

# XUẤT HUYẾT GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH Ở TRẺ EM



**Team Thận - Máu**

# XUẤT HUYẾT

## GIẢM TIỂU CẦU MIỄN DỊCH Ở TRẺ EM

ITP - idiopathic thrombocytopenic purpura

ITP – immune thrombocytopenic purpura

# CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG TIỂU CẦU

- Tiểu cầu là tế bào máu nhỏ nhất, đường kính 3-4 $\mu$ m, số lượng khoảng từ 150.000 - 400.000/ $\mu$ l (150 - 400G/l) đóng vai trò quan trọng trong cơ chế đông máu, nhất là giai đoạn cầm máu ban đầu.
- Tiểu cầu được sinh sản từ mẫu tiểu cầu, nguyên mẫu tiểu cầu bắt nguồn từ tế bào nguồn dòng tủy (CFU - GEMM), do tế bào gốc sinh máu tạo nên. Mỗi mẫu tiểu cầu có thể tạo được 3000 tiểu cầu.

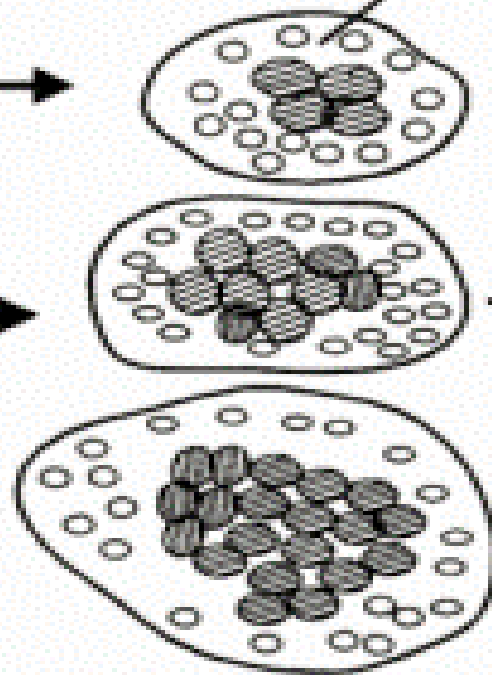
Nguyên mẫu  
tiểu cầu

Mẫu tiểu cầu  
có hạt chưa  
sinh tiểu cầu

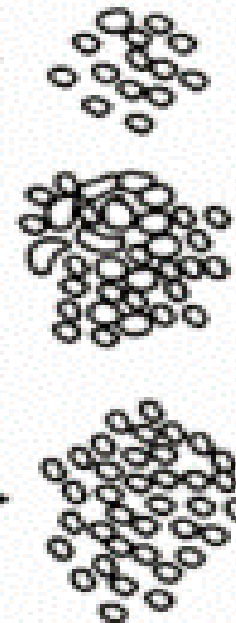


Hình thành bọc nhỏ (hạt)  
trong bào tương

Mẫu tiểu cầu có hạt  
đang sinh tiểu cầu



Tiểu cầu

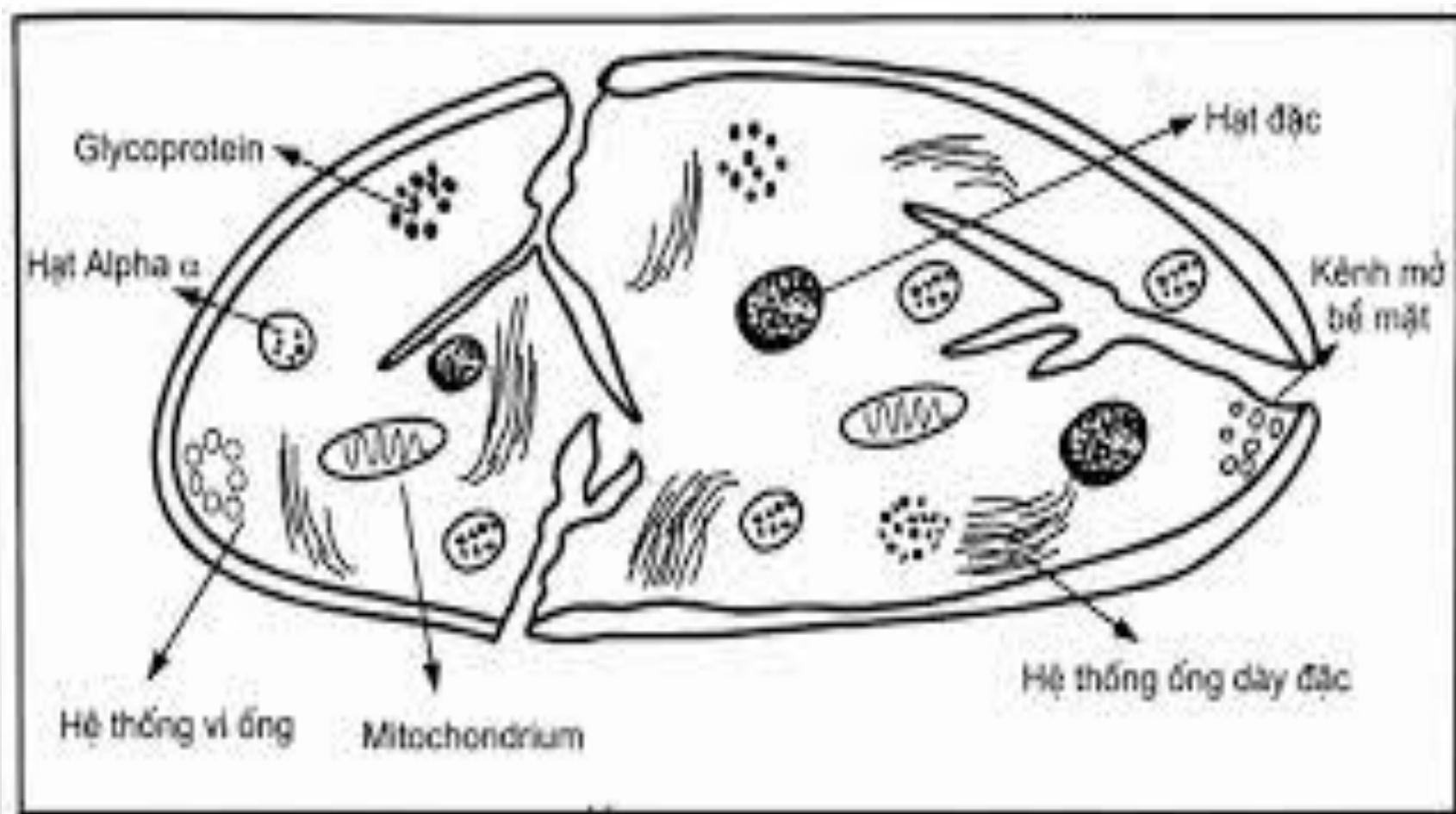


# Cấu trúc tiểu cầu

- Màng tiểu cầu: gồm hai lớp lipid (lớp lipid kép). Trong đó có thành phần quan trọng là glycoprotein.
- Hệ thống các hạt đặc hiệu: có hai loại hạt:
- Hạt đặc: trong chứa nhiều chất: ADP, calci, serotonin và các nucleotid khác. Các chất này được giải phóng khi tiểu cầu bị kích thích.
- Các hạt anpha: chứa nhiều protein khác nhau: thromboglobulin, yếu tố phát triển (GF), Fibrinogen, yếu tố V, vWF và nhiều protein quan trọng khác như thrombospondin, Fibronectin, giúp cho hiện tượng dính của tiểu cầu.

