

Giá trị của nồng độ ammonia huyết tương trong dự báo giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan

The value of plasma ammonia level for prediction of esophageal varices in patients with cirrhosis

Dương Quang Huy*, Sovann Tongleap*,
Đào Đức Tiến**

*Học viện Quân y,
**Bệnh viện Quân y 175

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định giá trị của nồng độ ammonia huyết tương trong dự báo giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên 103 bệnh nhân xơ gan điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103. Xét nghiệm định lượng ammonia huyết tương theo phương pháp đo màu động học enzym. *Kết quả:* Nồng độ ammonia huyết tương có giá trị tốt trong dự báo giãn tĩnh mạch thực quản ở bệnh nhân xơ gan với AUROC 0,89; tại điểm cắt 57,15 μ mol/L có độ nhạy 77,7% và độ đặc hiệu 88,9%. Trong dự đoán mức độ giãn tĩnh mạch thực quản, nồng độ ammonia huyết tương có giá trị khá tốt với AUROC 0,70; tại điểm cắt 62,8 μ mol/L có độ nhạy 76,0% và độ đặc hiệu 62,3%. *Kết luận:* Nồng độ ammonia huyết tương là một thông số không xâm lấn hữu ích trong dự báo giãn tĩnh mạch thực quản.

Từ khóa: Ammonia, giãn tĩnh mạch thực quản, xơ gan.

Summary

Objective: To evaluate the value of plasma ammonia concentrations for prediction of esophageal varices (EV) in cirrhotic patients. *Subject and method:* Prospective, cross-sectional descriptive study carried out on 103 patients with cirrhosis in Digestive Department of 103 Military Hospital. Venous ammonia levels were quantified by kinetic enzymatic method with glutamate dehydrogenase. *Result:* Plasma ammonia level had the good value for detection of EV with AUROC 0.89, at the cut-off value of 57.15 μ mol/L with 77.7% sensitivity and 88.9% specificity. Ammonia level predicted large EV with AUROC of 0.70, at the cut-off value of 62.8 μ mol/L with 76.0% sensitivity and 62.3% specificity. *Conclusion:* Plasma ammonia level was the useful non-invasive index in prediction of the presence of EV in cirrhotic patients.

Keywords: Ammonia, esophageal varices, cirrhosis.

Ngày nhận bài: 26/6/2023, ngày chấp nhận đăng: 10/7/2023

Người phản hồi: Đào Đức Tiến, Email: ddtien1101@gmail.com - Bệnh viện Quân y 175

1. Đặt vấn đề

Chảy máu tiêu hóa do vỡ giãn tĩnh mạch thực quản (GTMTQ) trong hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa (TALTM) là một trong các biến chứng nguy hiểm nhất ở bệnh nhân xơ gan với tỷ lệ tử vong có thể lên đến 25% trong 6 tuần đầu [1]. Chính vì vậy, đồng thuận Baveno VI khuyến cáo tất cả bệnh nhân xơ gan nên được nội soi thực quản dạ dày để phát hiện GTMTQ và chỉ định điều trị dự phòng vỡ cho bệnh nhân có búi giãn lớn (GTMTQ độ 2, 3) [2]. Tuy nhiên nếu thực hiện khuyến cáo này sẽ gây quá tải cho các đơn vị nội soi tiêu hóa, nâng cao chi phí chẩn đoán và nhất là không thể thực hiện cho bệnh nhân có chống chỉ định hay cần thực hiện nhiều lần. Do vậy nhiều chỉ số không xâm lấn đã được nghiên cứu giúp thay thế và giảm gánh nặng cho nội soi như các chỉ số dựa trên chẩn đoán hình ảnh (độ đàn hồi gan, độ đàn hồi lách, ARFI, SWE...), các chỉ số dựa trên xét nghiệm máu (APRI, FIB-4, FI...), tuy nhiên giá trị của các chỉ số này chưa thực sự cao và ít được ứng dụng trên lâm sàng [3].

Ammonia là một sản phẩm được hình thành chủ yếu từ quá trình thoái giáng nitrogen, tăng cao trong máu ở bệnh nhân xơ gan và được cho có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của bệnh não gan, rối loạn chức năng hệ miễn dịch, sarcopenia...[4]. Tăng ammonia huyết tương ở bệnh nhân xơ gan không chỉ do suy chức năng tế bào gan, giảm chuyển hóa ammonia thành ure mà còn bởi TALTM, do mở vòng nối cửa chủ làm ammonia vào thẳng tuần hoàn mà không được đưa đến gan để chuyển hóa. Như vậy, tăng nồng độ ammonia trong máu cũng thể hiện một phần tình trạng TALTM và một số nghiên cứu đã chứng minh được mối liên quan giữa nồng độ ammonia huyết tương với TALTM thông qua tình trạng GTMTQ [5], [6].

