

## SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA SẮT VÀ SẮT KẾT HỢP VỚI ERYTHROPOIETIN TRONG PHÒNG NGỪA THIẾU MÁU Ở TRẺ SƠ SINH NON THÁNG

*Hồ Bích Châu – Lâm Thị Mỹ – Ngô Minh Xuân*

### TÓM TẮT

**Mục đích:** trẻ non tháng thường bị thiếu máu nặng và cần phải truyền máu, điều này gây ra nhiều nguy cơ. Nghiên cứu này thực hiện nhằm so sánh hiệu quả của erythropoietin phối hợp với sắt so với sắt đơn thuần trong phòng ngừa thiếu máu ở trẻ non tháng.

**Đối tượng nghiên cứu:** từ tháng 8/2008 đến tháng 5/2009, 106 trẻ sơ sinh ở khoa sơ sinh bệnh viện Từ Dũ được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm: nhóm sử dụng erythropoietin và sắt và nhóm chỉ sử dụng sắt.

**Tiêu chuẩn:** trẻ 14 ngày tuổi, cân nặng lúc sanh  $\leq 1500$ g, tuổi thai  $\leq 33$  tuần.

Nhóm erythropoietin + sắt (53 trẻ): nhận erythropoietin  $250^{ui}/kg/lần$  x 3 lần/tuần tiêm dưới da trong tối đa 5 tuần + sắt  $3mg/kg/ngày$  uống.

Nhóm sắt (53 trẻ): uống sắt  $3mg/kg/ngày$ .

Tất cả được theo dõi trong 5 tuần.

**Kết quả:** Hct và Hb cao hơn có ý nghĩa ở nhóm được dự phòng với erythropoietin và sắt so với nhóm chỉ dùng sắt sau ngày thứ 14 của nghiên cứu với  $P=0,001$ , và sự khác biệt này cao cho đến cuối thử nghiệm ( $p<0,001$ ). 14 trẻ thiếu máu ở nhóm dự phòng với erythropoietin và sắt so với 51 trẻ thiếu máu khi được dự phòng với sắt. 19 trẻ phải truyền máu đều thuộc nhóm chỉ uống sắt.

**Kết luận:** kết quả của nghiên cứu này xác định hiệu quả của erythropoietin trong phòng ngừa thiếu máu ở trẻ non tháng.

### ABSTRACT

**Objective:** premature infants: often develop significant anemia that requires blood transfusion, this carries significant risks. This study was carried out to determine the effect of recombinant Human erythropoietin on prevention of anemia of prematurity.

**Material and Methods:** From August 2008 to May 2009, 106 neonates in newborn services at Từ Dũ Hospital randomly were assigned to erythropoietin plus iron group and iron group. Inclusion criteria were birth weight of  $\leq 1500$ grams and gestational age  $\leq 33$  weeks.

Erythropoietin plus iron group: received erythropoietin  $250^{ui}/kg/dose$  subcutaneously, three times a week in maximum 5 weeks, plus  $3mg/kg/day$  orally.

Iron group: received  $3mg/kg/day$  orally.

All infants were followed in 5 weeks.

**Results:** Hematocrit and Hemoglobin values were significantly higher in erythropoietin plus iron group than the iron group after the 14<sup>th</sup> day of the study ( $P=0,001$ ) and this difference was getting higher until the end of the trial ( $p<0,001$ ). 14 neonates developed anemia in erythropoietin plus iron group versus 51 neonate in iron group. 19 neonates required transfusion, all of them were from iron group.

**Conclusion:** the results of this study confirm the efficacy of recombinant human erythropoietin in prevention of anemia of prematurity

Với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, ngày nay, tỉ lệ tử vong chu sinh ở trẻ non tháng đã giảm đáng kể. Tuy nhiên, chính điều này làm gia tăng một số vấn đề có liên quan đến trẻ non tháng. Một trong những vấn đề đó là thiếu máu nặng và cần phải truyền máu nhiều lần

Trong ba tháng đầu tiên sau sinh, Hct đi từ mức cao nhất xuống mức thấp nhất được gọi là thiếu máu sinh lý. Với trẻ đủ tháng khỏe mạnh, sau sanh Hb # 17g/dl, và giảm xuống thấp nhất ở # 12g/dl, sau đó mức Hb tăng từ từ. Tình trạng thiếu máu này chỉ cần phục hồi bằng dinh dưỡng và không cần truyền máu. Nhưng đối với trẻ non tháng, tình trạng thiếu máu này xảy ra sớm hơn và nhiều hơn, có thể Hb < 7g/dl ở 6 tuần tuổi. [1][2]. Nồng độ Hb giảm thấp đến mức nhiều trẻ có triệu chứng lâm sàng và cần phải truyền máu.

