

Giá trị của nồng độ bilirubin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non

Nguyễn Thị Thanh Bình^{1*}, Phan Hùng Việt²

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế, chuyên ngành Nhi khoa

(2) Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Vàng da tăng bilirubin gián tiếp rất thường gặp ở trẻ sơ sinh. Khoảng 60% trẻ sơ sinh đủ tháng và 80% trẻ sơ sinh đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp trong tuần đầu. Vàng da tăng bilirubin gián tiếp có thể dẫn đến vàng da nặng gây tử vong hoặc di chứng thần kinh nặng nề. Do đó, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: xác định giá trị của nồng độ bilirubin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập tiến cứu. Cỡ mẫu gồm 122 trẻ sơ sinh đẻ non tại Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế từ tháng 4/2018 đến tháng 8/2020. Trẻ được xét nghiệm bilirubin máu cuống rốn ngay sau sinh, theo dõi hàng ngày để ghi nhận triệu chứng vàng da trên lâm sàng trong tuần đầu và xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch trong khoảng 24-36 giờ sau sinh và những ngày sau nếu trẻ có vàng da. **Kết quả:** Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn có giá trị khá tốt trong tiên đoán có vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non với AUC (95%CI) là 0,752 (0,667-0,837). Tại điểm cắt của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn > 35,6 $\mu\text{mol/L}$ có độ nhạy 43,3% và độ đặc hiệu 96,4% trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non với chỉ số khả dĩ dương là 11,9 lần. **Kết luận:** Bilirubin máu cuống rốn có thể giúp tiên đoán khả năng xuất hiện vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non.

Từ khóa: sơ sinh, đẻ non, vàng da tăng bilirubin gián tiếp, bilirubin máu cuống rốn.

Abstract

Role of cord blood bilirubin in the prediction of pathological hyperbilirubinemia in preterm infants

Nguyen Thi Thanh Binh^{1*}, Phan Hung Viet²

(1) PhD Students of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Background: Neonatal hyperbilirubinemia is a common clinical problem. Approximately 60% term babies and 80% preterm babies will develop clinically apparent jaundice encountered during the first week of life. Excessive indirect bilirubin concentration can cross the blood-brain barrier and result in death or other severe neurological sequelae. **Objectives:** To determine the value of cord blood bilirubin to predict pathological hyperbilirubinemia in preterm. **Materials and method:** A prospective cohort study was carried out on 122 neonates under 37 week at Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital, Hue, Vietnam from 4/2018 to 8/2020. Cord blood bilirubin was estimated after birth. Neonates were followed up daily for 7 days for hyperbilirubinemia. Serum bilirubin levels in peripheral blood were estimated from 24 to 36 hours after birth and when the baby developed clinical jaundice. **Results:** Cord blood bilirubin is a fairly predictor of pathological hyperbilirubinemia in preterm with AUC (95%CI) 0.752 (0.667-0.837). When level of total cord bilirubin is higher than 35.6 $\mu\text{mol/L}$, preterm babies developed pathological hyperbilirubinemia with a 43,3% sensitivity and 96.4% specifically and +LR 11.9. **Conclusion:** Cord blood bilirubin may help predict pathological hyperbilirubinemia in preterm.

Key words: Neonate, preterm, hyperbilirubinemia, cord blood bilirubin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 2020, Tổ chức Y tế Thế giới thống kê tỷ lệ tử vong của trẻ sơ sinh trong năm 2019 chiếm tới 47% trong tỷ lệ tử vong chung của trẻ dưới 5 tuổi.

Khoảng 75% trẻ tử vong trong tuần đầu và khoảng một triệu trẻ tử vong trong 24 giờ đầu sau sinh. Các nguyên nhân gây tử vong thường gặp là do sinh non, các biến chứng trong lúc sinh (ví dụ: ngạt), nhiễm

Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Bình; email: nttbinh.b@huemed-univ.edu.vn

Ngày nhận bài: 24/9/2021; Ngày đồng ý đăng: 12/10/2021; Ngày xuất bản: 30/12/2021

DOI: 10.34071/jmp.2021.6.7

trùng và các dị tật bẩm sinh [1].

