BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐẶNG THỊ HUYỀN THƯƠNG

GIÁ TRỊ CỦA NGHIỆM PHÁP NHẬN BIẾT MÙI TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH PARKINSON TẠI VIỆT NAM

Ngành: Nội khoa (Thần kinh)

Mã số: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2025

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học: TS.Trần Ngọc Tài

Phản biện 1: ……

Phản biện 2 …….

Phản biện 3: ……

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

vào lúc giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

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

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đặng Thị Huyền Thương, Trần Ngọc Tài, Frank Xing, Hà Ngọc Lê Uyên, Võ Ngọc Chung Khang, Nguyễn Vĩnh Thành, Nguyễn Vĩnh Khang, Lê Thị Hiền, Daniel Truong (2024), "Diagnostic value of vietnamese smell identification test in Parkinson's disease", *J Neurol Sci*, 459, tr. 122958.

2. Đặng Thị Huyền Thương, Daniel Truong, Nguyễn Vĩnh Khang, Hà Ngọc Lê Uyên, Võ Ngọc Chung Khang, Nguyễn Vĩnh Thành, Trần Ngọc Tài (2024), "Comparing smell identification ability among different motor subtypes of Parkinson's disease using the Vietnamese Smell Identification Test and the Brief Smell Identification Test", *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 11, tr.100270.

3. Đặng Thị Huyền Thương, Lê Thị Hiền, Nguyễn Thị Thu Thúy, Nguyễn Thị Hải, Nguyễn Thị Ngọc Ánh, Trần Ngọc Tài (2024), "Tỉ lệ giảm mùi ở người bệnh Parkinson và các yếu tố liên quan", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 537 (1B), tr. 334-338.

4. Đặng Thị Huyền Thương, Trần Ngọc Tài (2024), "Sự không nhận biết triệu chứng giảm mùi của người bệnh Parkinson", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 542 (2), tr. 321-325.

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Bệnh Parkinson là một trong số các bệnh thoái hóa thần kinh thường gặp ở người lớn tuổi. Hiện nay, việc chẩn đoán chính xác bệnh Parkinson giai đoạn sớm vẫn còn là một thách thức. Giảm mùi đã được xếp loại là một tiêu chuẩn hỗ trợ trong chẩn đoán lâm sàng bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của hội bệnh Parkinson và rối loạn vận động thế giới (International Parkinson Disease and Movement Disorder Society – IPMDS) nhưng tại Việt Nam việc sử dụng các nghiệm pháp mùi để hỗ trợ chẩn đoán bệnh Parkinson vẫn chưa được thực hiện thường qui. Có nhiều nghiệm pháp khác nhau sẵn có trên thị trường để đánh giá chức năng khứu giác cho bệnh nhân Parkinson; trong đó các nghiệm pháp được sử dụng phổ biến là UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test), BSIT (Brief Smell Identification Test), và Sniffin' Sticks (SIS). Tuy nhiên, nhiều mùi trong các nghiệm pháp này không quen thuộc với người Việt Nam. Do đó, nghiệm pháp mùi Việt Nam (Vietnamese Smell Identification Test – VSIT) có thể giúp đánh giá chức năng nhận biết mùi của người Việt Nam tốt hơn so với các nghiệm pháp được phát triển từ các quốc gia khác. Nghiên cứu trước đây đã chứng minh nghiệm pháp mùi VSIT có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong việc phân biệt người bình thường về mùi và người giảm mùi. Tuy nhiên, để có cơ sở cho việc ứng dụng nghiệm pháp mùi VSIT trên đối tượng người bệnh Parkinson Việt Nam thì cần có một nghiên cứu bước đầu để chứng minh giá trị chẩn đoán của những

nghiệm pháp nhận biết mùi trên đối tượng người bệnh Parkinson Việt Nam. Ngoài ra, mối liên quan giữa các đặc điểm của bệnh Parkinson với khả năng nhận biết mùi của người bệnh Parkinson Việt Nam cũng nên được tìm hiểu.

b. Mục tiêu nghiên cứu

1. Xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của nghiệm pháp nhận biết mùi Việt Nam và nghiệm pháp nhận biết mùi BSIT trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson với nhóm chứng.

2. Xác định mối liên quan giữa thời gian bệnh, giai đoạn bệnh, độ nặng của triệu chứng vận động, kiểu hình vận động, và liều levodopa tương đương hàng ngày với khả năng nhận biết mùi của người bệnh Parkinson Việt Nam.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh chứng

Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh Parkinson và nhóm chứng khỏe mạnh

❖ **Dân số mục tiêu**

Nhóm bệnh: là người bệnh được chẩn đoán bệnh Parkinson

❖ **Dân số nghiên cứu**

Nhóm bệnh: là người bệnh Parkinson điều trị tại bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian nghiên cứu.

Nhóm chứng: thân nhân của người bệnh đang điều trị nội trú tại bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh trong thời gian nghiên cứu hoặc nhân viên bệnh viện tương ứng về tuổi và giới

với nhóm bệnh. Nhóm chứng bắt cặp với nhóm bệnh theo nguyên tắc cùng giới tính và cùng độ tuổi .

