

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN THÀNH TUẤN

**NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ
TIÊM BOTULINUM TOXIN QUA NỘI SOI
TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN PHÁT ÂM CƠ THẮT**

Chuyên ngành: Tai Mũi Họng

Mã số: 62720155

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh - Năm 2021

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trần Phan Chung Thủy

2. PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Dung

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

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Rối loạn phát âm cơ thắt (RLPACT) - Spasmodic dysphonia là một bệnh lý đặc trưng bởi những cơn co thắt không chủ ý hoặc các rối loạn tư thế của cơ nội tại thanh quản, gây ra giọng nói bất thường. Đây là một bệnh hiếm gặp, tỉ suất mắc bệnh ước tính khoảng 1/100.000 dân, nữ giới thường mắc bệnh hơn nam giới. Bệnh không nguy hiểm đến tính mạng nhưng lại là thủ phạm làm suy giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, khiến họ gặp nhiều khó khăn, hạn chế trong giao tiếp hàng ngày cũng như trong công việc, có thể dẫn đến mất việc làm, rối loạn lo âu, trầm cảm. Các nghiên cứu gần đây đề cập đến vấn đề thường bỏ sót chẩn đoán của các bác sĩ lâm sàng hoặc chẩn đoán nhầm với các bệnh lý rối loạn giọng do nguyên nhân khác. Chính những khó khăn trong chẩn đoán làm tỉ suất phát hiện bệnh thấp, cũng như thời gian phát hiện bệnh trễ.

Trước đây, RLPACT thường được điều trị bằng thuốc uống, luyện giọng hoặc phẫu thuật chỉnh hình thanh quản nhưng không hiệu quả. Năm 1984, Blitzler và cộng sự lần đầu tiên áp dụng kỹ thuật tiêm Botulinum toxin A (BTX-A) vào cơ nội tại thanh quản trong điều trị RLPACT. Kỹ thuật này đã được nghiên cứu ở nhiều nước với nhiều loại hình nghiên cứu như nghiên cứu quan sát, can thiệp và cả nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên. Kết quả của các nghiên cứu đều cho thấy BTX-A có hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân RLPACT. Năm 2009 và 2018, Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ đưa ra các khuyến cáo sử dụng BTX-A ưu tiên trong điều trị RLPACT và hiện nay được xem là phương pháp điều trị chính trong các hướng dẫn của Mỹ cũng như của châu Âu.

Tại Việt Nam từ năm 2014, bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và một vài bệnh viện đã bước đầu ứng dụng BTX điều trị những bệnh nhân RLPACT thể khép. Phương pháp tiêm BTX vào cơ thanh quản đang sử dụng là tiêm dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần hiện nay vẫn còn những hạn chế như không xác định chính xác vị trí tiêm, không xác định được hình ảnh tình trạng co thắt thật sự của cơ nội tại thanh quản tại thời điểm điều trị, không ước lượng được liều tiêm vào cơ nội tại thanh quản.

Cùng với sự phát triển của Y học, sự ra đời của nội soi nói chung và nội soi thanh quản nói riêng đánh dấu cho bước tiến của chuyên ngành Tai Mũi Họng. Nội soi thanh quản ống mềm không chỉ là công cụ chẩn đoán RLPACT mà còn giúp ích trong việc điều trị như là một phương tiện giúp xác định chính xác vị trí tiêm và liều thuốc tiêm vào cơ nội tại thanh quản. Hơn thế nữa, đặc thù bệnh nhân RLPACT thường đến khám với chuyên khoa Tai mũi họng nên việc triển khai ứng dụng phương pháp này cho các bác sĩ Tai mũi họng là rất phù hợp và cần thiết. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu phương pháp tiêm BTX qua nội soi thanh quản ống mềm nhằm giúp khắc phục những hạn chế của phương pháp tiêm đơn thuần trước đây, giúp việc điều trị bệnh nhân RLPACT trở nên an toàn và hiệu quả hơn.

2. Mục tiêu nghiên cứu

- Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn phát âm cơ thắt tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020.

- Đánh giá hiệu quả của phương pháp tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020.

- Đánh giá tính an toàn của botulinum toxin trong điều trị bệnh nhân rối loạn phát âm cơ thắt tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2017 đến tháng 12/2020.

3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân bị RLPACT có chỉ định điều trị tiêm BTX tại bệnh viện ĐHY Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh.

- Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiến cứu, theo dõi dọc và can thiệp lâm sàng không đối chứng.

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

- Cho kết quả ban đầu về đặc điểm bệnh lý RLPACT trên đối tượng người Việt Nam.

- Đưa ra các bước kỹ thuật chi tiết trong chẩn đoán và điều trị bệnh lý RLPACT.

- Ứng dụng phương pháp tiêm BTX qua nội soi thanh quản ống mềm trong điều trị RLPACT cho đối tượng bệnh nhân Việt Nam, có thể triển khai tại các cơ sở y tế có đủ điều kiện trang thiết bị và nhân lực.

- Đưa ra được quy trình tiêm BTX qua nội soi thanh quản ống mềm có kết hợp điện cơ điều trị RLPACT, quy trình này có thể được dùng trong giảng dạy, ứng dụng trong phác đồ điều trị.

5. Bố cục của luận án

Luận án có 141 trang, bao gồm phần mở đầu và mục tiêu nghiên cứu 3 trang, tổng quan tài liệu 37 trang, phương pháp nghiên cứu 33 trang, phần kết quả nghiên cứu 32 trang, bàn luận 33 trang, kết luận và kiến nghị 3 trang. Luận án có 21 hình, 27 bảng, 22 biểu đồ, 2 sơ đồ và 118 tài liệu tham khảo (8 tài liệu tiếng Việt và 110 tài liệu tiếng Anh).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ RỐI LOẠN PHÁT ÂM CƠ THẮT

RLPACT - Spasmodic dysphonia là một bệnh lý đặc trưng bởi những cơn co thắt không chủ ý hoặc các rối loạn tư thế của cơ nội tại thanh quản, gây ra giọng nói bất thường. RLPACT là một loại rối loạn giọng do nguyên nhân thần kinh, thuộc nhóm rối loạn giọng thực thể. Đây là một rối loạn trương lực cơ khu trú ở thanh quản, đặc trưng bởi những cơn co thắt không chủ ý trong giai đoạn dây thanh hoạt động. Các dây thanh hoàn toàn bình thường khi nghỉ, nhưng với một chuyển động đặc thù trong cơ chế phát âm, các cơ hoạt động bất thường, tạo nên những cơn co thắt, hậu quả làm ngắt quãng giọng trong khi nói. Đây là một bệnh hiếm gặp, tỉ suất mắc bệnh ước tính khoảng 1/100.000 dân. Nữ giới thường mắc bệnh hơn nam giới, với tỉ lệ nữ so với nam là 4:1 đến 7:1.

Phần lớn nguyên nhân các chứng rối loạn trương lực cơ là vô căn hoặc nguyên nhân tự phát. Những bệnh nhân này có tiền sử chu sinh và phát triển bình thường; Không có tiền sử chấn thương đầu hoặc bệnh lý thần kinh; Không tiếp xúc với thuốc gây ra chứng rối loạn trương lực cơ mắc phải (như phenothiazines); Việc kiểm tra trí tuệ, hệ tháp và ngoại tháp, tiểu não và cảm giác bình thường. Các yếu tố về hành vi và môi trường được đề cập nhiều nhất xung quanh sự khởi phát của chứng rối loạn này là căng thẳng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, và thai kỳ. Những nguy cơ này cũng bao gồm rối loạn thần kinh, phơi nhiễm thuốc và bệnh parkinson. RLPACT được chia thành 2 thể: rối loạn thể khép và rối loạn thể mở.

1.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CHẨN LÂM SÀNG TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH LÝ RỐI LOẠN PHÁT ÂM CƠ THẮT

a. RLPACT thể khép: Trong RLPACT cơ khép thanh môn, sự co thắt cơ không kiểm soát làm cho dây thanh cố định lại ở tư thế khép. Điều này khiến cho âm thanh khó được hình thành và hay bị gián đoạn giữa câu nói. Bệnh nhân phát âm bị vỡ tiếng, méo tiếng, cảm giác căng, bóp nghẹt trong họng. Bệnh nhân có giọng nói đặc trưng bởi sự phát âm căng thẳng với những hiệu ứng giọng nói không liên tục khi phát âm các nguyên âm. Bệnh nhân than phiền rằng các triệu chứng tồi tệ hơn khi họ bị căng thẳng tinh thần, khi họ nói chuyện qua điện thoại, hoặc ngay cả khi họ nói chuyện thông thường. Các triệu chứng thường tốt hơn sau khi thức dậy vào buổi sáng hoặc sau khi uống rượu. Bệnh nhân có thể thì thầm hoặc hát mà không bị căng thẳng hoặc ngắt quãng. Triệu chứng này thường không có trong trường hợp rối loạn phát âm do căng cơ (muscle tension dysphonia) và giúp chẩn đoán phân biệt trên lâm sàng giữa 2 bệnh lý. Sự ngắt quãng giọng nói là do tăng hoạt động khép khi co thắt của dây thanh làm gián đoạn luồng âm. Trên hình ảnh nội soi thanh quản, dây thanh của các bệnh nhân bị RLPACT thể khép có sự rút ngắn và bị ép liên tục dẫn đến kết thúc sự đóng thanh môn nhanh chóng làm gián đoạn luồng không khí qua thanh môn.

b. RLPACT thể mở: Trong RLPACT cơ mở thanh môn, bệnh nhân thường có tiếng thở dốc, tiếng nói ồn ào, có sự gián đoạn đột ngột, không thể nói lưu loát, và giọng nói thì thầm. Với trường hợp co thắt nghiêm trọng, bệnh nhân có thể bị mất giọng. Rối loạn cơ mở hiếm hơn rối loạn cơ khép. Bệnh nhân phát âm các phụ âm kéo dài vì những khó khăn với giọng nói bắt đầu sau phụ âm như / h /, / s /, / f /, / p /, / t / và / k /. Trên hình ảnh nội soi thanh quản, những bệnh nhân bị RLPACT cơ mở có hình ảnh dây thanh chuyển động mở trên diện rộng khi phát những phụ âm, điều này làm kéo dài và gây trở ngại đến khi phát những nguyên âm theo sau.

Nền tảng của chẩn đoán RLPACT tại thời điểm này vẫn là hỏi bệnh sử và khám lâm sàng cẩn thận với các câu hỏi kiểm tra thích hợp, kết hợp với phân tích âm và hình ảnh nội soi thanh quản ống mềm. Năm 2008, Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ đưa ra khuyến cáo sử dụng quy trình 3 bước trong chẩn đoán RLPACT bằng cách sử dụng các câu hỏi sàng lọc, tiếp theo là test phát âm và nội soi thanh quản để chẩn đoán xác định :

- Bước 1: Hỏi bệnh sử cẩn thận và chi tiết bằng cách sử dụng bảng câu hỏi tầm soát RLPACT. Một bệnh nhân trả lời khẳng định với 2 câu hỏi đầu tiên và thời gian rối loạn giọng kéo dài trên 3 tháng thường gợi ý chẩn đoán RLPACT.

- Bước 2: Khám lâm sàng bằng thử nghiệm phát âm chẩn đoán RLPACT. Nếu bệnh nhân có một giọng nói căng thẳng với nhiều ngắt quãng khi phát âm mà không có khi la hét hoặc thì thầm sẽ gợi ý chẩn đoán RLPACT. Bệnh nhân RLPACT thể khép khó nói hơn với câu thử nghiệm thể khép, tương tự với RLPACT thể mở, còn rối loạn giọng chức năng thì khó nói như nhau ở cả 2 loại câu thử nghiệm.

- Bước 3: Nội soi thanh quản ống mềm (soi hoạt nghiệm ống mềm) giúp phát hiện những bất thường trên hoạt động thanh quản là cơ sở cho các triệu chứng, giúp xác định chẩn đoán RLPACT. Không có bất thường về cấu trúc thanh quản, trong các quá trình hít thở, ho, khạc, huyết sáo, hoạt động khép mở thanh môn diễn ra bình thường. Hiện tượng co thắt dây thanh và run dây thanh xuất hiện khi phát âm kéo dài và nói câu thử nghiệm.

Chẩn đoán phân biệt: Một số rối loạn giọng có triệu chứng tương tự thường được chú ý trong chẩn đoán phân biệt với RLPACT như: rối loạn giọng do căng cơ (Muscle tension dysphonia) và rối loạn giọng tâm lý (Psychogenic dysphonia).

1.3. ỨNG DỤNG PHƯƠNG PHÁP TIÊM BOTULINUM TOXIN QUA NỘI SOI TRONG ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN PHÁT ÂM CƠ THẤT

1.3.1. Tổng quan về các phương pháp điều trị rối loạn phát âm cơ thất

Mặc dù các nghiên cứu gần đây đã xác định được đột biến gen cũng như một số yếu tố nguy cơ thường gặp trong RLPACT, đa số bệnh nhân vẫn không có nguyên nhân đặc hiệu. Vì vậy việc điều trị dựa theo bệnh học vẫn còn chưa rõ ràng, điều trị RLPACT hiện nay vẫn là điều trị triệu chứng nhằm giảm co thắt giọng nói và cải thiện hoạt động giao tiếp hàng ngày. Khởi đầu điều trị cần giải thích rõ cho bệnh nhân rằng đây là một bệnh mạn tính, cần điều trị lâu dài.

