

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

-----\*\*\*-----



NGUYỄN THẾ VỸ

**ĐIỀU TRỊ BỚT OTA BẰNG  
LASER Q-SWITCHED ALEXANDRITE**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2017**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

-----\*\*\*-----

NGUYỄN THẾ VỸ

**ĐIỀU TRỊ BỚT OTA BẰNG  
LASER Q-SWITCHED ALEXANDRITE**

Chuyên ngành : Da liễu

Mã số : 62720152

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS Nguyễn Hữu Sáu
2. TS. Phạm Xuân Thắng

**HÀ NỘI - 2017**

## LỜI CẢM ƠN

Sau quá trình học tập và nghiên cứu, đến nay tôi đã hoàn thành luận án tốt nghiệp và chương trình đào tạo tiến sỹ. Trong quá trình học tập tôi đã nhận được rất nhiều sự giúp đỡ của các thầy cô giáo, anh chị và các bạn đồng nghiệp.

**Em xin bày tỏ sự kính trọng, lòng biết ơn sâu sắc tới:**

PGS.TS. Nguyễn Hữu Sáu, TS. Phạm Xuân Thắng- hai Thầy hướng dẫn. Thầy đã định hướng nghiên cứu, giảng dạy, trực tiếp hướng dẫn và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho em trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

GS.TS Trần Hậu Khang, PGS.TS Đặng Văn Em, PGS.TS Nguyễn Văn Thường, PGS.TS Trần Lan Anh, PGS.TS Trần Đăng Quyết, PGS.TS Nguyễn Duy Hưng, PGS.TS Phạm Hoàng Khâm, PGS.TS Nguyễn Tất Thắng, PGS.TS Phạm Thị Lan, PGS.TS Lê Hữu Doanh và các thầy cô trong bộ môn Da liễu Đại học Y Hà Nội. Thầy cô đã dạy dỗ em trong quá trình học tập, cho em kiến thức và đóng góp những ý kiến quan trọng để em hoàn thành luận án này. Thầy cô là tấm gương sáng để em noi theo.

PGS.TS Tạ Văn Tờ, PGS.TS Nguyễn Thị Bình, PGS.TS Nguyễn Khang Sơn và các thầy cô trong chuyên ngành Giải phẫu bệnh, Mô phôi, Thầy cô đã cho e những kiến thức và những ý kiến quý báu giúp em hoàn thành luận án này.

Đảng ủy, Ban giám hiệu, Phòng đào tạo sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ em trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu

**Tôi xin trân trọng bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới:**

BS. Nguyễn Quốc Hưng và các đồng chí trong Đảng ủy, Ban giám đốc Bệnh viện Da liễu Hà Nội, các đồng nghiệp tại bệnh viện, cán bộ, nhân viên khoa Phẫu thuật laser đã tạo mọi điều kiện giúp đỡ, động viên tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Đảng ủy, ban lãnh đạo Viện 69, ban lãnh đạo Khoa Hình Thái, các bác sỹ, kỹ sư, kỹ thuật viên Khoa Hình Thái Viện 69 đã tạo mọi điều kiện về phương tiện, vật chất giúp tôi thực hiện nghiên cứu và hoàn thiện bản luận án.

Tôi xin cảm ơn những bệnh nhân đã đồng ý tham gia nghiên cứu để giúp tôi thực hiện bản luận án này

Cuối cùng, tình cảm thân thương nhất xin dành cho gia đình nội, ngoại, bạn bè đặc biệt là mẹ, vợ và con gái của tôi - những người không chỉ đã luôn cố vũ, động viên là chỗ dựa vững chắc mà còn là động lực giúp tôi vượt qua những khó khăn trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu để đạt được kết quả ngày hôm nay.

Hà Nội, tháng 6 năm 2017.

**Nguyễn Thế Vỹ**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thế Vỹ, nghiên cứu sinh khóa 32 Trường Đại Học Y Hà Nội, chuyên ngành Da liễu, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS Nguyễn Hữu Sáu và TS. Phạm Xuân Thắng
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Số liệu và thông tin trong nghiên cứu hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 16 tháng 6 năm 2017

Nguyễn Thế Vỹ

## DANH MỤC VIẾT TẮT

<b>Chữ viết tắt</b>	<b>Nội dung</b>
QS	Q-switched
LASER	Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation
MBH	Mô bệnh học
DOPA	Dihydroxyphenylalanine
KHV	Kính hiển vi
BN	Bệnh nhân
M	Melanosome
TBHT	Tế bào hắc tố
TEM	Transmission Electron Microscopy: Kính hiển vi điện tử truyền qua

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ.....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Cấu trúc da và quá trình tạo sắc tố da .....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Cấu trúc da .....	3
1.1.2. Quá trình tạo sắc tố da .....	4
<b>1.2. Bớt Ota .....</b>	<b>10</b>
1.2.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của bớt Ota .....	10
1.2.2. Lâm sàng và giải phẫu bệnh học của bớt Ota .....	12
1.2.3. Chẩn đoán bớt Ota .....	19
1.2.4. Các biện pháp điều trị bớt Ota .....	21
<b>1.3. Khái niệm cơ bản về Laser và Laser QS Alexandrite .....</b>	<b>26</b>
1.3.1. Lịch sử phát minh Laser.....	26
1.3.2. Cấu trúc và tính chất cơ bản của laser .....	27
1.3.3. Tương tác của tia laser với tổ chức sống .....	28
1.3.4. Laser QS Alexandrite.....	28
<b>1.4. Các nghiên cứu về bớt Ota trên thế giới và Việt Nam .....</b>	<b>30</b>
1.4.1. Trên thế giới .....	30
1.4.2. Việt Nam .....	32
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>34</b>
<b>2.1. Đối tượng nghiên cứu.....</b>	<b>34</b>
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	34
2.1.2. Vật liệu nghiên cứu .....	35
<b>2.2. Phương pháp nghiên cứu.....</b>	<b>36</b>
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	37
2.2.2. Cỡ mẫu .....	37
2.2.3. Các bước tiến hành.....	38

2.2.4. Xử lý số liệu .....	45
2.2.5. Biện pháp không chế sai số .....	46
<b>2.3. Thời gian, địa điểm nghiên cứu .....</b>	<b>46</b>
<b>2.4. Đạo đức nghiên cứu.....</b>	<b>46</b>
<b>2.5. Hạn chế của đề tài .....</b>	<b>47</b>
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>48</b>
<b>3.1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng bớt Ota.....</b>	<b>48</b>
3.1.1. Một số đặc điểm về tuổi, giới, nghề nghiệp, địa dư của BN bớt Ota.....	48
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bớt Ota.....	49
<b>3.2. Đánh giá hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser Alexandrite ...</b>	<b>53</b>
3.2.1. Một số đặc điểm của 35 bệnh nhân bớt Ota điều trị đủ liệu trình .....	53
3.2.2. Cải thiện về kích thước và màu sắc bớt Ota sau điều trị Laser ..	54
3.2.3. Liên quan giữa kết quả điều trị với tuổi bệnh nhân, màu sắc và vị trí tổn thương của bớt Ota .....	55
3.2.4. Tác dụng không mong muốn khi điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite .....	57
3.2.5. Mức độ hài lòng của bệnh nhân với kết quả điều trị .....	57
<b>3.3. Biến đổi cấu trúc vi thể, cấu trúc siêu vi thể bớt Ota trước, trong, sau điều trị laser .....</b>	<b>58</b>
3.3.1. Cấu trúc vi thể, siêu vi thể thượng bì bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrite .....	58
3.3.2. Cấu trúc vi thể, siêu vi thể trung bì, hạ bì bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrite .....	69
<b>Chương 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>82</b>
<b>4.1. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng bớt Ota.....</b>	<b>82</b>
4.1.1. Một số đặc điểm về tuổi, giới, nghề nghiệp, địa dư của BN bớt Ota.....	82
4.1.2. Các đặc điểm lâm sàng bớt Ota .....	84

<b>4.2. Bàn luận về hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser Alexandrite ...</b>	<b>90</b>
4.2.1. Cải thiện về kích thước và sắc tố bớt Ota sau điều trị Laser .....	90
4.2.2. Về một số yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị bớt Ota .....	94
4.2.3. Về tác dụng không mong muốn khi điều trị .....	99
4.2.4. Về mức độ hài lòng của bệnh nhân với kết quả điều trị .....	101
<b>4.3. Về hình thái vi thể, siêu vi thể bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser.....</b>	<b>101</b>
4.3.1. Về hình thái vi thể, siêu vi thể thượng bì bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrite .....	101
4.3.2. Về vi thể, siêu vi thể trung bì, hạ bì bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrite .....	106
4.3.3. Sự tương thích, phù hợp giữa kết quả điều trị bớt Ota trên lâm sàng với hình ảnh cấu trúc vi thể, siêu vi.....	111
<b>KẾT LUẬN.....</b>	<b>113</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ .....</b>	<b>115</b>
<b>DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Sơ đồ quá trình tạo sắc tố .....	7
Hình 1.2. Sơ đồ quá trình phát triển melanin .....	8
Hình 1.3. Sơ đồ mô tả 4 giai đoạn phát triển hạt melanin .....	9
Hình 1.4. Màu sắc bột Ota .....	13
Hình 1.5. Vị trí thương tổn của bột Ota .....	14
Hình 1.6. Tổn thương kết mạc mắt và hậu họng trong bột Ota .....	14
Hình 1.7. Vi thể bột Ota theo Hirayama T, Suzuki T .....	17
Hình 1.8. Tế bào hắc tố thượng bì, và tế bào hắc tố trung bì theo nghiên cứu của LU Zhong, Chen Junpang .....	19
Hình 1.9. Kết quả phẫu thuật cắt 1 phần bột Ota .....	21
Hình 1.10. Kết quả điều trị bột Ota bằng áp lạnh .....	21
Hình 1.11. Kết quả điều trị bột Ota bằng Plasma .....	23
Hình 1.12. Kết quả điều trị bột Ota bằng siêu mài mòn .....	23
Hình 1.13. Kết quả điều trị bột Ota bằng laser CO <sub>2</sub> .....	24
Hình 1.14. Kết quả điều trị bột Ota bằng laser QS .....	25
Hình 1.15. Sơ đồ hấp thu melanin, hemoglobin của các bước sóng laser .....	27
Hình 2.1. Một số thiết bị cho nghiên cứu .....	35
Hình 2.2. Sơ đồ mô hình nghiên cứu .....	36
Hình 2.3. Cách thức đo diện tích tổn thương .....	39
Hình 2.4. Lấy mẫu sinh thiết da .....	43
Hình 3.1. Hình ảnh tăng sắc tố lớp đáy trong bột Ota trước chiếu laser .....	59
Hình 3.2. Tổn thương thượng bì ngay sau chiếu laser .....	59
Hình 3.3. Thương bì 3 tháng sau chiếu laser 4 lần, tương đối bình thường ..	60
Hình 3.4. Thương bì sau 8 lần chiếu laser, gần như bình thường .....	61
Hình 3.5. TBHT trước chiếu laser .....	62
Hình 3.6. TBHT ngay sau chiếu laser .....	62

Hình 3.7. TBHT sau chiếu laser 4 lần.....	63
Hình 3.8. TBHT sau chiếu laser 8 lần .....	63
Hình 3.9. Tế bào tạo sừng trước laser .....	64
Hình 3.10. Tế bào tạo sừng ngay sau laser .....	64
Hình 3.11. Desmosomes giãn rộng .....	65
Hình 3.12. Tế bào tạo sừng sau chiếu laser .....	65
Hình 3.13. Melanosome ở các giai đoạn trong tế bào hắc tố thượng bì .66	
Hình 3.14. Bọc Melanosome ở lớp đáy trước laser .....	67
Hình 3.15. Bọc có 11 Melanosome ở lớp đáy .....	67
Hình 3.16. Melanosome trong TBHT tổn thương ngay sau chiếu laser .....	68
Hình 3.17. Bọc melanosome và M tổn thương ngay sau chiếu laser .....	68
Hình 3.18. M thoái hóa và đang phục hồi sau 4 lần chiếu laser .....	69
Hình 3.19. M hồi phục đầy đủ ở TBHT sau 8 lần chiếu laser .....	69
Hình 3.20. Trung bì trước laser .....	70
Hình 3.21. Trung bì ngay sau chiếu laser .....	70
Hình 3.22. Trung bì 3 tháng sau chiếu laser 4 lần .....	71
Hình 3.23. Trung bì 6 tháng sau chiếu laser 8 lần .....	72
Hình 3.24. TBHT trung bì trước laser .....	73
Hình 3.25. M tập trung quanh nhân TBHT .....	73
Hình 3.26. TBHT tổn thương ngay sau laser .....	74
Hình 3.27. TBHT tổn thương sau chiếu laser .....	74
Hình 3.28. Sau 4 lần chiếu laser đại thực bào dọn dẹp tổn thương .....	75
Hình 3.29. Sau 8 lần chiếu laser, không còn TBHT, sợi collagen bình thường.....	75
Hình 3.30. có 9-12 M/1 $\mu\text{m}^2$ trước laser .....	76
Hình 3.31. M III kích thước 0,32x0,60 $\mu\text{m}$ .....	76
Hình 3.32. M tổn thương hóc hóa, chia nhỏ ngay sau chiếu laser .....	77
Hình 3.33. Tia laser làm M thoát khỏi TBHT .....	77
Hình 3.34. Số melanosomes tổn thương/1 $\mu\text{m}^2$ tương thích với thời gian giữa 2 lần chiếu Laser .....	78

Hình 3.35. Melanosome sau 4 lần laser .....	79
Hình 3.36. Melanosome “mới” tổn thương .....	79
Hình 3.37 Melanosome tổn thương “cũ” ... ..	79
Hình 3.38. Sau 8 lần laser, 1 M còn lại đang thoái hóa .....	80

## DANH MỤC BẢNG VÀ BIỂU ĐỒ

Bảng 2.1. Mẫu sinh thiết da .....	38
Bảng 2.2. Mức đánh giá giảm kích thước bớt Ota .....	41
Bảng 2.3. Mức đánh giá giảm sắc tố bớt Ota .....	42
Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi BN bớt Ota khi đến khám .....	48
Bảng 3.2. Đặc điểm nghề nghiệp địa dư của bệnh nhân bớt Ota.....	49
Bảng 3.3. Tuổi khởi phát của bớt Ota .....	49
Bảng 3.4. Đặc điểm diện tích bớt Ota.....	50
Bảng 3.5. Màu sắc bớt Ota và tuổi bệnh nhân .....	50
Bảng 3.6. Vị trí cụ thể trong tổn thương bớt Ota.....	51
Bảng 3.7. Tiến triển bớt Ota từ lúc khởi phát đến lúc điều trị.....	52
Bảng 3.8. Đặc điểm tuổi, giới 35 bệnh nhân Ota .....	53
Bảng 3.9. Đặc điểm lâm sàng về màu sắc, vị trí, diện tích 35 BN bớt Ota .....	53
Bảng 3.10. Cải thiện về kích thước bớt Ota sau điều trị laser .....	54
Bảng 3.11. Cải thiện về màu sắc bớt Ota sau điều trị Laser .....	54
Bảng 3.12. Liên quan giữa tuổi đời với kết quả cải thiện kích thước .....	55
Bảng 3.13. Liên quan giữa tuổi đời với kết quả cải thiện màu sắc .....	55
Bảng 3.14. Tác dụng không mong muốn khi điều trị .....	57
Bảng 3.15. Mức độ hài lòng của bệnh nhân với kết quả điều trị .....	57
Bảng 3.16. Phù hợp khoảng thời gian giữa 2 lần chiếu Laser với số melanosome tổn thương/ $1\mu\text{m}^2$ .....	77
Bảng 3.17. So sánh số lượng, kích thước melanosomes ở tế bào hắc tố thượng bì với tế bào hắc tố trung bì .....	80
Bảng 4.1. So sánh số lượng, kích thước melanosomes ở tế bào hắc tố thượng bì với tế bào hắc tố trung bì .....	107

Biểu đồ 3.1. Đặc điểm giới bệnh nhân Ota .....	47
Biểu đồ 3.2. Màu sắc bớt ảnh hưởng kết quả điều trị .....	56
Biểu đồ 3.3. Vị trí bớt ảnh hưởng kết quả điều trị .....	56

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bớt Ota là một bớt sắc tố bẩm sinh, được mô tả lần đầu tiên vào năm 1939 bởi hai bác sỹ người Nhật là Ota và Tamino. Biểu hiện lâm sàng của bệnh là những dát màu nâu, nâu tím, tím xanh hoặc xanh đen, vị trí thương tổn có thể vùng má, thái dương hoặc trán,.. chủ yếu tập trung ở vùng chi phối của nhánh mắt và nhánh hàm trên dây thần kinh số V. Về dịch tễ bớt Ota ít gặp với người châu Âu, Canada (tỷ lệ khoảng 0,014%), gặp ở châu Á với tỷ lệ 0,1-0,6%, bệnh hay gặp nhất tại Nhật với tỷ lệ 0,6-1,1% dân số [1],[2],[3].

Bớt Ota nếu không được điều trị người bệnh sẽ phải mang một mảng tăng sắc tố suốt đời, ngày càng đậm lên và lan rộng trên mặt. Bớt Ota ảnh hưởng rất nhiều đến thẩm mỹ và tâm lý của người bệnh, làm họ tự ti, mặc cảm với xã hội, hạn chế khả năng giao tiếp, hòa nhập với cộng đồng, với trẻ nhỏ bệnh có thể ảnh hưởng tới sự phát triển nhân cách. Chính vì thế khám, điều trị bớt Ota là nhu cầu chính đáng và hết sức cấp thiết.

Điều trị bớt Ota trước đây sử dụng các biện pháp như: lột da vùng bệnh lý bằng hóa chất, bào mòn bề mặt da, phẫu thuật cắt bỏ. Tuy nhiên, những biện pháp trên hiệu quả không cao và có nhiều biến chứng như tạo sẹo xấu, tăng sắc tố. Công nghệ Laser ra đời và ứng dụng trong điều trị các bệnh sắc tố da nói chung và bớt Ota nói riêng đã mang lại hiệu quả cao, ít biến chứng. Một trong những loại Laser điều trị bớt Ota hiệu quả là Laser Q-switched Alexandrite [4],[5],[6].

Mặc dù hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser Q-switched Alexandrite đã được chứng minh trên lâm sàng nhưng cách thức thực sự tia Laser tác động vào bớt Ota như thế nào, đích tác động của tia Laser là gì, những biến đổi của bớt Ota diễn biến ra sao khi tia Laser tác động vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Để làm rõ quá trình này cần quan sát, phân tích những biến đổi của bớt Ota trước, trong, sau khi chiếu Laser trên hình ảnh mô bệnh học. Tuy nhiên, với các hình ảnh quan sát trên vi thể thông thường không đủ độ

phóng đại để quan sát các cấu trúc dưới tế bào. Chính vì vậy, việc phân tích diễn biến sự thay đổi siêu cấu trúc của nốt Ota trước, trong, sau điều trị bằng Laser QS Alexandrite trên kính hiển vi điện tử có ý nghĩa rất quan trọng: không chỉ minh chứng, làm rõ cách thức, diễn biến, hiệu quả điều trị của Laser QS Alexandrite với nốt Ota một cách trực quan, chi tiết giúp mang đến cái nhìn khoa học, xuyên suốt, toàn diện về điều trị nốt Ota bằng Laser, mà còn trên cơ sở đó đề xuất những giải pháp nhằm điều trị tốt nhất nốt Ota.

Trên thế giới nốt Ota đã được nghiên cứu từ lâu. Tại Việt Nam, việc phát hiện, điều trị nốt Ota có thể được thực hiện ở một số chuyên ngành như Da liễu, Phẫu thuật tạo hình, Thẩm mỹ, nhưng bệnh hầu như chưa được nghiên cứu sâu và điều trị nốt Ota bằng Laser QS Alexandrite vẫn là một kỹ thuật tương đối mới. Các nghiên cứu về siêu cấu trúc của nốt Ota trên kính hiển vi điện tử cũng chưa được thực hiện. Đó là những cơ sở để chúng tôi thực hiện luận án “Điều trị nốt Ota bằng Laser QS Alexandrite”, với các mục tiêu:

- 1. Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng của nốt Ota điều trị tại Bệnh viện da liễu Hà Nội.***
- 2. Đánh giá hiệu quả điều trị nốt Ota bằng Laser QS Alexandrite***
- 3. Phân tích sự thay đổi cấu trúc vi thể và siêu vi thể của nốt Ota được điều trị bằng Laser QS Alexandrite***

## Chương 1

### TỔNG QUAN TÀI LIỆU

#### 1.1. Cấu trúc da và quá trình tạo sắc tố da

##### 1.1.1. Cấu trúc da

Cấu trúc mô học của da bao gồm thượng bì, trung bì và hạ bì

○ **Thượng bì:** các tế bào tạo sừng là thành phần chủ yếu tạo nên thượng bì da. Căn cứ vào quá trình biến đổi của các tế bào tạo sừng từ trong ra ngoài, thượng bì chia làm 5 lớp:

Lớp đáy: được tạo bởi một hàng tế bào khối vuông hoặc trụ nằm trên màng đáy. Chúng có khả năng sinh sản mạnh, các tế bào mới di chuyển lên các lớp phía trên làm thượng bì luôn được đổi mới, trung bình 20-30 ngày. Dưới kính hiển vi điện tử, trong bào tương của các tế bào này có chứa các tơ trương lực (tonofilament- sợi tiền keratin), các sợi đó được tập hợp thành keratin khi tế bào chuyển lên lớp thứ hai.

Lớp gai (lớp malpighi): lớp gai có 5-20 hàng tế bào lớn hình đa diện. Giữa các tế bào này có các cầu nối bào tương. Dưới kính hiển vi điện tử, các cầu nối thực chất là những chồi bào tương của các tế bào nằm cạnh nhau được liên kết với nhau bởi các thể liên kết làm cho tế bào có hình gai hay sợi nối với nhau.

Lớp hạt: có từ 3-5 hàng tế bào đa diện dẹt. Trong bào tương của các tế bào này chứa hạt keratohyalin. Dưới kính hiển vi điện tử các hạt keratohyalin có hình sao hoặc khối đa giác đậm đặc điện tử.

Lớp sáng (lớp bóng): là một lớp mỏng như một đường đồng nhất, thường khó quan sát. Các tế bào của lớp này kết dính chặt chẽ, rất mỏng. Những tế bào ở lớp này là những tế bào chết, không còn bào quan và nhân.

Lớp sừng: các tế bào biến thành các lá sừng mỏng, không nhân, trong bào tương có chứa nhiều keratin, tùy theo từng vùng mà có chiều dày khác nhau.



○ **Trung bì:** là một mô liên kết xơ vững chắc có chiều dày thay đổi tùy từng vùng và được ngăn cách với thượng bì bởi màng đáy. Trung bì chia thành 2 lớp:

Lớp nhú: mặt ngoài của trung bì tiếp xúc với thượng bì có những chỗ lõm về phía thượng bì tạo thành các nhú bì. Lớp nhú có nhiều ở vùng phải chịu áp lực và cọ sát mạnh.

Lớp lưới: phần chính của trung bì nằm ở phía dưới được tạo bởi mô liên kết đặc hơn, các sợi keo tạo thành bó, đa số có hướng song song với mặt da

○ **Hạ bì:** là mô liên kết thưa, lỏng lẻo nối da với các cơ quan bên dưới giúp da trượt được trên các cấu trúc nằm ở dưới. Tùy vùng cơ thể, mức độ nuôi dưỡng mà có thể tạo thành những thùy mỡ hoặc lớp mỡ dày hay mỏng.

Ngoài ra còn có các phần phụ của da như: các tuyến mồ hôi, các tuyến bã, nang lông [7],[8],[9],[10].

### 1.1.2. Quá trình tạo sắc tố da

Màu da của người biểu hiện: màu đỏ của máu + màu sắc của sắc tố

Các tế bào sắc tố gồm:

○ Nguyên bào hắc tố (melanoblaste): đây là loại tế bào phôi có khả năng tạo sắc tố.

○ Tế bào hắc tố: là loại tế bào vừa sản xuất vừa chứa sắc tố trưởng thành

○ Tế bào chứa sắc tố (melanophore): ở người thì đây là tổ chức bào có chức năng của đại thực bào bắt giữ sắc tố và chứa sắc tố [7],[11],[12].

#### 1.1.2.1. Nguồn gốc tế bào hắc tố

Các tế bào sản xuất melanin của thượng bì là các tế bào hắc tố. Các tế bào hắc tố có nguồn gốc từ mào thần kinh của phôi thai. Chúng di cư đến thượng bì ở khoảng thời gian trước sinh. Tại đây, chúng nằm ở ranh giới giữa thượng bì và trung bì. Thân của các tế bào hắc tố có dạng hình bán cầu nằm ở dưới hoặc giữa hai tế bào lớp đáy. Các tế bào hắc tố tạo thành một mạng lưới

rộng ở mặt ranh giới giữa thượng bì và trung bì, chúng có mặt trong các nang tóc và nang lông hoạt động theo chu kỳ phát triển của lông tóc.

- Sự phân bố của các tế bào hắc tố: tỷ lệ tế bào hắc tố trên các tế bào thượng bì khác nhau rất lớn ở các vùng da khác nhau trên mỗi cá thể. Tỷ lệ cao nhất là ở thượng bì da đầu, da vùng mặt (1/4 đến 1/5). Ở thượng bì đùi và cánh tay (1/10 đến 1/12). Thấp nhất là ở thân mình, trung bình có 1560 tế bào hắc tố/mm<sup>2</sup>. Tế bào hắc tố phân bố cân đối ở hai bên cơ thể, sự phân bố này không phụ thuộc giới tính và giống nhau ở tất cả các chủng tộc. Ở người trưởng thành số lượng tế bào hắc tố cao hơn ở trẻ em và bào thai. Ở người cao tuổi (từ 60 trở lên) số lượng tế bào hắc tố giảm đi, đồng thời thượng bì cũng bị teo nên tỷ lệ tế bào hắc tố trên các tế bào thượng bì vẫn là hằng số.

- Đơn vị melanin thượng bì: Là hệ thống tổ hợp đa tế bào bao gồm một tế bào hắc tố và các tế bào tạo sừng được nó cung cấp melanin. Đơn vị melanin thượng bì là đơn vị chức năng về hình thái của quá trình nhiễm sắc tố da. Sự điều chỉnh nhiễm sắc tố của da chịu tác động của các yếu tố môi trường và các yếu tố nội sinh [7],[11],[12],[13].

### ***1.1.2.2. Hình thái tế bào hắc tố***

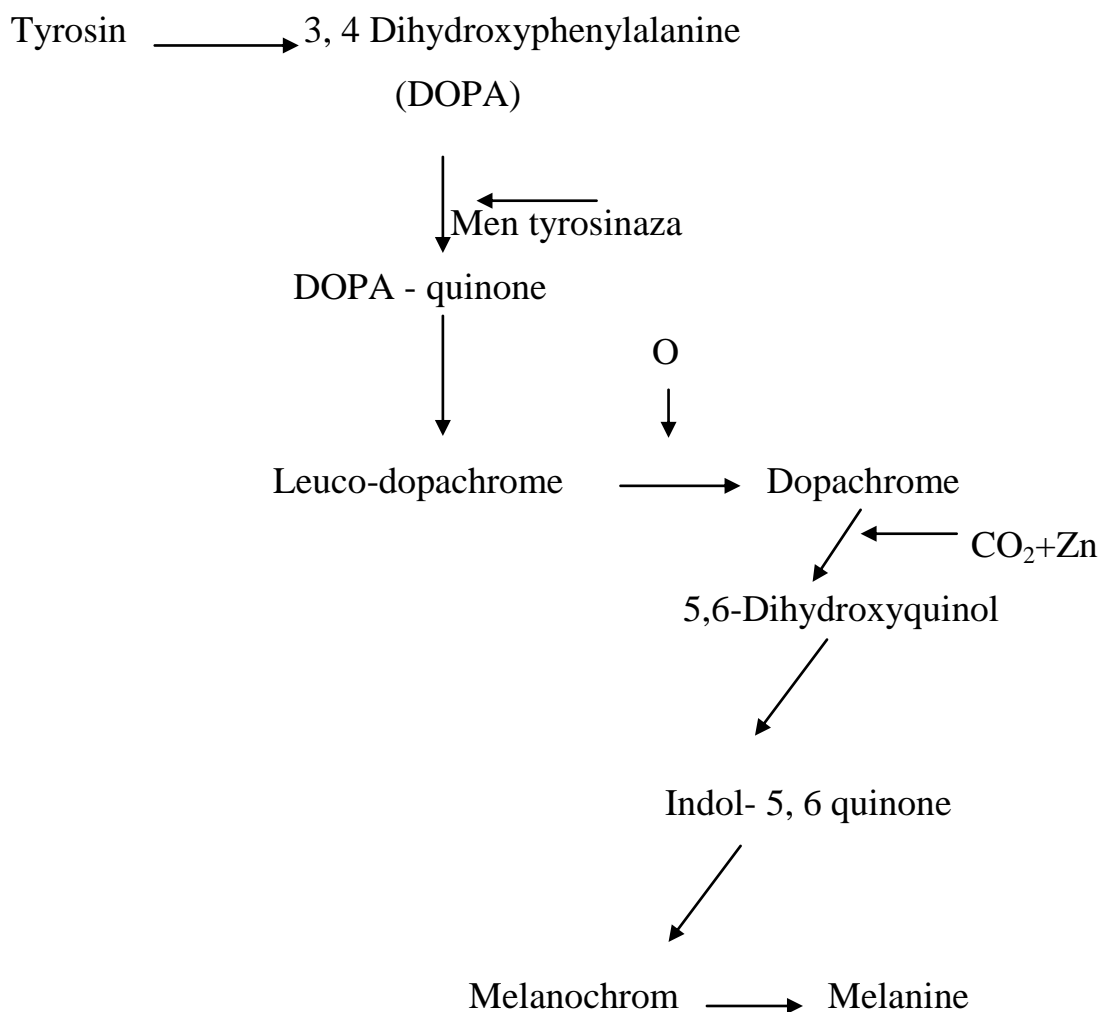
Các tế bào hắc tố vùng thượng bì nằm ở lớp đáy, đây là những tế bào hình bán nguyệt hoặc hình dạng không xác định, bào tương sáng, chất nhân bắt màu đậm và thuần nhất. Từ mặt trên của các tế bào này có các sợi nhánh phân ly đi vào khe giữa các tế bào tạo sừng của thượng bì, chủ yếu là lớp đáy và lớp gai, bên trong tế bào hắc tố có chứa các melanosome.

Trên hình ảnh siêu cấu trúc, các tế bào hắc tố có hình thái khác biệt so với các tế bào tạo sừng: tế bào hắc tố có hình bán nguyệt, hình tam giác hoặc không có hình dạng nhất định, trên màng tế bào không có các thể liên kết hoặc thể bán liên kết, màng tế bào có cấu trúc tương đối thuần nhất. Bào tương có đậm độ điện tử thấp, thuần nhất, không chứa các bó tơ trương lực

với đậm độ điện tử cao như các tế bào tạo sừng, bào tương tạo thành những nhánh nằm ở giữa các tế bào tạo sừng. Trong bào tương tế bào hắc tố có chứa nhiều các ribosom và tổ hợp ribosom. Nhánh bào tương cũng như bào tương của tế bào hắc tố sáng hơn so với tế bào sừng xung quanh. Nhân tế bào hắc tố không có hình dạng nhất định, màng nhân gồ ghề, chất nhân thuần nhất và có đậm độ điện tử cao hơn các tế bào tạo sừng. Trong tế bào hắc tố chứa nhiều melanosome ở các giai đoạn phát triển khác nhau. Ngoài ra, các tế bào hắc tố và các tế bào thượng bì chứa melanin còn được phân biệt nhờ phản ứng DOPA. Trong da có hai loại tế bào hắc tố: Tế bào hắc tố "hoạt động" và tế bào hắc tố "bất hoạt" hay "dự trữ". Chúng được phân biệt bởi hình ảnh siêu cấu trúc của các bào quan: các tế bào hắc tố "hoạt động" tổng hợp melanin với cường độ lớn và chứa các hạt melanin ở các giai đoạn phát triển khác nhau, đặc biệt có các tiền hạt melanin. Các tế bào hắc tố "bất hoạt" không chứa các tiền hạt melanin, nhưng các tế bào này và các tế bào tạo sừng xung quanh chúng chứa các hạt glycogen [11],[12],[13],[14],[15],[16].

### ***1.1.2.3. Sinh tổng hợp melanin***

Men tyrosinase có trong các tế bào hắc tố là men tổng hợp nên melanin từ DOPA. Men tyrosinase được tổng hợp trong tế bào và được chứa trong các túi nhỏ của bộ Golgi. Các túi này sát nhập với các tiền hạt melanin có chứa DOPA. Tại đây các melanin được tổng hợp và lắng đọng để trở thành các hạt melanin. Về phương diện hình thái học, melanin được xem xét dưới dạng các hạt melanin và tổ hợp hạt melanin có màng bao phủ.



**Hình 1.1. Sơ đồ quá trình tạo sắc tố**

Sắc tố melanin là sắc tố nội sinh quan trọng nhất của da. Các chủng tộc người khác nhau có sự lắng đọng melanin trong da khác nhau. Đối với người da trắng, melanin tập trung chủ yếu ở lớp đáy của thượng bì. Ở các chủng tộc da màu ngoài tập trung ở lớp đáy, melanin có thể thấy ở cả các lớp trên của thượng bì. Lượng tương ứng của melanin trong thượng bì giải thích sự khác nhau về màu da của các chủng tộc người (đen, nâu, vàng hoặc trắng). Không kể đến màu da, hiện tượng bạch tạng có thể xảy ra ở bất cứ chủng tộc nào nếu melanin bị thiếu hụt do bất cứ nguyên nhân nào. Sau khi được tổng hợp trong các tế bào hắc tố, melanin được chuyển đến các tế bào thượng bì bằng hai con đường chính:

- Các tế bào thượng bì thực bào hạt melanin ở các nhánh của tế bào hắc tố;  
 - Các melanin được các tế bào hắc tố "tiêm" vào các tế bào thượng bì, hiện tượng này được gọi là hiện tượng "cytotricin" [7],[11],[12],[13],[14], [15],[16].  
 Quá trình tạo melanin trong các tế bào hắc tố, về mặt hình thái học, là quá trình hình thành các hạt melanin. Theo các tác giả Sumkin V.I, Mikhailov I.N (1979), quá trình hình thành hạt melanin được chia thành 6 giai đoạn dựa trên cơ sở sự biến đổi hình thái cấu trúc và siêu cấu trúc của các hạt melanin (hình 1.1). Các tác giả này đã chia giai đoạn tiền hạt melanin thành 4 giai đoạn nhỏ trên cơ sở quá trình hình thành khung protein và lắng đọng melanin trên đó.

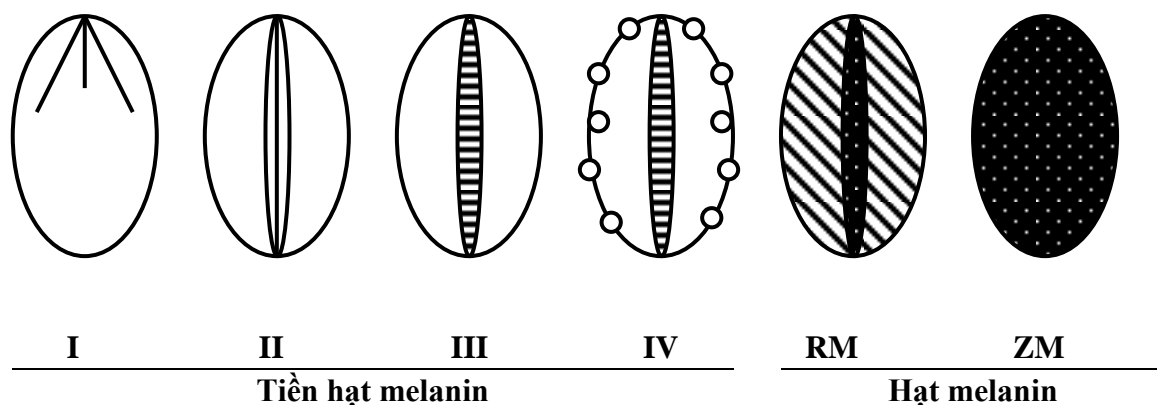
Giai đoạn I: Các tiền hạt melanin mới có một khung bên ngoài, cấu trúc bên trong chưa hình thành.

Giai đoạn II: Hình thành cấu trúc khung bên trong.

Giai đoạn III: Sự lắng đọng melanin trên khung protein trung tâm tạo ra các vạch sáng và vạch tối xen kẽ nhau một cách đều đặn.

Giai đoạn IV: melanin lắng đọng trên khung ngoài của hạt melanin.

Giai đoạn V và VI là các hạt melanin mới hình thành và hạt melanin trưởng thành. Đây là sự mô tả rất chi tiết quá trình hình thành của hạt melanin, nhưng rất phức tạp và rất khó xác định, mô tả hình thái [12],[13],[15],[16].



**Hình 1.2. Sơ đồ quá trình phát triển melanin (theo Sumkin V. I. Và Mikhaylov)**

Tác giả Wassermann H, Seth J và cộng sự chia quá trình tạo hạt melanin thành 4 giai đoạn:

Giai đoạn I: Các hạt melanin chỉ gồm men tyrosinase và một khuôn protein.

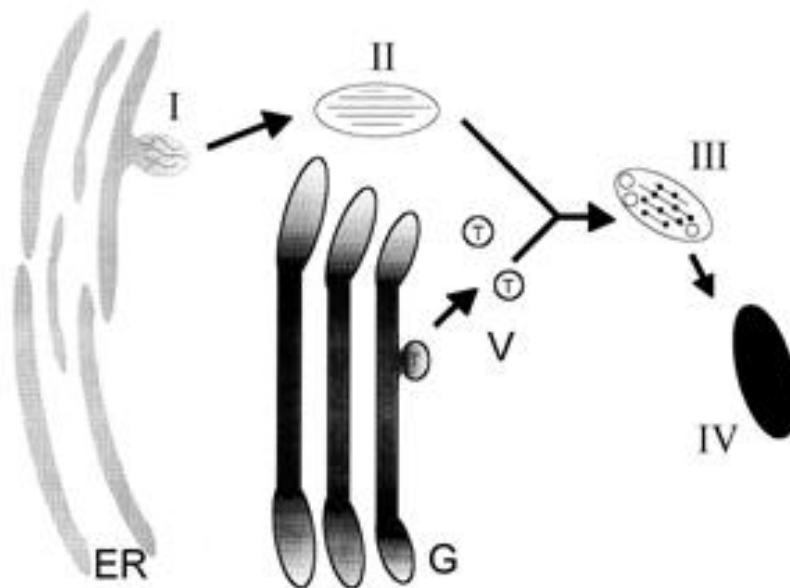
Giai đoạn II: Các tiền hạt melanin có một cấu trúc lưới đầy đủ nhưng chưa có nhiễm melanin.

Giai đoạn III: Lắng đọng của các melanin ở các lưới bên trong nhưng chưa hoàn toàn.

Giai đoạn IV: Lắng đọng hoàn toàn tạo ra một cấu trúc thuần nhất.

Cách chia của các tác giả này đơn giản, hiện nay vẫn được sử dụng để nghiên cứu hình thái siêu cấu trúc của hạt melanin.

Thực tế, giai đoạn I và II của các tác giả này phù hợp với giai đoạn I và II của các tác giả Sumkin V.I, Mikhailov I.N, còn giai đoạn III bao gồm cả giai đoạn III và IV theo các tác giả Sumkin V.I, Mikhailov I.N. Khi đã tạo thành hạt melanin thì các tác giả này không chia nhỏ thành 2 giai đoạn như các tác giả Sumkin V.I, Mikhailov I.N [12],[13],[15],[16].



**Hình 1.3. Sơ đồ mô tả 4 giai đoạn phát triển hạt melanin xác định bằng kính hiển vi điện tử: I, II, III, IV: các giai đoạn hình thành và phát triển hạt melanin; ER: lưới nội bào; G: bộ Golgi; V: túi chứa men tyrosinase. [Theo Seth J (1999)].**

Có 2 loại melanin trong các hạt melanin của thượng bì da đó là eumelanin và phaeomelanin, chúng tạo ra các hạt melanin có hình thái khác nhau. Các hạt melanin chứa phaeomelanin có dạng hình cầu và có màu từ vàng đến đỏ còn các hạt melanin chứa eumelanin có dạng elip và có màu đen. Ở mức siêu cấu trúc có thể phát hiện sự khác nhau về hình thái của các hạt melanin ở các chủng tộc. Đối với người da trắng hầu như không có các hạt melanin ở vùng quanh nhân của tế bào hắc tố, các sợi nhánh có một vài hoặc không có các hạt melanin giai đoạn III và IV. Các chủng tộc da nâu, da đen có nhiều hạt melanin giai đoạn II, III, IV ở quanh nhân [11],[12],[13],[14],[15].

## 1.2. Bớt Ota

### 1.2.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh bớt Ota

#### 1.2.1.1 Nguyên nhân bớt Ota

Chưa rõ nguyên nhân của bớt Ota. Theo một số tác giả, bệnh được cho là biến đổi bẩm sinh của tế bào hắc tố ở lớp trung bì nông gây nên. Tuy nhiên, có một số khía cạnh liên quan đến bớt Ota:

- **Chủng tộc:** bớt Ota thường gặp ở người châu Á với tỷ lệ 0,3-0,6%, Nhật Bản gặp với tỷ lệ cao hơn (khoảng 1,1% dân số), những chủng tộc khác có tỷ lệ mắc bệnh cao là người Phi và Anh-Điêng. Bớt Ota ít gặp ở người da trắng (canada 0,014%) [1],[2],[3].
- **Giới:** nữ nhiều hơn nam với tỷ lệ nam/nữ là 1:4,8 [1],[2],[3]. Nguyên nhân vì sao bớt Ota hay gặp ở phụ nữ hơn nam giới chưa được giải thích rõ ràng, tuy nhiên nhiều tác giả đưa ra giả thuyết hormon nội tiết nữ có vai trò trong kích thích xuất hiện bớt Ota. Giả thuyết này được củng cố khi đỉnh khởi phát thứ hai của bớt Ota thường xuất hiện vào giai đoạn dậy thì, bệnh có thay đổi ở tuổi mãn kinh, đôi khi sắc tố thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt.

Mặc dù các trường hợp bớt Ota có tính chất gia đình đã được báo cáo nhưng bớt Ota không được coi là bệnh có tính chất di truyền.

○ ***Yếu tố biến đổi gen trong bớt Ota:***

Những nghiên cứu mới đây cho thấy có thể sự hình thành, phát triển của bớt Ota có liên quan đến sự biến đổi gen. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng hầu hết các nevus và u hắc tố có liên quan đến đột biến trong gen BRAF và NRA của đường MAP kinase. Tuy nhiên, một số tác giả lại chứng minh bớt Ota không có những đột biến này. Thay vào đó, các tế bào hắc tố hiện diện trong bớt Ota thường chứa một đột biến ở một gen protein G-coupled, GNAQ. Đột biến này gây ra các protein G-coupled được “kích hoạt”, dẫn đến sự gia tăng nguyên bào hắc tố (melanoblasts). Những nguyên bào sắc tố sau đó di chuyển trong quá trình tạo phôi cho da, màng mạch nhỏ hoặc các màng não, tạo ra những biểu hiện khác nhau của bớt Ota. Điều này có thể giải thích sự liên quan giữa bớt Ota với u màng mạch nhỏ và u tế bào hắc tố ở màng não. Đột biến GNAQ cũng đã được hiển thị để làm cơ sở cho các rối loạn ở da khác, bao gồm cả u tế bào hắc tố- mạch máu ở thần kinh và da, nơ vi đỏ lửa (nevus flammeus) và hội chứng Sturge-Weber [17],[18],[19].