Hiện nay ở Việt Nam nghiên cứu giá trị của nồng độ ammonia ở bệnh nhân xơ gan còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm

“Đánh giá giá trị của nồng độ ammonia huyết tương trong dự báo GTMTQ ở bệnh nhân xơ gan”.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 103 bệnh nhân xơ gan được điều trị tại Khoa Nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 8 năm 2022 đến tháng 5 năm 2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân có đủ 3 hội chứng là suy chức năng gan, TALTM và thay đổi hình thái gan. Nếu bệnh nhân không đủ các hội chứng trên sẽ dựa trên kết quả Fibroscan với độ xơ hóa gan F4 để xác chẩn xơ gan.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đang chảy máu tiêu hóa hoặc đã thắt TMTQ, bệnh nhân đang dùng thuốc dự phòng vỡ GTMTQ, ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh nhân từ chối hoặc có chống chỉ định nội soi,...

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang, cỡ mẫu thuận tiện.

Tất cả bệnh nhân chọn vào nghiên cứu được khám lâm sàng và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng cần thiết để xác định hội chứng suy chức năng gan và TALTM. Phân loại mức độ xơ gan theo thang điểm Child-Pugh (1973).

Tiến hành nội soi thực quản dạ dày xác định tình trạng GTMTQ (thực hiện bởi các bác sỹ chuyên khoa nội tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103). Phân độ GTMTQ theo Hội TALTM Nhật Bản sửa đổi lần 3 năm 2010.

Định lượng nồng độ Ammonia huyết tương:

Xét nghiệm định lượng ammonia được thực hiện tại Bộ môn Sinh hóa - Bệnh viện Quân y 103 trên máy Architect *ci16200* theo phương pháp đo màu động học enzym dựa trên phản ứng: Enzym glutamate dehydrogenase (GLDH) xúc tác phản ứng với sự tham gia của NADPH theo sơ đồ sau:



Lượng NADPH₂ bị oxy hóa trong giai đoạn phản ứng sẽ tương đương với lượng ammonia (NH₃) có trong mẫu bệnh phẩm. Đo tốc độ giảm mật độ quang NADPH ở bước sóng 340nm, dựa vào đường chuẩn để tính kết quả.

Trị số ammonia trong huyết tương bình thường < 60µmol/L.

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

Bằng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0. Xây dựng đường cong ROC (Receiver Operating Characteristic) và xác định diện tích dưới đường cong (AUC - Area under the curve) để tìm ra điểm cắt hợp lý với độ đặc hiệu và độ nhạy tương ứng (điểm cắt là điểm mà tại đó giá trị J lớn nhất với J = độ nhạy + độ đặc hiệu - 1). Với điểm cắt tìm được, sử dụng bảng 2x2 để xác định lại độ nhạy (Sensitivity - Se), độ đặc hiệu (Specificity - Sp).

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

Chỉ tiêu		$\bar{X} \pm SD$ hoặc n (%)
Tuổi trung bình		56,5 ± 10,1
Giới	Nam	94 (91,2)
	Nữ	9 (8,8)
Mức độ xơ gan	Child-Pugh A	21 (20,4)
	Child-Pugh B	40 (38,8)
	Child-Pugh C	42 (40,8)
GTMTQ	Không	9 (8,8)
	Có	94 (91,2)

103 bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình 56,5 ± 10,1, nam chiếm 91,2%, nữ 8,8%. Mức độ xơ gan chủ yếu ở mức Child-Pugh B và C (79,6%). 91,2% bệnh nhân có GTMTQ ở các mức độ khác nhau.

Bảng 2. Nồng độ ammonia huyết tương trong nhóm nghiên cứu

Nồng độ ammonia huyết tương (µmol/L)	Giá trị
$\bar{X} \pm SD$	71,1 ± 24,8
Min-Max	16,7-153,2
≥ 60 (n, %)	65 (63,1)

Nồng độ ammonia huyết tương trung bình trong nhóm nghiên cứu là 71,1 ± 24,8µmol/L. 63,1% bệnh nhân có giá trị ammonia huyết tương tăng > 60µmol/L.

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ ammonia huyết tương với giãn TMTQ

Giãn TMTQ	Nồng độ ammonia huyết tương (µmol/L)		Giá trị p (t-Test)
	n	$\bar{X} \pm SD$	
Không	9	45,1 ± 13,8	<0,001
Có	94	73,6 ± 24,2	

Nồng độ ammonia huyết tương trung bình ở nhóm có giãn TMTQ cao hơn rõ so với nhóm không giãn TMTQ, p<0,05.