Một trong những vấn đề sức khỏe thường gặp trong giai đoạn sơ sinh sớm là vàng da tăng bilirubin gián tiếp. Khoảng 60% trẻ sơ sinh đủ tháng và 80% trẻ sơ sinh đẻ non có vàng da rõ rệt trong tuần đầu của đời sống [2]. Đa số các trường hợp vàng da trong giai đoạn sơ sinh sớm là vàng da sinh lý, nhưng những trường hợp vàng da bệnh lý có thể dẫn đến các biến chứng nặng nề cho trẻ. Một trong các biến chứng đó là bệnh não cấp và mạn do bilirubin. Các biến chứng này thường xảy ra khi có các yếu tố nguy cơ như nồng độ bilirubin gián tiếp trong máu quá cao, thay đổi tính thấm của hàng rào mạch máu não hay màng tế bào thần kinh, cũng như các yếu tố làm cho tế bào thần kinh dễ bị tổn thương hơn như ngạt, đẻ non, tăng áp lực thẩm thấu và nhiễm trùng. Hậu quả của bệnh não do bilirubin có thể gây tử vong trong giai đoạn cấp tính hoặc di chứng chậm phát triển tinh thần vận động về sau [2].

Do đó, việc phát hiện và điều trị sớm vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh rất quan trọng trong việc làm giảm tỷ lệ tử vong và di chứng ở trẻ. Từ năm 1999, Bhutani V.K và cộng sự đã nghiên cứu trên 13003 trẻ sơ sinh từ 35 tuần trở lên để đưa ra toán đồ tiên lượng vàng da nặng ở trẻ sơ sinh trước khi xuất viện dựa vào nồng độ bilirubin máu tĩnh mạch. Tuy nhiên, đây là một xét nghiệm xâm nhập và làm muộn khi trẻ đã gần ra viện [3].

Trong một vài năm trở lại đây, một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy nồng độ bilirubin máu cuống rốn có khả năng dự báo về tình trạng vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, rất ít nghiên cứu trên đối tượng sơ sinh đẻ non và cho tới hiện tại vẫn chưa có công bố nào về vấn đề này ở Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: (1) Tìm mối liên quan giữa nồng độ bilirubin máu cuống rốn với một số đặc điểm lâm sàng của trẻ sơ sinh có vàng da tăng bilirubin gián tiếp; (2) Xác định giá trị của nồng độ bilirubin máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bao gồm những trẻ sơ sinh được sinh ra tại Khoa Phụ Sản và điều trị tại phòng Nhi sơ sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế từ tháng 04/2018 đến 08/2020 với các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn chọn bệnh: (1) Trẻ sơ sinh đẻ non <37 tuần thai; (2) Trẻ có xét nghiệm bilirubin máu

cuống rốn ngay sau sinh và xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch từ 24-36 giờ sau sinh; (3) Trẻ có vàng da tăng bilirubin gián tiếp trong tuần đầu sau sinh; (4) Gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: (1) Trẻ được chuyển lên tuyến trên trong thời gian nghiên cứu; (2) Trẻ được chăm sóc cùng mẹ tại Khoa Phụ Sản và không cần theo dõi tại phòng Nhi sơ sinh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập tiến cứu. Mẫu nghiên cứu được chọn bằng phương pháp lấy mẫu toàn bộ.

Các bước thực hiện: Tìm những hồ sơ thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh tại Khoa Phụ Sản; giải thích cho người nhà về nghiên cứu; tiến hành lấy mẫu máu cuống rốn ngay sau sinh và gửi phòng xét nghiệm để xét nghiệm bilirubin toàn phần và trực tiếp; theo dõi và thăm khám trẻ hàng ngày; kiểm tra xét nghiệm bilirubin toàn phần và trực tiếp tĩnh mạch ngoại vi khi trẻ được 24-36 giờ tuổi và lặp lại khi trẻ có vàng da tăng lên hoặc cần theo dõi đáp ứng điều trị; ghi nhận các thông tin về tiền sử, bệnh sử của mẹ, các bệnh lý của mẹ, các triệu chứng đặc biệt là triệu chứng vàng da, các kết quả cận lâm sàng của trẻ và ghi vào phiếu nghiên cứu. Những trẻ có vàng da được chia thành 2 nhóm: (1) Nhóm vàng da sinh lý nếu bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch dưới ngưỡng chiếu đèn; (2) Nhóm vàng da bệnh lý nếu bilirubin máu tĩnh mạch đạt ngưỡng chiếu đèn hoặc thay máu theo tiêu chuẩn của NICE 2010 [4].

Kỹ thuật lấy máu cuống rốn: sau khi kẹp và cắt rốn, làm sạch vùng cuống rốn bằng cồn để loại bỏ máu mẹ và các chất bám vào dây rốn, dùng xiranh rút 2ml máu tĩnh mạch cuống rốn cho vào ống sinh hóa có chứa chất chống đông là heparin lithium và lắc nhẹ ống tránh máu bị đông, mẫu máu được chuyển đến phòng xét nghiệm để định lượng bilirubin bằng máy xét nghiệm sinh hóa miễn dịch tự động Roche Hitachi Cobas 6000, cụ thể là Cobas 501 tại Đơn vị Xét nghiệm trung tâm, Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và MedCalc 13.0.6.0 để xử lý số liệu.

