



GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ APRI TRONG BỆNH SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE

Phan Thị Mỹ Trâm¹, Trần Xuân Chương¹

Trong những thập kỷ gần đây, sốt xuất huyết Dengue (SXHD) được ghi nhận là một trong những bệnh truyền nhiễm có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất trên thế giới. Bệnh hiện đang lưu hành ở hơn 129 quốc gia, chủ yếu ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, Châu Á chiếm khoảng 70% gánh nặng bệnh tật toàn cầu. Tại Việt Nam, bệnh cũng đã và đang trở thành vấn đề y tế nghiêm trọng. Trong năm 2022, cả nước có hơn 300 nghìn trường hợp mắc bệnh với 115 trường hợp tử vong. Việc tìm hiểu các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa giúp phát hiện sớm các trường hợp nặng, giảm tỷ lệ tử vong do bệnh gây ra.

Trong bệnh sốt xuất huyết Dengue, tổn thương gan và giảm tiểu cầu là những biểu hiện lâm sàng rất thường gặp. Việc kết hợp hai chỉ số tăng transaminase và giảm tiểu cầu thông qua chỉ số APRI có ý nghĩa tiên lượng mức độ nặng của bệnh trong nhiều nghiên cứu. Một nghiên cứu năm 2019 chỉ ra rằng chỉ số APRI cao giúp phân biệt bệnh nhân SXHD và SXHD nặng với độ nhạy là 60,53% và độ đặc hiệu là 79,89%. Năm 2021, một nghiên cứu được tiến hành trên 4.069 bệnh nhân sốt xuất huyết chỉ ra giá trị APRI $\geq 19,18$ có ý nghĩa tiên lượng tử vong là 100%. Một nghiên cứu khác năm 2023 kết luận với giá trị điểm cắt là 2,5, độ nhạy và độ đặc hiệu của giá trị APRI để tiên đoán mức độ nặng của bệnh lần lượt là 80,0% và 76,8%. Bên cạnh đó, nghiên cứu khác cho thấy rằng chỉ số APRI giúp phân biệt nhiễm Dengue nguyên phát và thứ phát với độ nhạy và độ đặc hiệu là 75% và 76% với điểm cắt chỉ số APRI là 1,06.

Như vậy, qua các nghiên cứu, APRI được coi là một công cụ hữu ích giúp phân biệt nhiễm Dengue nguyên phát và thứ phát cũng như tiên lượng mức độ nặng của bệnh, có ý nghĩa trong việc phát hiện sớm, giúp điều trị kịp thời và giảm tỷ lệ tử vong do sốt xuất huyết Dengue gây ra.

Từ khóa: Sốt xuất huyết Dengue, tiên lượng, APRI.

GIỚI THIỆU

Sốt xuất huyết Dengue là một bệnh truyền nhiễm cấp tính do virus Dengue gây ra. Virus truyền từ người bệnh sang người lành do muỗi đốt, chủ yếu là muỗi *Aedes aegypti*. Trong những thập kỷ gần đây, sốt xuất huyết Dengue được ghi nhận là một trong những bệnh truyền nhiễm có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất trên thế giới, tỷ lệ mắc bệnh trên toàn cầu tăng gấp 30 lần trong 50 năm qua. Hàng năm, ước tính có khoảng 390 triệu trường hợp mắc sốt xuất huyết Dengue trên thế giới, trong đó có 96 triệu trường hợp có biểu hiện lâm sàng và hơn 2,5 tỷ người có nguy cơ mắc bệnh. Bệnh hiện đang lưu hành ở hơn 129 quốc gia, chủ yếu ở các vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới, đây là một thách thức lớn đối với sức khỏe cộng đồng và xã hội, trong đó châu Á chiếm khoảng 70% gánh nặng bệnh tật toàn cầu¹⁰.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, số trường hợp mắc sốt xuất huyết Dengue đã tăng hơn 8 lần trong hai

thập kỷ qua, từ 505.430 trường hợp năm 2000, lên hơn 2,4 triệu trường hợp năm 2010 và 4,2 triệu trường hợp vào cuối năm 2022. Số trường hợp tử vong được báo cáo cũng tăng lên đáng kể, từ 960 trường hợp năm 2000 và tăng lên đến hơn 4.000 trường hợp tử vong năm 2022. Brazil, Việt Nam, Philippin, Indonesia là các quốc gia được ghi nhận có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất thế giới¹⁴.