Các phương pháp điều trị RLPACT hiện nay:

a. Điều trị nội khoa

Vai trò của điều trị nội khoa ở bệnh nhân RLPACT còn hạn chế, các loại thuốc ít có hiệu quả đồng thời tác dụng phụ nhiều khi sử dụng liều cao.

b. Điều trị phẫu thuật

Điều trị phẫu thuật trong bệnh lý RLPACT đã được bắt đầu thực hiện từ những năm 1970 như các kỹ thuật cắt thần kinh thanh quản quặt ngược, định khung thanh quản type 1, type 2. Tuy nhiên, do hiệu quả của điều trị phẫu thuật không như mong đợi nên cho đến nay, phẫu thuật vẫn được xếp sau điều trị botulinum trong RLPACT. Theo y văn, khoảng 70 – 90% bệnh nhân RLPACT có cải thiện với điều trị BTX. Như vậy, khoảng 10 – 30% bệnh nhân sẽ không hiệu quả với phương pháp này. Trong trường hợp đó, phẫu thuật mới được xem xét đến.

Dedo là người đầu tiên đề xuất phương pháp cắt thần kinh thanh quản quặt ngược để điều trị RLPACT vào năm 1976. Các nhà nghiên cứu khác đã cải tiến các phương pháp cắt dây thần kinh thanh quản quặt ngược. Tuy nhiên, việc sử dụng kỹ thuật này dần dần bị loại bỏ vì tỉ lệ tái phát muộn cao và tình trạng khuyết tật vĩnh viễn. Năm 1980, Isshiki và cộng sự đã giới thiệu một phẫu thuật định khung thanh quản (chỉnh hình thanh quản) cho các bệnh nhân RLPACT thể khép. Kỹ thuật này cho phép điều chỉnh vị trí và trương lực cơ thanh quản. Hiện nay còn có phương pháp phẫu thuật chỉnh hình thanh quản kiểu Tucker. Các phương pháp phẫu thuật này vẫn còn đang thử nghiệm và cần phải nghiên cứu thêm.

c. Liệu pháp ngôn ngữ - luyện giọng

Vai trò của liệu pháp ngôn ngữ - luyện giọng vật lý trị liệu đã từng được xem là có hiệu quả trong RLPACT. Tuy nhiên, chưa có các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng nào về luyện giọng trên nhóm bệnh nhân RLPACT. Các nghiên cứu khác có cỡ mẫu nhỏ và không được kiểm soát tốt. Phương pháp luyện giọng kết hợp với tiêm BTX cho thấy có cải thiện độ nặng của RLPACT, đồng thời kéo dài thời gian BTX có hiệu quả giữa 2 lần tiêm.

d. Botulinum toxin

Từ năm 2000, FDA (Cục quản lý dược phẩm và thực phẩm Hoa Kỳ) đã khuyến cáo sử dụng BTX (BTX) trong điều trị các loạn trương lực cơ khu trú, trong đó có RLPACT và điều trị BTX cũng đã được đưa

vào giảng dạy trong sách y khoa Việt Nam. Năm 2009 và 2018, Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ đưa ra các khuyến cáo sử dụng BTX-A ưu tiên trong điều trị RLPACT và hiện nay được xem là phương pháp điều trị chính trong các hướng dẫn của Mỹ cũng như của châu Âu. Trong nhiều nghiên cứu, điều trị BTX-A hiệu quả lên đến 70 – 90% bệnh nhân (20 – 30% trường hợp không đáp ứng với BTX-A).

1.3.2. Botulinum toxin và ứng dụng trong điều trị RLPACT

Botulinum là từ ngữ dựa theo từ “botulus” có nguồn gốc từ Latin được hiểu là sự nhiễm độc từ thực phẩm với các biểu hiện rối loạn thị giác, nôn mửa, chóng mặt và triệu chứng tê liệt thần kinh giảm dần. Bác sĩ người Đức Justinus Kerner (1786-1862) đã bước đầu mô tả các triệu chứng của botulism từ năm 1817 đến 1822 nhưng không xác định được mầm bệnh. Vào năm 1895, Van Ermengem đã xác định được loại vi khuẩn gây nên tình trạng ngộ độc này, đó là bacillus botulinus và sau đó nó đã được đổi tên thành Clostridium botulinum.

Cho đến nay, có tất cả 7 loại BTX (A, B, C, D, E, F và G) nhưng chỉ có 2 loại A và B dùng trong điều trị. Giữa các loại BTX có những đặc tính dược lý và hiệu lực tác dụng khác nhau, liều lượng không tương đương nhau kể cả trong cùng một nhóm.

Cơ chế tác dụng của BTX gồm 4 bước: gắn lên tế bào, nhập bào, chuyển vị màng vào hạt nội bào và ly giải đích nội bào. Khi acetylcholine không được phóng thích vào khe synapse, hoạt động cơ cơ sẽ bị ức chế và do đó cơ bị liệt tạm thời.

1.3.3. Phương pháp tiêm botulinum toxin qua nội soi trong điều trị rối loạn phát âm cơ thắt

BTX-A tác động trên bệnh nhân RLPACT chủ yếu qua cơ chế gây mất phân bố thần kinh ở tấm vận động. Tuy nhiên, vẫn có thể có những cơ chế khác đóng góp vào mà quan trọng nhất là cơ chế ức chế các thụ thể cảm giác hướng tâm. Tác dụng phụ có thể là yếu cơ tại chỗ hoặc toàn thân. Tác dụng phụ kháng cholinergic của BTX-A là do ức chế dẫn truyền thần kinh phó giao cảm và giao cảm cholinergic.

Xác định cơ mục tiêu điều trị là bước quan trọng dựa vào thăm khám lâm sàng và phân loại RLPACT một cách chính xác. Cơ mục tiêu để điều trị RLPACT thể khép là cơ giáp phễu (thyroarytenoid muscle), còn cơ nhắt phễu sau (posterior cricoarytenoid muscle) là cơ mục tiêu để điều trị RLPACT thể mở. Trong RLPACT thể khép, hiệu quả của tiêm vào cơ giáp phễu hai bên đơn thuần đã được nghiên cứu nhiều nhất và có bằng chứng hiệu quả điều trị mạnh mẽ và kéo dài. Đối với trường hợp RLPACT thể khép kém đáp ứng với điều trị BTX-A, một số tác giả kết hợp tiêm cơ giáp phễu với cơ liên phễu (interarytenoid muscle) hoặc cơ nhắt phễu bên (lateral cricoarytenoid muscle) cho thấy đáp ứng tốt hơn.

Để hỗ trợ cho việc chọn cơ chính xác, các phương tiện cận lâm sàng có thể giúp ích gồm điện cơ thanh quản (EMG) và nội soi thanh quản. Điện cơ là phương tiện sớm nhất sử dụng trên lâm sàng hỗ trợ cho việc xác định chính xác cơ mục tiêu trước điều trị. Tuy nhiên, khi so với việc chọn cơ trên lâm sàng, các nghiên cứu chỉ ra rằng EMG không có lợi hơn trong việc xác định chính xác vị trí đầu kim trong cơ vì vấn đề cơ bản là việc xác định vị trí cơ cũng dựa vào các tiêu chí lâm sàng, và khi hoạt hóa cơ chủ động thì các cơ kế cận cũng hoạt hóa, chỉ trừ trường hợp ở trạng thái không hoạt hóa có thấy hoạt động điện của cơ loạn trương lực.

Một số nghiên cứu cũng ứng dụng nội soi có hoặc không phối hợp EMG trong việc xác định đúng cơ mục tiêu trước khi tiêm BTX. Nội soi có ưu điểm là không xâm lấn, nhìn thấy hầu hết hình ảnh thật của cơ đích, tức là xác định được kích thước và vị trí của cơ. Tuy nhiên, số lượng các nghiên cứu sử dụng nội soi

trong điều trị RLPACT còn giới hạn. Điểm bất lợi của nội soi là cần thời gian huấn luyện hoặc sự phối hợp của bác sĩ nội soi. Như vậy, chọn cơ tiêm chủ yếu dựa vào chẩn đoán phân loại lâm sàng của RLPACT với sự hỗ trợ của điện cơ và hình ảnh học.

Liều điều trị tối ưu cho từng bệnh nhân do chính bác sĩ điều trị quyết định dựa vào đánh giá lâm sàng, giới hạn liều theo kinh nghiệm, y văn cũng như theo khuyến cáo của nhà sản xuất. Theo y văn, liều an toàn khởi đầu điều trị RLPACT thể khớp của phương pháp tiêm BTX qua màng nhầy giáp vào cơ giáp phễu là 3-3,75 đơn vị AboBTX, tương đương 1-1,25 đơn vị OnaBTX vào mỗi cơ giáp phễu (hai bên). Đối với bệnh nhân RLPACT thể mở, liều khởi đầu là 6 đơn vị AboBTX, tương đương 2 đơn vị OnaBTX tiêm vào cơ nhầy phễu sau chỉ một bên; bệnh nhân quay trở lại 2 tuần sau đó để tiêm liều thứ hai vào cơ đối bên nếu liều khởi đầu chưa có hiệu quả (các triệu chứng của bệnh nhân không giảm). Việc điều trị BTX-A đối với RLPACT thể mở khó khăn hơn so với thể khớp vì liên quan kỹ thuật tiêm phức tạp và nguy cơ tai biến cao hơn, bao gồm từ khó thở nhẹ đến nặng do liệt cơ nhầy phễu sau.

Liều điều trị RLPACT không phụ thuộc vào tuổi, giới, BMI và các yếu tố tiền căn. Liều điều trị hiệu quả của từng bệnh nhân thường ổn định theo suốt quá trình điều trị. Phạm vi liều ổn định với phần lớn bệnh nhân cho thấy sự đề kháng dung nạp không quan trọng trong sự thay đổi liều theo thời gian đối với RLPACT.

Sự điều chỉnh liều qua các lần tiêm rất cần thiết nhằm tìm ra liều tối ưu tương quan với từng bệnh nhân. Các tác giả khuyến cáo dùng một liều khởi đầu chung sau đó điều chỉnh tăng hoặc giảm liều tùy theo mức độ và thời gian hiệu quả; loại, mức độ và thời gian tác dụng phụ trên từng bệnh nhân nhằm mang lại hiệu quả tối đa với tác dụng phụ tối thiểu. Holden cho rằng có thể đạt được liều tối ưu sau khi tiêm trung bình 2,2 lần. Các tác giả ghi nhận khoảng thời gian giữa các mũi tiêm vẫn không đôi khi đạt được liều tối ưu.

Đa số các tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua, nghĩa là các tác dụng phụ sẽ tự thoái lui mà không cần điều trị đặc hiệu. Một số hiếm trường hợp tác dụng phụ nặng, bệnh nhân cần được chăm sóc hỗ trợ và đợi đến khi triệu chứng thoái lui.

1.5. GIỚI THIỆU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM VỀ CƠ SỞ NGHIÊN CỨU – BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH VÀ BỆNH VIỆN TAI MŨI HỌNG TP. HỒ CHÍ MINH

Bệnh viện Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh được thành lập từ năm 2000. Bệnh viện có 3 cơ sở, được thiết kế theo tiêu chuẩn bệnh viện quốc tế với quy mô 1000 giường bệnh. Mỗi năm, bệnh viện tiếp nhận trung bình hơn 2 triệu lượt bệnh nhân khám ngoại trú, điều trị nội trú 55.000 bệnh nhân, phẫu thuật khoảng 30.000 trường hợp. Là một bệnh viện của trường đại học cùng tầm nhìn đạt chuẩn quốc tế, bệnh viện phấn đấu nâng cao chất lượng chuyên môn và chất lượng dịch vụ, đáp ứng mong đợi của người dân trong và ngoài nước. Mục tiêu sắp tới của bệnh viện là xây dựng hệ thống trung tâm chuyên khoa sâu đạt chuẩn quốc tế, áp dụng những kỹ thuật hiện đại trong khám và điều trị. Từ sự hiểu biết chuyên sâu của nhiều chuyên ngành, bệnh viện xây dựng các đơn vị phối hợp cùng lúc nhiều chuyên ngành để cùng can thiệp trên một bệnh lý, gia tăng hiệu quả điều trị đa mô thức. Bên cạnh đó, bệnh viện cũng là môi trường đào tạo nguồn nhân lực cho ngành Y tế.

Bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh được hình thành vào năm 1986 trên cơ sở Trung tâm Tai Mũi Họng phát triển từ Khoa Tai Mũi Họng của Bệnh viện Điện Biên Phủ. Ngày 26/08/2002 Ủy Ban Nhân Dân Thành phố Hồ Chí Minh ra Quyết định số 3497/QĐ-UB đổi tên Trung tâm Tai Mũi Họng thành Bệnh viện Tai Mũi Họng. Từ ngày 16 tháng 07 năm 2008, Bệnh viện Tai Mũi Họng được xếp hạng I trực thuộc Sở

Y tế Thành Phố Hồ Chí Minh với chỉ tiêu 150 giường bệnh nội trú. Bệnh viện luôn giữ vững sự ổn định và phát triển, quản lý và vận hành tốt, với kỹ thuật và công nghệ luôn được đổi mới và phát triển. Đội ngũ thầy thuốc và nhân viên có đủ trình độ và đạo đức nghề nghiệp, không ngừng nâng cao chất lượng bệnh viện, góp phần không nhỏ vào sự nghiệp bảo vệ, chăm sóc và nâng cao sức khỏe cho nhân dân TP. Hồ Chí Minh và khu vực phía Nam. Thế mạnh nổi bật tại bệnh viện là bệnh viện chuyên khoa sâu Tai Mũi Họng, được trang bị hiện đại, áp dụng kỹ thuật cao điều trị các bệnh lý tai mũi họng khó, hiếm gặp.

