

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LÊ THÁI VÂN THANH

**NGHIÊN CỨU RÁM MÁ TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI
VÀ MỘT SỐ BIỆN PHÁP CAN THIỆP**

Chuyên ngành Da Liễu

Mã số: 62.72. 01.52

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2015

Công trình được hoàn thành tại: TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. TRẦN LAN ANH

PGS.TS. NGÔ THỊ KIM PHỤNG

Phản biện 1: PGS. TS. PHẠM HOÀNG KHÂM

Phản biện 2: GS. TS. TRẦN THỊ PHƯƠNG MAI

Phản biện 3: PGS. TS. ĐẶNG VĂN EM

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm Luận án cấp Trường

Họp tại

.....

Vào hồi giờ phút ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại các thư viện:

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại Học Y Hà Nội
- Thư viện thông tin Y học trung ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rám má (melasma) là một hiện tượng tăng hắc tố (melanin) ở da mặt, rất hay gặp trên phụ nữ, đặc biệt ở phụ nữ mang thai. Rám má không gây nguy hiểm đến tính mạng, tuy nhiên khi rám má lan rộng và tiến triển dai dẳng thì có thể gây ảnh hưởng đến thẩm mỹ, thậm chí đến chất lượng cuộc sống, nhất là ở những người trẻ, hoặc những người có công việc đòi hỏi giao tiếp nhiều.

Rám má có cơ chế bệnh sinh phức tạp. Các yếu tố nguyên nhân liên quan đến rám má là yếu tố di truyền, ánh nắng mặt trời (ANMT), nội tiết tố, sử dụng một số thuốc hoặc mỹ phẩm... Trong đó sự thay đổi nội tiết tố là nguyên nhân gây rám má được nói tới nhiều nhất. Hiện tượng tăng các nội tiết tố estrogen và progesterone trong thời kỳ mang thai (mask of pregnancy) được cho là căn nguyên chính gây rám má cho phụ nữ trong giai đoạn đặc biệt này. Tỷ lệ rám má trên phụ nữ mang thai rất thay đổi, có thể chiếm đến 50%–70%. Nghiên cứu tại Iran, Pakistan, nam Brazil và Pháp cho thấy tỷ lệ phụ nữ mang thai bị rám má là 5-46%. Nghiên cứu của Hoàng Văn Minh và cs tại Tp HCM vào năm 2003 thì tỷ lệ này là 8.77%.

Rám má xuất hiện trong thời gian mang thai có thể thoái triển sau sinh một cách tự phát, trong đó 70% trường hợp biến mất hoàn toàn trong vòng một năm sau sinh. Tuy nhiên 1/3 trường hợp rám má có thể kéo dài trong nhiều năm sau đó mà không rõ căn nguyên. Nhiều nghiên cứu cho thấy trong suốt thời kỳ thai nghén, đặc biệt là trong 3 tháng cuối, nồng độ estrogen và progesterone tăng cao trong máu đã kích thích các tế bào hắc tố (melanocytes) tăng tổng hợp hắc tố (melamin). Sự gia tăng đáng kể của nội tiết tố kích thích tế bào hắc tố (MSH – Melanocyte Stimulating Hormone) trong 3 tháng giữa đến 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai cũng là yếu tố kích thích tăng tổng

hợp hắc tố đáng kể. Ngoài ra, các yếu tố khác có liên quan đến sự thay đổi nội tiết tố như dùng thuốc ngừa thai, trị liệu thay thế bằng progesterone, rối loạn chức năng buồng trứng hoặc tuyến giáp, u buồng trứng... cũng được đề cập đến như là yếu tố sinh bệnh học của hiện tượng rối loạn hắc tố này.

Cho đến nay, điều trị râm má vẫn còn nhiều hạn chế. Để điều trị râm má có hiệu quả cần sự kết hợp của 3 yếu tố chống nắng - tẩy râm - loại bỏ yếu tố nguyên nhân. Các biện pháp điều trị râm má được nghiên cứu và ứng dụng nhiều trên đối tượng không mang thai bao gồm phương pháp tẩy râm cổ điển bằng bôi hydroquinone, vitamin A acid (retinoids), uống các vitamin... hay hiện đại hơn như laser, ánh sáng trị liệu, tế bào gốc... đã mang lại một số kết quả khả quan. Tuy nhiên không phải tất cả các biện pháp này đều áp dụng được trên phụ nữ mang thai. Với đối tượng này, các phương pháp điều trị đòi hỏi mang tính hiệu quả, đồng thời đảm bảo an toàn cho bà mẹ và thai nhi. Vì vậy các phương pháp thường được chọn lựa chủ yếu là chống nắng cơ học (mang khẩu trang đúng cách), kem bôi chống nắng, thuốc bôi azelaic acid, vitamin C, thảo dược.

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, các yếu tố khởi phát hoặc những yếu tố làm nặng tình trạng râm má ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên các nghiên cứu xem xét sự thay đổi nội tiết tố trong thai kỳ có liên quan đến râm má thì rất ít. Đặc biệt chỉ có một nghiên cứu can thiệp phòng ngừa sự phát triển râm má trên phụ nữ mang thai bằng kem chống nắng phổ rộng được thực hiện tại Ma-rốc. Hầu như không có các nghiên cứu can thiệp để tẩy râm má ở phụ nữ mang thai. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào liên quan đến râm má trên phụ nữ mang thai, cũng như các biện pháp can thiệp râm má trên

đối tượng này. Vì thế chúng tôi thực hiện đề tài “**Nghiên cứu râm má trên phụ nữ có thai và một số biện pháp can thiệp**” nhằm:

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan đến râm má trên phụ nữ có thai tại Bệnh viện Đại Học Y Dược, cơ sở 4, từ 02/2011-03/2013.
2. Xác định nồng độ nội tiết tố estradiol (E), progesterone (P) và mối liên quan với lâm sàng râm má ở phụ nữ mang thai.
3. Đánh giá hiệu quả một số biện pháp can thiệp trên râm má ở phụ nữ mang thai.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Là nghiên cứu đầu tiên và tương đối lớn về râm má (bao gồm các đặc điểm lâm sàng, định lượng nội tiết tố và một số biện pháp can thiệp) trên phụ nữ mang thai tại thành phố Hồ Chí Minh.
- Bước đầu khảo sát về thay đổi nồng độ nội tiết tố estrogen và progesterone trên phụ nữ mang thai có và không râm má để giúp tìm hiểu về bệnh sinh râm má trên phụ nữ mang thai.
- Tìm hiểu một số biện pháp can thiệp, nhằm cải thiện tình trạng râm má, nhưng vẫn đảm bảo an toàn cho phụ nữ mang thai.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án dày 123 trang không kể phụ lục và tài liệu tham khảo, gồm 4 chương, 19 bảng, 10 biểu đồ, 4 sơ đồ, 7 hình ảnh minh họa, 134 tài liệu tham khảo (tiếng Việt 6, tiếng Anh 125, tiếng Pháp 3) và phụ lục. Bố cục luận án gồm: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan 29 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 20 trang, kết quả 29 trang, bàn luận 39 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang, đóng góp của đề tài 1 trang và 2 bài báo có nội dung liên quan với luận án đã được công bố.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Rám má

Rám má là tình trạng tăng hắc tố mắc phải, thường gặp trên vùng da tiếp xúc với ánh nắng. Bệnh tiến triển mạn tính với nhiều đợt tái phát thường xuyên và khó điều trị.

1.1.1. Phân loại rám má

- Dựa trên lâm sàng, rám má gồm thể trung tâm mặt (63%), thể cánh bướm (21%), và thể hàm dưới (16%)

- Dựa trên mô học và soi đèn Wood's, rám má gồm dạng thượng bì (70-90%), dạng trung bì, và dạng hỗn hợp (24%)

1.1.2. Các yếu tố liên quan rám má

Có rất nhiều yếu tố liên quan đến rám má, bao gồm: di truyền; tiếp xúc tử ngoại; thay đổi nồng độ nội tiết tố (estrogen, progesterone, MSH, ACTH, LH, FSH) như trong mang thai; trị liệu nội tiết tố; bệnh nội tiết; mỹ phẩm; một số thuốc; tâm lý... Trong đó di truyền, nội tiết tố và ANMT đóng vai trò quan trọng nhất.

1.1.3. Lâm sàng và chẩn đoán

Dát màu nâu/xám/xanh, kích thước thay đổi, giới hạn rõ, không đều hoặc lốm đốm, phân bố đối xứng, ưu thế ở những nơi tiếp xúc ánh sáng như trán, thái dương, má, giữa mặt, miệng, cằm, thường không kèm triệu chứng chủ quan (không đỏ, không bong vảy, không teo da, không ngứa). Chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng.

1.2. Rám má ở phụ nữ mang thai

1.2.1. Thay đổi nội tiết tố liên quan đến rám má ở thai phụ

Các nội tiết tố được cho là có liên quan đến sinh tổng hợp hắc tố da là estrogen, progesterone, ACTH, MSH. Nồng độ estrogen, progesterone và MSH tăng vọt từ tuần thứ 7 đến tuần thứ 12, sau đó tăng cao dần trong suốt thai kỳ cho đến sau tuần thứ 30.

1.2.2. Sinh bệnh học tăng hắc tố da trong thai kỳ

Tăng hắc tố da trong thai kỳ là do sự gia tăng của nội tiết tố rau thai, tuyến yên và buồng trứng. Tế bào hắc tố được ủ với nội tiết tố tuyến yên (1,25-dihydroxyvitamin D3, α -MSH, β -MSH, ACTH, FSH, LH) hoặc nội tiết tố buồng trứng (β -estradiol, progesterone) sẽ phình to, mọc đuôi gai, tăng hoạt tính men tyrosinase và Tyrp-1. Trong thai kỳ tế bào hắc tố tăng nhạy cảm khi nồng độ estrogen-progesterone gia tăng.

1.3. Các biện pháp dự phòng và điều trị râm má có thể dùng được ở thai phụ

1.3.1. Chống nắng cơ học: tránh nắng, nhất là từ 9 giờ sáng đến 16 giờ chiều; đội mũ rộng vành; mang khẩu trang-găng-tất bằng chất liệu vải sợi dày, khít và có màu sậm khi ra nắng.

1.3.2. Kem chống nắng

Kem chống nắng bao gồm chất chống nắng vô cơ (titanium dioxide, oxide kẽm) và chất chống nắng hữu cơ (chống UVB-PABA, cinnamates, salicylates, octocrylene, ensulizole...; chống UVA-benzophenones, avobenzone...). Chất chống nắng vô cơ khúc xạ và phát tán tia khả kiến, tia tử ngoại (UVR), tia hồng ngoại. Chất chống nắng hữu cơ hấp thu UVR và chuyển nó thành năng lượng nhiệt. Các chế phẩm chống nắng có phổ hấp thu rộng với SPF ≥ 30 và UVA-PF $\geq **$ là thích hợp nhất cho việc sử dụng hàng ngày.

1.3.3. Thuốc bôi tẩy râm

AZELAIC ACID (AzA)

AzA tác dụng chống tăng sinh và gây độc tế bào có chọn lọc trên các tế bào hắc tố tăng hoạt hóa. AzA ức chế có thể hồi phục các men DNA polymerase, tyrosinase và các men hô hấp của ty lạp thể. Phân loại nguy cơ thuốc trong thai kỳ theo FDA: B.

ASCORBIC ACID

L-ascorbic-2-phosphate là một dẫn xuất vitamin C tương đối ổn định, có tác dụng làm giảm gốc tự do. Ascorbic acid là phương thức điều trị hỗ trợ trong râm má. Tuy nhiên hoạt chất này dễ bị ô-xy hóa và các chế phẩm có chứa hoạt chất này thường rất đắt tiền.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng

Phụ nữ mang thai có hoặc không bị râm má trong thai kỳ đến khám tại Bệnh viện Đại Học Y Dược, cơ sở 4, từ 02/2011- 03/2013.

