

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BÙI THỊ HẠNH DUYÊN

**ĐÁNH GIÁ RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU TRONG
NHIỄM KHUẨN HUYẾT VÀ SỐC NHIỄM
KHUẨN BẰNG ĐỘ ĐÀN HỒI CỤC MÁU
(ROTEM)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y/ DƯỢC HỌC

Thành phố Hồ Chí Minh, Năm 2023

Công trình được hoàn thành tại:

Khoa Hồi sức tích cực bệnh viện Đại học Y Dược
TP.HCM

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Lê Minh Khôi

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

vào hồi 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
- Thư viện Đại học

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) gây ra rối loạn chức năng các cơ quan trong đó có rối loạn đông máu (RLĐM). Các XN đông máu thường quy (ĐMTQ) như thời gian prothrombine (PT) hay tỷ số chuẩn hóa quốc tế (INR) và thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (aPTT) thường được sử dụng trên lâm sàng để đánh giá chức năng đông máu của BN NKH. Tuy nhiên khả năng các XN này có phản ánh được tình trạng RLĐM trong cơ thể một cách chính xác hay không còn chưa rõ. Gần đây, phương pháp đo độ đàn hồi cục máu bằng phương pháp quay (ROTEM) cung cấp thông tin toàn bộ về quá trình đông máu, cho thấy khả năng đánh giá tốt hơn tình trạng đông máu của BN.

Mặc dù có nhiều nghiên cứu và khuyến cáo sử dụng ROTEM trong xử trí BN phẫu thuật hay chấn thương, vai trò đánh giá RLĐM và ứng dụng của ROTEM trong điều trị BN NKH vẫn chưa rõ. Tại Việt Nam, các nghiên cứu về việc sử dụng ROTEM ở BN NKH vẫn còn hiếm. Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với đề tài “***Đánh giá rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn bằng đo độ đàn hồi cục máu (ROTEM)***”

2. Mục tiêu nghiên cứu

- i. Mô tả đặc điểm rối loạn đông máu, xác định tỉ lệ có bất thường đông máu và so sánh tình trạng rối loạn đông máu giữa nhóm nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn bằng các xét nghiệm đông máu thường quy và phương pháp đo độ đàn hồi cục máu.
- ii. Khảo sát mối tương quan giữa các thông số của phương pháp đo độ đàn hồi cục máu với INR, aPTT, số lượng tiểu cầu, nồng độ fibrinogen và D-dimer.

- iii. So sánh tình trạng rối loạn đông máu phát hiện bằng phương pháp đo đàn hồi cục máu giữa nhóm sống và nhóm tử vong và tìm yếu tố nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn.

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đây là nghiên cứu quan sát đoàn hệ tiến cứu. BN được chẩn đoán NKH theo tiêu chuẩn Sepsis-3 nhập khoa Hồi sức tích cực, BV Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. trong vòng 24 giờ được thu nhận vào nghiên cứu.

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

Đây là vấn đề còn mới, có rất ít nghiên cứu trong nước cũng như trên thế giới về sử dụng XN ROTEM để đánh giá rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn huyết (NKH) và sốc nhiễm khuẩn (SNK), đặc biệt dưới góc nhìn của chuyên ngành hồi sức cấp cứu.

Kết quả nghiên cứu cho thấy ROTEM có thể phân biệt các kiểu hình RLĐM khác nhau như giảm đông, tăng đông, hỗn hợp tăng-giảm đông và tăng tiêu sợi huyết. ROTEM cho cái nhìn toàn diện về đông máu của BN nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn hơn đông máu thường qui. ROTEM có thể nhận diện được tăng đông và tiêu sợi huyết. Trong khi đó, ĐMTQ chẩn đoán quá mức tình trạng giảm đông và không nhận diện được tình trạng tăng đông và rối loạn tiêu sợi huyết

Kết quả nghiên cứu giúp khẳng định vai trò đánh giá RLĐM của ROTEM trong bệnh nhân NKH/SNK. Bổ sung thêm một công cụ mới trong đánh giá RLĐM ngoài các xét nghiệm ĐMTQ.

5. Bố cục luận án

Luận án dài 130 trang, trình bày theo qui chuẩn. Nội dung của luận án được minh họa bởi 43 bảng, 06 biểu đồ, 23 hình, 155

tài liệu tham khảo, 07 phụ lục và 3 bài báo được công bố đính kèm để minh chứng cho quá trình thực hiện cũng như kết quả nghiên cứu

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Nhiễm khuẩn huyết

NKH được định nghĩa theo Đồng thuận Quốc tế lần thứ 3 về NKH (Sepsis-3) là tình trạng là rối loạn chức năng cơ quan đe dọa đến tính mạng gây ra bởi một sự rối loạn điều hoà đáp ứng của vật chủ đối với nhiễm khuẩn. RLĐM là một trong các rối loạn chức năng các cơ quan trong NKH. Sốc nhiễm khuẩn (SNK) là một thể của NKH trong đó các rối loạn về tuần hoàn và tế bào (TB)/chuyển hóa cơ bản nặng có thể gây nguy cơ tử vong.

1.2. Rối loạn đông máu trong nhiễm khuẩn huyết

Đông máu là một quá trình chuyển đổi fibrinogen hòa tan thành sợi fibrin không hòa tan để làm vững chắc cho các tiểu cầu đã được kết tập trong giai đoạn cầm máu ban đầu. Khi hệ thống đông máu bị kích hoạt, hệ thống tiêu sợi huyết cũng được kích hoạt để loại bỏ các huyết khối khỏi hệ thống mạch máu. Việc này giúp khôi phục dòng chảy trong lòng các mạch để đảm bảo việc tưới máu các cơ quan.

Cơ thể phản ứng chống lại các tác nhân gây bệnh thông qua hệ thống miễn dịch. Hệ thống miễn dịch với tình trạng viêm và hệ thống đông máu có mối tương tác với nhau. Điều này có thể lý giải một phần do TB có chức năng miễn dịch cũng như TB có chức năng đông máu có cùng nguồn gốc TB. Viêm dẫn đến hoạt hoá đông máu, và ngược lại đông máu cũng ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính viêm.

RLĐM gây ra do NKH có thể do nhiều cơ chế bao gồm: tình trạng hoạt hoá đông máu do viêm trong đó yếu tố mô đóng một vai trò then chốt khởi đầu kích hoạt tình trạng đông máu; sự hình thành thrombin do viêm; sự thành lập huyết khối miễn dịch; sự suy giảm con

đường kháng đông sinh lý và vai trò của tiểu cầu trong đáp ứng viêm và rối loạn tiêu sợi huyết.

