

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN THỊ THU TRANG

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT
TẠO HÌNH VAN ĐỘNG MẠCH CHỦ THEO
PHƯƠNG PHÁP OZAKI QUA ĐƯỜNG MỞ
XƯƠNG ỨC TOÀN BỘ VÀ ÍT XÂM LẤN**

Ngành: Ngoại khoa

Mã số: 9720104

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2022

Công trình được hoàn thành tại:
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học: PGS. TS. Nguyễn Hoàng Định
TS. Vũ Trí Thanh

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
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 TP. HCM.
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM.

1. Giới thiệu luận án

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Phương pháp ngoại khoa điều trị bệnh lý van động mạch chủ hiện nay bao gồm hai nhóm chính: Phẫu thuật thay van động mạch chủ và phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ. Mỗi phương pháp đều có những ưu điểm và nhược điểm riêng. Phẫu thuật thay van động mạch chủ là phương pháp kinh điển, có thể được áp dụng cho mọi hình thái tổn thương van động mạch chủ. Nhưng vì chưa có một dạng van nào là lý tưởng, người ta vẫn mong một giải pháp đồng thời không dùng kháng đông cũng như kéo dài tuổi thọ van nhân tạo. Tạo hình van động mạch chủ bao gồm: sửa van động mạch chủ, mở rộng lá van động mạch chủ, tạo hình toàn bộ 3 lá van động mạch chủ bằng màng ngoài tim. Phẫu thuật sửa van động mạch chủ và mở rộng lá van động mạch chủ có ưu điểm là giữ được van tự nhiên của bệnh nhân, bảo tồn được sinh lý hoạt động của gốc động mạch chủ nhưng bị giới hạn về mặt chỉ định, chỉ áp dụng được trên những trường hợp tổn thương van chưa quá nặng.

Phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim theo phương pháp Ozaki được Shigeyuki Ozaki thực hiện từ năm 2007. Màng ngoài tim được cắt rộng, xử lý với dung dịch glutaraldehyde và tạo hình thành 3 lá van động mạch chủ thay cho van động mạch chủ bị tổn thương. Đây không phải là phương pháp mới, Ozaki đã phát triển kỹ thuật này từ kinh nghiệm của những tác giả đã thực hiện tạo hình toàn bộ 3 lá van động mạch chủ trước đó. Điểm khác biệt của phương pháp Ozaki so với những phương pháp trước là 3 lá van động mạch chủ được đo đạc và tạo hình độc lập. Ozaki dựa trên đo đạc thực nghiệm đã chế tạo ra những bảng mẫu để vẽ và cắt lá van động mạch chủ mới từ màng ngoài tim nhanh chóng phù hợp với kích thước đo

trên vòng van của bệnh nhân trong mô. Theo Ozaki, phương pháp này giúp bảo tồn tối đa giải phẫu và sinh lý của gốc động mạch chủ tự nhiên, không cần dùng kháng đông sau phẫu thuật và có thể được chỉ định trên đa số bệnh van động mạch chủ. Nhờ bảo tồn được dòng chảy sinh lý qua van động mạch chủ, về lý thuyết sẽ giúp thời gian tồn tại của van động mạch chủ tạo hình theo phương pháp Ozaki lâu hơn so với van động mạch chủ sinh học. Tuy nhiên tác giả chưa có đủ thời gian theo dõi để chứng minh thời gian tồn tại lâu dài của van động mạch chủ được tạo hình bằng màng ngoài tim.

Phương pháp Ozaki đã được triển khai ở nhiều trung tâm trên thế giới và tại Việt Nam. Cho đến nay, một số trung tâm trên thế giới cũng đã đăng tải những báo cáo khả quan về việc áp dụng phương pháp Ozaki tuy nhiên cỡ mẫu cũng còn hạn chế. Tại Việt Nam, phương pháp Ozaki được triển khai đầu tiên tại Viện E vào năm 2013, kể đến là bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh với những kết quả bước đầu khả quan. Cùng với xu hướng chung của phẫu thuật tim, đường tiếp cận ít xâm lấn cũng đã được áp dụng cho phương pháp Ozaki. Chúng tôi muốn khảo sát về tỉ lệ thành công về mặt kỹ thuật và kết quả của phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ theo phương pháp Ozaki qua đường mở xương ức toàn bộ và ít xâm lấn.

b. Mục tiêu nghiên cứu

- 1) Mô tả các đặc điểm giải phẫu và chỉ định phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân tạo hình van động mạch chủ theo phương pháp Ozaki.
- 2) Đánh giá kết quả sớm và trung hạn của phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ theo phương pháp Ozaki.
- 3) Đánh giá khả năng áp dụng đường mở ngực ít xâm lấn trong phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ theo phương pháp Ozaki.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: 50 bệnh nhân đã được phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim tự thân theo phương pháp Ozaki tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM từ tháng 7 năm 2017 đến tháng 12 năm 2020.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca, có phân tích, hồi cứu và tiền cứu.

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

Cùng với các nghiên cứu của những trung tâm khác, nghiên cứu đóng góp một phần vào cơ sở dữ liệu về phẫu thuật Ozaki của Việt Nam.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy việc thực hiện phẫu thuật Ozaki và khả thi và an toàn. Việc chuyển thay van trong quá trình phẫu thuật không làm ảnh hưởng đến kết quả sớm của phẫu thuật.

Việc áp dụng phương pháp tiếp cận ít xâm lấn vào phẫu thuật Ozaki là khả thi và an toàn.

e. Bố cục của luận án

Phần mở đầu: 02 trang

Phần tổng quan: 34 trang

Phần đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 15 trang

Phần kết quả: 33 trang

Phần bàn luận: 35 trang

Phần kết luận và kiến nghị: 04 trang

Tài liệu tham khảo: 136 tài liệu, gồm 12 tài liệu tiếng Việt và 124 tài liệu tiếng Anh.

07 phụ lục.