Một hướng nghiên cứu khác của Goldman-Lévy G (2016) lại chỉ ra rằng nguy cơ phát triển dưới da, màng mạch nhỏ, hoặc u hắc tố màng não trong việc hình thành các tổn thương bớt Ota có liên quan NST số 3. BAP1 gen ức chế khối u (BRCA-associated protein 1) nằm trên nhiễm sắc thể này. Mất một alen BAP1 được liên kết với một tiên lượng xấu. [20]. Ana Vivancos, (2016) cũng cho rằng sự biến đổi bớt Ota liên quan đến các đột biến BAP1 và TP53 [21].

***1.2.1.2 Sinh bệnh học bớt Ota***

Tăng sắc tố trong bớt Ota là do tế bào hắc tố không di chuyển tới được thượng bì trong quá trình phát triển bào thai, chúng nằm ở trung bì và tổng



hợp melanine. Mật độ lớn các tế bào hắc tố của bớt Ota chỉ ra rằng loại bớt này là dạng u tịt giới hạn lành tính (Hamartoma). Ở một số bệnh nhân, bớt có thể xuất hiện sau sang chấn, đùng giập hoặc bỏng nắng. Hormon là một yếu tố được cho có ảnh hưởng đến sinh bệnh học bớt Ota, lý do là một số bệnh nhân nữ, bớt được ghi nhận xuất hiện sau khi bắt đầu có kinh nguyệt, sau khi dậy thì, hoặc sau khi mãn kinh, hoặc sau khi sử dụng hormon. Một giả thuyết khác cho rằng hệ thống thần kinh cũng là một yếu tố trong sự phát triển của bớt Ota, nguyên nhân là các quan sát của tế bào hắc tố da gần với bó dây thần kinh ngoại biên trong bớt Ota và tế bào tiền thân Schwann đã được chứng minh là một nguồn gốc của tế bào hắc tố ở da [1],[2],[3]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy bớt Ota có thể liên quan đến những biến đổi của gen [20],[21].

## **1.2.2. Lâm sàng và giải phẫu bệnh học của bớt Ota**

### ***1.2.2.1 Khởi phát bệnh***

Đỉnh cao đầu tiên của sự khởi phát của bớt Ota xảy ra trong các giai đoạn phôi thai, khoảng 50%-60% trường hợp bớt Ota xuất hiện lúc mới sinh. Đỉnh cao thứ hai của khởi phát bớt Ota trong thời niên thiếu hoặc dậy thì. Ở một số bệnh nhân, bớt có thể xuất hiện sau sang chấn hoặc bỏng nắng. Một số bệnh nhân nữ, bớt được ghi nhận xuất hiện sau khi bắt đầu có kinh nguyệt, sau dậy thì, sau mãn kinh, hoặc sau khi sử dụng hormon. Một số ít bệnh khởi phát ở người cao tuổi. Sau khi khởi phát, bớt Ota có thể từ từ lan rộng và sậm màu hơn, đến tuổi trưởng thành bớt thường ổn định. Màu sắc của bớt Ota có thể thay đổi theo điều kiện cá nhân và môi trường, chẳng hạn như mệt mỏi, kinh nguyệt, mất ngủ, điều kiện thời tiết nóng hoặc lạnh và nhiều mây [1],[2],[3].

### ***1.2.2.2 Biểu hiện lâm sàng***

Tổn thương cơ bản của bớt Ota là những dát phẳng màu sắc có thể là nâu, nâu tím, tím xanh hoặc xanh xám, đen (hình 1.4). Trên cùng một vùng da bị bớt, thương tổn có thể một màu hoặc phối hợp nhiều màu [1],[2],[3].



Màu nâu



Màu nâu tím



Màu tím xanh



Màu xanh đen

**Hình 1.4. Màu sắc bột Ota (theo nghiên cứu của Nguyễn Thế Vỹ)[22]**

Kích thước thương tổn của bột khác nhau, từ đầu đinh gim đến vài milimet, các dát này có thể liên kết với nhau thành mảng dát lớn. Mỗi dát này có hình dạng tròn, oval hoặc răng cưa, trong khi nhìn tổng thể tổn thương là dát màu sắc lốm đốm, giới hạn không rõ, bờ không đều, đôi khi hơi trộn lẫn với da xung quanh. Nói chung kích thước toàn bộ thương tổn từ vài centimet tới rộng hơn, có trường hợp chiếm gần toàn bộ nửa mặt hoặc cá biệt có trường hợp thương tổn của bột cả hai bên vùng mặt.

Vị trí thương tổn vùng quanh mắt, gò má, thái dương, dái tai, trước và sau tai, hoặc trán, chủ yếu tập trung ở vùng chi phối của nhánh mắt và nhánh hàm trên dây thần kinh số V (thần kinh tam thoa). Dát sắc tố thường ở một bên cơ thể (90%), một số trường hợp biểu hiện đối xứng 2 bên má, 2 bên thái dương hoặc vùng trán (hình 1.5) [1],[2],[3].



Vị trí bớt cả 2 bên mắt

Vị trí vùng, trán, thái dương, mi mắt, má

**Hình 1.5. Vị trí thương tổn bớt Ota (theo nghiên cứu Hong-Weiwang)[23]**

Ngoài vị trí tổn thương trên da bệnh còn biểu hiện vùng niêm mạc như niêm mạc miệng, hầu họng, mũi hoặc kết mạc mắt (hình 1.6).



**Hình 1.6. Tổn thương kết mạc mắt và hầu họng trong bớt Ota (theo nghiên cứu của Hong-Weiwang)[23]**

Vị trí bớt Ota cũng đã được sử dụng trong phân loại bớt Ota của một số tác giả như Tamino [24]:

- Loại I: loại nhẹ

(A) : Vị trí tổn thương tại mí mắt, quanh hốc mắt, ổ mắt; vùng thái dương

(B) Nhẹ vùng gò má: tổn thương sắc tố tại vị trí vùng gò má, rãnh mũi má, rãnh dưới mi mắt

(C) nhẹ kiểu trán: thương tổn chỉ tại vùng trán

(D): thương tổn chỉ tại vùng mũi

- Loại II (trung bình): thương tổn phân bố các vùng mí mắt trên và dưới, quanh hốc mắt, gò má, má và thái dương
- Loại III (nặng): Các tổn thương liên quan đến da đầu, trán, lông mày, mũi
- Loại IV: thương tổn cả hai bên mắt.

Biểu hiện đặc trưng có thể gặp trong 2/3 các trường hợp bệnh là xuất hiện ở vùng kết mạc của mắt cùng bên; hiếm khi bớt Ota xuất hiện ở giác mạc, móng mắt, đáy mắt, mỡ sau hốc mắt, xương hốc mắt, võng mạc, dây thần kinh thị giác. Nhiễm sắc tố móng mắt và tăng nhãn áp đã được báo cáo, nhưng thị lực thường không ảnh hưởng [25]. Tổn thương vùng niêm mạc vòm miệng cũng có thể gặp trong bớt Ota nhưng rất hiếm, cho đến nay mới ghi nhận 12 trường hợp có tổn thương tại vị trí này [26]. Tổn thương niêm mạc ít được quan tâm hơn so với tổn thương trên da trong bớt Ota, nguyên nhân do thương tổn niêm mạc thường nằm tại những vị trí kín đáo, ít ảnh hưởng thẩm mỹ như hầu họng, miệng, mũi hoặc tại vị trí không điều trị được như vùng mắt [1],[2],[3]. Triệu chứng cơ năng tại chỗ hoặc toàn thân không có biểu hiện gì đặc biệt.

### ***1.2.2.3 Sự biến đổi ác tính và kết hợp các bệnh lý khác của bớt Ota***

Bớt Ota có thể được kết hợp với các chứng rối loạn da và các bệnh khác ở mắt. Một số bệnh thường gặp phối hợp với bớt Ota [27],[28].

- Bớt Ito (Nevus of Ito)
- U tế bào hắc tố- mạch máu thần kinh, da (Phakomatosis pigmentovascularis)
- Nơ vi đỏ lửa (Nevus flammeus)
- Hội chứng Sturge - Weber
- U xơ thần kinh và u tế bào hắc tố ở màng não
- U hắc tố ác tính: hơn 60 trường hợp khối u ác tính (56 ở người da trắng, 4 ở Nhật Bản), gắn với bớt Ota đã được mô tả trong y văn như sau:

- Da - 10 trường hợp

- Màng não - 12 trường hợp
- Mắt mô - 40 trường hợp

- Tổn thương ở mắt:

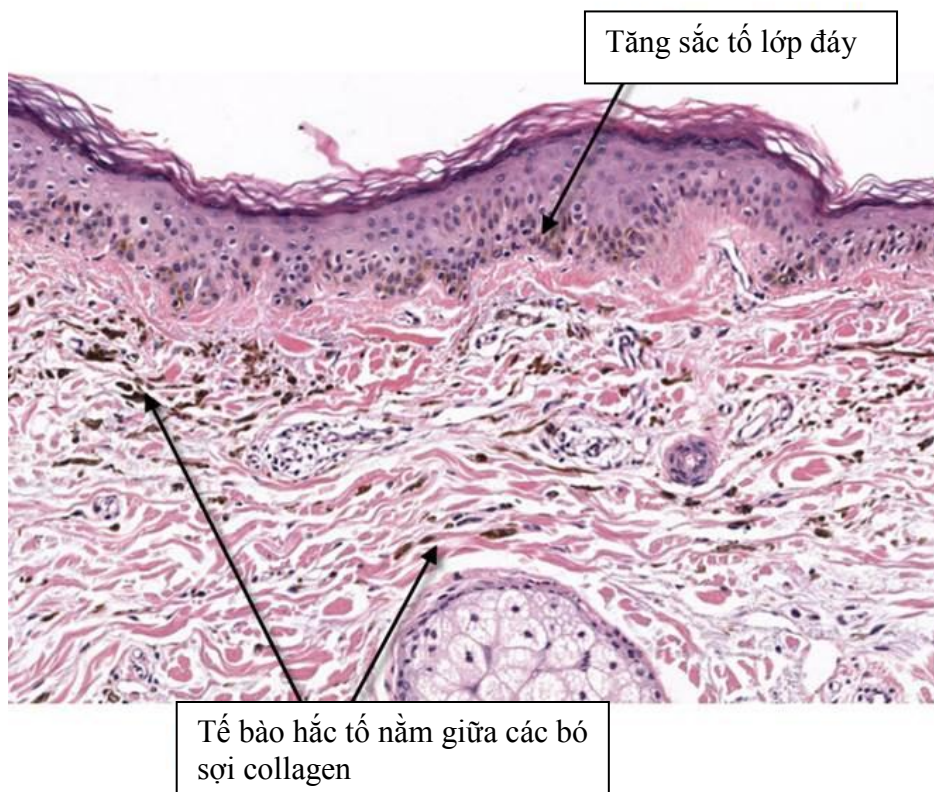
- Sắc tố của màng cứng võng mạc, giác mạc, và đĩa quang
- U mạch máu thể hang của đĩa quang
- Áp lực nội nhãn cao
- Bệnh tăng nhãn áp
- U ác tính ở mắt

Biến thể cụ thể của bớt Ota đã được mô tả trong các tài liệu theo tên của bớt tăng sắc tố vùng thái dương má-cằm, chuyển thành bớt xanh, hoặc Hori nevus. Một số tác giả cho rằng Hori nevus là một trường hợp riêng biệt từ bớt của Ota. Các tính năng khác biệt của những điều kiện này có liên quan đến điều sau đây: vị trí của thương tổn, mức độ thương tổn, tuổi khởi phát và xu hướng xảy ra như trường hợp gia đình [27],[28],[29],[30],[31].

#### ***1.2.2.4 Cấu trúc vi thể và siêu vi thể bớt Ota***

Có hai phương pháp nhuộm thường được sử dụng trong đọc các tiêu bản giải phẫu bệnh học da là nhuộm Hematoxylin-Eosin (HE) và Masson-Fontana. Với phương pháp nhuộm HE thường cho kết quả nhân tế bào màu xanh đến xanh đen, bào tương tế bào màu hồng đến đỏ, hồng cầu màu hồng đậm, sợi tạo keo hồng nhạt. Nhuộm HE không đặc hiệu với sắc tố melanin, do đó nhuộm HE đơn thuần ít có giá trị trong chẩn đoán các vấn đề liên quan đến sắc tố melanin mà thường kết hợp với phương pháp nhuộm khác như Masson-Fontana hoặc phương pháp hóa mô miễn dịch sử dụng các kháng thể đơn dòng (kháng protein S-100). Phương pháp nhuộm Masson-Fontana là phương pháp đặc hiệu với sắc tố melanin. Trên tiêu bản nhuộm chuyên biệt Masson-Fontana, melanin ở dạng các hạt melanosome ngấm nitrat bạc và có màu đen.

Hình ảnh vi thể trong tổn thương vùng thượng bì trong bớt Ota không đặc hiệu và đôi khi không rõ rệt. Các biểu hiện có thể bao gồm: tăng sắc tố ở phần dưới của lớp thượng bì và tăng số lượng các tế bào hắc tố ở lớp đáy (hình 1.7). Các biểu hiện vi thể này rõ đối với bớt Ota có màu sẫm như màu xanh đen, xanh tím trên lâm sàng và không rõ nếu bớt có màu nâu.



**Hình 1.7. Vi thể bớt Ota theo Hirayama T, Suzuki T (nhuộm HE; x200) [32]**

Tại trung bì, vùng không thâm nhiễm của bớt Ota có biểu hiện là các tế bào hắc tố dạng tua, kéo dài và nhiễm sắc rải rác trong các bó collagen (hình 1.6). Các tế bào này nằm ở vị trí 1/3 trên của trung bì lưới hoặc đôi khi, các tế bào cũng được phát hiện ở nhú trung bì hoặc thậm chí ở mô mỡ bên dưới. Các tế bào hắc tố có thể tìm thấy dưới dạng bó xung quanh thành mạch máu, tuyến mồ hôi, tuyến bã, thường thấy ở trong thành mạch máu hoặc trong ống tuyến mồ hôi. Vùng nổi cao và thâm nhiễm thấy số lượng lớn các tế bào hắc tố có

tua tạo nên bó hoặc cụm tế bào tương tự như bột xanh lam. Phản ứng DOPA trong tế bào hắc tố của bột Ota khác nhau: các tế bào nhiễm sắc ít có hoạt động DOPA cao trong khi đó các tế bào nhiễm sắc nhiều thì hoạt động DOPA lại không có. Phản ứng DOPA âm tính ở các tế bào nhiễm sắc chỉ ra tất cả các men sử dụng trong tổng hợp melanin đã bị sử dụng hết [32],[24],[33],[1],[2].

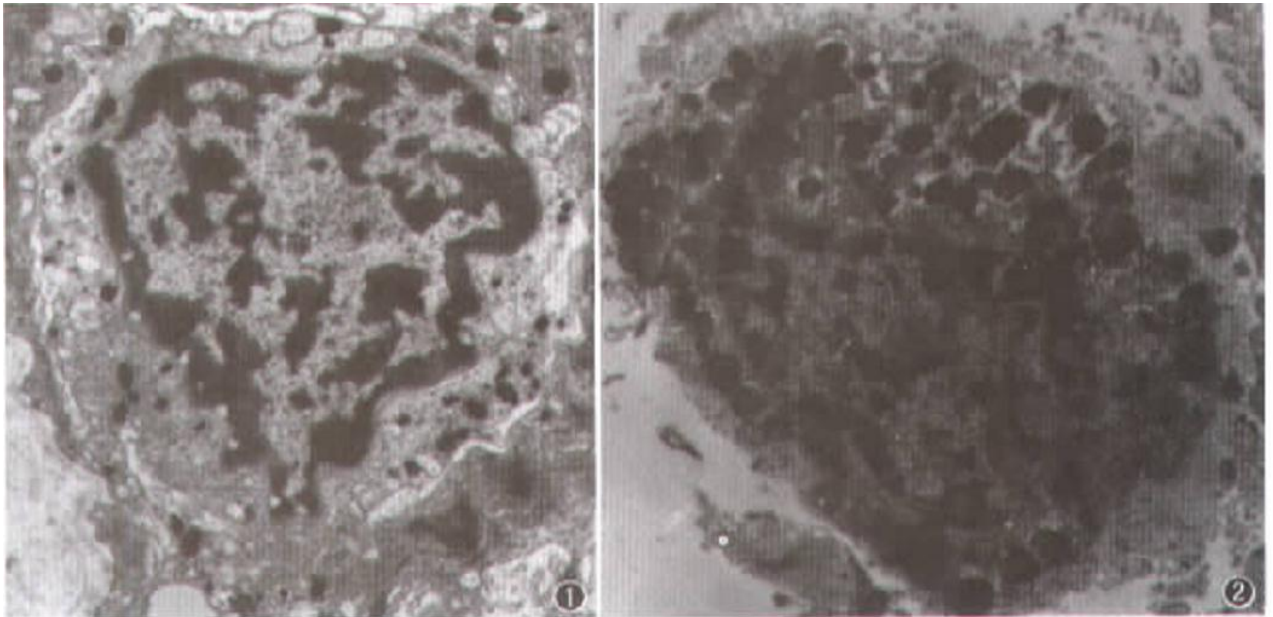
Trong cấu trúc da bình thường, vùng trung bì không có các tế bào sắc tố. Nhưng trong bột Ota, hình ảnh các tế bào hắc tố vùng trung bì là biểu hiện quan trọng trong tổn thương giải phẫu bệnh học. Một số tác giả dựa vào mật độ và sự phân bố các tế bào hắc tố để đánh giá mức độ nặng nhẹ của bệnh. Hirayama và Suzuki đã kiểm tra phát hiện mô học của 450 trường hợp bột Ota và phân loại tình trạng này theo sự phân bố của các tế bào hắc tố như sau:

- Nông (Superficial-S ): tế bào hắc tố nằm tại trung bì nông.
- Sâu (Deep-De ): tế bào hắc tố nằm ở trung bì sâu hoặc hạ bì
- Lan tỏa hoặc khuếch tán (Diffuse-Di): tế bào hắc tố xuất hiện trải đều khắp trung bì
- Lan tỏa nông (Superficial dominant- SD): tế bào hắc tố xuất hiện khắp trung bì nhưng với mật độ dày đặc hơn ở trung bì nông.
- Lan tỏa sâu (Deep dominant-DD ): tế bào hắc tố xuất hiện khắp trung bì nhưng với mật độ dày đặc hơn ở trung bì sâu hoặc hạ bì [32].

Tỷ lệ S, SD, Di, DD, và De là 3: 2: 3: 1: 1. Hirayama và Suzuki cho rằng sự phân loại mô học sẽ hữu ích trong việc dự đoán kết quả điều trị, với các loại thương tổn bề mặt có khả năng đáp ứng với điều trị tốt hơn các loại sâu [32].

Hình ảnh siêu vi thể của bột Ota theo nghiên cứu của Lu Z, Chen J với biểu hiện vùng thượng bì là các tế bào hắc tố có hình tròn, hạt nhân lớn. Mỗi tế bào hắc tố thượng bì chứa khoảng 3 melanosome giai đoạn IV/1  $\mu\text{m}^2$  của phần diện tích, với kích thước melanosome 0,15-0,30  $\mu\text{m}$  [34],[35]. Trong khi vùng trung bì các tế bào hắc tố có hình tròn, hình dạng đuôi gai hoặc hình

dạng bất thường, bên trong tế bào chứa nhiều melanosomes phát triển đầy đủ (đường kính: 0,12-0,78  $\mu\text{m}$ ) ở các giai đoạn III và IV. Mỗi  $\mu\text{m}^2$  của phần diện tích chứa khoảng 9 melanosomes có đường kính 0,12-0,78  $\mu\text{m}$ . Các melanosomes trong tế bào hắc tố vùng trung bì lớn hơn đáng kể về kích thước và số lượng thường nhiều hơn so với vùng thượng bì, mặc dù kích thước của các bào quan tế bào gần như giống nhau (hình 1.8).



*Hình 1.8. Tế bào hắc tố thượng bì (1) và tế bào hắc tố trung bì (2), theo nghiên cứu của Lu Z, Chen J (TEM x 10.000) [34],[35].*

### 1.2.3. Chẩn đoán bớt Ota

#### 1.2.3.1 Chẩn đoán xác định

Chủ yếu dựa vào lâm sàng, một số trường hợp không điển hình cần sinh thiết để xem hình ảnh mô bệnh học:

- Dát màu nâu, nâu tím, tím xanh, xanh xám hoặc đen vị trí vùng quanh mắt, gò má, thái dương, trán hoặc trước và sau tai.
- Có hoặc không tổn thương niêm mạc kèm theo: kết mạc mắt, niêm mạc mũi, miệng.
- Bệnh khởi phát sớm (<10 tuổi)
- Thương tổn có xu hướng lan rộng và đậm lên



- Triệu chứng cơ năng bình thường
- Giải phẫu bệnh học: tăng sắc tố vùng thượng bì và lớp đáy. Xuất hiện tế bào hắc tố vùng trung bì

### ***1.2.3.2 Chẩn đoán phân biệt bớt Ota***

Chẩn đoán phân biệt bớt Ota được đặt ra với bớt người Mông Cổ, bớt xanh lam, râm má, bớt Horri, dát cà phê sữa, bớt spilus, ung thư hắc tố khu trú, bẩm tím, hồng ban cố định nhiễm sắc, viêm da tăng nhạy cảm ánh sáng [36],[2],[3],[5].

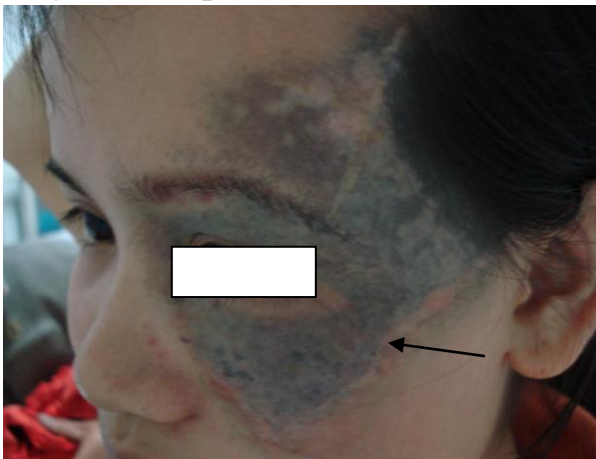
- Bớt người Mông Cổ: thường xuất hiện sớm, biểu hiện lâm sàng là dát màu xanh giới hạn không rõ, vị trí gặp ở vùng thắt lưng cùng, vùng mông. Mô bệnh học điển hình với xâm nhập thưa thớt các tế bào hắc tố tại vùng nông của lớp bì lưới. Thương tổn xuất hiện bẩm sinh và tự thoái lui sau 3 - 6 tuổi.
- Bớt xanh lam: bớt có thể bẩm sinh hoặc mắc phải, tổn thương cơ bản là sẩn hơi nổi cao đường kính thường nhỏ hơn 1cm, hoặc những mảng giới hạn rõ, màu xanh lam. Vị trí thương tổn có thể bất kỳ vùng da nào trên cơ thể
- Râm má: là một thương tổn da mắc phải, có liên quan đến nội tiết tố estrogen hoặc liên quan thai kỳ. Tổn thương cơ bản là dát tăng sắc tố màu nâu nhạt hoặc nâu sậm, vị trí ở hai bên mặt, hoặc vùng trán, cằm, không có tổn thương vùng niêm mạc, nám thường xuất hiện ở phụ nữ sau sinh và tăng dần theo thời gian.
- Bớt Hori: tổn thương là những dát màu nâu hoặc đen, vị trí thường đối xứng hai bên gò má, tăng lên theo tuổi, không có tổn thương niêm mạc.
- Dát cà phê sữa: Dát màu nâu hoặc nâu sáng, ranh giới rõ với vùng da lành, phân bố màu trên dát là đồng nhất, không có màu xanh lam.
- Bớt spilus : là dát hoặc sẩn màu sẫm trên nền tổn thương là dát giống dát cà phê sữa.

## 1.2.4. Các biện pháp điều trị bớt Ota

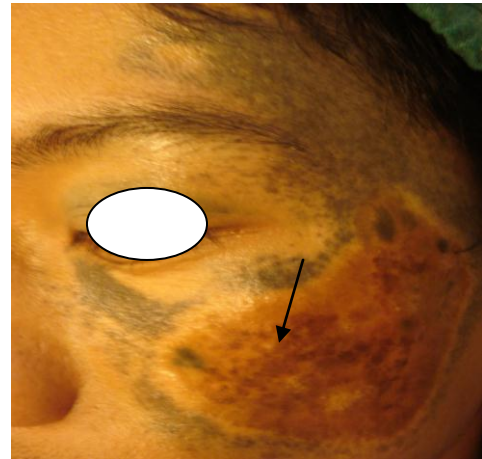
### 1.2.4.1 Phẫu thuật

Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ hay từng phần của bớt Ota, sau đó áp dụng các phương pháp tạo hình để đóng vết thương (hình 1.9):

- Khâu trực tiếp: thực hiện khi diện tích cắt bỏ ít, vùng da còn lại đủ rộng, sức căng tại vết thương không cao. Phương án này thường cho kết quả tốt.
- Vạt da tại chỗ: khuyết da sau khi cắt bỏ bớt rộng, không thể khâu trực tiếp, tiến hành che phủ vết khuyết bằng các kỹ thuật vạt xoay, vạt Imre, vạt V-Y,
- Ghép da: thường là ghép da dày toàn bộ hoặc ghép da biểu bì, áp dụng trong trường hợp vùng bớt cắt bỏ rộng, diện tích da còn lại không đủ để che phủ vết thương, cần phải lấy da từ vùng khác của cơ thể để che phủ.
- Kỹ thuật vi phẫu.



**Hình 1.9. Kết quả điều trị phẫu thuật một phần bớt Ota (theo Kobayashi)[37]**



**Hình 1.10. Kết quả điều trị bớt Ota bằng áp lạnh (theo Hosaka Y) [38]**

Theo nghiên cứu của Kobayashi khi điều trị 32 bệnh nhân bớt Ota bằng phẫu thuật, kết quả cho thấy phẫu thuật đạt kết quả tốt với những trường hợp bớt Ota diện tích nhỏ, tuy nhiên vẫn để lại sẹo sau phẫu thuật [37].

- Ưu điểm của biện pháp phẫu thuật: Nhanh, thực hiện một lần (nếu thương tổn nhỏ).
- Nhược điểm: có vết sẹo. Nếu ghép da, màu sắc da tại vùng ghép khác biệt so với vùng da bên cạnh. Với bớt Ota có diện tích rộng cũng phải phẫu thuật

nhieu lần. Nếu áp dụng vi phẫu phải đòi hỏi điều kiện về trang thiết bị và kỹ thuật của phẫu thuật viên mà không phải cơ sở y tế nào cũng đáp ứng được. Sau phẫu thuật người bệnh thường đau, cần có thời gian cho quá trình phục hồi, ảnh hưởng đến công việc. Hiện nay với sự phát triển của công nghệ Laser, biện pháp phẫu thuật chỉ còn được sử dụng trong điều trị bớt Ota với một số ít trường hợp bớt có kích thước nhỏ.

#### **1.2.4.2 Áp lạnh (phẫu thuật lạnh)**

Là kỹ thuật sử dụng tuyết nitơ lỏng tại chỗ để phá hủy có kiểm soát các tổ chức bệnh lý (hình 1.10). Có nhiều chất làm lạnh, phương pháp và kỹ thuật khác nhau. Các chất làm lạnh thường được sử dụng như: Tuyết Dioxide carbon, nhiệt độ  $-79^{\circ}\text{C}$ ; Nitơ oxide, nhiệt độ  $-75^{\circ}\text{C}$ ; Nitơ lỏng nhiệt độ:  $-20^{\circ}\text{C}$  nếu chắm bằng bông,  $-180^{\circ}\text{C}$  nếu phun sương,  $-196^{\circ}\text{C}$  nếu dùng đầu áp. Ở nhiệt độ  $-20^{\circ}\text{C}$  có thể phá hủy các tổn thương bề mặt,  $-50^{\circ}\text{C}$  có thể phá hủy các tổn thương ác tính,  $-196^{\circ}\text{C}$  sẽ phá hủy tổ chức sâu và lan tỏa hơn. Khi điều trị áp lạnh, tại vùng bệnh lý sẽ gây tổn thương cơ học tới những tế bào bởi sự đóng băng bên trong và ngoài tế bào. Sự thay đổi về thẩm thấu liên quan đến sự mất nước của tế bào trong quá trình hình thành những tinh thể đá lạnh, sự sốc về nhiệt độ, sự biến chất của protein, sự ứ trệ những mao mạch. Từ đó gây bong lạnh dẫn đến hoại tử tổ chức. Phác đồ điều trị thường nhiều lần với khoảng cách giữa các lần điều trị 3-4 tuần.

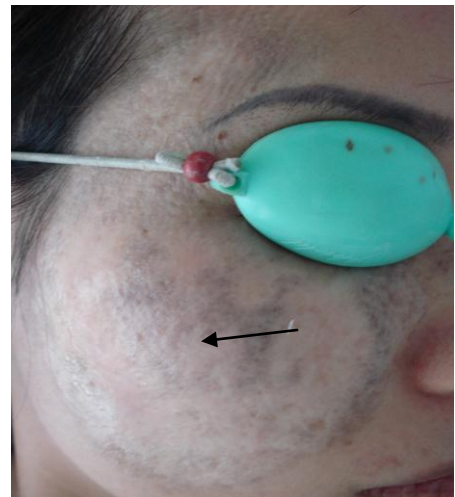
Theo nghiên cứu của Hosaka Y, sử dụng nitơ lỏng với thời gian phun từ 5-10 giây có thể làm mờ bớt Ota trong một số trường hợp, tuy nhiên tỷ lệ thành công thấp và dễ gây biến chứng như tạo sẹo, mất sắc tố [38].

- Ưu điểm của biện pháp áp lạnh nitơ: nhanh, đơn giản, rẻ tiền, có thể lấy bỏ tổn thương của bớt Ota.
- Nhược điểm: nhiều tác dụng phụ và nguy cơ biến chứng sau điều trị. Một số tác dụng phụ thường xảy ra sau điều trị như đau, sưng nề, nổi mụn nước. Một số biến chứng có thể gặp phải như: loét, nhiễm trùng, chậm lành vết

thương, rối loạn cảm giác, hoại tử, tăng sắc tố, mất sắc tố hoặc tạo sẹo xấu. Mặt khác khi điều trị gây tổn thương cả những tế bào lành và không lấy được hết các sắc tố melanin của bớt, tỉ lệ tái phát cao. Biện pháp áp lạnh bằng nitơ hầu như không còn được sử dụng hiện nay trong điều trị bớt Ota.

#### **1.2.4.3 Siêu mài mòn, đốt điện, đốt máy plasma**

Siêu mài mòn, đốt điện hay đốt máy plasma: dòng điện năng sẽ chuyển thành nhiệt năng, với nhiệt độ cao gây phá hủy tổ chức (protein, collagen, tế bào,..) bởi nhiệt (hình 1.11 và 1.12). Hata Y sử dụng kết hợp siêu mài mòn và carbon dioxide tuyết áp lạnh để điều trị 24 trường hợp bớt Ota, kết quả cho thấy 22 trường hợp đáp ứng với điều trị, tỷ lệ biến chứng khoảng 10% [39].



**Hình 1.11. Kết quả điều trị bớt Ota bằng Plasma (theo Henry H)[36]**      **Hình 1.12. Điều trị siêu mài mòn bớt Ota (theo nghiên cứu Hata Y)[39]**

- Ưu điểm: nhanh, đơn giản, rẻ tiền.
- Nhược điểm: không kiểm soát được độ nông sâu của tia, gây tổn thương nhiệt trên diện lớn của da lành và da bệnh nên để lại sẹo xấu (tăng hay giảm sắc tố) sau điều trị. Thương tổn nhiệt gây ra trên vùng da điều trị lớn nên người bệnh thường đau, phải nghỉ ngơi, chăm sóc vết thương sau điều trị.

Hiện nay các biện pháp Siêu mài mòn, đốt điện hay đốt máy plasma cũng ít được sử dụng trong điều trị bớt Ota.

#### 1.2.4.4. Điều trị bằng Laser

##### Laser CO<sub>2</sub>

Laser CO<sub>2</sub>, bước sóng 10600nm, là Laser công suất cao. Có đầy đủ tính chất của một Laser, Laser CO<sub>2</sub> có 2 đặc tính quan trọng khi chiếu lên mô là quang đông và bốc bay tổ chức. Khi chiếu Laser lên mô thì từ quang năng có năng lượng cao để chuyển thành nhiệt năng gây phá hủy tổ chức (protein, collagen, tế bào v.v). Hình thái tổn thương nhiệt do Laser CO<sub>2</sub> khác với tổn thương nhiệt của dao điện thông thường. Xét về nguyên lí Laser CO<sub>2</sub> và dao điện điều tạo ra nhiệt năng để phá hủy tổ chức, nhưng tổn thương thứ cấp (những tổ chức lành xung quanh) của Laser CO<sub>2</sub> nhỏ hơn rất nhiều so với dao điện. Phủ quanh vết cắt Laser CO<sub>2</sub> là một lớp than hóa mỏng, tiếp theo là vùng quang đông và cuối cùng là lớp có khả năng phục hồi [4]. Phác đồ điều trị bớt Ota bằng Laser CO<sub>2</sub> thường cần nhiều lần điều trị 4-6 lần, khoảng cách giữa 2 lần điều trị 4-5 tuần.

- Ưu điểm điều trị bớt Ota bằng Laser CO<sub>2</sub>: điều trị nhanh, chi phí điều trị thấp, người bệnh có thể không cần phải nghỉ ngơi nhiều sau điều trị.
- Nhược điểm: điều trị bớt Ota bằng Laser CO<sub>2</sub> không có tính chọn lọc tác động vào sắc tố nên khi điều trị gây tổn thương cả những tế bào lành do đó thường để lại biến chứng hoặc tác dụng phụ sau điều trị như tạo sẹo xấu, tăng sắc tố hoặc mất sắc tố. Mặt khác Laser CO<sub>2</sub> cũng không chọn lọc lấy hết được các tế bào sắc tố của bớt do vậy không loại bỏ được hoàn toàn màu bớt Ota, dẫn đến kết quả điều trị không cao (hình 1.13).



**Hình 1.13. Kết quả điều trị bớt Ota bằng Laser CO<sub>2</sub> (theo Nguyễn Thế Hùng)[40]**

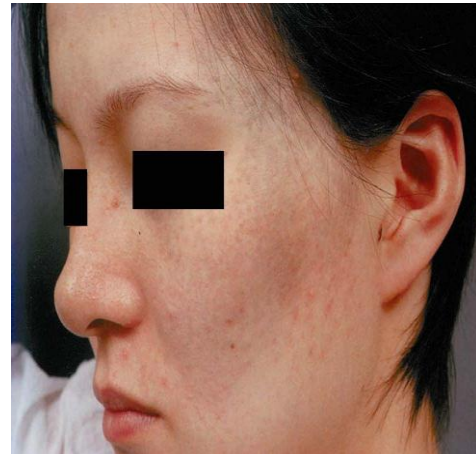
Các loại Laser Nd:YAG, Ruby, Alexanderite

Là biện pháp được ưa chuộng nhất hiện nay trong điều trị bớt Ota, do hiệu quả điều trị cao và rất ít biến chứng (hình 1.14)



*Trước điều trị*

*Sau điều trị*



**Hình 1.14. Kết quả điều trị bớt Ota bằng Laser QS (theo Hong-Weiwang)[23]**

Đặc biệt các loại Laser có hệ thống Q-switched như Nd:YAG (bước sóng 1064nm), Ruby (bước sóng 695nm), Alexanderite (bước sóng 755nm). Các Laser này có bước sóng hấp thu chọn lọc tế bào hắc tố. Kèm theo hệ thống Q-switched, có dải xung cực ngắn cỡ khoảng 5-7 phần tỉ giây (ns), làm cho nhiệt độ tập trung tại vùng chiếu cao mà thời gian chiếu ngắn, do vậy làm giảm phá hủy nhiệt tới các mô lành xung quanh [4],[41],[42],[43].

- Phác đồ điều trị bớt Ota bằng Laser Yag, Ruby, Alexandrite có hệ thống Q-switched:

- Bước sóng điều trị: 1064nm, 755nm, 694nm
- Liệu trình điều trị 6- 10 lần chiếu Laser , khoảng cách giữa hai lần chiếu 1- 5 tháng
- Hoặc liệu trình điều trị 3-5 đợt. Mỗi đợt chiếu 2 lần cách nhau 1 tháng, khoảng cách giữa 2 đợt điều trị 3-6 tháng.
- Tốc độ bắn 5-10 Hz
- Kích thước chùm tia phát: 2-4mm
- Mức năng lượng điều trị: 5-10j/cm<sup>2</sup>

### **1.3. Khái niệm cơ bản về Laser và Laser QS Alexandrite**

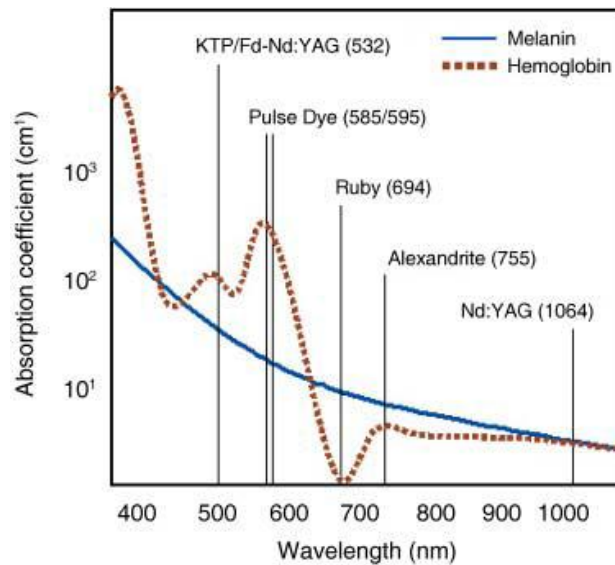
#### **1.3.1. Lịch sử phát minh Laser**

Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) là hiện tượng phát xạ cưỡng bức của một chất để tạo ra một chùm tia.

Năm 1917, nhà vật lí Albert Einstein (Đức) đã phát minh ra hiện tượng phát xạ cưỡng bức (Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation). Năm 1954, nhà vật lí Townes (Hoa Kỳ) đã phát hiện ra nguyên lí Laser dựa trên việc khuếch đại ánh sáng bằng bức xạ cưỡng bức. Chùm tia Laser có tính chất: tính liên tục, tính đơn sắc và có độ định hướng cao, tuy nhiên tùy theo hoạt chất cơ bản mà chùm tia Laser tạo ra có đặc điểm khác nhau [44],[45],[46].

Năm 1960, nhà vật lí Maiman (Hoa Kỳ) đã chế tạo ra thiết bị Laser đầu tiên bằng thanh nhôm (Al 203), cũng là Laser Ruby (695nm). Laser Ruby đóng vai trò đột phá trong ngành Laser về ứng dụng điều trị . Sau đó một loạt Laser ra đời như Laser He-Ne năm 1961; Laser Nd:YAG năm 1964; Laser CO<sub>2</sub> năm 1964.

Năm 1983, nguyên lí phân hủy quang nhiệt chọn lọc của Anderson và Parish được phát minh. Tiếp theo sau đó là hệ thống Q-switched của Laser cũng ra đời (Xung ngắn - năng lượng cao). Từ đây mở ra một hướng mới cho việc điều trị thành công các bớt sắc tố mà không để lại các di chứng của các loại Laser trước đã tạo nên [45],[46],[47].



**Hình 1.15. Sơ đồ hấp thụ melanin và hemoglobin của các bước sóng Laser:**

Melanin hấp thụ các bước sóng từ 400nm-1000nm, Laser có bước sóng trong khoảng này là Laser KTP (532nm), Ruby (694nm), Alexandrite (755nm), YAG (1064nm). Hemoglobin hấp thụ các bước sóng Laser PDL (585nm), KTP (532nm).

### 1.3.2. Cấu trúc và tính chất cơ bản của Laser

**Cấu trúc điển hình của Laser gồm 3 phần:**

- *Hoạt chất Laser:* Có 3 hiện tượng quang học cơ bản xảy ra trong một môi trường vật chất khi chiếu 1 chùm tia sáng. Đó là hiện tượng hấp thụ, hiện tượng phát xạ tự do và hiện tượng phát xạ cưỡng bức làm cho các điện tử sản sinh ra các chùm tia sáng có năng lượng mạnh hơn chùm tia kích thích ban đầu, vì vậy muốn có hiệu ứng Laser thì sự phát xạ cưỡng bức phải mạnh hơn hiện tượng hấp thụ. Một môi trường hoạt chất như vậy gọi là môi trường đảo ngược, hay hoạt chất Laser.

- *Nguồn nuôi:* là các thiết bị cung cấp năng lượng cho hoạt chất Laser để tạo ra và duy trì sự đảo ngược tích lũy các điện tử ở môi trường Laser.

- *Buồng cộng hưởng:* nhằm cho phép các chùm tia đã tạo ra được tăng nhiều lần và đảm bảo sự ổn định (hướng đi, sự phát tán, độ tập trung,...) qua hệ thống gương [47],[48],[49].

**Các tính chất cơ bản của Laser:**



- *Độ định hướng hay còn gọi tính chuẩn trực cao*: nhờ hệ thống gương của buồng cộng hưởng, các chùm tia hầu như đi song song.
- *Tính đơn sắc*: chùm sáng chỉ có 1 màu, độ tập trung năng lượng vào 1 màu ấy, như vậy nó là một nguồn sáng đặc biệt.
- *Tính kết hợp của các photon trong chùm tia Laser cao*: tính kết hợp được hiểu là sự hoạt động nhịp nhàng của các photon trong chùm tia ấy. Do tia Laser được sinh ra do hiện tượng phát xạ cưỡng bức nên các photon của tia Laser giống hệt nhau.
- *Tính chất “từ phát liên tục đến phát xung cực ngắn”*: thời kỳ các Laser đầu tiên được ứng dụng Laser phát ra các sóng liên tục hoặc phát xung tự do với độ dài của xung cỡ ms. Do quá trình phát triển công nghệ ngày càng cao, tia Laser có độ tập trung năng lượng cao trong thời gian phát xung rất ngắn cỡ ns hoặc pico giây [45],[47],[48],[49].

### 1.3.3. Tương tác của tia Laser với mô sống

Khi tia Laser chiếu vào mô sống, sẽ xảy ra các hiện tượng:

- Phản xạ (ngược trở lại)
- Tán xạ (tản ra xung quanh)
- Hấp thụ (tia bị mô hấp thụ)
- Dẫn truyền (trong mô, song song với quá trình hấp thụ)

Tương tác của tia Laser với mô sống được biểu hiện bằng các hiệu ứng:

- Các hiệu ứng quang hóa: quang cảm ứng, quang hoạt hóa thuốc, quang bức xạ, quang hóa trị liệu, quang cộng hưởng
- Các hiệu ứng nhiệt: hiệu ứng quang đông, than hóa, bốc bay
- Quang i-on hóa hay còn gọi là quang tách: bóc lớp, cắt các liên kết mô, quang phân tách [48],[49],[50].