❖ **Tiêu chí chọn mẫu**

- **Tiêu chuẩn chọn vào nhóm chứng**

✓ Người từ đủ 18 tuổi trở lên

✓ Thân nhân của người bệnh hoặc nhân viên bệnh viện tương đương về tuổi và giới với nhóm bệnh

✓ Không có bất kỳ triệu chứng nào của hội chứng Parkinson

✓ Không tiền sử gia đình bị bệnh Parkinson

✓ Đồng ý tham gia nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn chọn vào nhóm bệnh**

✓ Người bệnh từ đủ 18 tuổi trở lên

✓ Được chẩn đoán bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của IPMDS

✓ Không tiền sử phẫu thuật kích thích não sâu

✓ Đồng ý tham gia nghiên cứu

- **Tiêu chuẩn loại trừ**

✓ Điểm MMSE < 25 (MMSE: Mini Mental State Examination)

✓ Tiền căn phẫu thuật mũi

✓ Tiền căn chấn thương mũi

✓ Tiền căn chấn thương đầu

✓ Tiền căn bệnh mũi xoang mạn tính

✓ Tiền căn nhiễm COVID-19 có rối loạn mùi

✓ Viêm đường hô hấp trên trong hai tuần gần đây

✓ Tiền căn đột quị và các bệnh khác của hệ thần kinh trung ương như u não, xơ cứng rải rác, viêm não, Hungtington, teo nhiều hệ thống

- ✓ Tiền căn bệnh tâm thần phân liệt
- ✓ Đang mang thai
- ✓ Đái tháo đường
- ✓ Đang sử dụng các thuốc có thể gây rối loạn mùi

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian thu thập số liệu: Tháng 5/2023 đến tháng 1/2024
- Địa điểm: Bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

Cỡ mẫu của nghiên cứu

Để đánh giá giá trị chẩn đoán, chúng tôi tính cỡ mẫu dựa vào diện tích dưới đường cong ROC (AUC)

$$N = \frac{Z^2\, V(AUC)}{d^2}$$

$V(AUC) = (0{,}0099 * e^{-\alpha^2/2}) * (6\alpha^2+16)$, $\alpha = \varphi^{-1}(AUC) * 1{,}414$. Với sai số loại 1 là 5% tương ứng với Z=1,96; d = 0,05; kỳ vọng AUC = 0,75. Cỡ mẫu cần có là N = 208 cho mỗi nhóm.

d. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

- **Giá trị chẩn đoán của nghiệm pháp mùi trong phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng**

Khi sử dụng điểm cắt < 8, VSIT có độ nhạy 84,4%, độ đặc hiệu 86,2%, giá trị tiên đoán dương 86,0%, và giá trị tiên đoán âm 84,7% trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng. AUC của VSIT 0,909 (KTC 95%: 0,881-0,937), P < 0,0001. Ba mùi trong nghiệm pháp VSIT có năng lực cao nhất trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson với nhóm chứng là: chuối, xoài, và ổi.

Khi sử dụng điểm cắt < 8, BSIT có độ nhạy 81,7%, độ đặc hiệu 69,3%, giá trị tiên đoán dương 72,7%, và giá trị tiên đoán âm 79,1% trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng. AUC của BSIT 0,818 (KTC 95%: 0,778-0,858), P < 0,0001. VSIT có năng lực cao hơn BSIT trong chẩn đoán phân biệt người bệnh Parkinson và nhóm chứng trên đối tượng người Việt Nam. Ba mùi trong nghiệm pháp BSIT có năng lực cao nhất trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson với nhóm chứng là: quế, thơm, và xà phòng.

- **Các yếu tố liên quan đến khả năng nhận biết mùi ở người bệnh Parkinson**

Điểm VSIT và BSIT không có mối liên quan có ý nghĩa với thời gian bệnh, giai đoạn Hoehn & Yahr, độ nặng của triệu chứng vận động được đánh giá bằng MDS-UPDRS phần III, kiểu hình vận động, và liều levodopa tương đương hàng ngày.

e. Bố cục của luận án

Luận án gồm 130 trang: đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 36 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 24 trang, kết quả 30 trang, bàn luận 35 trang, kết luận 1 trang, kiến nghị 1 trang. Có 31 bảng, 15 biểu đồ, 8 hình, và 217 tài liệu tham khảo.

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

a. Tổng quan về bệnh Parkinson

Tỉ lệ hiện mắc của bệnh Parkinson đang ngày càng tăng lên do xu hướng già hóa dân số. Sự thay đổi đặc trưng của bệnh Parkinson được ghi nhận ở mặt cắt ngang qua thân não với sự mất vùng sắc tố đen ở phần đặc chất đen và nhân lục (locus

coeruleus). Tiêu chuẩn để chẩn đoán bệnh Parkinson về mặt bệnh học là sự hiện diện của thể Lewy trong các tế bào thần kinh sắc tố ở chất đen. Bằng cách nghiên cứu các bộ não qua tử thiết, năm 2003, Braak và cộng sự đã đề xuất một quá trình tiến triển bệnh học của bệnh Parkinson với sáu giai đoạn kế tiếp nhau. Dựa theo giả thuyết của Braak, sự lắng đọng α-synuclein trong cấu trúc khứu giác xảy ra trước sự lắng đọng trong chất đen.

Tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng hội chứng Parkinson của IPMDS cần triệu chứng chậm vận động kèm theo ít nhất là một trong hai triệu chứng sau: run khi nghỉ và đơ cứng. Sau khi đã xác định có hội chứng Parkinson, bước thứ hai là áp dụng các tiêu chuẩn của IPMDS để xem bệnh Parkinson có phải là nguyên nhân của hội chứng Parkinson hay không? Theo tiêu chuẩn của IPMDS, chẩn đoán lâm sàng bệnh Parkinson có hai mức độ tin cậy sau đây:

- Chẩn đoán lâm sàng chắc chắn là bệnh Parkinson
- Chẩn đoán lâm sàng rất có thể là bệnh Parkinson

b. Các nghiệm pháp đánh giá khứu giác

UPSIT là nghiệm pháp nhận biết mùi đầu tiên được phát triển trên thế giới. UPSIT bao gồm 40 mùi và có độ tin cậy cao với hệ số tương quan test-retest là 0,92. Mùi được trình bày dưới dạng gói siêu nhỏ và mùi sẽ được phóng thích khi dùng đầu bút chì cào trên bề mặt giấy. Giấy mùi được để cách 2 mũi khoảng 2 cm trong vòng 2-3 giây và hai mùi được ngửi cách nhau 20 giây. Tuy nhiên, thời gian thực hiện nghiệm pháp UPSIT hết 15-20 phút, và nhiều mùi trong UPSIT không quen thuộc với người dân ở các

khu vực khác nên một nhóm nghiên cứu đã xây dựng nghiệm pháp BSIT rút gọn gồm 12 mùi.

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã tiến hành một nghiên cứu với tựa đề "Giá trị của nghiệm pháp mùi được xây dựng phù hợp với người Việt Nam" với mục tiêu xây dựng bộ nghiệm pháp nhận biết mùi dành riêng cho người Việt Nam, có tên gọi là VSIT và đánh giá tính giá trị và độ tin cậy của VSIT trong chẩn đoán giảm mùi. Từ nghiên cứu này, chúng tôi xác định 12 mùi quen thuộc, được nhận biết tốt, và dễ chịu với người Việt Nam. Mười hai mùi được chọn là chuối, cam, nước tương, nước mắm, tỏi, cà phê, chanh, táo, ổi, xoài, cá, và dưa hấu. Điểm của nghiệm pháp mùi VSIT dao động từ 0 đến 12 điểm. Que tăm bông có tẩm dung dịch mùi được đặt trước hai mũi 2 cm, trong vòng 2-3 giây, khoảng cách ngửi giữa hai mùi là 20 giây. Chúng tôi đã chứng minh giá trị chẩn đoán của VSIT thông qua năng lực phân biệt của VSIT đối với nhóm bình thường về mùi và nhóm giảm mùi. Diện tích dưới đường cong ROC (Receiver operating curve) trong chẩn đoán phân biệt hai nhóm là AUC=0,992 (KTC 95%: 0,984-1,000, p<0,001). Nếu định nghĩa chức năng nhận biết mùi bị giảm khi điểm VSIT < 8 thì VSIT có độ nhạy 93,3%, độ đặc hiệu 97,5%, và chỉ số Youden cao nhất là 0,91. Nghiên cứu nhận thấy VSIT có độ tin cậy tốt với hệ số tương quan test-retest là 0,724 (KTC 95%: 0,578-0,825), p<0,001). Ưu điểm của VSIT là dễ sử dụng, có thể tự thực hiện tại nhà, thời gian thực hiện khoảng 5-6 phút. Các mùi của VSIT đều quen thuộc và được nhận biết tốt bởi người Việt Nam.

c. Tóm tắt những nghiên cứu trước đây

Có rất nhiều nghiên cứu đã được tiến hành để xác định giá trị của các nghiệm pháp nhận biết mùi trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng khỏe mạnh. Đa số các nghiên cứu đều sử dụng thiết kế nghiên cứu bệnh chứng bao gồm nhóm chứng khỏe mạnh và nhóm bệnh Parkinson. Nhóm chứng được chọn vào trên cơ sở tương đương về tuổi và giới với nhóm bệnh. Tiêu chuẩn loại trừ của nhóm chứng khỏe mạnh được thiết lập dựa trên các yếu tố đã được chứng minh là có thể gây ảnh hưởng đến chức năng khứu giác. Các nghiệm pháp mùi được sử dụng trong các nghiên cứu là UPSIT, BSIT, SIT, và các nghiệm pháp được phát triển riêng cho người dân của từng quốc gia. Trong phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng khỏe mạnh, các nghiệm pháp khứu giác có độ nhạy từ 61% đến 95%; và độ đặc hiệu từ 66% đến 96%. Mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng của bệnh Parkinson với khả năng nhận biết mùi không đồng nhất trong các nghiên cứu. Hầu hết các nghiên cứu không nhận thấy mối tương quan giữa suy giảm chức năng khứu giác và độ nặng của triệu chứng vận động được đánh giá bằng thang HZ hoặc bằng điểm UPDRS-III. Sự suy giảm chức năng nhận biết mùi có vẻ không liên quan với thời gian bệnh trong phần lớn các nghiên cứu. Nhiều nghiên cứu không ghi nhận ảnh hưởng của levodopa đối với chức năng khứu giác. Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu ghi nhận mối tương quan giữa rối loạn chức năng khứu giác và liều levodopa tương đương hàng ngày cao hơn. Liên quan với kiểu hình vận động, một số nghiên cứu ghi nhận triệu

chứng giảm nhận biết mùi nặng hơn ở phân nhóm bệnh nhân Parkinson có liên quan đến mất ổn định tư thế và rối loạn dáng đi. Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu không nhận thấy mối liên quan giữa kiểu hình vận động và khả năng nhận biết mùi. Cho tới thời điểm hiện tại, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào xác định giá trị của các nghiệm pháp mùi trong chẩn đoán phân biệt người bệnh Parkinson và nhóm chứng khỏe mạnh.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

a. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh chứng

b. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh Parkinson và nhóm chứng khỏe mạnh

- **Dân số mục tiêu**

Nhóm bệnh: là người bệnh được chẩn đoán bệnh Parkinson

- **Dân số nghiên cứu**

Nhóm bệnh: là người bệnh Parkinson điều trị tại bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian nghiên cứu.