2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán râm má dựa vào lâm sàng

2.1.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- **Nghiên cứu lâm sàng, yếu tố liên quan râm má:** thai phụ bị râm má trong thời gian mang thai, có ý định giữ thai, đồng ý tham gia

- **Xác định nồng độ nội tiết tố và mối liên quan lâm sàng râm má:**

+ Thai phụ có tuổi thai 12-16 tuần thỏa mãn tiêu chuẩn mục tiêu 1

+ Thai phụ có tuổi thai 12-16 tuần nhưng không bị râm má trong thời gian mang thai (nhóm chứng)

- **Nghiên cứu hiệu quả điều trị:** thai phụ có tuổi thai 12-16 tuần thỏa mãn tiêu chuẩn mục tiêu 1, không có các bệnh lý tim, gan, thận, phổi nặng, HIV/AIDS, và không có chống chỉ định dùng thuốc

2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ

Bị tăng hắc tố trên da mặt do các nguyên nhân khác (di truyền, nội tiết, chuyển hóa, dinh dưỡng, nhiễm độc, bệnh ác tính) hoặc do tăng hắc tố sau viêm. Đối với nhóm can thiệp, thêm các tiêu chuẩn loại trừ sau:

- Không tái khám hoặc không tuân thủ theo các biện pháp can thiệp

- Đã sử dụng các thuốc bôi có chứa hydroquinone, tretinoin, steroids hoặc các thuốc uống có chứa đồng vận của vitamin A (isotretinoin, acitretin), steroids trong vòng 6 tháng trước nghiên cứu
- Tiền sử có dùng lột da bằng hóa chất, vi bào da, laser trị liệu trong vòng 9 tháng trước nghiên cứu
- Dị ứng với một trong các thành phần của thuốc bôi được sử dụng trong nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Mục tiêu 1: nghiên cứu mô tả cắt ngang
- Mục tiêu 2: nghiên cứu bệnh chứng
- Mục tiêu 3: nghiên cứu can thiệp có đối chứng kết hợp theo dõi dọc (tiền cứu) theo thời gian

2.2.2. Cỡ mẫu

- Mục tiêu 1

Công thức ước lượng một tỉ lệ:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

- Z: trị số từ phân phối bình thường; α (sai lầm loại 1)
- p: tỉ lệ ước tính
- d: sai số của ước lượng

Các nghiên cứu trước đây cho thấy tỉ lệ các rối loạn tăng hắc tố trong thai kỳ như râm má, sạm da đường giữa bụng, thâm quầng vú, thâm các nếp lớn dao động từ 5% đến 87,5% (tùy nghiên cứu) nên trong nghiên cứu này chọn $p = 0,5$ để đảm bảo có cỡ mẫu lớn nhất. Với kỳ vọng d khoảng 4% và α là 5% thì cỡ mẫu ít nhất cần có cho nghiên cứu là 601.

- Mục tiêu 2

Công thức ước tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng:

$$p_2 = \frac{p_1 OR}{1 + p_1(OR - 1)}$$

$$p = \frac{p_1 + r p_2}{1 + r}$$

$$n' = \frac{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(r+1)p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{r p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)^2}}{r(p_2 - p_1)^2}$$

$$n \geq \frac{n'}{4} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{n' r |p_2 - p_1|}} \right)^2$$

- Z: trị số từ phân phối bình thường tương ứng với α (sai lầm loại 1) hoặc β (sai lầm loại 2)

- p_1 là tỉ lệ có phơi nhiễm trong nhóm không bệnh

- OR là tỉ số số chênh về bệnh giữa nhóm phơi nhiễm so với nhóm không phơi nhiễm

- r: tỉ số cỡ mẫu giữa nhóm không bệnh và nhóm bệnh

α là 5%, β là 20% tương ứng với sức mạnh thống kê là 80%; p_1 là tỉ lệ tăng E hoặc P trong nhóm không có rám má, $p_1 = 0,25$ (nghiên cứu trước); OR là tỉ số số chênh về rám má ở nhóm có nội tiết tố tăng cao so với nhóm bình thường, với kỳ vọng $OR = 2,75$; và tỉ số cỡ mẫu là như nhau ($r = 1$), thì cỡ mẫu cần cho mỗi nhóm là 78.

- Mục tiêu 3

Công thức ước tính tỉ lệ cải thiện rám má sau can thiệp dựa vào phép kiểm Chi bình phương McNemar:

$$\varphi = \frac{\pi_A(1 - \pi_B)}{\pi_B(1 - \pi_A)}, \pi_{Discordant} = \pi_A(1 - \pi_B) + \pi_B(1 - \pi_A)$$

$$n_{pair} = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2}(\varphi + 1) + Z_{1-\beta} \sqrt{(\varphi + 1)^2 - (\varphi - 1)^2 \pi_{Discordant}} \right)^2}{(\varphi - 1)^2 \pi_{Discordant}}$$

π_A là tỉ lệ cải thiện rám má trong thai kỳ khi không có can thiệp (0%); π_B là tỉ lệ cải thiện rám má sau can thiệp (với kỳ vọng tỉ lệ cải thiện tình trạng rám má là 38% dựa vào nghiên cứu của Lakhdar H và

cs); $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,20$ thì cỡ mẫu ít nhất cần thiết cho mỗi nhóm can thiệp trong nghiên cứu là 19.

2.2.3. Vật liệu nghiên cứu

Kem chống nắng UVEBLOCK® 30: Thành phần là ethylhexyl methoxycinnamate, salicylate, octocrylene, titanium dioxide... Tác dụng chống UVB và UVA. Cách đóng gói là ống kem 40ml, do Alpol Cosmetique-Pháp sản xuất, và được cung cấp bởi Cty Dược Phẩm Sao Khuê.

Kem tẩy râm ANZELA®: Thành phần là AzA 200mg, methylparahydroxybenzoate 0.5mg, propylparahydroxybenzoate 0.5mg (trong 1g kem). Tác dụng trị mụn trứng cá, trị tăng hắc tố da. Cách đóng gói là ống kem 10g, do Chung Gei Phẩm Co. Ltd sản xuất, và được cung cấp bởi Công Ty TNHH Dược Phẩm Ngọc Châu.

Khẩu trang SUBY®: Cấu tạo 2 lớp dày-chặt bằng vải cotton màu sậm, kích thước đủ dài và rộng. Nơi sản xuất và cung cấp: 191/ 5, đường Bãi Sậy, phường 4, quận 6, thành phố. Hồ Chí Minh. Nghiên cứu viên cung cấp cho thai phụ.

Đèn Wood's: Cấu tạo gồm hộp đèn chứa một bóng đèn hình vòng tròn có năng lượng 18w, phát ra chùm tia sáng có bước sóng 325nm. Xuất xứ từ Trung Quốc.

Thiết bị đo màu (colorimeter) IMS Smart probe 400®: Cấu tạo máy gồm bộ cảm nhận có 6 tế bào quang học silicon, đèn tungsten chứa khí. Kích thước: 59 x 158 x 85 mm, trọng lượng: 360g. Diện tích vùng đo 0.95 cm². Dạng biểu hiện kết quả: L*a*b* (L: 20-100).

2.2.4. Các bước tiến hành

Hỏi bệnh thu thập thông tin

- Đặc điểm của đối tượng, thói quen chống nắng và dùng mỹ phẩm, thời gian khởi phát râm má

Khám bệnh

- Xác định râm má, thể lâm sàng, loại râm má, các rối loạn hắc tố trong thai kỳ

- Đánh giá mức độ tăng hắc tố của tổn thương bằng theo chủ quan của thầy thuốc, theo chỉ số MASI, và theo máy colorimeter

- Các xét nghiệm về tim, phổi, chức năng gan chỉ được thực hiện khi có dấu hiệu gợi ý và cần thiết

- Ghi chép kết quả vào bảng thu thập số liệu, chụp hình

Định lượng nồng độ nội tiết tố E, P

Xét nghiệm dựa trên nguyên lý cạnh tranh, theo phương pháp ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay - miễn dịch điện hóa phát quang).

Đánh giá hiệu quả của một số biện pháp can thiệp

- Bệnh nhân được phân thành 3 nhóm can thiệp theo thứ tự bôi AzA (gọi là nhóm AzA), bôi kem chống nắng (gọi là nhóm Uve), mang khẩu trang (gọi là nhóm KT) và được tư vấn dùng các biện pháp can thiệp đúng cách. Theo dõi 5/ 6 lần (lần 0, 1, 2, 3, 4/5) từ lúc bắt đầu can thiệp (T0) và mỗi tháng đến khi sinh (T1, T2, T3, T4/5)

- Đánh giá các biện pháp can thiệp: mức độ tăng hắc tố, tác dụng phụ

- Hỏi và tư vấn cách áp dụng các biện pháp can thiệp của thai phụ

- Ghi chép kết quả vào bảng thu thập số liệu, chụp hình

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu lâm sàng: tại Bệnh viện Đại Học Y Dược, cơ sở 4, từ 02/2011- 03/2013

- Xét nghiệm: định lượng E và P tại Bệnh viện Đại Học Y Dược, cơ sở 4, từ 02/2011- 08/2012

2.4. Xử lý số liệu:

Số liệu được xử lý bằng phần mềm EpiData 3.1 và Stata 12.

- **Thống kê mô tả:** dùng tần số và tỉ lệ phần trăm. Một số biến số định lượng sẽ được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.
- **Thống kê phân tích:** Với mục tiêu 1 và 2, kiểm định Chi bình phương, tỉ số số chênh (OR) để xác định mối liên quan giữa các yếu tố với phân nhóm MASI ở ngưỡng ý nghĩa là 0,05. Các yếu tố có liên quan được đưa vào mô hình đa biến bằng phương pháp hồi qui logistic. Với mục tiêu 3, thêm kiểm định Chi bình phương McNemar, phân tích theo dõi dọc, hệ số ước lượng của mô hình và khoảng tin cậy 95%.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đây là nghiên cứu quan sát và can thiệp không xâm lấn, thông tin được mã hóa. Bệnh nhân có quyền từ chối không tham gia nghiên cứu. Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng chăm đề cương NCS của Trường Đại Học Y Hà Nội và Phòng Nghiên Cứu Khoa Học của Bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh xét duyệt và thông qua. Các vật liệu dùng trong nghiên cứu không có tác hại trên đối tượng tham gia nghiên cứu đã được ghi nhận trong y văn. Phiếu thu thập dữ liệu, các file hồ sơ được lưu trữ cẩn thận.

2.6. Hạn chế của đề tài

- Là nghiên cứu tại bệnh viện nên kết quả nghiên cứu chưa đại diện cho cộng đồng.
- Nhiều phương pháp điều trị râm má thông thường không được áp dụng do nghiên cứu thực hiện trên thai phụ.
- Chưa thực hiện được định lượng AzA ở thai phụ trong nghiên cứu.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan đến rám má: 622

thai phụ rám má (88% MASI nhẹ/ vừa, 12% MASI nặng/ rất nặng)

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng có liên quan với nhóm MASI

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng có liên quan với nhóm MASI

Yếu tố	Tần số (%)	MASI		p	OR (KTC 95%)
		Nặng/ rất nặng n (%)	Nhẹ/ vừa n (%)		
Tàn nhang					
Có	246 (39,5)	18 (7,3)	228 (92,7)	0,003	0,43 (0,25 - 0,75)
Không	376 (60,5)	58 (15,4)	318 (84,6)		
Sạm da đường giữa bụng					
Có	371 (59,6)	58 (15,6)	313 (84,4)	0,002	2,40 (1,38 - 4,18)
Không	251 (40,4)	18 (7,2)	233 (92,8)		
Sạm da quanh rốn					
Có	341 (54,8)	53 (15,5)	288 (84,5)	0,005	2,06 (1,23 - 3,46)
Không	281 (45,2)	23 (8,2)	258 (91,8)		

3.1.2. Yếu tố liên quan rám má có liên quan với nhóm MASI

Bảng 3.2: Yếu tố liên quan rám má có liên quan với nhóm MASI

Yếu tố	Tần số (%)	MASI		p	OR (KTC 95%)
		Nặng/ rất nặng n (%)	Nhẹ/ vừa n (%)		
Tuổi					
<30 tuổi	235 (37,8)	13 (5,6)	221 (94,4)	<0,001	3,30 (1,77 - 6,13)
≥ 30 tuổi	387 (62,2)	63 (16,2)	325 (83,8)		
Tuổi thai					
≤ 12 tuần	96 (15,4)	9 (9,4)	87 (90,6)	0,003	1^y
13 - 24 tuần	188 (30,2)	12 (6,4)	176 (93,6)		
≥ 25 tuần	338 (54,4)	55 (16,3)	283 (83,7)		
Số lần sinh					
Chưa	241 (38,8)	20 (8,3)	221 (91,7)	0,012	3,06 (1,42 - 6,57)
Sinh 1 lần	321 (51,6)	43 (13,4)	278 (86,6)		
Sinh ≥ 2 lần	60 (9,6)	13 (21,7)	47 (78,3)		
Tiền sử rám má lần mang thai trước					
Có	204 (32,8)	36 (17,6)	168 (82,4)	0,004	2,02 (1,25 - 3,29)
Không	418 (67,2)	40 (9,6)	378 (90,4)		
Tiếp xúc ANMT từ 9-16 giờ					
Không	59 (9,5)	2 (3,4)	57 (96,6)	0,009^e	5,70 (1,34 - 24,28)
15 - 30 phút	195 (31,4)	17 (8,7)	178 (91,3)		
30 phút - 1 giờ	122 (19,6)	16 (13,1)	106 (86,9)		
≥ 1 giờ	246 (39,5)	41 (16,7)	205 (83,3)		

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng và yếu tố liên quan râm má không có liên quan với nhóm MASI

Râm má trong 3 tháng đầu thai kỳ chiếm 58,7%; 99,8% là thể cánh bướm; 76,7% râm má hỗn hợp; 90,2% sạm da quanh vú.

