp điều trị của bệnh nhân. Những bệnh nhân không tham gia nghiên cứu hoặc rút ra khỏi nghiên cứu vẫn được theo dõi và điều trị theo quy trình bệnh viện.

Số liệu trong nghiên cứu phục vụ cho nghiên cứu khoa học, không vì mục đích khác. Danh tính bệnh nhân và tư liệu cá nhân của bệnh nhân đều được bảo mật, không được ai có thể truy cập trừ nghiên cứu viên.

Trong nghiên cứu, bệnh nhân chỉ trả chi phí cho quá trình chẩn đoán thường quy. Bệnh nhân không phải trả chi phí cho xét nghiệm đo NO trong hơi thở và NO trong máu. Ngược lại bệnh nhân cũng không được nhận bất kỳ khoản nào như tiền khuyến khích. Bệnh nhân được thăm khám và tư vấn miễn phí trong suốt quá trình tham gia nghiên cứu.



Hình 3.1 Lưu đồ nghiên cứu

3.1 Đặc điểm của dân số nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm nhân trắc học và lâm sàng

Trong giai đoạn từ tháng 1 năm 2017 đến tháng 12 năm 2019, 123 bệnh nhân với chẩn đoán xác định OSA được thu dung vào nghiên cứu. Theo phân độ nặng của AASM, hầu hết bệnh nhân có OSA nặng (67,47%) trong khi đó OSA nhẹ và trung bình lần lượt là 13,8% và 18,7%.

Theo kế hoạch phân tích đã trình bày ở trên, mẫu khảo sát được chia thành 2 phân nhóm, tương ứng với các bệnh nhân OSA nặng ($n = 83$) và OSA nhẹ hoặc trung bình ($n = 40$). Đặc điểm lâm sàng của mỗi phân nhóm được miêu tả trong bảng 3.1

Bảng 3.1 Đặc điểm dịch tễ, nhân trắc học, lâm sàng của 2 phân nhóm độ nặng OSA

Đặc điểm	OSA nhẹ/trung bình (n=40)	OSA nặng (n=83)	p
Giới, nữ/nam	15/25	15/68	0,566 ⁽²⁾
Tuổi, năm	56,5 (34-80)	52 (30-76)	0,009 ⁽¹⁾
Nghề nghiệp: trí thức	12 (24,5)	37 (75,5)	0,122 ⁽²⁾
Sống tại TPHCM	9 (23,1)	30 (76,9)	0,128 ⁽²⁾
Đang hút thuốc lá	5 (7,2)	17 (14.84 %)	0,132 ⁽²⁾
Thường xuyên uống bia rượu	0 (0%)	4 (100%)	0,158 ⁽²⁾
BMI, kg/m ²	25,2 (20,0-34,9)	28,7 (23,3 – 39,4)	<0,001 ⁽¹⁾
Chu vi vòng cổ, cm	39 (34-44,1)	41 (36,0 – 47,5)	<0,001 ⁽¹⁾
Chu vi vòng bụng, cm	96 (78-120,1)	104 (91,0 – 125,3)	<0,001 ⁽¹⁾
Huyết áp tâm thu, mmHg	120 (100-150,5)	130 (110 – 150)	0,204 ⁽¹⁾
Huyết áp tâm trương, mmHg	80 (69-90)	80 (60 – 100)	0,100 ⁽¹⁾

Chú thích : Biến định lượng được mô tả bằng trung vị (KTC 95%), biến định tính được mô tả bằng tần suất và tỉ lệ (%). Giá trị p dựa vào (1) Kiểm định phi tham số Mann Whitney U; (2) kiểm định χ^2 .

Nhìn chung, bệnh nhân trong phân nhóm OSA nhẹ/trung bình lớn tuổi hơn bệnh nhân nhóm OSA nặng; BMI , chu vi vòng cổ và chu vi vòng bụng cao hơn ở nhóm OSA nặng so với nhóm OSA nhẹ/trung bình. Tỉ lệ phân bố giới tính ở hai nhóm tương đương nhau, và nam giới chiếm đa số. Không có sự khác biệt ý nghĩa về hoàn cảnh, thói quen sống như hút thuốc lá, uống rượu, nghề nghiệp và nơi cư ngụ giữa hai phân nhóm độ nặng.

Bảng 3.2 Đặc điểm cận lâm sàng và bệnh đồng mắc của 2 phân nhóm độ nặng OSA

Đặc điểm	OSA nhẹ/trung bình (n=40)	OSA nặng (n=83)	p
<i>Xét nghiệm thường quy</i>			
Đường huyết đói, mg%	94,5 (72,7-203,0)	97,5 (76,0-182,0)	0,204 ⁽¹⁾
HDL-c, mg%	42,5 (28,0-64,6)	41,0 (28,1-67,8)	0,439 ⁽¹⁾
LDL-c, mg%	143,3 (82,0-214,2)	110,3 (53,2-181,8)	<0,001 ⁽¹⁾
Triglyceride, mg%	145,5 (69,7-410,3)	178,5 (89,2-547,7)	0,013 ⁽¹⁾
FEV1, % dự đoán	78,5 (36,7-106)	78,0 (46,2 – 98,8)	0,769 ⁽¹⁾
FEV1/FVC, %	81(52,3-91,2)	82,0 (57,3 -93,9)	0,107 ⁽¹⁾
FVC, % dự đoán	81 (42,7-109)	80,0 (50,0 – 101,9)	0,923 ⁽¹⁾
<i>Bệnh đồng mắc</i>			
Tăng huyết áp	20 (19,5)	40 (40,5)	0,050 ⁽²⁾
Đái tháo đường	7(6,5)	13 (13,5)	0,050 ⁽²⁾
Bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ	6 (6,8)	15 (14,2)	0,053 ⁽²⁾
COPD	7 (30,4)	16 (15,5)	0,050 ⁽²⁾
Rối loạn chuyển hóa mỡ	8 (11,3)	27 (23,6)	0,233 ⁽²⁾

Chú thích: Biến định lượng được mô tả bằng trung vị (KTC 95%), biến định tính được mô tả bằng tần suất và tỉ lệ (%), Giá trị p dựa vào (1) Kiểm định phi tham số Mann Whitney U; (2) kiểm định χ^2 .

Có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 phân nhóm độ nặng về những đặc điểm hình thái học như BMI, chu vi vòng cổ, vòng bụng (ở bảng 3.1) và các thông số chuyển hóa lipid như LDL-c và Triglyceride. Nhóm OSA nhẹ/trung bình có LDL-c cao hơn nhóm OSA nặng và có Triglyceride thấp hơn nhóm OSA nặng có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên không có sự khác biệt của đường huyết đói, HDL-c và huyết áp.

Trong số các bệnh đồng mắc - bao gồm bệnh tim mạch và hô hấp mạn tính (COPD), không bệnh nào có liên hệ một cách ý nghĩa với yếu tố độ nặng OSA (dựa theo kết quả của kiểm định χ^2). Mặc dù tỉ lệ tăng huyết áp và đái

tháo đường type 2 có vẻ cao hơn ở nhóm OSA nặng, nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Chúng tôi cũng không tìm thấy sự khác biệt về tỉ lệ mắc bệnh COPD giữa hai phân nhóm. OSA nặng không tác động đến kết quả của xét nghiệm hô hấp ký.

3.1.2 Mô tả trực quan đặc tính phân phối của những biến số quan trọng trong nghiên cứu

Bảng 3.3 Đặc điểm phân phối của các biến định lượng chính trong nghiên cứu

Biến số	Dân số nghiên cứu (n=123)
Tuổi, năm	53,52 (30,1 – 79)
BMI, kg/m²	27,6 (21,7 - 38,6)
Chu vi vòng cổ, cm	40 (35 - 47)
Chu vi vòng bụng, cm	102 (84 – 121,5)
ESS, điểm	9 (2 – 17,9)
FEV1, % dự đoán	78 (73,23 – 100,9)
FEV1/FVC, %	82 (55,1 - 93,9)
FVC, % dự đoán	80 (50,0 – 102,0)
AHI, lần/giờ	47 (7,2 – 88,9)
SpO₂ trung bình trong đêm, %	92 (77 - 95)
SpO₂ tối thiểu trong đêm, %	69 (51 - 86)
Thời gian SpO₂<90%, phút	11 (0,0 – 89,7)
FENO 50, ppb	13,2 (5,9 – 25,8)
FENO 100, ppb	12,24 (5,1 – 24,98)
FENO 150, ppb	10,6 (4,5 – 20,6)
FENO 350, ppb	7,67 (3,2 – 14,1)
CANO, ppb	5,63 (1,2 – 13,5)
J'awNO, nl/phút,	32,7 (2,1 – 84,9)
Nitrate (NO₃⁻), μmol/L	15,64 (12,8 – 19,6)
Nitrite (NO₂⁻), μmol/L	16,86 (13,8 – 21,2)
NOx, μmol/L	32.5 (26,5– 40,8)

Ghi chú: tất cả biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung vị (95% KTC).

Nhìn chung dân số trong nghiên cứu có BMI, chu vi vòng cổ và chu vi vòng bụng lớn của người béo phì. Kết quả hô hấp ký trong giới hạn bình

thường. Bệnh nhân OSA trong nghiên cứu có chỉ số ngưng giảm thở (AHI) cao và có giảm độ bão hòa oxy máu (SpO_2) khi ngủ. Giá trị của FENO50 đo ở lưu lượng tiêu chuẩn (50 ml/s) và nồng độ NOx trong máu nằm trong giới hạn bình thường.

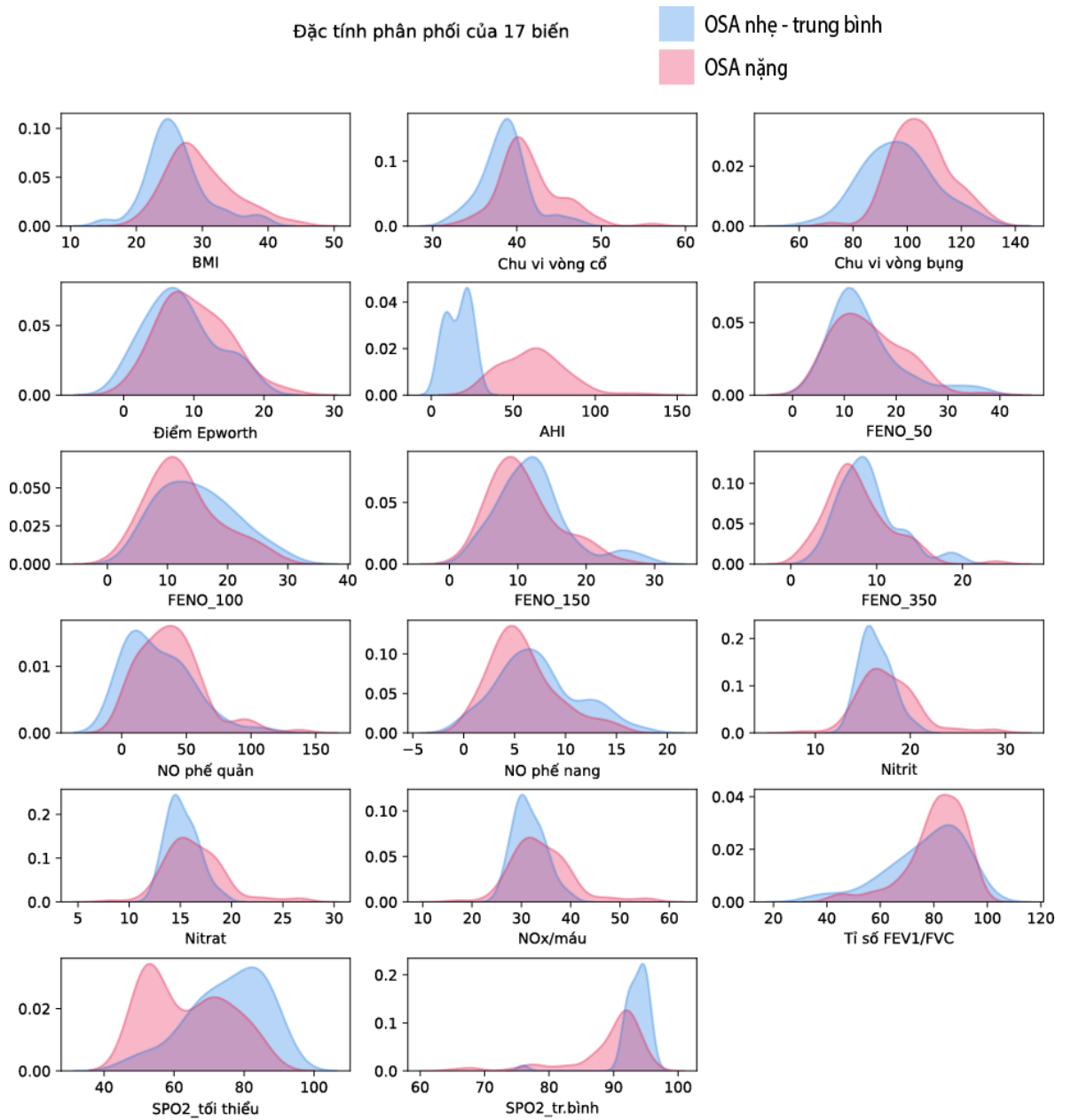
Đặc tính phân phối của các biến số chính là đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu và sự khác biệt của chúng theo 2 phân nhóm độ nặng được mô tả trực quan trong hình **3.2**

AHI có phân phối chuẩn ở hai phân nhóm, và dù có độ phân tán rộng ở nhóm OSA nặng nhưng sự tương phản giữa 2 phân nhóm rất rõ nét.

Các biến số nhân trắc như BMI, chu vi vòng bụng/vòng cổ cũng có phân phối chuẩn với sự khác biệt khá rõ giữa 2 phân nhóm, với khuynh hướng trung tâm cao hơn (tiến về phía bên phải thang đo) ở nhóm OSA nặng.

Hai biến nồng độ nitrite và nitrate trong máu có phân bố chuẩn, tương phản rõ nét giữa 2 phân nhóm : nhóm OSA nặng có trung vị lớn hơn so với nhóm OSA nhẹ/trung bình.

Những biến số là kết quả của đa ký hô hấp (AHI, SpO_2), của hô hấp ký (FEV1/FVC) và đặc biệt những thông số về NO trong hơi thở bao gồm FENO ở các mức lưu lượng 50,100,150,350 ml, J'awNO, CANO có phân phối không chuẩn, lệch phải và phân tán rộng. Riêng FENO 350, J'awNO và CANO có sự khác biệt khá rõ nét ở hai phân nhóm, gợi ý mối liên hệ tiềm năng giữa các biến số này với OSA nặng. Các biến số về AHI, SpO_2 cho thấy hình ảnh khác biệt rõ rệt giữa hai phân nhóm, trong khi tỉ số FEV1/FVC không cho thấy sự khác biệt giữa 2 phân nhóm.



Hình 3.2 Đặc tính phân phối của các biến quan trọng nhất trong nghiên cứu và khác biệt giữa 2 phân nhóm độ nặng OSA

Chú thích: Mỗi ô trình bày một biểu đồ mật độ phân phối 1 chiều (Kernel density plot), trong đó trục hoành biểu thị thang đo của biến số được khảo sát, trục tung biểu thị giá trị của hàm mật độ xác suất (PDF) dựa trên dữ liệu thực nghiệm. Màu sắc cho phép so sánh 2 phân nhóm: OSA nhẹ/trung bình (màu xanh lam); OSA nặng (màu hồng).

3.1.3 So sánh đặc điểm giấc ngủ giữa 2 phân nhóm độ nặng OSA

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã kết hợp cả phương pháp đánh giá chủ quan qua các bộ câu hỏi tự đánh giá và khách quan bằng đa ký hô hấp. Kết quả cụ thể được mô tả ở bảng 3.4.

Bảng 3.4 Điểm số chất lượng giấc ngủ và thông số đa ký hô hấp ở 2 phân nhóm độ nặng OSA

Đặc điểm	OSA nhẹ/trung bình (n=40)	OSA nặng (n=83)	p
Epworth, điểm	7,5 (1-16,1)	10,0 (3,0 – 17,9)	0,028⁽¹⁾
EVA, điểm	5 (0-10)	5 (1,1-10)	0,178 ⁽¹⁾
Pichot, điểm	16 (1-24)	13 (1,1-28,9)	0,657 ⁽¹⁾
AHI, lần/giờ	18 (5-26,1)	62,0 (33,1 – 91,0)	<0,001⁽¹⁾
SpO ₂ trung bình trong đêm, %	94,0 (92,0- 96,0)	91,0 (77,0- 94,0)	<0,001⁽¹⁾
SpO ₂ tối thiểu trong đêm, %	77 (53,9-89)	63,0 (51,0 – 82,9)	<0,001⁽¹⁾

Chú thích: Tất cả các biến số được mô tả bằng trung vị (KTC 95%), (1) giá trị p dựa vào kiểm định phi tham số Mann Whitney U

Phương pháp tiếp cận chủ quan (thông qua nhiều bộ câu hỏi như Epworth, EVA và Pichot) không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai phân nhóm, ngoại trừ thang điểm Epworth. Tuy kết quả của điểm buồn ngủ ngày Epworth của phân nhóm OSA nặng cao hơn nhóm OSA nhẹ/trung bình có ý nghĩa nhưng vẫn thấp hơn mức buồn ngủ ngày quá mức (bệnh lý).

Ngược lại kết quả thăm dò khách quan bằng đa ký hô hấp cho thấy sự gia tăng có ý nghĩa thống kê về tần suất cơn ngưng/giảm thở (AHI) và mức độ mất bão hòa oxy máu ngoại biên (SpO₂ trung bình và tối thiểu) ở phân nhóm OSA nặng so với những bệnh nhân OSA nhẹ/trung bình.

3.2 Môi trường quan giữa các thông số NO trong hơi thở và độ nặng OSA

Tiếp theo, chúng tôi sẽ khảo sát mối liên hệ giữa 6 thông số NO trong hơi thở cùng 3 thông số NO trong máu và độ nặng của OSA, dựa vào 2 phân tích: So sánh trung vị các biên số giữa 2 phân nhóm độ nặng (bảng 3.3); và phân tích tương quan bất cặp tuần tự với AHI, bằng hệ số tương quan rho theo Spearman.

3.2.1 So sánh NO trong hơi thở giữa 2 phân nhóm độ nặng OSA

Bảng 3.5 So sánh đặc điểm NO trong hơi thở và trong máu của nhóm nghiên cứu

Thông số	OSA nhẹ/trung bình (n=40)	OSA nặng (n=83)	p
FENO 50, ppb	11,9 (5,6-29,2)	13,52 (6,1 – 24,7)	0,229 ⁽¹⁾
FENO 100, ppb	14,9 (6,7-25,7)	12,1 (4,8-24,2)	0,036⁽¹⁾
FENO 150, ppb	12,0 (4,4-24,4)	10 (4,6-20,5)	0,060 ⁽¹⁾
FENO 350, ppb	8,5 (5,4-14,1)	7 (2,7-14,1)	0,046⁽¹⁾
CANO, ppb	6,9 (0,8-14,0)	5,2 (1,2 – 12,7)	0,002⁽¹⁾
J'awNO, nl/phút,	19,6 (1,6-73,0)	36,2 (6,1 – 92,2)	0,001⁽¹⁾

Chú thích : (1) giá trị p dựa vào kiểm định phi tham số Mann-Whitney U ;

ppb: đơn vị nồng độ thể tích 1 phần tỉ (10^{-9}) hay 1 nl NO/1 lít khí thở.

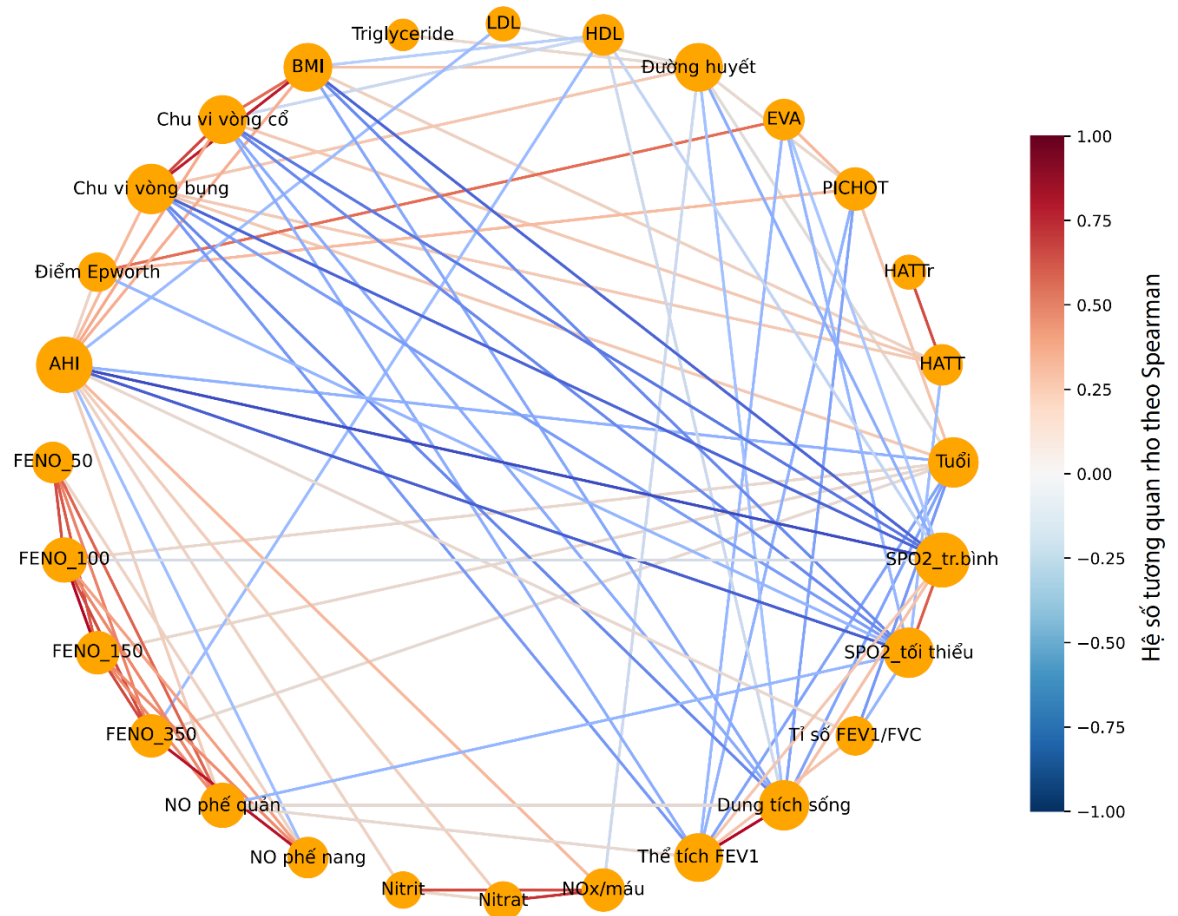
Giá trị trung vị của sản lượng NO phế quản (J'awNO) tăng rõ rệt ở phân nhóm OSA nặng so với phân nhóm OSA nhẹ/trung bình (19,6 so với 36,2 ; p=0,001).

Trong 4 giá trị FENO đo ở mức lưu lượng 50-100-150-350 ml/giây, chỉ có FENO 100 (mức lưu lượng trung bình) và FENO 350 (mức lưu lượng cao nhất) cho thấy sự khác biệt ý nghĩa giữa 2 phân nhóm, cụ thể là các bệnh nhân OSA nặng có giá trị FENO 100 và FENO 350 thấp hơn (12,1 ppb so với 14,9 ppb cho FENO 100 và 7 ppb so với 8 ppb cho FENO 350).

Tương tự, nồng độ NO phế nang (CANO) giảm một cách có ý nghĩa ở phân nhóm OSA nặng so với nhóm OSA nhẹ-trung bình (5,2 ppb so với 6,9 ppb, $p = 0,002$).

3.2.2 Mối tương quan giữa NO trong hơi thở và độ nặng OSA

Trong nghiên cứu này chúng tôi đã đo phân suất NO trong hơi thở ra (FENO) ở nhiều mức lưu lượng thở khác nhau. Phương pháp này cho phép đánh giá sự thay đổi của NO ở những vị trí khác nhau của đường hô hấp, bao gồm CANO, FENO 350 ml cho phần xa (Tiểu phế quản, ống phế nang, phế nang) và J'awNO, FENO 50-150 cho đoạn gần (phế quản và khí quản). Để đánh giá chất chỉ điểm sinh học tiềm năng cho OSA nặng, chúng tôi thực hiện tương quan cặp cho các biến số phân tích. Mạng lưới liên hệ của các biến số cho cái nhìn tổng quát và quan hệ giữa NO và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng (Hình 3.2)



Hình 3.3 Mạng lưới tương quan giữa các biến định lượng, bao gồm NO và AHI
Ghi chú: Hình vẽ trình bày mạng lưới tương quan giữa 28 biến định lượng trong nghiên cứu. Mỗi một nút tròn (màu cam) đại diện cho một thông số xét nghiệm, kích thước của mỗi nút tròn tỷ lệ với số cặp tương quan có ý nghĩa của 1 biến với những biến còn lại. Đoạn thẳng nối 2 nút biểu thị cho một liên kết tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa 2 biến này. Màu sắc của liên kết cho biết hướng và độ mạnh của mỗi tương quan đó (đo bằng hệ số Spearman's ρ): màu đậm hơn cho thấy mức độ tương quan mạnh hơn, màu xanh lam biểu thị tương quan nghịch ($-1 < \rho < 0$) và màu đỏ biểu thị tương quan thuận ($0 < \rho < 1$).

