

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN BÍCH VÂN

**NGHIÊN CỨU VIÊM NHA CHU
Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP:
BẰNG CHỨNG LÂM SÀNG
VÀ HÓA SINH MIỄN DỊCH**

Chuyên ngành: Răng – Hàm – Mặt

Mã số: 62720601

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh - Năm 2016

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Hoàng Tử Hùng

2. PGS.TS. Lê Anh Thư

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại
ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Vào hồigiờ.....ngày.....tháng.....năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Viêm nha chu (VNC) và viêm khớp dạng thấp (VKDT) là hai bệnh viêm nhiễm mạn tính xen kẽ giữa các giai đoạn ổn định và hoạt động. Đặc trưng của cả hai bệnh là một phản ứng viêm toàn thân nhưng thể hiện chủ yếu tại mô nha chu và các khớp, liên quan với sự phá hủy đáng kể mô cứng và mô mềm. Ngoài ra, chúng còn có những điểm tương đồng về diễn tiến tự nhiên và sinh bệnh học, sự điều phối của miễn dịch, di truyền, sự thâm nhiễm tế bào viêm, các men và cytokin tham gia đáp ứng miễn dịch. VKDT gặp ở mọi quốc gia trên thế giới, chiếm khoảng 0,5-1% ở người trưởng thành, tỷ lệ này ở Việt Nam là 0,5%. VNC là một bệnh lý rất phổ biến, trên thế giới tỷ lệ bệnh ở người lớn từ 10%-60% tùy thuộc vào tiêu chuẩn chẩn đoán. Tại Việt Nam, điều tra quốc gia gần đây nhất cho thấy, tỷ lệ người có cao răng và túi nha chu từ trung bình đến sâu lần lượt là 63,7% và 31,8%. Ngày nay, VNC không chỉ là mối đe dọa cho bộ răng mà còn ảnh hưởng đến tình trạng sức khỏe toàn thân. Có bằng chứng cho thấy VNC liên quan với VKDT thông qua sự hiện diện của vi khuẩn gây VNC *Porphyromonas gingivalis* (Pg).

Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới khẳng định mối liên quan giữa tiến triển và mức độ trầm trọng của VNC và VKDT, BN VKDT có nguy cơ VNC cao hơn 8,05 lần so với BN không VKDT. Tuy nhiên, cơ chế của mối liên quan, cũng như can thiệp điều trị VNC có ảnh hưởng thế nào đến tiến trình VKDT và ngược lại vẫn chưa rõ ràng. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm trả lời câu hỏi: tác động của điều trị VNC không phẫu thuật có cải thiện tình trạng lâm sàng và hóa sinh miễn dịch của bệnh nhân VKDT có VNC hay không, với mục tiêu sau:

1. Xác định và so sánh tình trạng viêm nha chu ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp và không viêm khớp dạng thấp.
2. Xác định và phân tích mối liên quan giữa tình trạng viêm nha chu với tình trạng viêm khớp dạng thấp ở nhóm bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có viêm nha chu.
3. Đánh giá tình trạng lâm sàng và đặc điểm hóa sinh miễn dịch của viêm khớp dạng thấp trên nhóm được điều trị viêm nha chu so với nhóm chứng sau 3 và 6 tháng.

2. Tính cấp thiết của đề tài

Khi mối liên quan giữa VNC và VKDT được chứng minh, sẽ ảnh hưởng quan trọng đến chiến lược điều trị cho từng cá nhân và cộng đồng. Đầu tiên, VNC có thể là một phần trong quá trình bệnh lý của VKDT, VNC lại là yếu tố nguy cơ điều chỉnh được, vì có nhiều cách điều trị hiệu quả bệnh này. Tiếp theo, VNC có thể làm nặng hơn VKDT cho dù không phải là mối liên hệ nhân quả. VNC là nguyên nhân chính gây mất răng ở người lớn, có thể gây hậu quả lâm sàng nặng nề, bao gồm tình trạng mất cân bằng dinh dưỡng và chất lượng cuộc sống. Ngoài ra, đã có bằng chứng cho thấy VNC, VKDT đều có liên hệ với bệnh mạch vành và đột quỵ, bệnh lý nguy hiểm tới tính mạng, có thể gây tử vong.

3. Những đóng góp mới của luận án

Kết quả của nghiên cứu đã cung cấp những chứng cứ khoa học chứng minh mối liên quan giữa VNC và VKDT.

Đề nghị áp dụng phác đồ điều trị VNC cho BN VKDT có VNC, điều này giúp cải thiện đáng kể các triệu chứng lâm sàng và một số đặc điểm hóa sinh miễn dịch của VKDT. Những bệnh nhân VNC cần được kiểm tra theo dõi VKDT, để được điều trị kịp thời.

4. Bộ cục luận án

Luận án có 119 trang, bao gồm: Đặt vấn đề (3 trang); Chương 1: Tổng quan tài liệu (30 trang); Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (21 trang); Chương 3: Kết quả nghiên cứu (30 trang); Chương 4: Bàn luận (32 trang); Kết luận (2 trang) và Kiến nghị (1 trang). Có 29 bảng, 10 biểu đồ, 12 hình, 2 sơ đồ. Có 142 tài liệu tham khảo (tiếng Việt 23, tiếng Anh 119).

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Hiện nay, người ta cho rằng VNC thuộc nhóm các bệnh có liên quan, nhưng có thể khác nhau về diễn tiến tự nhiên, nguyên nhân, tốc độ, cách tiến triển và đáp ứng với điều trị. Các yếu tố bệnh căn, di truyền và môi trường có thể giải thích cho những sự khác biệt đó. Yếu tố quan trọng gây VNC chính là các vi khuẩn trong màng sinh học dưới nước. Tuy nhiên khuẩn là cần thiết nhưng không đủ để phát triển bệnh, mà cần có sự hiện diện của nhiều yếu tố khác nữa để VNC có biểu hiện trên lâm sàng. Năm 2012, Persson G.R. đã phát biểu: “VNC không phải là một bệnh tại chỗ riêng lẻ, mà là một bệnh bao gồm mô mềm và mô cứng, bệnh căn viêm phức tạp với những hậu quả viêm “hệ thống” đáng chú ý”.

VKDT là một bệnh tự miễn với sự tham gia của nhiều yếu tố như nhiễm khuẩn hoặc di truyền, nguyên nhân gây bệnh chưa rõ ràng. Tác giả Weissmann cho rằng, kháng nguyên kích thích sản sinh ra IgG tác động đến yếu tố thấp có lẽ được hình thành từ các vi khuẩn đường miệng.