Có 24,8% có CKKN không đều; chỉ 27,3% đã từng dùng thuốc tránh thai; 37,9% có tiền sử gia đình râm má; 92,4% không mang hoặc mang khẩu trang không đúng cách; 77,3% không có thói quen dùng kem chống nắng; 34,4% thường xuyên dùng mỹ phẩm.

3.1.4. Phân tích đa biến với những yếu tố có liên quan nhóm MASI

Bảng 3.3: Phân tích đa biến với những yếu tố có liên quan

Yếu tố	OR	KTC 95%	p
Tàn nhang			
Có	0,39	0,22 – 0,70	0,002
Không	1		
Nhóm tuổi			
< 30 tuổi	1		0,002
≥ 30 tuổi	2,84	1,45 – 5,55	
Tiếp xúc ANMT (9 – 16 giờ)			
Không	1		
15-30 phút	3,19	0,70 – 14,64	0,135
30-60 phút	4,60	0,99 – 21,37	0,052
> 60 phút	6,21	1,42 – 27,16	0,015

3.2. Khảo sát nồng độ nội tiết tố E, P và mối liên quan đến lâm sàng râm má ở phụ nữ mang thai

3.2.1. So sánh nồng độ E và P ở phụ nữ mang thai có và không bị râm má (n = 165)

Bảng 3.4: So sánh nồng độ E và P

Yếu tố	Râm má		p	OR (KTC 95%)
	Có n (%)	Không n (%)		
Estradiol [TB ± ĐLC]	3151,3 (±1130,3)	3096,3 (±1014,5)	0,741	1,05 (0,79 – 1,40)*
Tăng cao	29 (36,3)	27 (31,8)	0,543	1,22 (0,64 - 2,33)

Tăng	51 (63,7)	58 (68,2)		1
Progesterone [TB ± ĐLC]	42,5 (±12,5)	41,6 (±10,4)	0,630	1,07 (0,82 – 1,40)**
Tăng cao	25 (31,3)	22 (25,9)		1,30 (0,66 – 2,56)
Tăng	55 (68,8)	63 (74,1)	0,445	1

* Sự khác biệt khi hơn kém nhau 1000 đơn vị; ** Sự khác biệt khi hơn kém nhau 10 đơn vị

Nhận xét: Nồng độ E và P không khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$).

3.2.2. Mối liên quan giữa E, P với mức độ râm má ($n = 80$)

Bảng 3.5: Liên quan giữa E, P với mức độ râm má

Yếu tố	Giá trị L		p	OR (KTC 95%)
	Cao n (%)	Thấp n (%)		
Estradiol [TB ± ĐLC]	3333,2 (±1107,7)	2905,1 (±1129,9)	0,095	1,41 (0,94 – 2,11)**
Phân nhóm Estradiol				
Tăng cao	20 (69)	9 (31)	0,118	2,14 (0,82 – 5,58)
Tăng	26 (51)	25 (49)		1
Progesterone [TB ± ĐLC]	44,2 (±12,4)	40,2 (±12,3)	0,158	1,30 (0,90 – 1,88)***
Phân nhóm Progesterone				
Tăng cao	17 (68)	8 (32)	0,200	1,91 (0,71 – 5,14)
Tăng	29 (52,7)	26 (47,3)		1

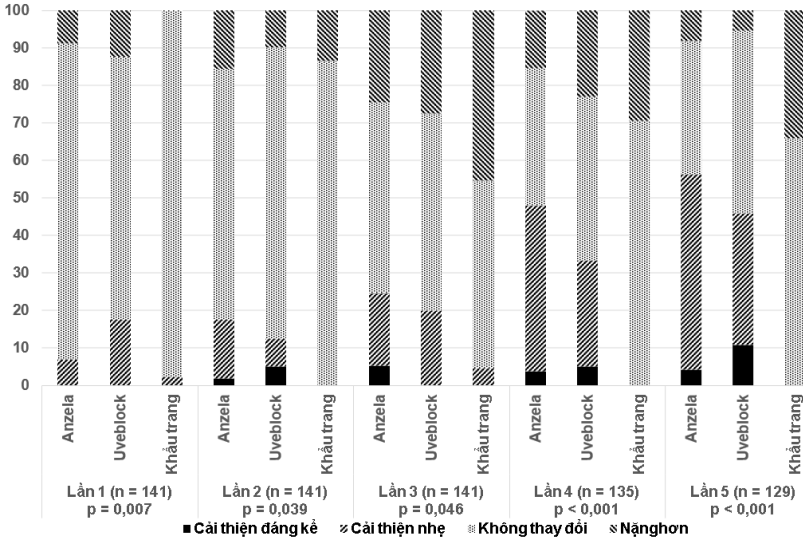
* Phân nhóm L dựa vào giá trị L trung bình (56,5) của 80 ca râm má; ** Sự khác biệt khi hơn kém nhau 1000 đơn vị; *** Sự khác biệt khi hơn kém nhau 10 đơn vị.

Nhận xét: Nồng độ E, P không liên quan mức độ râm má ($p > 0,05$).

3.3. Đánh giá các biện pháp can thiệp râm má ở thai phụ

Có 57 thai phụ thuộc nhóm bôi AzA (41%), 40 (28%) thai phụ thuộc nhóm bôi Uve và 44 thai phụ thuộc nhóm mang KT (31%). Có sự tương đồng giữa các nhóm can thiệp, ngoại trừ **phân loại râm má** khác nhau giữa hai nhóm mang KT và bôi Uve ($p < 0,05$).

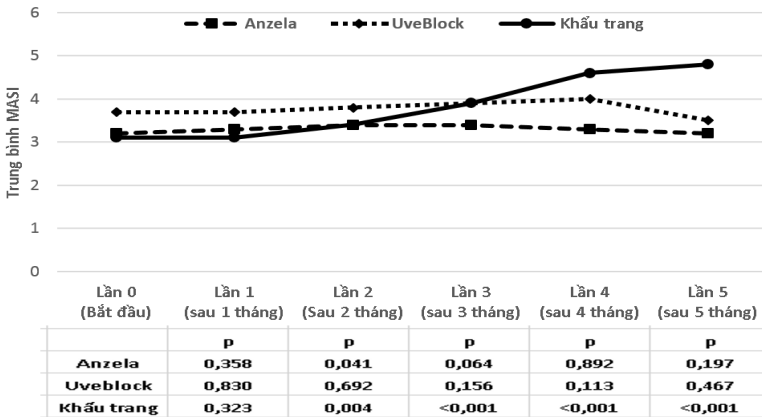
3.3.1. Đánh giá hiệu quả dựa trên chủ quan của thầy thuốc



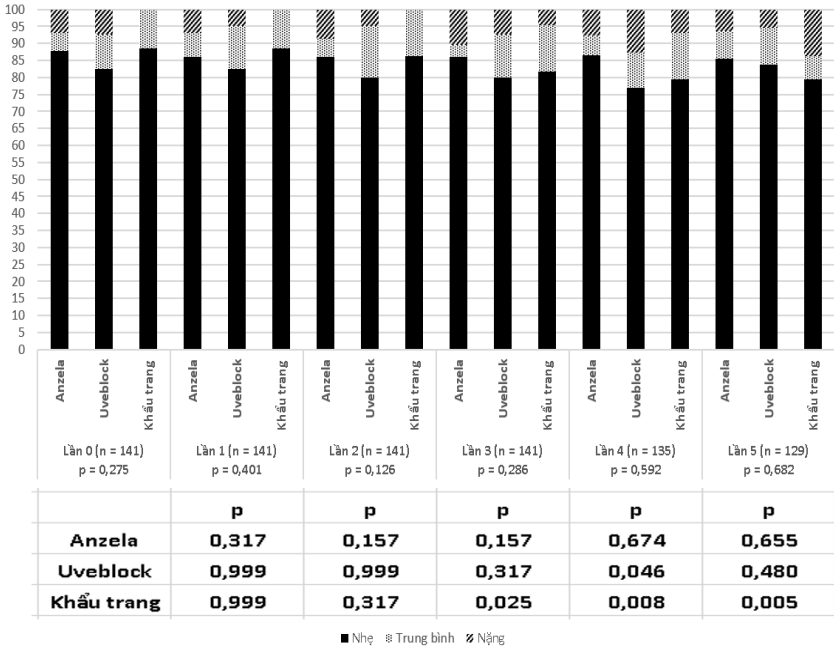
Biểu đồ 3.1: Sự thay đổi đánh giá chủ quan qua các lần theo dõi

Nhận xét: Trong nhóm AzA hoặc nhóm Uve, tỉ lệ cải thiện tăng dần. Trong nhóm KT, râm má nặng hơn. Có sự khác biệt giữa nhóm AzA và nhóm KT ($p < 0,001$), giữa nhóm Uve và nhóm KT ($p < 0,001$).

3.3.2. Đánh giá hiệu quả dựa trên chỉ số MASI



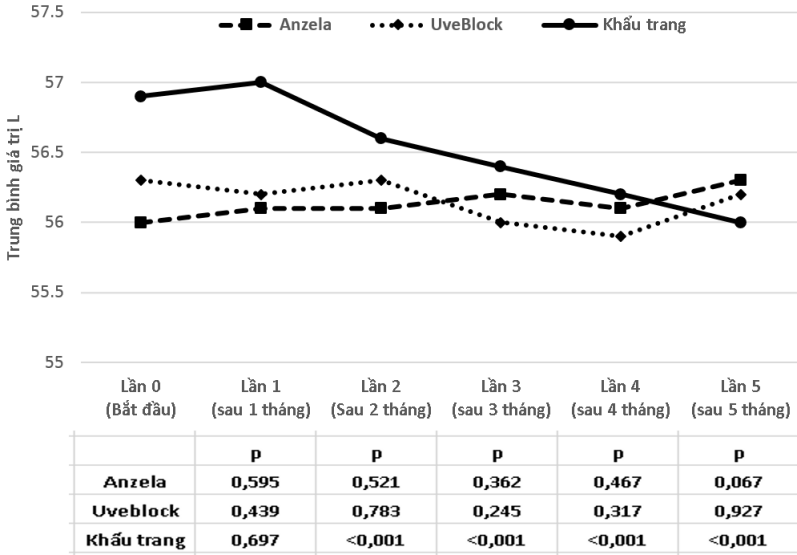
Biểu đồ 3.2: Sự thay đổi điểm MASI qua các lần theo dõi



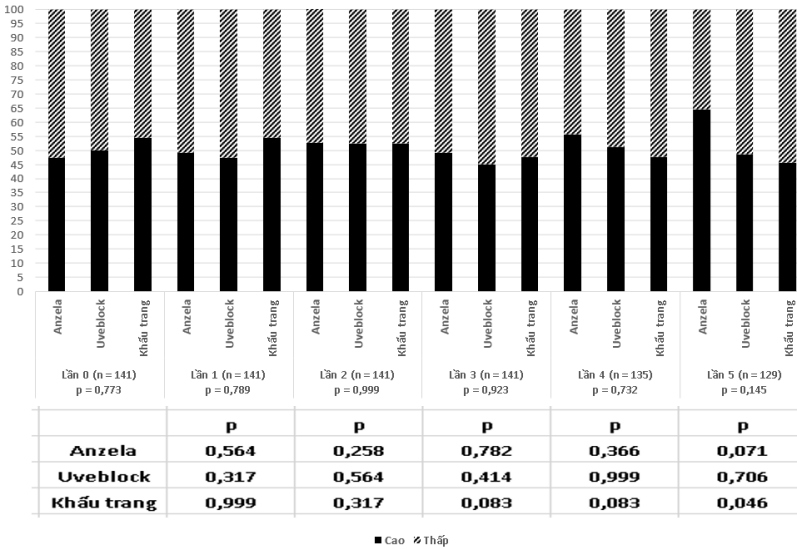
Biểu đồ 3.3: Sự thay đổi phân nhóm MASI qua các lần theo dõi

Nhận xét: không có trường hợp nào thuộc MASI rất nặng. Sau 5 lần theo dõi, ở 2 nhóm can thiệp bơi thì chỉ số MASI hầu như không đổi, ở nhóm KT thì điểm MASI và phân nhóm MASI nặng hơn ($p < 0,05$) từ lần 3 (so với lần 0). Có sự khác biệt về điểm MASI giữa các nhóm can thiệp, cụ thể là khác biệt giữa nhóm AzA và nhóm KT ($p < 0,001$), sự khác biệt bắt đầu thể hiện từ sau 4 tháng can thiệp ($p = 0,01$) và khác biệt giữa nhóm Uve và nhóm KT sau 5 tháng can thiệp ($p < 0,05$).