CHƯƠNG 2 : ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này được thiết kế theo phương pháp mô tả tiến cứu, theo dõi dọc và can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Dân số chọn mẫu: Tất cả bệnh nhân bị RLPACT có chỉ định điều trị tiêm BTX tại bệnh viện ĐH Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh.

a. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Bệnh nhân được chẩn đoán RLPACT theo tiêu chuẩn 3 bước chẩn đoán RLPACT của Hội Tai Mũi Họng và PT Đầu Cổ Hoa Kỳ:

- Hỏi bệnh sử ghi nhận bệnh nhân bị rối loạn giọng kéo dài trên 3 tháng, chỉ xảy ra khi nói mà không xảy ra hoặc giảm khi la hét, khóc, cười, thì thầm, hát.
- Thử nghiệm phát âm ghi nhận bệnh nhân có một giọng nói căng thẳng với nhiều ngắt quãng khi phát âm mà không xảy ra khi la hét hoặc thì thầm.
- Hình ảnh nội soi thanh quản ghi nhận những cơn co thắt cơ thanh quản bất thường khi thanh quản hoạt động gây ra rối loạn giọng; trong các quá trình hít thở, ho, huyết sáo, hoạt động khép mở thanh môn diễn ra bình thường; không có bất thường về cấu trúc thanh quản.

- Mức độ rối loạn giọng theo VHI từ mức trung bình trở lên ($VHI > 30$).

- Tuổi từ 18 trở lên.

- Bệnh nhân chưa được điều trị BTX lần nào, hoặc khoảng thời gian tối thiểu kể từ lần tiêm BTX cuối cùng là hơn 12 tuần và bệnh nhân đã trở về tình trạng trước điều trị.

- Được điều trị bằng kỹ thuật tiêm BTX qua nội soi thanh quản kết hợp với điện cơ.

- Đồng ý và ký thỏa thuận tham gia nghiên cứu.

b. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có bệnh lý thần kinh cơ khác đi kèm như bệnh nhược cơ ...

- Có các bệnh lý nội khoa nặng đi kèm như suy hô hấp, suy tim, suy gan nặng, suy thận...

- Khó nuốt, nuốt nghẹn trước điều trị vì tỉ lệ tác dụng phụ sẽ cao hơn.

- Bất thường vùng cổ ảnh hưởng tới việc tiêm thuốc.

- Nhạy cảm với BTX đã biết trước.

- Có điều trị đồng thời BTX ở phần khác cơ thể ngoài điều trị RLPACT.

- Đang có thai hoặc cho con bú.

2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2020 tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Tai Mũi Họng TP. Hồ Chí Minh.

2.4. CỖ MẪU

Cỡ mẫu dùng cho nghiên cứu được tính theo công thức:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{(p.e)^2}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu tối thiểu

α : mức ý nghĩa thống kê

$Z(1-\alpha/2)$: độ tin cậy mong muốn, với hệ số tin cậy $\alpha = 5\%$ thì $Z(1-\alpha/2) = 1,96$.

p: tỉ lệ ước tính dựa vào tỉ lệ hiệu quả sau điều trị theo nghiên cứu gần đây của tác giả Zhao đánh giá kết quả điều trị botulinum toxin trên bệnh nhân RLPACT thể khép, đã ghi nhận tỉ lệ hiệu quả cải thiện giọng nói đạt 88,1% [116].

e: khoảng sai số tương đối mong muốn lấy là 0,12.

Thay các thông số vào công thức:

$$n = 1,96^2 \frac{0,91(1-0,91)}{(0,91.0,12)^2} = 36,4$$

Cỡ mẫu thấp nhất là 37 bệnh nhân..

2.5. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU

2.5.1. Đánh giá và chọn bệnh nhân

Nghiên cứu sử dụng phương pháp chẩn đoán RLPACT theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ năm 2008 gồm 3 bước :

- Bước 1: Bệnh nhân đến khám vì rối loạn giọng được hỏi bệnh sử cẩn thận và chi tiết bằng cách sử dụng bảng câu hỏi tầm soát RLPACT. Một bệnh nhân trả lời khẳng định với 2 câu hỏi đầu tiên và thời gian rối loạn giọng kéo dài trên 3 tháng thường gợi ý chẩn đoán RLPACT.

- Bước 2: Khám lâm sàng bằng thử nghiệm phát âm chẩn đoán RLPACT. Nếu bệnh nhân có một giọng nói căng thẳng với nhiều ngắt quãng khi phát âm mà không có khi la hét hoặc thì thầm sẽ gợi ý chẩn đoán RLPACT. Một số câu mẫu có thể gợi ra các triệu chứng của thể khép và một số câu khác gợi triệu chứng của thể mở. Bệnh nhân nên lặp lại các câu trong giọng nói bình thường và trong khi thì thầm. Một hoặc nhiều lần ngắt quãng trong câu nói bình thường và ít hơn trong khi nói thì thầm gợi ý chẩn đoán RLPACT. Bác sĩ lâm sàng có thể sử dụng nhiều câu thử nghiệm nếu chưa chắc chắn triệu chứng. Khi hét “Không” hoặc “Không phải bây giờ” triệu chứng rối loạn giọng biến mất trên bệnh nhân RLPACT. Để chẩn đoán phân biệt giữa RLPACT thể khép, thể mở và rối loạn giọng chức năng, bệnh nhân được yêu cầu nói lặp lại các câu thử nghiệm và chỉ ra câu nào khó nói hơn. Bệnh nhân RLPACT thể khép khó nói hơn với câu thử nghiệm thể khép, tương tự với RLPACT thể mở, còn rối loạn giọng chức năng thì khó nói như nhau ở cả 2 loại câu thử nghiệm.

- Bước 3: Nội soi thanh quản ống mềm (soi hoạt nghiệm ống mềm). Hình ảnh nội soi thanh quản giúp phát hiện những cơn co thắt cơ thanh quản bất thường khi thanh quản hoạt động gây ra phát âm bất thường, giúp xác định chẩn đoán RLPACT. Không có bất thường về cấu trúc thanh quản, trong các quá trình hít thở, ho, khạc, huyết sáo, hoạt động khép mở thanh môn diễn ra bình thường. Hiện tượng co thắt dây thanh và run dây thanh xuất hiện khi phát âm kéo dài và nói câu thử nghiệm.

Bệnh nhân được chẩn đoán RLPACT sẽ được bác sĩ điều trị tư vấn về tình trạng bệnh và chỉ định điều trị với BTX-A. Bệnh nhân đồng ý tiến hành điều trị sẽ được chọn lọc thỏa tiêu chuẩn chọn vào và loại ra. Bác sĩ giải thích và mời bệnh nhân tham gia nghiên cứu, ký thỏa thuận tham gia.

Tiến hành thu thập thông tin và đánh giá mức độ rối loạn giọng theo thang điểm VHI, phân tích âm và nội soi thanh quản ống mềm có kết hợp soi hoạt nghiệm.

Phương pháp tiêm BTX vào cơ thanh quản của chúng tôi thực hiện dưới hướng dẫn nội soi thanh quản ống mềm.

2.5.2. Kỹ thuật tiêm BTX vào cơ thanh quản qua nội soi thanh quản

❖ **Chuẩn bị dụng cụ:**

- Hệ thống máy nội soi: Camera, nguồn sáng, ống nội soi mềm, màn hình tivi.
- Máy điện cơ thanh quản (EMG)
- Thuốc AboBTX (Dysport)
- Kim tiêm cách điện số 25G chiều dài 50mm, có chấu gắn với EMG, hoạt động giống như một điện cực đơn cực.
- Cách pha thuốc: Sử dụng bơm tiêm 3ml gắn kim pha 18G rồi lấy 2,5 ml natri clorid 0,9%, sau đó bơm nhẹ nhàng vào lọ Dysport 300 đơn vị, sẽ được 2,5 ml dung dịch aboBTX có nồng độ 120 đơn vị/1 ml hay 12 đơn vị/0,1 ml. Sau đó sử dụng 0,1 ml dung dịch trên (tương ứng 12 đơn vị) pha với 0,3 ml natri clorid 0,9% sẽ được 0,4 ml dung dịch aboBTX có nồng độ 12 đơn vị, hay 3 đơn vị/0,1 ml.

❖ **Chọn liều điều trị:**

a. Đối với bệnh nhân (BN) tiêm lần đầu:

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng liều điều trị lần đầu theo hướng dẫn của y văn, phụ thuộc vào phân loại và mức độ rối loạn phát âm đánh giá theo VHI:

- Đối với RLPACT thể khép:

- Mức độ nặng: liều điều trị là 3 đơn vị AboBTX vào mỗi cơ giáp phễu (hai bên)
- Mức độ trung bình: liều điều trị là 1,5 đơn vị AboBTX vào mỗi cơ giáp phễu (hai bên)
- Mức độ nhẹ: không điều trị với BTX, hướng dẫn BN đăng ký liệu pháp ngôn ngữ.

- Đối với BN RLPACT thể mở, liều khởi đầu là 6 đơn vị AboBTX tiêm vào cơ nhắt phễu sau chỉ một bên; BN quay trở lại 2 tuần sau đó để tiêm liều thứ hai vào cơ đối bên nếu liều khởi đầu chưa có hiệu quả (các triệu chứng của bệnh nhân không giảm). Việc điều trị BTX-A đối với RLPACT thể mở khó khăn hơn so với thể khép vì liên quan kỹ thuật tiêm phức tạp và nguy cơ tai biến cao hơn, bao gồm từ khó thở nhẹ đến nặng do liệt cơ nhắt phễu sau.

b. Đối với BN tiêm những lần sau:

BN được điều chỉnh liều để đạt liều tối ưu thông qua các tiêu chí đánh giá đáp ứng điều trị nhằm cân bằng giữa hiệu quả và tác dụng phụ. Trước mỗi lần tiêm, chúng tôi đánh giá lại tình trạng của BN và điều chỉnh liều để đạt liều tối ưu thông qua 4 tiêu chí đánh giá hiệu quả đáp ứng ở lần điều trị trước đó: Mức độ đáp ứng lâm sàng cao (cải thiện tốt), thời gian đáp ứng hiệu quả từ 4 tháng trở lên, không có tác dụng phụ nặng, thời gian của tác dụng phụ kéo dài dưới 2 tuần.

Liều điều trị cho BN ở những lần sau sẽ thay đổi tương ứng với từng tiêu chí không đáp ứng ở lần tiêm trước đó:

- Mức độ đáp ứng lâm sàng lần tiêm trước: Cải thiện tốt sẽ giữ nguyên liều lần tiêm trước; Có cải thiện nhẹ hoặc không cải thiện sẽ tăng thêm 1 đơn vị AboBTX cho tổng liều tiêm lần sau

- Thời gian đáp ứng hiệu quả: Từ 4 tháng trở lên sẽ giữ nguyên liều lần tiêm trước; Dưới 4 tháng sẽ tăng thêm 1 đơn vị AboBTX cho tổng liều tiêm lần sau

- Tác dụng phụ: Tác dụng phụ nhẹ sẽ giữ nguyên liều lần tiêm trước; Tác dụng phụ vừa sẽ giảm 1 đơn vị AboBTX cho tổng liều tiêm lần sau; Tác dụng phụ nặng sẽ không tiêm

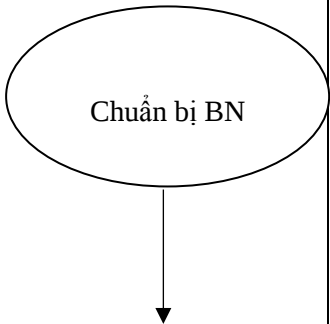
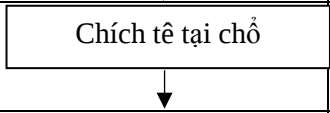
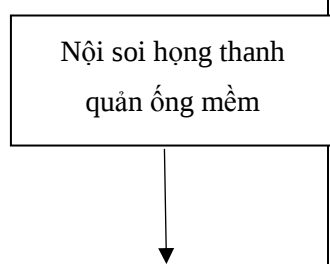
- Thời gian tác dụng phụ: Dưới 15 ngày sẽ giữ nguyên liều lần tiêm trước; Từ 15 ngày trở lên sẽ giảm 1 đơn vị AboBTX cho tổng liều tiêm lần sau.

Tổng hợp 4 tiêu chí trên sẽ tính được tổng liều tiêm lần sau trên từng BN.

Trường hợp sau khi đánh giá lại mức độ rối loạn phát âm của BN trở về mức nhẹ, BN sẽ được tư vấn luyện giọng và theo dõi mà không tiêm BTX-A theo đúng tiêu chuẩn chọn bệnh.