Một trong những nguyên nhân của tình trạng thiếu máu này là do sự tạo erythropoietin nội sinh thấp. Thiếu máu ở trẻ non tháng thường xuất hiện sau 2 tuần tuổi và cao nhất ở 2 tháng tuổi[3]. Đó là một tình trạng thiếu máu đẳng sắc đẳng bào và hồng cầu lưới thấp. Mặc dù mức erythropoietin thấp nhưng ở trẻ non tháng lại có đủ các tế bào tiền hồng cầu, đó là cơ sở gợi ý cho việc sử dụng erythropoietin ngoại sinh để làm giảm nhu cầu truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng[[3]].

## 1 ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng trên 106 bệnh nhi non tháng có tuổi thai  $\leq 33$  tuần, cân nặng  $\leq 1500$ g, được 14-17 ngày tuổi, có Hct  $\geq 32\%$  và  $\leq 45\%$ , và không truyền máu trước đó, được nhập vào khoa sơ sinh bệnh viện Từ Dũ từ tháng 8/2008 đến tháng 5/2009.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Trẻ đang trong các tình trạng sau:

- Dị tật bẩm sinh quan trọng như các bệnh tim bẩm sinh tím, dị tật về não, dị tật thận.
- Bất thường nhiễm sắc thể: tam nhiễm sắc thể 13, 18, 21.
- Nhiễm trùng bào thai.
- Nhiễm trùng nặng, biến chứng xuất huyết, suy đa cơ quan, hôn mê.
- Thở máy, cao huyết áp.
- Bệnh lý cần phẫu thuật như teo tắc đường tiêu hóa, thoát vị hoành....
- Gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tất cả trẻ đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu sẽ được phân ngẫu nhiên thành hai nhóm:

- Nhóm dự phòng với erythropoietin với liều 250<sup>ui</sup>/kg/lần x 3 lần/tuần lúc trẻ được 14 ngày tuổi và uống sắt với liều 3mg/kg/ngày khi trẻ được 4 tuần tuổi.
- Nhóm dự phòng với sắt với liều 3mg/kg/ngày khi trẻ được 4 tuần tuổi.

Trẻ sẽ ngưng điều trị erythropoietin khi Hct > 45% hoặc khi Hb > 15g/dl và ngưng điều trị sắt khi ferritin > 400 ng/ml, tăng liều khi ferritin < 100 ng/ml, hoặc xác định cao huyết áp dựa vào bảng huyết áp theo tuổi ở trẻ non tháng.

- Nếu Hct > 45%, trẻ được ngưng điều trị và tính vào tỷ lệ thành công.
- Nếu trẻ bị cao huyết áp và phải ngưng điều trị, sẽ tính vào tỷ lệ thất bại

**Thành công:** Trẻ luôn đạt Hct  $\geq 32\%$  trong suốt 4 lần xét nghiệm và trẻ không phải truyền máu trong thời gian trẻ tham gia nghiên cứu (5 tuần),

Các biến chứng thường xảy ra ở trẻ non tháng được ghi nhận để khảo sát nguy cơ gia tăng ở nhóm trẻ được dự phòng với erythropoietin và sắt so với nhóm dự phòng với sắt bao gồm: tăng tiểu cầu, giảm bạch cầu đa nhân, loạn sản phổi, bệnh lý võng mạc ở trẻ non tháng, xuất huyết não, tăng huyết áp, viêm ruột hoại tử.

Hct, Hb, được đo vào các thời điểm trước dùng thuốc, sau dùng thuốc 14 ngày, 24 ngày, và 34-36 ngày, Ferritin, tiểu cầu, Hồng cầu lưới, bạch cầu đa nhân trung tính đo vào thời điểm trước dùng thuốc, sau dùng thuốc 14 ngày, và 34-36 ngày.