1.3. Phương pháp đo độ đàn hồi cục máu (ROTEM)

Phương pháp đo đàn hồi cục máu ký (TEG) hay phương pháp đo đàn hồi cục máu quay (ROTEM), là phương pháp phân tích đông máu toàn bộ, cung cấp thông tin về các quá trình đông máu bao gồm khởi đầu thành lập cục máu, động học của việc thành lập huyết khối, biên độ của huyết khối và tình trạng tiêu sợi huyết. ROTEM sử dụng máu toàn phần để phân tích tình trạng đông máu đánh giá toàn diện quá trình cầm máu ngoài cơ thể. Dựa vào các thông số đo đạc được trên các đường biểu diễn, có thể diễn giải tình trạng đông máu của BN ở các giai đoạn khác nhau

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả đoàn hệ tiến cứu

2.2. Đối tượng nghiên cứu:

BN được chẩn đoán NKH theo tiêu chuẩn Sepsis-3 nhập khoa Hồi sức tích cực trong vòng 24 giờ.

Tiêu chí nhận vào: BN ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán NKH/SNK theo tiêu chuẩn Sepsis-3 và có giấy đồng thuận tham gia vào nghiên cứu. **Tiêu chí loại trừ:** BN có các tình trạng sau: (1) đã được truyền các chế phẩm máu trong vòng 24 giờ trước khi lấy mẫu máu (ngoại trừ hồng cầu lắng); (2) Có bệnh lý đông máu hoặc bệnh lý về máu.; (3) Đang dùng thuốc kháng đông hoặc thuốc kháng kết tập tiểu cầu; (4) Xơ gan Child-Pugh C; (5) Bệnh thận mạn giai đoạn cuối đang chạy thận định kỳ; (6) Ung thư; (7) Có thai.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được thực hiện 6/2020-12/2021 tại Khoa Hồi sức tích cực BV. ĐHYD. TP.HCM.

2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu:

Tính cỡ mẫu theo mục tiêu 1 là $n = 157$ BN. Tính cỡ mẫu theo mục tiêu 3 là $n = 114$ BN. Do đó, chúng tôi chọn cỡ mẫu là $N > 157$

2.4. Các tiêu chuẩn được áp dụng trong nghiên cứu

Nhiễm khuẩn huyết: Theo Đồng thuận Quốc tế lần thứ 3 về NKH (Sepsis-3), NKH được định nghĩa là tình trạng là rối loạn chức năng cơ quan đe dọa đến tính mạng gây ra bởi một sự rối loạn điều hoà đáp ứng của vật chủ đối với nhiễm khuẩn.

Sốc nhiễm khuẩn: Theo Sepsis-3, SNK là khi BN bị NKH kèm hạ huyết áp mà cần thuốc vận mạch để duy trì HATB >65 mmHg và lactate máu >2 mmol/L mặc dù đã hồi sức dịch truyền đầy đủ.

Các xét nghiệm ĐMTQ: Các giá trị bình thường trong các XN ĐMTQ được dựa theo khoảng tham chiếu bình thường của nhà sản xuất. Các XN trên được gọi là bất thường khi kết quả XN vượt quá giới hạn trên hay dưới của khoảng tham chiếu.

Khuynh hướng giảm đông dựa trên đông máu thường quy dựa vào nguy cơ chảy máu được xác định khi có một trong bốn tiêu chuẩn sau: INR $>1,2$; aPTTr $>1,2$.; Số lượng tiểu cầu $<150.000/\text{mm}^3$ và nồng độ fibrinogen huyết tương <2 g/L. **Khuynh hướng tăng đông dựa trên đông máu thường quy** dựa vào nguy cơ tăng đông được xác định khi có một trong bốn tiêu chuẩn sau: INR $<0,8$.; aPTTr $<0,8$; Số lượng tiểu cầu $>450.000/\text{mm}^3$; nồng độ fibrinogen huyết tương >4 g/L. **Khuynh hướng tăng-giảm đông hỗn hợp dựa trên đông máu thường quy** được xác định khi có vừa có ít nhất một trong các tiêu chuẩn của khuynh hướng tăng đông và vừa có ít nhất một trong các

tiêu chuẩn của khuynh hướng giảm đông. Không có tiêu chuẩn cho tình trạng tăng tiêu sợi huyết trên ĐMTQ.

Tình trạng giảm đông dựa trên xét nghiệm ROTEM được xác định khi có bất kì một trong ba tiêu chuẩn sau: kéo dài CT; kéo dài CFT và giảm MCF. **Tình trạng tăng đông dựa trên xét nghiệm ROTEM** được xác định khi có bất kì một trong ba tiêu chuẩn sau: giảm CT, giảm CFT và tăng MCF. **Tình trạng tăng-giảm đông máu hỗn hợp dựa trên xét nghiệm ROTEM** được xác định khi có vừa có ít nhất một trong những tiêu chuẩn tăng đông và vừa có ít nhất một trong những tiêu chuẩn giảm đông. **Tình trạng không tăng-giảm đông dựa trên xét nghiệm ROTEM** được xác định khi không có cả hai tiêu chuẩn tăng đông và giảm đông. **Tình trạng tăng tiêu sợi huyết dựa trên xét nghiệm ROTEM** được xác định khi có chỉ số tiêu sợi huyết tối đa (ML) >15% ở thời điểm 60 phút sau CT.

2.5. Phương tiện nghiên cứu và thực hiện xét nghiệm ROTEM

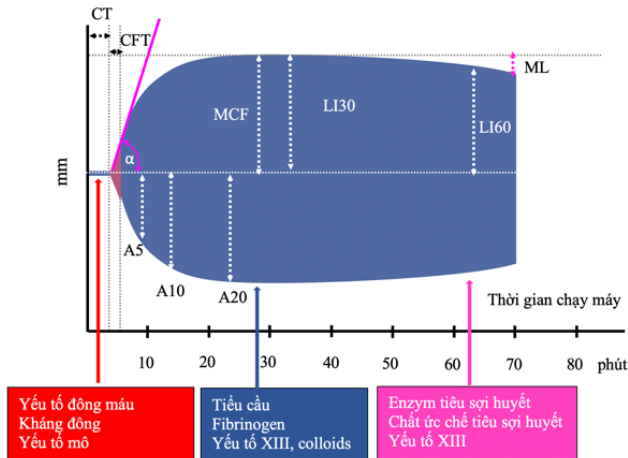
Máy thực hiện đo độ đàn hồi cục máu là máy ROTEM® delta thuộc hãng TEM International GmbH của Đức.

