BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LÊ THÁI VÂN THANH

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2015

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

LÊ THÁI VÂN THANH

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

Chuyên ngành: Da liễu
Mã số: 62 20152

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:
PGS. TS. Trần Lan Anh
PGS.TS. Ngô Thị Kim Phụng

HÀ NỘI - 2015

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án này là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nào khác. Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm với lời cam đoan của mình.

Nghiên cứu sinh

Lê Thái Vân Thanh

LỜI CẢM ƠN

Sau khi hoàn thành Luận án Tiến Sĩ Y Học, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc tới:

- Đảng Ủy, Ban Giám Hiệu và Phòng Sau Đại Học Trường Đại Học Y Hà Nội
- Ban Giám Hiệu Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh
- Bộ Môn Da Liễu Trường Đại Học Y Hà Nội
- Bộ Môn Da Liễu Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh
- Bệnh Viện Da Liễu Trung Ương
- Bệnh Viện Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh
- Tất cả phụ nữ mang thai tham gia trong nghiên cứu này

Đặc biệt với lòng kính trọng và biết ơn vô cùng sâu sắc, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn chân thành tới:

PGS.TS.BS. TRẦN HẬU KHANG

Thầy là người đầu tiên hướng dẫn tôi theo học Nghiên Cứu Sinh, hết lòng giúp đỡ, dạy dỗ tôi trong suốt quá trình học tập.

Với lòng kính trọng và biết ơn vô cùng sâu sắc, tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn chân thành tới:

PGS.TS.BS. TRẦN LAN ANH

PGS.TS.BS. NGÔ THỊ KIM PHỤNG

Những người Thầy Cô trực tiếp hướng dẫn, hết lòng giúp đỡ, chỉ bảo, động viên tôi cố gắng học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn PGS.TS.BS. PHẠM VĂN HIỂN, PGS.TS.BS. ĐẶNG VĂN EM, PGS.TS.BS. NGUYỄN TẤT THẮNG, PGS.TS.BS. NGUYỄN VĂN THƯỜNG, PGS.TS.BS. PHẠM THỊ LAN, PGS.TS.BS. NGUYỄN HỮU SÁU là những người Thầy Cô đã tận tình giúp đỡ, đóng góp, hướng dẫn cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý báu trong chuyên nghành Da Liễu, động viên tôi cố gắng học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn TS.BS. NGUYỄN THỊ THANH HÀ, PGS.TS. PHẠM THỊ MAI là những người Thầy Cô đã tận tình giúp đỡ, đóng góp, hướng dẫn cho tôi những kiến thức và kinh nghiệm quý báu trong lĩnh vực Sản Phụ Khoa và Cận Lâm Sàng, động viên tôi cố gắng học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn BS. NGUYỄN NGỌC LONG là người đã tận tình giúp đỡ, động viên tôi cố gắng học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn các bạn bè, đồng nghiệp trong chuyên nghành Da Liễu đã hết lòng giúp đỡ, động viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài này.

Nhân dịp này, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới ba, mẹ, chồng, con và những người thân trong gia đình, đã dành cho tôi mọi sự giúp đỡ về tinh thần và vật chất để tôi vượt qua mọi khó khăn trong học tập và trong nghiên cứu.

MỤC LỤC

Trang

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN 3

1.1. RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ MANG THAI 3

1.1.1. Sinh lý tạo sắc tố da 3

1.1.1.1. Tế bào hắc tố (melanocyte) 3

1.1.1.2. Túi hắc tố (melanosome) 4

1.1.1.3. Hắc tố của da 5

1.1.2. Rám má 8

1.1.2.1. Một số đặc điểm dịch tễ 8

1.1.2.2. Phân loại rám má 9

1.1.2.3. Các yếu tố liên quan rám má 10

1.1.2.4. Lâm sàng và chẩn đoán 12

1.1.3. Rám má ở phụ nữ mang thai 13

1.1.3.1. Một số đặc điểm dịch tể và tiến triển của rám má ở phụ nữ mang thai 13

1.1.3.2. Thay đổi nội tiết tố liên quan đến rám má ở phụ nữ mang thai 13

1.1.3.3. Sinh bệnh học của tăng hắc tố da do thay đổi nội tiết tố trong thai kỳ 16

1.2. CÁC BIỆN PHÁP DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ RÁM MÁ 20

1.2.1. Chống nắng bảo vệ da 20

1.2.1.1. Chống nắng cơ học 20

1.2.1.2. Kem chống nắng 21

1.2.1.3. Uống thuốc chống nắng 23

1.2.2. Thuốc bôi tẩy rám 24

1.2.2.1. Chất ức chế men tyrosinase 24

1.2.2.2. Chất dọn dẹp/ làm giảm gốc tự do 28
1.2.2.3. Chất ức chế sự di chuyển melanosome 29
1.2.2.4. Chất tăng cường chu chuyển tế bào 29
1.2.3. Điều trị hỗ trợ 30
1.2.3.1. Lột da 30
1.2.3.2. Vi bào da 30
1.2.3.3. Laser và IPL 30
1.2.3.4. Điện di ion 30
1.2.3.5. Thuốc uống giúp trắng da 30
1.2.4. Phối hợp thuốc bôi 31
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 32
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 32
2.1.1. Đối tượng 32
2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán 32
2.1.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân 32
2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ 33
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 34
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu 34
2.2.2. Cỡ mẫu 34
2.2.3. Vật liệu nghiên cứu 36
2.2.3.1. Kem chống nắng 36
2.2.3.2. Kem tẩy rám 37
2.2.3.3. Khẩu trang 37
2.2.3.4. Đèn Wood's 38
2.2.3.5. Thiết bị đo màu (colorimeter) 38
2.2.4. Các bước tiến hành 40

2.2.4.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng.....40
2.2.4.2. Định lượng nồng độ nội tiết tố estradiol, progesterone 43
2.2.4.3. Đánh giá hiệu quả một số biện pháp can thiệp.....44
2.2.5. Định nghĩa biến số và kiểm soát sai lệch.....48
2.2.5.1. Xác định có thai: 48
2.2.5.2. Đặc điểm lâm sàng.....48
2.2.5.3. Các yếu tố liên quan.....48
2.2.5.4. Các thông số kết quả 49
2.2.5.4. Kiểm soát sai lệch 50
2.3. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU.....50
2.4. XỬ LÍ SỐ LIỆU 50
2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU.....51
2.6. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI 51
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 52
3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ CÓ THAI 52
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng 53
3.1.2. Các yếu tố liên quan 54
3.2. KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ NỘI TIẾT TỐ ESTRADIOL, PROGESTERONE VÀ MỐI LIÊN QUAN ĐẾN LÂM SÀNG RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ MANG THAI.....58
3.2.1. So sánh một số đặc điểm của 2 nhóm có/ không rám má.....58
3.2.2. So sánh nồng độ estradiol và progesterone ở phụ nữ mang thai có và không bị rám má 59
3.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ estradiol, progesterone với mức độ rám 61
3.2.4. Các yếu tố liên quan đến nồng độ estradiol, progesterone trên phụ nữ mang thai có và không bị rám má.....63

3.3. ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ BIỆN PHÁP CAN THIỆP RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ MANG THAI....68
3.3.1. So sánh sự tương đồng giữa các nhóm can thiệp (n = 141)....69
3.3.2. Đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp....72
3.3.2.1. Đánh giá chủ quan của thầy thuốc....72
3.3.2.2. Đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp dựa trên chỉ số MASI....73
3.3.2.3. Đánh giá hiệu quả các biện pháp can thiệp rám má dựa trên giá trị L 76
3.3.3. Đánh giá tác dụng phụ của các biện pháp can thiệp rám má....78
3.3.3.1. Đánh giá tác dụng phụ qua các lần theo dõi....78
3.3.3.2. Các loại tác dụng phụ....80
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN....81
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN RÁM MÁ TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI....81
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng....81
4.1.2. Các yếu tố liên quan đến rám má....83
4.1.3. Mối liên quan giữa các yếu tố với mức độ rám má....91
4.2. KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ NỘI TIẾT TỐ ESTRADIOL, PROGESTERONE VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LÂM SÀNG RÁM MÁ....96
4.2.1. So sánh sự tương đồng giữa hai nhóm nghiên cứu có và không rám má..96
4.2.2. So sánh nồng độ estradiol và progesterone ở phụ nữ mang thai có và không bị rám má....96
4.2.2.1. Nồng độ estradiol và rám má ở phụ nữ mang thai....96
4.2.2.2. Nồng độ progesterone và rám má ở phụ nữ mang thai....99
4.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ estradiol, progesterone với mức độ rám....100
4.2.4. Các yếu tố liên quan đến nồng độ estradiol, progesterone trên phụ nữ mang thai có và không rám má....102

4.3. ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ BIỆN PHÁP CAN THIỆP RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ MANG THAI....104
4.3.1. So sánh sự tương đồng giữa các nhóm can thiệp....104
4.3.2. Đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp rám má....105
4.3.2.1. Tính an toàn và lợi ích của các biện pháp can thiệp rám má....105
4.3.2.2. Đánh giá hiệu quả của biện pháp bôi AzA....106
4.3.2.3. Đánh giá hiệu quả của biện pháp bôi Uve....111
4.3.2.4. Đánh giá hiệu quả của biện pháp mang KT....114
4.3.2.5. So sánh hiệu quả giữa các nhóm can thiệp....115
4.3.3. Đánh giá tác dụng phụ của các biện pháp can thiệp rám má....117
4.3.3.1. Đánh giá tác dụng phụ qua các lần theo dõi....117
4.3.3.2. Đánh giá các loại tác dụng phụ....118
KẾT LUẬN....120
KIẾN NGHỊ....122
ĐÓNG GÓP CỦA ĐỀ TÀI....123
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT
VÀ THUẬT NGỮ ANH - VIỆT

Chữ viết tắt	Thuật ngữ tiếng nước ngoài	Dịch ra tiếng Việt
α–EP	Alpha-estrogen receptor	Thụ thể alpha-estrogen
(US) FDA	(United States) Food and Drug Administration	Hiệp Hội Kiểm Soát Thuốc và Thực Phẩm của Hoa Kỳ
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone	Nội tiết tố hướng vỏ thượng thận
AHAs	Alpha-Hydroxy Acids	
AMPc	Cycled adenosin monophosphate	
ANMT	Ánh nắng mắt trời	
ASP	AGOUTI signaling protein	Protein báo hiệu AGOUTI
AzA	Azelaic acid, Anzela®	
β–EP	Beta-estrogen receptor	Thụ thể beta-estrogen
CKKN		Chu kỳ kinh nguyệt
cs		Cộng sự
DCT	Dopachrome tautomerase	
DHEA-S	Dehydroepiandrosterone sulfate	
DHI	Dopa 5,6 dihydroxyindole	
DHICA	5,6 dihydroxyindole-2-carboxylic acid	
ĐLC		Độ lệch chuẩn
DOPA	Dioxyphenylamine	

ER	Estrogen receptor	Thụ thể estrogen
FGF2	Fibroblast growth factor 2	Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi 2
FSH	Follicle Stimulating hormone	Nội tiết tố kích kích nang noãn
GA	Glycolic acid	
hCG	Human chorionic gonadotropin	Nội tiết tố hướng sinh dục từ nhau thai
HQ	Hydroquinone	
HRT	Homone Replacement Therapy	Liệu pháp nội tiết tố thay thế
IPL	Intense Pulsed Light	Ánh sáng xung cường độ cao
KGF	Keratinocyte growth factor	Yếu tố tăng trưởng tế bào gai
KT		Khẩu trang
KTC		Khoảng tin cậy
KXĐ		Không xác định
LH	Luteinizing hormone	Nội tiết tố hoàng thể
MASI	Melasme Area and Severity Index	Chỉ số đo Độ nặng và Diện tích Rám má
MC1-R	Melanocortin 1 receptor	
MED	Minimum erythematose dosage	Liều đỏ da tối thiểu
MPD	Minimum pigmentation dosage	Liều rám da tối thiểu
MSH	Melanocyte-stimulating hormone	Nội tiết tố kích thích tế bào hắc tố
OR	Odd ratio	Tỉ số chênh

PIH	Postinflammation hyperpigmentation	Tăng hắc tố sau viêm
PLE	Polypodium leucotomos	
POMC	Poopiomelanocortin	
PR	Progesterone receptor	Thụ thể progesterone
QS	Q-switched	
QSAL	QS Alexandrite laser	
SPF	Sun Protection Factor	Yếu tố bảo vệ da chống ánh nắng mặt trời
T		Tháng
TB		Trung bình
TCA	Trichloracetic Acid	
THC	Tetrahydrocurcumin	
TP. HCM		Thành phố Hồ Chí Minh
Tyrp	Tyrosinase-related protein	Protein liên quan men tyrosinase
UPF	Ultraviolet Protection Factor	Yếu tố bảo vệ da chống tia UV
UVA	Ultraviolet A	Tia tử ngoại A
UVB	Ultraviolet B	Tia tử ngoại B
Uve	Uveblock®	
UVR	Ultraviolet ray	Tia tử ngoại
vs	Versus	Ngược lại, đối lập với

DANH MỤC CÁC BẢNG

Trang

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng và mối liên quan đến MASI 53
Bảng 3.2: Các yếu tố liên quan đến MASI 54
Bảng 3.3: Phân tích đa biến với những yếu tố có liên quan 57
Bảng 3.4: So sánh sự tương đồng giữa 2 nhóm có/ không rám má 58
Bảng 3.5: So sánh nồng độ nội tiết tố giữa 2 nhóm bệnh/chứng 59
Bảng 3.6: Ảnh hưởng nội tiết tố đến rám má trong phân tích đa biến 59
Bảng 3.7: So sánh nội tiết tố trên 2 nhóm giá trị L 61
Bảng 3.8: Ảnh hưởng của nội tiết tố đến giá trị L trong phân tích đa biến 62
Bảng 3.9: Các yếu tố ảnh hưởng đến nội tiết tố estradiol trên 2 nhóm có và không rám má 63
Bảng 3.10: Các yếu tố ảnh hưởng đến nội tiết tố progesterone trên 2 nhóm có và không rám má.....65
Bảng 3. 11: So sánh sự tương đồng về đặc điểm lâm sàng 69
Bảng 3.12: So sánh sự tương đồng về các yếu tố liên quan 70
Bảng 3. 13: Kết quả đánh giá chủ quan trên các nhóm can thiệp 72
Bảng 3. 14: Kết quả đánh giá chỉ số MASI trên các nhóm can thiệp 74
Bảng 3. 15: Kết quả đánh giá giá trị L trên các nhóm can thiệp 76
Bảng 3. 16: Kết quả đánh giá tác dụng phụ qua các lần theo dõi 78
Bảng 3. 17: Các loại tác dụng phụ ở mỗi nhóm.....80

Bảng 4. 1: So sánh thể lâm sàng rám má.....81
Bảng 4.2: So sánh tác dụng phụ của AzA 118

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Trang

Biểu đồ 1. 1: Sản xuất estrogen, progesterone trong rau thai.....15

Biểu đồ 3.1: phân nhóm rám má theo chỉ số MASI 52
Biểu đồ 3.2: Định lượng estradiol trung bình theo nhóm tuổi ở phụ nữ mang thai có và không có rám má.....60
Biểu đồ 3.3: Định lượng progesterone trung bình theo nhóm tuổi ở phụ nữ mang thai không và có rám má.....60
Biểu đồ 3.4: Phân nhóm các phương pháp can thiệp.....68
Biểu đồ 3. 5: Sự thay đổi điểm MASI qua các lần theo dõi.....73
Biểu đồ 3. 6: Sự thay đổi phân nhóm MASI qua các lần theo dõi 75
Biểu đồ 3. 7: Sự thay đổi giá trị L qua các lần theo dõi.....77
Biểu đồ 3. 8: Sự thay đổi phân nhóm giá trị L qua các lần theo dõi.....77
Biểu đồ 3. 9: Sự thay đổi tỉ lệ tác dụng phụ qua các lần theo dõi 79

Sơ đồ 1. 1: Con đường sinh tổng hợp eumelanin và pheomelanin.....6
Sơ đồ 1. 2: Các nguyên nhân gây tăng sản xuất hắc tố 10
Sơ đồ 1. 3: Sinh tổng hợp estrogen từ rau thai 14
Sơ đồ 1. 4: Sự tương tác kiểm soát sản xuất hắc tố 18

DANH MỤC CÁC HÌNH

Trang

Hình 1.1: Sự sắp xếp của tế bào hắc tố và "đơn vị hắc tố thượng bì" 4
Hình 1. 2: Sản xuất và phân bố hạt hắc tố trong thượng bì 5
Hình 1. 3: Rám má. A. Thể trung tâm mặt. B. Thể cánh bướm. C. Thể hàm dưới 9

Hình 2.1: khẩu trang.....37
Hình 2. 2: đèn Wood's.....38
Hình 2.3: máy IMS Smart probe 400 và cách đo màu sắc da 39

Hình 3.1: Kết quả phân tích hồi qui logistic đa biến liên quan đến độ nặng MASI....56

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rám má hay nám má (melasma) là một bệnh lý da lành tính, thể hiện bằng những đốm nâu, đen hoặc đen nâu, có kích thước bằng hạt đậu xanh, khu trú ở má nhất là hai gò má. Những đốm này xuất hiện do tăng hắc tố (melanin). Bệnh thường gặp ở phụ nữ mang thai 3 tháng đầu, người dùng thuốc tránh thai, bị bệnh phụ khoa và những người ở tuổi mạn kinh, tiền mạn kinh. Rám má không gây nguy hiểm đến tính mạng, tuy nhiên khi rám má lan rộng và tiến triển dai dẳng thì có thể gây ảnh hưởng đến thẩm mỹ, thậm chí đến chất lượng cuộc sống, nhất là ở những người trẻ, hoặc những người có công việc đòi hỏi giao tiếp nhiều.

Rám má có cơ chế bệnh sinh phức tạp. Các yếu tố liên quan đến rám má là di truyền, ánh nắng mặt trời (ANMT), nội tiết tố, sử dụng một số thuốc hoặc mỹ phẩm… , trong đó sự thay đổi nội tiết tố là nguyên nhân gây rám má được nói tới nhiều nhất. Hiện tượng tăng các nội tiết tố estrogen và progesterone trong thời kỳ mang thai được cho là căn nguyên chính gây rám má cho phụ nữ trong giai đoạn đặc biệt này. Tỉ lệ rám má trên phụ nữ mang thai rất thay đổi, có thể chiếm đến 50% [1] – 70% [2]. Nghiên cứu tại Iran, Pakistan, nam Brazil và Pháp cho thấy tỉ lệ phụ nữ mang thai bị rám má là 5-46% [3], [4], [5], [6]. Nghiên cứu của Hoàng Văn Minh và cs tại Tp HCM vào năm 2003 thì tỉ lệ này là 8.77% [7].

Rám má xuất hiện trong thời gian mang thai có thể thoái triển sau sanh một cách tự phát, trong đó 70% trường hợp biến mất hoàn toàn trong vòng một năm sau sinh. Tuy nhiên 1/3 trường hợp rám má có thể kéo dài trong nhiều năm sau đó mà không rõ căn nguyên. Nhiều nghiên cứu cho thấy trong suốt thời kỳ thai nghén, đặc biệt là trong 3 tháng cuối, nồng độ estrogen và progesterone tăng cao trong máu đã kích thích các tế bào hắc tố (melanocytes) tăng tổng hợp hắc tố (melamin). Sự gia tăng đáng kể của nội tiết tố kích thích tế bào hắc tố (MSH – Melanocyte Stimulating Hormone) trong 3 tháng giữa đến 3 tháng cuối của thời kỳ mang thai [8] cũng là yếu tố kích thích tăng tổng hợp hắc tố đáng kể. Ngoài ra, các yếu tố khác có liên quan đến sự thay đổi nội tiết tố như dùng thuốc ngừa thai, trị liệu thay thế bằng progesterone, rối loạn chức năng buồng trứng hoặc

tuyến giáp, u buồng trứng… cũng được đề cập đến như là yếu tố sinh bệnh học của hiện tượng rối loạn hắc tố này.

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

Trên thế giới đã có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, các yếu tố khởi phát hoặc những yếu tố làm nặng tình trạng rám má ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên các nghiên cứu xem xét sự thay đổi nội tiết tố trong thai kỳ có liên quan đến rám má thì rất ít. Đặc biệt chỉ có một nghiên cứu can thiệp phòng ngừa sự phát triển rám má trên phụ nữ mang thai bằng kem chống nắng phổ rộng, được thực hiện tại Ma-rốc [9] và hầu như không có các nghiên cứu can thiệp để tẩy rám má ở phụ nữ mang thai. Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào liên quan đến rám má trên phụ nữ mang thai, cũng như các biện pháp can thiệp rám má trên đối tượng này. Vì thế chúng tôi thực hiện đề tài "**Nghiên cứu rám má trên phụ nữ có thai và một số biện pháp can thiệp"** nhằm:

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

CHƯƠNG 1
TỔNG QUAN

1.1. RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ MANG THAI

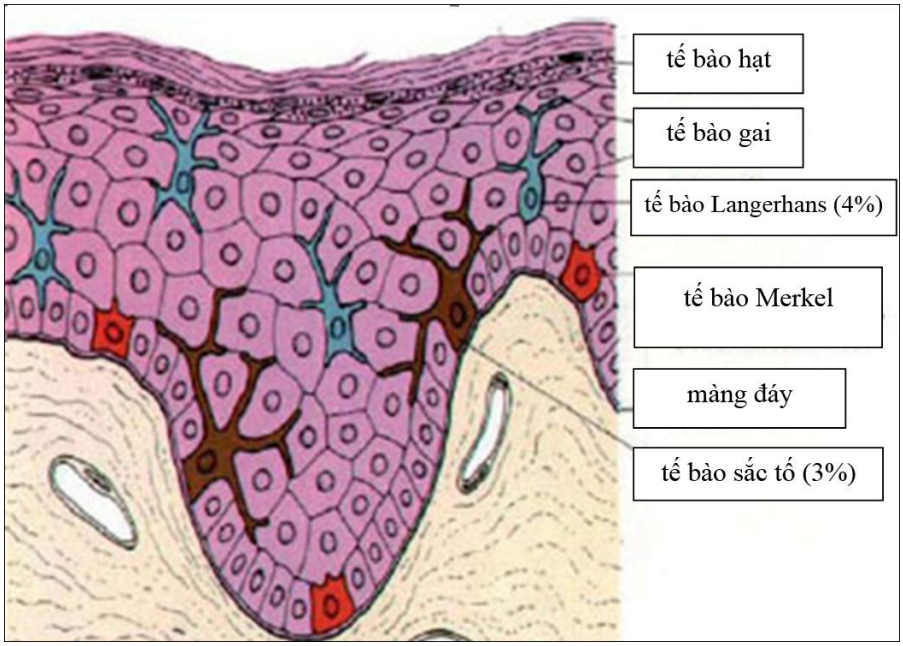
1.1.1. Sinh lý tạo sắc tố da

Màu da bình thường của người thay đổi từ màu trắng, hồng tới màu vàng, nâu, đen. Các thành phần tạo nên màu da bao gồm hắc tố melanin (màu nâu), oxyhemoglobin trong mao mạch trung bì (đỏ), deoxyhemoglobin trong tiểu tĩnh mạch trung bì và hạ bì (xanh dương), carotene (vàng) [10]. Sự phối hợp đa dạng giữa melanin và hemoglobin trong da tạo nên màu sắc của da người. Hắc tố càng dầy đặc, trọng lượng phân tử càng cao, độ tập trung hắc tố càng nhiều thì màu da càng tối [7].

1.1.1.1. Tế bào hắc tố (melanocyte)

Tế bào hắc tố tổng hợp hắc tố nâu (melanin), quy định màu sắc của da và tóc, đồng thời bảo vệ da chống lại tác hại của tia tử ngoại (UVR – ultraviolet ray). Về cấu trúc, tế bào hắc tố có dạng cành cây, được biệt hóa từ nguyên bào hắc tố (melanoblast), có nguồn gốc từ mào thần kinh [11], [12]. Ngay sau khi ống thần kinh đóng lại, các tế bào hắc tố phát triển thành tế bào hoàn chỉnh và di chuyển đến nhiều nơi khác nhau trong cơ thể như mắt (biểu mô hắc tố võng mạc, mống mắt, màng mạch), tai (dải mạch trong ốc tai), hệ thần kinh trung ương (màng mềm), chất nền của tóc, niêm mạc, da [13]. Tín hiệu nào tác động trực tiếp đến quá trình này vẫn đang được nghiên cứu [11], [14].

Ở da, tế bào hắc tố khu trú tại lớp đáy của thượng bì, số ít ở trung bì hướng tua nhánh qua các lớp tế bào biểu mô sừng (keratinocyte) và chuyển các hạt hắc tố cho tế bào này (hình 1.1). Thuật ngữ "**đơn vị hắc tố thượng bì**" mô tả một tế bào hắc tố nằm xen giữa 10-12 tế bào đáy và khoảng 36 tế bào biểu mô sừng [14], [15]. Tín hiệu từ các tế bào sừng có chức năng điều hòa sự sống sót, sự mọc tua, sự tạo hắc tố và các thụ thể biểu hiện trên bề mặt của tế bào hắc tố.



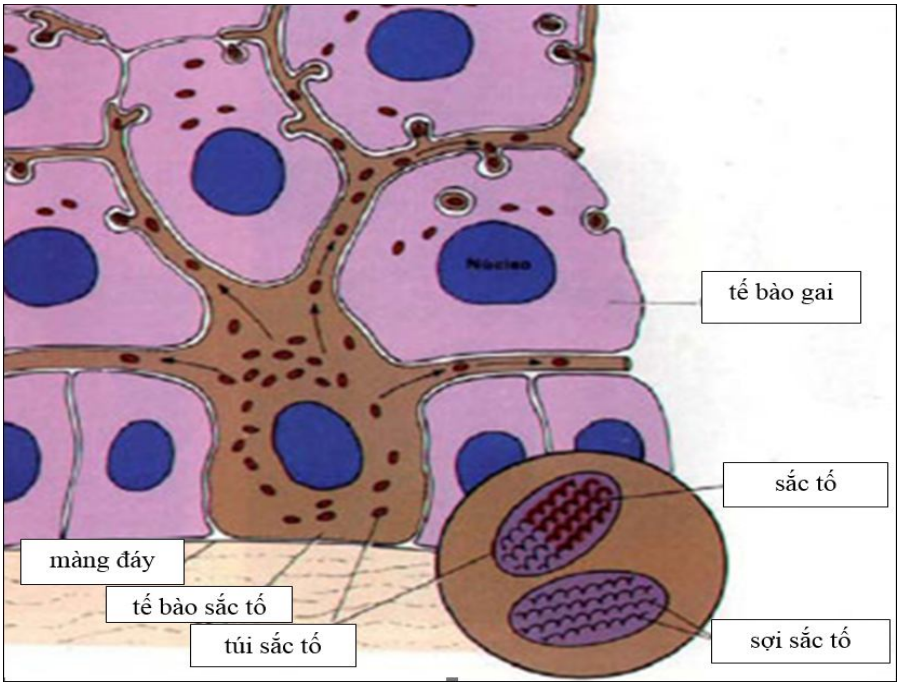
Hình 1.1: Sự phân bố của tế bào hắc tố và **"đơn vị hắc tố thượng bì"**[16]

Mật độ tế bào hắc tố thay đổi khác nhau trong cơ thể. Ở mọi chủng tộc có khoảng > 2.000 tế bào hắc tố trên mỗi millimet vuông trên da đầu và trán, khoảng 1.000 tế bào hắc tố trên mỗi millimet vuông trên da vùng còn lại của cơ thể. Tế bào sừng và yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF2) điều chỉnh số lượng tế bào hắc tố trong thượng bì. Số lượng tế bào hắc tố giảm cùng với tuổi. Tại những vùng không tiếp xúc với ánh sáng, chúng giảm khoảng 6% đến 8% mỗi 10 năm.

1.1.1.2. Túi hắc tố (melanosome)

Trong bào tương của tế bào hắc tố có chứa các "túi hắc tố" đa phân tử được gọi là melanosome. Túi hắc tố là bào quan đặc biệt hình elip, nơi tổng hợp và dự trữ hắc tố, dự trữ men tyrosinase và xảy ra các hiện tượng sinh hóa hình thành hạt hắc tố (hình 1.2) [15]. Khi quá trình tổng hợp hạt hắc tố hoàn thành, túi hắc tố chứa đầy hạt hắc tố sẽ được đưa vào trong tế bào sừng bằng cách chuyển đến đầu chóp của các tua tế bào hắc tố, thắt lại và rụng vào khoảng gian bào. Các tế bào sừng kề bên hoặc sẽ thực bào hoặc hòa màng với các túi này. Khi đã vào bên trong tế bào sừng, các túi hắc tố có xu hướng phân tán trong bào tương, phủ lên phần trên của nhân tế bào, giúp bảo vệ tế bào khỏi UVR [11], [12]. Việc hấp

thu này tăng tuyến tính ở mức 720-620 nm và sau đó tăng theo cấp số nhân ở những bước sóng ngắn hơn (300-600nm) [17]. Hạt hắc tố có ái lực lớn với DNA. Khi vào bên trong tế bào sừng, các hạt hắc tố làm việc như một máy rà soát những gốc tự do tạo ra do ánh sáng, nhằm bảo vệ DNA tế bào [14], [18]. Tại thượng bì, tế bào sừng liên tục bong ra, cho nên việc tổng hợp và vận chuyển các túi hắc tố từ các tế bào hắc tố đến các tế bào sừng cũng diễn ra liên tục [14] để duy trì hắc tố trên da.