Đạo đức y học: Đề tài đã được thông qua bởi Hội đồng y đức của Trường Đại học Y-Dược Huế.

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, có 122 trẻ sơ sinh đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh. Trong đó, có 70 trẻ nam và 52 trẻ nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,35/1.

Bảng 1. Đặc điểm vàng da tăng bilirubin gián tiếp của nhóm nghiên cứu

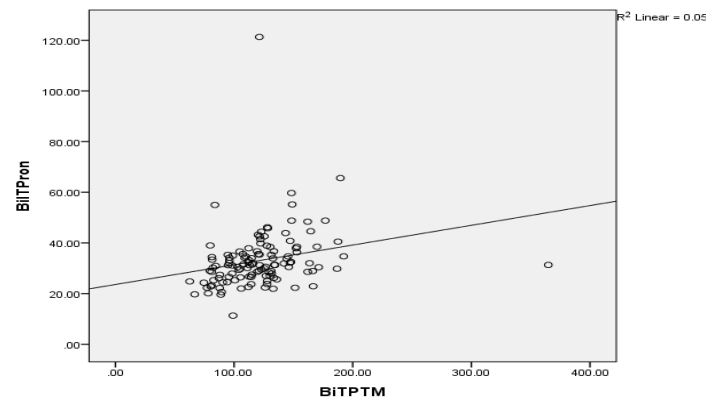
Đặc điểm		Số trường hợp (122)	Tỷ lệ (%)
Phân loại vàng da	Sinh lý	55	45,1
	Bệnh lý	67	54,9
	< 24	9	7,4
Thời gian xuất hiện vàng da (giờ)	24 – < 48	83	68,0
	48 – 72	21	17,2
	> 72	9	7,4
	Trung vị (25 th -75 th)	40,0 (30,0 - 47,3) giờ	
Chỉ định chiếu đèn trên lâm sàng	Có	98	80,3
	Không	24	19,7
	<24	2	1,6
	24- <48	60	49,2
Thời gian bắt đầu chiếu đèn điều trị vàng da (giờ)	48-72	19	15,6
	>72h	17	13,9
	Không chiếu đèn	24	19,7
	Trung vị (25 th -75 th)	40,0 (30,8 – 65,0) giờ	

Nhận xét: Tỷ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý là 54,9% trong đó 75,4% trẻ vàng da trước 48 giờ. Tuy nhiên, tỷ lệ chiếu đèn điều trị trên lâm sàng cao 80,3% với thời gian bắt đầu chiếu đèn trung vị là 40,0 giờ.

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm Bilirubin máu của nhóm nghiên cứu

Đơn vị $\mu\text{mol/L}$	Trung bình $\bar{X} \pm \text{SD}$ hoặc Trung vị (25 th -75 th)	Min	Max
Nồng độ Bilirubin toàn phần máu cuống rốn	31,3 (26,7 -36,4)	11,3	121,3
Nồng độ Bilirubin gián tiếp máu cuống rốn	23,1 (17,8 -28,1)	7,3	112,4
Nồng độ Bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch đầu ngày 2	120,8 (98,4 – 134,9)	62,6	364,9
Nồng độ Bilirubin gián tiếp máu tĩnh mạch đầu ngày 2	112,2 (93,8-129,2)	58,6	340,0

Nhận xét: Nồng độ trung bình của bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch đầu ngày 2 sau sinh tăng gần gấp 4 lần nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn, trong đó chiếm đa số là bilirubin gián tiếp.

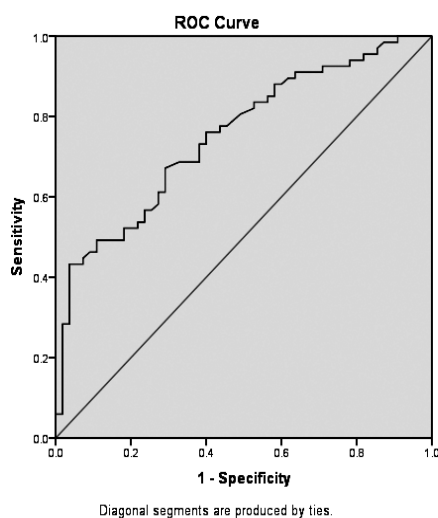
**Hình 1.** Mối tương quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần (TP) máu cuống rốn với nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch đầu ngày 2 sau sinh

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn với nồng độ bilirubin TP máu tĩnh mạch đầu ngày thứ hai sau sinh ($r_s=0,397$, $p=0,000$).