AHI cũng như SpO₂ là tiêu điểm trong mạng lưới tương quan vì chúng có nhiều liên hệ nhất với các biến số còn lại. Từ AHI, ta có những liên kết

tương quan thuận với độ mạnh trung bình với : BMI, chu vi vòng cổ, vòng bụng (rho lần lượt = 0,40; 0,42 và 0,36). AHI tương quan yếu với điểm Epworth (rho = 0,2). Ngoài ra, AHI tương quan nghịch với SpO₂ tối thiểu và trung bình (rho = -0,55 và -0,62).

Những biến số về NO trong hơi thở (FENO_{50,100,150}, J'awNO và CANO) tạo thành cụm với mạng liên kết chặt chẽ lẫn nhau, tuy nhiên không có liên kết giữa NO hơi thở và NOx trong máu.

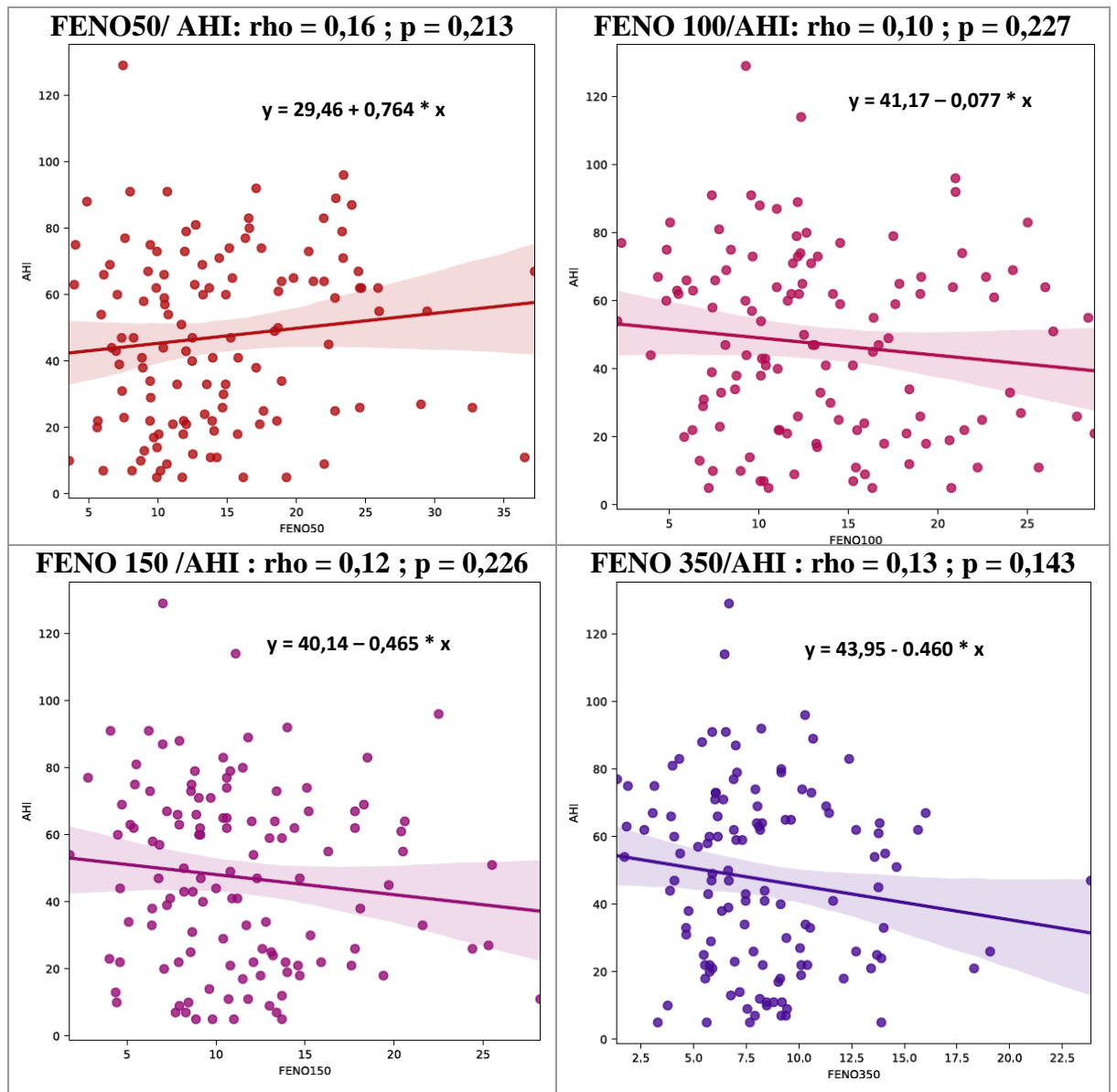
Mối liên hệ duy nhất giữa AHI và cụm biến NO trong hơi thở, đó là thông qua 2 biến J'awNO (NO phế quản) và CANO (phế nang), cụ thể là AHI tương quan thuận, yếu nhưng ý nghĩa với J'awNO (rho = 0,25, p = 0,029) và tương quan nghịch với CANO (rho = -0,18 ; p = 0,045).

Độ bão hòa oxy trong máu khi ngủ (SpO₂) có tương quan thuận yếu với NO trong hơi thở thông qua NO phế quản (J'awNO).

Mức độ buồn ngủ ngày đánh giá bằng thang điểm Epworth không tương quan với NO trong hơi thở.

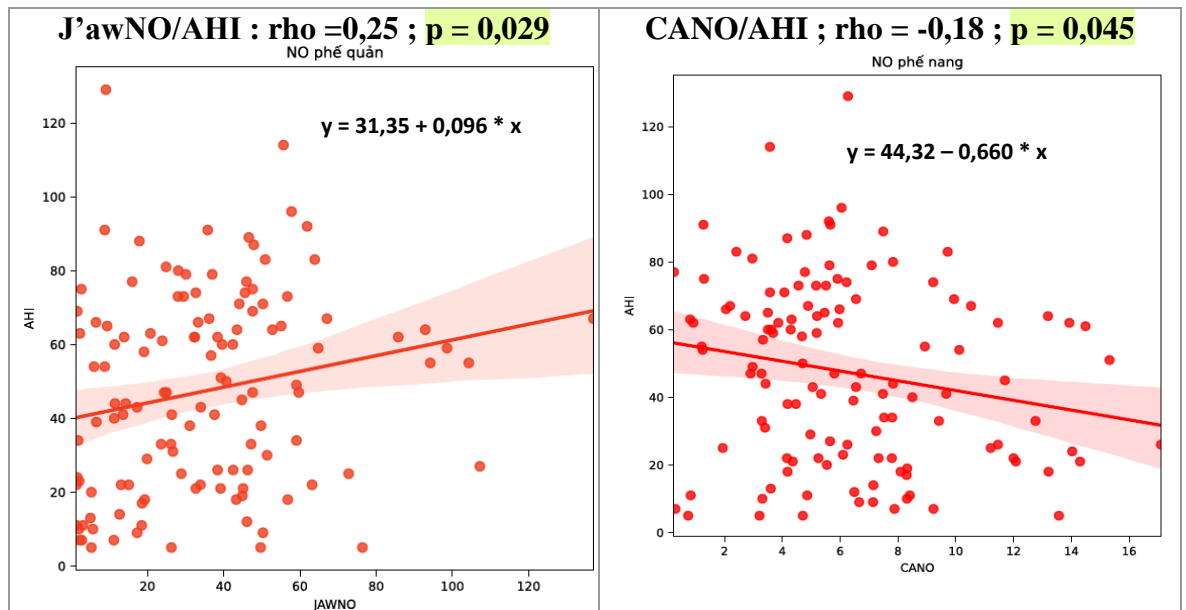
Đặc biệt, không có mối liên hệ giữa 2 cụm biến số : NO trong hơi thở và NO trong máu.

Tương quan tuyến tính giữa AHI và 8 biến số về NO được trình bày trong những biểu đồ hồi quy tuyến tính trong hình 3.3, 3.4 và 3.5 dưới đây :



Hình 3.4 Tương quan tuyến tính giữa AHI và FENO

Hình ảnh trực quan cho thấy FENO ở các mức lưu lượng khác nhau không tương quan với AHI ($p > 0,05$).



Hình 3.5 Tương quan tuyến tính giữa AHI và NO phé quàn, NO phé nang

*Chú thích : Hình 3.4 và 3.5 trình bày biểu đồ tán xạ (scatter dot plot) và hồi quy tuyến tính, cho phép khảo sát quan hệ tuyến tính giữa giá trị AHI (biến phụ thuộc, trục tung) và một thông số về nito monoxit (biến độc lập, trục hoành), mỗi điểm tròn là một cá thể, đường thẳng biểu thị cho đồ thị hàm tuyến tính $AHI = b_0 + b * X$, với X là thông số nito monoxit, vùng tô màu biểu thị cho khoảng tin cậy 95% của hàm này.*

NO phé quàn (J'awNO) và NO phé nang (CANO) lần lượt có tương quan thuận yếu và tương quan nghịch yếu với AHI (rho =0,25 ; p = 0,029 và rho = -0,18 ; p = 0,045).

Bảng 3.6 Tóm tắt kết quả phân tích tương quan giữa 6 thông số NO trong hơi thở và độ nặng OSA, thông qua kết quả đa ký hô hấp và điểm buồn ngủ ngày Epworth

	Tương quan với AHI	Tương quan với SpO ₂ tối thiểu	Tương quan với điểm buồn ngủ Epworth
FENO 50	$\rho = 0,16$; $p = 0,213$	$\rho = -0,13$; $p = 0,227$	$\rho = 0,09$; $p = 0,425$
FENO 100	$\rho = 0,10$; $p = 0,227$	$\rho = 0,07$; $p = 0,363$	$\rho = 0,06$; $p = 0,751$
FENO 150	$\rho = 0,12$; $p = 0,226$	$\rho = 0,02$; $p = 0,644$	$\rho = -0,01$; $p = 0,692$
FENO 350	$\rho = 0,13$; $p = 0,143$	$\rho = 0,06$; $p = 0,639$	$\rho = -0,01$; $p = 0,937$
J'awNO	$\rho = 0,25$; $p = 0,029$	$\rho = -0,22$; $p = 0,023$	$\rho = 0,15$; $p = 0,373$
CANO	$\rho = -0,18$; $p = 0,045$	$\rho = 0,06$; $p = 0,329$	$\rho = -0,05$; $p = 0,543$

Tóm lại, chỉ có J'awNO vừa tương quan với chỉ số độ nặng OSA vừa tương quan với giảm độ bão hòa oxy máu khi ngủ. Riêng CANO chỉ tương quan với chỉ số độ nặng OSA

3.2.3 Mối liên hệ của NO trong hơi thở với OSA nặng

Từ những phân tích tương quan trên chúng tôi nhận diện được 2 thông số NO trong hơi thở là J'awNO và CANO, cùng với nồng độ NOx trong máu có thể là những chất chỉ điểm sinh học tiềm năng và độc lập góp phần chẩn đoán OSA nặng trên lâm sàng.

Sau đây, chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến và đa biến để đánh giá mối quan hệ độc lập của chúng với OSA nặng.

3.2.3.1 Đường cong ROC đơn biến chẩn đoán OSA nặng

Phân tích đơn biến là cách tiếp cận cổ điển, đơn giản thường được sử dụng trong y văn, khi ta giới thiệu một chất chỉ thị (marker) mới. Quy trình này thường gắn liền với phân tích đường cong ROC. Tuy nhiên, trong trường hợp nghiên cứu này, khi thử áp dụng cách tiếp cận đơn biến cho các biến số mục tiêu như FENO, J'awNO, CANO; tất cả kết quả đều cho thấy một hiệu năng chẩn đoán không tốt, không cân bằng tối ưu giữa độ nhạy và độ đặc hiệu (Bảng 3.7).

Bảng 3.7 So sánh hiệu quả chẩn đoán OSA nặng của từng thông số NO trong hơi thở

Biến số	Ngưỡng cắt tối ưu	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Diện tích dưới ROC (AUC)
FENO 50	14,26	0,469	0,735	0,598
FENO 100	11,59	0,542	0,536	0,483
FENO 150	8,59	0,663	0,591	0,506
FENO 350	10,13	0,253	0,843	0,483
J'awNO	20,79	0,747	0,494	0,634*
CANO	4,45	0,626	0,458	0,492

*Chú thích : * : Diện tích dưới ROC lớn hơn 0,5 có ý nghĩa thống kê (dựa vào kiểm định Hanley-McNeil).*

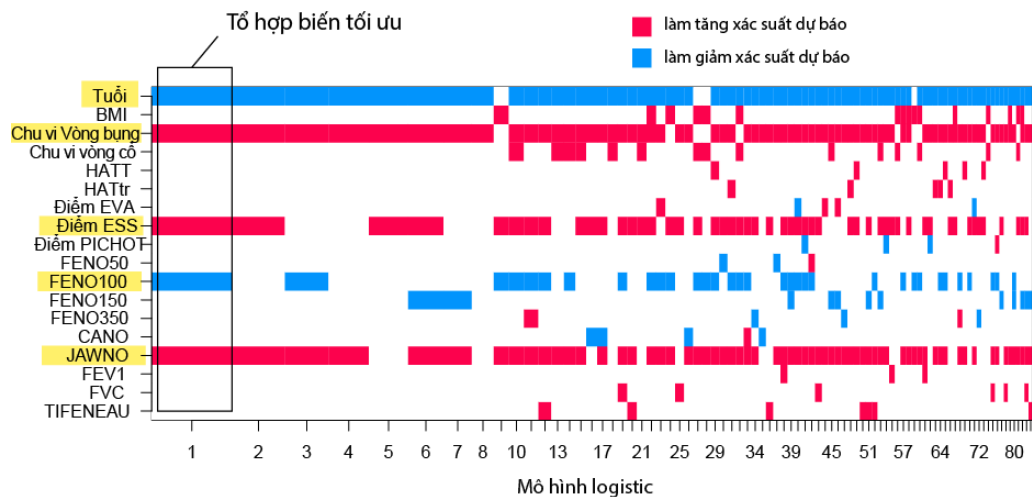
J'awNO với ngưỡng cắt 20,79 nl/phút là biến số có độ nhạy cao nhất (0,75), tuy nhiên nó có độ đặc hiệu kém (0,49), tương ứng với ROC AUC = 0,63.

Ngay cả biến ESS, vốn có liên hệ trực tiếp với độ nặng OSA, cũng không đạt hiệu quả tối ưu, nó có độ nhạy thấp = 0,51, độ đặc hiệu = 0,76 và ROC AUC = 0.65.

Kết quả này cho thấy phân loại độ nặng OSA dựa vào một thông số xét nghiệm duy nhất là khó khả thi, vì không có một đại lượng đơn độc nào cho phép phân định hiệu quả giữa OSA nhẹ/trung bình và OSA nặng. Như vậy, ta cần phải tiếp cận vấn đề theo một hướng khác, đó là kết hợp nhiều thông tin với nhau để tạo ra một quy luật chẩn đoán mạnh hơn.

3.2.3.2 Hồi quy logistic về mối liên hệ của NO trong hơi thở và đặc điểm lâm sàng

Hồi quy logistic đa biến cho phép phối hợp nhiều biến số để tiên đoán OSA nặng thay vì dùng đơn biến với kết quả tiên đoán không tốt. Ở đầu vào, chúng tôi có 18 biến số độc lập tiềm năng dùng để tiên đoán OSA nặng trên lâm sàng; để xác định tổ hợp biến độc lập tối giản đảm bảo độ chính xác cao nhất, chúng tôi sử dụng kỹ thuật chọn lọc biến số mô hình Bayes trung bình (Bayesian Model averaging- BMA). Kết quả phân tích này được trình bày trong hình 3.6, theo đó tổ hợp biến số tối ưu gồm có : Tuổi, chu vi vòng bụng, điểm ESS, FENO100 và J'awNO.



Hình 3.6 Chọn lọc mô hình và tổ hợp biến tối ưu bằng kỹ thuật mô hình Bayes trung bình

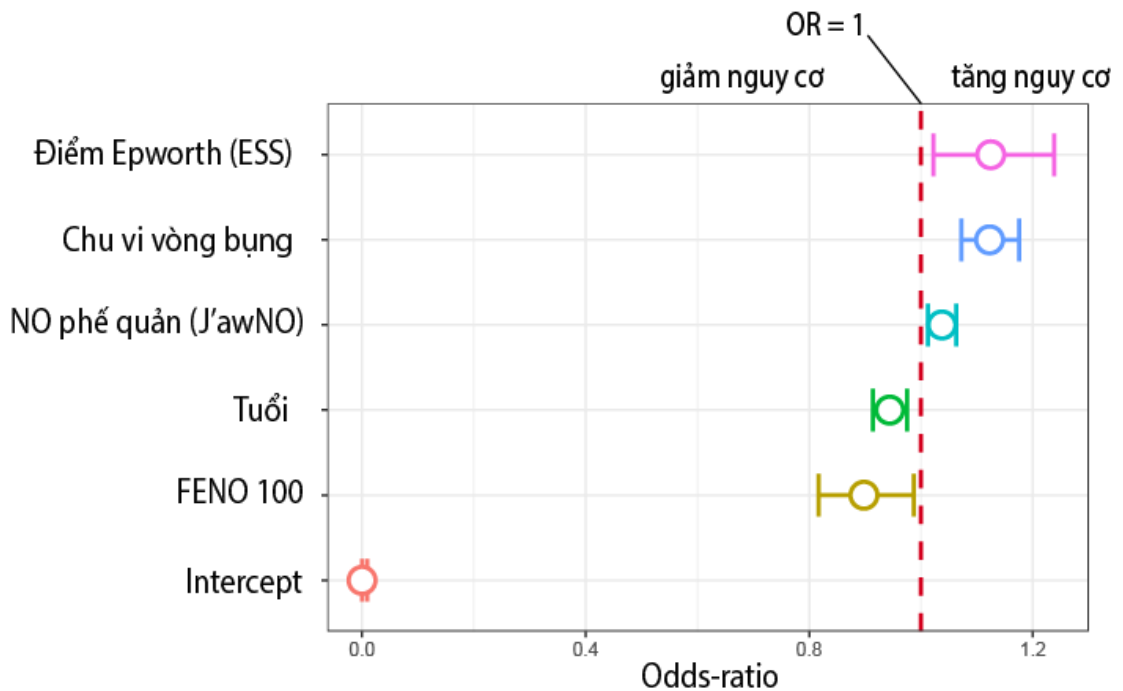
Chú thích : Biểu đồ trên tóm tắt kết quả của phân tích chọn lọc mô hình và tổ hợp biến tối ưu bằng kỹ thuật mô hình Bayes trung bình (Bayesian Model averaging – BMA). Trục tung trình bày tập hợp tất cả những biến độc lập được khảo sát, trục hoành biểu thị cho 80 mô hình logistic sử dụng nhiều tổ hợp biến khác nhau, các mô hình này được xếp thứ tự theo độ chính xác từ cao nhất đến thấp nhất, như vậy vị trí số 1 chính là mô hình tối ưu.

Bảng 3.8 Nội dung mô hình hồi quy logistic đa biến tối ưu (5 biến) tiên đoán OSA nặng:

Biến số	Hệ số hồi quy	Odds-ratio	KTC 95%	Giá trị p
Tuổi	-0,058	0,944	0,914 – 0,975	0,0006
Vòng bụng	0,115	1,122	1,072 – 1,175	<10 ⁻¹³
ESS	0,221	1,247	1,022 – 1,238	0,018
FENO 100	-0,108	0,898	0,817 – 0,987	0,027
J'awNO	0,036	1,037	1,012 – 1,063	0,004

Chú thích : Odds-ratio được ước tính = exp(hệ số hồi quy); giá trị p dựa vào kiểm định t nhằm phủ nhận giả thuyết vô hiệu là hệ số hồi quy = 0 (Odds-ratio = 1).

Kết quả hồi quy đa biến với tập hợp biến tối ưu này cho thấy : tuổi và FENO ở 100ml tỉ lệ nghịch với nguy cơ mắc OSA nặng, ngược lại, sự gia tăng của chu vi vòng bụng, điểm Epworth và J'awNO làm tăng nguy cơ mắc OSA nặng. Hình ảnh trực quan của hiệu ứng 5 biến (Odds-ratio) được mô tả ở hình 3.6.



Hình 3.7 Giá trị trung bình và khoảng tin cậy 95% của tỉ số chênh (Odds-ratio) của 5 thông số trong mô hình hồi quy

Chú thích : Biểu đồ mô tả trực quan giá trị trung bình, ngưỡng trên và dưới khoảng tin cậy 95% của Odds-ratio cho 5 biến độc lập trong mô hình logistic, so với ngưỡng vô hiệu (Odds-ratio = 1, đường thẳng đứng không liên tục màu đỏ). Odds-ratio > 1 (phần bên phải) tương ứng với tương quan thuận giữa nguy cơ bị OSA nặng và biến độc lập đang được khảo sát, ngược lại Odds-ratio < 1 (phần bên trái) là tương quan nghịch.

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy các biến trên có nguy cơ độc lập với OSA nặng. Nguy cơ hiện diện hội chứng OSA nặng tỉ lệ thuận với điểm số Epworth, chu vi vòng bụng và sản lượng NO phế quản (J'awNO), đồng thời tỉ lệ nghịch với FENO 100 và tuổi. Tất cả hiệu ứng này có ý nghĩa thống kê.

Một cách cụ thể, ở một độ tuổi và chu vi vòng bụng xác định, mỗi đơn vị gia tăng của J'awNO sẽ làm tăng nguy cơ OSA nặng lên trung bình 1,04

lần ; trong khi đó 1 ppb FENO 100 giảm sẽ làm giảm nguy cơ này trung bình 0,9 lần.

Tương tự, mỗi điểm tăng thêm trong bảng câu hỏi Epworth sẽ làm tăng nguy cơ lên 1,25 lần, và chu vi vòng bụng tăng thêm 1 cm sẽ làm tăng nguy cơ này lên 1,12 lần.

3.3 Mối tương quan của các thông số NO trong máu và độ nặng OSA

3.3.1 So sánh đặc điểm NO trong máu theo phân nhóm độ nặng OSA

Tiếp theo, chúng tôi sẽ khảo sát mối liên hệ giữa 3 thông số NO trong máu và độ nặng của OSA, dựa vào 2 phân tích: kiểm định phi tham số Mann-Whitney U nhằm so sánh trung vị các biến số giữa 2 phân nhóm (bảng 3.3); và phân tích tương quan bất cặp tuần tự bằng hệ số tương quan rho theo Spearman.

Cả 2 chất nitrite và nitrate đều cho thấy có sự khác biệt ý nghĩa giữa hai phân nhóm độ nặng OSA. Nitrite và Nitrate của nhóm OSA nặng đều tăng cao hơn so với nhóm OSA nhẹ/trung bình (18 so với 16,1 và $p=0,037$; 17,1 so với 15,5 và $p=0,028$). Vì vậy, tổng của 2 chất này (NO_x) cũng gia tăng có ý nghĩa ở nhóm OSA nặng (35,5 so với 34 và $p=0,006$).

Bảng 3.9 So sánh đặc điểm NO_x trong máu giữa 2 phân nhóm độ nặng

Thông số	OSA nhẹ/trung bình (n=40)	OSA nặng (n=83)	p
Nitrate (NO_3^-) $\mu\text{mol/L}$	15,5 (9,8-19,7)	17,1 (10,9-20,9)	0,028⁽¹⁾
Nitrite (NO_2^-) $\mu\text{mol/L}$	16,1 (13,6-20,4)	18,0 (12,9-27,1)	0,037⁽¹⁾
$\text{NO}_x(=\text{NO}_2^-+\text{NO}_3^-)$, $\mu\text{mol/L}$	34,0 (27,0-37,8)	35,5 (26,3-43,5)	0,006⁽¹⁾

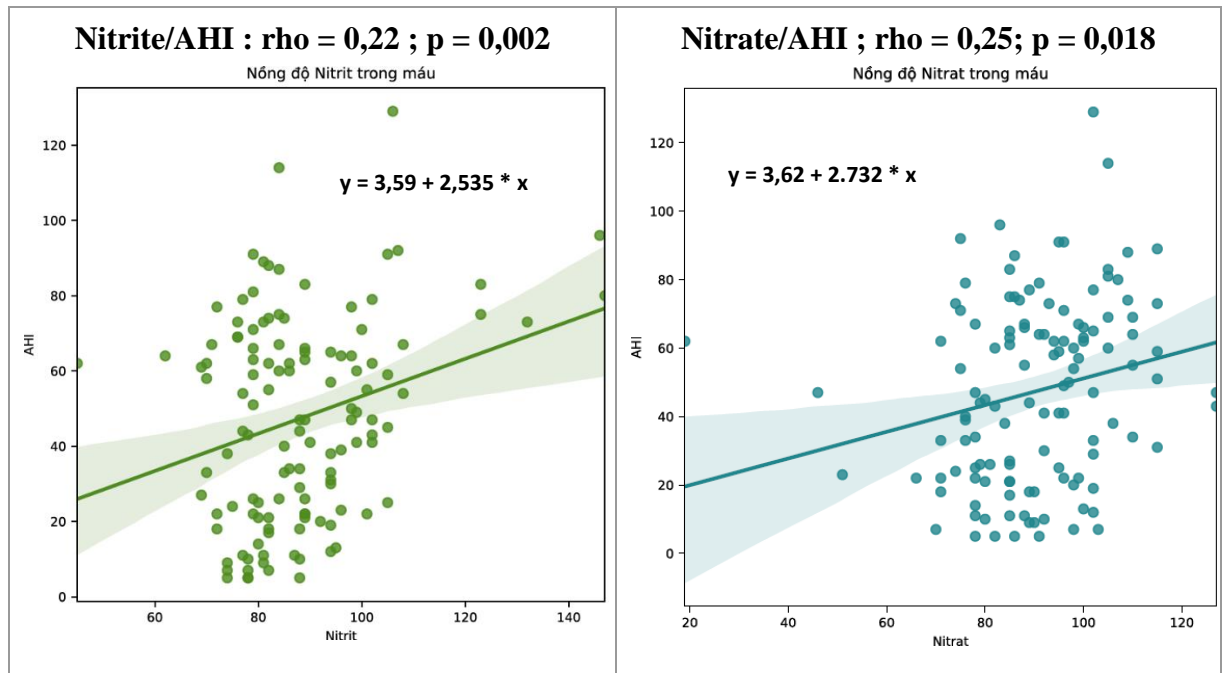
Ghi chú: Tất cả các biến số được trình bày dưới dạng trung vị (KTC 95%).