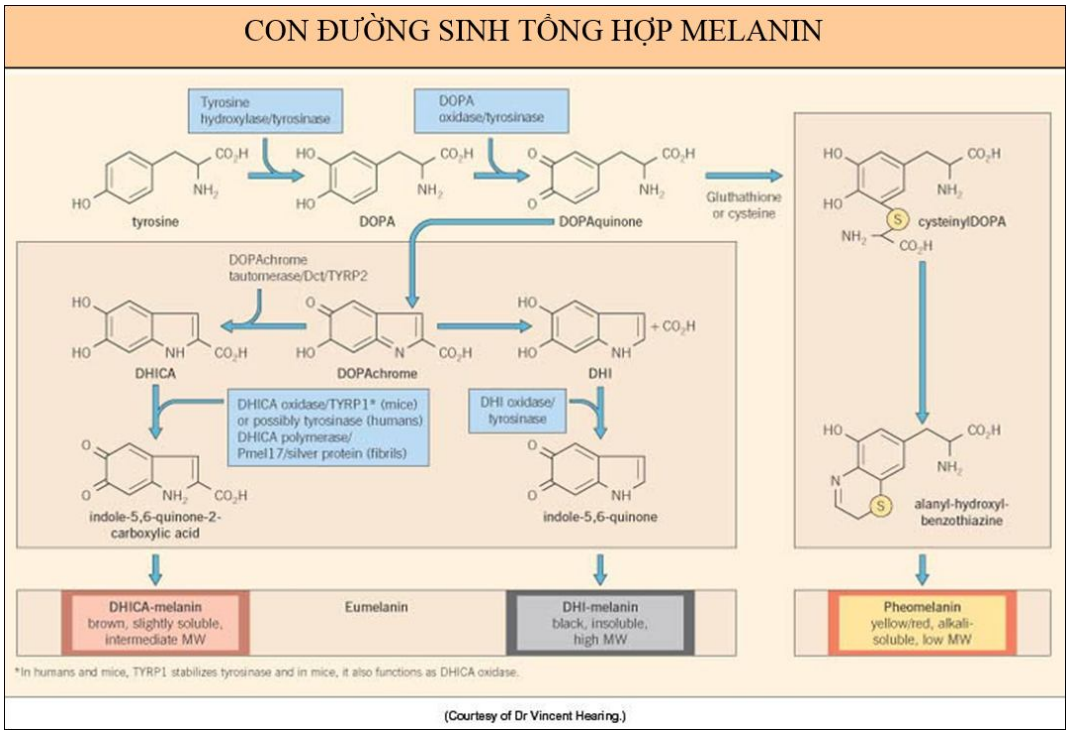
Hình 1. 2: Sản xuất và phân bố hạt hắc tố trong thượng bì [16]

Người ta thấy rằng, giữa người da trắng và người da đen không có sự khác nhau về số lượng, mật độ tế bào hắc tố, nhưng khác nhau về kích thước và sự phân bố của túi hắc tố trong tế bào biểu mô. Ở người da sẫm màu thì kích thước túi hắc tố lớn hơn (0,5-0,8 µm) và nằm rải rác trong bào tương, trong khi ở người da trắng thì các túi hắc tố lại có kích thước nhỏ hơn (0,3-0,5µm) và được bọc trong một bao chung [14], [19].

1.1.1.3. Hắc tố của da

Hắc tố melanin là một protein màu (chromoprotein) được tổng hợp từ tế bào hắc tố. Từ những năm 1916-1921, Bruno-Bloch tìm thấy một chất không

màu là DOPA có khả năng bị oxy hóa thành hắc tố dưới ảnh hưởng của DOPA oxidase [20]. Năm 1953-1954 Fitzpatrick và Lerner đã xác nhận quá trình trên và phát hiện ra một chất khác là tyrosine cũng tham gia vào quá trình tạo hắc tố của da [21]. Quá trình này được tóm tắt như sau: tyrosine (trong máu) + tyrosinase (được hoạt hóa bởi protein-đồng) + tia tử ngoại → tiền hắc tố DOPA + DOPA oxidase + oxy DOPA-quinone và các quinone khác + tyrosine + oxy → melanin. Tyrosinase (tyrosinase, tyrosinase-related protein 1-Tyrp 1 và DCT) có liên quan đến quá trình tạo thành hạt hắc tố, sản xuất eumelanin (hắc tố nâu đen) và pheomelanin (hắc tố vàng đỏ).



Sơ đồ 1. 1: Con đường sinh tổng hợp eumelanin và pheomelanin [20]

Cysteine có vai trò trong sự hình thành hắc tố. Sự có mặt hay vắng mặt của cysteine quy định phản ứng tổng hợp eumelanin hay phenomelanin tương ứng. Bước đầu là sản xuất cysteinyldopa. Sau đó cysteinyldopa bị oxy hóa thành trung gian của benzothiazine, cuối cùng tạo ra pheomelanin. Quá trình sản xuất eumelanin chỉ bắt đầu sau khi cysteinyldopa cạn kiệt. Tỷ lệ giữa pheomelanin và eumelanin được xác định bởi hoạt động của tyrosinase và cysteine. Khi không có

cysteine (glutatione), dopaquinone được biến đổi thành cyclodopa (leukodopachrome), rồi thành dopachrome. Có hai con đường suy thoái dopachrome, một là từ DHI (dopa 5,6 dihydroxyindole) với một tỷ lệ lớn hơn, hai là từ DHICA (5,6 dihydroxyindole-2-carboxylic acid) với tỷ lệ thấp hơn, DCT xúc tác quá trình này (Tyrp 2-DCT). Cuối cùng, những dihydroxyindoles này được oxy hóa thành melanin (sơ đồ 1.1) [20].

Eumelanin là hợp chất cao phân tử có tính kiềm, màu nâu, không tan. Eumelanin có thể bị oxy hóa khi có các ion kim loại và tạo thành hắc tố sáng màu hơn [10], [17]. Eumelanin hấp thu và phân tán tia cực tím, giảm mức độ xâm nhập và tác hại của ánh nắng vào da [22]. Pheomelanin là hắc tố có tính kiềm, vàng nhạt. Pheomelanin có thể bị oxy hóa và tạo ra các gốc tự do dưới tác động của UVR, gây hại cho DNA. Điều này giải thích lý do vì sao người da sáng màu (nhiều pheomelanin) dễ bị bỏng nắng và có nguy cơ cao bị tổn thương DNA tế bào da do UVR, bao gồm cả u tân sinh (neoplasm) [17], [18].

Fitzpatrick (1975) đã phân loại da thành 6 type dựa vào màu sắc da và đặc điểm phản ứng với ánh nắng của da:

Type da	**Màu sắc da**	**Đặc điểm**
I	Da trắng, tóc đỏ hay vàng, mắt xanh nước biển, có tàn nhang	Luôn luôn bỏng nắng, không bao giờ rám nắng
II	Da trắng, tóc đỏ hay nâu, mắt màu xanh nước biển, xanh nâu hay xanh lá cây	Thường bỏng nắng, khó rám nắng
III	Da màu kem, tóc màu, mắt vàng (hay gặp)	Thỉnh thoảng bỏng nắng, đôi khi rám nắng
IV	Da nâu, hay gặp người Châu Âu hay người ở vùng Địa Trung Hải	Hiếm khi bỏng nắng, dễ rám nắng
V	Da nâu-sẫm, hay gặp ở người Trung Đông	Rất hiếm khi bỏng nắng, rất dễ rám nắng
VI	Da đen	Không bao giờ bỏng nắng, rất dễ rám nắng

1.1.2. Rám má

Rám má là tình trạng tăng hắc tố mắc phải, thường gặp trên vùng da tiếp xúc với ánh nắng. Bệnh tiến triển mạn tính với nhiều đợt tái phát thường xuyên và thường rất khó điều trị [23].

1.1.2.1. Một số đặc điểm dịch tễ

- Tỉ lệ rám má khác nhau ở từng quốc gia và thay đổi theo từng nghiên cứu. Tại Hoa Kỳ có khoảng 5 - 6 triệu người bị rám má [24]. Ở châu Á, tỉ lệ rám má dao động từ 0,25% - 4% tại bất kỳ phòng khám chuyên khoa Da Liễu nào [25]. Rám má cũng thường gặp tại các nước nói tiếng Tây Ban Nha, chiếm 12.6% dân số [26].

- Tuổi trung bình bị rám má là 30 - 40 [5]. Trong một nghiên cứu toàn cầu cho thấy tuổi trung bình bị rám má là 34 [27]. Theo Nguyễn Văn Thường tuổi trung bình khởi phát bệnh là 38,5 [28].

- Rám má thường gặp phổ biến hơn ở phụ nữ (90%), mặc dù đàn ông cũng có thể bị (10%) [2], [29].

- Tất cả mọi chủng tộc đều có thể mắc rám má, thường gặp nhất ở những người có type da IV-VI theo phân loại da của Fitzpatrick như người Mỹ La-tinh, Đông Nam Á [24].

- Fitzpatrick TB, Pathak MA cho thấy có đến 30% rám má liên quan đến thai sản, khoảng < 20% có liên quan đến dùng thuốc tránh thai [30].

- Một số yếu tố liên quan cũng được đề cập đến là nghề nghiệp. Tại vùng bờ biển Nam Ấn Độ, rám má chiếm 41% công nhân làm việc ngoài đồng ruộng [31]. Lê Tử Vân và cộng sự (1985) nghiên cứu tình hình bệnh da có liên quan đến yếu tố nghề nghiệp ở nhà máy dệt 8/3 cho thấy công nhân phải làm việc trong điều kiện có rất nhiều bụi bông, bụi nhà thì ngoài bệnh sẩn ngứa, mày đay, viêm da cơ địa, bệnh sạm da chiếm tỷ lệ là 2,99% [32].

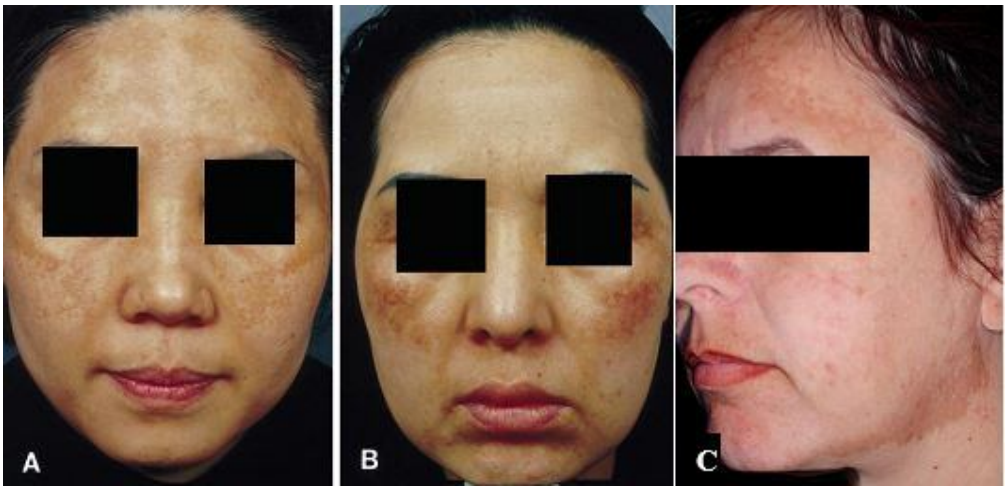
1.1.2.2. Phân loại rám má

- Dựa trên lâm sàng, có thể phân rám má thành những thể sau (hình 1.3) [27], [33]

+ Thể trung tâm mặt: liên quan má, trán, môi trên, mũi, cằm. Kiểu này gặp ở hầu hết bệnh nhân (63%)

+ Thể cánh bướm: tăng hắc tố khu trú ở má và mũi, chiếm 21%.

+ Thể hàm dưới: liên quan vùng dưới hàm, chiếm 16% trường hợp



Hình 1. 3: Rám má. A. Thể trung tâm mặt. B. Thể cánh bướm. C. Thể hàm dưới [34]

- Dựa trên mô học và soi đèn Wood's

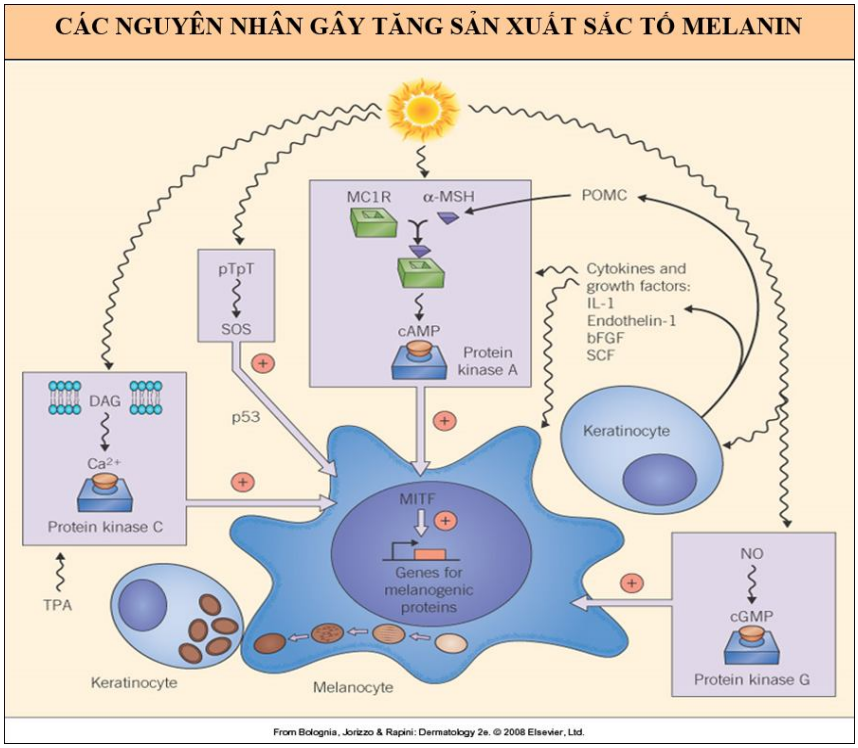
+ Dạng thượng bì: Chiếm 70-90% trường hợp, vị trí lắng đọng hắc tố chủ yếu ở màng đáy, lớp tế bào đáy, đôi khi trong lớp gai và lên đến lớp sừng. Khi soi đèn Wood thì vùng da tăng hắc tố đậm màu hơn và tương phản rõ với vùng da lành xung quanh.

+ Dạng trung bì: Đặc trưng bởi sự có mặt của đại thực bào chứa hắc tố xung quanh mạch máu, ở cả lớp nông và sâu của trung bì. Khi soi đèn Wood's thì vùng da tăng hắc tố không đậm và không tương phản rõ với vùng da lành xung quanh.

+ Dạng hỗn hợp: Chiếm 24% trường hợp. Khi soi đèn Wood's cho thấy thương tổn sậm màu ở một số vùng và không sậm màu ở một số vùng khác hoặc tổn thương được thấy rõ khi nhìn dưới ánh sáng thường nhưng không thấy rõ khi soi dưới ánh đèn Wood's.

1.1.2.3. Các yếu tố liên quan rám má

Có rất nhiều yếu tố liên quan đến rám má, bao gồm: di truyền; tiếp xúc UVR; mang thai [35]; trị liệu nội tiết tố [36], [37]; bệnh nội tiết; mỹ phẩm; thuốc gây nhạy cảm ánh sáng, thuốc chống động kinh; tâm lý... Trong đó di truyền, nội tiết tố và ANMT đóng vai trò quan trọng nhất [38], [26].



Sơ đồ 1. 2: Các nguyên nhân gây tăng sản xuất hắc tố [20]

- Yếu tố di truyền

Rám má có liên quan đến di truyền-gene. Có 279 gene kích thích và 152 gene ức chế sinh tổng hợp hắc tố melanin. RNA không mã hóa cũng có thể tham gia vào quá trình điều hòa sinh tổng hợp hắc tố. Gần đây người ta tìm thấy gene H19 có vai trò ức chế đáng kể tổn thương rám má [39]. Một điều rất thú vị cho thấy có sự giảm sao chép H19 tại đồng canh cấy tế bào hắc tố-tế bào sừng gây kích thích sinh tổng hợp hắc tố và tăng vận chuyển hắc tố đến lớp tế bào sừng. Điều này chỉ xảy ra trong đồng canh cấy chứ không xảy ra trong canh cấy chỉ có tế bào hắc tố. Nghiên cứu cho thấy H19 đóng vai trò trong sự phát triển rám má và nhấn mạnh vai trò quan trọng của tế bào sừng trong bệnh này.

- Nội tiết tố

Rám má có liên quan đến nội tiết tố sinh dục nữ [1], [27], [12], [40]. Estrogen, progesterone thiên nhiên hoặc tổng hợp được cho là yếu tố sinh bệnh của rám má. Người ta thấy rằng sử dụng thuốc ngừa thai, dùng estrogen trên phụ nữ mãn kinh, trị liệu bằng diethylbesterol trong ung thư tiền liệt tuyến đều có thể gây tăng rám má [37], [41]. Trong khi đó nếu được điều trị bằng estrogen liều thấp đơn thuần thì không gây tăng rám má [41]. Tế bào hắc tố tăng hoạt động sinh hắc tố khi được ủ với estradiol là do kích thích các thụ thể estrogen tại nhân và bào tương [42], [43].

Các rối loạn nội tiết tố của tuyến yên, tuyến giáp, tuyến thượng thận cũng đều có thể gây rám má. Một nghiên cứu tương tự cho thấy tế bào hắc tố của vùng da bình thường sẽ tăng kích thước và sản xuất nhiều men tyrosinase hơn khi được ủ với MSH, ACTH, LH, FSH [44].

- UVR

Rám má có liên hệ chặt chẽ với việc tiếp xúc UVR, thể hiện qua vị trí rám má thường xuất hiện tại những vùng da tiếp xúc nhiều với ánh nắng. UVA và UVB đều có liên quan đến bệnh sinh rám má. Dưới tác động của UVR da trở nên sẫm màu hơn [24]. UVR gây tăng nồng độ yếu tố tế bào gốc trung bì và alpha-MSH tại da [1]. Tế bào sừng dưới tác động của UVR sẽ kích thích tổng hợp các yếu tố MSH, c-kit, và endolethin-1 [45].

- Những yếu tố khác

+ Mỹ phẩm: một số hoạt chất trong mỹ phẩm được xem là nguyên nhân gây tăng hắc tố như linoleic acid, salicylate, citrate, acid béo, dầu khoáng lẫn tạp chất gây nhạy cảm ánh sáng, petrolatum, sáp ong, thuốc nhuộm, para-phenylenediamine, chất bảo quản và hương liệu.

+ Thuốc: kim loại nặng như arsenic, sắt, đồng, bismuth, bạc, vàng; thuốc chống động kinh; thuốc gây nhạy cảm ánh sáng…

+ Dinh dưỡng, bệnh lý gan, nhiễm ký sinh trùng [36], [30], yếu tố tâm lý, tinh thần.

1.1.2.4. Lâm sàng và chẩn đoán

- Biểu hiện lâm sàng

Rám má được biểu hiện bằng các dát màu nâu/xám/xanh tùy thuộc màu da và số lượng hắc tố lắng đọng trên da, kích thước thay đổi, giới hạn rõ, không đều hoặc lốm đốm. Tổn thương rám má thường phân bố đối xứng, ưu thế hơn ở những nơi tiếp xúc ANMT như trán, thái dương, má và giữa mặt, có thể lan đến cổ, cánh tay và quanh miệng, cằm [38]. Số lượng tổn thương thay đổi từ một đến nhiều. Niêm mạc thường không bị tổn thương. Không có triệu chứng chủ quan, trừ số ít trường hợp có ngứa, đỏ da xuất hiện trước khi nổi tổn thương.

- Mô bệnh học

Người ta thấy rằng, trong rám má số lượng tế bào hắc tố không tăng nhưng tế bào hắc tố bị hoạt hóa phình to và tăng đuôi gai [38], [46]. Hiện tượng tăng hắc tố xảy ra tại các lớp sâu của thượng bì (tế bào đáy, trên màng đáy) [47] và trong lớp trung bì, tuy nhiên quá trình biệt hóa tế bào sừng vẫn diễn ra bình thường [47]. Như vậy, rám má là một rối loạn tăng sản xuất và phân bố hắc tố hơn là tăng sinh tế bào hắc tố [48]. Tuy nhiên có nghiên cứu cho thấy độ dầy thượng bì trong rám má bình thường, số lượng tế bào hắc tố tại tổn thương rám má có tăng [27], [33]. Một nghiên cứu thực hiện trên 56 phụ nữ rám má tại Hàn Quốc cho thấy số lượng hắc tố melanin tăng đáng kể trong tất cả các lớp của thượng bì, số lượng tế bào hắc tố thượng bì tăng tại tổn thương rám, số lượng túi hắc tố tăng và được phân tán rộng rãi hơn trong các lớp tế bào sừng của tổn thương [34]. Hắc tố tại trung bì tăng hoặc trong các đại thực bào hoặc trong tế bào đuôi gai. Đặc biệt nghiên cứu hóa mô miễn dịch ghi nhận tổn thương màng đáy có thể thúc đẩy sự rơi hoặc di chuyển vào trong trung bì của các tế bào hắc tố đã bị hoạt hóa [8].

- Sinh bệnh học

Cho đến nay sinh bệnh học của rám má còn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Sự sản xuất hoặc ứ đọng hắc tố quá mức, hay chuyển hóa bất thường của phân tử

hắc tố đã được ghi nhận. Gần đây một số yếu tố tăng trưởng được cho là có liên quan đến việc sản xuất hắc tố và có mối liên hệ mật thiết với sự gia tăng các tế bào bón (mast cells) cũng như sự hiện diện của tổn thương do ánh sáng (photodamage) chỉ ra tính phức tạp của sinh rám má [47].

1.1.3. Rám má ở phụ nữ mang thai

1.1.3.1. Một số đặc điểm dịch tễ và tiến triển của rám má ở phụ nữ mang thai

- Tỉ lệ rám má ở phụ nữ mang thai rất thay đổi tùy theo nghiên cứu. Nghiên cứu của Estev (Pháp) cho thấy tỉ lệ rám má ở phụ nữ mang thai là 5%, nghiên cứu của Moin A tại Iran là 15,8% theo [3]; nghiên cứu của Muzaffar F tại Pakistan 46,4% [6]; Hexsel D tại Nam Brazil là 10,7% [49]; Nghiên cứu của Hoàng Văn Minh và cs tại TP.HCM tỉ lệ rám má trên phụ nữ mang thai là 8,77% và tăng theo tuổi và số lần sinh con của thai phụ [7].

- Tại Tunisi 58% rám má trên phụ nữ mang thai khởi phát trước 30 tuổi [29]. Ortonne JP và cs [5] thực hiện một cuộc điều tra lớn trên 324 phụ nữ bị rám má từ 12 trung tâm của 9 quốc gia cho thấy rám má gặp phần lớn ở phụ nữ 30-40 tuổi, tuổi khởi phát trung bình là 34 (thay đổi từ 14-65).

- Theo Muzaffar F và cs [6] phần lớn rám má khởi phát trong 3 tháng đầu thai kỳ và tăng nặng dần. Theo một số nghiên cứu trên thế giới, rám má tiến triển nặng dần trong suốt thai kỳ, có khoảng 30-75% trường hợp vẫn còn tăng hắc tố sau sinh [5], [50], [31], [51], thương tổn mờ dần trong vòng một năm sau sinh. Tuy nhiên < 10% - 30% trường hợp rám má có thể kéo dài cho đến 10 năm sau sinh [27]. Sau sinh, rám má có thể thoái triển nhưng rất thường tái phát hay tăng nặng trong những thai kỳ sau [3].

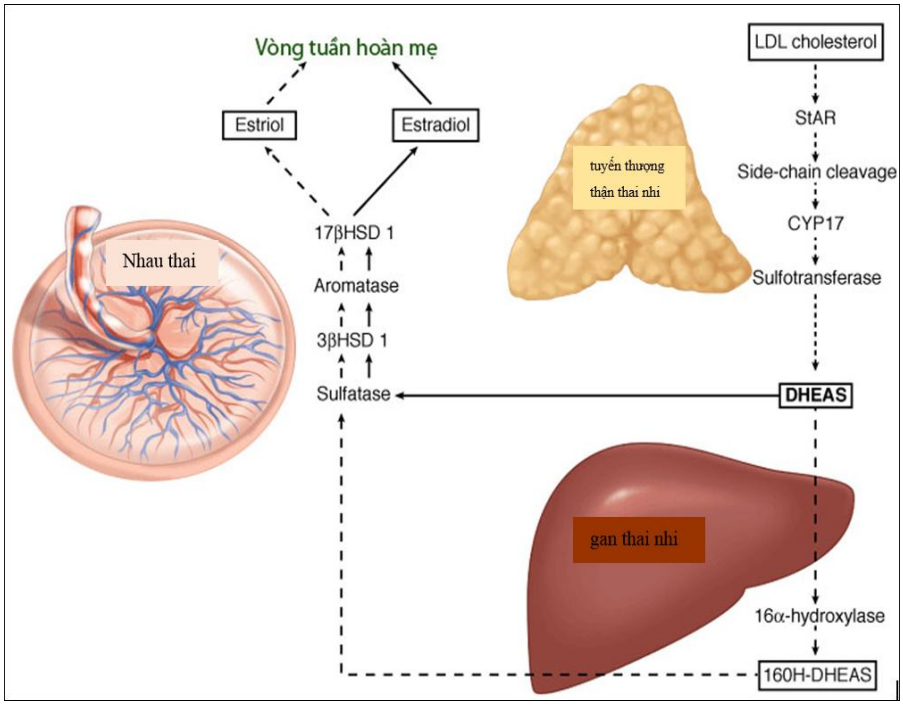
1.1.3.2. Thay đổi nội tiết tố liên quan đến rám má ở phụ nữ mang thai

Các nội tiết tố được cho là có liên quan đến sinh tổng hợp hắc tố da là estrogen, progesterone, ACTH, MSH [52]. Một nghiên cứu cho thấy trong suốt thai kỳ, nồng độ estrogen, progesterone và MSH tăng vọt từ tuần thứ 7 đến tuần thứ 12, sau đó tăng cao dần trong suốt thai kỳ cho đến sau tuần thứ 30 [52].

- Sản xuất estrogen

Nhau thai sử dụng các tiền chất steroid có nguồn gốc từ tuyến thượng thận người mẹ và thai sản xuất phần lớn lượng estrogen [53]. Trong tuần đầu thai kỳ nồng độ hCG tăng duy trì sự sản xuất estradiol trong hoàng thể mẹ. Sự sản xuất progesterone và estrogen trong 2 buồng trứng của mẹ giảm đáng kể vào tuần thứ 7 của thai kỳ [48], [27]. Từ tuần thứ 7 thai kỳ trở về sau, hơn phân nửa lượng estrogen được sản xuất từ rau thai đi vào vòng tuần hoàn mẹ [52].

Hai tuyến thượng thận của thai là nguồn cung cấp tiền chất sản xuất estrogen, DHEA-S (Dehydroepiandrosterone sulfate) [54]. Sự sản xuất estrogen trong suốt thai kỳ phản ánh sự tương tác giữa tuyến thượng thận thai nhi, gan bào thai, rau thai, tuyến thượng thận mẹ. Nồng độ estrogen tăng dần từ sau tuần thứ 7 đến tuần 12 thai kỳ.