❖ Các bước tiến hành

Bảng 2.5. Quy trình kỹ thuật tiêm BTX A

Stt	Người thực hiện	Các bước thực hiện	Mô tả cụ thể
1.	Điều dưỡng		- Giải thích quy trình kỹ thuật tiêm BTX-A điều trị RLPACT. - Đặt thuốc co mạch vào mũi BN, xịt thuốc tê vào niêm mạc miệng #03 phút. - Chuẩn bị tư thế trước khi tiêm: Bệnh nhân ngồi thẳng lưng, đầu ngửa, 2 chân duỗi thẳng, 2 tay dọc theo người. - Chuẩn bị dụng cụ pha loãng chuẩn của Dysport® (BTX-A) với nước cất, nồng độ 3 đơn vị trên 0,1 mL - Chuẩn bị ống nội soi vô trùng.
2.	Bác sĩ		- Chích tê 0,5 ml Lidocain 2% vào khí quản qua màng nhĩ giáp, bệnh nhân phản xạ ho giúp gây tê toàn bộ thanh quản.
3.	Bác sĩ		- BS nội soi đưa ống nội soi mềm qua bên mũi thông thoáng hơn: + Đưa ống soi vào mũi sát sàn mũi, đi dọc theo tam giác giữa khe dưới, sàn mũi, phần trước vách ngăn. Sau đó đưa ống soi đến vòm, dịch chuyển đầu ống xuống dưới dọc theo thành sau vòm mũi họng + Tiếp tục đưa ống soi nhẹ nhàng dọc theo mặt trên đáy lưỡi từ ngoài vào trong, đến thanh quản.

4.	Bác sĩ	Tiêm BTX-A trong rối loạn phát âm cơ thất thể khép ↓	A. Trường hợp BN rối loạn vận động cơ thanh quản thể khép - BS tiêm BTX-A sờ xác định các mốc là sụn giáp và sụn nhẫn, màng nhẫn giáp. - Kim được uốn hơi cong cao lên khoảng 30 đến 45 độ, và sau đó được đâm xuyên qua màng nhẫn giáp gần vị trí đường giữa. Sau khi qua màng nhẫn giáp, chiều kim theo hướng lên trên và ra ngoài. - Trong khi bác sĩ đâm kim, cùng lúc sẽ nhìn hình ảnh nội soi hướng dẫn, xác định vị trí đầu kim sau khi xuyên qua màng nhẫn giáp. - Qua hình ảnh nội soi, hướng đầu kim vào vị trí điểm giữa cơ giáp phễu (điểm giữa bờ dưới niêm mạc dây thanh), sau khi kim đâm vào đúng cơ giáp phễu, yêu cầu bệnh nhân nói /i/ sẽ thấy đáp ứng trên màn hình máy điện cơ (gia tăng điện thế của đơn vị vận động sóng từ sự co cơ giáp phễu).
5.	Bác sĩ	Tiêm BTX-A trong rối loạn phát âm cơ thất thể mở ↓	B. Trường hợp BN rối loạn vận động cơ thanh quản thể mở: - BS tiêm BTX-A nắm sụn giáp 2 bên, xoay thanh quản sang hướng đối diện để bộc lộ cơ nhẫn giáp sau: Ngón tay cái được đặt vào bờ sau của sụn giáp ở bên được tiêm, với bốn ngón tay khác ở trên thành sụn giáp đối bên, xoay khung thanh quản theo chiều ngang để tiếp cận trực tiếp tới bờ sau của thanh quản. - Đâm kim vào bờ sau của sụn giáp ở chỗ nối của 1/3 dưới và 2/3 trên của sụn (bờ trên cơ siết họng dưới). Kim được nâng lên bờ trên sụn nhẫn và sau đó di chuyển nhẹ ra ngoài đến vị trí cơ nhẫn phễu sau, nghe tín hiệu trên máy điện cơ. - Cùng lúc sẽ nhìn hình ảnh nội soi hướng dẫn, xác định vị trí đầu kim nằm trong cơ, không xuyên vào thanh quản.
6.	Bác sĩ	Tiêm BTX-A vào cơ nội tại thanh quản ↓	- Với vị trí xác nhận dựa vào nội soi và máy điện cơ, bác sĩ hút nhẹ để đảm bảo rằng kim đã không xuyên qua mạch máu. Khi đó bắt đầu tiêm chậm 0,2 ml dung dịch thuốc pha (6 đơn vị Dysport) - Thực hiện tương tự cho bên đối diện
7.	Bác sĩ, điều dưỡng	Kết thúc	- Đánh giá kết quả, tư vấn cho BN sau tiêm. - Tháo, ngâm rửa tiệt trùng dụng cụ và ống nội soi.

2.6. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU:

Số liệu được xử lý bằng phần mềm bằng Spss 20.0.

CHƯƠNG 3 KẾT QUẢ

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN RLPACT

Việc sàng lọc bệnh nhân đưa vào nghiên cứu bắt đầu từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2020, có tất cả 38 bệnh nhân thực hiện tổng số 84 lần tiêm, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn vào và loại ra được đưa vào phân tích kết quả.

3.1.1. Đặc điểm dân số học

- Trong số 38 bệnh nhân, tuổi trung bình là $54,5 \pm 10,8$ tuổi; trong đó thấp nhất là 22 tuổi và cao nhất là 73 tuổi. Độ tuổi khởi phát bệnh thường gặp nhất là từ 41 – 60 tuổi (47,4%). Có 36 bệnh nhân nữ chiếm 94,7% và có 2 bệnh nhân nam, tỉ lệ nữ: nam là 18:1. Sự khác biệt là có ý nghĩa ($p < 0,05$). BMI trung bình là $20,8 \pm 2,2$; trong đó thấp nhất là 17,3 và cao nhất là 25,9. Đa số bệnh nhân có BMI trong khoảng 18,5 đến 24,5 chiếm 73,7%. Có 37/38 (97,4%) bệnh nhân không có tiền sử gia đình liên quan. Trong khi chỉ có 1/38 bệnh nhân (chiếm 2,6%) ghi nhận có mẹ bị rối loạn phát âm tương tự.

- Có 20/38 bệnh nhân (chiếm 52,6%) thuộc nhóm đối tượng sử dụng giọng nói nhiều; có 10/38 bệnh nhân (26,3%) thuộc nhóm ít sử dụng giọng nói; 8/38 bệnh nhân (21,1%) thuộc nhóm ngành nghề khác. Sự khác biệt giữa nhóm đối tượng sử dụng giọng nói nhiều và nhóm ít sử dụng giọng nói là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

- Về ảnh hưởng của bệnh trên chất lượng sống của bệnh nhân, RLPACT ảnh hưởng nặng đến các hoạt động chức năng của bệnh nhân như mất khả năng diễn thuyết (100%), ảnh hưởng giao tiếp 92,1% và làm mất việc làm 15,8%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- Trong mẫu nghiên cứu, tất cả 38 bệnh nhân đều thuộc dạng RLPACT thể khép, không có bệnh nhân nào RLPACT thể mở. Có 35/38 bệnh nhân (92,1%) rối loạn phát âm liên tục, chỉ có 3 bệnh nhân RLPACT từng đợt (7,9%). - Tất cả bệnh nhân RLPACT trong mẫu nghiên cứu đều có triệu chứng giọng căng (100%), ngắt quãng giọng 94,7%; 39,5% bệnh nhân bị run giọng và 10,5% bị mất giọng. 52,6 bệnh nhân RLPACT bị khó nói khi căng thẳng; 13,2% khi phải nói nhiều; 10,5% khi mệt mỏi và 5,3% khó nói tăng vào buổi chiều tối. 15,8% bệnh nhân RLPACT giảm triệu chứng khi thư giãn, tinh thần thoải mái; 13,2% khi mới ngủ dậy; 10,5% khi thì thầm, 5,3% khi hát và 2,6% khi say. Thời gian từ khi khởi bệnh đến khi được chẩn đoán là $3,3 \pm 3,1$ năm (thấp nhất 6 tháng, cao nhất là 10 năm). Nhóm bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh dài nhất là khoảng từ 1-2 năm có 12/38 bệnh nhân (31,6%) và khoảng từ 2-5 năm có 11/38 bệnh nhân (chiếm 28,9%) nhóm bệnh nhân được chẩn đoán sớm < 1 năm chiếm tỉ lệ thấp nhất 15,8%.

- Giá trị trung bình điểm VHI của 84 lượt bệnh nhân trước tiêm là $74,6 \pm 14,6$, bao gồm: 64/84 (76,2%) lượt bệnh nhân có rối loạn phát âm mức độ nặng; 20/84 (23,8%) lượt bệnh nhân rối loạn phát âm mức độ trung bình, không có bệnh nhân mức độ nhẹ. Trong nghiên cứu chúng tôi, giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước tiêm BTX-A lần lượt là 2,6%; 15,8% và 14,1. Trước tiêm BTX-A có 71,4% lượt bệnh nhân rối loạn phát âm mức độ nặng; 28,6% bệnh nhân rối loạn mức độ trung bình; không có bệnh nhân rối loạn mức độ nhẹ. Mức độ cơn co thắt thanh quản làm gián đoạn sóng rung niêm mạc có điểm trung bình cao nhất $2,2 \pm 0,8$ điểm, kể đến là mức độ nén thanh quản theo chiều ngang trong cơn co thắt $2,1 \pm 0,8$ điểm, cuối cùng là mức độ nén thanh quản theo chiều trước sau có giá trị trung bình $1,8 \pm 0,5$ điểm. 69,0% lượt bệnh nhân có cơn co thắt thanh quản ở mức độ nặng, 31,0% mức độ trung bình và 0% mức độ nhẹ.

3.2. HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP TIÊM BTX QUA NỘI SOI TRONG ĐIỀU TRỊ RLPACT

Mẫu nghiên cứu có 38 bệnh nhân RLPACT thể khép. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kỹ thuật tiêm BTX- A (AboBTX) vào cơ giáp phễu dưới hướng dẫn điện cơ kết hợp hình ảnh nội soi thanh quản. Tổng số lần tiêm của 38 bệnh nhân là 84 lần. Trong đó 38/84 trường hợp được tiêm lần đầu tiên, 46/84 trường hợp còn lại được tiêm lặp lại (biểu đồ 3.1). Trong đó, 22/38 bệnh nhân (57,9%) điều trị từ 2 lần trở lên. Số lần

tiêm trung bình là $2,2 \pm 1,7$ lần. Trong đó có 2 bệnh nhân tiêm nhiều nhất là 6 lần. Tỷ lệ số lần tiêm của bệnh nhân như sau: tiêm lần đầu là 45,2%, lần 2 là 26,2%, lần 3 là 14,3%, lần 4 là 7,1%, lần 5 là 4,8% và lần 6 là 2,4%.

Liều trung bình của nghiên cứu là $2,5 \pm 0,6$ đơn vị mỗi bên. Đối với lần tiêm đầu, nghiên cứu ghi nhận 2 liều cơ bản: liều 3 đơn vị cho mỗi bên chiếm 71,1% và 1,5 đơn vị cho mỗi bên chiếm 28,5%, liều trung bình là $2,6 \pm 0,7$. Đối với những lần tiêm sau, nghiên cứu ghi nhận liều 2,5 đơn vị cho mỗi bên chiếm tỷ lệ cao nhất 43,5%, tiếp đến là liều 3 đơn vị cho mỗi bên chiếm 21,7% và liều 2 đơn vị cho mỗi bên chiếm 19,6%, liều trung bình $2,5 \pm 0,5$.

3.2.1. Kết quả sau tiêm BTX-A sau 1 tháng

- Sau tiêm BTX-A 1 tháng 65/84 bệnh nhân (77,4%) có VHI trở về mức độ nhẹ; 17/84 (20,2%) mức độ trung bình; còn 2/84 (2,4%) vẫn còn ở mức độ nặng. Điểm trung bình VHI sau tiêm 1 tháng là $30,1 \pm 8,0$. Sự cải thiện VHI sau tiêm BTX-A 1 tháng so với trước tiêm BTX là có ý nghĩa ($P < 0,05$).

- 34/84 lượt bệnh nhân (40,5%) hài lòng mức độ cao; có 44/84 lượt bệnh nhân (52,4%) hài lòng mức độ vừa; 3/84 trường hợp (3,6%) không hài lòng.

- Số lượt bệnh nhân cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm trở về rối loạn nhẹ tăng lên 51,2%; rối loạn trung bình còn 45,2%; rối loạn nặng còn 3,6%. Sự cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm sau 1 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

- Số lượt bệnh nhân cải thiện mức độ co thắt trên nội soi trở về rối loạn nhẹ tăng lên 40,5%; rối loạn trung bình còn 56,0%; rối loạn nặng còn 3,6%. Sự cải thiện các cơn co thắt trên nội soi sau 1 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Theo các tiêu chuẩn đánh giá đã đề ra trong phần phương pháp nghiên cứu. Chúng tôi tổng hợp đánh giá kết quả sau tiêm BTX-A 1 tháng có 10,7% lượt bệnh nhân cải thiện tốt; 84,5% lượt bệnh nhân có cải thiện và 4,8% lượt bệnh nhân không cải thiện là 15,4%.