Bảng 3. Một số mối liên quan giữa Bilirubin toàn phần máu cuống rốn với đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		N (%)	Nồng độ Bilirubin TP máu cuống rốn ($\mu\text{mol/L}$)	p
Giới	Nam	70 (57,4)	31,3 (27,3 - 37,0)	> 0,05
	Nữ	52 (42,6)	31,3 (26,1 - 35,5)	
Tuổi thai	< 34 tuần	38 (31,1)	31,3 (27,2 - 39,4)	> 0,05
	34 - < 37 tuần	84 (68,9)	31,2 (26,6 - 35,3)	
Cân nặng lúc sinh (g)	<2500	101 (82,8)	31,6 (27,2 - 36,7)	> 0,05
	≥ 2500	21 (17,2)	28,9 (24,8 - 33,2)	
Phân loại vàng da	Sinh lý	55 (45,1)	28,6 (24,4 - 32,2)	< 0,05
	Bệnh lý	67 (54,9)	34,0 (30,0 - 40,8)	
	< 24	9 (7,4)	30,0 (23,3 - 37,6)	
Thời điểm xuất hiện vàng da (giờ)	24 - <48	83 (68,0)	32,4 (27,5 - 37,9)	> 0,05
	48 - 72	21 (17,2)	29,8 (24,9 - 32,5)	
	> 72	9 (7,4)	29,4 (24,0 - 37,7)	

Nhận xét: Nhóm trẻ vàng da bệnh lý có nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn cao hơn nhóm vàng da sinh lý ($p<0,05$). Khi trẻ xuất hiện vàng da càng sớm thì nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn càng cao nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, không có sự khác biệt về nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn theo giới, tuổi thai hay cân nặng lúc sinh.



Hình 2. Đường cong ROC biểu thị giá trị dự đoán có vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý dựa vào nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn

Nhận xét: Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn có giá trị khá tốt trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh để non với AUC (95%CI) là 0,752 (0,667-0,837).

Bảng 4. Giá trị AUC và độ nhạy, độ đặc hiệu tương ứng với các điểm cắt của nồng độ bilirubin TP máu cuống rốn với một số đặc điểm của vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ sơ sinh đẻ non

Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn	Trẻ có vàng da tăng bệnh lý	Trẻ có vàng da trước 48 giờ tuổi	Trẻ có chỉ định chiếu đèn trước 48 giờ tuổi
Tỷ lệ	67/122 (54,9%)	92/122 (75,4%)	62/122 (50,8%)
AUC (95%CI)	0,752 (0,667-0,837)	0,630 (0,537-0,715)	0,656 (0,565-0,740)
Đánh giá AUC	Tiền đoán khá tốt	Tiền đoán kém	Tiền đoán kém
Điểm cắt ($\mu\text{mol/L}$)	> 35,6	> 31,6	> 36,7
Se (95%CI)	43,3 (31,2-56,0)	53,3 (42,6-63,7)	35,5 (23,7-48,7)
Sp (95%CI)	96,4 (87,5-99,6)	76,7 (57,7-90,1)	91,7 (81,6-97,2)
+LR	11,9	2,28	4,26
-LR	0,59	0,61	0,70

Nhận xét: Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn có giá trị tiên đoán khá tốt khả năng tiến triển thành vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm vàng da tăng bilirubin gián tiếp của nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ trẻ có vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý: Trong nghiên cứu này 67/122 trẻ có vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý trong thời gian theo dõi, chiếm 54,9%. Đây là những trẻ sơ sinh có mức bilirubin toàn phần đạt ngưỡng điều trị chiếu đèn hoặc thay máu. Theo y văn, tỷ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp xuất hiện ở 60% trẻ sơ sinh đủ tháng và 80% ở trẻ sơ sinh đẻ non trong tuần đầu sau sinh [1]. Trong nghiên cứu năm 2018 cũng tại Bệnh viện Trường Đại học Y-Dược Huế, ghi nhận tỷ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp ở trẻ đẻ non là 61,8%, trong đó nhóm trẻ <34 tuần có tỷ lệ trẻ vàng da là 84,6% còn nhóm trẻ 34-<37 tuần có tỷ lệ vàng da là 52,4% [5].