### 1.3.4. Laser Q-Switched Alexandrite

Laser Alexandrite được sản xuất đầu tiên vào năm 1997, với nguồn phát là chất rắn alexandrite phát chùm tia có bước sóng 755nm. Theo nguyên lí

phân hủy quang nhiệt chọn lọc của Anderson và Parish, khi quang năng của Laser QS Alexandrite chuyển thành nhiệt năng để phá hủy chọn lọc trên tế bào hắc tố thỏa mãn các điều kiện sau:

- Bước sóng của Laser QS Alexandrite (755nm) được hấp thụ rất chọn lọc trên tế bào melanin.
- Thời gian xung hay thời gian tiếp xúc trên mô khoảng 6-10 ns nhỏ hơn nhiều thời gian thải nhiệt trên mô (khoảng 70 -280 ns)
- Mật độ năng lượng cao, đủ để tạo ra sự phá hủy nhiệt trên mô.

Chính vì vậy Laser QS Alexandrite được ứng dụng rộng rãi trong điều trị các thương tổn sắc tố da như bớt Ota, bớt café sữa, nám, tàn nhang,..[4],[45],[46],[51].

Giả thuyết về cơ chế tác động của Laser QS Alexandrite với bớt Ota:

Tác động của tia Laser với bớt Ota có thể gồm 2 giai đoạn: giai đoạn I, phá hủy melanosome và tế bào hắc tố; giai đoạn II, “dọn dẹp” các melanosomes thoái hóa cùng với các mảnh vỡ tế bào. Giai đoạn I xảy ra ngay lập tức sau khi chiếu Laser, các melanosomes và các tế bào hắc tố da có chứa các chất đã bị phá hủy trong chuỗi. Cơ chế có thể là khi melanosomes hấp thụ năng lượng của tia Laser, nhiệt độ của melanosomes ngay lập tức đã tăng lên mức độ rất cao, làm vùng ảnh hưởng của nhiệt mở rộng mạnh mẽ và tiếp tục phá vỡ các melanosomes qua photothermolysis và tác động cơ học photoacoustic. Sự gián đoạn đồng thời của nhiều melanosomes tạo ra sóng xung kích có thể phá hủy các melanosomes ở xa khác. Quan sát dưới kính hiển vi quang học có thể phát hiện các “vùng mất cấu trúc” được gây ra bởi các sóng xung kích. Dưới kính hiển vi điện tử, người ta nhận thấy rằng mặc dù có sự suy thoái của một phần của các melanosomes trong bào tương, một số melanosomes nằm sâu vẫn còn nguyên vẹn, cho thấy sự phá hủy các tế bào hắc tố có thể là thứ phát của melanosomes trong tế bào. Điều này giải thích

cho thực tế là năng lượng của tia Laser không còn đủ mạnh để tiêu diệt mô đích sau khi suy giảm khi đến lớp da sâu hơn. Vì vậy, điều trị bớt Ota cần được thực hiện với nhiều lần chiếu Laser. Trong giai đoạn II, các đại thực bào đóng một vai trò quan trọng, các nguyên bào sợi cũng tham gia “dọn dẹp”. Toàn bộ quá trình có thể là như sau. Các melanosomes thoái hóa nằm rải rác trong các bó collagen và các mảnh vỡ tế bào, gây ra sự di cư của các đại thực bào đến khu vực. Sau khi được thực bào, chúng còn được tiếp tục tan rã trong phagosome, và sản phẩm cuối cùng có thể được chuyển đến các hạch bạch huyết hoặc các cơ quan bài tiết thông qua các mạch bạch huyết. Giai đoạn II thời gian dài, thường kéo dài hơn 2 tháng. Đó là lý do tại sao đáp ứng lâm sàng thường được biểu hiện vài tháng sau khi chiếu Laser, và cần một khoảng cách nhất định giữa 2 lần chiếu tia Laser. Với vùng thượng bì, Melanosomes trong tế bào hắc tố thượng bì khác nhau so với tế bào hắc tố trung bì, chúng nhỏ hơn và nhiều hơn. Sau khi điều trị Laser, tế bào hắc tố thượng bì tổn thương. Tuy nhiên cấu trúc thượng bì bình phục hoàn toàn và không để lại di chứng [4],[5],[52],[34],[35].

#### **1.4. Các nghiên cứu về bớt Ota trên thế giới và Việt Nam**

##### **1.4.1. Trên thế giới**

Năm 1939, lần đầu tiên hai tác giả người Nhật là Ota và Tamino mô tả đặc điểm lâm sàng của bớt sắc tố màu đen ở mặt. Từ đây bớt sắc tố được mang tên ông là bớt sắc tố Ota [1][2].

Đến năm 1980, tác giả Ohshiro (Nhật) công bố điều trị thành công bớt sắc tố Ota lần đầu tiên bằng Laser Argon (bước sóng 488nm - 514nm) có xung liên tục [4],[5].

Năm 1991, tác giả Hirayama và Suzuki (Nhật) đã phân loại bớt sắc tố Ota dựa vào sự phân bố của tế bào hắc tố và độ xâm lấn của tế bào hắc tố trong da [32].

Năm 1992, Goldberg và Nychay là một trong những người đầu tiên sử dụng QS Laser trong điều trị bớt Ota, khi họ báo cáo điều trị thành công hai bệnh nhân bớt Ota với QS Ruby Laser [53]. Cùng thời gian này tác giả Watanabe và Takahashi cũng công bố kết quả việc điều trị bớt sắc tố Ota bằng Laser Q-switched Ruby. Sau thời kỳ này công nghệ QS Laser trở nên phổ biến và được ứng dụng rộng rãi trong điều trị bớt Ota. Các loại QS Laser được dùng thông dụng nhất trong điều trị bớt Ota là Laser Q-switched Alexandrite, Laser Q-switched Nd:YAG và QS ruby Laser [4],[5].

Năm 1999, tác giả Henry H, Leung S và cộng sự đã công bố những biến chứng khi điều trị bớt sắc tố Ota bằng Laser Q-switched Nd:YAG và Laser Q-switched Alexandrite. Nhóm tác giả Henry H, Walter W đã nghiên cứu thử nghiệm so sánh Laser Q-switched Nd:YAG với Laser Q-switched Alexandrite để điều trị bớt Ota [54].

Năm 2000, tác giả Sueda, Misoda (Nhật Bản) đã nghiên cứu sự đáp ứng của bớt Ota đối với Laser Q-switched Ruby dựa vào màu sắc của bớt [55].

Nhóm tác giả Henry H, Lai kun Lam (2001) đề xuất cách phân loại bớt sắc tố Ota dựa vào sự đáp ứng với Laser. Sau đó tác giả Henry H cũng đã công bố sự tái phát của bớt sắc tố Ota sau khi đã điều trị thành công bằng hệ thống Laser Q-switched [56].

Năm 2000-2003 Lu Z, Chen J đã phân tích sự biến đổi của bớt Ota khi điều trị bằng Laser Q-switched Alexandrite trên hình ảnh siêu cấu trúc của kính hiển vi điện tử. Qua đó nêu rõ hơn giả thuyết về cách thức tác động của tia Laser đối với bớt Ota [34],[35].

Nhóm tác giả N K Rho, W S Kim (2004) đã mô tả màu sắc của bớt sắc tố Ota liên quan tới độ xâm lấn của tế bào melanin trong da [57].

Năm 2007, Hong Wei Wan, Yue Hua Liu và cộng sự đã nghiên cứu 602 trường hợp phụ nữ Trung Quốc bị bớt sắc tố Ota và được điều trị bằng Laser Q-switched Alexandrite [23] .

Năm 2008, nhóm tác giả David Kouba, Edgar Fincher và Ronald Moy (Hoa Kỳ) đã điều trị thành công bớt sắc tố Ota bằng Laser Fraxel [58].

Từ năm 2008-2016 có thêm rất nhiều các công trình nghiên cứu về bớt Ota được công bố, nhất là các đánh giá về hiệu quả điều trị bớt bằng các loại Laser QS khác nhau như Laser QS Yag, QS Ruby, QS Alexandrite [5],[59],[60],[61]... Những năm gần đây, nhiều tác giả cũng đã nghiên cứu tìm hiểu sâu hơn về căn sinh bệnh học của bớt, mối liên quan giữa bớt Ota với yếu tố di truyền, yếu tố gen [18],[19],[20],[21].

Như vậy, đã có rất nhiều các công trình nghiên cứu của các tác giả trên khắp thế giới về bớt Ota, thể hiện sự quan tâm lớn của các nhà nghiên cứu với bệnh lý ảnh hưởng đến thẩm mỹ này.

Tuy nhiên, hiện tại phác đồ điều trị chuẩn của bớt Ota bằng Laser vẫn chưa thực sự thống nhất. Những yếu tố như năng lượng chiếu tia, khoảng cách giữa các lần chiếu tia laser, vẫn có nhiều ý kiến khác nhau. Bên cạnh đó những công trình nghiên cứu về sự biến đổi siêu vi thể của bớt Ota khi điều trị bằng Laser chưa nhiều và giả thuyết về cách thức tác động của tia Laser đối với bớt Ota vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ.

#### **1.4.2. Việt Nam**

Tại Việt nam, tuy chưa có công bố nào về tỷ lệ mắc bệnh Ota trong dân số, nhưng hàng năm số lượng bệnh nhân bớt Ota đến khám và điều trị tại các bệnh viện khá cao. Việc điều trị bớt Ota đã được tiến hành tại các chuyên khoa Phẫu thuật tạo hình, thẩm mỹ, và nhất là chuyên khoa Da liễu. Biện pháp thường được sử dụng hiện nay là Laser. Một số bệnh viện đã ghi nhận điều trị thành công bớt Ota như: Bệnh viện da liễu Trung Ương, Bệnh viện

da liễu Hà Nội, Bệnh viện da liễu Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện trung ương quân đội 108, Bệnh viện 103, Bệnh viện Phong-Da liễu Quy Hòa,.. Ngoài ra bớt Ota cũng được khám, điều trị tại các cơ sở thẩm mỹ tư nhân ở thành phố Hồ Chí Minh và Hà Nội.

Mặc dù đã có một số ghi nhận ban đầu về hiệu quả điều trị bớt Ota bằng laser tại các cơ sở điều trị [40],[22], nhưng việc nghiên cứu về bớt Ota ở Việt Nam vẫn chưa được thực hiện một cách có hệ thống, chuyên sâu, các kỹ thuật điều trị bớt Ota bằng Laser q- switched như Laser QS Alexandrite vẫn là một kỹ thuật tương đối mới. Đặc biệt chưa có nghiên cứu nào về biến đổi vi thể, siêu vi thể của bớt Ota dưới tác động của tia Laser được thực hiện.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu

##### 2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

195 Bệnh nhân bớt Ota đến khám, điều trị tại Bệnh Viện Da Liễu Hà Nội từ 1/2008 - 6/2015:

Hồi cứu bệnh án từ 1/2008-12/2009: 38 bệnh nhân

Tiến cứu 1/2010- 6/2015: 157 bệnh nhân

\* **Tiêu chuẩn chẩn đoán bớt Ota:** Chủ yếu dựa vào lâm sàng

- Dát màu nâu, nâu tím, tím xanh, xanh xám hoặc đen vị trí vùng quanh mắt, gò má, thái dương, trán hoặc trước và sau tai.
- Có hoặc không tổn thương niêm mạc kèm theo: kết mạc mắt, niêm mạc mũi, miệng.
- Bệnh khởi phát sớm (<10 tuổi)
- Thương tổn có xu hướng lan rộng và đậm lên
- Triệu chứng cơ năng bình thường

\* **Tiêu chuẩn chọn lựa:**

- Với nghiên cứu đặc điểm lâm sàng:

Hồi cứu: bệnh án bệnh nhân chẩn đoán là bớt Ota, có đủ thông tin và ảnh chụp

Tiến cứu: bệnh nhân được chẩn đoán là bớt Ota và đồng ý tham gia nghiên cứu

- Với nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị:

+ Bệnh nhân bớt Ota, nam và nữ

+ Không có tiền sử da nhạy cảm với ánh sáng hoặc đang dùng thuốc có tác dụng làm da nhạy cảm ánh sáng như vitamin A acid,...

+ Không có các bệnh ác tính hoặc nội khoa nặng

+ Bệnh nhân điều trị đủ liệu trình theo phác đồ

- + Chấp thuận tham gia nghiên cứu
- Nghiên cứu mô bệnh học, mẫu da sinh thiết:
- + Mẫu da lấy đúng tại vị trí tổn thương
- + Mẫu da lấy đủ các lớp, đến tận lớp mỡ dưới da
- + Mẫu da không dập nát

**\* Tiêu chuẩn loại trừ:**

- Bệnh nhân có da nhạy cảm với ánh sáng
- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú
- Bệnh nhân có bệnh ác tính hoặc nội khoa nặng
- Bệnh nhân không hợp tác nghiên cứu

**2.1.2. Vật liệu nghiên cứu**

- Máy Laser AlexTrivantage tại Bệnh viện Da liễu Hà Nội (công ty Cadenla Mỹ, sản xuất năm 2013, được FDA chứng nhận):

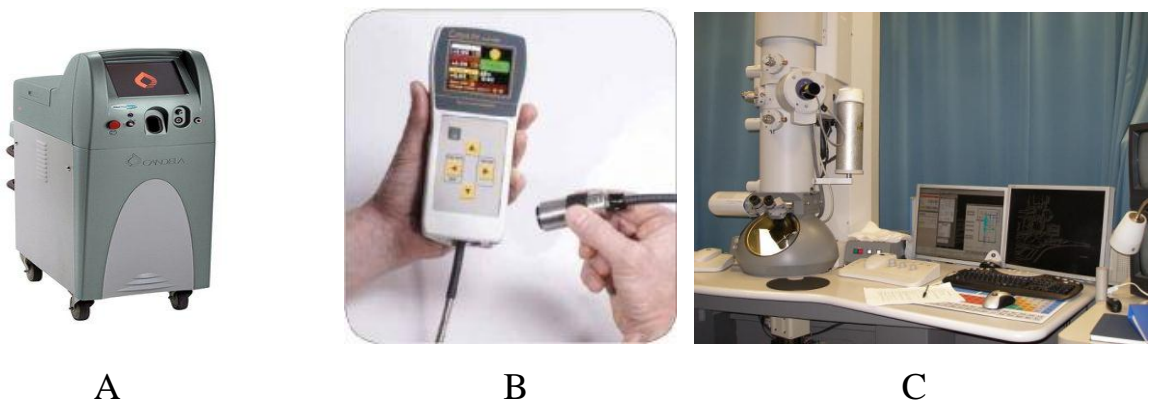
Phát bước sóng 755nm, 1064nm và 532nm

Năng lượng phát tia: 2-12J

Tốc độ phát tia 1-5 HZ/giây; độ rộng xung 5ns-10ns

Kích thước tia 1-5mm

- Máy đo màu: máy đo quang phổ phản xạ Colorlite sph900. Máy được sử dụng tại Viện 69-Bộ Tư lệnh Bảo vệ lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh



**Hình 2.1. Một số thiết bị cho nghiên cứu**

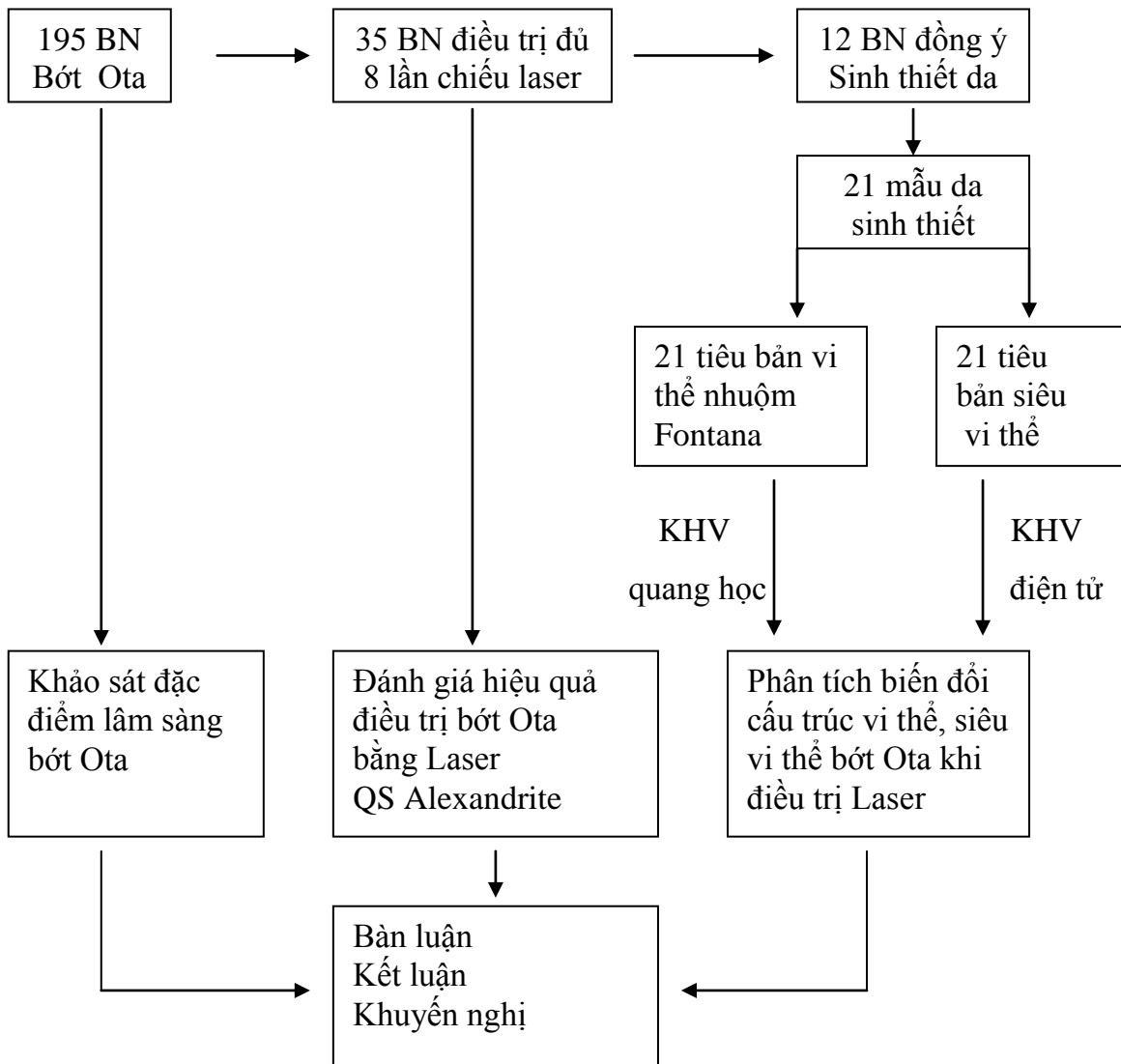
A: Laser Alextrivantage; B: máy Colorlite sph900; C: KHV điện tử JM 1410



- Kính hiển vi điện tử: kính hiển vi điện tử JM 1410 của hãng JEOL (Nhật Bản) tại Viện 69-Bộ Tư lệnh Bảo vệ lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh
- Kính hiển vi quang học của hãng Nikon (Nhật Bản)
- Giấy bóng kính, thước tính kích thước thương tổn
- Thuốc tê tại chỗ: Emla 5%, lidocain
- Máy ảnh, bông, cồn, khay, gạc, ...
- Bệnh án nghiên cứu theo mẫu (phụ lục 3)

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### Mô hình nghiên cứu:



*Hình 2.2. Sơ đồ mô hình nghiên cứu*

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

- *Khảo sát đặc điểm lâm sàng bớt Ota:*

Hồi cứu + Tiên cứu, mô tả cắt ngang

- *Đánh giá hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite:*

Tiên cứu, thử nghiệm lâm sàng tự so sánh kết quả trước và sau điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite

- *Nghiên cứu biến đổi cấu trúc vi thể, cấu trúc siêu vi thể bớt Ota khi điều trị bằng Laser:*

Tiên cứu, mô tả quan sát.

### **2.2.2. Cỡ mẫu**

- *Khảo sát đặc điểm lâm sàng bớt Ota*

Cỡ mẫu thuận tiện, bệnh nhân bớt Ota đến khám tại Bệnh Viện Da Liễu Hà Nội từ 1/2008 đến 6/2015: 195 bệnh nhân

- *Đánh giá hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite*

Cỡ mẫu thuận tiện, lựa chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn cho nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị: 35 bệnh nhân.

- *Nghiên cứu cấu trúc vi thể và siêu vi thể*

21 mẫu da sinh thiết được lấy từ 12 bệnh nhân trong số 35 bệnh nhân điều trị đủ liệu trình, cụ thể:

+ Trước điều trị: 8 mẫu

+ Ngay lập tức sau điều trị Laser: 3 mẫu

+ Sau điều trị 4 lần Laser: 7 mẫu

Trong đó: 2 mẫu sau chiếu Laser 1 tháng; 2 mẫu sau chiếu 2 tháng; 2 mẫu sau chiếu 3 tháng; 1 mẫu sau chiếu 4 tháng.

+ Sau điều trị 8 lần Laser với kết quả rất tốt: 3 mẫu

Trong đó: 1 mẫu sau chiếu Laser 2 tháng; 1 mẫu sau chiếu 6 tháng; 1 mẫu sau chiếu Laser 12 tháng.

*Bảng 2.1. Mẫu sinh thiết da*

Bệnh nhân \ Mẫu	Trước Laser	Ngay sau Laser lần 1	Sau chiếu Laser 4 lần	Sau chiếu Laser 8 lần
1	x		x	x
2	x		x	x
3	x	x	x	
4	x			x
5	x		x	
6	x		x	
7	x			
8	x			
9		x		
10		x		
11			x	
12			x	
<b>Tổng</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>3</b>

### 2.2.3. Các bước tiến hành

#### 2.2.3.1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng nốt Ota

Thu thập thông tin từ bệnh án đủ tiêu chuẩn, có ảnh chụp thương tổn của bệnh nhân lưu tại Bệnh Viện Da Liễu Hà Nội từ 1/2008-12/2009. Điền các thông tin vào mẫu bệnh án nghiên cứu.

Hỏi bệnh, khám bệnh, chụp ảnh bệnh nhân nốt Ota khám tại Bệnh viện Da liễu Hà Nội 1/2010- 6/2015, điền thông tin vào bệnh án mẫu nghiên cứu.

#### Các biến số nghiên cứu:

Khảo sát đặc điểm của bệnh nhân Ota về: Tuổi, giới, nghề nghiệp, địa dư

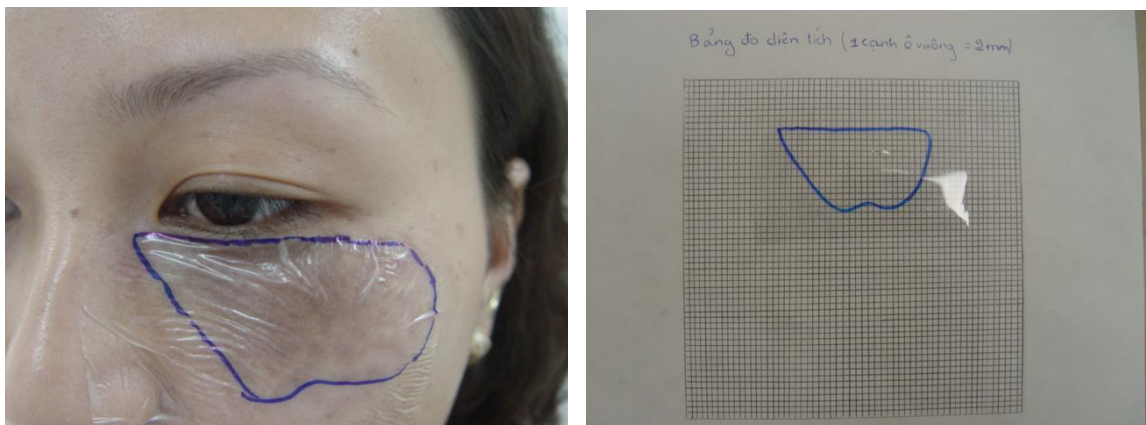
Khảo sát đặc điểm lâm sàng bớt Ota: Tuổi khởi phát bệnh, đặc điểm diện tích tổn thương, vị trí thương tổn da và niêm mạc trong bớt Ota, đặc điểm màu sắc, đặc điểm tiến triển bớt Ota.

### 2.2.3.2. *Đánh giá hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite*

#### - Chuẩn bị bệnh nhân

- + Tư vấn bệnh nhân và làm bệnh án theo dõi
- + Khám đánh giá mức độ tổn thương trước điều trị
  - Xác định kích thước thương tổn: dựa vào phương pháp của Zaumseil R.P [62]

Kỹ thuật theo phương pháp Zaumseil R.P là dùng giấy bóng kính đã kẻ ô sẵn (ô có cạnh 2mm) đặt lên vùng da bệnh lý sau đó đếm ô để tính ra diện tích thương tổn. Thực tế ở Việt Nam không tìm được giấy bóng kính chuyên dụng và có kẻ ô, do vậy chúng tôi áp dụng theo phương thức: cũng đặt giấy bóng kính lên vùng da bệnh lý sau đó lấy bút dạ khoanh vùng da tổn thương trên giấy bóng kính, sau đó căng giấy bóng kính lên trang giấy kẻ ô sẵn để đếm ô và tính ra kích thước thương tổn (hình 2.3). Với trường hợp bớt Ota rộng, có nhiều vị trí khác nhau thì đo diện tích từng vị trí rồi cộng lại để tính ra diện tích toàn bộ thương tổn. Dù thương tổn lớn hay nhỏ khi đo kích thước thương tổn trước điều trị đều lấy chuẩn 100% .



**Hình 2.3. Cách thức đo diện tích tổn thương**

- Đánh giá màu sắc của thương tổn:

Sử dụng máy đo quang phổ phản xạ Colorlite sph900. Bằng sự sử dụng kỹ thuật máy tính, máy có thể cho biết các giá trị màu như độ bão hoà, sắc, độ chói và các đường cong phổ phản xạ. Vì vậy tạo ra sự so sánh nhanh, chính xác của các ảnh phổ và chuyển đổi một cách dễ dàng trên các hệ đo màu chuẩn, loại trừ được yếu tố chủ quan.

Các tham số kỹ thuật của máy đo: lấy theo tiêu chuẩn của CIE (Ủy ban chiếu sáng quốc tế): giải bước sóng 400nm-700nm, khoảng thu 1nm, nguồn sáng D65 nhiệt độ màu 6500<sup>0</sup> K, góc quan sát 10<sup>0</sup>, thời gian quét 20s giây

Phương pháp đo: áp trực tiếp bề mặt da vào cửa sổ đo của đầu đo

Tham số nghiên cứu: là các chỉ số màu bao gồm:

Các giá trị hệ tọa độ sắc: Y.xy

Các chỉ số của hệ không gian màu CIE L\*a\*b\* cho sự đánh giá khác màu nhỏ  
 Máy đo sẽ tự tính toán và đưa ra kết quả định lượng cụ thể về chỉ số màu của mỗi một lần đo.

Ngoài ra áp dụng cách phân chia màu sắc trong bốt Ota theo cách gọi tên màu thông thường, bao gồm các màu: nâu, nâu tím, tím xanh, xanh đen, đen.

- Chụp ảnh bệnh nhân (tiêu chuẩn ảnh: trước và sau điều trị phải cùng một vị trí chụp, cùng kích cỡ và cùng một độ sáng như nhau, máy ảnh Sony độ phân giải 10.0).

- Bôi thuốc tê tại chỗ từ 30 phút đến 60 phút bằng Emla 5% (hãng AstraZeneca: lidocaine 25 mg, prilocaine 25 mg, tá dược)

- Sử dụng túi chườm lạnh làm lạnh bề mặt da trước, sau điều trị Laser.

#### **- Tiến hành điều trị**

- Người làm thủ thuật mặc áo phẫu thuật, đeo khẩu trang, găng tay, kính.
- Che mắt bệnh nhân bằng gạc ẩm và kính chuyên dụng
- Cài đặt các thông số kỹ thuật trên máy Laser

○ Chiếu thử Laser tại 1 vùng nhỏ (khoảng 1 cm<sup>2</sup>) sau đó theo dõi biểu hiện của da tại vùng điều trị trong khoảng thời gian 10-15 phút, mục đích xem phản ứng và đáp ứng của da bệnh nhân với tia Laser Alextrivantage . Nếu phản ứng da với Laser bình thường, tiến hành điều trị Laser toàn bộ nốt Ota.

#### - Phác đồ điều trị

- Bước sóng điều trị: 755nm
- Kích thước chùm tia: 3-4mm; Mật độ năng lượng: 5- 10j/cm<sup>2</sup>
- Tốc độ phát tia: 5/s
- Liệu trình điều trị 8 lần
- Khoảng cách giữa 2 lần điều trị là 1-5 tháng

#### - Chăm sóc vết thương sau điều trị

- Đắp gạc lạnh (chườm lạnh) tại vết thương ngay sau điều trị
- Rửa nhẹ vết thương hàng ngày bằng NaCl 0,9%
- Bôi mỡ kháng sinh hoặc kem giữ ẩm tại vết thương
- Uống kháng sinh dự phòng nhiễm trùng, uống thuốc giảm nề hoặc giảm đau (nếu cần) với những trường hợp nốt diện tích rộng, rớm máu nhiều
  - Hạn chế tiếp xúc với ánh nắng, bôi kem chống nắng chỉ số SPF 30 buổi sáng và buổi trưa. Bắt đầu bôi sau khi bong vảy (thường sau 5-7 ngày), bôi trong suốt quá trình điều trị.

#### - Đánh giá kết quả điều trị

+ Đánh giá cải thiện nốt Ota sau 2, 4, 6, 8 lần điều trị Laser Alextrivantage

- Giảm kích thước nốt: so sánh diện tích trước và sau điều trị. Mức đánh giá phân chia theo các tác giả Dae Hun Suh, Gerardo A [63],[51], cụ thể:

*Bảng 2.2. Mức đánh giá giảm kích thước nốt Ota*

<b>Rất tốt</b>	:	Giảm $\geq$ 80% diện tích thương tổn
<b>Tốt</b>	:	Giảm 60-79% diện tích thương tổn
<b>Trung bình</b>	:	Giảm 40-59% diện tích
<b>Kém</b>	:	Giảm < 40% diện tích

- Đánh giá giảm sắc tố bớt:
  - a. Đo màu tại vùng da bình thường phản ánh màu da của bệnh nhân (vùng da bên mặt đối diện hoặc vùng da bên cạnh bớt- đây cũng là màu da muốn đạt được sau khi điều trị) bằng máy đo quang phổ phản xạ Colorlite sph900: máy sẽ cho các chỉ số màu tại vùng da đo như chỉ số Y, x, y, L\*a\*b\*.
  - b. Sau đó đo màu tại bớt Ota. Lúc này máy sẽ tự tính toán sự khác biệt màu giữa vùng bớt Ota với vùng da lành, và biểu hiện trên máy đo bằng chỉ số  $\Delta E$ .
  - c. Quy chỉ số  $\Delta E$  này thành 100%.
  - d. Đo màu tại vùng bớt sau 2, 4, 6, 8 lần điều trị và so sánh với chỉ số màu tại vùng da bình thường. Máy sẽ cho các chỉ số  $\Delta E_2$ ,  $\Delta E_4$ ,  $\Delta E_6$ ,  $\Delta E_8$  là sự khác biệt màu tại vùng bớt sau 2, 4, 6, 8 lần điều trị so với màu da bình thường.
  - e. Đối chiếu giữa các chỉ số  $\Delta E_2$ ,  $\Delta E_4$ ,  $\Delta E_6$ ,  $\Delta E_8$  với chỉ số  $\Delta E$  theo tỷ lệ % sẽ tính được mức độ cải thiện màu bớt sau 2, 4, 6, 8 lần điều trị:

*Bảng 2.3. Mức đánh giá giảm sắc tố bớt Ota*

<b>Rất tốt</b>	:	Chỉ số màu sau Laser đạt $\geq 80\%$ chỉ số màu da bình thường
<b>Tốt</b>	:	Chỉ số màu đạt 60-79% chỉ số màu da bình thường
<b>Trung bình</b>	:	Chỉ số màu đạt 40-59% chỉ số màu da bình thường
<b>Kém</b>	:	Chỉ số màu đạt $< 40\%$ chỉ số màu da bình thường

(Các mức đánh giá tương đương với mức đánh giá cải thiện diện tích).

Các biến số nghiên cứu:

Đánh giá hiệu quả điều trị sau chiếu Laser 2,4 , 6, 8 lần

Khảo sát một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị: tuổi bắt đầu điều trị của bệnh nhân, màu sắc bớt, vị trí bớt Ota.

Đánh giá tác dụng phụ sau điều trị: tăng sắc tố, giảm sắc tố, tạo sẹo

Đánh giá mức độ hài lòng của bệnh nhân với kết quả điều trị

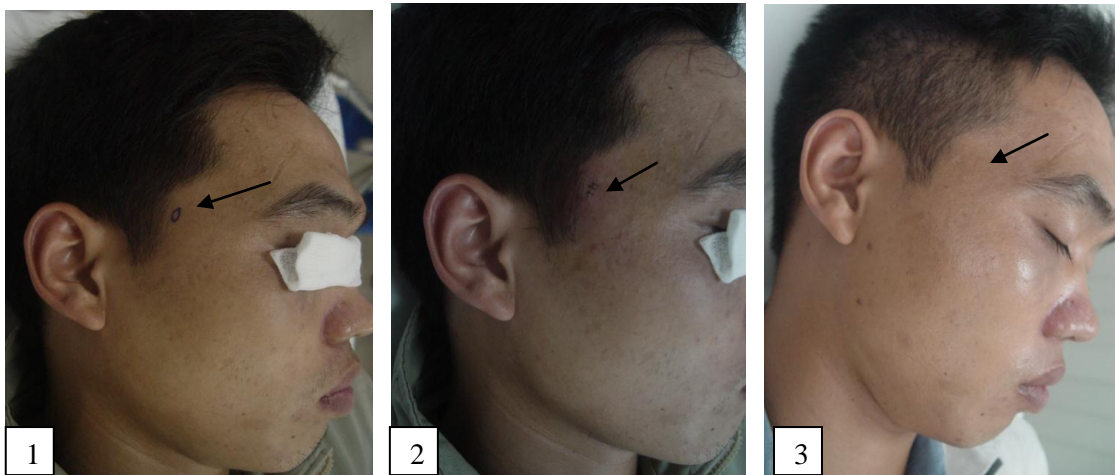
**2.2.3.3. Nghiên cứu cấu trúc vi thể và siêu vi thể bớt Ota**

**- Lấy mẫu sinh thiết da:**

Tổng số 21 mẫu sinh thiết được lấy từ 12 bệnh nhân điều trị đủ liệu trình và đồng ý cho sinh thiết (bảng 2.1).

Các thời điểm lấy mẫu: Trước điều trị Laser, ngay lập tức sau điều trị Laser lần 1, sau điều trị một nửa liệu trình (4 lần điều trị), sau khi kết thúc liệu trình điều trị (sau 8 lần điều trị).

Mảnh da sinh thiết được lấy tại thương tổn của bớt Ota ở vị trí rìa chân tóc vùng trán, thái dương hoặc má (mai tóc) bằng phương pháp tiểu thủ thuật: dùng lưỡi dao phẫu thuật số 11, cán dao số 3 cắt mẫu da. Mẫu da sinh thiết được lấy đến hết hạ bì, có kích thước 2-3mm. Vùng khuyết da sau sinh thiết khâu bằng chỉ tự tiêu 6.0 tạo thành một vết thương rất nhỏ nằm trùng với nếp nhăn da và ẩn vào rìa chân tóc nên không ảnh hưởng đến thẩm mỹ. Chăm sóc vết thương tại vùng lấy sinh thiết gồm bôi mỡ kháng sinh tại chỗ và uống kháng sinh toàn thân. Sau 3-6 tháng vết thương vùng lấy mẫu gần như biến mất và hầu như không để lại sẹo, không ảnh hưởng đến thẩm mỹ (hình 2.4).



**Hình 2.4. Lấy mẫu sinh thiết da:** 1. vị trí lấy mẫu; 2. Khâu vết thương sau khi lấy mẫu; 3. Sau khi lấy mẫu 3 tháng, hầu như không để lại sẹo.

#### **Xử lý mẫu sinh thiết da:**

Mẫu sinh thiết da được xử lý theo quy trình chuẩn của Viện 69 Bộ Tư lệnh bảo vệ lãng Chủ Tịch Hồ Chí Minh đối với mẫu da làm tiêu bản siêu cấu trúc [64]. Cụ thể bao gồm:



- Rửa mẫu bằng NaCl 0,9% x 2 lần
- Cố định mẫu trong glutaraldehyde 2,5%
- Rửa mẫu bằng nước cất 2 lần x 10 phút
- Cố định lại mẫu trong glutaraldehyde 3% x 2 giờ
- Rửa mẫu bằng đệm cacodylate 2 lần x 10 phút/lần
- Cố định mẫu bằng acid osmic 1% trong 2 giờ
- Rửa lại mẫu bằng đệm cacodylate 2 lần x 10 phút/lần
- Khử nước các mẫu theo quy trình:
  - Còn 50° 2 lần x 15 phút/lần
  - Còn 70° 2 lần x 15 phút/lần
  - Còn 80° 2 lần x 15 phút/lần
  - Còn 90° 2 lần x 15 phút/lần
  - Còn 95° 2 lần x 15 phút/lần
  - Còn 100° 2 lần x 15 phút/lần
- Khử cồn các mẫu theo quy trình:
  - Chuyển qua propylen oxide 3 lần x 10 phút/lần
  - Chuyển qua hỗn hợp epon+propylen oxide tỷ lệ 1/1 trong 2-3 giờ
  - Chuyển vào epon để qua đêm 4°C
  - Đúc trong epon để ủ ấm 37°C trong 24h, 60°C trong 48h
- Cắt bán mỏng soi định hướng trên KHV quang học. Nhuộm bằng phương pháp nhuộm chuyên biệt Fontana-Masson để đọc hình ảnh vi thể của tiêu bản trên KHV quang học
- Cắt trên máy siêu cắt ultramicrotome LKB4
- Nhuộm tiêu bản bằng uranylacetate và chì citrate

### **Độc kết quả mô bệnh học:**

21 mẫu sinh thiết đều được làm cả tiêu bản vi thể nhuộm chuyên biệt Fontana-Masson và tiêu bản siêu cấu trúc. Các tiêu bản đều được đọc trên kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử truyền qua.

- Độc kết quả cấu trúc vi thể trên kính hiển vi quang học của hãng Niko (Nhật Bản) tại Khoa Hình Thái Viện 69-Bộ Tư lệnh Bảo vệ lãng Chủ Tịch Hồ Chí Minh. Mô tả hình thái lớp thượng bì, trung bì, hạ bì bớt Ota trước, trong, sau chiếu Laser.

- Độc kết quả cấu trúc siêu vi thể trên kính hiển vi điện tử truyền qua JM 1410 của hãng JEOL (Nhật Bản) tại Khoa Hình Thái Viện 69-Bộ Tư lệnh Bảo vệ lãng Chủ Tịch Hồ Chí Minh:

Mô tả hình thái cấu trúc siêu vi thể vùng thượng bì, trung bì, hạ bì. Hình thái, sự phân bố của các tế bào tạo sừng, các tế bào hắc tố, melanosome trước, trong, sau chiếu Laser.

Đếm mật độ, số lượng các melanosome nằm trong các tế bào hắc tố: quan sát dưới độ phóng đại 8.000-15.000 lần. Tại vùng vi trường bất kỳ có tập trung melanosome, di chuyển thước đo đến vị trí đếm sau đó chọn vi trường có kích thước  $1\mu\text{m}^2$  và đếm số lượng melanosome có trong  $1\mu\text{m}^2$  đó. Để đảm bảo tính chính xác và phổ quát, chúng tôi đếm trên 3 vi trường sau đó số lượng được tính bằng trung bình cộng của 3 lần đó.

Đo kích thước melanosome: tiến hành đo kích thước các melanosome giai đoạn III và giai đoạn IV trong các tế bào hắc tố vùng thượng bì và tế bào hắc tố trung bì. Quan sát dưới độ phóng đại 20.000-60.000 lần, di chuyển thước đo đến vị trí melanosome và đo đường kính melanosome.

#### **2.2.4. Xử lý số liệu**

- Các số liệu thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0

- Các số liệu định tính được biểu hiện dưới dạng tỷ lệ %
- Các số liệu định lượng được biểu hiện dưới dạng  $X \pm SD$
- Các test thống kê được kiểm định với mức khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

### **2.2.5. Biện pháp khống chế sai số**

- Sử dụng một mẫu bệnh án nghiên cứu
- Thống nhất cách thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu, thu thập thông tin một cách chi tiết, đầy đủ
- Các đánh giá thực hiện khách quan bằng các phương pháp đo lường cụ thể.

### **2.3. Thời gian, địa điểm nghiên cứu**

- Thời gian: từ 6/2013 - 6/2016
- Địa điểm: Bệnh viện Da liễu Hà Nội, Viện 69

### **2.4. Đạo đức nghiên cứu**

- Đề tài được thực hiện theo đề cương nghiên cứu đã được thông qua, được sự đồng ý của Bộ môn Da liễu Trường Đại Học Y Hà Nội. Đề tài đã được thông qua Hội đồng y đức Bệnh viện Da liễu Hà Nội ngày 30/7/2014 trước khi triển khai.
- Bớt Ota tuy không ảnh hưởng nhiều đến sức khỏe, ít có biến chứng nguy hiểm nhưng ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ bớt Ota làm ảnh hưởng đến tâm lý người bệnh, tự ti, mặc cảm, hạn chế các khả năng giao tiếp. Chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mong muốn góp phần giảm bớt gánh nặng tâm lý, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.
- Với các bệnh nhân lấy mẫu sinh thiết da: bệnh nhân được giải thích tư vấn rõ về mục đích, lợi ích, rủi ro của việc lấy mẫu sinh thiết. Chỉ lấy mẫu khi bệnh nhân hoàn toàn đồng ý. Mẫu sinh thiết da được lấy và chăm sóc theo quy trình như mục 2.2.4. nên hầu như không có sẹo, không để lại di chứng, không ảnh hưởng đến thẩm mỹ, đảm bảo quyền lợi của người bệnh.

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu vẫn được khám, điều trị chu đáo.
- Các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật và mã hóa trong quá trình xử lý trên máy tính, đảm bảo không lộ thông tin
- Số liệu thu được chỉ phục vụ nghiên cứu, không sử dụng cho mục đích khác.

### **2.5. Hạn chế của đề tài**

- Bớt Ota là một bệnh hiếm gặp, thời gian điều trị dài nên trong một thời gian nghiên cứu nhất định, số lượng bệnh nhân nghiên cứu chưa thực sự đủ lớn.
- Do việc lấy mẫu sinh thiết da tại vùng mặt bệnh nhân là rất khó nên không lấy hết được mẫu da của 35 bệnh nhân điều trị đủ liệu trình. Đặc biệt việc lấy nhiều lần sinh thiết da trên một bệnh nhân càng khó khăn hơn nên số bệnh nhân đồng ý cho lấy 2-3 lần sinh thiết không nhiều. Vì vậy các kết quả mô bệnh học có thể chưa phản ánh toàn diện diễn biến điều trị bớt ở tất cả các màu sắc, các thể lâm sàng, các mức độ tổn thương của bớt Ota.

