**THIẾU MÁU**

**A/. ĐỐI TƯỢNG:** 1. Sinh viên Y khoa năm thứ tư - năm thứ sáu

2. Cử nhân Y học

3. Cử nhân Điều dưỡng.

**B/. MỤC TIÊU:** 1. Biết được định nghĩa về thiếu máu

2. Biết được triệu chứng lâm sàng của thiếu máu

3. Biết được các xét nghiệm cận lâm sàng của thiếu máu

4. Biết được phân loại thiếu máu

5. Biết được các nguyên tắc điều trị thiếu máu.

**C/. DÀN BÀI:** 1. Định nghĩa

2. Dịch tễ học

3. Sinh lý sự tạo hồng cầu

4. Triệu chứng lâm sàng

5. Các xét nghiệm cận lâm sàng

6. Phân loại thiếu máu

7. Chẩn đoán thiếu máu

8. Các nguyên nhân của thiếu máu

9. Nguyên tắc điều trị thiếu máu.

**D/. NỘI DUNG BÀI GIẢNG:**

**I. ĐỊNH NGHĨA:**

Thiếu máu là 1 thuật ngữ có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp **anaimia**, là tình trạng giảm sút số lượng Hồng cầu (HC) hay nồng độ Huyết sắc tố (Hb) trong tuần hoàn, đưa đến giảm khả năng cung cấp Oxy cho các mô

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO 2008), thiếu máu là tình trạng trong đó số lượng các tế bào hồng cầu hoặc khả năng vận chuyển oxy của hồng cầu không đủ để đáp ứng nhu cầu sinh lý, nhu cầu này thay đổi tùy theo tuổi, giới tính, độ cao, hút thuốc và tình trạng mang thai.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tuổi và giới tính** | **Bình thường** | | **TM**  **nhẹ** | **TM**  **trung bình** | **TM**  **nặng** |
| **Hb (g/dL)** | **Hct (%)** |
| **Trẻ em 6 tháng - 59 tháng** | > 11.0 | 33 | 10 - 10.9 | 7.0 - 09.9 | <7 |
| **Trẻ em 5 - 11 tuổi** | > 11.5 | 34 | 10 - 11.4 | 7.0 - 10.9 | <7 |
| **Trẻ em 12 - 14 tuổi** | > 12.0 | 36 | 10 - 11.9 | 7.0 - 10.9 | <7 |
| **Phụ nữ không mang thai > 15t** | > 12.0 | 36 | 10 - 11.9 | 7.0 - 10.9 | <7 |
| **Phụ nữ đang mang thai** | > 11.0 | 33 | 10 - 10.9 | 7.0 - 09.9 | <7 |
| **Nam trưởng thành > 15t** | > 13.0 | 39 | 12 - 12.9 | 9.0 - 11.9 | <9 |

***Bảng 1:*** *Nồng độ Hemoglobin được sử dụng để xác định thiếu máu (WHO/UNICEF/UNU 2001).*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Độ cao**  **(mét)** | **Hb cần điều chỉnh**  **(g/dL)** | **Độ cao**  **(mét)** | **Hb cần điều chỉnh** |
| **< 1,000** | **0** |  |  |
| **> 1,000** | - 0.2 | **3,000** | - 1.9 |
| **1,500** | - 0.5 | **3,500** | - 2.7 |
| **2,000** | - 0.8 | **4,000** | - 3.5 |
| **2,500** | - 1.3 | **4,500** | - 4.5 |

***Bảng 2:*** *Điều chỉnh nồng độ Hemoglobin thay đổi theo độ cao (tính theo mực nước biển).*

|  |  |
| --- | --- |
| **Tình trạng hút thuốc** | **Hb cần điều chỉnh (g/dL)** |
| Không hút thuốc | **0** |
| Người hút thuốc (tất cả) | **- 0.3** |
| Hút ½ - 1 gói / ngày | **- 0.3** |
| Hút 1 - 2 gói / ngày | **- 0.5** |
| Hút ≥ 2 gói / ngày | **- 0.7** |

***Bảng 3:*** *Điều chỉnh nồng độ Hemoglobin cho người hút thuốc.*

**II. DỊCH TỄ HỌC:**

Theo WHO, thiếu máu là một vấn đề y tế công cộng toàn cầu ảnh hưởng đến cả hai nhóm quốc gia phát triển và đang phát triển, để lại những hậu quả lớn đối với sức khỏe con người cũng như sự phát triển kinh tế và xã hội. Thiếu máu thiếu sắt, nguyên nhân gây thiếu máu phổ biến nhất, được coi là một trong những yếu tố góp phần quan trọng nhất làm tăng gánh nặng bệnh tật toàn cầu (2002)

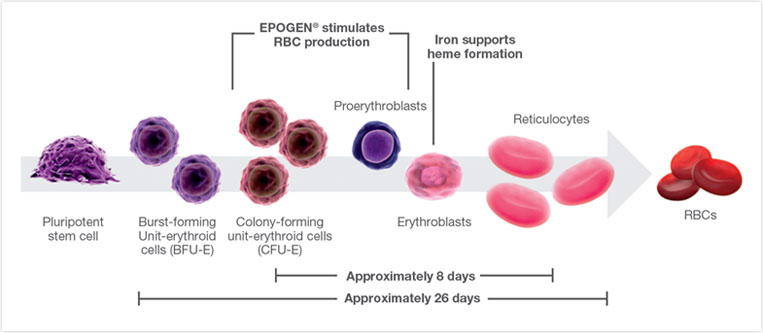
Dữ liệu về thiếu máu của WHO (1993-2005) bao phủ gần một nửa dân số thế giới, ước tính tỷ lệ thiếu máu là 25%, trong đó khoảng 9% ở các nước phát triển cao (Hoa kỳ có hơn 3,5 triệu người bị thiếu máu, chiếm khoảng 1,5 - 2% dân số), còn ở các nước đang phát triển là 43% (Châu Phi và Châu Á chiếm hơn 85% gánh nặng về thiếu máu trong nhóm nguy cơ cao và Ấn Độ là quốc gia bị ảnh hưởng nặng nề nhất)

Thiếu máu ảnh hưởng đến 1,62 tỷ người. Phân tích các số liệu về tỷ lệ toàn cầu cho thấy thiếu máu là không tương xứng, tập trung ở các nhóm kinh tế xã hội thấp, và thiếu máu ở bà mẹ có liên quan chặt chẽ với thiếu máu trẻ em. WHO (2008) đã ước tính tỷ lệ thiếu máu theo vùng và nhóm dân cư, trong đó trẻ em và phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ dễ bị tổn thương nhất . Tỷ lệ cao nhất tại khu vực châu Phi, nơi 57% phụ nữ mang thai (17 triệu), 48% phụ nữ (từ 15 - 49 tuổi) không mang thai (70 triệu) và 68% trẻ em mầm non (84 triệu) bị thiếu máu. Tại Đông Nam Á, số lượng người bị thiếu máu còn cao hơn châu Phi: 48% phụ nữ mang thai (18 triệu), 46% phụ nữ không mang thai (182 triệu) và 66% trẻ em mầm non (115 triệu) bị thiếu máu. Thiếu máu đã gây ra hơn 115,000 ca tử vong mẹ và 591,000 ca tử vong chu sinh mỗi năm.

**III. ĐẶC ĐIỂM SINH LÝ SỰ TẠO HỒNG CẦU:**

**1. Hồng cầu:**

Khởi đầu được hình thành trong gan và lách của thai nhi, sau khi sinh, hồng cầu được tạo ra tại tủy xương, bắt nguồn từ các tế bào gốc tạo máu vạn năng (Pluripotent Hematopoietic Stem Cell), phát triển qua nhiều giai đoạn đến BFU-E (Burst Forming Unit - E) rồi CFU-E (Colony Forming Unit - E), sau đó dòng HC biệt hóa rõ thành tiền nguyên HC (ProErythroblast), nguyên HC ưa kiềm (Erythroblast basophil), nguyên HC đa sắc (Erythroblast polychromatophil), nguyên HC ưa acid (Erythroblast acidophil) hay còn gọi là HC nhân, cuối cùng là **hồng cầu lưới (Reticulocyte),** sau 1-2 ngày trở thành hồng cầu trưởng thành (Erythrocyte) và ra máu ngoại vi. Thời gian từ một ProErythroblast biệt hóa đến HC trưởng thành trung bình khoảng 7 ngày



**26 NGÀY**

**8 NGÀY**

**SẮT HỖ TRỢ TAO RA HEME**

**ERYTHROPOIETIN KÍCH THÍCH SỰ TẠO HC**

***Hình 1:*** *Các giai đoạn sinh sản, biệt hóa và trưởng thành của Hồng cầu.*

Hồng cầu là những tế bào không nhân, hình đĩa lõm hai mặt, bắt màu hồng khi nhuộm Giemsa, có đường kính trung bình 7.0 - 8.0**µ**m, dày 2 - 3µm, thể tích 90 - 100µm**3**. Hồng cầu cần trung bình 20 giây để hoàn thành một chu kỳ tuần hoàn. Với đời sống trung bình 100 - 120 ngày (đời sống HC được đo bằng kỹ thuật sử dụng đồng vị phóng xạ **51**Cr), hàng ngày có khoảng 0.8 - 1% tổng số hồng cầu (HC già) bị phân hủy chủ yếu tại gan và lách (gọi là tán huyết sinh lý) và một tỷ lệ tương tự HC non được sinh ra để thay thế.