# Cấu trúc tiểu cầu

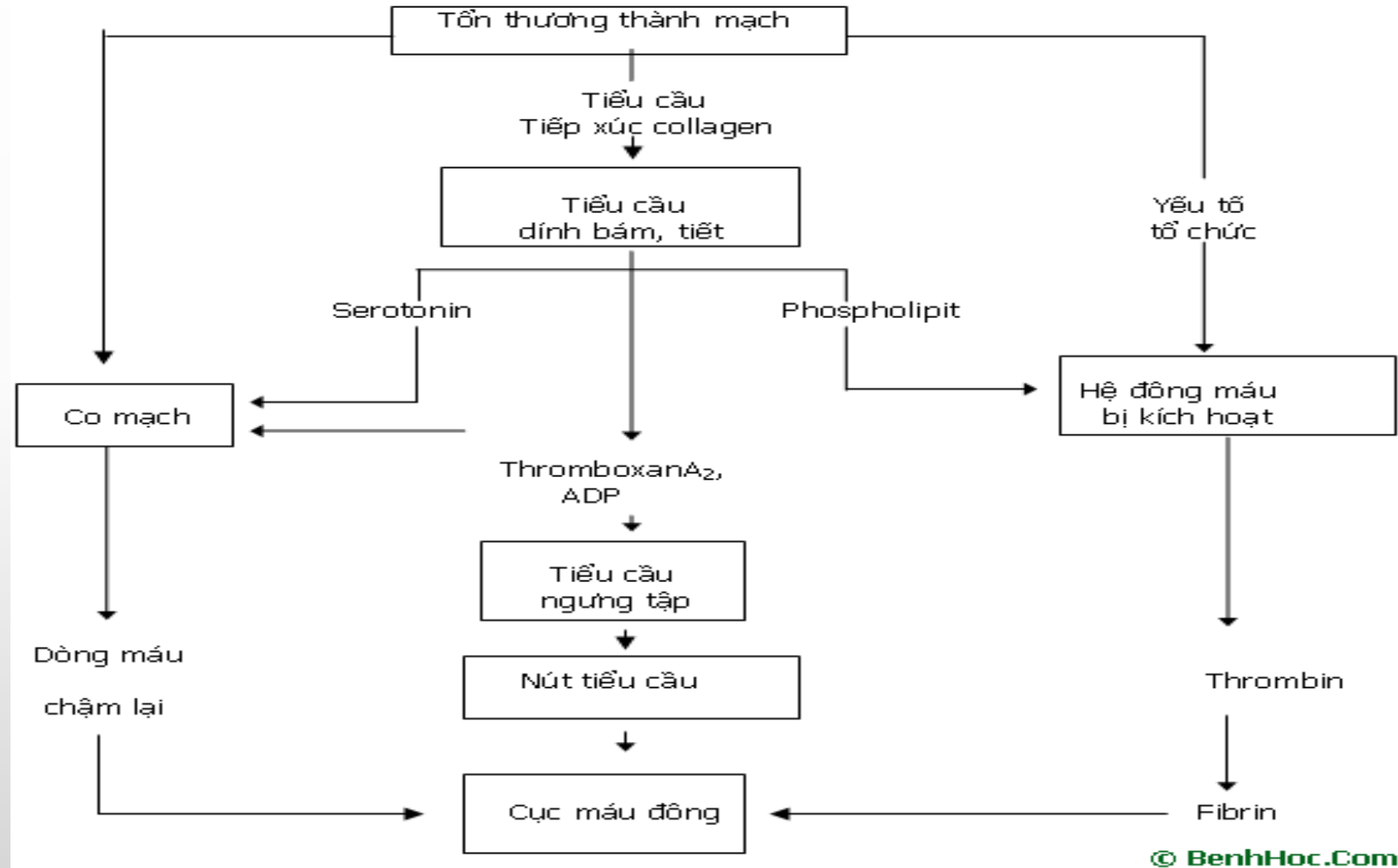
- Hệ thống vi ống và vi sợi:
- Các vi ống: nằm ngay cạnh màng tiểu cầu, hệ thống này tạo nên khung đỡ của tiểu cầu và tham gia vào hiện tượng co rút khi tiểu cầu bị kích thích.
- Các ống dày đặc: đó là khối vật chất không định hình, dày đặc điện tử, đóng vai trò là kho dự trữ  $\text{Ca}^{++}$ , đồng thời là nơi tổng hợp cyclooxygenase và prostaglandin của tiểu cầu.
- Các vi sợi: gồm các sợi actin tham gia vào tạo giả túc của tiểu cầu.
- Hệ thống các kênh mở: gồm các kênh mở vào trong tiểu cầu như các không bào (vacuole) làm tăng diện tích bề mặt của tiểu cầu, các hạt tiểu cầu phóng thích các chất giải phóng qua hệ thống kênh này.



