

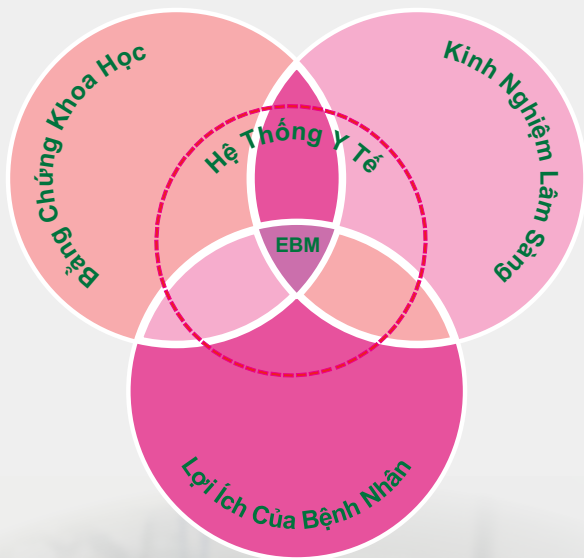


Thân thiện như chính ngôi nhà của bạn

SỞ Y TẾ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

14 Lý Tự Trọng, Phường Bến Nghé, Quận 1, TP. HCM
Điện thoại: (028) 38 295 723 - (028) 38 295 724.

Y HỌC CHỨNG CỨ



Bản tin số 02/2021

**HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA ERYTHROPOIETIN
TRONG DỰ PHÒNG THIẾU MÁU Ở TRẺ SINH
RẤT NON/RẤT NHẸ CÂN**



BAN BIÊN TẬP

TRƯỞNG BAN

TT.Ư.T.BSCK2 Trịnh Hữu Tùng

THÀNH VIÊN

BS.CK2 Nguyễn Minh Ngọc

BS.CK1 Lưu Thanh Bình

TS.BS Trần Quốc Việt

BS.CK1 Nguyễn Hà Đức

PHỤ TRÁCH BẢN TIN

BS Hồ Thị Bích Tuyên

CÓ VẤN CHUYÊN MÔN

TS.BS Nguyễn Thu Tịnh

TS.BS Nguyễn Thị Kim Nhi

THƯ KÝ

ThS Phạm Thị Mai Anh

LỜI NÓI ĐẦU

Bạn đọc thân mến!

Sau khi sinh, nồng độ hemoglobin ở trẻ sơ sinh sụt giảm sau 8 đến 12 tuần tuổi. Quá trình sụt giảm này diễn tiến nhanh và nhiều hơn ở những trẻ rất non tháng và rất nhẹ cân gây ra tình trạng “thiếu máu ở trẻ non tháng” và đòi hỏi cần phải truyền máu. Tuy nhiên, truyền máu gây quan ngại vì nguy cơ lây nhiễm từ người cho và các rối loạn nội mô. Chính vì vậy, việc tìm ra giải pháp để có thể hạn chế truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng rất cần thiết. Trên thế giới và ở Việt Nam đã có nhiều thử nghiệm sử dụng erythropoietin nhằm tìm ra phương pháp tối ưu trong dự phòng và điều trị thiếu máu ở trẻ non tháng. Nhân dịp này, nhóm biên soạn y học chứng cứ của bệnh viện Nhi Đồng 2 xin tổng hợp và giới thiệu với bạn đọc bản tin:

“Hiệu quả và tính an toàn của erythropoietin trong dự phòng thiếu máu ở trẻ rất non tháng/rất nhẹ cân”

với mong muốn cung cấp những nghiên cứu mới nhất và những tổng quan hệ thống về việc sử dụng erythropoietin trên đối tượng sơ sinh. Chúng tôi hi vọng quý bạn đọc sẽ thu nhận được những thông tin bổ ích qua chuyên đề này và chúng tôi rất vui lòng ghi nhận mọi phản hồi của độc giả để hoàn thiện bản tin ngày càng tốt hơn.

Trân trọng kính chào.

TTƯT. BSCK2 TRỊNH HỮU TÙNG



HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA ERYTHROPOIETIN TRONG DỰ PHÒNG THIẾU MÁU Ở TRẺ SINH RẤT NON/RẤT NHẸ CÂN

BS. Hồ Thị Bích Tuyền - Khoa Sơ sinh

Theo thống kê của WHO, hàng năm có khoảng 15 triệu trẻ sinh non chiếm 11% ca sinh sống (1). Mặc dù những tiến bộ trong hồi sức sơ sinh đã làm tỷ lệ tử vong do sinh non giảm đáng kể nhưng vẫn còn nhiều biến chứng chưa kiểm soát được, trong đó có thiếu máu (2). Thiếu máu ở trẻ sinh non do nhiều nguyên nhân như hoạt động tạo máu chưa trưởng thành, đời sống hồng cầu ngắn, dinh dưỡng chưa tối ưu, cần lấy máu làm xét nghiệm và đặc biệt là sụt giảm erythropoietin sau sinh (3). Từ trước đến nay, truyền hồng cầu lắng là biện pháp thường dùng nhất để khắc phục triệu chứng và biến chứng do thiếu máu. Tuy nhiên biện pháp này gây quan ngại vì nguy cơ lây nhiễm từ người cho và nhiều rối loạn nội mô. Do đó, việc thử nghiệm erythropoietin được đưa vào thực hiện nhằm tìm ra phương pháp tối ưu hơn trong hỗ trợ dự phòng và điều trị thiếu máu ở trẻ sinh non (3).

Tại Việt Nam, khảo sát của BS Lê Nguyễn Nhật Trung BV Nhi Đồng 2 năm 2015 có 38% trẻ sinh non 26 – 34 tuần cần truyền máu trong thời gian nằm viện (4). Bên cạnh đó, theo số liệu tại BV Nhi Đồng 1 do BS Nguyễn Thị Minh Tâm và cộng sự công bố năm 2016, tỷ lệ trẻ sinh non <37 tuần thiếu máu chiếm 59%, trong đó có 79% cần truyền máu (5). Điều đó cho thấy việc quan tâm đến thiếu máu sinh non là cần thiết. Trong phác đồ “Chăm sóc trẻ non tháng” năm 2015 của Bộ Y Tế có đề cập đến việc đề phòng xuất huyết và thiếu máu cho trẻ non tháng bằng cách tiêm hỗ trợ erythropoietin với liều 300UI/kg, 3 lần/tuần (17)

Tuy nhiên, hiện tại còn ít dữ liệu nghiên cứu và cơ sở sử dụng erythropoietin. Vì vậy, bài báo này là tập hợp các bằng chứng về hiệu quả của erythropoietin và định hướng ứng dụng trong tương lai.

Câu hỏi 1: Sử dụng erythropoietin ở trẻ sinh non có làm giảm nguy cơ thiếu máu và truyền máu hay không ?

