

SỐ LƯỢNG TIỂU CẦU VÀ TUỔI TÁC

Carlo L. Balduini¹, Patrizia Noris¹

Người dịch: Trần Thị Phương Túy²

TÓM TẮT

Tuổi là yếu tố quyết định chủ yếu số lượng tiểu cầu ở người khỏe mạnh. Số lượng tiểu cầu trung bình ở nữ cao hơn nam trong tất cả mọi lứa tuổi. Không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu của nam và nữ ở tuổi dưới 15, trái lại số lượng tiểu cầu ở nữ cao hơn nam ở tuổi 15-64 và trên 64 tuổi. Sự khác biệt liên quan giới tính ở người trưởng thành chỉ khoảng 10% và thấp hơn nhiều so với sự liên quan đến tuổi. Nền tảng di truyền khác nhau chịu trách nhiệm cho sự khác biệt lớn của số lượng tiểu cầu trung bình giữa các vùng khác nhau.

Từ khóa: Tiểu cầu, tuổi.

ABSTRACT

PLATELET COUNT AND AGING

Carlo L. Balduini¹, Patrizia Noris¹

Translator: Tran Thi Phuong Tuy²

Age is major determinant of platelet count in healthy people. The mean platelet count was higher in women than that in men in all age classes. No difference in platelet count of men and women was found before the age of 15 years, where the platelet count was higher in women than that in men in the age range 15-64 years and over 64 years. Sex-related differences in adults were only approximately 10% and much lower than those related to aging. The different genetic backgrounds are responsible for large differences in mean platelet count in different areas.

Key words: platelet, aging.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sau khi Giulio Bizzozzero xác định tiểu cầu vào cuối thế kỷ thứ 19 [1], nhiều tác giả đã cố gắng xác định số lượng bình thường của yếu tố này trong máu người. Tuy nhiên, các phương pháp đếm tiểu cầu vẫn chưa chính xác cho đến những năm giữa của thế kỷ qua và những khoảng tham khảo được đề nghị đối với số lượng tiểu cầu dao động từ 130- 350 đến 500-900 x10⁹/l trong máu toàn phần [2].

Sự phát triển của nguyên lý đếm (Coulter Principle) vào năm 1953 [3] đã cải tiến việc đếm các tế bào máu và dẫn đến sự phát triển các công cụ điện tử hiện nay được sử dụng trong các phòng xét nghiệm. Khoảng 30 năm trước, các công cụ này được dùng để nghiên cứu hàng ngàn mẫu máu của các người hiến máu không chọn lọc, vì vậy xác định khoảng tham khảo của số lượng tiểu cầu như là 150 - 450 hoặc 150 - 400 x 10⁹/l [4], [5]. Những giá

1. Đại học Pavia, Italia

2. BVTW Huế

- Ngày nhận bài (received): 5/9/2014; Ngày phản biện (revised): 15/11/2014;

- Ngày đăng bài (accepted): 29/11/2014

- Người phản biện:

- Người phản hồi (corresponding author): Trần Thị Phương Túy

- Email: phuongtuy07@gmail.com.

trị này vẫn còn dùng đến ngày nay trong phần lớn các nước phương Tây, mặc dù một số nghiên cứu trong lúc đó đã chứng tỏ số lượng tiểu cầu thay đổi tùy vào tuổi, giới và chủng tộc. Vì vậy, thảo luận ở đây là có khoảng tham khảo nào dùng cho tất cả mọi người không, hay có các dao động bình thường mới đã tính đến tất cả những thay đổi được sử dụng trong thực tiễn lâm sàng hay không.

