|  |
| --- |
| BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI\*\*\*\*\*\*\*\*\*\*Y HNNGUYỄN MINH HÙNGNGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA TỰ KHÁNG THỂ TRAb VÀ MỘT SỐ THÔNG SỐ SINH HỌC ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH BASEDOW BẰNG METHIMAZOLE Ở TRẺ EMChuyên ngành: Nhi khoaMã số : 62.72.01.35TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌCHÀ NỘI – 2015 |

Công trình được hoàn thành tại:

 Trường Đại học Y Hà Nội

Người hướng dẫn khoa học:

 1. PGS. TS. Nguyễn Phú Đạt

 2. TS. Hoàng Kim Ước

Phản biện 1: PGS. TS. Nguyễn Thị Phượng

Phản biện 2: PGS. TS. Đỗ Trung Quân

Phản biện 3: PGS. TS. Nguyễn Thị Hoàn

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi: giờ ngày tháng năm 2015

Có thể tìm hiểu Luận án tại:

 - Thư viện Quốc gia

 - Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

 - Thư viện thông tin Y học Trung ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

 Cường giáp ở trẻ em hầu hết là bệnh Basedow, đây là bệnh tự miễn, do tự kháng thể TRAb kích thích tế bào tuyến giáp làm tăng tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu, gây nên các biểu hiện nhiễm độc giáp.

 Thông qua tác dụng của TRAb lên tế bào tuyến giáp và một số tổ chức khác, tự kháng thể TRAb quyết định quá trình tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu, gây nên các biểu hiện tự miễn đặc trưng trên lâm sàng như biểu hiện ở mắt, phù niêm... ảnh hưởng đến mức độ nặng, nhẹ của bệnh. TRAb tăng ở 95-100% bệnh nhân mắc bệnh Basedow tại thời điểm chẩn đoán.

 Trẻ em cơ thể đang phát triển cả về thể chất và tâm thần, trẻ mắc bệnh bị rối loạn tăng trưởng và tâm thần, đáp ứng của trẻ với điều trị nội khoa tốt hơn người lớn, vì thế người ta ưu tiên sử dụng điều trị nội khoa bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp (KGTTH). Điều trị nội khoa ít gây suy giáp trường diễn nên ít ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất và trí tuệ của trẻ. FDA khuyến cáo sử dụng thuốc KGTTH nhóm Methimazole điều trị cho trẻ em có chỉ định điều trị nội khoa, không sử dụng PTU trong điều trị ban đầu cho trẻ em vì: Methimazole tác dụng mạnh ít nhất gấp 10 lần so với PTU, thời gian bán hủy kéo dài, chỉ cần sử dụng 1 lần/ngày, nên cải thiện được sự tuân thủ của người bệnh. Methimazole ít gây tác dụng không mong muốn và nhanh đưa trẻ trở về tình trạng bình giáp hơn so với PTU.

 Thuốc KGTTH có tác dụng ức chế miễn dịch, ức chế sản xuất tự kháng thể TRAb nhưng không ức chế được hoàn toàn quá trình sản xuất tự kháng thể TRAb, nên tỷ lệ tái phát sau khi ngừng điều trị khá cao tới 50-60%.

 Một số thông số sinh học khác như: tuổi mắc bệnh, thể tích tuyến giáp, mức độ năng của bệnh, các biểu hiện tự miễn, sự tuân thủ điều trị của người bệnh... cũng ảnh hưởng đến kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow ở trẻ em.

 Trên thế giới có nhiều nghiên cứu ở các khía cạnh khác nhau về bệnh Basedow như nghiên cứu của Carlocappelli (2007) tại Italia về vai trò của TRAb và một số chỉ số sinh học đến kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow cho thấy nếu bệnh nhân có nồng độ TRAb lúc chẩn đoán ≥ 46,5 U/L thì không thể đạt được sự thuyên giảm bệnh bằng điều trị nội khoa.

 Ở Việt Nam, trong lĩnh vực Nhi khoa hiện chưa có nghiên cứu về mối liên quan giữa tự kháng thể TRAb và một số thông số sinh học đến kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow ở trẻ em điều trị nội khoa. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu:

 *1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhi mắc bệnh Basedow.*

 *2. Đánh giá kết quả điều trị bệnh Basedow ở trẻ em bằng thuốc kháng giáp trạng tổng hợp nhóm Methimazole.*

 *3. Khảo sát và đánh giá sự thay đổi nồng độ TRAb và một số thông số lâm sàng, cận lâm sàng liên quan đến kết quả điều trị và tái phát bệnh Basedow ở trẻ em.*

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

 Nghiên cứu đã mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nồng độ TRAb ở trẻ em mắc bệnh Basedow, thời gian điều trị tấn công cần thiết để đưa trẻ về trạng tái bình giáp và tỷ lệ tái phát bệnh sau 1 năm theo dõi.

 Nghiên cứu xác định được mối liên quan giữa nồng độ của TRAb ở thời điểm chẩn đoán với tái phát. Đặc biệt nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị với tái phát.

 Xác định một số thông số sinh học như tuổi lúc chẩn đoán, thể tích tuyến giáp, nồng độ T3 lúc chẩn đoán... có liên quan tới kết qủa điều trị và tái phát bệnh Basedow ở trẻ em.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

 Luận án dài 99 trang (không kể phần phụ lục và tài liệu tham khảo bao gồm 6 phần: Đặt vấn đề (3 trang), tổng quan (30 trang), đối tượng và phương pháp nghiên cứu (14 trang), kết quả nghiên cứu (24 trang), bàn luận (25 trang), kết luận (3 trang) và khuyến nghị (1 trang). Luận án có 6 phụ lục, 33 bảng, 8 biểu đồ và 82 tài liệu tham khảo trong đó 10 tài liệu tiếng Việt và 72 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Định nghĩa, danh pháp, dịch tễ học

 *`Định nghĩa:* Basedow là bệnh tự miễn do các tự kháng thể kích thích tế bào nang giáp làm tăng tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu gây nên biểu hiện nhiễm độc giáp trên lâm sàng.