2. Tổng quan tài liệu

Tạo hình toàn bộ 3 lá van động mạch chủ bằng màng ngoài tim là phẫu thuật cắt bỏ 3 lá van động mạch chủ bị hư, sau đó dùng màng ngoài tim cắt theo hình dạng lá van động mạch chủ sau đó khâu vào vòng van tự nhiên để tạo thành 3 lá van động mạch chủ mới. Do đó, phương pháp này không bị giới hạn chỉ định bởi mức độ tổn thương lá van động mạch chủ.

Từ năm 1995, Carlos M. G. Duran, bệnh viện King Faisal - Ả rập Saudi đã tiến hành tạo hình cả 3 lá van động mạch chủ bằng màng ngoài tim tự thân. Màng ngoài tim cũng được xử lý bằng dung dịch glutaraldehyde, sau đó cắt thành hình dạng của 3 lá van, 3 lá van này dính nhau tại các mép van. Các lá van được dính vào vòng van ở các vị trí mép van và điểm giữa của mỗi lá van, sau đó khâu bằng mũi liên tục. Có 51 bệnh nhân được phẫu thuật theo phương pháp trên từ năm 1989 đến năm 1994. Theo dõi sau 5 năm, tỉ lệ không thoái hóa van là $83,8 \pm 8,6\%$. Những trường hợp phẫu thuật lại đều không ghi nhận vôi hóa trên van

Năm 2005, Zohair Al Haleer – Trung tâm tim King Faisal, Mỹ báo cáo kết quả sau 16 năm theo dõi (từ năm 1988 đến năm 1995) 92 trường hợp tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim bò (27 trường hợp) hoặc màng ngoài tim tự thân (65 trường hợp) đã xử lý bằng glutaraldehyde, màng ngoài tim được tạo hình thành 3 lá van dính nhau và khâu vào vòng van động mạch chủ. Kết quả cho thấy: huyết động sau mổ tốt, $81,0 \pm 4,0\%$ không bị thoái hóa van sau 10 năm, $57,0 \pm 6,0\%$ không bị thoái hóa van sau 10 năm, không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm dùng màng ngoài tim bò và màng ngoài tim tự thân. Khác biệt duy nhất là khi mổ lại, quan

sát thấy màng ngoài tim bờ bị vôi hóa và xơ cứng nặng hơn so với màng ngoài tim tự thân

Năm 2011, K. M. John Chan, bệnh viện Royal Brompton, London, Anh báo cáo kết quả theo dõi sau 7,5 năm (2003 – 2005) trên 11 bệnh nhân được phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim sau khi xử lý bằng glutaraldehyde. Tương tự, màng ngoài tim cũng được cắt thành hình 3 lá van động mạch chủ và dính liền nhau thành một khối. Tử vong nội viện là 0%. 100% không bị thoái hóa van hay huyết khối trên van, 72,7% không bị viêm nội tâm mạc nhiễm trùng, 63,6% không phải mổ lại.

Kế thừa và phát triển những kỹ thuật nói trên, năm 2007, Shigeyuki Ozaki, bác sĩ phẫu thuật tại bệnh viện Ohashi thuộc đại học Toho, Tokyo, Nhật Bản bắt đầu tiến hành phương pháp tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim (từ đây xin được gọi tắt là “phẫu thuật Ozaki”). Phương pháp được mô tả một cách đơn giản là thay thế các lá van động mạch chủ bằng màng ngoài tim tự thân đã qua xử lý bằng glutaraldehyde. Theo quan điểm của Ozaki, phương pháp này được xếp vào nhóm “tạo hình” van động mạch chủ, không thuộc nhóm thay van động mạch chủ bởi vì không cần dùng vật liệu ngoại lai, cũng không cần dùng kháng đông sau phẫu thuật. Phương pháp của Ozaki có điểm khác biệt là mỗi lá van động mạch chủ được đo kích thước, cắt và khâu riêng rẽ, rời nhau, trong khi các phương pháp tạo hình toàn bộ 3 lá van động mạch chủ bằng màng ngoài tim trước đó, 3 lá van được cắt bằng nhau và dính nhau tại các vị trí dự kiến sẽ là mép van sau này. Ozaki tin rằng việc tách riêng 3 lá van giúp đảm bảo hoạt động tự nhiên của mỗi lá van, cũng như sự đồng bộ giữa các thành phần của gốc động mạch chủ tốt hơn so với việc tạo hình với 3 lá van dính nhau tại mép van. Với kỹ thuật tách riêng 3 lá van này, phẫu thuật

tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim có thể áp dụng rộng rãi cho các thể loại bệnh lý van động mạch chủ, thậm chí với trường hợp giãn gốc động mạch chủ. Bằng đo đạc trên thực nghiệm, Ozaki đã tạo ra những bảng mẫu trên đó có vẽ sẵn hình dạng các lá van động mạch chủ tương ứng với khoảng cách đo được giữa hai mép van của van bệnh nhân. Nhờ đó trong phẫu thuật, lá van động mạch chủ mới được vẽ và cắt nhanh chóng.

Những lưu ý về kỹ thuật của Ozaki:

- Đo kích thước mỗi lá van dựa trên khoảng cách giữa các mép van tự nhiên tương ứng với lá cần thay thế chứ không cắt 3 lá van bằng nhau.
- Các dạng van động mạch chủ 1 mảnh, 2 mảnh, 4 mảnh đều được đưa về dạng van động mạch chủ 3 mảnh.
- Vị trí giao nhau cao nhất của 3 lá van nằm cùng trên mặt phẳng với các mép van (với van động mạch chủ tự nhiên, vị trí giao nhau cao nhất của 3 lá van luôn thấp hơn mặt phẳng đi qua các mép van).
- Khi đo đạc để cắt các lá van, nếu khoảng cách 2 mép van nằm giữa hai số đo thì ưu tiên chọn số đo cao hơn. Nếu số đo của hai lá van chênh nhau trên 2 mm, nên tạo một mép van mới để tránh các lá van không áp tốt với nhau.
- Màng ngoài tim càng đi về phía cơ hoành sẽ càng dày, càng đi về phía gốc động mạch chủ sẽ càng mỏng. Do đó Ozaki ưu tiên phần màng ngoài tim gần mặt hoành cho lá van có kích thước lớn nhất và màng ngoài tim phần gần gốc động mạch chủ cho lá van có kích thước nhỏ nhất.
- Khi khâu lá van màng tim vào thành gốc động mạch chủ, Ozaki lưu ý ở phần đáy van, khoảng cách giữa bước chỉ của lá van phải

gấp 3 lần khoảng các giữa bước chỉ của vị trí may vào thành gốc động mạch chủ nhằm biến một lá van phẳng thành dạng “tổ chim” như lá van tự nhiên.