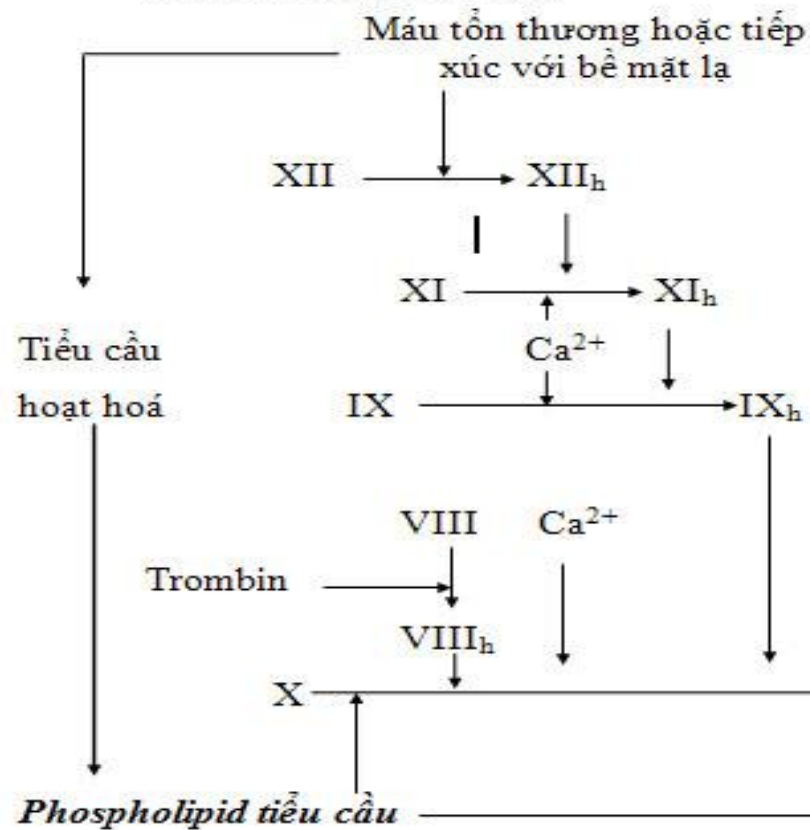
Tên gọi	Đối tượng hoạt động	Chức năng
GPIa/IIa	Collagen	Dính tiểu cầu vào collagen
GPIb/IX	vWF	Gắn tiểu cầu vào lớp nội mạc
GPIc/IIa	Fibronectin	Gắn tiểu cầu vào vách thành mạch
GPIIb/IIIa	Fibrinogen	Ngưng tập tiểu cầu, gắn collagen
GP IV	Thrombospondin	Ngưng tập tiểu cầu, gắn collagen
GP V	Thrombin	Chưa rõ chức năng
7 - GPs	Thrombin, adrenalin, ADP	Ngưng tập tiểu cầu và chế tiết