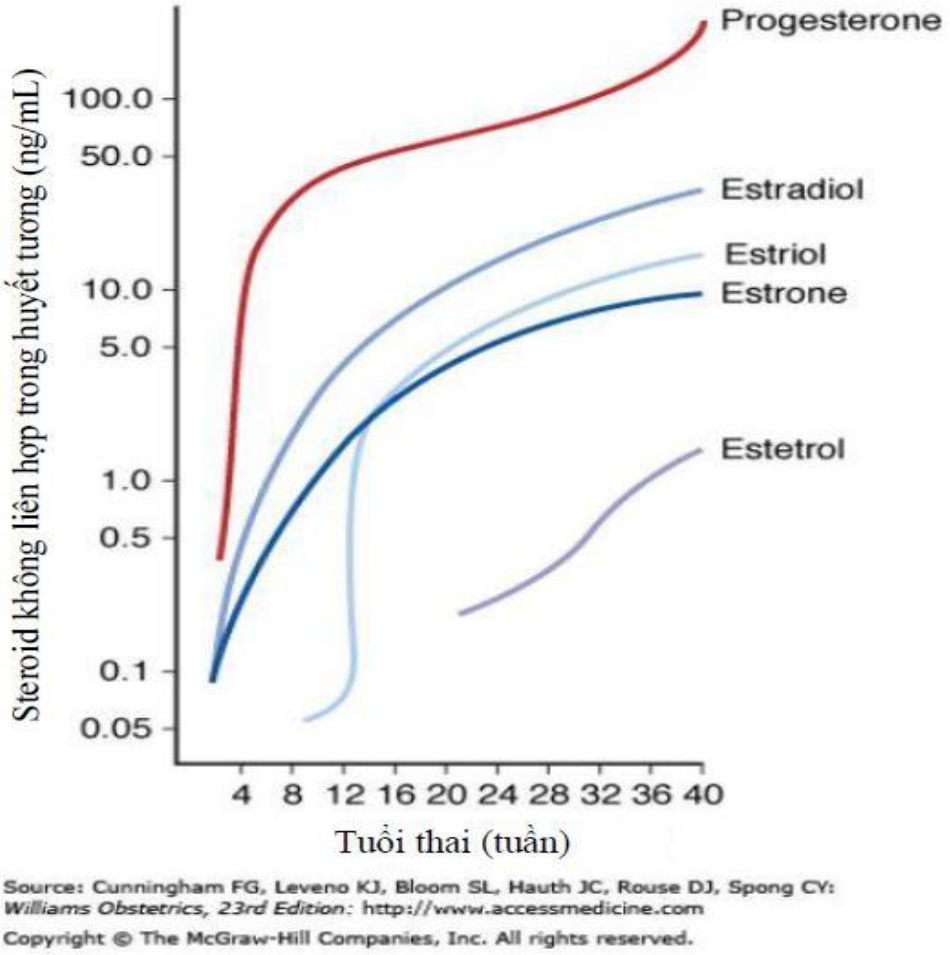


Sơ đồ 1. 3: Sinh tổng hợp estrogen từ rau thai [52]

- Sản xuất progesterone

Cholesterol được biến đổi thành pregnenolone bên trong ty thể qua phản ứng được xúc tác bởi men phân tách chuỗi bên cholesterol P450 (cytochrome).

Pregnenolone rời khỏi ty thể và được biến đổi thành progesterone trong lưới nội bào tương bởi 3β- hydroxysteroid dehydrogenase. Progesterone được phóng thích ngay sau đó qua quá trình khuếch tán. Hellig và cs thấy rằng cholesterol trong huyết tương mẹ là tiền chất chủ yếu (90%) cho sinh tổng hợp progesterone[52]. Progesterone được tạo ra từ rau thai thông qua việc hấp thu và sử dụng các tiền chất trong tuần hoàn mẹ [54].



Source: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: *Williams Obstetrics, 23rd Edition*: http://www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Biểu đồ 1. 1: Sản xuất estrogen, progesterone trong rau thai [52]

- *MSH*

MSH là một nội tiết tố peptide, do các tế bào của thùy giữa tuyến yên tiết ra. Alpha-MSH là một tridecapeptide có một chuỗi đồng nhất chứa 13 amino acid với ACTH. Sự phân cắt protein của proopiomelanocortin (POMC) trên tuyến yên tạo ra nhiều sản phẩm phụ, bao gồm cả α-MSH [17], [14]. Tế bào sừng, tế bào

hắc tố và tế bào Langerhans của người cũng có khả năng tổng hợp α-MSH và β-MSH với số lượng sinh lý. MSH có 4 loại: Alpha - MSH, Beta - MSH, Gamma - MSH và ACTH [55], đều là những dẫn chất từ một tiền chất có tên là POMC.

MSH được phát hiện từ chiết xuất máu và nước tiểu của người, có nồng độ dao động nhẹ theo chu kỳ kinh nguyệt, đạt mức cao nhất trong suốt 4 ngày trước hành kinh. Phụ nữ mang thai có nồng độ MSH trong máu và trong nước tiểu cao hơn nhiều so với phụ nữ không mang thai. Nồng độ MSH cao nhất là 60-100U/ ml vào tuần thứ 36 của thời kỳ mang thai [8], giảm nhanh xuống mức bình thường trong vòng 10 ngày sau sinh.

1.1.3.3. Sinh bệnh học của tăng hắc tố da do thay đổi nội tiết tố trong thai kỳ

Tăng hắc tố da trong thai kỳ là do sự gia tăng của một số nội tiết tố rau thai, tuyến yên và buồng trứng [56]. Sự thay đổi nồng độ estrogen, progesterone và MSH cũng như sự phân bố hắc tố melanin trong suốt thời gian mang thai chưa được hiểu rõ hoàn toàn [46], [27], [57]. Tế bào hắc tố được ủ với nội tiết tố tuyến yên (1,25-dihydroxyvitamin D3, α-MSH, β-MSH, ACTH, FSH, LH) hoặc nội tiết tố buồng trứng (β-estradiol, progesterone) sẽ phình to và mọc đuôi gai, tăng hoạt tính men tyrosinase và Tyrp-1 [44], [55].

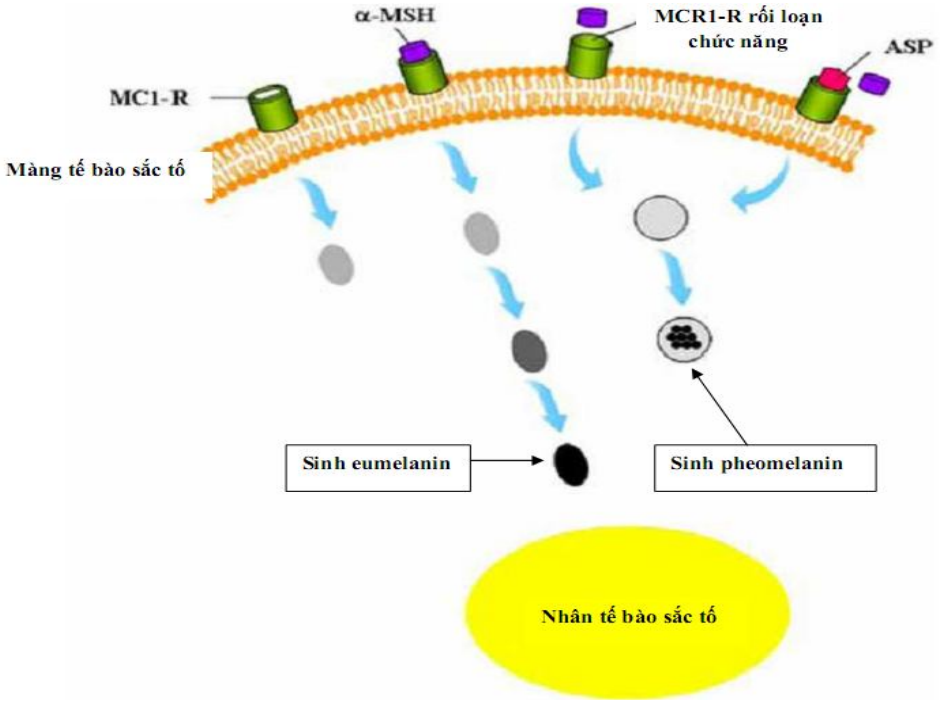
- *Estrogen, progesterone*

Cơ chế gây rám má trong thai kỳ có liên quan đến tế bào hắc tố tăng nhạy cảm khi nồng độ estro-progesterone gia tăng [46], [27]. Tế bào hắc tố tại các tổn thương mụn ruồi hoặc tàn nhang trong thời kỳ mang thai trở nên tăng nhạy cảm với sự thay đổi nồng độ estrogen [58], [59], [60]. Tăng hắc tố trên mặt xảy ra ở phụ nữ uống thuốc ngừa thai hoặc trong chu kỳ kinh nguyệt hay có rối loạn chức năng của tử cung và buồng trứng (chloasma uterinum). Điều này cho thấy tăng hắc tố trên mặt có liên quan đến sự thay đổi nồng độ estrogen và progesterone. Mặc dù estrogen, progesterone là các yếu tố liên quan đến rám má thai kỳ, tuy nhiên người ta chưa thấy sự tương quan giữa nồng độ hormone với mức độ rám má. Hơn nữa nồng độ các nội tiết tố này trong thuốc tránh thai đường uống thì không đủ cao để gây ra sạm da [41].

Estrogen tương tác và hoạt hóa tế bào hắc tố thông qua các thụ thể estrogen (ER) nội bào chuyên biệt [12] [43]. Hai đồng phân của ER nhân đã được tìm thấy là α-ER và β-ER. Alpha-ER, khu trú trên nhiễm sắc thể số 6 được tìm ra đầu tiên năm 1986. Sau 10 năm, β-ER được tìm ra khu trú trên nhiễm sắc thể 14. Các ER thuộc về siêu gia đình thụ thể nhân, bao gồm những thụ thể của vitamin D3, retinoic acid, steroid và nội tiết tố tuyến giáp [61]. Một nghiên cứu cho thấy rằng β-ER, không phải α-ER, là loại ER ưu thế trong các tổn thương tế bào hắc tố. Hơn nữa, tế bào hắc tố của mụn ruồi, u hắc tố ác tính không có α-ER, nhưng có β-ER. Kết quả nghiên cứu nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính β-ER trong thượng bì của vùng da bị rám má. Lớp tế bào đáy và gai có hoạt tính miễn dịch với β-ER cao hơn lớp hạt. Ngược lại, không tìm thấy α-ER trong thượng bì của tổn thương rám và vùng da bình thường xung quanh. Một nghiên cứu khác được thực hiện tại Hàn Quốc cho thấy sự trình diện β-ER qua nhuộm hóa mô miễn dịch có khuynh hướng tăng tại tổn thương rám má thượng bì nhưng tăng không có ý nghĩa thống kê so với thượng bì lành xung quanh [62]. Các tế bào lớp gai là những tế bào có ái tính gắn kết estrogen cao và hiện diện cả hai loại ER. Ngoài ra một số nghiên cứu đã chứng minh điều trị bằng estrogen có thể dẫn đến tăng số lượng yếu tố tăng trưởng tế bào gai (KGF), từ đó có thể gây tăng sản xuất và lắng đọng hắc tố [61]. Như vậy tế bào gai của da bị rám chứa chủ yếu β-ER, và thông qua β-ER estrogen có thể đóng vai trò sinh rám má. Tuy nhiên vai trò chính xác của ER trong tăng hắc tố vẫn chưa rõ. Điều rất thú vị là tổn thương rám má có sự gia tăng hệ mạch máu và yếu tố tăng trưởng biểu mô mạch máu (vessel endothelial growth factor-VEGF) [63]. Ngoài ra, β-ER trình diện rất nhiều xung quanh các mạch máu nhỏ và các tế bào giống nguyên bào sợi tại tổn thương trung bì [62]. Progesterone tác động đến tế bào hắc tố thông qua thụ thể progesterone nội bào (PR). PR ưu thế tại thượng bì tổn thương hơn là tại thượng bì không bị rám [64]. Các dấu hiệu này nói lên rằng estrogen và progestrone có thể hỗ trợ hoặc hiệp đồng tạo ra tăng hắc tố bằng cách kích thích sinh tổng hợp hắc tố tại các tế bào hắc tố, đặc biệt trong thai kỳ.

- *MSH*

MSH có chức năng kích thích các tế bào hắc tố sản xuất hắc tố cho da và tóc, thông qua gây tăng hoạt tính men tyrosinase [55]. Năm 1967, Snell đã tổng kết về hoạt động ưu thế của MSH trên tế bào hắc tố ở động vật có vú, đặc biệt là ở người [27]. Tiêm α-MSH và β-MSH vào người có thể gây sạm da mà không cần tiếp xúc với UVR [8]. MSH hoạt động bằng cách bám vào thụ thể màng chuyên biệt trên tế bào hắc tố. Sự tương tác này dẫn đến hoạt hóa adenyl cyclase, gây tăng AMPc nội bào ("một chất truyền tín hiệu thứ hai"). Chính AMPc kích hoạt MSH và tăng hoạt tính men tyrosinase [8], tạo nên hắc tố eumelanin sẫm màu [21]. Đặc biệt các nghiên cứu trên canh cấy tế bào hắc tố người gần đây cho thấy vai trò của protein kinase C như là một chất kích thích cho sinh tổng hợp hắc tố [55].



Sơ đồ 1. 4: Sự tương tác kiểm soát sản xuất hắc tố [14]

Tác dụng của MSH được kiểm soát bởi MC1-R. MC1-R hiện diện trên bề mặt tế bào hắc tố và trong các tế bào khác như bạch cầu đơn nhân, bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào thần kinh đệm (glioma cells), tế bào hình sao, đại thực bào, nguyên bào sợi, tế bào nội mô, tế bào sừng [65]. Năm 1992, Mountjoy và cs,

Đại học Khoa học Y tế Oregon, Portland, thông báo đã nhân bản một thụ thể nội tiết tố MC1-R ở người và ở chuột. Các tác giả cũng chứng minh đột biến gen của thụ thể này làm thay đổi màu lông trên chuột [16], [17]. Năm 1995, Valverde và cs báo cáo trường hợp tương tự các dạng bất thường của thụ thể liên quan đến sự thay đổi màu tóc và màu da ở người [16], [17]. Chất đối kháng của MC1-R, protein báo hiệu AGOUTI (ASP), được sản xuất trong nang lông và hoạt động thông qua quá trình ức chế sinh tổng hợp eumelanin. Hoạt tính của MC1-R được tăng cường bằng cách bám dính với α-MSH, dẫn đến sinh eumelanin. Rối loạn chức năng của MC1-R hoặc kết hợp với ASP gây chẹn MC1-R và dẫn đến sinh pheomelanin (sơ đồ 1.4) [14]. Người ta đã mô tả một nhóm gồm 5 thụ thể melanocortin, liên kết với protein G, với bảy kênh xuyên màng (7 con đường thông với màng tế bào) và ASP [17]. Các biến thể trong gen qui định MC1-R là các yếu tố cần gây ra tàn nhang, nhưng có vai trò ít quan trọng hơn trong các trường hợp đốm nâu [18].

Trước đây nồng độ MSH tăng đã được mặc nhiên công nhận là nguyên nhân của tăng hắc tố. Thậm chí sự hiện diện của MSH trong nước tiểu được sử dụng như là một kiểm chứng cho việc tăng hắc tố trong thai kỳ. Shizume và Lerner phân tích nước tiểu của 38 phụ nữ mang thai hoặc sau khi sinh và máu của 13 phụ nữ mang thai bằng cách sử dụng các phương pháp thử nghiệm sinh học (bioassay) cho thấy sau tháng thứ hai của thai kỳ, mức độ MSH trong nước tiểu cao trên mức bình thường. Mức độ MSH tiếp tục tăng cao cho đến khi sinh và sau đó nhanh chóng giảm dần về bình thường trong vòng 5 ngày sau sinh [8]. Một số nhà khoa học khác cũng đề xuất việc tầm soát MSH trong thai kỳ bởi tầm quan trọng của nó. Sau này, các phương pháp thử nghiệm sinh học bị nghi ngờ, bởi vì những xét nghiệm này thiếu đặc hiệu, không thể xác định đúng các chất và không chắc chắn nếu các chất có nguồn gốc từ tuyến yên. Một nghiên cứu đánh giá mức độ MSH trong 9 phụ nữ với rám má nguyên phát (không do thai kỳ hay liên quan đến thuốc tránh thai đường uống) cho thấy không tăng mức độ MSH so với mức độ giới hạn [16]. Tuy nhiên đa số nghiên cứu đều cho rằng rám má có liên quan đến việc tăng sản xuất MSH.

1.2. CÁC BIỆN PHÁP DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ RÁM MÁ

Phòng rám má là vô cùng cần thiết bằng cách loại bỏ các yếu tố nguyên nhân (nếu có thể), chẳng hạn như bảo vệ da chống nắng, tránh tiếp xúc với các yếu tố nội tiết, mỹ phẩm… và điều hòa chế độ ăn uống, sinh hoạt.

Có rất nhiều nghiên cứu lâm sàng can thiệp điều trị rám má như bôi thuốc, lột bằng hóa chất, thủ thuật dựa trên ánh sáng, thuốc uống… đã được công bố [1]. Mục đích điều trị rám má bao gồm làm giảm hoặc mất hắc tố đang tồn tại và ngăn ngừa sự hình thành hắc tố mới. Giai đoạn điều trị tích cực cần kết hợp chống nắng bảo vệ da, bôi thuốc tẩy rám tại chỗ và thủ thuật. Giai đoạn điều trị duy trì dùng kết hợp bôi tại chỗ, thủ thuật, tránh và loại bỏ các yếu tố thúc đẩy. Do hắc tố có thể tồn tại trong nhiều năm đến vài chục năm, nên điều trị duy trì là rất cần thiết.

1.2.1. Chống nắng bảo vệ da

1.2.1.1. Chống nắng cơ học

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

Với khẩu trang, các đặc điểm chính của vải sợi có ảnh hưởng đến khả năng chống nắng là ĐỘ CHE PHỦ, ĐỘ MỞ, ĐỘ DẦY [66].

- ĐỘ CHE PHỦ: là phần trăm diện tích chiếm bởi sợi vải trên bề mặt vải, còn được gọi là số lượng sợi vải. Khoảng trống giữa các sợi vải cho phép UVR xuyên qua trực tiếp mà không tác động trên sợi vải. Độ che phủ quyết định đường đi hay độ dài đường đi của UVR khi xuyên từ mặt này đến mặt kia của vải.

- ĐỘ MỞ: là mật độ vi sợi trong từng sợi vải. Khi so sánh 2 loại vải có cùng độ che phủ và các hóa chất bên trong nhưng khác nhau về khoảng trống giữa các vi sợi trong từng sợi vải thì loại vải nào có nhiều khoảng trống giữa các vi sợi thì ít có khả năng bảo vệ chống nắng hơn.

- ĐỘ DẦY: vải càng dầy UVR càng ít đi xuyên qua. Hơn nữa một số sợi polymer có đặc tính chuyển bước sóng của UVR thành bước sóng ngoài phổ UV.

Khả năng chống nắng của vải sợi được thể hiện qua chỉ số UPF (Ultraviolet Protection Factor), là tỉ số của dẫn truyền UVR trung bình qua không khí và qua vải sợi. Ví dụ, với độ che phủ 94% có khoảng 6% UVR được dẫn truyền thì UPF sẽ bằng 100% (không có vải che) chia cho 6% (khi có vải che) là 15. UPF chỉ ra khoảng thời gian một người có thể đứng dưới nắng khi có vải che so với khoảng thời gian đứng dưới nắng không có vải che để tạo ra hiệu ứng đỏ da tương đương nhau. Giống SPF, UPF nhấn mạnh khả năng bảo vệ da chống lại tác hại của UVB hơn là UVA.

Một cách tổng quát thì vải dường như che phủ toàn bộ bề mặt da. Tuy nhiên khi phân tích vi thể cho thấy sợi vải, đơn vị cấu trúc cơ bản của vải, không hiện diện ở tất cả các vị trí. Đặc điểm này làm cho vải sợi khác với kem chống nắng. Tuy nhiên vải sợi có một số ưu điểm hơn kem chống chống nắng, chẳng hạn như không phải bôi lại nhiều lần trong ngày, dùng được lâu dài, không cần bôi trước khi ra nắng 30 phút, hiếm tác dụng phụ trên da.

- Các yếu tố khác:

+ Chất hóa học trong vải: giúp hấp thu năng lượng UVR khi đi xuyên qua và chuyển thành năng lượng nhiệt.

+ Thuốc nhuộm: một số thuốc nhuộm có khả năng tăng khúc xạ, phát tán hoặc hấp thu UVR, do đó làm tăng khả năng chống nắng.

+ Các chất màu: chất màu trong sợi vải tăng hấp thu UVR và chuyển thành năng lượng nhiệt.

1.2.1.2. Kem chống nắng

Ánh sáng do Mặt Trời tạo ra được gọi là ánh nắng (hay còn gọi là ánh sáng trắng), bao gồm nhiều ánh sáng đơn sắc biến thiên liên tục từ đỏ đến tím. Tia cực tím A (UVA) có bước sóng 320-400nm gây rám nắng và lão hóa da do ánh nắng thông qua tạo ra nhiều ROS gây tổn thương DNA gián tiếp; tăng số lượng tế bào viêm trong trung bì; giảm hoạt động trình diện kháng nguyên tại thượng bì và giảm số lượng tế bào Langerhans [67]. Cường độ UVA ổn định suốt ngày và quanh năm, chiếm 95% tổng số năng lượng UVR tại bề mặt trái đất. Tia

cực tím B (UVB) có bước sóng 290-320nm gây đỏ da, tổn thương DNA trực tiếp thông qua hình thành chuỗi đôi pyrimidine, mạnh hơn UVA gấp 1000 lần.

Năng lượng UVR đến bề mặt da sẽ bị (1)hấp thu, (2)phát tán trong da và (3)khúc xạ trở lại [67].

Kem chống nắng bao gồm chất chống nắng vô cơ (titanium dioxide, oxide kẽm) và chất chống nắng hữu cơ (chống UVB-PABA, cinnamates, salicylates, octocrylene, ensulizole…; chống UVA-benzophenones, avobenzone…). Chất chống nắng vô cơ hoạt động bằng cách khúc xạ và phát tán tia khả kiến, UV, hồng ngoại. Chất chống nắng hữu cơ hoạt động bằng cách hấp thu UVR và chuyển thành năng lượng nhiệt [67].

Một sản phẩm bôi chống nắng thể hiện mức độ bảo vệ da chống nắng qua 2 chỉ số SPF (sun protection factor) và UVA-PF (UVA protection faction), trong đó SPF = MED (vùng da bôi kem)/MED (vùng da trần); UVA-PF = MPD (vùng da bôi kem)/MPD (vùng da trần), với MED là liều đỏ da tối thiểu (minimal erythemal dose); MPD là liều tăng sắc tố tối thiểu (minimal pigmenting dose) [67].

Sản phẩm chống nắng bảo vệ da chống UVA được đánh giá theo hệ thống 4* như sau [67]:

< 2	không bảo vệ chống UVA;	$2 \rightarrow 4$	thấp *
$4 \rightarrow 8$	trung bình **;	$8 \rightarrow 12$	cao ***
≥ 12	rất cao ****		

Việc lựa chọn sản phẩm chống nắng dựa vào SPF, tương ứng với mức độ bảo vệ da chống UVB như sau:

$2 \rightarrow < 4$	rất nhẹ;	$4 \rightarrow < 8$	nhẹ
$8 \rightarrow <12$	trung bình;	$12 \rightarrow <16$	hơi cao
$16 \rightarrow < 20$	cao;	$20 \rightarrow < 30$	rất cao
≥ 30	cực cao		

Các chế phẩm chống nắng có phổ hấp thu rộng với SPF 30 và UVA-PF ≥ ** là thích hợp nhất cho việc sử dụng hàng ngày [68], [66]. Các sản phẩm chống nắng với SPF > 30 có mức độ bảo vệ da không cao hơn có ý nghĩa so với các sản phẩm có SPF 30 (hấp thu 97.5% năng lượng UVR so với 96.7%) nhưng lại có nguy cơ gây viêm da tiếp xúc do nồng độ hoạt chất chống nắng cao và tạo tâm lý ỷ lại về mức độ bảo vệ chống nắng của sản phẩm.

Tính an toàn và tác dụng phụ của kem chống nắng [67]: viêm da tiếp xúc, nguy cơ thiếu vitamin D, tính sinh estrogen.

- Các chất chống nắng vô cơ không xuyên qua lớp tế bào sừng, tương đối an toàn in vivo. Một số chất chống nắng hữu cơ bao gồm oxybenzone, octinoxate được phát hiện trong huyết tương và nước tiểu sau 4 giờ bôi toàn thân. Nồng độ các chất chống nắng được sử dụng trong nghiên cứu này là tối đa được cho phép ở Châu Âu (10%), tuy nhiên nồng độ tối đa được chấp thuận tại Hoa Kỳ của 2 hoạt chất này lần lượt là 6% và 7.5%.

- Cơ thể cần tiếp xúc với UVB để tổng hợp vitamin D. Ít nhất 90% nhu cầu vitamin D của cơ thể đạt được từ phương thức này. Tuy nhiên các nghiên cứu cho thấy việc bôi kem chống nắng lâu dài không có ảnh hưởng đến nồng độ và chức năng vitamin D. Bởi vì một phần đáng kể vitamin D có được thông qua chế độ ăn, chỉ cần tiếp xúc ít với ánh nắng là đủ để tổng hợp vitamin D, thông thường không bôi kem chống nắng trên diện rộng của da, thậm chí khi bôi đúng cách thì một lượng ít UVR vẫn có thể xuyên thấu vào da.

- Một số chất chống nắng có tính sinh estrogen in vitro như padimate O, octinoxate, homosalate, oxybenzone. Homosalate và oxybenzone có hoạt tính kháng androgen và kháng progesterone in vitro. Trong một nghiên cứu, octinoxate và oxybenzone được hấp thu vào máu sau khi bôi 1 tuần, nhưng không gây thay đổi đáng kể nồng độ các nội tiết tố sinh dục.

1.2.1.3. Uống thuốc chống nắng

Nhằm tìm ra giải pháp để hỗ trợ bảo vệ da chống nắng toàn diện hơn T.B.Fitzpatrick đã nghiên cứu và phát hiện tác dụng chống nắng của Polypodium

leucotomos (PLE). PLE là chiết xuất từ cây dương xỉ có nguồn gốc từ Trung và Nam Mỹ. Trong lịch sử, hoạt chất PLE đã lưu hành tại châu Âu cách đây khoảng 40 năm với tên biệt dược là DIFUR® để chữa trị các bệnh liên quan đến rối loạn miễn dịch ở da, viêm da, bệnh vảy nến và bạch biến mà không có tác dụng phụ.

PLE có 4 đặc tính giúp bảo vệ da chống UVR: (1) Chống oxi hóa mạnh bằng cách bất hoạt 55% superoxide anion, 43% singlet oxygen, giảm 50% lipid peroxidation; (2) Bảo vệ chức năng miễn dịch (giúp bảo tồn số lượng và chức năng của tế bào Langerhans ở thượng bì khi chiếu UVR trong 72 giờ) [69]; (3) Bảo vệ DNA khỏi bị tổn thương nhờ vào giảm số lượng tế bào bị phỏng nắng và giảm số lượng thymine dimer [69]; (4) Bảo tồn cấu trúc da do đặc tính bảo tồn số lượng (gia tăng 58%) và chức năng của nguyên bào sợi khi tiếp xúc UVA [70].

PLE dạng uống có tác dụng gia tăng MED gấp 3 lần và cũng gia tăng MPD gấp 3 lần. PLE dạng uống chứng minh độ an toàn cao, có thể sử dụng lâu dài mà không gây tác dụng phụ. Tuy nhiên PLE chưa được nghiên cứu trên đối tượng mang thai.

1.2.2. Thuốc bôi tẩy rám

Một thuốc tẩy rám lý tưởng phải hội đủ một số tiêu chuẩn dược lý sau đây: hiệu quả tẩy trắng da mạnh, thời gian khởi phát tác dụng nhanh (ít hơn 2- 3 tháng), không có tác dụng phụ trước mắt hoặc lâu dài, lấy sạch hắc tố bệnh lý vĩnh viễn. Phần lớn các thuốc tẩy rám hiện nay đều có tác dụng tạm thời, hiệu quả chỉ đối với rám má thượng bì và tăng hắc tố thường tái phát sau khi ngưng điều trị. Chưa có một thuốc bôi nào có hiệu quả trên rám má trung bì [2].

1.2.2.1. Chất ức chế men tyrosinase

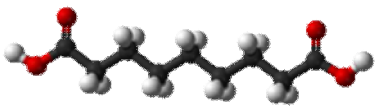
HYDROQUINONE (HQ)

HQ là một phức hợp hóa học hydroxyphenolic, ức chế sự đảo ngược của dopa thành melanin bằng cách ức chế men tyrosinase, ngăn cản sự hình thành hoặc thoái hóa của melanosome và ức chế sự tổng hợp DNA và RNA trong tế bào hắc tố. Tác dụng phụ bao gồm kích ứng da (0-70% trong đơn trị liệu HQ và 10-100% trong điều trị kết hợp), viêm da tiếp xúc dị ứng (hiếm gặp). Một số

nghiên cứu cho thấy HQ gây ra bệnh da xám nâu (ochronosis) ngoại sinh. Bệnh do lắng đọng hắc tố xanh-đen trên vùng da bôi thuốc. Tình trạng này rất hiếm gặp ở ngoài Châu Phi. Từ năm 1966 đến 2007, tỉ lệ là 756/789 tại Châu Phi, 22/789 tại Hoa Kỳ, 8/789 tại Châu Âu, 2/789 tại Puerto Rico, 1/789 tại Ấn Độ [71]. Bệnh cũng có thể tồn tại nhưng hiếm ở người da sáng gốc Trung Quốc khi bôi HQ từ hơn 2 năm [72]. Phân loại nguy cơ thuốc trong thai kỳ theo FDA là C.

AZELAIC ACID (AzA)

- Công thức hóa học: AzA là một acid thiên nhiên 1,7-heptadicarboxylic chuỗi thẳng bão hòa, có trọng lượng phân tử 188.22 [73].

Công thức phân tử	Công thức cấu tạo	Mô hình
$(CH_2)_7(CO_2H)_2$		

- Dược động [73]: AzA là một phức hợp tinh khiết đối với cơ thể người. AzA có thể được dùng qua đường uống, truyền tĩnh mạch, truyền bạch mạch, bôi ngoài da. Sau khi bôi, thuốc thấm qua thượng bì theo cách thức phụ thuộc thời gian (3 – 5% liều đã bôi thấm qua lớp sừng, <10% liều đã bôi hiện diện tại lớp thượng bì và trung bì) và < 4% liều bôi được hấp thu vào máu in vitro [74]. Tuy nhiên sự hấp thu qua da người rất thấp [73]. Sau bôi, nồng độ trong huyết tương (20 - 80ng/ mL) và trong nước tiểu (4-28mg) không thay đổi so với nồng độ cơ bản.