 *Danh pháp: C*ác quốc gia nói tiếng Anh gọi là bệnh Graves, còn ở các quốc gia khác ở châu Âu thường gọi là bệnh Basedow, Việt Nam gọi là "bệnh Basedow".

 *Dịch tễ:* Bệnh hiếm gặp ở trẻ dưới 5 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, nữ gặp nhiều hơn nam.

1.2. Cơ chế bệnh sinh

*1.2.1. Thuyết miễn dịch*

Do xuất hiện tự kháng nguyên HLA-DR nhóm 2 tại màng tế bào tuyến giáp kích thích cơ thể sản xuất ra tự kháng thể TRAb, TRAb gắn vào thụ thể của TSH ở màng tế bào tuyến giáp kích thích tế bào tuyến giáp tương tự như TSH làm tăng cường tổng hợp và giải phóng hormone tuyến giáp vào máu gây nên các biểu hiện nhiễm độc giáp và các biểu hiện tự miễn.

*Miễn dịch qua trung gian tế bào:*

 Đặc trưng chủ yếu là giảm số lượng và chức năng tế bào Ts tại tuyến giáp, làm cho các tế bào Th đặc hiệu được giải phóng kích thích các tế bào đơn nhân làm tăng tổng hợp IFN-γ. IFN-γ kích thích tế bào tuyến giáp làm bộc lộ tự kháng nguyên HLA nhóm 2 tại màng tế bào tuyến giáp. Tế bào Th đặc hiệu cũng kích thích các tế bào lympho B làm tăng sản xuất tự kháng thể TRAb.

*1.2.2. Cơ chế bệnh sinh bệnh lý mắt trong bệnh Basedow*

 Bệnh lý mắt do Basedow nằm trong bệnh cảnh chung cơ chế bệnh sinh của bệnh Basedow, xuất hiện độc lập với các biểu hiện lâm sàng. Người ta sử dụng phân độ NO SPECS2 để đánh giá mức độ tổn thương mắt trong bệnh Basedow.

*1.2.3. Các yếu tố khác*

 *- Yếu tố di truyền:* hai trẻ sinh đôi cùng trứng nếu 1 trẻ bị bệnh Basedow thì trẻ kia tăng nguy cơ mắc bệnh Basedow tới 20% - 30%.

 *- Stress:* đóng vai trò quan trọng trong khởi phát và duy trì quá trình bệnh lý.

 *- Tuổi*: tỷ lệ mắc bệnh Basedow tăng dần theo tuổi.

 *- Giới: t*ỷ lệ nữ mắc bệnh nhiều hơn nam.

 *- I-ốt và một số thuốc chứa i-ốt:* có thể thúc đẩy phát sinh bệnh hoặc gây tái phát ở những cá thể nhạy cảm.

1.3. Lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán

*1.3.1. Lâm sàng*

 Triệu chứng lâm sàng có một vài điểm khác biệt so với người lớn: rối loạn về tăng trưởng, thay đổi tính tình, hay hờn rỗi, biểu hiện về mắt ít gặp hơn và thường nhẹ, phù niêm trước xương chày hay to đầu chi rất hiếm gặp, ít gặp biến chứng tim mạch, đáp ứng tốt với điều trị nội khoa. Điều trị nội khoa ít gây suy giáp trường diễn vì thế hầu hết các nhà Nội tiết Nhi đều ưu tiên sử dụng biện pháp điều trị nội khoa cho trẻ mắc bệnh Basedow.

*1.3.2. Cận lâm sàng*

 *- Xét nghiệm hormone:* TSH giảm, T3, FT4 tăng.

 *- Xét nghiệm tự kháng thể:* nồng độ TRAb tăng.

 *- Siêu âm:* tuyến giáp to, giảm âm không đều.

 *- Siêu âm Doppler tuyến giáp:* tăng sinh mạch, tăng tốc độ dòng chảy, tăng chỉ số kháng.

 *- Điện tim:* nhịp nhanh xoang, có thể có rung nhĩ, loạn nhịp, dày thất và hoặc block nhánh ....

 *Xét nghiệm khác:* công thức máu, enzym gan (GOT, GPT), glucose máu, điện giải đồ ....

*1.3.4. Chẩn đoán*

 Dựa vào lâm sàng, xét nghiệm có giá trị quyết định:

 - Nồng độ TSH máu giảm < 0,1 µUI/mL, FT4 tăng > 25 pmol/L và/hoặc T3 tăng > 3 nmol/L

 - Nồng độ máu TRAb tăng.

1.3.5. Điều trị

*1.3.5.1. Ưu, nhược điểm của các phương pháp điều trị*

*Điều trị nội khoa bằng thuốc KGTTH trạng tổng hợp*

 Là lựa chọn hàng đầu ở trẻ em, ít gây suy giáp trường diễn, đáp ứng tốt với điều trị nội khoa.

 *Hạn chế:* thời gian điều trị kéo dài, tỷ lệ tái phát cao tới 50-60%, có thể bị các tác dụng không mong muốn do thuốc.

*Điều trị xạ bằng I131:* Là lựa chọn thứ 2 ở trẻ > 10 tuổi, kiểm soát tốt cường giáp, an toàn, tránh nguy cơ biến chứng suy tim.

 *Hạn chế:* tỷ lệ suy giáp trường diễn cao.

*Phẫu thuật cắt gần toàn bộ tuyến giáp:* Kiểm soát nhanh chóng cường giáp, thích hợp cho bệnh nhân nhỏ tuổi, không có điều kiện điều trị nội khoa.

 *Hạn chế:* nguy cơ bị suy giáp trường diễn, hoặc tái phát. Có thể bị tai biến do phẫu thuật.