Chức năng chính của HC là vận chuyển và cung cấp oxy cho các mô qua trung gian của Hemoglobin. Hb cũng vận chuyển các ion H**+** (tác dụng như môi trường đệm của máu) và CO**2**. Các chức năng khác của HC là:

• duy trì áp lực thẩm thấu (nhờ bơm Na**+** / K**+**)

• chống lại các tác nhân oxy hóa (qua trung gian NADPH)

• điều hòa ái lực với oxy của Hb (phụ thuộc vào nồng độ 2,3 DPG)

Số lượng hồng cầu được quy định để có thể cung cấp đủ oxy cho mô. Các yếu tố ảnh hưởng lên sự tạo HC là:

*1-1. Nhu cầu oxy đến các mô:* các điều kiện gây giảm oxy cung cấp cho mô sẽ làm tăng tốc độ sản xuất hồng cầu, xảy ra trong các trường hợp như: • tăng độ cao, • tăng nhu cầu oxy ở Vận động viên, • bệnh lý mãn tính đường hô hấp (COPD), • suy tim, • thiếu máu

*1-2. Vai trò của Erythropoietin và hoạt động của tủy xương:* tủy xương bị thương tổn (do nhiễm trùng, do hóa chất, độc chất, phóng xạ, do bệnh lý ác tính...) sẽ không thể sản sinh ra HC

*1-3. Gan khỏe mạnh:* gan rất cần thiết cho tạo máu vì: • hình thành nên các phần globin của hemoglobin, • sản xuất 15% EPO, • lưu trữ các nguyên liệu như sắt, Acid Folic và vitamin B12

*1-4. Các nội tiết tố:* Androgen, hormon tăng trưởng (GH), hormon tuyến giáp... kích thích sự trao đổi chất, góp phần tích cực vào việc sản xuất HC

*1-5. Chế độ dinh dưỡng:* cung cấp đầy đủ nguyên liệu cần thiết để tạo hồng cầu: • proteins có giá trị sinh học cao, • sắt (nhu cầu khoảng 1 - 2mg mỗi ngày), Cobalt và đồng là đồng yếu tố cho sự hình thành Hb, • vitamin B12 và Acid folic để tổng hợp DNA của tế bào, • vitamin A, C...

**2. Erythropoietin:**

Còn được gọi là hemopoietin hay hematopoietin**,** Erythropoietin (EPO) là một nội tiết tố tự nhiên, gốc glycolipid, trọng lượng phân tử 35KDa, 85% được tạo ra từ các tế bào nội mô mao mạch và nguyên bào sợi quanh ống thận, còn lại 15% từ các đại thực bào gan (tế bào Kupffer)

Bình thường nồng độ EPO trong máu tương đối thấp, chỉ khoảng 10mU/mL. Trong trường hợp thiếu oxy, thận sẽ gia tăng sản xuất và tăng tiết EPO để tăng sản xuất HC, lúc này nồng độ EPO có thể tăng lên gấp 1000 lần, đạt 10,000mU/mL máu. Ngoài nhu cầu oxy, thực nghiệm đã cho thấy Nor-epinephrin, Epinephrin và vài Prostaglandin cũng có vai trò kích thích sản xuất EPO. Khi cả hai thận bị mất chức năng do bệnh hoặc bị cắt bỏ, bệnh nhân sẽ bị thiếu máu nặng do lượng erythropoietin từ gan chỉ đảm bảo cho sự sản xuất HC được có 1/3 đến 1/2 nhu cầu

EPO sẽ tác động lên các thụ thể đặc hiệu của tế bào tiền thân đầu dòng HC bắt đầu từ giai đoạn BFU - E), kích thích các tế bào này tăng sản xuất, đẩy nhanh tốc độ phân bào và biệt hóa tới ProErythroblaste, EPO cũng thúc đẩy quá trình tổng hợp Hemoglobin trong các nguyên HC và làm trưởng thành HC để tham gia vào quá trình cung cấp oxy cho mô.

**3. Hemoglobin (Huyết sắc tố):**

Hemoglobin (Hb) trong các tế bào hồng cầu là một protein liên kết và vận chuyển oxy đến các tế bào trong cơ thể để tạo ra năng lượng. Hemoglobin, lấy nghĩa gốc từ heme và globin, bình thường được cấu tạo bởi một polypeptide gồm 4 chuỗi globine giống nhau từng đôi một (ở người trưởng thành, HbA gồm 2 chuỗi **α** và 2 chuỗi **β**), mỗi chuỗi globin gắn với một phân tử hem để tạo thành một tiểu đơn vị gọi là chuỗi Hb, 4 chuỗi Hb gắn với nhau tạo thành phân tử Hb trong đó mỗi nhóm heme có chứa một nguyên tử sắt (gọi là vòng porphyrin). Khối lượng mỗi chuỗi là 16 K Dalton, tổng trọng lượng phân tử của tetramer khoảng 64KDa

Các ion sắt có thể trong trạng thái Fe**2+** (sắt ferrous) hoặc Fe**3+**(sắt ferric), sắt tồn tại trong trạng thái Fe**2+** liên kết được với oxy nhưng khi tiếp xúc với các chất oxy hóa, Fe**2+** sẽ biến thành Fe**3+** (Hb biến thành Ferrihemoglobin hay còn gọi là Methemoglobin) không thể liên kết với oxy. Trong trường hợp này, để bảo đảm sự thuận nghịch oxy (gắn kết - cung cấp oxy), sắt trong heme của Hb phải được duy trì một nửa dưới dạng ferrous mặc dù tiếp xúc với một loạt các tác nhân oxy hóa nội sinh và ngoại sinh. Các tế bào HC phải dự trữ một số đường trao đổi chất để ngăn chặn hoạt động của các chất oxy hóa và giảm sắt nếu Hb bị oxy hóa. Trong 1 số trường hợp, các cơ chế này thất bại và Hb trở nên mất chức năng

Trong các mao mạch phổi tiếp giáp với các phế nang, oxy liên kết với sắt có trong heme tạo thành phức hợp Oxyhemoglobin (Hb-O**2**). Ái lực của Hb với oxy được điều hòa bởi các yếu tố như độ pH máu, nồng độ CO**2** và nồng độ 2,3 DPG (Diphosphoglycerate). Khi bão hòa hoàn toàn, mỗi gram Hb liên kết với 1,34mL oxy. Tại các mô của cơ thể, sau khi Hb cung cấp oxy thì được gọi là deoxyhemoglobin, lúc này carbon dioxide (CO**2**) khuếch tán tự do vào các tế bào HC, CO**2** sẽ gắn với các nhóm amino của Hb tạo thành carbaminohemoglobin (Hb-CO**2**), đây cũng là phản ứng thuận nghịch, chiều phản ứng do phân áp CO**2** quyết định. Chỉ khoảng 20% CO**2** được vận chuyển dưới hình thức này. Ngoài oxy và CO**2**, Hb còn có khả năng kết hợp với các chất dinh dưỡng để vận chuyển đến các mô nuôi sống tế bào và thải ra các chất khác

Khí carbon monoxide (CO) có khả năng gắn kết với Hb mạnh hơn cả Oxy (mạnh hơn gấp 230 - 270 lần) nên chúng bám chặt vào Hb tạo thành Hb-CO, không cho HC vận chuyển và cung cấp Oxy nên sẽ dẫn tới những thương tổn do thiếu oxy trong các cơ quan nội tạng, tổn thương hệ thần kinh, CO còn gây tổn thương [tim](http://vi.wikipedia.org/wiki/Tim) do gắn kết với [myoglobin](http://vi.wikipedia.org/w/index.php?title=Myoglobin&action=edit&redlink=1) của [cơ tim](http://vi.wikipedia.org/wiki/C%C6%A1_tim), từ đó có thể gây [tử vong](http://vi.wikipedia.org/wiki/Ch%E1%BA%BFt). Nồng độ CO chỉ khoảng 0,1% trong không khí cũng có thể nguy hiểm đến tính mạng.