Vi khuẩn *Pg* gây VNC và men Peptidyl-arginine deiminase

Phát hiện gần đây cho thấy nhiễm *Pg* trước khi bị VKDT là một yếu tố có khả năng bắt đầu và duy trì phản ứng viêm tự miễn xảy ra trong

bệnh này. *Pg* đặc biệt hơn những vi khuẩn gây VNC khác do có thể sinh men *Pg* Peptidyl - Arginine Deiminase (PPAD) gây citrulin hóa arginine dư ở đầu chuỗi peptide, từ đó gây ra hiện tượng kháng lại tự kháng thể kháng protein citrulin, dẫn tới VKDT. Giả thuyết cho thấy rằng nhiễm trùng miệng có thể đóng vai trò quan trọng trong phản ứng citrulin hóa peptide, mà phản ứng này có liên quan đến sự mất tính tự kháng và hình thành tính tự miễn ở BN VKDT.

Đã có nhiều nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa VNC và VKDT, những nghiên cứu thiết kế chặt chẽ, cỡ mẫu đủ, đa trung tâm đã chứng minh mối liên quan giữa hai bệnh. Các tổng quan hệ thống gần đây nhất đã kết luận: điều trị VNC không phẫu thuật ở BN VKDT cho kết quả giảm hoạt tính bệnh DAS28 và ESR. Có nghiên cứu còn cho rằng, có thể điều trị sớm VKDT chỉ bằng việc điều trị VNC, cho thấy tầm quan trọng của việc kiểm soát bệnh VNC trong điều trị VKDT. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào chứng minh, điều trị VNC làm giảm nồng độ ACPAs trong huyết thanh BN VKDT. Thiếu sót của những nghiên cứu nói chung bao gồm mẫu nhỏ: hầu như tất cả các nghiên cứu về mối tương quan giữa VKDT và VNC đã công bố đều ít hơn 100 BN VNKDT. Thiếu đồng bộ trong việc xác định VNC, và thường lựa chọn nhóm chứng là những người khỏe mạnh, những điều này góp phần là yếu tố gây nhiễu tiềm năng. Tại Khoa Răng Hàm Mặt Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh hiện nay có thực nghiên cứu về bệnh VNC và bệnh toàn thân, theo đó đã có một số nghiên cứu được thực hiện, trong đó có nghiên cứu về mối liên quan giữa VNC và VKDT, nhưng cũng chỉ là nghiên cứu ban đầu, cần có những nghiên cứu đa trung tâm, thiết kế tốt, cỡ mẫu đủ lớn, cũng như các nghiên cứu lâm sàng có nhóm chứng để chứng minh, giải thích cơ chế của mối liên quan này.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Giai đoạn 1: Nghiên cứu cắt ngang phân tích.

Giai đoạn 2: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, quan sát tiến cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu: BN tới khám tại phòng khám cơ xương khớp bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 10/2102 đến tháng 6/2015.

2.3. Tiến hành nghiên cứu

Quy trình chọn mẫu:

Giai đoạn 1: Chọn mẫu thuận tiện, đối tượng là những BN VKDT và không VKDT

Có 354 BN đạt tiêu chí chọn mẫu, 54 BN bị loại do không đủ xét nghiệm và/hoặc không tương đồng về tuổi, giới (sử dụng phần mềm máy tính SPSS để chọn tương đồng). Sau cùng, có 150 BN VKDT và 150 BN không VKDT được đưa vào mẫu nghiên cứu.

Giai đoạn 2: Chọn mẫu ngẫu nhiên theo phương pháp bốc thăm chẵn, lẻ. Đối tượng là những BN VKDT có VNC.

Tương tự giai đoạn 1, có 95 BN VKDT đạt tiêu chí chọn mẫu, 13 người bị loại khỏi nghiên cứu do không tuân thủ quy định và/hoặc không tương đồng về tuổi, giới. Sau cùng còn lại 82 BN, chia 2 nhóm: Nhóm điều trị (n=41), Nhóm chứng (n=41).

Các biến thu thập:

Giai đoạn 1: Các biến số được thu thập và so sánh giữa hai nhóm gồm: dấu hiệu lâm sàng (nha chu: GI, PII, POB, CAL, PPD; khớp: VAS, DAS28-CRP), cận lâm sàng (ACPAs, RF, CRP, ESR).

Giai đoạn 2: Các biến số được thu thập giống như giai đoạn 1. So sánh giữa hai nhóm vào ngày đầu tiên, sau 3 và 6 tháng điều trị VNC.

Công việc thực hiện:

- Nhóm điều trị (điều trị VNC không phẫu thuật) (n=41): cung cấp thông tin cho BN về VNC, hướng dẫn VSRM, thay đổi thói quen, hành vi, lẩy cao - xử lý mặt chân răng, điều trị duy trì.

- Nhóm chứng (điều trị VNC ban đầu) (n=41): cung cấp thông tin cho BN về VNC, hướng dẫn VSRM, thay đổi thói quen, hành vi.

Cả hai nhóm đều phỏng vấn bằng phương pháp trực tiếp

- Đánh giá, so sánh biểu hiện lâm sàng và hóa sinh miễn dịch của VKDT trên nhóm được điều trị VNC so với nhóm chứng sau 3 và 6 tháng điều trị.

2.4. Thu thập và xử lý số liệu

Các thành viên trong nhóm gồm: 1 thư ký, 1 điều tra viên khám nha chu, 1 điều tra viên khám khớp. Nghiên cứu viên chỉ điều trị VNC cho toàn bộ BN, nghiên cứu viên không tham gia khám nha chu và khớp.

Một chuyên gia về nha chu tập huấn khám nha chu, một chuyên gia về khớp tập huấn khám khớp. Các điều tra viên đều đạt độ thống nhất và kiên định cao.

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Stata. Sử dụng phép thông kê mô tả, phân tích thích hợp để phân tích số liệu. Các phép kiểm được xem là có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

2.5. Y đức

Tất cả các BN đều được thông báo về mục tiêu, phương pháp, các lợi ích và bất tiện có thể có khi tham gia nghiên cứu, được giải thích rõ ràng về cách chọn ngẫu nhiên vào hai nhóm, cũng như phác đồ điều trị cho hai nhóm này. BN ký tên đồng ý, tự nguyện tham gia nghiên cứu, có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào. Thủ tục được hội đồng giám định khoa học và Y đức chấp nhận.