Chỉ định phẫu thuật Ozaki

Dựa trên báo cáo kết quả trung hạn của Ozaki về 850 trường hợp được phẫu thuật từ năm 2007 - 2015 trên tạp chí “The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery” 2015, Ozaki chỉ định phẫu thuật trong những tổn thương van động mạch chủ như sau:

- Hẹp van động mạch chủ.
- Hở van động mạch chủ.
- Hẹp hở van động mạch chủ.
- Viêm nội tâm mạc nhiễm trùng trên van động mạch chủ.
- Phẫu thuật van động mạch chủ lại.
- Tất cả các hình thái van động mạch chủ bất thường bẩm sinh (2 mảnh, 4 mảnh, 1 mảnh) đều không nằm trong chống chỉ định phẫu thuật.
- Phẫu thuật Ozaki hoàn toàn có thể thực hiện đi kèm với các phẫu thuật tim khác như:
 - Thay động mạch chủ ngực lên.
 - Thay gốc động mạch chủ.
 - BẮc cầu mạch vành.
 - Phẫu thuật van 2 lá (sửa hoặc thay van)
 - Phẫu thuật van 3 lá
 - Phẫu thuật Maze
 - CẮt rộng vách liên thất
 - Các phẫu thuật khác

Năm 2014, Ozaki báo cáo kết quả phẫu thuật của 404 trường hợp được phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim từ năm 2007 - 2011, gồm 201 nam và 203 nữ tuổi trung bình là $69,0 \pm 12,9$. Phổ bệnh lý bao gồm cả hẹp van động mạch chủ và hở van động mạch chủ, giãn vòng van động mạch chủ cũng như viêm nội tâm mạc nhiễm trùng. Các dạng van 1 mảnh, 2 mảnh, 3 mảnh, 4 mảnh đều được chỉ định. Không có trường hợp nào thất bại về mặt kỹ thuật phải chuyển sang thay van. Thời gian chạy máy trung bình là $149,4 \pm 29,9$ phút, thời gian kẹp động mạch chủ trung bình là $110,1 \pm 26,8$ phút. Thời gian theo dõi trung bình là $23,7 \pm 13,1$ tháng. Tỷ lệ sống là 87,7% sau 53 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân không phải mổ lại là 96,2%. 2 bệnh nhân mổ lại đều vì viêm nội tâm mạc nhiễm trùng trên van động mạch chủ tạo hình, bệnh nhân thứ nhất phải mổ lại sau 10 tháng vì viêm nội tâm mạc nhiễm trùng do đặt máy tạo nhịp, bệnh nhân thứ hai sau 3,5 năm vì viêm nội tâm mạc nhiễm trùng do chạy thận. 7 trường hợp tử vong nội viện do nguyên nhân ngoài tim. 20 trường hợp tử vong sau xuất viện. Không có trường hợp nào bị huyết khối trên van. Siêu âm theo dõi sau phẫu thuật cho thấy sự ổn định về chênh áp tối đa qua van và độ kín của van.

Trong một bài báo khác cùng đăng vào năm 2014, báo cáo kết quả sửa van động mạch chủ dùng màng ngoài tim tự thân riêng với nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi, trong phần mô tả kỹ thuật, Ozaki giới thiệu thêm, với những bệnh nhân van động mạch chủ 2 mảnh hoặc 1 mảnh, ông khâu thêm một dải vật liệu dạng ni rộng 5mm vòng quanh động mạch chủ tại vị trí tương ứng với mặt phẳng qua các mép van để ngăn

ngừa giãn gốc động mạch chủ và tái hở về sau. Theo dõi sau phẫu thuật, chênh áp qua van động mạch chủ giữa nhóm phẫu thuật trên van động mạch chủ 3 mảnh, 2 mảnh và 1 mảnh khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

Trong khoảng từ năm 2012 đến 2015, Ozaki cũng đồng thời đăng những bài báo cáo về phẫu thuật Ozaki trên những nhóm bệnh nhân đặc biệt: bệnh nhân trên 80 tuổi, bệnh nhân có van động mạch chủ 1 mảnh, bệnh nhân có van động mạch chủ 2 mảnh, bệnh nhân hẹp van động mạch chủ. Ozaki trình bày chi tiết về kỹ thuật tạo mép van mới đối với van động mạch chủ 2 mảnh và 1 mảnh, đồng thời nhấn mạnh ưu điểm của việc tạo hình van động mạch chủ mới 3 mảnh trên những bệnh nhân có van 2 mảnh, 4 mảnh hoặc 1 mảnh. Kết quả chung của các nhóm bệnh nhân trên đều khả quan.

Năm 2018, trên tạp chí “Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery”, Ozaki báo cáo chi tiết kết quả trung hạn của phẫu thuật, số ca phẫu thuật đã lên đến 850 bệnh nhân, được theo dõi từ năm 2007 đến năm 2015 với thời gian theo dõi trung bình là $53,7 \pm 28,2$ tháng. Không trường hợp nào cần chuyển thay van động mạch chủ. Có 16 trường hợp tử vong nội viện. Sau xuất viện, 15 bệnh nhân cần phẫu thuật lại, nguyên nhân chủ yếu là viêm nội tâm mạc nhiễm trùng trên van động mạch chủ tạo hình (13 trường hợp). Chênh áp qua van động mạch chủ trung bình qua 8 năm theo dõi là $15,2 \pm 6,3$ mmHg. Hở van động mạch chủ trung bình hoặc nặng trong quá trình theo dõi chiếm 17 trường hợp. Không có trường hợp nào bị vôi hóa trên van.