	Loại nghiên cứu	Có	Không
Tổng hợp nghiên cứu	Clinical Practice Guidelines		
	Meta-Analysis / Systematic Review	x	
Nghiên cứu gốc	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT)	x	
	Nghiên cứu đoàn hệ	x	
	Nghiên cứu bệnh chứng		
	Nghiên cứu mô tả	x	
	Báo cáo ca bệnh		
	Ý kiến chuyên gia		
	Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm		

Khi so sánh hiệu quả của sắt và sắt kết hợp với erythropoietin trong phòng ngừa thiếu máu ở trẻ sơ sinh non tháng (6), tác giả Hồ Bích Châu, Lâm Thị Mỹ, Ngô Minh Xuân đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng trên 106 trẻ ở khoa Sơ sinh – Bệnh viện Từ Dũ. Các bé được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm 1 sử dụng erythropoietin và sắt và nhóm 2 chỉ sử dụng sắt. Tiêu chuẩn chọn mẫu gồm trẻ từ 14 đến 17 ngày tuổi, cân nặng lúc sinh $\leq 1500\text{gr}$, tuổi thai ≤ 33 tuần, Hct trong khoảng 32 đến 45% và không truyền máu trước đó. Nhóm dùng erythropoietin và sắt (có 53 trẻ) được tiêm dưới da erythropoietin 250UI/kg/lần x 3 lần/tuần trong tối đa 5 tuần kết hợp uống sắt 3mg/kg/ngày.

Nhóm chỉ dùng sắt (có 53 trẻ) uống sắt 3mg/kg/ngày. Tất cả các trẻ được theo dõi trong 5 tuần. Kết quả của thử nghiệm cho thấy: Hct và Hb cao hơn có ý nghĩa ở nhóm được dự phòng với erythropoietin và sắt so với nhóm chỉ dùng sắt sau ngày thứ 14 của nghiên cứu với $p=0,001$ và sự khác biệt này cao cho đến cuối thử nghiệm ($p<0,001$)

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

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

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

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

Nhóm dự phòng với erythropoietin và sắt có Hct trung bình $>32\%$ và không trẻ nào phải truyền máu. Trong khi đó, nhóm dự phòng với sắt có Hct trung bình $28,5\%$ và 19 trẻ phải truyền máu do thiếu máu ảnh hưởng hô hấp và nhịp tim của trẻ. Như vậy, theo nghiên cứu này sử dụng erythropoietin có hiệu quả trong phòng ngừa thiếu máu ở trẻ non tháng. Tuy nhiên, đây là nghiên cứu đầu tiên trong lĩnh vực này ở Việt Nam, số bệnh nhân ít, thời gian theo dõi ngắn, vì thế cần những nghiên cứu sâu rộng hơn để đánh giá thêm.

Một nghiên cứu khác của tác giả Cam Ngọc Phượng về liệu pháp erythropoietin ngăn ngừa điều trị thiếu máu trẻ sinh non (7). Đây là nghiên cứu mô tả tiền cứu, tiến hành trên 30 trẻ < 34 tuần, Hct ≤ 28%, được chẩn đoán thiếu máu ở trẻ sinh non, ở thời điểm điều trị < 48 tuần tuổi hiệu chỉnh tại bệnh viện Nhi Đồng 1. Can thiệp điều trị bao gồm erythropoietin 300UI/kg/ngày tiêm dưới da trong 10 ngày phối hợp sắt uống 6mg/kg/ngày chia 2 lần. Kết quả cho thấy Hct của những trẻ này tăng trung bình từ 26,2 lên 32,1 và không có trường hợp nào phải truyền máu. Như vậy, liệu pháp erythropoietin ngăn ngừa tiêm dưới da giúp cải thiện Hct ở trẻ sinh non thiếu máu và có thể là phương pháp điều trị hứa hẹn trong tương lai. Đây là nghiên cứu về hiệu quả điều trị thiếu máu của erythropoietin, khác với mục tiêu dự phòng trong nghiên cứu trên. Tuy nhiên, nghiên cứu này không có nhóm chứng và cỡ mẫu khá nhỏ nên mức độ chứng cứ không cao.

Một phân tích hậu kiểm thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng của nhóm tác giả Sandra E. Juul và cộng sự nghiên cứu hiệu quả của erythropoietin liều cao đối với truyền máu trên trẻ cực non tháng (8). Đây là thử nghiệm PENUT (Preterm Erythropoietin Neuroprotection Trial) – một thử nghiệm đa trung tâm tại 19 địa phương gồm 30 đơn vị hồi sức sơ sinh trên khắp Hoa Kỳ. Thử nghiệm được thực hiện ngẫu nhiên, kiểm soát giả dược, mù đôi nhằm mục tiêu nghiên cứu tác động erythropoietin trong việc bảo vệ thần kinh ở trẻ sinh non. Đối tượng tham gia là các trẻ sinh non 24 0/7 đến 27 6/7 tuần. Tiêu chuẩn loại trừ gồm những tình trạng ảnh hưởng đến tiên lượng phát triển thần kinh và huyết học (bất thường nặng đe dọa tính mạng, biết rõ hoặc nghi ngờ bất thường nhiễm sắc thể, đông máu nội mạch lan toả, đa hồng cầu, phù nhau thai hoặc nhiễm trùng bào thai).

Tổng cộng có 3266 bệnh nhân được khảo sát, 2325 bị loại, 941 được đưa vào thử nghiệm dùng erythropoietin (n=477) hoặc giả dược (n=464). Các trẻ được tiêm tĩnh mạch erythropoietin 1000UI/kg hoặc giả dược trong vòng 24 giờ sau sinh, cách mỗi 48 giờ, tổng 6 liều, sau đó tiêm dưới da liều duy trì erythropoietin 400UI/kg hoặc giả dược 3 lần/tuần đến khi trẻ đạt 32 tuần tuổi hiệu chỉnh. Dữ liệu được thu thập từ 12/12/2013 đến 25/2/2019 và phân tích từ 1/3-15/6/2019. PENUT được công nhận bởi viện nghiên cứu từng nơi và thực hiện theo hướng dẫn CONSORT. Hướng dẫn truyền máu không đồng nhất tùy trung tâm, khác nhau về giới hạn Hct chỉ định truyền, thể tích mỗi lần truyền và dung dịch bảo quản hồng cầu lắng.

Đặc tính lâm sàng được ghi nhận bằng phỏng vấn mẹ của trẻ. Số lần truyền hồng cầu lắng, thể tích máu tiêu thụ và phơi nhiễm người cho ghi nhận theo mỗi bệnh nhân. Phân tích tính toán tương quan tiềm năng bằng mô hình ước lượng tổng quát biểu thức Generalized Estimating Equation với các tiêu chuẩn sai sót tin cậy.

Kết quả: trong 936 bệnh nhân được điều trị (488 trẻ nam – 52,1%), có tổng cộng 4061 lần ghi nhận truyền máu với tuổi thai trung bình 25,6 tuần và cân nặng lúc sinh trung bình 799 gram. Điều trị erythropoietin làm giảm số lần truyền máu 3,5 so với giả dược 5,2 với RR 0,66 (95% CI 0,59 – 0,75) và thể tích máu truyền chênh lệch -25,7mL (95% CI -18,1 – -33,3) và phơi nhiễm người cho RR 0,67 (95% CI 0,58 – 0,77). Trong 936 trẻ, 160 trẻ không cần truyền máu sau 12 tuần, bao gồm 43 nhóm giả dược và 117 nhóm dùng erythropoietin ($p < 0,001$).