Kết thúc giai đoạn 1 và 2: BN ở cả hai nhóm đều được giải thích về tầm quan trọng của VSRM, mối liên quan giữa VNC và bệnh toàn thân,

được khám và điều trị VNC theo phác đồ được áp dụng tại khoa RHM/ĐHYD.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

GIAI ĐOẠN 1: NGHIÊN CỨU CẮT NGANG PHÂN TÍCH XÁC ĐỊNH MỐI LIÊN QUAN GIỮA VNC VÀ VKDT

3.1. So sánh tình trạng VNC ở nhóm BN có và không VKDT

Bảng 3.10. Các chỉ số lâm sàng về tình trạng VNC trên nhóm có và không VKDT (N=300)

Đặc điểm	VKDT			OR (KTC 95%)
	Có (N=150) n%	Không (N=150) n %	P	
VNC*				
Có	100 (66,7)	42 (28)	<0,001	5,14 (3,14-8,41)
Không	50 (33,3)	108 (72)		
Mức độ VNC*				
Không VNC	50 (33,3)	108 (72,0)	<0,001	1
VNC TB	66 (44,0)	30 (20,0)		4,75 (2,75-8,21)
VNC nặng	34 (22,7)	12 (8,0)		6,12 (2,92-12,81)

*Kiểm định Chi bình phương

Tỷ lệ VNC trong nhóm VKDT cao hơn gần 2,5 lần so với nhóm không VKDT (66,7% so với 28%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nhóm BN VKDT có nguy cơ VNC cao hơn gấp 5,14 lần so với người không VKDT (KTC 95%: 3,14-8,41). Tương tự, tỉ lệ VNC trung bình và nặng ở nhóm VKDT cao hơn đáng kể so với nhóm không VKDT; OR lần lượt bằng 4,75 (KTC 95%: 2,75-8,21) và 6,12 (KTC 95%: 2,92-12,81) ($p < 0,001$).

Bảng 3.11. Liên quan giữa tình trạng nha chu và mức độ hoạt động bệnh VKDT (N=150)

Đặc điểm	Độ hoạt động VKDT			
	Trung Bình/Cao	Lui bệnh/Thấp	P	OR (KTC 95%)
VNC*				
Có	82 (73,2)	18 (47,4)	0,003	3,04 (1,41-6,50)
Không	30 (26,8)	20 (52,6)		
Mức độ VNC*				
Không VNC	30 (26,8)	20 (52,6)	0,013	1
VNC TB	55 (49,1)	11 (28,9)		3,33 (1,41-7,88)
VNC nặng	27 (24,1)	7 (18,4)		2,57 (0,94-7,03)

*Kiểm định Chi bình phương

BN có VNC tập trung ở độ hoạt động trung bình và cao, ngược lại, không VNC tập trung ở độ hoạt động lui bệnh và thấp với OR=3,04 (p=0,003).

3.2. So sánh tình trạng VNC với tình trạng VKDT ở nhóm BN VKDT

Bảng 3.12. Có hay không VNC và tình trạng lâm sàng VKDT (N=150)

Đặc điểm	VNC		P
	Có (N=100) n %	Không (N=50) n %	
Thang đo đau (VAS) [§] (mm)	50(30-70)	40(20-50)	0,003
Số khớp đau [§]	5(3-20,5)	3(1-11)	0,007
Số khớp sưng [§]	5(3-13,5)	3,5(1-9)	0,044
Điểm hoạt tính bệnh VKDT (DAS28-CRP) [§]	4,7(3,5-6,3)	4(3,1-5,6)	0,028
Mức độ hoạt động bệnh VKDT			
Lui bệnh	4(66,7)	2(33,3)	0,018 [¢]
Thấp	14(43,8)	18(56,3)	
Trung bình	43(75,4)	14(24,6)	
Cao	39(70,9)	16(29,1)	

[§]Báo cáo trung vị và khoảng tứ vị, Kiểm định Mann Whitney U,

[¢]Kiểm định chính xác Fisher

- Tổng trạng của BN qua thang đo đau (VAS)

BN VKDT có VNC có tổng trạng kém hơn so với BN không VNC. Cảm nhận đau qua thang đo VAS, số khớp đau, số khớp sưng đều cao hơn khi so sánh hai nhóm BN VKDT có và không VNC. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Điểm hoạt tính bệnh VKDT (DAS28-CRP)

Điểm hoạt tính bệnh ở nhóm VNC cũng cao hơn ở nhóm không VNC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,028$).

- Mức độ hoạt động bệnh VKDT

VNC liên quan tỷ lệ thuận với mức độ hoạt động bệnh VKDT ($p = 0,018$).

Bảng 3.14. Có hay không VNC và đặc điểm hóa sinh miễn dịch của VKDT (N=150)

Đặc điểm	VNC		P
	Có (N=100) n%	Không (N=50) n%	
Protein phản ứng C (CRP)[§] (mg/L)	12,4(4-35,9)	13,2(5,5-45,4)	0,526
Yếu tố dạng thấp (RF)[§] (IU/mL) (n=145)	29,2(8-160)	8,3(8- 80,5)	0,038
Phân nhóm RF* (n=145)			
Dương tính	58(75,3)	19(24,7)	0,034
Âm tính	40 (58,8)	28(41,2)	
Tốc độ lắng HC (ESR)[§] (mm/h) (n=146)	48(22-74)	44(21-80)	0,648
Nồng độ ACPAs[§] (IU/mL)	190,7(13,5-737,5)	17(5-173)	<0,001
Phân nhóm ACPAs*			
Dương tính	68(74,7)	23(25,3)	0,009
Âm tính	32(54,2)	27(45,8)	
Mức độ ACPAs			
<25 IU/mL	32 (54,2)	27(45,8)	0,017 [€]
25-1000 IU/mL	50(71,4)	20(28,6)	
>1000 IU/mL	18(85,7)	3 (14,3)	

[§]Báo cáo trung vị và khoảng tứ vị, Kiểm định Mann Whitney U

*Kiểm định Chi bình phương, [€]Kiểm định chính xác Fisher

- Protein phản ứng C (CRP), tốc độ lắng hồng cầu (ESR)

Trên BN VKDT, không có sự khác biệt về nồng độ CRP, và ESR về tình trạng có hay không VNC ($p > 0,05$).

- Yếu tố dạng thấp (RF)

Nồng độ RF ở nhóm VNC cao gấp 3 lần so với nhóm không VNC. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,038$).