Ở Việt Nam, mặc dù ngành y tế đã có nhiều nỗ lực trong công tác phòng chống bệnh trong nhiều năm qua, tình hình sốt xuất huyết Dengue vẫn có diễn biến phức tạp, đã và đang trở thành vấn đề y tế nghiêm trọng. Trong năm 2022, tính đến ngày 24/11, tổng cộng có 314.271 trường hợp mắc bệnh, 115 trường hợp tử vong do sốt xuất huyết Dengue được báo cáo, tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong đều tăng đáng kể so với cùng kỳ năm 2021. Hiện nay, dịch sốt xuất huyết Dengue ở nước ta có nhiều thay đổi, tuổi mắc bệnh tăng dần, bệnh xảy ra hầu như quanh năm ở cả đồng bằng và miền núi, tấp gây bệnh không chỉ là DEN-1, DEN-2 mà phổ biến cả 4 tít DEN-1, DEN-2, DEN-3 và DEN-4. Như vậy, có thể nói, sốt xuất huyết Dengue là một trong những bệnh truyền nhiễm hàng đầu ở nước ta hiện nay.

Đặc điểm của sốt xuất huyết Dengue là sốt, xuất huyết và thoát huyết tương, có thể dẫn đến sốc giảm thể tích tuần hoàn, rối loạn đông máu, suy tạng, nếu không được chẩn đoán sớm và xử trí kịp thời có thể dẫn đến tử vong. Chính vì vậy, việc chẩn đoán sớm và phát hiện các yếu tố tiên lượng nặng là rất quan

⁽¹⁾ Trường Đại học Y Dược Huế

Ngày nhận bài: 05/6/2023

Ngày phản biện xong: 12/6/2023

Ngày duyệt đăng: 20/6/2023

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Phan Thị Mỹ Trâm, Trường Đại học Y Dược Huế

Điện thoại: 0359714304. **E-mail:** pmttram@huemed-univ.edu.vn

trọng để có hướng điều trị kịp thời cũng như giảm tỷ lệ tử vong do sốt xuất huyết Dengue gây ra².

CHỈ SỐ APRI

Chỉ số APRI (Aspartate aminotransferase-to-Platelet Ratio Index) là một dấu ấn sinh học đơn giản được tác giả Wai và cộng sự báo cáo lần đầu vào năm 2003 để xác định mức độ xơ hóa gan. Nghiên cứu này được tiến hành trên 192 bệnh nhân viêm gan C mạn đã được sinh thiết gan, kết quả chỉ ra rằng chỉ số APRI có ý nghĩa trong dự đoán xơ hóa gan và xơ gan ở bệnh nhân viêm gan C mạn.

Chỉ số APRI được xác định bằng công thức sau:

$APRI = \frac{AST}{AST (ULN)} \times 100 / \text{Số lượng tiểu cầu} (109/L)$

ULN (Upper Limit of Normal): Giới hạn trên bình thường của phòng xét nghiệm

Kể từ báo cáo đầu tiên về chỉ số APRI vào năm 2003, đã có rất nhiều nghiên cứu giá trị chỉ số này ở các bệnh gan mạn. Năm 2007, tác giả Shaheen và Myers đã phân tích tổng hợp 4.266 bệnh nhân viêm gan C mạn và kết luận APRI là một xét nghiệm không xâm lấn đơn giản, dễ thực hiện dùng để dự đoán mức độ nghiêm trọng bệnh liên quan đến xơ hóa gan và xơ gan, giảm được yêu cầu sinh thiết gan ở hơn một nửa bệnh nhân. APRI cũng có giá trị đánh giá xơ hóa gan trong các bệnh gan mạn khác bao gồm viêm gan B mạn, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, hẹp đường mật bẩm sinh. Bên cạnh đó, Sarkar và cộng sự phát hiện ra rằng, những bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan đã được cắt bỏ khối u bằng phẫu thuật hoặc sóng cao tần với điểm APRI $\leq 0,5$ có tiên lượng sống tốt hơn các bệnh nhân khác¹².