(1) giá trị p dựa vào kiểm định phi tham số Mann Whitney U,

3.3.2 Mối tương quan giữa NO trong máu và độ nặng OSA

Ta cũng quan sát được liên kết tương quan thuận giữa AHI và nitrite ($\text{rho} = 0,22$; $p = 0,002$) và nitrate ($\text{rho} = 0,25$; $p = 0,018$) ở hình 3.2. Cũng ở

hình này cho thấy độ bão hòa oxy trong máu khi ngủ (SpO_2) không tương quan thuận với NO trong máu thông qua nitrate máu. Mức độ buồn ngủ ngày đánh giá bằng thang điểm Epworth không tương quan với NO trong máu



Hình 3.8 Tương quan tuyến tính giữa Nitrate, Nitrite và AHI

*Chú thích : Hình 3.3, 3.4 và 3.5 trình bày biểu đồ tán xạ (scatter dot plot) và hồi quy tuyến tính, cho phép khảo sát quan hệ tuyến tính giữa giá trị AHI (biến phụ thuộc, trục tung) và một thông số về nitơ monoxit (biến độc lập, trục hoành), mỗi điểm tròn là một cá thể, đường thẳng biểu thị cho đồ thị hàm tuyến tính $AHI = b_0 + b * X$, với X là thông số nitơ monoxit, vùng tô màu biểu thị cho khoảng tin cậy 95% của hàm này.*

Nồng độ Nitrite và Nitrate trong máu có tương quan thuận yếu với AHI (rho = 0,22 ; p = 0,002 và rho = 0,25 ; p = 0,018).

Bảng 3.10 Tóm tắt giá trị tương quan tuyến tính của NO trong hơi thở và độ nặng OSA : thông qua kết quả đa ký hô hấp và điểm buồn ngủ ngày Epworth

	Tương quan với AHI	Tương quan với SpO ₂ tối thiểu	Tương quan với điểm buồn ngủ Epworth
Nitrite	rho = 0,22 ; p = 0,002	rho = -0,17 ; p = 0,064	rho = 0,202 ; p=0,050
Nitrate	rho = 0,25; p = 0,018	rho = - 0,17 ; p=0,064	rho =0,203 ; p= 0,053

NO trong máu tương quan với chỉ số độ nặng - AHI nhưng không tương quan với độ bão hòa oxy máu khi ngủ và mức độ buồn ngủ ngày

3.3.3 Liên hệ của NO trong máu với OSA nặng

Từ những phân tích tương quan trên chúng tôi nhận thấy NO trong máu có thể chất chỉ điểm sinh học tiềm năng góp phần gợi ý chẩn đoán OSA nặng trên lâm sàng. Sau đây, chúng tôi tiến hành phân tích đơn biến và đa biến để đánh giá mối quan hệ độc lập của chúng với OSA nặng.

Bảng 3.11 So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của các đường cong ROC phân biệt OSA nặng bằng NO trong máu

Biến số	Ngưỡng cắt tối ưu (μmol/L)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Diện tích dưới ROC (AUC)
NO_x	36,01	0,337	0,940	0,629*
Nitrite	18,79	0,337	0,952	0,637*
Nitrate	14,92	0,651	0,614	0,634*

Chú thích : * : Diện tích dưới ROC lớn hơn 0,5 một cách có ý nghĩa thống kê (dựa vào kiểm định Hanley-McNeil).

Nitrite và nitrate máu (NO_x) với điểm cắt 36,29 μmol/L cho độ nhạy là 0,31 và độ đặc hiệu là 0,93.

3.4 Ứng dụng thực tế của mối quan hệ giữa NO và OSA nặng

Từ những phân tích tương quan và mối quan hệ đơn độc hay phối hợp của các thông số NO trong hơi thở và trong máu, chúng tôi đặt câu hỏi về ứng dụng lâm sàng của các mối liên hệ này.

Chúng tôi cần xây dựng một quy luật chẩn đoán cho phép sàng lọc OSA nặng (trước khi bệnh nhân được thực hiện một đa ký hô hấp hay đa ký giấc ngủ), đảm bảo 3 tiêu chí như sau:

- + **Tính khách quan:** Ưu tiên sử dụng những phép đo lường khách quan, thí dụ chỉ số nhân trắc hay FENO.
- + **Tính đơn giản, hiệu quả kinh tế:** dùng càng ít xét nghiệm càng tốt, ưu tiên các xét nghiệm không xâm lấn, dễ thực hiện, nhanh chóng thu được kết quả, chi phí thấp.
- + **Hiệu quả chẩn đoán:** tối ưu hóa độ chính xác, độ nhạy và đặc hiệu của mô hình chẩn đoán.

Những thông số tiềm năng có thể được sử dụng trong quy luật chẩn đoán, vì chúng có mối tương quan trực tiếp với AHI và/hoặc có thay đổi ý nghĩa giữa 2 phân nhóm độ nặng. Các thông số này bao gồm:

- + **Nhóm chỉ số nhân trắc học:** gồm 4 biến Tuổi, BMI, chu vi vòng bụng, vòng cổ.
- + **Nhóm thông số về nitơ monoxit trong khí thở ra:** FENO 100, FENO 150, J'awNO và CANO
- + **Điểm số bảng câu hỏi Epworth (ESS):** đây là đại lượng duy nhất có liên hệ một cách trực tiếp với rối loạn chức năng giấc ngủ, tuy có tính chất chủ quan và tương quan yếu với chỉ số AHI.

Như đã trình bày ở mục **3.2.3.1**, việc ứng dụng đơn độc NO là chất chỉ điểm sinh học phân biệt OSA nặng khó khả thi do độ nhạy và độ đặc hiệu không cân bằng.

Vì vậy tiếp theo, chúng tôi đã lần lượt thử nghiệm 2 giải pháp:

+ **Mô hình hồi quy đa biến**: sử dụng một mô hình hồi quy tuyến tính nhằm ước lượng xác suất của chẩn đoán OSA nặng theo phân bố nhị phân (Binomial), từ giá trị của tổ hợp nhiều biến độc lập, thông qua hàm logistic.

+ **Sơ đồ chẩn đoán hình cây**, sử dụng thuật toán cây quyết định.

3.4.1 Đặc điểm lâm sàng của dân số dùng để dựng mô hình và nhóm kiểm định

Mô hình logistic và cây quyết định sẽ được xây dựng trên cùng tập dữ liệu gồm 123 bệnh nhân (40 trường hợp âm tính và 83 dương tính), sau đó sẽ được kiểm định một cách độc lập trên tập dữ liệu 30 bệnh nhân (tỉ lệ âm/dương tính đều nhau = 50%).

Đặc tính phân bố của những thông số quan trọng giữa 2 tập dữ liệu được trình bày trong bảng :

Bảng 3.12 Đặc tính phân bố của 2 nhóm dân số

	Dân số dựng mô hình (n = 123 ; OSA nặng n= 83)	Nhóm kiểm định (n = 30 ; OSA nặng : n=15)	Giá trị p
Tuổi	53,5 (30,1 – 79)	53 (29 – 73)	0,95
BMI	27,6 (21,7 - 38,62)	18,5 (15,15 – 26,28)	0,01
Vòng cổ	40 (35 - 47)	39,5 (32 – 44,73)	0,35
Vòng bụng	102 (84 – 121,47)	98,0 (78 – 120)	0,07
FEV1	78 (73,23 – 100,9)	80,9 (50,55 – 96,15)	0,35
FVC	80 (50,0 – 102,0)	83,5 (48,1 – 102,2)	0,29
FEV1/FVC	82 (55,1 - 93,9)	82,3 (58,5 – 91,15)	0,43
ESS	9 (8,6-10,3)	9 (2 – 17,4)	0,11
AHI	47 (42,8-52,5)	30 (4,75 – 79,3)	0,14
SpO₂ trung bình	92 (77 - 95)	92,0 (82,25 – 96,0)	0,98
SpO₂ tối thiểu	69 (51 - 86)	70,5 (52,7 – 93,15)	0,49
FENO 50	13,2 (5,9 – 25,78)	12,8 (6,34 – 23,06)	0,69
FENO 100	12,2 (5,08 – 24,98)	12,0 (5,18 – 22,59)	0,05
FENO 150	10,6 (4,49 – 20,59)	10,8 (4,98 – 22,15)	0,05
FENO 350	7,7 (3,16 – 14,08)	7,4 (4,42 – 12,86)	0,77
J'awNO	32,7 (2,11 – 84,86)	32,9 (1,8 – 76,4)	0,43
CANO	5,63 (1,21 – 13,53)	5,99 (3,11 – 12,11)	0,10

Chú thích : 2 nhóm dân số được phân chia một cách ngẫu nhiên, giá trị p dựa vào kiểm định U của Mann-Whitney.

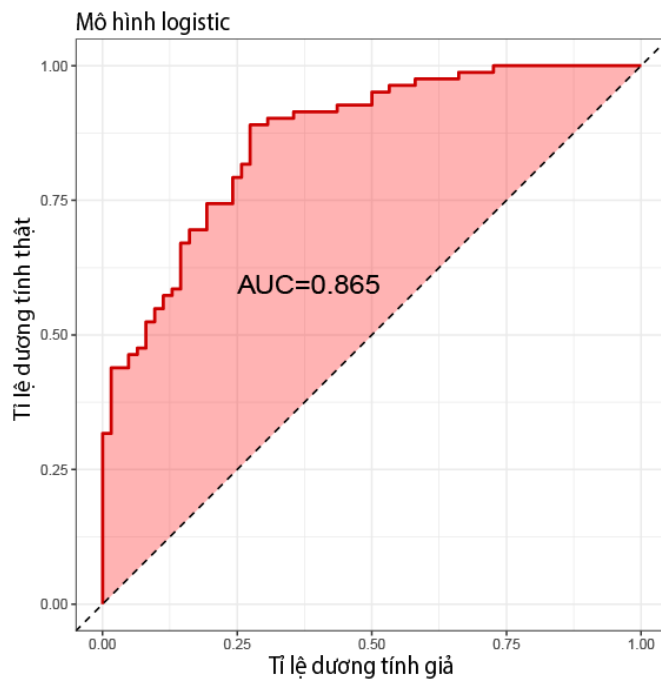
Ngoại trừ biến BMI, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả đa ký hô hấp của hai nhóm dân số dùng để xây dựng và kiểm định mô hình không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.4.2 Đường cong ROC đa biến của phương trình hồi quy đa biến

Tiếp theo chúng tôi sẽ phân tích giá trị của đường cong ROC của mô hình hồi quy logistic đa biến khi phối hợp các biến tối ưu trong khả năng phân biệt OSA nặng trên lâm sàng.

Hình 3.8 trình bày đường cong ROC khảo sát hiệu năng tổng quát của mô hình hồi quy đa biến tối ưu của 5 thông số : tuổi, chu vi vòng bụng, điểm ESS, FENO100 và J'awNO như một quy luật giúp phân biệt OSA nặng. Như

ta thấy, khi kiểm định trên một mẫu độc lập 30 bệnh nhân, mô hình có hiệu quả phân biệt rất khả quan, với diện tích dưới đường cong (ROC AUC) = 0,865, với sự cân bằng tốt giữa độ nhạy và độ đặc hiệu ; lần lượt là 84% và 73% và độ chính xác là 0,78.



Hình 3.9 Đường cong ROC đa biến dựa trên phân tích hồi quy logistic

Chú thích : Đường cong ROC kiểm định của mô hình logistic đa biến trên 30 bệnh nhân độc lập

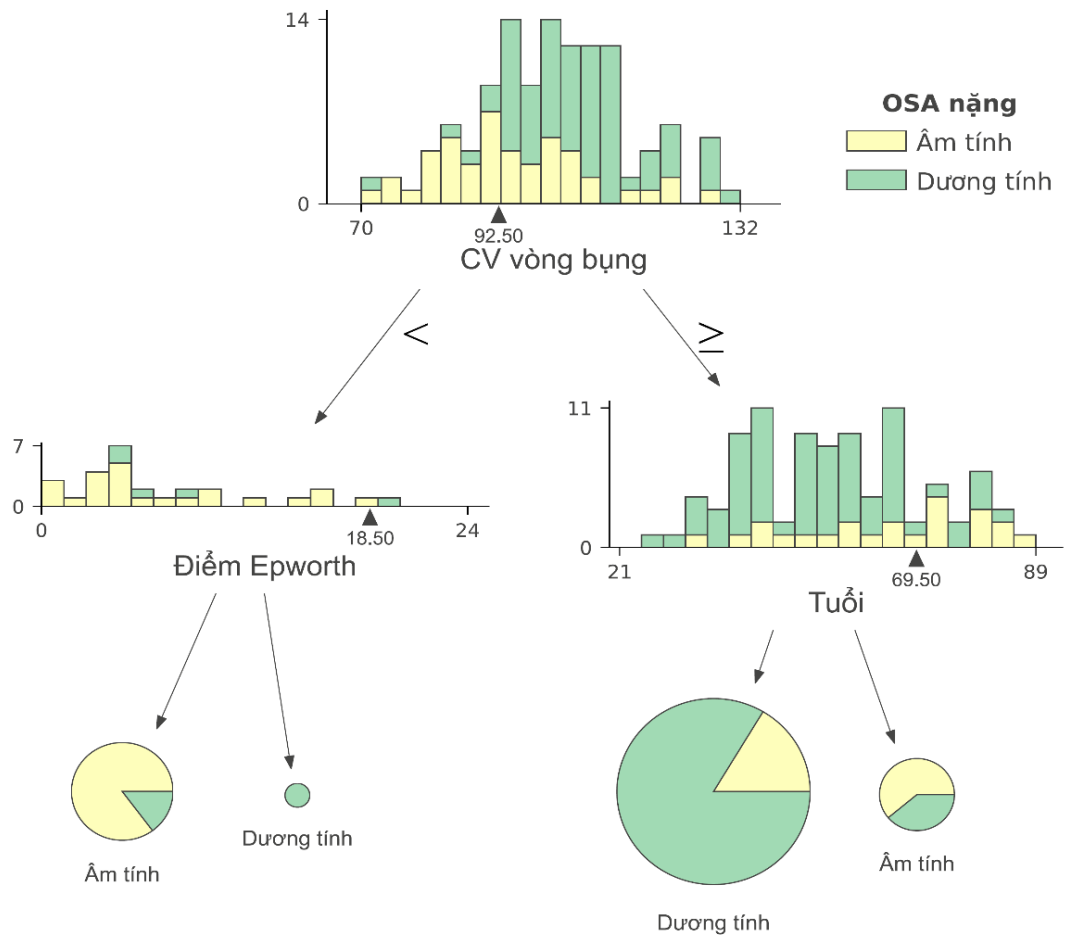
Mặc dù phương trình hồi quy đa biến cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu không phải là thấp và cũng có giá trị ứng dụng riêng của nó. Tuy nhiên đây là phương trình hồi quy do đó có thể sẽ gây khó khăn cho bác sĩ lâm sàng trong việc ứng dụng. Sau đây, chúng tôi thử khảo sát sơ đồ chẩn đoán hình cây một cách đơn giản để trên lâm sàng có thể ứng dụng mà không cần phải nhớ đến phương trình hồi quy.

3.4.3 Sơ đồ cành cây phân biệt OSA nặng

Chúng tôi lần lượt xây dựng 2 sơ đồ phân biệt OSA nặng dựa trên 2 cơ sở dữ liệu khác nhau:

- **Mô hình A:** Không sử dụng đến xét nghiệm NO trong hơi thở (chỉ dùng 12 biến).
- **Mô hình B:** Kết hợp toàn bộ 16 biến, bao gồm 6 thông số liên quan đến NO.

Sơ đồ A (không sử dụng xét nghiệm NO)



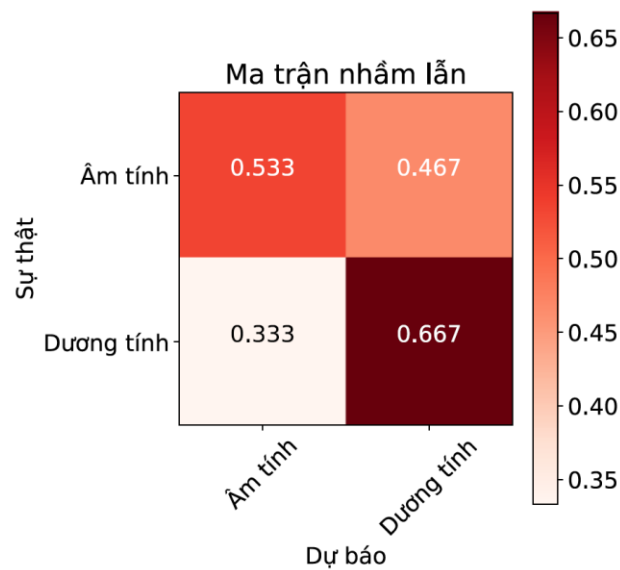
Hình 3.10 Nội dung mô hình A

Quy luật này chỉ tập trung vào 3 thông số bao gồm chu vi vòng bụng, điểm Epworth và tuổi, tương ứng với 3 câu hỏi nhị phân theo trình tự như sau:

- Chu vi vòng bụng của bệnh nhân có lớn hơn 92,5 cm
- Tuổi có nhỏ hơn 69,5 tuổi
- Điểm Epworth có cao hơn 18,5 điểm

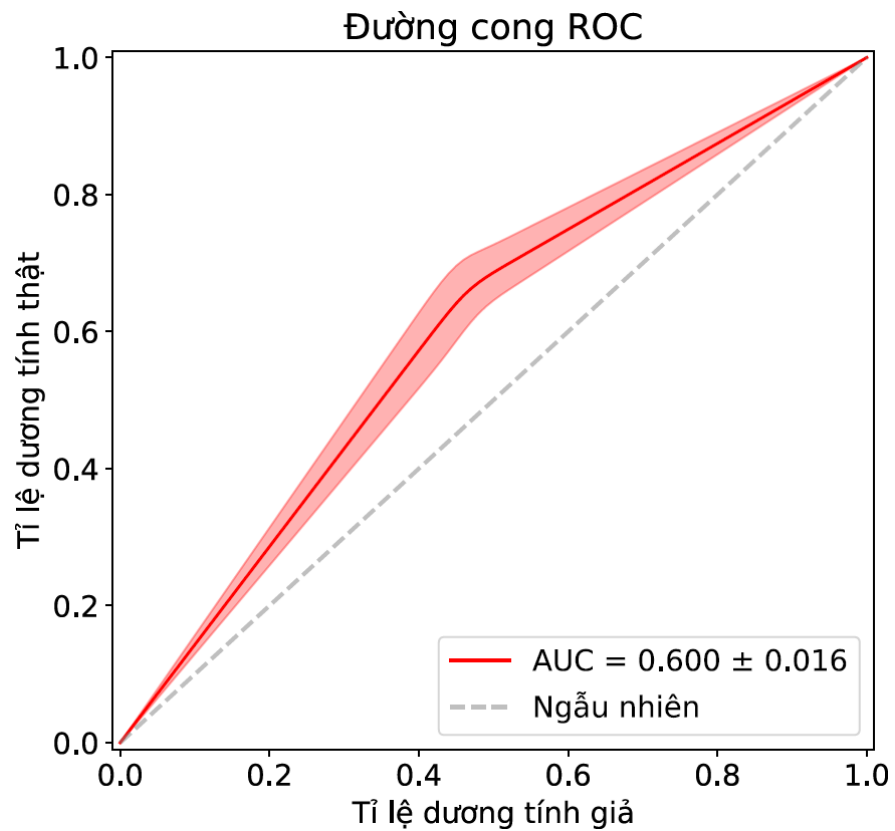
Theo đó, bệnh nhân có nguy cơ cao mắc OSA nặng, nếu có cả chu vi vòng bụng lớn hơn 92,5 cm **và** trẻ hơn 69,5 tuổi, **hoặc** chu vi vòng bụng thấp hơn 92,5 **và** điểm Epworth cao hơn 18,5 điểm.

Ngoài ra, quy luật này cũng cho phép **loại trừ** khả năng mắc OSA nặng nếu bệnh nhân có cả chu vi vòng bụng thấp hơn 92,5 cm **và** điểm Epworth thấp hơn 18,5 điểm, **hoặc** bệnh nhân cao tuổi hơn 69,5 tuổi.



Hình 3.11 Ma trận nhầm lẫn khi kiểm định mô hình A trên 30 bệnh nhân độc lập
Chú thích: Ma trận nhầm lẫn (confusion matrix) là một bảng phân phối tần số 2 chiều cho phép trình bày tỉ lệ tương đồng và bất đồng giữa quan sát thực tế (sự thật) và kết quả của quy luật chẩn đoán cần kiểm tra. Bảng này trình bày tần suất của 4 tổ hợp: dương tính và âm tính thật, dương tính và âm tính giả. ‘Thật’ khi có sự tương hợp, kết quả chẩn đoán phù hợp với sự thực; ‘Giả’ chỉ sự bất đồng hay nhầm lẫn, khi ta đã chẩn đoán nhầm hay loại trừ nhầm so với sự thật.

Hình ảnh ma trận nhầm lẫn cho thấy tỷ lệ âm tính giả của sơ đồ A là 46,7% và tỷ lệ dương tính giả là 33,3%

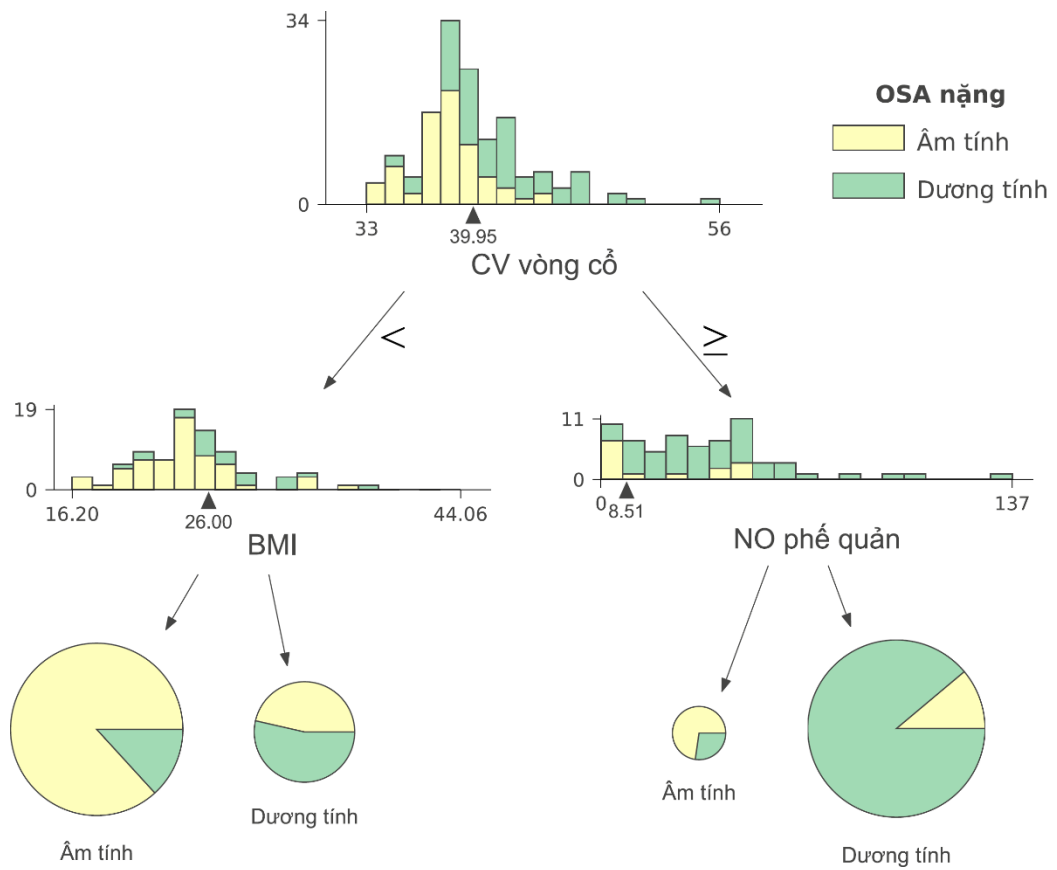


Hình 3.12 Đường cong ROC kiểm định của mô hình A trên 30 bệnh nhân độc lập

Sơ đồ A có diện tích dưới đường cong ROC là $0,600 \pm 0,016$ cho kết quả độ đặc hiệu là 52%, độ nhạy là 67%, giá trị tiên đoán dương là 0,59 và giá trị tiên đoán âm là 0,61.