- Phân nhóm yếu tố dạng thấp (RF)

Tỷ lệ xét nghiệm RF dương tính cao nhất ở nhóm VNC (75,3%), tỷ lệ RF dương tính thấp nhất là ở nhóm không VNC (24,7%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,034$).

- Nồng độ tự kháng thể kháng Protein citrulin (ACPAs)

Nồng độ ACPAs cao hơn đáng kể ở nhóm VNC, trung vị của ACPAs ở nhóm VNC cao gấp 11 lần so với nhóm không VNC 190,7 (13,5-737,5) so với 17 (5-173), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở mức $p < 0,001$.

- Phân nhóm nồng độ tự kháng thể kháng Protein citrulin (ACPAs)

Ở BN VKDT có VNC, xét nghiệm ACPAs dương tính chiếm tỷ lệ cao nhất (74,7%), tỷ lệ ACPAs dương tính thấp nhất là ở nhóm không VNC (25,3%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,009$.

TƯƠNG QUAN GIỮA MỨC ĐỘ VNC VÀ KHÁNG THỂ KHÁNG PROTEIN CITRULIN (ACPAs)

Có mối tương quan thuận và vừa, giữa mức độ nặng nhẹ của VNC và nồng độ ACPAs với hệ số tương quan $r = 0,32$ ($p < 0,001$).

GIAI ĐOẠN 2: NGHIÊN CỨU CAN THIỆP THEO DÕI THEO THỜI GIAN ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VNC ĐỐI VỚI BIỂU HIỆN LÂM SÀNG, ĐẶC ĐIỂM HÓA SINH MIỄN DỊCH TRONG HUYẾT THANH BN VKDT

3.3. So sánh sự thay đổi chỉ số lâm sàng của VKDT sau 3 và 6 tháng điều trị VNC giữa nhóm điều trị và nhóm chứng

Bảng 3.21. So sánh sự thay đổi chỉ số lâm sàng của tình trạng VKDT sau 3 tháng và sau 6 tháng điều trị VNC giữa nhóm điều trị và nhóm chứng (N=82)

Đặc điểm	Lúc ban đầu			Sau 6 tháng		
	Điều trị (N=41)n%	Chứng (N=41)n%	p*	Điều trị (N=41)n%	Chứng (N=41)n%	p*
Thang đo đau (VAS)[§] (mm)	50(50-70)	50(40-70)	0,292	25(20-40)	50(40-60)	<0,001
Số khớp đau[§]	5(3-14)	5(4-16)	0,881	2(2-4)	4(2-9)	0,062
Số khớp sưng[§]	4(2-9)	3(2-11)	0,670	1(0-2)	2(0-4)	0,024
Điểm hoạt tính bệnh VKDT (DAS28-CRP)[§]	4,2(3,5-5,8)	4,1(3,7-5,4)	0,461	3,2(2,5-4)	3,6(3,3-4,5)	0,013
Lui bệnh	1(2,4)	2(4,9)	0,756 ^c	12(31,6)	3(7,9)	0,028 ^c
Thấp	3(7,3)	5(12,2)		7(18,4)	5(13,2)	
Trung bình	22(53,7)	22(53,7)		18(47,4)	28(73,7)	
Cao	15(36,6)	12(29,3)		1(2,6)	2(5,3)	

[§]Báo cáo trung vị và khoảng tứ vị, Kiểm định Mann-Whitney U

^cKiểm định chính xác Fisher, *So sánh hai nhóm cùng thời điểm

- Tổng trạng của BN qua thang đo đau (VAS)

Ở nhóm điều trị, cảm nhận đau qua thang đo đau VAS giảm một nửa, nhóm chứng chỉ số này không thay đổi ($p < 0,001$).

- Điểm hoạt tính bệnh VKDT (DAS28-CRP)

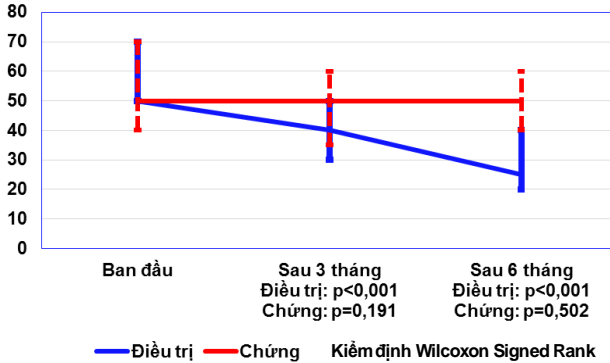
Sau 6 tháng, nhóm điều trị giảm điểm hoạt tính bệnh 1 đơn vị (từ 4,2 xuống còn 3,2). Nhóm chứng chỉ giảm 0,5 đơn vị (từ 4,1 xuống còn 3,6), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,013$).

- Mức độ hoạt động bệnh DAS28-CRP

Độ hoạt động cao và trung bình ở nhóm điều trị là 19, thấp hơn so với 30 ở nhóm chứng ($p = 0,028$).

3.4. So sánh sự thay đổi chỉ số lâm sàng của VKDT sau 3 và 6 tháng điều trị VNC trong cùng nhóm điều trị và nhóm chứng

- Tổng trạng của BN qua Thang đo đau (VAS)

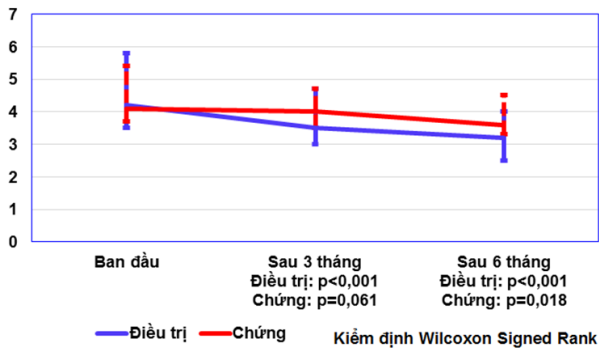


Biểu đồ 3.1. So sánh chỉ số VAS lúc ban đầu, sau 3 và 6 tháng điều trị VNC

Nhóm điều trị: sau 3 tháng chỉ số VAS giảm từ 50 (50-70) xuống 40 (30-50) ($p < 0,001$), tiếp tục giảm xuống còn 25 (20-40) sau 6 tháng ($p < 0,001$).

Nhóm chứng: sau 3 tháng chỉ số VAS không giảm ($p = 0,338$), tương tự sau 6 tháng ($p = 0,502$).