Ngoài các bệnh viêm gan mạn và u gan, chỉ số APRI còn được nghiên cứu ở một số bệnh lý nhiễm trùng ngoài gan khác. Tác giả Karla Sena Guedes và cộng sự nghiên cứu trên 130 bệnh nhân mắc sốt rét do Plasmodium vivax, nghiên cứu chỉ ra rằng chỉ số APRI là một dấu ấn sinh học để tiên lượng nguy cơ tiến triển nặng của bệnh⁶.

Tương tự, APRI cũng là một công cụ hữu ích trong chẩn đoán sớm hội chứng HELLP¹³.

GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA CHỈ SỐ APRI

Trong bệnh SXHD, tổn thương gan và giảm tiểu cầu là những biểu hiện lâm sàng rất thường gặp. Tổn thương gan trong SXHD thay đổi với nhiều mức độ khác nhau, từ tăng transaminase không triệu chứng đến biểu hiện suy gan cấp. Cơ chế chính xác của tổn thương gan vẫn chưa hoàn toàn được hiểu rõ. Tuy nhiên, một số cơ chế giải thích có thể liên quan đến quá trình chết theo chương trình của tế bào gan, bao gồm tổn thương trực tiếp tế bào gan do virus, rối loạn chức năng ty thể do thiếu oxy và ảnh hưởng của các yếu tố miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể trong gan. Tăng AST và ALT là tổn thương gan phổ biến, gặp ở 60 - 90% bệnh nhân SXHD. AST

thường tăng cao hơn ALT, một phần do AST được giải phóng từ các cơ bị tổn thương. Hoạt độ AST và ALT trung bình tăng gấp 2 lần đến 5 lần giá trị trên bình thường, giá trị này tăng gấp 10 lần đã được báo cáo ở 4% - 15% bệnh nhân SXHD, liên quan đến sốc và suy gan cấp. Mức transaminase tăng trong tuần đầu tiên của bệnh sẽ trở lại mức bình thường trong vòng 21 ngày kể từ thời điểm sốt⁸.

Giảm tiểu cầu gặp ở 85,8 - 98% bệnh nhân SXHD với nhiều mức độ từ nhẹ đến nặng, giảm mạnh vào giai đoạn nguy hiểm của bệnh, nhất là các ngày thứ 5 đến ngày thứ 7 và bắt đầu tăng trở lại vào ngày thứ 8 của bệnh. Có nhiều cơ chế liên quan đến biểu hiện giảm tiểu cầu và chảy máu trong bệnh cảnh SXHD, virus Dengue có thể ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến các tế bào tiền thân tủy xương để giảm khả năng tăng sinh các tế bào tạo máu, do vậy, giảm tiểu cầu có thể do giảm sản xuất tế bào tủy xương trong giai đoạn cấp tính của bệnh. Ngoài ra, nhiễm virus Dengue gây tăng tiêu thụ tiểu cầu do đông máu nội mạch rải rác (DIC), phá hủy tiểu cầu do quá trình chết theo chương trình, ly giải bởi hệ thống bổ thể và do sự tham gia của các kháng thể kháng tiểu cầu. Bên cạnh đó, các kháng thể kháng NS1, protein M và protein E của virus chống lại tiểu cầu, tế bào nội mô và các yếu tố đông máu gây ra rối loạn chức năng tiểu cầu, tổn thương tế bào nội mô, khiếm khuyết quá trình đông máu và hoạt hóa đại thực bào⁴.