Năm 2019, trong một bài viết ngắn tổng kết kinh nghiệm đăng trên tạp chí “Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery”, số bệnh nhân được phẫu thuật Ozaki do chính Ozaki thực hiện đã lên đến 1100 bệnh nhân.

Cho đến nay, phẫu thuật Ozaki đã được triển khai tại khá nhiều trung tâm và quốc gia trên thế giới. Những kết quả ngắn hạn và trung hạn cũng đã được báo cáo trên các tạp chí chuyên ngành. Các báo cáo đều cho thấy việc áp dụng phẫu thuật Ozaki là khả thi và an toàn. Ngoài ra, một số tác giả còn nghiên cứu thêm về những khía cạnh khác nhau của phương pháp cũng như sự ứng dụng kỹ thuật hình ảnh phục vụ cho phẫu thuật Ozaki.

Tại Việt Nam, phương pháp Ozaki được triển khai đầu tiên tại Bệnh Viện E vào năm 2013 và sau đó đã được triển khai ở các trung tâm mổ tim khác trên toàn quốc. Kết quả ban đầu cũng rất khả quan.

Theo định nghĩa của AHA (2018), phẫu thuật tim ít xâm lấn là phẫu thuật tim được thực hiện thông qua đường mở ngực nhỏ không phải là đường mở ngực cura toàn bộ xương ức.

Đã có nhiều nghiên cứu được báo cáo chứng minh được tính khả thi, an toàn của phẫu thuật van động mạch chủ ít xâm lấn, trong đó có nghiên cứu của Ram Sharony (Mỹ) được báo cáo năm 2003. Đây là nghiên cứu bệnh chứng tiến cứu so sánh nhóm 189 bệnh nhân được phẫu thuật van động mạch chủ ít xâm lấn và nhóm 189 bệnh nhân được phẫu thuật van động mạch chủ với đường mở ngực kinh điển. Tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều trên 65 tuổi, trong đó số bệnh nhân trên 80 tuổi chiếm 28,0%. Hơn phân nửa số trường hợp là phẫu thuật cấp cứu hoặc bán cấp (56,1%). Kết quả nghiên cứu cho

thấy, tỉ lệ tử vong nội viện giữa hai nhóm bằng nhau (6,9%). Thời gian chạy máy, thời gian kẹp động mạch chủ, tỉ lệ biến chứng chu phẫu đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Thời gian nằm viện trung bình của nhóm phẫu thuật ít xâm lấn thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm phẫu thuật qua đường mở ngực kinh điển. Kết quả cho thấy, phẫu thuật van động mạch chủ ít xâm lấn không những an toàn khi áp dụng với bệnh nhân lớn tuổi mà còn giúp tăng khả năng hồi phục sau mổ.

Đường mở ngực ít xâm lấn cũng đã được áp dụng trong phẫu thuật Ozaki và kết quả bước đầu đã được báo cáo trên các tạp chí quốc tế. Đối với phẫu thuật Ozaki, đường tiếp cận ít xâm lấn là đường mở ngực nửa trên xương ức, cửa đến liên sườn III hoặc IV. Màng ngoài tim có thể được lấy qua nội soi ngực phải hoặc lấy trực tiếp qua đường mở ngực nửa trên xương ức. Trong quá trình lấy màng ngoài tim cần chạy tuần hoàn ngoài cơ thể hỗ trợ để làm xẹp tim, tránh tổn thương tim và giúp lấy được diện tích màng ngoài tim rộng hơn. Các thao tác mở ngực, thiết lập tuần hoàn ngoài cơ thể và bộc lộ van động mạch chủ không khác biệt so với phẫu thuật thay van động mạch chủ ít xâm lấn với đường mở ngực nửa trên xương ức.

Rosseikin báo cáo về 30 trường hợp phẫu thuật Ozaki ít xâm lấn trên tổng 142 trường hợp phẫu thuật Ozaki được phẫu thuật từ năm 2015 đến 2017. Đường mở ngực ít xâm lấn là đường nửa trên xương ức, lấy màng ngoài tim trực tiếp qua đường mở ngực nửa trên xương ức. Các thao tác khác trong xử lý màng ngoài tim, đo đạc, cắt và khâu màng ngoài tim theo đúng chỉ dẫn kỹ thuật của Ozaki. Không có trường hợp nào phải chuyển mổ hở. Tác giả có so sánh với nhóm 30 bệnh nhân mổ hở có đặc điểm lâm sàng tương tự, kết quả cho thấy

không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tử vong và biến chứng giữa hai nhóm.

Nguyễn Thành Hưng (Bệnh viện E) báo cáo 7 trường hợp thực hiện phẫu thuật Ozaki với đường mở ngực ít xâm lấn trên tổng số 72 trường hợp được thực hiện phẫu thuật Ozaki với kết quả không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm mở ngực ít xâm lấn và nhóm mở ngực toàn bộ xương ức

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu được lấy số liệu từ hồ sơ bệnh án của những người bệnh trên 16 tuổi được phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim theo phương pháp Ozaki tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM từ tháng 07/2017 đến tháng 12/2020. Loại ra khỏi danh sách lấy mẫu những bệnh nhân có phẫu thuật tim khác đi kèm hoặc phẫu thuật động mạch chủ đi kèm, phân suất tống máu dưới 30%, áp lực động mạch phổi tâm thu trên 60 mmHg, chức năng thất phải kém.

Thu thập số liệu từ khi người bệnh nhập viện cho đến lần tái khám gần nhất. Đối với những bệnh nhân không tái khám trong thời gian quá 6 tháng: gọi điện thoại tiếp xúc và mời khám, siêu âm tim lại; nếu không liên lạc được, kết thúc quá trình theo dõi.

Thống kê mô tả các biến số nền, biến số độc lập và biến số phụ thuộc:

- Đối với biến định tính: sử dụng tần số và tỉ lệ phần trăm.
- Đối với biến định lượng: sử dụng trung bình và độ lệch chuẩn nếu phân phối bình thường; sử dụng trung vị và khoảng tứ phân vị nếu phân phối không bình thường.