II. TUỔI VÀ SỐ LƯỢNG TIỂU CẦU

Vấn đề những thay đổi liên quan với tuổi trong số lượng tiểu cầu đã được xem xét vào năm 1977 bởi Stevens và Alexander, họ đã đo số lượng tiểu cầu ở 868 người hiến máu tuổi 18 - 65 và không tìm thấy sự khác biệt nào liên quan tới tuổi [6]. Ngược lại, vài năm sau, người ta cho thấy số lượng tiểu cầu có xu hướng giảm theo tuổi với một sự khác biệt hơn $100 \times 10^9/l$ giữa trẻ 1- 5 tuổi và người lớn hơn 71 tuổi khi nghiên cứu ở 477 bệnh nhân [7]. Mối tương quan giữa số lượng tiểu cầu và tuổi cũng được tìm thấy bởi một nghiên cứu lớn hơn đánh giá 12.142 người dân trưởng thành ở Mỹ và tìm thấy sự khác biệt đáng kể về mặt thống kê giữa người già và người trẻ [8]. Tuy nhiên, những khác biệt này nhỏ dưới $30 \times 10^9/l$ giữa người 17-19 tuổi và người hơn 70 tuổi. Vì vậy, mãi đến vài năm qua, sự tồn tại và phạm vi có thể của những thay đổi theo tuổi của số lượng tiểu cầu vẫn không rõ ràng, nhưng gần đây một loạt nghiên cứu cắt ngang khác nhau thực hiện ở các dân cư người Ý đã làm sáng tỏ vấn đề này. Phân tích 12.517 người dân vùng Sardinian tìm thấy sự tăng 10 năm tuổi tương ứng với sự giảm $9 \times 10^9/l$ tiểu cầu [9]. Rất nhiều kết quả tương tự được thu nhận ở 7.266 người dân ở 5 vùng địa lý khác nhau ở Ý [10] và trong cộng đồng người của Dự án Moli - Sani bao gồm 24.318 người từ 30 thành phố và làng quê Molise [11]. Cuối cùng, một nghiên cứu mới đây đã đưa tất cả dữ kiện của những người tuyển vào những nghiên cứu dựa vào 3 quần thể được tham khảo ở trên và kết luận rằng những thay đổi theo tuổi thật sự là rất lớn: số lượng tiểu cầu giảm 35% ở nam và giảm 25% ở nữ trước tuổi vị thành

niên (early infancy) [12]. Phần lớn sự giảm này xảy ra ở tuổi thơ ấu và ở người già và chỉ thay đổi một phần nhỏ ở tuổi trưởng thành.

Vì vậy, tuổi là yếu tố quyết định chủ yếu số lượng tiểu cầu ở người khỏe mạnh.

Không có sự giải thích nào đủ chứng cứ đối với sự thay đổi liên quan với tuổi, mặc dù có thể là sự giảm rõ ràng số lượng tiểu cầu trong tuổi vị thành niên phản ánh xu hướng giảm nồng độ thrombopoietin xảy ra từ khi sinh đến khi trưởng thành [13]. Liên quan cơ chế giảm tiểu cầu ở tuổi già, người ta gợi ý rằng phát xuất từ ưu thế chọn lọc tự nhiên của người có số lượng tiểu cầu thấp hơn hay sự giảm dự trữ tế bào mầm tạo máu trong quá trình già đi [12]. Tuy nhiên, cả hai giải thích này đơn thuần là lý thuyết và cần có những thăm dò trong tương lai để làm sáng tỏ vấn đề này.

III. CÁC THAY ĐỔI SINH LÝ KHÁC ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỐ LƯỢNG TIỂU CẦU

3.1. Giới tính

Sự khác biệt về số lượng tiểu cầu liên quan giới tính đã được mô tả lần đầu tiên vào năm 1977 trong một nghiên cứu phân tích 868 mẫu máu của người hiến máu. Số lượng tiểu cầu trung bình ở nữ cao hơn nam trong tất cả mọi lứa tuổi, mặc dù sự khác biệt này nhỏ (xấp xỉ $20-40 \times 10^9/l$) và có xu hướng giảm sau thời kỳ mãn kinh [7], [8], [14]. Các nghiên cứu sau đó khẳng định nữ có số lượng tiểu cầu cao hơn nhẹ. Những nghiên cứu ở những quần thể khác nhau ở người Ý đã nói trên đã ủng hộ nhiều hơn kết luận này và định nghĩa chính xác những khác biệt liên quan giới tính trong mối liên quan với quá trình già [9], [12]. Đặc biệt, không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu của nam và nữ ở tuổi dưới 15, trái lại số lượng tiểu cầu ở nữ cao hơn nam ở tuổi 15-64 và trên 64 tuổi [12]. Trong bất kỳ trường hợp nào, sự khác biệt liên quan giới tính ở người trưởng thành chỉ khoảng 10% và thấp hơn nhiều so với sự liên quan đến tuổi.

Cũng như sự khác biệt liên quan đến tuổi, những cơ chế của những khác biệt liên quan giới cũng

không được biết. Tuy nhiên, thấy rằng nữ có số lượng tiểu cầu cao hơn nam chỉ sau tuổi 14 gợi ý rằng tuổi dậy thì tạo ra sự khác biệt. Có thể suy xét sự giảm sút trong cơ thể phụ nữ có kinh nguyệt và kéo dài đến lúc già¹⁵ đã kích thích sản xuất tiểu cầu [16], [17]. Tuy nhiên, sự khác biệt về hóc môn giữa nam và nữ sau tuổi dậy thì cũng có thể có vai trò. Đặc biệt, estrogen thuận lợi cho thành lập tiểu cầu ở chuột ủng hộ cho giả thuyết này [18], mặc dù không có dữ liệu nào ở người.