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng bệnh Ota

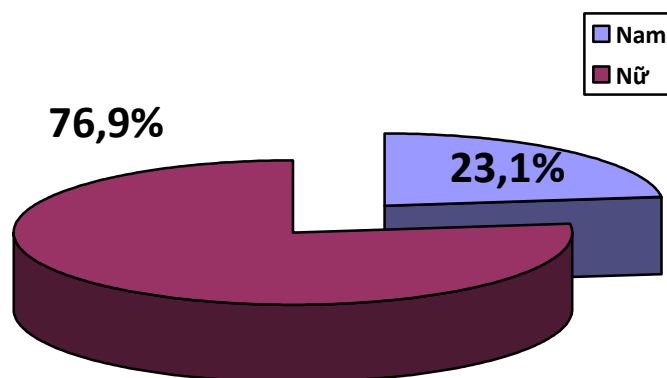
#### 3.1.1. Một số đặc điểm về tuổi, giới, nghề nghiệp, địa dư của BN bệnh Ota

##### Đặc điểm tuổi, giới bệnh nhân Ota

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi BN bệnh Ota khi đến khám (n=195)

Giới Tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
< 10 tuổi	0	0	0	0	0	0
10-19	12	26,7	58	38,7	70	35,9
20-29	23	<u>51,1</u>	60	<u>40,0</u>	83	<u>42,6</u>
30-39	5	11,1	12	8,0	17	8,7
40-49	3	6,7	16	10,7	19	9,7
≥ 50	2	4,4	4	2,6	6	3,1
Tổng	<b>45</b>	100	<b>150</b>	100	195	100

Nhận xét: Nhóm tuổi 20-29 thường gặp nhất trong bệnh nhân bệnh Ota khi đến khám (42,6%). Tuổi thấp nhất là 10, cao nhất 65. Tuổi trung bình là  $26 \pm 0,7$ .



Biểu 3.1: Đặc điểm giới bệnh nhân Ota

Nhận xét: Trong 195 bệnh nhân nghiên cứu có 150 nữ, tỷ lệ nữ/nam là: 3,3/1.

### Đặc điểm nghề nghiệp, địa dư bệnh nhân Ota

Bảng 3.2. Đặc điểm nghề nghiệp, địa dư bệnh nhân Ota (n=195)

Nghề nghiệp, địa dư		n	%
Nghề nghiệp	Văn phòng (công chức, viên chức)	74	<u>37,9</u>
	Học sinh, sinh viên	62	31,8
	Công nhân	19	9,7
	Kinh doanh	23	11,8
	Nông dân	14	7,2
	Khác	3	1,6
	<b>Tổng</b>	<b>195</b>	<b>100</b>
Địa dư	Thành thị	118	<u>60,5</u>
	Nông thôn	77	39,5
	<b>Tổng</b>	<b>195</b>	<b>100</b>

Nhận xét: Nhóm nghề nghiệp văn phòng (37,9%) và học sinh sinh viên (31,8%) là 2 nhóm nghề hay gặp nhất trong bệnh nhân Ota. 60,5% bệnh nhân bốt Ota là người đang cư trú ở thành thị.

#### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bốt Ota

##### Đặc điểm tuổi khởi phát bốt Ota

Bảng 3.3. Tuổi khởi phát bốt Ota (n=195)

Tuổi	n	%
<10 tuổi	138	<u>70,8</u>
10-19	37	18,9
20-29	16	8,2
30-39	4	2,1
≥ 40	0	0
<b>Tổng</b>	<b>195</b>	<b>100</b>

Nhận xét: 70,8% bốt Ota khởi phát bệnh <10 tuổi, không trường hợp nào bệnh khởi phát ở tuổi ≥ 40.

**Đặc điểm diện tích bớt Ota***Bảng 3.4. Đặc điểm diện tích bớt Ota (n=195)*

<b>Diện tích(cm<sup>2</sup>)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<5	7	3,6
5-10	5	2,6
11-20	40	20,5
21-30	31	15,9
31-40	27	13,8
41-50	36	18,5
>50	49	<u>25,1</u>
Tổng	195	100,0

Nhận xét: 25,1% bớt Ota có diện tích > 50cm<sup>2</sup>, diện tích trung bình  $X \pm SD = 40,01 \pm 2,31$  (Min = 2; max = 125).

**Đặc điểm màu sắc bớt Ota, liên quan giữa màu bớt với tuổi bệnh nhân:***Bảng 3.5. Màu sắc bớt Ota và tuổi bệnh nhân (n=195)*

<b>Tuổi \ Màu sắc</b>	10-19		20-29		30-39		40-49		≥50		Tổng	
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nâu	4	<u>5,7</u>	3	3,5	1	5,9	0	0	0	0	8	4,1
Nâu tím	11	15,7	12	14,5	2	11,8	1	5,3	0	0	26	13,3
Tím xanh	29	41,4	34	41,0	6	35,3	8	42,1	2	33,3	79	<u>40,5</u>
Xanh đen	26	37,2	34	41,0	8	47,0	10	52,6	4	<u>66,7</u>	82	<u>42,1</u>
Tổng	70	100	83	100	17	100	19	100	6	100	195	100

Nhận xét: Màu tím xanh và xanh đen hay gặp nhất trong bớt Ota với tỷ lệ 40,5% và 42,1%. Những màu nhạt như nâu, nâu tím thường gặp ở người trẻ trong khi màu đậm như xanh đen, xanh tím gặp nhiều ở bệnh nhân lớn tuổi.

**Đặc điểm vị trí thương tổn bất Ota:***Bảng 3.6. Vị trí cụ thể trong tổn thương bất Ota*

Vị trí		Bên phải (n=107)		Bên trái (n=81)		Cả hai bên (n=7)	
		n	%	n	%	n	%
Da	Trán	32	16,4	8	4,1	0	0
	Thái dương	80	<u>41,1</u>	48	<u>24,6</u>	2	1,0
	Mi mắt trên	49	25,1	43	22,1	1	0,5
	Mi mắt dưới	97	<u>49,7</u>	58	<u>29,7</u>	2	1,0
	Má	99	<u>50,8</u>	69	<u>35,4</u>	5	2,6
	Tai	4	2,1	2	1,0	0	0
	Sống mũi	27	13,8	16	8,2	0	0
	Cánh mũi	24	12,3	9	4,6	2	1,0
	Môi trên	0	0	0	0	0	0
	Môi dưới	0	0	0	0	0	0
	Cằm	0	0	0	0	0	0
Niêm mạc	Củng mạc mắt	52	<u>26,7</u>	39	<u>20,0</u>	4	2,1
	Niêm mạc mũi	16	8,2	12	6,2	1	0,5
	Niêm mạc hầu họng	2	1,0	1	0,5	0	0

Nhận xét: Trong bất Ota, vị trí vùng má, mi mắt dưới hay gặp nhất, với tỷ lệ: má phải 50,8%, má trái 35,4%; mi mắt dưới 49,7% và 29,7%. Tỷ lệ tổn thương cả hai bên mặt trong bất Ota là 3,6% (7/195). Tổn thương niêm mạc gặp nhiều nhất trong bất Ota là củng mạc mắt với tỷ lệ bên phải 26,7%, bên trái 20,0%.



**Đặc điểm tiến triển của bốt Ota:***Bảng 3.7. Tiến triển bốt Ota từ lúc khởi phát đến lúc điều trị (n=195)*

<b>Tiến triển bốt Ota</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Màu sắc</b>	Đậm lên	153	<u>78,4</u>
	Không đổi	40	20,6
	Nhạt đi	2	1,0
	Tổng	195	100,0
<b>Diện tích</b>	Không đổi	9	4,6
	Tăng < 2 lần	33	16,9
	Tăng 2-3 lần	82	<u>42,1</u>
	Tăng > 3 lần	71	36,4
	Tổng	195	100,0

Nhận xét: 78,4% trường hợp bốt Ota tiến triển đậm lên. Mức tăng kích thước 2-3 lần so với ban đầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 42,1%.

### 3.2. Hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite

35 bệnh nhân bớt Ota điều trị đủ liệu trình được tiến hành đánh giá hiệu quả điều trị sau 2, 4, 6, 8 lần chiếu Laser.

#### 3.2.1. Một số đặc điểm của 35 bệnh nhân bớt Ota điều trị đủ liệu trình

*Bảng 3.8. Đặc điểm tuổi, giới 35 bệnh nhân (n=35)*

Giới Tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
10-19	2	25,0	7	25,9	9	25,7
20-29	3	<u>37,5</u>	11	<u>40,7</u>	14	<u>40,0</u>
30-39	1	12,5	4	14,8	5	14,3
40-49	1	12,5	3	11,2	4	11,4
≥ 50	1	12,5	2	7,4	3	8,6
Tổng	8	100,0	27	100,0	35	100,0

*Bảng 3.9. Đặc điểm lâm sàng về màu sắc, vị trí, diện tích bớt Ota (n=35)*

Màu sắc	n	%	Vị trí	n	%	Diện tích (cm <sup>2</sup> )	n	%
							n	%
Nâu	2	5,7	Trán	7	20,0	≤10	1	2,9
Nâu tím	6	17,1	Thái dương	27	77,1	11-20	6	17,1
Tím xanh	13	37,2	Mi mắt	31	88,6	21-30	5	14,2
Xanh đen	14	40,0	Mũi	10	28,6	31-40	7	20,0
			Má	29	82,9	41-50	8	22,9
						>50	8	22,9
Tổng	35	100,0				Tổng	35	100,0

### 3.2.2. Cải thiện về kích thước và màu sắc bột Ota sau điều trị Laser

#### Cải thiện về kích thước bột Ota sau điều trị Laser

Bảng 3.10. Cải thiện về kích thước bột Ota sau điều trị Laser (n=35)

Cải thiện kích thước	Sau 2 lần		Sau 4 lần		Sau 6 lần		Sau 8 lần	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Rất tốt	0	0	1	2,9	4	11,4	11	<u>31,4</u>
Tốt	0	0	2	5,7	7	20,0	19	54,3
Trung bình	2	5,7	8	22,8	19	54,3	5	14,3
Kém	33	94,3	24	68,6	5	14,4	0	0
Tổng	35	100,0	35	100,0	35	100,0	35	100,0

Nhận xét: kết quả cải thiện kích thước tăng dần khi điều trị nhiều lần. sau 8 lần điều trị, 100% bột Ota có cải thiện về kích thước từ mức trung bình trở lên, trong đó mức cải thiện rất tốt là 31,4%

#### Cải thiện về màu sắc bột Ota sau điều trị Laser

Bảng 3.11. Cải thiện về màu sắc bột Ota sau điều trị Laser (n=35)

Cải thiện màu sắc	Sau 2 lần		Sau 4 lần		Sau 6 lần		Sau 8 lần	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Rất tốt	0	0	2	5,7	5	14,3	16	<u>45,7</u>
Tốt	0	0	4	11,5	12	34,3	18	51,4
Trung bình	2	5,7	9	25,7	16	45,7	1	2,9
Kém	33	94,3	20	57,1	2	5,7	0	0
Tổng	35	100,0	35	100,0	35	100,0	35	100,0

Nhận xét: sau 8 lần điều trị, 97,1% bột Ota có cải thiện màu sắc bột ở mức độ tốt và rất tốt, không có trường hợp nào đáp ứng kém.

### 3.2.3. Liên quan giữa kết quả điều trị với tuổi bệnh nhân, màu sắc và vị trí tổn thương của nốt Ota

#### 3.2.3.1. Liên quan giữa tuổi đời với kết quả điều trị sau 8 lần chiếu Laser

Bảng 3.12. Liên quan giữa tuổi đời với kết quả cải thiện kích thước (n=35)

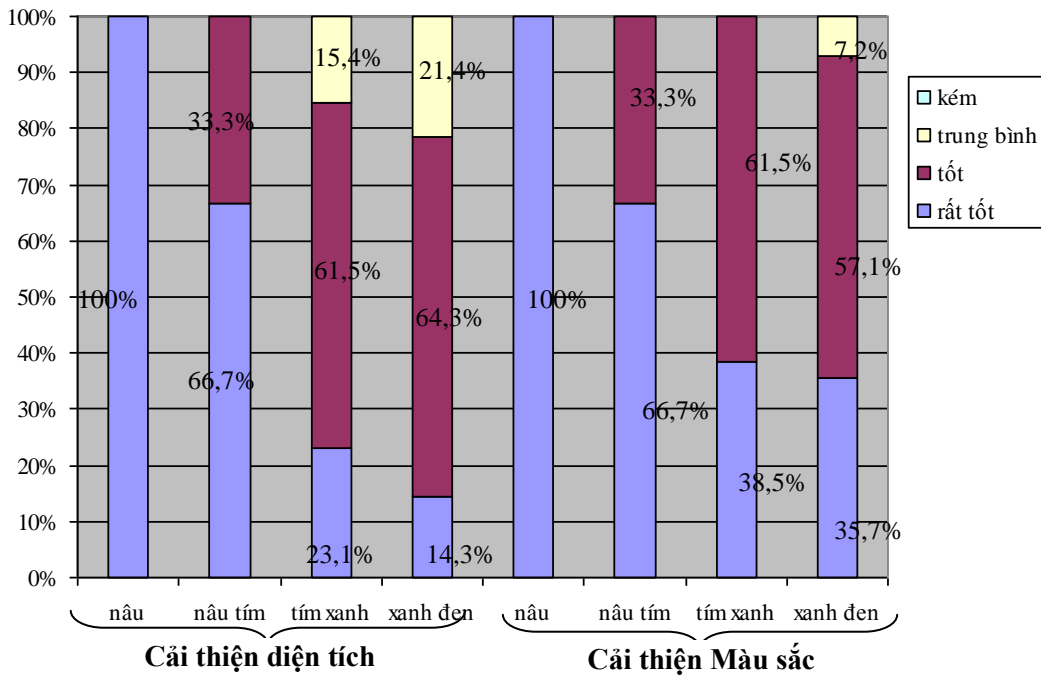
Tuổi Cải thiện	< 20		20-29		≥30		Tổng		p (Test Fisher)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Rất tốt</b>	4	<u>44,4</u>	4	28,6	3	<u>25,0</u>	11	31,4	> 0,05
<b>Tốt</b>	4	44,4	8	57,1	7	58,3	19	54,3	
<b>Trung bình</b>	1	11,2	2	14,3	2	16,7	5	14,3	
<b>Kém</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	
<b>Tổng</b>	9	100,0	14	100,0	12	100,0	35	100,0	

Bảng 3.13. Liên quan giữa tuổi đời với kết quả cải thiện màu sắc (n=35)

Tuổi Cải thiện	< 20		20-29		≥30		Tổng		p (Test Fisher)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Rất tốt</b>	5	<u>55,6</u>	7	50,0	4	<u>33,3</u>	16	<u>45,7</u>	> 0,05
<b>Tốt</b>	4	44,4	7	50,0	7	58,3	18	51,4	
<b>Trung bình</b>	0	0	0	0	1	8,4	1	2,9	
<b>Kém</b>	0	0	0	0	0	0	0	0	
<b>Tổng</b>	9	100,0	14	100,0	12	100,0	35	100,0	

Nhận xét: sau 8 lần điều trị Laser nhóm tuổi < 20 có mức cải thiện nốt sau điều trị tốt nhất cả về kích thước và sắc tố của nốt, sau đó lần lượt đến nhóm tuổi 20-29 và ≥ 30. Như vậy càng trẻ tuổi, đáp ứng điều trị càng cao. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p>0,05)

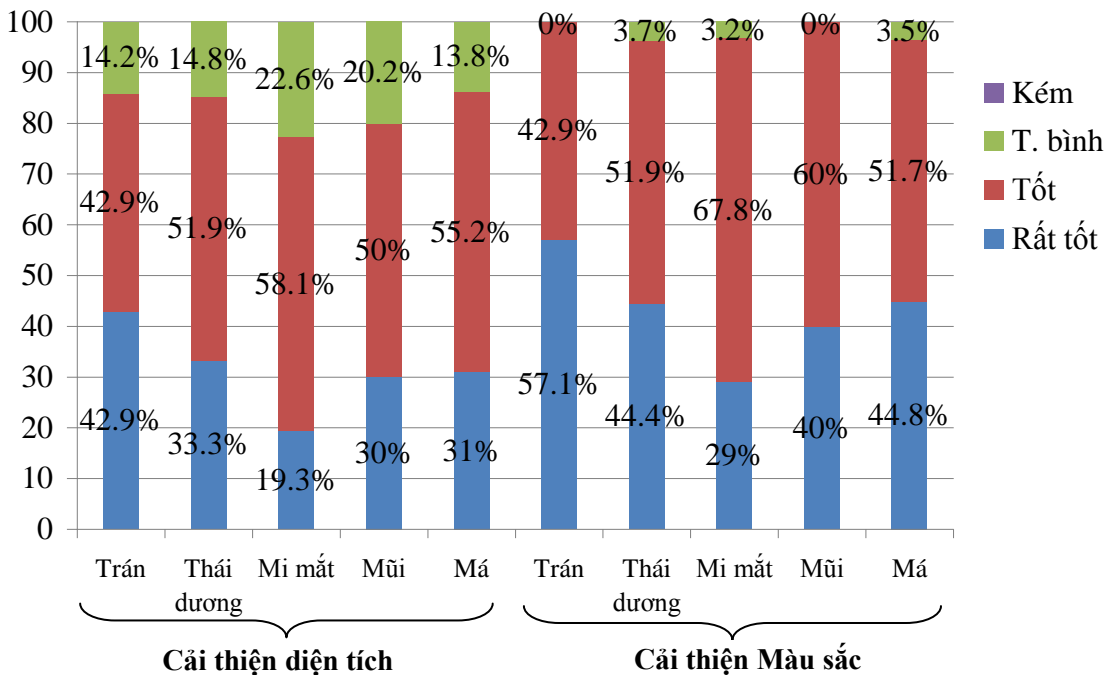
**3.2.3.2. Liên quan giữa màu tổn thương và kết quả điều trị sau 8 lần Laser**



*Biểu 3.2. Liên quan giữa màu tổn thương và kết quả điều trị (n=35)*

Nhận xét: màu nâu và nâu tím đáp ứng điều trị Laser tốt hơn màu xanh tím và xanh đen cả về diện tích lẫn màu sắc

**3.2.3.3. Liên quan giữa vị trí tổn thương và kết quả điều trị sau 8 lần Laser**



*Biểu 3.3. Liên quan giữa vị trí tổn thương và kết quả điều trị (n=35)*

Nhận xét: Thương tổn ở da mi mắt đáp ứng điều trị Laser kém hơn các vị trí khác về cả diện tích và màu sắc bớt.

### 3.2.4. Tác dụng không mong muốn khi điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite

*Bảng 3.14. Tác dụng không mong muốn khi điều trị (n=35)*

<b>Tác dụng không mong muốn</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Tăng sắc tố	2	<u>5,8</u>
Giảm sắc tố	0	0
Tạo sẹo	0	0
Đỏ da, ban đỏ, phù nề nhẹ	35	100,0
Tổng	35	100,0

Nhận xét: Tất cả các trường hợp sau điều trị đều có biểu hiện ban đỏ trên da và phù nề tại vùng da điều trị. Tăng sắc tố trong điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite gặp với tỷ lệ 5,8%.

### 3.2.5. Mức độ hài lòng của bệnh nhân với kết quả điều trị

*Bảng 3.15. Mức độ hài lòng của bệnh nhân với kết quả điều trị (n=35)*

<b>Mức độ hài lòng của BN</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Rất hài lòng	19	<u>54,2</u>
Hài lòng	14	40,0
Chưa hài lòng	2	5,8
Tổng	35	100,0

Nhận xét: 94,2% bệnh nhân bớt Ota rất hài lòng và hài lòng với kết quả điều trị bớt bằng Laser QS Alexandrite.

### 3.3. Biến đổi cấu trúc vi thể, cấu trúc siêu vi thể nốt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrie

21 mẫu sinh thiết da được làm cả tiêu bản vi thể nhuộm Masson-Fontana và siêu vi, cụ thể (bảng 2.1 mục 2.2.2):

Bệnh nhân \ Mẫu	Trước Laser	Ngay sau Laser lần 1	Sau chiếu Laser 4 lần	Sau chiếu Laser 8 lần
1	x		x	x
2	x		x	x
3	x	x	x	
4	x			x
5	x		x	
6	x		x	
7	x			
8	x			
9		x		
10		x		
11			x	
12			x	
Tổng	8	3	7	3

#### 3.3.1. Cấu trúc vi thể, siêu vi thể thượng bì nốt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrie

Nghiên cứu biến đổi của thượng bì nốt Ota trước, trong, sau điều trị Laser bao gồm: quan sát sự biến đổi cấu trúc vi thể thượng bì, cấu trúc siêu vi thể của tế bào hắc tố, các tế bào tạo sừng và của melanosome.

##### 3.3.1.1. Cấu trúc vi thể thượng bì

###### - Trước điều trị Laser:

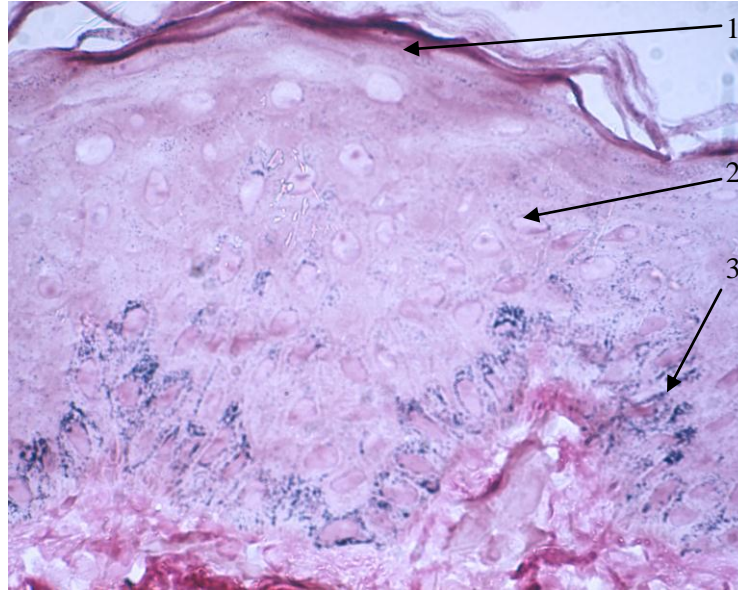
Tầng sắc tố vùng đáy: lớp đáy có sự xuất hiện nhiều hơn và độ tập trung dày đặc các hạt bắt màu nhuộm so với lớp đáy da bình thường (hình 3.1).

###### - Ngay sau chiếu Laser:

- + Thượng bì tổn thương, lớp sừng của thượng bì, một vài chỗ bong tróc “tách” lớp sừng ra khỏi các lớp phía dưới
- + Vùng giữa các lớp tế bào có nhiều các “vùng mất cấu trúc”, có những “vùng mất cấu trúc” khổng lồ chèn ép gây lệch các tế bào vùng thượng bì.

+ Khoảng gian bào giãn rộng.

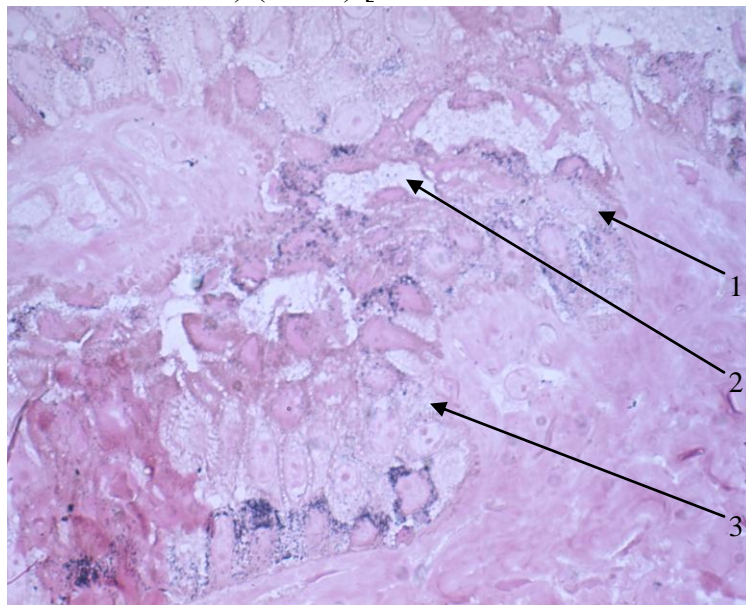
+ Sắc tố vùng đáy biến đổi: mờ nhạt hơn so với trước khi chiếu Laser, không còn tạo thành hàng “uốn lượn” mà “xộc xệch”, “vỡ hàng” (hình 3.2).



**Hình 3.1. Hình ảnh tăng sắc tố vùng đáy trong nốt Ota trước chiếu Laser.**

1: lớp sừng vùng thượng bì; 2: các lớp tế bào thượng bì; 3: tầng sắc tố vùng đáy.

(Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [ Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]



**Hình 3.2. Tổn thương thượng bì ngay sau chiếu Laser: 1. sắc tố vùng đáy mờ;**

2. có “vùng mất cấu trúc” vùng thượng bì; 3. tế bào bị “xộc xệch”, “vỡ hàng”

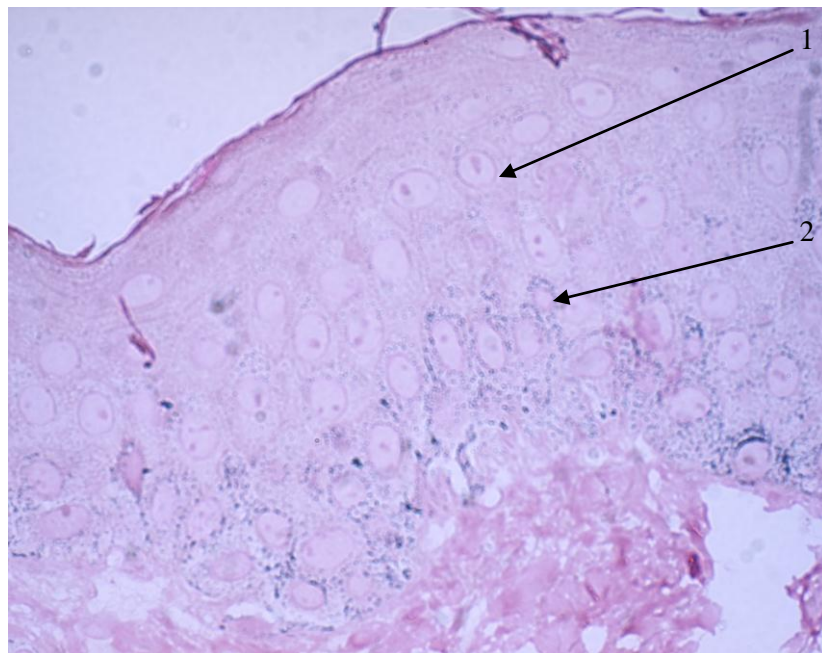
(Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [ Bệnh nhân số 3 mã TT14052882]



**- Sau 4 lần chiếu Laser:**

+ 1 tháng sau 4 lần chiếu Laser: Thương bì đang hồi phục, sắc tố vùng đáy ổn định, khoảng gian bào bình thường.

+ 3 và 4 tháng sau 4 lần chiếu Laser: Hình ảnh vi thể của thương bì hồi phục gần giống như bình thường. Các tế bào lớp thương bì sắp xếp gần như bình thường, sắc tố vẫn xuất hiện vùng đáy, mức độ tăng sắc tố lớp đáy đã giảm đi so với trước khi điều trị Laser (hình 3.3)



**Hình 3.3. Thương bì 3 tháng sau chiếu Laser 4 lần, tương đối bình thường:**

1: các lớp tế bào thương bì; 2: mức độ tăng sắc tố ít hơn trước điều trị Laser

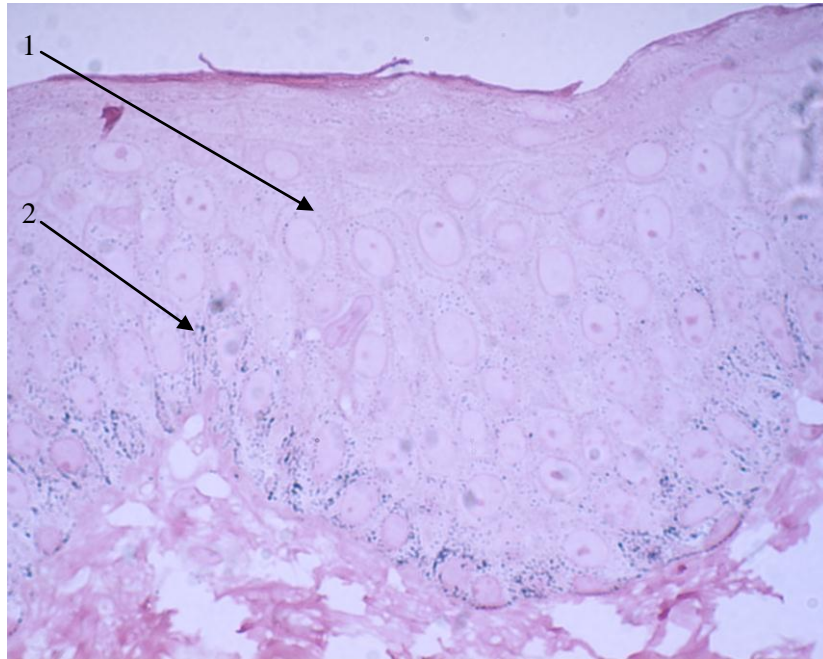
(Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [ Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]

**- Sau 8 lần chiếu Laser với kết quả rất tốt trên lâm sàng**

+ 2 tháng sau 8 lần chiếu Laser: vùng thương bì đang bình phục.

+ 6 tháng và 12 tháng sau 8 lần chiếu Laser: vùng thương bì hồi phục giống như da bình thường. Các tế bào vùng thương bì có sự sắp xếp bình thường, sắc tố vùng đáy và tế bào hắc tố ổn định. Không còn hiện tượng tăng sắc tố vùng đáy trên vi thể như hình ảnh trước khi điều trị Laser. Không có hiện

tượng tăng sắc tố hoặc mất sắc tố sau điều trị. Tóm lại hình ảnh vi thể vùng thượng bì hồi phục giống như bình thường (hình 3.4).



**Hình 3.4. Thượng bì sau 8 lần chiếu Laser, gần như bình thường:**

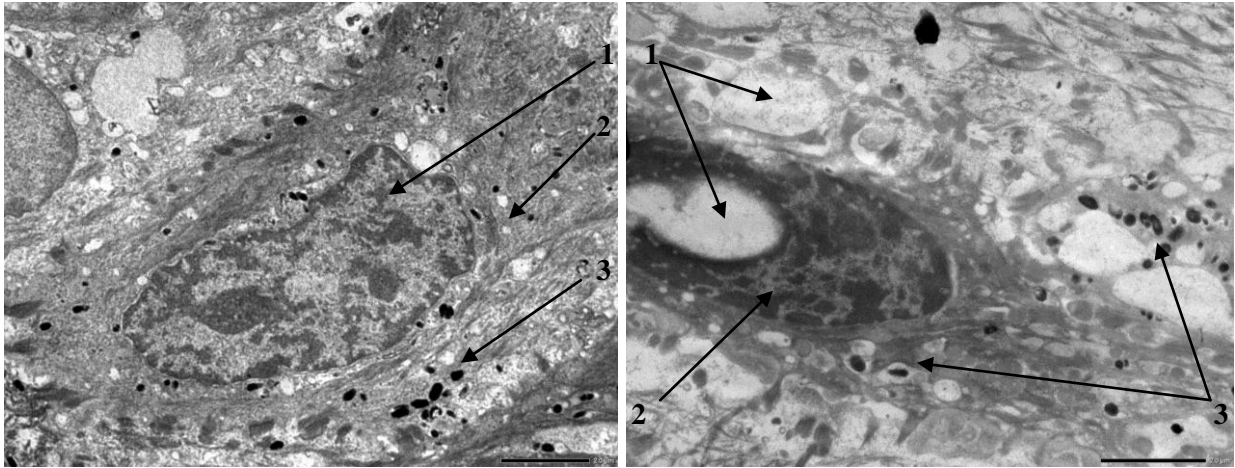
1: các lớp tế bào thượng bì; 2: không còn tăng sắc tố ở lớp đáy

(Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [ Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]

### **3.3.1.2. Cấu trúc vi thể, cấu trúc siêu vi thể tế bào hắc tố**

#### **- Trước điều trị Laser**

- + Hình dạng tế bào hắc tố: hình bán nguyệt, tam giác hoặc không có hình dạng nhất định.
- + Màng tế bào hắc tố: cấu trúc tương đối thuần nhất, không có desmosome.
- + Bào tương: có đậm độ điện tử thấp, thuần nhất, không chứa các bó tơ tương lực với đậm độ điện tử cao như các tế bào tạo sừng, bào tương tạo thành những nhánh nằm ở giữa các tế bào tạo sừng. Trong bào tương tế bào hắc tố có chứa nhiều các ribosom và tổ hợp ribosom. Nhánh bào tương cũng như bào tương của tế bào hắc tố sáng hơn so với tế bào sừng xung quanh.
- + Nhân tế bào hắc tố: không có hình dạng nhất định, màng nhân gồ ghề, chất nhân thuần nhất và có đậm độ điện tử cao hơn các tế bào tạo sừng.
- + Trong tế bào hắc tố chứa nhiều melanosome ở các giai đoạn phát triển khác nhau (hình 3.5).



**Hình 3.5. TBHT trước chiếu Laser**

**Hình 3.6. TBHT ngay sau chiếu Laser**

Hình 3.5. Tế bào hắc tố thượng bì bớt Ota trước chiếu Laser: 1: nhân; 2: bào tương; 3: melanosomes (TEM x 2.500, thước 2,0  $\mu\text{m}$ ) [ BN mã TT15009176]

Hình 3.6. Tổn thương TBHT ngay sau chiếu Laser: 1: “vùng mất cấu trúc” ở bào tương và nhân; 2: nhân; 3: melanosome (TEM x 3.000, thước đo 2,0  $\mu\text{m}$ ). [BN mã TT14052882]

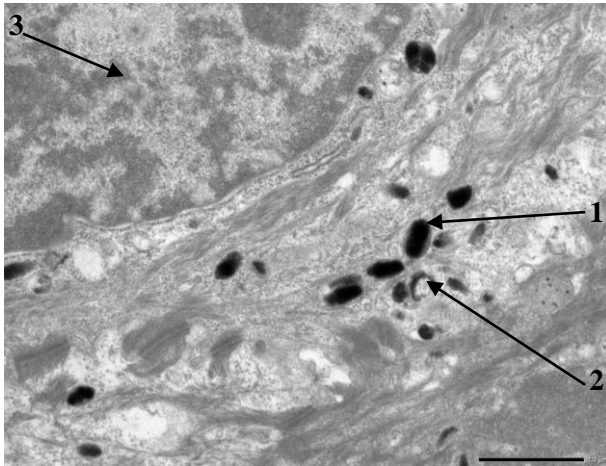
- **Ngay sau chiếu Laser:** tế bào hắc tố tổn thương rõ rệt với biểu hiện:

- + Màng tế bào: giãn, thậm chí có trường hợp “vỡ” màng tế bào
  - + Bào tương: có các “vùng mất cấu trúc” trong bào tương.
  - + Nhân: có các “vùng mất cấu trúc” trong nhân tế bào, một số tiêu bản có thể quan sát thấy tổn thương màng nhân nhưng không thấy tổn thương hạt nhân.
  - + Riboxom, ty thể sưng, giãn nở lưới nội chất, khoảng gian bào giãn rộng
- Đặc biệt tổn thương melanosome rõ nét với hình ảnh ‘hốc hóa’ (hình 3.6).

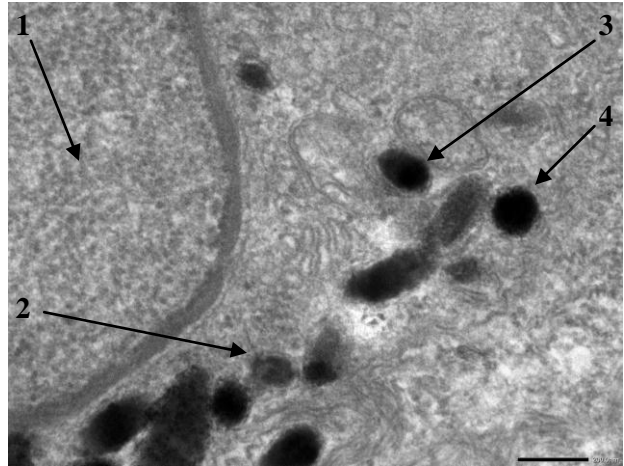
- **Sau 4 lần chiếu Laser:**

- + 1, 2 tháng sau 4 lần chiếu Laser: Tế bào hắc tố trong giai đoạn hồi phục. Các thành phần của tế bào như lưới nội chất, phức bộ Golgi đã phát triển trở lại. Các melanosome trong tế bào hắc tố đang trong quá trình thoái hóa với hình ảnh là các “hốc hóa” giảm đậm độ điện tử, đã có các melanosome ở các giai đoạn phát triển khác nhau xuất hiện bên cạnh những melanosome vẫn đang thoái hóa cho thấy sự tổng hợp melanosome đã diễn ra (hình 3.7).

+ 3, 4 tháng sau 4 lần chiếu Laser: Tế bào hắc tố gần như bình thường, thành phần của tế bào như lưới nội chất, phức bộ Golgi quan sát rõ dưới kính hiển vi điện tử cho thấy tế bào hắc tố đã phục hồi cả về cấu trúc và chức năng. Melanosome đã phát triển đầy đủ trở lại trong các tế bào hắc tố.



**Hình 3.7. TBHT sau Laser 4 lần**



**Hình 3.8. TBHT sau Laser 8 lần**

Hình 3.7. TBHT 2 tháng sau chiếu Laser 4 lần đang hồi phục: 1. Melanosome đang hình thành; 2. Melanosome đang tổn thương; 3: nhân tế bào (TEM x 6.000, thước đo 1,0  $\mu\text{m}$ ). [ BN mã TT15009176].

Hình 3.8. TBHT 6 tháng sau chiếu Laser 8 lần, gần như bình thường với các giai đoạn phát triển của melanosome: 2: gđ II; 3: gđ III; 4: gđ IV; 1: nhân tế bào (TEM x 20.000, thước đo 200nm). [ BN mã TT15009176]

**- Sau 8 lần chiếu Laser với kết quả rất tốt trên lâm sàng:**

+ 2 tháng sau chiếu Laser, các tế bào hắc tố đang trong giai đoạn hồi phục, tương tự như diễn biến đối với sau 4 lần chiếu Laser.

+ Thời điểm sau chiếu Laser 6, 12 tháng: Tế bào hắc tố gần như bình thường, những thành phần của tế bào như lưới nội chất, phức bộ Golgi phục hồi cả về cấu trúc và chức năng. Melanosome đã xuất hiện với các giai đoạn khác nhau trong tế bào hắc tố vùng thượng bì (hình 3.8).

+ Không quan sát được hiện tượng tăng sắc tố hoặc giảm sắc tố trong các hình ảnh vi thể và siêu cấu trúc. Điều này cũng phù hợp với những diễn biến trên lâm sàng và cho thấy tính an toàn của biện pháp điều trị.

### 3.3.1.3. Cấu trúc vi thể, cấu trúc siêu vi thể tế bào tạo sừng

- *Trước điều trị Laser*: các tế bào tạo sừng hình thái bình thường (hình 3.9)

- *Ngay sau chiếu Laser*: tế bào sừng tổn thương

+ Khoảng gian bào giãn rộng, có các “vùng mất cấu trúc”.

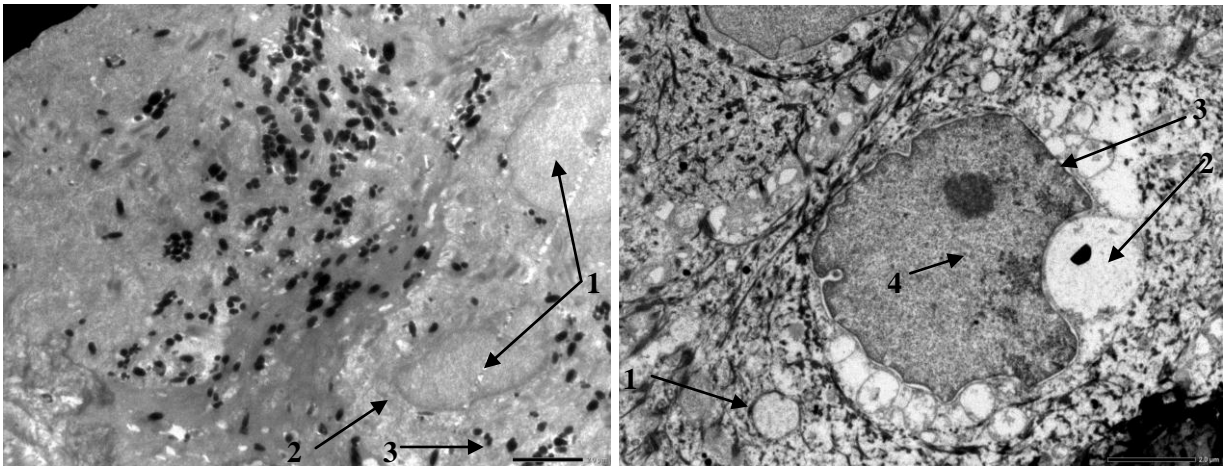
+ Bào tương xuất hiện các “vùng mất cấu trúc”, thậm chí nhiều “vùng mất cấu trúc” to gây chèn ép, đẩy lệch nhân tế bào.

+ Riboxom, ty thể tổn thương với biểu hiện trương phồng hoặc “hốc hóa”.

+ Nhân tế bào: hiện tượng “hốc hóa” nhân hoặc tách màng nhân (hình 3.10).

+ Một số Desmosome giãn rộng hơn bình thường (hình 3.11).