Từ đó các tác giả đưa ra kết luận: **liều cao erythropoietin dùng trong nghiên cứu PENUT có hiệu quả trong việc giảm nhu cầu truyền máu ở trẻ sinh cực non 24 – 27 tuần và tăng số trẻ không cần truyền máu.** Hạn chế của nghiên cứu đó là thử nghiệm diễn ra ở nhiều nơi với cách thực hành truyền máu thay đổi, một số thông tin các lần truyền máu còn thiếu trong quá trình thu thập cũng như không có cơ sở dữ liệu về việc mất máu qua đường tĩnh mạch. Tuy nhiên vì việc thiếu dữ liệu đã được phân chia đồng đều cho cả hai nhóm khi phân tích nên vẫn có cơ sở tin rằng kết luận trên có giá trị. Sự thay đổi địa điểm thực hành cũng đóng góp vào tính khái quát của nghiên cứu.

Ngoài ra, tổng quan tài liệu có hệ thống “Sử dụng sớm các tác nhân kích thích sinh hồng cầu ở trẻ non tháng và nhẹ cân” của Ohlsson A, Aher SM xuất bản năm 2020 đã chọn lựa các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng so sánh dùng erythropoietin với giả dược hoặc không can thiệp trên nhóm trẻ non < 37 tuần và / hoặc cân nặng lúc sinh < 2500 gram (9). Liệu pháp erythropoietin khởi đầu sớm trước 8 ngày tuổi với liều dùng, đường dùng và thời gian dùng thay đổi. Việc thu thập dữ liệu được tiến hành theo hướng dẫn Cochrane và dùng GRADE để đánh giá chất lượng bằng chứng. Bên cạnh đánh giá hiệu quả và an toàn khi sử dụng erythropoietin và dẫn xuất darbepoietin sớm với mục tiêu giảm truyền hồng cầu lắng, tổng quan còn so sánh các yếu tố như di chứng thần kinh, bất dung nạp sữa (kể cả viêm ruột hoại tử) và các biến chứng dài hạn khác (bệnh võng mạc ở trẻ non tháng) trên đối tượng sinh non hoặc nhẹ cân

- *Kết cục nguyên phát gồm: tỷ lệ truyền hồng cầu lắng, viêm ruột hoại tử giai đoạn Bell's bất kỳ, biến chứng thần kinh bất kỳ lúc 18 – 22 tháng tuổi, phát triển thần kinh theo thang điểm Bayley-II lúc 18–24 tháng.*

- *Kết cục thứ phát gồm: tổng thể tích máu truyền cho mỗi trẻ (mL/kg), số lần truyền cho mỗi trẻ, số lượng người cho phơi nhiễm, tỷ lệ tử vong tại viện (mọi nguyên nhân), thời gian nằm viện, bệnh võng mạc sinh non, loạn sản phổi, nhuyễn hoá chất trắng quanh não thất, xuất huyết não thất, nhiễm trùng huyết.*

Cụ thể, nguồn tư liệu nghiên cứu từ thư viện Cochrane, PubMed, Embase được chọn không giới hạn ngôn ngữ. Một loạt các nghiên cứu theo mục tiêu, dân số, can thiệp và đánh giá khác nhau từ 1991 – 2017. Hai tác giả trích dẫn độc lập, so sánh, kiểm tra chéo lẫn nhau và phân tích dữ liệu bằng phần mềm Review Manager. Từ đó họ đưa ra tỷ số nguy cơ (RR), hiệu số nguy cơ (RD) và số trẻ cần điều trị (NNTB - NNTH) và đánh giá 95% khoảng tin cậy cho từng yếu tố tiên lượng.

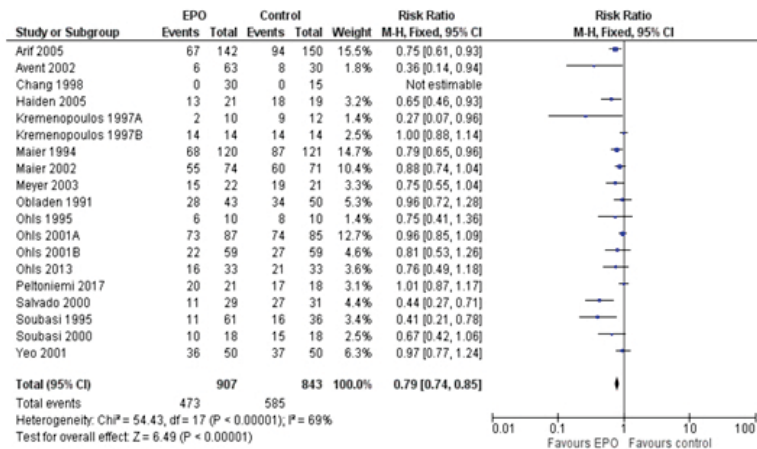
- Thang đánh giá tính không đồng nhất: < 25% đồng nhất, 25 – 49% không đồng nhất thấp, 50 – 74% không đồng nhất trung bình, ≤ 75% không đồng nhất cao

- Biểu đồ funnel dùng so sánh sử dụng erythropoietin với giả dược hoặc không điều trị

Các tác giả chọn lọc được 34 nghiên cứu gồm 3643 trẻ từ 22 quốc gia. Phần lớn các nghiên cứu bao gồm cả những trẻ được truyền máu trước khi dùng thuốc. Trong đó có 19 nghiên cứu trên 1750 trẻ đánh giá trực tiếp hiệu quả giảm truyền hồng cầu lắng ở trẻ sinh

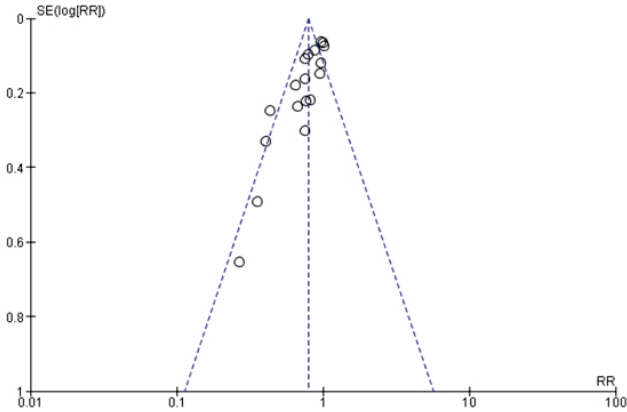
non. Các trẻ này có cân nặng dao động từ 401 đến 1800gr, tuổi thai <35 tuần, thường trong khoảng 1500gr và tuổi thai 32 – 33 tuần, erythropoietin tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch, liều thay đổi từ 70UI/kg/tuần đến 2100UI/kg/tuần, kéo dài 2-9 tuần hoặc đến khi xuất viện và nguồn thuốc từ nhiều hãng dược khác nhau. Kết quả cho thấy tỷ lệ truyền hồng cầu lắng ở trẻ giảm có ý nghĩa ở trẻ sử dụng erythropoietin sớm với RR 0,79, 95% CI 0,74 – 0,85; RD -0,14, 95% CI -0,18 – -0,10; NNTB 7,95% CI 6 – 10. Tuy nhiên, vì nghi ngờ có sai lệch xuất bản và sai lệch phát hiện trong 10 nghiên cứu, mức độ bằng chứng bị hạ 1 bậc. Mức độ đồng nhất trung bình RR: $I^2 = 69%$, RD: $I^2 = 62%$ (cả hai đều ở chất lượng trung bình) (hình 1), mức độ bằng chứng bị hạ thêm 1 bậc. Biểu đồ funnel không đối xứng với các thử nghiệm nhỏ không cho thấy hiệu quả bảo vệ của thuốc (hình 2). Cuối cùng chứng cứ này có mức độ bằng chứng thấp.