Thời gian xuất hiện vàng da: Trong thời gian theo dõi và điều trị, có 75,4% trẻ có vàng da trước 48 giờ tuổi và thời gian xuất hiện vàng da trên lâm sàng trung vị là 40,0 (30,0-47,3) giờ. Có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là trẻ đẻ non, được theo dõi sát và thăm khám lâm sàng hàng ngày bởi các bác sĩ tại phòng sơ sinh nên được phát hiện vàng da sớm, ngay từ khi trẻ mới có vàng da nhẹ.

Chỉ định chiếu đèn điều trị vàng da tăng bilirubin gián tiếp trên lâm sàng: Theo bảng 2., tỷ lệ trẻ sơ sinh được chiếu đèn điều trị vàng da là 80,3%. Trong đó 50,8% trẻ được chiếu đèn trước 48 giờ tuổi. Thời gian bắt đầu chiếu đèn có trung vị là 40,0 giờ (30,8-65,0).

Theo kết quả này, tỷ lệ trẻ được chiếu đèn cao hơn tỷ lệ trẻ vàng da bệnh lý (chỉ chiếm 54,9%). Bởi vì trong thực hành, nhiều trẻ sơ sinh được chỉ định chiếu đèn khi có phân loại vàng da nặng trên lâm sàng theo WHO 2007: nếu trong ngày đầu trẻ vàng bất kỳ vùng nào, ngày hai trẻ vàng tới vùng 4 và từ ngày 3 trở đi vàng toàn thân. Do vậy, số trẻ được chỉ định chiếu đèn trên lâm sàng nhiều hơn số trẻ có chỉ định chiếu đèn dựa vào kết quả xét nghiệm mức bilirubin máu.

4.2. Nồng độ Bilirubin máu cuống rốn và Bilirubin máu tĩnh mạch đầu ngày 2 sau sinh

Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn: Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong nghiên cứu của chúng tôi có trung vị là 31,3 (26,7-36,4) $\mu\text{mol/L}$, tối thiểu là 11,3 $\mu\text{mol/L}$ và tối đa là 121,3 $\mu\text{mol/L}$. Trong đó, bilirubin gián tiếp là chủ yếu 23,1 (17,8-28,1) $\mu\text{mol/L}$. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Gupta và cộng sự trên 789 trẻ sơ sinh đủ tháng khỏe mạnh, cho thấy nhóm trẻ có bilirubin toàn phần máu cuống rốn $\geq 2,1$ mg/dl (# 35,9 $\mu\text{mol/L}$) có tỷ lệ vàng da tăng bilirubin gián tiếp cao hơn nhóm $\leq 2,0$ mg/dL với $p < 0,0001$ [6]. Có sự khác nhau này là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là trẻ sơ sinh đẻ non, mức bilirubin để quyết định chiếu đèn thấp hơn trẻ đủ tháng.

Nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch đầu ngày thứ hai sau sinh có trung vị là 120,8 $\mu\text{mol/L}$, trong đó tăng chủ yếu là bilirubin gián tiếp 112,2 $\mu\text{mol/L}$. Trong nghiên cứu của AlaaEldin và cộng sự, trẻ được xét nghiệm bilirubin máu mỗi ngày và kết quả bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch đầu ngày thứ hai sau sinh là $6,35 \pm 2,43$ mg/dL (#108,6 $\pm 41,6$ $\mu\text{mol/L}$) [7]. Kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi do tuổi thai trong nhóm này lấy từ 34 đến dưới 37 tuần, còn nghiên cứu của chúng tôi lấy tất cả trẻ dưới 37 tuần. Nhưng kết quả nghi

cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Ahire và cộng sự năm 2016 trên 113 trẻ sơ sinh đủ tháng khỏe mạnh có xét nghiệm bilirubin máu cuống rốn, những trẻ này có kết quả xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch vào ngày thứ hai là $10,58 \pm 2,54$ mg/dL ($\# 180,9 \pm 43,4$ μ mol/L) và ngày thứ năm sau sinh là $10,81 \pm 2,81$ mg/dL ($\# 184,9 \pm 48,1$ μ mol/L) [8]. Nghiên cứu của Dwarampudi và cộng sự năm 2015 được thực hiện trên 70 trẻ sơ sinh đủ tháng và non tháng. Trẻ được xét nghiệm thêm bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch vào ngày thứ ba sau sinh cho thấy nhóm trẻ vàng da có nồng độ bilirubin máu toàn phần là $16,338 \pm 1,134$ mg/dL ($\# 279,4 \pm 19,4$ μ mol/L) cao hơn nhóm không vàng da $10,825 \pm 1,165$ mg/dL ($\# 185,1 \pm 19,9$ μ mol/L) với $p < 0,01$ [9]. Có sự khác nhau về kết quả bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch của các nghiên cứu này với nghiên cứu của chúng tôi vì khác nhau về đối tượng nghiên cứu và thời gian lấy máu để xét nghiệm bilirubin.