- Các biến số sống còn (từ vong trung hạn, phẫu thuật lại trung hạn): biểu đồ Kaplan – Meier.

Thống kê phân tích:

- So sánh tỷ lệ của 2 hay nhiều nhóm: sử dụng phép kiểm Chi bình phương. Nếu $> 20\%$ số vọng trị < 5 hoặc có vọng trị < 1 : thay bằng phép kiểm chính xác Fisher.
- So sánh trung bình của 2 nhóm: sử dụng phép kiểm t nếu biến định lượng có phân phối bình thường, nếu phân phối lệch thì sử dụng phép kiểm phi tham số Mann-Whitney; đối với sự thay đổi theo thời gian theo dõi của các thông số siêu âm tim, sử dụng phép kiểm t bất cặp.
- So sánh trung bình của > 2 nhóm: sử dụng phép kiểm ANOVA một chiều nếu biến định lượng có phân phối bình thường, nếu phân phối lệch thì sử dụng phép kiểm phi tham số Kruskal Wallis.
- So sánh tỷ lệ các biến số theo dõi trung hạn (biến số sống còn) của 2 hay nhiều nhóm: sử dụng phép kiểm log-rank.
- Tìm yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật: tỉ số số chênh (OR).

4. Kết quả

4.1. Đặc điểm van động mạch chủ và chỉ định phẫu thuật

Tỉ lệ Nam/Nữ là 4/1. Tuổi trung bình là $48,9 \pm 14,6$, đa số tập trung ở nhóm tuổi 46 – 56. BMI trung bình là $22,6 \pm 3,3$. Lý do nhập viện là khó thở chiếm 56,0%, đau ngực chiếm 11,0%, tình cờ phát hiện bệnh chiếm 7,0%, sốt chiếm 4,0%. Mức độ suy tim lúc nhập viện theo phân độ NYHA I, II, III, IV lần lượt chiếm 16,0%; 68,0%; 14,0% và 2,0%. Bệnh lý đi kèm chủ yếu là tăng huyết áp, kế đến là rối loạn lipid máu

(chiếm lần lượt là 32,0% và 8,0%). Có 3 trường hợp rung nhĩ trước phẫu thuật, 2 trường hợp đái tháo đường type 2, 2 trường hợp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính. Bệnh mạch vành và bệnh thận mạn mỗi loại xuất hiện 1 lần, chiếm 2,0%. Không có bệnh nhân nào có bệnh động mạch ngoại biên trước mổ. EF trước mổ trung bình là $61,3 \pm 7,0\%$. Tỷ lệ tử vong trung bình ước tính theo EuroSCORE II và STS score lần lượt là $1,2 \pm 1,2\%$ và $1,3 \pm 0,9\%$.

Bệnh lý hẹp van động mạch chủ chiếm 16,0%, hở van động mạch chủ chiếm 68,0%, hẹp hở van động mạch chủ chiếm 16,0%. Tôn thương van động mạch chủ gồm các dạng: Hậu thấp (42%), thoái hóa sợi đàn hồi (30,0%), bẩm sinh (18,0%), viêm nội tâm mạc nhiễm trùng (8,0%), thoái hóa vôi (2,0%). Hình thái van động mạch chủ bao gồm van 3 mảnh (80,0%), van 2 mảnh (16,0%), van 4 mảnh (4,0%).

4.2. Kết quả sớm và trung hạn

Tổng số ca	Mở ngực toàn bộ xương ức		Mở ngực ít xâm lấn	
	Thành công	Chuyển thay van	Thành công	Chuyển thay van
50	22	3	22	3

Kết quả sớm

Kích thước trung bình của các lá van động mạch chủ được tạo hình nằm trong khoảng 19 đến 31.

Có 6 trường hợp chuyển thay van động mạch chủ trong mổ (12,0%). Phân tích tỉ số số chênh của những yếu tố khả năng gây ảnh hưởng đến việc chuyển thay van đều ra các giá trị p của OR trên 0,05. Do đó vẫn chưa kết luận được về yếu tố ảnh hưởng đến thay van trong lô nghiên cứu.

Bảng 4.1: Các thông số trong phẫu thuật

	<i>Đường mở toàn bộ xương ức</i>		<i>Đường mở ngực ít xâm lấn</i>		<i>Giá trị p†</i>
	<i>Nhóm thành công (N=22)</i>	<i>Nhóm chuyển thay van (N=3)</i>	<i>Nhóm thành công (N=22)</i>	<i>Nhóm chuyển thay van (N=3)</i>	
Thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể (phút)	153,5 ± 30,3	263,0*	176,9 ± 26,7	300,0*	0,003**
Thời gian kẹp động mạch chủ (phút)	125,1 ± 23,5	195,0*	125,3 ± 18,9	218,0*	0,983***
Lượng máu mất (mL)	200,6 ± 66,5	800,0*	231,1 ± 79,2	500,0*	0,214***

(*): Trung vị. (**): Phép kiểm t (***): Phép kiểm Mann – Whitney

(†): Dùng số liệu nhóm thành công làm đại diện để so sánh.

Bảng 4.2: Thời gian thở máy, thời gian nằm hồi sức sau phẫu thuật, thời gian nằm viện

	<i>Đường mở toàn bộ xương ức</i>		<i>Đường mở ngực ít xâm lấn</i>		<i>Giá trị p†</i>
	<i>Nhóm thành công (N=22)</i>	<i>Nhóm chuyển thay van (N=3)</i>	<i>Nhóm thành công (N=22)</i>	<i>Nhóm chuyển thay van (N=3)</i>	
Thời gian thở máy (giờ)	21,9 ± 9,4	27*	23,9*	49*	0,173**

	<i>Đường mở toàn bộ xương ức</i>		<i>Đường mở ngực ít xâm lấn</i>		<i>Giá trị p†</i>
	<i>Nhóm thành công (N=22)</i>	<i>Nhóm chuyển thay van (N=3)</i>	<i>Nhóm thành công (N=22)</i>	<i>Nhóm chuyển thay van (N=3)</i>	
Thời gian nằm hồi sức (ngày)	3,0 ± 1,4	5*	3,0 ± 1,2	5*	0,99**
Thời nằm viện sau phẫu thuật	9,4 ± 7,1	15*	7,9 ± 2,4	17*	0,644**

(*): trung vị

(**): Phép kiểm Mann-Whitney.