Tuy nhiên những hình ảnh trên chỉ gặp ở một số vi trường và không phải xảy ra đồng thời ở một vùng quan sát. Tổn thương các tế bào tạo sừng của thượng bì là khá rõ nhưng không trầm trọng như tế bào hắc tố



**Hình 3.9. Tế bào tạo sừng trước Laser**    **Hình 3.10. Tế bào tạo sừng ngay sau Laser**

Hình 3.9. Tế bào sừng vùng thượng bì bột Ota trước chiếu Laser: 1: nhân; 2: bào tương; 3: melanosomes (TEM x 2.000, thước đo 2,0  $\mu\text{m}$ ). [BN mã TT15012671]

Hình 3.10. Tổn thương tế bào ngay sau Laser: 1: “vùng mất cấu trúc” ở bào tương; 2: “vùng mất cấu trúc” chèn ép nhân; 3: màng nhân giãn; 4: nhân (TEM x 2.500, thước đo 2,0  $\mu\text{m}$ ). [BN mã TT14052882]

**- Sau 4 lần chiếu Laser:**

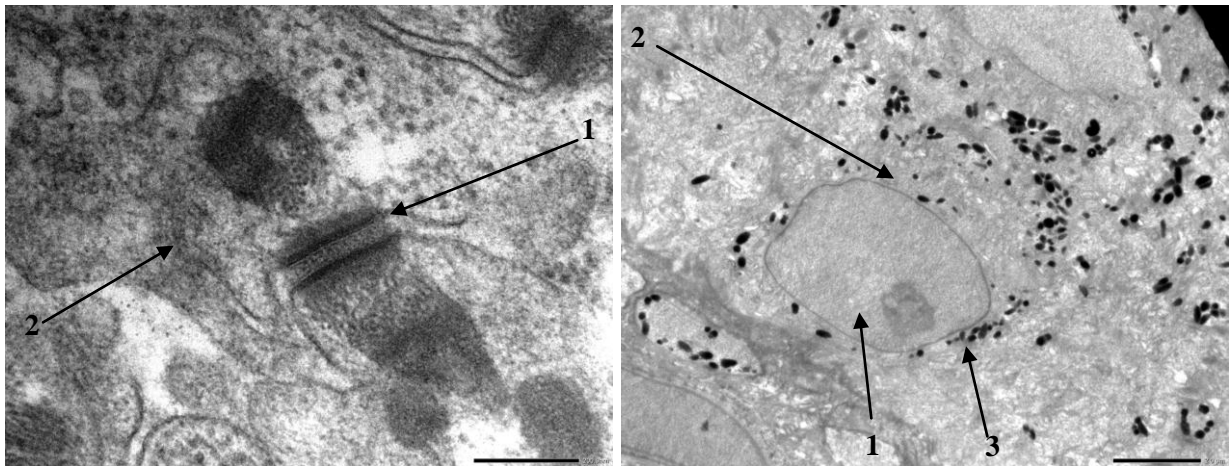
+ 1-2 tháng sau 4 lần chiếu Laser: Các tế bào sừng đang hồi phục, các cấu trúc của tế bào như nhân, golgi, lưới nội chất, màng tế bào phục hồi dần.

+ 3, 4 tháng sau chiếu Laser: Tế bào tạo sừng gần như bình thường. Melanosome xuất hiện đầy đủ trở lại trong các tế bào tạo sừng.

**- Sau 8 lần chiếu Laser với kết quả rất tốt trên lâm sàng:**

+ 2 tháng sau chiếu Laser: tế bào sừng đang trong giai đoạn hồi phục, tương tự như diễn biến đối với sau 4 lần điều trị Laser.

+ Thời điểm 6, 12 tháng sau 8 lần chiếu Laser: hình ảnh các tế bào tạo sừng giống như bình thường. Melanosomes đã xuất hiện đầy đủ trở lại trong các tế bào tạo sừng của lớp thượng bì. Như vậy chức năng tổng hợp và vận chuyển melanosome đã hồi phục (hình 3.12).



**Hình 3.11. Desmosomes giãn rộng      Hình 3.12. Tế bào tạo sừng sau 8 lần Laser**

Hình 3.11. Tổn thương desmosomes giãn rộng khi chiếu Laser: 1: giãn rộng desmosome; 2: chất nền ngoại bào (TEM x 30.000, thước đo 200 nm). [BN mã TT15012671]

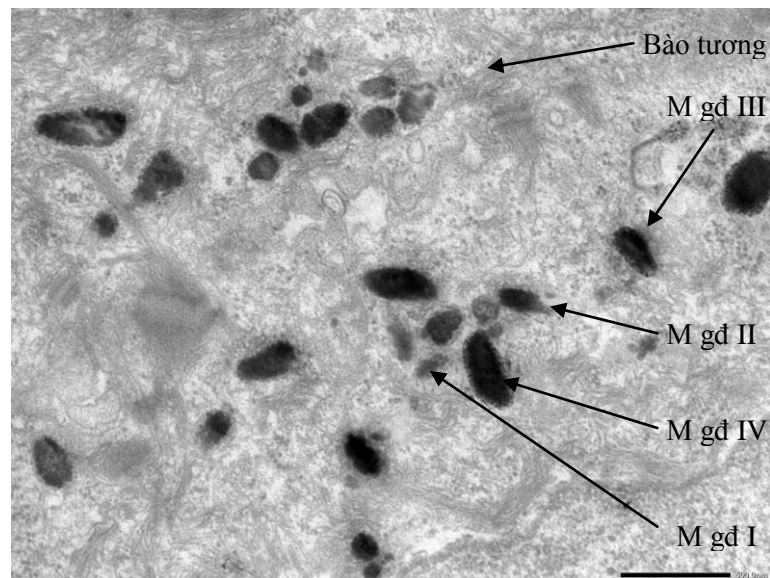
Hình 3.12. Tế bào tạo sừng gần như bình thường, 6 tháng sau 8 lần chiếu Laser: 1: nhân; 2: bào tương; 3: melanosomes (TEM x 2.500, thước 2,0  $\mu$ m) [BN mã TT15012671]

### 3.3.1.4. Cấu trúc siêu vi của melanosome

#### - Trước điều trị Laser:

Melanosome vùng thượng bì bao gồm các melanosome ở tế bào hắc tố và melanosome ở các tế bào tạo sừng:

+ Melanosome trong tế bào hắc tố: Ở các giai đoạn phát triển khác nhau. Melanosome giai đoạn I, II là các khung protein, chưa có sự lắng đọng của melanine. Melanosome giai đoạn III kích thước lớn hơn, có sự lắng đọng melanine tập trung tại trung tâm nên trên hình ảnh vùng trung tâm có đậm độ điện tử cao hơn vùng ngoài rìa. M giai đoạn IV là các hạt hình elip, kích thước  $0,35 \times 0,17 \mu\text{m}$ , đậm độ điện tử cao, thuần nhất. Số lượng melanosomes giai đoạn IV khoảng 2-3 melanosome/ $1 \mu\text{m}^2$  (hình 3.13).



**Hình 3.13. Melanosome ở các giai đoạn trong tế bào hắc tố trước chiếu Laser**

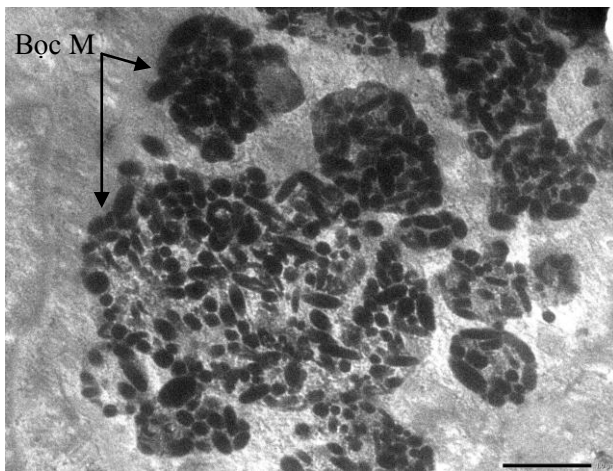
(TEM x 10.000, thước đo 500nm). [BN mã TT15012671]

+ Melanosome ở lớp đáy:

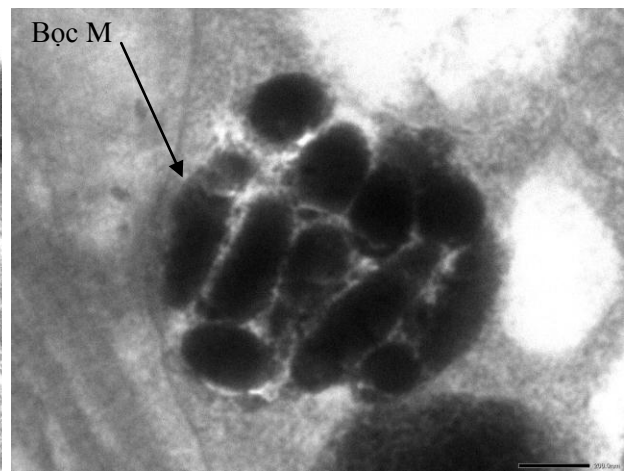
Nhiều và chủ yếu ở giai đoạn III, IV. Melanosome hình e líp, kích thước  $0,33 \times 0,17 \mu\text{m}$ . Vị trí melanosome khắp bào tương tế bào đáy, chủ yếu tập trung ở cực trên tế bào.

Các melanosome tập trung thành những “bọc” melanosome. Màng bao quanh “bọc” có đậm độ điện tử tương đối rõ, đều đặn, không đứt đoạn.

Ở nốt Ota, số lượng bọc melanosome và số lượng các melanosome tập trung trong 1 “bọc” nhiều hơn rõ rệt so với da bình thường (hình 3.14). “Bọc” melanosome có thể chứa 5-12 melanosome kích thước khác nhau (hình 3.15), trong khi với da bình thường “bọc” melanosome chứa 2-6 melanosome.



**Hình 3.14. Bọc melanosome lớp đáy**  
(TEM x 5.000, thước đo 1,0 µm).  
[BN mã TT15012671]



**Hình 3.15. Bọc có 11 melanosome ở lớp đáy**  
(TEM x 20.000, thước đo 200nm)  
[BN mã TT15012671]

+ Melanosome ở lớp gai: melanosome ở giai đoạn III, IV nhưng chủ yếu là giai đoạn IV. Vị trí melanosome rải rác quanh nhân hoặc bào tương. Số lượng melanosome lớp gai ít hơn vùng đáy, không có hình ảnh “bọc” melanosome.

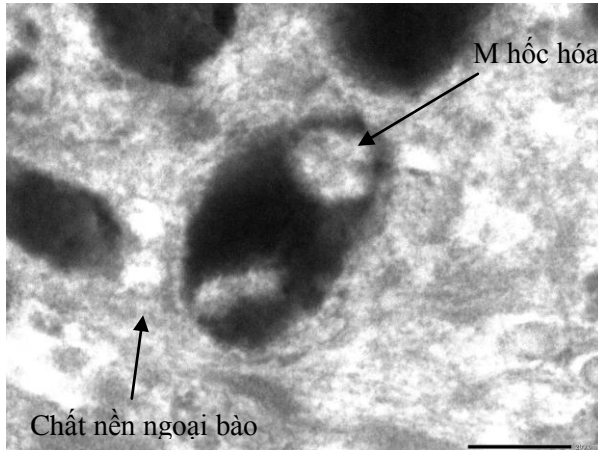
+ Lớp hạt, lớp sáng, lớp sừng: trong lớp hạt vẫn thấy melanosome rải rác trong bào tương tế bào, biểu hiện là hạt hình tròn hoặc e líp, đậm đặc điện tử. Lớp sáng, lớp sừng ít quan sát thấy melanosome.

**- Ngay sau chiếu Laser:**

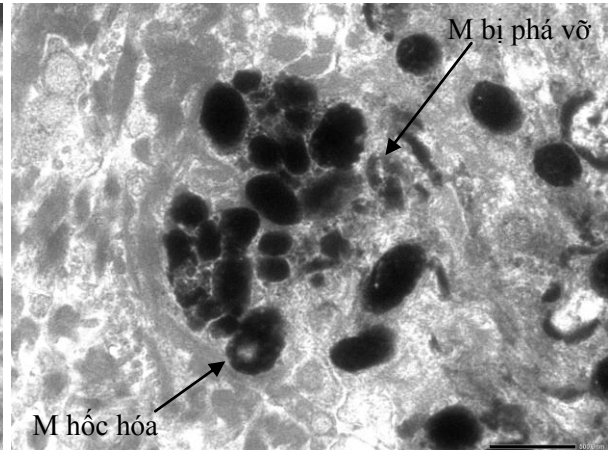
+ Melanosome ở các tế bào hắc tố biểu hiện tổn thương rõ nét với các hình ảnh đặc trưng như “hốc hóa” (bên trong các melanosome xuất hiện những hốc trắng), hoặc hình ảnh đậm độ điện tử thấp- bóng ma (hình 3.16).



+ Melanosome ở các lớp tế bào thượng bì có biểu hiện tổn thương, nhất là ở lớp đáy. Các “bọc” melanosome vùng lớp đáy tổn thương rõ nét với hình ảnh các “bọc” không còn nguyên vẹn, vỡ bọc hoặc các melanosome có thể thoát ra khỏi “bọc”, các melanosome tổn thương với biểu hiện “hốc hóa” thậm chí chia nhỏ của melanosome ( hình 3.17).



**Hình 3.16. Melanosome trong TBHT tổn thương ngay sau chiếu Laser**  
(TEM x 30.000, thước đo 200nm)  
[BN mã TT14052882]

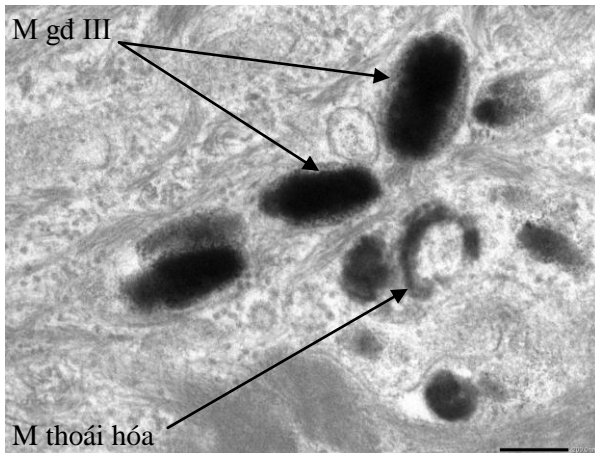


**Hình 3.17. Bọc melanosome và M tổn thương ngay sau chiếu Laser**  
(TEM x 10.000, thước đo 500nm)  
[BN mã TT14052882]

**- Sau 4 lần chiếu Laser:**

+ 1, 2 tháng sau chiếu Laser, các melanosome trong tế bào thượng bì và tế bào hắc tố đang trong quá trình thoái hóa với hình ảnh là các “hốc hóa” giảm đậm độ điện tử, đã có các melanosome ở các giai đoạn phát triển khác nhau xuất hiện bên cạnh những melanosome vẫn đang thoái hóa cho thấy sự tổng hợp melanosome đã diễn ra (hình 3.18).

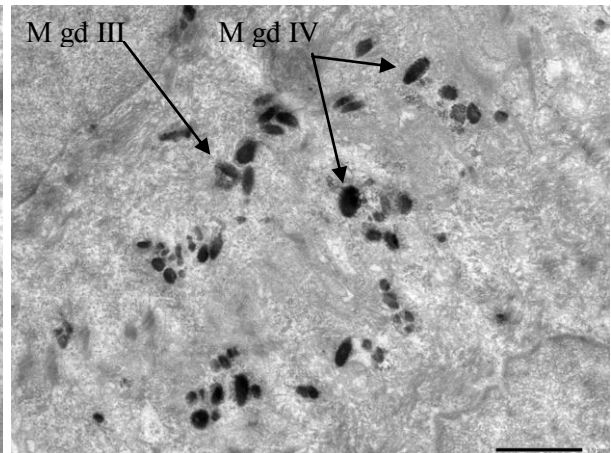
+ Thời điểm sau chiếu Laser 3, 4 tháng: Melanosome đã xuất hiện đầy đủ trở lại trong các tế bào tạo sừng, trong tế bào hắc tố vùng thượng bì.



**Hình 3.18. Melanosome thoái hóa và đang phục hồi sau 4 lần chiếu Laser**

(TEM x 20.000, thước 200nm)

[BN mã TT15012671]



**Hình 3.19 M hồi phục đầy đủ ở TBHT sau 8 lần chiếu Laser**

(TEM x 5.000, thước 1,0  $\mu\text{m}$ )

[BN mã TT15012671]

**- Sau 8 lần chiếu Laser với kết quả rất tốt trên lâm sàng**

+ 2 tháng sau chiếu Laser, các melanosome xuất hiện tương đối ổn định trong tế bào hắc tố, tế bào tạo sừng, giống như đối với sau điều trị Laser 4 lần.

+ 6, 12 tháng sau chiếu Laser 8 lần: Melanosome xuất hiện đầy đủ trong các tế bào tạo sừng của thượng bì, và melanosome phát triển với các giai đoạn khác nhau trong tế bào hắc tố vùng thượng bì (hình 3.19). Điều đó có nghĩa là chức năng tổng hợp và vận chuyển melanosome đã giống như bình thường.

**3.3.2. Cấu trúc vi thể, siêu vi trung bì, hạ bì bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrie**

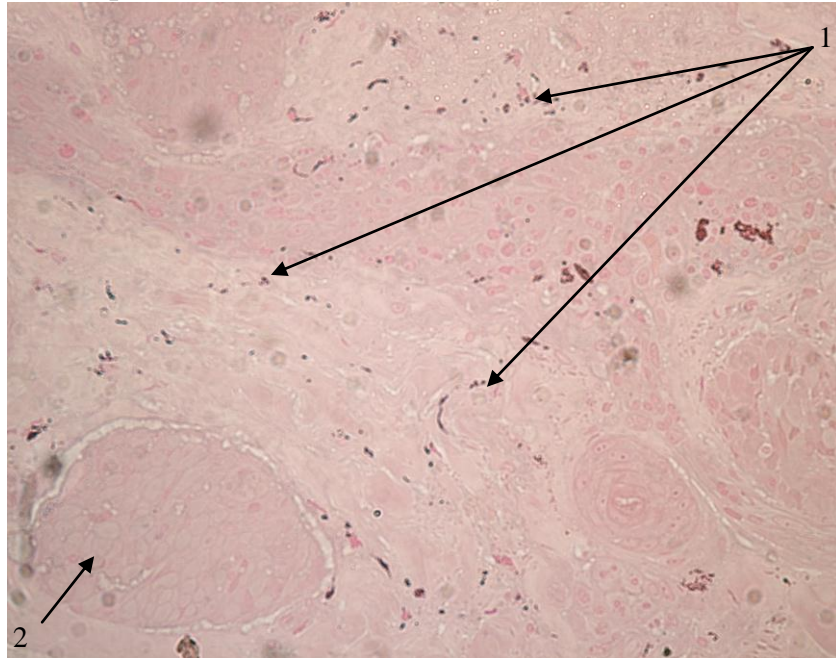
Nghiên cứu biến đổi của trung bì, hạ bì bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser bao gồm: quan sát sự biến đổi vi thể của vùng trung bì, hạ bì; sự biến đổi vi thể, siêu vi của các tế bào hắc tố trung bì và của các melanosome. Các thành phần khác của trung bì, hạ bì hầu như không thay đổi.

**3.3.2.1. Cấu trúc vi thể của trung bì**

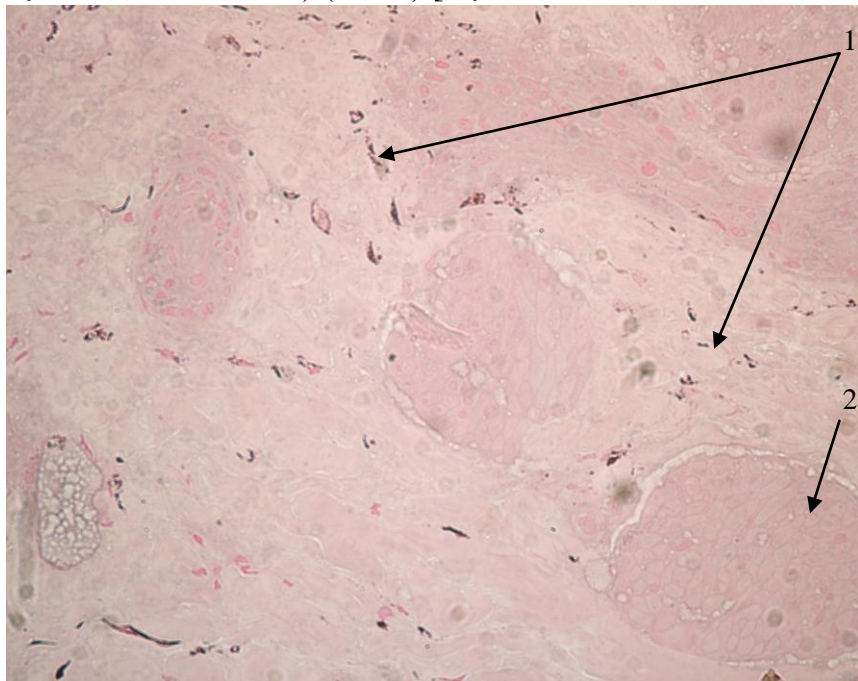
**- Trước điều trị Laser:**

+ Xuất hiện tế bào hắc tố vùng trung bì: biểu hiện là các hạt melanosome bắt màu nitrat bạc màu đen, xuất hiện nhiều ở trung bì lưới. Ở một số tiêu bản đôi khi các hạt không đều, có thể rải rác hoặc thành những vệt (hình 3.20).

+ Với trường hợp lâm sàng bớt có màu xanh đen, trên hình ảnh vi thể các hạt tập trung dày thành các cụm, bó hoặc dải. Các hạt này có thể ở trung bì sâu, thậm chí ở hạ bì, quanh thành mạch máu, tuyến mồ hôi.



**Hình 3.20. Trung bì trước Laser:** 1. Tế bào hắc tố trung bì dày đặc; 2. Tuyến bã (nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]



**Hình 3.21. Trung bì ngay sau chiếu Laser:** 1. Tế bào hắc tố phân tán; 2. Tuyến bã (Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [Bệnh nhân số 3 mã TT14052882]

**- Ngay sau chiếu Laser:**

+ Vùng trung bì xuất hiện các “vùng mất cấu trúc” với các kích thước khác nhau nhưng không “râm rộ” như vùng thượng bì.

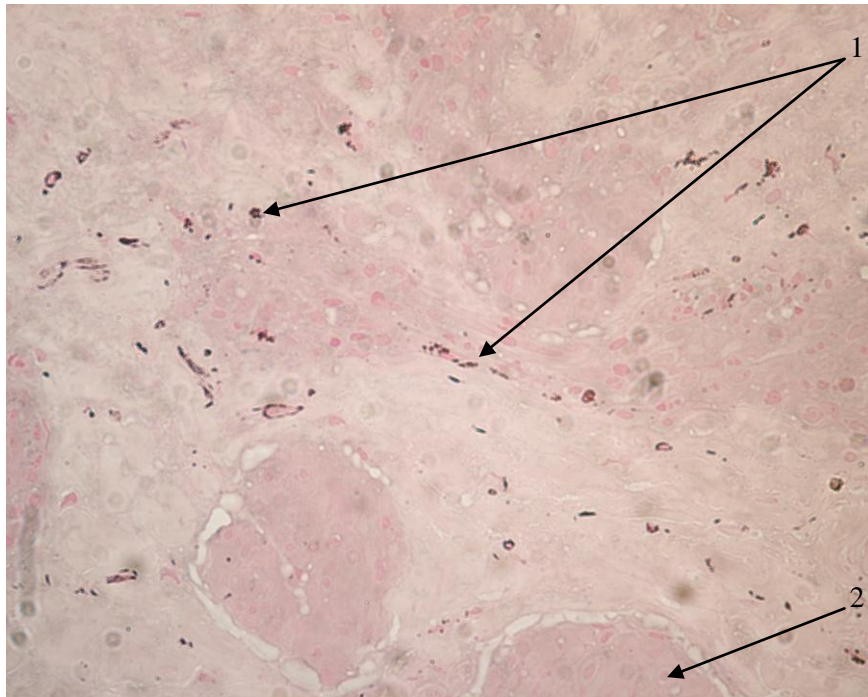
+ Các tế bào mang sắc tố và melanosome bị tổn thương, melanosome bị chia nhỏ và thoát ra khỏi tế bào: biểu hiện bằng các hạt bắt màu nitrat bạc màu đen phân tán, không thành cụm như khi chưa điều trị, các hạt bắt màu xuất hiện cả vùng ngoại vi tế bào (hình 3.21). Tuy nhiên trên vi thể không quan sát rõ được cụ thể sự tổn thương của tế bào mang sắc tố.

+ Các cấu trúc khác của vùng trung bì như các tuyến bã, sợi chun, collagen đều không quan sát được sự tổn thương.

**- Sau 4 lần chiếu Laser:**

+ 1 tháng sau chiếu Laser: không còn thấy hình ảnh các bọt nước ở vùng trung bì. Thay vào đó là hình ảnh giảm dần các tế bào hắc tố.

- Sau 2,3, 4 tháng sau chiếu Laser lần 4: Trên vi thể thấy rõ sự giảm tế bào hắc tố vùng trung bì so với trước điều trị Laser (hình 3.22).

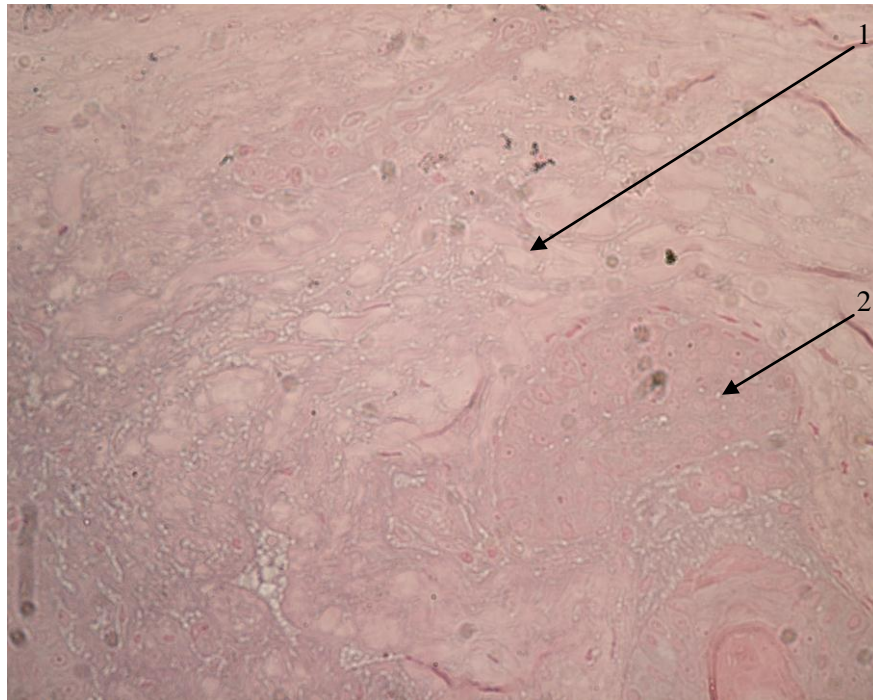


**Hình 3.22. Trung bì 3 tháng sau chiếu Laser 4 lần:** 1. Các tế bào hắc tố thưa thớt hơn so với trước chiếu Laser; 2. Tuyến bã  
(Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]

**- Sau 8 lần chiếu Laser với kết quả rất tốt:**

+ 2 tháng sau điều trị lần 8: vùng trung bì không thấy hoặc rải rác thấy rất ít hình ảnh các hạt bắt màu thuốc nhuộm, không còn hình ảnh các dải, cụm bắt màu thuốc nhuộm. cho thấy các tế bào hắc tố đã bị loại bỏ.

+ Sau 6 tháng và 12 tháng: Trung bì không còn hình ảnh của tế bào hắc tố, các cấu trúc khác của trung bì cũng giống như bình thường (hình 3.23). Đặc biệt sau 12 tháng chưa ghi nhận được sự xuất hiện trở lại của tế bào hắc tố trung bì, tương ứng với điều này trên lâm sàng là chưa phát hiện tái phát nốt Ota sau 1 năm điều trị Laser.



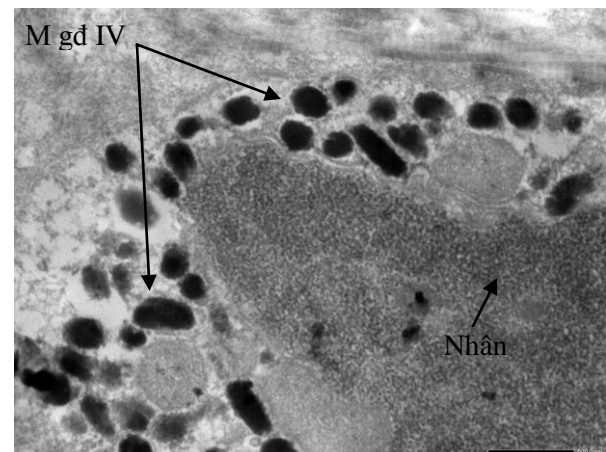
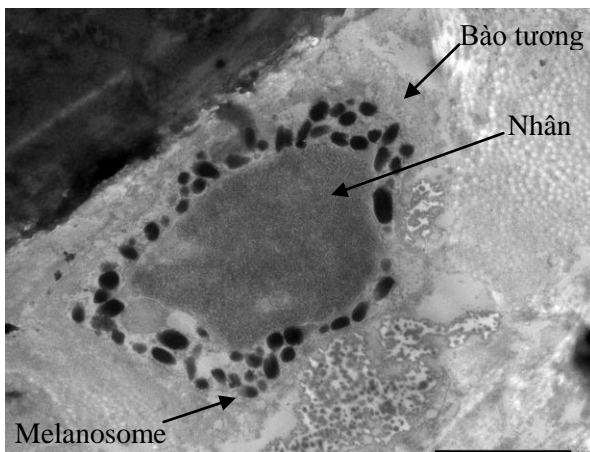
**Hình 3.23. Trung bì 6 tháng sau chiếu Laser 8 lần:** 1. Không còn TBHT; 2. Tuyến bã (nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]

**3.3.2.2. Cấu trúc vi thể, siêu vi của tế bào hắc tố trung bì**

**- Trước điều trị Laser:**

+ Hình dáng tế bào hắc tố vùng trung bì: hình bán nguyệt, hình đuôi gai hoặc không có hình dạng xác định

- + Nhân tế bào hắc tố cũng không có hình dạng nhất định
- + Vị trí tế bào hắc tố: có thể tại vị trí lớp trung bì lưới, trung bì sâu, quanh thành mạch máu, tuyến mồ hôi, tuyến bã. Một số trường hợp tế bào hắc tố thấy cả ở lớp mỡ phía dưới (hạ bì).
- + Trong bào tương tế bào hắc tố trung bì chứa nhiều melanosome, các melanosome nằm ở bào tương hoặc quanh nhân tế bào (hình 3.24 và 3.25).



**Hình 3.24. TBHT trung bì trước Laser**    **Hình 3.25. M tập trung quanh nhân TBHT**

(TEM x 4000, thước đo 2,0  $\mu\text{m}$ )

(TEM x 10.000, thước đo 500nm)

[BN mã TT15012671]

[BN mã TT15012671]

**- Ngay sau chiếu Laser:**

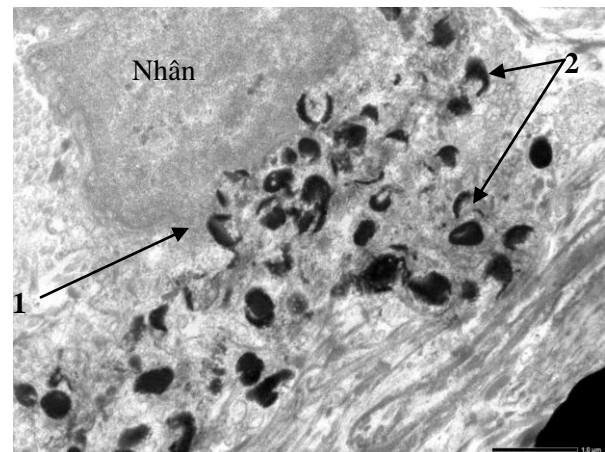
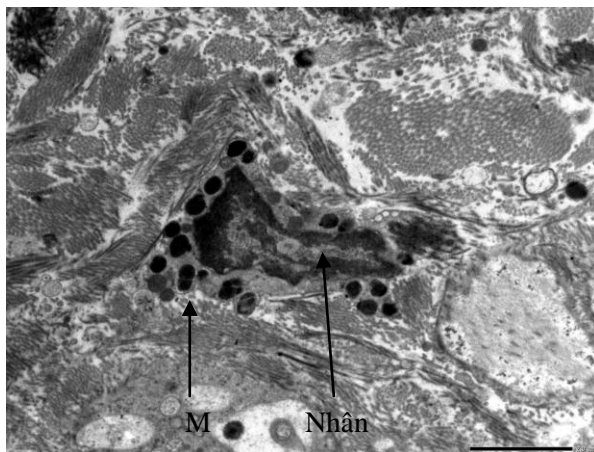
Tế bào hắc tố tổn thương rất rõ rệt và trầm trọng, biến dạng, phá hủy tế bào:

- + Tế bào bị chèn ép, biến dạng: phóng đại 3000 lần quan sát thấy tế bào hắc tố bị chèn ép, “méo mó” biến dạng về hình thái của tế bào. Các “vùng mất cấu trúc” xuất hiện ngoài tế bào, trong bào tương và trong nhân tế bào ( hình 3.26).
- + Màng tế bào bị gián đoạn, rách hoặc đứt màng tế bào: làm thoát các melanosome ra khỏi tế bào hắc tố, các melanosome đi vào khoảng gian bào hoặc vùng các sợi collagen

+ Nhân tế bào tổn thương: nhân bị chèn ép bởi các “vùng mất cấu trúc”, có thể có “vùng mất cấu trúc” trong nhân. Tách màng nhân, rách màng nhân. Hạt nhân bị phá vỡ, chia nhỏ hoặc biến dạng (hình 3.27).

+ Các thành phần của tế bào như phức bộ Golgi, riboxom, ty thể, lưới nội chất đều tổn thương tương phòng, có “vùng mất cấu trúc” phía trong, thậm chí bị phá hủy không còn quan sát rõ trên tiêu bản.

Những hình ảnh tổn thương trên rõ nét ở những tế bào hắc tố nằm nông phía trung bì lưới. Với những tế bào hắc tố nằm ở sâu, các biểu hiện tổn thương có thể chỉ là một trong các biểu hiện trên hoặc không điển hình.



**Hình 3.26 TBHT tổn thương ngay sau Laser**      **Hình 3.27 TBHT tổn thương sau laser**

Với biểu hiện bị chèn ép, nhân biến dạng  
(TEM x 3.000, thước đo 1,0  $\mu\text{m}$ )

[BN mã TT14052882]

1: rách màng nhân, 2: M tổn thương  
(TEM x 5.000, thước đo 1,0  $\mu\text{m}$ )

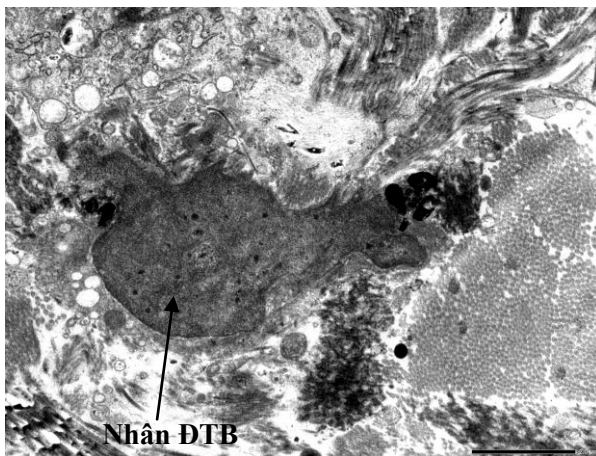
[BN mã TT14052882]

**- Sau 4 lần chiếu Laser:**

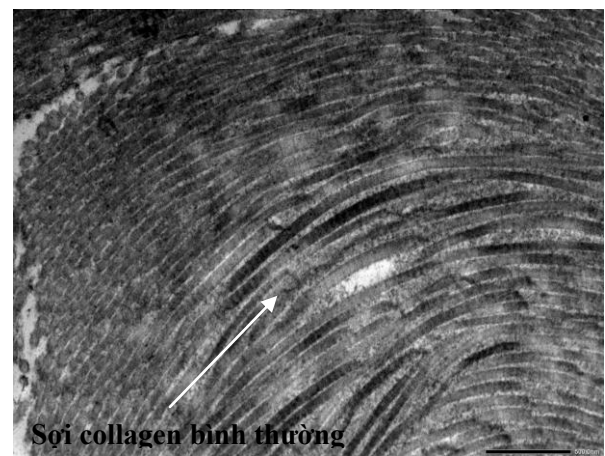
+ 1 tháng sau chiếu Laser 4 lần: các hình ảnh tổn thương của tế bào hắc tố không còn quan sát được, thay vào đó là quá trình tan rã của các tế bào hắc tố, sự tập trung của đại thực bào (hình 3.28) , đặc biệt là dày đặc sự thoái hóa, phân hủy của melanosome.

+ 2, 3, 4 tháng sau chiếu Laser hình ảnh cấu trúc siêu vi vẫn là sự phân hủy, tan rã các tế bào hắc tố, sự dọn dẹp của các đại thực bào, sự thoái hóa và phân hủy của melanosome nhưng ở mức độ khác nhau.

Quá trình điều trị bớt Ota bằng Laser diễn ra nhiều lần, sau mỗi lần chiếu tia Laser các tế bào hắc tố, melanosome bị tổn thương, bị phá hủy và được loại bỏ dần. Các tế bào hắc tố, melanosome còn lại sẽ tiếp tục bị tác động của tia Laser ở những lần điều trị sau.



**Hình 3.28. sau 4 lần chiếu Laser:** đại thực bào xuất hiện “dọn dẹp” tế bào tổn thương (TEM x 3.000, thước đo 1,0  $\mu\text{m}$ ) [BN mã TT15012671]



**Hình 3.29. Sau 8 lần chiếu Laser:** hết TBHT, sợi collagen bình thường (TEM x 10.000, thước đo 500nm) [BN mã TT15012671]

**- Sau 8 lần chiếu Laser với kết quả rất tốt trên lâm sàng:**

+ 2 tháng sau chiếu Laser lần 8: hiếm thấy hình ảnh tế bào hắc tố hoặc melanosome còn nguyên vẹn trên vi trường. Một số vi trường bắt gặp hình ảnh 1 vài M còn lại đang tiếp tục thoái hóa.

+ 6 tháng và 12 tháng sau chiếu Laser, hình ảnh cấu trúc siêu vi gần như da bình thường, không quan sát thấy tế bào hắc tố hoặc melanosome vùng trung bì, hạ bì. Tương ứng với điều đó trên lâm sàng là bớt hoàn toàn biến mất.

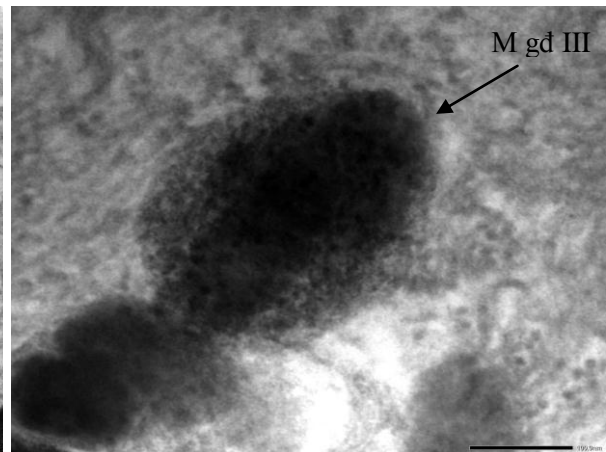
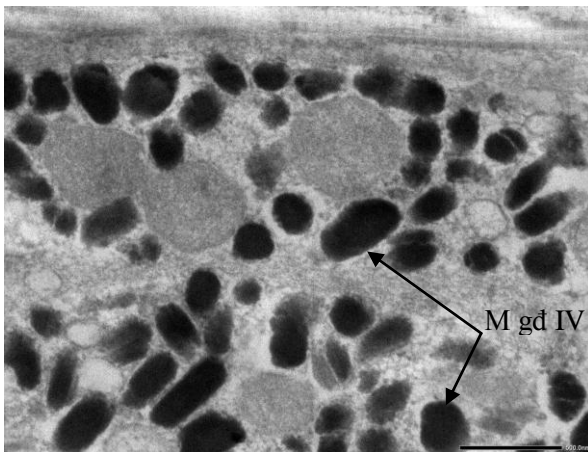


+ Các cấu trúc khác của vùng trung bì, hạ bì như tuyến bã, nang lông, tuyến mồ hôi hầu như không bị ảnh hưởng. Các tổ chức collagen, sợi chun biểu hiện bình thường, không có sự tăng xơ, cho thấy sau điều trị Laser không có sẹo (hình 3.29). Sau 12 tháng chưa quan sát được sự xuất hiện trở lại của tế bào hắc tố chứng tỏ khả năng tái phát (nếu có) trong vòng 1 năm chưa xảy ra.

### 3.3.2.3. Cấu trúc siêu vi của melanosomes vùng trung bì

#### - Trước điều trị Laser:

- + Melanosome nằm trong bào tương tế bào hắc tố trung bì
- + Melanosome chủ yếu giai đoạn III, giai đoạn IV.
- + Số lượng melanosome giai đoạn IV: trung bì khoảng 9-11 M/1 $\mu\text{m}^2$
- + Kích thước các melanosome: 0,22-0,65  $\mu\text{m}$ . (hình 3.30 và hình 3.31).



**Hình 3.30.** có 9-12 M/1 $\mu\text{m}^2$  trước Laser

(TEM x 12.000, thước đo 500nm)

[BN mã TT15009176]

**Hình 3.31.** M III kích thước 0,32x0,60  $\mu\text{m}$

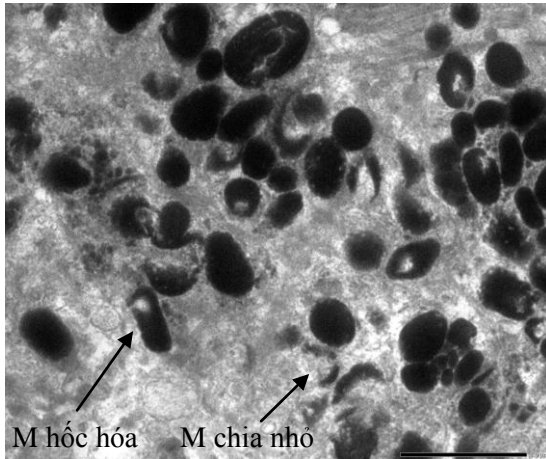
(TEM x 60.000, thước đo 100nm)

[BN mã TT15009176]

#### - Ngay sau chiếu Laser:

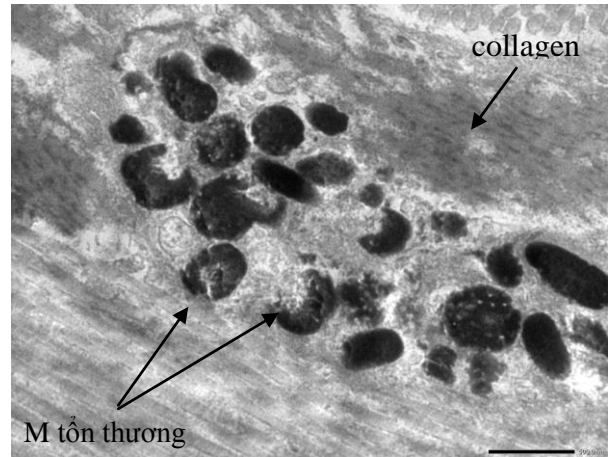
Tổn thương melanosome rất rõ nét và trầm trọng:

- + Hình ảnh “hố hóa” phía trong các melanosome, giảm đậm độ điện tử
- + Melanosome bị phá vỡ, chia nhỏ (hình 3.32).
- + Các melanosome thoát khỏi tế bào hắc tố bị tổn thương và đi vào khoảng gian bào hoặc bị di chuyển đến vùng các sợi chun, collagen (hình 3.33).