Mô hình B (Có sử dụng NO trong hơi thở)

Khi kết hợp thêm xét nghiệm NO trong hơi thở vào dữ liệu đầu vào, quy luật chẩn đoán tối ưu đã sử dụng 3 thông số, trong đó có NO phế quản ($J'awNO$)



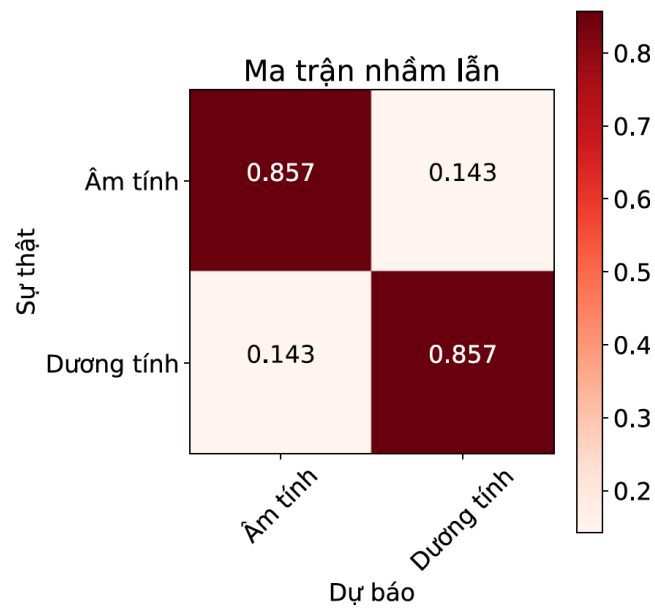
Hình 3.13 Nội dung mô hình B

Đặc điểm của quy luật này tương ứng với 3 câu hỏi nhị phân theo trình tự như sau :

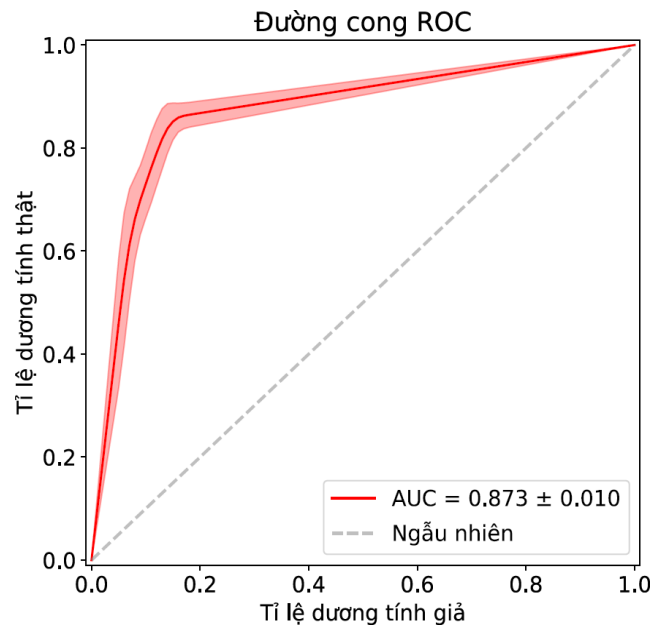
- Chu vi vòng cổ của bệnh nhân lớn hơn 39,95 cm
- NO phế quản (J'awNO) lớn hơn 8,51 nl/phút
- BMI lớn hơn 26 kg/m².

Theo đó, bệnh nhân có nguy cơ cao mắc OSA nặng khi: có chu vi vòng cổ lớn hơn 39,95 cm **và** lưu lượng NO phế quản cao (hơn 8,51 nl/phút), **hoặc** chu vi vòng cổ nhỏ hơn 39,95 cm **và** BMI cao hơn 26 kg/m².

Sơ đồ này đồng thời cho phép **loại trừ** khả năng mắc OSA nặng khi bệnh nhân có BMI <26 kg/m² **và** chu vi vòng cổ đều < 39,95 cm **hoặc** chu vi vòng cổ > 39,95 cm **và** NO phế quản thấp hơn 8,51 nl/phút.



Hình 3.14 Ma trận nhầm lẫn khi kiểm định mô hình B trên 30 bệnh nhân độc lập
 Hình ảnh ma trận nhầm lẫn của sơ đồ B cho thấy tỷ lệ âm tính giả của mô hình và tỷ lệ dương tính giả là 14,3%.



Hình 3.15 Đường cong ROC kiểm định của mô hình B trên 30 bệnh nhân độc lập
 Sơ đồ B có diện tích dưới đường cong ROC là $0,873 \pm 0,010$ cho kết quả độ nhạy là 86%, độ đặc hiệu là 86%, giá trị tiên đoán dương là 0,85 và giá trị tiên đoán âm là 0,86.

3.4.4 So sánh hiệu quả ứng dụng của phương trình hồi quy đa biến và sơ đồ cành cây trong sàng lọc OSA nặng

Bảng 3.13 So sánh hiệu quả giữa 3 quy luật chẩn đoán:

Hiệu năng lâm sàng	Mô hình cành cây A (Không dùng NO)		Mô hình cành cây B (J'awNO + BMI + chu vi vòng cổ)		Mô hình hồi quy 5 biến	
Độ nhạy	0,67	0,47 – 0,86	0,86	0,69 – 0,99	0,84	0,65 – 0,98
Độ đặc hiệu	0,52	0,31 – 0,73	0,86*	0,69 – 0,99	0,73	0,51 – 0,91
Tỉ lệ dự báo chính xác	0,60	0,45 – 0,74	0,86*	0,75 – 0,96	0,78	0,66 – 0,90
Giá trị tiên đoán dương (PPV)	0,59	0,37 – 0,78	0,85*	0,67 – 0,99	0,80	0,61 – 0,92
Giá trị tiên đoán âm (NPV)	0,61	0,36 – 0,83	0,86*	0,69 – 0,99	0,78	0,57 – 0,91
Tỉ số khả dĩ dương (LR+)	1,54	0,85 – 2,68	6,35*	2,6 đến +∞	3,07	1,39 – 5,17
Tỉ số khả dĩ âm (LR-)	0,68	0,25 – 0,63	0,17	0,00 – 0,38	0,22	0,08 – 0,32
Diện tích dưới ROC	0,60	0,45 – 0,74	0,87	0,76 – 0,97	0,86	0,72 – 0,94

Chú thích: Bảng này so sánh giá trị trung bình và khoảng tin cậy 95% (bằng phương pháp tái chọn mẫu bootstrap 100 lần) của một số tiêu chí kiểm tra hiệu năng của 3 quy luật chẩn đoán.

* : Khác biệt giữa sơ đồ B với sơ đồ A : Ý nghĩa thống kê được xác lập bằng kiểm định Wilcoxon với ngưỡng ý nghĩa $p < 0.05$

Hiệu năng của 3 quy luật sàng lọc OSA nặng, gồm mô hình hồi quy đa biến, sơ đồ chẩn đoán có hoặc không dùng xét nghiệm NO trong hơi thở được so sánh với nhau, thông qua 8 tiêu chí. Kết quả so sánh được trình bày trong bảng **3.12**

Khi không sử dụng xét nghiệm NO trong hơi thở, sơ đồ cây đã tự động kết hợp 3 biến số có tương quan tốt nhất với OSA nặng, theo trình tự thứ bậc trong sơ đồ tiên đoán A. Quy luật này không hiệu quả, với độ nhạy và đặc hiệu đều thấp, tỉ lệ chẩn đoán chính xác chỉ có 60%.

Mô hình hồi quy 5 biến, bao gồm 2 thông số J'awNO và FENO 100 có độ nhạy cao (0,84) nhưng độ đặc hiệu chưa tối ưu (0,73). Mô hình này phân loại chính xác đến 78%.

Sơ đồ tiên đoán B đơn giản dựa trên 3 biến: chu vi vòng cổ, BMI và NO phế quản (J'awNO) có độ nhạy tương đương nhưng độ đặc hiệu cao hơn một cách có ý nghĩa so với với mô hình hồi quy đa biến. Đây cũng là quy luật chẩn đoán có sự cân bằng tốt nhất về cả độ nhạy và đặc hiệu, giữa khả năng phát hiện và loại trừ. Sơ đồ này cho phép phân định chính xác đến 86%. Mặt khác sơ đồ tiên đoán B có tính đơn giản và áp dụng thực tế tốt hơn mô hình hồi quy.

CHƯƠNG 4 BÀN LUẬN

4.4 Đặc điểm dân số nghiên cứu :

4.4.2 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giấc ngủ của dân số nghiên cứu

Những điểm quan trọng nhất về đặc tính dân số nghiên cứu có thể tóm tắt như sau:

Cấu trúc phân độ nặng OSA (theo AASM): Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu này có OSA nặng (67,5%) trong khi đó OSA nhẹ và trung bình lần lượt là 13,8% và 18,7%. Kết quả này cũng tương tự kết quả của các nghiên cứu thực hiện tại bệnh viện, với tỷ lệ nhóm OSA nặng chiếm ưu thế [4],[6].

Liên hệ giữa đặc điểm nhân trắc học và độ nặng OSA: Kết quả trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy có sự gia tăng ý nghĩa về BMI, chu vi vòng cổ và vòng bụng ở các bệnh nhân OSA nặng, so với phân nhóm OSA nhẹ/trung bình. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới và ở Việt Nam [3],[4],[139].

Những yếu tố không có liên hệ với độ nặng OSA: Chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ giữa độ nặng OSA với thói quen sống, nghề nghiệp, chỉ số huyết áp, kết quả hô hấp ký và các bệnh đồng mắc, bao gồm COPD.

Trong nghiên cứu này, xét nghiệm hô hấp ký được sử dụng với mục đích bổ sung thông tin khách quan về chức năng hô hấp của bệnh nhân OSA, do một số triệu chứng của OSA cũng có thể hiện diện trong những bệnh lý hô hấp mạn tính do tắc nghẽn như hen phế quản hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), và những bệnh lý này cũng có liên hệ chặt chẽ với sản lượng NO trong đường hô hấp. Do đó, việc không ghi nhận được liên hệ giữa

độ nặng OSA và cả 3 chỉ số FEV1, FVC và Tiffneau, cũng như tỉ lệ đồng mắc COPD rất thấp trong nghiên cứu có thể cho phép loại trừ khả năng gây nhiều của bệnh lý hô hấp mạn tính, và làm tăng tính đặc hiệu của nitơ monoxit trong OSA.

Một số nghiên cứu lại cho rằng có sự gia tăng tỷ lệ mắc OSA trên những bệnh nhân có các bệnh mãn tính như bệnh tim mạch, COPD, hen [5],[6],[37],[95]. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc các bệnh này theo độ nặng OSA chưa chứng minh có sự khác biệt.

Giá trị của thang điểm buồn ngủ ngày:

Bộ câu hỏi đánh giá mức độ buồn ngủ ngày Epworth là một phương pháp chủ quan, cho phép khảo sát độ nặng của bệnh nhân OSA thông qua điểm số (ESS). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị của điểm số Epworth của cả hai phân nhóm độ nặng đều khá thấp, không đạt mức buồn ngủ ngày quá mức. Do đó, nếu chỉ dựa vào đánh giá buồn ngủ ngày quá mức thì không xác định được độ nặng OSA. Những nghiên cứu về OSA trước đây cũng đã cho thấy điểm buồn ngủ ngày ở những bệnh nhân OSA Việt Nam đều nằm trong giới hạn bình thường và điểm trung bình thay đổi ở các nghiên cứu [3],[4].

Ý nghĩa của chỉ số ngưng/giảm thở (AHI)

Mặc dù hiện nay có nhiều ý kiến về độ nặng OSA như độ nặng về triệu chứng ban ngày và độ nặng khách quan là chỉ số AHI, cũng như chưa có sự tương ứng giữa triệu chứng ban ngày, các hậu quả chuyển hóa và AHI. Tuy nhiên, AASM [19] cũng như SPLF [153] hiện tại đều thống nhất dựa trên AHI để chia độ nặng OSA. Như vậy chỉ có khảo sát giấc ngủ vào ban đêm mới có thể đánh giá được. Tuy nhiên đa ký giấc ngủ có nhiều hạn chế về kỹ thuật, như đã trình bày ban đầu.

4.4.3 Đặc điểm của NO trong hơi thở

4.1.2.1 Đặc điểm của NO trong hơi thở

Trong nghiên cứu của chúng tôi khảo sát NO trong hơi thở bao gồm các vị trí: NO phế nang (CANO), NO phế quản ở các mức lưu lượng khác nhau hay phân suất NO trong hơi thở ở các mức lưu lượng 50,100,150 và 350 ml/giây, và NO của phế quản (chung) là J'_{awNO} . Trong đó phân suất NO trong hơi thở (FENO) bị chi phối bởi CANO và lưu lượng khí thở ra.

Ta có các công thức như sau [136],[154]:

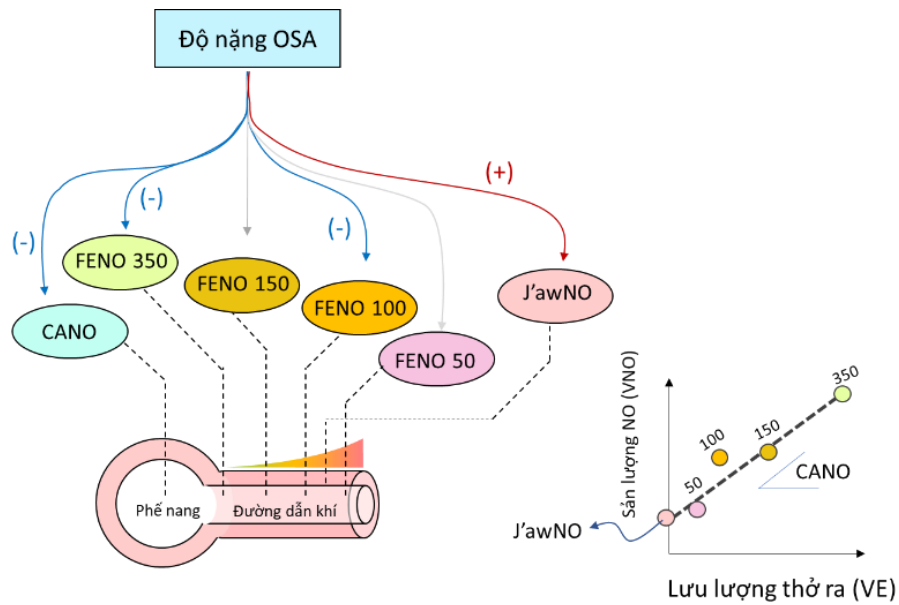
$$FENO = CawNO * (1-(\exp(-DNO/VE))) + CANO * (1-(\exp(-DNO/VE)))$$

$$J'_{awNO} = CawNO * DNO$$

$$VNO = VE * FENO = CANO * VE + J'_{awNO}$$

Ghi chú : VNO : Elimination rate of NO from the breath during exhalation (ml/s); DNO: conductance for radial mass transfer of NO from the airway wall to the gas stream; CawNO: Mean (by radial position) airway tissue concentration of NO (wall concentration); VE: Exhalation flow rate (ml/s)

Độ nặng OSA trong nghiên cứu của chúng tôi có tương quan với NO trong hơi thở. Cụ thể, CANO, FENO 100 và 350 ml/giây có tương quan nghịch với chỉ số ngưng/giảm thở (AHI) và J'_{awNO} có tương quan thuận với chỉ số ngưng giảm thở (AHI). Mối tương quan của phân suất NO trong hơi thở (FENO) ở 4 mức lưu lượng, NO phế quản (J'_{awNO}) và NO phế nang (CANO) trong nghiên cứu chúng tôi được mô tả trực quan bằng hình 4.1



Hình 4.1 Tương quan của NO trong hơi thở trong nghiên cứu và độ nặng OSA
(Hình minh họa kết quả tương quan trong nghiên cứu của tác giả)

Những kết quả chính của nghiên cứu gồm có :

- + Ở cả 2 phân nhóm độ nặng, FENO 50 đều nằm trong giới hạn bình thường theo tiêu chuẩn của ATS (< 25 ppb).
- + FENO ở lưu lượng 100 và 350 ml/giây, cũng như NO phế nang (CANO) **giảm** có ý nghĩa ở phân nhóm OSA nặng
- + Không tìm thấy sự khác biệt đối với FENO 50, và FENO 100 giữa 2 phân nhóm độ nặng.
- + J'awNO gia tăng ở các bệnh nhân OSA nặng, và có tương quan thuận ý nghĩa với AHI
- + Trái lại, CANO giảm ở phân nhóm OSA nặng, và có tương quan nghịch với AHI.

Phân suất NO trong hơi thở (FENO) là đại lượng được đo trong nghiệm pháp khảo sát NO trong hơi thở. Tuy nhiên, khác với những đại lượng sinh học trong máu (ví dụ số lượng tế bào miễn dịch, hay nồng độ một sản phẩm chuyển hóa) – giá trị FENO không hoàn toàn là một hằng số sinh

học, vì tại thời điểm bất kì, FENO đồng thời chịu sự chi phối bởi 2 yếu tố : (1) Sản lượng NO nội sinh trong hệ hô hấp (yếu tố sinh lý bệnh học), và (2) Yếu tố khí động học [41],[154].

Quy luật chi phối này được tóm tắt bằng công thức trong hình 4.1, theo đó, giá trị FENO gồm 2 thành phần: nồng độ NO trong phế quản (CawNO) và nồng độ NO trong phế nang (CANO), ngoài ra, FENO tỉ lệ thuận với khả năng khuếch tán của NO từ trong biểu mô ra không khí (hằng số DNO). Tích số của DNO và CawNO chính là sản lượng NO phế quản (J'awNO). Như vậy CANO và J'awNO là các hằng số, và có thể dùng để biện luận chính xác về ý nghĩa sinh lý bệnh.

Yếu tố khí động học chính là lưu lượng thông khí (tham số VE). Sự thay đổi FENO tùy theo thể tích khí thở ra cũng đã được chứng minh trong nhiều thí nghiệm trên động vật và con người. Cụ thể, FENO tỉ lệ nghịch với lưu lượng khí thở ra (bệnh nhân thở ra càng nhanh, mạnh thì FENO càng giảm). Giá trị NO đo ở những mức lưu lượng khác nhau sẽ có ý nghĩa sinh lý khác nhau. Vì vậy, yếu tố khí động học là nguyên nhân gây nhiễu và dẫn đến mâu thuẫn giữa nhiều nghiên cứu khác nhau.

FENO 50

FENO 50 ml được nhiều nghiên cứu trước đây y cho thấy trên bệnh nhân OSA, FENO tăng hơn so với nhóm chứng [35],[44],[53],[86]. Tuy nhiên trong nghiên cứu chúng tôi, FENO 50 ml không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phân nhóm độ nặng theo AASM cũng như độ nặng buồn ngủ ngày.

Kết quả phân bố FENO nằm trong giới hạn “bình thường” theo ATS (< 25 ppb) mà chúng tôi tìm ra cũng tương đồng với hầu hết các nghiên cứu khác như kết quả của tác giả Hứa Huy Thông [55], Cowan [25], Chua [29], JalilMirmohammadi [62] và Liu [78].

Bảng 4.1 So sánh FENO lưu lượng 50 ml trên bệnh nhân OSA của các nghiên cứu

Tác giả	Quốc gia	n	Tuổi	BMI kg/m ²	AHI lần/giờ	FENO ppb
Hamada, 2017 [60]	Nhật	34	57±11	26,8±4,9	31,5±26,4	25,4±13,2
Tichanon, 2016 [134]	Thái Lan	13	53±12	28,4±3,5	15,9±6,6	25,9±5,0
Dương Quý Sỹ, 2016 [44]	Việt Nam	52	54±13	23,9±3,4	25,6±15,9	22,1±16,8
Liu, 2016 [86]	Trung Quốc	32	51±11	28,2±3,5	28,2±3,5	19,99±7,0
Hứa Huy Thông, 2015 [65]	Pháp	71	58±10	29,9±6,5	29,9±6,5	17,2±11,5
JalilMirmohammadi, 2014 [71]	Iran	47	50±13	32,7±5,1	39,7±15,5	19,8 (9-44)
Cowan, 2014 [32]	Anh	97	51±11	33±8,1	≥ 5	18 (12-26)
Chua, 2013 [35]	Mỹ	75	46±14	37±10,3	40±33	13,4±6,5
Fortuna, 2013 [53]	Tây Ban Nha	30	54±10	54±10	46,7±1	27,2±18
Culla, 2010 [33]	Mỹ	39	66±11	30,7±6,0	≥ 10	23,1±13,1
Carpagnano, 2008 [29]	Ý	30	39±8	33,2±1,1	59,1±4,1	31,6±1,6
Petrosyan, 2008 [109]	Hy Lạp	26	55±14	37,5±10	63,7±29,5	7,1±4,6
Depalo, 2008 [40]	Ý	18	48±8	34,2±1,8	59,1±4,1	23,1±2,1
Foresi, 2007 [51]	Ý	34	57±8	31,6±5,5	31,3±17,4	21,8±11,1
Chúng tôi	Việt Nam	153	53,52 (30,1 – 79)	27,6 (21,7 - 38,6)	47 (7,2 – 88,9)	13,2 (5,9 – 25,8)

Về kỹ thuật, FENO 50 là thông số phổ biến nhất trong các nghiên cứu về NO, thậm chí đa số thiết bị đo trên thị trường chỉ có khả năng đo độc nhất một chỉ số FENO 50 này. Chỉ có 2 máy đo của Medisoft (dùng trong nghiên cứu này) và EcoMedics cho phép khảo sát FENO đa lưu lượng.

Việc lựa chọn giá trị lưu lượng 50 ml/giây có cơ sở kỹ thuật và lâm sàng: 50 ml/s là lưu lượng tối thiểu cho phép bất cứ bệnh nhân nào (bao gồm trẻ em, người già hoặc có hội chứng hạn chế/tắc nghẽn) có thể duy trì dễ dàng nghiệm pháp thở ra ở lưu lượng hằng định. Mặt khác, FENO được ứng

dụng đầu tiên trong bệnh Hen phế quản, và các tác giả nhận thấy FENO 50 ml/s cho phép phân định tốt nhất bệnh nhân có hoặc không có hiện tượng viêm do bạch cầu ái toan [45].

Tuy nhiên, FENO cũng là chỉ số bị gây nhiễu lớn nhất bởi yếu tố khí động học; Ở giá trị VE quá thấp (50 ml/giây), luồng khí thở sẽ có vận tốc chậm, do đó có đủ thời gian để kết nạp lượng NO đến từ toàn bộ đường dẫn khí, bao gồm phế quản, khí quản, thậm chí NO từ đường hô hấp trên với biên độ dao động cao. Do đó, FENO 50 ml/giây chủ yếu cho phép khảo sát NO phế quản và kém chính xác so với FENO 100 hay cao hơn [154].

FENO ở lưu lượng cao: 100-350 ml/s

Ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi còn đo FENO ở các mức lưu lượng khác nhau bao gồm 100-150-350 mL. Kết quả của những thông số này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu đo FENO đa lưu lượng như nghiên cứu của Dương Quý Sỹ [44] và của Hứa Huy Thông [65]. FENO đo ở mức lưu lượng 100ml cho sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phân nhóm OSA nhẹ/trung bình và OSA nặng.

Những giá trị 100 và 350 ml/giây được thiết lập, cũng có cơ sở vật lý và sinh lý. Các tác giả (Georges, Hogman, Condorelli) [30],[57],[64] đều công nhận rằng 100 ml/s là mức lưu lượng tối thiểu đảm bảo thỏa điều kiện tuyến tính của phương trình hai ngăn, cho phép tính chính xác J'_{awNO} và CANO. Ở lưu lượng cao hơn 100, và rất cao như 350 ml/giây, luồng khí thở di chuyển nhanh hơn so với 50 ml/ giây; và không đủ thời gian để kết tụ thêm NO từ phế quản; do đó FENO 350 ml/ giây phản ánh hầu như chính xác giá trị CANO (NO phế nang), là phân suất NO đầu tiên sinh ra trong hệ hô hấp trước khi được khuếch tán ra bên ngoài. Ngoài ra FENO ở những lưu lượng cao cho phép bệnh nhân kiểm soát tốt hơn mức lưu lượng, và cho độ chính xác cao hơn.

Cơ chế tăng/giảm FENO

Có nhiều nguyên nhân sinh lý bệnh học gây ra tăng hay giảm FENO.

FENO tăng là biểu hiện chắc chắn của sự gia tăng sinh tổng hợp của NO nội sinh, thông qua men NOS cảm ứng và nguyên nhân duy nhất, đó là có hiện tượng viêm ở biểu mô đường hô hấp, và/hoặc sự xâm nhập của tế bào viêm (bạch cầu ái toan, đại thực bào, bạch cầu đa nhân...) vào biểu mô [41],[135],[154].

FENO giảm có thể do nhiều nguyên nhân phức tạp hơn, bao gồm sự suy giảm sinh tổng hợp NO do men NOS bị ức chế bởi stress oxy hóa kéo dài, thuốc ức chế miễn dịch corticoid, thuốc lá, sự phá hủy mô phổi trong bệnh tắc nghẽn mạn tính hay xơ phổi; ngoài ra, còn có nguyên nhân cơ học, ví dụ giảm khả năng khuếch tán (DNO) do tăng bề dày lớp dịch nhầy tại biểu mô trong bệnh lý bất hoạt lông chuyển, viêm phế quản mạn tính, xơ nang hay tổn thương màng phế nang mao mạch trong tình trạng viêm mạn [45].