3.2. Di truyền

Một vài nghiên cứu cho thấy số lượng tiểu cầu có tính di truyền cao¹⁴ và một vài yếu tố di truyền chịu trách nhiệm cho sự thay đổi số lượng tiểu cầu ở người khỏe mạnh đã được xác định [19]. Sự quan trọng của nền tảng di truyền trong điều biến số lượng tiểu cầu được minh họa rõ bởi nghiên cứu gần đây ở 5 vùng địa lý khác nhau ở Ý [10], ở đó số lượng tiểu cầu trung bình của người dân khỏe mạnh ở những vùng khác nhau dao động từ 220-265 $\times 10^9/l$. Những khác biệt liên quan về chủng tộc tương tự được quan sát trong người dân nước Mỹ [8], thậm chí những khác biệt thích hợp hơn cũng được mô tả ở các nước khác nhau ở châu Phi [20].

IV. CẬP NHẬT KHOẢNG THAM KHẢO SỐ LƯỢNG TIỂU CẦU

Một số quan sát trong các quần thể khác nhau đã xác định rõ ràng tuổi, giới và nền tảng di truyền điều biến số lượng tiểu cầu ở người khỏe mạnh. Tác động của tuổi lớn hơn tác động của giới và chủng tộc nhiều. Điều này được minh họa rõ ở vùng Sardin, ở đó nền tảng di truyền khác nhau chịu trách nhiệm cho sự khác biệt lớn của số lượng tiểu cầu trung bình giữa các vùng khác nhau [9]. Tỷ lệ phần trăm của người khỏe mạnh tuổi dưới 18 với số lượng tiểu cầu hơn $400 \times 10^9/l$ là 11% trong những quần thể có số lượng tiểu cầu trung bình cao hơn, trong khi dưới 4% trong những quần thể có số lượng tiểu cầu trung bình thấp hơn. Ngược lại, hơn 10% người dân già trên 60 tuổi có số lượng tiểu cầu dưới $150 \times 10^9/l$ ở những quần thể có số lượng tiểu cầu trung bình

thấp hơn, trong khi tỷ lệ này giảm đến 4,5% trong quần thể có số lượng tiểu cầu cao hơn. Vì vậy, việc dùng $150-400 \times 10^9/l$ như phạm vi bình thường cho số lượng tiểu cầu, một số người già ở một số vùng có nguy cơ bị chẩn đoán sai là giảm số lượng tiểu cầu trong khi những người trẻ của những vùng khác có thể có nguy cơ chẩn đoán sai là tăng số lượng tiểu cầu.

Việc không thích hợp của giới hạn đơn độc $150 \times 10^9/l$ để xác định giảm số lượng tiểu cầu cũng được ủng hộ bởi các kết quả của một nghiên cứu theo dõi 5 năm 191 người hoàn toàn khỏe mạnh phát hiện ngẫu nhiên số lượng tiểu cầu giữa 100 và $150 \times 10^9/l$ [21]. Trong đại đa số trường hợp, mức độ giảm tiểu cầu vẫn bình ổn mà không xuất hiện bất kỳ bệnh lý nào, và các tác giả đã kết luận nguy cơ giảm tiểu cầu nặng trong nhóm bệnh nhân này là thấp. Dựa vào bằng chứng trên, đặt giả thuyết rằng những người này (hoặc một phần trong số họ) hoàn toàn khỏe mạnh và có tiểu cầu giảm dưới $150 \times 10^9/l$ vì có sự kết hợp giữa giới, tuổi và nền tảng di truyền.

V. KẾT LUẬN

Phạm vi tham khảo mới có thể đã tính đến những thay đổi này nên đáng dùng để xác định những người có rối loạn tiểu cầu chính xác hơn. Thực vậy, công cụ hiện tại như vậy đã được phát triển ở người dân nước Ý [12]. Nó chỉ định phạm vi bình thường của số lượng tiểu cầu cho 3 độ tuổi: dưới 15, 15-64 và trên 64. Hơn nữa, vì có sự khác biệt liên quan giới tính sau tuổi dậy thì, nó chỉ định những giá trị riêng biệt cho nam và nữ trong 2 độ tuổi sau. Cuối cùng, xác định loại “khoảng tham khảo rộng” mà giới hạn trên và dưới của nó là những giới hạn được tính trong những vùng người Ý với số lượng tiểu cầu trung bình thấp nhất và cao nhất.