Một số loại huyết sắc tố thường gặp:

*2-1. Hb của phôi:* gồm có Hb Gower 1 (**ζ**2**ε**2), là hemoglobin chính của phôi, Hb Gower 2 (**α**2**ε**2), Hb Portland I (**ζ**2**γ**2), Hb Portland II (**ζ**2**β**2), là các dạng Hb tồn tại ở mức thấp trong suốt cuộc đời phôi thai và thai nhi

*2-2. Hb của thai nhi:* HbF (**α**2**γ**2). Ở trẻ sơ sinh, các phân tử HbF được tạo thành từ 2 chuỗi **α** và 2 chuỗi **γ**, có ái lực mạnh hơn với oxy do đó khả năng vận chuyển oxy kém hơn. Các chuỗi **γ** dần được thay thế bằng chuỗi **β** khi trẻ phát triển

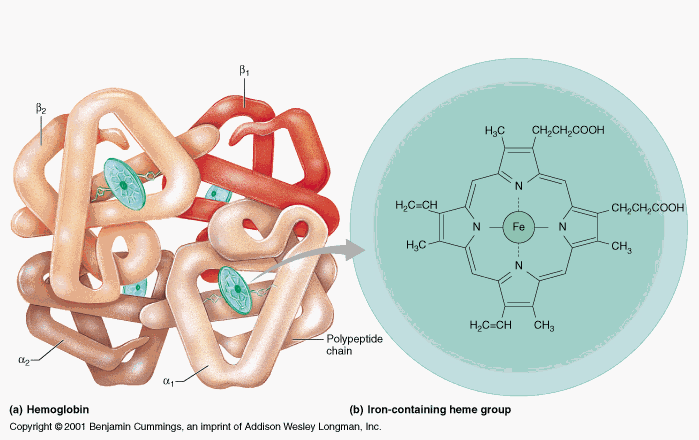
*2-3. Sau khi sinh:* ở người lớn khỏe mạnh, HbA (**α**2**β**2) chiếm khoảng 96 - 97%, HbA2 (**α**2**δ**2) (sự tổng hợp chuỗi **δ** bắt đầu vào cuối thai kỳ) chiếm khoảng 2 - 3%, HbF (**α**2**γ**2) < 1%

*2-4. Các Hb gây bệnh Thalassemia:* HbH (**β**4) hình thành bởi một tetramer của chuỗi **β**, Hb Bart's (**γ**4) hình thành bởi một tetramer của chuỗi **γ**, là các Hb gặp trong **α-**Thalassemia. Trong **β**-Thalassemia, HbA giảm, HbA2 và HbF tăng cao bất thường

*2-5. Các Hb bệnh lý:* Khi thay đổi trật tự của acid amin trong globin sẽ dẫn đến sự hình thành các Hb bệnh lý. Một số bệnh Hb thường gặp:

• HbS (**α2βS2**) gây bệnh HC hình liềm, có 2 dạng: ***dị hợp tử (HbAS):*** đột biến xảy ra chỉ trong một chuỗi **β**-globin. Những bệnh nhân này có đặc điểm tế bào hình liềm không có triệu chứng lâm sàng và có thể có tuổi thọ bình thường, hoặc ***đồng hợp tử (HbSS):*** đột biến xảy ra ở cả hai chuỗi **β**-globin với thiếu máu rõ ràng và triệu chứng lâm sàng điển hình

• HbC (**α2βC2**) và HBE (**α2βE2**) gây ra tình trạng thiếu máu tán huyết.



**CHUỖI POLYPEPTIDESS**

POLYPEPTIDE

**HEMOGLOBINE**

**NHÓM HEME CÓ CHỨA SẮT**

***Hình 2:*** *Hemoglobin và cấu trúc của nhóm Heme.*

**IV. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG: Thần kinh – tim mạch – hô hấp – tiêu hóa – sinh dục – cơ xương khớp – da, niêm, lông, tóc, móng**

**1. Các triệu chứng tổng quát:** Trong giai đoạn đầu của thiếu máu, có thể không có triệu chứng rõ ràng. Các dấu hiệu của bệnh thường chỉ xuất hiện khi Hb < 10g/dL

• Mệt mỏi, chán ăn **→** giảm chất lượng cuộc sống

• Choáng váng, ù tai, hoa mắt... thường xuyên hoặc khi thay đổi tư thế, khi gắng sức

• Da xanh xao, da tái và lạnh, niêm mạc nhợt nhạt

• Cảm giác yếu ớt, giảm sức lao động, giảm khả năng tình dục

• Phụ nữ thường có rối loạn kinh nguyệt (giảm kinh, mất kinh...)

• Phụ nữ mang thai bị thiếu máu thường tăng nguy cơ cho thai kỳ (dễ sẩy thai, sinh non...) và thai nhi (thai chậm phát triển, thiếu máu, dễ nhẹ cân hay có dị tật khi ra đời...).

**2. Triệu chứng của giảm cung cấp Oxy:**

• Chóng mặt, đau đầu, nhầm lẫn, thờ ơ, lâng lâng, kém tập trung, giảm trí nhớ, suy giảm nhận thức về xung quanh, mất ngủ hoặc ngủ gà

• Uể oải, chán nản, thay đổi tính tình (hay bực bội, cáu gắt)

• Thở gấp, khó thở khi gắng sức hay khi nghỉ ngơi.

**3. Triệu chứng của giảm khối lượng tuần hoàn:**

• Hồi hộp, đánh trống ngực, tim đập nhanh, có thể đau vùng trước tim

• Thở nhanh, tim và mạch nhanh, huyết áp thấp, âm thổi tâm thu cơ năng (do tăng vận tốc qua lá van). Thiếu máu lâu ngày có thể dẫn đến suy tim

• Tê mỏi tay chân, chuột rút cơ bắp.

**4. Triệu chứng thiếu máu tiến triển:** Khi thiếu máu nặng (Hb < 7g/dL), có thể:

• Rối loạn tri giác, co giật, ngất, hôn mê hoặc đột quỵ

• Cơn đau thắt ngực, thiếu máu cơ tim, nhồi máu cơ tim hoặc ngừng tim (đột tử)

• Thiếu máu trầm trọng làm giảm cung cấp Oxy cho các cơ quan nội tạng nặng nề và lâu ngày dẫn đến hạ huyết áp, suy đa cơ quan, gây trụy tim mạch, có thể tử vong.

**V. CÁC XÉT NGHIỆM CẬN LÂM SÀNG:**

**1. Huyết đồ:**

Còn được gọi là Công thức máu (**CBC** - Complete Blood Count hay **NFS** - Numération & Formule sanguine), đây là 1 xét nghiệm đơn giản, rẻ tiền, được tiêu chuẩn hóa và tự động hóa, thường được chỉ định ngay lúc đầu nhằm giúp xác định tình trạng TM, mức độ nghiêm trọng và phân loại thiếu máu. Thông tin về các tế bào máu khác (Tiểu cầu, Bạch cầu, các tế bào máu ác tính... nếu có) cũng được bao gồm trong CBC:

*1-1. Đếm số lượng hồng cầu:* (**RBC** - Red Blood Cell) là số lượng HC có trong một đơn vị thể tích máu, thay đổi theo tuổi và giới tính. Số lượng HC hiện nay thường ít có ý nghĩa lâm sàng. Đơn ví tính là T/L, 10**12**/L hay /mm**³**.Các trị số trung bình như sau:

• Nam trưởng thành: 4.5 - 6.0 x 10**12**/L, • Nữ trưởng thành: 4.0 - 5.5 x 10**12**/L,

• Trẻ đến 1 tuổi: 3.5 - 5.0 x 10**12**/L, • Trẻ sơ sinh: 4.0 - 6.0 x 10**12**/L

*1-2. Định lượng huyết sắc tố:* (**Hb** - Hemoglobin), ) là lượng Hb có trong một thể tích máu tuần hoàn, Hb cũng thay đổi theo tuổi, giới tính, độ cao, hút thuốc lá... Đây là chỉ số quan trọng nhất để xác định và đánh giá tình trạng thiếu máu. Đơn vị tính bằng g/L hay g/dL:

• Nam trưởng thành: 13 - 17g/dL, • Nữ trưởng thành: 12 - 16g/dL,

• Trẻ đến 1 tuổi: 12 - 16g/dL,• Trẻ sơ sinh: 14 - 20g/dL

*1-3. Dung tích hồng cầu:* (**Hct** - Hematocrit) là thể tích khối HC chiếm chỗ so với lượng máu toàn phần, Hct được coi như tương đồng với Hb, biểu thị bằng L/L hoặc bằng %

• Nam trưởng thành: 40 - 55L/L, • Nữ trưởng thành: 35 - 50L/L,

• Trẻ đến 1 tuổi: 35 - 45L/L,• Trẻ sơ sinh: 45 - 65L/L

**2. Các chỉ số của dòng HC:** Thường giúp phân loại thiếu máu theo hình thái tế bào và định hướng đến các nguyên nhân gây TM:

*2-1. Thể tích trung bình HC:* (**MCV** - Mean Corpuscular Volume), là thể tích trung bình HC, đơn vị thường dùng là femtolit (fL). MCV được tính bằng công thức: **MCV = Hct (L/L) / số lượng HC (1012/L)**