Nhóm chứng: thân nhân của người bệnh đang điều trị nội trú tại bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh trong thời gian nghiên cứu hoặc nhân viên bệnh viện tương ứng về tuổi và giới với nhóm bệnh. Nhóm chứng bắt cặp với nhóm bệnh theo nguyên tắc cùng giới tính và cùng độ tuổi.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tiêu chuẩn chọn vào nhóm chứng

✓ Người từ đủ 18 tuổi trở lên

- ✓ Thân nhân của người bệnh hoặc nhân viên bệnh viện tương đương về tuổi và giới với nhóm bệnh
- ✓ Không có bất kỳ triệu chứng nào của hội chứng Parkinson
- ✓ Không tiền sử gia đình bị bệnh Parkinson
- ✓ Đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn vào nhóm bệnh

- ✓ Người bệnh từ đủ 18 tuổi trở lên
- ✓ Được chẩn đoán bệnh Parkinson theo tiêu chuẩn của IPMDS năm 2015
- ✓ Không tiền sử phẫu thuật kích thích não sâu
- ✓ Đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

- ✓ Điểm MMSE < 25
- ✓ Tiền căn phẫu thuật mũi
- ✓ Tiền căn chấn thương mũi
- ✓ Tiền căn chấn thương đầu
- ✓ Tiền căn bệnh mũi xoang mạn tính
- ✓ Tiền căn nhiễm COVID-19 có rối loạn mùi
- ✓ Viêm đường hô hấp trên trong hai tuần gần đây
- ✓ Tiền căn đột quị và các bệnh khác của hệ thần kinh trung ương như u não, xơ cứng rải rác, viêm não, Hungtington, teo nhiều hệ thống
- ✓ Tiền căn bệnh tâm thần phân liệt
- ✓ Đang mang thai
- ✓ Đái tháo đường
- ✓ Đang sử dụng các thuốc có thể gây rối loạn mùi

c. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian thu thập số liệu: Tháng 5/2023 đến tháng 1/2024

Địa điểm: Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

d. Cỡ mẫu nghiên cứu

Để đánh giá giá trị chẩn đoán, chúng tôi tính cỡ mẫu dựa vào diện tích dưới đường cong ROC (AUC)

$$N = \frac{Z^2\, V(AUC)}{d^2}$$

$V(AUC) = (0{,}0099 * e^{-\alpha^2/2}) * (6\alpha^2+16)$, $\alpha = \varphi^{-1}(AUC) * 1{,}414$. Với sai số loại 1 là 5% tương ứng với Z=1,96; d = 0,05; Kỳ vọng AUC = 0,75. Cỡ mẫu cần có là N = 208 cho mỗi nhóm.

e. Các biến số cần thu thập

- **Biến số độc lập**

✓ Nhóm biến số nhân khẩu học: tuổi, giới, học vấn, địa chỉ.

✓ Nhóm biến số tiền sử: tuổi khởi phát bệnh, thời gian bệnh, tiền sử hút thuốc lá, tiền sử gia đình có bệnh Parkinson.

✓ Nhóm biến số đặc điểm lâm sàng: triệu chứng khởi bệnh, các triệu chứng vận động và ngoài vận động, biến chứng vận động, kiểu hình vận động, giai đoạn HZ, điểm MMSE, điểm MDS-UPDRS, tự đánh giá giảm mùi

✓ Nhóm biến số thuốc điều trị bệnh Parkinson

- **Biến số phụ thuộc**

Điểm VSIT và điểm BSIT

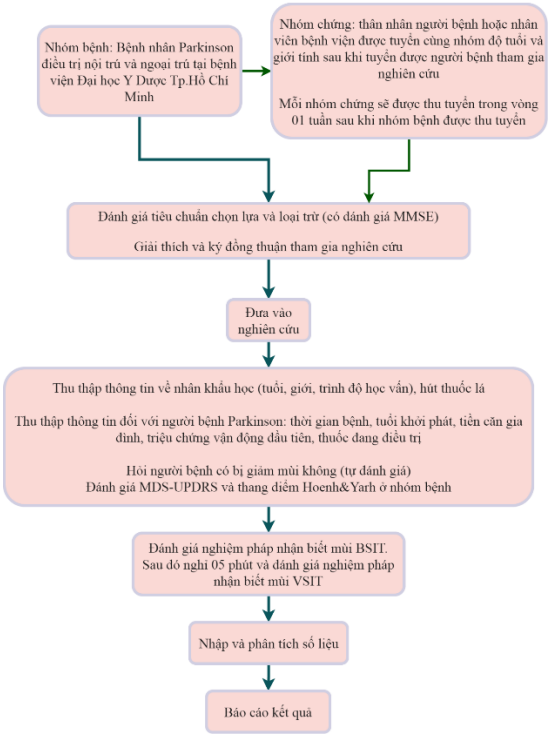
f. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