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Erythropoietin versus placebo or no treatment, outcome: 1.1 Use of 1 or more red blood cell transfusions (low and high doses of EPO).



Hình 1: Biểu đồ phân tích tổng hợp các nghiên cứu so sánh sử dụng erythropoietin so với giả dược, không điều trị.

Figure 5. Funnel plot of comparison: 1 Erythropoietin versus placebo or no treatment, outcome: 1.1 Use of 1 or more red blood cell transfusions (low and high doses of EPO).



Hình 2: Biểu đồ funnel các nghiên cứu so sánh sử dụng erythropoietin so với giả dược hoặc không điều trị.

Tổng thể tích máu cần truyền cho mỗi trẻ trong 7 nghiên cứu gồm 581 bệnh nhân với sai khác trung bình giảm 6,8mL/kg máu truyền mỗi trẻ 95% CI -11,5 đến -2,1. Mức không đồng nhất trung bình $I^2 = 63\%$

Số lần truyền máu mỗi trẻ có 16 nghiên cứu với 1744 bệnh nhân cho thấy sai khác số lần truyền -0,57 95% CI -0,68 đến -0,45. Mức không đồng nhất cao $I^2 = 80\%$

Tỷ lệ các biến chứng khác gồm:

- Bệnh vông mạc độ 3 trở lên không khác biệt RR 1,24 (95% CI 0,81 – 1,90), mức độ bằng chứng cao (không thấy sai lệch trong nghiên cứu, mức độ không đồng nhất RR $I^2 = 0\%$ và không đồng nhất thấp RD $I^2 = 34\%$).

- Viêm ruột hoại tử giảm RR 0,69; 95% CI 0,52 – 0,91 và RD - 0,03, 95% CI -0,05 – -0,01. Các kết quả đồng nhất RR $I^2 = 0\%$, RD $I^2 = 22\%$. Mức độ bằng chứng trung bình.

- Tử vong không khác biệt ở các nhóm, mức độ bằng chứng cao.

- Di chứng thần kinh 18 – 22 tháng giảm RR 0,62, 95% CI 0,48 – 0,8, mức độ bằng chứng thấp
- Bại não 18 – 24 tháng thay đổi RR 0,72, 95% CI 0,46 – 1,13, mức độ bằng chứng cao
- Xuất huyết não thất độ III, IV và nhuyễn hoá chất trắng quanh não thất giảm có ý nghĩa, mức độ bằng chứng trung bình

Như vậy, sử dụng erythropoietin sớm làm giảm tần suất truyền hồng cầu lắng, giảm thể tích hồng cầu lắng cần truyền và phơi nhiễm người cho nhưng hiệu quả còn thấp (sai khác trung bình giảm 6,8mL/kg máu truyền mỗi trẻ và sai khác số lần truyền chỉ là -0,57). Mức độ đồng nhất trung bình, chất lượng bằng chứng thấp theo GRADE như đã phân tích ở trên. Từ đó khó có thể đưa ra khuyến cáo thường quy cho liệu pháp này trên trẻ sinh non. Hướng nghiên cứu tương lai nên mở rộng đánh giá các thực hành khác giúp hạn chế mất máu và phơi nhiễm người cho trên đối tượng này cũng như sử dụng túi máu thể tích nhỏ hay phác đồ truyền máu bảo tồn.

Câu hỏi 2: Sử dụng erythropoietin ở trẻ sinh non có tác dụng phụ hay không?

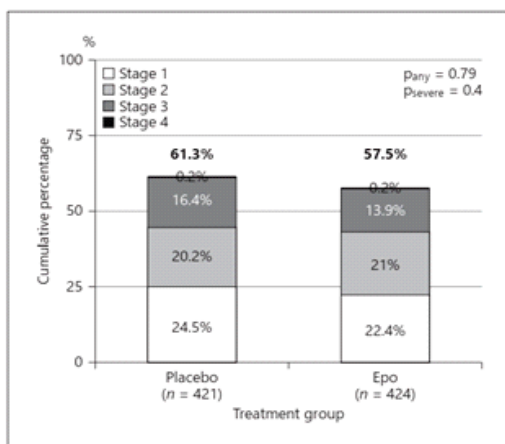
Bệnh võng mạc ở trẻ sinh non (ROP) là bệnh lý đặc trưng bởi sự phát triển mạch máu bất thường trên võng mạc chưa hoàn chỉnh của trẻ sinh non và là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến mù loà ở trẻ em. Sinh non, nhẹ cân, phơi nhiễm oxy không thích hợp là những yếu tố nguy cơ chính cho sự hình thành ROP. Năm 2006, các thống kê Cochrane công bố có sự tăng tần suất và độ nặng ROP sau khi dùng erythropoietin sớm.

Sau đó, hàng loạt những báo cáo dấy lên tranh cãi về độ an toàn của liệu pháp erythropoietin trong ứng dụng dự phòng và điều trị thiếu máu sinh non. Hiện nay, ngoài thống kê của Ohlsson 2020 vừa nêu trên cho thấy tỷ lệ ROP và ROP nặng không khác biệt khi dùng erythropoietin, chúng ta sẽ xem xét thêm một số chứng cứ mới về vấn đề này.