*1.3.5.2. Điều trị nội khoa bệnh Basedow ở trẻ em*

 *Cơ chế tác dụng:* thuốc KGTTH được vận chuyển tích cực vào tuyến giáp, tại đây thuốc ức chế enzym TPO nên ức chế toàn bộ các khâu trong quá trình tổng hợp hormone tuyến giáp.

*Thời gian điều trị*

 Điều trị kéo dài làm tăng tỷ lệ lui bệnh, nhiều nghiên cứu khuyến cáo điều trị kéo dài để cải thiện tỷ lệ lui bệnh và làm giảm nguy cơ tái phát.

 *Tỷ lệ thuyên giảm bệnh và tái phát*

 Tỷ lệ ổn định bệnh hoòan toàn bằng điều trị nội khoa cao (90-100%) tại thời điểm kết thúc điều trị. Tỷ lệ trẻ còn bình giáp sau 1 năm thay đổi từ 25-65%.

*1.4. TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị*

1.4.1. TRAb và sự thay đổi của nó trong quá trình điều trị

 Trong bệnh Basedow người ta thấy xuất hiện tự kháng nguyên HLA nhóm 2 ở bề mặt tế bào tuyến giáp, kích thích hệ thống miễn dịch sản xuất ra tự kháng thể TRAb chống lại tự kháng nguyên. Đây là điểm mấu chốt trong bệnh sinh và diễn biến của bệnh Basedow ở trẻ em.

 *Sự thay đổi của TRAb trong quá trình điều trị nội khoa*

 Thuốc KGTTH làm giảm bộc lộ tự kháng nguyên HLA nhóm 2, ức chế hệ thống miễn dịch làm làm giảm sản xuất tự kháng thể TRAb sau điều trị nội khoa bằng thuốc KGTTH.

1.4.2. TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị

*1.4.2.1. TRAb với nồng độ TSH, T3, T4 và tỷ số T3/T4*

 TRAb kích thích làm tăng tổng hợp và giải phóng T3, T4 vào máu, làm cho tỷ lệ T3/T4 tăng (> 20). Tỷ lệ T3/T4 tăng tương đồng với tăng nồng độ TRAb và tăng nguy cơ tái phát.

*1.4.2.2. TRAb và bệnh lý mắt với kết quả điều trị*

 Trẻ bị bệnh lý mắt nặng có nồng độ TRAb cao và có nguy cơ tái phát cao sau điều trị nội khoa.

*1.4.2.3. TRAb và biểu hiện tim mạch với kết quả điều trị*

 Mức độ các biểu hiện lâm sàng về tim mạch thường tương đồng với nồng độ hormone tuyến giáp và nồng độ tự kháng thể TRAb. Trẻ có biểu hiện tim mạch nặng thường có nồng độ TRAb cao và tăng nguy cơ tái phát.

*1.4.2.4. Liên quan giữa TRAb và bướu cổ với kết quả điều trị*

 Tự kháng thể TRAb kích thích làm tế bào tuyến giáp tăng sinh gây bướu cổ. Trẻ có bướu cổ to có nồng độ TRAb cao và tăng nguy cơ tái phát.

*1.5. Một số công trình nghiên cứu trong nước về mối liên quan giữa TRAb và kết qủa điều trị bệnh Basedow*

 Nghiên cứu của Bùi Thanh Huyền năm 2002 về sự thay đổi nồng độ TRAb ở bệnh nhân Basedow người lớn trước và sau điều trị I131 đưa ra kết luận: nồng độ TRAb giảm rõ rệt ở nhóm bình giáp hoặc còn cường giáp sau điều trị bằng I131.

 Nghiên cứu của Phan Huy Anh Vũ năm 2008 về giá trị định lượng TRAb trong chẩn đoán và theo dõi tái phát sau điều trị nội khoa bệnh nhân Basedow người lớn đưa ra kết luận: tại thời điểm chẩn đoán nồng độ TRAb trung bình cao (36,4 ± 65,9 U/L). Nồng độ TRAb ≥ 4,05 U/L tại thời điểm kết thúc điều trị có giá trị tiên đoán tái phát với độ nhạy là 78,8% và độ đặc hiệu là 79,8%.

 Nghiên cứu của Ngô Thị Phượng năm 2008 tại Học viện Quân Y về nồng độ TRAb, TPOAb, TGAb ở bệnh nhân người lớn mắc bệnh Basedow điều trị nội khoa bằng PTU đưa ra kết luận: nồng độ TRAb ở nhóm bệnh nhân có bệnh lý mắt cao hơn nhóm bệnh nhân không có bệnh lý mắt. Nồng độ TRAb tăng cao song hành với thể tích tuyến giáp và giảm rõ rệt tại thời điểm kết thúc điều trị.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

*2.1. Đối tượng nghiên cứu*

2.1.1. Đối tượng và địa điểm nghiên cứu:

 Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh Basedow ở độ tuổi từ 18 tuổi trở xuống đến khám và điều trị tại bệnh viện Nội tiết Trung ương, có chỉ định điều trị nội khoa.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu: Từ 01/01/2010 - 01/06/2014

2.1.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

 Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh Basedow có chỉ định điều trị nội khoa:

 *Có biểu hiện lâm sàng của nhiễm độc giáp*

 *Xét nghiệm có giá trị quyết định chẩn đoán*: TSH giảm < 0,1 µUI/mL, FT4 tăng > 25 pmol/L và/hoặc T3 tăng > 3 nmol/L, tự kháng thể TRAb tăng.

*2.1.4.* *Tiêu chuẩn loại trừ*

 Basedow nặng, có biến chứng tim, nhiễm độc giáp không phải do Basedow, bệnh lý kết hợp như suy gan, có kèm bệnh mạn tính khác...