Phương pháp lấy mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

Công cụ thu thập số liệu

Bảng khảo sát gồm 2 phần: Thông tin chung cho nhóm bệnh và nhóm chứng; Đặc điểm lâm sàng cho nhóm bệnh Parkinson. Chức năng nhận thức được đánh giá bằng thang điểm MMSE. Nhóm bệnh được đánh giá giai đoạn HZ và thang điểm MDS - UPDRS phần III. Hai nhóm được đánh giá nhận biết mùi bằng nghiệm pháp VSIT và BSIT.

g. Qui trình nghiên cứu



Biểu đồ 3.1. Sơ đồ nghiên cứu

h. Phương pháp phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 kết hợp với Rstudio phiên bản 2024.12.0.467 để phân tích dữ liệu. Mối liên quan giữa các biến định tính được khảo sát bằng phép kiểm chi bình phương hoặc phép kiểm Fisher. AUC của BSIT và VSIT trong chẩn đoán phân biệt bệnh Parkinson và nhóm chứng được tính toán và hai AUC được so sánh bằng phép kiểm Delong test. Chỉ số Youden được sử dụng để tìm điểm cắt tối ưu. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của VSIT và BSIT tương ứng với điểm cắt được tính dựa theo đường cong ROC.

Mối liên quan giữa điểm nhận biết mùi với giới tính được đánh giá bằng phép kiểm T-test hoặc Mann Whitney U. Mối liên quan giữa kiểu hình vận động, giai đoạn HZ với điểm nhận biết mùi được đánh giá bằng phép kiểm Kruskal-Wallis. Mối tương quan giữa tuổi, tuổi khởi bệnh, thời gian bệnh, độ nặng triệu chứng vận động, LEDD, MMSE với điểm nhận biết mùi được đánh giá bằng phân tích tương quan Spearman hoặc Pearson. Để giải quyết mục tiêu 2, chúng tôi sử dụng mô hình hồi quy đa biến tuyến tính, với điểm VSIT và điểm BSIT là các biến kết cục.

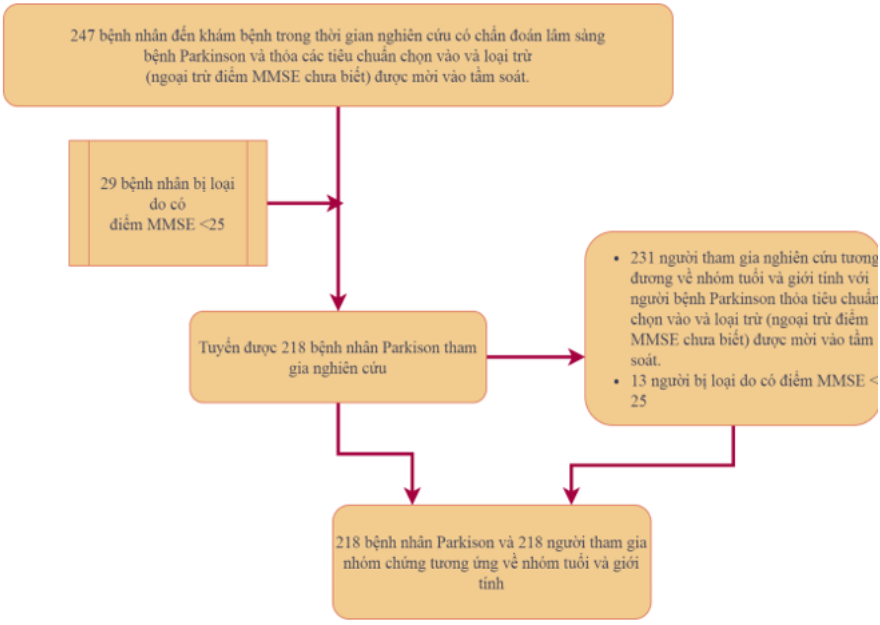
k. Đạo đức nghiên cứu

Người tham gia được giải thích về mục đích nghiên cứu, lợi ích và bất lợi khi tham gia nghiên cứu, quyền từ chối tham gia nghiên cứu và chỉ nhận vào khi người tham giá đồng ý và ký bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu. Người tham gia không phải chi trả chi phí khi thực hiện các nghiệm pháp mùi. Nghiên cứu đã

được thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

4. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi bắt đầu sàng lọc bệnh nhân để đưa vào nghiên cứu từ tháng 5 năm 2023 và tiến hành thu thập số liệu đến tháng 01 năm 2024. Tổng cộng có 218 bệnh nhân Parkinson và 218 nhóm chứng khỏe mạnh tương đương về tuổi và giới đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới, trình độ học vấn, địa chỉ, hút thuốc lá giữa nhóm bệnh Parkinson và nhóm chứng (tất cả P > 0,05). Số liệu về quy trình tuyển mẫu được trình bày ở biểu đồ dưới đây:



Biểu đồ 4.1. Quá trình tuyển mẫu nghiên cứu

a. Giá trị của nghiệm pháp nhận biết mùi trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng

- **Nghiệm pháp mùi VSIT**

Bảng 4.1. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của VSIT (N=218 mỗi nhóm)

Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm	Chỉ số Youden
< 7	0,697	0,936	0,916	0,756	0,633
< 8	0,844	0,862	0,860	0,847	0,706
< 9	0,908	0,683	0,742	0,882	0,591
< 10	0,968	0,427	0,628	0,930	0,395

Khi sử dụng điểm cắt < 8 để chỉ ra bệnh Parkinson thì ghi nhận VSIT có độ nhạy là 84,4% và độ đặc hiệu 86,2%, với chỉ số Youden cao nhất là 0,706. Khi sử dụng điểm cắt bằng 7 thì độ đặc hiệu tăng lên 93,6% nhưng độ nhạy giảm xuống còn 69,7%.