## 2 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 2.1 So sánh kết quả biến đổi huyết học của hai nhóm điều trị

Bảng 1: Hct trung bình của 2 nhóm trong quá trình nghiên cứu

Nhóm điều trị	Hct (%) ban đầu	Hct (%) sau điều trị 14 ngày	Hct (%) sau điều trị 21 ngày	Hct (%) sau điều trị 35 ngày
Sắt + Ery	40,7 (±3,6)	39,29 (±5,8)	39,1 (±6,0)	35,3 (±4,7)
Sắt	41,3 (±4,2)	32,81(±4,4)	30,6 (±6,4)	28,5 (±3,4)

Bảng 2: Hb trung bình giữa 2 nhóm trong quá trình nghiên cứu

Nhóm điều trị	Hb (g/dl) ban đầu	Hb (g/dl) sau điều trị 14 ngày	Hb (g/dl) sau điều trị 24 ngày	Hb (g/dl) sau điều trị 35 ngày
Sắt + Ery	13,8 (±1,3)	12,8 (±1,8)	12,3 (±2,0)	11,1 (±1,4)
Sắt	13,9 (±1,2)	11,1 (±1,7)	9,8 (±2,1)	9,5 (±1,2)

Bảng 3: Biến thiên hồng cầu lưới trung bình giữa 2 nhóm trong nghiên cứu

Nhóm điều trị	HCL (%) ban đầu	HCL (%) sau điều trị 14 ngày	HCL (%) sau điều trị 35 ngày
Sắt + Ery	1,5 (±0,7)	5,1 (±1,9)	4,2 (±1,7)
Sắt	1,6 (±0,8)	2,1 (±0,9)	3,3 (±2,0)

Khảo sát sự biến thiên của Hct, Hb và hồng cầu lưới trong quá trình điều trị giữa 2 nhóm trị liệu, nhóm phối hợp (Fe+Ery) và nhóm chỉ dùng đầy đủ Fe cho thấy: lúc bắt đầu trung bình Hct, Hb, hồng cầu lưới giống nhau giữa các nhóm, sau đó Hct, Hb có xu hướng giảm dần, tuy nhiên nhóm chỉ sử dụng sắt giảm thấp hơn hẳn so với nhóm trị liệu phối hợp còn lại. Hồng cầu lưới có xu hướng tăng dần, tuy nhiên nhóm chỉ sử dụng sắt tăng chậm hơn nhiều so với với nhóm trị liệu phối hợp còn lại.

Bảng 4: Biến thiên trung bình của Ferritin giữa 2 nhóm trong nghiên cứu

Nhóm điều trị	Ferritin (ng/dl) ban đầu	Ferritin (ng/dl) sau điều trị 14 ngày	Ferritin (ng/dl) sau điều trị 35 ngày
Sắt + Ery	285,8 (±135,1)	143,0 (±95,0)	107,6 (±73,8)
Sắt	256,4 (±115,2)	196,7 (±97,8)	205,6 (±181,6)

### 2.2 So sánh tỷ lệ thành công giữa hai nhóm

Bảng 5: Liên quan giữa sử dụng 2 phác đồ và tỉ lệ thất bại

Phương pháp	Thành công	Thất bại	OR	P trị giá
	Số ca	Số ca		
Sắt + Ery	39	14	1	
Sắt	2	51	71.04 9 (14.57-641.78)	P=0.01**
Tổng số	41	65		

\*\* logistic regression

### Nhận xét

Nhóm được điều trị dự phòng erythropoietin và sắt có 39 ca thành công và 14 ca thất bại do Hct không luôn  $\geq 32\%$  trong suốt quá trình điều trị, tuy nhiên những trẻ này vẫn không phải truyền máu. Nhóm trẻ được điều trị dự phòng với sắt chỉ có 2 ca thành công và 51 ca thất bại, trong đó có 19 trẻ phải truyền máu.

### **2.3 So sánh tỷ lệ biến chứng của hai phác đồ**

Không có tác dụng phụ như tăng huyết áp, viêm ruột hay xuất huyết não được ghi nhận trong suốt quá trình nghiên cứu ở tất cả các nhóm. Các tác dụng phụ khác như giảm bạch cầu đa nhân, bệnh lý võng mạc và loạn sản phổi có xuất hiện trong quá trình trị liệu nhưng không khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm trị liệu khác nhau.