3.3.3. Đánh giá hiệu quả dựa trên giá trị L



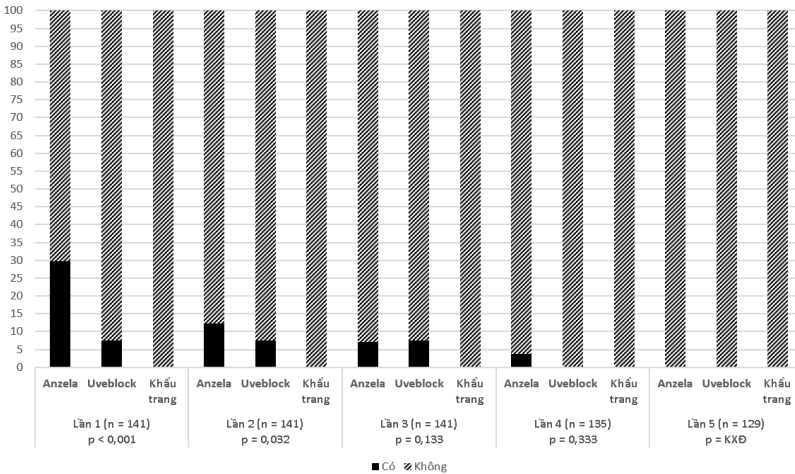
Biểu đồ 3.4: Sự thay đổi giá trị L qua các lần theo dõi



Biểu đồ 3.5: Sự thay đổi phân nhóm L qua các lần theo dõi

Nhận xét: Sau 5 lần theo dõi, ở 2 nhóm can thiệp bơi thì chỉ số L hầu như không đổi, trong khi đó ở nhóm KT thì giá trị L giảm ($p < 0,05$) từ lần 2 (so với lần 0), cũng như phân nhóm giá trị L cao giảm ($p < 0,05$) ở lần 5 (so với lần 0). So sánh kết quả đánh giá dựa trên giá trị L giữa các phương pháp sau 5 lần theo dõi cho thấy không có sự khác biệt về giá trị L cũng như phân nhóm giá trị L trên các nhóm can thiệp ($p > 0,05$).

3. 3. 4. *Đánh giá tác dụng phụ của các biện pháp can thiệp*



Biểu đồ 3.6: Sự thay đổi tỉ lệ tác dụng phụ qua các lần theo dõi

Nhận xét: Ở cả 2 nhóm can thiệp bơi, từ lần 3 không có sự khác biệt về tỉ lệ tác dụng phụ so với lần 0. Ở nhóm AzA, tác dụng phụ phổ biến nhất là ngứa 31,6%, kể đến là đỏ da 29,8%, chàm chích và khô da cùng chiếm tỉ lệ tương đương (17,5%). Tác dụng bỏng rát chỉ xuất hiện trong 4 trường hợp. Ở nhóm Uve, số trường hợp có tác dụng phụ thấp hơn hẳn, với tỉ lệ tác dụng phụ cao nhất là ngứa và đỏ da (hồng ban) cùng chiếm 10% (4 ca).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan đến râm má

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng và yếu tố liên quan râm má

Kết quả nghiên cứu cho thấy đa số râm má khởi phát trong 3 tháng đầu thai kỳ (59,7%), với 99,8% thể lâm sàng là cánh bướm, các tầng hắc tố da trong thai kỳ gặp trong hầu hết trường hợp. Các đặc điểm này phù hợp trong các nghiên cứu khác. Tuy nhiên có 76,7% loại râm má hỗn hợp và các tổn thương hắc tố có sẵn (tàn nhang, mụn ruồi) chiếm tỉ lệ thấp. Điều này ngược với kết quả của các nghiên cứu trên thế giới.

Tuổi trung bình của thai phụ tham gia nghiên cứu là $31,3 \pm 4,1$ tuổi, tuổi lớn nhất là 47 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 20 tuổi. Tuổi khởi phát râm má thường gặp ≥ 30 (62,2%). Hơn phân nửa thai phụ râm má mang thai 3 tháng cuối, đã từng sinh con, không có tiền sử râm má ở lần mang thai trước, không có tiền sử dùng thuốc tránh thai và không có tiền sử gia đình râm má. Hầu hết không mang khẩu trang hoặc không dùng kem chống nắng đúng cách. Kết quả này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới.

4.1.2. Mối liên quan giữa các yếu tố với mức độ râm má

Bảng 3.1, 3.2, và 3.3 cho thấy một số yếu tố ảnh hưởng đến độ nặng của râm má trong thai kỳ. Các yếu tố có liên quan rõ ràng với phân nhóm MASI nặng/rất nặng ($p < 0,05$ trong phân tích đa biến) là “không hiện diện tàn nhang”, “từ 30 tuổi trở lên”, và “tiếp xúc ANMT từ 9 – 16 giờ mỗi ngày hơn 60 phút”. Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến độ nặng râm má là “có sạm da đường giữa bụng”, “có sạm da quanh rốn”, “mang thai 3 tháng cuối”, “đã sinh nhiều lần”, “có tiền sử râm má lần mang thai trước” ($p < 0,05$) nhưng các mối liên quan này không có ý nghĩa thống kê trong phân tích đa biến.

4.2. Khảo sát nồng độ nội tiết tố E, P và mối liên quan với lâm sàng râm má ở phụ nữ mang thai

4.2.1. So sánh nồng độ E, P ở thai phụ có và không bị râm má

Kết quả nghiên cứu từ bảng 3.4 cho thấy mặc dù lượng E trung bình và tỉ lệ phân nhóm E tăng cao ở thai phụ có râm má đều cao hơn ở thai phụ không có râm má nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này chứng tỏ tăng hắc tố da không phải chỉ do estrogen mà thông qua vai trò của nhiều yếu tố phối hợp. Về nồng độ P, kết quả phân tích bằng phép kiểm T và phép kiểm Chi bình phương cũng cho thấy không có mối liên quan đến râm má. Trong đó, nồng độ trung bình và tỉ lệ các phân nhóm P không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không râm má ($p > 0,05$).

4.2.2. Mối liên quan giữa nồng độ E, P với mức độ râm má

Bảng 3.5 cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ trung bình E, hoặc P giữa hai nhóm thai phụ bị râm má nặng (có giá trị L thấp) và nhóm thai phụ bị râm má nhẹ (có giá trị L cao). Mặc dù khi nồng độ E tăng 1000 đơn vị thì khả năng có râm má nhẹ tăng 41% (OR = 1,41; KTC 95%: 0,94 – 2,11), hoặc khi nồng độ P tăng 10 đơn vị thì khả năng có râm má nhẹ tăng 30% (OR = 1,30; KTC 95%: 0,90 – 1,88), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nghiên cứu cho kết quả tương tự khi phân tích trên phân nhóm nồng độ E hoặc P, trong đó việc tăng cao nồng độ E hoặc P không có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến mức độ râm má ($p > 0,05$).

Các nghiên cứu trên thế giới về sự ảnh hưởng của nồng độ E, P trên râm má cho kết quả rất khác nhau. Trong nghiên cứu của Benchikhi H, Hassan I thì nồng độ E tăng gây tăng râm má; ngược lại Perez M cho rằng nồng độ E giảm gây tăng râm má. Tương tự, trong nghiên cứu của Hassan I, Sato M thì nồng độ P tăng gây tăng râm má;

ngược lại Perez M, Hall AM cho rằng nồng độ P không liên quan hoặc thậm chí Wiedemann C cho rằng nồng độ P giảm gây tăng rám má.

4.3. Đánh giá các biện pháp can thiệp rám má ở thai phụ

4.3.1. Đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp rám má

Biện pháp bôi Aza

Tỉ lệ cải thiện rám má tăng dần trong quá trình điều trị qua đánh giá chủ quan của thầy thuốc (biểu đồ 3.1). Chỉ số MASI có khuynh hướng không thay đổi trong suốt thời gian nghiên cứu (biểu đồ 3.2 và 3.3). Giá trị L dao động và có khuynh hướng tăng khi so sánh thời điểm bắt đầu và thời điểm kết thúc nghiên cứu can thiệp (biểu đồ 3.4 và 3.5). Mặc dù sự thay đổi này không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nhưng vẫn có giá trị trong nghiên cứu này. Rám má thường khởi phát vào 3 tháng đầu thai kỳ, sẽ tăng nặng dần từ lúc khởi phát cho đến khi sinh. Điều này đã được ghi nhận trong y văn. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy rám má trong nhóm Aza đã giảm tỉ lệ phân nhóm MASI nặng từ sau thời điểm T3 hoặc từ 52,6% thuộc phân nhóm L thấp lúc đầu giảm còn 35,4% thuộc phân nhóm L thấp lúc sanh. Diễn tiến này khá phù hợp với tác dụng của Aza.

Biện pháp bôi Uve

Tỉ lệ cải thiện rám má tăng dần trong quá trình bôi Uve. Theo đánh giá chủ quan của thầy thuốc, kết thúc nghiên cứu có 94,5% rám má trong thai kỳ sẽ giảm hoặc ổn định sau khi được bôi chống nắng đúng cách (biểu đồ 3.1), cao hơn hẳn so với kết quả của tác giả Lakhdar H và cs. Chỉ số MASI hoặc giá trị L trong nhóm Uve có khuynh hướng không thay đổi đáng kể trong suốt thời gian nghiên cứu (biểu đồ 3.2, 3.3, 3.4, và 3.5). Mặc dù sự thay đổi này không có khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tại thời điểm theo dõi sau can thiệp Tx so với thời điểm bắt đầu can thiệp T0 ($p > 0,05$) nhưng vẫn có giá trị trong nghiên

cứu này. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy đa số rám má trong nhóm bôi Uve đã không diễn tiến nặng hơn và cũng không có cải thiện, tỉ lệ rám má ở nhóm Uve ổn định tức có phân nhóm L cao là 97,2% (48,6%/50%) sau 5 tháng theo dõi. Tuy nhiên có 2,8% bị tăng hắc tố da thông qua biến số L giảm và chuyển từ phân nhóm L cao sang phân nhóm L thấp. Nghiên cứu của Lakhdar H và cs cho thấy 79% phụ nữ mang thai bị rám má sẽ giảm hoặc ổn định sau khi được bôi chống nắng đúng cách; chỉ có 2,7% xuất hiện rám má trong thai kỳ, thấp hơn hẳn so với tỉ lệ rám má trong thai kỳ đã được ghi nhận trong y văn hoặc trong các nghiên cứu có trước. Như vậy so sánh kết quả của hai nghiên cứu (dựa trên giá trị L) về hiệu quả bôi kem chống nắng phổ rộng cho thấy tỉ lệ rám má ổn định cao hơn và tỉ lệ bị tăng hắc tố da thấp hơn tại thời điểm cuối thai kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của tác giả Lakhdar H và cs. Tuy nhiên khuynh hướng của kết quả của cả hai nghiên cứu là việc tư vấn của bác sĩ phối hợp sử dụng kem chống nắng phổ rộng đã góp phần cải thiện và ngăn ngừa rám má, đặc biệt ở phụ nữ mang thai.