Do các nghiên cứu trước đây ghi nhận khả năng nhận biết mùi của người bệnh Parkinson có mối tương quan với tuổi nên chúng tôi cũng phân tích thêm điểm cắt theo từng nhóm tuổi (< 60 tuổi và ≥ 60 tuổi) theo một số nghiên cứu trước đây.

Phân tích ở từng nhóm tuổi < 60 và ≥ 60 cho thấy điểm cắt tối ưu của VSIT ở nhóm dân số < 60 là 8 với độ nhạy là 76,6%, độ đặc hiệu là 92,6% và điểm cắt tối ưu ở nhóm dân số ≥ 60 cũng là 8 với độ nhạy là 91,1% và độ đặc hiệu là 81,5%.

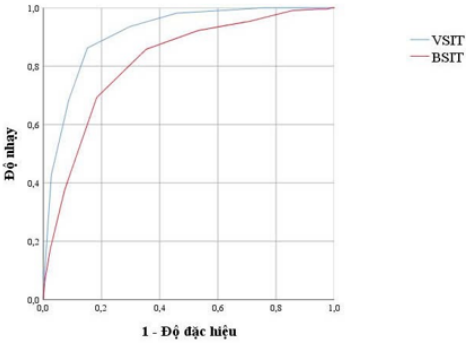
- **Nghiệm pháp mùi BSIT**

Bảng 4.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm của BSIT (N=218 mỗi nhóm)

Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm	Chỉ số Youden
< 7	0,647	0,858	0,820	0,708	0,505
< 8	0,817	0,693	0,727	0,791	0,510
< 9	0,927	0,376	0,598	0,837	0,303
< 10	0,977	0,170	0,541	0,881	0,147

Khi sử dụng điểm cắt < 8, BSIT có độ nhạy là 81,7% và độ đặc hiệu 69,3%, với chỉ số Youden cao nhất là 0,510. Điểm cắt tối ưu của BSIT ở nhóm dân số < 60 là 8 với độ nhạy là 77,7%, độ đặc hiệu là 78,7% và điểm cắt tối ưu của BSIT ở nhóm dân số ≥ 60 là 7 với độ nhạy là 71,0% và độ đặc hiệu là 82,3%.

- **So sánh AUC của VSIT và của BSIT**



Biểu đồ 4.2. Đường cong ROC

Diện tích dưới đường cong AUC của VSIT là 0,909 (KTC 95%: 0,881-0,937), P< 0,0001. Diện tích dưới đường cong AUC của BSIT là 0,818 (KTC 95%: 0,778-0,858), P< 0,0001. AUC của VSIT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với AUC của BSIT trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng khi thực hiện phép kiểm DeLong trong kiểm định hai đường cong ROC (P<0,001).

a. Mối liên quan giữa khả năng nhận biết mùi với các đặc điểm của bệnh Parkinson

Bảng 4.3. Hệ số tương quan Spearman của điểm VSIT với các đặc điểm ở nhóm bệnh nhân Parkinson (N=218)

	VSIT	**P**
Tuổi	r_s= -0,304	<0,0001
Tuổi khởi bệnh	r_s= -0,284	<0,0001
Thời gian bệnh	r_s= 0,053	0,434
Điểm MDS-UPDRS III	r_s = -0,133	0,051
Điểm MMSE	r_s =0,210	0,002
LEDD	r_s = 0,040	0,555

rs: Hệ số tương quan Spearman

Điểm nhận biết mùi VSIT có mối tương quan nghịch với tuổi, tuổi khởi bệnh và có mối tương quan thuận nhưng yếu với điểm chức năng nhận thức MMSE. Điểm nhận biết mùi VSIT không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với thời gian bệnh, giai đoạn bệnh HZ, độ nặng của triệu chứng vận động được đánh giá bằng điểm MDS-UPDRS phần III và liều levodopa tương đương hàng ngày.

Bảng 4.4. Hệ số tương quan Spearman của điểm BSIT với các đặc điểm ở nhóm bệnh nhân Parkinson (N=218)

	BSIT	**P**
Tuổi	r_s= -0,233	0,001
Tuổi khởi bệnh	r_s=-0,224	0,001
Thời gian bệnh	r_s = 0,052	0,444
Điểm MDS-UPDRS III	r_s = -0,116	0,088
Điểm MMSE	r_s =0,163	0,016
LEDD	r_s = 0,010	0,880

Điểm BSIT có mối tương quan nghịch với tuổi, tuổi khởi bệnh và có mối tương quan thuận với điểm MMSE. Điểm BSIT không có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với thời gian bệnh, giai đoạn HZ, điểm MDS-UPDRS phần III, và liều levodopa tương đương hàng ngày.

Chúng tôi đã thực hiện phân tích hồi quy tuyến tính đa biến với biến kết cục là điểm VSIT và điểm BSIT; các biến độc lập là gồm tuổi, giới, hút thuốc lá, thời gian bệnh, điểm MMSE, liều levodopa hằng ngày, điểm MDS-UPDRS phần III, giai đoạn HZ và kiểu hình vận động. Chúng tôi ghi nhận tuổi và điểm MMSE có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với điểm VSIT; tuổi có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với điểm BSIT.