Lấy 2 mL máu vào trong ống đựng máu được tráng citrate và thực hiện XN ROTEM trong vòng 2 giờ sau khi lấy máu tại Khoa XN

Bảng 2.5 Các thông số của ROTEM

Các thông số của ROTEM	Giai đoạn	Định nghĩa / Ý nghĩa
Thời gian máu đông (CT, giây)	Thành lập huyết khối	Thời gian kể từ khi bắt đầu XN cho đến khi có sự hiện diện của máu đông đạt biên độ 2 mm
Thời gian thành lập huyết khối (CFT, giây)	Động học huyết khối	Thời gian để biên độ huyết khối từ lúc đạt được 2mm cho đến khi đạt được 20 mm

Góc alpha		Góc được tạo ra bởi trục ngang và tiếp tuyến của đường cong tại biên độ 2 mm Đánh giá tốc độ hình thành huyết khối
Biên độ huyết khối tối đa (MCF, mm)	Sức bền huyết khối	Biên độ huyết khối đạt biên độ tối đa
A5, A10, A20 (mm)		Biên độ huyết khối tại từng thời điểm theo thời gian 5, 10, 20 phút sau CT
Chỉ số ly giải LI 30 (%)	Tiêu sợi huyết	Biên độ huyết khối còn lại tại thời điểm 30 phút sau CT, được mô tả bằng phần trăm biên độ tại thời điểm 30 phút sau CT so với MCF
Chỉ số ly giải LI 60 (%)		Biên độ huyết khối còn lại tại thời điểm 60 phút sau CT, được mô tả bằng phần trăm biên độ tại thời điểm 60 phút sau CT so với MCF.
Tiêu sợi huyết tối đa (ML, %)		Tiêu sợi huyết tối đa. Biên độ thấp nhất sau khi đạt đến biên độ tối đa tại thời điểm 1 giờ. Mô tả bằng % mức giảm biên độ lúc 1 giờ so với MCF



Hình 2.3 Temogram với các thông số quan trọng và ý nghĩa

2.6. Phương pháp phân tích thống kê

Số liệu được nhập vào Epidata phiên bản 3.1 và phân tích bằng STATA phiên bản 17. PH, PaO₂/FiO₂, nồng độ Ca²⁺ là các biến liên tục có phân phối chuẩn được biểu diễn dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (ĐLC). Các biến khác được biểu diễn dưới dạng trung vị và tứ phân vị (TPV). Kiểm định Wilcoxon-Mann-Whitney được dùng để so sánh giá trị của các biến liên tục giữa hai nhóm. Kiểm định chi bình phương (χ^2) và kiểm định Fisher được dùng để so sánh tần suất của các biến nhị giá giữa hai nhóm. Hệ số tương quan Spearman được sử dụng để kiểm tra mối tương quan. Tính diện tích dưới đường cong (AUC) của các thông số FIBTEM trong tiên đoán tăng fibrinogen máu và từ đó tính chỉ số Kappa. Phân tích đơn biến và đa biến với mô hình phân tích ngược tìm yếu tố tiên lượng nguy cơ tử vong ở BN NKH/SNK. Giá trị p có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.

2.7. Vấn đề y đức của đề tài

Đây là nghiên cứu quan sát và không can thiệp vào quá trình điều trị. Lấy giấy đồng thuận được thực hiện trước khi thu nhận vào nghiên cứu. Chi phí thực hiện XN ROTEM sẽ do nghiên cứu chi trả. Vì vậy nghiên cứu này không vi phạm về vấn đề y đức trong nghiên cứu khoa học. Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của ĐHYD TP.HCM thông qua số 349/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 26/5/2020).

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ

Từ 06/2020-12/2021, có 161 BN NKH/SNK được đưa vào nghiên cứu với tuổi là 69 (60-81), nữ giới chiếm 49,1% và điểm SOFA là 6 (4-9). SNK chiếm là 43,4% .Tỉ lệ tử vong nội viện là 18%.

3.1. Đặc điểm rối loạn đông máu ở BN nhiễm khuẩn huyết

3.1.1. Các kiểu rối loạn đông máu trên ĐMTQ và ROTEM

Ở BN NKH/SNK, 100% BN có bất thường một trong các thông số ĐMTQ. Nếu không kể D-dimer, 98,1% BN có một trong các bất thường của INR, aPTT_r, số lượng tiểu cầu và nồng độ fibrinogen máu. Tăng D-dimer rất thường gặp (98,1%) và tình trạng giảm số lượng tiểu cầu (32,3%) gặp nhiều hơn tăng số lượng tiểu cầu (5,6%). Ngược lại, tình trạng tăng fibrinogen lại thường gặp (78,3%) so giảm fibrinogen máu (2,5%) với $p < 0,001$. Tỷ lệ khuynh hướng giảm đông, tăng đông và tăng giảm đông hỗn hợp dựa trên ĐMTQ lần lượt là 75,2%, 79,5% và 56,5%.

Bảng 3.8-Các kiểu rối loạn đông máu trên ROTEM (n = 161)

Kiểu rối loạn	Tần số	Tỷ lệ %
Giảm đông	88	54,7
Tăng đông	41	25,5
Rối loạn hỗn hợp tăng-giảm đông	22	13,6
Tăng tiêu sợi huyết	37	23

Vì các nhóm không loại trừ lẫn nhau nên tổng tỷ lệ có thể > 100%

Nhận xét: dựa trên kết quả ROTEM, có 54,7% BN có giảm đông, 25,5% BN có tăng đông và 23% BN có tăng tiêu sợi huyết. Đặc biệt có 13,6% BN có rối loạn hỗn hợp vừa giảm đông vừa tăng đông.

Bảng 3.11 So sánh tỷ lệ bất thường fibionogen máu và số lượng tiểu cầu trong kiểu hình tăng đông dựa vào ROTEM

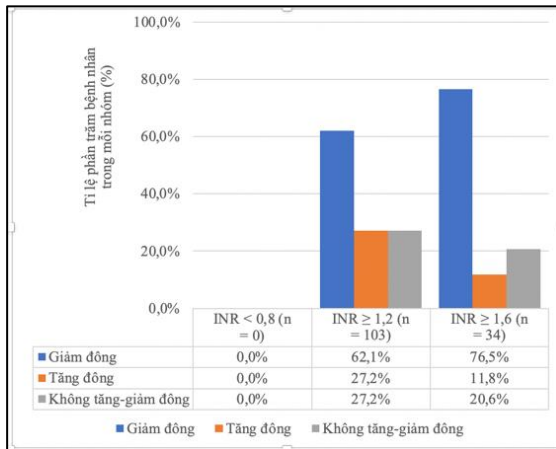
	Tăng đông n=41	Giảm đông n=88	Giá trị P
	N(%)	N(%)	
Fibrinogen>4g/L	38 (92,7)	65 (73,9)	0,013
Tiểu cầu>450.000/mm ³	9 (21,9)	5 (5,7)	0,012*
fibrinogen<2g/L	0 (0)	4 (4,6)	0,306*
Tiểu cầu<150.000/mm ³	2 (4,9)	39 (44,3)	<0,001

*Phép kiểm chi bình thường *kiểm định Fisher's*

Nhận xét: Ở nhóm tăng đông dựa trên ROTEM, hơn 90% BN có tăng fibrinogen máu, trong khi tăng tiêu cầu chỉ chiếm 21,9%.