(†): Dùng số liệu nhóm thành công làm đại diện để so sánh

Không có trường hợp nào tử vong trong thời gian nằm viện.

Không trường hợp nào cần sử dụng IABP, ECMO, chạy thận nhân tạo sau phẫu thuật. Không có trường hợp nào phải mổ thay van lại, không trường hợp nào gặp tai biến trong và sau phẫu thuật trong suốt thời gian nằm viện.

Biến chứng thường gặp nhất sau phẫu thuật trong lô nghiên cứu là rung nhĩ (10 trường hợp) trong đó có 9 trường hợp là rung nhĩ thoáng qua trong thời gian hồi sức, sau đó phục hồi về nhịp xoang, 1 trường hợp rung nhĩ kéo dài sau phẫu thuật. Các biến chứng thần kinh sau phẫu thuật không để lại di chứng (động kinh, loạn thần) chiếm thứ hai (5 trường hợp), trong đó có 3 trường hợp động kinh và 2 trường hợp bị loạn thần sau phẫu thuật. Kế đến là biến chứng viêm phổi, chiếm 5 trường hợp. Các biến chứng còn lại là nhịp bộ nối, xuất huyết não, nhồi máu não, huyết khối trên van động mạch chủ, mỗi biến chứng chiếm 1 trường hợp. Trường hợp bị xuất huyết não (STT 18) và nhồi

máu não (STT 47), bệnh nhân phục hồi một phần tại hậu phẫu (tự đi lại và sinh hoạt cá nhân được). Biến chứng ngoại khoa có 1 trường hợp (STT 16), bệnh nhân bị tràn khí màng phổi phải sau phẫu thuật, phải đặt dẫn lưu màng phổi.

Bảng 4.3: Biến chứng sớm

<i>Biến chứng</i>	<i>Nhóm chung (N=50)</i>	<i>Nhóm thành công (N=44)</i>	<i>Nhóm chuyển thay van (N=6)</i>	<i>Giá trị p*</i>	<i>Nhóm mở ngực toàn bộ (N=22)</i>	<i>Nhóm mở ngực ít xâm lấn (N=22)</i>	<i>Giá trị p*</i>
Rung nhĩ thoáng qua	9 (18,0%)	11 (25,0%)	0 (0,0%)	0,317	7 (31,8%)	4 (18,2%)	0,49
Rung nhĩ kéo dài	1 (2,0%)						
Nhịp bộ nối	1 (2,0%)						
Động kinh	3 (6,0%)	6 (13,6%)	1 (16,7%)	>0,99	1 (4,5%)	5 (22,7%)	0,19
Loạn thần	2 (4,0%)						
Nhồi máu não	1 (2,0%)						
Xuất huyết não	1 (2,0%)						

<i>Biến chứng</i>	<i>Nhóm chung (N=50)</i>	<i>Nhóm thành công (N=44)</i>	<i>Nhóm chuyển thay van (N=6)</i>	<i>Giá trị p*</i>	<i>Nhóm mở ngực toàn bộ (N=22)</i>	<i>Nhóm mở ngực ít xâm lấn (N=22)</i>	<i>Giá trị p*</i>
Viêm phổi	5 (10,0%)	4 (9,1%)	1 (16,7%)	0,49	0 (0,0%)	4 (18,2%)	0,11
Huyết khối trên van	1 (2,0%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	>0,99	0 (0,0%)	1 (4,5%)	>0,99
Tràn khí màng phổi	1 (2,0%)	1 (2,3%)	0 (0,0%)	>0,99	0 (0,0%)	1 (4,5%)	>0,99

(*): Phép kiểm Fisher.

Bảng 4.4: So sánh các thông số siêu âm tim trước phẫu thuật và trước xuất viện.

	<i>Trước phẫu thuật (n=44)</i>	<i>Trước xuất viện (n=44)</i>	<i>Giá trị p</i>
	<i>Trung bình ± SD</i>	<i>Trung bình ± SD</i>	
EF (%)	61,3 ± 7,0	55,9 ± 10,6	<0,001*
LVIDd (mm)	59,9 ± 10,8	49,1 ± 7,4	<0,001*
PAPs (mmHg)	31,4 ± 18,5	26,4 ± 6,9	0,135*

(*): Phép kiểm t bất cặp.

Kết quả trung hạn

Nhóm phẫu thuật Ozaki thành công sẽ được theo dõi kết quả trung hạn (n = 44).

Số bệnh nhân theo dõi	Tử vong	Phẫu thuật lại	Thời gian theo dõi trung bình (ngắn nhất, dài nhất)
44	1	4	20,5 tháng (1, 40)

Biến cố tử vong được ghi nhận vào tháng thứ 11 sau phẫu thuật. Xác suất sống còn tích lũy sau 1 năm là 96,8%, không thay đổi tại thời điểm 2 năm và 3 năm.

Có 4 trường hợp phẫu thuật lại:

- 2 trường hợp phẫu thuật lại do viêm nội tâm mạc nhiễm trùng bán cấp trên van động mạch chủ được tạo hình gây hở van động mạch chủ nặng (STT 04 và STT 10). Hai trường hợp này trước phẫu thuật Ozaki đều không bị viêm nội tâm mạc nhiễm trùng.

- 1 trường hợp phẫu thuật lại do bung lá van động mạch chủ (STT 24 – trường hợp tử vong trong giai đoạn theo dõi trung hạn).

- 1 trường hợp phẫu thuật lại không do vấn đề tại van động mạch chủ (STT 26), bệnh nhân được phẫu thuật lại để cắt rộng vách liên thất do phì đại vách liên thất sau phẫu thuật gây hẹp nặng đường thoát thất trái. Vào thời điểm phẫu thuật lại, ghi nhận van động mạch chủ vẫn hoạt động tốt, không cần can thiệp gì trên van.