Mối tương quan giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch đầu ngày hai sau sinh: Trong hình 1, có thể thấy các giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn và bilirubin máu tĩnh mạch tập trung nhiều ở một khu vực, không có sự rải đều theo trục tuyến tính. Tính chỉ số tương quan ghi nhận có mối tương quan thuận mức độ trung bình giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch đầu ngày thứ hai sau sinh ($r_s = 0,397$, $p < 0,000$).

Sau khi ra đời, lượng bilirubin bị ảnh hưởng bởi các yếu tố hoặc bệnh lý khác. Ví dụ các bệnh làm tăng tạo bilirubin, giảm chuyển hóa, giảm đào thải hay tăng tái hấp thu bilirubin theo chu trình ruột-gan...Nên khi theo dõi trẻ, cần tìm kiếm thêm các yếu tố nguy cơ làm tăng bilirubin máu để chỉ định thêm xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch và điều trị cho trẻ.

Nghiên cứu của AlaaEldin và cộng sự năm 2013 ghi nhận có mối tương quan thuận mạnh giữa nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn với nồng độ bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch với $r = 0,778$, $p < 0,001$ [7]. Nghiên cứu này có độ tương quan mạnh hơn nghiên cứu của chúng tôi vì chúng tôi xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch cho tất cả trẻ trong ngày thứ hai sau sinh, còn nghiên cứu này làm xét nghiệm bilirubin máu tĩnh mạch khi trẻ có vàng da trên lâm sàng và tiền lượng cần điều trị.

4.3. Một số mối liên quan giữa Bilirubin toàn phần máu cuống rốn với đặc điểm lâm sàng của trẻ

Giới tính: Trong nghiên cứu, tỷ lệ trẻ nam: nữ là 1,35/1. Có thể do nghiên cứu của chúng tôi chỉ

nghiên cứu trên đối tượng là trẻ sơ sinh đẻ non. Bởi vì theo Zeitlin và cộng sự, tỷ lệ trẻ nam sinh non cao hơn nữ do nhiều cơ chế như thai nhi nam có trọng lượng lớn hơn nên dễ gây chuyển dạ sớm, dễ nhạy cảm với những bệnh lý liên quan đến sinh non như tăng huyết áp thai kỳ hay nhiễm trùng và những quá trình sinh lý liên quan đến giới tính và thời điểm thụ thai sớm hơn [10]. Ngoài ra, mặc dù thiết kế nghiên cứu sẽ lấy hết những trẻ đẻ non sinh ra tại Khoa Phụ Sản, nhưng có những trẻ phải chuyển viện sau sinh hoặc không cần nhập vào phòng Nhi sơ sinh nên không đủ dữ kiện để tiếp tục tham gia nghiên cứu.

Tuổi thai: Nghiên cứu của chúng tôi có 68,9% trẻ đẻ non từ 34 - < 37 tuần, không có trẻ sơ sinh dưới 28 tuần vì những trẻ SSĐN < 28 tuần và một số trẻ từ 28 - < 32 tuần có dấu hiệu nặng được chuyển ngay lên tuyến trên từ phòng sinh hoặc phòng mổ.

Cân nặng lúc sinh: Cân nặng lúc sinh của nhóm nghiên cứu có trung vị là 2100 (1900-2325)g. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Phạm Thị Ny (2016) với các chỉ số cân nặng, chiều dài, vòng đầu ở trẻ sơ sinh đẻ non lần lượt là $2019,35 \pm 266,36$ gam, $45,66 \pm 2,03$ cm, $30,45 \pm 1,00$ cm [11]. Theo Cunningham, chiều dài, cân nặng tăng theo tuổi thai, thai 28 tuần có chiều dài đầu mông và cân nặng là 250 mm, 1000g, trong khi ở thai 34 tuần là 300 mm, 2100g [12]. Như vậy, kết quả này cũng phù hợp với sự phát triển bình thường của thai nhi ở trong tử cung.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ bilirubin máu cuống rốn theo giới tính, tuổi thai, cân nặng lúc sinh cũng như thời điểm vàng da trên lâm sàng của trẻ. Tuy nhiên, nhóm trẻ vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý có nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn cao hơn nhóm vàng da sinh lý ($p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Trivedi và cộng sự trên trẻ sơ sinh đủ tháng ghi nhận nhóm trẻ có vàng da tăng bilirubin gián tiếp có nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn cao hơn nhóm không vàng da với $p < 0,001$ ($3,83 \pm 1,72$ mg/dl so với $2,11 \pm 0,58$ mg/dL) [13]. Nghiên cứu của Dwarampudi và cộng sự năm 2015 được thực hiện trên 70 trẻ sơ sinh đủ tháng và non tháng cũng ghi nhận trẻ đẻ non có vàng da có nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn cao hơn nhóm không vàng da ($2,806 \pm 0,891$ mg/dL so với $1,3 \pm 0,19$ mg/dL) với $p < 0,04$ [9].