3.1.2. Đặc điểm rối loạn đông máu dựa vào ROTEM ở BN có bất thường trên đông máu thường quy

Ở phần này, chúng tôi muốn sử dụng ROTEM để nhận diện các tình trạng đông máu khác nhau trên các BN có bất thường ĐMTQ. Do các XN INR, aPTTr, số lượng tiêu cầu và nồng độ fibrinogen không có thể hiện bất thường về tiêu sợi huyết, nên phần này chúng tôi không đưa phần tăng tiêu sợi huyết vào phân tích. Chúng tôi chọn thêm ngưỡng INR và aPTTr >1,6 để phân tích là do khi INR ở trên ngưỡng này BN thường cần phải truyền các chế phẩm máu trước khi can thiệp thủ thuật hay phẫu thuật.

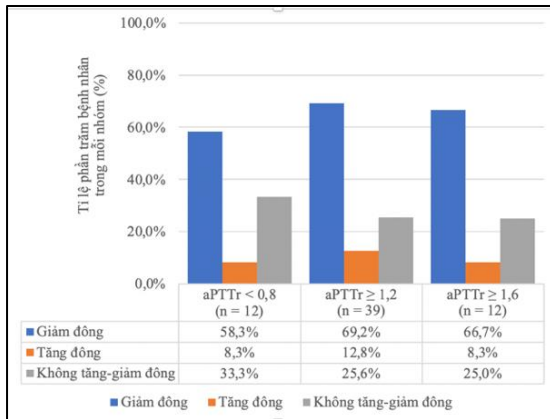


Biểu đồ 3.2 Các kiểu hình đông máu dựa trên ROTEM ở bệnh nhân có bất thường INR theo các ngưỡng khác nhau

Vì các nhóm không loại trừ lẫn nhau nên tổng tỉ lệ có thể > 100%

Nhận xét: Ở những BN bị giảm đông dựa trên INR $\geq 1,2$, ROTEM cho thấy có 27,2% trường hợp tăng đông, 27,2% không tăng-

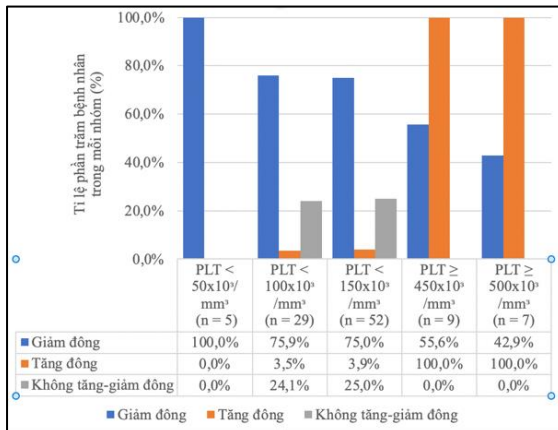
giảm đông. Ngay cả trong số những bệnh nhân có INR $\geq 1,6$, tỉ lệ tăng đông máu được xác định bằng ROTEM là 11,8%.



Biểu đồ 3.3 Các kiểu hình đông máu dựa trên ROTEM ở bệnh nhân có bất thường aPTTr

Vì các nhóm không loại trừ lẫn nhau nên tổng tỉ lệ có thể > 100%

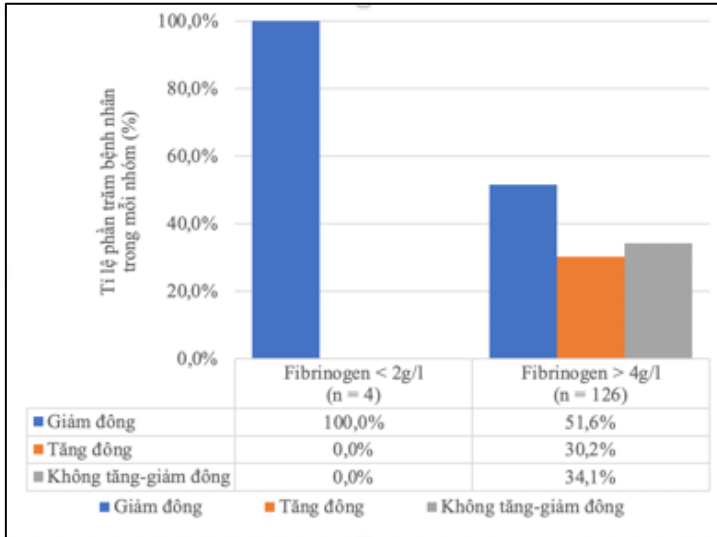
Nhận xét: ROTEM cũng phát hiện tăng đông ở BN có aPTTr > 1,6.



Biểu đồ 3.4 Các kiểu hình đông máu dựa trên ROTEM ở BN có bất thường số lượng tiểu cầu với các ngưỡng khác nhau

Vì các nhóm không loại trừ lẫn nhau nên tổng tỉ lệ có thể > 100%

Nhận xét: Ở những BN có số lượng tiểu cầu $<100.000/\text{mm}^3$ có 3,5% có tình trạng tăng đông, 24,1% là không tăng-giảm đông trên ROTEM. Ngoài ra, tình trạng giảm đông máu trên ROTEM cũng được quan sát thấy ở hơn 50% BN có số lượng tiểu cầu $>450.000/\text{mm}^3$.



Biểu đồ 3.5 Các kiểu hình đông máu dựa trên ROTEM ở bệnh nhân có bất thường nồng độ fibrinogen

Vì các nhóm không loại trừ lẫn nhau nên tổng tỉ lệ có thể > 100%

Nhận xét: Nhóm tăng nồng độ fibrinogen $>4 \text{ g/L}$, tỉ lệ giảm đông máu lên tới 51,6% và không tăng-giảm đông là 34,1%.

3.1.3. So sánh tình trạng rối loạn đông máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

Về đặc điểm cơ bản của dân số, nhóm SNK có pH thấp hơn, nồng độ lactate và điểm SOFA cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm NKH.

Theo ĐMTQ, so với nhóm NKH, nhóm SNK có mức độ giảm đông nhiều hơn với INR, aPTTr kéo dài hơn và số lượng tiểu cầu giảm hơn có ý nghĩa thống kê. Bên cạnh đó, nhóm SNK có nồng độ D-dimer cao hơn so với nhóm NKH ($p < 0,05$). Trái lại, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ fibrinogen giữa hai nhóm.