**Hình 3.32. M tổn thương hốc hóa, chia nhỏ ngay sau chiếu Laser**  
(TEM x 8.000, thước đo 1,0  $\mu\text{m}$ )

[BN mã TT14052882]



**Hình 3.33. Tia Laser làm M thoát khỏi TBHT di chuyển đến vùng các sợi collagen**  
(TEM x 10.000, thước đo 500nm)

[BN mã TT14052882]

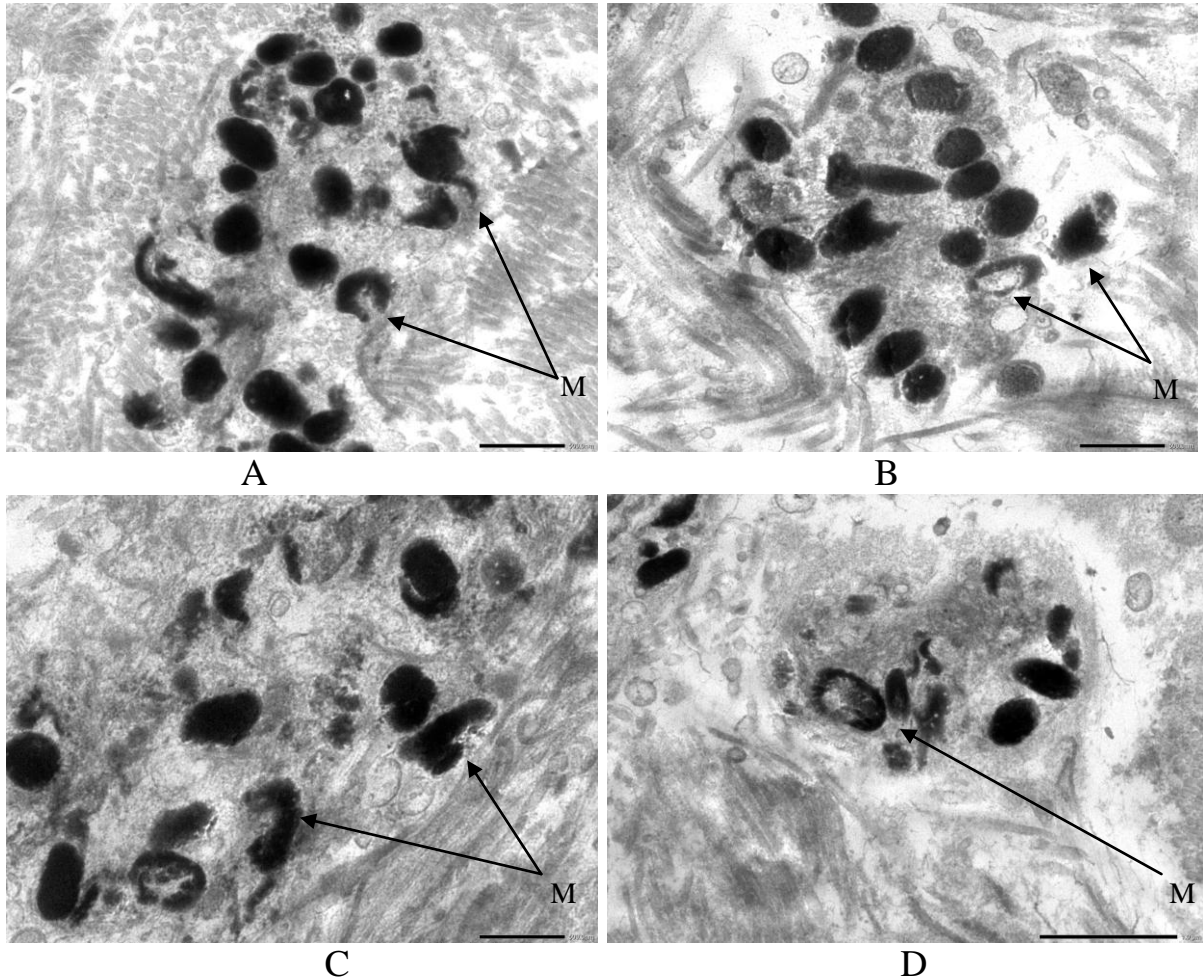
**- Sau 4 lần chiếu Laser:**

+ 1 tháng sau chiếu Laser: dày đặc thoái hóa, phân hủy của các melanosome.  
+ 2, 3, 4 tháng sau chiếu Laser: hình ảnh siêu vi vẫn là sự phân hủy, tan rã của các melanosome, “dọn dẹp” của đại thực bào. Sự thoái hóa và phân hủy của melanosome ở mức độ khác nhau: giai đoạn sau chiếu Laser 1 và 2 tháng sự phân hủy của các melanosome rất mạnh mẽ, trên vi trường quan sát thấy dày đặc hình ảnh thoái hóa của melanosome. 3 tháng sau chiếu Laser, sự phân hủy melanosome đã giảm rõ rệt so với 2 tháng sau chiếu tia. 4 tháng sau chiếu Laser trên vi trường chỉ còn rất thưa thớt các melanosome tồn thương (bảng 3.16 và hình 3.34).

*Bảng 3.16. Phù hợp khoảng thời gian giữa 2 lần chiếu Laser với số melanosomes tồn thương/ $1\mu\text{m}^2$*

Thời gian sau chiếu Laser	Số M tồn thương/ $1\mu\text{m}^2$
Sau 1 tháng	7-8
Sau 2 tháng	6-7
Sau 3 tháng	5-6
Sau 4 tháng	2-3

Nhận xét: quá trình biến đổi, thoái hóa, “dọn dẹp” melanosome và tế bào hắc tố vùng trung bì bớt Ota diễn ra mạnh nhất trong thời gian 2-4 tháng sau chiếu Laser.



**Hình 3.34.** Số melanosomes tồn thương/ $1\mu\text{m}^2$  tương thích với thời gian giữa 2 lần chiếu Laser. (TEM x 10.000, thước đo 500nm) [BN mã TT15009176]

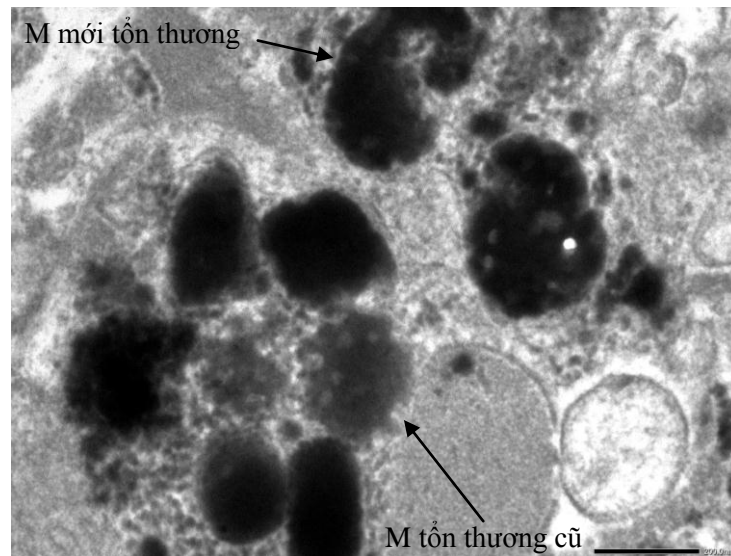
A: 7-8 melanosomes tồn thương/ $1\mu\text{m}^2$  (sau chiếu Laser 1 tháng)

B: 6-7 melanosomes tồn thương/ $1\mu\text{m}^2$  (sau chiếu Laser 2 tháng)

C: 5-6 melanosomes tồn thương/ $1\mu\text{m}^2$  (sau chiếu Laser 3 tháng)

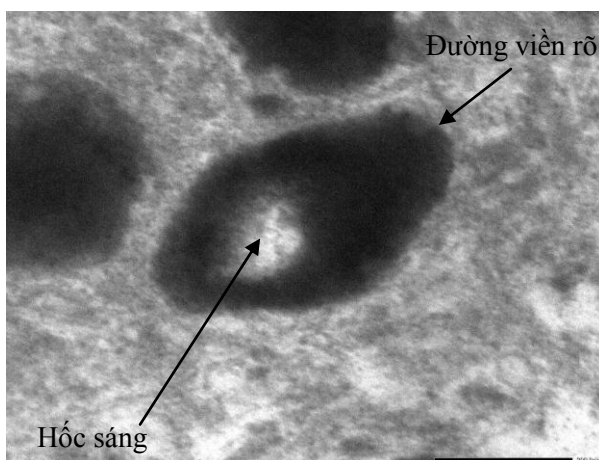
D: 2-3 melanosomes tồn thương/ $1\mu\text{m}^2$  (sau chiếu Laser 4 tháng)

+ Tồn thương melanosome cũng ở các giai đoạn khác nhau: do quá trình điều trị Laser liên tục và nhiều lần, nên các melanosome tồn thương gồm có cả những melanosome “cũ” bị tổn thương của lần bắn Laser trước đang thoái hóa và cả những melanosome “mới” bị tổn thương của lần vừa chiếu tia. Các melanosome này có thể xen kẽ trên cùng một khu vực (hình 3.35).

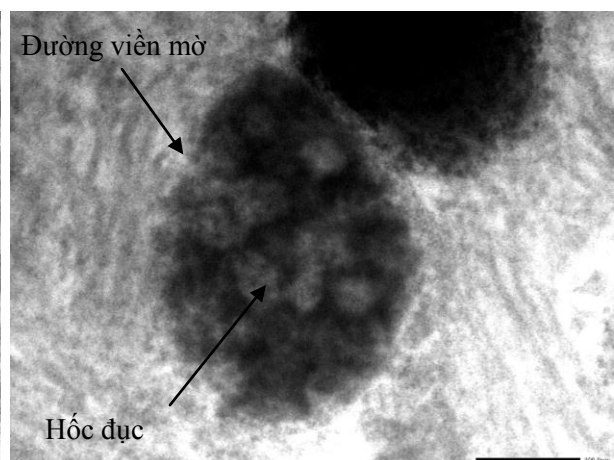


**Hình 3.35. Melanosome sau 4 lần Laser:**  
thoái hóa, dọn dẹp melanosome cũ và mới  
(TEM x 25.000, thước 200 nm) [BN mã TT15009176]

Với phóng đại 40.000-60.000 có thể thấy rõ sự khác biệt giữa các melanosome “mới” tổn thương và melanosome tổn thương “cũ” hơn: melanosome mới tổn thương có thể bị vỡ, chia nhỏ, nếu còn nguyên hình dạng thì đường viền của melanosome thường rõ, sắc nét và các “hốc” trong melanosome “sáng hơn” (hình 3.36). Trong khi các melanosome tổn thương “cũ” có các hốc “đục” và đường viền nham nhỡ, không còn rõ nét (hình 3.37).



**Hình 3.36. M “mới” tổn thương**  
(TEM x 40.000, thước đo 200 nm)

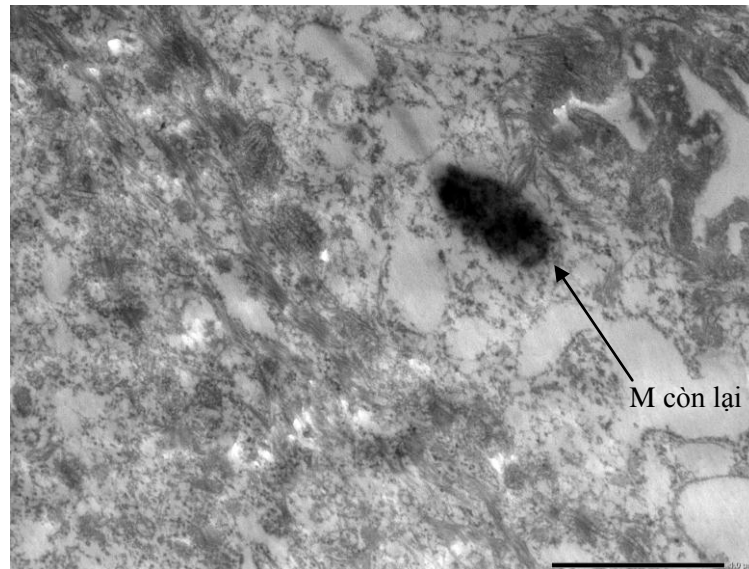


**Hình 3.37. M tổn thương “cũ”**  
(TEM x 60.000, thước đo 100 nm)

**- Sau 8 lần chiếu Laser với kết quả rất tốt**

+ 2 tháng sau 8 lần chiếu Laser: rất khó tìm thấy hình ảnh melanosome còn nguyên vẹn trên vi trường. Một số vi trường bắt gặp hình ảnh 1 vài melanosome còn lại đang tiếp tục thoái hóa. Các melanosome nếu còn sẽ có biểu hiện rõ của melanosome thoái hóa “cũ” với biểu hiện có các hốc “đục” và đường viền nham nhở, không còn rõ nét (hình 3.38).

+ 6, 12 tháng sau chiếu Laser: không còn quan sát thấy melanosome vùng trung bì, hạ bì.

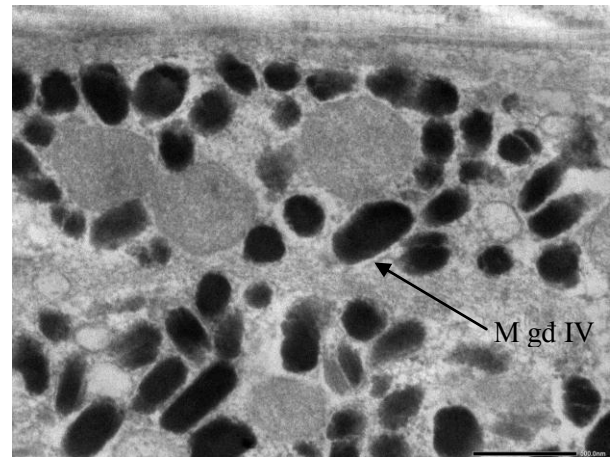
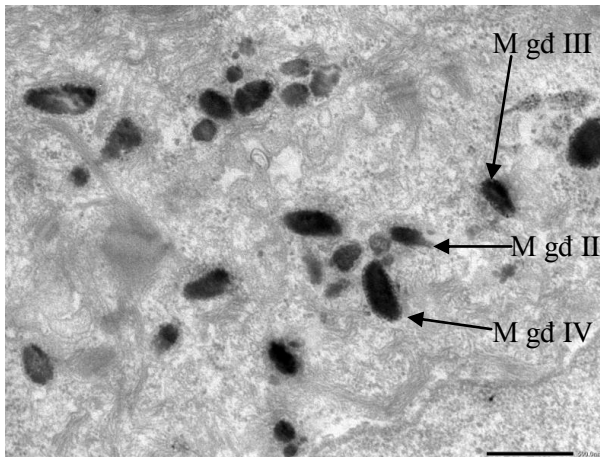


**Hình 3.38. Sau 8 lần Laser, 1 M còn lại đang thoái hóa**  
(TEM x 8.000, thước đo 1,0  $\mu\text{m}$ ) [BN mã TT15009176]

**3.3.2.4. So sánh số lượng, kích thước melanosomes ở tế bào hắc tố thượng bì với tế bào hắc tố trung bì**

*Bảng 3.17. So sánh số lượng, kích thước melanosomes ở tế bào hắc tố thượng bì với tế bào hắc tố trung bì*

Melanosome Tế bào hắc tố(TBHT)	Số lượng melanosome/ $1\mu\text{m}^2$	Kích thước melanosome ( $\mu\text{m}$ )
TBHT thượng bì	2-3	0,17 x 0,35
TBHT trung bì	9-11	0,22 x 0,65



**Hình 3.13 có 2-3 M kích thước nhỏ/ $1\mu\text{m}^2$  trong TBHT thượng bì**  
(TEM x 10.000, thước đo 500 nm)  
[BN mã TT15009176]

**Hình 3.30. có 9-12 M kích thước lớn/ $1\mu\text{m}^2$  trong TBHT trung bì**  
(TEM x 12.000, thước đo 500 nm)  
[BN mã TT15009176]

Nhận xét: Melanosome ở tế bào hắc tố trung bì có kích thước lớn hơn và mật độ dày đặc hơn melanosome ở tế bào hắc tố thượng bì.

## Chương 4 BÀN LUẬN

### 4.1. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng bót Ota

#### 4.1.1. Đặc điểm giới, tuổi, nghề nghiệp, địa dư của bệnh nhân bót Ota

##### *Đặc điểm giới:*

Bót Ota được mô tả lần đầu vào năm 1939 và cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào khẳng định được căn nguyên của bệnh. Mặc dù vậy các tác giả cho rằng có một số khía cạnh liên quan đến bót Ota, một trong các yếu tố đó là giới tính. Tuyệt đại đa số các nghiên cứu đều chỉ ra bót Ota gặp ở nữ nhiều hơn nam với tỷ lệ nữ/nam gấp 3-5 lần. Các tác giả Nhật Bản như Tamino, Hidano, A., Kajima trong các nghiên cứu về bót Ota của người Nhật đều nhận thấy tỷ lệ Nữ/Nam: 4,8/1[1],[2]. Hong-Weiwang, Yue-Hualiu, nghiên cứu 602 trường hợp BN Ota người Trung Quốc tỷ lệ nữ/nam: 4,1/1 [23]. Kopf, A.W., Weidman đưa ra kết quả nữ/nam: 4/1[3]. Trong khi đó tỷ lệ nữ/nam của bệnh nhân Hàn Quốc theo tác giả Lee MJ, Whang KK là 3,2/1 [65] và Hồng Kông là 3/1 theo nghiên cứu của Chan HHL [54].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân nữ/nam: 3,3/1, thấp hơn so với nghiên cứu của các tác giả Nhật, Trung Quốc, nhưng không khác biệt với các tác giả Hàn Quốc, Hồng Kông. Bót Ota vẫn được ghi nhận là có liên quan đến yếu tố chủng tộc, bệnh gặp nhiều ở châu Á đặc biệt Nhật Bản trong khi Châu Âu rất hiếm gặp, chính vì thế chúng tôi cho rằng tỷ lệ mắc bệnh của nam và nữ ở mỗi dân tộc, chủng tộc cũng khác nhau. Nguyên nhân vì sao bót Ota hay gặp ở phụ nữ hơn nam giới chưa được giải thích rõ ràng, tuy nhiên nhiều tác giả đưa ra giả thuyết hormon nội tiết nữ có vai trò trong kích thích xuất hiện bót Ota. Giả thuyết này được củng cố khi đỉnh khởi phát thứ hai của bót Ota thường xuất hiện vào giai đoạn dậy thì, bệnh có thay đổi ở tuổi mãn kinh và đôi khi sắc tố thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt [1],[2].

### ***Tuổi bệnh nhân:***

Tuổi bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 26, cao nhất là 61, thấp nhất là 10. Lứa tuổi hay gặp nhất 20-29 (bảng 3.1 mục 3.1.1). Bớt Ota tuy ít ảnh hưởng đến sức khỏe nhưng ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ, hạn chế khả năng hòa nhập, làm người bệnh tự ti trong giao tiếp. Quan tâm, phát hiện, điều trị sớm bớt Ota góp phần hạn chế những tổn thương tâm lý cho người bệnh nhất là trong những trường hợp trẻ em. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào < 10 tuổi được khám và điều trị. Có thể lứa tuổi này chưa tự tìm hiểu được về bệnh, trong khi bố mẹ các cháu chưa thực sự quan tâm vấn đề thẩm mỹ cho con cái khi các cháu còn nhỏ tuổi. Trong điều trị bớt Ota, tuổi người bệnh cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Trẻ em đáp ứng điều trị tốt hơn người lớn và biến chứng sau điều trị Laser cũng thấp hơn [52],[66]. Vì vậy việc điều trị sớm cho bệnh nhân bớt Ota ngay từ lứa tuổi nhỏ là cần thiết. Chúng tôi cho rằng cần đẩy mạnh công tác tư vấn đến người bệnh và người thân của họ về khả năng chữa trị bệnh, khuyến cáo nên điều trị bệnh sớm, điều này không chỉ hạn chế những chấn thương tâm lý của người bệnh mà còn giúp họ có được liệu trình điều trị ngắn, ít biến chứng và chi phí thấp. Bệnh nhân ở nhóm tuổi 20-29 hay gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả của chúng tôi không khác biệt so với các nghiên cứu khác. Hong-Weiwang, Yue-Hualiu khi nghiên cứu 602 trường hợp bớt Ota ở người Trung Quốc nhận thấy tuổi trung bình của bệnh nhân điều trị là 23,3, nhóm tuổi gặp nhiều nhất 20-30 tuổi [23]. Chúng tôi cho rằng đây là lứa tuổi có nhu cầu giao tiếp cao, quan tâm nhiều đến thẩm mỹ và có khả năng chi trả điều trị.

### ***Nghề nghiệp, địa dư:***

Bớt Ota là một tổn thương sắc tố có tính chất bẩm sinh, mặc dù sắc tố của bớt có thể thay đổi tùy theo điều kiện cá nhân và môi trường, chẳng hạn



như mệt mỏi, kinh nguyệt, mất ngủ, điều kiện thời tiết nóng hoặc lạnh và nhiều mây, nhưng những thay đổi đó chỉ là tạm thời. Vì thế những yếu tố như nghề nghiệp, địa dư rất ít ảnh hưởng đến bớt Ota. Tuy vậy nghề nghiệp và địa dư sinh sống của người bệnh có thể phản ánh trình độ, mối quan tâm, khả năng tiếp cận các phương pháp điều trị của người bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi công chức, văn phòng và học sinh sinh viên là 2 nhóm nghề hay gặp nhất trong BN bớt Ota với tỷ lệ: 37,9% và 31,8% (bảng 3.2 mục 3.1.1). Chúng tôi cho rằng người bệnh thuộc hai nhóm này là những người có trình độ, có khả năng tiếp cận thông tin dễ dàng và có nhu cầu điều trị cao do vậy khi mắc bệnh họ nhanh chóng đến khám và điều trị.

60,5% bệnh nhân bớt Ota trong nghiên cứu của chúng tôi là những người đang cư trú ở thành thị. Khi bị bệnh, người bệnh dù ở thành thị hay nông thôn đều có mong muốn được điều trị. Tuy nhiên mỗi vùng cư trú khác nhau điều kiện sống, khả năng tiếp cận thông tin, nhu cầu về thẩm mỹ khác nhau. Những người sống ở thành thị thường có điều kiện thuận lợi hơn ở nông thôn về tiếp cận thông tin, điều kiện sống nên tỷ lệ khám và điều trị cũng cao hơn.

#### **4.1.2. Các đặc điểm lâm sàng bớt Ota**

##### ***Đặc điểm khởi phát và tuổi khởi phát bệnh***

Đỉnh cao đầu tiên của sự khởi đầu của bớt Ota xảy ra trong các giai đoạn phôi thai, khoảng 50%-60% trường hợp bớt Ota xuất hiện lúc mới sinh. Đỉnh cao thứ hai của sự khởi đầu bớt Ota trong thời niên thiếu hoặc dậy thì. Ở một số bệnh nhân, bớt có thể xuất hiện sau sang chấn, đụng giập hoặc bỏng nắng. Một số bệnh nhân nữ, bớt được ghi nhận xuất hiện sau khi bắt đầu có kinh nguyệt, sau khi dậy thì, hoặc sau khi mãn kinh, hoặc sau khi sử dụng hormon. Một số ít trường hợp khởi phát ở người cao tuổi [1],[2],[3].

Nghiên cứu của Henry H, Ronald S. Và cộng sự chỉ ra 59% bệnh nhân bớt Ota có biểu hiện bệnh ngay sau khi sinh [67]. Hidano A, Kajama H khi

phân tích 240 bệnh nhân bốt Ota nhận thấy 48% các trường hợp thương tổn xuất hiện ngay sau sinh, 11% phát triển trong vòng 1- 10 tuổi, 36% phát triển khi 11- 20 tuổi [2]. Nghiên cứu 602 bệnh nhân Ota người Trung Quốc, Hong-Weiwang, Yue-Hualiu đưa ra kết luận 53,66% biểu hiện bệnh khi < 1 tuổi, tuổi khởi phát trung bình của bốt Ota là 5,89, tuổi khởi phát muộn nhất là 28 [23]. Báo cáo của các tác giả Hàn Quốc lại đưa ra những số liệu khác biệt, Theo báo cáo của Lee MJ, Whang KK, trong nghiên cứu về bốt Ota trong dân số Hàn Quốc, 32% bệnh nhân có thương tổn từ khi sinh ra, 18% từ thời thơ ấu, 25% xuất hiện ở tuổi dậy thì và 25% biểu hiện khi đã trưởng thành [65]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 70,8% bệnh nhân biểu hiện bệnh khi < 10 tuổi, 18,9% bệnh nhân biểu hiện bệnh ở lứa tuổi 10-19 (bảng 3.3 mục 3.1.2). Chúng tôi thu thập thông tin về tuổi khởi phát bệnh dựa vào phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân và người nhà bệnh nhân (với trường hợp trẻ em). Khoảng thời gian từ lúc khởi phát bệnh đến khi người bệnh đến khám rất nhiều năm, đồng thời đa phần bốt Ota tiến triển từ từ tăng dần, do vậy nhiều bệnh nhân không nhớ bệnh xuất hiện chính xác vào thời điểm nào, chỉ nhớ được khoảng thời gian bệnh xuất hiện. Chính vì thế mặc dù rất muốn nhưng chúng tôi không thể tìm hiểu được tỷ lệ khởi phát bệnh ở từng tuổi cụ thể mà chỉ nêu được khởi phát bệnh theo nhóm tuổi.

Như vậy kết quả nghiên cứu của các tác giả đều có chung nhận xét khởi phát bệnh trong bốt Ota chủ yếu ở lứa tuổi < 10. Sau khởi phát bốt thường tiến triển đậm lên và lan rộng ra. Khởi phát bệnh sớm cũng có nghĩa người bệnh sẽ phải sớm mang một mảng sắc tố trên mặt. Với trẻ nhỏ điều này có thể ảnh hưởng đến phát triển tâm sinh lý, nhân cách của trẻ, vì vậy đặt ra vấn đề điều trị sớm bốt Ota là cần thiết, giúp trẻ có sự phát triển khỏe mạnh về cả thể chất và tinh thần.

### ***Đặc điểm diện tích thương tổn bớt Ota***

Diện tích tổn thương trong bớt Ota rất đa dạng có thể vài cm đến hàng trăm cm. Diện tích bớt thường tăng dần từ lúc khởi phát đến khi bớt ổn định. Diện tích lớn sẽ ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ của người bệnh và điều trị cũng khó khăn hơn. Hong-Weiwang và cộng sự (2007) công bố trong nghiên cứu của mình diện tích thương tổn lớp bình bớt Ota là  $25,97\text{cm}^2$ , diện tích nhỏ nhất  $1\text{cm}^2$ , lớn nhất  $250\text{cm}^2$  [23]. Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân Ota có diện tích thương tổn  $> 50\text{cm}^2$  chiếm cao nhất với tỷ lệ 25,1%, chỉ có 3,6% trường hợp diện tích bớt  $< 5\text{cm}^2$ , diện tích trung bình của thương tổn  $40,01 \pm 2,31\text{cm}^2$ , diện tích thương tổn thấp nhất  $2\text{cm}^2$ , lớn nhất  $125\text{cm}^2$

### ***Đặc điểm màu sắc thương tổn bớt Ota***

Bớt Ota tuy ít ảnh hưởng đến sức khỏe nhưng lại ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ chính là do thương tổn màu sắc của bớt trên khuôn mặt. Các màu sắc thường gặp trong thương tổn bớt Ota là: nâu, nâu tím, tím xanh và xanh đen. Trên cùng một vùng da bị bớt, thương tổn có thể một màu hoặc phối hợp nhiều màu. Sau khi khởi phát, bớt Ota có thể từ từ lan rộng và sậm màu hơn, đến tuổi trưởng thành bớt thường ổn định. Màu sắc của bớt Ota có thể thay đổi theo điều kiện cá nhân và môi trường, chẳng hạn như mệt mỏi, kinh nguyệt, mất ngủ, điều kiện thời tiết nóng hoặc lạnh và nhiều mây [1],[2],[3].

Sueda, Simayama (2000) khi nghiên cứu đặc điểm lâm sàng bớt Ota ở người Nhật Bản thấy rằng thương tổn màu tím xanh hay gặp nhất với tỷ lệ 53,6%, trong khi màu nâu, nâu tím, xanh đen gặp với tỷ lệ lần lượt là 14,6%; 27,8% và 4,0% [55]. Tác giả Hong-Weiwang (2007) khi nghiên cứu 602 bệnh nhân Ota người Trung Quốc đã đưa ra kết luận tỷ lệ nhóm thương tổn màu nâu (gồm nâu và nâu tím) là 46,7% và 53,3% bệnh nhân Ota có thương tổn nhóm màu xanh (gồm xanh tím và xanh đen) [23]. Dae Hun Suh, Ji Hwan Hwang (2000) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng bớt Ota của người Hàn Quốc

nhận thấy thương tổn màu xanh đen và xanh tím gặp nhiều nhất trong bớt Ota với tỷ lệ 40,2% và 24,1% [63]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy màu xanh đen và xanh tím hay gặp nhất trong thương tổn của bớt Ota với tỷ lệ 42,1% và 40,5% trong khi màu nâu tím và nâu chỉ gặp với tỷ lệ 13,3% và 4,1% (bảng 3.5 mục 3.1.2). Các thống kê cho thấy tỷ lệ gặp các màu trong bớt Ota có sự khác biệt giữa các nghiên cứu, nguyên nhân có thể do bớt Ota khởi phát sớm, thương tổn sắc tố tăng dần theo thời gian, thông thường từ màu nâu đến xanh đen. Do đó nếu đối tượng nghiên cứu chủ yếu là trẻ em và người trẻ tuổi sẽ gặp thương tổn nhóm màu nâu nhiều hơn trong khi đối tượng nghiên cứu là người lớn thương tổn màu xanh tím và xanh đen sẽ gặp nhiều hơn.

#### ***Đặc điểm vị trí trong thương tổn bớt Ota***

Tổn thương sắc tố trong bớt Ota thường ở một bên mặt, tuy nhiên đôi khi cũng có những trường hợp thương tổn đối xứng cả hai bên. Theo nghiên cứu của De Las H (1991) bớt Ota gặp nhiều nhất ở vị trí mặt bên phải, tỷ lệ gặp 2 bên mặt 5-6% [68]. Dae Hun Suh và cộng sự (2000) ghi nhận trong bớt Ota vị trí thương tổn mặt phải, mặt bên trái, cả hai bên mặt lần lượt là 44,9%; 44,8% và 10,3% [63]. Tác giả Lee MJ, Whang KK (1995) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng bớt Ota trên người Hàn Quốc nhận thấy tỷ lệ thương tổn đối xứng hai bên mặt là 10% [65]. Phân tích 602 bệnh nhân bớt Ota người Trung Quốc, Hong-Weiwang nhận thấy vị trí thái dương, mi mắt dưới và má hay gặp nhất trong bớt Ota với tỷ lệ lần lượt là 70,1%; 65,7% và 57,6% [23]. Trong khi đó tác giả Dae Hun Suh (2000) ghi nhận vùng mi mắt dưới hay gặp nhất với tỷ lệ 80,0%. Các vị trí khác bao gồm mi mắt trên 42,5%; má 47,2%, mũi 21,8% [63].

Vị trí bớt Ota cũng đã được sử dụng trong phân loại bớt Ota của một số tác giả như Tamino [24].

- Loại I: loại nhẹ

(A) : vị trí tổn thương tại mí mắt trên và dưới, quanh hốc mắt, ổ mắt; vùng thái dương

(B): Nhẹ vùng gò má: tổn thương sắc tố tại vị trí vùng gò má, rãnh mũi má, rãnh dưới mí mắt

(C): Nhẹ kiểu trán: thương tổn chỉ tại vùng trán

(D): Thương tổn chỉ tại vùng mũi

- Loại II ( trung bình): thương tổn phân bố các vùng mí mắt trên và dưới, quanh hốc mắt, gò má, má và thái dương

- Loại III (nặng): Các tổn thương liên quan đến da đầu, trán, lông mày và mũi

- Loại IV: thương tổn cả hai bên mặt.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tổn thương cả hai bên mặt trong bết Ota là 3,6% (7/195) (bảng 3.6 mục 3.1.2). Chúng tôi cũng mô tả một cách chi tiết vị trí cụ thể thương tổn bết Ota: má bên phải gặp với tỷ lệ 50,8%, má trái 35,4%, mí mắt dưới 49,7%, thái dương 41,1% (bảng 3.6 mục 3.1.2). Như vậy vị trí thương tổn hay gặp nhất là vùng má, mí mắt và thái dương.

Tỷ lệ % vị trí thương tổn có thể khác nhau giữa các nghiên cứu, nhưng các tác giả đều có nhận định chung vùng má, quanh mắt và thái dương là những vị trí thường gặp nhất trong bết Ota, trong khi vùng môi, cằm hầu như không xuất hiện thương tổn. Điều này hoàn toàn phù hợp với các phân tích trước đây, thương tổn trong bết Ota liên quan đến sự phân bố các nhánh của dây thần kinh sọ số V, vị trí vùng thái dương, má, mắt tương đương nhánh 1 và 2, vùng môi, cằm tương đương nhánh 3 của dây thần kinh V.

Ngoài tổn thương trên da bết Ota còn biểu hiện tại vùng niêm mạc. một số vùng niêm mạc đã được ghi nhận có tổn thương như niêm mạc miệng, hầu họng, mũi hoặc kết mạc mắt. Biểu hiện đặc trưng có thể gặp trong 2/3 các trường hợp bết Ota là xuất hiện ở vùng kết mạc của mắt cùng bên; hiếm khi bết ota xuất hiện ở giác mạc, móng mắt, đáy mắt, mỡ sau hốc mắt, xương hốc

mắt, võng mạc, dây thần kinh thị giác. Hidano A, Kajima H (1967) khi nghiên cứu 240 bệnh nhân bớt Ota người Nhật Bản nhận thấy tổn thương niêm mạc trong bớt Ota chủ yếu vùng kết mạc mắt với tỷ lệ 32,2% [2]. Hong-Weiwang và cộng sự (2007) công bố 39,2% bệnh nhân Ota tổn thương vùng mắt [23]. Dae Hun Suh (2000) mô tả tổn thương nhãn cầu gặp trong bớt Ota với tỷ lệ 17,2% [63]. Tổn thương vùng niêm mạc vòm miệng cũng có thể gặp trong bớt Ota nhưng rất hiếm, cho đến nay mới ghi nhận 12 trường hợp có tổn thương tại vị trí này [26]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 48,7% bệnh nhân Ota có thương tổn củng mạc mắt, tỷ lệ thương tổn niêm mạc mũi 14,9% (bảng 3.6 mục 3.1.2). Tổn thương niêm mạc ít được quan tâm hơn so với tổn thương trên da trong bớt Ota, nguyên nhân do thương tổn niêm mạc thường nằm tại những vị trí kín đáo, ít ảnh hưởng thẩm mỹ như hầu họng, miệng, mũi hoặc tại vị trí không điều trị được như vùng mắt.

Ngoài tổn thương da, niêm mạc, bớt Ota có thể xuất hiện thương tổn khác hoặc có biến đổi mang tính chất ác tính. Trong y văn đã mô tả một số bệnh có thể gặp phối hợp với Ota: bớt Ito, bớt rượu vang, hội chứng Sturge – Weber, hội chứng Turner, tăng nhãn áp,... Ngoài ra 60 trường hợp khối u ác tính (56 ở người da trắng, 4 ở Nhật Bản), gắn với bớt Ota đã được mô tả trong y văn như sau: da 10 trường hợp, màng não 10 trường hợp, mắt mô 10 trường hợp [29],[30],[31]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không trường hợp nào bớt Ota kèm theo các hội chứng hiếm gặp hoặc thương tổn ác tính, chúng tôi cho rằng có thể những bệnh nhân này có tổn thương đa dạng và lúc đó thương tổn da của bớt ít được quan tâm hơn, vì thế bệnh nhân đã đến khám tại các chuyên khoa khác.

### ***Tiến triển của bớt Ota***

Bớt Ota có xu hướng tăng dần sau khởi phát. Có hai khía cạnh được lưu ý trong tiến triển bớt Ota đó là màu sắc và kích thước bớt. Màu sắc trong bớt Ota gồm: nâu, nâu tím, tím xanh, xanh đen, biến chuyển màu sắc có thể từ

nâu, nâu tím thành tím xanh, xanh đen. Tiến triển về diện tích thường tăng lên theo thời gian cho đến khi bớt ổn định ở lứa tuổi trưởng thành, nhưng cũng có một số trường hợp diện tích bớt không thay đổi [69],[36]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi 78,4% bớt Ota tiến triển sắc tố đậm lên, 20,6% sắc tố không thay đổi và 1% sắc tố nhạt đi. Tuy vậy khi khai thác, phân tích bệnh sử của bệnh nhân chúng tôi nhận thấy sự tiến triển màu sắc chủ yếu từ màu nâu tím chuyển thành màu tím xanh và nâu tím thành màu xanh đen. Tiến triển về diện tích bớt được chia ra với các mức tăng < 2 lần, tăng 2-3 lần, tăng > 3 lần. kết quả mức độ tăng diện tích 2-3 lần hay gấp nhất với tỷ lệ 42,1% (bảng 3.7 mục 3.1.2). Như vậy bớt Ota khởi phát sớm, tiến triển sắc tố đậm dần lên và kích thước bớt cũng tăng theo thời gian, điều này một lần nữa đặt ra vấn đề điều trị sớm bớt Ota, giúp rút ngắn liệu trình điều trị và tiết kiệm chi phí cho người bệnh.

Một số tác giả nêu sự tiến triển biến đổi của bớt Ota thành các tổn thương khác như bớt Hori, bớt xanh hoặc tiến triển thành khối u ác tính [70],[71],[72],[73]. Nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp nào bớt Ota tiến triển, biến đổi thành tổn thương khác.

## **4.2. Bàn luận về hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser Alexandrite**

### ***4.2.1. Cải thiện kích thước và sắc tố bớt Ota sau điều trị Laser Alexandrite***

Từ khi được mô tả một cách chính thức vào năm 1939, bớt Ota đã được điều trị bằng nhiều phương pháp khác nhau như phẫu thuật, áp lạnh, đốt điện, Laser,... Mỗi phương pháp đều có ưu nhược điểm, tuy nhiên phương pháp điều trị bằng Laser phổ biến, được ưa chuộng và cũng là biện pháp điều trị đạt hiệu quả nhất. Hiện nay có 3 loại Laser thường được sử dụng trong điều trị bớt Ota: Laser Alexandrite Q-Switched (bước sóng 755nm), Laser Ruby Q-Switched (bước sóng 694nm), Laser YAG Q-Switched (bước sóng 1064nm).

Laser Alexandrite được sản xuất đầu tiên vào năm 1997, nguồn phát là chất rắn alexandrite. Laser Q-Switched Alexandrite phát tia Laser có bước sóng 755nm. Quang năng của Laser QS alexandrite chuyển thành nhiệt năng để phá hủy chọn lọc trên tế bào sắc tố thỏa mãn các điều kiện của nguyên lý phân hủy quang nhiệt chọn lọc đó là bước sóng phù hợp, thời gian tiếp xúc mô cực ngắn (5-10 ns so với thời gian thải nhiệt mô 70-280 ns) và mật độ năng lượng cao. Chính vì vậy Laser QS Alexandrite là loại Laser phổ biến và ứng dụng rộng rãi hiện nay trên thế giới trong điều trị tổn thương sắc tố da nói chung và bớt Ota nói riêng. Tuy nhiên Laser QS Alexandrite mặc dù được đánh giá cao trên thế giới trong điều trị bớt Ota nhưng ở Việt Nam Laser QS Alexandrite vẫn là một kỹ thuật tương đối mới và ít phổ cập. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá tác dụng thực sự của Laser QS Alexandrite trong điều trị bớt Ota với bước sóng điều trị 755nm trên da người Việt Nam. Tổng số 35 bệnh nhân bớt Ota được điều trị bằng Laser QS Alexandrite với liệu trình 8 lần.

Chúng tôi đánh giá mức độ cải thiện bớt sau 2, 4, 6, 8 lần điều trị Laser, các mức đánh giá gồm rất tốt, tốt, trung bình và kém. Thực tế điều trị cho thấy trên một thương tổn, cải thiện sắc tố và cải thiện diện tích đôi khi không tương đồng, vì vậy chúng tôi phân tách riêng cải thiện màu sắc bớt với cải thiện kích thước bớt.

Kết quả cải thiện tăng dần sau 2, 4, 6, 8 lần điều trị. Sau 8 lần điều trị cải thiện mức rất tốt, tốt, trung bình của kích thước lần lượt là 31,4%; 54,3%, 14,3% của sắc tố là 45,7%; 51,4% và 2,9%, không trường hợp nào cải thiện mức độ kém về kích thước hoặc sắc tố (bảng 3.10 và bảng 3.11 mục 3.2.2; ảnh phụ lục 1). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của một số tác giả. Theo nghiên cứu của Dae Hun Suh, Ji Hwan Hwang (2000), với liệu trình điều trị 5-9 lần chiếu Laser QS Alexandrite 75,5% bớt Ota có mức cải thiện tốt và rất tốt sau điều trị [63]. Gerardo A.



Moreno-Arias (2001) tiến hành điều trị bớt Ota bằng Laser Alexandrite Q-switched với liệu trình 8 lần nhận thấy 100% bệnh nhân đáp ứng với điều trị trong đó 76,92% đạt kết quả ở mức tốt và rất tốt [51]. Hong-Weiwang (2007) khi nghiên cứu điều trị 602 trường hợp bớt Ota trên người Trung quốc nhận thấy sau 6-9 lần điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite 85,2% đạt kết quả điều trị trong đó 55,7% đạt kết quả khỏi bệnh hoàn toàn [23].

Bớt Ota cũng đã được ghi nhận điều trị thành công bằng các loại Laser Q-switched khác như Laser Yag Q-Switched [69],[37],[22],[74] hoặc Laser QS Ruby [75],[76],[77]. Việc so sánh hiệu quả điều trị giữa các loại Laser trên cũng đã được thực hiện nhằm tìm ra loại Laser tốt nhất trong điều trị bớt Ota. Nhóm tác giả Henry H, Ronald S (2000) so sánh hiệu quả và tác dụng phụ của Laser Yag Q-switched với Laser Alexandrite Q-switched trong điều trị bớt Ota. Kết quả 20,0% bệnh nhân điều trị Laser Yag Q-switched và 16,9% bệnh nhân điều trị Laser Alexandrite Q-switched có mức cải thiện >75% bớt. 21,0% bệnh nhân điều trị Laser Yag Q-switched và 19,0% bệnh nhân điều trị Laser Alexandrite Q-switched có mức cải thiện 50-75% bớt [67]. Nghiên cứu trên bệnh nhân người Hàn Quốc, Jae Eun Choi (2015) nhận thấy điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite kết quả tốt hơn rõ rệt so với Laser QS Yag [59]. Tác giả Cheng-J (2011) đã tiến hành nghiên cứu so sánh hiệu quả và độ an toàn của Laser Yag Q-switched so với Laser Q-switched Ruby trong điều trị bớt Ota [61]. Kết quả nghiên cứu công bố tháng 1 năm 2011 cho thấy 16/47 (34,0%) bệnh nhân nhóm điều trị Laser Yag Q-switched và 21/47 (44,7%) bệnh nhân nhóm điều trị Q-switched Ruby cải thiện >75% bớt. Mức độ cải thiện 50-75% bớt của nhóm điều trị Laser Yag Q-switched là 34,0%, nhóm điều trị Q-switched Ruby là 23,4% [61].