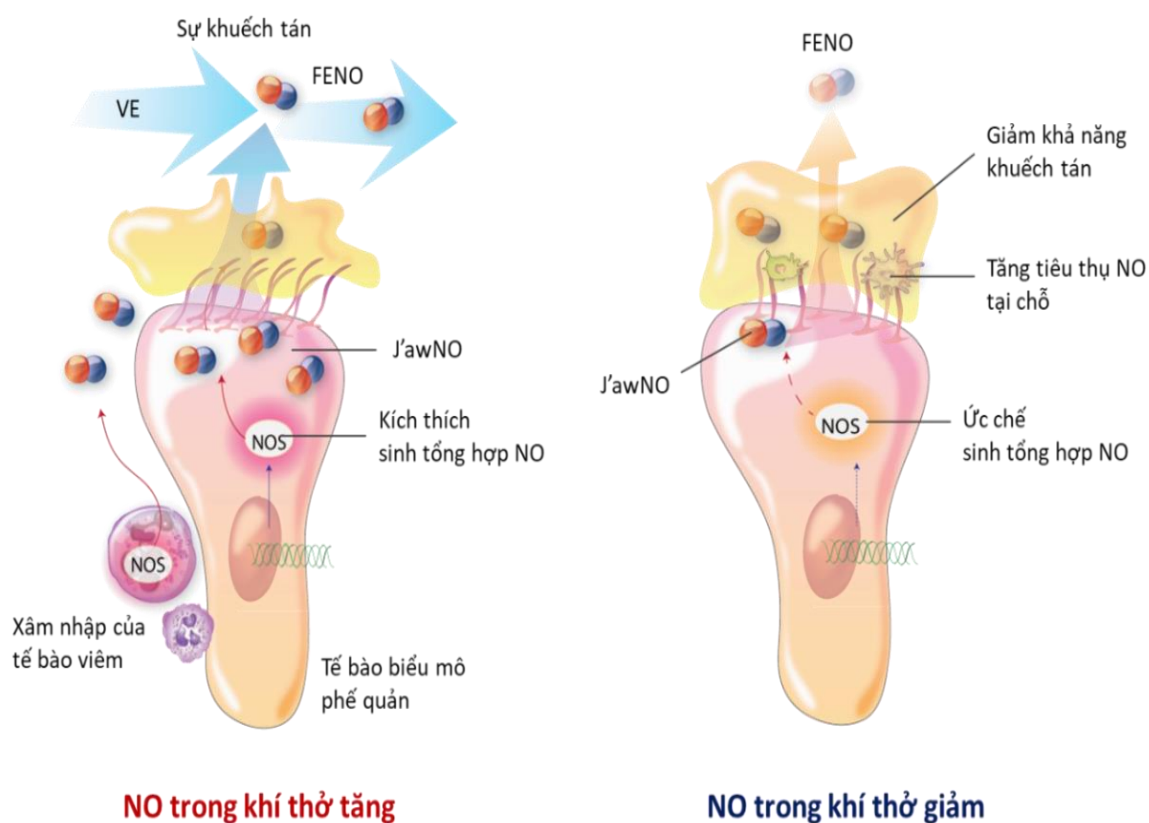
Cơ chế cơ học do ngáy giải thích tình trạng viêm tại chỗ làm tăng sản xuất NO ở đường hô hấp trên ở bệnh nhân ngáy to và bệnh nhân OSA. Bên cạnh đó, giảm oxy từng đợt gây stress oxy hóa cũng góp phần làm tăng tình trạng viêm ở bệnh nhân OSA so với nhóm chứng [141].

Tuy nhiên các nghiên cứu cũng cho thấy FENO của những bệnh nhân OSA dù cao hơn so với nhóm chứng nhưng vẫn không vượt quá 25 ppb. So với bệnh lý hen - tình trạng viêm đường hô hấp có liên quan đến bạch cầu ái toan, còn trong bệnh lý OSA tình trạng viêm liên quan đến bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào [68].

Viêm đường hô hấp do bạch cầu ái toan được chứng minh làm tăng một lượng lớn NO đã được chứng minh trong các nghiên cứu hen. Viêm không thông qua cơ chế của bạch cầu ái toan sẽ tăng ít NO [45]. Tuy vậy,

không phải nghiên cứu nào cũng cho thấy FENO của bệnh nhân OSA cao hơn nhóm chứng.

Các cơ chế gây tăng/giảm NO trong hơi thở ra trên được tóm tắt trực quan bằng hình 4.2



Hình 4.2 Cơ chế tăng và giảm NO trong hơi thở

(Hình minh họa cơ chế tăng giảm NO trong hơi thở của tác giả)

Nghiên cứu của Hứa Huy Thông [65], Dương Quý Sỹ [44] có kết quả không có sự khác biệt về FENO giữa bệnh nhân OSA và nhóm chứng.

Khi so sánh với các nghiên cứu trước đó chúng tôi nhận thấy ngoài sự khác biệt về chủng tộc và tuổi tác, các nghiên cứu chưa có sự đồng nhất về phương pháp đo và thời gian đo vì vậy có sự khác về kết quả. Có 5 nghiên cứu sử dụng nghiệm pháp đa lưu lượng và mô hình 2 ngăn để đánh giá NO trong hơi thở của toàn bộ hệ hô hấp bao gồm của tác giả Dương Quý Sỹ [44], Hứa

Huy Thông [65], Liu [86], Fortuna [53] và Foresi [51]. Mô hình hai ngăn là một mô hình toán học (mô hình ảo) chia phế quản và phế nang làm hai ngăn: ngăn phế quản và ngăn phế nang [136]. Mô hình toán học này đơn giản hóa phương trình toán học tính NO của phế quản và phế nang thành phương trình tuyến tính. Từ đó, có thể cho phép chúng ta tính được J'_{awNO} và CANO. Mô hình 2 ngăn có thể hiểu đơn giản về mặt toán học : đường dẫn khí có dạng ống với thành cứng và được đặc trưng bởi chiều dài L và bán kính đồng trục r. Ống hình trụ đại diện cho phế quản và 17 thế hệ tiểu phế quản đầu tiên. Ở vùng này, NO được xác định dựa trên sự đối lưu, chiều dày của mô phế quản được bỏ qua. Theo mô hình này luồng NO là một chiều. Trong mô hình 2 ngăn, NO được tổng hợp từ biểu mô, tốc độ sản xuất NO được giả định là không đổi và đồng nhất và chỉ những thay đổi NO theo chiều dọc được tính đến , sự khuếch tán lan tỏa là không tính đến . Có 3 tác giả đo FENO trước và sau đa ký giác ngủ để đánh giá sự thay đổi của FENO trước và sau khi ngủ là của Dương Quý Sỹ [44], JalilMirmohammadi [71] và Chua [35]. Ba nghiên cứu này cho thấy FENO tăng cao sau khi ngủ, nhưng khác biệt không ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Liu [86] đo FENO trước và sau khi ngủ sau đó lấy trung bình. Còn lại các nghiên cứu khác không nói rõ. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện đo FENO sau khi ngủ tương tự như nghiên cứu của tác giả Hứa Huy Thông [65]. Do vậy, kết quả nồng độ FENO của nhóm OSA hầu như hoàn toàn tương đồng với kết quả của ông. Tuy nhiên so với kết quả của tác giả Dương Quý Sỹ [44] thì có thấp hơn.

Trong các nghiên cứu trước đây, chỉ có ba nghiên cứu không có sự khác biệt FENO giữa nhóm OSA và nhóm tham chiếu. Nghiên cứu của Foresi (2007) [51], n=34, AHI trung bình = $31,3 \pm 17,4$ lần/giờ và nghiên cứu của Hứa Huy Thông (2015) [65], n=71, AHI trung bình là $26,4 \pm 17,4$ lần/giờ có kết quả FENO không khác biệt giữa nhóm OSA và nhóm chứng.

Tương tự, nghiên cứu của Hamada (2017), n =34, AHI trung bình $31,5 \pm 26,4$ lần/giờ, kết quả FENO của nhóm OSA không khác biệt so với nhóm chứng. Tuy nhiên trong nghiên cứu của tác giả Hứa Huy Thông [65] và Foresi [51] đã loại trừ bệnh nhân có bệnh tim mạch đồng mắc nên có lẽ vì vậy không ghi nhận sự khác biệt giữa nhóm OSA và nhóm chứng. Có lẽ tình trạng viêm tại chỗ của những bệnh nhân OSA có kèm bệnh tim mạch cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng. Chúng tôi tin đây là thực tế chúng ta thường gặp, đa số bệnh nhân đều có bệnh đồng mắc. Bên cạnh đó, trong các nghiên cứu này, sự khác biệt của BMI giữa hai nhóm OSA và nhóm chứng không quá nhiều và cỡ mẫu tương đối nhỏ nên kết quả chưa thể đại diện được.

Bảng 4.2 So sánh FENO 50ml/giây theo độ nặng OSA giữa các nghiên cứu

Tác giả		OSA nhẹ /trung bình	OSA nặng	P
Hứa Huy Thông, 2015 [65], n=71	FENO 50 ml/s	$16,9 \pm 11,4$	$17,6 \pm 12,0$	0,86
Hamada, 2017 [60], n= 34	FENO 50 ml/s	$27,3 \pm 15,3$	$21,4 \pm 5,7$	0,42
Duarte [42], n=229	FENO 50 ml/s	$22,3 \pm 20,2$	$19,7 \pm 11,7$	0,392
Chúng tôi, 2020, n=123	FENO 50 ml/s	11,9 (5,6-29,2)	13,52 (6,1 – 24,7)	0,229

Mô tả đặc điểm FENO 50ml/s trong nghiên cứu, theo phân nhóm độ nặng OSA

Điểm chung của các nghiên cứu là mức FENO của nhóm bệnh nhân OSA vẫn thấp hơn ngưỡng FENO viêm của ATS. Cơ chế viêm tại chỗ của OSA thông qua sự tăng iNOS do quá trình stress oxy hóa và tình trạng viêm không liên quan đến bạch cầu ái toan nên có lẽ vì vậy FENO không cao như trong tình trạng viêm đường hô hấp do bệnh lý hen.

Trong đa số các nghiên cứu, nồng độ FENO hầu như đều thấp hơn 25 ppb, riêng nghiên cứu của tác giả Carpagnano (2008) [29] và Fortuna (2011) [53] có nồng độ FENO tăng trên 25 ppb. Đây cũng là một trong các nghiên

cứ đo FENO đầu tiên trên bệnh nhân OSA. Trong nghiên cứu của ông tất cả bệnh nhân OSA đều béo phì ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), khác với các nghiên cứu khác bao gồm bệnh nhân OSA không béo phì. Nghiên cứu của Fortuna (2011) [53] cũng có kết quả FENO > 25 ppb. Trong nghiên cứu của ông tuy không nói rõ chọn bệnh nhân béo phì, nhưng BMI trung bình của bệnh nhân OSA trong nghiên cứu của ông là $31,2 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$, như vậy hầu hết bệnh nhân OSA trong nghiên cứu đều béo phì. Ở những bệnh nhân béo phì OSA, trọng lượng ở vùng cổ cao do đó khi ngáy, rung phần mềm tại vùng hầu họng nhiều hơn bệnh nhân không béo phì, giải thích tình trạng viêm đường hô hấp nhiều hơn [117],[118],[125].

Mặt khác, kết quả trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy không có liên hệ giữa FENO 50 với độ nặng của OSA, cũng như AHI. Kết quả này gợi ý rằng FENO 50 không phải là một thông số hữu ích trong bệnh lý OSA. Nghiên cứu của tác giả Hứa Huy Thông [65], Foresi [51], Hamada [60], JalilMirmohammadi [71], Carpagnano [29], Cowan [32] cũng có kết quả không khác biệt của FENO 50 ở nhóm OSA so với nhóm chứng hay giữa các nhóm độ nặng tương tự kết quả trong nghiên cứu chúng tôi. Chính vì lẽ đó các nghiên cứu về sau đã thực hiện đo NO đa lưu lượng để đánh giá kỹ hơn về NO trong hơi thở ở nhóm bệnh lý OSA.

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của tác giả Hứa Huy Thông [65], khi so sánh FENO theo mức độ nặng OSA, không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể cho thấy, tình trạng viêm đường hô hấp nói chung của các nhóm độ nặng OSA gần tương đương nhau.

Tương tự, kết quả của tác giả Hamada [60] cũng cho thấy không có sự khác biệt về tình trạng viêm đường hô hấp trên giữa các nhóm độ nặng OSA khi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức FENO giữa các nhóm.

Gần đây, nghiên cứu của R.Duarte cũng có kết quả tương tự, không có sự khác biệt có ý nghĩa về mức FENO của nhóm chứng và theo độ nặng OSA [1].

Với những thông tin tổng hợp nêu trên, có thể thấy cơ chế tăng NO trên bệnh nhân OSA không liên quan đến bạch cầu ái toan, và FENO 50 ml/giây không cho phép phân biệt được OSA nặng trên quần thể OSA. Một mặt do viêm đường hô hấp trên của bệnh nhân OSA không thông qua cơ chế bạch cầu ái toan đồng thời trong nghiên cứu cũng không có bệnh nhân hen hay chồng lấp hen-COPD hoặc bệnh dị ứng kèm theo nên không gia tăng sự khác biệt.

4.2.2.2 NO phế quản (J'awNO)

Như đã trình bày ở trên, J'awNO là một trong 2 hằng số sinh lý của NO nội sinh trong đường hô hấp. J'awNO là tích số giữa nồng độ CawNO tức NO nội sinh ở thể hòa tan trong lớp biểu mô và lưu lượng khuếch tán chuyên biệt DNO; và J'awNO độc lập với yếu tố khí động học. Như vậy, J'awNO là thông số đáng tin cậy để khảo sát sản lượng NO trong đường hô hấp.

Bảng 4.3 So sánh J'awNO nhóm OSA của các nghiên cứu

Tác giả	n	Tuổi	BMI kg/m ²	AHI lần/giờ	J'awNO nl/phút
Fortuna, 2013 [53]	30	54±1 0	54±10	46,7±1	68,8 (3,2-348,0)
Liu, 2016 [86]	32	51±1 1	28,2±3,5	28,2±3,5	50,2 ± 4,8
Dương Quý Sỹ, 2016 [44]	52	54±1 3	23,9±3,4	25,6±15,9	39,1 ± 23,6
Hứa Huy Thông, 2015 [65]	71	58±1 0	29,9±6,5	29,9±6,5	62,5 ± 56,9

Chúng tôi	Việt Nam	153	53,52 (30,1 – 79)	27,6 (21,7 - 38,6)	32,7 (2,1 – 84,9)
------------------	----------	-----	-------------------	--------------------	-------------------

J'awNO của nghiên cứu chúng tôi gần tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Dương Quý Sỹ [44] và thấp hơn của Fortuna [53], Liu [86] và của Hứa Huy Thông [65]. Nghiên cứu của Hứa Huy Thông [65] không có sự khác biệt nồng độ J'awNO giữa nhóm chúng và nhóm OSA. Nghiên cứu của Fortuna [53] và Liu [86] có J'awNO ở nhóm OSA cao hơn nhóm chúng có ý nghĩa thống kê, tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm bệnh nhân có bệnh tim mạch, hô hấp đồng mắc tương tự nghiên cứu của Liu [86]. Nghiên cứu của Fortuna [53] với hầu hết bệnh nhân béo phì có thể tăng tình trạng viêm tại chỗ do ngáy như đã phân tích ở trên. Vì vậy chúng tôi cho rằng cần làm thêm nghiên cứu với các nhóm bệnh nhân khác nhau để có thể có mức J'awNO cụ thể trên từng nhóm đối tượng.

Giá trị J'awNO trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 19,6 nl/phút so với 36,2 nl/phút cho 2 phân nhóm OSA nhẹ/trung bình và OSA nặng. Tuy nhiên khi khảo sát NO của phế quản (J'awNO), chúng tôi ghi nhận nhóm OSA nặng có mức J'awNO cao hơn nhóm OSA nhẹ-trung bình có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự kết quả của J. Liu, với J'awNO cao hơn ở nhóm OSA so với nhóm chúng (50,2±4,8 vs 21,7±1,8 nl/phút). Ngược lại trong nghiên cứu của Hứa Huy Thông [65] và Dương Quý Sỹ [44] không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa. Nghiên cứu của Hứa Huy Thông [65] có dân số nhỏ, với nhóm OSA nặng chỉ có 21 bệnh nhân nên có thể kết quả chưa phản ánh phù hợp. Nghiên cứu của tác giả Dương Quý Sỹ [44] có dân số nghiên cứu chủ yếu là bệnh nhân OSA trung bình nhẹ do đó và cỡ mẫu nhỏ (n=52 cho cả ba nhóm OSA nhẹ, trung bình, nặng) do đó có lẽ cũng chưa phản ánh chính xác.

4.2.2.3 NO phế nang (CANO)

Với phương pháp đo NO trong hơi thở hai ngăn, cho phép chúng tôi đánh giá sâu hơn về mức độ viêm của đường hô hấp qua NO phế nang (CANO). CANO là hằng số sinh lý thứ hai của NO nội sinh trong đường hô hấp, độc lập với yếu tố khí động học và biểu thị cho mức độ sinh tổng hợp của NO trong phế nang.

Cho đến hiện tại chưa có nhiều nghiên cứu có thể thực hiện đo bằng phương pháp này trên bệnh nhân OSA. Hiện có năm nghiên cứu đánh giá NO của phế quản và của phế nang bao gồm: nghiên cứu của Dương Quý Sỹ [44], Hứa Huy Thông [65], Liu [86], Fortuna [53] và Foresi [51].

Mức CANO phản ánh NO sản xuất ra tại chỗ từ các phần xa của phổi và khuếch tán qua màng phế nang mao mạch mà OSA với hậu quả giảm oxy từng đợt khi ngủ gây viêm tế bào nội mô và gây viêm hệ thống do tình trạng stress oxy hóa tăng hoạt hóa iNOS, do đó về mặt lý thuyết OSA có thể ảnh hưởng đến nồng độ CANO. Tình trạng tăng CANO được giải thích bằng cơ chế giảm oxy từng đợt khi ngủ [65]. Các nghiên cứu trước, kết quả cho thấy có sự khác biệt về nồng độ CANO giữa nhóm OSA và nhóm tham chiếu. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi và của tác giả Liu [86] không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu của Hứa Huy Thông [65], Dương Quý Sỹ [44], Fortuna [53], Foresi [51] chọn nhóm tham chiếu không có bệnh tim mạch đồng mắc, không đang hút thuốc. Trong khi nghiên cứu của Liu [86] chọn những bệnh nhân đi khám bệnh tại cùng bệnh viện, nghiên cứu của chúng tôi chọn những bệnh nhân nghi ngờ OSA nhưng kết quả đa ký hô hấp có AHI < 5 lần/giờ. Mặt khác, nghiên cứu của tác giả Liu [86] có cỡ mẫu tương đối nhỏ và nam giới chiếm đa số, tỷ lệ hút thuốc lá ở nhóm OSA cao có lẽ vì vậy không có sự khác biệt nhiều về nồng độ CANO giữa hai nhóm. Tuy nhiên, nhìn chung kết quả CANO của các nghiên cứu vẫn

chưa có sự thuận nhất, có lẽ cần làm thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để tìm được giá trị CANO đại diện.

Tác giả Foresi [51] đã báo cáo trong nghiên cứu của ông khi ghi nhận NO phế nang (CANO) thấp hơn ở nhóm OSA so với nhóm chứng ($2,96 \pm 0,48$ vs $5,35 \pm 0,38$), $p < 0,05$).

Nguồn gốc của NO phế nang là kết quả của sự cân bằng sự sản xuất NO ở đoạn cuối đường hô hấp và sự thẩm thấu nó qua màng phế nang mao mạch. Tăng NO phế nang được tìm thấy ở bệnh nhân hen, viêm phế nang, COPD, xơ gan do tăng sản xuất NO từ những tế bào viêm, nội mô, nội mạc. Ở bệnh nhân OSA có sự giảm oxy từng đợt khi ngủ gây stress oxy hóa, viêm hệ thống từ đó gây tổn thương nội mạc, rối loạn chức năng nội mô [154].

Bệnh nhân OSA đã được báo cáo có tăng Protein phản ứng C (CRP), interleukin 6-8, TNF- α ... chứng minh có tình trạng đáp ứng viêm toàn thân. Giảm NO phế nang có liên quan đến các gốc oxy tự do do giảm oxy từng đợt khi ngủ ảnh hưởng đến tính thẩm thấu qua màng phế nang mao mạch của NO [97].

Nghiên cứu của Fortuna [53] cũng có NO phế nang thấp hơn ở bệnh nhân OSA ($1,65 \pm 0,90$ vs. $2,86 \pm 1,39$, $p = 0,001$), tương tự kết quả của Foresi. Ông cho rằng giảm oxy trong khi ngủ gây rối loạn chức năng nội mạc và giảm eNOS mao mạch phế nang và giảm NO phế nang.

Tương tự, nghiên cứu của J.Liu [86] có NO phế nang thấp hơn ở bệnh nhân OSA ($3,25 \pm 0,31$ vs. $3,83 \pm 0,34$ ppb, $p = 0,22$), nhưng khác biệt không ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, NO phế nang cũng ghi nhận thấp hơn ở nhóm OSA nặng so với nhóm còn lại.

4.4.4 Đặc điểm NOx trong máu

NO trong máu được sản xuất từ NO trong hơi thở thông qua con đường arginine khử oxy hóa. Nhưng NO trong máu có thời gian bán hủy ngắn, nó nhanh chóng chuyển hóa thành nitrate-nitrite (NOx) trong máu.

Ở bệnh nhân OSA có tình trạng stress oxy do giảm oxy ngất quãng khi ngủ có thể gây giảm NO trong máu. Hầu hết các nghiên cứu trước đây đều ủng hộ giả thiết, trong OSA có sự giảm NO trong máu làm tăng kết tập tiểu cầu và co mạch, gây ra hậu quả lên hệ tim mạch về lâu dài [59].

Cho đến hiện nay vẫn chưa có khuyến cáo nào về nồng độ nitrite-nitrate trong máu vì nồng độ này còn phụ thuộc rất nhiều bởi nitrate ngoại sinh từ thức ăn hay dược phẩm. Do đó, các nghiên cứu đều nhằm so sánh liệu nồng độ nitrate-nitrite trong máu của bệnh nhân OSA so với nhóm tham chiếu.

Nồng độ NOx trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 32,5 (26,5 – 40,8) $\mu\text{mol/L}$ cao hơn của Canino (2015) [27] và thấp hơn Ortac (2014) [101] và Ozkan (2007) [103]. Tuy nhiên hai tác giả ghi nhận có sự khác biệt nồng độ NOx giữa nhóm OSA và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của ông, nhóm chứng được lựa chọn là những bệnh nhân khỏe mạnh, không có bệnh tim mạch đồng mắc và không đang sử dụng bất kỳ thuốc nào. Nghiên cứu của chúng tôi đã lựa chọn những bệnh nhân đến nghi ngờ OSA và có kết quả đa ký hô hấp với AHI cao hơn 5 lần/giờ.

Kết quả NO trong máu khi so sánh 2 phân nhóm độ nặng OSA của nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Yuksel [146] khi có sự khác biệt về NOx trong máu của nhóm OSA nhẹ-trung bình với nhóm OSA nặng. Tuy nhiên nghiên cứu của tác giả Ozkan (2008) [103] và Canino (2015) [27] cho thấy khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu

trên cùng sử dụng phương pháp quang phổ màu để định lượng NO_x, riêng nghiên cứu của Yuksel [146] chỉ đo được nitrite mà không đo được nitrate. Nghiên cứu của tác giả Petrosyan [109] chỉ đo được nitrate, không đo được nitrite. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp điện phân để đo nồng độ NO_x.

Bảng 4.4 So sánh nồng độ nitrate-nitrite trong máu của các nghiên cứu

Tác giả	n	OSA nhẹ/trung bình	OSA nặng	p
Petrosyan, 2008 [109]	36	14,4 ± 5,9		<0,01
Ozkan (2008) [103]	49	50,7 ± 13,9	46,6 ± 13,5	>0,05
Yuksel (2014) [146]	66	43,4 ± 32,1		<0,05
Canino (2015) [27]	48	33,47 ± 10,5	22,84 ± 7,79	>0,05
Chúng tôi (2020)	123	34,0 (27,0-37,8)	35,5 (26,3-43,5)	0,006⁽¹⁾

Kết quả của chúng tôi cao hơn của tác giả Canino [27] và thấp hơn của tác giả Yuksel [146], Ozkan [103]. Những nghiên cứu đầu tiên với cỡ mẫu nhỏ cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của NOx trong máu của nhóm OSA và nhóm tham chiếu, gợi ý giả thiết tình trạng stress oxy hóa là cơ chế ảnh hưởng đến các bệnh đồng mắc tim mạch ở bệnh nhân OSA. Tuy nhiên các nghiên cứu của những năm gần đây, với cỡ mẫu lớn hơn nhận thấy vẫn chưa có sự khác biệt có ý nghĩa. Điều này có thể do, NOx trong máu bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bao gồm: chế độ ăn, thuốc có nitrate trong bệnh lý tim mạch, v...v... Và cần làm nghiên cứu trên những bệnh nhân OSA không có kèm các bệnh đồng mắc trước đó thì kết quả mới mô tả thực sự nồng độ nitrate của bệnh nhân OSA. Tuy nhiên đa số bệnh nhân nghi ngờ OSA đến bệnh viện đo đa ký hô hấp đa số đã có bệnh đồng mắc.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng đánh giá nồng độ FENO, CANO, J'awNO và NOx của nhóm OSA có triệu chứng ban ngày nặng (buồn ngủ ngày quá mức), tuy nhiên chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Như chúng ta đã biết, thứ nhất triệu chứng ban ngày đôi khi không tương ứng với độ nặng của chỉ số ngưng giảm thở (AHI), thứ hai, thang điểm ESS đánh giá mức buồn ngủ ngày có lẽ chưa hoàn toàn áp dụng được cho người Việt Nam vì sự khác biệt thói quen sống và tập quán.