Tương tự, so với NKH, nhóm SNK có nguy cơ tăng INR $> 1,2$, aPTTr $> 1,2$ và giảm số lượng tiểu cầu $< 150.000/\text{mm}^3$ với OR lần lượt là 2,27 (KTC 95% 1,10-4,76) với $p = 0,017$, 2,29 (KTC 95% 1,03-5,14) với $p = 0,025$ và 2,35 lần (KTC 95% 1,1- 4,89) với $p = 0,012$. Ngược lại, không có sự khác biệt giữa tình trạng tăng tiểu cầu hay tăng hay giảm nồng độ fibrinogen giữa hai nhóm NKH và SNK.

Theo ROTEM, nhóm SNK có mức độ giảm đông nhiều hơn so với nhóm NKH với CT, CFT kéo dài hơn và biên độ huyết khối giảm đáng kể. Trái lại, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ fibrinogen và MCF-fibtem giữa hai nhóm NKH và SNK. Đối với rối loạn tiêu sợi huyết, nhóm SNK có sự giảm tiêu sợi huyết hơn (biểu hiện bằng LI 60 cao hơn và giảm ML) so với nhóm NKH.

Bảng 3.18 So sánh kiểu hình rối loạn đông máu bằng ROTEM giữa hai nhóm nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

	NKH N = 91 n (%)	SNK N = 70 n (%)	Giá trị p ^a	OR (KTC 95%)
Giảm đông	39 (42,9)	49 (70,0)	0,001	3,11 (1,53-6,36)
Tăng đông	28 (30,8)	13 (18,6)	0,078	0,51 (0,22-1,15)
Hỗn hợp tăng- giảm đông	14 (15,4)	8 (11,4)	0,469	0,71 (0,24-1,96)
Tăng tiêu sợi huyết	25 (27,5)	5 (7,1)	0,001	0,20 (0,06-0,59)

^aKiểm định chi bình phương, KTC: khoảng tin cậy; OR: tỉ số chênh
Vì các nhóm không loại trừ lẫn nhau nên tổng tỉ lệ có thể $> 100\%$

Nhận xét: SNK làm tăng nguy cơ giảm đông máu dựa trên ROTEM gấp 3,11 (KTC 95% 1,53-6,36, $p = 0,001$) và ngược lại, làm giảm nguy cơ cơ tăng tiêu sợi huyết còn 0,20 (KTC 95% 0,06-0,59, $p = 0,001$) so với nhóm NKH. Các dạng tăng-giảm đông hỗn hợp và trạng thái tăng đông không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm.

3.2. Tương quan giữa các thông số ROTEM và ĐMTQ

3.2.1. Tương quan giữa các thông số ROTEM và ĐMTQ

CT-intem có tương quan thuận trung bình với aPTTr và tương quan thuận yếu với INR. CT-extem tương quan thuận yếu với INR và aPTTr. CFT-intem và CFT-extem tương quan nghịch mức độ trung bình với số lượng tiểu cầu và tương quan nghịch mức độ yếu với nồng độ fibrinogen. Biên độ cục máu A5, A10, A20 và MCF của INTEM và EXTEM tương quan thuận mức độ mạnh với số lượng tiểu cầu và mức độ trung bình với nồng độ fibrinogen.

Bảng 3.21 Mối tương quan giữa thông số của ROTEM trên kênh FIBTEM với đông máu thường qui

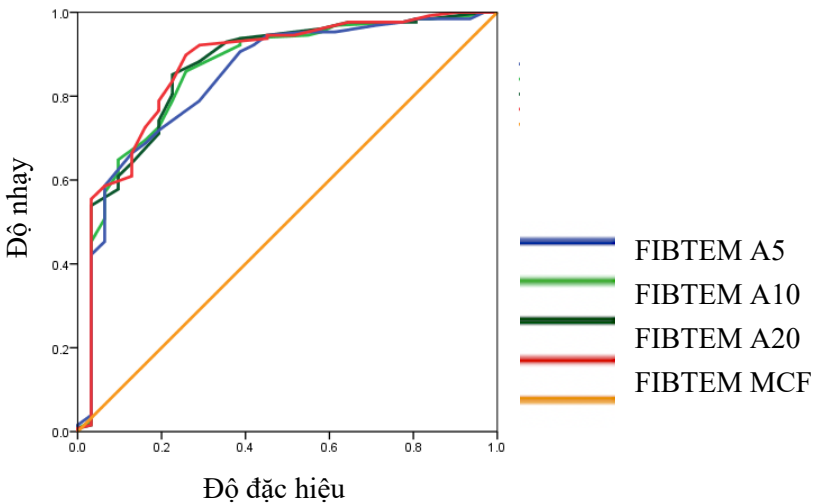
	INR	aPTTr	Tiểu cầu (TB/mm ³)	Fibrinogen (g/L)	D-dimer (ng/mL)
A5-fibtem	-0,14	-0,10	0,48*	0,69*	0,01
A10-fibtem	-0,14	-0,11	0,48*	0,72*	0,03
A20-fibtem	-0,13	-0,10	0,48*	0,73*	0,04
MCF-fibtem	-0,12	-0,09	0,47*	0,73*	0,04

Hệ số tương quan Spearman; * $p < 0,05$

Nhận xét: Biên độ cục máu A5, A10, A20 và MCF-fibtem tương quan thuận mạnh với nồng độ fibrinogen và tương quan trung bình với số lượng tiểu cầu.

3.2.2. Tiên đoán tăng nồng độ fibrinogen máu từ các thông số FIBTEM

Trong phần này, chúng tôi loại hai biến có giá trị ngoại lai nên còn 159 BN đưa vào phân tích tính diện tích dưới đường cong (AUC) và chỉ số Kappa của các thông số FIBTEM (A5, A10, A20 và MCF) trong tiên đoán tăng fibrinogen máu. Kết quả cho thấy các thông số FIBTEM, bao gồm A5, A10, A20 và MCF có khả năng tiên đoán rất tốt tăng nồng độ fibrinogen máu, với AUC từ 0,883–0,905, độ nhạy cao 87,9 %–93,6 % và giá trị tiên đoán dương 90,6 %– 94,0 %. Trong đó, MCF có khả năng tốt nhất AUC 0,905, độ nhạy 92,7 %, giá trị tiên đoán dương 93,5 % trong tiên đoán tình trạng tăng fibrinogen máu so với các thông số FIBTEM khác. Hệ số tương đồng giữa tăng nồng độ fibrinogen máu quan sát được và tiên đoán qua FIBTEM là khá tốt đối với A5 (Kappa = 0,618), A10 (Kappa = 0,620), A20 (Kappa = 0,628) và MCF (Kappa = 0,692) ($p < 0,001$ cho tất cả các giá trị).