## **3 BÀN LUẬN**

Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm dự phòng với erythropoietin và sắt có Hct trung bình  $>32\%$ , và không trẻ nào phải truyền máu, hồng cầu lưới cũng tăng cao ngay sau hai tuần điều trị và luôn  $>4\%$  trong suốt thời gian nghiên cứu chứng tỏ tủy đáp ứng tốt, trong khi đó nhóm được dự phòng với sắt có Hct trung bình cuối nghiên cứu là  $28,5\%$ , hồng cầu lưới cũng tăng khá chậm, tỷ lệ phần trăm của hồng cầu lưới cũng thấp và có đến 19 trẻ phải truyền máu do thiếu máu nhiều ảnh hưởng đến hô hấp và nhịp tim của trẻ.

Sự thay đổi của ferritin trong nghiên cứu: trong nghiên cứu của chúng tôi, bổ sung sắt bắt đầu là  $3\text{mg/kg/ngày}$  tương tự cho cả hai nhóm. Tuy nhiên sau đó có 23 trẻ thuộc nhóm điều trị erythropoietin và sắt phải tăng liều uống sắt lên đến  $6\text{mg/kg/ngày}$  do ferritin giảm  $<100\text{ng/ml}$ , trong khi đó chỉ có 4 trẻ thuộc nhóm điều trị với sắt phải tăng liều. Nồng độ ferritin trung bình giảm trong thời gian nghiên cứu là  $50,7\text{ng/ml}$  ở nhóm chứng và  $151,2\text{ ng/ml}$  ở nhóm điều trị phối hợp. Điều này cho thấy nhu cầu sắt tăng cao ở trẻ khi được kích thích sinh hồng cầu một cách tích cực.

Các biến chứng xảy ra ở trẻ non tháng cũng hoàn toàn không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Điều này chứng tỏ erythropoietin không có bất cứ một ảnh hưởng bất lợi nào trên trẻ sơ sinh.

Các kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi nói chung tương tự với các nghiên cứu về sử dụng erythropoietin cho trẻ non tháng trên thế giới đã được Cochrane[4] tổng kết năm 2006 về hiệu quả phòng chống thiếu máu cũng như không ghi nhận được bất kỳ một tác dụng phụ nào. Những nghiên cứu về sử dụng erythropoietin ngoại sinh cho trẻ non tháng thường khó so sánh với nhau do sự khác biệt về thiết kế nghiên cứu, đặc điểm lựa chọn bệnh nhân, thời gian và liều lượng thuốc sử dụng cũng như vấn đề dinh dưỡng. Một số nghiên cứu không có nhóm chứng[5][6]. Tuy nhiên, tất cả các nghiên cứu đều đi đến kết luận về hiệu quả phòng chống thiếu máu của erythropoietin đối với trẻ non tháng là rất khả quan và có thể áp dụng được vào điều trị.

## **4 KẾT LUẬN**

Đây là nghiên cứu đầu tiên về hiệu quả của erythropoietin và sắt trong phòng ngừa thiếu máu ở trẻ non tháng so với chỉ dùng sắt ở Việt Nam, tuy nhiên số bệnh nhân còn ít, thời gian theo dõi bệnh nhân còn ngắn, cần những nghiên cứu sâu hơn để có thể đánh giá đầy đủ và chính xác hơn về hiệu quả phòng ngừa thiếu máu của erythropoietin phối hợp với sắt.

## 5 TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Messer J., Escande B., Matis J. (1999), “Erythropoietin and Iron in the Anemia of prematurity”, *Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine*, 1, pp.15-17.
- [2] Dallman P.R., (1981), “Anemia of prematurity”, *Annual Reviews Med*, 32, pp.143-160.
- [3] Carbonell-Estrany, Figueras-Aloy Josep, (2001), “Anaemia of prematurity: treatment with Erythropoietin”, *early Human Development*, Elsevier, pp. s63-s67
- [4] Aher S, and Ohlsson A, (2006), “ Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants”, *Cochranereview*, [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)
- [5] Maier R.F., Obladen P., Scigalla P., et al, (1994), “the effect of Epoetin Beta (recombinant Human Erythropoietin) on the need for transfusion in Very-Low Birth-Weight Infants”, *the New England Journal of Medicine*, 330, pp.1173-78.
- [6] Meyer M P, Shama. E and Carsons. M, (2003), “Recombinant erythropoietin and blood transfusion in selected preterm infants”, *bmjjournal*, pp. F41-F43