Xác suất không thay van tích lũy sau 1 năm là 97,3%, sau 2 năm là 97,3%, sau 3 năm là 85,2%.

Mức độ suy tim của bệnh nhân được ghi nhận ở mỗi lần tái khám và được lấy số liệu ở lần tái khám cuối hoặc gọi điện thoại hỏi thăm nếu bệnh nhân không tái khám quá 6 tháng. Không có trường hợp nào bị mất mẫu. Có 13 bệnh nhân không tái khám quá 6 tháng sau lần khám cuối, trong đó 8 bệnh nhân thấy không khó thở khi gắng sức nên tự động theo dõi tại địa phương và 5 bệnh nhân thấy không khó thở khi gắng sức nên tự động ngưng tái khám. Các bệnh nhân này cũng đã

được tư vấn nên siêu âm tim kiểm tra lại mỗi năm một lần. 1 bệnh nhân nhập viện lại trong tình trạng suy tim NYHA IV (trường hợp tử vong), 3 bệnh nhân nhập viện lại trong tình trạng suy tim NYHA III (2 trường hợp phẫu thuật lại do sùi trên van động mạch chủ mới, 1 trường hợp phẫu thuật lại cắt rộng vách liên thất). 1 bệnh nhân còn suy tim NYHA II là trường hợp có van động mạch chủ hẹp trung bình sau phẫu thuật (STT 07).

Bảng 4.5: So sánh các thông số siêu âm tim trước xuất viện và sau 6 tháng

	<i>Trước xuất viện (n=44)</i>	<i>Sau 6 tháng (n=36)</i>	<i>Giá trị p</i>
	<i>Trung bình ± SD</i>	<i>Trung bình ± SD</i>	
EF (%)	55,9 ± 10,6	60,7 ± 7,4	0,017*
LVIDd (mm)	49,1 ± 7,4	47,0 ± 7,5	0,17*
PAPs (mmHg)	26,4 ± 6,9	29,3 ± 12,0	0,287*
Chênh áp trung bình qua van động mạch chủ (mmHg)	6,8 ± 3,8	8,5 ± 5,2	0,035*

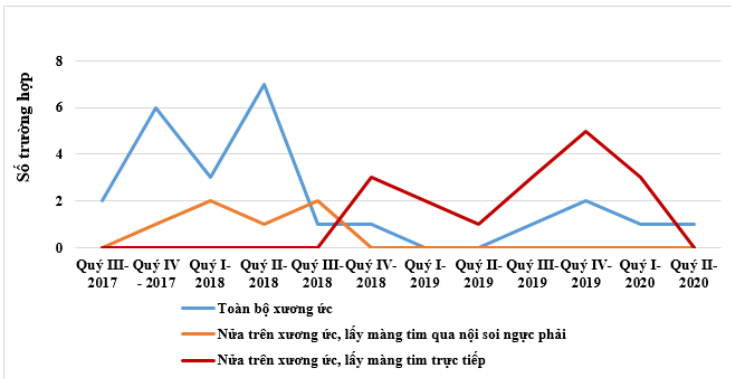
(*): Phép kiểm t bất cặp.

4.3. Kết quả áp dụng đường mở ngực ít xâm lấn

Đường mở ngực toàn bộ xương ức chiếm tỉ lệ bằng với đường tiếp cận ít xâm lấn (mỗi loại 25 trường hợp). Có hai cách thức lấy màng ngoài tim khi thực hiện đường tiếp cận ít xâm lấn là lấy màng ngoài tim qua nội soi ngực phải (6 trường hợp) và lấy màng ngoài tim trực tiếp qua đường mở ngực (19 trường hợp). Trong 6 quý đầu tiên (quý III-2017 đến quý IV-2018) khi bắt đầu triển khai đường tiếp cận ít xâm lấn, màng ngoài tim được lấy qua nội soi ngực phải. Kể từ quý

III-2018, màng ngoài tim được lấy trực tiếp qua đường mở ngực nửa trên xương ức. Đến quý I-2019 phương pháp lấy màng ngoài tim trực tiếp đã thay thế hoàn toàn phương pháp lấy màng ngoài tim qua nội soi ngực phải. Trong những bệnh nhân được mở ngực nửa trên xương ức, có 7/25 trường hợp được cưa xương ức chữ J hướng sang phải, còn lại đều được cưa xương ức chữ J hướng sang trái (72,0%).

Trong nhóm tiếp cận qua đường mở ngực nửa trên xương ức, không có trường hợp nào phải chuyển sang mở toàn bộ xương ức.



Biểu đồ 4.1: Phân bố các loại đường tiếp cận theo thời gian

Nhóm tạo hình van động mạch chủ thành công được chia thành hai dưới nhóm: mở ngực toàn bộ xương ức và mở ngực ít xâm lấn. So sánh đặc điểm trước phẫu thuật của nhóm mở ngực toàn bộ xương ức và mở ngực ít xâm lấn. Các đặc điểm trước phẫu thuật của nhóm mở ngực toàn bộ xương ức và nhóm ít xâm lấn không khác biệt có ý nghĩa thống kê. Riêng chỉ số EuroSCORE II khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p = 0,036$) nhưng giá trị trung bình ở mỗi nhóm đều cùng nằm trong giới hạn nguy cơ phẫu thuật thấp. Do đó có thể nói đặc điểm của hai nhóm là tương đồng.

Bảng 4.6: So sánh kết quả trung hạn giữa nhóm mở ngực toàn bộ xương ức và nhóm mở ngực ít xâm lấn

	<i>Nhóm mở ngực toàn bộ xương ức (N=22)</i>	<i>Nhóm mở ngực ít xâm lấn (N=22)</i>	<i>Giá trị P</i>
Hở van nặng	2 (9,1%)	1 (4,5%)	>0,99
Phẫu thuật thay van	2 (9,1%)	1 (4,5%)	>0,99
Huyết khối trên van	1 (4,5%)	0 (0,0%)	>0,99
Tử vong	0 (0,0%)	1 (4,5%)	>0,99

5. Kết luận và kiến nghị

Kết luận

Chúng tôi đưa ra các kết luận như sau:

Đặc điểm bệnh nhân, van động mạch chủ và chỉ định phẫu thuật

Tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là $48,9 \pm 14,6$. Bệnh nhân nam chiếm ưu thế so với nữ, tỉ lệ nam/nữ = 4/1.