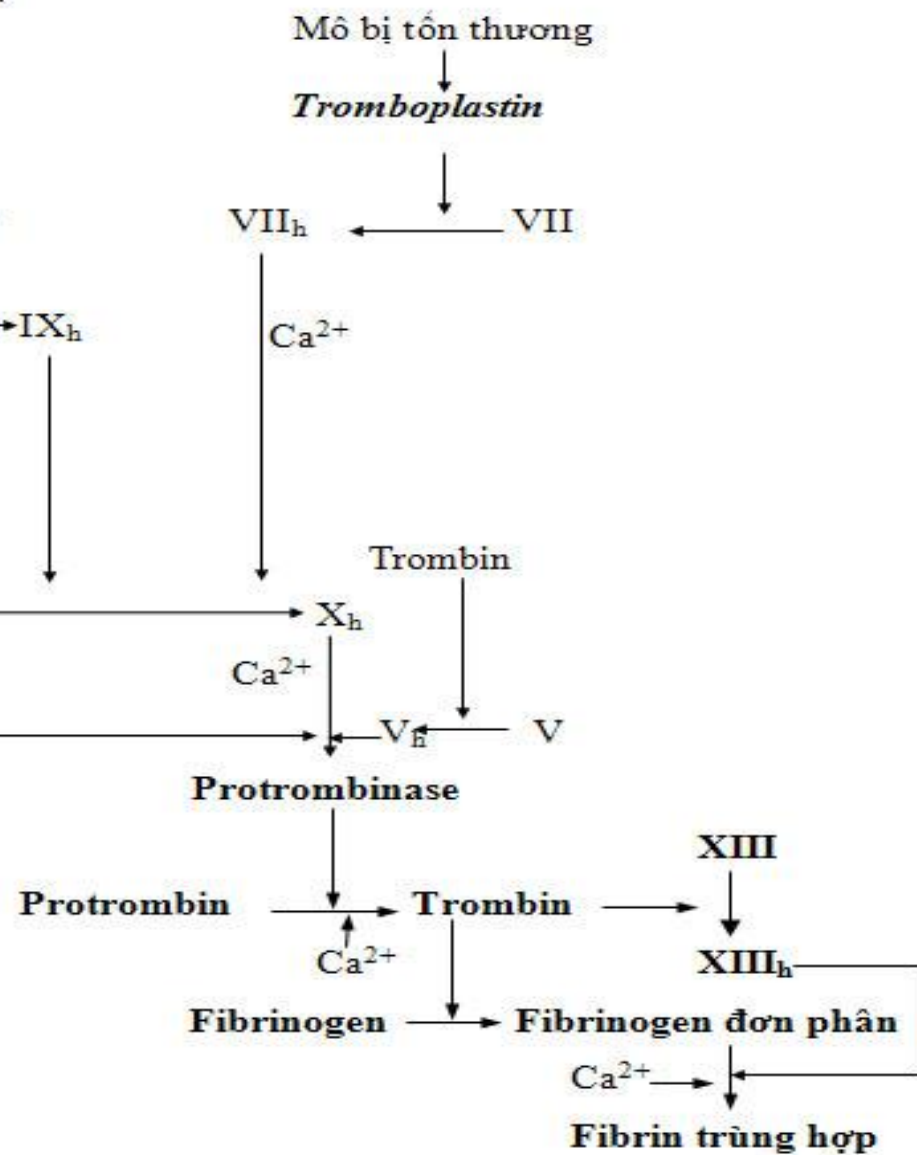
# Quá trình cầm máu



**A: Con đường nội sinh**



**B: Con đường ngoại sinh**



# Chức năng tiểu cầu trong quá trình đông máu

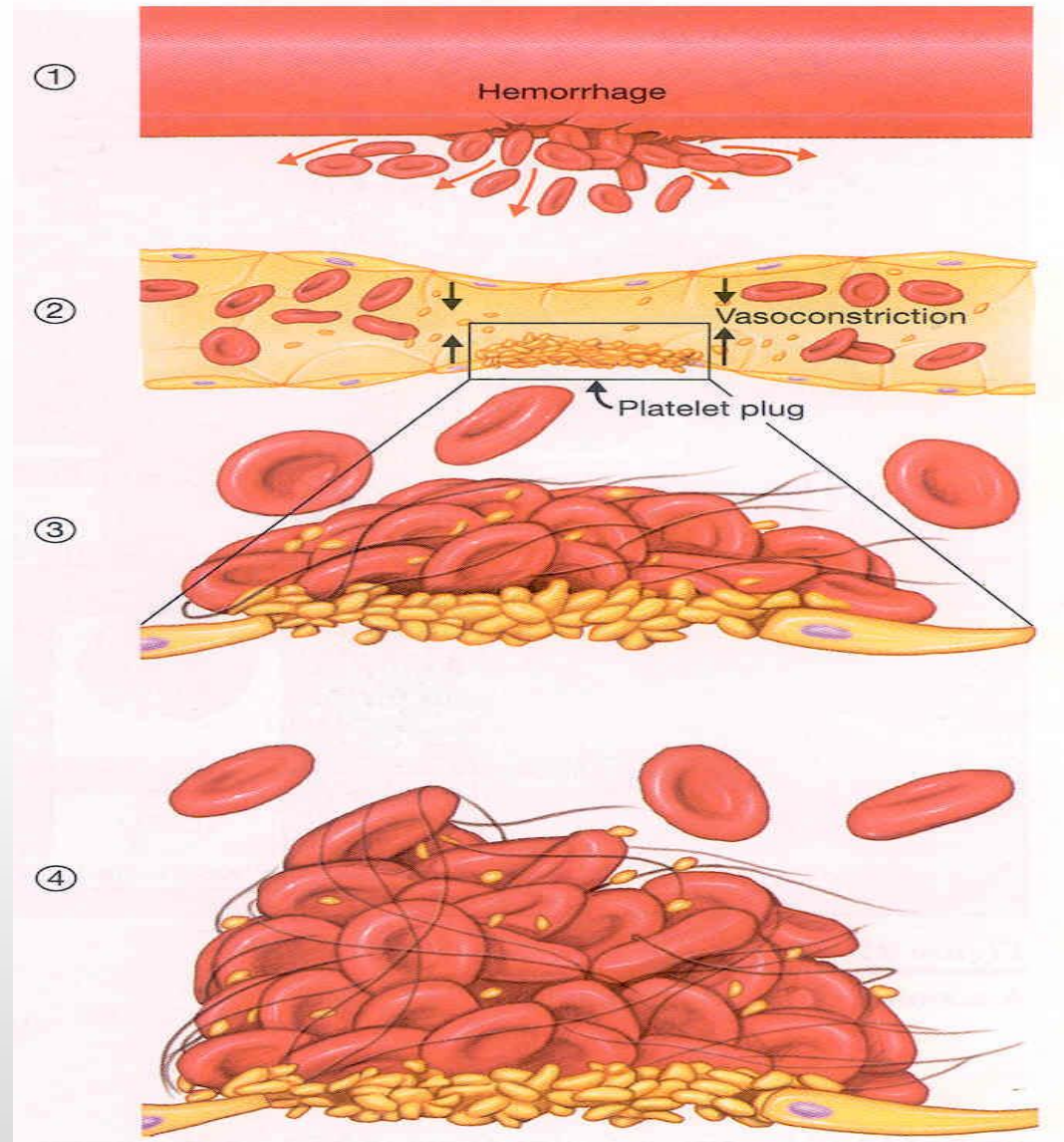
- Co thắt mạch
- Thành lập nút chặn tiểu cầu
- Đông máu huyết tương
- Co cục máu đông

# 1. Giai đoạn cầm máu ban đầu

- \* Co thắt mạch máu
- \* Thành lập nút chặn tiểu cầu

## 2. Đông máu huyết tương

## 3. Tiêu sợi huyết



# 1. Định nghĩa

- XHGTC miễn dịch là tình trạng bệnh lý trong đó tiêu cầu ngoại vi bị phá huỷ ở hệ liên võng nội mô do sự có mặt của một tự kháng thể kháng tiêu cầu.

## 2. Dịch tễ

- -Bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, nhưng thường gặp từ 2-5 tuổi, nam nhiều hơn nữ.
- Hoa kỳ: tỷ lệ mắc bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch hàng năm (ITP) được ước tính là 5/100.000 trẻ em và 2/ 100.000 người lớn.
- Một nghiên cứu của Pháp đã báo cáo tỷ lệ mắc ITP là 2,9 trường hợp trên 100.000 người. Sự dai dẳng hoặc mãn tính xảy ra ở 36% trẻ em so với 67% người lớn.
- Theo Nguyễn Công Khanh xuất huyết giảm tiểu cầu chiếm tỷ lệ 39,9% các bệnh rối loạn đông cầm máu nhập viện nhi từ 1981-1990.