- Điểm hoạt tính bệnh VKDT (DAS28-CRP)

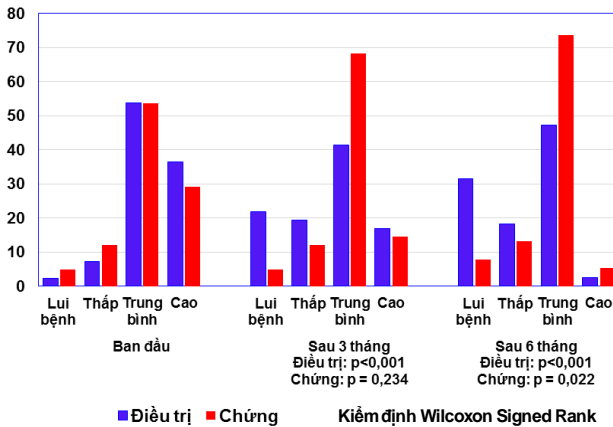


Biểu đồ 3.4. So sánh chỉ số DAS28-CRP lúc ban đầu, sau 3 và 6 tháng điều trị VNC

Nhóm điều trị: sau 3 tháng chỉ số DAS28-CRP giảm từ 4,2 (3,5-5,8) xuống còn 3,5 (3-4,7) ($p<0,001$), tiếp tục giảm còn 3,2 (2,5-4) sau 6 tháng ($p<0,001$).

Nhóm chứng: sau 3 tháng chỉ số DAS28-CRP không giảm ($p=0,061$), sau 6 tháng chỉ số này đã giảm có ý nghĩa thống kê ($p=0,018$).

- Mức độ hoạt động bệnh DAS28-CRP

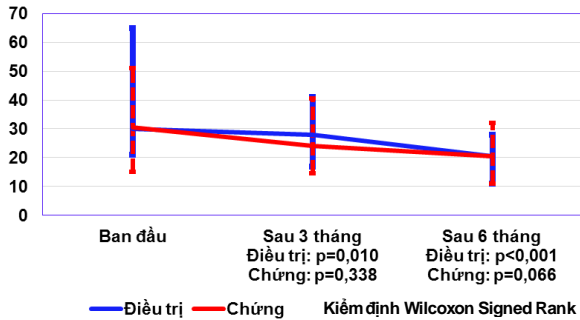


Biểu đồ 3.5. So sánh chỉ số mức độ hoạt động bệnh DAS28-CRP lúc ban đầu, sau 3 và 6 tháng điều trị VNC

Điều trị VNC cho thấy giảm rõ ràng mức độ hoạt động bệnh, tăng tỷ lệ lui bệnh, giảm tỷ lệ độ hoạt động bệnh cao, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$).

3.5. So sánh sự thay đổi chỉ số hóa sinh miễn dịch của VKDT sau 3 và 6 tháng điều trị VNC trong cùng nhóm điều trị và nhóm chứng

- Tốc độ lắng HC (ESR)

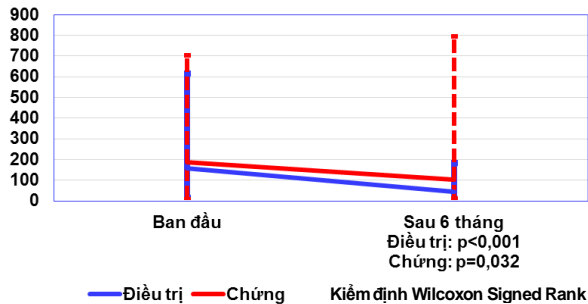


Biểu đồ 3.8. So sánh chỉ số ESR lúc ban đầu, sau 3 và 6 tháng điều trị VNC

Nhóm điều trị: sau 3 tháng điều trị chỉ số ESR giảm từ 30 (21-65) xuống 28 (17-41) ($p=0,010$), sau 6 tháng tiếp tục giảm còn 20,5 (11-28), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$).

Nhóm chứng: chỉ số ESR không giảm ($p>0,05$).

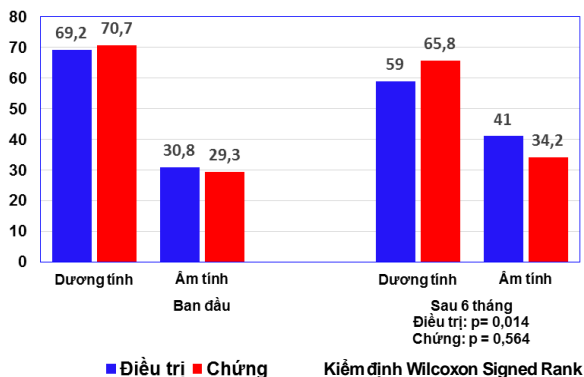
- Nồng độ Tự kháng thể kháng Protein citrulin (ACPAs)



Biểu đồ 3.9. So sánh nồng độ ACPAs lúc ban đầu, sau 6 tháng điều trị VNC

Sau 6 tháng điều trị VKDT kết hợp điều trị VNC cả hai nhóm đều giảm chỉ số ACPAs có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên, nhóm điều trị giảm nhiều hơn nhóm chứng.

- Phân nhóm nồng độ tự kháng thể kháng Protein citrulin (ACPAs)



Biểu đồ 3.10. So sánh tỷ lệ ACPAs dương và âm tính lúc ban đầu, sau 6 tháng điều trị VNC

Bảng 3.23. So sánh nồng độ ACPAs lúc ban đầu, sau 3 và 6 tháng điều trị VNC trong nhóm điều trị và nhóm chứng (N=82)

Đặc điểm	Điều trị			Chứng		
	T0	T6	P0-6	T0	T6	P0-6
ACPAs [§]	156 (14-614)	42,7 (7,1-185)	<0,001	186 (8-702)	102,3 (9,6-794)	0,032
Nhóm ACPAs (n = 80)						
Dương tính	27(69,2)	23(59,0)	0,014	29(70,7)	25(65,8)	0,564
Âm tính	12(30,8)	16(41,0)		12(29,3)	13(34,2)	

[§]Báo cáo trung vị và khoảng tứ vị, Kiểm định Wilcoxon Signed Rank

Kết hợp điều trị VNC với điều trị VKDT đạt hiệu quả tốt hơn, bằng chứng là sau điều trị 6 tháng cả hai nhóm đều giảm nồng độ ACPAs có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên nhóm điều trị giảm rõ rệt hơn, từ 156 (14-614) giảm xuống còn 42,7 (7,1-185) ($p < 0,001$). Ngoài ra, nhóm điều trị còn giảm số người có xét nghiệm ACPAs dương từ 27 xuống còn 23, xét nghiệm âm tính tăng từ 12 lên 16 người ($p = 0,014$).