EuroSCORE II trung bình là $1,2 \pm 1,2\%$, STS score trung bình là $1,3 \pm 0,9\%$, phân suất tổng máu trung bình là $61,3 \pm 7,0\%$.

Bệnh lý van động mạch chủ gồm: hở van động mạch chủ (68,0%), hẹp van động mạch chủ (16,0%), hẹp hở van động mạch chủ (16,0%).

Bệnh van hậu thấp chiếm ưu thế (42,0%), còn lại là thoái hóa sợi đàn hồi (30,0%), van động mạch chủ bẩm sinh (18,0%), sùi trên van động mạch chủ (8,0%), thoái hóa vôi (2,0%).

Van động mạch chủ 3 mảnh là chủ yếu (80,0%), ngoài ra còn có van động mạch chủ 2 mảnh (16,0%) và 4 mảnh (4,0%).

Đa số có mức độ vôi hóa thấp.

Kết quả sớm và kết quả trung hạn

Thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể trung bình là $166,4 \pm 32,3$ phút, thời gian kẹp động mạch chủ trung bình là $125,8 \pm 21,5$ phút.

Thời gian thở máy trung bình trung bình là $22,9 \pm 15,3$ giờ, thời gian nằm hồi sức sau phẫu thuật trung bình là $3,0 \pm 1,3$ ngày. Không có trường hợp tử vong trong thời gian nằm viện. Biến chứng thường gặp nhất sau phẫu thuật là rung nhĩ và phần lớn là rung nhĩ thoáng qua. Biến chứng sớm liên quan đến van động mạch chủ là huyết khối trên van, phục hồi sau khi dùng kháng đông.

Chênh áp trung bình qua van động mạch chủ của những bệnh nhân sau khi được tạo hình thành công là $6,8 \pm 3,8$ mmHg.

Có 6 trường hợp chuyển thay van động mạch chủ trong phẫu thuật. Việc chuyển thay van trong phẫu thuật khiến kéo dài thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể và thời gian kẹp động mạch chủ nhưng không kéo dài thời gian thở máy và không có biến chứng nào được ghi nhận trong nhóm chuyển thay van.

Tỉ lệ tử vong trung hạn là 2,0%.

Tỉ lệ phẫu thuật lại trung hạn do van động mạch chủ là 6,0%, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng chiếm đa số trong số các trường hợp phẫu thuật lại do van động mạch chủ.

Phân suất tổng máu thất trái trung bình giảm ở giai đoạn sớm của phẫu thuật nhưng tăng dần trong thời gian theo dõi trung hạn. Đường kính thất trái cuối tâm trương giảm xuống có ý nghĩa thống kê sau phẫu thuật và không thay đổi khi theo dõi trung hạn. Có 2 trường hợp hở van động mạch chủ trung bình và một trường hợp có tăng vận tốc dòng máu qua van động mạch chủ khi theo dõi trung hạn.

Khả năng áp dụng đường tiếp cận ít xâm lấn

Không có trường hợp mở ngực nửa trên xương ức phải chuyển mở toàn bộ xương ức.

Phương pháp tiếp cận ít xâm lấn kéo dài thời gian chạy tuần hoàn ngoài cơ thể so với nhóm tiếp cận qua đường mở ngực toàn bộ xương ức nhưng thời gian kẹp động mạch chủ không khác biệt về mặt thống kê và cũng không làm tăng thời gian thở máy cũng như thời gian nằm hồi sức sau phẫu thuật.

Tỉ lệ tử vong, biến chứng sớm và trung hạn không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm mở ngực toàn bộ xương ức và nhóm ít xâm lấn

Kiến nghị

Phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ theo phương pháp Ozaki có thể được chỉ định cho đa dạng bệnh lý và hình thái van động mạch chủ cũng như nhiều lứa tuổi, đặc biệt là những đối tượng có nguyện vọng không dùng kháng đông, vòng van nhỏ và điều kiện kinh tế hạn chế.

Đối với những trung tâm bắt đầu triển khai phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim theo phương pháp Ozaki, cần lưu ý:

Bắt đầu bằng những bệnh nhân có nguy cơ phẫu thuật thấp, van động mạch chủ dạng 3 mảnh, vôi hóa ít.

Chỉ triển khai đường tiếp cận ít xâm lấn cho phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim theo phương pháp Ozaki khi trung tâm đã có kinh nghiệm nhất định trong phẫu thuật tim ít xâm lấn.

Cần thực hiện thêm nghiên cứu đánh giá kết quả lâu dài của phẫu thuật Ozaki với cỡ mẫu lớn hơn và thiết kế nghiên cứu mạnh hơn.

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

1. Nguyễn Thị Thu Trang, Võ Tuấn Anh, Vũ Trí Thanh, Nguyễn Hoàng Định (2020), “Ứng dụng của chụp cắt lớp và siêu âm tim trong phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ bằng màng ngoài tim theo phương pháp Ozaki”, Phẫu thuật Tim mạch và lồng ngực Việt Nam, số 29, tr. 76-82.
2. Nguyen T, Vo A, Nguyen D, Vu T, Nguyen D (2020), “Progressive Left Ventricular Hypertrophy After Ozaki Procedure: A Case Report”, Heart Surg Forum, 23(6), pp. E740-E742.
3. Nguyễn Thị Thu Trang, Võ Tuấn Anh, Vũ Trí Thanh, Nguyễn Hoàng Định (2021), “Kết quả ban đầu của phẫu thuật tạo hình van động mạch chủ theo phương pháp Ozaki”, Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 25 (1), tr. 166-172