5. BÀN LUẬN

a. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, và giá trị tiên đoán âm của nghiệm pháp nhận biết mùi Việt Nam và nghiệm pháp mùi BSIT

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng đối với người Việt Nam thì cả VSIT và BSIT đều giúp phân biệt nhóm bệnh nhân Parkinson với nhóm chứng. Khi sử dụng điểm cắt < 8, VSIT có năng lực phân biệt là 0,909, độ nhạy 84,4 %, và độ đặc hiệu 86,2 % trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson với nhóm chứng. Tuy nhiên, với điểm cắt tương tự thì BSIT có năng lực phân biệt là 0,818, độ nhạy là 81,7 %, và độ đặc hiệu là 69,3 %. Lý do chính dẫn đến VSIT có năng lực chẩn đoán, độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn BSIT là các mùi của VSIT quen thuộc với người Việt Nam hơn các mùi trong BSIT. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, một nghiên cứu thực hiện trên dân số Trung Quốc và Đức so sánh trực tiếp giá trị chẩn đoán phân biệt của nghiệm pháp SIS-12 và nghiệm pháp China-SIS-12 trên đối tượng người Trung Quốc và người Đức. Nghiệm pháp SIS-12 có độ đặc hiệu là 98% trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng ở dân số Đức; tuy nhiên đối với dân số Trung Quốc thì nghiệm pháp này có độ đặc hiệu là 69%. Ngược lại, khi sử dụng nghiệm pháp China-SIS-12 để đánh giá chức năng khứu giác thì độ đặc hiệu là 69% đối với dân số Đức và 97% đối với dân số Trung Quốc. Nghiên cứu khác của Ming Cao và cộng sự thực hiện tại Trung Quốc ghi nhận năng lực chẩn đoán của nghiệm pháp mùi BSITC (0,838) cao hơn năng lực chẩn đoán của nghiệm pháp mùi BSIT (0,761). Nghiên cứu của Ming Cao cũng cho thấy độ nhạy, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của BSITC cao hơn BSIT khi sử dụng điểm cắt bằng 8. Những kết quả này cho thấy các nghiệm pháp nhận biết mùi phải được phát

triển hoặc điều chỉnh để phù hợp với văn hóa địa phương nơi chúng được sử dụng.

Để chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson với nhóm chứng khỏe mạnh, lựa chọn điểm cắt bằng 8 là phù hợp nhất đối với cả VSIT và BSIT trên toàn bộ mẫu nghiên cứu. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, điểm cắt bằng 8 cũng được gợi ý bởi những người phát triển VSIT và BSIT để nhận ra giảm khứu giác ở người trưởng thành. Các nghiên cứu trước đây ở Trung Quốc, Đức, và Tây Ban Nha đánh giá chức năng khứu giác sử dụng BSIT hoặc SIS-12 ghi nhận sử dụng điểm cắt bằng 8 thì độ nhạy của nghiệm pháp mùi dao động từ 60% đến 85% và độ đặc hiệu dao động từ 83% đến 98%. Dựa vào phân tích gộp, các nghiệm pháp nhận biết mùi có thể phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng khỏe mạnh với độ nhạy trung bình là 83%, và độ đặc hiệu trung bình là 84%. Khi phân tích ở từng nhóm tuổi < 60 và ≥ 60, chúng tôi nhận thấy điểm cắt tối ưu của BSIT ở nhóm dân số < 60 là 8 và điểm cắt tối ưu của BSIT ở nhóm dân số ≥ 60 là 7. Một số nghiên cứu trước đây cũng ghi nhận điểm cắt của BSIT thay đổi theo nhóm tuổi.

b. Mối liên quan giữa khả năng nhận biết mùi với các đặc điểm khác của bệnh Parkinson

- **Mối liên quan với thời gian bệnh**

Mối liên quan giữa chức năng khứu giác và thời gian bệnh Parkinson không đồng nhất trong các nghiên cứu trước đây. Một phân tích gộp gần đây bao gồm 125 nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa rối loạn chức năng khứu giác và

thời gian bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với khả năng nhận biết mùi của người bệnh Parkinson không liên quan với thời gian bệnh. Giảm khứu giác có thể ổn định trong khoảng thời gian 2 – 6 năm ở những bệnh nhân Parkinson đơn phát. Vì vậy, để đánh giá chính xác sự tiến triển của rối loạn chức năng khứu giác thì cần phải theo dõi lâu hơn 5 năm. Nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác với thu thập dữ liệu tại một thời điểm sẽ khó đánh giá toàn diện mối liên quan giữa thời gian bệnh và chức năng khứu giác.

- **Mối liên quan với giai đoạn bệnh và độ nặng của triệu chứng vận động**

Mối liên quan giữa chức năng khứu giác và độ nặng của bệnh Parkinson không đồng nhất trong các nghiên cứu. Phần lớn các nghiên cứu không nhận thấy mối tương quan giữa khả năng nhận biết mùi với thang điểm HZ cũng như với độ nặng của triệu chứng vận động được đánh giá bằng điểm UPDRS phần III. Nghiên cứu của Rodríguez và cộng sự không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa điểm BSIT và giai đoạn HZ. Nghiên cứu của Jaiben và cộng sự không ghi nhận mối liên quan giữa điểm INSIT và giai đoạn HZ. Chúng tôi cũng không nhận thấy mối tương quan giữa điểm BSIT cũng như điểm VSIT với giai đoạn HZ. Ngoài ra, chúng tôi ghi nhận không có mối liên quan có ý nghĩa giữa điểm VSIT cũng như điểm BSIT với điểm MDS-UPDRS phần III. Nghiên cứu của Fengbo và cộng sự không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa điểm MDS-UPDRS phần III và điểm CSIT (Chinese Smell Identification Test). Tuy nhiên,

nghiên cứu của Elmar H và cộng sự ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa điểm MDS-UPDRS phần III và điểm SIS. Các kết quả không đồng nhất trong các nghiên cứu có thể do các phương thức được sử dụng để đánh giá chức năng khứu giác khác nhau.