Chương 4: BÀN LUẬN

Giai đoạn 1 của nghiên cứu

So sánh tình trạng VNC ở BN VKDT và không VKDT

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả, tỷ lệ VNC trong nhóm VKDT cao hơn gần 2,5 lần so với nhóm không VKDT (66,7% so với 28%) mỗi liên hệ này độc lập với tuổi, giới tính, nơi cư ngụ. Tỷ lệ VNC ở BN VKDT trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương ở Indonesia, và thấp hơn các nước trong khu vực. Nghiên cứu ở Thái Lan và Ấn Độ cho thấy, tỷ lệ VNC ở BN VKDT lên tới 100%, tuy nhiên, cần lưu ý rằng, tỷ lệ này phụ thuộc vào các phân loại sử dụng, chỉ khi thống nhất phân loại thì mới có thể so sánh kết quả với nhau (bảng 4.26).

Bảng 4.26. So sánh tỷ lệ VNC trên BN VKDT ở một số nước Châu Á

Nghiên cứu	Số lượng BN VKDT/ không VKDT	Tỷ lệ VNC/VKDT	Tỷ lệ VNC/ không VKDT	Sử dụng phân loại VNC
Kobayashi T., 2010 (Nhật)	82/22	86,9%	81,8%	Tác giả tự quy định
Susanto H., 2013 (Indonesia)	75/75	71%	69%	CDC/AAP
Joseph R., 2013 (Ấn Độ)	100/112	100%	92%	Tác giả tự quy định
Khantisopon N., 2014 (Thái Lan)	196/không có	99,9%	Không có	CDC/AAP
Chou Y.Y., 2015 (Đài Loan)	1323/không có	83,9%	Không có	Tác giả tự quy định
Nghiên cứu sinh, 2016 (Việt Nam)	150/150	66,7%	28%	CDC/AAP

Khi chia VNC ra các mức độ thì thấy có mối liên quan tỷ lệ thuận giữa mức độ nặng nhẹ VNC với tình trạng VKDT. BN VNC nặng, trung bình tập trung chủ yếu trong nhóm VKDT (66,7%) so với 28% ở nhóm không VKDT ($p < 0,001$). Tương đương với nghiên cứu của Dissick A. là 51% so với 26% và của Joseph R. là 58% so với 7,1%. Nghiên cứu của Sutanto H. cho thấy mức độ nặng nhẹ của VNC tương đương nhau giữa hai nhóm VKDT và nhóm chứng. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, tác giả chọn nhóm chứng là BN tới khám tại phòng khám nha khoa, có thể chính vì vậy mà tỷ lệ VNC của nhóm chứng cao.

Nhóm BN VKDT có nguy cơ bị VNC cao hơn gấp 5,14 lần so với người không VKDT (KTC 95%: 3,14-8,41). Nguy cơ này theo kết quả điều tra tại Mỹ năm 2008, là 4,13 (KTC 95%: 1,30-13,15), tại Đức năm 2008 là 5,7 (KTC 95%: 2,53-13,84). Đặc biệt, tác giả Pischon báo cáo, những BN VKDT có nguy cơ mắc bệnh VNC cao hơn 8,05 (KTC 95%: 2,9-22,1, $p < 0,001$) lần so với những BN không VKDT, đây có lẽ là con số cao nhất trong các báo cáo từ trước đến nay, và cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi, có thể do không chọn những BN mất răng toàn bộ, nên đánh giá thấp tỷ lệ VNC hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, những BN VKDT có mức độ hoạt động bệnh trung bình/cao có nguy cơ bị VNC cao hơn gấp 3,04 lần so với nhóm người có mức độ hoạt động bệnh thấp/lui bệnh (KTC 95%: 1,41-6,50), và ngược lại, những người có mức độ hoạt động bệnh khớp trung bình/cao cũng có tỉ lệ VNC trung bình cao hơn 3,33 lần (KTC 95%: 1,41-7,88), VNC nặng cao hơn 2,57 lần (KTC 95%: 0,94-7,03) so với nhóm có mức độ hoạt động bệnh thấp/lui bệnh ($p < 0,001$). Như vậy, BN VKDT có nguy cơ mắc VNC cao hơn người không VKDT, và biểu hiện lâm sàng VKDT nặng thì cũng đồng thời có

biểu hiện lâm sàng VNC nặng. Mỗi liên quan này tương tự kết quả của Mercado (OR=2,2, KTC 95%: 0,9-9,4, $p<0,05$), Dissick (OR=2,1, KTC 95%: 1,1-3,8, $p<0,02$), nhưng thấp hơn so với các tác giả khác, như Abinaya và Pischon.

Nghiên cứu của một đại diện cho vùng Đông Nam Á là Thái Lan năm 2014 cho thấy tỷ lệ cao của VNC trên BN VKDT, cụ thể, VNC trung bình (42%), VNC nặng (57%), chỉ có 1 BN không VNC. Tuy nhiên, nghiên cứu này không tìm thấy mối liên quan giữa các thông số của VKDT với VNC. Hạn chế của nghiên cứu, như tác giả đã nêu, là: nghiên cứu cắt ngang, và không có nhóm chứng, nên không so sánh được các thông số với nhau. Tương tự, nghiên cứu của Indonesia cho kết luận, tỷ lệ và mức độ VNC ở BN VKDT tương đương nhóm chứng, tuy nhiên có ít túi nha chu khỏe mạnh hơn, cũng như có xu hướng gia tăng tình trạng viêm ở BN VKDT có VNC nặng. Tuy nhiên nghiên cứu này bị phê bình là nhóm chứng chọn những BN tại phòng khám Răng Hàm Mặt, vì thế tỷ lệ VNC ở nhóm chứng ngang với nhóm VKDT là 69% và 71%.

Liên quan VNC và biểu hiện lâm sàng của VKDT

Toàn bộ dấu hiệu lâm sàng của BN VKDT gồm: cảm nhận đau, tổng trạng BN, điểm hoạt tính bệnh, mức độ hoạt động bệnh đều cao hơn có ý nghĩa thống kê khi so với nhóm không VNC. Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đều nhận thấy tình trạng VNC có liên quan đến điểm hoạt tính bệnh, mức độ hoạt động bệnh, nhưng ít có báo cáo nào cho thấy tất cả các chỉ số lâm sàng đều khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm như trong nghiên cứu này.