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ ammonia huyết tương với mức độ giãn TMTQ

Mức độ giãn	Nồng độ ammonia huyết tương (µmol/L)		Giá trị p (ANOVA)
	n	$\bar{X} \pm SD$	
Độ I	13	56,0 ± 14,5	<0,001
Độ II	31	73,9 ± 24,6	
Độ III	50	77,9 ± 24,2	

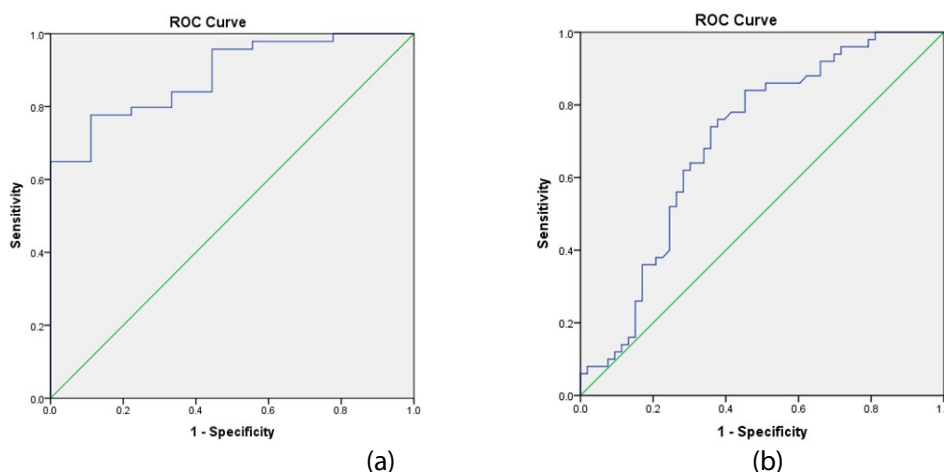
Có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ ammonia huyết tương trung bình giữa các mức độ GTMTQ trên nội soi, p<0,05.

Bảng 5. Giá trị dự đoán GTMTQ của nồng độ ammonia huyết tương (µmol/L)

Điểm cắt	AUROC	Se (%)	Sp (%)	p
Dự báo sự hiện diện của GTMTQ				
57,15	0,89	77,7	88,9	<0,001
Dự báo GTMTQ lớn (độ 2, 3)				
62,8	0,70	76,0	62,3	<0,01

Tại điểm cắt 57,15µmol/L, nồng độ ammonia có giá trị dự báo tốt sự xuất hiện GTMTQ với AUROC 0,89, Se 77,7%, Sp 88,9%, p<0,001.

Trong tiên lượng GTMTQ lớn cần điều trị dự phòng, nồng độ ammonia huyết tương có giá trị dự báo mức trung bình với AUROC 0,70, tại điểm cắt 62,8µmol/L có Se: 76,0%, Sp: 62,3%.



Biểu đồ 1. Diện tích dưới đường cong ROC xác định giá trị của nồng độ ammonia huyết tương trong dự báo xuất hiện GTMTQ (a) và GTMTQ lớn (b)

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Chúng tôi nghiên cứu trên 103 bệnh nhân xơ gan do nhiều nguyên nhân khác nhau với trung bình $56,5 \pm 10,1$; nam chiếm đa số 91,2%. Mức độ xơ gan chủ yếu ở mức Child-Pugh B (38,8%) và Child-Pugh C (40,8%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy bệnh xơ gan thường gặp ở lứa tuổi trung niên, nam mắc bệnh nhiều hơn nữ và thường được nhập viện điều trị ở giai đoạn bệnh nặng, đã có biến chứng [5, 6, 7].

4.2. Nồng độ ammonia huyết tương ở bệnh nhân xơ gan

Định lượng nồng độ ammonia máu tĩnh mạch bằng phương pháp động học enzym trên 103 bệnh nhân xơ gan chúng tôi thu được kết quả nồng độ ammonia huyết tương trung bình là $71,1 \pm 24,8 \mu\text{mol/L}$ (thấp nhất $16,7 \mu\text{mol/L}$, cao nhất $153,2 \mu\text{mol/L}$), trong đó 63,1% bệnh nhân có nồng độ tăng $\geq 60 \mu\text{mol/L}$. Nghiên cứu của Khondaker MFA và cộng sự (2013) cũng ghi nhận nồng độ ammonia huyết tương ở bệnh nhân xơ gan là $84,88 \mu\text{mol/L}$ (biến thiên 13 đến $208 \mu\text{mol/L}$), cao hơn rõ so với nồng độ ở nhóm chứng không có bệnh gan mạn tính là $28,47 \mu\text{mol/L}$ [5]. Nghiên cứu của Ali AA và cộng sự (2015) trên 60 bệnh nhân xơ gan và