	Loại nghiên cứu	Có	Không
Tổng hợp nghiên cứu	Clinical Practice Guidelines		
	Meta-Analysis / Systematic Review	x	
Nghiên cứu gốc	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT)	x	
	Nghiên cứu đoàn hệ	x	
	Nghiên cứu bệnh chứng		
	Báo cáo ca bệnh		
	Ý kiến chuyên gia		
	Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm		

Năm 2020, Dennis E. Mayock và cộng sự đã phân tích bổ sung từ thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng PENUT (đã đề cập ở trên) để tìm ảnh hưởng của erythropoietin liều cao ở trẻ cực non tháng trên nguy cơ bệnh lý võng mạc ROP (10). Các trẻ được tiêm tĩnh mạch erythropoietin 6 liều 1000UI/kg trong vòng 24 giờ sau sinh hoặc giả dược, mỗi 48 giờ, sau đó 400UI/kg hoặc giả dược 3 lần mỗi tuần đến khi trẻ đạt 32 tuần tuổi. Các bé được khám mắt định kỳ để xác định và phân độ theo hướng dẫn phân loại quốc tế (giai đoạn, vùng và pre-plus) ROP được định nghĩa là có bất thường võng mạc bất kể giai đoạn. ROP nặng được xác định bằng yêu cầu can thiệp với laser quang đông, liệu pháp làm lạnh hoặc bevacizumab như khuyến cáo của Hội Nhi khoa Hàn lâm Hoa Kỳ American Academy of Pediatrics. Mô hình ước lượng tổng quát biểu thức Generalized Estimating Equation với tiêu chuẩn sai lệch tin cậy có tính toán đến sinh đa thai và hiệu chỉnh

tuổi thai. Ngoài ra, 60 biến số khác được thống kê với vai trò là yếu tố dự báo ROP gồm: đặc tính gia đình, sức khoẻ mẹ, yếu tố từ trẻ sơ sinh, phơi nhiễm sau sinh. Một số biến số được thu thập nhưng không tính đến nếu rất thường gặp trong mẫu (>95%). Tuy nhiên ở đây, chúng ta tập trung đánh giá riêng về tác dụng của erythropoietin. Trong số các trẻ tham gia thử nghiệm PENUT, có 845 trẻ được khám ROP, 503 trẻ chẩn đoán ROP (giai đoạn 1 – 5) với tần suất 61,3 và 57,5 và ROP mức độ nặng (mức độ 3 – 4) là 16,6 và 14,1 với $p=0,79$ là như nhau lần lượt ở hai nhóm giả dược và dùng erythropoietin.



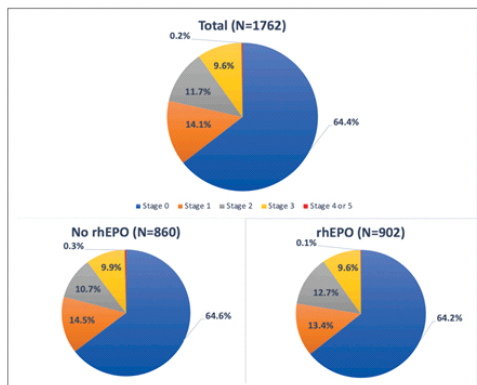
Hình 3: Biểu đồ so sánh tỷ lệ ROP ở trẻ dùng erythropoietin và giả dược

Như vậy liều cao erythropoietin dùng sớm sau đó duy trì đến 32 tuần như trong thử nghiệm PENUT không tăng nguy cơ ROP hay ROP nặng ở trẻ cực nhẹ cân. Hạn chế của nghiên cứu này là phân tích thứ phát từ dữ liệu thử nghiệm PENUT và không hiệu chỉnh đa dạng kiểm định.

Một nghiên cứu hồi cứu khác được thực hiện bởi Kim Chi T. Bui, Naomi Ellenhorn và cộng sự xuất bản năm 2021 nhằm xác định erythropoietin có phải là một yếu tố nguy cơ của ROP nặng ở trẻ non tháng nguy cơ cao hay không (11). Dữ liệu y khoa điện tử Kaiser Permanente phía Bắc California được dùng xác định dân số nghiên cứu bao gồm tất cả trẻ sinh non trong 13 bệnh viện trực thuộc từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 12 năm 2014. Đối tượng là các trẻ cân nặng lúc sinh $\leq 1500\text{gr}$ và tuổi thai ≤ 32 tuần đã được xuất viện về nhà. Bệnh nhân dị tật bẩm sinh và bệnh nhân được chuyển đến bệnh viện không trong hệ thống với dữ liệu không hoàn chỉnh sẽ bị loại. Khảo sát tương quan giữa ROP và erythropoietin bằng phân tích điểm xu hướng sử dụng khả năng tiếp cận điều trị quân bình. Điểm xu hướng định nghĩa khả năng một bệnh nhân dùng rhEPO phụ thuộc các đồng biến quan sát. Những đặc tính bệnh nhân và yếu tố nguy cơ tiềm năng được lựa chọn như các biến đo lường quan trọng tác động kết quả và điều trị.

Tiêu chuẩn tầm soát ROP cho các bệnh viện trên dựa theo hướng dẫn đồng thuận từ Hiệp hội Nhi khoa Hoa Kỳ, Hiệp hội Nhân khoa Hoa Kỳ và Tổ chức Nhân khoa và Nhược thị Hoa Kỳ. Những trẻ sinh trước năm 2013 được khám tầm soát nếu tuổi thai ≤ 32 tuần. Những trẻ sinh sau năm 2013 thì được khám tầm soát nếu tuổi thai ≤ 30 tuần. Và tất cả trẻ có cân nặng lúc sinh $\leq 1500\text{gr}$. Những lần khám tiếp theo được hẹn lịch theo kết quả khám và khuyến cáo của bác sĩ nhãn khoa. Giai đoạn, vùng và độ nặng được xác định và nhập liệu theo Phân loại ROP quốc tế năm 2005. Điều trị ROP theo 2 phương pháp laser quang đông hoặc tiêm bevacizumab nội nhãn.

Trong số 1762 trẻ tham gia nghiên cứu, tần suất chung ROP cần điều trị 7,3% (129 trẻ/1762) laser hoặc bevacizumab. Tổng số 902 bệnh nhân dùng rhEPO điều trị thiếu máu sinh non và 860 bệnh nhân không dùng. rhEPO được dùng với liều 250 – 300UI/kg/lần x 3 lần/tuần bằng tiêm mạch hoặc tiêm dưới da. Tuổi trung bình dùng rhEPO là 20 ngày. Những trẻ được dùng rhEPO có cân nặng lúc sinh thấp hơn, tuổi thai nhỏ hơn và thể trạng yếu hơn với tỷ lệ cao cần thở máy. Khác biệt giữa các biến trên là 0,2 cho thấy phân bố không cân bằng. Vì thế phân tích điểm xu hướng thiết lập dân số giả cân bằng hơn. Phân tích không cho thấy liên quan giữa rhEPO và ROP nặng cần điều trị hoặc ROP giai đoạn trên 2 trong toàn bộ dân số hoặc trong nhóm nguy cơ cao nhất 23 – 28 tuần.



Hình 4: Phân bố các giai đoạn ROP trong toàn bộ mẫu

Các tác giả đưa ra kết luận: không có mối tương quan giữa việc dùng erythropoietin và ROP nặng và nhấn mạnh tầm quan trọng theo dõi nhãn khoa ở trẻ sinh non sau khi xuất viện. Hạn chế của nghiên cứu là: nghiên cứu hồi cứu không có một dự thảo điều trị xác định. Khi tiến hành phân tích kết quả có nhiều biến đổi trong thực hành giữa các trung tâm y tế và giữa các bác sỹ trong từng trung tâm về tuổi khởi trị, thời gian và tổng liều.