Như vậy có thể thấy điều trị bớt Ota bằng hệ thống Laser Q-switched có hiệu quả cao, và phần lớn các nghiên cứu đều nhận xét trong số các loại Laser

Q-switched, Laser Qs Alexandrite thường đạt kết quả cao hơn [78]. Thậm chí có tác giả còn khẳng định 93,3 % bệnh nhân hết hoàn toàn bớt sau điều trị bằng Laser QS Alexandrite [79].

Chúng tôi cho rằng kết quả nghiên cứu của các tác giả khác nhau và khác biệt với kết quả của chúng tôi do nhiều nguyên nhân. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu là một nguyên nhân quan trọng. Bệnh nhân có thương tổn bớt rộng, nặng sẽ đáp ứng điều trị kém hơn so với trường hợp thương tổn bớt nhẹ, bệnh nhân tuổi trẻ đáp ứng tốt hơn bệnh nhân lớn tuổi, bệnh nhân có vị trí thương tổn khác nhau đáp ứng điều trị khác nhau. Những điều này chúng tôi sẽ phân tích kỹ hơn trong mục các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị. Kỹ thuật điều trị, phác đồ điều trị cũng ảnh hưởng đến sự khác nhau của các kết quả nghiên cứu. Năm 1992, Goldberg và Nychay là một trong những người đầu tiên sử dụng QS Laser trong điều trị bớt Ota, khi họ báo cáo điều trị thành công của hai bệnh nhân với QS ruby Laser [53]. Sau thời kỳ này đã mở ra một trang mới trong điều trị bớt Ota bằng QS Laser, tuy nhiên từ năm 1992-2000 các báo cáo về điều trị bớt Ota bằng Q-switched Laser, mức cải thiện lâm sàng > 50% chỉ dao động từ 34% đến 45% bệnh nhân, thấp hơn rất nhiều so với kết quả nghiên cứu những năm 2001 trở lại đây. Điều này có lẽ do trước đây kỹ thuật điều trị bớt Ota bằng QS Laser là kỹ thuật mới, các tác giả khi điều trị đều hết sức thận trọng do vậy mức năng lượng sử dụng điều trị thấp, mặt khác cũng có thể những máy QS Laser những năm 90 chưa được tốt như ngày nay?

Các nghiên cứu cũng đã ghi nhận sự cải thiện bớt Ota có thể vẫn còn tiếp tục diễn ra sau khi đã ngừng điều trị Laser, thậm chí kéo dài hàng năm sau khi dừng điều trị. Điều này có nghĩa là kết quả cuối cùng sau điều trị có thể cao hơn kết quả tại thời điểm kết thúc điều trị, và cũng mang lại hy vọng cho những bệnh nhân không có điều kiện điều trị đủ liệu trình nhưng vẫn có thể có kết quả tốt.

#### **4.2.2. Về một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị bớt Ota**

##### ***Liên quan tuổi điều trị với kết quả điều trị***

Các tác giả đều cho rằng những người trẻ tuổi điều trị đạt kết quả cao hơn so với những người nhiều tuổi [66],[80]. Taro Kono, Henry H (2003) khi nghiên cứu hiệu quả điều trị 46 trẻ em và 107 người lớn bị bớt Ota bằng Laser QS nhận thấy để cải thiện >75% bớt liệu trình điều trị trung bình của người lớn là 6 trong khi trẻ em chỉ cần 4 lần điều trị, tỷ lệ biến chứng sau điều trị ở trẻ em là 4,8%, người lớn 22% [66]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy lứa tuổi < 20 có mức cải thiện bớt sau điều trị tốt nhất, sau đó lần lượt đến nhóm tuổi 20-29 và  $\geq 30$  (bảng 3.12 và bảng 3.13 mục 3.2.3). Như vậy càng trẻ tuổi, đáp ứng điều trị càng cao.

Đáp ứng điều trị của trẻ em tốt hơn người lớn có thể do một số nguyên nhân. Bớt Ota khởi phát từ nhỏ và tiến triển tăng dần theo thời gian, vì thế những trường hợp trẻ em thường có mức độ thương tổn nhẹ hơn người lớn, sắc tố thương tổn thường mờ hơn và diện tích cũng chưa lan rộng tối đa. Một yếu tố quan trọng khác là độ sâu mô học của thương tổn bớt. Kang W et al chỉ ra rằng bớt Ota có độ sâu khoảng 1mm, bớt Ota trẻ em có sự xâm nhập của sắc tố melanin và tế bào hắc tố nông hơn so với trường hợp người lớn [52]. Chính vì thế điều trị bớt Ota trẻ em số lần điều trị ít hơn so với người lớn và kết quả đạt được cũng tốt hơn. Theo chúng tôi điều này rất có ý nghĩa trong tư vấn bệnh nhân điều trị sớm, điều trị khi còn trẻ, khi đó người bệnh sẽ có được kết quả điều trị tốt nhất với liệu trình ngắn nhất, ít biến chứng nhất và chi phí thấp nhất.

### ***Màu sắc bớt với kết quả điều trị***

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tất cả những trường hợp bớt màu nâu và nâu tím đều đạt mức cải thiện rất tốt và tốt. Chúng tôi nhận thấy màu sắc trong bớt Ota đáp ứng điều trị tăng dần theo thứ tự là: xanh đen < tím xanh < nâu tím < nâu (biểu 3.2 mục 3.2.3). Kết quả này của chúng tôi cũng không khác biệt so với nghiên cứu của các tác giả khác. Sueda, M.isoda đánh giá mối liên quan giữa màu sắc bớt với kết quả điều trị Laser trên 151 bệnh nhân Ota cho thấy đáp ứng điều trị mức tuyệt vời và mức tốt chủ yếu xảy ra ở nhóm bớt màu nâu và nâu tím. Tôn thương màu nâu được loại bỏ với 3-4 lần điều trị, màu nâu tím được loại bỏ bởi 4-5 lần điều trị, tôn thương màu tím xanh đã được loại trừ sau 5-6 lần, và tôn thương màu xanh đen yêu cầu ít nhất là sáu lần điều trị [55].

Giải thích điều này các tác giả cho rằng màu sắc bớt Ota khác nhau có mức độ tổn thương khác nhau trên hình ảnh mô bệnh học. N-K.Rho, W-S.Kim (2004) khi phân tích 40 mẫu sinh thiết bớt Ota nhận thấy màu sắc bớt Ota trên lâm sàng khác nhau có hình ảnh mô bệnh học khác nhau. Cụ thể vị trí, mức độ tập trung sắc tố melanin và tế bào sắc tố khác nhau. Những trường hợp thương tổn màu nâu sự xâm nhập của sắc tố melanin và tế bào sắc tố nông hơn so với trường hợp màu xanh đen [57]. Điều này cũng phần nào giải thích vì sao những trường hợp bớt Ota màu nâu đáp ứng điều trị tốt hơn so với những trường hợp bớt Ota màu xanh đen. Trong 35 bệnh nhân điều trị của chúng tôi có duy nhất 1 trường hợp đạt kết quả cải thiện mức rất tốt cả về màu sắc và kích thước chỉ sau 4 lần điều trị, trường hợp này thương tổn màu nâu. Những bệnh nhân có thương tổn màu xanh đen trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thường được sử dụng mức năng lượng phát tia Laser điều trị cao hơn những trường hợp bớt màu khác mới có thể đạt đến điểm cuối lâm sàng khi điều trị.

### ***Vị trí nốt với kết quả điều trị***

Mỗi vị trí tổn thương khác nhau, đáp ứng với điều trị Laser khác nhau. Vùng quanh mắt thường đáp ứng kém hơn so với các vùng thương tổn khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi vùng quanh mắt sau điều trị Laser cải thiện cả về sắc tố và diện tích thấp hơn so với vùng má, thái dương, trán. Kết quả này của chúng tôi cũng không khác biệt so với nghiên cứu của các tác giả khác. Lu Z, Fang L (2003) khi nghiên cứu 522 bệnh nhân nốt Ota được điều trị đã nhận thấy thương tổn vùng quanh mắt đáp ứng chậm hơn so với các vị trí khác. Với màu sắc như nhau, vị trí vùng quanh mắt cần nhiều hơn 1-3 lần bắn tia Laser để đạt được kết quả tương tự vị trí khác [81]. Henry H (2001), khi nghiên cứu 119 bệnh nhân điều trị nốt Ota bằng Laser Alexandrite và Laser Yag thấy rằng những trường hợp thương tổn vùng quanh mắt đáp ứng điều trị kém hơn vùng khác [56]. Chính Henry H đề xuất phân loại mới trong nốt Ota, trong đó thương tổn quanh mắt (dấu hiệu Panda) là một dấu hiệu chỉ điểm điều trị khó [56].

Nguyên nhân điều trị nốt Ota vùng quanh mắt đáp ứng kém hơn so với vị trí khác được giải thích là do sự khác nhau về mức độ thương tổn mô bệnh học. Nhóm tác giả N-K.Rho, W-S.Kim (2004), khi nghiên cứu 40 mẫu sinh thiết nốt Ota đã ghi nhận vị trí thương tổn nốt Ota khác nhau, độ tập trung sắc tố cũng khác nhau. Trong hình ảnh mô bệnh học, vùng mi mắt có độ tập trung sắc tố melanin nhiều hơn so với vùng má trên cùng một bệnh nhân nốt Ota [57]. Mặt khác do cấu trúc da vùng mi mắt mỏng, dễ khuếch tán, dễ sưng hơn các vùng da khác nên ngay khi tia Laser bắn vào, vùng da lập tức sưng nề, thoát dịch, dẫn đến giảm năng lượng tia Laser do một phần tia đã bị hấp thu bởi nước.

Những trường hợp có thương tổn đối xứng hai bên đáp ứng điều trị kém hơn so với những thương tổn một bên mặt. Trong 35 bệnh nhân được điều trị của chúng tôi có 2 trường hợp tổn thương song phương 2 bên mặt, sau 8 lần điều trị cả 2 trường hợp đáp ứng mức độ trung bình. Điều trị những

trường hợp thương tổn 2 bên mắt kết quả thấp hơn và thường cần nhiều lần điều trị hơn so với những trường hợp bớt Ota một bên mắt cũng là nhận định chung của nhiều tác giả khi tiến hành điều trị bớt Ota. Các tác giả Omprakash, Cheng-J và cộng sự (2002) khi sử dụng Laser Yag Q-switched điều trị bớt Ota đều nhận thấy không có trường hợp nào bệnh nhân tổn thương hai bên mắt đáp ứng điều trị cải thiện >70% với  $\leq 8$  lần điều trị, để đạt mức cải thiện này có những trường hợp cần điều trị 11-12 lần [74],[66].

### ***Yếu tố mức năng lượng chiếu tia Laser***

Mức năng lượng được khuyến cáo trong điều trị bớt Ota bằng Laser QS alexandrite là  $5-10\text{j}/\text{cm}^2$ . Tuy nhiên lựa chọn chính xác bao nhiêu  $\text{j}/\text{cm}^2$  trong khoảng từ  $5-10\text{j}/\text{cm}^2$  lại không đơn giản. Từ năm 1992-2000 các báo cáo về điều trị bớt Ota bằng Q-switched Laser, mức cải thiện lâm sàng chỉ dao động từ 34% đến 45%, thấp hơn rất nhiều so với kết quả nghiên cứu những năm 2001 trở lại đây. Phải chăng do trước đây kỹ thuật điều trị bớt Ota bằng QS Laser là kỹ thuật mới, các tác giả khi điều trị đều hết sức thận trọng nên mức năng lượng sử dụng điều trị thấp dẫn đến kết quả điều trị không cao? Các nghiên cứu cho thấy nếu năng lượng quá thấp hiệu quả điều trị sẽ kém, năng lượng quá cao sẽ dễ xảy ra biến chứng giảm hoặc tăng sắc tố [4],[5],[54],[57]. Taro Kono thậm chí còn khuyến cáo năng lượng chiếu tia  $< 7\text{J}/\text{cm}^2$  [54]. Một biểu hiện trong kỹ thuật điều trị bớt Ota bằng QS Laser là “điểm cuối lâm sàng” ngay trong khi điều trị Laser. Các tác giả đều cho rằng ngay lập tức sau điều trị điều trị Laser QS Alexandrite “điểm cuối lâm sàng” cần thiết là rộp trắng hoặc hơi xám, đây là biểu hiện mức năng lượng tia phát đã đạt đích điều trị [3],[4],[5],[57]. Gần đây một số tác giả đề xuất hướng điều trị mới bớt Ota đó là dùng năng lượng thấp ( $2,0-5,0\text{J}/\text{cm}^2$ ), liệu trình 18-30 lần, 2 tuần điều trị 1 lần. Tuy nhiên kết quả đạt không cao và chưa đánh giá được khả năng tái phát [82],[83]. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, mức năng lượng phù hợp là  $5,5-7\text{J}/\text{cm}^2$ . Thực tế điều trị chúng tôi nhận thấy nếu năng lượng  $< 5,5\text{J}/\text{cm}^2$

khó đạt được điểm cuối lâm sàng, trong khi năng lượng  $> 7\text{J}/\text{cm}^2$  da vùng chiếu tia có thể phỏng nhẹ, đồng thời bệnh nhân đau lâu hơn và quá trình lành da lâu hơn, có nguy cơ mất sắc tố hoặc tăng sắc tố. Do đó chúng tôi đề xuất mức năng lượng điều trị  $5,5-7\text{J}/\text{cm}^2$ .

### ***Yếu tố khoảng cách giữa các lần điều trị Laser***

Trong thực tế điều trị bớt Ota bằng Laser, do liệu trình điều trị phải rất nhiều lần nên việc lựa chọn, xác định khoảng cách giữa các lần chiếu tia luôn được cân nhắc và là sự băn khoăn của các bác sỹ lâm sàng. Theo khuyến cáo khoảng cách giữa 2 lần điều trị có thể 1-5 tháng, có nghiên cứu cũng đã ghi nhận sự cải thiện bớt Ota có thể vẫn còn tiếp tục diễn ra sau khi đã ngừng điều trị Laser, thậm chí kéo dài hàng năm sau khi dừng điều trị [74], [36]. Tuy nhiên sự cải thiện bớt sau 6 tháng chiếu Laser là rất ít và không phải diễn ra trên tất cả các bệnh nhân bớt Ota [81],[23]. Theo nghiên cứu của Lu Z, Fang L khoảng cách giữa 2 lần điều trị được đề xuất là 4-6 tháng [34], [35],[81]. Sự cải thiện điều trị trên lâm sàng tương ứng với sự biến đổi trên mô bệnh học. Các melanosome sau khi bị tổn thương bởi tia Laser sẽ được các đại thực bào “dọn dẹp”, quá trình này cần thời gian và đó là lý do cần khoảng cách giữa 2 lần điều trị. Phân tích sự biến đổi, thoái hóa, “dọn dẹp” các melanosome và tế bào sắc tố vùng trung bì bớt Ota trong quá trình điều trị trên hình ảnh vi thể và siêu cấu trúc, chúng tôi nhận thấy quá trình này diễn ra mạnh nhất trong khoảng thời gian 2-4 tháng sau chiếu Laser (bảng 3.16 và hình 3.34 mục 3.3.2). Sau 4 tháng các biến đổi vẫn tiếp tục nhưng thưa thớt, ít quan sát thấy trên vi trường. tương ứng trên lâm sàng chúng tôi cũng nhận thấy cải thiện sau điều trị rõ rệt nhất ở tháng 2-4. Liệu trình điều trị bớt Ota thường 7-10 lần, nếu để khoảng cách điều trị quá xa ( $>4$  tháng), thời gian điều trị của bệnh nhân sẽ kéo dài  $>3$  năm, điều này tạo tâm lý chán nản, mệt mỏi làm người bệnh có thể bỏ dở liệu trình điều trị. Còn nếu để khoảng cách điều trị  $< 2$  tháng, tác dụng của lần điều trị vẫn chưa phát huy tối đa, dẫn đến bệnh nhân có thể phải điều trị

nhiều lần hơn nữa. Chính vì vậy đề xuất của chúng tôi trong nghiên cứu là khoảng cách giữa 2 lần chiếu tia Laser trong điều trị bớt Ota là 2-4 tháng.

#### **4.2.3. Về tác dụng không mong muốn khi điều trị**

Một biện pháp điều trị tốt là một biện pháp điều trị hiệu quả nhưng phải ít biến chứng, tác dụng phụ. Chính vì thế đánh giá biến chứng sau điều trị bớt Ota bằng Laser luôn được các tác giả quan tâm trong nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá tác dụng phụ thực sự của Laser QS Alexandrite trong điều trị bớt Ota với bước sóng điều trị 755nm trên da người Việt Nam. Tổng số 35 bệnh nhân bớt Ota được điều trị bằng Laser QS Alexandrite với liệu trình 8 lần. Chúng tôi đánh giá tác dụng không mong muốn khi điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite thông qua phát hiện, theo dõi các tác dụng phụ sau mỗi lần điều trị và sau khi kết thúc liệu trình điều trị. Kết quả của chúng tôi cho thấy tăng sắc tố là tác dụng phụ duy nhất mà chúng tôi gặp trong điều trị với tỷ lệ 5,8%, không có bất kỳ bệnh nhân nào bị sẹo hoặc mất sắc tố (bảng 3.14 mục 3.2.4). Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt với một số nghiên cứu khác. Hong-Weiwang, Yue-Hualiu khi phân tích 602 trường hợp điều trị bớt Ota bằng Laser QS alexandrit nhận thấy hầu như không có biến chứng sau điều trị, tăng sắc tố gặp với tỷ lệ 1%, mất sắc tố với tỷ lệ 1,5% và không có trường hợp nào biến chứng sẹo [23]. Omprakash, N. nghiên cứu về hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser Q-Switched trên 50 bệnh nhân người Ấn Độ, liệu trình điều trị 6-9 lần đã kết luận biến chứng sau điều trị rất thấp, tỷ lệ tăng sắc tố 10%, mất sắc tố 2%, không có trường hợp nào biến chứng sẹo, những trường hợp thay đổi sắc tố đều phục hồi sau điều trị 2-6 tháng [74]. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy tỷ lệ biến chứng gặp trong điều trị dưới 5% [78],[79], tuy nhiên với những bệnh nhân da sẫm màu, tỷ lệ biến chứng sau điều trị có thể cao hơn so với nhóm bệnh nhân da sáng màu [60].



Sự khác biệt kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả khác có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn nên chưa phản ánh đúng các biến chứng sau điều trị, hoặc cũng có thể do các thông số Laser sử dụng trong điều trị của chúng tôi thấp hơn so với thông số trị liệu mà các tác giả khác đã sử dụng. Mặc dù kết quả nghiên cứu giữa các tác giả có sự khác biệt về tỷ lệ % cụ thể của từng loại biến chứng, nhưng đều cho thấy điều trị bớt Ota bằng Laser Q-switched hầu như không có biến chứng đáng kể [79], [85], [84].

Một khía cạnh khác của tác dụng không mong muốn sau điều trị Laser là cảm giác khó chịu sau điều trị. Tuy không phải là biến chứng và không ảnh hưởng lâu dài đến người bệnh nhưng cảm giác khó chịu ngay sau điều trị Laser được hầu hết các bệnh nhân phản ánh. Ngay sau điều trị người bệnh thường có cảm giác căng, đau rát tại vùng da vừa chiếu Laser, giống như cảm giác bỏng hoặc cháy nắng. Cảm giác này có thể kéo dài 30-60 phút sau đó dịu dần. Phù nề, xung huyết tại vùng điều trị gặp ở hầu hết các bệnh nhân đặc biệt với điều trị thương tổn vùng mi mắt [79], [63], [23]. Chính vì thế việc giảm đau trước, trong và sau điều trị Laser đồng thời kết hợp sử dụng thuốc kháng sinh, giảm nề là rất cần thiết, không chỉ giúp bệnh nhân an tâm ở những lần điều trị tiếp theo mà còn góp phần hạn chế những biến chứng sau điều trị Laser. Mỗi loại Laser khác nhau có thể sẽ gây ra những cảm giác khó chịu ở mức độ khác nhau khi điều trị. Henry H, Walter W (1999) có những nghiên cứu sâu về vấn đề này và nhóm tác giả đã đưa ra nhận định: ngay lập tức sau điều trị, bệnh nhân cảm thấy dễ chịu hơn khi được điều trị bằng Laser QS Yag so với khi được điều trị bằng Laser QS Alexandrite [54]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả 35 bệnh nhân được sử dụng thuốc tê bôi (Emla 5%) thời gian 30-60 phút, có dùng giấy bóng kính dán giúp thuốc ngấm tốt hơn, đồng thời chườm lạnh trước và sau điều trị ít nhất 10 phút. Những trường hợp bớt rộng, màu đậm được sử

dụng thêm giảm đau viên sủi Efferagan Codein 500mg trước điều trị 10-15phút. Chăm sóc vết thương, sử dụng thuốc kháng sinh, thuốc chống phù nề, kem chống nắng luôn được khuyến cáo, giám sát sử dụng một cách chặt chẽ.

#### **4.2.4. Về mức độ hài lòng của bệnh nhân với kết quả điều trị**

Trong những điều trị can thiệp mang tính chất thẩm mỹ, sự hài lòng của bệnh nhân sau điều trị là một tiêu chí quan trọng phản ánh sự thành công của liệu pháp can thiệp đó. Bớt Ota tuy là một thương tổn bệnh lý nhưng phần lớn bệnh nhân đến can thiệp lại vì lý do thẩm mỹ. Để khảo sát sự hài lòng của bệnh nhân với kết quả điều trị chúng tôi chia ra các mức độ: bệnh nhân rất hài lòng, hài lòng và chưa hài lòng. Chúng tôi tiến hành lấy phiếu thăm dò mức độ hài lòng của bệnh nhân sau mỗi 2, 4, 6, 8 lần điều trị, sau khi đã khám đánh giá lại mức độ cải thiện bớt Ota và chia sẻ với bệnh nhân về mức độ tiến triển của điều trị. Kết quả mức độ hài lòng của bệnh nhân tăng dần lên. Sau 8 lần điều trị 54,2% bệnh nhân rất hài lòng với kết quả điều trị, 40,0% bệnh nhân ở mức hài lòng (bảng 3.15 mục 3.2.5). Chỉ có 5,8% bệnh nhân chưa cảm thấy hài lòng sau khi kết thúc 8 lần điều trị, lý do là mức độ cải thiện bớt Ota ở những bệnh nhân này chưa cao, tuy nhiên sau khi điều trị tiếp 2-4 lần tiếp theo, tất cả các bệnh nhân này đều hài lòng với kết quả điều trị. Như vậy điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite là một biện pháp điều trị hiệu quả cao, an toàn và tuyệt đại đa số bệnh nhân bằng lòng với kết quả điều trị.

### **4.3. Về hình thái vi thể, siêu vi bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser**

#### **4.3.1. Về hình thái vi thể, siêu vi thể thượng bì bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrie**

##### **Trước điều trị Laser**

Hirayama và Suzuki đã kiểm tra mô học của 450 trường hợp bớt Ota và phân loại tình trạng này theo sự phân bố của các tế bào hắc tố, tuy nhiên

hình ảnh thương tổn vùng thượng bì cũng chỉ được ghi nhận là tăng sắc tố vùng đáy [32]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hình ảnh thượng bì của bớt Ota hầu như không khác biệt nhiều so với cấu trúc da bình thường. Trên hình ảnh vi thể chỉ quan sát được tăng sắc tố vùng đáy. Trên một số vi trường, vùng các lớp tế bào của thượng bì có nhiều các hạt bắt màu thuốc nhuộm hơn so với da bình thường, chứng tỏ trong bớt Ota có thể có sự tăng sắc tố tại các lớp tế bào của thượng bì. Nhưng một số tiêu bản không quan sát thấy rõ hiện tượng này. Do vậy chúng tôi không dám khẳng định có sự tăng sắc tố ở các lớp tế bào tạo sừng trong bớt Ota hay không.

Việc xác định các tế bào hắc tố vùng thượng bì bằng kính hiển vi quang học là rất khó. Theo một số tác giả, trên tiêu bản vi thể có thể nhận ra tế bào hắc tố dựa vào một số đặc điểm như: tế bào hắc tố có hình bán khuyên, bào tương sáng hơn, nhân dị sắc hoặc dựa vào phản ứng DOPA [32],[13],[86]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi không thực hiện được phản ứng DOPA và cũng không xác định chính xác được tế bào hắc tố bằng quan sát trên kính hiển vi quang học. Để phân biệt rõ giữa tế bào hắc tố và các tế bào tạo sừng cần quan sát bằng kính hiển vi điện tử. Với độ phóng đại 5.000-10.000 lần Các tế bào hắc tố vùng thượng bì được phân biệt với các tế bào tạo sừng của thượng bì dựa vào các đặc điểm: hình bán khuyên hoặc không có hình dạng nhất định, trên màng tế bào không có các desmosome, màng tế bào có cấu trúc tương đối thuần nhất. Bào tương có đậm độ điện tử thấp, thuần nhất, không chứa các bó tơ tương lực với đậm độ điện tử cao như các tế bào tạo sừng, có các nhánh bào tương xen giữa các tế bào tạo sừng. Nhân tế bào hắc tố không có hình dạng nhất định, màng nhân gồ ghề, chất nhân thuần nhất và có đậm độ điện tử cao hơn các tế bào tạo sừng. Theo nghiên cứu của tác giả Lu Z , Chen J (2003) về vi thể, siêu vi thượng bì bớt Ota: biểu hiện vi thể là sự tăng sắc tố vùng đáy. Trên hình ảnh siêu vi, tế bào hắc tố chứa nhiều

melanosome, kích thước melanosome 0,15-0,3  $\mu\text{m}^2$ , số lượng khoảng 3 melanosome/1  $\mu\text{m}^2$  [35]. Tuy nhiên tác giả cũng không chỉ rõ tương ứng với biểu hiện tăng sắc tố trên vi thể là biểu hiện nào trên siêu cấu trúc [34].

Nghiên cứu của chúng tôi trên hình ảnh siêu vi thể thượng bì bớt Ota cho thấy các melanosome có mặt ở tất cả các lớp của các tế bào tạo sừng, đặc biệt tại lớp đáy. Tại lớp đáy, các melanosome dày đặc, tập trung thành những “bọc” melanosome, số lượng các melanosome tập trung trong “bọc” nhiều hơn và số lượng bọc melanosome nhiều hơn rõ rệt so với da bình thường (hình 3.14 và 3.15 mục 3.3.1). Dưới độ phóng đại 10.000- 20.000 các “bọc” melanosome có thể chứa 5-12 melanosome kích thước khác nhau, trong khi với vùng đáy da bình thường theo nghiên cứu của Phạm Xuân Thắng các “bọc” melanosome chỉ chứa 2-6 melanosome và số lượng bọc melanosome không dày đặc [12]. Phải chăng điều này giải thích việc quan sát thấy sự tăng sắc tố rõ rệt của vùng đáy bệnh nhân Ota so với vùng đáy da bình thường trên KHV quang học?

### **Ngay sau điều trị Laser**

Trên thực nghiệm, khi tia Laser chiếu vào vùng thượng bì, năng lượng của tia Laser được hấp thu bởi các melanosome, nhất là các melanosome trưởng thành [87]. Chính vì vậy các tế bào vùng thượng bì có chứa melanosome, nhất là các tế bào hắc tố sẽ bị tổn thương [88]. Tuy nhiên mức độ tổn thương phụ thuộc vào số lượng melanosome và kích thước các melanosome. Trong các tế bào tạo sừng có ít melanosome, nhất là các melanosome trưởng thành nên tổn thương của các tế bào tạo sừng vùng thượng bì ít và không trầm trọng. Các tế bào hắc tố chứa nhiều melanosomes trưởng thành nên bị tổn thương rất rõ rệt, thậm trí có những tế bào có biểu hiện “rách” màng tế bào [89],[90]. Với bớt Ota, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tế bào hắc tố, tế bào sừng, melanosomes tổn thương với các biểu hiện

như bào tương, nhân xuất hiện các “vùng mất cấu trúc”, thậm chí nhiều “vùng mất cấu trúc” to gây chèn ép, đẩy lệch nhân tế bào (hình 3.6 và 3.10 mục 3.3.1). Các thành phần như riboxom, ty thể cũng tổn thương với biểu hiện trương phồng hoặc “hốc hóa”. Nhân tế bào có thể có hiện tượng “hốc hóa” nhân hoặc tách màng nhân. Trên một số tiêu bản có thể quan sát thấy màng đáy bị giãn rộng hơn bình thường. Đặc biệt trên hình ảnh siêu vi cho thấy tổn thương trên các melanosome rất rõ nét với hình ảnh ‘hốc hóa’ từ bên trong (bên trong các melanosome xuất hiện những hốc trắng), hoặc đậm độ điện tử thấp (bóng ma) (hình 3.16 và 3.17 mục 3.3.1). Những nhận xét này của chúng tôi cũng tương đồng với nhận xét của Lu Z, Chen J (2003) và một số tác giả khác khi nghiên cứu về vi thể, siêu vi thương bì bớt Ota [34], [35],[86]. Như vậy tác động của tia Laser có gây tổn thương các tế bào vùng thượng bì nhưng mức độ khác nhau, các tế bào hắc tố tổn thương rõ rệt và trầm trọng hơn so với các tế bào tạo sừng.

#### **Sau điều trị Laser 4 lần**

Nghiên cứu Lu Z và cộng sự (2003) cho thấy vùng thượng bì bớt Ota bắt đầu phục hồi 3-4 tháng sau khi chiếu Laser và sau 1 năm sự phục hồi là hoàn toàn, đồng thời không có hiện tượng tăng hoặc giảm sắc tố sau điều trị [55]. Một số các nghiên cứu thực nghiệm khác cho thấy sắc tố vùng thượng bì phục hồi mức bình thường trong vòng 8 tuần ở chuột lang guinea và 3-6 tháng trong cơ thể người khỏe mạnh sau khi chiếu Laser [86],[88],[91]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình ảnh thượng bì sau điều trị Laser 1 tháng đang bình phục. Sau 3 tháng và 4 tháng hình ảnh vi thể của thượng bì gần như bình thường so với trước khi điều trị. Trên cấu trúc siêu vi, các cấu trúc của tế bào như nhân, phức bộ golgi, lưới nội chất, màng tế bào phục hồi dần. Sau 3 tháng đến 4 tháng các tế bào thượng bì ổn định gần như hoàn toàn. Các melanosome có

biểu hiện thoái hóa rõ rệt 1-2 tháng sau chiếu Laser. Sau 3-4 tháng các melanosome đã xuất hiện trở lại trong các tế bào mang sắc tố vùng thượng bì (hình 3.7 và 3.18 mục 3.3.1). Như vậy 3-4 tháng sau điều trị Laser lần 4 cấu trúc của thượng bì gần như bình thường so với trước khi điều trị. Điều đó cho thấy đích tác động của tia Laser trong điều trị bớt Ota không tập trung nhiều vào sắc tố vùng thượng bì. Và cũng cho thấy độ an toàn của phương pháp điều trị này đối với vùng thượng bì.

### **Sau 8 lần điều trị Laser với kết quả rất tốt trên lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi hình ảnh vi thể thượng bì bớt Ota sau 2 tháng kết thúc điều trị tương đối bình thường và không phát hiện được nhiều sự khác biệt với 6 tháng hay 12 tháng sau kết thúc điều trị. Trên hình ảnh siêu vi thể, có thể thấy sự khác biệt trong các giai đoạn phục hồi của thượng bì, điển hình là sự thoái hóa và phát triển trở lại của các melanosomes: các melanosome vẫn có biểu hiện thoái hóa sau 2 tháng điều trị, tuy nhiên sau 6 và 12 tháng không quan sát thấy các melanosome hốc hóa. Sau 6-12 tháng các melanosomes đã phát triển đầy đủ trở lại trong tế bào hắc tố và các tế bào thượng bì, cho thấy sự phục hồi cả về hình thái và chức năng của các tế bào (hình 3.19 mục 3.3.1). Điều này cũng phù hợp với nhận xét của Lu Z và cộng sự (2003) về sự biến đổi của thượng bì bớt Ota sau điều trị Laser [34]. Như vậy, trong khi các nghiên cứu cho thấy quá trình sản xuất, hình thành, melanine, melanosomes chịu ảnh hưởng của một số yếu tố trong đó có yếu tố ánh sáng [92],[93], thì với vùng thượng bì bớt Ota có tổn thương bởi tia Laser nhưng những tổn thương này đã hồi phục, cấu trúc thượng bì trở về gần như bình thường, đồng thời cũng cho thấy sự an toàn của biện pháp điều trị khi không thấy sự tăng, giảm sắc tố hay tái phát trong các tiêu bản mà chúng tôi nghiên cứu.

### **4.3.2. Về cấu trúc vi thể, siêu vi thể vùng trung bì, hạ bì bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrie**

#### **Trước điều trị Laser**

Trong cấu trúc da bình thường, vùng trung bì không có các tế bào hắc tố. Nhưng trong bớt Ota, hình ảnh các tế bào hắc tố vùng trung bì là biểu hiện quan trọng trong tổn thương giải phẫu bệnh học. Một số tác giả dựa vào mật độ và sự phân bố các tế bào hắc tố để đánh giá mức độ nặng nhẹ của bệnh. Các tác giả cho rằng sự phân loại mô học sẽ hữu ích trong việc dự đoán kết quả điều trị, với các loại thương tổn bề mặt có khả năng đáp ứng với điều trị tốt hơn các loại sâu [32]. Nghiên cứu của chúng tôi trên vi thể sử dụng nhuộm Masson-Fontana là phương pháp nhuộm đặc hiệu về sắc tố melanin các tế bào hắc tố có biểu hiện trên tiêu bản nhuộm Fontana là các hạt melanosome bắt màu nitrat bạc màu đen, các hạt xuất hiện nhiều vùng trung bì lưới, cũng có thể xuất hiện vùng trung bì sâu, thậm chí ở lớp hạ bì hoặc quanh các thành mạch máu, tuyến mồ hôi, tuyến bã. Như vậy các nghiên cứu đều cho thấy trong bớt Ota có sự hiện diện của các tế bào hắc tố vùng trung bì, sự phân bố và vị trí tế bào hắc tố có thể quan sát được trên kính hiển vi quang học thông thường.

Nghiên cứu của Hori Y , Ohara K (1982) trên kính hiển vi điện tử cho thấy tế bào hắc tố vùng trung bì thường được bao bọc bởi 1-2 lớp vỏ bọc ngoại bào, vỏ có thể cấu trúc laminae cơ bản hoặc sợi tốt [94]. Trong khi Kishikawa T cho rằng các tế bào hắc tố được đặc trưng bởi sự hấp thu <sup>14</sup>C-tyrosine [95], và sự trưởng thành của melanosomes có thể bị ảnh hưởng bởi hợp chất SH [96]. Một số nghiên cứu cho thấy tế bào hắc tố vùng trung bì trong bớt Ota có thể cũng tương tự như tế bào hắc tố tại các tổn thương khác như bớt Ito hoặc bớt Hori [97],[98],[99]. Theo nghiên cứu của Lu Z, Chen J (2000) [35]: dưới kính hiển vi điện tử, các tế bào hắc tố vùng trung bì có hình tròn, hình dạng

đuôi gai hoặc hình dạng bất thường, bên trong tế bào chứa nhiều melanosomes phát triển đầy đủ (đường kính: 0,12-0,78  $\mu\text{m}$ ) ở các giai đoạn III và IV. Mỗi  $\mu\text{m}^2$  của phần diện tích chứa khoảng 9 melanosomes có đường kính 0,12-0,78  $\mu\text{m}$ . Các melanosomes trong tế bào hắc tố vùng trung bì lớn hơn đáng kể về kích thước và số lượng thường nhiều hơn so với vùng thượng bì, mặc dù kích thước của các bào quan tế bào gần như giống nhau. Các Melanophages là những tế bào hình dạng không đều, trong tế bào chất đã có một số lượng lớn các lysosome và các thể thực bào chứa melanosomes tổng hợp. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy melanosomes giai đoạn IV vùng trung bì nhiều hơn và có kích thước lớn hơn rõ rệt so với melanosomes ở thượng bì. Có thể so sánh kích thước, số lượng các melanosome trong tế bào hắc tố thượng bì với melanosome trong tế bào hắc tố trung bì giữa nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của Lu Z ở bảng 4.1:

*Bảng 4.1. So sánh kích thước, số lượng các melanosome trong tế bào hắc tố thượng bì với melanosome trong tế bào hắc tố trung bì giữa nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của Lu Z*

Melanosome Tế bào hắc tố(TBHT)	Số lượng melanosome/ $1\mu\text{m}^2$	Kích thước melanosome ( $\mu\text{m}$ )
TBHT thượng bì theo Lu Z [34]	3	0,15-0,33
TBHT thượng bì theo NC của chúng tôi	2-3	0,17-0,35
TBHT trung bì theo Lu Z [35]	9	0,12-0,78
TBHT trung bì theo NC của chúng tôi	9-11	0,22-0,65

Như vậy các melanosomes vùng thượng bì và trung bì có sự khác nhau rõ rệt về số lượng, kích thước và sự phân bố trong tế bào, cụ thể melanosomes ở tế



bào hắc tố vùng trung bì có kích thước lớn hơn, số lượng nhiều hơn, mật độ dày đặc hơn so với melanosomes vùng thượng bì.

### **Ngay sau điều trị Laser**

Các nghiên cứu đều cho rằng tế bào mang sắc tố vùng trung bì chính là đích chiếu Laser trong điều trị bớt Ota. Giả thuyết về cơ chế tác động của tia Laser đối với bớt Ota như sau: Khi tia Laser tác động vào bớt Ota có thể gồm 2 giai đoạn: giai đoạn I, phá hủy melanosome và tế bào hắc tố; giai đoạn II, “dọn dẹp” các melanosomes thoái hóa cùng với các mảnh vỡ tế bào. Giai đoạn I xảy ra ngay lập tức sau khi chiếu Laser, các melanosomes và các tế bào hắc tố da có chứa các chất đã bị phá hủy trong chuỗi. Cơ chế có thể là khi melanosomes hấp thụ năng lượng của tia Laser, nhiệt độ của melanosomes ngay lập tức đã tăng lên mức độ rất cao, làm vùng ảnh hưởng của nhiệt mở rộng mạnh mẽ và tiếp tục phá vỡ các melanosomes qua photothermolysis và tác động cơ học photoacoustic. Sự gián đoạn đồng thời của nhiều melanosomes tạo ra sóng xung kích có thể phá hủy các melanosomes ở xa khác. Điều này được chứng minh trên hình ảnh siêu cấu trúc chính là sự tổn thương của các tế bào hắc tố, melanosome. Dưới kính hiển vi điện tử, người ta nhận thấy rằng mặc dù có sự suy thoái của một phần của các melanosomes trong tế bào chất, một số melanosomes nằm sâu vẫn còn nguyên vẹn, cho thấy sự phá hủy các tế bào hắc tố có thể là thứ phát của melanosomes trong tế bào. Điều này giải thích cho thực tế là năng lượng của tia Laser không còn đủ mạnh để tiêu diệt mô đích sau khi suy giảm vì đến lớp sâu của da. Vì vậy, điều trị bớt Ota cần được thực hiện với nhiều lần chiếu Laser. Giả thiết này cũng đã được một số tác giả chứng minh bằng hình ảnh vi thể và siêu vi [34],[35],[86]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa chứng minh rõ ràng hơn cách thức tác động của tia Laser đối với bớt Ota, góp phần khẳng định đích tác động chính của tia Laser trong điều trị bớt chính là các

melanosomes vùng trung bì. Đồng thời làm rõ, chi tiết những tổn thương cụ thể của tế bào hắc tố như: màng tế bào, nhân tế bào, chất nhân, phức bộ golgi,..Kết quả cuối cùng của nó là sự biến mất của tế bào hắc tố và da trở lại bình thường trên lâm sàng.

### **Sau điều trị Laser 4 lần**

Để đánh giá sự biến đổi bớt Ota sau chiếu Laser 4 lần, chúng tôi tiến hành lấy mẫu ở các thời điểm sau chiếu Laser 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng và 4 tháng. Mục đích của việc lấy mẫu tại nhiều thời điểm là theo dõi sự biến đổi của bớt, sự biến đổi của các tế bào hắc tố, melanosomes diễn ra như thế nào khi tia Laser tác động. Qua đó cũng quan sát được diễn biến của quá trình cải thiện bớt, đồng thời đề xuất khoảng thời gian hợp lý nhất giữa các lần chiếu Laser để đạt được kết quả điều trị cao nhất.

Khi tia Laser tác động vào da, tia Laser sẽ tác động chọn lọc trên tế bào hắc tố [100]. Trong bớt Ota, các tế bào hắc tố và melanosomes vùng trung bì bị ảnh hưởng nhiều nhất và bị phá hủy. Giả thiết về quá trình này gồm 2 giai đoạn: giai đoạn I, phá hủy melanosome và tế bào hắc tố; giai đoạn II, “dọn dẹp” các melanosomes thoái hóa cùng với các mảnh vỡ tế bào. Trong giai đoạn II, các đại thực bào đóng một vai trò quan trọng, các nguyên bào sợi cũng tham gia “dọn dẹp”. Toàn bộ quá trình có thể là như sau: Các melanosomes thoái hóa nằm rải rác trong các bó collagen và các mảnh vỡ tế bào, gây ra sự di cư của các đại thực bào đến khu vực. Sau khi được thực bào, các melanosomes còn được tiếp tục tan rã trong phagosomes, và sản phẩm cuối cùng có thể được chuyển đến các hạch bạch huyết hoặc các cơ quan bài tiết thông qua các mạch bạch huyết. Giả thiết này cũng đã được một số tác giả chứng minh bằng hình ảnh vi thể và siêu vi [34],[35],[86]. Nghiên cứu của Lu Z, Chen J (2000) cho thấy khi tia Laser chiếu vào bớt Ota, tế bào hắc tố,

melanosomes trung bì bị tác động mạnh nhất, các cấu trúc này bị tổn thương, kết quả cuối cùng của nó là sự biến mất của tế bào hắc tố và da trở lại bình thường trên lâm sàng [35]. Sự thoái hóa của tế bào hắc tố, melanosomes và quá trình dọn dẹp diễn ra trong thời gian dài, thường từ 1-5 tháng [34],[35]. Đó cũng chính là lý do các tác giả khuyến cáo khoảng cách giữa 2 lần chiếu Laser từ 1-5 tháng [81],[101] . Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích sự biến đổi, thoái hóa, “dọn dẹp” các melanosome và tế bào hắc tố vùng trung bì bớt Ota trong quá trình điều trị trên hình ảnh vi thể và siêu vi, chúng tôi nhận thấy quá trình này diễn ra mạnh nhất trong khoảng thời gian 2-4 tháng sau chiếu Laser (bảng 3.16 và hình 3.34 mục 3.3.2). Chính vì vậy đề xuất của chúng tôi trong nghiên cứu là khoảng cách giữa 2 lần chiếu tia Laser trong điều trị bớt Ota là 2-4 tháng. Điều này đã được chúng tôi phân tích trong mục ảnh hưởng của khoảng cách điều trị đến kết quả điều trị (mục 4.2.2).

### **Sau điều trị Laser 8 lần với kết quả rất tốt**

Các thời điểm lấy mẫu là sau khi kết thúc điều trị 2 tháng, 6 tháng, 12 tháng. Sự phân chia các tháng để làm rõ quá trình biến đổi, phục hồi từng bước của da sau khi kết thúc tác động của tia Laser, với mong muốn mang đến một cái nhìn toàn diện về quá trình phục hồi của da. Đồng thời cũng giúp đánh giá khả năng tái phát bệnh sau quá trình điều trị Laser.