Mặc dù những khoảng tham khảo mới chưa được sử dụng trên thực tế lâm sàng nhưng người ta mong giảm số đàn ông được chẩn đoán sai là giảm tiểu cầu, cũng như số trẻ em được chẩn đoán sai là tăng tiểu cầu nhẹ. Ngược lại, tỷ lệ giảm tiểu cầu ở trẻ và tỷ lệ tăng tiểu cầu ở đàn ông

có thể tăng. Cần có những nghiên cứu xa hơn để xác định những khoảng tham khảo này phân biệt người có bệnh lý ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu với người khỏe mạnh bình thường. Không biết định nghĩa mới về số lượng tiểu cầu bình thường ở Ý có nên sử dụng chung cho các nước

khác hay không nhưng quan sát thấy giá trị số lượng tiểu cầu trung bình ở Ý tương tự giá trị số lượng tiểu cầu trung bình được thực hiện ở dân da trắng khác. Điều này gợi ý rằng việc sử dụng chúng có thể thích hợp với những người có cùng nguồn gốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bizzozero G (1981), "Su di un nuovo elemento morfologico del sangue dei mammiferi e della sua importanza nella trombosi e nella coagulazione", *Osservatore Gazzetta Clin*, 17, pp.785-7.
2. Sloan AW (1951), "The normal platelet count in men", *J Clin Path*, 4(1), pp.37-46.
3. Coulter WH (1953), *Means for Counting Particles Suspended in a Fluid*, US Patent 2656508.
4. Giles C (1981), "The platelet count and mean platelet volume", *Br J Haematol*, 48(1), pp. 31-7.
5. Dacie JV (1991), *Practical Haematology*, 7th ed. London: Churchill Livingstone, pp. 668.
6. Stevens RF (1977), "A sex difference in the platelet count", *Br J Haematol*, 37(2), pp.295-300.
7. Graham SS (1987), "Automated platelet-sizing parameters on a normal population", *Am J Clin Pathol*, 87(3), pp.365-9.
8. Segal JB (2006), "Platelet counts differ by sex, ethnicity, and age in the United States", *Ann Epidemiol*, 16(2), pp.123-30.
9. Biino G, "Analysis of 12,517 inhabitants of a Sardinian geographic isolate reveals that predispositions to thrombocytopenia and thrombocytosis are inherited traits". *Haematologica*, 2011;96(1):96-101.
10. Biino G, "Influence of age, sex and ethnicity on platelet count in five Italian geographic isolates: mild thrombocytopenia may be physiological", *Br J Haematol*, 2012;157(3):384-7
11. Santimone I, "White blood cell count, sex and age are major determinants of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: results from the MOLI-SANI project", *Haematologica*, 2011;96(8):1180-8.
12. Biino G, "Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data", *PLoS One* 2013;8(1):e54289.
13. Ishiguro A, "Age-related changes in thrombopoietin in children: reference interval for serum thrombopoietin levels", *Br J Haematol*, 1999;106(4):884-8.
14. Buckley MF, "A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count", *Thromb Haemost*, 2000;83(3):480-4.
15. Pirrie R, "The influence of age upon serum iron in normal subjects", *J Clin Pathol*, 1952;5(1):10-5.
16. Beguin Y, "Erythropoietin and platelet production". *Haematologica*, 1999;84(6):541-7.
17. Kadikoylu G, "Platelet parameters in women with iron deficiency anemia", *J Natl Med Assoc*, 2006;98(3): 398-402.
18. Nagata Y, "Proplatelet formation of megakaryocytes is triggered by autocrine-synthesized estradiol", *Genes Dev*, 2003;17(23):2864-9.
19. Shameer K, "A genome- and phenome-wide association study to identify genetic variants influencing platelet count and volume and their pleiotropic effects", *Hum Genet*, 2013 Sep 12. [Epub ahead of print]
20. Kueviakoe IM, "Hematological reference values for healthy adults in togo", *ISRN Hematol*, 2011;2011:736062.
21. Stasi R, "Long-term outcome of otherwise healthy individuals with incidentally discovered borderline thrombocytopenia", *PLoS Med*, 2006;3(3):e24.