Câu hỏi 3: Sử dụng erythropoietin sớm ở trẻ sinh non có hiệu quả và an toàn hơn so với dùng muộn không?

Trong quá trình nghiên cứu tác dụng của erythropoietin, có hai cách sử dụng thuốc sớm trước 8 ngày tuổi và muộn sau 8 ngày tuổi. Với mục tiêu đánh giá cụ thể hơn về hiệu quả và an toàn của erythropoietin cũng như tìm ra liệu pháp tối ưu trong thực hành lâm sàng, các thống kê hiện tại đã so sánh hai cách sử dụng trên.

	Loại nghiên cứu	Có	Không
Tổng hợp nghiên cứu	Clinical Practice Guidelines		
	Meta-Analysis / Systematic Review	x	
Nghiên cứu gốc	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT)		
	Nghiên cứu đoàn hệ		
	Nghiên cứu bệnh chứng		
	Báo cáo ca bệnh		
	Ý kiến chuyên gia		
	Nghiên cứu trong phòng thí nghiệm		

Tổng quan nghiên cứu có hệ thống so sánh điều trị erythropoietin sớm và muộn trên trẻ non tháng và/hoặc nhẹ cân trong dự phòng truyền máu của tác giả Aher SM, Ohlsson A xuất bản năm 2012 (12). Chọn lựa thử nghiệm có kiểm soát ngẫu nhiên trên các trẻ sinh non <37 tuần và hoặc nhẹ cân <2500gr được dùng erythropoietin phân theo 2 nhóm sớm (dùng trước 8 ngày tuổi) và nhóm muộn (dùng từ 8 đến 28 ngày tuổi sau sinh), bất kể liều dùng, đường dùng và thời gian kéo dài. Nguồn dữ liệu phân tích chính là thư viện điện tử Cochrane cùng những thư mục và tư liệu cá nhân không giới hạn ngôn ngữ được công bố từ Hội nghị Cộng đồng Hàn lâm Nhi khoa và Cộng đồng nghiên cứu châu Âu 1980 đến 2006. Kết quả đánh giá nguyên phát là số lần truyền hồng cầu lắng; kết quả đánh giá thứ phát: tổng thể tích máu truyền cho mỗi

trẻ, số lần truyền cho mỗi trẻ, số lượng người cho phơi nhiễm, tỷ lệ tử vong tại viện (mọi nguyên nhân), thời gian nằm viện, bệnh võng mạc sinh non, loạn sản phổi, nhuyễn hoá chất trắng quanh não thất, xuất huyết não thất, nhiễm trùng huyết, đột tử sau xuất viện, đánh giá nhận thức, vận động, ngôn ngữ, hành vi, đáp ứng thích nghi xã hội sau một năm, giảm bạch cầu hạt và bất kỳ tác dụng phụ nào khác.

Các tác giả chọn lọc được 2 nghiên cứu tiến hành trên 268 trẻ của Donato năm 2000 và Maier năm 2002. Hai nghiên cứu đều được làm mù đôi ngẫu nhiên có đối chứng với phân bổ kín.

Bảng 3: So sánh 2 nghiên cứu của Donato và Maier

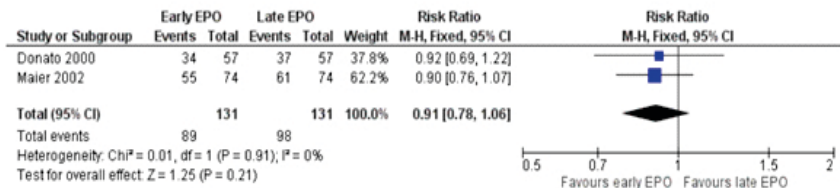
	Donato 2000	Maier 2002
Đặc điểm	Nghiên cứu đa trung tâm ngẫu nhiên kiểm soát giả được ở 7 bệnh viện tư Buenons Aires, Argentina từ 7/1996 đến 10/1997.	Nghiên cứu đa trung tâm ngẫu nhiên kiểm soát giả được ở 14 trung tâm 4 nước châu Âu (Bi, Pháp, Đức, Thụy Điển) từ 5/1998 đến 6/1999.
Mục tiêu	Đánh giá điều trị sớm trong 2 – 3 ngày dùng erythropoietin ở trẻ <1250gr về kết quả giảm số lần truyền máu trong 2 tuần đầu và hiệu quả hơn điều trị muộn lúc 15 ngày trong giảm tổng nhu cầu truyền máu.	Đánh giá hiệu quả của erythropoietin trong giảm truyền máu và xác định thời điểm tối ưu cho việc điều trị.

	Donato 2000	Maier 2002
Dân số	Trẻ cân nặng <1250gr lúc sinh, tuổi thai <32 tuần, loại trừ các trẻ dị tật bẩm sinh nặng, bất thường NST, bệnh máu và/hoặc tán huyết, nhiễm trùng bào thai, tăng huyết áp hệ thống, giảm bạch cầu hạt <1,5K/uL, không trẻ nào bị loại vì bệnh nặng.	Trẻ có cân nặng lúc sinh từ 500 đến 999gr bị loại nếu có bệnh tim tím nặng, dị tật bẩm sinh nặng cần phẫu thuật, mẹ dùng thuốc can thiệp trước sinh, tuổi thai >30 tuần hoặc cha mẹ không đồng ý tham gia.
Đặc điểm	<p>+ Một nhóm dùng erythropoietin sớm 1250UI/kg/ngày (liều cao) tiêm tĩnh mạch từ ngày 2 – 14, một nhóm dùng giả dược cùng thời gian, sau đó tất cả trẻ dùng erythropoietin 750UI/kg/tuần (liều cao).</p> <p>+ Sắt uống 6mg/kg/ngày dạng sắt sulphate liều cao sớm ngay khi ăn đường miệng đến khi hết đợt điều trị.</p>	<p>+ Nhóm erythropoietin sớm được dùng 750UI/kg/tuần liều cao từ tuần đầu sau sinh trong 9 tuần. Nhóm erythropoietin muộn nhận liều điều trị tương tự ở thời điểm 3 tuần sau. Cả hai nhóm được dùng thuốc đến 65 – 68 ngày tuổi.</p> <p>Erythropoietin được tiêm tĩnh mạch ở trẻ có đường truyền tại chỗ sau đó là tiêm dưới da. Nhóm erythropoietin muộn được tiêm giả dược trước khi dùng thuốc thực sự.</p> <p>+ Sắt uống liều 3mg/kg dùng ở tất cả các trẻ từ ngày 3 – 5 và tăng lên 6mg/kg/ngày từ 12 – 14 ngày, 9mg/kg/ngày từ 24 – 26 ngày.</p>

	Donato 2000	Maier 2002
Đánh giá	Số lần truyền máu trong 2 tuần đầu và tổng nhu cầu truyền từng trẻ Tiên lượng khác gồm tử vong khi nằm viện, xuất huyết não (III, IV), tăng cân, ROP năm đầu, đột tử.	Kết quả ban đầu là không cần truyền máu và Hct không dưới 30%. Các kết quả khác gồm số lần truyền một hoặc nhiều, số lần truyền trung bình mỗi trẻ, thể tích hồng cầu cần truyền (ml/kg/ngày), tử vong lúc nằm viện, NEC, IVH (độ III, IV), PVL, ROP, BPD, thời gian nằm viện

Hai nghiên cứu báo cáo 262 trẻ được đánh giá việc truyền hồng cầu lắng một hoặc nhiều lần. Phân tích gộp không cho thấy sai khác đáng kể giữa dùng erythropoietin sớm và muộn RR 0,91 (95% CI 0,78 – 1,06); RD -0,07 (95% CI -0,18 – 0,04). Kết quả đồng nhất giữa hai nghiên cứu.