Liên quan giữa VNC và đặc điểm hóa sinh miễn dịch của VKDT

BN có VNC thì các chỉ số hóa sinh miễn dịch của VKDT nặng hơn so với nhóm không VNC. BN có VNC có giá trị RF, ACPAs dương tính

cao hơn âm tính. ACPAs tập trung ở nồng độ cao từ 25-1000IU/ml. Ngoài ra, các chỉ số này cũng cao hơn đáng kể ở nhóm VNC nặng, và ngược lại trong nhóm VNC nhẹ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Năm 2014, nổi bật với nghiên cứu của tác giả người Mỹ Mikuls, ông công bố một nghiên cứu bệnh chứng lớn nhất, với thiết kế nghiêm ngặt, tránh được các sai lầm của các nghiên cứu trước đó. Thay vì tuyển dụng đối chứng khỏe mạnh hoặc không viêm khớp, như các nghiên cứu khác, tác giả tuyển dụng BN viêm (thoái hóa) khớp, với mục đích những BN này sẽ có nhân khẩu học tương tự như các trường hợp VKDT. Việc kiểm tra răng miệng cũng được tiến hành bởi một điều tra viên duy nhất, đã được chuẩn hóa, sử dụng phân loại VNC của Machtie, 1992. Kết quả cho thấy BN dương tính với ACPAs có nhiều khả năng VNC so với nhóm chứng (37,1% so với 26,4%, $p=0,006$). Sau khi điều chỉnh tất cả các yếu tố gây nhiễu BN VKDT dương tính ACPAs vẫn có nhiều khả năng có VNC so với nhóm chứng (OR=1,59, KTC 95%: 1,01-2,49; $p=0,043$). Những người VKDT có VNC cũng có nhiều khả năng dương tính với RF và có nồng độ ACPAs huyết thanh và RF trung bình cao hơn so với VKDT mà không VNC. Như vậy, với cùng một thiết kế nghiên cứu, kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của Mikuls, cho thấy có mối liên hệ tương hỗ giữa VNC và VKDT.

Tương quan giữa Tự kháng thể kháng Protein Citrulin (ACPs) và mức độ VNC

Có mối tương quan thuận giữa độ nặng nhẹ của VNC và nồng độ ACPAs với $p<0,001$ và $r=0,32$. Đây chỉ là mối tương quan không đủ mạnh, tuy nhiên cũng cho thấy VNC nặng có tương quan với nồng độ ACPAs, mà sự hiện diện của ACPAs cao trong huyết thanh tương quan chặt chẽ với điểm hoạt tính bệnh VKDT.

Giai đoạn 2 của nghiên cứu:

So sánh sự thay đổi chỉ số lâm sàng của VKDT sau 3 và 6 tháng điều trị VNC giữa nhóm điều trị và nhóm chứng

Kết quả thật khích lệ khi kết hợp điều trị VNC, tình trạng lâm sàng của VKDT đã cải thiện rõ rệt khi so với chỉ điều trị VKDT thông thường, cụ thể:

Sau 6 tháng, hầu hết tất cả các chỉ số lâm sàng của VKDT ở nhóm điều trị đều tiến triển tốt hơn so với nhóm chứng. Đặc biệt, cảm nhận đau của BN ở nhóm điều trị giảm 50%, từ 50 (50-70), đã giảm xuống còn 25 (20-40) sau 6 tháng, trong khi nhóm chứng vẫn giữ nguyên 50 (40-70) sau 6 tháng 50 (40-60) ($p < 0,001$). Tái khám sau 6 tháng, BN thường cho biết thấy thoải mái hơn nhiều, thấy “nhẹ răng, nhẹ khớp”. Kết quả này phù hợp với đa số nghiên cứu khác trên thế giới.

So sánh sự thay đổi đặc điểm hóa sinh miễn dịch của VKDT sau 3 và 6 tháng điều trị VNC giữa nhóm điều trị và nhóm chứng

Toàn bộ các chỉ số hóa sinh miễn dịch của tình trạng VKDT đều giảm ở cả hai nhóm, nhóm điều trị giảm nhiều hơn, nhưng chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, cả sau 3 và 6 tháng điều trị ($p > 0,05$). Bảng 4.28 tổng kết, cho đến năm 2016, trên thế giới chỉ có 4 nghiên cứu đánh giá nồng độ ACPAs sau điều trị VNC. Kết quả cho thấy, sau điều trị nồng độ ACPAs giảm ở cả hai nhóm, nhưng không tìm thấy sự khác biệt giữa hai nhóm. Có thể giải thích điều này là do mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn, và/hoặc các đặc điểm hóa sinh miễn dịch là biểu hiện chung cho cả hai bệnh, nên việc điều trị làm giảm trong cả hai nhóm

Bảng 4.28. So sánh nồng độ ACPAs giữa hai nhóm sau điều trị VNC

Tác giả	Thiết kế (n)	Nồng độ ACPAs					
		Nhóm điều trị VNC			Nhóm chứng		
		Ban đầu	Sau điều trị	p	Ban đầu	Sau điều trị	p
Okada, 2013	Chứng: n=29 Điều trị: n=26 (2 tháng)	183,5-24,1	197,2-24,1	0,07	291,3-26,1	219,9-25,6	0,99
Lappin, 2013	Khỏe mạnh n=36 Điều trị: n=39 (6 tháng)	0,7 (0,37-6,11) (AU)	0,17 (0-12,68) (AU)	0,01	-	-	-
Shimada, 2016	Chứng: n=26 Điều trị: n=26 (2 tháng)	183,48 ±24,97 (U/mL)	182,43 ±23,59 (U/mL)	>0,05	2,32 ±0,03 (U/mL)	-	-
Nghiên cứu sinh, 2016	Chứng: n=41 Điều trị: n=41 (6 tháng)	156 (14-614)	42,7 (7,1-185)	<0,00 1	186 (8-702)	102,3 (9,6-794)	0,032
	ACPs (+)	27(69,2)	23(59,0)	0,014	29(70,7)	25(65,8)	0,564
	ACPs (-)	12(30,8)	16(41,0)		12(29,3)	13(34,2)	

KẾT LUẬN

Công trình nghiên cứu được trình bày trong luận án này về “Nghiên cứu viêm nha chu ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp: bằng chứng lâm sàng và hóa sinh miễn dịch” gồm 2 nghiên cứu độc lập, kế tiếp và bổ sung nhau, cho phép rút ra những kết luận sau:

1. BN VKDT có tình trạng VNC nặng hơn BN không VKDT

- BN VKDT có tỷ lệ VNC là 66,7%, cao gấp 2,5 lần tỷ lệ VNC trong nhóm không VKDT là 28%.