- Tác dụng: hiệu quả trong điều trị mụn trứng cá và các tình trạng tăng hắc tố da (đốm nâu, u hắc tố, rám má) [75]. AzA tác dụng chống tăng sinh và gây độc tế bào có chọn lọc trên các tế bào hắc tố tăng hoạt hóa [1]. AzA ức chế có thể hồi phục các men DNA polymerase, tyrosinase và các men hô hấp của ty lạp thể [76]. AzA tác động tối thiểu trên da có hắc tố bình thường [25].

- Nguồn gốc: có trong sữa, lúa mì (wheat), lúa mạch đen (rye) và lúa mạch (barley) [74].

- Sản xuất: Trong công nhiệp AzA được sản xuất bằng cách ly giải ozone của oleic acid. Trong thiên nhiên nó được tạo ra bởi Malassezia furfur (cũng được biết là Pityrosporum ovale), một loại nấm men thường trú trên da. Sự thoái hóa của nonanoic acid do vi khuẩn cũng tạo ra AzA.

- Hiệu quả trong rám má:

+ Một nghiên cứu mù đôi - đa trung tâm tại Nam Mỹ, so sánh hiệu quả của đơn trị liệu AzA20% với đơn trị liệu HQ 4% [68], [76], [25]. Có 329 phụ nữ rám má được điều trị với hoặc một trong hai kem trên (122 bệnh nhân bôi AzA, 121 bệnh nhân bôi HQ), bôi 2 lần mỗi ngày, trong thời gian hơn 24 tuần. Kết quả 65% bệnh nhân bôi AzA đạt kết quả rất tốt so với 72.5% bôi HQ. Không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về mức độ đáp ứng, giảm kích thước sang thương và mật độ hắc tố. Có 18 bệnh nhân bôi AzA bị cảm giác ngứa hoặc bỏng rát so với 1 bệnh nhân bôi HQ.

+ Nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị của bôi kem AzA20% và HQ 4% trong điều trị rám má ở phụ nữ sống tại những vùng chịu tác động nhiều của UVR, được thực hiện tại khoa Da Liễu của bệnh viện Hazrat Rasoul, trường Đại Học Y Khoa Iran (n=29), 15 bôi HQ 4%, 14 bôi AzA20%, bôi 2 lần mỗi ngày trong 2 tháng, đồng thời chống nắng phổ rộng. Kết quả bôi AzA20% hiệu quả hơn bôi kem HQ 4% trong nám nhẹ [77], [78].

+ Một nghiên cứu thực hiện trên 340 bệnh nhân rám má thượng bì và hỗn hợp tại 5 trung tâm Da Liễu của Thái Lan và Philippines [25], được chia ngẫu nhiên hoặc bôi kem AzA20% hoặc bôi kem HQ 2%. Kết quả 75.5% nhóm AzA có cải thiện tốt hoặc rất tốt so với 47.1% nhóm HQ. Cải thiện $\geq$ 50% được xem là thành công. Bệnh nhân trong nhóm AzA đạt kết quả điều trị thành công nhiều hơn đáng kể (RR 1.25, 95% CI: 1.06-1.48).

+ Trong một nghiên cứu khác trên 155 bệnh nhân gốc Indo-Malay bị rám má, AzA20% cho kết quả vượt trội hơn HQ 2% trong việc tẩy trắng tổn thương rám má sau 24 tuần (73% đạt hiệu quả tốt/ rất tốt ở nhóm bôi AzA20% so với 19% đạt hiệu quả tốt/ rất tốt ở nhóm bôi HQ, $p < 0.001$) [68] [76].

+ Sarkar R và cs [79] nghiên cứu trên 30 bệnh nhân Ấn Độ bị rám má, đơn trị bôi AzA20% ở nửa mặt 2 lần mỗi ngày trong 24 tuần, so với điều trị kết hợp bôi AzA20% trong 16 tuần và nối tiếp bằng bôi kem Clobetasol propionate 0.05% trong 8 tuần sau đó ở nửa mặt còn lại. Hiệu quả sáng da tương đương nhau giữa hai phương thức điều trị, lần lượt là 96.7% và 90% bệnh nhân đạt kết quả tốt và rất tốt.

+ Hiệu quả của trị liệu kết hợp bôi kem AzA20% và kem tretinoin 0.05% so sánh với chỉ bôi kem AzA20% trong một nghiên cứu mở - ngẫu nhiên (n=50). Sau điều trị 6 tháng, cả hai phương thức đều đạt khoảng 73% có ý nghĩa (được đánh giá là "tốt" hoặc "rất tốt") và đều được dung nạp tốt, không bị giảm hắc tố da, phản ứng nhạy cảm ánh sáng hoặc bệnh mô xám ngoại sinh [76, 80], [81].

+ AzA15 – 20% phối hợp với glycolic acid lotion 15-20% có hiệu quả tương đương HQ 4% trong điều trị rám má và tăng hắc tố sau viêm [82], hiệu quả vượt trội hơn HQ 2% và tương đương HQ 4% trong một nghiên cứu khác [83].

- Tác dụng phụ: AzA20% bôi tại chỗ gây ngứa, bỏng rát, châm chích ở 1-5% bệnh nhân. Các tác dụng phụ khác như đỏ da, khô da, tróc, lột, kích ứng, viêm da, viêm da tiếp xúc được ghi nhận ít hơn 1% bệnh nhân. Các tác dụng phụ thường nhẹ, thoáng qua và tự giới hạn khi tiếp tục bôi sau khoảng 1 tuần [76]. Hiếm hơn, hen suyễn, bạch biến, điểm mất hắc tố nhỏ, rậm lông, dày sừng nang lông, và bùng phát herpes môi có thể xảy ra [84].

- Độc tính: AzA rất an toàn trong cơ thể người và động vật [73].

- Phân loại nguy cơ thuốc trong thai kỳ theo FDA: B [74], [85].

KOJIC ACID

- Nguồn gốc: là chuyển hóa của nấm Acetobacter, Aspergillus, Penicillium.

- Tác dụng: Kojic acid gây bất hoạt men tyrosinase bằng cách chelate hóa đồng và ức chế tautome hóa từ dopachrome thành 5,6-dihydroindole-2-carboxy acid, kích thích tế bào sừng sản xuất interleukin-6 [86]. Không dùng kojic acid đơn trị cho rám má do hiệu quả kém hơn HQ 2%. Thuốc thường được kết hợp với những chất sáng da khác như arbutin hoặc cam thảo (licorice) trong mỹ phẩm.

- Chưa được nghiên cứu trên đối tượng mang thai.

CHIẾT XUẤT TỪ CAM THẢO (LICORICE)

Flavonoid từ rễ cam thảo, như glabrene và isoliquiritigenin, là các chất ức tyrosinase hiệu quả [87]. Liquirtin, cũng là một flavonoid tìm thấy trong dẫn xuất của cam thảo, dùng ở dạng kem 2% và có khả năng làm mất hắc tố thông qua sự phá hủy và lấy đi hắc tố melanin trong thượng bì [68].

RUCINOL

Rucinol, một dẫn chất của resorcinol, là chất đầu tiên cho thấy ức chế cả hai men tyrosinase và TRP-1 [88].

CÁC PHỨC HỢP KHÁC

4-S-Cystaminylphenol (4-S-CAP) và các dẫn chất, acerola (Malpighia emarginata chứa carotenoids, bioflavonoids, vitamin C nồng độ cao), aloesin, arbutin [89], cây thường xanh dây leo (bearberry), cinnamic acid, ellagic acid[89], macelignan, methyl gentisate (MG), chiết xuất cây dâu tằm giấy (paper mulberry extract), resveratrol, oxyresveratrol (tác dụng mạnh gấp 150 lần hơn resveratrol, chiết xuất sophora (kurarinol, kuraridinol, và trifolirhizin).

1.2.2.2. Chất dọn dẹp/ làm giảm gốc tự do

ASCORBIC ACID

L-ascorbic-2-phosphate (magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate) là một dẫn xuất vitamin C ổn định. Ascorbic acid là phương thức điều trị hỗ trợ trong rám má [76], [90] nói riêng và có hiệu quả trong điều trị tăng hắc tố nói chung [68].

TETRAHYDROCURCUMIN (THC)

Curcumin là một chất chống oxy hóa có nguồn gốc từ củ nghệ. Trong một nghiên cứu có kiểm chứng bằng giả dược, mù đôi, cục bộ, được thực hiện tại Viện Nghiên Cứu Thuốc Nhiệt Đới (Research Institute for Tropical Medicine) của Philippines, hiệu quả gây mất hắc tố của THC 0.25% và HQ 4% là tương đương nhau trong suốt thử nghiệm kéo dài 4 tuần trên 50 bệnh nhân [88].

CÁC CHẤT KHÁC

Glutathione, thiotic acid (alpha-lipoic acid), alpha-tocopherol.

1.2.2.3. Chất ức chế sự di chuyển melanosome

NIACINAMIDE

Niacinamide ức chế 35-68% sự di chuyển melanosome trong một mẫu đồng canh cấy tế bào sừng/tế bào hắc tố và làm giảm hắc tố da trên một mẫu thượng bì tái cấu trúc nhiễm hắc tố [91].

OCTADECENE DIOIC ACID

Octadecene Dioic Acid là một dicarboxylic acid đơn bão hòa có nguồn gốc từ sự lên men sinh học của oleic acid. Thử nghiệm bôi một lần mỗi ngày, trong 8 tuần, trên 20 bệnh nhân rám má, cho thấy 42.3% giảm chỉ số MASI [88].

CHIẾT XUẤT ĐẬU NÀNH

Hermanns đã ghi nhận hoạt tính làm sáng da trên lâm sàng của chiết xuất đậu nành. Nó được xem là một điều trị thay thế HQ cho PIH và rám má [88].

1.2.2.4. Chất tăng cường chu chuyển tế bào

RETINOIC ACID (TRETINOIN)[28]

Dùng đơn trị hoặc kết hợp với các thuốc khác để điều trị rám má. Phân loại nguy cơ thuốc trong thai kỳ theo FDA: C

ALPHA-HYDROXY ACIDS (AHAs)

AHAs là một nhóm các phức hợp hóa học carboxylic acid được thay thế với nhóm hydroxyl trên vị trí carbon kế cận. AHAs có nguồn gốc từ thức ăn bao gồm glycolic acid (từ mía đường), lactic acid (từ sữa chua), malic acid (từ táo), citric acid (từ trái cây họ chanh) và tartaric acid (từ rượu nho), mandelic acid. AHAs làm giảm sự kết dính tế bào giữa các tế bào sừng tại vị trí trong cùng của lớp sừng. Ngoài ra AHAs còn tác động gây tăng số lượng mucopolysaccharides và sợi liên kết (collagen), giúp tăng độ dầy da nhưng không gây viêm.

BETA-HYDROXY ACID - SALICYLIC ACID

Kết hợp HQ 4% và lột salicylic acid giúp cải thiện 66% bệnh nhân rám má. Thuốc được dung nạp tốt ở bệnh nhân có type da V và VI (84%) [1].

1.2.3. Điều trị hỗ trợ

1.2.3.1. Lột da

Các chất lột da có thể là glycolic acid (GA), trichloracetic acid (TCA), dung dịch Jessner, lactic acid (LA), salicylic acid, phenol, tretioin. Hai thuốc lột thường dùng nhất trong điều trị rám má là GA và salicylic acid [76], [90], [92].

1.2.3.2. Vi bào da

Vi bào da cải thiện rám má một cách gián tiếp bằng cách giúp các thuốc bôi tăng cường xuyên thấm qua da cũng như cho phép ánh sáng phản chiếu tốt hơn từ một mặt phẳng trơn láng. Tỉ lệ cao của các tác dụng phụ (hình thành sẹo lồi, hạt kê, ngứa, nang lông to, PIH và thay đổi hắc tố, mất kết cấu da phản ứng) là lí do tại sao mài mòn da đã được nghiên cứu như là một điều trị bất khả dĩ cho rám má nhưng không thể là một phương thức điều trị tiêu chuẩn [68].

1.2.3.3. Laser và IPL

Laser và ánh sáng xung cường độ cao (IPL) được sử dụng trong điều trị rám má loại thượng bì và hỗn hợp cho những bệnh nhân đã nhận điều trị bôi tại chỗ ít nhất 3 tháng [25], [80], [90] và chỉ được xem là phương thức điều trị thứ yếu bởi vì tái phát trong khoảng hơn 10% trường hợp.

1.2.3.4. Điện di ion

Ascorbic acid ức chế hình thành hắc tố và làm giảm hắc tố oxyt hóa, không dễ dàng xuyên thấm qua da vì bị oxyt hóa rất nhanh. Magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate ổn định trong dung dịch nước nhưng dễ phân tách các anion, khó xuyên thấm qua da. Phương thức này cho hiệu quả tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn lột rám bằng glycolic acid 70% [93]. Đặc biệt vitamin C phối hợp oxygen cho tác dụng nhanh hơn các phương pháp khác.

1.2.3.5. Thuốc uống giúp trắng da

- PYCNOGENOL

Là chất chiết xuất từ vỏ thông biển Pháp (Pinus pinaster). Pycnogenol có tính chống oxy hóa và chống viêm [94].

- PROANTHOCYANIDIN

Là những chuỗi polymer thiết yếu của flavonoids như là catechins được chiết xuất từ hạt nho. Thuốc an toàn và được dung nạp tốt [25].

- CÁC THUỐC UỐNG ĐIỀU TRỊ KHÁC

Vitamins (carotene, C,E), Dimercaprol [25], Tranexamic acid [90], [95]

1.2.4. Phối hợp thuốc bôi

Trong suốt pha điều trị tích cực, điều trị bôi kết hợp được dùng và có nhiều cách kết hợp khác nhau trên thế giới. Công thức kết hợp thường được dùng nhất, được Kligman và Willis đề nghị năm 1975, là HQ 5%, tretinoin 0.1%, và dexamethasone 0.1%. HQ ức chế sinh tổng hợp hắc tố, phá hủy tế bào hắc tố. Tretinoin thúc đẩy chu chuyển tế bào trong lớp thượng bì, giảm tốc độ di chuyển của melanosome đến các tế bào sừng. Steroid ức chế chức năng sinh tổng hợp và bài tiết của tế bào hắc tố, ức chế sự sản xuất hắc tố mà không gây phá hủy melanosome. Trong bộ ba kết hợp, tretinoin khống chế tác dụng gây teo da và chống phân bào của steroid, thúc đẩy HQ xuyên thấm qua lớp thượng bì và ngăn cản sự oxyt hóa HQ. Steroid giảm kích ứng do tretinoin gây ra [68]. Các công thức phối hợp phổ biến khác là công thức Pathak (HQ 2%, tretinoin 0.05-0.1%) và công thức Westhorf (N-acetylcystein 3%, HQ 2%, hydrocortisone 1%) [82]. Bộ ba kết hợp ưa nước ổn định hơn có bán trên thị trường là kem chứa HQ 4%, tretinion 0.05%, và fluocinolone acetonide 0.01% (Triluma Cream®) cho thấy rất hiệu quả trong điều trị rám má. Trong thử nghiệm đa trung tâm trên 641 bệnh nhân rám má mặt từ trung bình đến nặng, 29% bệnh nhân sạch tổn thương hoàn toàn sau 4 tuần và 77% bệnh nhân sạch hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn tổn thương sau 8 tuần. Tác dụng phụ liên quan đến điều trị tại tuần thứ 8 là đỏ da, tróc vẩy, bỏng rát, khô da, và ngứa. Không bệnh nhân nào bị teo da [96].

Phương thức kết hợp khác là AzA20% và tretinoin 0.05%; AzA20% và HQ 0.05%; HQ 2% phối hợp với kem chống nắng hoặc retinoic acid 0.05% hoặc cả hai [28].

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng

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

2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán: Chủ yếu dựa vào lâm sàng

- Các vết, dát, đốm màu nâu nhạt hoặc nâu đen tập trung thành đám, ranh giới không rõ. Giữa các đám da xạm có thể thấy xen kẽ da lành.
- Mầu sắc từ vàng đến nâu xẫm, không teo da, không ngứa.
- Vị trí thường gặp ở mặt, hầu hết đối xứng 2 bên như trán, vùng dưới hốc mắt, thái dương, gò má, giữa 2 cung lông mày, phần trên sống mũi, phía trên 2 cung lông mày thành hình vòng cung. Mí mắt và cằm thường không bị.
- Dấu hiệu chủ quan thường không có gì đặc biệt.
- Toàn trạng bình thường hoặc không ảnh hưởng.

2.1.3. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Nghiên cứu lâm sàng, yếu tố liên quan

+ Thai phụ bị rám má trong thời gian mang thai, có ý định giữ thai

+ Đồng ý tham gia

- Xác định nồng độ nội tiết tố và mối liên quan với lâm sàng rám má

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

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

- Nghiên cứu hiệu quả điều trị

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

+ Không có các bệnh lí gan, thận, phổi nặng, HIV/AIDS

+ Không có chống chỉ định dùng thuốc

2.1.4. Tiêu chuẩn loại trừ

- *Các loại xạm da khu trú có nguyên nhân*

+ Xạm da của Riehl: xạm da hình mạng lưới. Có vai trò của ánh sáng, dinh dưỡng kém (thiếu sinh tố C, B, PP...), rối loạn tiêu hoá, Cu tăng cao trong máu…

+ Bệnh Linéa fusca: xạm da vùng trán, thường kèm theo tổn thương viêm hoặc u ở não hoặc thần kinh trung ương

+ Tàn nhang: gặp ở cả nam và nữ, người trẻ và người già, còn được cho là bớt sắc tố, có liên quan đến yếu tố di truyền (hay gặp ở chủng tộc da sáng màu)

- *Các loại xạm da lan toả toàn thân do các nguyên nhân khác*

+ Rối loạn sắc tố di truyền

+ Rối loạn nội tiết: ở bệnh nhân suy tuyến thượng thận (bệnh Addison xạm cả da và niêm mạc), tuyến giáp, tuyến yên

+ Chuyển hoá: bệnh nhiễm sắc tố sắt do ứ động quá mức trong cơ thể

+ Dinh dưỡng: bệnh nhân suy dinh dưỡng trường diễn

+ Yếu tố hoá học: bệnh xạm da nghề nghiệp thường gặp ở công nhân tiếp xúc với sản phẩm dầu xăng dầu, hắc ín, chống sốt rét, tetraxyclin, nhiễm độc chất Asen

+ Các khối u ác tính

+ Bệnh sắc tố máu (Hemochromatose)

*** Đối với nhóm can thiệp, thêm các tiêu chuẩn loại trừ sau:**

- Không tái khám theo đúng lịch hẹn hoặc không tuân thủ theo các biện pháp

- Đã sử dụng các thuốc bôi có chứa hydroquinone, tretinoin, steroids hoặc các thuốc uống có chứa đồng vận của vitamin A (isotretinoin, acitretin), steroids trong vòng 6 tháng trước nghiên cứu

- Tiền sử có dùng lột da bằng hóa chất, vi bào da, laser trị liệu trong vòng 9 tháng trước nghiên cứu

- Dị ứng với một trong các thành phần của thuốc bôi được sử dụng trong nghiên cứu

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Mục tiêu 1: nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Mục tiêu 2: nghiên cứu bệnh chứng

- Mục tiêu 3: nghiên cứu can thiệp có đối chứng kết hợp theo dõi dọc (tiến cứu) theo thời gian

2.2.2. Cỡ mẫu

- **Mục tiêu 1**

Công thức ước lượng một tỉ lệ được sử dụng để ước lượng tỉ lệ đối tượng có chỉ số MASI cao và rất cao:

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

Trong đó

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

- p: tỉ lệ ước tính

- d: sai số của ước lượng

Các nghiên cứu trước đây cho thấy tỉ lệ các rối loạn tăng hắc tố trong thai kỳ như rám má, sạm da đường giữa bụng, thâm quầng vú, thâm các nếp lớn dao động từ 5% đến 87,5% [7], [29], [98], [4], [3], [6] nên trong nghiên cứu này dự kiến tỉ lệ các đặc điểm sẽ tương tự và vì vậy tỉ lệ p sẽ chọn là 0,5 để đảm bảo có cỡ mẫu lớn nhất. Với kỳ vọng d khoảng 4% và α là 5% thì cỡ mẫu ít nhất cần có cho nghiên cứu là 601.

Thực tế đã thu nhận được 622 phụ nữ mang thai bị rám má trong thời gian mang thai vào nghiên cứu.

- Mục tiêu 2

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

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

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

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

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

Trong đó:

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

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

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

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

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

Thực tế đã thu nhận được 80 phụ nữ mang thai 12-16 tuần tuổi, bị rám má trong thời gian mang thai và 85 phụ nữ mang thai 12-16 tuần tuổi, không bị rám má trong thời gian mang thai vào nghiên cứu.

- Mục tiêu 3

Công thức ước tính tỉ lệ cải thiện rám má sau can thiệp dựa vào phép kiểm Chi bình phương McNemar của David Machin et al (2009):

$$\varphi = \frac{\pi_A(1-\pi_B)}{\pi_B(1-\pi_A)}$$

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

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

π_A là tỉ lệ cải thiện rám má trong thai kỳ khi không có can thiệp (0% [27]; π_B là tỉ lệ cải thiện rám má sau can thiệp (với kỳ vọng tỉ lệ cải thiện tình trạng rám má là 38% dựa vào nghiên cứu của Lakhdar H và cs [9]); α = 0,05; β = 0,20 thì cỡ mẫu ít nhất cần thiết cho mỗi nhóm can thiệp trong nghiên cứu là 19.

Thực tế thu nhận được 57 thai phụ thuộc nhóm bôi AzA, 40 thai phụ thuộc nhóm bôi Uve và 44 thai phụ thuộc nhóm mang KT vào nghiên cứu.

2.2.3. Vật liệu nghiên cứu

2.2.3.1. Kem chống nắng

+ Tên sản phẩm: UVEBLOCK® 30

+ Thành phần: ethylhexyl methoxycinnamate, octocrylene, ethylhexyl salicylate, titanium dioxide, glecerine, cyclopentasiloxane, pentylene glycol, butyl methoxydibenzoylmethane, peg-2 stearate, tocopheryl acetate, nước

+ Tác dụng: chống UVB với SPF 30 và chống UVA

+ Tác dụng phụ: chất chống nắng vô cơ (titanium dioxide) không xuyên thấm qua tế bào da bình thường và là các chất trơ về mặt hóa học; chất chống nắng hữu cơ (cinnamates, salicylates, octocrylene) chưa ghi nhận phát hiện được trong huyết tương sau khi bôi

+ Cách đóng gói: ống kem 40ml

+ Nhà sản xuất: Alpol Cosmetique, Pháp

+ Nhà cung cấp: Công ty Dược Phẩm Sao Khuê

2.2.3.2. Kem tẩy rám

+ Tên sản phẩm: ANZELA®

+ Thành phần: 1g kem chứa AzA 200mg, methylparahydroxybenzoate 0.5mg, propylparahydroxybenzoate 0.5mg

+ Tác dụng: trị mụn trứng cá, trị tăng hắc tố da

+ Tác dụng phụ: ngứa da, đỏ da, châm chích…

+ Cách đóng gói: ống kem 10g

+ Nhà sản xuất: Chung Gei Phẩm Co. Ltd

+ Nhà cung cấp: Công Ty Trách Nhiệm Hữu Hạn Dược Phẩm Ngọc Châu

2.2.3.3. Khẩu trang

Hình 2.1: khẩu trang

+ Tên sản phẩm: SUBY®

+ Nơi sản xuất và cung cấp: 191/ 5, đường Bãi Sậy, phường 4, quận 6, thành phố. Hồ Chí Minh

+ Cấu tạo: vải cotton dầy với sợi vải chặt, 2 lớp có màu sậm trong đó có ít nhất một lớp màu đen

+ Kích thước đủ rộng sao cho che phủ toàn bộ hai má từ trước tai phải sang trước tai trái, vắt ngang qua sóng mũi và đủ dài sao cho che phủ từ dưới mí mắt dưới đến dưới cằm được nghiên cứu viên cung cấp cho thai phụ

2.2.3.4. Đèn Wood's

Hình 2. 2: đèn Wood's

Đèn Wood's là một công cụ dùng để chẩn đoán các bệnh lý Da Liễu, phát ra chùm tia sáng có bước sóng 325nm.

- Xuất xứ: Trung Quốc

- Cấu tạo: hộp đèn hình vòng tròn chứa một bóng đèn hình vòng tròn có năng lượng 18w.

2.2.3.5. Thiết bị đo màu (colorimeter)

- Tên sản phẩm: IMS Smart probe 400

- Xuất xứ: Nhật Bản

- Nhà sản xuất: IMS inc.

- Cấu tạo máy:

+ Diện tích vùng đo: 0.95 cm^2; Màn hình: LCD 16 ký tự x 2 dòng

+ Đèn: tungsten chứa khí; Bộ cảm nhận: 6 tế bào quang học silicon

+ Dạng biểu hiện kết quả: L*a*b*; Ngưỡng đo: L: 20-100

+ Khoảng cách tối thiểu giữa 2 lần đo: 1 giây
+ Nguồn năng lượng: 4 pin AA hoặc AC adaptor
+ Kích thước: 59 x 158 x 85 mm; Trọng lượng: 360g

Hình 2.3: máy IMS Smart probe 400 và cách đo màu sắc da

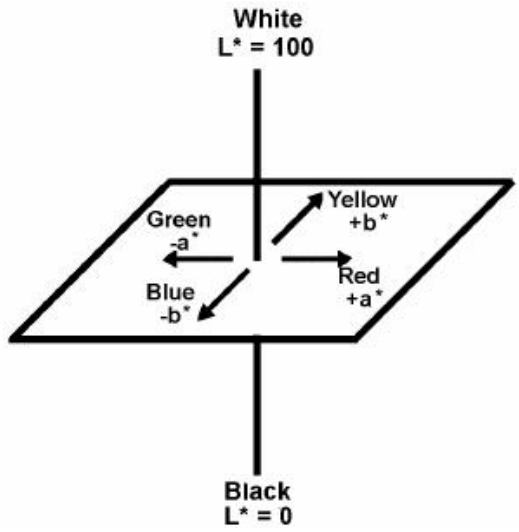
- L*a*b*- Hệ màu độc lập: là một hệ màu độc lập không phụ thuộc dựa vào thiết bị nào nhưng vẫn có thể cung cấp một tiêu chuẩn quản lý màu sắc mang tính tham khảo toàn cầu. Hệ màu khoa học này được phát triển vào năm 1931 bởi tổ chức Commission Internationale de l'Eclarage, được nhiều người biết đến với tên là CIE.

- Hoạt động của hệ L*a*b*:

Hệ L*a*b* mô tả các màu sắc bởi vị trí dọc theo 3 trục theo hệ màu 3D. Trục L đại diện cho mức độ sáng hoặc tối của hình ảnh – một phép đo độ đen-trắng của bất cứ một màu sắc nào. Trục a hiển thị màu từ đỏ sang xang lá. Trục b hiển thị màu từ vàng sang xanh dương.

Vị trí hệ màu L*a*b* được xác định theo cách sau:

+ Giá trị L từ 0 (tất cả đều đen) đến 100 (tất cả đều trắng)
+ Vị trí của trụ a, trong khoảng -128 (xanh lá) đến 127 (đỏ)
+ Vị trí của trụ b, trong khoảng -128 (xanh dương) đến 127 (vàng)



2.2.4. Các bước tiến hành

2.2.4.1. Mô tả đặc điểm lâm sàng

Hỏi bệnh thu thập thông tin

- Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu: tuổi, địa dư, nghề nghiệp, tuổi thai, số lần sinh, đặc điểm chu kỳ kinh nguyệt, tiền sử dùng thuốc tránh thai, tiền sử gia đình rám má, tiền sử rám má ở các lần mang thai trước

- Thói quen (tiếp xúc ANMT, mang khẩu trang, bôi kem chống nắng, dùng mỹ phẩm)

- Thời gian khởi phát rám má

Khám bệnh

- Xác định rám má

- Xác định các thể lâm sàng rám má: trung tâm mặt, cách bướm, hàm dưới

- Phân loại rám má bằng chiếu đèn Wood's trên tổn thương, nếu

  + Thương tổn đậm hơn khi nhìn bằng mắt thường: rám má ở thượng bì

  + Thương tổn mờ hơn khi nhìn bằng mắt thường: rám má ở trung bì

  + Thương tổn có chỗ đậm, chỗ mờ: rám má hỗn hợp, ở thượng bì lẫn trung bì.

- Xác định các rối loạn hắc tố trong thai kỳ: tàn nhang, sạm da đường giữa bụng, sạm da quanh rốn, sạm da quầng vú

- Đánh giá mức độ tăng hắc tố của tổn thương: bằng 3 phương pháp

+ Đánh giá theo chủ quan của thầy thuốc theo 4 mức độ [99]: 1- Nhẹ (nâu sáng); 2- Vừa (nâu); 3- Nặng (nâu tối); 4- Rất nặng (đen)

+ Đánh giá theo chỉ số MASI [90]:

Chỉ số MASI được xây dựng bởi Kimbrough Green và cs và được áp dụng rộng rãi và chuyên biệt trong "Phác đồ hướng dẫn cho các thử nghiệm lâm sàng rám má" [99] dùng để đo mức độ của rám má.