20 người nhóm chứng nhận thấy nồng độ ammonia ở nhóm xơ gan cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($111,9 \mu\text{mol/L}$ so với $45,5 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) [8]. Tăng nồng độ ammonia huyết tương ở bệnh nhân xơ gan là hậu quả của suy chức năng gan làm giảm chuyển hóa ammonia thành ure và do TALTMC mở vòng nối của chủ làm ammonia vào thẳng tuần hoàn mà không được đưa đến gan để chuyển hóa [4].

4.3. Mối liên quan giữa nồng độ ammonia huyết tương với GTMTQ

Trong nghiên cứu, chúng tôi so sánh nồng độ ammonia giữa 2 nhóm xơ gan có GTMTQ và không GTMTQ, kết quả cho thấy nồng độ ammonia ở nhóm GTMTQ cao hơn đáng kể so với nhóm không giãn ($73,6 \pm 24,2$ so với $45,1 \pm 13,8 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với hầu hết các tác giả như nghiên cứu của Elzeftawy A và cộng sự (2019) trên 359 bệnh xơ gan được chia thành 2 nhóm có GTMTQ (218 bệnh nhân) và không GTMTQ (141 bệnh nhân), nồng độ ammonia trung bình ở nhóm có GTMTQ cao hơn đáng kể so với nhóm không GTMTQ ($157,587 \mu\text{mol/L}$ so với $103,232 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$) [6].

Về mức độ GTMTQ trên nội soi, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kết quả nồng độ ammonia trung bình cao hơn ở nhóm có mức độ giãn cao hơn, với độ I là $56,0 \pm 14,5 \mu\text{mol/L}$, độ II là $73,9 \pm 24,6 \mu\text{mol/L}$ và độ III là $77,9 \pm 24,2 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của Ali AA và cộng sự

(2015), nồng độ ammonia ở nhóm giãn độ I là $114,7 \pm 22,6 \mu\text{mol/L}$, độ II là $124,3 \pm 4,5 \mu\text{mol/L}$, độ III là $155,7 \pm 21,4 \mu\text{mol/L}$, $p < 0,001$ [8]. Theo nghiên cứu của Elzeftwy A và cộng sự (2019), nồng độ ammonia cũng có sự tương quan với mức độ giãn, độ I (83 bệnh nhân) $145,7 \pm 63,4 \mu\text{mol/L}$, độ I (94 bệnh nhân) $156,64 \pm 50,8 \mu\text{mol/L}$ và độ III (39 bệnh nhân) $178,05 \pm 57,1 \mu\text{mol/L}$, $p = 0,041$ [6]. Như vậy, nồng độ ammonia huyết tương là một chỉ số thể hiện TALTMC ở bệnh nhân xơ gan thông qua mối liên quan với tình trạng GTMTQ trên nội soi.

4.4. Giá trị của nồng độ ammonia huyết tương dự báo GTMTQ ở bệnh nhân xơ gan

Phân tích đường cong ROC để xác định giá trị của nồng độ ammonia máu trong dự báo sự xuất hiện GTMTQ, chúng tôi ghi nhận nồng độ ammonia có giá trị dự báo tốt GTMTQ với AUROC 0,89, tại điểm cắt $57,15 \mu\text{mol/L}$ có Se: 77,7%, Sp: 88,9%, $p < 0,001$. Nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cũng cho kết quả tương tự như chúng tôi như nghiên cứu của Tarantino G và cộng sự (2009) trên 201 bệnh nhân ghi nhận nồng độ ammonia tại điểm cắt $42 \mu\text{mol/L}$ có Se: 97% và Sp: 43% [9]. Theo nghiên cứu của Aboushady MA và cộng sự (2019), giá trị cut-off của nồng độ ammonia trong dự đoán GTMTQ là $40 \mu\text{mol/L}$, AUROC 0,78, Se và Sp lần lượt là 92,5% và 90% [10]. Trong khi tác giả Elzeftawy A và cộng sự (2019) cho kết quả giá trị Ammonia máu tốt nhất trong phát hiện GTMTQ là $87,8 \mu\text{mol/L}$ với Se: 70% và Sp: 92% [6].