*2.2. Phương pháp nghiên cứu*

Sử dụng phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng không đối chứng. Cỡ mẫu tính theo công thức.

 n = 108. Để tránh mất mẫu cỡ mẫu tăng lên khoảng 50%, tổng cỡ mẫu cho 3 mục tiêu nghiên cứu là 158.

*2.3. Các biến số nghiên cứu*

*2.3.1. Biến số đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng*

 - Tuổi, giới, thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi được chẩn đoán.

 - Lý do đến khám, các dấu hiệu lâm sàng.

 - Các dấu hiệu cận lâm sàng

*2.3.2. Biến số đánh giá kết quả điều trị*

 - Thời gian điều trị tấn công, thời gian điều trị bằng Methimazole, liều thuốc điều trị tấn công.

 - Liều thuốc củng cố trước khi ngừng thuốc, tác dụng không mong muốn của Methimazole.

 - Tỷ lệ tái phát trong thời gian theo dõi 12 tháng.

*2.3.3. Biến số về mối liên quan giữa TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị*

 - Nồng độ TRAb ở thời điểm chẩn đoán và thời điểm ngừng thuốc.

 - Tuổi, giới, thời gian điều trị.

 - Độ to của bướu cổ, thể tích tuyến giáp

 - Bướu mạch, biểu hiện về mắt.

 - Biểu hiện tim mạch, nồng độ T3, T4

*Quy trình theo dõi trong quá trình điều trị:*

 *- Tùy theo giai đoạn điều trị:* trẻ được hẹn tái khám định kỳ về lâm sàng, xét nghiệm T3, FT4, TSH và các xét nghiệm cần thiết khác để đánh giá tiến triển của bệnh.

 *- Phát hiện sớm các tác dụng không mong muốn của Methimazole*: thông báo ngay cho bác sỹ nếu xuất hiện các tác dụng không mong muốn.

2.4. Đánh giá kết quả điều trị và yếu tố liên quan

 + Tỷ lệ trẻ mắc bệnh Basedow ổn định khi ngừng thuốc cả về lâm sàng và xét nghiệm.

 + Tỷ lệ tái phát trong thời gian theo dõi

 + Mối liên quan giữa TRAb và một số chỉ số sinh học với kết quả điều trị

 *2.5. Xử lý số liệu*

 Số liệu được xử lý bằng các thuật toán thống kê cơ bản của phần mềm SPSS 19.0. Đánh giá bằng thuật toán phân tích đơn biến, phân tích hồi quy đa biến.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

*3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu*

 162 trẻ mắc bệnh Basedow được chẩn đoán, điều trị và theo dõi đánh giá tái phát tại bệnh viện Nội tiết Trung ương có đặc điểm về tuổi, giới như sau:

1. Tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Nhóm tuổi(năm) | Giới | Tỷ lệ chung (%) |
| Nam | Nữ |
| n | % | n | % |
| < 5 Tuổi | 0 | 0 | 1 | 0,6 | 0,6 |
| Từ 5 đến 9 tuổi | 2 | 1,3 | 15 | 9,4 | 10,7 |
| Từ 10- 14 tuổi | 10 | 5,6 | 49 | 30,0 | 35,6 |
| Từ 15 - 18 tuổi | 13 | 8,1 | 72 | 45,0 | 53,1 |
| Tổng số | 25 | 15,0 | 137 | 85,0 | 100 |
| Trung bình | 16,3 ± 4,1 |

1. Tần suất các triệu chứng cơ năng

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Biểu hiện cơ năng | n(162) | Tỷ lệ(%) |
| Mệt mỏi | 151 | 94,4 |
| Hồi hộp | 159 | 94,4 |
| Run tay  | 141 | 87,6 |
| Nhiều mồ hôi | 114 | 71,3 |
| Ăn nhiều | 117 | 73,1 |
| Sút cân | 114 | 71,3 |
| Uống nhiều | 103 | 64,8 |
| Ngủ ít | 80 | 50,6 |
| Rối loạn kinh nguyệt | 52 | 33,1 |

1. Thể tích tuyến giáp trên siêu âm ở đối tượng nghiên cứu so với thể tích tuyến giáp bình thường theo Gutertkunst

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Tuổi (năm) | Thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi (cm3) | n(161) | Thể tích tuyến giáp trung bình theo tuổi ở đối tượng nghiên cứu (cm3) | p |
| 6 | 3,5 | 1 | 12,5 | < 0,05 |
| 7 | 4 | 2 | 12,3 | < 0,05 |
| 8 | 4,5 | 6 | 13,4 | < 0,05 |
| 9 | 5 | 8 | 19,6 | <0,05 |
| 10 | 6 | 12 | 21,3 | < 0,01 |
| 11 | 7 | 11 | 25,1 | < 0,01 |
| 12 | 8 | 4 | 20,6 | < 0,01 |
| 13 | 9 | 6 | 22 | < 0,01 |
| 14 | 10,5 | 26 | 22 | < 0,01 |
| 15 | 12 | 12 | 22 | < 0,05 |
| 16 | 14 | 11 | 22 | < 0,05 |
| 17 | 16 | 62 | 22 | < 0,05 |

1. Nồng độ hormone tuyến giáp và TRAb lúc chẩn đoán

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Chỉ số | Bình thường | Kết quả |
| n | Giá trị nhỏ nhất | Giá trị lớn nhất | Trung bình |
| TSH (µUI/L) | 0,35-5 | 162 | - (\*) | - (\*) | - (\*) |
| FT4 (pmol/L) | 9-24 | 162 | 27,4 | 143,2 | 69,3± 27,5 |
| T3 (nmol/L) | 1-3 | 162 | 3,2 | 91,0 | 7,9 ± 7,2 |
| TRAb (U/L) | < 1,58 | 162 | 1,30 | 40,0 | 28,9 ±11,2 |