A (area) : phần trăm bề mặt tương đối của thương tổn

D (darkness) : độ tối của thương tổn

H (homogeneity) : độ đồng nhất của tăng hắc tố

F (forehead) : trán

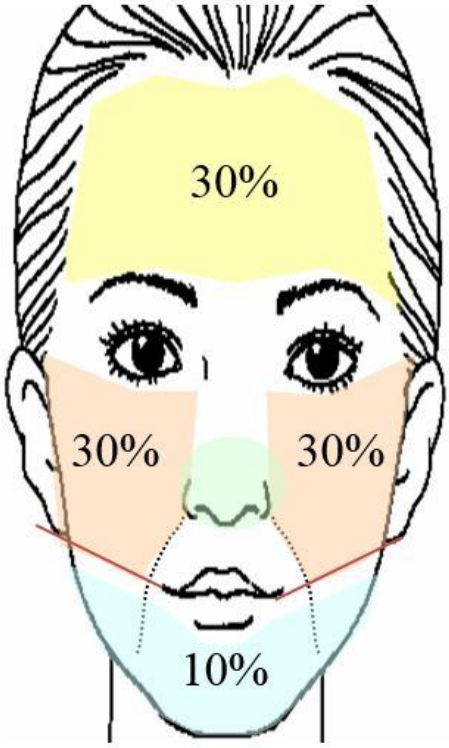
MR (right malar region) : vùng má phải

ML (left malar region) : vùng má trái

C (chin) : cằm

Giá trị	A	D	H
0	Không tổn thương	Không có	Tối thiểu
1	> 0 – 9%	Nhẹ	Nhẹ
2	10 – 29%	Vừa	Vừa
3	30 – 49%	Nặng	Nặng
4	50 – 69%	Rất nặng	Tối đa
5	70 – 89%		
6	90 – 100%		

Vùng má phải hoặc vùng má trái, tương ứng 30% diện tích, vùng trán tương ứng 30%, vùng cằm tương ứng 10% diện tích toàn mặt (100%).



$$\mathbf{MASI = 0.3(D_F+H_F)A_F+0.3(D_{MR}+H_{MR})A_{MR}+0.3(D_{ML}+H_{ML})A_{ML}+0.1(D_C+H_C)A_C}$$

Giá trị của chỉ số MASI thay đổi từ 0 - 48, trong đó mức độ **nhẹ** < 5.5, **trung bình** ≥ 5.5 - < 8.7, **nặng** ≥ 8.7 - < 13.1, **rất nặng** ≥ 13.1 – 48 [100], tương ứng với giá trị chỉ số MASI càng cao thì mức độ tăng hắc tố càng nặng.

+ Đánh giá theo máy Colorimeter để đo độ sáng tối của thương tổn [90]: Áp vùng "cửa sổ" đo của máy colorimeter trên vị trí muốn đo, bấm nút chờ trong vài giây, các chỉ số L, a, b sẽ hiện lên màn hình của máy. Các thông số đo được tại vị trí đậm nhất sẽ được ghi vào bảng thu thập số liệu. Các chỉ số sẽ thay đổi theo mức độ sáng/tối của da, có thể từ L âm (đen) đến L dương (trắng). Da người bình thường có giá trị L = 45-65. L càng cao tương ứng da càng sáng [99].

Ghi chép kết quả vào bảng thu thập số liệu (xem phụ lục 2)

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

- Chụp ảnh trước, sau điều trị theo điều kiện chuẩn

2.2.4.2. Định lượng nồng độ nội tiết tố estradiol, progesterone

- Nguyên lý xét nghiệm: Định lượng nội tiết tố estradiol và progesterone trong máu theo phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang ECLIA (Electrochemiluminescence Immunoassay). Đây là phương pháp được dùng trên máy phân tích COBAS E® với bộ kit Estradilol II và Progesterone II của nhà sản xuất Roche Diagnostics GmbH. Xét nghiệm dựa trên nguyên lý cạnh tranh. Tổng thời gian xét nghiệm là 18 phút.

- Cách tiến hành:

Lấy 2-3ml máu của thai phụ (nhịn đói, buổi sáng) cho vào ống nghiệm không chứa chất chống đông, để ở nhiệt độ phòng khoảng 15 phút để máu đông lại, quay ly tâm ống nghiệm với vận tốc 4.000 vòng/ phút trong 15 phút, sử dụng huyết thanh làm xét nghiệm.

+ Ủ mẫu lần thứ I:

Định lượng estradiol: bằng cách ủ mẫu (35 µL) với kháng thể đã được biotinylate hóa chuyên biệt-estradiol, hình thành một phức hợp miễn dịch, số lượng của nó phụ thuộc vào nồng độ analyte trong mẫu thử.

Định lượng progesterone: mẫu thử 30 µL – bao gồm cả kháng thể chuyên biệt progesterone đơn dòng đã được biotinnylate hóa và một dẫn xuất của progesterone đánh dấu bằng phức hợp ruthenium – được ủ với Danazol để phóng thích progesterone. Progesterone từ mẫu thử cạnh tranh với dẫn xuất của progesterone đánh dấu tại vị trí bám dính kháng thể.

+ Ủ mẫu lần thứ II:

Định lượng estradiol: sau khi thêm vào các vi hạt được bao bởi streptavidin và một dẫn xuất của estradiol đánh dấu bằng phức hợp ruthenium, những vị trí vẫn còn trống của các kháng thể đã được biotinylate hóa sẽ bị chiếm chỗ, hình thành phức hợp kháng thể-hapten hướng về pha đặc thông qua sự tương tác của biotin và streptavidin.

Định lượng progesterone: sau khi thêm vào các vi hạt được bao bởi streptavidin, phức hợp hướng về pha đặc thông qua sự tương tác của biotin và streptavidin. Số lượng dẫn xuất progesterone đánh dấu hướng về pha đặc tỉ lệ nghịch với lượng progesterone của mẫu thử.

+ Hỗn hợp phản ứng được hút vào ô định lượng nơi mà các vi hạt bị bắt giữ trên bề mặt điện cực do từ trường. Các cơ chất không bám dính bị loại bỏ với ProCell. Áp một điện thế lên điện cực tạo ra sự phát quang hóa học (chemiluminescent emission) mà sẽ được đo bằng bộ nhân quang điện (photomultiplier).

- ***Đọc kết quả:*** Một biểu đồ định lượng đã được hiệu chỉnh một cách chuyên biệt bởi sự so mẫu 2-điểm và một đường cong gốc thông qua mã vạch của chất thử sẽ giúp xác định kết quả. Theo phương pháp này chỉ số trung bình nội tiết tố trong thai kỳ trong khoảng từ tuần 12-16 như sau

+ Estradiol (trị số bình thường ở phụ nữ không mang thai: 1-153pg/ml). Tăng: 154 - ≤ 4300pg/ ml. Tăng cao: > 4300pg/ ml

+ Progesterone (trị số bình thường ở phụ nữ không mang thai: 4 - 25ng/ml). Tăng: 26 - <50ng/ ml. Tăng cao: ≥ 50ng/ ml

Ghi chép kết quả vào bảng thu thập số liệu (xem phụ lục 2)

2.2.4.3. Đánh giá hiệu quả một số biện pháp can thiệp

- Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên bằng cách bắt thăm thành 3 nhóm theo thứ tự như sau: nhóm bôi AzA (gọi là nhóm AzA), nhóm bôi kem chống nắng (gọi là nhóm Uve), nhóm mang khẩu trang (gọi là nhóm KT)

- Cách thức tiến hành: trong thời gian nghiên cứu, thai phụ đều được tư vấn dùng các biện pháp can thiệp đúng cách như sau

+ Nhóm bôi thuốc tẩy rám AzA: tư vấn kỹ để bệnh nhân tuân thủ thời gian điều trị, giải thích các tác dụng phụ của thuốc bôi da mặt và hướng dẫn cách bôi

- Rửa mặt nhẹ nhàng, đảm bảo da sạch và khô khi bôi thuốc

- Bôi một lớp mỏng đều trên tổn thương, masage nhẹ
- Không để kem dính vào mắt, miệng hoặc các vùng da nhạy cảm khác
- Rửa tay trước và sau khi bôi
- Tránh gây bít tắc vùng da bôi thuốc
- Bôi 1 lần mỗi ngày vào buổi tối, bôi liên tục ít nhất 6 tháng
- Ngừng bôi nếu sau 2 tháng không có hiệu quả

+ Nhóm bôi kem chống nắng: bôi một lớp đều đồng nhất và không quá mỏng trên toàn bộ da mặt, bôi 15 - 30 phút trước khi tiếp xúc ánh nắng, tránh tiếp xúc với lớp kem sau khi đã bôi, nên bôi lặp lại sau mỗi 2 - 3 giờ nếu còn tiếp xúc ánh nắng hoặc sau khi lớp kem bị trôi bớt

+ Nhóm mang khẩu trang: đeo khẩu trang mỗi khi ra nắng, nhất là thời gian từ 9 giờ sáng đến 16 giờ chiều

- Tất cả các nhóm đều được tư vấn tránh các yếu tố gây tăng hắc tố da như hạn chế tiếp xúc ánh nắng nhất là từ 9-16 giờ hàng ngày, tránh nhiệt, tránh kích thích chà xát da, tránh sử dụng các sản phẩm gây nhạy cảm ánh sáng, hạn chế xà phòng, chất tẩy rửa.

- Bệnh nhân được theo dõi 5 hoặc 6 lần (lần 0, lần 1, lần 2, lần 3, lần 4/5) tương ứng tại các thời điểm như sau: lúc nhận vào nghiên cứu can thiệp (T0) và tái khám mỗi tháng sau cho đến khi sinh (T1, T2, T3, T4/5).

- Đánh giá hiệu quả điều trị

+ Đánh giá mức độ tăng hắc tố

Đánh giá chủ quan của thầy thuốc: thống nhất về hệ thống thang điểm trước khi bắt đầu nghiên cứu. Có 5 mức độ như sau[99]: 0 – Hết (sạch thương tổn, còn vài vết hắc tố nhỏ); 1 – Cải thiện đáng kể (tổn thương nhạt màu hẳn so với vùng da xung quanh, khó phát hiện); 2 – Cải thiện nhẹ (nhạt màu nhưng vẫn thấy rõ); 3 – Không thay đổi (như cũ); 4 – Nặng hơn (xuất hiện thương tổn mới hoặc đậm màu hơn)

Đánh giá theo chỉ số MASI

Đánh giá theo máy Colorimeter

+ Đánh giá sự xuất hiện của tổn thương mới

0 – không có sự xuất hiện của tổn thương mới so với hình ảnh cũ

1 – có sự xuất hiện của tổn thương mới so với hình ảnh cũ

- Đánh giá tác dụng phụ của mỗi phác đồ:

Theo bệnh nhân: cảm giác ngứa, bỏng rát, châm chích. Các tác dụng phụ này được chia theo thang điểm 0 – không; 1 – nhẹ; 2 – trung bình; 3 – nặng, dựa trên mức độ cảm nhận của bệnh nhân

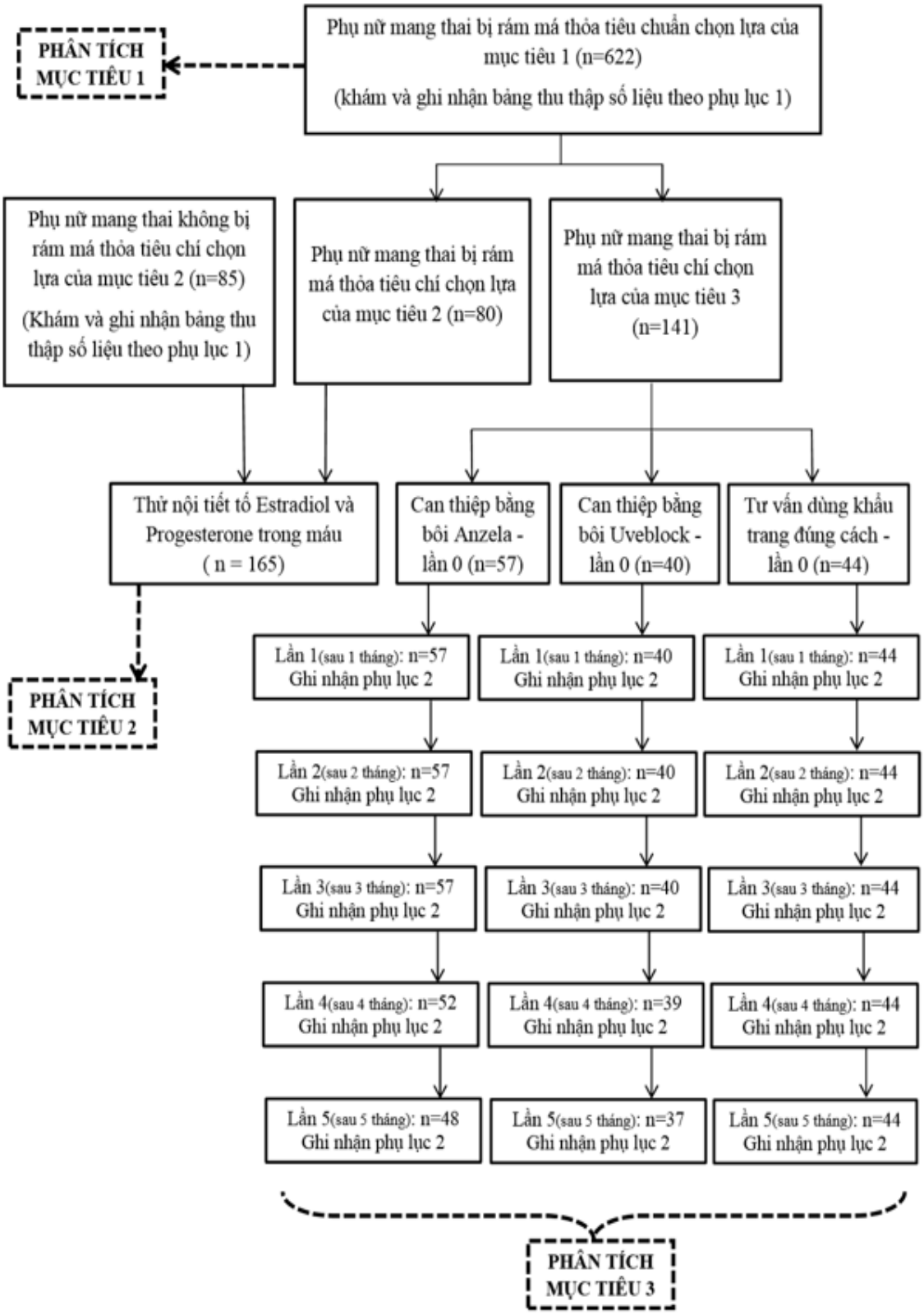
Theo thầy thuốc: đỏ da, khô da, tróc vẩy, mụn nước, phát ban trứng cá. Các tác dụng phụ này được chia theo thang điểm 0 – không; 1 – nhẹ; 2 – trung bình; 3 – nặng, dựa trên đặc tính của các thương tổn hiện diện (mức độ, số lượng hay diện tích)

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

- Ghi chép kết quả vào bảng thu thập số liệu (xem phụ lục 2)

- Chụp ảnh theo điều kiện chuẩn

TÓM TẮT QUI TRÌNH NGHIÊN CỨU



2.2.5. Định nghĩa biến số và kiểm soát sai lệch

2.2.5.1. Xác định có thai

Dựa vào hồ sơ bệnh án của thai phụ. Xác định tuổi thai dựa vào ngày bắt đầu hành kinh của kỳ kinh cuối kết hợp với kết quả siêu âm dự đoán tuổi thai trong 3 tháng đầu thai kỳ.

2.2.5.2. Đặc điểm lâm sàng

- Thời gian khởi phát: là biến định lượng thể hiện tháng thứ mấy trong thai kỳ bắt đầu có rám má. Trong phân tích, biến thời gian khởi phát được phân nhóm thành biến thứ tự gồm: bắt đầu có thai, từ 1-3 tháng mang thai, từ 4-6 tháng mang thai và ≥ 7 tháng mang thai.

- Thể lâm sàng: là biến định tính, gồm 3 thể cánh bướm, trung tâm mặt và hàm dưới.

- Loại rám má: là biến định tính, gồm 3 loại thượng bì, bì và hỗn hợp.

- Rối loạn hắc tố khác trong thai kỳ: là biến nhị giá, gồm 2 giá trị được đánh giá qua thăm khám lâm sàng có rối loạn hắc tố và không, được thể hiện cụ thể qua từng loại rối loạn hắc tố: tàn nhang, sạm da đường giữa bụng, sạm da quanh rốn, sạm da quanh quầng vú.

2.2.5.3. Các yếu tố liên quan

- Tuổi: biến tuổi được phân nhóm thành biến nhị giá gồm 2 nhóm là ≥ 30 tuổi và < 30 tuổi.

- Nơi cư ngụ: là biến nhị giá gồm 2 giá trị tp. Hồ Chí Minh và tỉnh khác.

- Tuổi thai: là biến định lượng thể hiện số tuần mang thai. Trong phân tích, tuổi thai được phân nhóm thành biến thứ tự bao gồm 3 giá trị: ≤ 12 tuần, 13- 24 tuần và ≥ 25 tuần.

- Số lần sinh: là biến định lượng thể hiện số lần mang thai và sinh con sống của thai phụ trước lần thai này. Trong phân tích, số lần sinh được phân nhóm thành biến thứ tự gồm 3 giá trị: chưa từng sinh, sinh 1 lần, sinh ≥ 2 lần.

- Tiền sử rám má lần mang thai trước: là biến nhị giá gồm 2 giá trị có và không.

- Chu kỳ kinh nguyệt: là biến số nhị giá gồm 2 giá trị đều và không đều.

- Dùng thuốc tránh thai: là biến số nhị giá gồm 2 giá trị có dùng thuốc tránh thai trước khi mang thai lần này và không.

- Tiền sử gia đình rám má: là biến số nhị giá gồm 2 giá trị có (ít nhất 1 người có liên quan trực tiếp (F1) đã từng có rám má) và không.

- Bệnh nội tiết, bệnh mạn tính: là biến nhị giá, gồm 2 giá trị có và không.

- Tiếp xúc ANMT: là biến thứ tự, gồm 4 giá trị không tiếp xúc, tiếp xúc từ 15-30 phút, tiếp xúc từ 30-60 phút và tiếp xúc > 60 phút.

- Thói quen mang khẩu trang: là biến số định tính, gồm 3 giá trị không có thói quen đeo khẩu trang, có đeo nhưng không đúng cách (khẩu trang không bằng vải cotton dầy chặt hoặc không sậm màu hoặc không che phủ hoàn toàn khi mang), và có đeo đúng cách.

- Thói quen bôi kem chống nắng: là biến định tính, gồm 3 giá trị không có thói quen bôi kem chống nắng, có thói quen nhưng không đúng cách (bôi không đầy đủ hoặc tạo một lớp chống nắng không đồng nhất trên bề mặt da; không bôi 15-30 phút trước khi tiếp xúc ánh nắng và mỗi 2 -3 giờ sau bôi lại nếu vẫn còn tiếp xúc ánh nắng hoặc khi ra mồ hôi hoặc khi bơi lội) và có thói quen và bôi đúng cách.

- Dùng mỹ phẩm: là biến định tính, gồm 3 giá trị không sử dụng mỹ phẩm trên mặt, thỉnh thoảng sử dụng (< 3 ngày/ tuần) và thường xuyên sử dụng (> 3 ngày/ tuần).

2.2.5.4. Các thông số kết quả

- **Nội tiết tố:** là biến số định lượng thể hiện nồng độ nội tiết tố estradiol và progesterone. Trong phân tích, biến số nội tiết tố được phân nhóm thành biến định tính nhị giá gồm: tăng cao hoặc tăng. Tăng cao khi nồng độ estradiol ≥ 4300pg/ ml và progesterone ≥ 50ng/ ml (dựa vào biểu đồ định lượng và đường cong gốc được cung cấp bởi nhà sản xuất bộ kit thử).

- **Giá trị L:** là biến định lượng thể hiện giá trị L được đo bằng máy. Trong phân tích, giá trị L được phân thành 2 nhóm gồm cao và thấp. Cao khi giá trị L ≥ 56,5 (56,5 là giá trị L trung bình trong pilot study của nghiên cứu này).

- **Chỉ số MASI:** là biến định lượng thể hiện chỉ số MASI (xem cách tính mục 2.2.4.1.). Trong phân tích, biến này được phân thành biến định tính khi cần thiết bao gồm 2 nhóm (nặng/ rất nặng và nhẹ/vừa), 3 nhóm (nặng, nhẹ và vừa) và 4 nhóm (rất nặng, nặng, vừa và nhẹ).

2.2.5.4. Kiểm soát sai lệch

- Kiểm soát sai lệch thông tin: mời cộng tác viên là các bác sĩ chuyên khoa da liễu đã được hướng dẫn, tập huấn về cách chọn đối tượng, cách khai thác thông tin. Đo nội tiết tố do phòng xét nghiệm của Bệnh viện Đại học Y Dược thực hiện để đảm bảo tính chuyên nghiệp, chính xác và khách quan. Thiết kế bộ câu hỏi ngắn gọn, dễ trả lời và có phần mã hóa thông tin.

- Kiểm soát sai lệch chọn lựa: được đánh giá theo các tiêu chí đảm bảo đúng với mục tiêu đề ra. Phương pháp chọn tất cả các đối tượng trong thời gian nghiên cứu cũng phần nào hạn chế được sai lệch lựa chọn.

2.3. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

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

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

2.4. XỬ LÍ SỐ LIỆU

Số liệu được làm sạch và đánh mã số trước khi nhập vào máy tính bằng phần mềm EpiData 3.1. Dữ liệu sau quá trình kiểm tra sẽ được chuyển sang phân tích bằng phần mềm Stata 12.

Thống kê mô tả: được thể hiện bằng tần số và tỉ lệ phần trăm. Một số biến số định lượng sẽ được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

Thống kê phân tích: Với mục tiêu 1 và 2, kiểm định Chi bình phương để xác định mối liên quan giữa các yếu tố với phân nhóm MASI ở ngưỡng ý nghĩa là 0,05. Tỉ số số chênh (OR) và khoảng tin cậy 95% cũng được dùng để lượng hóa mối liên quan giữa các yếu tố. Các yếu tố có liên quan được đưa vào mô hình

đa biến nhằm kiểm soát tác động của các yếu tố còn lại bằng phương pháp hồi qui logistic. Với mục tiêu 3, thêm kiểm định Chi bình phương McNemar, phân tích theo dõi dọc, hệ số ước lượng của mô hình và khoảng tin cậy 95%.

2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Là nghiên cứu quan sát kết hợp với phương pháp can thiệp không xâm lấn, thông tin được mã hóa và bệnh nhân có quyền từ chối không tham gia nghiên cứu mà không ảnh hưởng đến quá trình khám bệnh và/hoặc điều trị của họ. Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng chấm đề cương Nghiên cứu sinh của Trường Đại Học Y Hà Nội và Phòng Nghiên Cứu Khoa Học của Bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh xét duyệt và thông qua. Các vật liệu dùng trong nghiên cứu không có tác hại trên đối tượng tham gia nghiên cứu đã được ghi nhận trong y văn. Phiếu thu thập dữ liệu, các file hồ sơ được lưu trữ cẩn thận.

2.6. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Là nghiên cứu tại bệnh viện nên kết quả nghiên cứu chưa đại diện cho cộng đồng.

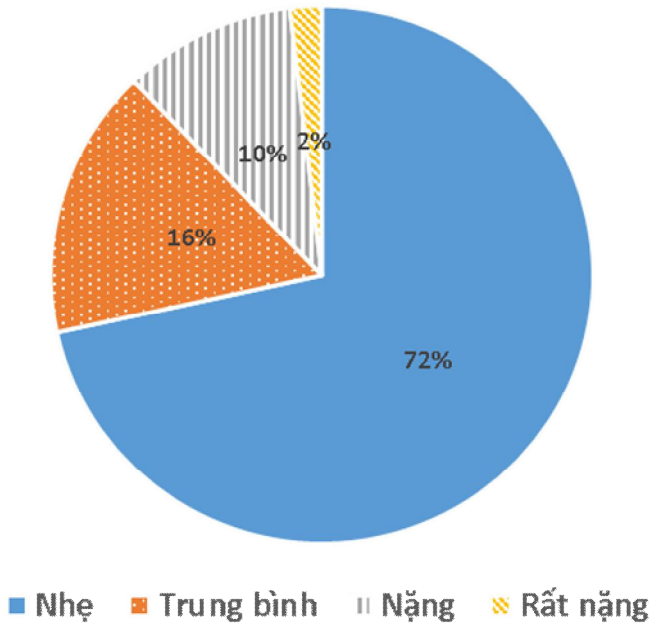
Nghiên cứu thực hiện trên thai phụ, cần đảm bảo an toàn cho cả mẹ và con nên nhiều phương pháp điều trị rám má thông thường không được áp dụng.

Trong nghiên cứu này không định lượng AzA trong máu và nước tiểu của thai phụ sau 6 tháng bôi thuốc vì hạn chế trong xét nghiệm, hơn nữa AzA là hoạt chất có trong nguồn thức ăn hàng ngày, an toàn đối với thai kỳ. Sau khi bôi, AzA thấm qua thượng bì rất thấp và không gây thay đổi nồng độ cơ bản trong huyết tương và trong nước tiểu.

CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 02/2011- 03/2013 chúng tôi thu nhận vào nghiên cứu 622 trường hợp phụ nữ mang thai bị rám má. Các số liệu phân tích như sau

3.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ CÓ THAI



Biểu đồ 3.1: phân nhóm rám má theo chỉ số MASI (n = 622)

Nhận xét biểu đồ 3.1

Thai phụ bị rám má có MASI nhẹ/ vừa chiếm đa số 88%, MASI nặng/ rất nặng chiếm 12%.

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng và mối liên quan đến MASI (n = 622)

Yếu tố	Tần số (%)	MASI		p	OR (KTC 95%)
		Nặng/ rất nặng n (%)	Nhẹ/ vừa n (%)		
Thời gian khởi phát					
Bắt đầu có thai	132 (21,2)	19 (14,4)	113 (85,6)	0,599	1
Từ 1 – 3 tháng	233 (37,5)	25 (10,7)	208 (89,3)		0,71 (0,38 - 1,35)
Từ 4 – 6 tháng	178 (28,6)	20 (11,2)	158 (88,8)		0,75 (0,38 - 1,48)
≥ 7 tháng	79 (12,7)	12 (15,2)	67 (84,8)		1,07 (0,49 - 2,33)
Thể lâm sàng					
Cánh bướm	621 (99,8)	76 (12,2)	545 (87,8)	KXĐ	-
Trung tâm mặt	1 (0,2)	0	1 (100)		
Loại rám má					
Thượng bì	68 (10,9)	6 (8,8)	62 (91,2)	0,063¢	1
Bì	77 (12,4)	4 (5,2)	73 (94,8)		0,57 (0,15 - 2,1)
Hỗn hợp	477 (76,7)	66 (13,8)	411 (86,2)		1,66 (0,69 - 3,99)
Tàn nhang					
Có	246 (39,5)	18 (7,3)	228 (92,7)	**0,003**	**0,43** (0,25 - 0,75)
Không	376 (60,5)	58 (15,4)	318 (84,6)		1
Sạm da đường giữa bụng					
Có	371 (59,6)	58 (15,6)	313 (84,4)	**0,002**	**2,40** (1,38 - 4,18)
Không	251 (40,4)	18 (7,2)	233 (92,8)		1
Sạm da quanh rốn					
Có	341 (54,8)	53 (15,5)	288 (84,5)	**0,005**	**2,06** (1,23 - 3,46)
Không	281 (45,2)	23 (8,2)	258 (91,8)		1
Sạm da quầng vú					
Có	561 (90,2)	70 (12,5)	491 (87,5)	0,550	1,31 (0,54 - 3,15)
Không	61 (9,8)	6 (9,8)	55 (90,2)		1

¢Kiểm định chính xác Fisher

Nhận xét bảng 3.1

Tỉ lệ khởi phát rám má trong 3 tháng đầu thai kì là 58,7%, trong đó hầu hết 99,8% là thể cánh bướm; rám má hỗn hợp chiếm đa số (76,7%); 90,2% sạm da quầng vú; 59,6% sạm da đường giữa bụng; 54,8% sạm da quanh rốn; và 39,5% tàn nhang.