Ngoài xác định giá trị dự báo xuất hiện GTMTQ, một số tác giả cũng tìm hiểu giá trị nồng độ ammonia trong dự đoán giãn lớn TMTQ (giãn độ 2 và 3 cần điều trị dự phòng). Trong nghiên cứu của Khondaker MFA và cộng sự (2013) thấy rằng nồng độ ammonia máu $\geq 63 \mu\text{mol/L}$ có Se: 95% và Sp: 50% [5] còn nghiên cứu của Tarantino G và cộng sự (2009) thì chỉ ra nồng độ ammonia $> 67 \mu\text{mol/L}$ có Se: 46,2%, Sp: 97,7% trong phát hiện giãn lớn TMTQ [9]. Trong khi tác giả Elzeftwy A và cộng sự (2019) ghi nhận giá trị cut-off của ammonia trong dự đoán giãn lớn TMTQ là $113,6 \mu\text{mol/L}$ với Se và Sp lần lượt 52,38% và 75,68% [6]. Theo Ali AA và cộng sự (2015) nồng độ ammonia máu tại $102 \mu\text{mol/L}$ có Se: 95% và Sp 52,5% trong phát

hiện giãn lớn TMTQ ở bệnh nhân xơ gan [8]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự, đó là nồng độ ammonia có giá trị dự đoán khá tốt giãn lớn TMTQ với AUROC 0,7, tại điểm cắt $62,8 \mu\text{mol/L}$ có Se và Sp lần lượt là 76% và 62,3%.

Như vậy, các nghiên cứu đều chứng minh tăng nồng độ ammonia máu là một yếu tố dự báo GTMTQ và nguy cơ vỡ chảy máu (giãn lớn TMTQ).

5. Kết luận

Nghiên cứu giá trị nồng độ ammonia huyết tương trong dự báo GTMTQ ở 108 bệnh nhân xơ gan điều trị nội trú tại Bệnh viện Quân y 103, chúng tôi có kết luận sau:

Nồng độ ammonia huyết tương có giá trị tốt trong dự báo GTMTQ ở bệnh nhân xơ gan với AUROC 0,89; ở mức ammonia $57,15 \mu\text{mol/L}$ là ngưỡng cắt có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 77,7% và 88,9%.

Trong dự báo mức độ giãn lớn TMTQ (giãn độ II, III), nồng độ ammonia huyết tương có giá trị khá tốt với AUROC 0,70; ở mức ammonia $62,8 \mu\text{mol/L}$ là ngưỡng cắt có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 76,0% và 62,3%.

Tài liệu tham khảo

1. Diaz-Soto MP, Garcia-Tsao G (2022) *Management of varices and variceal hemorrhage in liver cirrhosis: a recent update*. Ther Adv Gastroenterol 15: 1-12.
2. Franchis RD (2015) *Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension*. J Hepatol 63(3): 743-752.
3. Bangaru S, Benhammou JN, Tabibian JH (2020) *Noninvasive scores for the prediction of esophageal varices and risk stratification in patients with cirrhosis*. World J Hepatol 12(11): 908-918.
4. Deutsch-Link S, Moon AM, Jiang Y et al (2022) *Serum ammonia in cirrhosis: Clinical impact of hyperammonemia, utility of testing, and national testing trends*. Clin Ther 44(3): 45-57.
5. Khondaker MFA, Ahmad N, Al-Mahtab M et al (2013) *Correlation between blood ammonia level and esophageal varices in patients with cirrhosis of liver*. Euroasian J Hepato-Gastroenterol 3(1): 10-14.

6. Elzeftawy A, Mansour L, Kobtan A et al (2019) *Evaluation of the blood ammonia level as a non-invasive predictor for the presence of esophageal varices and the risk of bleeding.* Turk J Gastroenterol 30(1): 59-65.
7. Phạm Cẩm Phương, Võ Thị Thúy Quỳnh, Phạm Văn Thái (2021) *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân xơ gan.* Tạp chí Y học Việt Nam, 508(1), tr. 204-208.
8. Ali AA, Badawy AM, Sonbol AA et al (2015) *Study of the relationship between blood ammonia level and esophageal varices in patients with liver cirrhosis.* Afro-Egyptian Journal of Infectious Endemic Diseases 5(2): 78-85.
9. Tarantino G, Citro V, Esposito P et al (2009) *Blood ammonia levels in liver cirrhosis: A clue for the presence of portosystemic collateral veins.* BMC Gastroenterology 9: 21.
10. Aboushady MA, Kassem AA, Radwan MSE et al (2019) *The predictive value of non-invasive blood ammonia level for the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis.* The Egyptian Journal of Hospital Medicine 76(5): 4124-4132.