Nhiều nghiên cứu đã tiến hành xác định vai trò của tăng transaminase và giảm tiểu cầu trong tiên lượng mức độ nặng của SXHD. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng số lượng tiểu cầu dưới $50 \times 109/L$ liên quan đến mức độ nặng của bệnh, đồng thời, có sự tương quan âm giữa số lượng tiểu cầu với tỷ lệ các biến chứng nặng như sốc giảm thể tích, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng bụng⁷,... Tương tự, tăng transaminase cũng liên quan đến tăng tỷ lệ của sốc, xuất huyết nặng, vì vậy, việc kết hợp cả hai chỉ số tiểu cầu và transaminase thông qua chỉ số APRI để tiên lượng bệnh SXHD được thực hiện trong nhiều nghiên cứu. Bên cạnh đó, chỉ số APRI cũng có ý nghĩa trong dự đoán mắc SXHD, cũng như giúp phân biệt nhiễm virus Dengue tiên phát và thứ phát, sự phân biệt này có ý nghĩa rất quan trọng vì đa số bệnh nhân nhiễm virus Dengue thứ phát có nguy cơ tiến triển bệnh nặng hơn so với nhiễm nguyên phát⁹. Từ những nghiên cứu trên cho thấy, chỉ số APRI có triển vọng trở thành một công cụ đơn giản giúp chẩn đoán cũng như tiên lượng bệnh SXHD.

MỘT SỐ NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

Các nghiên cứu liên quan trong nước

Năm 2014, hai tác giả Đỗ Tuấn Anh và Lê Văn Nam nghiên cứu các yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân SXHD người lớn nhập viện tại Khoa Truyền nhiễm - Bệnh viện 103, nghiên cứu này được thực hiện trên 166 bệnh nhân, trong đó 19 bệnh nhân



được chẩn đoán SXHD nặng, chiếm 11,4%. Theo nghiên cứu này, số lượng tiểu cầu $< 30 \times 10^9/L$, tăng AST, ALT trên 200 U/L có liên quan đến mức độ nặng của bệnh ($p < 0,01$). Ngoài ra, các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng như gan lớn, đau bụng tăng lên, tràn dịch màng bụng, tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng ngoài tim, vật vã hoặc li bì, hạ sốt đột ngột, lạnh đầu chi, tiêu ít, xuất huyết nội tạng cũng có ý nghĩa tiên lượng bệnh¹.

Một nghiên cứu của tác giả Nguyễn Mậu Thạch (2021) trên 265 bệnh nhi ghi nhận lý do vào viện chủ yếu là sốt, tiếp theo là mệt mỏi, lừ đừ, xuất huyết da niêm, triệu chứng đau bụng vùng gan là dấu hiệu hay gặp ở bệnh nhân SXHD có dấu hiệu cảnh báo. Nghiên cứu ghi nhận chỉ số trung vị APRI của nhóm nghiên cứu là 2,0 (0,8 - 5,4). Tác giả cũng chỉ ra rằng bệnh nhân có chỉ số APRI càng cao thì càng có khả năng mắc SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)³.

Các nghiên cứu liên quan ngoài nước

Một nghiên cứu của Zhang Hao và cộng sự (2018) đã được thực hiện trên 212 bệnh nhân tại Trung Quốc, có 174 bệnh nhân được chẩn đoán SXHD và 38 bệnh nhân được chẩn đoán SXHD nặng. Giảm tiểu cầu được ghi nhận ở 85,8% bệnh nhân, nhiều bệnh nhân có giảm tiểu cầu nặng, có tới 38,7% bệnh nhân có số lượng tiểu cầu dưới $50 \times 10^9/L$. Trung vị AST nhóm SXHD nặng và nhóm SXHD lần lượt là 125 U/L và 75 U/L. Nghiên cứu chỉ ra rằng có sự liên quan giữa nồng độ AST, ALT, bạch cầu, tiểu cầu, thời gian đông máu nội sinh với mức độ nặng của bệnh ($p < 0,001$). Khi phân tích hồi quy cho thấy chỉ số APRI cao giúp phân biệt bệnh nhân SXHD và SXHD nặng với độ nhạy là 60,53% và độ đặc hiệu là 79,89%. Cũng theo nghiên cứu, sự kết hợp số lượng bạch cầu, thời gian prothrombin và giá trị APRI cho kết quả tốt trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh⁹.