Biện pháp mang KT: diễn tiến rám má nặng hơn trong nhóm này.

4.3.2. So sánh hiệu quả giữa các nhóm can thiệp

Theo đánh giá chủ quan của bác sĩ, nhóm AzA hoặc nhóm Uve có hiệu quả như nhau ($p > 0,05$) và đều cho kết quả vượt trội so với nhóm KT ($p < 0,05$) từ sau can thiệp 3 tháng (T3). Theo đánh giá dựa trên chỉ số MASI, nhóm AzA giảm rám má một cách khác biệt so với nhóm KT từ sau 4 tháng can thiệp ($p = 0,01$), nhóm Uve cho hiệu quả rõ hơn nhóm KT tại thời điểm trước sanh ($p < 0,05$), và không có sự khác biệt giữa nhóm AzA và nhóm nhóm Uve sau 5 tháng theo dõi ($p > 0,05$). Theo đánh giá dựa trên giá trị L, không có sự khác biệt về hiệu quả giữa các nhóm can thiệp ($p > 0,05$).

4.3.3. *Đánh giá tác dụng phụ của các biện pháp can thiệp*

Biểu đồ 3.6 cho thấy kem AzA và kem chống nắng Uve đều có tác dụng phụ khi bôi, ngoại trừ phương pháp mang KT. Trong nhóm AzA, tác dụng phụ như ngứa da, đỏ da, chàm chích, khô da xuất hiện nhiều sau tháng đầu tiên điều trị, khác biệt có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm còn lại ($p \leq 0,01$), sau đó giảm hẳn và không còn tác dụng phụ sau 5 tháng theo dõi. Trong nhóm Uve tỉ lệ tác dụng phụ tương đối thấp hơn nhóm AzA (7,5%) và chỉ gặp trong 3 tháng đầu, đến tháng thứ tư không còn thấy xuất hiện tác dụng phụ nữa, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm KT ($p > 0,05$).

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 622 phụ nữ mang thai bị râm má, từ 02/2011 đến 03/2013, tại Bệnh viện Đại Học Y Dược, cơ sở 4, chúng tôi đưa ra các kết luận sau:

1. **Đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan đến râm má**

- Hơn 1/2 thai phụ bị râm má trong 3 tháng đầu, 99,8% thể cánh bướm; 76,7% râm má hỗn hợp; 90,2% có sạm da quanh vú; 59,6% có sạm da đường giữa bụng; 39,5% tàn nhang.

- Râm má thường gặp ở thai phụ > 30 tuổi, mang thai 3 tháng cuối, đã từng sinh con; 32,8% có tiền sử râm má khi mang thai; 27,3% đã từng dùng thuốc tránh thai; 37,9% có tiền sử gia đình râm má; 39,5% tiếp xúc ánh nắng hơn 60 phút mỗi ngày; hầu hết không mang KT hoặc mang KT không đúng cách; 77,3% không có thói quen thoa kem chống nắng.

- Các yếu tố ảnh hưởng đến độ nặng của râm má là “không hiện diện tàn nhang”, “từ 30 tuổi trở lên”, và “tiếp xúc ANMT từ 9 -16 giờ hơn 60 phút mỗi ngày”.

2. Thay đổi nồng độ nội tiết tố E, P và mối liên quan với rám má

- Nồng độ E và P tăng cao trong thai kỳ nhưng không khác biệt giữa thai phụ có và không bị rám má. Nồng độ các nội tiết tố này không ảnh hưởng đến độ nặng của rám má xuất hiện trong thai kỳ.
- Thai phụ bị rám má có sạm da đường giữa bụng hoặc sạm da quầng vú thì khả năng có nồng độ E hoặc P tăng cao hơn gấp 3-5 lần so với thai phụ bị rám má không có các dấu hiệu này.

3. Hiệu quả của một số biện pháp can thiệp

- Nhóm AZA có cải thiện lâm sàng tăng dần, cải thiện rõ nhất từ sau 3 tháng can thiệp. Nhóm Uve có cải thiện lâm sàng ít thay đổi, cải thiện nhẹ lúc trước sanh. Nhóm mang KT có rám má nặng dần.
- So sánh hiệu quả giữa các nhóm: bôi AZA hoặc bôi Uve có tác dụng vượt trội hơn mang KT trong cải thiện rám má ở phụ nữ mang thai, không có sự khác biệt giữa hai phương thức bôi can thiệp.
- Tác dụng phụ: đều nhẹ và biến mất sau 4-5 tháng.

KIẾN NGHỊ

- Giáo dục nhằm nâng cao hiểu biết về rám má, các biện pháp ngăn ngừa và can thiệp rám má, đặc biệt trong đối tượng mang thai.
- Kem chống nắng phổ rộng có hiệu quả ngăn ngừa rám má ở phụ nữ mang thai. Các thầy thuốc sản phụ khoa, da liễu, nội khoa tổng quát nên tư vấn cho phụ nữ dùng kem chống nắng phổ rộng như là một phần trong chăm sóc thai sản, giúp phụ nữ mang thai giảm nguy cơ phải đối mặt với việc điều trị rám má.
- Có thể sử dụng kem AZA 20% để điều trị rám má ở thai phụ.

CÁC NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ

LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Lê Thái Vân Thanh, Trần Lan Anh (2012), “Khảo sát đặc điểm lâm sàng và các yếu tố liên quan đến bệnh râm má trên phụ nữ có thai tại Bệnh viện Đại Học Y Dược - Thành phố Hồ Chí Minh”, Y Học Thực Hành, số 6 (826), trang 45 - 49.
2. Lê Thái Vân Thanh, Trần Lan Anh (2012), “Nghiên cứu nồng độ estradiol và progesterone ở phụ nữ mang thai bị râm má tại Bệnh viện Đại Học Y Dược - Thành phố Hồ Chí Minh”, Y Học Thực Hành, số 6 (825), trang 103 - 107.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH

MEDICAL UNIVERSITY OF HANOI

LE THAI VAN THANH

**RESEARCH ON MELASMA IN PREGNANT WOMEN AND
SOME INTERVENTIONAL METHODS**

Dermatology

Code: 62.72. 01.52

SUMMARY OF THESIS OF MEDICAL PhD.

HANOI - 2015

The project is accomplished at: MEDICAL UNIVERSITY OF HANOI

Scientific guide:

AssPro.PhD. TRAN LAN ANH

AssPro.PhD. NGO THI KIM PHUNG

The referee 1: AssPro.PhD. PHAM HOANG KHAM

The referee 2: Pro.PhD. TRAN THI PHUONG MAI

The referee 3: AssPro.PhD. DANG VAN EM

The thesis is approved by Post-graduate Committee of Ha Noi Medical University

At

.....

On day month year

The thesis can be found at libraries:

- National Library
- The library of Ha Noi Medical University
- Central Medical Information Library

PREFACE

Melasma is a phenomenon that increases melanin in the facial skin, is very common in women especially during pregnancy. Melasma does not endanger life. However, the spread of melasma and its persistent progression may affect the aesthetic and even the quality of life, especially in young people, or those whose job requires a lot of communication.

Melasma has complex pathophysiological mechanisms. The causal factors, which are related to melasma, are genetic factors, sunlight, hormone, use of drugs or cosmetics. In those factors, hormonal changes are mostly mentioned. The phenomenon of increasing the estrogen and progesterone hormones during pregnancy (mask of pregnancy) is said to be the main cause leading to malasma for women in this particular period. The ratios of melasma on pregnant women are variable, can account for 50% -70%. Researches in Iran, Pakistan, southern Brazil and France showed that the proportion of pregnant women made up 5-46%. While another research carried out by Minh Hoang Van *et al* in Ho Chi Minh City in 2003 showed that the rate was 8.77%.

Melasma appears during pregnancy may regress spontaneously post parturition, in which 70% of cases disappear completely within a year after giving birth. However, 1/3 cases may persist for many years afterward and the cause is unknown. Many studies have shown that, during pregnancy especially during the third trimester, estrogen and progesterone levels in the blood stimulates melanocytes which activates melanin synthesis. The significant increase of Melanocyte Stimulating Hormone (MSH) in the second and the third trimester of pregnancy is also a factor that stimulates the melanin synthesis significantly. In addition, other factors related to hormonal changes such as the use of oral contraceptive pills, progesterone replacement therapy, ovarian or thyroid dysfunction, ovarian tumors are also mentioned to be pathogenetic factors of this melanin disorder.

Until now, treatments for melasma are still limited. In order to cure melasma effectively, we need to use a combination of three factors including protecting skin from sunlight, removing melanin and avoiding causal factors. Treatments were studied and applied on unpregnant women including classic melanin removing therapy by applying hydroquinone, vitamin A acid (retinoid), oral vitamins or more modern methods such as laser, light therapy, stem cells that has brought some positive results. However, not all these methods are applied on pregnant women; as the treatment for this group is required to bring efficiency, while ensuring the safety for the mother and fetus. Therefore, the mostly chosen methods are mainly mechanical sunblock (wearing proper mask), sunscreen creams, azelaic acid cream, vitamin C and herbal.

There have been some studies in the world on the clinical characteristics, triggering factors or factors that aggravate the melasmic situation in pregnancy. However, the studies related to the effect of hormonal changes during pregnancy on melasma are not many. Especially, there has been only one interventional research, that prevents the development of melasma in pregnant

women by using broad-spectrum sunscreen, carried out in Morocco, and almost no interventional research related to removing melasma in pregnant women. In Vietnam, there has been no study of melasma in pregnant women, as well as interventional methods to prevent or remove melasma in this population. Thereby, we have implemented the study named "**Research on melasma in pregnant women and some interventional methods**" to:

1. Study the clinical characteristics and factors related to melasma in pregnant women at University Medical Center HCMC, branch 4, from February 2001 to March 2013.
2. Determine the concentrations of estradiol (E), progesterone (P) and the correlation with clinical characteristics of melasma in pregnancy.
3. Evaluate the effectiveness of some interventional methods on melasma in pregnant women.

NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

- This is the first and the relatively large study on melasma (including clinical characteristics, the hormonal determination and some interventional methods) in pregnant women in Ho Chi Minh City.
- Initial survey that focus on the changing levels of estrogen and progesterone in pregnant women with or without melasma in order to understand the pathogenesis of melasma in pregnant women.
- Search some interventional methods to improve the melasma situation, but still safe for pregnant women.

STRUCTURE OF THE THESIS

This thesis has 123 pages excluding appendices and references, including four chapters, 19 tables, 10 charts, 4 diagrams, 7 illustrations, 134 references (6 in Vietnamese, 125 in English, 3 in French) and appendices. The layout of thesis

includes: preface 2 pages, overview 29 pages, objects and methods of the study 20 pages, result 29 pages, discussion 39 pages, conclusion 2 pages, recommendation 1 page, the contribution of the thesis 1 page, and 2 articles related to the thesis have been published.

CHAPTER 1: DOCUMENT OVERVIEW

1.1. Melasma

Melasma is an acquired hyperpigmentation, which is common on exposed skin to sunlight. It is a chronic progressive disease with frequent relapses and difficult to treat.

1.1.1. Melasma classification

- Based on clinical symptoms, melasma consists of centrofacial (63%), malar (21%), and mandibular (16%) patterns
- Based on histology and Wood's light, melasma includes epidermal (70-90%), dermal, and indeterminate (24%) types

1.1.2. Factors related to melasma

There are many factors related to melasma, including genetics; UVR exposure; hormonal changes (estrogen, progesterone, MSH, ACTH, LH, FSH) such as pregnancy, hormonal therapy, endocrine diseases; cosmetics; several medicines; psychology... In that genetics, hormones and sunlight plays the most important role.

1.1.3. Clinical symptoms and diagnosis

Melasma is shown by brown/gray/blue macules, variable size, clearly limited, uneven or blotchy, symmetrical distribution, dominant in areas exposed to sunlight such as forehead, temples, cheeks, and chin. There are no subjective symptoms (no redness, no exfoliation, no itching). The diagnosis relies on clinical symptoms.

1.2. Melasma in pregnant women

1.2.1. Hormonal changes related to melasma in pregnant women

The hormones related to the biosynthesis of melanin of skin are estrogen, progesterone, ACTH, MSH. The level of estrogen, progesterone and MSH increased dramatically from 7th to 12th week, then increased gradually during pregnancy until after the 30th week.

1.2.2. Pathogenesis of skin hyperpigmentation in pregnancy

Hyperpigmentation during pregnancy is due to the increasing of placental, pituitary and ovarian hormones. Melanocytes were incubated with pituitary hormones (1,25-dihydroxyvitamin D₃, α -MSH, β -MSH, ACTH, FSH, LH) or ovarian hormones (β -estradiol, progesterone) will be swollen and dendritic, increasing of tyrosinase activity and Tyrp-1. During pregnancy melanocytes increase activity when the concentration of estro-progesterone increases.

1.3. Preventative methods and melasma treatments applicable to pregnant women

1.3.1. Mechanical sunblock: avoid the sun, especially from 9 am to 16 pm; wear wide-brimmed hat; wear thick, tight and dark gloves and mask when being outside.

1.3.2. Sunscreen cream

Sunscreen consists of inorganic sunblock substances (titanium dioxide, zinc oxide) and organic sunscreen ones (anti UVB-PABA, cinnamates, salicylates, octocrylene, ensulizole ...; anti UVA-benzophenones, avobenzone ...). Inorganic sunblock substances refract and disperse visible rays, ultraviolet rays (UVR), infrared rays. Organic sunscreen substances work by absorbing UVR and converting them into heat energy. The broad spectrum sunscreens with SPF \geq 30 and UVA-PF \geq ** is most suitable for daily use.

1.3.3. Bleaching agents

AZELAIC ACID (AzA)

AzA has selectively anti-proliferative and cytotoxic effects on activating melanocytes. AzA inhibits reversibly DNA polymerase enzyme, tyrosinase enzyme and mitochondrial enzymes of the respiratory chain. Classification of drugs in pregnancy of FDA: B.

ASCORBIC ACID

L-ascorbic-2-phosphate is a stable vitamin C derivative, which has an effect on reducing free radicals. Ascorbic acid is a supporting treatment in melasma. However, this substance is susceptible to oxidation, and preparations containing this active ingredient are usually very expensive.

Chapter 2: RESEARCH METHODOLOGY

2.1. Study participants

2.1.1. *Participants*

Pregnant women with or without melasma examined at the University Medical Center, branch 4, from 02/2011- 03/2013.

2.1.2. *Diagnosis criteria*

Melasma was diagnosed based on clinical characteristics.

2.1.3. *Inclusion criteria*

- to describe the clinical characteristics and factors related to melasma: pregnant women with melasma during pregnancy, and agree to participate in the study.

- to examine the level of E, P and relationship with melasma status:

+ Gestational age at 12-16 week, meet criteria of objective 1

+ Gestational age at 12-16 week without melasma during pregnancy (as a control group)

- to evaluate the effectiveness of the interventions: gestational age at 12-16 week, meet criteria of objective 1, without a severe malfunction of the heart, liver, kidneys, lungs, HIV infection/ AIDS, or a contraindication of the topical agents.

2.1.4. *Exclusion criteria*

Experience facial hyperpigmentation due to other causes, caused by genetics, endocrine, metabolism, nutrition, toxicity, malignancy, or post-

inflammatory hyperpigmentation. For the intervention groups, add the following exclusion criteria:

- No show up for appointment or fails to comply with the methods
- Use topical agents containing hydroquinone, tretinoin, steroids or other oral medications containing agonists of vitamin A (isotretinoin, acitretin), steroids within 6 months prior to study
- Have history of using chemical peels, microdermabrasion, laser therapy within 9 months prior to the study
- Allergic to the ingredients of topical medications used in the study

2.2. Study methods

2.2.1. Study design

- Objective 1: cross-sectional design
- Objective 2: case-control design
- Objective 3: intervention study with control group in combination with prospective observation.

2.2.2. Sample size

- Objective 1

The formula to estimate a proportion was used:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$$

- Z: value from standard normal distribution; α (type 1 error)
- p: estimated proportion
- d: expected estimation error

The previous studies showed that the rate of hyperpigmentation during pregnancy including melasma, darkening of the linea alba on the abdomen, darkening of the areola, darkening of large folds ranged from 5% to 87.5% (depending on the study), and thus $p = 0.5$ was chosen for this study to ensure the largest sample size. With expected estimation error (d) of 4% and α of 5%, the sample size should be at least 601 participants.

- Objective 2

Sample size formula in the case-control study was used:

$$p_2 = \frac{p_1 OR}{1 + p_1 (OR - 1)}$$

$$p = \frac{p_1 + r p_2}{1 + r}$$

$$n' = \frac{Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(r+1)p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{r p_1 (1-p_1) + p_2 (1-p_2)}^2}{r(p_2 - p_1)^2}$$

$$n \geq \frac{n'}{4} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{n' r |p_2 - p_1|}} \right)^2$$

- Z: value from standard normal distribution corresponding to α level (type 1 error) or β (type 2 error)

- p_1 proportion of exposure in non-melasma group

- OR: Odds Ratio regarding melasma among exposure and non-exposure groups

- r: sample ratio between melasma and non-melasma groups

Alpha (α) was set at 5%, β at 20% corresponding to statistical power at 80%; p_1 was the proportion of increasing E or P in non-melasma group and was set at $p_1 = 0,25$ (based on previous studies); OR was the Odds Ratio regarding melasma in women with higher increasing hormon level versus women with normal increasing hormon level, and was expected to be OR = 2.75; and balance sample size with ratio at $r = 1$, sample size needed for each group was 78.

- Objective 3

Formula to estimate proportion of improvement after intervention based on McNemar Chi square:

$$\varphi = \frac{\pi_A(1 - \pi_B)}{\pi_B(1 - \pi_A)}; \pi_{Discordant} = \pi_A(1 - \pi_B) + \pi_B(1 - \pi_A)$$

$$n_{pair} = \frac{\left(Z_{1-\alpha/2}(\varphi + 1) + Z_{1-\beta}\sqrt{(\varphi + 1)^2 - (\varphi - 1)^2\pi_{Discordant}} \right)^2}{(\varphi - 1)^2\pi_{Discordant}}$$

π_A proportion of melasma improvement during pregnancy without intervention (0%); π_B proportion of melasma improvement after intervention (this proportion was expected to be 38% based on study by Lakhdar H *et al*); $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,20$. The minimum sample size needed for each group of intervention was 19.

2.2.3. Study material

Sunscreen UVEBLEOCK® 30: consists of ethylhexyl methoxycinnamate, salicylate, octocrylene, titanium dioxide,... With anti-UVB and anti-UVA. Packing is a 40ml cream tube, a ALPOL Cosmetique-French production, and is provided by Sao Khue Pharmaceutical Company.

Bleaching cream ANZELA®: consists of AzA 200mg, methylparahydroxybenzoate 0.5mg, propylparahydroxybenzoate 0.5mg (in 1g cream). The effects on acne, skin hyperpigmentation. Packing is a 10ml cream tube, a Chung Gei Co.Ltd production, and is provided by Ngoc Chau Pharmaceutical Company.

Mask SUBY®: thick cotton with tight fabric, two dark layers with at least one black layer. The size is large enough to cover the entire two cheeks and long enough to cover the lower eyelid and under the chin. The researcher provided masks for pregnant women.

Wood's lamp: includes circular light box containing a circular lamp with 18W power, emitting a light beam with a wavelength of 325nm. Originated from China.

Colorolorimeter IMS Smart probe 400®: includes sensors with 6 optical silicon cells, gas tungsten lamp. Dimensions: 59 x 158 x 85 mm, weight: 360g. Area of 0.95 cm² measured. Form expression results: L * a * b * (L *: 20-100).

2.2.4. Data collection

Interview patients to collect information

- Characteristics of the study participants, habit (sun exposure, wearing mask, sunscreen, cosmetic use), time of melasma onset

Examination

- Confirm melasma, clinical patterns, melasma types, melanin disorders in pregnancy
- Assess the increase of melanin in lesions by 3 methods: subjective assessment from physician, MASI index, and colorimeter
- The tests on heart, lungs, liver function were performed only when there were possible signs
- Record the results in data form, take pictures

Quantification of E, P

Quantification of E, P hormones in the blood was conducted using electrochemical luminescence immune (ECLIA). The test is based on the principle of competition.

Assessing the effectiveness of some interventions

- Patients were divided into 3 groups according to the order to use: AzA (named as AzA group), sunscreen (named as Uve group), masks (named as Mask group). Counsel the patients to use proper interventions and to avoid the factors that contribute to aggravating melasma. Patients were followed up 5 or 6 times (time 0, 1st, 2nd, 3rd, 4/5 time) at baseline (T0) and at each visit monthly until delivery (T1, T2, T3, T4 / 5).
- Assess interventions: level of increase melanin, side effects
- Counsel the patient on how to apply the intervention properly
- Record the results on the data collection form, take pictures

2.3. Place and time of study

- Clinical research: at University Medical Center HCMC, branch 4, from 02/2011 to 03/2013.

- Testing: quantify E, P at University Medical Center HCMC, branch 4, from 02/2011 to 08/2012

2.4. Data analysis: data were analysed by Epidata3.1 and Stata 12.

- **Descriptive statistics:** presented by frequency, percentage, mean and standard deviation, and in tables, figures.

- **Analytic statistics:** For objective 1 and 2, the Chi-square test was used to determine the relationship between related factors and MASI group at statistically significant level at $p=0.05$. The related factors were then analysed in multivariate model to control the impact of others variables using logistic regression. For objective 3, McNemar Chi-square test was used to assess the difference in proportion of improvement before and after interventions, longitudinal analysis technique based on mixed effect model was also employed to assess the change of indicators by time.

2.5. Ethics

This study is a non-invasive study, information were coded and patients can decline to participate in the study. Research proposal was approved by Post-graduate Committee of Ha Noi Medical University and by Health research Department of University Medical Center in Ho Chi Minh city. The materials used in this study had no harmful effects on participants and were confirmed in the literature. All data collection forms and the electronic files were stored carefully.

2.6. Limitations

This study was conducted at the hospital, so the findings are not representative for the community. The study was conducted on pregnant women, so many intervention methods are unfeasible. Determinating the concentration of AzA in blood of pregnant was not carried out in this trial.

Chapter 3: RESULT OF THE STUDY

3.1. Clinical features and factors related to melasma: 622 melasmic women (88% MASI mild / moderate, 12% MASI bad/severe)

3.1.1. The clinical features associated with group MASI

Table 3.1. The clinical features associated with group MASI

Factors	Frequencies (%)	MASI		p	OR (IC 95%)
		Bad/ Severe (%)	mild/ moderate (%)		
Freckles					
Yes	246 (39,5)	18 (7,3)	228 (92,7)	0,003	0,43 (0,25 - 0,75)
No	376 (60,5)	58 (15,4)	318 (84,6)		
Darkening of the linea alba on the abdomen					
Yes	371 (59,6)	58 (15,6)	313 (84,4)	0,002	2,40 (1,38 - 4,18)
No	251 (40,4)	18 (7,2)	233 (92,8)		
Darkening of the umbilicus					
Yes	341 (54,8)	53 (15,5)	288 (84,5)	0,005	2,06 (1,23 - 3,46)
No	281 (45,2)	23 (8,2)	258 (91,8)		

3.1.3. Melasma-related factors associated with group MASI

Table 3.2: Melasma-related factors associated with group MASI

Factors	Frequencies (%)	MASI		p	OR (IC 95%)
		Bad/ Severe (%)	mild/ moderate (%)		
Age					
<30 years old	235 (37,8)	13 (5,6)	221 (94,4)	<0,001	3,30 (1,77 - 6,13)
≥ 30 years old	387 (62,2)	63 (16,2)	325 (83,8)		
Age of fetus					
≤ 12 weeks	96 (15,4)	9 (9,4)	87 (90,6)	0,003	1[¥]
13 – 24 weeks	188 (30,2)	12 (6,4)	176 (93,6)		
≥ 25 weeks	338 (54,4)	55 (16,3)	283 (83,7)		
Number of giving birth					
None	241 (38,8)	20 (8,3)	221 (91,7)	0,012	1
1 given birth	321 (51,6)	43 (13,4)	278 (86,6)		
≥ 2 given birth	60 (9,6)	13 (21,7)	47 (78,3)		
History of melasma in previous pregnancy					
Yes	204 (32,8)	36 (17,6)	168 (82,4)	0,004	2,02 (1,25 - 3,29)
No	418 (67,2)	40 (9,6)	378 (90,4)		
Sunlight exposure from 9 am – 4 pm					
No	59 (9,5)	2 (3,4)	57 (96,6)	0,009^e	1
15-30 minutes	195 (31,4)	17 (8,7)	178 (91,3)		
30-60 minutes	122 (19,6)	16 (13,1)	106 (86,9)		
≥ 60 minutes	246 (39,5)	41 (16,7)	205 (83,3)		

3.1.4. The clinical features and melasma-related factors not associated with group MASI

Melasma in the first trimester accounted for 58,7%; 99,8% in malar pattern; 76,7% in indeterminate type; 90,2% with darkening of the areola.

There are 24,8% with irregular menstrual cycle; 27,3% used oral contraceptives; 37,9% had a family history of melasma; 92,4% did not use face masks or wore them improperly; 77,3% did not apply sunscreens; 34,4% regularly use cosmetics.

3.1.5. Multivariate analysis with the relevant factors

Table 3.3: Multivariate analysis with the relevant factors

Factors	OR	IC 95%	p
Freckles			
Yes	0,39	0,22 – 0,70	0,002
No	1		
Age group			
< 30 years old	1		0,002
≥ 30 years old	2,84	1,45 – 5,55	
Sunlight exposure (9 am – 4 pm)			
No	1		
15-30 minutes	3,19	0,70 – 14,64	0,135
30-60 minutes	4,60	0,99 – 21,37	0,052
≥ 60 minutes	6,21	1,42 – 27,16	0,015

3.2. Survey on the concentration of E, P and the relationship to clinical melasma in pregnant women

3.2.1. Compare E, P concentrations in pregnant women with and without melasma (n = 165)

Table 3.4: Compare E, P concentrations

Factors	Melasma		p	OR (IC 95%)
	With n (%)	Without n (%)		
Estradiol [mean ± SD]	3151,3 (±1130,3)	3096,3 (±1014,5)	0,741	1,05 (0,79 – 1,40)*

High increase	29 (36,3)	27 (31,8)	0,543	1,22 (0,64 - 2,33)
Increase	51 (63,7)	58 (68,2)		1
Progesterone [mean ± SD]	42,5 (±12,5)	41,6 (±10,4)	0,630	1,07 (0,82 – 1,40)**
High increase	25 (31,3)	22 (25,9)	0,445	1,30 (0,66 - 2,56)
Increase	55 (68,8)	63 (74,1)		1

* The difference when less than 1000 units each; ** The difference when less than 10 units each.

Comment: there is no difference in E, P levels between the 2 groups ($p > 0,05$).

3.2.2. The relationship between E, P and level of melasma ($n = 80$)

Table 3.5: The relationship between E, P and level of melasma

Factore	L value		p	OR (IC 95%)
	High n (%)	Low n (%)		
Estradiol [mean ± SD]	3333,2 (±1107,7)	2905,1 (±1129,9)	0,095	1,41 (0,94 – 2,11)**
Subgroup Estradiol				
High increase	20 (69)	9 (31)	0,118	2,14 (0,82 – 5,58)
Increase	26 (51)	25 (49)		1
Progesterone [mean ± SD]	44,2 (±12,4)	40,2 (±12,3)	0,158	1,30 (0,90 – 1,88)***
Subgroup Progesterone				
High increase	17 (68)	8 (32)	0,200	1,91 (0,71 – 5,14)
Increase	29 (52,7)	26 (47,3)		1

* Subgroup L based on the average value of L (56.5) of the 80 cases of melasma; ** The difference when less than 1000 units each; *** The difference when less than 10 units each.

Comment: E, P levels unrelated to level of melasma ($p > 0,05$).

3.3. Evaluation of interventions in melasmic pregnant women

There are 57 pregnant women belong to AzA group (41%), 40 (28%) belong to Uve group, and 44 belong to Mask group (31%). There are similarities between the intervened groups, except there is a difference in melasma types between the Mask group and Uve group ($p < 0,05$).

3.3.1. The effects based on doctors' subjective assessment

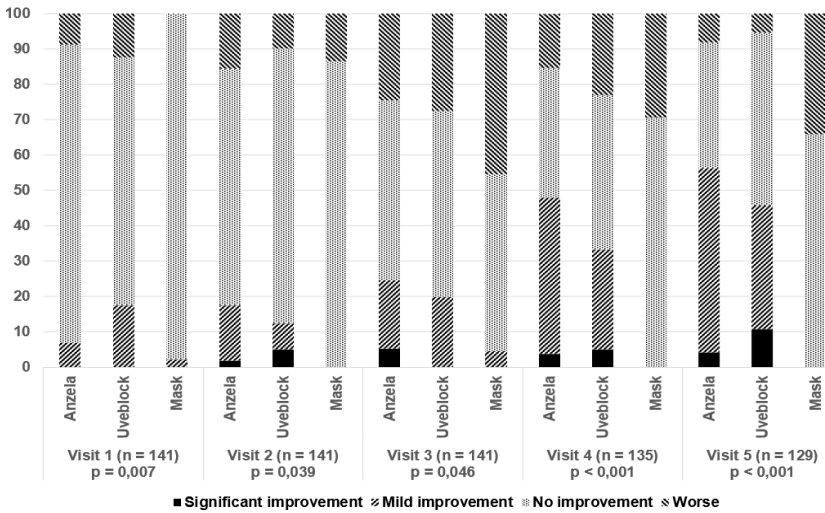


Figure 3.1: changes subjective assessment through time tracking

Comment: In the AzA or Uve group, the improvement rate increase gradually. In Mask group, melasma is worsening. There is a difference between AzA and Mask group ($p < 0.001$), Uve and Mask group ($p < 0.001$).

3.3.2. Evaluation of the effect based on the index MASI

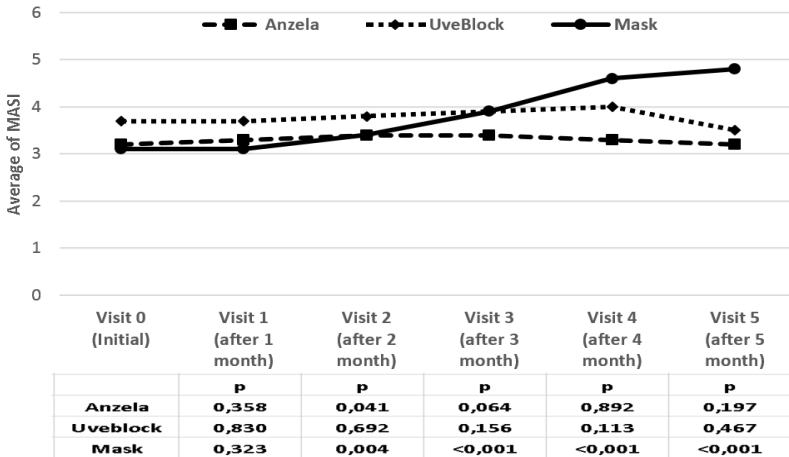


Figure 3.2: the index MASI changes through time tracking

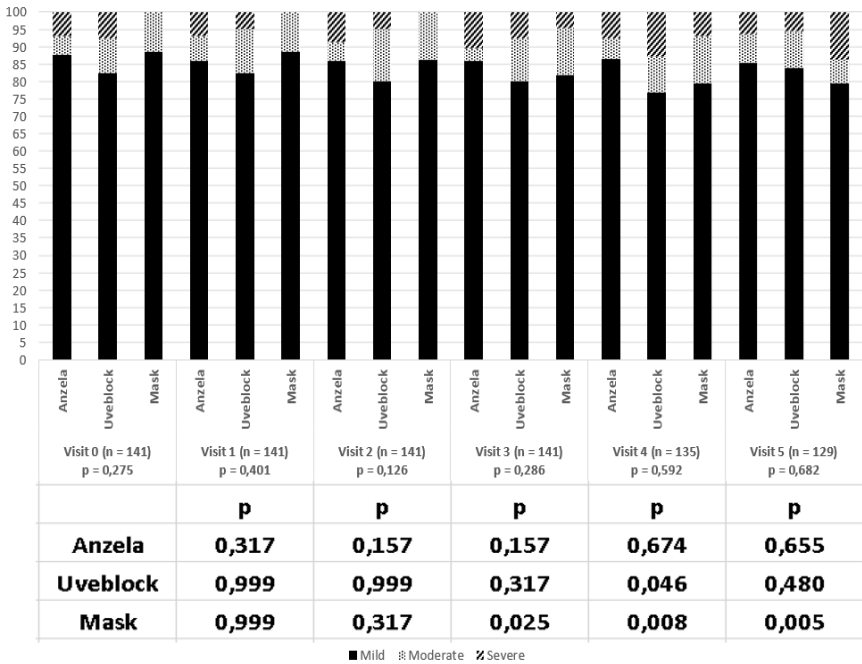


Figure 3.3: subgroup MASI changes through time tracking

Comment: no cases of severe MASI. After 5 times of tracking, the index virtually unchanged in the 2 groups AzA and Uve, the index MASI became worse in Mask group ($p < 0.05$) from the 3rd time (compared to time 0). There are differences in the index MASI between intervened groups, specifically between AzA group and Mask group ($p < 0.001$), the differences start to appear after 4 months of intervention ($p = 0.01$) and the difference between the Uve group and Mask group after 5 months of intervention ($p < 0.05$).

3.3.3. Evaluation of the effect on the value of L

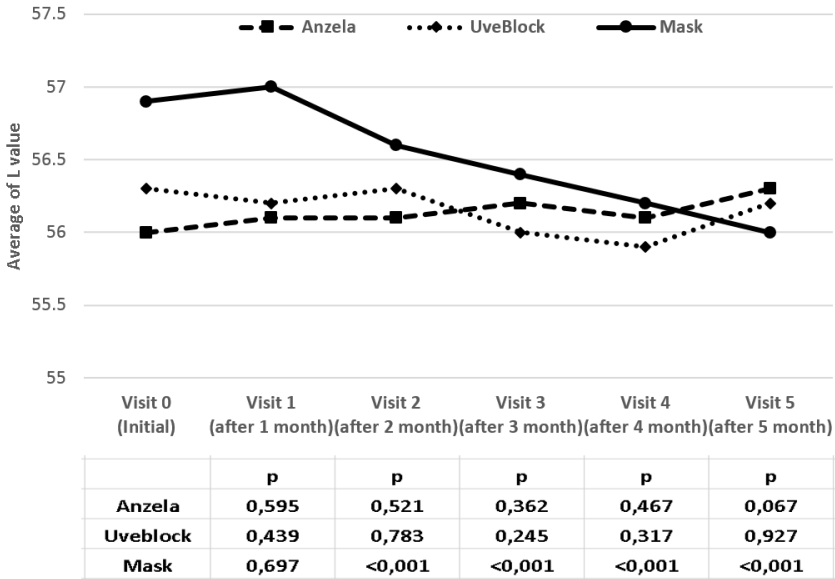


Figure 3.4: changing value L through time tracking

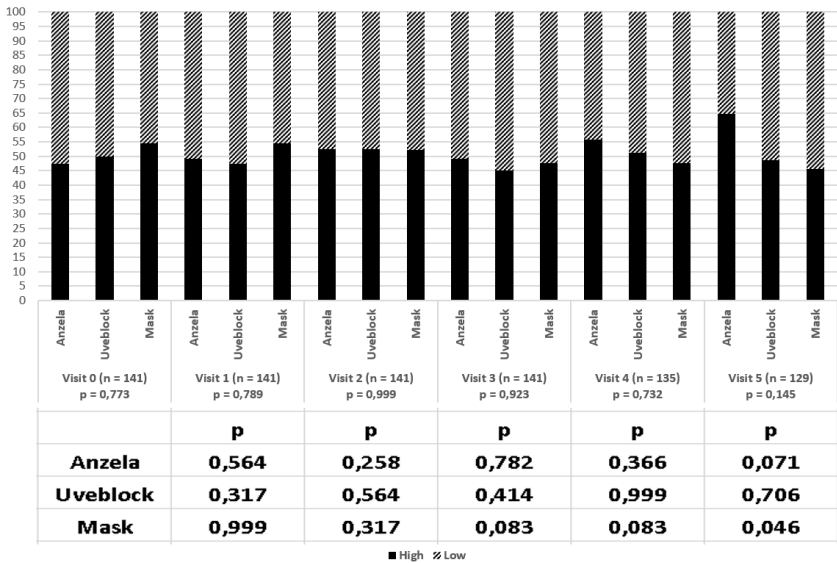


Figure 3.5: changing subgroup L through time tracking

Comment: After 5 times of tracking, the index L is almost constant in two groups intervened by creams, whereas in Mask group the value L decreased ($p < 0.05$) from 2nd time (compared to time 0), as well as in subgroup the high value L decreased ($p < 0.05$) at 5th time (compared to time 0). Comparing the evaluated results based on the value L between methods after 5 times of tracking showed that there is no difference in value L as well as subgroups value L on the groups ($p > 0.05$).

3. 3. 4. Assess the side effects of interventions

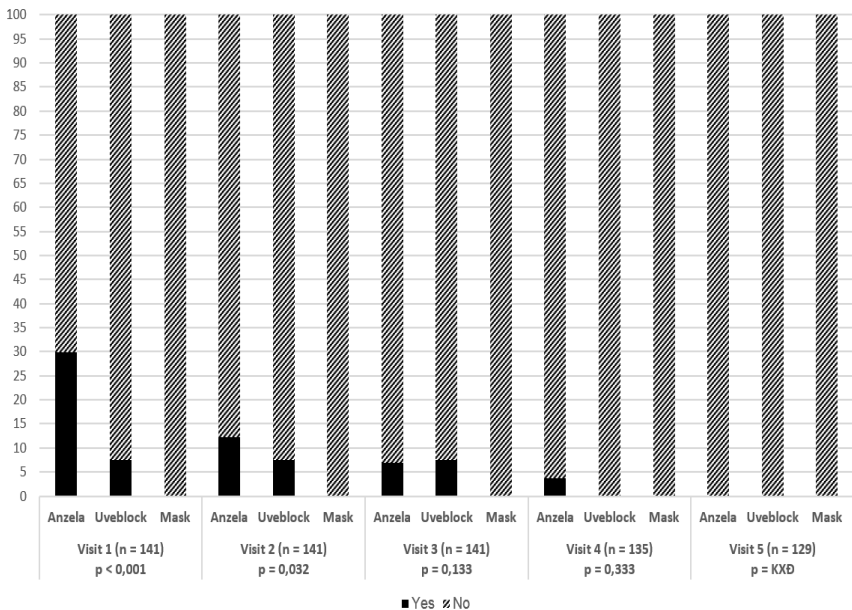


Figure 3.6: changing of the rate of side effects through time tracking

Comment: In the 2 intervened groups by creams, from 3rd time there is no difference in the rate of side effects as compared to time 0. In AzA group, the most common side effects are itching 31.6%, followed by redness 29.8%, stinging, dry skin with equal proportion (17.5%). Burning appear only in 4 cases. In Uve group, cases with side effects are much lower, with the highest rate of side effects is itching and redness (erythema) make up 10% (4 cases).

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. The clinical characteristics and factors relating to melasma

4.1.1. The clinical characteristics and factors relating to melasma

The results of the study showed that the majority of melasma started in the first trimester (59,7%) with 99,8% the clinically malar pattern. The hyperpigmentation during pregnancy can be seen in most cases. These features are consistent with other studies. However, there are 76,7% indeterminate type and available melanotic lesions (freckles, nevi) occupies low percentage. This is in contrary with the results of other studies in the world.

The average age of pregnant women participated in the study was 31.3 ± 41 , the oldest one was 47, the youngest was 20. The age at onset of melasma was 30 or older. More than half of melasmic pregnant women were in the third trimester, had baby, no history of melasma in previous pregnancies, no history of taking oral contraceptives and no family history of melasma. Most of them did not wear face mask or apply sunscreen properly. This results is relatively consistent with the results of other studies in Vietnam and in the world.

4.1.2. The relationship between factors and levels of melasma

Table 3.1, 3.2, and 3.3 showed that some factors affect the severity of melasma during pregnancy. The factors related to MASI bad/ severe obviously were "no freckles", "30 and older", and "sunlight exposure more than one hour per day during 9:00 am-4:00 pm". Other possibly affecting factors are "darkening of the linear alba on the abdomen", "darkening of the umbilicus", "the last trimester", "giving birth many times", "history of melasma in previous pregnancies" related to MASI bad/ severe but not statistically significant in multivariate analysis ($p < 0,05$).

4.2. Survey on concentrations of E, P and correlation with clinical melasma in pregnant women

4.2.1. Comparing concentraion of E, P in pregnant women with and without melasma

The results of table 3.4 showed that although the average level of E and the ratio of high increase E subgroup in melasmic pregnant women increased much higher than in unmelasmic pregnant women but this has no statistical significance ($p > 0.05$). This showed that skin hyperpigmentation was not only caused by estrogen, but also caused by other coordinated factors. For the P concentration, the results analyzed by T-test and Chi-square test also showed no relationship to melasma. In that, there was no statistical meaning of the average P concentration and ratio of P subgroups between the melasmic group and the unmelasmic one ($p > 0.05$).

4.2.2. The relationship between the concentration of E, P with the level of melasma

Table 3.5 showed that there are no differences in the average concentration E, or P between the two groups of servere melasmic pregnant wowed (low level L) and mild melasmic pregnant women (high level L). Although when the concentration of E increased 1000 IU more likely mild melasma would increase by 41% (OR = 1.41; 95% CI: 0.94 to 2.11), or when the concentration of P increased by 10 IU mild melasma would increase by 30% (OR = 1.30; 95% CI: 0.90 to 1.88), but this difference had no statistical meaning ($p > 0.05$). Research showed similar results when analyzed E or P subgroups, in which the increase of E or P concentrations had no statistical influence on the level of melasma ($p > 0.05$).

Studies in the world on the influence of the concentrations of E, P on melasma brought up different results. In the study of Benchikhi H, Hassan I, the increase of concentration E caused melasma; in contrary Perez M said that

the decrease of concentration E led to melasma. In the study by Hassan I, Sato M, the increase of concentration of P caused melasma; while Perez M, Hall AM P stated that concentration P was not relevant or Wiedemann C said that the decrease of concentration P caused melasma.

4.3. Evaluation of interventions in melasmic pregnant women

4.3.1. Assess the effectiveness of interventions for melasma

Aza method

The rate of melasmic improvement increase during treatment through doctors' subjective evaluation (figure 3.1). The MASI index tended not to change during the study period (figure 3.2, 3.3). The value L fluctuated and tended to increase when compared to the beginning and the end of the interventional study (figure 3.4, 3.5). Although this change did not have statistical meaning ($p > 0.05$) but still valuable in this study. Melasma usually started in the first 3 months of pregnancy, and would become gradually more aggravative until giving birth. This had been noted in the medical literature. Results of the study showed that melasma in AzA group decreased the ratio of subgroup with severe MASI after period of three months or from 52.6% of subgroup with initially low L declined to 35.4% of subgroup low L at birth. This development was quite consistent with the effects of AzA.

Uve method

The rate of melasmic improvement increased during Uve applying period. By the end of the study, 94.5% of melasma would decrease or become stable with applying sunscreens properly during pregnancy (figure 3.1), the results were much higher than the author Lakhdar H's one. The MASI index or the value L in Uve group tended not to change much during the study period (figure 3.2, 3.3, 3.4, 3.5). Although, this change had no statistical meaning when comparing at the time of follow-up Tx intervention to the start of the intervention T0 ($p > 0.05$), but this still valuable in the research. The results of

the study showed that the majority of Uve group did not aggravate nor improved. Melasmic rate was stable in subgroup that had a high L is 97.2% (48.6% / 50%) after 5 month tracking. However, there was a 2.8% melanotic increase through low variable L and moved from high L subgroup to low L subgroup. Research by Lakhdar H *et al* showed that 79% of melasma in pregnant women would reduce or become stable after applying sunscreens properly; only 2.7% had melasma during pregnancy, much lower than the melasmic ratio had been reported in the medical literature or in previous studies. Thus, comparing the results of the two studies (based on the value L) on effective broad-spectrum sunscreen showed the ratio of stable melasma in this study was much more and the ratio of increasing melasma in this study was less than the ratio in the research by Lakhdar H *et al* at the end of pregnancy. However, the tendency of the results of both studies was a doctor's advice, which is an application of broad-spectrum sunscreen, to improve and prevent melasma, especially in pregnant women.

Mask method: melasma progressed aggravatedly.

4.3.2. Comparing the effectiveness between the intervened groups

Basing on doctors' subjective evaluation, AzA group or Uve group had the same effectiveness ($p > 0.05$) and results were outstanding compared to Mask group ($p < 0.05$) after 3-month intervention (T3). According to the based MASI index, melasma in AzA group decreased noticeably compared to Mask group after 4-month intervention ($p = 0.01$), Uve group had a much better effectiveness than Mask group at the time of giving birth ($p < 0.05$), and no differences between AzA group and Uve group after 5-month follow-up ($p > 0.05$). According to the assessment of the value L, there is no difference in effectiveness between the interventional groups ($p > 0.05$).

4.3.3. Assess the side effects of interventions

Chart 3.6 showed that cream AzA and broad-spectrum sunscreens Uve have adverse effects when applied, except for face-mask wearing method. In AzA group, side effects such as itching, redness, stinging, xerosis appears the most in the first month of treatment. The difference was statistically significant compared to the two other groups ($p \leq 0.01$), then reduced and remained no side effects after 5-month follow-up. Uve group had relatively lower side effects than AzA group (7.5%) and only happened in the first 3 months, no side effects in the 4th month. The difference was not statistically significant when compared to Mask group ($p > 0.05$).

CONCLUSION

Through the study on 622 melasmic pregnant women from february 2011 to march 2013, at the University Medical Center, branch 4, we made the following conclusions:

1. Clinical characteristics and melasma-related factors

- More than a half of pregnant women have melasma in the first trimester, malar pattern accounts for 99.8%; indeterminate type makes up 76,7%; 90.2% have darkening of the areola; 59.6% have darkening of the linear alba on the abdomen; 39.5% have freckles.
- Melasma is common in pregnant women over 30 years old, in the last trimester, given birth; 32.8% had a history of melasma when pregnant; 27.3% used oral contraceptives; 37.9% had family history of melasma; 39.5% exposed to sunlight more than 1 hour a day; most of them have not worn face mask or worn face mask improperly; 77.3% haven't had a habit of using sunscreens.
- Factors affecting the severity of the disease are "no freckles", "30 or older", "sunlight exposure 9am – 4pm more than 1 hour a day".

2. Changing concentrations of E, P and their relationship with melasma

- E, P concentrations increase during pregnancy but did not differ between women with and without melasma. The concentrations of these hormones do not affect the severity of melasma that appear during pregnancy.
- In melasmic pregnant women with darkening of the linear alba on the abdomen or darkening of the areola, the concentrations of E or P is 3-5 times higher than those with melasma without these signs.

3. The effectiveness of some interventional methods

- AzA group has clinical improvement incrementally, the most obvious improvement can be seen 3 months after the intervention. Uve group has a slight clinical improvement, improved a little before giving birth. Melasma in Mask group aggravates.
- Comparing the effectiveness between the groups: treating melasma in AzA group or Uve have much better improvement than in Mask group in pregnant women. There is no difference between the two interventional methods.
- Side effects: mild and disappear after 4-5 months.

RECOMMENDATIONS

- Educate people to enhance understanding of melasma, preventative measures and interventional methods, especially in pregnant women.
- Broad-spectrum sunscreens that effectively prevent melasma in pregnant women. The obstetricians and gynecologists, dermatologists, internists and general doctors should advice women to use broad-spectrum sunscreens as part of antenatal care programme, help reduce the risk of facing melasma treatment.
- AzA20% cream can be used for the treatment in melasmic pregnant women.

**PUBLISHED SCIENTIFIC PAPERS
RELATED TO THE THESIS'S TOPIC**

1. Le Thai Van Thanh, Tran Lan Anh (2012), “Survey the clinical characteristics and factors related to melasma in pregnant women at University Medical Center – HoChiMinh City”, Practical Medicine, volume 6 (826), page 45 - 49.
2. Le Thai Van Thanh, Tran Lan Anh (2012), “Study the concentrations of estradiol and progesterone in melasmic pregnant women at University Medical Center – HoChiMinh City”, Practical Medicine , volume 6 (825), page 103 - 107.