3.2.2. Kết quả sau tiêm BTX-A sau 2 tháng

- Sau tiêm BTX-A 2 tháng, 72/84 bệnh nhân (85,4%) có VHI trở về mức độ nhẹ; 9/84 (10,7%) mức độ trung bình; còn 3/84 (3,6%) vẫn còn ở mức độ nặng. Điểm trung bình VHI sau tiêm 2 tháng là $27,7 \pm 8,3$. Sự cải thiện VHI sau tiêm BTX 1 tháng so với trước tiêm BTX-A là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

- Số lượt bệnh nhân có mức độ hài lòng cao tăng lên 71,4%; có 21,4% lượt bệnh nhân hài lòng mức độ vừa; 7,1% lượt bệnh nhân không hài lòng. Sự khác biệt giữa mức độ hài lòng sau 2 tháng và 1 tháng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Số lượt bệnh nhân cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm trở về rối loạn nhẹ tăng lên 83,3%; rối loạn trung bình còn 14,3%; rối loạn nặng còn 2,4%. Sự cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

- Số lượt bệnh nhân cải thiện cơn co thắt trên nội soi trở về rối loạn nhẹ tăng lên 81,0%; trung bình còn 15,5%; nặng còn 3,6%. Sự cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$).

Theo các tiêu chuẩn đánh giá đã đề ra trong phần phương pháp nghiên cứu. Chúng tôi tổng hợp đánh giá kết quả sau tiêm BTX-A 2 tháng tăng lên 67,9% lượt bệnh nhân cải thiện tốt; 25,0% lượt bệnh nhân có cải

thiện và 7,1% lượt bệnh nhân không cải thiện là 15,4%. Sự khác biệt về mức độ hiệu quả giữa 2 lần đánh giá 1 tháng và 2 tháng có ý nghĩa thống kê với $p=0,006 < 0,05$ (kiểm định Wilcoxon signed-rank).

3.2.3. Kết quả sau tiêm BTX-A sau 6 tháng (hoặc trước lần tiêm tiếp theo)

Sau 6 tháng điều trị, có 68/84 lượt bệnh nhân (81,0%) quay lại tái khám lần 3 được đánh giá trực tiếp; 16/84 trường hợp (19,0%) không quay lại tái khám lần 3, trong đó 8 trường hợp do điều kiện kinh tế hoặc địa lý nên không tái khám điều trị tiếp, 4 trường hợp do tuổi cao hoặc sức khỏe kém, 3 trường hợp không hiệu quả không muốn điều trị tiếp, 1 trường hợp vẫn còn hiệu quả sau 6 tháng và chưa muốn tiêm lại. Như vậy còn lại 68 trường hợp được đánh giá hiệu quả vào đợt 3.

- 76,5% trường hợp có VHI trở về mức độ nặng; 20,6% mức độ trung bình; còn 2,9% vẫn còn ở mức độ nhẹ. Sự khác biệt mức độ VHI trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- 76,5% trường hợp có mức độ RLPACT trên phân tích âm trở về mức độ nặng; 20,6% mức độ trung bình; còn 2,9% vẫn còn ở mức độ nhẹ. Sự khác biệt mức độ RLPACT trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- 66,2% trường hợp có mức độ cơn co thắt trên nội soi trở về mức độ nặng; 30,9% mức độ trung bình; 2,9% vẫn còn ở mức độ nhẹ. Sự khác biệt mức độ cơn co thắt trên nội soi trước và sau tiêm BTX-A 6 tháng không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Theo các tiêu chí đánh giá mức độ VHI, phân tích âm và nội soi thanh quản, trong số 68/84 trường hợp được đánh giá sau tiêm BTX-A 6 tháng hoặc trước lần tiêm tiếp theo, tình trạng RLPACT của bệnh nhân vào cuối đợt điều trị có 97,1% trường hợp trở về tình trạng RLPACT ban đầu, chỉ có 2,9% còn hiệu quả sau 6 tháng.

3.2.4. Thời gian hiệu quả của điều trị BTX-A

Thời điểm bắt đầu có hiệu quả sau tiêm trung bình là 4,9 ngày, sớm nhất là 1 ngày và chậm nhất là 7 ngày, không có sự khác biệt về thời điểm bắt đầu có hiệu quả giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p>0,05$). Thời điểm có hiệu quả cao nhất là 1,3 tháng sau tiêm, sớm nhất là 15 ngày và chậm nhất là 2 tháng, không có sự khác biệt về thời điểm có hiệu quả cao nhất giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p>0,05$). Khoảng thời gian hiệu quả trung bình của mỗi đợt tiêm là 4,3 tháng, ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 8 tháng, không có sự khác biệt về thời gian hiệu quả điều trị giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p>0,05$).

3.2.5. Hiệu quả chung của điều trị BTX-A

Theo 4 tiêu chuẩn đánh giá mức độ cải thiện VHI, mức độ hài lòng sau điều trị, mức độ cải thiện trên phân tích âm và mức độ giảm cơn co thắt trên nội soi thanh quản. Chúng tôi tổng hợp đánh giá kết quả sau tiêm BTX-A có 67,9% trường hợp cải thiện tốt; 25,0% trường hợp có cải thiện và tỉ lệ không cải thiện là 7,1%.

Phân tích theo lần tiêm đầu tiên và những lần tiêm sau thì không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p > 0,05$ trên kiểm định Fisher).

3.3. TÍNH AN TOÀN CỦA BTX TRONG ĐIỀU TRỊ RLPACT

3.3.1. Tỉ lệ tác dụng phụ, tai biến sau tiêm BTX-A

Nghiên cứu này ghi nhận 32/84 lượt tiêm có ít nhất một tác dụng phụ, chiếm tỉ lệ 38,1%, còn lại 46/84 trường hợp không có tác dụng phụ nào, chiếm tỉ lệ 61,9%. Nghiên cứu không ghi nhận tai biến nào liên quan đến điều trị tiêm BTX-A trong suốt thời gian nghiên cứu.

3.3.2. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ sau tiêm BTX-A

Tác dụng phụ thường gặp nhất là giọng nói bị thoát hơi (17,9%), sau đó là các tác dụng phụ nuốt sặc (15,5%), khàn giọng (9,5%), nuốt vướng (4,8%) và đau (3,6%).

3.3.3. Thời gian và mức độ các tác dụng phụ sau tiêm BTX-A

Các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ, tác dụng phụ mức độ trung bình chiếm tỉ lệ thấp, xảy ra trong tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi và nuốt sặc, và nghiên cứu không ghi nhận tác dụng phụ nặng và nghiêm trọng nào liên quan đến điều trị tiêm BTX-A trong suốt thời gian nghiên cứu. Tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi có thời gian trung bình là 12,5 ngày, thường xảy ra ở lần tiêm đầu tiên (15,4%), và giảm ở những lần tiêm sau (2,4%) ($p < 0,05$). Tác dụng phụ nuốt sặc có thời gian trung bình là 9,2 ngày, chủ yếu xảy ra ở lần tiêm đầu tiên (15,4%), và giảm ở những lần tiêm sau (4,8%). Các tác dụng phụ khác thường có mức độ nhẹ, thời gian kéo dài từ 2-10 ngày, chủ yếu xảy ra ở lần tiêm đầu tiên và giảm ở những lần tiêm sau.

3.3.4. Tỷ lệ các loại tác dụng phụ theo liều tiêm BTX-A

Đối với 38 bệnh nhân tiêm lần đầu, tỉ lệ mức độ các tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi (mất giọng) và nuốt sặc thay đổi theo liều tiêm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$): chủ yếu xảy ra khi tiêm liều cao (3 đơn vị mỗi bên), mức độ tác dụng phụ trung bình và nhẹ các tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi và nuốt sặc cũng nhiều hơn so với những bệnh nhân tiêm liều thấp.

Đối với 46 trường hợp tiêm những lần sau, tỉ lệ mức độ các loại tác dụng phụ thay đổi theo liều tiêm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

CHƯƠNG 4 : BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm dân số học

Nghiên cứu ghi nhận tuổi trung bình của bệnh lý RLPACT là 54 tuổi, lớn tuổi nhất là 73, nhỏ tuổi nhất là 22. Bảng thống kê cho thấy nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 41-60 tuổi chiếm 47,4%. Kết quả tương tự với các tác giả nước ngoài như Elmiyeh với tuổi trung bình là 54,4 ($\pm 16,7$). Điều này cho thấy không có sự khác biệt lớn về tuổi mắc bệnh ở Việt Nam và các nước. RLPACT là bệnh lý rối loạn giọng thực thể thường gặp ở tuổi trung niên.

Về giới, mẫu nghiên cứu có 36 bệnh nhân nữ (chiếm 94,7%) và có 2 bệnh nhân nam (chiếm 5,3%). Nghiên cứu của Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài [8] cho tỉ lệ nữ nhiều hơn nam (91,7% và 8,3%). Tỉ lệ nữ nhiều hơn hẳn nam trong RLPACT cũng phù hợp với ghi nhận của tác giả Elmiyeh, nữ 42 (62%) và nam 24 (38%), nghiên cứu của tác giả Morzaria có nữ là 70,3% và nghiên cứu của tác giả Benninger với tỉ lệ nữ 80% nhiều hơn nam 20%. Có thể liên quan đến các điều kiện khởi phát RLPACT (tâm lý căng thẳng, nhiễm trùng đường hô hấp trên, và thai kỳ) ở nữ nhiều hơn nam.

Về tiền sử gia đình, có 35/36 bệnh nhân (97,4%) không có tiền sử gia đình liên quan. Trong khi chỉ có 1 bệnh nhân (2,6%) có tiền sử mẹ bị rối loạn phát âm. Tuy nhiên tiền sử bệnh của người nhà cũng không rõ ràng, chưa đi khám ở đâu và chưa xác định được bệnh lý gì. Theo nghiên cứu của Blitzer ghi nhận có 12% trong số các bệnh nhân này có tiền sử gia đình có các rối loạn trương lực cơ hoặc rối loạn phát âm tương tự. Nghiên cứu chúng tôi với số lượng mẫu nhỏ chưa thể làm rõ mối liên hệ giữa tiền sử gia đình với RLPACT.

Về đặc điểm nghề nghiệp, trong số 38 bệnh nhân có 20 bệnh nhân (chiếm 52,6%) thuộc nhóm đối tượng sử dụng giọng nói nhiều (kinh doanh, giáo viên, nhân viên tư vấn, quản lý,...); có 10/38 bệnh nhân (26,3%) thuộc nhóm ít sử dụng giọng nói. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), bệnh có liên quan tới yếu tố nghề nghiệp. Ngoài ra, có 8 bệnh nhân (21,1%) thuộc nhóm ngành nghề khác. Theo nghiên cứu của Meyer trên 145 bệnh nhân thì có 72 bệnh nhân đang làm việc và được điều trị với BTX ít nhất 1 năm, trong 72 bệnh nhân này có 90,3% làm trong những ngành nghề cần sử dụng giọng nói nhiều và 87,5% bệnh nhân làm trong nghề cần chất lượng giọng nói cao. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với Meyer và cộng sự, cả 2 nghiên cứu đều cho thấy đa số những bệnh nhân RLPACT có nhu cầu sử dụng giọng nói nhiều trong công việc, từ đó cho thấy mối liên quan giữa RLPACT và công việc của họ. Theo báo cáo của các tác giả Elmiyeh và tác giả Zwirner đều có liên quan giữa nghề nghiệp và bệnh lý RLPACT.

Về ảnh hưởng xã hội của RLPACT, bệnh làm ảnh hưởng nặng đến các hoạt động xã hội của bệnh nhân như mất khả năng diễn thuyết (100%), ảnh hưởng giao tiếp 92,1% và làm mất việc làm 15,8%. Nghiên cứu Meyer ghi nhận có 4,4% bệnh nhân bị mất việc, 28,1% bệnh nhân giảm khả năng thuyết trình, 29,4% bệnh nhân giảm năng suất làm việc và 21,4% bệnh nhân suy giảm hoạt động. Trong số những bệnh nhân này, hơn 98% báo cáo rằng tiêm BTX đã giúp họ cải thiện giao tiếp trong công việc. Trong nghiên cứu của Mirza, có 7,1% bệnh nhân bị trầm cảm, tác giả nhận thấy tỉ lệ mắc các bệnh tâm thần ở bệnh nhân rối loạn giọng thay đổi tùy theo chẩn đoán rối loạn cụ thể, cũng như mối quan hệ giữa các triệu chứng tâm thần và mức độ nặng của rối loạn giọng.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Trong mẫu nghiên cứu, tất cả 38 trường hợp đều thuộc dạng RLPACT thể khép, không có trường hợp nào RLPACT thể mở. Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm phân loại của RLPACT, Theo nghiên cứu của Tanner và cộng sự trên 150 bệnh nhân thì tỉ lệ bệnh nhân có rối loạn phát co thắt thể khép là 98,7%, chỉ có 2 bệnh nhân bệnh nhân mắc RLPACT thể mở chiếm tỉ lệ 1,3%. Tác giả Tisch nghiên cứu 169 bệnh nhân mắc RLPACT chỉ có 3 bệnh nhân có RLPACT thể mở chiếm tỉ lệ 1,8%, 98,2% còn lại là RLPACT thể khép. Nghiên cứu của chúng tôi do giới hạn về thời gian và mẫu nghiên cứu nên RLPACT thể mở chưa ghi nhận trong nghiên cứu này.

Về tính chất RLPACT, có 35/38 bệnh nhân (92,1%) rối loạn phát âm liên tục, chỉ có 3 bệnh nhân RLPACT từng đợt (7,9%). Yếu tố làm tăng triệu chứng: 52,6 bệnh nhân RLPACT bị khó nói khi căng thẳng; 13,2% khi phải nói nhiều; 10,5% khi mệt mỏi và 5,3% khó nói tăng vào buổi chiều tối. Yếu tố làm giảm triệu chứng: 15,8% bệnh nhân RLPACT giảm triệu chứng khi thư giãn, tinh thần thoải mái; 13,2% khi mới ngủ dậy; 10,5% khi thì thầm, 5,3% khi hát và 2,6% khi say. Kết quả này cũng phù hợp với đặc điểm của RLPACT, là rối loạn giọng nói mạn tính vô căn, các triệu chứng rối loạn giọng thường kéo dài liên tục. Các triệu chứng rối loạn giọng này có tính chuyên biệt; tình trạng RLPACT chỉ xảy ra khi bệnh nhân nói, tăng lên khi bệnh nhân mệt mỏi hoặc căng thẳng thể chất và tinh thần và không xảy ra khi bệnh nhân diễn đạt về cảm xúc như cười, khóc và la hét. Tính chuyên biệt này đã được tác giả Ludlow ứng dụng vào quy trình 3 bước để chẩn đoán RLPACT bằng cách sử dụng các câu hỏi sàng lọc, tiếp theo là test phát âm và nội soi thanh quản để chẩn đoán xác định[20].

Tất cả bệnh nhân RLPACT trong mẫu nghiên cứu đều có triệu chứng ngắt quãng giọng (100%), có 15/38 bệnh nhân (39,5%) bị run giọng và 4/38 bệnh nhân (10,5%) bị mất giọng. Trong RLPACT thể khép, đa số bệnh nhân bị ngắt quãng giọng, nói không liên tục, gián đoạn câu nói nhiều lần, một số bệnh nhân nặng sẽ có triệu chứng run giọng hoặc mất giọng kết hợp. Triệu chứng của bệnh RLPACT thường tiến triển dần dần và không được giải thích rõ ràng. Bên cạnh triệu chứng chính là ngắt quãng giọng, một số bệnh nhân có giọng run khi phát âm, đây là tình trạng run thanh quản và dây thanh dẫn đến run giọng nói.

Về thời gian xuất hiện bệnh, thời gian trung bình từ khi khởi bệnh đến khi được chẩn đoán là $3,3 \pm 3,1$ năm (thấp nhất 6 tháng, cao nhất là 10 năm) đa số (tỉ lệ 84,2%) bệnh nhân có thời gian rối loạn phát âm kéo dài trên 1 năm, trong đó trên 5 năm chiếm 23,7%; khoảng từ 1-2 năm chiếm 31,6%; 2-5 năm chiếm 28,9% và chỉ có 15,8% bệnh nhân là có thời gian rối loạn phát âm dưới 1 năm. Số liệu này tương đồng với nghiên cứu của Creighton trên 107 bệnh nhân, thời gian trung bình bệnh nhân RLPACT được chẩn đoán xác định là 4 năm. Tác giả cũng ghi nhận bệnh nhân phải đến khám trung bình 4 bác sĩ để được chẩn đoán xác định là RLPACT. Kết quả này cho thấy bệnh nhân có thể chưa hiểu và ý thức được tình trạng bệnh lý này như thế nào, cần phải làm gì và khám ở đâu. Bên cạnh đó thời gian xuất hiện bệnh kéo dài còn do bỏ sót chẩn đoán của các bác sĩ lâm sàng hoặc chẩn đoán nhầm với các bệnh lý rối loạn giọng do nguyên nhân khác.

Trong RLPACT, thang điểm VHI thường được sử dụng để đánh giá mức độ rối loạn giọng cũng như giúp đánh giá hiệu quả điều trị. Đánh giá trước tiêm BTX-A, mẫu nghiên cứu của chúng tôi có VHI trung bình là $74,6 \pm 14,6$, trong đó 62/84 (73,8%) lượt bệnh nhân có rối loạn phát âm mức độ nặng; 12/84 (26,2%) trường hợp rối loạn phát âm mức độ trung bình, không có bệnh nhân mức độ nhẹ. Trong nghiên cứu của Esposito và cộng sự, điểm VHI trung bình trước mỗi lần tiêm BTX là $82,0 \pm 7,7$. Trong nghiên cứu của Kim và cộng sự, giá trị trung bình VHI trước điều trị BTX-A là $77,5 \pm 24,3$. VHI trung bình trong nghiên cứu trên 37 bệnh nhân RLPACT thể khép của Morzaria là $69,9 \pm 22,2$. Nghiên cứu bước đầu về RLPACT ở Việt Nam của Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài [8] năm 2019 ghi nhận điểm trung bình VHI toàn bộ ở nhóm bệnh nhân trước điều trị 69,4 điểm. Tương tự VHI trung bình trong nghiên cứu của Rojas là $67,9 \pm 26,5$. Trong nghiên cứu của Benninger và cộng sự trên 30 bệnh nhân thì điểm VHI trung bình là $67,6 \pm 14,7$. Trong nghiên cứu của Dejonckere thì điểm VHI trước khi tiêm BTX là $64,2 \pm 21,9$. Kết quả điểm VHI trung bình của chúng tôi tương đối cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả trên liên quan đến việc chọn bệnh trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ điều trị tiêm BTX-A cho những trường hợp có mức độ RLPACT từ trung bình đến nặng (VHI > 30) vì theo những khuyến cáo gần đây, chỉ định điều trị tiêm BTX-A đối với RLPACT mức độ trung bình trở lên, còn mức độ nhẹ thì ưu tiên điều trị bằng ngôn ngữ trị liệu. Điểm VHI trung bình cao cũng tương mức với mức độ nặng của RLPACT, cho thấy sự ảnh hưởng lớn của rối loạn phát âm trên chất lượng giọng, làm giảm giao tiếp xã hội của bệnh nhân. RLPACT có tác động đáng kể đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Khi phân tích sâu hơn vào 3 nhóm điểm số, tác giả Morzaria nhận thấy khuynh hướng điểm triệu chứng thực thể kém hơn điểm số chức năng và cảm xúc, điều này phản ánh sự khác biệt của RLPACT so với các rối loạn giọng nói khác. Những bệnh nhân bị RLPACT nhận thức rằng họ bị khuyết tật đáng kể do rối loạn giọng, có tác động tiêu cực đáng kể đến nhận thức về chất lượng cuộc sống, so với các rối loạn giọng nói khác.

Trong nghiên cứu chúng tôi, giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước tiêm BTX-A lần lượt là 2,6%; 15,8% và 14,1; tương ứng 71,4% lượt bệnh nhân rối loạn phát âm mức độ nặng và 28,6% bệnh

nhân rối loạn mức độ trung bình. Trong nghiên cứu của Kim và cộng sự, giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước điều trị BTX-A lần lượt là 1,7%; 4,1% và 21,9. Trong nghiên cứu của Mehta, giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước điều trị BTX-A lần lượt là 2,5%; 15,3% và 13,3. Kết quả của chúng tôi tương đối khác biệt với nghiên cứu của các tác giả trên liên quan đến việc chọn bệnh và chọn nhóm chứng trong phân tích âm trong mẫu phân tích âm, chúng tôi chỉ điều trị tiêm BTX-A cho những trường hợp có mức độ RLPACT từ trung bình đến nặng ($VHI > 30$) và kết quả phân tích âm cũng sẽ thay đổi theo đặc điểm dân số. Tuy có khác biệt về số liệu đo lường nhưng các kết quả đều cho thấy đặc điểm chung của phân tích âm trên bệnh nhân RLPACT: Độ lệch chuẩn của tần số cơ bản (Jitter) và độ chuyển biên độ (Shimmer) ở những bệnh nhân bị RLPACT cao hơn đáng kể nhóm chứng bình thường; còn tỉ lệ tín hiệu âm thanh - tiếng ồn (HNR) thấp hơn ở RLPACT so với người bình thường.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá 3 tiêu chí: Mức độ cơn co thắt thanh quản làm gián đoạn sóng rung niêm mạc có điểm trung bình cao nhất $2,2 \pm 0,8$ điểm, kế đến là mức độ nén thanh quản theo chiều ngang trong cơn co thắt $2,1 \pm 0,8$ điểm, cuối cùng là mức độ nén thanh quản theo chiều trước sau có giá trị trung bình $1,8 \pm 0,5$ điểm. Tương ứng phân loại cơn co thắt trên nội soi có 69,0% lượt bệnh nhân có cơn co thắt thanh quản ở mức độ nặng, 31,0% mức độ trung bình và 0% mức độ nhẹ. Nghiên cứu chúng tôi sử dụng phương pháp chẩn đoán RLPACT theo khuyến cáo của Hội Tai Mũi Họng và Phẫu Thuật Đầu Cổ Hoa Kỳ năm 2008 gồm 3 bước hỏi bệnh sử, thử nghiệm phát âm và nội soi thanh quản ống mềm. Nội soi thanh quản ống mềm kết hợp soi hoạt nghiệm giúp phát hiện những bất thường trên hoạt động thanh quản là cơ sở giúp xác định chẩn đoán RLPACT. Hình ảnh nội soi trên bệnh nhân RLPACT cho thấy không có bất thường về cấu trúc thanh quản, trong các quá trình hít thở, ho, khạc, huyết sáo, hoạt động khép mở thanh môn diễn ra bình thường. Hiện tượng co thắt dây thanh và run dây thanh xuất hiện khi phát âm kéo dài và nói câu thử nghiệm.

Bên cạnh, nội soi thanh quản là công cụ chính được sử dụng để xác định thể của RLPACT. RLPACT thể khép và thể mở có thể được phân biệt trên hình ảnh nội soi khi xảy ra cơn co thắt. Tác giả Daraei nghiên cứu sử dụng nội soi trong chẩn đoán RLPACT, tác giả kết luận hình ảnh nội soi là cơ sở để chẩn đoán và phân loại RLPACT, bên cạnh nội soi còn giúp loại trừ các rối loạn giọng do nguyên nhân khác, điều này rất quan trọng để hạn chế việc chẩn đoán nhầm hoặc chậm trễ. Tiêu chuẩn chẩn đoán trên nội soi có ý nghĩa trong huấn luyện các bác sĩ lâm sàng không chuyên khoa để cải thiện thời gian để chẩn đoán và điều trị cho những bệnh nhân RLPACT.

4.2. HIỆU QUẢ CỦA PHƯƠNG PHÁP TIÊM BTX-A QUA NỘI SOI TRONG ĐIỀU TRỊ RLPACT

4.2.1. Đặc điểm chung về điều trị của mẫu nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kỹ thuật tiêm BTX-A vào cơ thanh quản dưới hướng dẫn nội soi thanh quản. Trong quá trình và xác định chính xác vị trí cần tiêm, sau đó là tiêm BTX vào cơ giáp phễu ngay dưới niêm mạc; điều này được xác nhận bằng hình ảnh khối phòng dưới niêm mạc hoặc chảy máu tại vị trí niêm mạc đâm kim tiêm luôn quan sát rõ dây thanh 2 bên. Bên cạnh những ưu điểm trên, tác giả Ford còn nhận định kỹ thuật này tiện lợi cho các bác sĩ Tai mũi họng thực hiện khi quen dùng nội soi thanh quản. Hạn chế của kỹ thuật kết hợp hướng dẫn điện cơ và nội soi thanh quản là yêu cầu chuẩn bị dụng cụ và sự phối hợp giữa các thành viên nhóm điều trị.

Trong nghiên cứu này, 57,9% bệnh nhân điều trị từ 2 lần trở lên, trong đó trường hợp tiêm nhiều nhất là 6 lần. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ quan sát trong một thời gian điều trị khoảng 2,5 năm chứ không phải theo dõi dài hạn. Do đó, nghiên cứu này không phản ánh chính xác tỉ lệ tái điều trị thật sự tại trung tâm tham gia nghiên cứu mà cần có một nghiên cứu khác đánh giá đầy đủ hơn vấn đề này. Có nhiều lý do cho việc không tuân thủ điều trị BTX-A như hiệu quả điều trị có thời hạn (trung bình 4,3 tháng), bệnh nhân phải đi tái khám và điều trị nhiều lần; tác dụng phụ thường gặp và bệnh nhân phải mất một khoảng thời gian khó chịu vì tác dụng phụ (1-2 tuần sau tiêm); và một trong những lý do chính cho việc không điều trị tiếp tục dù rằng thuốc có hiệu quả là chi phí điều trị cao, đặc biệt nếu bệnh nhân không có bảo hiểm y tế. Điều này cũng được nhấn mạnh bởi nghiên cứu của Whurr và cộng sự.