Phân tích đơn biến cho thấy có mối liên quan giữa MASI nặng với có sạm da đường giữa bụng, có sạm da quanh rốn và tàn nhang có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.1.2. Các yếu tố liên quan

Bảng 3.2: Các yếu tố liên quan đến MASI (n = 622)

Yếu tố	Tần số (%)	MASI		p	OR (KTC 95%)
		Nặng/ rất nặng n (%)	Nhẹ/ vừa n (%)		
Tuổi					
<30 tuổi	235 (37,8)	13 (5,6)	221 (94,4)	**<0,001**	1
≥ 30 tuổi	387 (62,2)	63 (16,2)	325 (83,8)		**3,30** (1,77 - 6,13)
Địa chỉ					
TP. HCM	530 (85,2)	61 (11,5)	469 (88,5)	0,195	1
Tỉnh khác	92 (14,8)	15 (16,3)	77 (83,7)		1,50 (0,81 – 2,77)
Tuổi thai					
≤ 12 tuần	96 (15,4)	9 (9,4)	87 (90,6)	**0,003**	1¥
13 – 24 tuần	188 (30,2)	12 (6,4)	176 (93,6)		0,66 (0,27 - 1,62)
≥ 25 tuần	338 (54,4)	55 (16,3)	283 (83,7)		1,88 (0,89 - 3,96)
Số lần sinh					
Chưa	241 (38,8)	20 (8,3)	221 (91,7)	**0,012**	1
Sinh 1 lần	321 (51,6)	43 (13,4)	278 (86,6)		1,71 (0,98 - 2,99)
Sinh ≥2 lần	60 (9,6)	13 (21,7)	47 (78,3)		**3,06** (1,42 - 6,57)
Tiền sử rám má lần mang thai trước					
Có	204 (32,8)	36 (17,6)	168 (82,4)	**0,004**	**2,02** (1,25 - 3,29)
Không	418 (67,2)	40 (9,6)	378 (90,4)		1
CKKN					
Đều	468 (75,2)	54 (11,5)	414 (88,5)	0,367	0,78 (0,46 - 1,33)
Không đều	154 (24,8)	22 (14,3)	132 (85,7)		1
Dùng thuốc tránh thai					
Có	170 (27,3)	18 (10,6)	152 (89,4)	0,446	0,80 (0,46 - 1,41)
Không	452 (72,7)	58 (12,8)	394 (87,2)		1
Tiền sử gia đình rám má					
Có	236 (37,9)	34 (14,4)	202 (85,6)	0,193	1,38 (0,85 - 2,24)
Không	386 (62,1)	42 (10,9)	344 (89,1)		1

Tiền sử bệnh nội tiết					
Có	25 (4,0)	4 (16)	21 (84)	0,532¢	1,39 (0,46 - 4,16)
Không	597 (96,0)	72 (12,1)	525 (87,9)		1
Tiền sử bệnh mạn tính					
Có	30 (4,8)	3 (10,0)	27 (90,0)	0,999¢	0,79 (0,23 - 2,67)
Không	592 (95,2)	73 (12,3)	519 (87,7)		1
Tiếp xúc ANMT từ 9–16 giờ					
Không	59 (9,5)	2 (3,4)	57 (96,6)	**0,009¢**	1
15 – 30 phút	195 (31,4)	17 (8,7)	178 (91,3)		2,72 (0,61 - 12,14)
30 phút – 1 giờ	122 (19,6)	16 (13,1)	106 (86,9)		4,30 (0,96 - 19,37)
≥ 1 giờ	246 (39,5)	41 (16,7)	205 (83,3)		**5,70** (1,34 - 24,28)
Thói quen mang khẩu trang					
Không	102 (16,4)	12 (11,8)	90 (88,2)	0,579	1
Có (không đúng)	473 (76,0)	56 (11,8)	417 (88,2)		1,01 (0,52 - 1,96)
Có (đúng cách)	47 (7,6)	8 (17)	39 (83)		1,54 (0,58 - 4,06)
Thói quen bôi kem chống nắng					
Không	481 (77,3)	59 (12,3)	422 (87,7)	0,587¢	1
Có (không đúng)	137 (22,0)	16 (11,7)	121 (88,3)		0,95 (0,53 - 1,7)
Có (đúng cách)	4 (0,7)	1 (25)	3 (75)		2,38 (0,24 - 23,3)
Dùng mỹ phẩm					
Không	192 (30,9)	25 (13)	167 (87)	0,560	1
Thỉnh thoảng	216 (34,7)	29 (13,4)	187 (86,6)		1,04 (0,58 - 1,84)
Thường xuyên	214 (34,4)	22 (10,3)	192 (89,7)		0,77 (0,42 - 1,41)

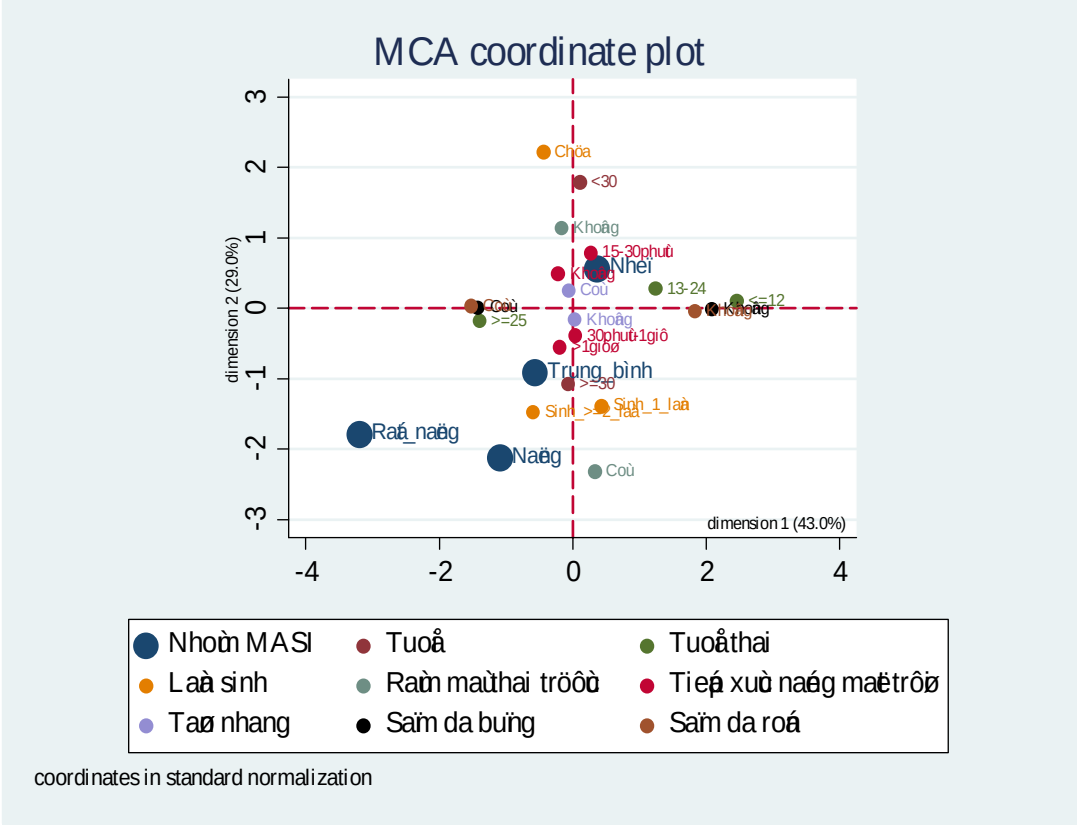
¥ OR khi so sánh tuổi thai ≥ 25 tuần với tuổi thai 13 – 24 tuần là **2,85 (1,48 – 5,47)**
¢Kiểm định chính xác Fisher

Nhận xét bảng 3.2

Tuổi trung bình của phụ nữ tham gia nghiên cứu là 31,3 ± 4,1 tuổi, trong đó lớn nhất là 47 tuổi, nhỏ nhất là 20 tuổi và 62,2% đối tượng ≥ 30 tuổi. Tuổi thai trung bình là 25,3 ± 9,5 tuần, thai lớn nhất là 40 tuần và nhỏ nhất là 5 tuần và 54,4% mang thai 3 tháng cuối. Có 61,2% trường hợp đã từng sinh con; 32,8% trường hợp có tiền sử rám má ở những lần mang thai trước; 24,8% có CKKN không đều; 27,3% đã từng dùng thuốc tránh thai; và 37,9% có tiền sử gia đình

rám má. Tiền sử bệnh nội tiết (tuyến giáp) và bệnh mạn tính chỉ chiếm tỉ lệ thấp, lần lượt là 4% và 4,8%; 39,5% tiếp xúc ánh nắng ≥ 1 giờ mỗi ngày; 92,4% không mang hoặc mang khẩu trang không đúng cách; 77,3% không có thói quen dùng kem chống nắng; 34,4% thường xuyên dùng mỹ phẩm.

Phân tích đơn biến cho thấy độ MASI nặng liên quan với thai phụ ≥ 30 tuổi, tuổi thai 3 tháng cuối, từng sinh ≥ 2 lần, có tiền sử rám má trong lần mang thai trước, tiếp xúc ánh nắng ≥ 1 giờ mỗi ngày có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).



Hình 3.1: Kết quả phân tích hồi qui logistic đa biến liên quan đến độ nặng MASI

Bảng 3.3: Phân tích đa biến với những yếu tố có liên quan (n = 622)

Yếu tố	OR	KTC 95%	p
Tàn nhang			
Có	0,39	0,22 – 0,70	**0,002**
Không	1		
Sạm da đường giữa bụng			
Có	1,87	0,90 + 3,86	0,092
Không	1		
Sạm da quanh rốn			
Có	1,43	0,75 – 2,73	0,280
Không	1		
Nhóm tuổi			
< 30 tuổi	1		**0,002**
≥ 30 tuổi	2,84	1,45 – 5,55	
Tuổi thai			
≤ 12 tuần	1		
13 – 24 tuần	0,56	0,21 – 1,44	0,228
≥ 25 tuần	1,05	0,44 – 2,53	0,914
Số lần sinh			
Chưa	1		
Đã sinh 1 lần	0,97	0,46 – 2,03	0,937
Đã sinh ≥ 2 lần	1,75	0,72 – 4,30	0,219
Tiền sử rám má thai trước			
Có	1,64	0,88 – 3,08	0,121
Không	1		
Tiếp xúc ANMT (9 – 16 giờ)			
Không	1		
15-30 phút	3,19	0,70 – 14,64	0,135
30-60 phút	4,60	0,99 – 21,37	0,052
> 60 phút	6,21	1,42 – 27,16	**0,015**

Nhận xét bảng 3.3 và hình 3.1: Phân tích hồi qui logistic đa biến cho thấy MASI nặng/rất nặng có liên quan đáng kể với tuổi ≥ 30, tiếp xúc ánh nắng ≥ 1 giờ và không có tàn nhang.

3.2. KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ NỘI TIẾT TỐ ESTRADIOL, PROGESTERONE VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LÂM SÀNG RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Để nghiên cứu mục tiêu 2 chúng tôi tiến hành xác định nồng độ nội tiết tố trên 80 phụ nữ mang thai có rám má (nhóm bệnh) và 85 phụ nữ mang thai không rám má (nhóm chứng).

3.2.1. So sánh một số đặc điểm của 2 nhóm có/không rám má

Bảng 3.4: So sánh sự tương đồng giữa 2 nhóm có/ không rám má

Yếu tố	Rám má		p
	Có n (%)	Không n (%)	
Tuổi			
<30 tuổi	22 (23,2)	73 (76,8)	**<0,001**
≥ 30 tuổi	58 (82,9)	12 (17,1)	
Số lần sinh			
Chưa	25 (36,8)	59 (69,4)	<**0,001**
Sinh 1 lần	50 (66,7)	25 (29,4)	
Sinh ≥2 lần	5 (83,3)	1 (1,2)	
Tiền sử rám má lần mang thai trước			
Có	33 (91,7)	3 (3,5)	**<0,001**
Không	47 (54,7)	82 (96,5)	
Chu kỳ kinh nguyệt			
Đều	60 (49,2)	62 (50,8)	0,763
Không đều	20 (46,5)	23 (53,5)	
Dùng thuốc tránh thai			
Có	21 (50)	21 (50)	0,82
Không	59 (48)	64 (52)	
Tiền sử gia đình rám má			
Có	34 (58,6)	24 (41,4)	0,055
Không	46 (43)	61 (57)	
Tiền sử bệnh nội tiết			
Có	5 (5,6)	2 (2,4)	0,266
Không	75 (94,4)	83 (97,6)	
Tiền sử bệnh mạn tính			
Có	2 (2,5)	2 (2,4)	0,999
Không	78 (97,5)	83 (97,6)	

Nhận xét bảng 3.4: Các yếu tố tuổi, số lần sinh, tiền sử rám má lần mang thai trước có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu.

3.2.2. So sánh nồng độ estradiol và progesterone ở phụ nữ mang thai có và không bị rám má

Bảng 3.5: So sánh nồng độ nội tiết tố giữa 2 nhóm bệnh/chứng (n = 165)

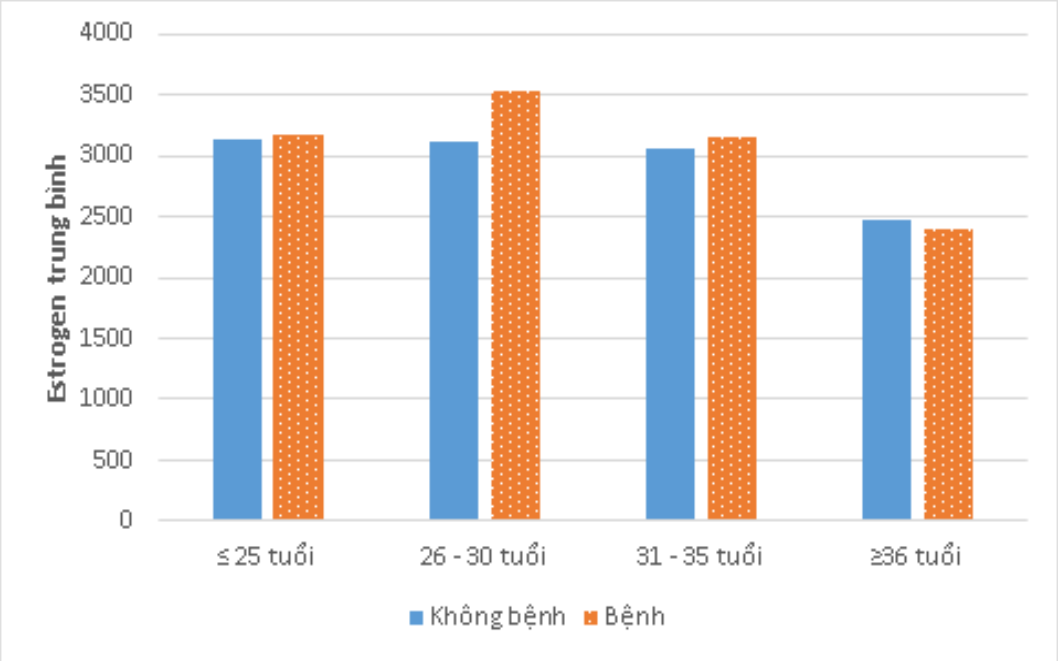
Yếu tố	Rám má		p	OR (KTC 95%)
	Có n (%)	Không n (%)		
Estradiol [TB ± ĐLC]	3151,3 (±1130,3)	3096,3 (±1014,5)	0,741	1,05 (0,79 – 1,40)*
Tăng cao	29 (36,3)	27 (31,8)	0,543	1,22 (0,64 - 2,33)
Tăng	51 (63,7)	58 (68,2)		1
Progesterone [TB ± ĐLC]	42,5 (±12,5)	41,6 (±10,4)	0,630	1,07 (0,82 – 1,40)**
Tăng cao	25 (31,3)	22 (25,9)	0,445	1,30 (0,66 - 2,56)
Tăng	55 (68,8)	63 (74,1)		1

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

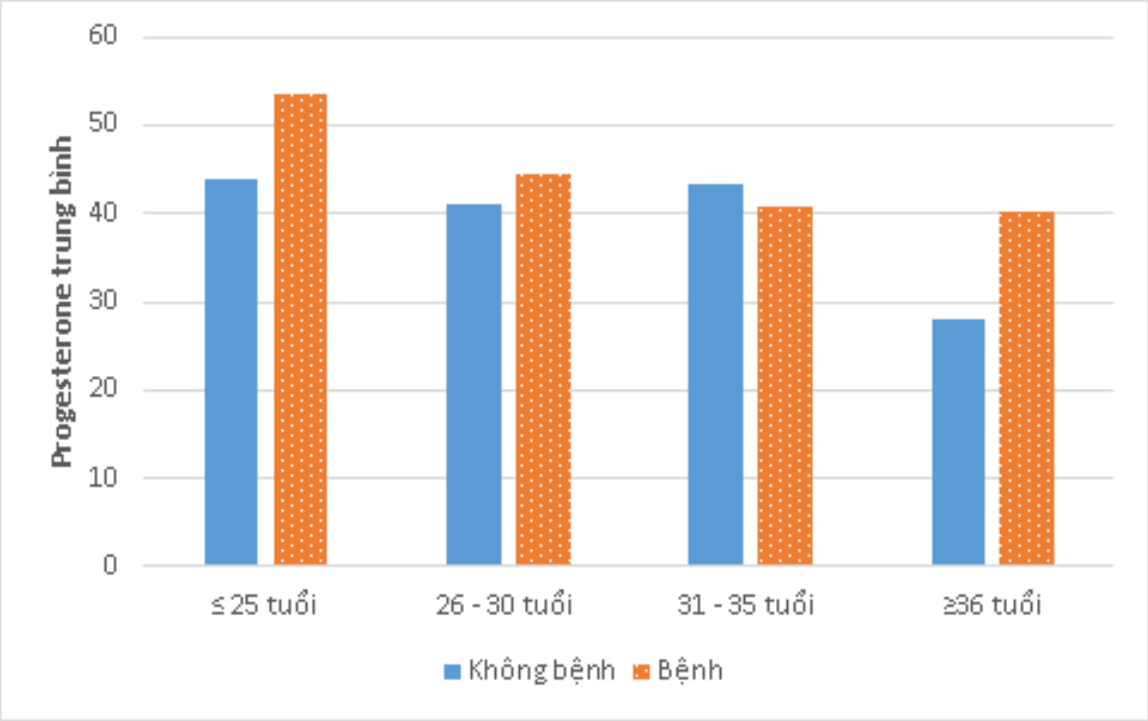
Nhận xét bảng 3.5: Nồng độ estradiol và progesterone của 2 nhóm cho thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm với (p > 0,05).

Bảng 3.6: Ảnh hưởng nội tiết tố đến rám má trong phân tích đa biến (n = 165)

Yếu tố	OR	KTC 95%	p
Estradiol (Cao)	**2,30**	0,93 – 5,66	0,071
Các yếu tố kiểm soát			
Tuổi (≥ 30 tuổi)	21,82	6,72 – 70,88	**<0,001**
Đã sinh 1 lần	0,42	0,13 – 1,44	0,168
Đã sinh ≥ 2 lần	0,78	0,06 – 9,77	0,847
Có tiền sử rám má lần thai trước	20,13	3,82 – 105,97	**<0,001**
Progesterone (Cao)	**1,48**	0,59 – 3,71	0,407
Các yếu tố kiểm soát			
Tuổi (≥ 30 tuổi)	19,21	6,08 – 60,76	**<0,001**
Đã sinh 1 lần	0,42	0,12 – 1,41	0,160
Đã sinh ≥ 2 lần	0,70	0,06 – 8,74	0,779
Có tiền sử rám má lần thai trước	17,11	3,44 – 85,15	**0,001**



Biểu đồ 3.2: Định lượng estradiol trung bình theo nhóm tuổi ở phụ nữ mang thai có và không có rám má



Biểu đồ 3.3: Định lượng progesterone trung bình theo nhóm tuổi ở phụ nữ mang thai không và có rám má

Nhận xét bảng 3.6 và biểu đồ 3.2, 3.3

Phân tích đa biến kiểm soát sự không tương đồng cho thấy ở đối tượng có cùng độ tuổi, số lần sinh, tiền sử rám má lần mang thai trước thì đối tượng nào có estradiol tăng cao/progesterone tăng cao sẽ tăng khả năng rám má lần lượt là 2,30 lần hoặc 1,48 lần so với đối tượng có estradiol tăng/progesterone tăng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ estradiol, progesterone với mức độ rám

Bảng 3.7: So sánh nội tiết tố trên 2 nhóm giá trị L (n = 80)

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

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

Nhận xét bảng 3.7

Chưa thấy mối liên quan giữa Nồng độ estradiol và progesterone đến mức độ rám má (p > 0,05).

Bảng 3.8: Ảnh hưởng của nội tiết tố đến giá trị L trong phân tích đa biến (n = 80)

Yếu tố	OR	KTC 95%	p
Estradiol (Tăng cao)	**2,34**	0,84 – 6,54	0,105
Các yếu tố kiểm soát			
Tuổi (≥ 30 tuổi)	0,72	0,20 – 2,57	0,618
Đã sinh 1 lần	0,35	0,08 – 1,46	0,149
Đã sinh ≥ 2 lần	2,20	0,17 – 28,58	0,546
Có tiền sử rám má lần thai trước	0,83	0,26 – 2,58	0,743
Progesterone (Tăng cao)	**2,43**	0,82 – 7,23	0,110
Các yếu tố kiểm soát			
Tuổi (≥ 30 tuổi)	0,68	0,19 – 2,44	0,559
Đã sinh 1 lần	0,36	0,09 – 1,53	0,166
Đã sinh ≥ 2 lần	2,26	0,17 – 29,90	0,537
Có tiền sử rám má lần thai trước	0,73	0,23 – 2,34	0,594

Nhận xét bảng 3.8

Phân tích đa biến kiểm soát sự không tương đồng cho thấy ở đối tượng có cùng độ tuổi, số lần sinh, tiền sử rám má lần mang thai trước thì đối tượng nào có estradiol tăng cao/progesterone tăng cao sẽ có nguy cơ rám má nặng (L thấp) tăng gấp lần lượt là 2,34 lần hoặc 2,43 lần so với đối tượng có estradiol tăng /progesterone tăng. Tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.2.4. Các yếu tố liên quan đến nồng độ estradiol, progesterone trên phụ nữ mang thai có và không bị rám má

Bảng 3.9: Các yếu tố ảnh hưởng đến nội tiết tố estradiol trên 2 nhóm có và không rám má (n = 165)

Yếu tố	RÁM MÁ				KHÔNG RÁM MÁ			
	ESTRADIOL		P	OR (KTC 95%)	ESTRADIOL		p	OR (KTC 95%)
	Tăng cao	Tăng			Tăng cao	Tăng		
Thể lâm sàng								
Cánh bướm	29 (36,7)	50 (63,3)	0,999¢	KXĐ	-	-	-	KXĐ
Trung tâm mặt	0	1 (100)			-	-		
Loại rám má								
Thượng bì	4 (33,3)	8 (66,7)	0,857¢	1	-	-	-	KXĐ
Bì	2 (25,0)	6 (75,0)		0,67 (0,09 - 4,93)	-	-		
Hỗn hợp	23 (38,3)	37 (61,7)		1,24 (0,34 - 4,6)	-	-		
Tàn nhang								
Có	12 (44,4)	15 (55,6)	0,277	1,69 (0,65 - 4,4)	2 (16,7)	10 (83,3)	0,323¢	0,38 (0,08 - 1,89)
Không	17 (32,1)	36 (67,9)		1	25 (34,2)	48 (65,8)		1
Sạm da đường giữa bụng								
Có	12 (57,1)	9 (42,9)	**0,020**	**3,29** (1,17 - 9,24)	2 (20,0)	8 (80,0)	0,492¢	0,50 (0,10 - 2,53)
Không	17 (28,8)	42 (71,2)		1	25 (33,3)	50 (66,7)		1
Sạm da quanh rốn								
Có	10 (52,6)	9 (47,4)	0,089	2,46 (0,86 - 7,03)	3 (33,3)	6 (66,7)	0,999¢	1,08 (0,25 - 4,7)
Không	19 (31,1)	42 (68,9)		1	24 (31,6)	52 (68,4)		1
Sạm da quầng vú								
Có	25 (40,3)	37 (59,7)	0,265¢	2,36 (0,7 - 8,02)	20 (28,2)	51 (71,8)	0,126¢	0,39 (0,12 - 1,26)
Không	4 (22,2)	14 (77,8)		1	7 (50,0)	7 (50,0)		1

Tuổi								
<30 tuổi	11 (50,0)	11 (50,0)	0,115	1	25 (34,2)	48 (65,8)	0,323[¢]	1
≥ 30 tuổi	18 (31,0)	40 (69,0)		0,45 (0,16 - 1,23)	2 (16,7)	10 (83,3)		0,38 (0,08 - 1,89)
Tiền sử rám má lần mang thai trước								
Có	12 (36,4)	21 (63,6)	0,986	1,01 (0,40 - 2,55)	0	3 (100)	0,545[¢]	KXĐ
Không	17 (36,2)	30 (63,8)		1	12 (30,8)	27 (69,2)		
Tiền sử gia đình rám má								
Có	16 (47,1)	18 (52,9)	0,084	2,26 (0,89 - 5,72)	9 (37,5)	15 (62,5)	0,476	1,43 (0,53 - 3,87)
Không	13 (28,3)	33 (71,7)		1	18 (29,5)	43 (70,5)		1
Tiền sử thai sản								
Có	21 (31,8)	45 (68,2)	0,073	0,35 (0,11 - 1,14)	5 (19,2)	21 (80,8)	0,099	0,40 (0,13 - 1,21)
Chưa	8 (57,1)	6 (42,9)		1	22 (37,3)	37 (62,7)		1
Chu kỳ kinh nguyệt								
Đều	21 (35,0)	39 (65,0)	0,687	0,81 (0,29 - 2,29)	19 (30,6)	43 (69,4)	0,716	0,83 (0,30 - 2,28)
Không đều	8 (40,0)	12 (60,0)		1	8 (34,8)	15 (65,2)		1
Dùng thuốc tránh thai								
Có	6 (28,6)	15 (71,4)	0,394	0,63 (0,21 - 1,85)	8 (38,1)	13 (61,9)	0,473	1,46 (0,52 - 4,09)
Không	23 (39)	36 (61)		1	19 (29,7)	45 (70,3)		1
Tiếp xúc ANMT từ 9-16 giờ								
Không	3 (60,0)	2 (40,0)	0,485[¢]	1	8 (57,1)	6 (42,9)	0,189[¢]	1
15 – 30 phút	8 (33,3)	16 (66,7)		0,33 (0,05 - 2,41)	11 (25,0)	33 (75,0)		0,25 (0,07 - 0,88)
30 phút – 1 giờ	7 (46,7)	8 (53,3)		0,58 (0,07 - 4,56)	4 (28,6)	10 (71,4)		0,30 (0,06 - 1,44)
> 1 giờ	11 (30,6)	25 (69,4)		0,29 (0,04 - 2,01)	4 (30,8)	9 (69,2)		0,33 (0,07 - 1,62)
Thói quen mang khẩu trang								

Không	2 (18,2)	9 (81,8)	0,406¢	1	6 (42,9)	8 (57,1)	0,348¢	1
Có (không đúng)	22 (37,9)	36 (62,1)		2,75 (0,54 - 13,92)	21 (31,3)	46 (68,7)		0,61 (0,19 - 1,98)
Có (đúng cách)	5 (45,5)	6 (54,5)		3,75 (0,54 - 26,04)	0	4 (100)		KXĐ
Thói quen bôi kem chống nắng								
Không	20 (33,3)	40 (66,7)	0,347	1	20 (29)	49 (71)	0,253	1
Có (không đúng)	9 (45,0)	11 (55,0)		1,64 (0,58 - 4,59)	7 (43,8)	9 (56,3)		1,91 (0,62 - 5,82)

Bảng 3.10: Các yếu tố ảnh hưởng đến nội tiết tố progesterone trên 2 nhóm có và không rám má (n = 165)

Yếu tố	**RÁM MÁ**				**KHÔNG RÁM MÁ**			
	PROGESTERONE		**p**	**OR (KTC 95%)**	**PROGESTERONE**		**p**	**OR (KTC 95%)**
	Tăng cao	**Tăng**			**Tăng cao**	**Tăng**		
Thể lâm sàng								
Cánh bướm	25 (31,6)	54 (68,4)	0,999¢	KXĐ	-	-	-	KXĐ
Trung tâm mặt	0	1 (100)			-	-		
Loại rám má								
Thượng bì	2 (16,7)	10 (83,3)	0,519¢	1	-	-		KXĐ
Bì	2 (25,0)	6 (75,0)		1,67 (0,18 - 15,13)	-	-	-	
Hỗn hợp	21 (35,0)	39 (65,0)		2,69 (0,54 - 13,44)	-	-		
Tàn nhang								
Có	10 (37,0)	17 (63,0)	0,425	1,49 (0,56 - 3,98)	3 (25,0)	9 (75,0)	0,999¢	0,95 (0,23 - 3,87)
Không	15 (28,3)	38 (71,7)		1	19 (26,0)	54 (74,0)		1
Sạm da đường giữa bụng								
Có	11 (52,4)	10 (47,6)	**0,015**	**3,54** (1,24 - 10,06)	3 (30,0)	7 (70,0)	0,714¢	1,26 (0,30 - 5,38)
Không	14 (23,7)	45 (76,3)		1	19 (25,3)	56 (74,7)		1