• Bình thường MCV = 80 -100fL.Ở trẻ 1 tuổi, MCV 78 + 8fL

Kết quả MCV giúp phân biệt các loại TM sau:

• MCV < 80fL: HC nhỏ, gặp trong TM thiếu sắt, TM do bệnh Hb

• MCV 80 - 100fL: HC thể tích bình thường, gặp trong các trường hợp TM do xuất huyết cấp, tán huyết cấp, suy tủy xương, bệnh lý ác tính về máu (bệnh Bạch cầu) • MCV > 100fL: HC to, gặp trong TM do thiếu B12, acid folic

*2-2. Lượng HST trung bình HC:* (**MCH** - Mean Corpuscular Hemoglobin) là lượng Hb trung bình chứa trong HC, đơn vị tính bằng picogram (pg), MCH được tính theo công thức: **MCH = Hb (g/dL) / số lượng HC (1012/L)**

• Bình thường MCH = 27 - 32pg

• MCH giảm trong TM nhược sắc

• MCH tăng trong TM hồng cầu to (TM do thiếu B12, thiếu Acid folic)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Các giá trị huyết học bình thường** | **Nữ giới** | **Nam giới** |
| **Số lượng hồng cầu - RBC hay HC (T/L hay 1012/L)** | 3.87 - 4.91 | 5.64 -5.80 |
| **Hemoglobin - Hb (g/L hay g/dL)** | 117.5 - 143.9 | 132.0 - 153.6 |
| **Hematocrit - Hct (L/L hay %)** | 34.0 - 44.0 | 37.0 - 48.0 |
| **MCV (fL)** | 92.57 - 98.29 | 92.54 - 98.52 |
| **MCH (pg)** | 30.65 - 32.80 | 31.25 - 33.7 |
| **MCHC (g/dL)** | 33.04 - 35.0 | 32.99 - 34.79 |

***Bảng 4:*** *Các chỉ số huyết học bình thường (của người dân tại TP. Hồ Chí Minh).*

*2-3. Nồng độ HST trung bình HC:* (**MCHC** - Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) là nồng độ Hb bão hoà trong mỗi tế bào HC, đơn vị là g/L, g/dL hay %. MCHC được tính theo công thức: **MCHC = Hb (g/L) / Hct (L/L)**

• Bình thường MCHC = 300 - 360g/L

• Nếu MCHC < 300g/L là TM nhược sắc

• TM với MCHC trong giá trị bình thường là thiếu máu đẳng sắc.

**3. Hồng cầu lưới (HCL):**

Là dạng chuyển tiếp giữa HC non trong tủy xương và HC trưởng thành ở máu ngoại vi, sau khi HC xuất nhân ra, một ít sợi ADN còn sót lại có thể được nhuộm thấy dưới dạng lưới bằng phương pháp nhuộm xanh New methylene hoặc xanh sáng Crezyl. HC lưới ở trong tủy khoảng 24 giờ, sau đó ra máu ngoại biên khoảng 24 giờ nữa thì biến thành HC trưởng thành. Thời gian tồn tại của HCL như vậy tổng cộng chỉ khoảng 48 giờ

Đếm số lượng HCL cho phép đánh giá tình trạng và khả năng đáp ứng của tủy xương. Trị số tuyệt đối của HCL là 25.0 - 100.0 x 10**9**/L (khoảng 0.5 - 2.5%) cho một người bình thường. Tuy nhiên, trị số này thường không chính xác trong trường hợp TM nặng (giảm nặng số lượng HC), do đó, ta có các chỉ số điều chỉnh sau:

*3-1. Chỉ số hồng cầu lưới:* (**RI** - Reticulocyte Index) hay còn được gọi là Số lượng HCL điều chỉnh (Corrected Reticulocyte Count): **RI = số lượng HCL x (Hct người bệnh / Hct bình thường)** với Hct của người bình thường được xem như 45%, RI bình thường là 1.0 - 2.0:

• RI thấp (< 1%): tủy giảm sản xuất HC

• RI cao (> 2%): tủy sản xuất HC bình thường hay gia tăng

*3-2. Chỉ số sản xuất hồng cầu lưới:* (**RPI** - Reticulocyte Product Index) được tính như sau:

**RPI = chỉ số HCL (RI) x (Hb người bệnh / Hb bình thường) x 0.5**

• RPI < 2%: giảm sản xuất Hồng cầu lưới (không đáp ứng đủ để khắc phục tình trạng thiếu máu), nghĩ đến khả năng kém đáp ứng của tủy xương

• RPI > 3%: tăng sản xuất bù trừ của HCL, gặp trong thiếu máu tán huyết cấp, xuất huyết cấp, trong giai đoạn phục hồi của thiếu máu...

**4. Độ phân bố HC (RDW: Red cell Distribution Width):**

Độ phân bố HC phản ánh sự thay đổi kích thước tế bào HC (anisocytosis). Nếu RDW tăng cao, cần khảo sát thêm lam máu ngoại vi. RDW bình thường là 10 - 16,5%, ta có các kết quả sau:

*4-1. RDW bình thường:* Kết hợp với MCV:

• MCV bình thường, gặp trong: thiếu máu trong các bệnh mãn tính, xuất huyết cấp hoặc tán huyết cấp, bệnh enzym HC, bệnh lý Hb không gây thiếu máu

• MCV tăng, gặp trong: tủy giảm sinh, bệnh bạch cầu

• MCV giảm: thiếu máu trong các bệnh mãn tính, bệnh thalassemia dị hợp tử

*4-2. RDW tăng:* Kết hợp với MCV:

• MCV bình thường: TM thiếu sắt giai đoạn sớm, thiếu vitamin B12 / Folate giai đoạn sớm, Thiếu sắt kết hợp với thiếu vitamin B12 / Folate, thiếu máu do bệnh lý Hb • MCV tăng: thiếu hụt vitamin B12 / folate, thiếu máu tán huyết do miễn dịch, ngưng kết lạnh, bệnh bạch cầu lympho mãn

• MCV giảm: TM thiếu sắt, sự phân mảnh hồng cầu, bệnh HbH, thalassemia.

**5. Phết máu ngoại vi (Blood smear - blood film):** Nhà Tế bào học (Cytologiste) sẽ quan sát dưới kính hiển vi hình dạng, kích thước HC ở phết máu trải mỏng trên lam kính được nhuộm Romanowsky hay nhuộm May - Grunwald - Giemsa (Eosine và xanh methylene: các thành phần kiềm sẽ bắt màu xanh lam, những thành phần toan sẽ bắt màu hồng)

Phết máu ngoại vi thường được dùng để:

• kiểm tra, xác nhận công thức bạch cầu được thực hiện tự động

• phát hiện các bất thường của dòng HC (hình dạng, kích thước, sự đồng nhất, các thể lạ trong HC...)

• số lượng, hình thái và độ tập trung tiểu cầu

• phát hiện các tế bào tủy lưu hành trong máu

• phát hiện các tế bào ác tính

• đôi khi, tìm [ký sinh trùng](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dperipheral%2Bblood%2Bsmear%26client%3Dfirefox-a%26hs%3DlFt%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Apicomplexa&usg=ALkJrhgULmDtmBahsRtNufj_Xf-NvxAWmw) trong máu ([sốt rét](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dperipheral%2Bblood%2Bsmear%26client%3Dfirefox-a%26hs%3DlFt%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Malaria&usg=ALkJrhgIEiv4DEe2JnVI1qqqY-xlPknBdA), giun chỉ, leishmania...)