Có lẽ ở người Việt Nam chỉ cần 9 điểm là có thể đánh giá là buồn ngủ ngày quá mức và chỉ áp dụng cho người trí thức.

4.5 Mối tương quan của NO trong hơi thở và độ nặng OSA

4.5.2 Mối tương quan của phân suất NO trong hơi thở (FENO) và AHI

Nhiều giả thiết về mối tương quan của OSA và NO là do tình trạng giảm oxy máu, gây stress oxy hóa và sinh ra các gốc tự do gây viêm và làm tăng NO ở đường hô hấp. Ngáy trong OSA cũng gây viêm tại vùng hầu họng do tình trạng rung cơ học và cũng có thể gây tăng NO trong hơi thở. Cơ chế của OSA là tình trạng xẹp và mở lại đường thở lặp đi lặp lại nhiều lần trong khi ngủ kèm theo hậu quả là giảm oxy máu từng đợt do đó gây tình trạng stress ở niêm mạc đường hô hấp trên tương tự như tình trạng tổn thương do thiếu máu và tái tưới máu. Hậu quả của tình trạng trên là gây stress oxy hóa và sinh ra các gốc oxy tự do và gây viêm đường hô hấp trên trên bệnh nhân OSA thường là ở mũi, a-mi-đan và hầu mũi [58],[107],[125] với thâm nhiễm và phù mô kẽ ở mô sinh thiết [125]. Viêm đường hô hấp trên làm rối loạn chức năng của cơ hô hấp và tổn thương thần kinh tại chỗ và cuối cùng gây hẹp và xẹp đường hô hấp trên nhiều hơn [55].

Kết quả của nghiên cứu cho thấy không có sự tương quan của phân suất NO (FENO) với chỉ số ngưng giảm thở (AHI).

Trong các nghiên cứu khảo sát đầu tiên về NO trong hơi thở ra, nghiên cứu của tác giả Petrosyan [109] không ghi nhận có sự tương quan của FENO và AHI. Có lẽ phương tiện kỹ thuật thời đó còn hạn chế nên kết quả chưa thực sự miêu tả được FENO chính xác, cụ thể là FENO trung bình của bệnh nhân OSA của nghiên cứu thấp nhất so với các nghiên cứu khác.

Tương tự, nghiên cứu của tác giả Foressi [51] cùng năm ghi nhận không có sự khác biệt của FENO của nhóm OSA và nhóm tham chiếu. Cỡ mẫu nhỏ

(n=63) cho cả hai nhóm và sử dụng máy đo NO2-80 là sự khác biệt của nghiên cứu này so với các nghiên cứu khác.

Tác giả Culla (2010) [33] tìm thấy mối tương quan của FENO và AHI ($r=0,466$, $p=0,003$), tuy nhiên tác giả lại so sánh với nhóm bệnh nhân hen.

Tác giả Fortuna (2011) [53] cho thấy có sự tương quan tương đối chặt của FENO và AHI ($r=0,466$ và $r=0,8$, $p<0,05$) với nhóm OSA có các bệnh đồng mắc tim mạch và nhóm tham chiếu không có bệnh đồng mắc tim mạch (có 3 bệnh nhân (10%) có tăng huyết áp). Kết quả này giúp hy vọng có thể tìm được dấu ấn viêm, thực hiện vào ban ngày, dễ dàng, nhanh chóng giúp gợi ý OSA và tương quan với mức độ nặng của OSA.

Tương tự, nghiên cứu của Chua (2013) [35], sử dụng máy NIOX MINO, kết quả cho thấy có tương quan của FENO và mức độ nặng của OSA cụ thể là AHI của bệnh nhân OSA ($r=0,65$, $p<0,01$). Nghiên cứu cũng cho thấy sự khác biệt của FENO trước và sau khi ngủ khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Hứa Huy Thông năm (2015) thực hiện trên 95 người tại Pháp lại không tìm thấy sự khác biệt của FENO giữa nhóm OSA nặng và OSA nhẹ-trung bình. Trong nghiên cứu này, tác giả đã tiến hành đo FENO trước ngủ của bệnh nhân vào thời điểm bệnh nhân đến thăm khám [65].

Tương tự vậy, nghiên cứu của tác giả JalilMirmohammadi (2014) [71] cũng không tìm thấy tương quan của FENO và AHI.

Nghiên cứu của Liu (2015), tác giả chọn những bệnh nhân OSA nặng, đo FENO ngay sau khi bệnh nhân thức dậy, nghiên cứu tìm thấy tương quan không chặt của FENO và AHI ($r=0,47$, $p=0,006$).

Tác giả Hamada (2016), không nói rõ đo FENO vào thời điểm nào nhưng kết quả không tìm thấy tương quan của FENO và AHI ($p=0,73$).

Như vậy, NO ở đường hô hấp trên (FENO) không giúp phân biệt độ nặng OSA trong quần thể bệnh nhân OSA đến khám tại bệnh viện.

4.5.3 Tương quan thuận giữa J'awNO và AHI

Sản lượng NO phế quản (J'awNO) trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có tương quan thuận tuy yếu với độ nặng OSA cụ thể là AHI với $\rho = 0,25$; $p = 0,029$. Cho đến hiện tại có 4 nghiên cứu thực hiện về OSA và J'awNO.

Nghiên cứu của Hứa Huy Thông trên 71 bệnh nhân OSA không kèm các bệnh đồng mắc tim mạch và đo NO trong hơi thở được thực hiện trước ngủ vào thời điểm bệnh nhân đến khám. Nghiên cứu không thấy tương quan của J'awNO và AHI ($r=-0,074$ và $p=0,54$) [65].

Nghiên cứu của Dương Quý Sỹ trên 52 bệnh nhân OSA và không kèm các bệnh đồng mắc tim mạch, hô hấp nặng và không điều trị corticoids nhiều ngày trước đó. Nghiên cứu cho thấy tương quan thuận của J'awNO và AHI có ý nghĩa thống kê với $r=0,302$ và $p=0,030$ [44].

Nghiên cứu của Liu trên 32 bệnh nhân OSA nặng, có kèm bệnh đồng mắc tim mạch, đo NO trong hơi thở trước và sau ngủ. Nghiên cứu cũng cho thấy tương quan thuận giữa J'awNO và AHI với $r=0,460$ và $p=0,008$ [86].

Nghiên cứu của Fortuna trên 30 bệnh nhân OSA trung bình-nặng, cũng bao gồm bệnh nhân có bệnh tim mạch đồng mắc, loại trừ những bệnh nhân sử dụng corticoids 6 tuần trước đó và bệnh phổi mãn tính bao gồm hen, COPD, giãn phế quản, sarcoidosis. Nghiên cứu không ghi nhận tương quan của J'awNO và AHI [53].

Như vậy nhìn chung, còn ít nghiên cứu khảo sát tương quan của J'awNO và AHI nhưng cũng ghi nhận tương quan thuận yếu của J'awNO với độ nặng OSA trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác.

4.5.4 Tương quan nghịch giữa CANO và AHI

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận NO ở phế nang (CANO) tương quan nghịch yếu với AHI.

Nhiều tác giả cho rằng có sự tương quan của CANO với độ nặng của OSA vì OSA không chỉ gây viêm tại chỗ mà có thể gây viêm toàn bộ đường hô hấp và phế nang thông qua cơ chế stress oxy hóa. Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả của Fortuna [53], Dương Quý Sỹ [44] và Hứa Huy Thông [65]. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Liu [78] và nghiên cứu của Foresi [43] không tìm thấy tương quan của CANO và AHI [43].

Như vậy, tương quan của CANO với độ nặng OSA cho tới hiện tại mâu thuẫn giữa các nghiên cứu và còn khá ít nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi thiết nghĩ cần có thêm nhiều nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn và phương pháp chọn mẫu chặt chẽ hơn để có thể chứng minh tương quan của hai biến số này.

4.5.5 Tương quan của NO trong hơi thở và SpO₂ khi ngủ

Chúng tôi cũng không ghi nhận có sự tương quan của FENO, CANO và NO_x tuy nhiên có tương quan nghịch yếu của J'awNO và SpO₂ thấp nhất khi ngủ. Nghiên cứu của tác giả Dương Quý Sỹ (2015) khảo sát trên 52 bệnh nhân OSA cho kết quả tương quan nghịch giữa CANO và SpO₂ thấp nhất khi ngủ ($r=-0,374$, $p=0,034$) với CANO trung bình là $5,3 \pm 1,9$ ppb [44]. Nghiên cứu của Fortuna (2011) cho thấy tương quan thuận giữa CANO và SpO₂ thấp nhất khi ngủ ($r=0,5$, $p=0,02$) [53]. FENO cũng được ghi nhận có tương quan với SpO₂ thấp nhất khi ngủ trong nghiên cứu của Culla (2010)

với $r=-0,393$, $p=0,018$. Kết quả nghiên cứu chúng tôi phù hợp với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Carpagnano và của tác giả Hamada. Nghiên cứu của Carpagnano (2008) không tìm thấy tương quan của FENO với SpO_2 tối thiểu khi ngủ ($r=0,43$, $p>0,05$) [29]. Nghiên cứu của tác giả Hamada (2016) khảo sát 34 bệnh nhân OSA không tìm thấy mối tương quan của FENO và SpO_2 tối thiểu khi ngủ ($r=0,051$, $p=0,72$) [60]. Trong khi nhiều giả thuyết cho rằng NO có liên quan đến tình trạng stress oxy hóa do giảm oxy máu, nhưng tương quan của FENO và CANO với SpO_2 tối thiểu khi ngủ còn mâu thuẫn ở nhiều nghiên cứu.

4.5.6 Tương quan của NO trong hơi thở và điểm buồn ngủ Epworth

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài khảo sát tương quan của NO với độ OSA theo AASM, chúng tôi cũng khảo sát tương quan của NO và độ nặng của triệu chứng ban ngày, cụ thể là mức độ buồn ngủ ngày. Tuy nhiên chúng tôi không tìm thấy tương quan của NO và mức độ buồn ngủ ngày. Quả thực, thang điểm ESS dùng để đánh giá mức độ buồn ngủ ngày mang tính chủ quan và do sự khác biệt văn hóa nên việc áp dụng nó tại Việt Nam chưa được hoàn toàn chính xác. Mặt khác nhiều nghiên cứu đã cho thấy, độ nặng OSA không tương xứng với độ nặng của triệu chứng lâm sàng. Kết quả này của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Liu (2015) [86].

4.6 Mối tương quan của NO trong máu và độ nặng OSA

4.6.2 Mối tương quan của NO trong máu và AHI

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nitrate-nitrite trong máu khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm bệnh nhân OSA nhẹ/trung bình và OSA nặng cũng như tương quan với AHI. Do nitrate-nitrite nội sinh được sản xuất từ eNOS rất ít, nitrate-nitrite máu bị ảnh hưởng nhiều bởi nitrat ngoại sinh, nên rất khó

đánh giá sự tương quan này. Mặt khác trong nghiên cứu của chúng tôi khảo sát những bệnh nhân OSA có các bệnh tim mạch đồng mắc và đang điều trị thuốc, do đó việc xác định tương quan cũng bị ảnh hưởng. Nghiên cứu của tác giả Ip (2000) khảo sát trên 70 bệnh nhân OSA, tìm thấy tương quan nghịch của nitrate-nitrite máu với AHI ($r=-0,389$, $p=0,001$) [69]. Nghiên cứu của tác giả Ozkan (2007) thực hiện trên 34 bệnh nhân OSA thì thấy có tương quan nghịch của nitrate-nitrite và AHI chỉ ở nhóm bệnh nhân OSA nặng ($r=-0,641$, $p=0,007$) [103]. Nghiên cứu của Yuksel (2013) khảo sát trên 51 bệnh nhân, không tìm thấy tương quan của nitrate-nitrite với AHI ($p=0,9854$) [146]. Nghiên cứu của Weiss (2012) thực hiện trên 38 bệnh nhân OSA tìm thấy tương quan nghịch của AHI và nitrate-nitrite ($r=-0,42$, $p<0,05$) [142]. Nghiên cứu của Canino (2015) cũng tìm thấy tương quan nghịch của nitrate-nitrite với AHI ($r=-0,61$, $p<0,001$) [27]. Các nghiên cứu trên khảo sát cả nhóm chứng không có bệnh tim mạch làm hạn chế sự ảnh hưởng của nitrate ngoại sinh. Như vậy, các nghiên cứu trước đây cho thấy nitrate-nitrite máu có tương quan nghịch với AHI. Mỗi tương quan này chứng minh trên nhóm đối tượng hầu như đã loại bỏ ảnh hưởng bởi nitrate ngoại sinh. Ở bệnh nhân OSA, dường như nitrate-nitrite nội sinh có liên quan đến độ nặng OSA. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do thiết kế nghiên cứu quan sát, nitrate ngoại sinh chưa kiểm soát chặt nên ghi nhận tương quan thuận của nitrate-nitrite và AHI.

4.6.3 Mỗi tương quan của NO trong máu và SpO₂ khi ngủ

Nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận tương quan của nitrate-nitrite trong máu và SpO₂ khi ngủ. Nghiên cứu của Ortac cho thấy mối tương quan nghịch không chặt của nitrate-nitrite trong máu và thời gian giảm độ bão hòa oxy máu khi ngủ với $r=-0,45$ và $p<0,05$ [101]. Tương tự, nghiên cứu của Ip cũng tìm thấy mối tương quan nghịch yếu với thời gian giảm độ bão hòa oxy

máu với $r=-0,346$ và $p=0,004$ [69]. Nghiên cứu của Noda có kết quả, nồng độ nitrate-nitrite máu không tương quan với thời gian giảm SpO_2 khi ngủ. Nghiên cứu của Canino có kết quả tương quan thuận giữa nitrate-nitrite máu và SpO_2 trung bình trong đêm $r= 0,418$ và $p< 0,01$ [27]. Nghiên cứu của Ozkan chỉ tìm thấy tương quan nghịch yếu của nitrate-nitrite máu và SpO_2 thấp nhất trong đêm với $r=-0,641$ và $p=0,007$ ở những bệnh nhân OSA nặng [103]. Mọi tương quan của nitrate-nitrite máu với độ nặng giảm SpO_2 mặc dù chưa được chứng minh trong nghiên cứu của chúng tôi, nhưng các nghiên cứu khác cho thấy có tương quan nghịch yếu với thời gian giảm độ bão hòa oxy máu. Các nghiên cứu khác không tìm thấy tương quan của nitrate-nitrite với SpO_2 thấp nhất khi ngủ, tương tự nghiên cứu của chúng tôi [122]. Như vậy, tương quan của nitrate-nitrite máu với SpO_2 thấp nhất khi ngủ còn chưa thống nhất trong nhiều nghiên cứu. Điều này có thể do cỡ mẫu của các nghiên cứu chưa đủ lớn hoặc tình trạng stress oxy hóa thực sự liên quan đến tình trạng giảm oxy máu và tái oxy máu ngắt quãng trong khi ngủ chứ không liên quan đến mức độ giảm oxy máu. Bằng chứng là nhiều nghiên cứu đều cho thấy tương quan của NO trong máu và AHI, cũng như là có sự khác biệt nồng độ NO trong máu theo độ nặng của OSA.

Do đó, để đánh giá chính xác tương quan của nitrate-nitrite nội sinh trong máu của bệnh nhân OSA và độ nặng giảm SpO_2 máu cần làm thêm các nghiên cứu khác chặt chẽ hơn với loại sự ảnh hưởng của nitrate ngoại sinh.

4.6.4 Mọi tương quan của NO trong máu và điểm Epworth

Buồn ngủ ngày nặng là một trong những triệu chứng quan trọng để đánh giá độ nặng OSA. Tuy nhiên việc đánh giá chủ yếu dựa vào đánh giá chủ quan. Các phương pháp đánh giá độ nặng buồn ngủ ngày khách quan khác đòi hỏi nhân lực và phương tiện không dễ trang bị được ở Việt Nam ngay cả ở tuyến chuyên khoa. Vì vậy chất chỉ điểm sinh học NO trong máu có thể là

một xét nghiệm tiềm năng. Tuy nhiên, nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận tương quan của NO và độ nặng buồn ngủ ngày. Nghiên cứu của Franco (2012) [54] cũng có kết quả tương tự chúng tôi khi không tìm thấy tương quan của NO máu và điểm Epworth (thước đo độ nặng buồn ngủ ngày). Tuy nhiên do có thể bị ảnh hưởng bởi nitrate ngoại sinh nên khó đánh giá được tương quan của nitrate-nitrite nội sinh và mức độ buồn ngủ ngày.

Tóm lại, mặc dù NO trong máu có tương quan với AHI và có sự khác biệt nồng độ giữa 2 phân nhóm độ nặng OSA có thể giải thích cơ chế viêm của OSA và ảnh hưởng toàn thân của bệnh lý. Kết quả này cũng giúp ủng hộ giả thiết có tổn thương nội mạc ở bệnh nhân OSA nặng gây các bệnh tim mạch đồng mắc. Tuy nhiên, chúng tôi nhận thấy đây là xét nghiệm không sẵn có tại các bệnh viện, do đó NO trong máu chưa nên áp dụng để phân biệt OSA nặng trên thực tế lâm sàng hiện tại có thể cân nhắc sử dụng trong tương lai.

4.7 Ứng dụng lâm sàng của NO trong hơi thở

Dựa vào kết quả khảo sát tương quan giữa 6 thông số về NO trong hơi thở và OSA nặng, chúng tôi đã nhận diện được 4 thông số tiềm năng là FENO 100, FENO 350, CANO và J'awNO có thể được dùng để phân biệt độ nặng của OSA trước khi thực sự có kết quả đa ký hô hấp.

Tuy nhiên, phân tích đơn biến lại cho thấy không có chỉ số xét nghiệm đơn độc nào, bao gồm điểm số Epworth, NO trong hơi thở ... cho phép phân loại chính xác độ nặng OSA ; từ đó chúng tôi thử kết hợp các thông số về NO với các thông số đơn giản khác như BMI, chu vi vòng cổ, vòng bụng và ESS trong một quy luật chẩn đoán đa biến. Kết quả của cách tiếp cận này đã thành công, với 2 giải pháp, gồm 1 mô hình hồi quy logistic và một sơ đồ hình cây.

Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu sàng lọc OSA hay độ nặng OSA dựa trên đặc điểm nhân trắc học hay điểm số của bộ câu hỏi buồn ngủ ngày Epworth. Nghiên cứu về đặc điểm nhân trắc học phân biệt độ nặng OSA tại Đài Loan cho thấy không có sự cân bằng về độ nhạy và độ đặc hiệu, mặc khác độ đặc hiệu không cao (78%) khi dùng chu vi vòng bụng hoặc 70% khi dùng tuổi [87]. Các nghiên cứu về thang điểm buồn ngủ ngày Epworth trong sàng lọc OSA nặng có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao, và cho đến hiện tại điểm Epworth của các bệnh nhân OSA tại Việt Nam thấp hơn mức bệnh lý và thay đổi ở các nghiên cứu [3],[4]. Do đó, việc phối hợp các đặc điểm lâm sàng và chất chỉ điểm sinh học là điều khả dĩ có thể cải thiện được độ nhạy và độ đặc hiệu trong sàng lọc OSA nặng trên lâm sàng.

4.7.2 Ý nghĩa ứng dụng của mô hình logistic đa biến

Mô hình logistic cho phép đồng thời 2 ứng dụng: (1) Suy luận thống kê về liên hệ giữa các biến độc lập trong mô hình và xác suất hiện diện OSA nặng ; và (2) Sử dụng như một công cụ phát hiện bệnh nhân OSA nặng trên lâm sàng, dù chưa thực hiện đa ký giấc ngủ.

Dựa vào mô hình logistic này, ta thấy tuổi và FENO ở 100ml/giây tỉ lệ nghịch với nguy cơ mắc OSA nặng, ngược lại, sự gia tăng của chu vi vòng bụng, điểm Epworth và J'awNO làm tăng nguy cơ mắc OSA nặng.

Khi sử dụng như một công cụ chẩn đoán, mô hình logistic này thích hợp cho mục tiêu phát hiện sớm và sàng lọc bệnh, vì có độ nhạy, tỉ số khả dĩ dương (LR+) và giá trị tiên đoán dương (PPV) đều cao nhưng độ đặc hiệu còn hạn chế (0,73).

Với nội dung bao gồm tuổi và chu vi vòng bụng, và bản chất tuyến tính của mô hình, ta cần lưu ý về giới hạn áp dụng mô hình như sau:

Mô hình chỉ áp dụng được cho đối tượng người lớn, trong độ tuổi từ 30 đến 80 tuổi, chu vi vòng bụng từ 80 cm đến 121 cm.

Do điểm số ESS là một biến số bắt buộc trong mô hình, phạm vi ứng dụng của mô hình chỉ giới hạn trong chuyên khoa Y học giấc ngủ (vì bộ câu hỏi khảo sát buồn ngủ ngày Epworth là một công cụ chỉ dành cho chuyên khoa này).

Hoàn cảnh áp dụng mô hình có lẽ là sau khi bệnh nhân có nghi ngờ mắc hội chứng OSA đã trả lời xong bảng câu hỏi.

Tuy mô hình chỉ sử dụng FENO 100, nhưng để tính được J'awNO, ta cần đo FENO ở ít nhất là 3 mức lưu lượng khác (thí dụ 50,100,150, hoặc 100,150 và 350). Do đó, một nghiệm pháp đo NO đa lưu lượng là bắt buộc.

Mô hình logistic có hai nhược điểm chính khi áp dụng trên thực hành lâm sàng:

- Thứ nhất, nó là một phương trình toán học, nên đòi hỏi các bác sĩ phải nhớ các hệ số hồi quy, và thực hiện tính toán thủ công. Có thể khắc phục nhược điểm này bằng một công thức tính toán tự động với phần mềm Excel hay Word.

- Thứ hai, do bản chất tuyến tính, kết quả của mô hình rất nhạy với những giá trị rất cao hay rất thấp của biến số, và do đó có nguy cơ dẫn đến kết quả âm tính giả hoặc dương tính giả.

4.7.3 Ý nghĩa ứng dụng của sơ đồ hình cây

So với mô hình logistic, sơ đồ hình cây có những ưu điểm như:

- Hiệu năng cao hơn: có sự cân bằng tốt hơn giữa độ nhạy và đặc hiệu, giữa khả năng phát hiện đúng và loại trừ đúng, và tỉ số khả dĩ dương cao hơn gấp 2 lần. Như vậy mô hình cây này thích hợp cho cả 2 mục tiêu phát hiện và loại trừ OSA nặng.

- Sơ đồ chẩn đoán hình cây cho phép bác sĩ làm việc một cách thủ công và trực quan, không cần tính toán gì cả.
- Nội dung quy luật chẩn đoán chỉ gồm chu vi vòng cổ, BMI và J'awNO, không cần có điểm ESS; do đó quy luật chẩn đoán này có phạm vi ứng dụng phổ quát hơn; không nhất thiết chỉ giới hạn trong chuyên khoa Y học giấc ngủ. Bất cứ bác sĩ chuyên khoa nội Hô Hấp hay phòng xét nghiệm chức năng hô hấp có máy đo FENO đều có thể dùng quy tắc này để phát hiện sớm bệnh nhân có nguy cơ cao bị OSA nặng, và trao đổi thông tin này với đồng nghiệp khoa Y học giấc ngủ, để khảo sát sâu hơn bằng bộ câu hỏi Epworth và/hoặc đa ký giấc ngủ.

KẾT LUẬN

Trong thời gian từ 1 tháng 1 năm 2017 đến 31 tháng 12 năm 2019 chúng tôi tiếp nhận được 164 bệnh nhân đo đa ký hô hấp trong đó có 123 bệnh nhân OSA được đưa vào phân tích tương quan và 30 bệnh nhân là nhóm kiểm định độc lập. Kết quả chính của nghiên cứu như sau:

1. Xác định tương quan giữa NO trong hơi thở với độ nặng OSA

a. FENO ở các mức lưu lượng 50-100-150-350 ml/giây đều không tương quan với AHI ($p > 0,05$). Ngoài ra FENO cũng không tương quan với SpO₂ khi ngủ và điểm buồn ngủ ngày Epworth.

b. J'awNO tương quan thuận yếu với AHI ($\rho = 0,25$; $p = 0,029$). Bên cạnh đó, J'awNO có tương quan nghịch yếu với SpO₂ thấp nhất khi ngủ, tuy nhiên J'awNO không tương quan với điểm buồn ngủ ngày Epworth. J'awNO có mối liên hệ độc lập với OSA nặng và có giá trị tiên đoán OSA nặng. Hơn nữa, mặc dù giá trị tiên đoán OSA nặng bằng đơn thuần J'awNO có độ nhạy và độ đặc hiệu chưa cân bằng, nhưng khi phối hợp các yếu tố lâm sàng và FENO 100ml/giây là gia tăng khả năng tiên đoán OSA nặng. Mô hình sàng lọc OSA nặng hình cây cho phép tối ưu khả năng tiên đoán OSA nặng khi phối hợp J'awNO.

c. CANO tương quan nghịch yếu với AHI ($\rho = -0,18$; $p = 0,045$). Tuy nhiên, CANO không tương quan với SpO₂ khi ngủ và điểm buồn ngủ ngày Epworth. CANO không là yếu tố độc lập tiên đoán OSA nặng.