Liều trung bình của nghiên cứu là $2,5 \pm 0,6$ đơn vị mỗi bên. Đối với lần tiêm đầu, nghiên cứu ghi nhận 2 liều cơ bản: liều 3 đơn vị cho mỗi bên chiếm 71,1% và 1,5 đơn vị cho mỗi bên chiếm 28,5%, liều trung bình là $2,6 \pm 0,7$ đơn vị mỗi bên. Đối với những lần tiêm sau, nghiên cứu ghi nhận liều 2,5 đơn vị cho mỗi bên chiếm tỉ lệ cao nhất 43,5%, tiếp đến là liều 3 đơn vị cho mỗi bên chiếm 21,7% và liều 2 đơn vị cho mỗi bên chiếm 19,6%, liều trung bình $2,5 \pm 0,5$ đơn vị mỗi bên. Liều này thấp hơn so với liều hiệu quả được ghi nhận bởi Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài trước đó [8]. Liều điều trị BTX-A thay đổi theo nhiều nghiên cứu: Trong nghiên cứu định liều khởi đầu của Rosow và cộng sự, tác giả chia làm 2 nhóm 2,5 đơn vị và 1,5 đơn vị tiêm vào mỗi cơ giáp phễu cho cả 2 bên. Nhóm 2,5 đơn vị có thời gian hiệu quả dài hơn nhưng tỉ lệ và thời gian tác dụng phụ cao hơn nhóm 1,5 đơn vị. Kết quả này phù hợp với nhận định của liều tiêm có ảnh hưởng đến thời gian hiệu quả và nguy cơ tác dụng phụ. Một nghiên cứu định liều của Marchese sử dụng một tổng liều khởi đầu 2 đơn vị cho 32 bệnh nhân, sau đó sẽ tăng hoặc giảm liều tùy theo đáp ứng sau điều trị đánh giá bằng VHI, thời gian hiệu quả, tác dụng phụ. Kết quả cho thấy, liều tiêm ở các lần sau có khuynh hướng tăng dần và ổn định từ lần tiêm thứ 5 trở đi với giá trị trung bình tổng liều là $3,6 \pm 0,2$ đơn vị; sự thay đổi liều nên phụ thuộc vào đánh giá mức độ nặng VHI.

Liều này cũng tương đương với liều hiệu quả được ghi nhận bởi nghiên cứu của chúng tôi. Trong thực hành việc chọn liều đa số dựa vào mức độ nặng của bệnh nhân theo các thang điểm chủ quan, mà thường sử dụng nhất là VHI. Liều điều trị RLPACT không phụ thuộc vào tuổi, giới và các yếu tố tiền căn. Liều điều trị hiệu quả của từng bệnh nhân thường ổn định theo suốt quá trình điều trị. Phạm vi liều ổn định với phần lớn bệnh nhân cho thấy sự đề kháng dung nạp không quan trọng trong sự thay đổi liều theo thời gian đối với RLPACT. Tổng liều điều trị trong nghiên cứu này thấp hơn các báo cáo trên thế giới có lẽ liên quan với ứng dụng phương pháp tiêm dưới hướng dẫn nội soi thanh quản do kỹ thuật này xác định chính xác vị trí cần tiêm, xác nhận thể tích thuốc tiêm trực tiếp vào cơ giáp phễu, giảm khả năng thất thoát thuốc tiêm.

4.2.2. Hiệu quả của điều trị BTX-A theo thang điểm các tiêu chí đánh giá

Về điểm VHI, sau 1 tháng điều trị điểm VHI toàn bộ giảm từ $74,6 \pm 14,6$ xuống còn $30,1 \pm 8,0$; điểm cải thiện là $44,4 \pm 15,3$ với tỉ lệ cải thiện điểm VHI trở về mức độ nhẹ; 17/84 (20,2%) mức độ trung bình; còn 2/84 (2,4%) vẫn còn ở mức độ nặng (mức ý nghĩa $p < 0,05$). Sau tiêm BTX-A 2 tháng, điểm VHI trung bình là 27,7 (giảm trung bình 46,9 điểm); số lượt bệnh nhân cải thiện rối loạn giọng trở về rối loạn nhẹ tăng lên 83,3%; rối loạn trung bình còn 14,3%; rối loạn nặng còn 2,4%. Sự cải thiện rối loạn giọng trên VHI sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Esposito và cộng sự cho thấy điểm VHI cải thiện sau

1 tháng trung bình là 15,6; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Theo nghiên cứu Dejonkere, sau 1 tháng điều trị BTX-A, điểm VHI giảm trung bình 15,4 điểm. Theo nghiên cứu của Morzaria, điểm cải thiện theo thang điểm VHI sau 2 tháng trung bình là 18,8. Theo nghiên cứu của Kim và cộng sự, sau 2 tháng điều trị, điểm VHI cải thiện là $54,1 \pm 14,7$ điểm so với ban đầu. Như vậy, các nghiên cứu được đề cập trên cũng như nghiên cứu này đều cho thấy điều trị BTX-A giúp cải thiện triệu chứng RLPACT theo thang điểm VHI sau 1 và 2 tháng điều trị, trong đó tỉ lệ cải thiện sau 2 tháng thường tăng cao hơn. Trong nghiên cứu chúng tôi, điểm VHI cải thiện tương đương nghiên cứu của Kim và cao hơn so với một số nghiên cứu khác. Điều này có thể lý giải do sự tương đồng trong nghiên cứu của Kim và chúng tôi về phương pháp tiêm dưới hướng dẫn nội soi và phương pháp chọn mẫu đa số là các bệnh nhân có mức độ VHI nặng.

Về mức độ cải thiện bệnh nhân tự cảm nhận sau điều trị BTX-A, sau tiêm 2 tháng so với 1 tháng, số lượt bệnh nhân có mức độ hài lòng cao tăng lên 71,4%; có 21,4% lượt bệnh nhân hài lòng mức độ vừa; 7,1% lượt bệnh nhân không hài lòng. Sự khác biệt giữa mức độ hài lòng sau 2 tháng và 1 tháng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu của Rosow, tỉ lệ bệnh nhân hài lòng sau tiêm đạt mức cao và vừa là 84,1%, thấp là 7,3% và 8,6% không hài lòng.

Về phân tích âm, sau 1 tháng giá trị trung bình các chỉ số Jitter và Shimmer giảm xuống từ 2,6 và 15,8 còn 1,2 và 9, HNR tăng lên từ 14,1 thành 17,9. Xét trên phân nhóm độ nặng trong phân tích âm, kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy độ nặng của cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm trở về rối loạn nhẹ tăng lên 51,2%; rối loạn trung bình còn 45,2%; rối loạn nặng còn 3,6%. Sau tiêm BTX-A 2 tháng, số lượt bệnh nhân cải thiện rối loạn giọng nói trên phân tích âm trở về rối loạn nhẹ tăng lên 83,3%; rối loạn trung bình còn 14,3%; rối loạn nặng còn 2,4%. Sự cải thiện rối loạn giọng trên phân tích âm sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Kim và cộng sự cũng cho thấy giá trị Jitter và Shimmer sau 2 tháng giảm từ 1,7 và 4,11 xuống còn 1,07 và 2,89, HNR từ 21,9 tăng lên 23,4. Còn nghiên cứu của Mehta và cộng sự thấy giá trị Jitter và Shimmer giảm từ 2,5 và 15,3 xuống còn 1,4 và 13,7, HNR tăng từ 13,3 lên 15,0 sau 1,5 tháng điều trị. Phân độ nặng của RLPACT theo phân tích âm là một yếu tố khách quan được ghi nhận thông qua ghi âm và phân tích giọng nói bằng phần mềm. Cải thiện điểm độ nặng với điều trị BTX-A tức là giảm các cơ thắt bất thường ở bệnh nhân nghiên cứu.

Về mức độ cơn co thắt trên nội soi, sau 1 tháng, số lượt bệnh nhân cải thiện cơn co thắt nội soi trở về rối loạn nhẹ tăng lên 40,5%; rối loạn trung bình còn 56,0%; rối loạn nặng còn 3,6%. Sau 2 tháng, số lượt bệnh nhân cải thiện cơn co thắt trên nội soi trở về rối loạn nhẹ tăng lên 81,0%; trung bình còn 15,5%; nặng còn 3,6%. Sự cải thiện rối loạn giọng trên phân tích âm sau 2 tháng so với trước tiêm là có ý nghĩa ($p < 0,05$). Trong nghiên cứu của Zwirner tỉ lệ cải thiện mức độ cơn co thắt sau tiêm 1 tuần và 1 tháng tổng hợp từ 3 tiêu chí nội soi lần lượt là 48,8% và 52,4%. Trong nghiên cứu của Esposito, tỉ lệ cải thiện mức độ cơn co thắt đạt 53% sau lần tiên đầu, 69% sau lần tiêm thứ hai trở đi. Qua những kết quả trên, cho thấy vai trò khách quan của nội soi thanh quản kết hợp soi hoạt nghiệm trong điều trị RLPACT, các tác giả sử dụng để đánh giá tình trạng cải thiện co thắt và chất lượng rung động dây thanh nhằm đánh giá hiệu quả điều trị. Kết quả nội soi hoạt nghiệm thanh quản sau khi tiêm BTX cho thấy sự thư giãn của thanh quản. Có giảm sự siết chặt thanh quản từ trước ra sau khi bắt đầu nói. Mức độ tăng hoạt động khép băng thanh thất được giảm đi, do đó cho phép nhìn rõ cấu trúc thanh môn.

Như vậy, các nghiên cứu được đề cập trên cũng như nghiên cứu này đều cho thấy điều trị BTX-A giúp cải thiện triệu chứng RLPACT theo cả 4 thang điểm sau 1 và 2 tháng điều trị, trong đó tỉ lệ cải thiện sau 2 tháng thường tăng cao hơn. Tỉ lệ cải thiện sau 2 tháng là tối ưu cũng phù hợp với thời điểm có hiệu quả cao nhất là 1,3 tháng sau tiêm, sẽ được trình bày ở phần sau.

4.2.3. Thời gian hiệu quả của điều trị BTX-A

Sau tiêm BTX-A, thời điểm bắt đầu có hiệu quả sau tiêm trung bình là 4,9 ngày, sớm nhất là 1 ngày và chậm nhất là 7 ngày, không có sự khác biệt về thời điểm bắt đầu có hiệu quả giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p>0,05$). Thời điểm có hiệu quả cao nhất là 1,3 tháng sau tiêm, sớm nhất là 15 ngày và chậm nhất là 2 tháng, không có sự khác biệt về thời điểm có hiệu quả cao nhất giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p>0,05$). Khoảng thời gian hiệu quả trung bình của mỗi đợt tiêm là 4,3 tháng, ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 8 tháng, không có sự khác biệt về thời gian hiệu quả điều trị giữa lần tiêm đầu và những lần tiêm sau ($p>0,05$). Theo báo cáo của Blitzler và cộng sự, trong nhóm RLPACT thể khép, bệnh nhân được tiêm BTX-A qua màng nhãn giáp dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần. Bệnh nhân bắt đầu có hiệu quả sau tiêm trung bình 2 - 9 ngày, thời gian hiệu quả trung bình là 3,5 tháng (15,1 tuần). Theo nghiên cứu của Elmiyel và cộng sự nghiên cứu 68 bệnh nhân RLPACT thể khép dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần vào cơ giáp phễu bằng AboBTX liều trung bình là 3,25 đơn vị cho mỗi bên. Thời gian hiệu quả của nhóm 2 bên là khoảng 4 tháng (118,7 ngày). Trong kết quả nghiên cứu của Kim và cộng sự so sánh hiệu quả giữa kỹ thuật tiêm dưới hướng dẫn nội soi so với điện cơ đơn thuần. Nhóm tiêm dưới hướng dẫn nội soi có thời gian hiệu quả kéo dài hơn so với nhóm hướng dẫn điện cơ đơn thuần. Nhóm tiêm dưới hướng dẫn nội soi có thời gian hiệu quả trung bình là 4,7 tháng. Nghiên cứu chúng tôi cũng thực hiện tiêm dưới hướng dẫn nội soi tương tự tác giả Kim, điều này cho thấy ưu điểm của phương pháp này là giúp bệnh nhân RLPACT kéo dài thời gian hiệu quả sau điều trị BTX-A.

4.2.4. Hiệu quả tổng hợp của điều trị BTX-A

Theo các tiêu chuẩn đánh giá đã đề ra trong phần phương pháp nghiên cứu, tổng hợp đánh giá kết quả sau tiêm BTX-A 1 tháng có 10,7% lượt bệnh nhân cải thiện tốt; 84,5% lượt bệnh nhân có cải thiện và 4,8% lượt bệnh nhân không cải thiện. Sau tiêm BTX-A 2 tháng tăng lên 67,9% lượt bệnh nhân cải thiện tốt; 25,0% lượt bệnh nhân có cải thiện và 7,1% lượt bệnh nhân không cải thiện là 15,4%. Sự khác biệt về mức độ hiệu quả giữa 2 lần đánh giá 1 tháng và 2 tháng có ý nghĩa thống kê với $p=0,006 < 0,05$ (kiểm định Wilcoxon signed-rank). Vào đợt đánh giá cuối của lần tiêm BTX-A (sau tiêm 6 tháng hoặc trước lần tiêm tiếp theo), 97,1% trường hợp trở về tình trạng RLPACT ban đầu, chỉ có 2,9% còn hiệu quả sau 6 tháng.

Theo 4 tiêu chuẩn đánh giá mức độ cải thiện VHI, mức độ hài lòng sau điều trị, mức độ cải thiện trên phân tích âm và mức độ giảm co thắt trên nội soi thanh quản vào thời điểm hiệu quả đã đạt tối đa (2 tháng), chúng tôi tổng hợp đánh giá kết quả sau điều trị BTX-A, có 67,9% trường hợp cải thiện tốt; 25,0% trường hợp có cải thiện và tỉ lệ không cải thiện là 7,1%.