Sạm da quanh rốn								
Có	9 (47,4)	10 (52,6)	0,083	2,53 (0,87 - 7,35)	1 (11,1)	8 (88,9)	0,435[¢]	0,33 (0,04 - 2,78)
Không	16 (26,2)	45 (73,8)		1	21 (27,6)	55 (72,4)		1
Sạm da quầng vú								
Có	23 (37,1)	39 (62,9)	**0,045**[¢]	**4,72** (1,09 - 20,34)	21 (29,6)	50 (70,4)	0,102[¢]	5,46 (0,67 - 44,45)
Không	2 (11,1)	16 (88,9)		1	1 (7,1)	13 (92,9)		1
Tuổi								
<30 tuổi	8 (36,4)	14 (63,6)	0,543	1	20 (27,4)	53 (72,6)	0,723[¢]	1
≥ 30 tuổi	17 (29,3)	41 (70,7)		0,73 (0,26 - 2,05)	2 (16,7)	10 (83,3)		0,53 (0,11 - 2,63)
Tiền sử rám má lần mang thai trước								
Có	13 (39,4)	20 (60,6)	0,188	1,90 (0,73 - 4,94)	0	3 (100)	0,999[¢]	KXĐ
Không	12 (25,5)	35 (74,5)		1	10 (25,6)	29 (74,4)		
Tiền sử gia đình rám má								
Có	13 (38,2)	21 (61,8)	0,247	1,75 (0,68 - 4,56)	6 (25,0)	18 (75,0)	0,907	0,94 (0,32 - 2,78)
Không	12 (26,1)	34 (73,9)		1	16 (26,2)	45 (73,8)		1
Tiền sử thai sản								
Có	18 (27,3)	48 (72,7)	0,118[¢]	0,38 (0,12 - 1,22)	4 (15,4)	22 (84,6)	0,184[¢]	0,41 (0,12 - 1,38)
Chưa	7 (50,0)	7 (50,0)		1	18 (30,5)	41 (69,5)		1
Chu kỳ kinh nguyệt								
Đều	19 (31,7)	41 (68,3)	0,889	1,08 (0,36 - 3,25)	14 (22,6)	48 (77,4)	0,254	0,55 (0,19 - 1,55)
Không đều	6 (30,0)	14 (70,0)		1	8 (34,8)	15 (65,2)		1
Dùng thuốc tránh thai								
Có	6 (28,6)	15 (71,4)	0,758	0,84 (0,28 - 2,51)	5 (23,8)	16 (76,2)	0,803	0,86 (0,27 - 2,72)
Không	19 (32,2)	40 (67,8)		1	17 (26,6)	47 (73,4)		1

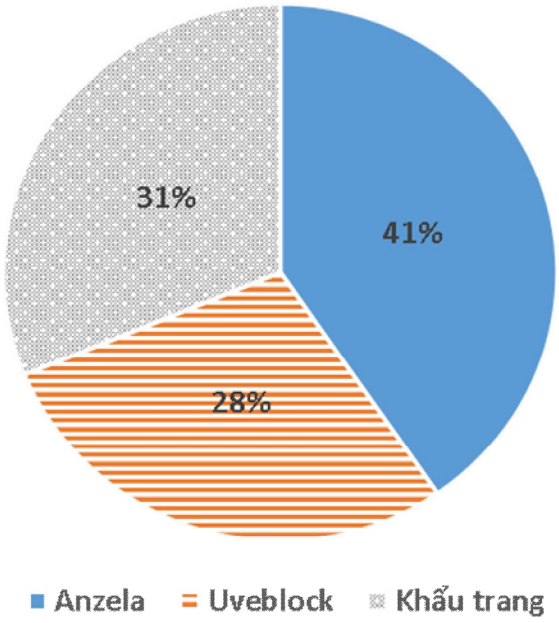
Tiếp xúc ANMT từ 9-16 giờ								
Không	0	5 (100)	0,374[¢]	KXĐ	1 (7,1)	13 (92,9)	0,125[¢]	0,42 (0,03 – 5,32)
15 – 30 phút	9 (37,5)	15 (62,5)		1,56 (0,52 - 4,70)	16 (36,4)	28 (63,6)		3,14 (0,62 – 15,99)
30 phút – 1 giờ	6 (40,0)	9 (60,0)		1,73 (0,49 - 6,14)	3 (21,4)	11 (78,6)		1,50 (0,21 – 10,81)
≥ 1 giờ	10 (27,8)	26 (72,2)		1	2 (15,4)	11 (84,6)		1
Thói quen mang khẩu trang								
Không	1 (9,1)	10 (90,9)	0,158[¢]	1	4 (28,6)	10 (71,4)	0,443[¢]	1
Có (không đúng)	19 (32,8)	39 (67,2)		4,87 (0,58 - 40,89)	16 (23,9)	51 (76,1)		0,78 (0,22 - 2,84)
Có (đúng cách)	5 (45,5)	6 (54,5)		8,33 (0,78 - 89,47)	2 (50,0)	2 (50,0)		2,50 (0,26 - 24,38)
Thói quen bôi kem chống nắng								
Không	16 (26,7)	44 (73,3)	0,126	1	16 (23,2)	53 (76,8)	0,341[¢]	1
Có (không đúng)	9 (45,0)	11 (55,0)		2,25 (0,79 - 6,43)	6 (37,5)	10 (62,5)		1,99 (0,63 - 6,32)
Có (đúng cách)	0	0		KXĐ	0	0		KXĐ

[¢]Kiểm định chính xác Fisher

Nhận xét bảng 3.9 và 3.10

Phân tích mối liên quan giữa các yếu tố ảnh hưởng đến estradiol/progesterone riêng biệt trên nhóm có/không rám má cho thấy thai phụ rám má có sạm da đường giữa bụng có khả năng có estradiol tăng cao gấp **3,29** lần so với thai phụ rám má không có sạm da đường giữa bụng ($p < 0,05$), thai phụ rám má có sạm da đường giữa bụng hoặc có sạm da quầng vú có khả năng có progesterone tăng cao lần lượt gấp **3,54** lần hoặc **4,72** lần so với thai phụ rám má không có sạm da đường giữa bụng/không có sạm da quầng vú với ($p < 0,05$).

3.3. ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ BIỆN PHÁP CAN THIỆP RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ MANG THAI



Biểu đồ 3.4: Phân nhóm các phương pháp can thiệp (n = 141)

Nhận xét biểu đồ 3.4

Có 141 thai phụ tham gia nhóm nghiên cứu can thiệp, trong đó có 57 thai phụ ở nhóm AzA (41%), 40 (28%) thai phụ ở nhóm Uve và 44 thai phụ nhóm KT (31%).

3.3.1. So sánh sự tương đồng giữa các nhóm can thiệp (n = 141)

Bảng 3. 11: So sánh sự tương đồng về đặc điểm lâm sàng

Yếu tố	Nhóm can thiệp			p	$p_{AzA\ vs\ Uve}$	$p_{AzA\ vs\ KT}$	$p_{Uve\ vs\ KT}$
	AzA n (%)	Uve n (%)	KT n (%)				
Thời gian khởi phát							
Bắt đầu có thai	26 (45.6)	17 (42.5)	17 (38.6)	0,138¢	0,434	0,265¢	0,038¢
<12 tuần	26 (45.6)	16 (40)	26 (59.1)				
12 – 16 tuần	5 (8.8)	7 (17.5)	1 (2.3)				
Thể lâm sàng							
Cánh bướm	0	0	1 (2.3)	0,596¢	KXD	0,436¢	0,999¢
Trung tâm mặt	57 (100)	40 (100)	43 (97.7)				
Loại rám má							
Thượng bì	6 (10.5)	6 (15)	2 (4.5)	**0,049¢**	0,570	0,083¢	0,010¢
Bì	7 (12.3)	7 (17.5)	1 (2.3)				
Hỗn hợp	44 (77.2)	27 (67.5)	41 (93.2)				
Tàn nhang							
Có	35 (61.4)	23 (57.5)	23 (52.3)	0,655	0,700	0,357	0,631
Không	22 (38.6)	17 (42.5)	21 (47.7)				
Sạm da đường giữa bụng							
Có	25 (43.9)	20 (50)	11 (25)	0,046	0,551	0,050	0,018
Không	32 (56.1)	20 (50)	33 (75)				
Sạm da quanh rốn							
Có	27 (47.4)	21 (52.5)	12 (27.3)	0,042	0,619	0,040	0,018
Không	30 (52.6)	19 (47.5)	32 (72.7)				
Sạm da quầng vú							
Có	48 (84.2)	35 (87.5)	39 (88.6)	0,793	0,650	0,523	0,999¢
Không	9 (15.8)	5 (12.5)	5 (11.4)				
Mức độ tăng hắc tố qua đánh giá chủ quan							
Nhẹ	46 (80.7)	30 (75)	35 (79.5)	0,786	0,502	0,885	0,619
Vừa	11 (19.3)	10 (25)	9 (20.5)				

Nặng	0	0	0				
Mức độ tăng hắc tố qua chỉ số MASI							
Trung bình ± độ lệch chuẩn	3,2 (2,3)	3,7 (2,5)	3,1 (1,9)	0,384	0,297	0,770	0,186
Nhẹ	50 (87,7)	33 (82,5)	39 (88,6)	0,275¢	0,752¢	0,133¢	0,230¢
Trung bình	3 (5,3)	4 (10)	5 (11,4)				
Nặng	4 (7)	3 (7,5)	0 (00)				
Mức độ tăng hắc tố qua giá trị L							
Trung bình ± độ lệch chuẩn	56,0 (2,2)	56,3 (2,7)	56,9 (2,8)	0,187	0,620	0,066	0,260
Cao	27 (47,4)	20 (50)	24 (54,5)	0,773	0,798	0,474	0,677
Thấp	30 (52,6)	20 (50)	20 (45,5)				

Bảng 3.12: So sánh sự tương đồng về các yếu tố liên quan

Yếu tố	**Nhóm can thiệp**			**p**	**$p_{AzA\ vs\ Uve}$**	**$p_{AzA\ vs\ KT}$**	**$p_{Uve\ vs\ KT}$**
	AzA n (%)	**Uve n (%)**	**KT n (%)**				
Tuổi							
<30 tuổi	27 (47.4)	14 (35)	19 (43.2)	0,477	0,225	0,675	0,443
≥ 30 tuổi	30 (52.6)	26 (65)	25 (56.8)				
Tiền sử thai sản							
Có	42 (73.7)	28 (70)	33 (75)	0,867	0,690	0,881	0,608
Chưa	15 (26.3)	12 (30)	11 (25)				
Số lần sinh							
Chưa	23 (40.4)	15 (37.5)	17 (38.6)	0,790¢	0,623¢	0,955¢	0,463¢
Sinh 1 lần	30 (52.6)	24 (60)	23 (52.3)				
Sinh ≥ 2 lần	4 (7)	1 (2.5)	4 (9.1)				
Tiền sử rám má lần thai trước							
Có	19 (33.3)	16 (40)	13 (29.5)	0,594	0,501	0,685	0,314
Không	38 (66.7)	24 (60)	31 (70.5)				
Chu kỳ kinh nguyệt							
Đều	45 (78.9)	31 (77.5)	32 (72.7)	0,755	0,865	0,466	0,614

Không đều	12 (21.1)	9 (22.5)	12 (27.3)				
Dùng thuốc tránh thai							
Có	15 (26.3)	8 (20)	7 (15.9)	0,436	0,472	0,209	0,625
Không	42 (73.7)	32 (80)	37 (84.1)				
Tiền sử gia đình rám má							
Có	21 (36.8)	21(52.5)	17 (38.6)	0,267	0,126	0,854	0,202
Không	36 (63.2)	19(47.5)	27 (61.4)				
Tiền sử bệnh nội tiết							
Có	7 (12.3)	4 (10)	2 (4.5)	0,438¢	0,999¢	0,292¢	0,418¢
Không	50 (87.7)	36 (90)	42 (95.5)				
Tiền sử bệnh mạn tính							
Có	3 (5.3)	2 (5)	0	0,326¢	0,999¢	0,255¢	0,224¢
Không	54 (94.7)	38 (95)	44 (100)				
Tiếp xúc ANMT (9–16 giờ)							
Không	10 (17.5)	0	4 (9.1)	0,187¢	0,111¢	0,133¢	0,999¢
15 – 30 phút	26 (45.6)	14 (35)	15 (34.1)				
≥ 30 phút	21 (36.8)	23 (57.5)	25 (56.8)				
Thói quen mang khẩu trang							
Không	3 (5.3)	5 (12.5)	6 (13.6)	0,564¢	0,407¢	0,281¢	0,864¢
Có (không đúng)	48 (84.2)	32 (80)	33 (75)				
Có (đúng cách)	6 (10.5)	3 (7.5)	5 (11.4)				
Thói quen bôi kem chống nắng							
Không	41 (71.9)	28 (70)	34 (77.3)	0,732	0,836	0,543	0,449
Có (không đúng)	16 (28.1)	12 (30)	10 (22.7)				
Có (đúng cách)	0	0	0				
Dùng mỹ phẩm							
Không	29 (50.9)	16 (40)	13 (29.5)	0,180	0,287	0,097	0,353
Thỉnh thoảng	15 (26.3)	9 (22.5)	16 (36.4)				
Có (thường xuyên)	13 (22.8)	15 (37.5)	15 (34.1)				

¢Kiểm định chính xác Fisher

Nhận xét bảng 3.11, 3.12

Tất cả các chỉ số giữa các nhóm can thiệp đều có sự tương đồng, trừ phân loại rám má khác nhau giữa hai nhóm KT và nhóm Uve ($p < 0,05$).

3.3.2. Đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp

3.3.2.1. Đánh giá chủ quan của thầy thuốc

Bảng 3. 13: Kết quả đánh giá chủ quan trên các nhóm can thiệp (n = 141)

Đánh giá chủ quan	Nhóm can thiệp			p	$p_{AzA\ vs\ Uve}$	$p_{AzA\ vs\ KT}$	$p_{Uve\ vs\ KT}$
	AzA	Uve	KT				
Lần 1*							
Cải thiện nhẹ	4 (7,0)	7 (17,5)	1 (2,3)	**0,007**¢	0,202¢	0,071¢	**0,001**¢
Không thay đổi	48 (84,2)	28 (70)	43 (97,7)				
Nặng hơn	5 (8,8)	5 (12,5)	0				
Lần 2							
Cải thiện đáng kể	1 (1,8)	2 (5,0)	0	**0,039**¢	0,375¢	**0,012**¢	0,118¢
Cải thiện nhẹ	9 (15,8)	3 (7,5)	0				
Không thay đổi	38 (66,7)	31 (77,5)	38 (86,4)				
Nặng hơn	9 (15,8)	4 (10,0)	6 (13,6)				
Lần 3							
Cải thiện đáng kể	3 (5,3)	0	0	**0,046**¢	0,651¢	**0,017**¢	**0,050**¢
Cải thiện nhẹ	11 (19,3)	8 (20,0)	2 (4,5)				
Không thay đổi	29 (50,9)	21 (52,5)	22 (50)				
Nặng hơn	14 (24,6)	11 (27,5)	20 (45,5)				
Lần 4 (n = 135)							
Cải thiện đáng kể	2 (3,8)	2 (5,1)	0	**<0,001**	0,440¢	**<0,001**¢	**<0,001**¢
Cải thiện nhẹ	23 (44,2)	11 (28,2)	0				
Không thay đổi	19 (36,5)	17 (43,6)	31 (70,5)				
Nặng hơn	8 (15,4)	9 (23,1)	13 (29,5)				
Lần 5 (n = 129)							
Cải thiện đáng kể	2 (4,2)	4 (10,8)	0	**<0,001**	0,291¢	**<0,001**¢	**<0,001**
Cải thiện nhẹ	25 (52,1)	13 (35,1)	0				
Không thay đổi	17 (35,4)	18 (48,6)	29 (65,9)				
Nặng hơn	4 (8,3)	2 (5,5)	15 (34,1)				

¢Kiểm định chính xác Fisher

*không có trường hợp nào cải thiện đáng kể ở Lần 1

Nhận xét bảng 3.13

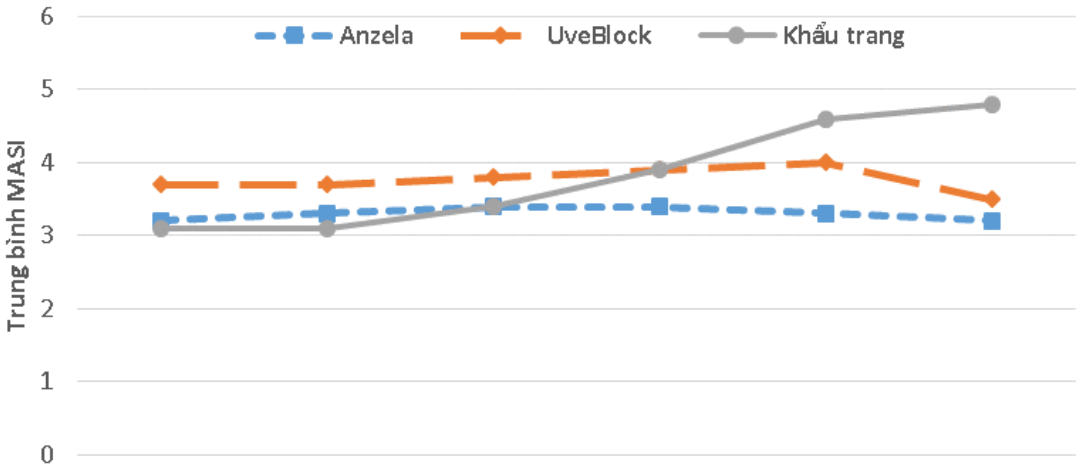
- Nhóm AzA: tỉ lệ cải thiện tăng dần trong quá trình điều trị, mặc dù sau 3 tháng can thiệp thì tỉ lệ nặng hơn có tăng đến 24.6%. Tuy nhiên theo dõi sau 5 tháng thì tỉ lệ này giảm rõ rệt, chỉ còn 8.3%.

- Nhóm Uve: tỉ lệ cải thiện tăng dần trong quá trình điều trị, mặc dù sau 3 tháng can thiệp thì tỉ lệ nặng hơn có tăng đến 27.5%. Tuy nhiên theo dõi sau 5 tháng thì tỉ lệ này giảm rõ rệt, chỉ còn 5.5%.

- Nhóm KT: không có trường hợp nào cải thiện. Sau 5 tháng theo dõi có khoảng 2/3 trường hợp không thay đổi và 1/3 trường hợp nặng hơn.

- Có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm can thiệp bằng AzA và nhóm can thiệp bằng KT ($p < 0,001$), giữa nhóm can thiệp bằng Uve và nhóm can thiệp bằng KT ($p < 0,001$). Tuy nhiên không thấy khác biệt giữa nhóm can thiệp bằng AzA và nhóm can thiệp bằng Uve ($p > 0,05$).

3.3.2.2. Đánh giá hiệu quả các biện pháp can thiệp dựa trên chỉ số MASI



	p	p	p	p	p
Anzela	**0,358**	**0,041**	**0,064**	**0,892**	**0,197**
Uveblock	**0,830**	**0,692**	**0,156**	**0,113**	**0,467**
Khẩu trang	**0,323**	**0,004**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

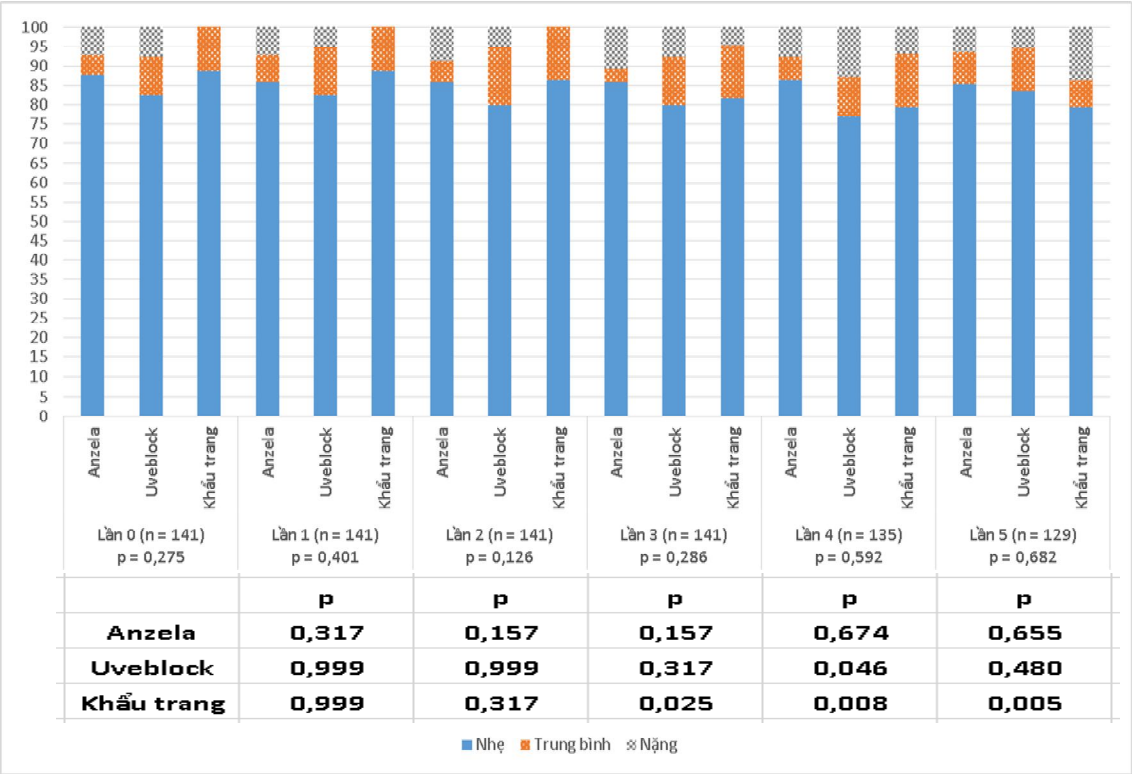
Biểu đồ 3. 5: Sự thay đổi điểm MASI qua các lần theo dõi

(giá trị p được tính từ phép kiểm so sánh giữa T_x và T_0)

Bảng 3. 14: Kết quả đánh giá chỉ số MASI trên các nhóm can thiệp (n = 141)

MASI	Nhóm can thiệp			p	$p_{AzA\ vs\ Uve}$	$p_{AzA\ vs\ KT}$	$p_{Uve\ vs\ KT}$
	AzA	Uve	KT				
Lần 0 [TB ± ĐLC]	3,2 (±2,3)	3,7 (±2,5)	3,1 (±1,9)	0,384	0,297	0,770	0,186
Nhẹ	50 (87,7)	33 (82,5)	39 (88,6)	0,275¢	0,752¢	0,133¢	0,230¢
Trung bình	3 (5,3)	4 (10)	5 (11,4)				
Nặng	4 (7)	3 (7,5)	0 (00)				
Lần 1 [TB ± ĐLC]	3,3 (±2,4)	3,7 (±2,4)	3,1 (±1,9)	0,442	0,360	0,731	0,198
Nhẹ	49 (86)	33 (82,5)	39 (88,6)	0,401¢	0,686¢	0,184¢	0,455¢
Trung bình	4 (7)	5 (12,5)	5 (11,4)				
Nặng	4 (7)	2 (5)	0 (00)				
Lần 2 [TB ± ĐLC]	3,4 (±2,5)	3,8 (±2,4)	3,4 (±2,0)	0,655	0,437	0,984	0,404
Nhẹ	49 (86)	32 (80)	38 (86,4)	0,126¢	0,248¢	0,044¢	0,479¢
Trung bình	3 (5,3)	6 (15)	6 (13,6)				
Nặng	5 (8,8)	2 (5)	0 (00)				
Lần 3 [TB ± ĐLC]	3,4 (±2,6)	3,9 (±2,6)	3,9 (±2,2)	0,522	0,351	0,330	0,961
Nhẹ	49 (86)	32 (80)	36 (81,8)	0,286¢	0,248¢	0,127¢	0,916¢
Trung bình	2 (3,5)	5 (12,5)	6 (13,6)				
Nặng	6 (10,5)	3 (7,5)	2 (4,5)				
Lần 4 (n = 135) [TB ± ĐLC]	3,3 (±2,6)	4 (±2,8)	4,6 (±2,0)	**0,047**	0,203	**0,010**	0,314
Nhẹ	45 (86,5)	30 (76,9)	35 (79,5)	0,592¢	0,496¢	0,463¢	0,684¢
Trung bình	3 (5,8)	4 (10,3)	6 (13,6)				
Nặng	4 (7,7)	5 (12,8)	3 (6,8)				
Lần 5 (n = 129) [TB ± ĐLC]]	3,2 (±2,7)	3,5 (±2,5)	4,8 (±2,2)	**0,006**	0,581	**0,002**	**0,015**
Nhẹ	41 (85,4)	31 (83,8)	35 (79,5)	0,682¢	0,903¢	0,511¢	0,405¢
Trung bình	4 (8,3)	4 (10,8)	3 (6,8)				
Nặng	3 (6,3)	2 (5,4)	6 (13,6)				

¢Kiểm định chính xác Fisher



	p	p	p	p	p
Anzela	**0,317**	**0,157**	**0,157**	**0,674**	**0,655**
Uveblock	**0,999**	**0,999**	**0,317**	**0,046**	**0,480**
Khẩu trang	**0,999**	**0,317**	**0,025**	**0,008**	**0,005**

(giá trị p được tính từ phép kiểm so sánh giữa T_x và T_0)

Nhận xét bảng 3.14, biểu đồ 3.5, 3.6

- Không có trường hợp nào thuộc nhóm MASI rất nặng ở nhóm phụ nữ mang thai bị rám má tham gia nghiên cứu can thiệp.

- Sau 5 lần theo dõi, ở 2 nhóm can thiệp bôi thì chỉ số MASI hầu như không đổi, trong khi đó ở nhóm KT thì điểm MASI cũng như phân nhóm MASI nặng hơn ($p < 0,05$) từ lần 3 (so với lần 0).

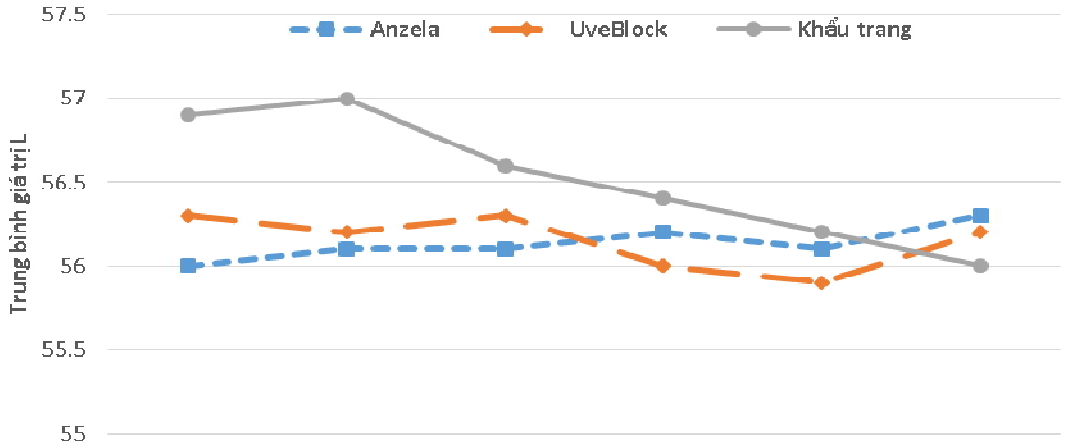
- Dựa vào chỉ số MASI sau 5 lần theo dõi cho thấy có sự khác biệt về điểm MASI giữa các nhóm can thiệp, cụ thể là khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp bằng AzA và nhóm can thiệp bằng KT ($p < 0,001$), thể hiện từ sau 4 tháng can thiệp ($p = 0,01$) và khác biệt giữa nhóm can thiệp bằng Uve và nhóm can thiệp bằng KT sau 5 tháng can thiệp ($p < 0,05$). Không thấy khác biệt giữa nhóm bôi AzA với nhóm kem chống nắng Uve ($p > 0,05$).