2. Xác định tương quan giữa NO trong máu với độ nặng OSA

- NO trong máu tương quan thuận yếu với độ nặng OSA. Nitrite tương quan thuận yếu với AHI ($\rho = 0,22$; $p = 0,002$). Nitrite không tương quan với SpO₂ khi ngủ và điểm buồn ngủ ngày Epworth. Nitrite không là yếu tố

độc lập tiên đoán OSA nặng. Nitrate tương quan thuận yếu với AHI ($\rho = 0,25$; $p = 0,018$). Nitrate không tương quan với SpO_2 khi ngủ và điểm buồn ngủ ngày Epworth. Nitrate không là yếu tố độc lập tiên đoán OSA nặng

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị các ứng dụng lâm sàng và hướng nghiên cứu tiếp theo như sau:

1. Ứng dụng lâm sàng

- Đo NO trong hơi thở đa lưu lượng và tính J'awNO ở tuyến có chuyên khoa hô hấp vì những thông tin này có liên hệ có ý nghĩa với độ nặng OSA, cho phép tiên đoán OSA nặng trước khi có thể thực hiện được đa ký hô hấp hay đa ký giấc ngủ

2. Hướng nghiên cứu tiếp theo

- Ngoài ra, theo chúng tôi nên thực hiện thêm các nghiên cứu xây dựng mạng lưới chất chỉ điểm sinh học, triệu chứng lâm sàng giữa OSA và bệnh lý hô hấp và các thể lâm sàng. Từ đó có thể có nhiều phương pháp tiếp cận OSA ở những chuyên khoa khác nhau một cách thực tế.

- Thực hiện các nghiên cứu đánh giá theo dõi điều trị OSA bằng NO bên cạnh các đặc điểm kinh điển như AHI hay điểm buồn ngủ ngày.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại 3 hạn chế như sau :

Yếu tố kỹ thuật : chúng tôi đã sử dụng kỹ thuật đa ký hô hấp (PG) thay cho đa ký giấc ngủ (PSG). Tuy việc này không gây ảnh hưởng đến tính xác thực và khách quan của chẩn đoán và phân loại độ nặng OSA (vì đa ký hô hấp vẫn cho phép đo lường chỉ số ngưng giảm thở, AHI, và mức độ mất bão hòa oxy máu ngoại biên : SpO₂) ; nhưng nếu có thể dùng kỹ thuật đa ký giấc ngủ, kết quả xét nghiệm sẽ mang lại lượng thông tin lớn hơn về : hệ quả của OSA trên chất lượng giấc ngủ (chỉ số vi thức), cũng như phân biệt các loại rối loạn hô hấp khác nhau (RERA, ngưng/giảm thở trung ương).

Ý nghĩa nhân quả : Với thiết kế nghiên cứu cắt ngang và những công cụ phân tích thống kê đã dùng, chỉ có thể thiết lập được mối tương quan giữa 2 yếu tố nitơ monoxit và độ nặng OSA. Tuy đây là điều kiện đủ để xây dựng phương pháp chẩn đoán, nhưng chưa cho phép xác định về ý nghĩa nhân/quả trong mối tương quan này. Việc thiết lập một quan hệ nhân quả có thể dẫn đến nhiều ứng dụng hơn, như mở rộng kiến thức cơ chế sinh lý/bệnh học, điều trị và theo dõi đáp ứng điều trị.

Lựa chọn bệnh nhân OSA tại bệnh viện ảnh hưởng đến sự lệch của số liệu. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng mang tính chất đời thực (thực tế) của những bệnh nhân OSA trên lâm sàng từ đó đánh giá khách quan giá trị thực tế của xét nghiệm.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. **K.Dang Thi Mai**, T.Dang Vu, N.Tran Van, V.Le Thuong, H.Vu, S.Duong-Quy (2020). Study on the correlation between excessive daytime sleepiness and obstructive sleep apnea. *Journal of Functional Ventilation and Pulmonology*. 11(34), pp 14-19.
2. **K.Dang Thi Mai**, T.Dang Vu, N.Tran Van, A.Nguyen Thi Hong, S.Duong-Quy (2020). Metabolic Syndrome (MetS) and Obstructive sleep apnea (OSA). *Journal of Functional Ventilation and Pulmonology*. 11(33), pp 36-41.
3. **Khue Dang-Thi-Mai**, Nhat-Nam Le-Dong, Vu Le-Thuong, Ngoc Tran-Van, Sy Duong-Quy (2021). Exhaled Nitric Oxide as a Surrogate Marker for Obstructive Sleep Apnea Severity Grading: An In-Hospital Population Study. *Nature and Science of Sleep*. 2021(13), pp 763–773.
4. **K.Dang Thi Mai**, V.Le Thuong, S.Duong-Quy (2021). Correlation between serum nitric oxide and severe OSA. *Journal of Functional Ventilation and Pulmonology*.37(12), pp 7-12.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Nguyễn Xuân Bích Huyền (2009), "Nhận xét ban đầu về hội chứng ngưng thở do tắc nghẽn tại Bệnh viện Chợ Rẫy. ", *Thời sự y học* 41, pp. 3-5.
2. Nguyễn Xuân Bích Huyền (2010), "Quản lý bệnh nhân hội chứng ngưng thở lúc ngủ tắc nghẽn nặng ở Việt Nam", *Bệnh lý giấc ngủ.* , 1, pp. 171-73.
3. Đặng Thị Mai Khuê (2012), *Khảo sát tỷ lệ hiện mắc của hội chứng chuyển hóa trên bệnh nhân ngưng thở khi ngủ* Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh, TP Hồ Chí Minh.
4. Vũ Hoài Nam (2016), *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố nguy cơ của hội chứng ngưng thở lúc ngủ do tắc nghẽn*, Luận án Tiến sĩ Y học, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh, TP Hồ Chí Minh.
5. Dương Quý Sỹ (2013), "Nghiên cứu đặc điểm ngưng thở khi ngủ trên bệnh nhân cao huyết áp ", *Tạp chí Y học Việt Nam.* , 407(1), pp. tr 82-86.
6. Nguyễn Ngọc Phương Thư (2019), *Tần suất của ngưng thở khi ngủ ở bệnh nhân tăng huyết áp và hiệu quả của điều trị CPAP lên huyết áp*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh, TP Hồ Chí Minh.

Tiếng Anh

7. Agustí A. G., Barbé F. and Togores B. (1999), "Exhaled nitric oxide in patients with sleep apnea", *Sleep*, 22(2), pp. 231-35.
8. Al Lawati Nabil M., Patel Sanjay R. and Ayas Najib T. (2009), "Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration", *Progress in cardiovascular diseases*, 51(4), pp. 285-93.
9. Amra Babak, Rahmati Behzad, Soltaninejad Forogh, *et al.* (2018), "Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review", *Oman medical journal*, 33(3), pp. 184-92.
10. Ashrafian H., Toma T., Rowland S. P., *et al.* (2015), "Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses", *Obes Surg*, 25(7), pp. 1239-50.

11. Aurora R. Nisha, Putcha Nirupama, Swartz Rachel, *et al.* (2016), "Agreement Between Results of Home Sleep Testing for Obstructive Sleep Apnea with and Without a Sleep Specialist", *The American journal of medicine*, 129(7), pp. 725-30.
12. Badran M., Ayas N. and Laher I. (2014), "Insights into obstructive sleep apnea research", *Sleep Med*, 15(5), pp. 485-95.
13. Badran Mohammad, Golbidi Saeid, Ayas Najib, *et al.* (2015), "Nitric Oxide Bioavailability in Obstructive Sleep Apnea: Interplay of Asymmetric Dimethylarginine and Free Radicals", *Sleep disorders*, 2015, pp. 387801-01.
14. Bao G., Metreveli N., Li R., *et al.* (1997), "Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: role of the sympathetic nervous system", *J Appl Physiol (1985)*, 83(1), pp. 95-101.
15. Barbé F., Durán-Cantolla J., Sánchez-de-la-Torre M., *et al.* (2012), "Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial", *Jama*, 307(20), pp. 2161-8.
16. Barnes P. J. and Kharitonov S. A. (1996), "Exhaled nitric oxide: a new lung function test", *Thorax*, 51(3), pp. 233-7.
17. Basyuni S., Barabas M. and Quinnell T. (2018), "An update on mandibular advancement devices for the treatment of obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome", *J Thorac Dis*, 10(Suppl 1), pp. S48-s56.
18. Benjafield Adam V., Ayas Najib T., Eastwood Peter R., *et al.* (2019), "Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis", *The Lancet. Respiratory medicine*, 7(8), pp. 687-98.
19. Berry Richard B., Brooks Rita, Gamaldo Charlene, *et al.* (2017), "AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4)", *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 13(5), pp. 665-66.
20. Bidarian-Moniri A., Nilsson M., Rasmusson L., *et al.* (2015), "The effect of the prone sleeping position on obstructive sleep apnoea", *Acta Otolaryngol*, 135(1), pp. 79-84.
21. Bixler E. O., Vgontzas A. N., Lin H. M., *et al.* (2001), "Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender", *Am J Respir Crit Care Med*, 163(3 Pt 1), pp. 608-13.

22. Bixler E. O., Vgontzas A. N., Ten Have T., *et al.* (1998), "Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity", *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1), pp. 144-8.
23. Bouldin M. J., Ross L. A., Sumrall C. D., *et al.* (2006), "The effect of obesity surgery on obesity comorbidity", *Am J Med Sci*, 331(4), pp. 183-93.
24. Brooks D., Horner R. L., Kozar L. F., *et al.* (1997), "Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model", *J Clin Invest*, 99(1), pp. 106-9.
25. Buchwald H., Avidor Y., Braunwald E., *et al.* (2004), "Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis", *Jama*, 292(14), pp. 1724-37.
26. Cammaroto G., Montecvecchi F., D'Agostino G., *et al.* (2017), "Palatal surgery in a transoral robotic setting (TORS): preliminary results of a retrospective comparison between uvulopalatopharyngoplasty (UPPP), expansion sphincter pharyngoplasty (ESP) and barbed repositioning pharyngoplasty (BRP)", *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 37(5), pp. 406-09.
27. Canino Baldassare, Hopps Eugenia, Calandrino Vincenzo, *et al.* (2015), "Nitric oxide metabolites and erythrocyte deformability in a group of subjects with obstructive sleep apnea syndrome", *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 59, pp. 45-52.
28. Carlson J. T., Hedner J., Elam M., *et al.* (1993), "Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea", *Chest*, 103(6), pp. 1763-8.
29. Carpagnano Giovanna E., Spanevello Antonio, Sabato Roberto, *et al.* (2008), "Exhaled pH, exhaled nitric oxide, and induced sputum cellularity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome", *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*, 151(1), pp. 45-50.
30. Condorelli P., Shin H. W., Aledia A. S., *et al.* (2007), "A simple technique to characterize proximal and peripheral nitric oxide exchange using constant flow exhalations and an axial diffusion model", *J Appl Physiol (1985)*, 102(1), pp. 417-25.
31. Costa L. E., Uchôa C. H., Harmon R. R., *et al.* (2015), "Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting", *Heart*, 101(16), pp. 1288-92.

32. Cowan D. C., Allardice G., Macfarlane D., *et al.* (2014), "Predicting sleep disordered breathing in outpatients with suspected OSA", *BMJ Open*, 4(4), pp. e004519.
33. Culla B., Guida G., Brussino L., *et al.* (2010), "Increased oral nitric oxide in obstructive sleep apnoea", *Respir Med*, 104(2), pp. 316-20.
34. Chow S.-C., Wang, H., & Shao, J. (2007), *Sample Size Calculations in Clinical Research* (Vol. 2), Chapman and Hall/CRC, New York.
35. Chua Ai-Ping, Aboussouan Loutfi S., Minai Omar A., *et al.* (2013), "Long-term continuous positive airway pressure therapy normalizes high exhaled nitric oxide levels in obstructive sleep apnea", *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 9(6), pp. 529-35.
36. Chung Frances, Abdullah Hairil R. and Liao Pu (2016), "STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea", *Chest*, 149(3), pp. 631-38.
37. Davies S. E., Bishopp A., Wharton S., *et al.* (2019), "The association between asthma and obstructive sleep apnea (OSA): A systematic review", *J Asthma*, 56(2), pp. 118-29.
38. de Vries Grietje E., Hoekema Arnoud, Doff Michiel H. J., *et al.* (2015), "Usage of positional therapy in adults with obstructive sleep apnea", *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 11(2), pp. 131-37.
39. Dempsey Jerome A., Veasey Sigrid C., Morgan Barbara J., *et al.* (2010), "Pathophysiology of sleep apnea", *Physiological reviews*, 90(1), pp. 47-112.
40. Depalo A., Carpagnano G. E., Spanevello A., *et al.* (2008), "Exhaled NO and iNOS expression in sputum cells of healthy, obese and OSA subjects", *J Intern Med*, 263(1), pp. 70-8.
41. Dinh-Xuan A. T., Annesi-Maesano I., Berger P., *et al.* (2015), "Contribution of exhaled nitric oxide measurement in airway inflammation assessment in asthma. A position paper from the French Speaking Respiratory Society", *Rev Mal Respir*, 32(2), pp. 193-215.
42. Duarte Ricardo L. M., Rabahi Marcelo F., Oliveira-e-Sá Tiago S., *et al.* (2019), "Fractional Exhaled Nitric Oxide Measurements and Screening of Obstructive Sleep Apnea in a Sleep-Laboratory Setting: A Cross-Sectional Study", *Lung*, 197(2), pp. 131-37.

43. Duong-Quy S., Dang Thi Mai K., Tran Van N., *et al.* (2018), "[Study about the prevalence of the obstructive sleep apnoea syndrome in Vietnam]", *Rev Mal Respir*, 35(1), pp. 14-24.
44. Duong-Quy S., Hua-Huy T., Tran-Mai-Thi H. T., *et al.* (2016), "Study of Exhaled Nitric Oxide in Subjects with Suspected Obstructive Sleep Apnea: A Pilot Study in Vietnam", *Pulm Med*, 2016, pp. 3050918.
45. Dweik R. A., Boggs P. B., Erzurum S. C., *et al.* (2011), "An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications", *Am J Respir Crit Care Med*, 184(5), pp. 602-15.
46. Eckert Danny J. and Malhotra Atul (2008), "Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea", *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), pp. 144-53.
47. Epstein Lawrence J., Kristo David, Strollo Patrick J., Jr., *et al.* (2009), "Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults", *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 5(3), pp. 263-76.
48. Fava C., Dorigoni S., Dalle Vedove F., *et al.* (2014), "Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis", *Chest*, 145(4), pp. 762-71.
49. Feng J., Zhang D. and Chen B. (2012), "Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea", *Sleep Breath*, 16(2), pp. 283-94.
50. Fletcher E. C., Lesske J., Qian W., *et al.* (1992), "Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats", *Hypertension*, 19(6 Pt 1), pp. 555-61.
51. Foresi A., Leone C., Olivieri D., *et al.* (2007), "Alveolar-derived exhaled nitric oxide is reduced in obstructive sleep apnea syndrome", *Chest*, 132(3), pp. 860-7.
52. Förstermann Ulrich and Sessa William C. (2012), "Nitric oxide synthases: regulation and function", *European heart journal*, 33(7), pp. 829-37d.
53. Fortuna A. M., Miralda R., Calaf N., *et al.* (2011), "Airway and alveolar nitric oxide measurements in obstructive sleep apnea syndrome", *Respir Med*, 105(4), pp. 630-6.

54. Franco C. M., Lima A. M., Ataíde L., Jr., *et al.* (2012), "Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms", *J Mol Neurosci*, 47(2), pp. 300-10.
55. Friberg D., Ansved T., Borg K., *et al.* (1998), "Histological indications of a progressive snorers disease in an upper airway muscle", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 157(2), pp. 586-93.
56. Gemicioglu Bilun, Musellim Benan, Dogan Ismail, *et al.* (2014), "Fractional exhaled nitric oxide (FeNo) in different asthma phenotypes", *Allergy & rhinology (Providence, R.I.)*, 5(3), pp. 157-61.
57. George Steven C., Hogman Marieann, Permutt Solbert, *et al.* (2004), "Modeling pulmonary nitric oxide exchange", *Journal of Applied Physiology*, 96(3), pp. 831-39.
58. Haight J. S., Djupesland P. G., Qjan W., *et al.* (1999), "Does nasal nitric oxide come from the sinuses?", *The Journal of otolaryngology*, 28(4), pp. 197-204.
59. Haight James S. J. and Djupesland Per Gisle (2003), "Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA)", *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 7(2), pp. 53-62.
60. Hamada S., Tatsumi S., Kobayashi Y., *et al.* (2017), "Nasal nitric oxide improved by continuous positive airway pressure therapy for upper airway inflammation in obstructive sleep apnea", *Sleep Breath*, 21(2), pp. 405-10.
61. Hanly P. J. and Pierratos A. (2001), "Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis", *N Engl J Med*, 344(2), pp. 102-7.
62. Harding Susan M. (2000), "Complications and consequences of obstructive sleep apnea", *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 6(6).
63. Hla K. M., Young T. B., Bidwell T., *et al.* (1994), "Sleep apnea and hypertension. A population-based study", *Annals of internal medicine*, 120(5), pp. 382-88.
64. Hogman M., Stromberg S., Schedin U., *et al.* (1997), "Nitric oxide from the human respiratory tract efficiently quantified by standardized single breath measurements", *Acta Physiologica Scandinavica*, 159(4), pp. 345-46.

65. Hua-Huy T., Le-Dong N. N., Duong-Quy S., *et al.* (2015), "Increased alveolar nitric oxide concentration is related to nocturnal oxygen desaturation in obstructive sleep apnoea", *Nitric Oxide*, 45, pp. 27-34.
66. Huang Y., White D. P. and Malhotra A. (2005), "The impact of anatomic manipulations on pharyngeal collapse: results from a computational model of the normal human upper airway", *Chest*, 128(3), pp. 1324-30.
67. Iber Conrad and Iber Conrad (2007), *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications* (Vol. 1), American Academy of Sleep Medicine Westchester, IL.
68. Inancli Hasan M. and Enoz Murat (2010), "Obstructive sleep apnea syndrome and upper airway inflammation", *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*, 4(1), pp. 54-57.
69. Ip M. S., Lam B., Chan L. Y., *et al.* (2000), "Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure", *Am J Respir Crit Care Med*, 162(6), pp. 2166-71.
70. Ito E. and Inoue Y. (2015), "[The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index]", *Nihon Rinsho*, 73(6), pp. 916-23.
71. JalilMirmohammadi Seyyed, Mehrparvar Amir Houshang, Safaei Sara, *et al.* (2014), "The association between exhaled nitric oxide and sleep apnea: the role of BMI", *Respiratory medicine*, 108(8), pp. 1229-33.
72. Jelic S. and Le Jemtel T. H. (2008), "Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea", *Trends Cardiovasc Med*, 18(7), pp. 253-60.
73. Johns M. W. (1991), "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale", *Sleep*, 14(6), pp. 540-5.
74. Jordan A. S., Wellman A., Heinzer R. C., *et al.* (2007), "Mechanisms used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans", *Thorax*, 62(10), pp. 861-7.
75. Jordan Amy S., McSharry David G. and Malhotra Atul (2014), "Adult obstructive sleep apnoea", *Lancet (London, England)*, 383(9918), pp. 736-47.

76. Kaczmarek E., Bakker J. P., Clarke D. N., *et al.* (2013), "Molecular biomarkers of vascular dysfunction in obstructive sleep apnea", *PLoS One*, 8(7), pp. e70559.
77. Kim B., Lee E. M., Chung Y. S., *et al.* (2015), "The utility of three screening questionnaires for obstructive sleep apnea in a sleep clinic setting", *Yonsei Med J*, 56(3), pp. 684-90.
78. Kimoff R. John (2016), 88 - Obstructive Sleep Apnea, *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine (Sixth Edition)*, Philadelphia, W.B. Saunders, 1552-68.e9.
79. Kryger Meir (2017), *Sleep and breathing disorders*, Elsevier, Philadelphia.
80. Kuhn E., Schwarz E. I., Bratton D. J., *et al.* (2017), "Effects of CPAP and Mandibular Advancement Devices on Health-Related Quality of Life in OSA: A Systematic Review and Meta-analysis", *Chest*, 151(4), pp. 786-94.
81. Khoo M. C., Kronauer R. E., Strohl K. P., *et al.* (1982), "Factors inducing periodic breathing in humans: a general model", *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 53(3), pp. 644-59.
82. Lavie L. (2009), "Oxidative stress--a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities", *Prog Cardiovasc Dis*, 51(4), pp. 303-12.
83. Lavie L., Hefetz A., Luboshitzky R., *et al.* (2003), "Plasma levels of nitric oxide and L-arginine in sleep apnea patients: effects of nCPAP treatment", *J Mol Neurosci*, 21(1), pp. 57-63.
84. Leger D., Bayon V., Laaban J. P., *et al.* (2012), "Impact of sleep apnea on economics", *Sleep Med Rev*, 16(5), pp. 455-62.
85. Lévy P., Kohler M., McNicholas W. T., *et al.* (2015), "Obstructive sleep apnoea syndrome", *Nat Rev Dis Primers*, 1, pp. 15015.
86. Liu J., Li Z., Liu Z., *et al.* (2016), "Exhaled nitric oxide from the central airway and alveoli in OSAHS patients: the potential correlations and clinical implications", *Sleep Breath*, 20(1), pp. 145-54.
87. Liu Wen-Te, Wu Hau-tieng, Juang Jer-Nan, *et al.* (2017), "Prediction of the severity of obstructive sleep apnea by anthropometric features via support vector machine", *PLOS ONE*, 12(5), pp. e0176991.
88. Lloberes P., Sánchez-Vidaurre S., Ferré À, *et al.* (2014), "Effect of continuous positive airway pressure and upper airway surgery on

exhaled breath condensate and serum biomarkers in patients with sleep apnea", *Arch Bronconeumol*, 50(10), pp. 422-8.

89. Malhotra A., Huang Y., Fogel R. B., *et al.* (2002), "The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length", *Am J Respir Crit Care Med*, 166(10), pp. 1388-95.
90. Maniscalco Mauro, Vitale Carolina, Vatrella Alessandro, *et al.* (2016), "Fractional exhaled nitric oxide-measuring devices: technology update", *Medical devices (Auckland, N.Z.)*, 9, pp. 151-60.
91. Manual Medisoft FENO. (2019). FENO- Multifuntional system for measuring endogenous Nitric Oxide (NO). In Medisoft (Ed.) (pp. 3-4).
92. Marin Jose M., Carrizo Santiago J., Vicente Eugenio, *et al.* (2005), "Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study", *Lancet (London, England)*, 365(9464), pp. 1046-53.
93. Marklund M., Verbraecken J. and Randerath W. (2012), "Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy", *Eur Respir J*, 39(5), pp. 1241-7.
94. McNicholas W. T. (2007), "Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293(4), pp. R1666-70.
95. McNicholas W. T. (2017), "COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management", *Chest*, 152(6), pp. 1318-26.
96. Medicine American Academy of Sleep (1999), "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research", *Sleep*, 22(5), pp. 667-89.
97. Miller M. A., Kandala N. B., Kivimaki M., *et al.* (2009), "Gender differences in the cross-sectional relationships between sleep duration and markers of inflammation: Whitehall II study", *Sleep*, 32(7), pp. 857-64.
98. Nagappa Mahesh, Liao Pu, Wong Jean, *et al.* (2015), "Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis", *PloS one*, 10(12), pp. e0143697-e97.

99. Naraghi M., Deroee A. F., Ebrahimkhani M., *et al.* (2007), "Nitric oxide: a new concept in chronic sinusitis pathogenesis", *Am J Otolaryngol*, 28(5), pp. 334-7.
100. Noda Akiko, Nakata Seiichi, Koike Yasuo, *et al.* (2007), "Continuous Positive Airway Pressure Improves Daytime Baroreflex Sensitivity and Nitric Oxide Production in Patients with Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome", *Hypertension Research*, 30(8), pp. 669-76.
101. Ortaç Ersoy E., Fırat H., Akaydın S., *et al.* (2014), "Association of obstructive sleep apnea with homocystein, nitric oxide and total antioxidant capacity levels in patients with or without coronary artery disease", *Tuberk Toraks*, 62(3), pp. 207-14.
102. Osborn Jeffrey L., Plato Craig F., Gordin Erez, *et al.* (1997), "Long-term increases in renal sympathetic nerve activity and hypertension ", *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 24(1), pp. 72-76.
103. Ozkan Yeşim, Fırat Hikmet, Simşek Bolkan, *et al.* (2008), "Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)", *Sleep & breathing* 12(2), pp. 149-54.
104. Paredi P., Kharitonov S. A., Meah S., *et al.* (2014), "A novel approach to partition central and peripheral airway nitric oxide", *Chest*, 145(1), pp. 113-19.
105. Patil Susheel P., Ayappa Indu A., Caples Sean M., *et al.* (2019), "Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline", *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 15(02), pp. 335-43.
106. Patt B. T., Jarjoura D., Haddad D. N., *et al.* (2010), "Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea", *Am J Respir Crit Care Med*, 182(12), pp. 1540-5.
107. Paulsen Friedrich P., Steven Philipp, Tsokos Michael, *et al.* (2002), "Upper airway epithelial structural changes in obstructive sleep-disordered breathing", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 166(4), pp. 501-09.
108. Peppard Paul E., Young Terry, Barnett Jodi H., *et al.* (2013), "Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults", *American journal of epidemiology*, 177(9), pp. 1006-14.