Dưới đây là 1 số các hình ảnh thường gặp với phết máu ngoại vi:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Bất thường** | **Ý nghĩa** | **Hình ảnh** | **Nguyên nhân** |
| Erythrocytes (RBC - Red Blood Cells) | Hồng cầu trưởng thành | https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSRoZphsPmdHMqtvNmHTG457L4SUIW5VrXcQESoZW9-Unmuk_Iosg | • Hồng cầu hình đĩa lõm 2 mặt, bắt màu hồng Giemsa, kích thước 7.0 - 8.0**µ**m |
| Microcytic (hypochromic) red blood cells | HC nhỏ, nhược sắc | https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQPhOFDoTMajT_Og48B52MqLJzB9a5op0xnuCTo02TrscqJLDE3wA | • TM do viêm mãn tính  • TM do thiếu sắt, thiếu đồng  • Thalassemie, bệnh HbE, HbC  • TM nguyên bào sắt  • Ngộ độc chì, thuốc... |
| Macrocytic red blood cells | HC to | https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRRPSsos0VN-j1CYFsUoMl7BSORyog8HltzhBPIpvd9HDccN8TXUg | • Thiếu B12 / Folate  • Loạn sinh tủy  • HC lưới tăng (TH, XH cấp)  • Suy gan, suy giáp  • Thai kỳ (sinh lý) |
| Dimorphic red blood cells | HC lưỡng hình (2 quần thể hồng cầu) | https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcTQ9LXv9h-FcAwFj5rnL6gu6Y1BzJCsHWpvOwDRp2quCnGdlzQzow | • TM thiếu sắt + B12, folate  • TM thiếu sắt đáp ứng điều trị (sắt, erythropoietin)  • TM nguyên bào sắt  • sau truyền máu |
| Polychromatic (basophylic) red blood cells | HC đa sắc (màu xanh / xám bóng) | https://encrypted-tbn1.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQghtbxx8Kqf875uyW20otWVV-tQMpDkeaxNzHREIo4DH7EOdCAiw | • TM đáp ứng với điều trị truyền máu hay thuốc (EPO)  • TM tán huyết  • Tủy bị xâm lấn bởi các tế bào ác tính |
| Anisocytosis | HC bất thường về kích thước | http://imagebank.hematology.org/Content%5C857%5C4108%5C4108_full.JPG | • TM do thiếu nguyên liệu  • Kwashiorkor  • Thalassemie nặng  • Bệnh HbH, Hb Bart's  • Bệnh Blackfan-Diamond  • Tán huyết do thiếu G6PD  • TM nguyên bào sắt  • Xơ tủy |
| Poikylocytosis | HC bất thường về hình dạng |
| Spherocytes | HC hình cầu | http://library.med.utah.edu/WebPath/jpeg5/HEME063.jpg | • Bệnh HC hình cầu di truyền  • TM tán huyết tự miễn  • Xuất huyết nặng  • Bỏng nặng  • TM ác tính  • Xơ tủy |
| Micro-spherocytes | HC hình cầu nhỏ (< 4**µ**m), |
| Elliptocytes  # Ovalocytes | HC hình que (gậy), HC hình bầu dục | https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSDPOnYqY4lRPk_cVs4BB-XAnagQzgTVPIdzKMQbtLiXvw-kh9U | • Bệnh HC que di truyền  • Thiếu sắt, B12, Folate  • Thalassemie  • Loạn sinh tủy, Xơ tủy  • Bệnh BC, U lympho, K di căn |
| Stomatocytes (hydrocytes) | HC hình miệng (hình hạt cà phê) | https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRsJ7yg1_KOltfg6D7VdLatS2W5avwy8YENfkJmU5X9Ag-ixbjKeg | • Bệnh HC hình miệng di truyền  • Nghiện rượu  • Xơ gan  • Nhiễm độc chì  • Thalassemie |
| Dacrocytes (teardrop cells) | HC hình giọt nước | https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRlS-w-55LS-rWBBGu-UZhlRtjlUI-CC-2iFJmYHLVbJCmpGAsCOQ | • Phản ứng Leuco-Erythroblastic  • Thiếu sắt nặng  • Thalassemie  • Loạn sinh tủy  • Xơ tủy |
| Schizocytes (schistocytes) | Mãnh vỡ HC | schiz | • TH do nguyên nhân cơ học (van tim nhân tạo)  • Thalassemie  • [Đông máu nội mạch](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dschizocytes%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1536%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=fr&u=http://fr.wikipedia.org/wiki/Coagulation_intravasculaire_diss%25C3%25A9min%25C3%25A9e&usg=ALkJrhhtdO3IiJTNsj7buS272qOACQUWAQ)  • HC tăng ure huyết  • Bệnh huyết khối vi mạch |
| Echinocytes (burr cells) | HC hình gai (đều nhau) | https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSjxWbxe9nQD11kbN-UM0n2fVIxpw1XP-eCiiQkBgZK4VKPiG4j | • Suy thận, tăng ure huyết  • Thiếu Pyruvate kinase  • Thiếu Magne, Phospho  • Tương tác (artifact) của thuốc nhuộm hoặc do sấy khô |
| Acanthocytes | HC hình gai không đều (HC hình lá cây) | http://eclinpath.com/wp-content/uploads/acanthocytes.jpg?02c884 | • Thiếu **β**-lipoprotein  • Viêm gan, xơ gan do rượu  • Suy giáp  •Vàng da tán huyết sơ sinh (Pyknocytosis) |
| Target cells (Codocytes) | HC hình bia | https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQdsIelKL2GhJySGNDsmxP_IJWRvQXI2wX6_9_GfpSJbO6lbmzqaQ | • Thiếu sắt  • Thalassemie, bệnh HbC  • Bệnh HC hình liềm  • Tắc mật (giảm men LCAT)  • Nhồi máu lách  • Hậu cắt lách |
| Drepanocytes (Sickle cells) | HC hình liềm | https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcScYvPG_l4g6VecwHl2_63ZA8yAEaPuGI1aGqrwHpMrceOWpO2NkA | • Bệnh HC hình liềm (bệnh HbS) di truyền  • Gây tán huyết, nhiễm trùng, tắc mạch, nhồi máu não, tăng áp phổi, tiểu máu, suy thận... |
| Normoblastes  (Erythroblasts) | Nguyên hồng cầu (HC non) | https://encrypted-tbn3.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQ89MhSIqZrgRlKBZx2e9ashWiP1K5zsI-enSbnfjzPN8pcqLGS_A | • Phản ứng Leuco-Erythroblastic  • Hậu cắt lách  • Tán huyết nặng  • Thalassemie  • Thiếu B12, Folate, thiếu máu ác tính Biermer |
| Thể Jolly (Howell - Jolly bodies) | Hạt nhỏ màu tím sậm trên HC (những mãnh nhiễm sắc thể của HC) | https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRDAAwd1Ufya2k_UeX-tKB7TKtmjEIB55XQEDjlyb9O017tcZBJ | • [Không](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Sideroblastic_anemia&usg=ALkJrhhaXN8NKdaVbsLUNZO56VGQN7PSPA) có lách  (- hậu cắt lách, - xạ trị lách,  - bệnh HC hình liềm...)  • Tán huyết / thalassemie  • Loạn sinh tủy |
| Thể Heinz (Heinz - Ehrlich bodies) | Globine bị thoái hóa (xem bằng kỹ thuật đối pha hay nhuộm đặc biệt) | https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSim0k879JRtU7QLtGYsOkJ6GMV5wlPFdrpWH4ZnTAvxr2fDxkV | • Thiếu G6PD do thuốc oxy hóa, thiếu NADPH  • Thalassemie  • [Không](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Sideroblastic_anemia&usg=ALkJrhhaXN8NKdaVbsLUNZO56VGQN7PSPA) có lách (hậu cắt lách, suy chức năng lách...) |
| Basophilic stippling | Hạt nhỏ màu xanh sậm (những vết tủa của nucleotide pyrimidine) | https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcT4_4TYDldEGhFCbp4dvcszZ4QFx2rIIQGjz6mlbWMz44K7K5TXog | • [Nhiễm độc chì](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Lead_poisoning&usg=ALkJrhjOUMaluUjUWhraAVFNEuV8v85z2A), [asen](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Arsenic_poisoning&usg=ALkJrhh5cgeK_UlT6B8ihgk1DR15hOz0Iw)ic  [• **α**-/ **β**-thalassemia](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Beta_thalassemia&usg=ALkJrhjZccUSkbeg_CRoiSdL3IpxWcdLsg), [HbH](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/w/index.php%3Ftitle%3DHbH_Disease%26action%3Dedit%26redlink%3D1&usg=ALkJrhilf8mNY2y4yeS4lQCOPmrBWA931A)  • Giảm TC huyết khối (TTP)  • [TM nguyên bào sắt,](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Sideroblastic_anemia&usg=ALkJrhhaXN8NKdaVbsLUNZO56VGQN7PSPA) Loạn sinh tủy, Xơ tủy, K di căn tủy |
| Vòng Cabot | Sợi xơ màu đỏ, hình tròn hay hình số 8 | https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQoKntRh377ZjS59DEnj59Q86mHQBM2zAi5ejfoGGuiFcD6v5aC0Q | • [TM](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Lead_poisoning&usg=ALkJrhjOUMaluUjUWhraAVFNEuV8v85z2A) nặng (TM đại hồng cầu), TM ác tính  • [Nhiễm độc chì](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Lead_poisoning&usg=ALkJrhjOUMaluUjUWhraAVFNEuV8v85z2A)  • [Bệnh](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dbasophilic%2Bstippling%26client%3Dfirefox-a%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts%26biw%3D1262%26bih%3D766&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Lead_poisoning&usg=ALkJrhjOUMaluUjUWhraAVFNEuV8v85z2A) bạch cầu  • Rối loạn tạo HC |

***Bảng 5:*** *Các hình ảnh bất thường của hồng cầu và ý nghĩa bệnh lý.*

**6. Các xét nghiệm đánh giá về dự trữ sắt:** Sắt được cung cấp từ nguồn thức ăn động vật hay thực vật, đuợc hấp thụ chủ yếu ở ruột non (tá tràng). Tổng lượng sắt của cơ thể là 2.000 - 3.000mg (nam 50mg/Kg, nữ 40mg/Kg), tồn tại dưới 2 dạng:

• dạng kết hợp với heme: nhiều nhất là trong Hb (75%), myoglobine (5%), các enzyme như cytochrom, peroxydase và catalase (# 0.5%)

• dạng không kết hợp với heme: ferritine (10%), hemosiderine (10%), siderophylline (0.1%). Sắt được sử dụng để tạo HC, khi còn thừa sẽ dự trữ trong các tổ chức nội mô, gan, lách (hemosiderine) hay tủy xương (ferritine), sắt trong máu (siderophylline - là sắt trong huyết thanh kết hợp với transferrine)

Sắt đào thải chủ yếu qua phân, da niêm, lông tóc móng, kinh nguyệt...