Khoảng 60% các trường hợp thường xảy ra sau nhiễm virus

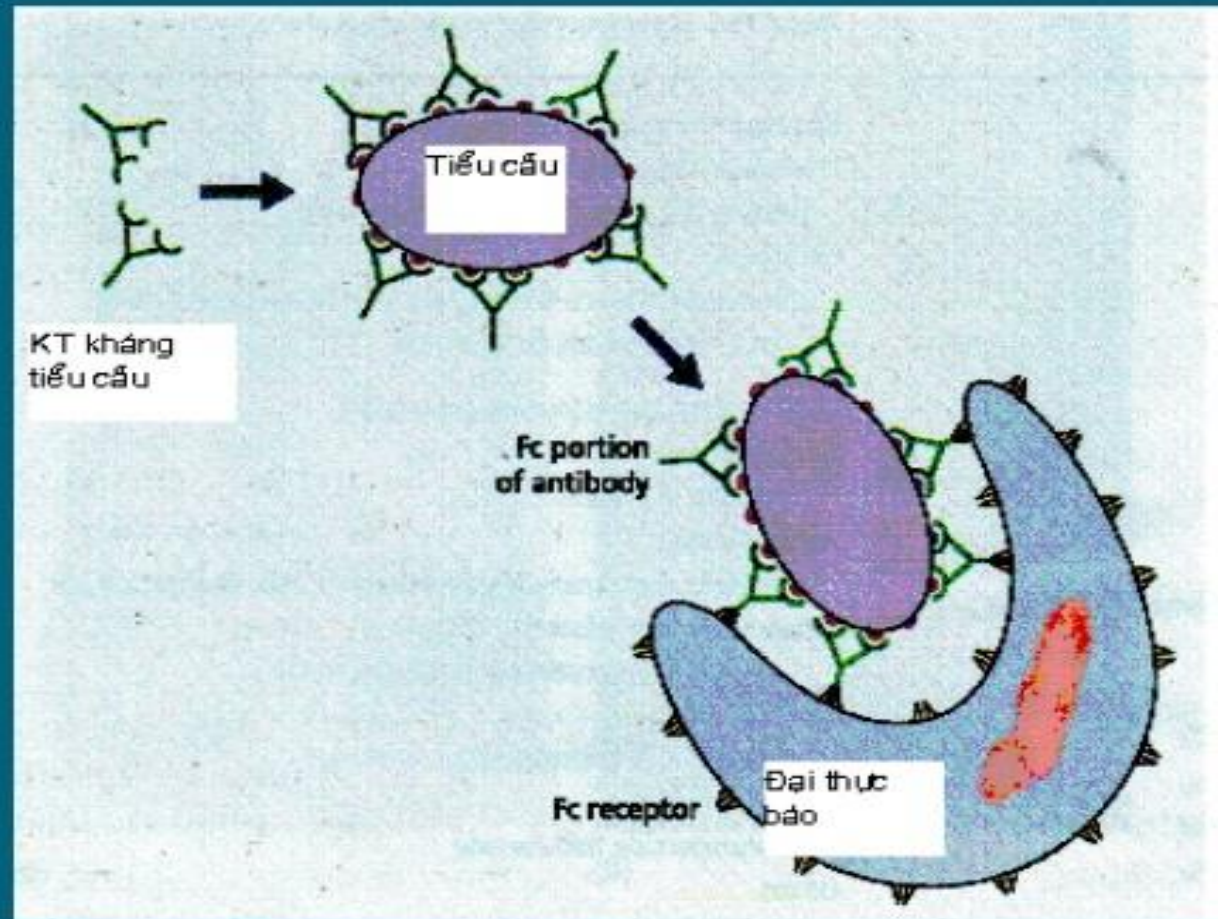
# Cơ chế bệnh sinh

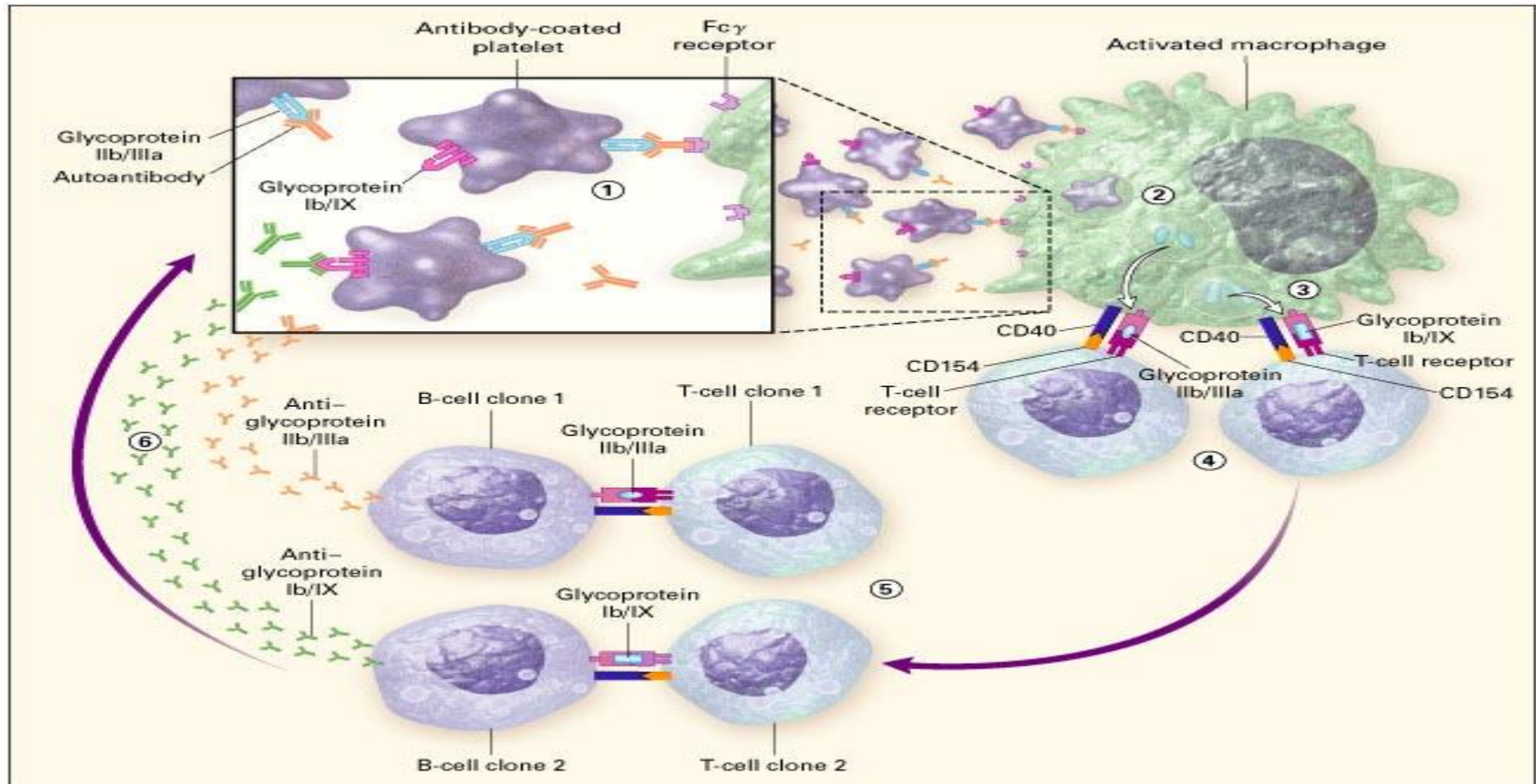
- Trong bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP), một chất tự kháng thể bất thường, thường là immunoglobulin G (IgG) với độ đặc hiệu cho một hoặc nhiều glycoprotein màng tiểu cầu, liên kết với màng tiểu cầu lưu hành.
- Các tiểu cầu được bọc tự kháng thể gây ra thực bào qua trung gian thụ thể Fc bởi các đại thực bào đơn nhân, chủ yếu ở lách.
- Lá lách là cơ quan quan trọng trong sinh lý bệnh của ITP, không chỉ bởi vì tự kháng thể tiểu cầu được hình thành trong tủy trắng, mà còn bởi các đại thực bào đơn nhân trong tủy đỏ phá hủy tiểu cầu được bọc globulin miễn dịch.

## **CƠ CHẾ BỆNH SINH**

- 1. Qua trung gian tự kháng thể : IgG**
- 2. Kháng nguyên trên màng tiểu cầu : GP IIb/IIIa, Ib/IX**
- 3. Phức hợp IgG- IIb/IIIa , IgG-Ib/IX được nhận biết bởi các ĐTB trong Lách , Gan bắt giữ lại tại Receptor Fc của KT**
- 4. Quá trình hoạt hoá miễn dịch của TB trình diện KN ( ĐTB – TB nhánh ) làm khuếch đại MD thông qua tế bào Lympho T trong lách**
- 5. KT phá hủy các MTC sinh tiểu cầu và ức chế yếu tố sinh tiểu cầu**