- **Mối liên quan với kiểu hình vận động**

Mối liên quan giữa chức chức năng nhận biết mùi và kiểu hình vận động không đồng nhất trong các nghiên cứu trước đây Một nghiên cứu năm 2011 tại Nhật Bản, phân loại bệnh Parkinson thành thể run ưu thế, thể đơ cứng bất động, và thể hỗn hợp. Nghiên cứu này cho thấy nhóm bệnh nhân đơ cứng bất động có điểm nhận biết mùi thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân thể run ưu thế. Nghiên cứu của Tambasco và cộng sự ghi nhận điểm nhận biết mùi Italy của ba kiểu hình vận động bao gồm run ưu thế, đơ cứng bất động, và thể hỗn hợp không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận kết quả tương tự với nghiên cứu của Tambasco. Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm VSIT và điểm BSIT không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba kiểu hình vận động. Sự khác biệt về kết quả trong các nghiên cứu có thể xuất phát từ việc phân loại kiểu hình khác nhau, tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Parkinson khác nhau, và các nghiệm pháp mùi được sử dụng trong các nghiên cứu khác nhau.

- **Mối liên quan với liều levodopa tương đương hàng ngày**

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa chức năng khứu giác và liều levodopa tương

đương hàng ngày. Một số nghiên cứu trước đây cũng không ghi nhận ảnh hưởng của levodopa đối với chức năng khứu giác. Tuy nhiên, cũng có nghiên cứu ghi nhận liều levodopa tương đương hàng ngày cao hơn có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân có điểm BSIT thấp so với những bệnh nhân có điểm BSIT bình thường. Một nghiên cứu cắt dọc 4 năm ghi nhận không có mối liên quan giữa liều levodopa tương đương hàng ngày với điểm UPSIT tại thời điểm ban đầu, nhưng có mối liên quan nghịch có ý nghĩa tại thời điểm 4 năm. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ thu thập dữ liệu cắt ngang nên không thể nhận thấy mối liên quan theo thời gian giữa liều levodopa tương đương hàng ngày với chức năng khứu giác.

6. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu bệnh chứng này, khảo sát chức năng nhận biết mùi của 218 bệnh nhân Parkinson và 218 nhóm chứng với nghiệm pháp VSIT và BSIT, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- **Giá trị chẩn đoán của nghiệm pháp mùi trong phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng**

Khi sử dụng điểm cắt < 8, VSIT có độ nhạy 84,4%, độ đặc hiệu 86,2%, giá trị tiên đoán dương 86,0%, và giá trị tiên đoán âm 84,7% trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng. AUC của VSIT 0,909 (KTC 95%:0,881-0,937), P < 0,0001. Ba mùi của VSIT có năng lực cao nhất trong chẩn đoán phân biệt là: chuối, xoài, và ổi.

Khi sử dụng điểm cắt < 8, BSIT có độ nhạy 81,7%, độ đặc hiệu 69,3%, giá trị tiên đoán dương 72,7%, và giá trị tiên đoán

âm 79,1% trong chẩn đoán phân biệt bệnh nhân Parkinson và nhóm chứng. AUC của BSIT 0,818 (KTC 95%:0,778-0,858), P < 0,0001. VSIT có năng lực cao hơn BSIT trong chẩn đoán phân biệt người bệnh Parkinson và nhóm chứng trên đối tượng người Việt Nam. Ba mùi của BSIT có năng lực cao nhất trong chẩn đoán phân biệt là: quế, thơm, và xà phòng.

- **Các yếu tố liên quan đến khả năng nhận biết mùi ở người bệnh Parkinson**

Điểm VSIT và BSIT không có mối liên quan có ý nghĩa với thời gian bệnh, giai đoạn HZ, điểm MDS-UPDRS phần III, kiểu hình vận động, và liều levodopa tương đương hàng ngày.

7. KIẾN NGHỊ

Tại các phòng khám chuyên khoa Thần kinh cấp tỉnh và thành phố, đối với các trường hợp đến khám lần đầu được nghi ngờ bệnh Parkinson, chúng ta nên sử dụng nghiệm pháp nhận biết mùi VSIT để đánh giá chức năng khứu giác của người bệnh.

Trong tương lai, chúng ta có thể sử dụng nghiệm pháp mùi VSIT để thực hiện các nghiên cứu xác định giá trị của nghiệm pháp mùi trong chẩn đoán phân biệt bệnh Parkinson và các rối loạn vận động liên quan như run vô căn, hội chứng Parkinson không điển hình, hội chứng Parkinson thứ phát trên đối tượng người Việt Nam.

Ngoài ra từ kết quả nghiên cứu này, chúng ta có thể tiến hành các nghiên cứu tiếp theo để tạo ra các phiên bản mùi VSIT đặc hiệu hơn cho nhóm đối tượng bệnh nhân Parkinson Việt Nam.