Để đánh giá tình trạng TM do thiếu sắt, tổng dự trữ sắt, khả năng dung nạp sắt và nguy cơ thừa sắt phải thải trừ, nên làm các xét nghiệm sau:

*6-1. Sắt huyết thanh (Serum iron):* đo lượng sắt tự do trong huyết tương (được vận chuyển bởi Transferrine). Trị số bình thường: 70 - 190**µ**g%, (nam: 65 - 175**µ**g%, nữ 50 - 170**µ**g%, trẻ em: 50 - 120**µ**g%, trẻ sơ sinh: 100 - 250**µ**g%)

• Sắt huyết thanh giảm trong TM do viêm mãn, bệnh lý ác tính

• Sắt huyết thanh tăng trong tủy giảm sinh, TM nguyên bào sắt, bệnh lý gan mãn tính

*6-2. Khả năng gắn sắt toàn bộ:* (TIBC: Total iron - binding capacity) tương ứng với số lượng sắt có thể được kết hợp với transferrine. Trị số bình thường: 250 - 350mg/dL (45 - 66mmol/L)

• TIBC giảm trong TM do suy dinh dưỡng, bệnh lý ác tính, bệnh lý gan mật, viêm nhiễm mãn tính, hội chứng thận nhiễm mỡ

• TIBC tăng trong thai kỳ hay dùng thuốc ngừa thai

*6-3. Transferrine và độ bão hòa transferin:* Transferrin là các protein vận chuyển, liên kết với sắt tự do trong huyết thanh. TIBC thường không chính xác vì lệ thuộc vào transferrin nên hiện nay ta đo trực tiếp transferrine và tính được độ bảo hòa của transferrine

• Nồng độ transferrine: 2.0 - 3.6g/L

• Độ bảo hòa transferrine (TfS - transferrine saturation): Nam 20 - 50%, Nữ 15 - 45%.

Tỷ lệ bão hòa thấp gặp trong TM thiếu sắt cũng như trong các rối loạn mãn tính khác, do đó thiếu tính đặc hiệu

*6-4. Ferritin huyết thanh (Serum ferritin):* là 1 chỉ số rất đáng tin cậy để khảo sát chuyển hóa sắt trong cơ thể: là yếu tố nhạy cảm bị ảnh hưởng đầu tiên khi tổng dự trữ sắt giảm và là yếu tố cuối cùng hồi phục khi được điều trị bù sắt. Trị số bình thường:

• Nam trưởng thành **+** nữ > 60 tuổi: 30 - 300ng/mL

• Nữ < 50 tuổi: 10 - 160ng/mL

• Trẻ từ 6 tuần tuổi đến 18 tuổi: 15 - 120ng/mL

Khi ferritine tăng cao, thường là BN bị ứ đọng sắt:

• Khi ferritine tăng > 1,000ng/mL, có chỉ định thải sắt

• Khi ferritine tăng đến 4,000 - 7,000ng/mL, sự ứ đọng sắt là trầm trọng, sẽ ảnh hưởng đến các cơ quan nội tạng như: gan, tim, tuyến nội tiết...

Ngược lại, khi ferritine giảm dưới 12ng/mL nghĩa là dự trữ sắt của cơ thể còn rất thấp.

Sai số thấp về ferritine là phổ biến, phụ thuộc vào phương pháp đo, tuổi và giới tính. Một số trường hợp bệnh lý làm ảnh hưởng đến độ chính xác của ferritine:

• Ferritine giảm do suy tuyến giáp, thiếu vitamine C

• Ferritine tăng trong bệnh lý ác tính, bệnh lý gan mãn tính, viêm nhiễm cấp / mãn tính

Tuy vậy, mức độ ferritin huyết thanh vẫn thường được chấp nhận như là chỉ số đáng tin cậy nhất trong đánh giá chuyển hóa sắt.

**7. Tủy đồ:** Vị trí chọc tủy thường là xương ức (chống chỉ định với trẻ em) hay các gai chậu. Dịch tủy xương được lấy bằng kim trocart (kim Jamshidi), nhuộm và đọc bởi nhà Tế bào học. Tủy đồ cho phép khảo sát hình thái, tỷ lệ của các tế bào tủy nên được chỉ định khi cần chẩn đoán các nguyên nhân TM gây ra bởi bệnh lý của tủy xương:

• tủy giảm sinh (TM, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu đa nhân...), tủy loạn sinh

• các bệnh lý ác tính (Bạch cầu cấp, Đa u tủy xương, bệnh Waldenstrom...)

Chọc tủy cũng cho phép lấy dịch tủy xương ra để làm 1 số xét nghiệm khác như: nuôi cấy vi sinh, Nhiễm sắc thể đồ (karyotype), Di truyền tế bào (FISH), Sinh học phân tử (PCR).

**8. Sinh thiết tủy:** Vị trí làm sinh thiết tủy thường là ở các gai chậu sau hơn là các gai chậu trước. Mẫu mô của tủy xương được cắt bằng kim trocart (kim có nòng), được cố định và nhuộm, sau đó được khảo sát đồng thời bởi các nhà Tế bào học và nhà Giải phẫu bệnh học. Sinh thiết tủy thường được chỉ định trong các trường hợp sau:

• chẩn đoán tủy giảm sinh: tủy nghèo tế bào, không thể xác định với tủy dồ

• nghi ngờ tủy xương bị xâm lấn bởi các tế bào ác tính bắt nguồn từ ngoài tủy (xơ tủy, u hạch lympho, tế bào ung thư di căn...).

**VI. PHÂN LOẠI THIẾU MÁU:**

Có nhiều cách phân loại thiếu máu, những cách phân loại theo mức độ, kích thước hồng cầu và nguyên nhân bệnh sinh thường được áp dụng nhất:

**1. Theo mức độ nghiêm trọng:** Dựa vào nồng độ Hb, đây là cách phân loại rất giá trị trong xử trí lâm sàng, đặc biệt trong những trường hợp bệnh nhân bị TM nặng và khẩn cấp, đe dọa tính mạng, giúp đưa ra những chỉ định truyền máu:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Mức độ nghiêm trọng của thiếu máu** | **Hb (g/dL)** | |
| **Thang điểm NCI** | **Thang điểm WHO** |
| **Khoảng tham chiếu** | 14 - 18 (nam)  12 - 16 (nữ) | > 11.0 |
| **1 (độ nhẹ)** | 10.0 - bình thường | 9.5 - 10.5 |
| **2 (độ trung bình)** | 8.0 - 10.0 | 8.0 - 9.4 |
| **3 (độ nặng)** | 6.5 - 7.9 | 6.5 - 7.9 |
| **4 (đe dọa tính mạng)** | < 6.5 | < 6.5 |

***Bảng 6:*** *Thang điểm đánh giá thiếu máu (NCI: National Cancer Institute - Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ; WHO: World Health Organisation - Tổ chức Y tế Thế giới).*

**2. Theo kích thước (morphologic - hình thái học):** Dựa vào thể tích trung bình HC (MCV):

• MCV thấp (MCV < 80fL):TM HC nhỏ nhược sắc (microcytic hypochromic anemia)  
 • MCV trung bình (MCV 80 - 100fL): TM đẳng sắc đẳng bào – TM bình sắc (normocytic normochromic anemia)   
 • MCV cao (MCV > 100fL): TM HC to – TM đại HC (macrocytic anemia).

**3. Theo nguyên nhân bệnh sinh (kinetic - động học):** Giúp định hướng các nguyên nhân:   
 • TM do dinh dưỡng (TM thiếu sắt, B12, Folate, thiếu vitamin…)  
 • TM do nguyên nhân trung ương (tủy giảm sinh, loạn sinh tủy, xơ tủy…)  
 • TM do pha loãng: cường lách, suy tim, mất máu cấp / mãn tính  
 • TM do tán huyết: HC bị phá hủy trong lòng mạch (tán huyết nội mạch) hay trong tổ chức (tán huyết nội mô).

**VII. CHẨN ĐOÁN THIẾU MÁU:**

**1. Khai thác bệnh sử và tiền căn:** Tập trung vào các vấn đề sau:

• Thời điểm xuất hiện các dấu hiệu đầu tiên của thiếu máu (cấp hay mãn tính), thời gian kéo dài, mức độ và tiến triển... của triệu chứng

• Nêu những câu hỏi liên quan đến mất máu (xuất huyết), lưu ý cơ quan tiêu hóa, tiết niệu và phụ khoa, hỏi về tình trạng hiến máu

• Quan hệ huyết thống - chủng tộc và các bệnh lý di truyền như Rối loạn đông máu, bệnh Thalassemie, bệnh hemoglobin...