4.5. Giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non

Giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán có vàng da tăng bilirubin

gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non: Với diện tích dưới đường cong là 0,752 (0,667-0,837), nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn có giá trị khá tốt trong tiên đoán trẻ sơ sinh đẻ non sẽ có vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý sau sinh. Khi bilirubin toàn phần máu cuống rốn $>35,6 \mu\text{mol/L}$ sẽ có độ nhạy 43,3% nhưng độ đặc hiệu đạt 96,4% để tiên đoán trẻ có vàng da bệnh lý. Điểm cắt của nồng độ bilirubin máu cuống rốn trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương nghiên cứu của Dwarampudi và cộng sự, với nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn $\geq 2 \text{ mg/dL}$ ($\# 34,2 \mu\text{mol/L}$) có độ nhạy 70% và độ đặc hiệu 89% trong tiên đoán vàng da ở trẻ sơ sinh [9].

Giá trị của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán trẻ xuất hiện vàng da trước 48 giờ tuổi: Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 92/122 (75,4%) trẻ có vàng da xuất hiện trước 48 giờ tuổi, đây là mốc thời gian gợi ý vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non. Do đó, chúng tôi đã sử dụng phần mềm MedCalc để tính AUC, điểm cắt và độ nhạy, độ đặc hiệu của nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn. Với AUC là 0,630 (0,537-0,715), nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn chỉ có giá trị tiên đoán kém tình trạng vàng da trước 48 giờ tuổi ở trẻ đẻ non. Khi bilirubin toàn phần máu cuống rốn $>31,6 \mu\text{mol/L}$ thì trẻ có khả năng xuất hiện vàng da trước 48 giờ tuổi với độ nhạy là 53,3% và độ đặc hiệu là 76,7% và chỉ số khả dĩ dương là 2,28.

Nghiên cứu của Kardum và cộng sự cũng ghi nhận với điểm cắt của bilirubin toàn phần máu cuống rốn là $34 \mu\text{mol/L}$ có độ nhạy 76,85% và độ đặc hiệu 69,58% trong phát hiện vàng da trước 48 giờ tuổi, nhưng AUC là 0,80 [14]. Kết quả của nghiên cứu này khác với nghiên cứu của chúng tôi. Vì đối tượng của nghiên cứu này là những trẻ ≥ 36 tuần, có mẹ mang nhóm máu O và/hoặc Rhesus âm là nhóm có nguy cơ xuất hiện vàng da tăng bilirubin gián tiếp sớm do tan máu.

Nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn trong tiên đoán trẻ có chỉ định chiếu đèn trước

48 giờ tuổi: Nghiên cứu của chúng tôi có 62/122 (50,8%) trẻ có chỉ định chiếu đèn điều trị vàng da trước 48 giờ tuổi. Với AUC là 0,656 (0,565-0,740), nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn cũng có giá trị tiên đoán kém khả năng trẻ cần chiếu đèn điều trị trước 48 giờ tuổi. Với bilirubin toàn phần máu cuống rốn $>36,7 \mu\text{mol/L}$, trẻ có chỉ định chiếu đèn điều trị vàng da trước 48 giờ tuổi với độ nhạy cao 35,5% nhưng độ đặc hiệu tới 91,7%.

Nghiên cứu của AlaaEldin và cộng sự năm 2013 có điểm cắt của bilirubin toàn phần máu cuống rốn $>1,85 \text{ mg/dL}$ ($\#31,6 \mu\text{mol/L}$) có độ nhạy 89,5% và độ đặc hiệu 89,3% trong tiên đoán trẻ cần chỉ định chiếu đèn điều trị vàng da [7]. Trong sơ đồ hướng dẫn quản lý vàng da tăng bilirubin gián tiếp cho trẻ ≥ 35 tuần của Champlain Maternal Newborn Regional Program đã chỉ định xét nghiệm bilirubin toàn phần máu cuống rốn cho tất cả trẻ có mẹ có kháng thể kháng hồng cầu (hiện tượng bất đồng nhóm máu mẹ-con). Theo đó, nếu bilirubin toàn phần máu cuống rốn $\geq 100 \mu\text{mol/L}$ sẽ cho chiếu đèn tích cực ngay và rất có giá trị để cân nhắc thay máu, nếu bilirubin toàn phần máu cuống rốn $< 100 \mu\text{mol/L}$ sẽ xét nghiệm bilirubin toàn phần máu tĩnh mạch và dựa vào biểu đồ để quyết định chiếu đèn hay không [15]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi không có trẻ nào được chẩn đoán bất đồng nhóm máu mẹ con và nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn có trung vị là 31,3 (26,7-36,4) $\mu\text{mol/L}$ nên sẽ quyết định chiếu đèn dựa vào lâm sàng và nồng độ bilirubin máu tĩnh mạch trong quá trình theo dõi trẻ.

5. KẾT LUẬN

Trong số 122 trẻ sơ sinh đẻ non có vàng da tăng bilirubin gián tiếp trong tuần đầu, có 67 trẻ (54,9%) là vàng da bệnh lý. Để tiên đoán vàng da tăng bilirubin gián tiếp bệnh lý ở trẻ sơ sinh đẻ non, nồng độ bilirubin toàn phần máu cuống rốn có giá trị khá tốt với AUC (95%CI) là 0,752 (0,667-0,837), tại điểm cắt của giá trị bilirubin toàn phần máu cuống rốn $>35,6 \mu\text{mol/L}$ có độ nhạy 43,3,0% và độ đặc hiệu 96,4% với chỉ số khả dĩ dương là 11,9 lần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World health organization. Newborns: improving survival and well-being 2020 [updated September 19, 2020; cited September 19, 2020]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>.
2. Shaughnessy EE and Goyal NK. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. Nelson textbook of

pediatrics. 21st ed: Elsevier; 2020. p. 4098-110.

3. Buhtani VK, Johnson L, and Sivieri EM. Predictive ability of a predischage hour-specific serum bilirubin for subsequent significant hyperbilirubinemia in healthy term and near-term newborns. Pediatrics. 1999;103(1):6-14.

4. NICE. Neonatal jaundice. Clinical guideline. May 2010. 2010. Available from: <https://www.nice.org.uk/>

guidance/cg98/evidence/full-guideline-245411821.

5. Nguyễn Thị Thanh Bình, Trương Thị Hồng, and Phạm Thị Ny. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của trẻ sơ sinh đẻ non tại Bệnh viện Đại học Y Dược Huế. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2018;22(4):215-21.

6. Gupta S, Gupta VK, Bhatnagar JP, Agrawal P, Agrawal A, Bhatia S et al. Neonatal hyperbilirubinaemia after induction of labour with oxytocin and cord serum albumin is compared with cord serum bilirubin as a risk indicator. International journal of biomedical research. 2016;7(7):435-8.

7. AlaaEdin AZ, Hala FE, and Doaa MA. Predictive value of umbilical cord blood bilirubin in neonatal hyperbilirubinemia. Egyptian Pediatric Association Gazette. 2013;61:23-30.

8. Ahire N, Sonawane R, Gaikwad R, Patil S, and Sonawane T. Study of correlation of cord blood bilirubin with neonatal hyperbilirubinemia. MVP Journal of Medical Sciences. 2016;3(1):60-6.

9. Dwarampudi GS and Ramakrishna N. Cord blood albumin and bilirubin levels as predictors in neonatal

hyperbilirubinemia. Int J Pharm Bio Sci. 2015;6 (3):273-9.

10. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B et al. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? Human reproduction. 2002;17(10):2762-8.

11. Phạm Thị Ny. Nghiên cứu đặc điểm thể chất và một số yếu tố nguy cơ của trẻ sơ sinh cân nặng thấp [Luận văn Thạc sĩ Y học, chuyên ngành Nhi khoa]: Trường Đại học Y-Dược Huế; 2016.

12. Cunningham FG. Fetal growth and development. Williams Obstetrics: Mc Graw Hill; 2010. p. 78-106.

13. Trivedi DJ, Markande DM, Vidya BU, Bhat M, and Hegde PR. Cord serum bilirubin and albumin in neonatal hyperbilirubinemia. Int J Int sci Inn Tech. 2013;2(2):39-42.

14. Kardum D, Serdarusic I, Biljan B, Santić K, Zivković V, and Kos M. Cord blood bilirubin and prediction of neonatal hyperbilirubinemia and perinatal infection in newborns at risk of hemolysis. 2021;Jornal de Pediatria(97(4)):440-4.

15. Champlain maternal newborn regional program. Newborn hyperbilirubinemia: a self-learning module: CMNRP 2015; 2015.