Tác giả Chun Yin Yeh (2019) nghiên cứu trên 4.069 bệnh nhân người lớn, trong đó 0,9% tử vong sau 1 tuần khỏi bệnh. Cả giá trị AST và ALT của nhóm tử vong đều cao hơn đáng kể so với nhóm hồi phục và đạt đỉnh vào ngày thứ 6 bệnh (AST trung bình ở nhóm tử vong là 9805 U/L so với 90 U/L ở nhóm còn lại; ALT trung bình là 1504 U/L so với 49 U/L, $p < 0,001$). Số lượng tiểu cầu cũng thấp hơn đáng kể ở nhóm tử vong ($19 \times 10^9/L$ so với $91 \times 10^9/L$). Theo nghiên cứu, giá trị APRI $\geq 19,18$ có ý nghĩa tiên lượng tử vong là 100%¹⁵.

Một nghiên cứu khác của tác giả Solórzano và cộng sự tại Brazil (2021) chỉ ra giá trị của chỉ số APRI ở nhóm bệnh nhân được chẩn đoán SXHD có dấu hiệu cảnh báo và SXHD nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân SXHD. Ngoài ra, chỉ số APRI cũng cao hơn ở những bệnh nhân có triệu chứng đau bụng, xuất huyết niêm mạc ($p < 0,01$)⁵.

Năm 2023, nhóm tác giả tại Ấn Độ nghiên cứu trên 115 bệnh nhân được chẩn đoán SXHD, trong đó có 20 bệnh nhân được chẩn đoán SXHD nặng, nghiên cứu cho thấy rằng AST, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, chỉ số APRI có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với SXHD nặng ($p < 0,05$). Với giá trị điểm cắt là 2,5, độ nhạy và độ đặc hiệu của giá trị APRI để tiên đoán mức độ nặng của bệnh lần lượt là 80,0% và 76,8%¹¹.

KẾT LUẬN

Chỉ số APRI là một công cụ đơn giản có ý nghĩa trong tiên lượng mức độ nặng của bệnh sốt xuất huyết Dengue, giá trị APRI cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân được chẩn đoán sốt xuất huyết Dengue nặng so với nhóm bệnh nhân được chẩn đoán sốt xuất huyết. Bên cạnh đó, chỉ số này còn có ý nghĩa trong chẩn đoán bệnh cũng như giúp phân biệt bệnh sốt xuất huyết Dengue nguyên phát và thứ phát, sự phân biệt này rất có ý nghĩa vì nhiễm virus Dengue nguyên phát có nguy cơ mắc bệnh nặng hơn so với nhiễm Dengue nguyên phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Tuấn Anh, Lê Văn Nam (2014), "Nghiên cứu một số yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue điều trị tại Khoa Truyền nhiễm, Bệnh viện 103 năm 2011-2012", Tạp chí Y học thực hành. 1(902).
2. Bộ Y tế (2019), "Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị sốt xuất huyết Dengue", Tài liệu hướng dẫn của Bộ Y tế.
3. Nguyễn Mậu Thạch (2021), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh sốt xuất huyết Dengue ở trẻ em tại Bệnh viện Sản Nhi Quảng Ngãi, Luận văn chuyên khoa cấp II.
4. Basu, Atanu, et al. (2008), "Dengue 2 virus inhibits in vitro megakaryocytic colony formation and induces apoptosis in thrombopoietin-inducible megakaryocytic differentiation from cord blood CD34+ cells", FEMS Immunology & Medical Microbiology. 53(1), pp. 46-51.
5. Fiestas Solórzano, Victor Edgar, et al. (2021), "Different profiles of cytokines, chemokines and coagulation mediators associated with severity in Brazilian patients infected with Dengue virus", Viruses. 13(9), p. 1789.
6. Guedes, Karla Sena, et al. (2019), "Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI): A potential marker for diagnosis in patients at risk of severe malaria caused by Plasmodium vivax", PLoS One. 14(11), p. e0224877.

7. Jayanthi, Hari Kishan and Tulasi, Sai Krishna (2016), "Correlation study between platelet count, leukocyte count, nonhemorrhagic complications, and duration of hospital stay in Dengue fever with thrombocytopenia", *Journal of family medicine and primary care*. 5(1), p. 120.
8. Leowattana, et al. (2021), "Dengue hemorrhagic fever and the liver", *World Journal of Hepatology*. 13(12), p. 1968.
9. Martins, Suellen R, et al. (2018), "Aspartate aminotransferase to platelet ratio index (APRI) for differentiation of primary and secondary infection by Dengue virus", *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 54, pp. 273-278.
10. Murray, Natasha Evelyn Anne, et al. (2013), "Epidemiology of Dengue: past, present and future prospects", *Clinical epidemiology*. 5, p. 299.
11. Percy Priyanka T., et al., (2023), "The aspartate aminotransferase platelet count ratio index as an ideal predictor of Dengue severity", *International Journal of Advances in Medicine*. 10(1), pp. 49-53.
12. Sarkar, Joy, DeLeon, et al. (2017), "MELD score and AST-to-platelet ratio index (APRI) predict long-term survival in patients with a small hepatocellular carcinoma following non-transplant therapies: a pilot study", *Hepatoma research*. 3, p. 79.
13. Şaşmaz, Muhammed İkbāl, et al. (2020), "Aspartate-aminotransferase to platelet ratio index score for predicting HELLP syndrome", *The American Journal of Emergency Medicine*. 38(3), pp. 459-462.
14. World Health Organization (2020), *Dengue and severe Dengue*, Geneva.
15. Yeh, Chun-Yin, et al. (2019), "Trajectories of hepatic and coagulation dysfunctions related to a rapidly fatal outcome among hospitalized patients with Dengue fever in Tainan, 2015", *PLoS neglected tropical diseases*. 13(12), p. e0007817.

PROGNOSTIC VALUE OF APRI IN DENGUE FEVER

In recent decades, Dengue fever has been recognized as one of the infectious diseases with the highest morbidity and mortality rates in the world. The disease is currently endemic in more than 129 countries, mainly in tropical and subtropical regions, with Asia accounting for about 70% of the global disease burden. In Vietnam, the disease has also become a serious medical problem. In 2022, the whole country has more than 300,000 cases with 115 deaths. Understanding the prognostic factors helps to detect severe cases early and reduce the mortality rate caused by the disease.

In Dengue fever, liver damage and thrombocytopenia are very common clinical manifestations. The combination of two indicators of increased transaminases and thrombocytopenia through APRI has been significant in predicting disease severity in many studies. A 2019 study showed that a high APRI differentiated patients with Dengue and severe Dengue with a sensitivity of 60.53% and a specificity of 79.89%. In 2021, a study was conducted on 4069 Dengue patients showed that an APRI value ≥ 19.18 had a predictive significance of 100%. Another study in 2023 showed with a cut-off value of 2.5, the sensitivity and specificity of the APRI value for predicting disease severity were 80.0% and 76.8%, respectively. In addition, another study showed that the APRI index helped differentiate primary and secondary Dengue infection with sensitivity and specificity of 75% and 76% with an APRI cut-off of 1.06.

Thus, through the studies, APRI is considered as a useful tool to help distinguish primary and secondary Dengue infection as well as to predict the severity of the disease, which is meaningful in early detection and timely treatment and reduce mortality from Dengue fever.

Key words: Dengue fever, prognosis, APRI.