Trong nghiên cứu của Rosow và cộng sự, tác giả chia làm 2 nhóm 2,5 đơn vị và 1,5 đơn vị tiêm vào cơ giáp phễu 2 bên dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần. Nhóm 2,5 đơn vị có tỉ lệ có cải thiện tốt là 94% so với 91% của nhóm 1,5 đơn vị; thời gian hiệu quả của nhóm 2,5 đơn vị (trung bình 108,3 ngày) cũng dài hơn so

với nhóm 1,5 đơn vị (99,7 ngày). Nhưng nhóm 2,5 đơn vị có tỉ lệ và thời gian tác dụng phụ cao hơn nhóm 1,5 đơn vị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có tỉ lệ bệnh nhân có cải thiện và cải thiện tốt là 92,9% với liều trung bình là 2,5 đơn vị, tương đương với kết quả của Rosow, nhưng thời gian hiệu quả cao hơn và thời gian tác dụng phụ ngắn hơn. Điều này có thể giải thích là nhờ phương pháp tiêm kết hợp hướng dẫn qua hình ảnh nội soi cho kết quả tốt hơn.

4.3. TÍNH AN TOÀN CỦA ĐIỀU TRỊ BTX A

Tác dụng phụ của điều trị BTX là một trong những yếu tố cần quan tâm trong đánh giá kết quả điều trị cuối cùng ở bệnh nhân RLPACT. Cũng như các loại BTX khác, AboBTX có tác dụng lâm sàng gây liệt các cơ không mong muốn và tác dụng phụ liệt cơ này tăng theo liều điều trị. Nghiên cứu này ghi nhận 38,1% lượt tiêm có ít nhất một tác dụng phụ, còn lại 61,9% trường hợp không có tác dụng phụ nào. Tác dụng phụ thường gặp nhất là giọng nói bị thoát hơi (17,9%), sau đó là các tác dụng phụ nuốt sặc (15,5%), khàn giọng (9,5%), nuốt vướng (4,8%) và đau (3,6%). Các tác dụng phụ chủ yếu ở mức độ nhẹ, tác dụng phụ mức độ trung bình chiếm tỉ lệ thấp, xảy ra trong tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi và nuốt sặc, nghiên cứu không ghi nhận tác dụng phụ nặng và nghiêm trọng nào liên quan đến điều trị tiêm BTX-A trong suốt thời gian nghiên cứu. Tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi có thời gian trung bình là 12,5 ngày, thường xảy ra ở lần tiêm đầu tiên (15,4%), và giảm ở những lần tiêm sau (2,4%) ($p < 0,05$). Tác dụng phụ nuốt sặc có thời gian trung bình là 9,2 ngày, chủ yếu xảy ra ở lần tiêm đầu tiên (15,4%), và giảm ở những lần tiêm sau (4,8%). Các tác dụng phụ khác thường có mức độ nhẹ, thời gian trong từ 2-10 ngày, chủ yếu xảy ra ở lần tiêm đầu tiên và giảm ở những lần tiêm sau. Tỉ lệ các tác dụng phụ này thấp hơn so với báo cáo của Nguyễn Thành Tuấn và Trần Ngọc Tài trước đó [8], có thể giải thích là do bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được tiêm bằng kỹ thuật xác định cơ nội tại thanh quản qua điện cơ đơn thuần mà không có hướng dẫn của hình ảnh nội soi. Theo nghiên cứu của Blitzer và cộng sự, báo cáo về kinh nghiệm nhiều năm về điều trị tiêm BTX-A trên nhiều bệnh lý rối loạn giọng khác nhau. Trong đó có RLPACT thể khép, bệnh nhân được tiêm BTX-A qua màng nhĩ giáp dưới hướng dẫn điện cơ đơn thuần với liều tiêm trung bình là 0,9 đơn vị OnaBTX mỗi cơ giáp phễu (tương ứng 2,7 đơn vị AboBTX). Tỉ lệ các tác dụng phụ là 25% giọng nói bị thoát hơi, 10% nuốt sặc, dưới 1% đau, ngứa tại vị trí tiêm, đa số là ở mức độ nhẹ, số ít ở mức độ vừa và không có tác dụng phụ nặng. Báo cáo tổng hợp của Trương và cộng sự, trong nhóm bệnh nhân RLPACT thể khép tác giả sử dụng phương pháp tiêm BTX qua hướng dẫn hình ảnh nội soi cho thấy tỉ lệ tác dụng phụ là 15,4% (đa số là giọng nói bị thoát hơi).

Trong nghiên cứu của Rosow và cộng sự, tác giả chia làm 2 nhóm 2,5 đơn vị và 1,5 đơn vị tiêm vào cơ giáp phễu 2 bên dưới hướng dẫn điện cơ. Nhóm 2,5 đơn vị có tỉ lệ tác dụng phụ cao hơn 15,4% giọng nói bị thoát hơi, so với 10,9% của nhóm 1,5 đơn vị.

Nghiên cứu của Kim và cộng sự thực hiện tiêm BTX-A dưới hướng dẫn nội soi với liều trung bình 0,9 đơn vị OnaBTX (tương đương 2,7 đơn vị AboBTX)/cơ giáp phễu mỗi bên, ghi nhận 2 tác dụng phụ chính là giọng nói bị thoát hơi có thời gian kéo dài trung bình là 10,7 ngày và nuốt sặc là 8,9 ngày.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân loại tác dụng phụ dựa theo hướng dẫn quốc gia về cảnh giác được năm 2015 do GS TS Lê Quang Cường làm trưởng ban được ban hành theo quyết định số 3551/QĐ-BYT, ngày 19/09/2013 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Tỉ lệ nuốt sặc cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có thể

liên quan với tổng liều điều trị. So với các nghiên cứu khác, bệnh nhân trong nghiên cứu này có cân nặng thấp hơn, độ nặng RLPACT tương đương hoặc cao hơn, liều điều trị trung bình gần tương đương (2,5 đơn vị), tỉ lệ hiệu quả cao hơn, và tỉ lệ tác dụng phụ nuốt sặc cao hơn. Liệu rằng có sự liên quan giữa các yếu tố trên. Cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào trả lời đầy đủ câu hỏi này mà chỉ dựa trên kinh nghiệm của các chuyên gia. Với tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi cũng vậy, hầu hết bệnh nhân than phiền về giọng nói sau tiêm trong nghiên cứu đều được xếp vào nhóm tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi dù rằng khám lâm sàng và nội soi không phát hiện thấy dấu hiệu này, đây chỉ đơn thuần là những triệu chứng cơ năng chủ quan mà không ảnh hưởng đến chức năng thanh quản của người bệnh. Nghiên cứu chúng tôi cũng không ghi nhận tác dụng phụ nặng và nghiêm trọng nào cần phải hỗ trợ theo định nghĩa biến độ nặng trong mẫu nghiên cứu. Giọng nói bị thoát hơi và nuốt sặc là hai tác dụng phụ thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu khác. Tỉ lệ tác dụng phụ thường khó so sánh giữa các nghiên cứu do nhiều yếu tố như đặc tính dân số học khác nhau, liều khác nhau, phương pháp đánh giá tác dụng phụ khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp đánh giá tác dụng phụ qua thăm khám trực tiếp kết hợp với các phương tiện hỗ trợ như nội soi, ghi âm, phân tích âm; nếu bệnh nhân ghi nhận có tác dụng phụ thì khả năng tỉ lệ tác dụng phụ có độ chính xác cao hơn. Với tỉ lệ tác dụng phụ thường gặp nhất và ảnh hưởng chức năng của bệnh nhân nhất, tác dụng phụ giọng nói bị thoát hơi và nội soi chủ yếu do tác động trực tiếp của BTX-A gây yếu cơ thanh quản tại chỗ. Tác dụng phụ của điều trị BTX-A được xác định là có liên quan với tổng liều điều trị. Cho đến nay, đa số các tác giả khuyến cáo nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả để giảm tác dụng phụ.

KẾT LUẬN

Với mẫu nghiên cứu gồm 38 bệnh nhân RLPACT thể khập được điều trị bằng phương pháp tiêm BTX-A qua nội soi thanh quản, thực hiện tổng số 84 lần tiêm, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn vào và loại ra được đưa vào phân tích kết quả, chúng tôi rút ra được những kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân RLPACT thể khập:

Đặc điểm lâm sàng: Tất cả 38 trường hợp đều thuộc dạng RLPACT thể khập; Thời gian trung bình từ khi khởi bệnh đến khi được chẩn đoán là 3,3 năm; 100% có triệu chứng ngắt quãng giọng với tính chất rối loạn phát âm liên tục (92,1%);

Đặc điểm cận lâm sàng: Về mức độ RLPACT theo thang điểm VHI trước tiêm BTX-A: 73,8% trường hợp nặng; 26,2% trung bình, không có mức độ nhẹ (điểm VHI trung bình là 74,6 điểm); Về phân tích âm: giá trị trung bình các chỉ số Jitter, Shimmer, HNR trước tiêm BTX-A lần lượt là 2,6%; 15,8% và 14,1; tương ứng 71,4% lượt bệnh nhân rối loạn phát âm mức độ nặng và 28,6% bệnh nhân rối loạn mức độ trung bình; Về cơ co thắt trên nội soi thanh quản: Điểm trung bình tiêu chí gián đoạn sóng rung niêm mạc là 2,2 điểm, nén thanh quản theo chiều ngang là 2,1 điểm, nén thanh quản theo chiều trước sau là 1,8 điểm, tương ứng 69,0% trường hợp có cơ co thắt thanh quản ở mức độ nặng, 31,0% mức độ trung bình và 0% mức độ nhẹ.

2. Hiệu quả của phương pháp tiêm BTX-A qua nội soi trong điều trị RLPACT:

Tất cả trường hợp RLPACT thể khập đều tiêm BTX-A vào cơ giáp phễu.

45,2% trường hợp tiêm lần đầu tiên, 54,8% tiêm lặp lại; Số lần tiêm trung bình là 2,1 lần; 57,9% điều trị từ 2 lần trở lên.

Liều trung bình điều trị RLPACT thể khớp là $2,5 \pm 0,6$ đơn vị (AboBTX) cho mỗi cơ giáp phễu (tiêm cả hai bên).

Thời điểm bắt đầu có hiệu quả sau tiêm là 4,9 ngày, thời điểm có hiệu quả cao nhất là 1,3 tháng, khoảng thời gian hiệu quả trung bình của mỗi đợt tiêm là 4,3 tháng.

Đáp ứng lâm sàng sau điều trị BTX-A, có 67,9% trường hợp cải thiện tốt; 25,0% trường hợp có cải thiện và tỉ lệ không cải thiện là 7,1%.

3. Tính an toàn của BTX-A trong điều trị RLPACT:

38,1% lượt tiêm có ít nhất một tác dụng phụ, 61,9% trường hợp không có tác dụng phụ, không ghi nhận tai biến hoặc tác dụng phụ nặng liên quan đến điều trị BTX-A trong suốt thời gian nghiên cứu.

Tỉ lệ các tác dụng phụ: 17,9% giọng nói bị thoát hơi; 15,5% nuốt sặc; 9,5% khàn giọng; 4,8% nuốt vướng và 3,6% đau.

Thời gian trung bình 2 tác dụng phụ chính: giọng nói bị thoát hơi là 12,5 ngày; nuốt sặc là 9,2 ngày; thường xảy ra ở lần tiêm đầu tiên và giảm ở những lần tiêm sau ($p < 0,05$). Các tác dụng phụ khác có mức độ nhẹ, thời gian kéo dài từ 2-10 ngày.

KIẾN NGHỊ

Trang bị hệ thống nội soi ống mềm, soi hoạt nghiệm thanh quản và điện cơ ở các bệnh viện có thực hành điều trị và giảng dạy chuyên sâu về bệnh lý rối loạn giọng nói chung, cũng như RLPACT nói riêng, hỗ trợ các bác sĩ lâm sàng phát hiện và điều trị bệnh lý RLPACT được thuận tiện hơn, tránh nhầm lẫn và bỏ sót bệnh.

Liều điều trị có hiệu quả cho RLPACT thể khớp ở bệnh nhân người Việt Nam là 2,5 đơn vị (AboBTX) cho mỗi cơ giáp phễu, tiêm cả hai bên dưới hướng dẫn hình ảnh nội soi thanh quản.

Tiếp tục chuẩn hóa quy trình kỹ thuật tiêm BTX vào cơ thanh quản qua nội soi thanh quản trong điều trị RLPACT đảm bảo an toàn và hiệu quả.

Nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian dài hơn nhằm đánh giá toàn diện các yếu tố ảnh hưởng đến liều điều trị, hiệu quả và tác dụng phụ của phương pháp điều trị BTX-A ở bệnh nhân RLPACT.

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

1. Nguyễn Thành Tuấn, Trần Ngọc Tài, Trần Phan Chung Thủy, (2020).
Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan
trong chẩn đoán bệnh lý rối loạn phát âm co thắt thể khép. *Tạp chí Tai
Mũi Họng Việt Nam, Số 3, tháng 10 năm 2020, tr. 86-99.*
2. Nguyễn Thành Tuấn, Trần Ngọc Tài, Trần Phan Chung Thủy, (2020).
Đánh giá cải thiện chất lượng giọng của bệnh nhân rối loạn phát âm
co thắt thể khép điều trị bằng botulinum toxin A. *Tạp chí Tai Mũi
Họng Việt Nam, Số 3, tháng 10 năm 2020, tr. 100-110.*