Figure 1. Forest plot of comparison: 1 Early (0-7 days) vs. late (8-28 days) initiation of EPO, outcome: 1.1 Use of one or more red blood cell transfusions.



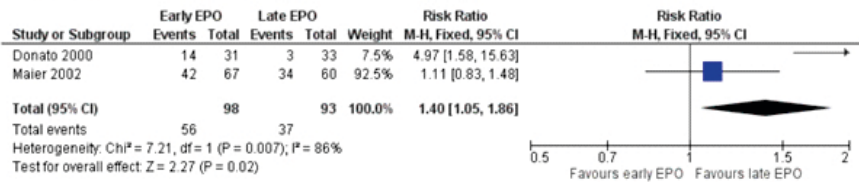
Hình 5: So sánh dùng erythropoietin sớm và muộn trên đánh giá truyền hồng cầu lắng

Các kết quả thứ phát khác bao gồm:

- Tổng thể tích máu cần truyền mỗi trẻ: Donato báo cáo 144 trẻ không thấy khác biệt rõ ràng với MD 0,3mL/kg (95% CI -13,04 – 13,64). Maier 148 trẻ cũng vậy MD -0,8mL/kg/ngày (95% CI -1,88 – 0,28). Kiểm tra đồng nhất không dùng.

- Số lần truyền hồng cầu lắng mỗi trẻ: Cả hai nghiên cứu đánh giá đều không thấy khác biệt MD -0,32; 95% CI -0,92 – 0,29. Kết quả đồng nhất.
- Số người cho phơi nhiễm: Maier 148 trẻ không khác biệt MD - 0,2 (95% CI -0,67 – 0,27)
- Tử vong lúc nằm viện mọi nguyên nhân: RR 0,76 (95% CI 0,39 – 1,51), RD -0,03 (95% CI -0,11 – 0,05), đồng nhất hai nghiên cứu.
- ROP mọi giai đoạn: 191 trẻ được đánh giá ROP (Donato trong năm đầu, Maier trong giai đoạn nghiên cứu). ROP tăng ở nghiên cứu Donato và không tăng ở Maier. Phân tích cho thấy có hiệu quả khác biệt RR 1,40 (95% CI 1,05 – 1,86), RD 0,16 (95% CI 0,03 – 0,29), NNT 6 (95% CI 3 – 33). Đồng nhất cao ở kết quả này RR P=0,007, I² 86%, RD P=0,02, I² 81%
- ROP độ 3 trở lên: Không khác biệt RR 1,56 (95% CI 0,71 – 3,41), RD 0,05 (95% CI -0,04 – 0,14). Kết quả đồng nhất giữa hai nghiên cứu.

Figure 2. Forest plot of comparison: 1 Early (0-7 days) vs. late (8-28 days) initiation of EPO, outcome: 1.6 Retinopathy of prematurity (all stages).



Hình 6: So sánh dùng erythropoietin sớm và muộn trên đánh giá ROP

Hai thử nghiệm chất lượng kiểm soát giả dược, đa trung tâm với 262 trẻ rất nhẹ cân/cực nhẹ cân được đưa vào nghiên cứu lúc 3 ngày tuổi. Liệu dùng erythropoietin thay đổi từ 750 – 1250 UI/kg/tuần (liều cao).

Tất cả trẻ đều được dùng sắt và không có tiêu chuẩn truyền máu xác định. Trong nghiên cứu Maier 30% trẻ được truyền trước nghiên cứu còn Donato 14%. Kết quả cho thấy dùng erythropoietin sớm không làm giảm đáng kể nguy cơ trẻ truyền máu so với dùng erythropoietin muộn. Ngoài ra, không có sai biệt đáng kể các kết quả khác cũng như sự thống nhất cao trong kết quả giữa hai nghiên cứu. Vấn đề ROP như nói trên có sự không đồng nhất giữa các tiên lượng do khác biệt tần suất và thời điểm chẩn đoán ROP. Tỷ lệ ROP có vẻ cao hơn nhưng ROP nặng thì không. Như vậy, hiện còn thiếu bằng chứng chứng minh dùng erythropoietin sớm mang lại lợi ích to lớn hơn trong phơi nhiễm người cho khi phân đông các trẻ trong nghiên cứu được truyền máu trước đó. Ngoài ra dùng sớm cũng gặp khó khăn khi thực hiện bổ sung sắt đi kèm. Hai nghiên cứu được thực hiện ở những trung tâm khác nhau với cách thực hành truyền máu chưa thống nhất nên việc tiến hành so sánh gặp nhiều bất cập.

Thực tế: Hiện nay tại khoa Sơ sinh, việc sử dụng erythropoietin trong dự phòng và điều trị thiếu máu trẻ sinh non chưa được triển khai. Nguyên nhân do các bằng chứng về hiệu quả của thuốc không rõ ràng. Thay vào đó, chúng tôi cố gắng thực hiện các biện pháp khác trong dự phòng và điều trị thiếu máu ở trẻ non tháng như giảm mất máu do chích tĩnh mạch, tối ưu dinh dưỡng cho sự tạo máu và hạn chế truyền máu khi không cần thiết. Như đã trình bày, hiện tại đối với các nghiên cứu trong nước, việc khuyến cáo sử dụng erythropoietin ở mức 1C với 1 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng không làm mù, không có giả dược và 1 nghiên cứu mô tả tiên cứu không nhóm chứng (mức độ khuyến cáo mạnh, mức độ chứng cứ yếu). Các nghiên cứu trong nước còn nhỏ lẻ và tiến hành chưa đồng bộ nhưng bước đầu cho thấy lợi ích của erythropoietin là đáng lưu ý.

Ngược lại, trên thế giới, hiện đã có những thử nghiệm lâm sàng được thiết kế nghiên cứu tốt và nhiều tổng quan nghiên cứu hệ thống có giá trị. Các tác giả không chỉ quan tâm đến hiệu quả của thuốc mà còn đến tác dụng phụ cũng như thời điểm dùng thuốc tối ưu. Theo đó, hiện nay mối quan ngại về nguy cơ gây bệnh võng mạc ở trẻ sinh non của erythropoietin đã gần như được loại bỏ. Tuy nhiên, việc dùng liệu pháp erythropoietin chỉ được khuyến cáo mức 2A (mức độ khuyến cáo thấp, mức độ chứng cứ cao). Như trong phân tích tổng quan của Aher và Ohlsson năm 2020, sử dụng erythropoietin sớm làm giảm tần suất truyền hồng cầu lắng, giảm thể tích hồng cầu lắng cần truyền và phơi nhiễm người cho nhưng hiệu quả còn thấp với các khác biệt không có ý nghĩa nhiều khi thực hành lâm sàng. Bên cạnh đó, nếu có thể trước tiên nên thử dùng erythropoietin muộn vì dễ dàng cho sát uống kết hợp với hiệu quả tương đương dùng thuốc sớm theo như thống kê đã nêu.