• Tiền sử bệnh, VD phẫu thuật cắt bỏ dạ dày và hậu quả thiếu máu sau đó

• Tiền sử dùng thuốc, các thuốc được chỉ định (kê toa) và cả các thuốc tự ý sử dụng, lưu ý các hóa chất điều trị gây ức chế tủy xương và tia xạ

• Vấn đề dinh dưỡng, lưu ý sự liên quan của ăn kiêng (ăn chay) với các trường hợp TM do thiếu sắt, vitamine B12 hay folate.

**2. Thăm khám lâm sàng:** Có thể phát hiện các dấu hiệu giúp ích cho chẩn đoán xác định hay gợi ý nguyên nhân, VD:

• Vàng da, vàng niêm mạc: thiếu máu do tán huyết

• Da xạm đen: thiếu máu do rối loạn chuyển hoá sắt

• Da khô, tóc khô, dễ rụng, móng tay và chân có sọc, lõm, giòn, dễ gãy, thường gặp trong thiếu máu thiếu sắt nặng, mãn tính

• Chấm và mảng xuất huyết dưới da và niêm mạc, các vị trí chảy máu khác... gây mất máu

• Lưỡi bóng, phù và mất gai lưỡi, thường gặp khi thiếu vitamine B12 hay folate

• Hạch to gặp trong TM do các nhiễm trùng mãn tính, u hạch lym pho

• Lách to / gan to gặp trong TM do các rối loạn chuyển hóa, bệnh lý tự miễn, hội chứng tủy tăng sinh, bệnh lý ác tính của tổ chức lympho...

• Hình ảnh móng tay thìa (Koilonychia) có thể là dấu hiệu của [thiếu máu thiếu sắt](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=search&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Iron-deficiency_anemia&usg=ALkJrhh4A3VpNacVZV7o5g-lRP5V9TwmZw), [hội chứng Plummer-Vinson](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=search&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://en.wikipedia.org/wiki/Plummer-Vinson_syndrome&usg=ALkJrhhjZMUMrkGPDtgNStr-pXSoiSh-LA)

• Thay đổi màu phân và nước tiểu, bao gồm cả phân có màu đen và hắc ín (sệt và tanh hôi), phân sẫm màu, hoặc thấy có máu nếu do mất máu qua [đường tiêu hóa](http://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=vi&prev=/search%3Fq%3Dhemoglobin%26client%3Dfirefox-a%26hs%3DqQo%26rls%3Dorg.mozilla:en-US:official%26channel%3Dnts&rurl=translate.google.com.vn&sl=en&u=http://www.emedicinehealth.com/script/main/art.asp%3Farticlekey%3D25976&usg=ALkJrhjbG_eTa_GSw0mYgwBP1KyYemVJQw), tiểu sẫm màu, tiểu màu xá xị (do tán huyết) hay tiểu đỏ (tiểu máu).

**3. Chẩn đoán và đánh giá:** Các xét nghiệm cần làm ngay từ đầu là huyết đồ (CBC hay WBC - Whole blood count) và phết máu ngoại vi. Chỉ số hemoglobin (hay hematocrit) trong xét nghiệm huyết đồ sẽ cho ra chẩn đoán xác định thiếu máu một cách đơn giản và nhanh chóng (xem mục I, bảng 1 và mục V.1), đồng thời cũng đưa ra đánh giá ban đầu về mức độ nghiêm trọng của thiếu máu (xem mục VII, bảng 6)

Các yếu tố đồng bệnh tật (nguy cơ cao) cũng cần được xem xét:

• Bệnh lý tim mạch, bao gồm suy tim xung huyết và bệnh mạch vành

• Bệnh phổi mãn tính

• Bệnh lý mạch máu não

• TM gây ra do bệnh lý ác tính hay do hóa trị - xạ trị

**4. Tiếp cận chẩn đoán nguyên nhân:** Thiếu máu chưa phải là chẩn đoán sau cùng mà cần phải tìm ra và giải thích được các nguyên nhân. Chẩn đoán nguyên nhân đầy đủ và chính xác sẽ cần cả 2 phương pháp tiếp cận về hình thái - kích thước (morphologic) và về động học (kinetic) tế bào. Tiếp cận về kích thước là dựa vào MCV (xem mục VI.2 và mục VIII.1) trong khi tiếp cận về động học nhằm mục đích phân biệt nguyên nhân gây ra thiếu máu là do rối loạn sản xuất, phá hủy hay mất HC (tham khảo mục VIII.2). Điểm khởi đầu là chỉ số hồng cầu lưới (RI) nhằm phản ánh khả năng sản xuất HC của tủy xương. Để khảo sát 1 số nguyên nhân cơ bản, cần làm thêm những xét nghiệm như:

• Thiếu nguyên liệu: đánh giá dự trữ sắt (sắt huyết thanh, ferritine, TIBC, độ bảo hòa transferrine) và định lượng B12, folate

• Xuất huyết đường tiêu hóa: tìm máu ẩn trong phân, nội soi dạ dày - đại trực tràng

• Tán huyết: bilirubin gián tiếp, haptoglobin, phản ứng Coomb's, xét nghiệm khảo sát đông máu nội mạch rải rác (DIC)

• Suy thận mãn: đo độ lọc cầu thận (GFR), đo nồng độ erythropoietin huyết tương

• TM nguyên bào sắt: sinh thiết tủy xương

**VIII. CÁC NGUYÊN NHÂN CỦA THIẾU MÁU:**

**VIII-1. Theo hình thái kích thước:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **TM HC nhỏ**  **(MCV < 80fL):** | **TM HC trung bình**  **(MCV 80 – 100fL):** | **TM HC to**  **(MCV > 100fL):** |
| • Thiếu máu thiếu sắt • **α**-/**β-**Thalassemia  • Bệnh Hb (HbC, HbE) • TM do viêm mãn tính  • TM nguyên bào sắt | • Giai đoạn đầu của TM thiếu sắt  • Thiếu sắt **+** B12 và Folate  • TM do xuất huyết cấp  • TM tán huyết cấp  • Suy thận mãn  • Tủy giảm sinh, Loạn sinh tủy  • Bệnh lý ác tính về máu | • TM do thiếu B12, Folate  • TM tán huyết tự miễn  • Viêm gan, xơ gan do rượu  • Tủy giảm sinh, Loạn sinh tủy • Bệnh lý ác tính về máu  • Do thuốc gây rối loạn chuyển hóa (Hydroxy urea, Diphenitoin) |

***Bảng 7:*** *Các nguyên nhân của thiếu máu theo phân loại hình thái, kích thước tế bào.*

**VIII-2. Theo nguyên nhân bệnh sinh:**

**1. TM do dinh dưỡng:**

*1-1. TM thiếu sắt:*

• Sinh lý: thời kỳ tăng trưởng, tăng vận động thể lực, phụ nữ có thai hoặc cho con bú • Giảm cung cấp: suy dinh dưỡng, ăn chay

• Kém hấp thu: dùng thuốc băng dạ dày kéo dài, viêm teo dạ dày, cắt bỏ dạ dày - ruột non, bệnh sprue celiac, bệnh Chrone,

• Bệnh lý hệ tiêu hóa: viêm thực quản, dãn tĩnh mạch thực quản, thoát vị cơ hoành (gây loét), viêm loét dạ dày - ruột non, ung thư dạ dày - đại trực tràng, dãn mạch xuất huyết di truyền, trĩ …)

• Hệ tiết niệu - sinh dục: tiểu máu

• Nguyên nhân khác: nhiễm giun móc, bệnh Gaucher's, PNH, cho máu thường xuyên

*1-2. Thiếu Acid Folic:* nghiện rượu nặng, dùng thuốc kéo dài (Methotrexate, Trimethoprim, thuốc chống động kinh…)

*1-3. Thiếu vitamin B12:* ăn chay, viêm loét ống tiêu hóa, dùng thuốc (KS đường ruột kéo dài), cắt bỏ dạ dày, ruột non…

**2. TM do nguyên nhân trung ương - HCL < 100.0 x 109/L:**  
 *2-1. Bất thường tổng hợp hemoglobin:* HC nhỏ (dự trữ nguyên liệu thấp nên thể tích nhỏ)

• Thiếu sắt

• Hội chứng viêm nhiễm mãn tính

• Thalassemie (nguồn gốc hỗn hợp trung ương và tán huyết nên hồng cầu lưới thường > 100.0 x 10**9**/L) *2-2. Bất thường tổng hợp ADN:* HC to (tế bào tiền nguyên HC tích lũy hemoglobin trong khi Hb chưa tổng hợp được nên tăng thể tích)

• Thiếu B12 / folate

• Do thuốc (Hydroxy Urea, AZT)

*2-3. Bất thường trong sự tạo HC:*

• Do thuốc

• Viêm gan, xơ gan do rượu, suy tuyến giáp

• Tủy giảm sinh 3 dòng tế bào (suy tủy vô căn)  
 • Tủy giảm sinh dòng HC do thiếu Erythropoietin (suy thận mãn giai đoạn nặng)

• Loạn sinh tủy, Xơ tủy nguyên phát, bệnh Bạch cầu cấp, Bạch cầu mãn, bệnh lý ác tính của tổ chức Lympho (CLL, Lymphoma…)  
 • Ung thư xâm lấn tủy.