109. Petrosyan Marina, Perraki Eleni, Simoes Davina, *et al.* (2008), "Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea", *Sleep & breathing* 12(3), pp. 207-15.
110. Pocienė Irina, Gauronskaite Rasa, Kogan Jelizaveta, *et al.* (2019), "Weight changes after initiation of CPAP in sleep apnea patients", *European Respiratory Journal*, 54(suppl 63), pp. PA4167.
111. Prinsell J. R. (2002), "Maxillomandibular advancement surgery for obstructive sleep apnea syndrome", *J Am Dent Assoc*, 133(11), pp. 1489-97; quiz 539-40.
112. Przybyłowski T., Bielicki P., Kumor M., *et al.* (2006), "[Exhaled nitric oxide in patients with obstructive sleep apnea syndrome]", *Pneumonol Alergol Pol*, 74(1), pp. 21-5.
113. Punjabi N. M. (2008), "The epidemiology of adult obstructive sleep apnea", *Proc Am Thorac Soc*, 5(2), pp. 136-43.
114. Redolfi S., Arnulf I., Pottier M., *et al.* (2011), "Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency", *Am J Respir Crit Care Med*, 184(9), pp. 1062-6.
115. Ricciardolo Fabio L. M., Sterk Peter J., Gaston Benjamin, *et al.* (2004), "Nitric Oxide in Health and Disease of the Respiratory System", *Physiological Reviews*, 84(3), pp. 731-65.
116. Roche F., Sforza E. and Hupin D. (2014), "CPAP for excessive sleepiness in elderly patients", *Lancet Respir Med*, 2(10), pp. 778-9.
117. Sabato R., Guido P., Salerno F. G., *et al.* (2006), "Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea", *Monaldi Arch Chest Dis*, 65(2), pp. 102-5.
118. Salerno F. G., Carpagnano E., Guido P., *et al.* (2004), "Airway inflammation in patients affected by obstructive sleep apnea syndrome", *Respir Med*, 98(1), pp. 25-8.
119. Sardon O., Corcuera P., Aldasoro A., *et al.* (2014), "Alveolar nitric oxide and its role in pediatric asthma control assessment", *BMC Pulm Med*, 14, pp. 126.
120. Sarkhosh K., Switzer N. J., El-Hadi M., *et al.* (2013), "The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review", *Obes Surg*, 23(3), pp. 414-23.
121. Sateia Michael J. (2014), "International Classification of Sleep Disorders-Third Edition", *CHEST*, 146(5), pp. 1387-94.

122. Schulz R., Schmidt D., Blum A., *et al.* (2000), "Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy", *Thorax*, 55(12), pp. 1046-51.
123. Schwab Richard J., Pasirstein Michael, Pierson Robert, *et al.* (2003), "Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 168(5), pp. 522-30.
124. Seguro Florent, Bard Vincent, Sedkaoui Kamila, *et al.* (2018), "Screening obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in hypertensive patients: a comparative study of the efficiency of the Epworth sleepiness scale", *BMC pulmonary medicine*, 18(1), pp. 173-73.
125. Sekosan M., Zakkar M., Wenig B. L., *et al.* (1996), "Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea", *The Laryngoscope*, 106(8), pp. 1018-20.
126. Senaratna Chamara V., Perret Jennifer L., Lodge Caroline J., *et al.* (2017), "Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review", *Sleep medicine reviews*, 34, pp. 70-81.
127. Sharples L. D., Clutterbuck-James A. L., Glover M. J., *et al.* (2016), "Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea", *Sleep Med Rev*, 27, pp. 108-24.
128. Silva Ana Q. and Schreihofner Ann M. (2011), "Altered sympathetic reflexes and vascular reactivity in rats after exposure to chronic intermittent hypoxia", *The Journal of physiology*, 589(Pt 6), pp. 1463-76.
129. Society American TThoracic Society/European Respiratory (2005), "ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005", *Am J Respir Crit Care Med*, 171(8), pp. 912-30.
130. Stanchina M. L., Ellison K., Malhotra A., *et al.* (2007), "The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study", *Chest*, 132(2), pp. 433-9.
131. Sullivan C. E., Murphy E., Kozar L. F., *et al.* (1978), "Waking and ventilatory responses to laryngeal stimulation in sleeping dogs", *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 45(5), pp. 681-9.

132. Svatikova A., Wolk R., Wang H. H., *et al.* (2004), "Circulating free nitrotyrosine in obstructive sleep apnea", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 287(2), pp. R284-7.
133. Terán-Santos J., Jiménez-Gómez A. and Cordero-Guevara J. (1999), "The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander", *N Engl J Med*, 340(11), pp. 847-51.
134. Tichanon P., Wilaiwan K., Sopida S., *et al.* (2016), "Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Airway Inflammation and Oxidative Stress in Patients with Obstructive Sleep Apnea", *Can Respir J*, 2016, pp. 3107324.
135. Tiev K. P., Hua-Huy T., Riviere S., *et al.* (2013), "High alveolar concentration of nitric oxide is associated with alveolitis in scleroderma", *Nitric Oxide*, 28, pp. 65-70.
136. Tsoukias N. M. and George S. C. (1998), "A two-compartment model of pulmonary nitric oxide exchange dynamics", *J Appl Physiol* (1985), 85(2), pp. 653-66.
137. Turnbull C. D., Bratton D. J., Craig S. E., *et al.* (2016), "In patients with minimally symptomatic OSA can baseline characteristics and early patterns of CPAP usage predict those who are likely to be longer-term users of CPAP", *J Thorac Dis*, 8(2), pp. 276-81.
138. Ulasli S. S., Gunay E., Koyuncu T., *et al.* (2014), "Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population", *Clin Respir J*, 8(3), pp. 292-6.
139. Unal Y., Ozturk D. A., Tosun K., *et al.* (2019), "Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio", *Sleep Breath*, 23(2), pp. 523-29.
140. Vanderveken O. M., Devolder A., Marklund M., *et al.* (2008), "Comparison of a custom-made and a thermoplastic oral appliance for the treatment of mild sleep apnea", *Am J Respir Crit Care Med*, 178(2), pp. 197-202.
141. Vicente E., Marin J. M., Carrizo S. J., *et al.* (2016), "Upper airway and systemic inflammation in obstructive sleep apnoea", *Eur Respir J*, 48(4), pp. 1108-17.
142. Weiss J. W., Liu Y., Li X., *et al.* (2012), "Nitric oxide and obstructive sleep apnea", *Respir Physiol Neurobiol*, 184(2), pp. 192-6.

143. Young T., Palta M., Dempsey J., *et al.* (1993), "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults", *N Engl J Med*, 328(17), pp. 1230-5.
144. Young T., Peppard P. E. and Gottlieb D. J. (2002), "Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective", *Am J Respir Crit Care Med*, 165(9), pp. 1217-39.
145. Young Terry, Shahar Eyal, Nieto F. Javier, *et al.* (2002), "Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study", *Archives of internal medicine*, 162(8), pp. 893-900.
146. Yüksel Meral, Okur Hacer Kuzu, Pelin Zerrin, *et al.* (2014), "Arginase activity and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome", *Clinics*, 69, pp. 247-52.
147. Zhan Guanxia, Fenik Polina, Pratico Domenico, *et al.* (2005), "Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury", *American journal of respiratory and critical care medicine*, 171(12), pp. 1414-20.
148. Zhang Dongmei, Luo Jinmei, Qiao Yixian, *et al.* (2017), "Measurement of exhaled nitric oxide concentration in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis", *Medicine*, 96(12), pp. e6429-e29.
149. Zhang Dongmei, Xiao Yi, Luo Jinmei, *et al.* (2019), "Measurement of fractional exhaled nitric oxide and nasal nitric oxide in male patients with obstructive sleep apnea", *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*, 23(3), pp. 785-93.
150. Zhang J., Sun Y., Liu M., *et al.* (2019), "Predictive and Diagnostic Value of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Patients with Chronic Rhinosinusitis", *Med Sci Monit*, 25, pp. 150-56.
151. Zhou Li, Chen Ping, Peng Yating, *et al.* (2016), "Role of Oxidative Stress in the Neurocognitive Dysfunction of Obstructive Sleep Apnea Syndrome", *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016, pp. 9626831-31.

Tiếng Pháp

152. Dauvilliers Yves (2019), *Les troubles du sommeil*, Elsevier Masson, 92442 Issy-les-Moulineaux, France.
153. Française Société de Pneumologie de Langue (2010), "Recomandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnée hypopnée obstructives du

sommeil de l'adult", *Journal*, <http://splf.fr/wp-content/uploads/2014/07/SAS2010-3.pdf>, IDate Accessed 2010.

154. Le-Dong Nhat Nam (2012), *Explorations non-invasives de l'inflammation alvéolaire et de ses conséquences sur les échanges gazeux au cours de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique* Thèse du Doctorat de Pathophysiologie, Université Paris-Est.
155. McNicholas Walter T. (2008), "Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults", *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(2), pp. 154-60.

**Phụ lục: THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ BIÊN BẢN
CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

**Tên nghiên cứu: TIÊN ĐOÁN ĐỘ NẶNG CỦA HỘI CHỨNG NGUNG THỞ KHI
NGỦ BẰNG NITƠ MONOXIT TRONG HƠI THỞ VÀ TRONG MÁU**

Nghiên cứu viên chính:BS ĐẶNG THỊ MAI KHUÊ.....

Đơn vị chủ trì:TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HCM.....

I.THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

Mục đích và tiến hành nghiên cứu

Như chúng ta đã biết, những bệnh nhân ngưng thở khi ngủ được đặc trưng bởi những cơn ngưng thở ngắn lặp đi lặp lại nhiều lần trong suốt thời gian ngủ và kết thúc mỗi một cơn ngưng thở là một vi thức giấc và hay hoặc kèm giảm độ bão hòa oxy lớn hơn hay bằng 3%. Trong nghiên cứu Wisconsin Sleep Cohort Study cho thấy tỷ lệ hiện mắc của Hội chứng ngưng thở khi ngủ (bao gồm ngưng thở khi ngủ và triệu chứng buồn ngủ ngày quá mức) là 4% ở nam giới và 2% ở nữ giới trong độ tuổi lao động. Nếu không bao gồm triệu chứng ban ngày, tỷ lệ hiện mắc lên đến 24% ở nam giới và 16% ở nữ giới và tỷ lệ hiện mắc chung là 16%[1]. Chính vì tỷ lệ hiện mắc của bệnh cao, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện và tập trung vào những hậu quả do bệnh lý này gây ra, trong đó chủ yếu là những hậu quả tim mạch. Giấc ngủ bị gián đoạn nhiều lần trong khi ngủ ảnh hưởng đến biểu hiện ban ngày và chức năng nhận thức của bệnh nhân, tuy nhiên nó còn gây ra hậu quả hệ thống đến toàn cơ thể. Trong đề tài cao học của mình, tôi nhận thấy có mối liên quan giữa các yếu tố trong hội chứng ngưng thở khi ngủ và các yếu tố trong hội chứng chuyển hóa như HDLc, Triglyceride hay tăng huyết áp.

Hội chứng ngưng thở khi ngủ là một yếu tố nguy cơ cao của bệnh lý tim mạch và tử vong do tim mạch. Nguyên nhân là do sự giảm oxy máu khi ngủ gây ra bởi sự tắc nghẽn vùng hầu họng có tính chu kỳ, dẫn đến sự gia tăng sản xuất các gốc oxy hoạt tính (ROS: reactive oxygen species) và các dẫn xuất tế bào tiền viêm (cytokines). Hậu quả là stress oxy hóa và hiện tượng viêm sẽ đưa đến rối loạn chức năng tế bào nội mạc, gây ra bệnh lý tim mạch [2,3]. Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy nguy cơ bệnh lý tim mạch là tăng hơn bốn lần ở bệnh nhân bị hội chứng ngưng thở khi ngủ. Trong y văn ghi nhận, ở những mẫu nghiên cứu trên động vật có Hội chứng ngưng thở khi ngủ, Nitơ monoxit sản xuất ra tại vùng điều hòa giao cảm (thân động mạch chủ và hệ thống thần kinh trung ương) làm tăng đáp ứng của

hóa thụ quan ngoại biên và tăng tiến trình giao cảm trung ương. Sự rối loạn điều hòa sản xuất Nitơ monoxit ở hệ thống động mạch và sự kích thích giao cảm ở bệnh nhân có hội chứng ngưng thở khi ngủ có thể là cơ chế gây tăng huyết áp ở những bệnh nhân này ngay cả khi thức dậy. Do đó, việc đánh giá hiện tượng viêm gây ra do giảm oxy máu về đêm và do stress oxy hóa xảy ra tại phổi, thông qua việc đo oxit nitơ khí thở ra và trong máu, thông qua các sản phẩm chuyển hóa của oxit nitơ, rất hữu ích trong vấn đề tầm soát hội chứng ngưng thở khi ngủ cũng như trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh..

Thật vậy, khí oxit nitơ giữ một vai trò rất quan trọng như một chất điều hòa sinh lý trương lực mạch máu và như một chất chỉ điểm tiền viêm trong nhiều bệnh lý phổi [4]. Khí NO có thể đo được dễ dàng trong hơi thở ra của bệnh nhân và do đó được dùng để đánh giá độ nặng của nhiều bệnh lý phổi: tăng khi có viêm và giảm khi có rối loạn chức năng nội mạc [4]. Cả hai hiện tượng này đều có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị hội chứng ngưng thở khi ngủ tùy theo mức độ nặng và diễn tiến của bệnh.

Nồng độ oxit nitơ (NO) toàn phần (FeNO), phản ánh sự sản xuất NO trong toàn bộ đường dẫn khí, có thể không thay đổi hoặc gia tăng ở bệnh nhân bị hội chứng ngưng thở khi ngủ. Tuy nhiên thông số này không cho biết lượng NO được phóng thích từ phần ngoại biên của phổi, nghĩa là ở phế nang và mô kẽ phổi. Nơi bị ảnh hưởng trực tiếp của stress oxy hóa do giảm oxy ở người bị hội chứng ngưng thở khi ngủ. Mô hình đo NO hai khoang (phế nang và đường dẫn khí) cho phép xác định lưu lượng NO phế quản tối đa (J'_{awNO}) và nồng độ NO phế nang (CANO) bằng công thức toán học thuần túy giúp xác định được CANO ở những bệnh nhân này [5].

Ngoài ra, định lượng các sản phẩm chuyển hóa của NO trong máu (NOx) còn có vai trò rất quan trọng trong việc đánh giá hậu quả của hội chứng ngưng thở nặng kèm giảm oxy máu. NOx chính là chất chỉ điểm của tác động của hội chứng này trên bệnh lý tim mạch và chuyển hóa. Sự gia tăng nồng độ của NOx ở bệnh nhân ngưng thở khi ngủ phản ứng sự gia tăng hoạt tính của men NOS cảm ứng (inducible nitric oxide synthase) bị kích hoạt bởi các gốc oxy hóa tự do gây ra do giảm oxy máu nặng khi bị những cơn ngưng thở.

Sự gia tăng NO này còn có liên quan đến sự tăng biểu hiện men NO synthase - 2 (NOS cảm ứng) trong các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào lấy từ đàm sâu (induced sputum) [6] và sự gia tăng các chất chỉ điểm stress oxy hóa trong hơi thở ra được cô đọng lại như hydrogen peroxide H₂O₂, 8-isoprostane, leukotriene B₄ và nitratees [7].

Trong vấn đề điều trị, chỉ định điều trị đặc hiệu bằng máy áp lực dương liên tục và theo dõi tuân thủ điều trị là bắt buộc khi bệnh nhân có hội chứng ngưng thở khi ngủ mức độ nặng. Do vậy, việc tầm soát những bệnh nhân này có vai trò rất quan trọng trong chỉ định điều trị nhằm tránh các tai biến và tử vong do bệnh lý tim mạch gây ra. Những biến chứng tim mạch ghi nhận trên những bệnh nhân có Hội chứng ngưng thở khi ngủ rõ rệt khi bệnh nhân có hội chứng ngưng thở khi ngủ mức độ nặng. Hiệu quả của việc điều trị được đánh giá qua chỉ số ngưng thở giảm thờ ghi nhận trên máy, triệu chứng lâm sàng và đo đa ký giấc ngủ kiểm tra. Tuy nhiên ảnh hưởng của bệnh sau điều trị ở mức độ tế bào thì thường không đánh giá được. Do vậy việc đo NO trong khí thở ra và NOx trong máu giúp đánh giá được sự cải thiện của tình trạng giảm oxy máu khi ngủ sau điều trị. Các chỉ số này hồi phục một phần sau một thời gian điều trị hiệu quả với thở máy áp lực dương liên tục [8, 9] bằng cách đo NO trong khí thở ra [10].

Từ những lý do trên, tôi tự hỏi liệu rối loạn sản xuất Nitơ monoxit có thực sự là cơ chế gây hậu quả toàn thân như tăng huyết áp trên bệnh nhân ngưng thở khi ngủ không? Nếu đó thực sự là cơ chế vậy nếu sử dụng đo nitric oxide để dự đoán độ nặng của Hội chứng ngưng thở khi ngủ, dự đoán ai bắt buộc phải tầm soát bệnh để điều trị đặc hiệu bắt buộc và chi phí của kỹ thuật này sẽ rẻ hơn và kỹ thuật đơn giản hơn thực hiện một đa ký giấc ngủ trên tất cả bệnh nhân.

Các nguy cơ và bất lợi

Nghiên cứu này không ảnh hưởng đến sự chẩn đoán và quyết định điều trị của Ông/bà. Số liệu thu thập trong nghiên cứu là những thông số trong quá trình chẩn đoán thường quy. Xét nghiệm máu NO sẽ lấy cùng lúc với xét nghiệm máu thường quy của ông/bà. Xét nghiệm khí NO trong hơi thở ra là xét nghiệm không tính phí.

Người liên hệ

• BS ĐẶNG THỊ MAI KHUÊ – KHOA HÔ HẤP – BV CHỢ RẪY

Số điện thoại : 0979124023.

Sự tự nguyện tham gia

Ông/bà có quyền không tham gia nghiên cứu hoặc rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào, điều này không ảnh hưởng gì đến quyền lợi điều trị của Ông/bà

Tính bảo mật

Thông tin của ông/bà trong nghiên cứu này được bảo mật, chỉ có nghiên cứu viên mới được biết

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của Bản Thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia:

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

Chữ ký của người làm chứng hoặc của người đại diện hợp pháp (nếu áp dụng):

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

Chữ ký của Nghiên cứu viên/người lấy chấp thuận:

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân/người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu này.

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

Phụ lục: BẢNG CÂU HỎI KHẢO SÁT

I. HÀNH CHÁNH :

1. Họ và tên (viết tắt chữ cái đầu):.....
2. Giới tính: Nam Nữ
3. Cân nặng :.....kg
4. Chiều cao :.....cm

II. TIỀN CĂN:

1. Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD)
2. Tăng huyết áp
3. Bệnh tim thiếu máu cục bộ hay Nhồi máu cơ tim (được chẩn đoán tại bệnh viện)
4. Bệnh lý thần kinh như: Parkinson hay Alzheimer
5. Tai biến mạch máu não (được chẩn đoán tại bệnh viện)
6. Đái tháo đường
7. Hen

III. THÓI QUEN SỐNG:

1. Nghề nghiệp:.....
3. Hút thuốc lá :
 - a. Có và đang hút số gói/ngày x năm :.....
 - b. Có và đã bỏ số gói /ngày x năm :.....
 - c. Không hút
4. Uống rượu trước khi ngủ :
 - a. Không
 - b. Thỉnh thoảng
 - c. Có:.....

IV. THUỐC ĐANG ĐIỀU TRỊ:

.....
.....

(Chú ý: thuốc chống lo âu, thuốc ngủ, thuốc an thần, chống trầm cảm, giảm đau)

V. KHÁM LÂM SÀNG (không điền) :

1. Chiều cao :.....cm
2. Cân nặng :.....kg
3. BMI=.....

3. Vòng cổ :.....cm 4. Vòng bụng :.....cm

5. Huyết áp sau nghỉ 5 phút =/.....mmHg

VI. XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG :

01.	Đường huyết đói	
02.	HDLc	
03.	LDLc	
04.	Triglyceride	
05.	NOx	
06.	Chỉ số ngưng thở giảm thở	
08.	Chỉ số giảm thở khi ngủ	
11.	SpO2 khi thức	
12.	SpO2 trung bình khi ngủ	
13.	SpO2 thấp nhất khi ngủ	
17	FENO	
18	CANO	
19	J'awNO	
20	FEV ₁	
21	FVC	
22	FEV ₁ /VC	

Phần dành cho bệnh nhân sau điều trị CPAP

1	FENO	
2	CANO	
3	J'awNO	
4	FEV ₁	
5	VC	
6	FEV ₁ /VC	
7	Huyết áp	
8	Đường huyết đói	

9	HDLc	
10	LDLc	
11	Triglyceride	
12	NOx	

BỆNH NHÂN TỰ TRẢ LỜI BẢNG CÂU HỎI DƯỚI ĐÂY

VII. BẢNG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ MỆT MỎI CỦA PICHOT

Trong số những gợi ý ở **dưới đây**, Ông/ Bà hãy **KHOANH TRÒN SỐ ĐIỂM** mà Ông/ Bà nhận thấy là phù hợp với mình nhất, mỗi một **gợi ý** ở dưới đây có thang điểm từ 0-4 tương ứng với mức độ nặng của mệt mỏi:

0 = Hoàn toàn không

2 = Trung bình

4 = Rất nhiều

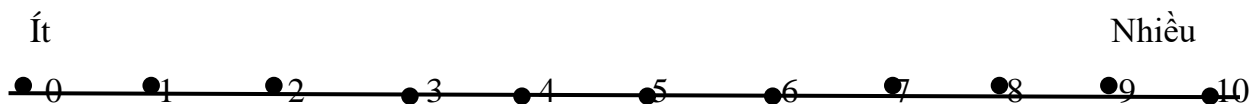
1 = Một ít

3 = Nhiều

	Nội dung	Mức độ				
1	Tôi cảm thấy thiếu năng lượng	0	1	2	3	4
2	Mọi việc đều đòi hỏi phải cố gắng	0	1	2	3	4
3	Tôi cảm thấy yếu ớt ở một vài nơi của cơ thể	0	1	2	3	4
4	Tôi cảm thấy chân hay tay nặng	0	1	2	3	4
5	Tôi cảm thấy mệt mỏi mà không giải thích được	0	1	2	3	4
6	Tôi mong muốn được nằm nghỉ	0	1	2	3	4
7	Tôi cảm thấy khó tập trung	0	1	2	3	4
8	Tôi cảm thấy mệt, nặng, trì trệ	0	1	2	3	4
Tổng điểm		/ 32đ				

VIII. VỀ MỨC ĐỘ BUỒN NGỦ VÀO BAN NGÀY

Ông/Bà hãy khoanh tròn số điểm dưới đây tùy theo mức độ buồn ngủ vào ban ngày của Ông/ Bà trong vòng 1 tháng gần đây ?



IX. Thang điểm Epworth

Nhằm mục đích đánh giá, đo đạc mức độ buồn ngủ ngày. Sau đây là vài tình huống thường gặp, có thể khiến cho Ông/ Bà buồn ngủ và ngủ vào ban ngày. Cũng có thể Ông/ Bà gần đây chưa từng gặp những tình huống dưới đây, Ông/ Bà hãy tưởng tượng nếu gặp tình huống này có khiến Ông/ Bà buồn ngủ và ngủ.

Để trả lời bảng câu hỏi, hãy sử dụng thang điểm số **sau đây** cho mỗi tình huống

- 0 = Không bao giờ buồn ngủ** **2 = Có khả năng ngủ mức độ trung bình**
1 = Có khả năng ngủ mức độ thấp **3 = Có khả năng ngủ mức độ nhiều**

	Tình huống gây ngủ/ buồn ngủ vào ban ngày	Mức độ			
1	Ngồi đọc	0	1	2	3
2	Xem ti-vi	0	1	2	3
3	Ngồi yên trong rạp hát, rạp chiếu bóng hay trong một buổi họp.	0	1	2	3
4	Ngồi trên xe hơi (hoặc xe bus, xe đò, xe tốc hành) trong vòng hơn 1h không dừng	0	1	2	3
5	Nằm nghỉ buổi trưa khi hoàn cảnh cho phép	0	1	2	3
6	Ngồi và đang nói chuyện	0	1	2	3
7	Ngồi ăn trưa yên tĩnh không dùng kèm rượu	0	1	2	3

8	Ngồi trong xe hơi khi xe hơi ngừng trong vài phút trên đường (đèn đỏ, kẹt xe)	0	1	2	3
<i>Tổng điểm</i>		<i>/24đ</i>			