Sau 8 lần điều trị Laser, trên lâm sàng kết quả đạt được ở mức rất tốt, nghĩa là vùng da bớt Ota đã trở về màu sắc da như bình thường. Vấn đề đặt ra là trên lâm sàng biểu hiện như vậy nhưng biểu hiện trên mô học như thế nào và khả năng tái phát bệnh ra sao? Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 2 tháng sau điều trị các tế bào hắc tố, melanosomes vùng trung bì đã gần như biến mất, chỉ còn rải rác một số melanosomes thoái hóa, 6 tháng sau điều trị hình ảnh vi thể và siêu cấu trúc vùng trung bì gần như da bình thường, 12 tháng sau điều trị cấu trúc vùng trung bì bình thường hoàn toàn, không còn tế

bào hắc tố, melanosomes trung bì, không có hiện tượng tăng xơ tạo sẹo và chưa quan sát thấy sự tái phát của bớt. Theo nghiên cứu của Lu Z và cộng sự (2000) 3-6 tháng sau kết thúc chiếu Laser các tế bào hắc tố và melanosomes vùng trung bì được dọn dẹp bởi các đại thực bào, 1 năm sau kết thúc điều trị cấu trúc trung bì bình thường trên mọi phương diện. Như vậy các kết quả nghiên cứu đều cho thấy khác với vùng thượng bì là sự phục hồi tế bào hắc tố thượng bì sau chiếu Laser [35]. Tế bào hắc tố và melanosomes vùng trung bì đã bị loại bỏ hoàn toàn sau khi kết thúc điều trị Laser.

#### **4.3.3. Sự tương thích, phù hợp giữa kết quả điều trị bớt Ota bằng Laser trên lâm sàng với hình ảnh cấu trúc vi thể, siêu vi thể**

- Sau 4 lần chiếu Laser, kết quả cải thiện bớt trên lâm sàng khá rõ. Đối chiếu giữa kết quả trên lâm sàng với biểu hiện trên cấu trúc vi thể, siêu vi chúng tôi thấy có sự phù hợp, tương thích. Trên vi thể và siêu vi biểu hiện rõ sự tổn thương sau đó hồi phục hoàn toàn của thượng bì. Vùng trung bì là sự tổn thương và loại bỏ không hồi phục của tế bào hắc tố, melanosomes. Các tế bào hắc tố và melanosomes còn lại đã giảm nhiều so với lúc trước điều trị. Mức độ tế bào hắc tố còn lại cũng tương ứng với kết quả cụ thể đạt được trên lâm sàng. Chúng tôi nhận thấy, với trường hợp đáp ứng sau điều trị đạt mức tốt trên lâm sàng, ở hình ảnh vi thể và siêu vi số lượng tế bào hắc tố và melanosomes vùng trung bì ít hơn rõ rệt so với các trường hợp đạt kết quả mức kém. Sự phù hợp giữa lâm sàng và mô bệnh học còn thể hiện ở khoảng cách giữa các lần điều trị. Sau lần điều trị thứ 4, chúng tôi lấy khoảng cách giữa lần điều trị thứ 4 với lần thứ 5 là 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng và 4 tháng. Sau điều trị 1 tháng trên lâm sàng bớt đã có sự cải thiện, tuy nhiên sự cải thiện rõ rệt nhất ở tháng 2-4, sau 4 tháng sự cải thiện hầu như không đáng kể. Trên mô bệnh học, khi tia Laser tác động vào da, các tế bào hắc tố, melanosomes vùng trung bì bị ảnh hưởng nhiều nhất và bị phá hủy. Quá trình này diễn ra mạnh nhất trong thời gian 2-4

tháng sau chiếu Laser. Sau 4 tháng các biến đổi vẫn tiếp tục nhưng thưa thớt, ít quan sát thấy trên vi trường.

- Sau 8 lần chiếu Laser, kết quả cải thiện bớt trên lâm sàng là bớt biến mất và không có biến chứng sau điều trị như tăng sắc tố, giảm sắc tố hoặc tạo sẹo. Đối chiếu giữa kết quả trên lâm sàng với biểu hiện trên vi thể, siêu vi, chúng tôi thấy có sự tương ứng, phù hợp. Trên cấu trúc vi thể và siêu vi biểu hiện rõ sự hồi phục và bình thường hoàn toàn của thượng bì. Với vùng trung bì, hạ bì hình ảnh siêu cấu trúc gần như da bình thường, không còn quan sát thấy tế bào hắc tố hoặc melanosomes vùng trung bì, hạ bì. Tương ứng với điều đó trên lâm sàng là bớt hoàn toàn biến mất. Các cấu trúc khác của da như tuyến bã, nang lông, tuyến mồ hôi hầu như không bị ảnh hưởng. Các tổ chức collagen, sợi chun biểu hiện bình thường, không có sự tăng xơ. Tương ứng trên lâm sàng vùng da sau khi kết thúc điều trị Laser không có sẹo. Sau 12 tháng chưa quan sát được sự xuất hiện trở lại của tế bào hắc tố vùng trung bì, chúng tỏ khả năng tái phát (nếu có) trong vòng 1 năm chưa xảy ra.

Như vậy diễn biến điều trị trên lâm sàng phù hợp và tương đồng với biến đổi quan sát được trên hình ảnh vi thể, hình ảnh siêu vi (ảnh phụ lục 2). Các hình ảnh vi thể, siêu vi đã làm sáng tỏ hơn giả thuyết về cách thức, diễn biến tác động của tia laser đối với bớt Ota, đồng thời là cơ sở khoa học cho việc khuyến cáo phác đồ điều trị hợp lý nhất với từng người bệnh.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 195 bệnh nhân bớt Ota đến khám và điều trị tại Bệnh viện da liễu Hà Nội, chúng tôi rút ra kết luận:

### 1. Đặc điểm lâm sàng bớt Ota

- Bớt Ota thường gặp ở nữ giới, tỷ lệ nữ/nam: 3,3/1
- Khởi phát bệnh của bớt Ota sớm, 70,8% bệnh nhân biểu hiện bệnh khi  $\leq 10$  tuổi. Trong khi bệnh nhân thường đến khám nhiều nhất ở tuổi 20-29, chiếm 42,6%.
- 25,1% bớt Ota có diện tích  $> 50\text{cm}^2$ , diện tích trung bình  $40,01 \pm 2,31$
- Màu xanh đen và xanh tím gặp nhiều trong bớt Ota với tỷ lệ mỗi loại  $>40\%$ .
- Trên khuôn mặt, các vị trí thường bị bớt Ota là má, thái dương, mi mắt với tỷ lệ mỗi vùng  $> 50\%$ . Có 48,7% bệnh nhân bớt Ota tổn thương cùng mạc mắt và 3,6% bệnh nhân Ota có thương tổn cả hai bên mắt.
- Bớt Ota thường tiến triển đậm lên về màu sắc và lan rộng về kích thước, với tỷ lệ  $>80\%$  bệnh nhân.

### 2. Hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser Q-switched Alexandrite

- Kết quả cải thiện bớt Ota tăng dần sau 2, 4, 6, 8 lần điều trị. Sau 8 lần điều trị cải thiện mức rất tốt, tốt, trung bình của kích thước lần lượt là 31,4%; 54,3%, 14,3% của sắc tố là 45,7%; 51,4% và 2,9%, không trường hợp nào cải thiện mức độ kém.
- Mức năng lượng phù hợp trong điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite  $5,5-7\text{J}/\text{cm}^2$
- Khoảng cách giữa 2 lần chiếu tia Laser trong điều trị bớt Ota là 2-4 tháng.
- Điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite là một biện pháp điều trị an toàn (tăng sắc tố tạm thời với tỷ lệ 5,8%) và là một biện pháp điều trị được bệnh nhân ưa thích ( 94,2%)

### **3. Biến đổi cấu trúc vi thể, siêu vi thể bớt Ota trước, trong, sau điều trị Laser QS Alexandrie**

- Trước điều trị Laser: thượng bì có sự tăng sắc tố ở vùng đáy và tăng số lượng melanosomes/1 “bọc” melanosome. Vùng trung bì có tế bào hắc tố chứa các melanosome ở giai đoạn III, IV kích thước lớn, mật độ dày đặc hơn so với melanosome ở tế bào hắc tố thượng bì.

- Trong thời gian điều trị Laser: tế bào hắc tố, tế bào sừng, melanosomes của thượng bì có tổn thương nhưng vẫn xuất hiện trở lại ở vùng thượng bì. Trong khi các tế bào hắc tố, melanosomes vùng trung bì tổn thương và bị loại bỏ. Thời gian loại bỏ mạnh nhất 2-4 tháng.

-Sau chiếu Laser 8 lần với kết quả rất tốt: Tế bào hắc tố, tế bào sừng, melanosomes vùng thượng bì xuất hiện trở lại và giống như bình thường. Tế bào hắc tố, melanosomes vùng trung bì bị loại bỏ và cấu trúc da trở lại giống bình thường. không quan sát thấy quá trình tạo sẹo. Như vậy đích điều trị của Laser QS Alexandrite trong bớt Ota là tế bào hắc tố và melanosome vùng trung bì.

## **KHUYẾN NGHỊ**

Laser Q-switched Alexandrite là biện pháp điều trị bớt Ota đạt kết quả cao, ít biến chứng. Vì vậy khi điều trị bớt Ota nên sử dụng Laser Q-switched Alexandrite.

Phác đồ điều trị phù hợp là:

- Liệu trình điều trị  $\geq 8$  lần chiếu Laser
- Mức năng lượng điều trị: 5,5 - 7j/cm<sup>2</sup>
- Kích thước chùm tia phát: 3-4mm
- Khoảng cách giữa hai lần chiếu 2- 4 tháng



## **DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Thế Vỹ, Nguyễn Quốc Hưng, Vũ Mạnh Hùng, Nguyễn Hữu Sáu (2015). Đặc điểm lâm sàng bớt Ota. *Tạp chí nghiên cứu y học*, tập 94, số 2, 80.
2. Nguyễn Thế Vỹ, Nguyễn Hữu Sáu (2016). Bớt Ota. *Tạp chí Da liễu học Việt Nam*, số 21, 53.
3. Nguyễn Thế Vỹ, Nguyễn Quốc Hưng, Vũ Mạnh Hùng, Nguyễn Hữu Sáu, Phạm Xuân Thắng, Đàm Thúy Hồng (2016). Điều trị bớt Ota bằng laser QS Alexandrite. *Tạp chí nghiên cứu y học*, tập 100, số 2, 78.
4. Nguyễn Thế Vỹ, Vũ Mạnh Hùng, Nguyễn Hữu Sáu, Phạm Xuân Thắng, Đặng Văn Em (2017). Hiệu quả của Laser QS Alexandrite đối với sự biến đổi tế bào hắc tố thượng bì và tế bào hắc tố trung bì trong bớt Ota. *Tạp chí y dược lâm sàng 108*, tập 12, số đặc biệt, 165

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ota M, Tamino H, (1939). A variety of nevus frequently encountered in Japan, nevus fusco-coeruleus ophthalmomaxillaris and its relation to pigmentary changes in the eye. *Tokyo Med J*, 63, 1242–1244
2. Hidano A, Kajima H, Ikeda S et al (1967). Natural history of nevus of Ota. *Arch. Dermato*, 95, 187–195.
3. Kopf A, Weidman W et al (1962). Nevus of Ota. *Arch. Dermatol*, 85, 195–208.
4. Murad Alam, Kenneth A, Jeffrey S Dover (2004). Laser treatment of nevus of Ota. *Dermatologic Therapy*, 204-210.
5. Vidhi V. Shah, Fleta N. Bray et al (2016). Lasers and nevus of Ota: a comprehensive review. *Laser in Medical Science*, Volume 31, 179-185.
6. S.J.Felton, F.Al-Niaimi et al (2014). Our perspective of the treatment of naevus of Ota with 1,064-, 755- and 532-nm wavelength lasers. *Laser in Medical Science*, Volume 29, 1745-1749.
7. Bộ môn Da Liễu Học viện quân y (2008). *Giáo trình bệnh da và hoa liễu*, Nhà xuất bản quân đội nhân dân, 15-56.
8. Bộ môn Da Liễu Trường Đại Học Y Hà Nội (2014). *Bệnh học da liễu*, Nhà xuất bản y học, 13-20.
9. Bộ môn Da Liễu Trường Đại Học Y Hà Nội (1992), *Giáo trình bệnh da liễu*, Nhà xuất bản y học, 7-14.
10. Phạm văn Hiến (2009). *Da liễu học*, Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam, 6-7
11. Masako Mizoguchi, Fumiko Murakami et al (1997). Clinical, Pathological, and Etiologic Aspectsof Acquired Dermal Melanocytosis. *Pigment Cell Research*, 287-299.
12. Phạm Xuân Thắng (2000). *Nghiên cứu màu da bụng tử thi qua các giai đoạn ướp bảo quản và hình thái melanosom của da*, luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

13. Kidson S.H, Richards P.D, Rawoot F (1993). An ultrastructural study of melanocytes and melanosomes in the skin and hair bulbs of rufous albinos. *Pigment Cell Research*, 6, 209-14.
14. Đỗ Kính (2006). *Phôi thai học thực nghiệm và ứng dụng lâm sàng*, Nhà xuất bản y học, 790-798.
15. Seth J. Orlow (1999). Molecular and cellular basis of pigmentation. Deptment of Dermatology. New York University
16. Seiberg M, Paine C et al (2000). The protease-Activated receptor 2 regulates pigmentation via keratinocyte melanocyte interactions. *Experimental cell reseach*, 254, 25-32.
17. Van Raamsdonk CD, Fitch KR, Fuchs H (2004). Effects of G-protein mutations on skin color. *Nat Genet*, 36 (9), 961-8.
18. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G et al (2009). Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*, 29. 457 (7229), 599-602.
19. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al (2010). Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*, 363 (23), 2191-9
20. Goldman-Lévy G, Rigau V, Bléchet C, et al (2016). Primary melanoma of the leptomeninges with bap1 expression-loss in the setting of a nevus of ota: A clinical, morphological and genetic study of 2 cases. *Brain Pathol.* Feb 2
21. Ana Vivancos, Ginevra Caratú (2016). Genetic evolution of nevus of Ota reveals clonal heterogeneity acquiring BAP1 and TP53 mutations. *Pigment Cell & Melanoma Research*, Volume 29, Issue 2, 47–253.
22. Nguyễn Thế Vỹ (2012). Đặc điểm lâm sàng và hiệu quả điều trị bớt Ota bằng laser Yag qswitched. *Tạp chí Y học thực hành số 846*, 182-185.
23. Hong-Weiwang, Yue-Hualiu, Gang-Kuizhang (2007). Analysis of 602 Chinese Cases of Nevus of Ota and the Treatment Results Treated by QS Alexandrite Laser. *Dermatol Surg*, 33, 455–460.

24. Tanino H (1939). Uber eine in Japan haufiq vorkom-mende Navusform: 'Naevus fusco-caeruleus ophthalmo-maxillaris Ota,' I: Mitteilung: beobachtunguber lokalisation, verfarbung, anordnung and histologische veranderung. *Jpn J Dermatol*, 46, 435-451.
25. Magarasevic L, Abazi Z (2013). Unilateral open-angle glaucoma associated with the ipsilateral nevus of Ota. *PMC Journals*, Apr 9, 10.1155
26. Jitender Solanki, Sarika Gupta, Al (2014). Nevus of Ota- A Rare Pigmentation Disorder with Intraoral Findings. *Journa of Clin Diagn Res*, 8(8).
27. Fahad Alsaif, Hissah Alshahwan (2011). Bilateral nevus of Ota associated with Turner syndrome. *Journal of the Saudi Society of Dermatology & Dermatologic Surgery*, 15, 33–36.
28. Teekhasaene C, Ritch R, Rutnin U, et al (1990). Ocular findings in oculodermal melanocytosis. *Arch Ophthalmol*, 108, 1114-1120.
29. Kumar A, Singh J (1985). Naevus of Ota with primary retinitis pigmentosa: a syndrome. *Can J Ophthalmol*, 20, 261-263.
30. Radhadevi CV, Charles KS, Lathika VK, (2013). Orbital malignant melanoma associated with nevus of Ota. *Indian J Ophthalmol*, 61(6):306-9.
31. Patterson CR, Acland K, Khooshabeh R (2009). Cutaneous malignant melanoma arising in an acquired naevus of Ota. *Australas J Dermatol*, 50(4), 294-6.
32. Hirayama T, Suzuki T (1991). A new classification of Ota's naevus based on histopathological features. *Dermatologica*, 183, 169-172.
33. Kishikawa T, Suzuki T, Sasaki Y, et al (1997). Characterization of melanosomes and melanogenesis in cells cultured from Ota's naevus. *J Submicrosc Cytol Pathol*;29, 339-352.
34. Lu Z, Chen J (2003). Effect of Q-switched Alexandrite laser irradiation on epidermal melanocytes in treatment of Nevus of Ota. *Chin Med J Engl*, 116(4), 597-601.

35. Lu Z, Chen Junpang (2000). Effect of Q-switched alexandrite laser irradiation on dermal melanocytes of nevus of Ota. *Chinese Medical journal*, 113(1), 49-52.
36. Henry H.L. Chan, Taro Kono (2004). Nevus of Ota: Clinical Aspects and Management. *Skinmed*, 2(2).
37. Kobayashi T (1991). Microsurgical treatment of naevus of Ota. *J Dermatol Surg Oncol*, 17, 936-941.
38. Hosaka Y, Onizuka T, Ichinose M, et al (1995). Treatment of naevus of Ota by liquid nitrogen cryotherapy. *Plast Reconstr Surg*, 95, 703-711
39. Hata Y, Matsuka K, Ito O, et al (1967). Treatment of naevus of Ota: combined skin abrasion and carbon dioxide snow method. *Plast Reconstr Surg*, 97, 544-554.
40. Nguyễn Thế Hùng, Phạm Hữu Nghị, Đỗ Thiện Dân (2007). Ứng dụng Laser phẫu thuật thẩm mỹ tại bệnh viện Trung ương quân đội 108: những kết quả mới và triển vọng. *Tạp chí y dược lâm sàng 108*, số 1, 72-79
41. Alster TS, Williams CM (1995). Treatment of nevus of Ota by the Q-switched Alexandrite laser. *Dermatol Surg*, 21, 592-596.
42. Apfelberg DB (1995). Argon and Q-switched Yttrium-Aluminum-Garnet laser treatment of nevus of Ota. *Ann Plast Surg*, 35, 150-153.
43. Chan HH, Ying SY, Ho WS, et al (2000). An in vivo trial comparing the clinical efficacy and complications of Q-switched 755 nm alexandrite and Q-switched 1064 nm (Nd-YAG) lasers in the treatment of nevus of Ota. *Dermatol Surg*, 26, 919-922.
44. Vũ Công Lập, Trần Công Duyệt, Đỗ Kiên Cường (1999). *Đại cương về laser Y học và laser ngoại khoa*. Nhà xuất bản y học. 20-23
45. Alexander J Stratigos, Jeffrey S Dover, Kenneth A Arndt (2000). Laser Treatment of Pigmented Lesions-2000. *Arch Dermatol*, 189-217
46. David J. Goldberg (2000). Congenital and acquired pigmented lesions: to treatment or not to treat with lasers. *Dermatologic Therapy*, 324-340.

47. Ratz JL (1995). Laser physics. *Clin Dermatol*, 13, 11-20
48. Pamsh JA (1990). Laser medicine and laser dermatology. *J Dermatol*, 17, 587-594.
49. Vihercoski E (1990). Laser in medicine. *Ann Chir Gynaecol*, 79, 176-181.
50. Choy DSJ (1988). History of lasers in medicine. *Thorac Cardiovasc Surg*, 36, 144-117.
51. Gerardo A, Moreno-Arias, Alejandro Camps-Fresneda (2001). Treatment of Nevus of Ota With the Q-Switched Alexandrite Laser. *Lasers in Surgery and Medicine*, 28, 451-455.
52. Kang W, Lee E, Choi GS (1999). Treatment of Ota's naevus by Q-switched alexandrite laser: therapeutic outcome in relation to clinical and histopathological findings. *Eur J Dermatol*, 9, 639-643.
53. Goldberg DJ, Nychay SG (1992). Q-switched Ruby laser treatment of nevus of Ota. *J Dermatol Surg Oncol*, 18, 817-821.
54. Chan HHL, King WWK, Chan ESY, et al (1999). In vivo trial comparing patients' tolerance of Q-switched alexandrite (QS alex) and Q-switched neodymium: yttriumaluminum-garnet (QS Nd:YAG) lasers in the treatment of nevus Ota. *Lasers Surg Med*, 24, 24-28.
55. Sueda, Misoda et al (2000). Response of naevus of Ota to Q-switched ruby laser treatment according to lesion colour. *British Journal of Dermatology*, 142, 77-83.
56. Henry H, Lai-kun Lam (2001). Nevus of Ota: A New Classification Based on the Response to Laser Treatment. *Lasers in Surgery and Medicine*, 28, 267-272.
57. N-K.Rho, W-S.Kim, D-Y.Lee (2004). Histopathological parameters determining lesion colours in the naevus of Ota: a morphometric study using computer-assisted image analysis. *British Journal of Dermatology*, 150, 1148-1153.

58. David J, Edgar F et al (2008). Nevus of Ota Successfully Treated by Fractional Photothermolysis Using a Fractionated 1440-nm Nd:YAG Laser. *Arch Dermatol*, 99-106.
59. Jae Eun Choi, Joo Bong Lee, Ki Beom Park et al (2015). A retrospective analysis of the clinical efficacies of Q-switched Alexandrite and Q-switched Nd:YAG lasers in the treatment of nevus of Ota in Korean patients. *Journal of Dermatological Treatment*, 26 (3), 240-245.
60. Thierry Fusade, Severine Lafaye et al (2011). Nevus of Ota in Dark Skin - An Uncommon but Treatable Entity. *Lasers in Surgery and Medicine*, 43 (10), 960–964.
61. Cheng-Jen Chang, Ching-Song Kou (2011). Comparing the effectiveness of Q-switched Ruby laser treatment with that of Q-switched Nd:YAG laser for oculodermal melanosis (Nevus of Ota). *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 64, 339-345.
62. Zaumseil R.P, Graupe, K. (1995). Topical azelaic acid in the treatment of melasma: pharmacological and clinical considerations In *Melasma. New Approaches to Therapy*. M.Dunitz, ed. (London), pp: 19–41.
63. Dae Hun Suh, Ji Hwan Hwang, Hyoun Seung Lee (2000). Clinical features of Ota's naevus in Koreans and its treatment with Q-switched alexandrite laser. *Clinical and Experimental Dermatology*, 25, 269–273.
64. Khoa Hình Thái-Bộ tư lệnh bảo vệ lâm Chu Tịch Hồ Chí Minh. Quy trình xử lý mẫu sinh thiết da đối với làm tiêu bản siêu cấu trúc (TEM).
65. Lee MJ, Whang KK, Myung KB (1995). Retrospective study on the clinical features of Ota's nevus. *Kor J Dermatol*, 33, 430–6.
66. Taro Kono, Henry H.L. Chan, Susumu Iwasaka (2003). Use of Q-Switched Ruby Laser in the Treatment of Nevus of Ota in Different Age Groups. *Lasers in Surgery and Medicine*, 32, 391–395

67. Henry H. Chan, Ronald S. C. Leung (2000). A Retrospective Analysis of Complications in the Treatment of Nevus of Ota with the Q-Switched Alexandrite and Q-Switched Nd:YAG Lasers. *Arch Dermatol*, 136, 1175.
68. De Las Heras, C. Gonza´lez et al (1991). Nevus de Ota bilateral. *Actas Dermosifiliogr*, 82, 245–247.
69. Sanjeev J Aurangabadkar (2013). Assessment of the Response and Improving Outcomes of Nevus of Ota with Q-switched Nd : Yag Laser. *J Cutan Aesthet Surg*, 6(4), 194–195.
70. Gerami P, Pouryazdanparast P, Vemula S et al (2010). Molecular analysis of a case of nevus of Ota showing progressive evolution to melanoma with intermediate stages resembling cellular blue nevus. *Am J Dermatopathol*, 32(3), 301-5.
71. John H, Britto JA (2010). Nonchoroidal intraorbital malignant melanoma arising from naevus of Ota. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 63(4), 387-9.
72. Medel R, Vasquez L, Fernandez J (2015). Giant Blue Nevus: A New Association to Nevus of Ota. *Orbit*, 34(4), 223-8.
73. Yoshida K (1952). Naevus fusco-caeruleus ophthalmo-maxillaris Ota. *Tohoku J Exp Med*, 55(S1), 34-43.
74. Omprakash N (2002). Treatment of nevus Ota by Q-switched, frequency doubled, ND:YAG laser. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 68, 94–95.
75. Watanabe S, Nakai K, Ohnishi T (2006). Condition known as “dark rings under the eyes” in the Japanese population is a kind of dermal melanocytosis which can be successfully treated by Q-switched ruby laser. *Dermatol Surg*, 32(6), 785-789.
76. Chang CN, Schauer BM (1996). Q-switched ruby laser treatment of oculodermal melanosis (nevus of Ota). *Plast Reconstr Surg*, 98, 784-90.
77. Shimbashi T, Hyakusoku H, Okinaga M (1997). Treatment of nevus of Ota by Q-switched ruby laser. *Aesthetic Plast Surg*, 21, 118-21.



78. Yu P, Yu N, Diao W (2016). Comparison of clinical efficacy and complications between Q-switched alexandrite laser and Q-switched Nd:YAG laser on nevus of Ota: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*, 31(3), 581-91.
79. Liu J, Ma YP, Ma XG (2011). A retrospective study of Q-switched Alexandrite Laser in treating nevus of Ota. *Dermatol Surg*, 37(10), 1480-5.
80. Carpo BG, Grevelink JM (1999). Laser treatment of pigmented lesions in children. *Semin Cutan Med Surg*, 18, 233-243
81. Lu Z, Fang L, Jiao S, et al (2003). Treatment of 522 patients with nevus of Ota with Q-switched alexandrite laser. *Chin Med J (Engl)*, 116, 226–30.
82. Seo HM, Choi CW, Kim WS (2015) Beneficial effects of early treatment of nevus of Ota with low-fluence 1,064-nm Q-switched Nd:YAG laser. *Dermatol Surg*, 41, 142–148.
83. Choi CW, Kim HJ, Lee HJ (2014). Treatment of nevus of Ota using low fluence Q-switched Nd:YAG laser. *Int J Dermatol*, 53(7), 861-5
84. Taro Kono, Motohiro Nozaki (2001). A Retrospective Study Looking at the Long-Term Complications of Q-Switched Ruby Laser in the Treatment of Nevus of Ota. *Lasers in Surgery and Medicine*, 29, 156–159.
85. Liu Y, Zeng W, Geng S (2016). A Retrospective Study on the Characteristics of Treating Nevus of Ota by 1064-nm Q-switched Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet Laser. *Indian J Dermatol*, 61(3), 347.
86. Hakozaki M, Masuda T, Oikawa H (1997). Light and electron microscopic investigation of the process of healing of the naevus of Ota by Q-switched alexandrite laser irradiation. *Virchows Arch*, 431(1), 63-71.
87. Polla LL, Margolis RJ, et al (1987). Melanosomes are a primary target of QS Ruby laser irradiation in Guinea pig skin. *J invest Dermatol*, 89, 281-286.

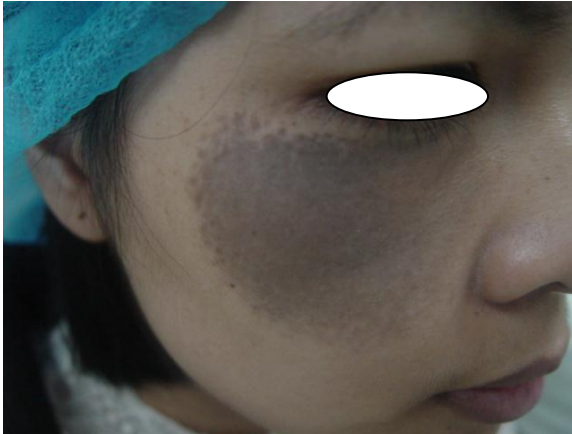
88. Dover JS, Margolis RJ, Polla LL (1989). pigmented guinea pig skin irradiated with Q-switched ruby laser pulses. *Arch Dermatol*, 125, 1799-1805.
89. Margolis RJ, Dover JS, Polla LL et al (1989). Visible action spectrum for melanin-specific selective photothermolysis. *Lasers Surg Med*, 9, 389–397
90. Watanabe S, Flotte TJ, McAuliffe DJ et al (1988) Putative photoacoustic damage in skin induced by pulsed ArF excimer laser. *J Invest Dermatol*, 90, 761–766.
91. Hruza GJ, Dover JS, Flotte TJ (1991). Q-switched Ruby laser irradiation of normal human skin. *Arch Dermatol*, 127, 1799-1805.
92. D'Mello SA, Finlay GJ, Baguley BC (2016). Signaling Pathways in Melanogenesis. *Int J Mol Sci*, 15, 17(7) 1144.
93. Sugumaran M, Barek H (2016). Critical Analysis of the Melanogenic Pathway in Insects and Higher Animals. *Int J Mol Sci*, 20, 17(10), 1753.
94. Hori Y , Ohara K , M Niimura (1982). Ultrastructural Observation on Extracellular Sheath of Dermal Melanocytes in Nevus of Ota. *Am J Dermatopathol*, 4 (3), 245-51.
95. Kishikawa T, Suzuki T, Sasakia Y (1997). Characterization of melanosomes and melanogenesis in cells cultured from Ota's nevus. *Journal of Submicroscopic Cytology and Pathology*, 29(3), 339-352.
96. Kishikawa T, Suzuki T, Hirayama T (1998). A role of SH-compounds in maturation of melanosomes in cells cultured from nevus Ota. *J Submicrosc Cytol Pathol*, 30(1), 117-25.
97. Mizuashi M, Suetake T, Aiba S (2010). Dermal melanocytosis of the helix. *Pediatr Dermatol*, 27(3), 305-6.
98. Harrison-Balestra C, Gugic D, Vincek V (2007). Clinically distinct form of acquired dermal melanocytosis with review of published work. *J Dermatol*, 34(3), 178-82.

99. Stanford DG, Georgouras KE (1996). Dermal melanocytosis: a clinical spectrum. *Australas J Dermatol*, 37(1), 19-25.
100. Watanabe S, Anderson RR, Brorson S et al (1991). Comparative studies of femtosecond to microsecond laser pulses on selective pigmented cell injury in skin. *Photochem Photobiol*, 53, 757-762
101. Zhong Lu, Junpang Chen, Xiasheng Wang (2003). Response of nevus of Ota to Q-switched alexandrite laser according to treatment interval. *Chinese Optics Letters*, 1 (2), 105-107.

Phụ lục 1

Hình ảnh kết quả điều trị bớt Ota bằng laser Qs Alexandrite

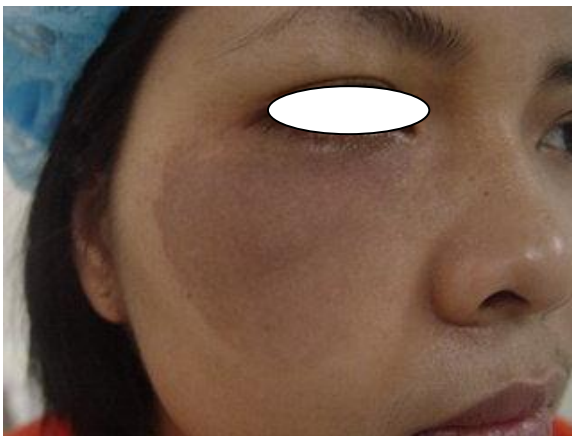
1. Đỗ Thị L mã bệnh án TT15009176



**Trước điều trị laser**



**Sau 2 lần chiếu laser**



**Sau 4 lần chiếu laser**



**Sau 6 lần chiếu laser**



**Sau 8 lần chiếu laser**

**Hình ảnh kết quả điều trị bớt Ota bằng laser Qs Alexandrite**

**2. Nguyễn Thị M     mã bệnh án TT14011032**



**Trước điều trị laser**



**Sau 2 lần chiếu laser**



**Sau 4 lần chiếu laser**



**Sau 6 lần chiếu laser**



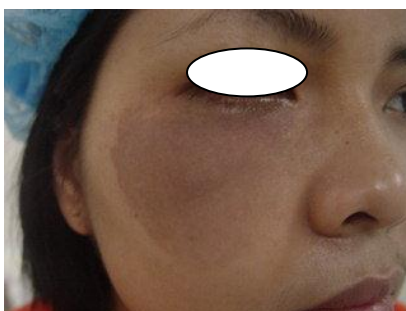
**Sau 8 lần chiếu laser**

Phụ lục 2

**Phù hợp giữa hình ảnh kết quả trên lâm sàng với hình ảnh cấu trúc vi thể, siêu vi thể của nốt Ota khi điều trị laser (bệnh nhân mã số TT15009176)**



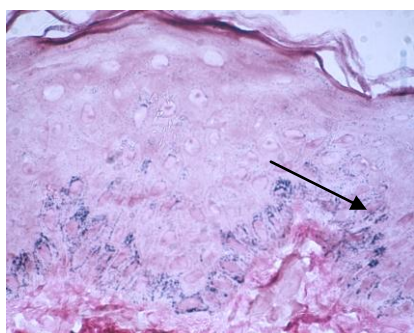
**Lâm sàng:** Trước điều trị



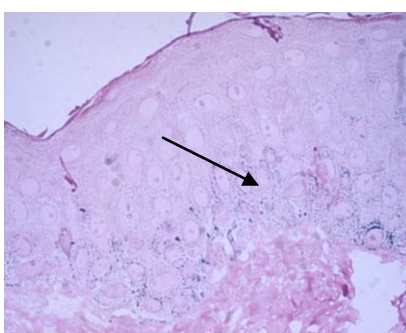
Sau 4 lần chiếu Laser



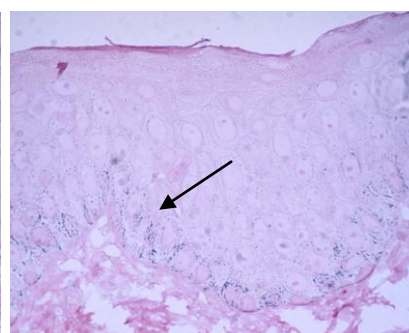
Sau 8 lần chiếu Laser



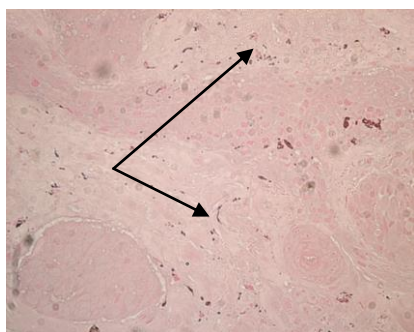
**Vi thể thượng bì:** trước laser:  
Tăng sắc tố vùng đáy



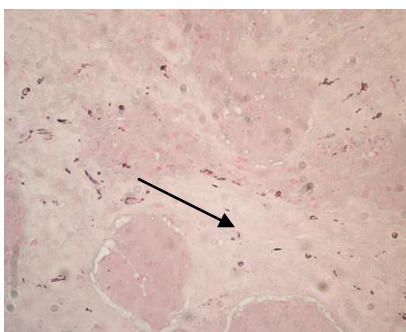
Sau 4 lần chiếu Laser:  
Vùng đáy sắc tố đã giảm



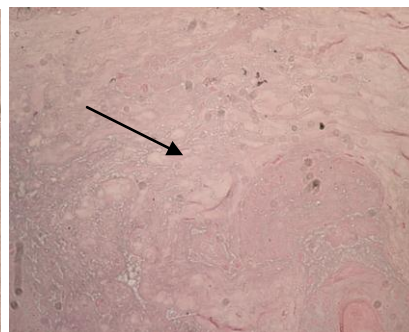
Sau 8 lần chiếu Laser:  
Sắc tố vùng đáy bình thường



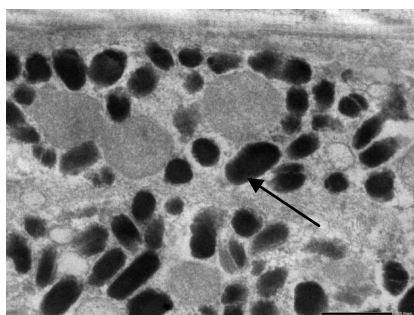
**Vi thể trung bì:** trước laser:  
dày đặc TBHT



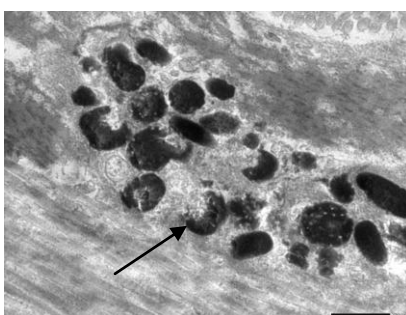
Sau 4 lần chiếu Laser:  
TBHT giảm so với trước điều trị



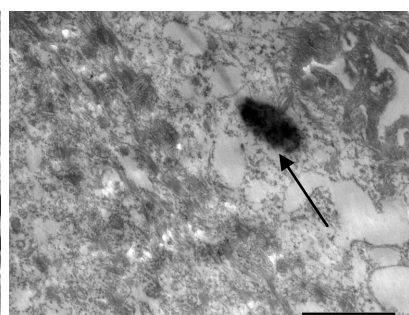
Sau 8 lần chiếu Laser:  
Không còn TBHT



**Siêu vi thể:** trước laser:  
dày đặc Melanosome (M)



Sau 4 lần chiếu Laser:  
M bị tổn thương và bị loại bỏ



Sau 8 lần chiếu Laser:  
1 M sót lại trong TBHT

## MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Ngày Tháng năm 20

### I. Hành chính:

- Họ và tên :

tuổi

Mã bệnh nhân

Giới : r  h  ÷

- Địa chỉ

thành thị  nông thôn

- Điện thoại:

- Nghề nghiệp:

CB – CC  CN  ND

HS – SV  KD  Hưu

### II. Hỏi bệnh:

- Tuổi bắt đầu bị bệnh:

<10  10-20  20-30  30-40  40-50  > 50

- Tổn thương lan rộng so với ban đầu: có  không

- lan < 2 lần  lan gấp 2- 3 lần  lan >3 lần

- Màu sắc tổn thương có đậm lên: có  không

- Màu ban đầu:

nâu nhạt  nâu sẫm  nâu-tím  tím xanh  xanh đen

- Màu hiện tại :

nâu nhạt  nâu sẫm  nâu-tím  tím xanh  xanh đen

màu khác :

- Các biện pháp đã điều trị :

laser CO2  phẫu thuật  xăm phủ  laser

Khác( ghi rõ):

- Tóm tắt bệnh sử:

- Tiền sử bản thân( bệnh nội khoa, ngoài da khác):

- Tiền sử gia đình có ai bị bệnh giống bệnh nhân:

### III. Khám bệnh

#### 1. Đặc điểm thương tổn:

<u>Vị trí:</u>	bên P	<input type="checkbox"/>	bên T	<input type="checkbox"/>	cả 2 bên	<input type="checkbox"/>						
Má	P	<input type="checkbox"/>	trán	P	<input type="checkbox"/>	Má	T	<input type="checkbox"/>	Trán	T	<input type="checkbox"/>	
Mi mắt tr <sup>a</sup> n	<input type="checkbox"/>		sống mũi	<input type="checkbox"/>		Mi mắt tr <sup>a</sup>	<input type="checkbox"/>		sống	<input type="checkbox"/>	mũi	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>			<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Mi mắt d-íi	<input type="checkbox"/>		cánh mũi P			Mi mắt d-íi	T		cánh mũi	T		
Thái dương P	<input type="checkbox"/>		môi P	<input type="checkbox"/>		Thái dương T	<input type="checkbox"/>		môi T	<input type="checkbox"/>		
Tai P			cằm P	<input type="checkbox"/>		Tai T			Cằm	<input type="checkbox"/>		
Vị trí khác :												

#### Kích thước:

Diện tích từng vị trí:

Tổng diện tích thương tổn:

Màu sắc: nâu nhạt  nâu sẫm  nâu tím  tím xanh  xanh đen

Màu khác :

**Chỉ số màu của bột khi đo bằng máy đo quang phổ phản xạ Colorlite sph900:**

**Hình vẽ vị trí thương tổn**

**(đánh dấu vị trí cụ thể)**





**Thương tổn niêm mạc kèm theo:** có  không

Mắt  môi miệng  mũi  hầu họng

Vị trí khác :

**Nhóm da của bệnh nhân theo phân loại Fitzpatrick:**

Nhóm I  II  III  IV  V  VI

## **2. Khám toàn thân:**

Mạch:                      Nhiệt độ:                      Huyết áp:                      cân nặng:

### **IV. Xét nghiệm:**

#### **1. sinh thiết da**

Vị trí sinh thiết:

Thời điểm sinh thiết:

Kết quả vi thể:

Kết quả siêu cấu trúc:

**2. Xét nghiệm khác:**

**V. Điều trị:**

<b>Số lần điều trị</b>	<b>Thông số điều trị, thuốc kết hợp</b>	<b>Chỉ số đo màu (<math>\Delta E</math>); Cải thiện màu sắc</b>	<b>Diện tích thương tổn; Cải thiện kích thước</b>	<b>Tác dụng phụ</b>
1 (..... )				
2 (..... )				
3 (..... )				

4 (..... )				
5 (..... )				
6 (..... )				
7 (..... )				
8 (.....)				
Sau 8 lần				

**Kết thúc điều trị**

Mức cải thiện (%):

Biên chứng:

Nhận xét

Phụ lục 4

## PHIẾU ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ HÀI LÒNG VÀ ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU CỦA BỆNH NHÂN

Họ và tên    tuổi    mã số   

Mức độ hài lòng sau điều trị:

Sau 2 lần điều trị: rất hài lòng  hài lòng  chưa hài lòng

Góp ý kiến:.....

Sau 4 lần điều trị:rất hài lòng  hài lòng  chưa hài lòng

Góp ý kiến:.....

Sau 6 lần điều trị:rất hài lòng  hài lòng  chưa hài lòng

Góp ý kiến:.....

Sau 8 lần điều trị:rất hài lòng  hài lòng  chưa hài lòng

Góp ý kiến:.....

Sau khi nghe bác sỹ điều trị tư vấn về tình trạng bệnh lý của tôi, phác đồ điều trị, khả năng kết quả đạt được sau điều trị, những lợi ích và bất tiện khi tham gia nghiên cứu, tôi đồng ý tham gia nghiên cứu này và có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào.

Bệnh nhân ký tên

Phụ lục 5

Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam  
Độc lập – tự do – Hạnh phúc

**BẢN XÁC NHẬN ĐỒNG Ý XÉT NGHIỆM SINH THIẾT DA**

Họ và tên: ..... Tuổi ..... Giới .....ĐT.....  
Địa chỉ: .....

Sau khi nghe bác sỹ tư vấn, giải thích về tình trạng bệnh của tôi, về kỹ thuật sinh thiết da, về lợi ích của xét nghiệm sinh thiết cũng như những tác dụng phụ có thể gặp khi làm sinh thiết da. Tôi đã hiểu rõ và đồng ý thực hiện thủ thuật sinh thiết mẫu da.

Ngày            tháng            năm  
(ký)

Họ và tên