Biểu đồ 3.6 Đường cong ROC của các thông số FIBTEM trong tiên đoán tăng nồng độ fibrinogen máu

3.3. Yếu tố tiên đoán nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

Trong dân số nghiên cứu của chúng tôi, có một số BN phải xuất viện vì gia đình từ chối điều trị tích cực mặc dù BN vẫn còn cơ hội điều trị. Những BN này được xem là thiếu dữ liệu về các yếu tố tử vong hoặc sống sót. Do đó, để tránh sai lệch trong phân tích, chúng tôi đã loại trừ những BN này khi phân tích kết quả về các kết cục sống còn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 116 BN còn sống, 29 BN tử vong và 16 BN thiếu dữ liệu về kết cục tử vong hay sống. Do đó, còn 145 BN được đưa vào phân tích sống còn

3.3.1. So sánh đặc điểm chung của bệnh nhân sống và tử vong

So với nhóm sống, nhóm tử vong có nồng độ lactate máu và điểm SOFA cao hơn có ý nghĩa thống kê. Nhóm tử vong có mức độ giảm đông máu nhiều hơn. BN tử vong có tăng INR ($p = 0,005$), tăng aPTT ($p = 0,016$). Ngược lại, cả số lượng tiểu cầu ($p = 0,886$) và nồng độ fibrinogen ($p = 0,104$) không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. phân loại kiểu hình RLDM dựa trên INR và aPTT, chỉ có giảm đông trên INR là có sự khác biệt giữa nhóm sống và tử vong. Nhóm tử vong có nhiều BN tăng INR hơn nhóm sống với OR = 2,71 (KTC 95% 1,02-7,15) với $p = 0,039$. nhóm sống có nhiều BN có tăng fibrinogen hơn nhóm tử vong với OR = 0,37 (KTC 95% 0,15-0,92) với $p = 0,029$. Theo phân loại RLDM dựa trên ROTEM, BN trong nhóm tử vong có xu hướng giảm đông máu so với những BN trong nhóm sống sót, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê (65,5% so với 46,6% với $p = 0,068$). So với những BN không bị giảm đông máu, những BN bị giảm đông máu không có sự khác biệt về nguy cơ tử vong (OR 2,18, KTC 95% 0,87-5,71, $p = 0,068$). Tình trạng tăng đông, giảm đông hỗn hợp và tăng tiêu sợi huyết không làm tăng nguy cơ tử vong ở BN NKH

hoặc SNK. Các BN tử vong có kéo dài CT ($p = 0,012$), tăng LI 60 ($p = 0,018$) và giảm ML ($p = 0,021$) đáng kể so với những BN còn sống.

3.3.2. Phân tích hồi qui đa biến tìm yếu tố tiên lượng nguy cơ tử vong

Chúng tôi sử dụng phương trình hồi qui logistic đơn biến để đo lường mối tương quan giữa các biến. Lactate, tần số tim, huyết áp trung bình và INR là yếu tố tiên lượng tử vong trong phân tích đơn biến. Sau khi điều chỉnh với các biến khác, chúng tôi tìm thấy tần số tim, huyết áp trung bình và INR có mối tương quan với nguy cơ tử vong

Bảng 3.29 Mô hình hồi qui logistic đơn biến và hồi qui đa biến với nguy cơ tử vong (N = 145)

Biến	Phân tích đơn biến			Phân tích đa biến với mô hình stepwise backward		
	OR	KTC 95%	p*	OR	KTC 95%	p**
Mạch (lần/phút)	1,021	1,00 – 1,04	0,031	1,03	1,01 - 1,06	0,005
HATB (mmHg)	0,951	0,92 – 0,98	0,002	0,95	0,91 – 0,99	0,020
INR	4,358	1,76 – 10,81	0,002	3,38	1,26 – 9,11	0,016
Lactate máu (mmol/L)	1,254	1,10 – 1,43	0,001	1,19	0,99 - 1,41	0,055

*Mô hình hồi qui Logistic đơn biến. **Mô hình hồi qui Logistic đa biến với mô hình stepwise backward. HATB: huyết áp trung bình.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm rối loạn đông máu dựa ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tình trạng tăng D-dimer rất phổ biến với tỉ lệ khoảng 98% BN NKH/SNK. Trong khi đó, dựa theo

ROTEM tình trạng tăng tiêu sợi huyết chỉ chiếm khoảng 18% trong BN NKH/SNK. Rõ ràng, D-dimer không thể phản ánh và đánh giá tình trạng tăng tiêu sợi huyết ở BN NKH/SNK. Hiện tượng này được lý giải là D-dimer được tạo ra trong bất kỳ trường hợp nào có lắng đọng fibrin trong cơ thể, dẫn đến sự phân hủy fibrin. Do đó lượng D-dimer được tạo ra có thể phụ thuộc chủ yếu vào tổng khối lượng fibrin lắng đọng và diện tích bề mặt fibrin có sẵn cho các tác động của plasmin. Ngoài ra, D-dimer có thể bắt nguồn từ sự phân hủy fibrin được hình thành ở ngoại mạch và không có mối liên kết với hoạt động tiêu sợi huyết trong lòng mạch (Hardy M, 2022). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở BN NKH, tăng fibrinogen rất thường gặp lên đến 70-80%, tương tự các nghiên cứu khác (Omiya, 2021). Ngoài vai trò đông máu, fibrinogen còn có vai trò trong đáp ứng viêm (Hoppe, 2014), bảo vệ ký chủ trong đáp ứng với nhiễm khuẩn (Davalos, 2012), hình thành huyết khối miễn dịch giúp tiêu diệt tác nhân gây bệnh (Ito, 2014).

Dựa trên ROTEM, trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 25,5% tăng đông, 54,7% giảm đông, và 23% tăng tiêu sợi huyết. So với các nghiên cứu khác, tỉ lệ tăng đông, giảm đông và tăng tiêu sợi huyết có thể khác nhau tùy thuộc mức độ nặng của bệnh và tỉ lệ SNK trong dân số nghiên cứu cũng như tiêu chuẩn tăng đông và giảm đông được áp dụng trong các nghiên cứu. Nghiên cứu của tác giả Collins và cs (2006) có mô tả sự hiện diện của tình trạng RLDM dạng hỗn hợp, tuy nhiên lại không mô tả tỉ lệ. Chỉ có nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà (2020) tại Việt Nam cho thấy có 1,8% RLDM dạng hỗn hợp.

ROTEM giúp nhận diện tăng đông ở BN NKH. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 25,5% BN là tăng đông được nhận diện bằng ROTEM. Trong báo cáo của Luckner và cs (2008) cho thấy có những BN NKH có biểu hiện tình trạng giảm đông nặng trên ĐMTQ với INR

và aPTT kéo dài nhưng trên XN TEG/ROTEM lại biểu hiện tăng đông. Những BN này được can thiệp ngoại khoa mà không cần phải truyền các chế phẩm máu để điều chỉnh đông máu trước mổ. Ở nhóm tăng đông dựa trên ROTEM, hơn 90% BN có tăng fibrinogen máu, trong khi tăng tiểu cầu chỉ chiếm 21,9% ($p < 0,001$). Do đó, tình trạng tăng đông máu ở BN NKH/SNK chủ yếu là do tăng fibrinogen máu. Nghiên cứu của Kim và cs (2021) cho thấy nhóm tăng đông trên TEG cũng có tình trạng tăng fibrinogen máu đáng kể hơn so với các nhóm khác.