Tóm lại, trong thời gian chờ đợi các khuyến cáo mới, việc triển khai các biện pháp dự phòng thiếu máu và phơi nhiễm người cho khi truyền máu ở trẻ sinh non nên được quan tâm đúng mức.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- (1) World Health Organization, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health and Save the Children (2012). Born too soon: The global action report on preterm birth. WHO
- (2) Maged M. Costantine, Antonio Saad, and George Saade (2019). Obstetric Management of Prematurity. Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine 11th edition (page 312)
- (3) Dalia M. El-Lahony, Nagwan Y. Saleh et al (2019) The role of recombinant human erythropoietin in neonatal anemia. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy 2020 (page 147-151)
- (4) Lê Nguyễn Nhật Trung (2015). Khảo sát kết quả điều trị trẻ sơ sinh sinh non 26-34 tuần tuổi thai tại bệnh viện Nhi Đồng 2. Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II. Trường ĐHY Khoa Phạm Ngọc Thạch
- (5) Nguyễn Thị Minh Tâm, Nguyễn Thanh Hùng, Lâm Thị Mỹ (2017). Các yếu tố liên quan đến truyền máu ở trẻ sơ sinh non tháng tại bệnh viện Nhi Đồng 1. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, Phụ bản Tập 21, Số 3, 2017
- (6) Hồ Bích Châu, Lâm Thị Mỹ, Ngô Minh Xuân (2010). So sánh hiệu quả của sắt và sắt kết hợp với erythropoietin trong phòng ngừa thiếu máu ở trẻ sơ sinh non tháng. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, Phụ bản Tập 14, Số 1, 2010
- (7) Cam Ngọc Phương (2016). Liệu pháp erythropoietin ngăn ngừa điều trị thiếu máu trẻ sinh non. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, Phụ bản Tập 20, Số 4, 2016
- (8) Sandra E. Juul, Phuong T. Vu, Bryan A. Comstock, Rajan Wadhawan, Dennis E. Mayock et al (2020). Effect of High-Dose Erythropoietin on Blood Transfusions in Extremely Low Gestational Age Neonates: Post Hoc Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatrics (August 17, 2020). <http://jamanetwork.com> by a Weill Cornell Medical Library User
- (9) Ohlsson A, Aher SM (2020). Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight infants (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 2. Art. No: Cd004863. DOI: 10.1002/14651858.CD004863.pub6
- (10) Dennis E. Mayock, Zimeng Xie, Bryan A. Comstock, Patrick J. Heagerty, Sandra E. Juul (2020). High-Dose Erythropoietin in Extremely Low Gestational Age Neonates Does Not Alter Risk of Retinopathy of Prematurity. Neonatology. www.karger.com/neo. DOI: 10.1159/000511262
- (11) Kim Chi T. Bui, Naomi Ellenhorn, Afshan Abbasi, Maria Fe B. Villosis, Marielle Nguyen, Huy Truong et al (2021). Erythropoietin is not a risk factor for severe retinopathy of prematurity among high risk preterm infants. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2021.1065440>.
- (12) Aher SM, Ohlsson A (2020). Early versus late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 2. Art. No: CD0048665. DOI: 10.1002/14651858.CD004865.pub4
- (13) Lin JC, Strauss RG, Kulhavy JC, Johnson KJ, Zimmerman MB, Cress GA, et al. (2000). Phlebotomy overdraw in the neonatal intensive care nursery. Pediatrics, 106(2):E19.
- (14) Robert D. Christensen (2018). Neonatal Erythrocyte Disorders. Avery's Diseases of the Newborn 10th edition, Part 15, Chapter 81, Page 1159
- (15) Bệnh viện Nhi Đồng 2 (2019). Dinh dưỡng qua đường tiêu hóa ở trẻ sơ sinh. Hướng dẫn điều trị nhi khoa 2019 (trang 217). NXBY Học
- (16) Bệnh viện Nhi Đồng 2 (2019). Chỉ định truyền máu và các chế phẩm máu ở trẻ sinh non. Hướng dẫn điều trị nhi khoa 2019 (trang 231). NXBY Học
- (17) Phác đồ Bộ Y Tế (2015). Chăm sóc trẻ non tháng. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa. NXBY Học

PHỤ LỤC

1. Tháp bằng chứng



2. Mức độ chứng cứ và khuyến cáo cho hướng dẫn thực hành

Mức độ khuyến cáo	Diễn giải
1 – Mạnh	Lợi ích rõ ràng vượt trội hơn hẳn nguy cơ (hoặc ngược lại) ở hầu hết tất cả bệnh nhân
2 – Yếu	Lợi ích và nguy cơ gần như cân bằng hoặc không rõ ràng
Mức độ chứng cứ	Diễn giải
A – Cao	Thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) được thiết kế tốt hoặc có chứng cứ áp đảo (vd. Nghiên cứu quan sát được thực hiện tốt với hiệu quả rộng rãi). + Guidelines/ Systematic Review (với kết quả đồng nhất) từ các RCT hay từ các nghiên cứu đoàn hệ hay từ các nghiên cứu bệnh chứng.
B – Trung bình	Những thử nghiệm ngẫu nhiên nhưng kèm theo những hạn chế quan trọng hoặc các thiết kế nghiên cứu khác. + 1 RCT (với khoảng tin cậy hẹp hoặc < 80% cỡ mẫu tiếp tục theo dõi) hoặc nghiên cứu đoàn hệ với thiết kế tốt hoặc 1 nghiên cứu bệnh chứng được thiết kế tốt.
C – Thấp/rất thấp	Các nghiên cứu quan sát hoặc các thử nghiệm có đối chứng kèm theo những giới hạn nghiêm trọng. + Các nghiên cứu còn lại trong tháp bằng chứng

Cảm ơn quý độc giả đã theo dõi bản tin.
Mong quý độc giả vui lòng dành ít thời gian thực hiện
bản khảo sát về Bản tin “Thực hành y học dựa trên bằng chứng”
của chúng tôi theo đường link sau:

<http://bit.do/khaosatyhcc>

Hoặc quét mã QR:



Mọi ý kiến đóng góp xin liên hệ:
Phòng Chỉ Đạo Tuyên – Bệnh viện Nhi Đồng 2
14 Lý Tự Trọng, Phường Bến Nghé, Quận 1, Tp. Hồ Chí Minh
Điện thoại: (028) 38 295 723



Nestlé
Mom & me