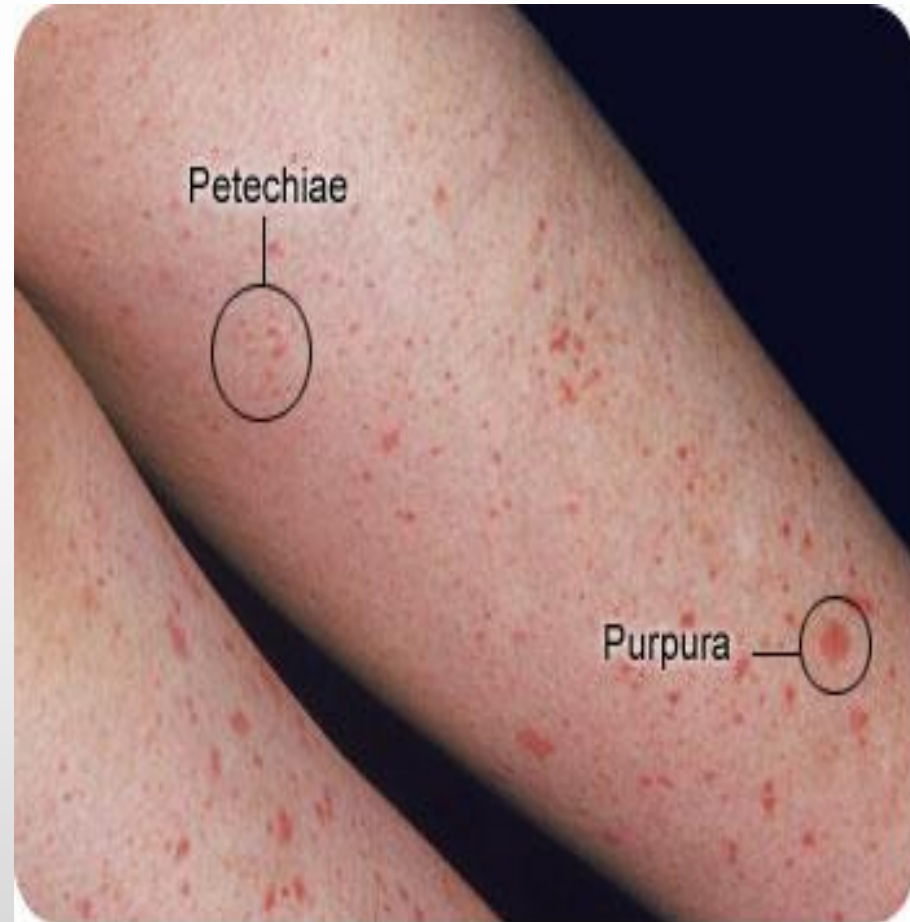


## 4. Triệu chứng lâm sàng

- Hoàn cảnh xuất hiện
- Khoảng 60% bệnh nhi có tiền sử nhiễm khuẩn ở thời điểm 1 tháng trước khi biểu hiện xuất huyết.
- Bệnh XHGT CMD cũng gặp ở một số ít trẻ sau tiêm chủng vắc-xin Sởi-Quai bị-Rubella (MMR) trong vòng 6 tuần trước đó, chiếm khoảng 2,6 trường hợp / 100,000 liều MMR.
- Bệnh xuất hiện quanh năm và trội hơn về mùa đông và xuân, điều này có thể giải thích là do động học của virus.

# Triệu chứng lâm sàng

- - Khởi phát đột ngột ở một trẻ đang khỏe mạnh với hội chứng xuất huyết tự nhiên có đặc điểm:
  - **Xuất huyết dưới da**
  - Đa hình thái
  - Đa vị trí
  - Đa lứa tuổi





# Triệu chứng lâm sàng

- Xuất huyết niêm mạc



Figure 1: Haemorrhagic bulla on the palate

# Triệu chứng lâm sàng

- **Xuất huyết tạng**: đường tiêu hóa, thận hoặc rong kinh ít gặp, đặc biệt ở giai đoạn khởi phát bệnh.
- Xuất huyết nội sọ là biểu hiện nặng nhưng hiếm gặp, chiếm khoảng 0.5-1%. Nguy cơ xuất huyết nội sọ lớn hơn trong các ngày đầu của giảm tiểu cầu nhưng cũng có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào.

# Triệu chứng lâm sàng

- Hội chứng thiếu máu: Có thể gặp và mức độ tương xứng với mức độ xuất huyết.
- Gan, lách, hạch ngoại vi không to.

## 5. Cận lâm sàng

### 5.1. TB máu ngoại vi:

- - Số lượng tiểu cầu: giảm dưới 100G/ l các mức độ:
- + 80 - 100 G/ l: nhẹ
- + 50 - 80 G/ l: vừa
- + < 50 G/l: nặng
- - Số lượng hồng cầu: bình thường hoặc giảm (mức độ giảm tương xứng với mức độ xuất huyết)
- - Số lượng bạch cầu: bình thường hoặc tăng nhẹ.



# Cận lâm sàng

## 5.2 Xét nghiệm đông máu:

- - Thời gian máu chảy kéo dài theo phương pháp ivy là trên 4 phút
- - Thời gian co cục máu chậm: sau 4h không co hoặc co không hoàn toàn.
- - Thời gian máu đông bình thường 8-12 phút
- - Thời gian prothrombin(PT) bình thường
- - Thời gian thromboplastin(APTT) bình thường.
- Thời gian thrombin (TT) bình thường
- - Fibrinogen: bình thường.
- - Nghiệm pháp dây thắt (+).
- - Đo biên độ đàn hồi cục máu: chủ yếu là AM có biên độ hẹp < 54 mm.

# Cận lâm sàng

- 5.3. Tuỷ đồ:
  - - Thường tuỷ tăng sinh
  - - Tăng sinh mẫu TC: nhất là nguyên mẫu TC, mẫu TC kiềm tính, mẫu TC có hạt => chứng tỏ giảm TC là do nguyên nhân ngoại vi.
  - - Dòng HC, BC hạt: phát triển bình thường hoặc có thể có phản ứng tăng sinh khi có mất máu nặng.

# Cận lâm sàng

- 5.4. KT kháng TC:
  - - Thấy tăng Immunoglobulin (thường là IgG) gắn trên bề mặt tiểu cầu ở 70% bệnh nhân và thường tăng cao ở bệnh nhân XHGTC thể nặng.
  - - (+) thấp 5%.
  - - Nếu (+) thì có giá trị chứng tỏ giảm TC do MD.
  - - Nếu (-) thì không loại trừ XHGTC do MD.

# Cận lâm sàng

- 5.5. Xét nghiệm virus (HbsAg, anti HCV, anti HIV, Epstein Barr.): Âm tính.
- Xét nghiệm bệnh miễn dịch: nghiệm pháp Coombs, ANA, anti dsDNA, lupus ban đỏ hệ thống...: Âm tính

# Cận lâm sàng

- 5.6.Đo đời sống TC và xác định nơi phân huỷ TC: bằng xét nghiệm đồng vị phóng xạ (sử dụng Cr51):
- Kết quả cho thấy đời sống tiểu cầu thường bị rút ngắn do tiểu cầu bị giữ và bị tiêu huỷ nhiều ở lách.
- -Xét nghiệm này còn có giá trị để cân nhắc chỉ định cấy tách, tuy nhiên hiện nay chưa được áp dụng phổ biến trên lâm sàng.

Chẩn đoán XHGTC ở trẻ em

# Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng:

- + Hội chứng xuất huyết:

XHDD tự nhiên, đa hình thái, đa lứa tuổi

Có thể XH niêm mạc, nội tạng

- + Hội chứng thiếu máu: tương xứng với mức độ xuất huyết

- + Gan lách hạch không to

- Cận lâm sàng:
- + Công thức máu: TC < 100, HC bt hoặc giảm, CT bạch cầu bt
  - Thời gian máu chảy: Kéo dài.
  - Co cục máu: Cục máu không co hoặc co không hoàn toàn.
  - Các xét nghiệm PT, APTT, TT, fibrinogen: Bình thường
  - Kháng thể đặc hiệu kháng GPIIb-IIIa (hoặc GPIb) trên bề mặt tiểu cầu (hoặc trong huyết thanh): Dương tính
  - Các xét nghiệm: + Xét nghiệm virus (HbsAg, anti HCV, anti HIV, Epstein Barr.): Âm tính.
  - Xét nghiệm bệnh miễn dịch: nghiệm pháp Coombs, ANA, anti dsDNA, lupus ban đỏ hệ thống...: Âm tính.
  - Tủy đồ: số lượng tế bào tủy bt, không gặp TB ác tính



# Chẩn đoán phân biệt

- Suy tủy: giảm cả 3 dòng tb
- Bạch cầu cấp, kinh: có tế bào ác tính
- Lupus
- XH do nguyên nhân thành mạch, yếu tố đông máu

	Thành mạch	Giảm tiểu cầu	RL yếu tố đông máu
1. Cách XH	Tự nhiên	Tự nhiên	Gây ra
2. Hình thái XH	Chấm, nốt	Chấm, nốt, bầm	Bầm, tụ máu
3. Vị trí	Da	Da, niêm mạc	Da, cơ, khớp
4. Máu chảy	⊥	Dài	⊥
5. Máu đông	⊥	⊥	Dài
6. Tiểu cầu	⊥	Giảm, rối loạn	⊥
7. . Dây thắt	±	Âm tính	±

# Case lâm sàng

Trẻ nam, 38 tháng tuổi, vào viện vì nổi ban đỏ toàn thân. Qua hỏi và khám thấy:

- Tiền sử : khỏe mạnh









HC	4,22
Hb	109
BC	7,8
TC	13,6
PT (%)	70
PT (s)	15,9
APTT	32s
INR	1,36
fibrinogen	2,43

Nước tiểu	HC (-)
HC trong phân	-
Hóa sinh máu	Bt
SA ổ bụng	bt

# Điều Trị

- Đánh giá độ nặng và tiêu chuẩn nhập viện
- Cần điều trị khi số lượng tiểu cầu  $\leq 30\text{G/L}$  và/hoặc người bệnh có triệu chứng xuất huyết, đặc biệt ở người bệnh có chỉ định phẫu thuật.
- Mục tiêu điều trị: Duy trì số lượng tiểu cầu  $\geq 50\text{ G/L}$  và không có xuất huyết trên lâm sàng.
- Giảm nguy cơ gây xuất huyết:
- Dùng thuốc ức chế miễn dịch đúng chỉ định và theo dõi tác dụng phụ của thuốc
- Điều trị biến chứng: Xuất huyết não.

# Tiêu chuẩn nhập viện

- + XHGTC mới phát hiện có xuất huyết niêm mạc.
- + Lâm sàng xuất huyết nặng hay nguy kịch.
- + XHGTC kéo dài  $\geq 3$  tháng cần nhập viện làm xét nghiệm tủy đồ.
- + XHTC cần chẩn đoán tìm nguyên nhân thứ phát.
- + XHGTC cần can thiệp thủ thuật xâm lấn có khả năng xuất huyết nặng hay phẫu thuật và  $TC < 50G/L$ .

# Giảm nguy cơ gây xuất huyết

- + Hạn chế vận động nặng có nguy cơ gây chấn thương.
- + Hạn chế sử dụng thuốc gây nguy cơ xuất huyết (aspirin, kháng viêm , non-steroids).
- + Tránh tiêm bắp, lấy máu tĩnh mạch đùi, tĩnh mạch cổ.



# Các thuốc điều trị XHGTC

- Corticoid:

- + Methylprednisolone 2mg/kg cân nặng/ngày x 10 - 20 ngày, sau đó giảm liều trong vòng 1 - 2 tuần và ngừng thuốc hoặc

- + Methylprednisolone 4mg/kg/ngày x 7 ngày sau đó 2mg/kg/ngày x 2 tuần, sau đó giảm liều dần (30% liều/tuần).

# Globulin miễn dịch

- - Chỉ định:
  - + Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch ở trẻ sơ sinh và dưới 2 tuổi.
  - + Trường hợp chảy máu cấp tính, đe dọa tính mạng.
  - + Trường hợp cần tăng nhanh số lượng tiểu cầu hoặc chuẩn bị phẫu thuật.
- - Liều dùng:
  - + Thể cấp tính: 0,4g/kg/ngày x 5 ngày hoặc 1g/kg/ngày x 2 ngày (tổng liều: 2g/kg cân nặng), tiêm tĩnh mạch chậm trong 3 -5 phút.
  - + Thể mạn tính: 1g/kg/ngày x 2 ngày, sau đó điều trị xen kẽ methylprednisolone và
  - Globulin miễn dịch (0,4 - 1g/kg) phụ thuộc đáp ứng của người bệnh

# Anti Rh - D

- - Chỉ định: Xuất huyết giảm tiểu cầu không đáp ứng với methylprednisolone; xuất huyết nặng, đe dọa tính mạng hoặc có chỉ định phẫu thuật cấp cứu. Anti- (Rh) D không được chỉ định cho bệnh nhi Rh (-) và hiệu quả rất thấp trên bệnh nhi đã cắt lách.
- - Liều đơn độc: 50- 100  $\mu$ g/ kg, tiêm tĩnh mạch trong 3-5 phút

Mức độ	Tiêu chẩn chẩn đoán	Điều trị	Theo dõi, đáp ứng
Nhẹ	xuất huyết dưới da, không xuất huyết niêm mạc	không cần dùng steroids , nghỉ ngơi, tránh va chạm, không dùng các thuốc gây nguy cơ xuất huyết.	Theo dõi về diễn biến lâm sàng và đếm tiểu cầu mỗi tuần trong 4 tuần liên tiếp
Trung Bình	Xuất huyết dưới da và có xuất huyết niêm mạc.	dùng prednisolon 2mg/kg/ngày trong 2 tuần,giảm liều vào tuần thứ 3 và ngưng sau 3 tuần điều trị.	Theo dõi diễn biến lâm sàng và tiểu cầu sau mỗi tuần điều trị. Kết quả được xem là có đáp ứng ban đầu là khi bệnh nhân không có xuất huyết niêm mạc mới và tiểu cầu >30G/L