Trong nhóm giảm đông dựa vào ROTEM có 73,9% BN có tăng fibrinogen máu $> 4\text{g/L}$ và có 44,3% BN có giảm số lượng tiểu cầu $< 150.000 /\text{mm}^3$. Ngược lại trong nhóm tăng đông có đến 92,7% BN có tăng fibrinogen máu và chỉ có 4,9% BN có giảm tiểu cầu. Rõ ràng, sự hiện diện của giảm tiểu cầu đã bù trừ cho tình trạng tăng fibrinogen máu. Điều này cho thấy sự tương tác của fibrinogen và tiểu cầu trong quá trình đông máu. Kết quả này làm nổi bật ưu điểm của ROTEM trong việc cung cấp bức tranh toàn cảnh của quá trình đông máu bao gồm các thành phần huyết tương và TB (Simmons, 2015).

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ĐMTQ không thể phát hiện tình trạng tăng tiêu sợi huyết, trong khi đó ROTEM nhận diện được khoảng 23% có tình trạng tăng tiêu sợi huyết. Tình trạng rối loạn tiêu sợi huyết đã được nghiên cứu ở trẻ em nhiều hơn ở người lớn bị NKH (Tạ Tuấn Anh, 2021 và Lampridou, 2020). Lampridou và cs (2020) phát hiện ra rằng tăng tiêu sợi huyết gặp trong khoảng 18% trường hợp NKH ở trẻ sơ sinh và không làm tăng nguy cơ tử vong.

Khi phân tích riêng từng nhóm BN có các bất thường khác nhau trên ĐMTQ như tăng/giảm INR, aPTT, số lượng tiểu cầu và nồng độ fibrinogen cho thấy có kết quả không tương đồng trong đánh giá tình trạng đông máu của hai phương pháp ROTEM và ĐMTQ. BN

có biểu hiện giảm đông trên INR, aPTTr và tiêu cầu đều có tình trạng tăng đông hay tình trạng không tăng-giảm đông, chỉ khoảng 70% trên số này là có rối loạn giảm đông trên ROTEM. Do đó theo nghiên cứu của chúng tôi nếu dựa vào INR, aPTTr và số lượng tiêu cầu sẽ chẩn đoán quá mức tình trạng giảm đông khoảng 30% và hầu như không nhận diện được chính xác tình trạng tăng đông so với ROTEM. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của một số tác giả khác (Muzaffar, 2017 và Kim, 2021)

Có rất ít nghiên cứu so sánh tình trạng RLDM được đánh giá bằng ROTEM giữa nhóm NKH và SNK. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy SNK làm tăng nguy cơ giảm đông máu dựa trên ROTEM gấp hơn 3 lần và làm giảm nguy cơ cơ tăng tiêu sợi huyết còn 0,20 so với nhóm NKH, còn các dạng tăng-giảm đông hỗn hợp và tăng đông không khác biệt đáng kể giữa hai nhóm. Nghiên cứu của Davies GR. (2018) cho thấy nhóm SNK có biểu hiện giảm đông trên ĐMTQ và trên ROTEM với CT kéo dài hơn so với nhóm NKH và NKH nặng. Thêm nữa, biểu hiện tăng đông gấp ở nhóm NKH và NKH nặng với tăng biên độ cục máu và tốc độ thành lập cục máu. Nghiên cứu của Prakash S. (2015) cho thấy ML giảm hơn ở nhóm có suy cơ quan nặng, tương ứng với tăng nồng độ chất ức chế hoạt hoá plasminogen-1.

4.2. Mối tương quan của các thông số ROTEM và các xét nghiệm đông máu thường quy

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy CT-intem có tương quan trung bình với aPTTr và tương quan yếu với INR. Trong khi đó CT-extem có tương quan yếu với INR và aPTTr. Kết quả này tương tự trên nhóm BN Việt Nam bị suy gan cấp (Nguyễn Mạnh Chiến, 2023). Biên độ huyết khối A5, A10, A20 và MCF của INTEM/EXTEM tương quan thuận mức độ mạnh với số lượng tiêu cầu (ρ 0,7-0,8) và mức độ

trung bình với nồng độ fibrinogen (ρ 0,42-0,55). Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Jeong S. M (2015) và cs trên BN thực hiện ghép gan. Ngược lại, MCF-fibtem tương quan mạnh với nồng độ fibrinogen và tương quan trung bình với số lượng tiểu cầu, tương tự nghiên cứu của Khunakaran (2019). Điều này phù hợp với vai trò của XN FIBTEM là đánh giá thành phần fibrinogen trong đông máu.

Hơn nữa, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các thông số FIBTEM có khả năng chẩn đoán xuất sắc với AUC là 0,905. Nhiều nghiên cứu trước đó cho thấy các thông số FIBTEM giúp chẩn đoán tốt tình trạng giảm nồng độ fibrinogen máu ở BN chấn thương và phẫu thuật (Khunakaran, 2019 và de Vires, 2023). Do trong dân số nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có 4 trường hợp có hợp giảm fibrinogen máu nên không thể thực hiện tính AUC để đánh giá khả năng tiên đoán giảm nồng độ fibrinogen máu của FIBTEM. Theo hiểu biết của chúng tôi, hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá khả năng chẩn đoán tăng fibrinogen máu bằng FIBTEM, nhất là trong BN NKH.

4.3. Yếu tố tiên đoán nguy cơ tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tình trạng giảm đông máu dựa trên ROTEM không liên quan đáng kể đến kết quả tử vong mặc dù nhóm tử vong có giá trị CT-extem kéo dài hơn đáng kể so với nhóm sống. Trong phân tích đơn biến, các thông số của ROTEM có liên quan đến nguy cơ tử vong là CFT-intem, LI 60-intem, ML-intem và CT-extem với $p < 0,05$. Tuy nhiên, phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy chỉ INR, HATB và tần số tim là các yếu tố tiên lượng nguy cơ tử vong nội viện. Một nghiên cứu trên 2393 BN NKH cũng cho thấy tần số tim tăng là yếu tố nguy cơ tử vong và tăng HATB làm giảm nguy cơ tử vong. Tuy nhiên, tần số tim và HATB trong nghiên

cứu này là tính trung bình trong 72 giờ đầu nhập hồi sức, trong khi nghiên cứu của chúng tôi là tần số tim và HATB được ghi nhận tại một thời điểm lấy XN trong vòng 24 giờ nhập hồi sức. Tuy nhiên, nghiên cứu này không nghiên cứu về XN ĐMTQ và ROTEM (Pieroni, 2022).

Nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy giá trị của các thông số ROTEM hay kiểu hình RLĐM dựa trên ROTEM là yếu tố nguy cơ tử vong, trong khi INR lại là yếu tố nguy cơ tử vong độc lập ở BN NKH/SNK. Điều này có thể lý giải là do ROTEM phản ánh tình trạng đông máu trong cơ thể, các thành phần đông máu như tiểu cầu và fibinogen có thể tương tác bù trừ cho nhau. Còn INR chỉ phản ánh giai đoạn của khởi đầu của đông máu. Phân tích đơn biến cho thấy CT-extem là yếu tố nguy cơ tử vong nhưng khi phân tích đa biến lại không cho thấy điều đó. Mặc dù INR cũng phản ánh con đường đông máu ngoại sinh, nhưng CT-extem có mối tương quan thuận yếu với INR ($\rho=0,32$). Điều này có thể lý giải cho việc INR và CT-extem không cho cùng ý nghĩa tiên lượng. Một số nghiên cứu của các tác giả khác như Bosolo và cs (2020) cho kết quả một vài thông số ROTEM như CT-extem và CFT-extem kéo dài hơn ở BN NKH tử vong, nhưng các nghiên cứu này không thực hiện các phân tích đơn biến và đa biến mà chỉ đơn thuần so sánh các thông số ROTEM ở hai nhóm sống và tử vong. Do đó, có vẻ như ROTEM có giá trị trong đánh giá toàn diện tình trạng đông máu còn INR có vai trò trong tiên lượng tử vong ở BN NKH/SKH.

CHƯƠNG 5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 161 BN NKH/SNK từ tháng 6/2020 đến tháng 12/2021, chúng tôi đưa ra những kết luận như sau:

1. Về đặc điểm RLĐM ở BN NKH/SNK:

- RLĐM là thường gặp trong BN NKH/SNK với 100% có bất thường trên các thông số của ĐMTQ. Tăng nồng độ fibrinogen (78,3%) và D-dimer (98,1%) máu là rất thường gặp.

- ROTEM có thể phân biệt các kiểu hình RLĐM khác nhau như giảm đông (54,7%), tăng đông (25,5%), RLĐM hỗn hợp tăng-giảm đông (13,6%) và tăng tiêu sợi huyết (23%).

- Tăng đông trên ROTEM ở BN NKH/SNK là do tăng fibrinogen máu. ROTEM cho thấy có sự bù trừ của tăng fibrinogen máu và giảm tiêu cầu lên tình trạng đông máu của BN NKH/SNK.

- Theo ĐMTQ, so với nhóm NKH, nhóm SNK có tăng nguy cơ có khuynh hướng giảm đông gấp 2,95 lần; kéo dài INR gấp 2,27, kéo dài aPTT_r gấp 2,29 và giảm tiêu cầu gấp 2,35 (với $p < 0,005$). Ngược lại, nồng độ fibrinogen huyết tương và nồng độ D-dimer không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm.

- Theo ROTEM, ở BN SNK có tăng nguy cơ giảm đông máu gấp 3,11 lần so với BN NKH, ngược lại giảm nguy cơ bị tăng tiêu sợi huyết là 0,2 (với $p=0,001$).

- ROTEM cho cái nhìn toàn diện về tình trạng đông máu của BN NKH/SNK hơn so với ĐMTQ. ROTEM có thể nhận diện được tăng đông và tăng tiêu sợi huyết. Trong khi đó, ĐMTQ có thể chẩn

đoán quá mức tình trạng giảm đông, nhận diện không chính xác tình trạng tăng đông và không đánh giá được rối loạn tiêu sợi huyết.

2. Biên độ cục máu của INTEM và EXTEM có tương quan mạnh với tiểu cầu (ρ 0,77 - 0,8) và tương quan trung bình với fibrinogen (ρ 0,48 - 0,55). Nồng độ fibrinogen và biên độ cục máu của kênh FIBTEM có mối tương quan mạnh (ρ 0,69 - 0,73). Các thông số FIBTEM cho khả năng tiên đoán rất tốt tình trạng tăng fibrinogen máu (AUC 0,883 – 0,905) và có độ nhạy cao 87,9%–93,6%, trong đó MCF có giá trị tốt nhất (AUC 0,905 và độ nhạy 92,7%).

3. So với BN còn sống, BN tử vong có CT-extem kéo dài ($p=0,012$), LI 60-intem tăng cao ($p=0,018$) và ML-intem giảm ($p=0,021$). Trong phân tích đơn biến, CFT-intem, LI 60-intem, ML-intem và CT-extem là các yếu tố nguy cơ tiên đoán tử vong với $p<0,05$. Trong phân tích đa biến, tăng INR, tần số tim tăng và huyết áp trung bình giảm giúp tiên lượng nguy cơ tử vong ở BN NKH/SNK.

KIẾN NGHỊ

Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi đưa ra một số kiến nghị sau

1. Cần phối hợp ROTEM và XN ĐMTQ để có cái nhìn toàn diện về tình trạng đông máu của BN NKH/SNK.
2. Cần nghiên cứu sâu hơn về nhóm BN có kiểu hình rối loạn đông máu hỗn hợp tăng-giảm đông phản ánh tình trạng chảy máu hay huyết khối trên lâm sàng.
3. Cần nghiên cứu thêm để xác định công dụng của ROTEM trong việc dự đoán các biến cố xuất huyết hoặc huyết khối và góp phần hướng dẫn can thiệp ở BN bị NKH/SNK.

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

1. **Tác giả** (2023). Coagulation profiles in patients with sepsis/septic shock identify mixed hypo-hypercoagulation patterns based on rotational thromboelastometry: A prospective observational study. *Thrombosis Research*. 2023/07/01/2023;227:51-59.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2023.05.010>
2. **Tác giả** (2023). Uncovering hypercoagulation status using rotational thromboelastometry in patients with sepsis presented with hypocoagulation based on conventional coagulation tests: an observational study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 May;27(10):4492-4503. doi:
[10.26355/eurrev_202305_32455](https://doi.org/10.26355/eurrev_202305_32455). PMID: 37259730.
3. **Tác giả** (2023). Áp dụng phương pháp đo đàn hồi cục máu (ROTEM) để đánh giá tình trạng rối loạn đông máu ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có thời gian prothrombin và thời gian thromboplastin hoạt hoá từng phần kéo dài. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 05/26 2023; 526(1B)
doi:[10.51298/vmj.v526i1B.5470](https://doi.org/10.51298/vmj.v526i1B.5470)