*3.2. Kết quả điều trị bằng Methimazole*

1. Thời gian điều trị tấn công

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Thời gian (tuần) | n | Tỷ lệ % |
| 4 - 6 | 157 | 96,9 |
| 7 - 12 | 5 | 3,1 |
| Tổng số | 162 | 100 |
| Trung bình | 6,4 ± 1,1 tuần |

1. Liều Methimazole điều trị giai đoạn tấn công

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Liều Methimazole (mg/kg/ngày) | n | Thấp nhất | Cao nhất | Trung bình |
| < 9 tuổi | 18 | 0,33 | 1,32 | 0,86 ± 0,25 |
| 10 - 14 tuổi | 57 | 0,32 | 0,96 | 0,58 ± 0,16 |
| 15 - 18 tuổi | 85 | 0,22 | 0,87 | 0,60 ± 0,14 |
| Chung | 162 | 0,22 | 1,32 | 0,64 ± 0,20 |

1. Tác dụng không mong muốn của Methimazole

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tác dụng không mong muốn | n | Tỷ lệ % |
| Có | 11 | 6,8 |
| Không | 151 | 93,2 |
| Tổng số | 162 | 100 |

1. Thời gian điều trị bằng Methimazole

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Thời gian điều trị (tháng) | n | Tỷ lệ % |
| < 18 tháng | 15 | 9,3 |
| 18 - 30 tháng | 93 | 57,4 |
| > 30 tháng | 54 | 33,3 |
| Tổng số | 162 | 100 |
| Thời gian điều trị trung bình | 27,57 ± 8,78 |
| Thời gian điều trị ngắn nhất | 17  |
| Thời gian điều trị dài nhất | 42 |

1. Liều Methimazole củng cố trước khi ngừng thuốc

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Liều Methimazole (mg/ngày) | n | Thấp nhất | Cao nhất | Trung bình |
| < 9 tuổi | 18 | 2,5 | 5,0 | 3,67 ± 1,89 |
| 10 - 14 tuổi | 57 | 2,5 | 5,0 | 3,34 ± 1,43 |
| 15 - 18 tuổi | 85 | 2,5 | 5,0 | 3,91 ± 1,23 |
| Chung | 162 | 2,5 | 5,0 | 3,69 ± 1,62 |
| p > 0,05 |

1. Tỷ lệ tái phát

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | Tái phát | n | Tỷ lệ % |
| < 3 tháng | 18 | 162 | 11,1 |
| 3 - 6 tháng | 30 | 144 | 20,8 |
| 7 - 9 tháng | 22 | 114 | 19,3 |
| 10 - 12 tháng | 21 | 92 | 22,8 |
| Tổng số | 91 | 162 | 56,2 |

*3.3. Mối liến quan giữa nồng độ TRAb và một số chỉ số sinh học với kết quả điều trị*

1. Sự thay đổi nồng độ TRAb trước và sau điều trị

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời điểm | n | Nồng độ TRAb trung bình (U/L) | Chênh lệch (U/L) | p |
| Chẩn đoán | 162 | 28,9 ± 11,2 | 20 | < 0,05 |
| Kết thúc điều trị | 162 | 8,9 ± 6,9 |

1. Nồng độ TRAb lúc chẩn đoán với tái phát

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tái phát | n | Nồng độ TRAb trung bình (U/L) | p |
| Có | 91 | 32,2 ± 9,9 | < 0,05 |
| Không | 71 | 24,8 ± 11,3 |

1. Nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị với tái phát

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Tái phát | N | Nồng độ TRAb trung bình (U/L) | p |
| Có | 91 | 10,8 ± 7,6 | < 0,05 |
| Không | 71 | 6,6 ± 5,3 |



Đường cong ROC

69,1%

*Biểu đồ 3.1. Đường cong ROC (Reciver Operating Characteristic) nồng độ TRAB lúc chẩn đoán với tái phát*

1. Đường cong ROC TRAb lúc chẩn đoán với tái phát

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nồng độ TRAb | AUC(%) | Điểm cắt | Độ nhạy(%) | Độ đặc hiệu(%) | PPV | p |
| Lúc chẩn đoán | 69,1 | 31,8 | 62,6 | 65,5 | 63,9 | <0,001 |
| 39,8 | 46,2 | 82,0 |



1- độ đặc hiệu

68,5%

*Biểu đồ 3.2. Đường cong ROC nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị* *với tái phát*

1. Đường cong ROC TRAb lúc kết thúc với tái phát

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nồng độ TRAb | AUC (%) | Điểm cắt | Độ nhạy(%) | Độ đặc hiệu (%) | PPV | p |
| Lúc kết thúc điều trị | 68,5 | 5,19 | 72,5 | 59,2 | 63,7 | <0,001 |
| 10,72 | 38,5 | 90,0 |

1. Liên quan giữa nồng độ TRAb tại thời điểm chẩn đoán theo điểm cắt đường cong ROC với tái phát

|  |  |
| --- | --- |
| Nồng độ TRAbU/L | Tái phát |
| Có | Không |
| n | % | n | % |
| ≥ 39,8 | 42 | 76,4 | 13 | 23,6 |
| < 39,8 | 49 | 45,8 | 58 | 54,2 |
| Tổng số | 91 | 56,2 | 71 | 43,8 |
| OR = 2,29 (1,38 - 3,80); p < 0,01 |

1. Liên quan giữa nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị theo điểm cắt đường cong ROC với tái phát

|  |  |
| --- | --- |
| Nồng độ TRAb(U/L) | Tái phát |
| Có | Không |
| n | % | n | % |
| ≥ 10,72 | 35 | 81,4 | 8 | 18,6 |
| <10,72 | 56 | 47,1 | 63 | 52,9 |
| Tổng số | 91 | 56,2 | 71 | 43,8 |
| OR = 2,85 (1,49 - 5,43); p < 0,01 |

1. Nhóm tuổi lúc chẩn đoán với tái phát

|  |  |
| --- | --- |
| Tuổi (năm) | Tái phát |
| Có | Không |
| n | % | n | % |
| < 12 | 27 | 73,0 | 10 | 27,0 |
| ≥ 12 | 64 | 51,2 | 61 | 48,8 |
| Tổng số | 91 | 56,2 | 71 | 43,8 |
| OR = 2,57 (1,15 – 5,76); p < 0,05 |

1. Liên quan giữa thời gian điều trị với tái phát

|  |  |
| --- | --- |
| Thời gian điều trị | Tái phát |
| Có | Không |
| n(91) | % | n(71) | % |
| < 18 tháng (n = 15) | 10 | 66,7 | 5 | 33,3 |
| 18 - 30 tháng (n = 93) | 54 | 58,1 | 39 | 41,9 |
| > 30 tháng (n = 54) | 27 | 50 | 27 | 50 |
| χ2  = 1,64 , p < 0,05 |

1. Độ bướu cổ lâm sàng lúc chẩn đoán với tái phát

|  |  |
| --- | --- |
| Độ bướu | Tái phát |
| Có | Không |
| n | % | n | % |
| Độ 2 | 53 | 65,4 | 28 | 34,6 |
| Độ 1 | 38 | 46,9 | 43 | 53,1 |
| Tổng số | 91 | 56,2 | 71 | 43,8 |
| OR = 1,54 (1,07 – 2,20); p < 0,05 |

1. Thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán với tái phát

|  |  |
| --- | --- |
| Thể tich tuyến giáp bệnh nhân so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi | Tái phát |
| Có | Không |
| n | % | n | % |
| Lớn hơn ≥ 2,5 lần | 66 | 77,6 | 19 | 22,4 |
| Lớn hơn < 2,5 lần | 25 | 32,5 | 52 | 67,5 |
| Tổng số | 91 | 56,2 | 71 | 43,8 |
| OR = 7,22 (3,59 – 14,53); p < 0,01 |

1. Nồng độ T3 cao lúc chẩn đoán với tái phát

|  |  |
| --- | --- |
| Nồng độ T3 (nmol/L) | Tái phát |
| Có | Không |
| n | % | n | % |
| > 9 | 47 | 62,7 | 28 | 37,3 |
| ≤ 9 | 44 | 50,5 | 43 | 49,5 |
| Tổng số | 91 | 56,2 | 71 | 43,8 |
| OR = 1,32 (0,92 – 1,90); p < 0,05 |

1. Nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị với tái phát.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tái phát | Nồng độ T3 trung bình (nmol/L) | p |
| Có | 2,51 ± 2,31 | < 0,05 |
| Không | 2,42 ± 2,90 |

1. Nồng độ TRAb lúc chẩn đoán và một số biến số với tái phát

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Biến số | p | Partial Eta Squared |
| Mô hình chung | > 0,05 | 0,094 |
| Nồng độ TRAb lúc chẩn đoán | < 0,05 | 0,045 |
| Tuổi < 12 và ≥ 12 | < 0,05 | 0,011 |
| Thời gian điều trị | > 0,05 | 0,017 |
| Thể tích tuyến giáp | < 0,05 | 0,005 |

 *Ghi chú: Partial Eta Squared: Hệ số Eta riêng phần bình phương (Mức độ ảnh dưởng của biến số trong mô hình)*

1. Nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị và một số biến số với tái phát

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Biến số | p | Partial Eta Squared |
| Mô hình chung | < 0,05 | 0,176 |
| Nồng độ TRAb lúc kết thúc điều trị | < 0,05 | 0,097 |
| Thời gian điều trị | > 0,05 | 0,009 |

Chương 4

BÀN LUẬN

*4.1. Đặc điểm lâm sàng, cân lâm sàng*

 Nghiên cứu được thực hiện trên 162 trẻ mắc bệnh Basedow theo dõi điều trị tại bệnh viện Nội tiết Trung ương từ năm 2010 đến năm 2014 tuân thủ điều trị từ khi chẩn đoán được theo dõi điều trị đến khi ổn định bệnh và ngừng thuốc tiếp tục theo dõi đánh giá tái phát.

 *Tuổi mắc bệnh:* Tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, cao nhất ở nhóm tuổi từ 15-18 tuổi chiếm 53,1%, nữ mắc nhiều hơn nam, tỷ lệ nam/nữ là 1/5,75.

 Hầu hết trẻ mắc bệnh Basedow có dấu hiệu tăng chuyển hóa, kích thích thần kinh giao cảm, thay đổi tính tình, 100% có bướu cổ chủ yếu là độ 1b và độ 2, 97,5% có bướu cổ lan tỏa và 2,5% có bướu cổ thể nhân. Hầu hết các trường hợp có mạch nhanh theo tuổi.

 *Nồng độ T3, FT4, TSH và TRAb tại thời điểm chẩn đoán:* Kết quả nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán nồng độ nồng độ TSH đều ở mức không định lượng được (< 0,03 UI/L), nồng độ FT4 trung bình ở đối tượng nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán là 69,3 pmol/L, nồng độ T3 trung bình ở đối tượng nghiên cứu tại thời điểm chẩn đoán là 7,9 nmol/L, nồng độ tự kháng thể TRAb trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 28,9 UI/L (giá trị ngưỡng là 1,58 U/L), phản ánh cơ thể ở tình trạng nhiễm độc hormone tuyến giáp dưới tác động của TRAb.

*4.2. Kết quả điều trị nội khoa bằng Methimazole*

 Điều trị nội khoa bệnh Basedow thực hiện qua 3 giai đoạn: Tấn công - Duy trì - Củng cố, rồi ngừng điều trị.

 *Liều Methimazole tấn công:* Liều thuốc Methimazole giai đoạn điều trị tấn công áp dụng trong nghiên cứu trung bình là 0,64 mg/kg/ngày.

 *Thời gian điều trị tấn công*: Trung bình là 6,4 tuần, trong đó 96,9 % số trẻ có thời gian điều trị tấn công trung bình 4-6 tuần và 3,1% số trẻ có thời gian điều trị tấn công trung bình kéo dài 7-12 tuần.

 Tác dụng không mong muốn do Methimzole: Có 11/162 trẻ bị tác dụng phụ khi sử dụng thuốc KGTTH nhóm Methimazole chiếm 6,8 % và đều nhẹ như phát ban, buồn nôn, rụng tóc..., không có trường hợp nào bị tác dụng phụ nặng như tuyệt nạp bạch cầu, viêm gan hay suy gan.

 *Thời gian điều trị:* Điều trị nội khoa kéo dài làm giảm nguy cơ tái phát sau ngừng thuốc. Thời gian trẻ được theo dõi điều trị nội khoa trung bình là 27,57 tháng, Trong đó 9,3% số đối tượng điều trị < 18 tháng, 57,4% số trẻ điều trị từ 18-30 tháng và 33,3% số trẻ được điều trị > 30 tháng. Thời gian điều trị ngắn nhất là 17 tháng và dài nhất là 42 tháng.

 Có nhiều yếu tố liên quan đến kết quả điều trị và tái phát bệnh như mức độ nặng của bệnh, biểu hiện tự miễn, độ bướu cổ, thời gian điều trị, sự tuân thủ của trẻ và gia đình.... Hơn nữa thuốc KGTTH không ức chế được hoàn toàn căn ngyên tự miễn nên tỷ lệ tái phát sau điều trị nội khoa khá cao. Kết quả nghiên cứu theo dõi 1 năm sau khi ngừng thuốc có 56,2% trẻ bị tái phát.

*4.3. Mối liên quan giữa nồng độ TRAb và một số chỉ số sinh học với kết quả điều trị và tái phát*

 *Sự thay đổi nồng độ TRAb trước và sau điều trị:* Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ TRAb trước điều trị là 28,9 U/L, giảm khá mạnh tại thời điểm kết thúc điều trị còn 8,9 UI/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

 *Nồng độ TRAb tại thời điểm trước điều trị có giá trị tiên lượng tái phát:* Nồng độ TRAb ban đầu ở nhóm tái phát bệnh cao hơn (32,2U/L) so với nồng độ TRAb ở nhóm không tái phát trong thời gian theo dõi (24,8U/L), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

 *Nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị có giá trị tiên lượng tái phát:* Nhóm trẻ bị tái phát có nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị cao hơn, tương ứng là 10,8U/L so với 6,5U/L ở nhóm trẻ không tái phát, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

 *Giá trị đường cong ROC nồng độ TRAb lúc chẩn đoán có ý nghĩa tiên lượng tái phát:* Đối với điểm cắt đường cong ROC là 39,8 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát là 63,9% với độ nhạy là 46,2% và độ đặc hiệu là 82%.

 *Giá trị đường cong ROC nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị có giá trị tiên lượng tái phát:* Với điểm cắt là 10,72 U/L thì giá trị tiên đoán tái phát là 63,7% với độ nhạy là 38,5% và độ đặc hiệu là 90%.

 *Tuổi mắc bệnh là yếu tố tiên đoán tái phát*: tuổi mắc bệnh càng nhỏ thì nguy cơ tái phát bệnh càng cao sau khi ngừng thuốc. Tỷ lệ tái phát ở nhóm trẻ < 12 tuổi cao hơn hẳn so với nhóm tuổi từ 12 tuổi trở lên (tương ứng là 73% và 51,2%). Nhóm trẻ < 12 tuổi tăng nguy cơ tái phát gấp 2,57 lần so với nhóm trẻ từ 12 tuổi trở lên.

 *Thời gian điều trị kéo dài làm tăng tỷ lệ lui bệnh*: Tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị < 18 tháng là 66,7%, giảm xuống còn 58,1% ở nhóm có thời gian điều trị từ 18-30 tháng và tiếp tục giảm xuống 50% ở nhóm có thời gian điều trị trên 30 tháng.

 *Bướu cổ to tăng nguy cơ tái phát bệnh*: 65,4% số trẻ bướu cổ độ 2 bị tái phát bệnh so với chỉ có 46,9% số trẻ có bướu cổ độ 1 bị tái phát. Tỷ lệ tái phát ở nhóm có thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán to ≥ 2,5 lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi cao hơn hẳn so với nhóm có thể tích tuyến giáp to nhưng < 2,5 lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi (tương ứng là 77,6% và 32,5%).

 *Nồng độ T3 lúc chẩn đoán cao làm tăng nguy cơ tái phát:* nồng độ T3 lúc chẩn đoán ở nhóm tái phát > 9 nmol/L cao hơn so với nhóm có nồng độ T3 lúc chẩn đoán ≤ 9 nmol/L tương ứng là 62,7% và 50,5%.

 *Mô hình phân tích đa biến nồng độ TRAb lúc chẩn đoán:* Nồng độ TRAb lúc chẩn đoán ≥ 39,8 UI/L có nguy cơ tái phát cao sau ngừng thuốc với p < 0,05.

 *Mô hình phân tích đa biến:* nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị tăng có liên quan với tái phát có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

KẾT LUẬN

*1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng*

 - Bệnh hiếm gặp ở trẻ dưới 5 ruổi, tỷ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi, cao nhất ở nhóm 15-18 tuổi, nữ mắc nhiều hơn nam, tỷ lệ 5,75/1.

 - Trên 70% số trẻ được chẩn đoán muộn hơn 3 tháng kể từ khi có dấu hiệu mắc bệnh ban đầu. Các dấu hiệu mệt mỏi, cổ to ra, sút cân là các lý do chính khiến trẻ đi khám bệnh.

 - Hầu hết trẻ có các biểu hiện tăng chuyển hóa, cường giao cảm và biểu hiện kích thích hệ thần kinh trung ương. Trên 50% số trẻ có thể trạng gầy tại thời điểm chẩn đoán.

 - 100% trẻ mắc bệnh có bướu cổ, chủ yếu là độ 1b và độ 2. 97,5% bướu cổ thể lan tỏa, 2,5% có bướu cổ thể nhân.

 - Biểu hiện về mắt nhẹ, tỷ lệ trẻ mắc bệnh có lồi mắt chiếm 4,3%. 94,4% số trẻ có mạch nhanh tại thời điểm chẩn đoán

 - Tốc độ dòng chảy tăng cả thì tâm thu và tâm trương, số đốm mạch/1 cm2 mặt cắt tăng, 94,4 % trẻ có mạch nhanh tại thời điểm chẩn đoán.

 - Tại thời điểm chẩn đoán: nồng độ T3 tăng, trung bình là 7,9 nmol/L. Nồng độ FT4 tăng, trung bình là 69,3 pmol/L và nồng độ TSH thấp đến mức không đo được.

 - Tại thời điểm chẩn đoán: nồng độ TRAb huyết thanh tăng, trung bình là 28,9 UI/L.

*2. Kết quả điều trị nội khoa bằng Methimazole*

 Thời gian điều trị trung bình là 27,6 tháng, thời gian điều trị tấn công trung bình là 6,4 tuần, liều Methimazole điều trị tấn công trung bình là 0,64 mg/kg/ngày. Tỷ lệ tái phát là 56,2% trong thời gian theo dõi 1 năm.

*3. Mối liên quan giữa TRAb và một số thông số sinh học với kết quả điều trị*

 *- Nồng độ TRAb tại thời điểm chẩn đoán::* nhóm có nồng độ TRAb ≥ 39,8 UI/L có 76,4% tái phát so với 45,8% tái phát ở nhóm có nồng độ TRAb < 39,8 UI/L.

 *- Nồng độ TRAb tại thời điểm kết thúc điều trị:* nhóm có nồng độ TRAb ≥ 10,7 UI/L có 81,4% tái phát so với 47,1% tái phát ở nhóm có nồng độ TRAb < 10,7 UI/L.

 - Tuổi: tuổi lúc chẩn đoán < 12 có 73% tái phát so với 51,2% tái phát ở nhóm lúc mắc bệnh ≥ 12 tuổi.

 - Thời gian điều trị nội khoa: tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị < 18 tháng là 66,7%, giảm xuống 58,1% ở nhóm điều trị từ 18-30 tháng, giảm xuống còn 50% ở nhóm điều trị > 30 tháng.

 - Trẻ có bướu cổ to, thể tích tuyến giáp to tăng nguy cơ tái phát: tỷ lệ tái phát ở nhóm có thể tích tuyến giáp to ≥ 2,5 lần là 77,6% giảm xuống còn 32,5% ở nhóm có thể tích tuyến giáp to nhưng < 2,5 lần so với thể tích tuyến giáp bình thường.

 - Nồng độ T3 lúc chẩn đoán: tỷ lệ tái phát ở nhóm có nồng độ T3 cao > 9 nmol/L là 62,7% giảm xuống còn 50,5% ở nhóm có nồng độ T3 < 9 nmol/L.

 - Nồng độ T3 tại thời điểm kết thúc điều trị: nhóm có nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị trung bình 2,51 nmol/L tái phát cao hơn nhóm có nồng độ T3 lúc kết thúc điều trị trung bình 2,42 nmol/L.

KHUYẾN NGHỊ

 *Từ kết quả nghiên cứu chúng tôi khuyến nghị một số vấn đề sau:*

 - Định lượng nồng độ TRAb lúc chẩn đoán giúp chẩn đoán xác định bệnh Basedow và tiên đoán tái phát.

 - Nồng độ TRAb máu tại thời điểm kết thúc điều trị có giá trị nhất trong tiên đoán kết quả điều trị và tái phát, cần định

lượng nồng độ TRAb trước khi quyết định ngừng thuốc hoặc giúp lựa chọn biện pháp điều trị khác.

 - Đối với các cơ sở Y tế không có điều kiện định lượng nồng độ TRAb, cần căn cứ vào một số chỉ số sinh học để lựa chọn biện pháp điều trị và tiên đoán tái phát như: tuổi lúc mắc bệnh (< 12 tuổi), bướu cổ to (độ 2 trở lên), thể tích tuyến giáp lúc chẩn đoán to (> 2,5 lần so với thể tích tuyến giáp bình thường theo tuổi), nồng độ T3 lúc chẩn đoán cao (> 9 nmol/L) cần điều trị kéo dài hơn nhằm làm giảm nguy cơ tái phát sau ngừng thuốc hoặc lựa chọn biện pháp điều trị phù hợp hơn.

 - Cần có nghiên cứu tiếp theo, thời gian nghiên cứu dài hơn để đánh giá kết quả điều trị và vai trò của TRAb trong bệnh Basedow ở trẻ em.

 DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

**1. Nguyễn Minh Hùng, Nguyễn Phú Đạt, Hoàng Kim Ước (2011)** *"Mối liên quan giữa tự kháng thể TRAb với một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng trong bệnh Basedow ở trẻ em"*, Tạp chí Y học thực hành số 773 tháng 7/2011, tr 13-17.

**2. Nguyễn Minh Hùng, Nguyễn Phú Đạt, Hoàng Kim Ước (2012)** *“Nghiên cứu mối tương quan giữa nồng độ TRAB, FT4, T3 với huyết động mạch tuyến giáp ở bệnh Basedow trẻ em”*, Tạp chí Y học thực hành số 807 tháng 2 năm 2012.