Nặng	xuất huyết nhiều nơi hay có xuất huyết nội tạng như tiểu máu, đĩ ngoài phân đen, rong kinh kéo dài kèm thiếu máu. Kèm tiểu cầu <20G/L	Methylprednisolone 10-30mg/kg/ngày trong 3 ngày liên tiếp sau đó chuyển predisolon 2mg/kg/ngày uống trong 2 tuần và giảm liều dần trong 1 tuần sau. Hoặc: immuglobullin 0,8g/kg/TTM một lần, có thể lặp lại sau 24h hoặc 48h nếu lâm sàng còn xuất huyết trầm trọng.	Kết quả được xem là đáp ứng khi bệnh nhân ngừng xuất huyết và tiểu cầu >20G/L sau 48h điều trị.
------	---	---	---

Nguy kịch	<p>Xuất huyết não hay xuất huyết nội tạng kèm dấu hiệu tri giác thay đổi như chóng mặt đau đầu, nôn( với trẻ lớn), quấy khóc, li bì hay bỏ bú( ở trẻ nhỏ).</p> <p>Tiểu cầu&lt; 20G/L.</p>	<p>Phối hợp ngay lập tức 3 thuốc là:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Truyền immuglobulin 0,8-1g/kg/ngày. Có thể lặp lại sau 24h nếu lâm sàng còn kém.</li> <li>+ Metylprednisolone 30mg/kg/ngày trong 3 ngày cho tới ngừng xuất huyết trên lâm sàng và giảm liều dần.</li> <li>+ Truyền tiểu cầu đậm đặc 1 đơn vị cho 5-7 kg cân nặng.CẦN kiểm tra tiểu cầu sau 1 giờ truyền, 24h và 3 ngày sau truyền.</li> </ul>	<p>Đánh giá đáp ứng khi ngừng xuất huyết trên lâm sàng và tiểu cầu trên 20-30G/L</p>
-----------	---	---	--

# Điều trị hỗ trợ

- Truyền khối tiểu cầu:
  - Chỉ định khi: Có xuất huyết hoặc khi không có xuất huyết nhưng có số lượng tiểu cầu  $< 20\text{G/L}$ .
- Truyền khối hồng cầu: Khi có thiếu máu.
- Trao đổi huyết tương:
- Tranexamic acid (Transamin): 129 - Có thể dùng cả đường uống và tiêm.
  - Liều dùng: 250-500 mg/ lần  $\times$  3 đến 4 lần/ ngày.
  - Chống chỉ định: Người bệnh đi tiểu ra máu

Điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu tái phát sau  
điều trị lần đầu ?



# Điều trị xuất huyết giảm tiểu cầu mạn tính:

- Khái niệm: tiểu cầu giảm  $< 150.000/\text{mm}^3$  trên 6 tháng sau phát bệnh. Thường tiểu cầu dao động từ  $20.000 - 70.000/\text{mm}^3$ .
- Chỉ định điều trị:
  - Khi có xuất huyết niêm mạc.
  - Cần can thiệp phẫu thuật, nhổ răng.
  - Ra kinh nhiều và kéo dài ở trẻ nữ.
- Điều trị:
  - Corticosteroids; Prednison  $2 \text{ mg/kg/ngày} \times 5 - 7$  ngày để ngừng chảy máu niêm mạc hay nâng số lượng tiểu cầu chuẩn bị phẫu thuật.
  - Chỉ định IVIG  $0,5 \text{ g/kg/ngày} \times 2$  ngày khi có xuất huyết nguy kịch.
  - Các biện pháp điều trị khác: khi steroids không hiệu quả (tiếp tục xuất huyết nặng và có tác dụng phụ nặng).
  - + Cyclosporin  $5 \text{ mg/kg/ngày}$  chia 2 lần  $\times 4$  tuần.

# Cắt lách

## - Chỉ định:

- + Bệnh nhi có nguy cơ chảy máu nặng, đe dọa tính mạng, không đáp ứng với điều trị nội khoa.
- + Thở mạn tính, có xuất huyết trên lâm sàng và số lượng tiểu cầu luôn  $< 30G/l$ , không đáp ứng với điều trị nội khoa.

## - Lưu ý:

- + Chỉ nên chỉ định cắt lách ở trẻ em  $> 5$  tuổi, đã được chẩn đoán  $> 2$  năm và điều trị nội khoa không đáp ứng.

- **Chuẩn bị trước cắt lách:**

- + Chủng ngừa.
- + Corticosteroid trước khi cắt lách
- + Truyền tiểu cầu ngay trước mổ
- + Kỹ thuật mổ cắt lách qua nội soi bụng (laparoscopic splenectomy).

# Theo dõi sau cắt lách

- + Tiểu cầu tăng sau 1 - 2 tuần. Nếu tiểu cầu giảm coi chừng có lách phụ.
- + Nguy cơ nhiễm trùng.

- **Các thuốc ức chế miễn dịch khác:** Ít được sử dụng. Chỉ lựa chọn khi có chảy máu nặng, đe dọa tính mạng, nguy cơ tử vong và biến chứng cao.
- Dùng đơn lẻ hoặc kết hợp
  - Imurel
  - Cyclosporin A
  - Vincristin
  - Azathioprin

# Tái khám

- 1. Thời gian tái khám: 2 tuần sau xuất viện và mỗi tháng trong 6 tháng liên tiếp.
- 2. Nội dung tái khám: cân, huyết áp, dấu xuất huyết, đếm tiểu cầu.
- 3. Tiêu chuẩn ngừng tái khám: khi tiểu cầu trên 150.000/mm<sup>3</sup> mỗi tháng, số tiểu cầu ổn định trong 3 tháng liên tiếp.

# Tiến triển và biến chứng

- Trong giai đoạn cấp: đếm số lượng tiểu cầu mỗi tuần hoặc khi chảy máu tăng lên.
- Trong giai đoạn mạn tính : đếm số lượng tiểu cầu hàng tháng hoặc 2 tháng theo mức độ ổn định của bệnh
- Sau 3 tháng nếu số lượng tiểu cầu bình thường được coi là bệnh ổn định
- Tiên lượng xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch tiên phát ở trẻ em tốt hơn người lớn.
- Biến chứng nặng là chảy máu niêm mạc mũi, đường tiêu hóa, tiết niệu, thần kinh trung ương.