**3. TM ngoại vi do pha loãng máu - HCL < 100.0 x 109/L:** • Phù, truyền dịch quá nhiều

• Cường lách

• Suy tim

• Tăng Gamma globulin máu.

**4. TM ngoại vi do Tán huyết - HCL > 100.0 x 109/L, ↓ Haptoglobine:** *4-1. Tán huyết tại HC (bẩm sinh):*  
 • Bất thường do màng HC: bệnh HC hình cầu di truyền (Minkowski Chauffard)

• Bất thường do màng HC (mắc phải): tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm (PNH)

• Bất thường do enzym HC: thiếu men G6PD, thiếu men Pyruvate kinase   
 • Bất thường do hemoglobin: Thalassemia, bệnh HC liềm (Sickle cell disease)  
 *4-2. Tán huyết ngoại HC (mắc phải – miễn dịch):*  
 • TMTH tự miễn, hội chứng Evans, Lupus đỏ, bệnh lý ác tính của tổ chức Lympho (CLL - Bạch cầu mãn dòng lympho, Lymphoma…)

• TMTH miễn dịch - dị ứng (do thuốc)  
 • TMTH dị miễn dịch (bất thuận hợp nhóm máu mẹ - thai nhi, truyền máu không thuận hợp nhóm HC)  
 *4-3. Tán huyết ngoại HC (mắc phải – không do miễn dịch):* • TMTH do nguyên nhân cơ học, bệnh lý vi mạch  
 • Tiểu huyết sắc tố kịch phát về đêm (PNH)  
 • Cường lách, sốt rét, nhiễm trùng

• Độc chất.

**IX. CÁC NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ THIẾU MÁU:**

**1. Truyền máu:**

*1-1. Chỉ định:* Mục đích của truyền máu là phòng ngừa và giải quyết các rối loạn gây ra do thiếu oxy. Nên nhớ là chỉ truyền khi người bệnh dung nạp kém trên lâm sàng, và tránh hết sức có thể việc truyền máu cho những trường hợp TM tán huyết tự miễn. Thông thường truyền máu được chỉ định với Hb < 7g/dL:

• Thiếu máu mãn tính không có triệu chứng, huyết động ổn định và không có nguy cơ của bệnh mạch vành **→** Chỉ định truyền máu khi Hb < 7g/dL, duy trì Hb # 7 - 9g/dL

• Thiếu máu cấp với bằng chứng huyết động không ổn định và giảm khả năng cung cấp oxy

**→** Truyền máu để ổn định huyết động và tăng khả năng cung cấp oxy

• Thiếu máu (Hb < 8g/dL) có triệu chứng (thở nhanh, nhịp tim nhanh, hạ huyết áp tư thế)

**→** Truyền máu để duy trì Hb # 8 - 10g/dL

• Thiếu máu trong bối cảnh của hội chứng mạch vành cấp hay nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp **→** Truyền máu để duy trì Hb > 10g/dL

*1-2. Lợi ích và bất lợi:* Không thể phủ nhận truyền máu mang lại nhiều lợi ích như:

• Nhanh chóng cải thiện tình trạng mệt mỏi **→** cải thiện chất lượng cuộc sống

• Nhanh chóng gia tăng nồng độ Hb và Hct. Ở người trưởng thành, 1 đơn vị HC (350mL) thường nâng Hb lên 1g/dL (nâng Hct lên 3%) và cung cấp khảng 250mg sắt

Tuy nhiên, vẫn còn nhiều bất lợi và nguy cơ của truyền máu:

• Phản ứng của truyền máu (sốt - lạnh run, dị ứng do protein, tán huyết do bất thuận hợp các nhóm máu, giảm tiểu cầu miễn dịch...)

• Phản ứng mãnh ghép chống ký chủ của truyền máu, là 1 phản ứng rất hiếm gặp nhưng lại rất nặng thường dẫn đến tử vong, gây ra do các tế bào lympho của người cho tấn công các cơ quan đích (da và niêm mạc, gan mật, ống tiêu hóa...) của người nhận. Có thể phòng ngừa được bằng cách tia xạ các túi máu trước khi truyền

• Lây nhiễm siêu vi (siêu vi viêm gan B / C, HIV...), vi khuẩn, ký sinh trùng sốt rét

• Quá tải tuần hoàn, quá tải sắt, tăng nguy cơ tắc mạch, tổn thương phổi

• Giảm thời gian sống.

**2. Tầm soát và giải quyết nguyên nhân:**

Thiếu máu không phải là bệnh, thiếu máu là 1 hội chứng do 1 hay nhiều nguyên nhân phối hợp gây ra. Xác định tình trạng thiếu máu và đánh giá mức độ nặng nhẹ hiện nay chỉ cần dựa vào xét nghiệm huyết đồ trên máy tự động, tuy nhiên việc chẩn đoán nguyên nhân trong nhiều trường hợp lại không hề đơn giản và dễ dàng

Điều trị bằng truyền máu chỉ là biện pháp thay thế có tính tạm thời, tuy có mang lại nhiều lợi ích trước mắt nhưng cũng vẫn ẩn chứa nhiều bất lợi và nguy cơ. Y học hiện đại cũng hoàn toàn không chấp nhận chẩn đoán và điều trị kinh nghiệm (điều trị thử) với thuốc chứa sắt. Vì vậy, cần tìm ra các nguyên nhân đầy đủ và chính xác để giải quyết tận gốc.

Dưới đây là sơ đồ hướng dẫn (algorithme) cách xử trí và chẩn đoán trước những trường hợp thiếu máu:

SODOTHIEUMAU.wmf

***Hình 3:*** *Sơ đồ hướng dẫn chẩn đoán và xử trí thiếu máu..*

**X. TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

**X.1. Tiếng Việt:**

**1. Trần quốc Tuấn,** Thiếu máu, Tài liệu giảng dạy, Đại học Y Dược TP.HCM, 2008  
 **2. Trần quốc Tuấn,** Erythropoietin (Eprex) - Điều trị và Theo dõi, Tài liệu giảng dạy, Bệnh viện TM - HH TP.HCM, 2012  
 **3. Nguyễn Anh Trí & Cs,** Thiếu máu: chẩn đoán, xếp loại và xử trí, Phác đồ điều trị, Viện Huyết Học Truyền Máu TW, 2014

**4. Phạm Quí Trọng,** Chuyển hóa sắt và các xét nghiệm thăm dò sắt, Tài liệu giảng dạy, Khoa Y, Đại học Y Dược TP.HCM, 2006  
 **5. Phạm Quí Trọng,** Đại cương về sinh lý tạo máu, Tài liệu giảng dạy, Đại học Y Dược TP.HCM, 2014  
 **6. Thành viên Dieutri.vn,** Chẩn đoán thiếu máu (2009), truy cập trực tuyến tại website: http://www.dieutri.vn/trieuchungnoi/19-10-2011/S1547/Chan-doan-thieu-mau.htm

**7. Trần Văn Bé & Cs,** Thiếu máu, Huyết học Lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, 1998  
 **8. Trần Văn Bé & Cs,** Thực hành Huyết học & Truyền máu, Kỹ thuật & Lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, 2003.

**X.2. Nước ngoài:**

**1. Benoist B.D. & al,** Worldwide prevalence of anaemia (1993–2005), WHO Global Database on Anaemia, 2008

**2. Beutler E. & Waalen J.,** The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? Blood: 107 (5), 2006

**3.** **Choquet S. & Maloum A.,** Hématologie, Ellipses Edition Paris, 2007

**4. Gupta A., Kumar R. & al,** Guidelines for Control of Iron Deficiency Anaemia, Ministry of Health & Family Welfare, India, 2013

**5. Lindsay H.A. & Stuart R.G.,** Preventing and treating anaemia (2001), accessed online at http://www.unsystem.org/SCN/archives/npp19/ch10.htm#TopOfPage

**6. NCCN Guidelines,** Cancer - and Chemotherapy - induced anemia, version 1.2013

**7. Provan D. & al,** Red cells disorders, Oxford handbook of Haematology, Oxford University Press, 2006

**8. WHO,** Iron deficiency anaemia: assessment, prevention & control. Geneva: WHO (2001), accessed online at http://www.who.int/.../ida\_assessment\_prevention\_control.pdf

**9. WHO,** Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity (2011), accessed online at http*://*www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf