

NHÂN TRƯỜNG HỢP NHIỄM TOAN LACTIC LIÊN QUAN METFORMIN

Phan Thế Anh, Tôn Thanh Tùng, Nguyễn Thùy Phương Oanh

TÓM TẮT

Nhiễm toan lactic máu liên quan đến metformin là một biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, tỷ lệ tử vong cao. Trường hợp lâm sàng báo cáo là tình huống nhiễm toan lactic nặng trên bệnh nhân (BN) đái tháo đường (ĐTĐ) type 2 điều trị bằng Metformin đang bị bệnh COVID 19, BN đáp ứng kém với điều trị bicarbonat, hồi phục tốt sau lọc máu ngoài thận (LMNT) cấp cứu. SARS-COV-2 được báo cáo làm tăng nguy cơ đáng kể nhiễm toan lactic máu trên BN ĐTĐ type 2 điều trị với metformin. Cơ chế liên quan giữa nhiễm toan lactic và metformin vẫn chưa rõ ràng, tuy nhiên hay gặp trên BN có suy giảm chức năng thận. LMNT nên được cân nhắc sớm trong các trường hợp nhiễm toan lactic nặng nghi ngờ liên quan đến metformin.

Từ khóa: Nhiễm toan lactic; ngộ độc metformin; suy thận, lọc máu ngoài thận.

CASE REPORT: METFORMIN-ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS

ABSTRACT

Metformin-associated lactic acidosis (MALA) is rare but is serious and related to a high mortality rate. The reported case is a severe lactic acidosis case in a COVID-19 patient treated with metformin. The patient responded poorly to intravenous bicarbonate but recovered well after emergency hemodialysis. SARS-COV-2 infection has been reported to significantly increase the risk of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes treated with metformin. The associated mechanism between lactic acidosis and metformin is unclear. This condition is common in patients with impaired renal function. Hemodialysis should be considered early in cases of severe lactate acidosis suspected of being associated with metformin.

¹ Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi (Corresponding): Phan Thế Anh (phananh41a@gmail.com)

Ngày nhận bài: 12/10/2022, ngày phản biện: 03/5/2023

Ngày bài báo được đăng: 30/6/2023

Keywords: Lactic acidosis; Metformin overdose; Renal impairment, Haemodialysis.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Metformin là thuốc điều trị ĐTD đường uống được lựa chọn đầu tiên trong tất cả các khuyến cáo của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) và cũng như các hiệp hội ở các nước khác. Cơ chế tác dụng chủ yếu do làm giảm sản xuất glucose ở gan, giảm đề kháng insulin ngoại vi. Thuốc không kích thích tăng tiết insulin nên không gây hạ đường huyết và không gây tăng cân. Do đó, metformin luôn là lựa chọn hàng đầu trong điều trị ĐTD type 2 với phác đồ đơn độc hay kết hợp các thuốc uống hạ đường huyết khác hoặc insulin.

Tác dụng phụ nguy hiểm nhất của metformin là nhiễm toan lactic máu, là trạng thái nhiễm toan chuyển hóa do giải phóng ion H⁺ từ acid lactic. Đây là một biến cố hiếm gặp nhưng nghiêm trọng, gây tử vong cho khoảng 50% số ca được ghi nhận, thường liên quan đến việc kê đơn nhóm thuốc biguanid không hợp lý.

Cơ chế bệnh sinh của metformin liên quan đến nhiễm toan chuyển hoá vẫn chưa được hoàn toàn hiểu rõ. Cơ chế chính giải thích cho quá trình nhiễm toan chuyển hoá liên quan đến metformin là do tác dụng ức chế tân tạo glucose từ các chất trong đó có lactat và

tác dụng thúc đẩy quá trình đường phân tạo ra lactat tại ruột [1]. Cơ chế hay gặp trên lâm sàng là tình trạng tích lũy Metformin, gặp chủ yếu trên những BN ĐTD type 2 điều trị bằng Metformin có suy giảm chức năng thận kèm theo. Các triệu chứng dễ nhầm lẫn với các bệnh lý thuộc đường tiêu hóa, tim mạch.

Đa số BN cần chăm sóc tại các khoa điều trị tích cực, điều chỉnh pH máu bằng truyền tĩnh mạch dung dịch bicarbonat. Trong trường hợp nhiễm độc metformin kèm nhiễm toan lactic thì phương pháp LMNT là phương pháp chính để điều chỉnh tình trạng nhiễm toan. Thực tế, có rất nhiều báo cáo về tình trạng nhiễm toan lactat liên quan đến metformin trên thế giới, trong nước chưa ghi nhận nhiều báo cáo được xuất bản tuy nhiên tình trạng này vẫn xảy ra trên BN tuy nhiên không có con số thống kê cụ thể.

Bài báo mô tả ca lâm sàng BN ĐTD type 2 điều trị với liều metformin không cao tuy nhiên có nhiều yếu tố thúc đẩy, nhiễm toan lactic nặng không đáp ứng với điều trị bicarbonat, BN chỉ cải thiện sau LMNT cấp cứu.

2. GIỚI THIỆU CA BỆNH

BN nam 76 tuổi tiền căn đang điều

trị bệnh tăng huyết áp, ĐTĐ type 2 bằng metformin 1000mg/ngày, nhập viện vì lí do nôn ói, đau bụng 2 ngày, kèm tiêu chảy, tự mua thuốc điều trị tại nhà không đỡ. BN nhập viện trong tình trạng tiếp xúc chậm, bứt rứt, mạch nhanh 105 lần/phút, huyết áp 130/80mmHg, không sốt, khám lâm sàng bụng mềm và không ghi nhận bất thường trên siêu âm bụng thường quy, XQ phổi quy ước. Đáng chú ý là BN thở nhanh 28 lần/phút kiểu nhiễm toan. Nhận định ban đầu là trường hợp nhiễm toan chuyển hoá nghi do ngộ độc metformin. Triệu chứng không thuyên giảm sau sử dụng các thuốc điều trị triệu chứng và bù dịch tinh thể.

Kết quả xét nghiệm: Glucose 6,4 mmol/L; Creatinin 653,7 umol/L; Ure 29,1mmol/L; Natri 136 mmol/L; Kali 4,45 mmol/L; ABG: pH 6,75 ; pCO₂ 13,5 mmHg; HCO₃ = 1,8 mmol/L; Lactate = 23,4 mmol/L.

Điều trị bổ sung với Natri bicarbonat 8.4% truyền tĩnh mạch kết hợp chuyển LMNT cấp cứu vì BN đáp ứng kém sau dùng bicarbonat. Sau lọc máu BN cải thiện nhanh về tri giác, hết đau bụng, huyết động ổn định. Xét nghiệm sau lọc máu cải thiện nhanh về chức năng thận Creatinin giảm 247 umol/L; Lactate giảm 13,1 mmol/L; ABG cải thiện: pH 7,28; pCO₂ 18,3 mmHg; HCO₃ = 8,5 mmol/L.

Trên BN có một yếu tố thúc đẩy khác là nhiễm SARS-COV-2 với mẫu bệnh phẩm lấy từ lúc mới vào viện. BN ổn

định xuất hiện sau 15 ngày điều trị trong trung tâm điều trị BN Covid kết hợp với kiểm soát các bệnh nền.

3. BÀN LUẬN

Nhiễm toan lactic là một tai biến tuy hiếm gặp nhưng nghiêm trọng và thường gây tử vong cao. Tần suất xảy ra biến cố này vào khoảng 6.3 người/100.000 BN mỗi năm [1]. Tần suất có thể giảm thông qua đánh giá đầy đủ các yếu tố nguy cơ liên quan trên bệnh nhân bao gồm: kiểm soát đường huyết kém, nhiễm toan ceton, nhịn ăn dài ngày, nghiện rượu, suy gan hay tất cả các bệnh lý liên quan đến thiếu oxy [2].

Vì vậy, những bệnh nhân đang điều trị bằng metformin cần được rà soát và rất thận trọng với những yếu tố nguy cơ liên quan thuộc về bệnh nhân. Khi xuất hiện những dấu hiệu nghi ngờ đầu tiên, như chuột rút, tình trạng yếu cơ, nhược cơ nặng, đau vùng bụng hoặc ngực, thở nhanh, bứt rứt rối loạn tri giác cần tạm dừng điều trị ngay và xác định nồng độ lactat trong máu, khí máu động mạch [3, 4]. Trên BN báo cáo, triệu chứng ban đầu liên quan đến kiểu giống rối loạn tiêu hoá, đi phân lỏng nhiều lần, dẫn đến mất nước và gây nặng thêm tình trạng bệnh thận mạn khả năng có từ trước trên nền bệnh nhân lớn tuổi, nhiều bệnh lý nền mạn tính. Các triệu chứng tiêu hoá này cũng đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu [1, 3, 5].

Điểm đặc biệt trên BN là có tình trạng nhiễm SARS-COV-2 đồng thời, tiêu chảy cũng có thể là một triệu chứng của bệnh COVID 19. Vì vậy trên BN dùng liều metformin không cao, tuy nhiên lại có nhiều yếu tố thúc đẩy vì vậy dẫn đến tình trạng tích lũy thuốc và ngộ độc metformin. Điều này được báo cáo trong một nghiên cứu của Xu Cheng (2020) trên 1213 BN mắc bệnh COVID 19 và có bệnh ĐTĐ từ trước, thấy rằng nhiễm Sars Cov 2 làm tăng đáng kể nguy cơ nhiễm toan trên BN ĐTĐ, giả thuyết được đưa ra là do metformin làm tăng sự biểu lộ của các thụ thể angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), receptor của SARS-COV-2, tuy nhiên không gây tử vong trong 28 ngày đầu [6]. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng chỉ ra rằng metformin có tác dụng làm giảm tình trạng viêm, tình trạng suy tim trên BN vì vậy kết quả nghiên cứu vẫn ủng hộ sử dụng metformin kiểm soát đường máu trên BN COVID 19 tuy nhiên cần theo dõi chức năng thận thường xuyên [1, 6].

Nhiễm toan lactic có thể xuất hiện khi xảy ra tình trạng tích lũy metformin [1, 2, 5, 7, 8]. Ca báo cáo được ghi nhận trên bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng metformin, có kèm theo tình trạng suy giảm đáng kể chức năng thận. Vì sự thanh thải metformin chủ yếu qua thận, vì vậy cho rằng metformin sẽ tích lũy trong

trường hợp BN có nồng độ creatinin cao. Tuy vậy, trong chuỗi ca được Stade báo cáo thì mức độ suy thận không có mối tương quan với nồng độ lactat cũng như nồng độ metformin trong máu [9]. Các cơ chế khác về sự tích lũy metformin cũng được đề xuất. L.A. Bruijstens và cs (2008) báo cáo 3 trường hợp toan lactat nặng liên quan đến sử dụng Metformin trên các BN không có tiền sử bệnh thận mạn từ trước [1]. Trong các trường hợp thử nghiệm trên động vật có nhiễm toan lactat đi kèm nồng độ creatinin cao thì nồng độ metformin máu lại không phải trường hợp nào cũng cao. Ngược lại, BN không có tiền sử suy thận hay có tình trạng suy thận cấp thì nồng độ metformin máu lại cao. Điều này cho thấy suy thận là một quá trình khởi phát từ từ, biết được sự khởi phát này cũng như lần cuối cùng dùng thuốc metformin là cần thiết để xác định suy thận là tiên phát hay thứ phát xảy ra đồng thời cùng gây nên tình trạng nhiễm toan lactat [1, 9]. Cho đến nay, cơ chế bệnh sinh của metformin liên quan đến nhiễm toan chuyển hoá vẫn chưa được hoàn toàn hiểu rõ. Có thể giải thích cho quá trình nhiễm toan chuyển hoá liên quan đến Metformin là do tác dụng ức chế tân tạo glucose từ các chất trong đó có lactat và tác dụng thúc đẩy quá trình đường phân tạo ra lactat tại ruột và thực tế lâm sàng thường gặp trên các BN đang có tình trạng suy giảm chức năng thận [1].

Một số thuốc có thể làm tăng

nguy cơ nhiễm toan lactic khi kết hợp với metformin đã được chứng minh bao gồm clozapin, adrenalin, lamivudin, nitroglycerin, papaverin, diazepam, furosemid, nifedipin, ranitidin, amilorid, triamteren, trimethoprim, zidovudin, tetracyclin, các NSAIDs, thuốc cản quang chứa iod, corticoid, digoxin, morphin, quinin, quinidin, vancomycin. Trên BN khởi phát ban đầu liên quan đến đau bụng và đi cầu phân lỏng nên cũng có thể trong các thuốc tự mua có kèm theo các thuốc giãn cơ, thuốc ức chế tiết acid dạ dày, kháng sinh,... tuy nhiên khó để chứng minh có sự liên quan.

Phần lớn các trường hợp nhiễm toan lactic cần được điều trị hồi sức tại khoa điều trị tích cực. Có thể điều chỉnh pH máu bằng truyền dung dịch bicarbonat. Với trường hợp nhiễm độc metformin kèm theo nhiễm toan lactic, LMNT là liệu pháp chính để điều chỉnh nhiễm toan. Trên thực tế, metformin là thuốc có khối lượng phân tử thấp, liên kết yếu với protein huyết tương, thuốc có thể tích phân bố lớn (63-276L), với 2 đặc điểm này thì LMNT hay siêu lọc có thể loại bỏ hiệu quả metformin ra khỏi cơ thể [1, 4]. Metformin không được chuyển hoá, gần như 90% thải qua thận. Mức lọc cầu thận và sự bài tiết ống thận được xem là các đường chính để thải trừ metformin. 6.5h là thời gian bán thải trung bình với chức năng thận bình thường. Và vì vậy, thời gian bán thải sẽ kéo dài hơn

nếu có suy giảm chức năng thận [1].

LMNT được chỉ định căn cứ trên mức độ cần thiết của việc điều chỉnh tình trạng nhiễm toan lactic, khi tình trạng này đã không đáp ứng với bicarbonat. LMNT giải quyết đồng thời 2 vấn đề: điều trị nguyên nhân bằng cách loại bỏ lactat và metformin với cải thiện triệu chứng lâm sàng khác như phục hồi thể tích tuần hoàn, cải thiện tưới máu thận, điều chỉnh nhiễm toan chuyển hoá [4, 6, 10]. Trên BN này với tình trạng nhiễm toan nặng không đáp ứng với bicarbonat đã được chuyển lọc máu cấp cứu kịp thời trong giờ thứ 3 sau nhập viện, và sau lọc máu các chỉ số lâm sàng và xét nghiệm cải thiện rõ rệt. Tuy nhiên hạn chế trên BN là chúng tôi không định lượng được nồng độ metformin trong máu trước và sau lọc máu, chưa đánh giá được động học của nồng độ metformin máu.

Để phòng ngừa nhiễm toan lactic các khuyến cáo chỉ ra rằng cần tuân thủ chặt chẽ các chống chỉ định của metformin: suy thận, suy gan, tình trạng thiếu oxy mô và bệnh nhân tuổi rất cao. Liều metformin được khuyến cáo dành cho người lớn: 500 mg uống 3-4 lần/ngày, 850 mg uống 2-3 lần/ngày hoặc 1000 mg x 2 lần/ngày. Liều tối đa hàng ngày không vượt quá 2550 mg/ngày. Theo một số nghiên cứu, BN có chống chỉ định sử dụng metformin khi tuổi cao > 75 tuổi, suy thận với eGFR từ 30ml/ph đến 60 ml/ph, suy tim hoặc sau

tình trạng bệnh mạch vành cấp. Tuy nhiên, metformin là một loại thuốc đã được dùng lâu dài và được chứng minh rất nhiều lợi ích trên BN dù với liều thấp metformin, vì vậy việc không kê đơn hoặc dùng thuốc do nguy cơ gây tăng nhiễm toan lactic nên cân nhắc, hơn nữa cần nhấn mạnh là cơ chế liên quan của metformin với nhiễm toan lactat vẫn chưa được chứng minh rõ ràng [4].

BN được điều trị bằng metformin nên được đánh giá chức năng thận đầy đủ xác định độ thanh thải creatinin trước khi điều trị, sau đó đánh giá định kỳ hằng năm với bệnh nhân có chức năng thận bình thường; ít nhất 2-4 lần/năm với những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin thấp hơn mức bình thường hoặc bệnh nhân cao tuổi. Với bệnh nhân cao tuổi, nhiều bệnh nền, thường kèm theo suy giảm chức năng thận, ngoài ra sử dụng nhiều thuốc để điều trị các bệnh khác trong đó các thuốc hạ áp, giảm đau chống viêm,... đều có thể gây ảnh hưởng đến chức năng thận.

Thực tế các tình huống có thể xảy ra trên lâm sàng. Nhiễm toan lactic “liên quan đến metformin” được chia thành 3 trường hợp riêng biệt: Thứ nhất, nhiễm toan lactic do các nguyên nhân khác, sự có mặt của metformin không được xác định và thường tiên lượng nặng nhất; Thứ hai, metformin thực sự là nguyên nhân chính gây nhiễm toan lactic, trường hợp này tiên lượng tốt hơn và thứ ba là trường hợp tích

lũy metformin làm nặng thêm các nguyên nhân khác gây nhiễm toan lactic, trường hợp này thường xảy ra nhất.

Vì vậy, các trường hợp nhiễm acid lactic thực sự tương đối hiếm và cũng khó chứng minh được vai trò đó do hoàn toàn metformin. Do đó, có một khoảng cách giữa các khuyến cáo chính thức so với thực tế lâm sàng. Thực tế trên ca lâm sàng báo cáo dùng liều metformin không cao, nhưng đi kèm với tình trạng nhiễm SARS-COV-2, tình trạng tiêu chảy gây ra tình trạng suy giảm chức năng thận cấp trên nên có thể có bệnh thận mạn từ trước. Vì vậy, trên từng BN, metformin nên được cân bằng giữa rủi ro và lợi ích, trong trường hợp suy thận mạn tính ổn định, metformin có thể được tiếp tục dùng với hệ số thanh thải trên 45 ml/ph, thậm chí kể cả 30ml/ph bằng cách giảm một nửa liều. Tuy nhiên cần theo dõi chặt chẽ chức năng thận và ngưng điều trị ngay khi có bất kì biến cố cấp tính nào.

4. KẾT LUẬN

Ca lâm sàng là một trường hợp nhiễm toan lactic có liên quan sử dụng metformin trong bệnh cảnh có nhiều yếu tố nguy cơ kèm theo trong đó có vai trò của nhiễm SARS-COV-2. Cơ chế liên quan giữa nhiễm toan lactic và metformin vẫn chưa rõ ràng, tuy nhiên thường hay gặp trên các BN có suy giảm chức năng thận, vì vậy, những bệnh nhân trước khi

điều trị bằng metformin nên được tầm soát thận trọng các yếu tố nguy cơ. Lọc máu ngoài thận nên được cân nhắc sớm trong các trường hợp nhiễm toan lactat nặng nghi ngờ liên quan đến metformin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bruijstens L, Van Luin M, Buscher-Jungerhans P, Bosch F. Reality of severe metformin-induced lactic acidosis in the absence of chronic renal impairment. *Neth J Med.* 2008;66(5):185-90.

2. Visconti L, Cernaro V, Ferrara D, Costantino G, Aloisi C, Amico L, et al. Metformin-related lactic acidosis: is it a myth or an underestimated reality? *Ren Fail.* 2016;38(9):1560-5.

3. Nguyễn TT. Điều trị nhiễm toan acid lactic ở bệnh nhân đái tháo đường. *Tạp chí Nội Tiết và Đái tháo đường.* 2021;46.

4. Lalau J-D. Lactic Acidosis Induced by Metformin. *Drug Safety.* 2010;33(9):727-40.

5. Hồ Ngọc Phú, Lê Bá Hải. Nhiễm toan lactic do Metformin, nguy cơ không thể bỏ qua: *Tạp chí tim mạch học Việt Nam.* 2016;1(2):20-9.

6. Cheng X, Liu Y-M, Li H, Zhang X, Lei F, Qin J-J, et al. Metformin

Is Associated with Higher Incidence of Acidosis, but Not Mortality, in Individuals with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism.* 2020;32(4):537-47.e3.

7. Altun E, Kaya B, Paydaş S, Sariakçalı B, Karayaylalı İ. Lactic acidosis induced by metformin in a chronic hemodialysis patient with diabetes mellitus type 2. *Hemodialysis International.* 2014;18(2):529-31.

8. Chang C-T, Chen Y-C, Fang J-T, Huang C-C. Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *Journal of nephrology.* 2002;15(4):398-402.

9. Stades AM, Heikens JT, Erkelens DW, Holleman F, Hoekstra JB. Metformin and lactic acidosis: cause or coincidence? A review of case reports. *J Intern Med.* 2004;255(2):179-87.

10. Yang PW, Lin KH, Lo SH, Wang LM, Lin HD. Successful treatment of severe lactic acidosis caused by a suicide attempt with a metformin overdose. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences.* 2009;25(2):93-7.

THẺ LỆ BÀI ĐĂNG TẠP CHÍ Y DƯỢC THỰC HÀNH 175

Tạp chí Y dược thực hành 175 xuất bản 4 số thường kỳ/năm và các chuyên đề, đăng tải các công trình nghiên cứu, các bài tổng quan về Y-Dược học trong nước và Quốc tế, thông tin về nghiên cứu và đào tạo.

I. Một số yêu cầu về bài đăng công trình nghiên cứu khoa học:

1. Bài gửi đăng công trình nghiên cứu khoa học chưa đăng ở bất kỳ tạp chí quốc gia nào.

2. Các thuật ngữ thống nhất theo từ điển Bách khoa Việt Nam.

3. Bài gửi đăng bắt buộc phải đánh máy bằng tiếng Việt, rõ ràng, lề trái 3 cm, lề phải 2 cm, lề trên 2 cm, lề dưới 2 cm. Một bài không dài quá 7 trang khổ A4, font Time New Roman cỡ 13. Các danh từ tiếng Việt Nam nếu dịch từ tiếng nước ngoài phải viết kèm theo tiếng nước ngoài. Các chữ viết tắt phải có chú thích các từ gốc của các chữ viết tắt.

4. Trình tự các mục trong bài viết:

a. Đầu đề (tiếng Việt và tiếng Anh).

b. Họ và tên tác giả: không ghi học hàm, học vị, chức danh. Có ghi chú nơi công tác của tác giả.

c. Nội dung:

- Tóm tắt tiếng Việt và tiếng Anh (tối đa 200 từ).

- Đặt vấn đề, bao gồm cả phần mục tiêu nghiên cứu của đề tài.

- Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

- Kết quả.

- Bàn luận.

- Kết luận.

Chỉ sử dụng những bảng biểu, ảnh cần thiết và phải ghi chú thích rõ yêu cầu in vào đoạn nào trong bài, mỗi bài không quá 5 hình.

d. Tài liệu tham khảo (không qua 10 tài liệu): Tài liệu tiếng Việt ghi trước, sau đó tài liệu tiếng nước ngoài. Tài liệu tham khảo ghi theo thứ tự: họ tên tác giả, năm xuất bản, tên cuốn sách, bài báo, tạp chí, số trang và trang tham khảo.

5. Mỗi tác giả đứng tên đầu của bài báo chỉ được đăng tối đa một bài trong một số. Bài gửi đăng không trả lại bản thảo. Tác giả ghi số điện thoại và địa chỉ email vào cuối bài.

II. Đối với các bài tổng quan, thông tin, bài dịch:

Đối với các bài tổng quan cần có đầy đủ các tài liệu tham khảo và nguồn số liệu đã được trích dẫn trong bài. Tác giả bài tổng quan ghi rõ chức danh, học hàm, học vị, chuyên ngành, cơ quan hoặc Hội chuyên khoa ở phần ghi chú cuối trang đầu tiên của bài viết. Bài tổng quan được đánh bằng tiếng Việt, dài không quá 7 trang khổ A4 (kể cả bảng biểu và tài liệu tham khảo).

Các thông tin, bài dịch cần ghi rõ xuất xứ của nguồn tài liệu. Đối với bài dịch cần chụp toàn văn bản bài báo tiếng nước ngoài gửi kèm bài dịch.

**Bài viết xin gửi về: Tòa soạn Tạp chí Y Dược thực hành 175, Bệnh viện Quân y 175 – Số 786 Nguyễn Kiệm, Phường 3, Quận Gò Vấp, TP. Hồ Chí Minh. Điện thoại: 069.641192/0383685856 hoặc gửi qua email: tapchiyduocthuchanh175@gmail.com*