- Người bệnh VKDT có nguy cơ mắc VNC là 5,14 lần (KTC 95%: 3,14-8,41), và nguy cơ mắc VNC nặng là 6,12 lần (KTC 95%: 2,92-12,81) so với người không VKDT.

2. Tình trạng và mức độ biểu hiện của VNC tỷ lệ thuận với mức độ nặng nhẹ của tình trạng lâm sàng, đặc điểm hóa sinh miễn dịch của bệnh VKDT

- BN VKDT có VNC thì tổng trạng sức khỏe kém hơn so với BN không VNC. Cảm nhận đau qua thang đo đau VAS, số khớp đau, số khớp sưng đều cao hơn khi so sánh hai nhóm BN VKDT có và không VNC.

- Điểm hoạt tính bệnh ở nhóm BN VKDT có VNC cao hơn nhóm không VNC. BN có VNC tập trung ở nhóm có mức độ hoạt động bệnh cao (70,9%) và trung bình (75,4%), BN không VNC tập trung ở nhóm có mức độ hoạt động bệnh thấp (56,3%) và lui bệnh (33,3%).

- BN VKDT có VNC có đặc điểm hóa sinh miễn dịch kém hơn BN không VNC, với hầu hết các xét nghiệm hóa sinh miễn dịch đều cao hơn có ý nghĩa thống kê. Kết quả lần lượt là: yếu tố dạng thấp RF: 29,2 so với 8,3; phân nhóm RF dương tính: 58 so với 19; nồng độ ACPAs: 109,7 so với 17; phân nhóm ACPAs dương tính: 68 so với 23; mức độ ACPAs>1000 IU/ML: 18 so với 3.

- Có mối tương quan thuận và vừa, giữa độ nặng nhẹ VNC và nồng độ ACPAs với hệ số tương quan $r=0,32$ ($p<0,001$).

3. Tình trạng lâm sàng, đặc điểm hóa sinh miễn dịch của VKDT đều cải thiện ở nhóm điều trị VNC so với nhóm chứng sau 3 và 6 tháng

♦ **Tình trạng lâm sàng của VKDT cải thiện sau 3 và 6 tháng điều trị VNC, nhóm điều trị giảm nhiều hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê**

Ở nhóm điều trị, cảm nhận đau qua thang đo đau VAS giảm một nửa, trong khi nhóm chứng chỉ số này không thay đổi. Tương tự, ở mức độ hoạt động bệnh DAS 28-CRP, nhóm điều trị có chỉ số lui bệnh tăng đáng kể, độ hoạt động bệnh cao và trung bình giảm mạnh so với nhóm chứng. Đặc biệt, nhóm điều trị VNC đáp ứng điều trị VKDT ở mức độ trung

bình, điểm hoạt tính bệnh giảm 1 đơn vị, trong khi nhóm chứng không đáp ứng điều trị.

♦ **Tình trạng hóa sinh miễn dịch ở cả hai nhóm đều cải thiện sau 3 và 6 tháng điều trị VNC. Nhóm điều trị giảm nhiều hơn nhưng sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê**

- **Tốc độ lắng hồng cầu:** giảm rõ rệt ở nhóm điều trị sau 3 và 6 tháng. Nhóm chứng không giảm.

- **Yếu tố dạng thấp và Protein phản ứng C:** sau điều trị giảm không ý nghĩa thống kê ở cả hai nhóm.

- **Tự kháng thể kháng Protein citrulin:** sau 6 tháng điều trị, cả hai nhóm đều giảm chỉ số ACPAs có ý nghĩa thống kê. Tuy nhóm điều trị giảm rõ rệt hơn, từ 156 (14-614) giảm xuống còn 42,7 (7,1-185), nhưng không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Ngoài ra, nhóm điều trị còn giảm số người có xét nghiệm ACPAs dương từ 27 xuống còn 23, xét nghiệm âm tính tăng từ 12 lên 16 người.

Công trình nghiên cứu đã khẳng định mối liên quan giữa VNC và VKDT. Điều trị VNC có ảnh hưởng tích cực lên biểu hiện lâm sàng, hóa sinh miễn dịch của tình trạng VKDT ở BN VKDT có VNC. Điều trị VNC không phẫu thuật kết hợp với điều trị VKDT giúp kiểm soát tốt cả hai bệnh.

KIẾN NGHỊ

Qua các kết quả và kết luận trong nghiên cứu như trên, chúng tôi có một số kiến nghị và đề xuất hướng nghiên cứu tiếp theo như sau:

1. Có kế hoạch thông tin, tuyên truyền cho bác sĩ và BN về mối liên quan của VNC và bệnh toàn thân, trong đó có VKDT.

2. Có kế hoạch chăm sóc tình trạng răng miệng cho bệnh nhân VKDT.
3. Đề nghị áp dụng phác đồ điều trị VNC cho BN VKDT có VNC. Những bệnh nhân VNC cần được kiểm tra theo dõi VKDT, để được điều trị kịp thời.
4. Liên quan giữa sức khỏe răng miệng và sức khỏe toàn thân là một quan điểm mới trong ngành nha “new paradigm for dentistry”. Các bác sĩ nha khoa có một trách nhiệm mới trong việc ngăn ngừa, cải thiện tình trạng bệnh toàn thân, góp phần nâng cao sức khỏe chung của cộng đồng.
5. Tiếp tục nghiên cứu làm rõ cơ chế liên quan giữa hai bệnh, mối liên hệ trên phương diện miễn dịch và di truyền. Nghiên cứu tìm hiểu đặc điểm hóa sinh miễn dịch trên BN VNC.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Bích Vân, Lê Anh Thu, Hoàng Tử Hùng (2016), “Mối liên quan giữa tình trạng nha chu và đặc điểm lâm sàng hóa sinh miễn dịch ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp”, *Tạp chí Y học thực hành*, 988 (12), tr. 16-19.
2. Nguyễn Bích Vân, Lê Anh Thu, Hoàng Tử Hùng (2016), “Hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp”, *Tạp chí Y học thực hành*, 988 (12), tr. 72-76.