3.3.2.3. Đánh giá hiệu quả các biện pháp can thiệp rám má dựa trên giá trị L

Bảng 3. 15: Kết quả đánh giá giá trị L trên các nhóm can thiệp (n = 141)

Giá trị L	Nhóm can thiệp			p	$p_{AzA\ vs\ Uve}$	$p_{AzA\ vs\ KT}$	$p_{Uve\ vs\ KT}$
	AzA	Uve	KT				
Lần 0 [TB ± ĐLC]	56.0 (±2.2)	56.3 (±2.7)	56.9 (±2.8)	0.187	0.620	0.066	0.260
Cao	27 (47.4)	20 (50)	24 (54.5)	0.773	0.798	0.474	0.677
Thấp	30 (52.6)	20 (50)	20 (45.5)				
Lần 1 [TB ± ĐLC]	56,1 (±2,2)	56,2 (±2,7)	57 (±2,7)	0,158	0,870	0,066	0,164
Cao	28 (49.1)	19 (47.5)	24 (54.5)	0.789	0,875	0,589	0,519
Thấp	29 (50.9)	21 (52.5)	20 (45.5)				
Lần 2 [TB ± ĐLC]	56,1 (±2,2)	56,3 (±2,8)	56,6 (±2,7)	0,613	0,679	0,303	0,626
Cao	30 (52.6)	21 (52.5)	23 (52.3)	0.999	0,990	0,971	0,983
Thấp	27 (47.4)	19 (47.5)	21 (47.7)				
Lần 3 [TB ± ĐLC]	56,2 (±2,4)	56 (±2,7)	56,4 (±2,7)	0,727	0,662	0,664	0,446
Cao	28 (49.1)	18 (45)	21 (47.7)	0.923	0,689	0,889	0,802
Thấp	29 (50.9)	22 (55)	23 (52.3)				
Lần 4 (n=135) [TB ± ĐLC]	56,3 (±2,6)	55,9 (±3,1)	56,2 (±2,7)	0,838	0,578	0,938	0,654
Cao	29 (55.8)	20 (51.3)	21 (47.7)	0.732	0,671	0,432	0,746
Thấp	23 (44.2)	19 (48.7)	23 (52.3)				
Lần 5 (n=129) [TB ± ĐLC]	56,7 (±2,5)	56,2 (±3,0)	56 (±2,8)	0,465	0,455	0,206	0,697
Cao	31 (64.6)	18 (48.6)	20 (45.5)	0.145	0,140	0,065	0,774
Thấp	17 (35.4)	19 (51.4)	24 (54.5)				

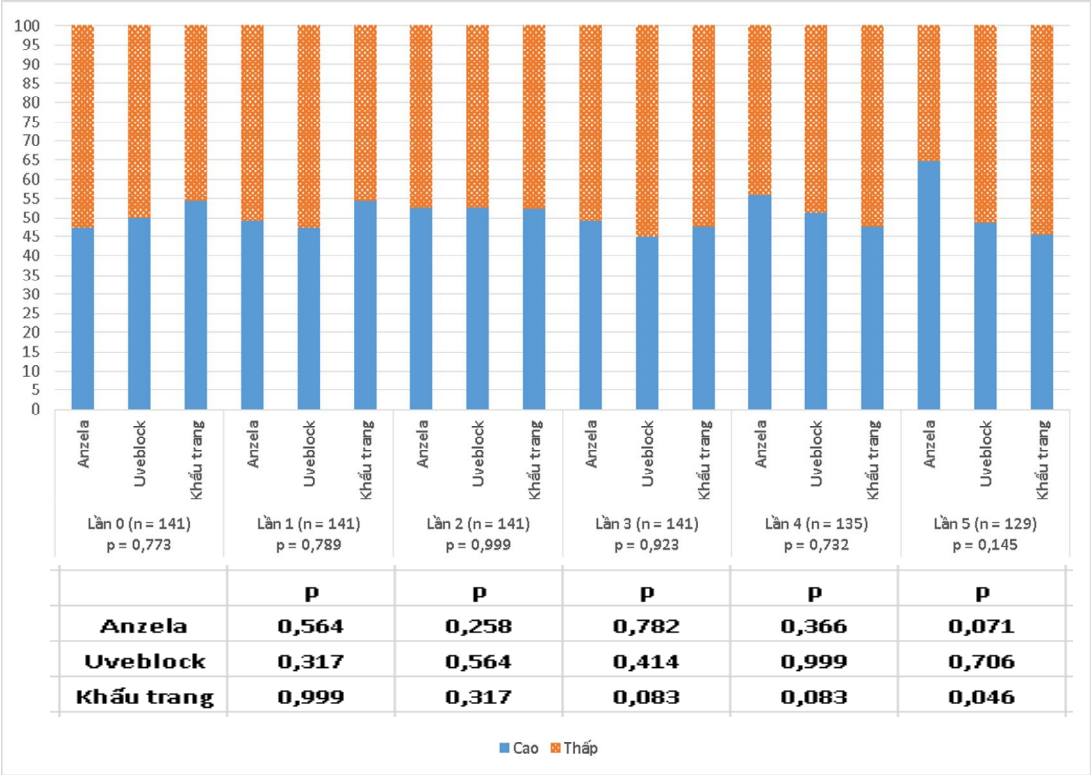
[¢]kiểm định chính xác Fisher



	p	p	p	p	p
Anzela	**0,595**	**0,521**	**0,362**	**0,467**	**0,067**
Uveblock	**0,439**	**0,783**	**0,245**	**0,317**	**0,927**
Khẩu trang	**0,697**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**	**<0,001**

Biểu đồ 3. 7: Sự thay đổi giá trị L qua các lần theo dõi

(giá trị p được tính từ phép kiểm so sánh giữa T_x và T_0)



	p	p	p	p	p
Anzela	**0,564**	**0,258**	**0,782**	**0,366**	**0,071**
Uveblock	**0,317**	**0,564**	**0,414**	**0,999**	**0,706**
Khẩu trang	**0,999**	**0,317**	**0,083**	**0,083**	**0,046**

Biểu đồ 3. 8: Sự thay đổi phân nhóm giá trị L qua các lần theo dõi

(giá trị p được tính từ phép kiểm so sánh giữa T_x và T_0)

Nhận xét bảng 3.15, biểu đồ 3.7, 3.8

- Sau 5 lần theo dõi, ở 2 nhóm can thiệp bôi thì chỉ số L hầu như không đổi, trong khi đó ở nhóm KT thì giá trị L giảm có ý nghĩa từ lần 2 (so với lần 0) với ($p < 0,05$), cũng như phân nhóm giá trị L cao giảm ($p < 0,05$) ở lần 5 (so với lần 0).

- So sánh kết quả dựa trên giá trị L giữa các phương pháp sau 5 lần theo dõi cho thấy không có sự khác biệt về giá trị L cũng như phân nhóm giá trị L trên các nhóm can thiệp ($p > 0,05$).

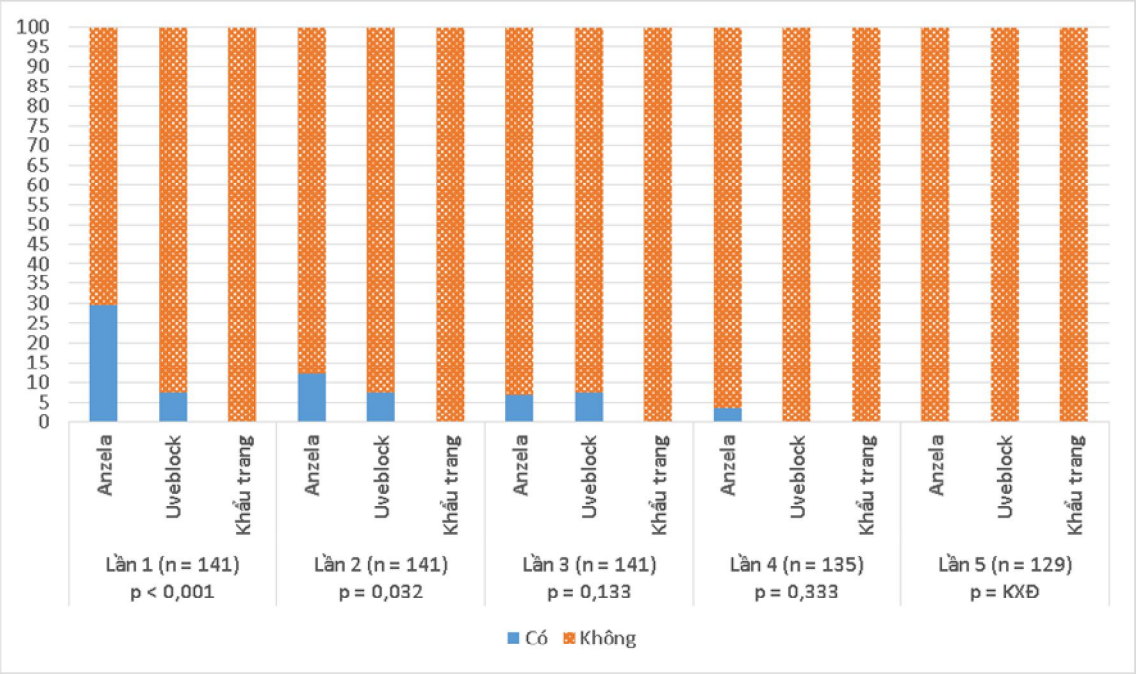
3.3.3. Đánh giá tác dụng phụ của các biện pháp can thiệp rám má

3.3.3.1. Đánh giá tác dụng phụ qua các lần theo dõi

Bảng 3. 16: Kết quả đánh giá tác dụng phụ qua các lần theo dõi (n = 141)

Tác dụng phụ	Nhóm can thiệp			p	$p_{AzA\ vs\ Uve}$	$p_{AzA\ vs\ KT}$	$p_{Uve\ vs\ KT}$
	AzA	Uve	KT				
Lần 1							
Có	17 (**29,8**)	3 (7,5)	0	**<0,001**[¢]	**0,010**[¢]	**<0,001**	0,104[¢]
Không	40 (70,2)	37 (92,5)	44 (100)				
Lần 2							
Có	7 (12,3)	3 (7,5)	0	**0,032**[¢]	0,517[¢]	**0,018**[¢]	0,104[¢]
Không	50 (87,7)	37 (92,5)	44 (100)				
Lần 3							
Có	4 (7,0)	3 (7,5)	0	0,133[¢]	0,999[¢]	0,130[¢]	0,104[¢]
Không	53 (93,0)	37 (92,5)	44 (100)				
Lần 4 (n = 135)							
Có	2 (3,8)	0	0	0,333[¢]	0,505[¢]	0,498[¢]	KXĐ
Không	50 (96,2)	39 (100)	44 (100)				
Lần 5 (n = 129)							
Có	0	0	0	KXĐ	KXĐ	KXĐ	KXĐ
Không	48 (100)	37 (100)	44 (100)				

[¢]kiểm định chính xác Fisher



Biểu đồ 3. 9: Sự thay đổi tỉ lệ tác dụng phụ qua các lần theo dõi

(giá trị p được tính từ phép kiểm so sánh giữa T_x và T_0)

Nhận xét bảng 3.16 và biểu đồ 3.9

- Nhóm KT không có tác dụng phụ

- Ở cả 2 nhóm can thiệp bôi, từ lần 3 không có sự khác biệt về tỉ lệ tác dụng phụ so với lần 0

- Có sự khác biệt về tỉ lệ tác dụng phụ có ý nghĩa giữa nhóm AzA và nhóm KT ($p < 0,001$), giữa nhóm Uve và nhóm KT ($p < 0,001$), nhưng không có sự khác biệt giữa nhóm AzA và Uve ($p > 0,05$)

3.3.3.2. Các loại tác dụng phụ

Bảng 3. 17: Các loại tác dụng phụ ở mỗi nhóm (n = 141)

Tác dụng phụ*	**Nhóm can thiệp**		
	AzA n(%)	**Uve n(%)**	**KT n(%)**
Ngứa	18 (31,6)	4 (10,0)	0
Đỏ da	17 (29,8)	4 (10,0)	0
Châm chích	10 (17,5)	3 (7,5)	0
Khô da	10 (17,5)	2 (5,0)	0
Tróc vẩy	5 (8,8)	1 (2,5)	0
Bỏng rát	4 (7,0)	1 (2,5)	0

* tất cả tác dụng phụ đều ở mức độ nhẹ

Nhận xét bảng 3.17

- Ở nhóm can thiệp bằng bôi AzA, tác dụng phụ phổ biến nhất là ngứa 31,6%, kế đến là đỏ da 29,8%, châm chích và khô da cùng chiếm tỉ lệ tương đương (17,5%). Tác dụng bỏng rát chỉ xuất hiện trong 4 trường hợp.

- Ở nhóm bôi Uve, số trường hợp có tác dụng phụ thấp hơn hẳn, với tỉ lệ tác dụng phụ cao nhất là ngứa và đỏ da (hồng ban) cùng chiếm 10% (4 ca).

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

Nghiên cứu rám má trên phụ nữ mang thai và các biện pháp can thiệp được thực hiện trên 622 phụ nữ mang thai Bệnh viện Đại Học Y Dược, cơ sở 4, từ 02/2011- 03/2013 cho kết quả như sau:

4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN RÁM MÁ TRÊN PHỤ NỮ CÓ THAI

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

- Thời gian khởi phát rám má

Bảng 3.1 cho thấy đa số phụ nữ mang thai khởi phát rám má trong 3 tháng đầu thai kỳ, chiếm 58,7%. Nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Muzaffar F [6] , [97] cho thấy phần lớn rám má khởi phát trong 3 tháng đầu thai kỳ và tăng nặng dần đến 3 tháng cuối thai.

- Thể lâm sàng

Bảng 4. 1: So sánh thể lâm sàng rám má

Tác giả nghiên cứu (nước, năm nghiên cứu)	**Thể lâm sàng (%)**		
	Cánh bướm	Trung tâm mặt	Hàm dưới
Muzafar F và cs [6] (Pakistan, 1998)	đa số		
Moin A và cs[3] (Iran, 2006)	65,9	33,8	0
Hann SK và cs [101] (Hàn Quốc, 2007)	48	52	0
Hexsel D và cs [4] (Brazil, 2009)	62,5	29,2	8,3
Guinot C và cs [29] (Tunisi, 2010)	23	76	1
Benchikhi H và cs [98] (Morocco, 2012)	đa số		
Lê Thái Vân Thanh và cs (Việt Nam, 2013)	**99,8**	**0,2**	**0**

Thể lâm sàng rám má thường gặp nhất trong nghiên cứu là thể cánh bướm; không có thể hàm dưới. Nghiên cứu tại Morocco, Brazil, Iran và Palestin cho thấy thể lâm sàng thường gặp nhất cũng là thể cánh bướm. Ngược lại trong một số nghiên cứu khác tại Tunisi và Hàn Quốc thì thể lâm sàng thường gặp nhất là thể trung tâm mặt (bảng 4.1). Tỉ lệ thể trung tâm mặt thấp và không có thể hàm dưới trong nghiên cứu này có thể là do đặc tính riêng của từng mẫu nghiên cứu. Điều này cũng có thể do phụ nữ mang khẩu trang và đội nón bảo hiểm khi ra đường. Đây có thể là yếu tố hỗ trợ bảo vệ chống lại ANMT.

- Loại rám má

Phân loại rám má đóng vai trò quan trọng trong tiên lượng và điều trị. Rám má thượng bì dễ điều trị hơn các loại rám má còn lại. Phân loại có thể dựa vào soi đèn Wood's. Tuy nhiên theo các tác giả Hàn Quốc, phân loại rám má dựa vào soi đèn Wood phù hợp cho loại da I, II nhưng không phù hợp cho loại da nâu-đen III-V vì cho kết quả không tương ứng giữa soi đèn Wood's và mô học [101]. Do đó phân loại lâm sàng rám má là một vấn đề mà cần được đánh giá tốt hơn với những thiết kế phương pháp học thích hợp.

Mặc dù thể lâm sàng rám má được phân loại bằng soi đèn Wood's, nhưng việc phân loại này trong nghiên cứu đã không được hỗ trợ kiểm chứng bằng mô học. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ rám má hỗn hợp (76,7%) cao hơn một số tác giả khác. Wong RC và cs [31] (Hoa Kỳ, 1984) cho thấy 72% rám má thượng bì, chỉ 5% rám má hỗn hợp. Trong nghiên cứu của Muzafar F và cs [6] (Pakistan, 1998) thì 63% rám má thượng bì và 25% rám má hỗn hợp. Điều này có thể là do sự khác nhau về chủng tộc, vùng địa lý, thói quen tránh nắng của mỗi vùng miền.

- Các rối loạn tăng hắc tố da trong thai kỳ (tàn nhang; sạm da đường giữa bụng; sạm da quanh rốn; sạm da quầng vú**)**

Kết quả bảng 3.1 cho thấy sạm da quầng vú là phổ biến nhất (90,2%), cao hơn trong nghiên cứu của Moin A và cs [3] (82,5%); kế đến là sạm da đường

giữa bụng (59,6%) thấp hơn nhiều so với kết quả của Moin A và cs [3] (87,1%); sạm da quanh rốn gặp trong hơn phân nửa bệnh nhân. Các thay đổi tăng hắc tố này là đặc trưng cho những biến đổi sinh lý da trong thai kỳ. Những tỉ lệ này khá cao là hoàn toàn phù hợp với ghi nhận trong y văn cũng như trong các nghiên cứu trước. Các thay đổi nội tiết tố có thể tác động đến việc hình thành rám má và các tổn thương tăng hắc tố da trong thời gian mang thai. Tuy nhiên trong các nghiên cứu khác thai phụ có sạm da quầng vú hoặc sạm da đường giữa bụng có tỉ lệ rám má cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê [3], [102]. Điều này cho thấy chỉ riêng estrogen không phải là yếu tố nguyên nhân gây rám má.

Kết quả còn cho thấy tàn nhang chiếm tỉ lệ khá cao (39,5%) (bảng 3.1) nhưng thấp hơn nhiều so với tỉ lệ tàn nhang trong nghiên cứu của Moin A và cs [3] là 100%. Nghiên cứu trên 400 phụ nữ tại Iran, Moin A và cs cho rằng số lượng tàn nhang trên mặt gia tăng thì tỉ lệ rám má cũng tăng theo có ý nghĩa thống kê. Tàn nhang là bệnh lý tăng hắc tố da có nguyên nhân liên quan đến gene và yếu tố thúc đẩy là ANMT. Như vậy tỉ lệ tàn nhang khá cao ở phụ nữ mang thai bị rám má cho thấy vai trò sinh bệnh quan trọng của UVR trong cả hai rám má và tàn nhang. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu khác nhau có thể là do sự khác nhau về chủng tộc và vùng địa lý.

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian khởi phát rám má chủ yếu trong 3 tháng đầu thai kỳ, thể lâm sàng đa số là cánh bướm, các tăng hắc tố da trong thai kỳ gặp trong hầu hết trường hợp. Các đặc điểm này phù hợp trong các nghiên cứu khác. Tuy nhiên loại rám má phần lớn là hỗn hợp và tổn thương hắc tố có sẵn (tàn nhang, mụn ruồi) chiếm tỉ lệ thấp trong nghiên cứu. Điều này trái với các nghiên cứu trên thế giới.

4.1.2. Các yếu tố liên quan đến rám má

- Tuổi

Bảng 3.2 cho thấy tuổi trung bình của đối tượng tham gia nghiên cứu là 31,3 ± 4,1 tuổi, trong đó 62,2% đối tượng có tuổi từ 30 trở lên. Kết quả này phù

hợp với đa số nghiên cứu khác trên thế giới. Tại Tunisi 58% rám má trên phụ nữ mang thai khởi phát trước 30 tuổi [29]. Ortonne JP và cs [5] thực hiện một cuộc điều tra lớn trên 324 phụ nữ bị rám má từ 12 trung tâm của 9 quốc gia nhằm tìm hiểu rõ hơn về ảnh hưởng của UVR và nội tiết tố đến sự phát triển rám má. Kết quả cho thấy rám má gặp phần lớn ở bệnh nhân 30-40 tuổi, tuổi khởi phát trung bình là 34 (thay đổi từ 14-65), nguy cơ khởi phát trong thai kỳ liên quan đến tuổi mẹ tăng lúc mang thai (tăng mỗi một tuổi tại lần mang thai đầu tiên thì tăng khả năng khởi phát rám má trong thai kỳ lên khoảng 8%; p = 0.02). Nghiên cứu của Hoàng Văn Minh và cs trên phụ nữ mang thai tại Quận 4, thành phố Hồ Chí Minh thì tỉ lệ rám má sẽ tăng dần khi thai phụ lớn tuổi [7]. So sánh với nghiên cứu về dịch tể học rám má tại Brazil, độ tuổi khởi phát trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với độ tuổi của nhóm bệnh nhân không có tiền sử gia đình rám má, nhưng hơi cao hơn độ tuổi của nhóm bệnh nhân có tiền sử gia đình rám má. Trong nghiên cứu này các tác giả đã nêu rõ mối liên hệ giữa tuổi khởi phát rám má và tiền sử gia đình có rám má. Bệnh nhân có tiền sử gia đình rám má thì khởi phát rám má ở tuổi trẻ hơn (28.1 + 8.8 năm) so với bệnh nhân không có tiền sử gia đình rám má (31,1 $\pm$ 8,7 năm) ($p < 0.0001$) [49]. Tuổi càng lớn thì tỉ lệ rám má càng tăng do tăng thời lượng tiếp xúc với các yếu tố nguy cơ của rám má như ANMT, mỹ phẩm và thay đổi nội tiết tố càng nhiều.

- Địa dư

Địa dư có liên quan đến rám má hay không sẽ tùy thuộc vào 3 yếu tố (1)cường độ ánh nắng, (2)type da của dân số, và (3)văn hóa tại vùng miền đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết thai phụ đang sinh sống tại thành phố Hồ Chí Minh. Đây là một thành phố lớn tại miền nam Việt Nam, thuộc vùng khí hậu nhiệt đới với nắng ấm quanh năm. Như vậy mẫu nghiên cứu của chúng tôi tương đối đồng nhất về việc chịu tác động nhiều của ánh nắng mắt trời. Do đó bảo vệ da chống nắng là yếu tố rất quan trọng trong việc phòng ngừa và cải thiện các tình trạng rối loạn tăng hắc tố da, bao gồm cả rám má.

- Tuổi thai

Tuổi thai trung bình là 25,3 ± 9,5 tuần, trong đó thai lớn nhất là 40 tuần và nhỏ nhất là 5 tuần tuổi. Rám má thường gặp hơn trong 3 tháng cuối thai kỳ 54,4% (bảng 3.1). Kết quả này tương đương với nghiên cứu tại Iran là phần lớn phụ nữ mang thai 3 tháng cuối bị rám má và hầu hết rám má thấy rõ trong 3 tháng cuối [3]. Có thể là do sự thay đổi tăng dần nồng độ của một số nội tiết tố trong thai kỳ như MSH, estrogen hoặc có thể là progesterone. Khi thai kỳ tiến triển thì sự kích thích tăng sinh hắc tố da của các nội tiết tố này cũng sẽ tăng dần.

- Số lần sinh

Nghiên cứu tại Iran [3] cho thấy số lần sinh con có liên quan đến rám má. Rám má cũng tăng trong những trường hợp có số lần mang thai tăng. Hexsel D và cs [4] đưa ra kết luận sinh con càng nhiều lần thì tỉ lệ rám má càng cao (3.6 $\pm$ 2.5 vs 2.4 $\pm$ 1.7). Nghiên cứu của Hoàng Văn Minh và cs cho thấy tỉ lệ rám má sẽ tăng dần khi thai phụ có nhiều con [7]. Rám má có thể tăng cùng với mỗi lần mang thai sau đó và ngày càng trở nên rõ hơn [103], tái phát trong 7.6% trường hợp [6]. Nghiên cứu rám má ở phụ nữ Brazil [97] cho thấy rám má do thai kỳ thường gặp hơn trên phụ nữ đã sinh nhiều lần, phù hợp với kết quả của Ortonne JP và cs [5]. Tỉ lệ xuất hiện rám má lần đầu trong thai kỳ cũng tăng tỉ lệ thuận với số lần mang thai (gấp đôi nếu mang thai lần thứ hai, gấp ba nếu mang thai lần thứ ba). Bảng 3.2 cho thấy đa số (61,2%) trường hợp đã từng sinh con, phù hợp với các nhận xét trên. Sự gia tăng nội tiết tố của nhau thai, buồng trứng, tuyến yên có thể là nguyên nhân của rám má liên quan đến thai kỳ. Tăng MSH, estrogen và progesterone gây tăng sự sinh tổng hợp hắc tố và cũng có thể góp phần gây rám má [104].

- Tiền sử rám má lần mang thai trước

Tỉ lệ này rất thay đổi trong các nghiên cứu khác nhau. Tại Brazil tỉ lệ này cao hơn rất nhiều 41,66% [4]. Tiền sử rám má trong thai kỳ có thể xem như yếu tố báo hiệu cho những phụ nữ sẽ dễ bị rám má khi có thay đổi về nội tiết tố.

Guinot C và Hexsel D cho rằng biện pháp hiệu quả nhất để ngăn ngừa rám má tái phát, đặc biệt trong những lần mang thai sau là phòng chống nắng tốt và 1/3 bệnh nhân đã bị rám má sẽ thay đổi hành vi để chống nắng tốt [29], [5]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ thai phụ bị rám má trong lần có thai trước khá cao 32,8% (bảng 3.2) nhưng lần có thai hiện tại vẫn bị rám má và rất ít trường hợp có thói quen chống nắng đúng cách. Các kết quả này chứng tỏ phụ nữ mang thai chưa có ý thức và hành vi chống nắng đúng cách. Việc chống nắng đúng cách còn phụ thuộc vào việc tuyên truyền tư vấn tốt.

- Đặc điểm chu kỳ kinh nguyệt

Nội tiết tố là một trong những nguyên nhân chính gây ra rám má. Bảng 3.2 cho thấy có 24,8% thai phụ rám má có CKKN không đều trước khi mang thai. Đặc điểm này có thể gợi ý một sự rối loạn nội tiết tố nào đó trong cơ thể. Theo nghiên cứu case-control của Benchikhi H và cs tại Morocco [98] thì có sự liên quan giữa rám má và rối loạn kinh nguyệt (p = 0,008). Tuy nhiên chúng tôi chưa có kết luận gì về mối liên quan này.

- Tiền sử dùng thuốc tránh thai

Nghiên cứu cho thấy có 27,3% thai phụ bị rám má đã từng dùng thuốc tránh thai (bảng 3.2). Những nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới cho thấy kết quả này rất thay đổi. Tỉ lệ này có thể dao động từ thấp hơn cho đến cao hơn rất nhiều. Một nghiên cứu trên 210 bệnh nhân trên toàn cầu: sử dụng thuốc ngừa thai uống cho thấy rám má gặp ở 6.3% [27]. Nguyễn Văn Thường và cs nghiên cứu rám má trên phụ nữ không mang thai cho thấy 7.7% có dùng thuốc tránh thai [28]. Một nghiên cứu trên 400 phụ nữ mang thai tại Iran [3] cho thấy 11.3% bệnh nhân bị rám má sau khi uống thuốc ngừa thai. Trên phụ nữ rám má tại Brazil, tỉ lệ đã có dùng thuốc ngừa thai là 16,2% [97]. Một nghiên cứu khác tỉ lệ rám má khởi phát do uống thuốc ngừa thai là 29% [104]. Tại Tunisi có 38% bệnh nhân rám má có uống thuốc ngừa thai. Rám má thường xuất hiện giữa 1- 3 năm sau khi ống thuốc ngừa thai, thoái triển chậm hơn rám má liên quan thai kỳ và có lẽ không bao giờ biến mất hoàn toàn [29]. Một nghiên cứu toàn cầu

(12/2008) đánh giá vai trò của UVR và nội tiết tố trong rám má trên 324 phụ nữ được điều trị tại 9 cơ sở khác nhau trên thế giới cho thấy 53% trường hợp có tiền sử uống thuốc ngừa thai tại một giai đoạn nào đó. Trên những phụ nữ đã từng dùng thuốc ngừa thai, 25% cho rằng rám má khởi phát sau khi dùng [5]. Cũng có những báo cáo trường hợp tăng hắc tố trên cánh tay (vị trí không điển hình) sau khi bắt đầu điều trị nội tiết tố thay thế [105]. Tỉ lệ rám má kết hợp với thuốc ngừa thai uống thay đổi theo chủng tộc [3], [106] và tần xuất cao hơn gặp ở người da màu [58]. Trong số những bệnh nhân này, 87% khởi phát rám má trong thời gian mang thai. Rám má theo chu kỳ kinh và rám má khi dùng thuốc ngừa thai có thể dự đoán cho khả năng xuất hiện tăng hắc tố trong thời gian mang thai [27]. Việc dùng thuốc ngừa thai có làm ảnh hưởng đến rám má hay không vẫn còn là vấn đề bàn cãi. Nghiên cứu toàn cầu đã cho một kết quả rất thú vị là thuốc ngừa thai uống có ảnh hưởng rất ít trên sự phát triển rám má. Hơn nữa việc sử dụng nội tiết tố thậm chí không ảnh hưởng trong trường hợp có tiền sử gia đình rám má [5]. Tuy nhiên ảnh hưởng của estrogen và progesterone trên sinh tổng hợp hắc tố đã được báo cáo bởi nhiều tác giả [42], [97], [107]. Thai kỳ và thuốc ngừa thai uống là những yếu tố thúc đẩy bệnh trong hơn 50% trường hợp trong nghiên cứu này [108], [107], [104]. Việc sử dụng thuốc ngừa thai uống estrogen-progesterone có thể gây ra rám má. Điều này là do tăng nồng độ estrogen dẫn đến hoạt hóa tế bào hắc tố, trong đó vai trò của thành phần estrogen trong sự hình thành hắc tố da vẫn chưa rõ và có thể thay đổi giữa các loại progesterone khác nhau [109].

- Tiền sử gia đình rám má

Tiền sử gia đình rám má được báo cáo gặp trong 10-70% bệnh nhân rám má tùy thuộc vào dân số [110], [29], [3]. Một nghiên cứu tại Singapore cho thấy 10.2% bệnh nhân rám má có tiền sử gia đình. Trong một nghiên cứu trên 210 bệnh nhân rám má trên toàn cầu [27] thì yếu tố gia đình chiếm 13%. Rám má có tiền sử gia đình bị rám má chiếm tỉ lệ cao (khoảng 42%) tại Tunisi [29]. Điều tra toàn cầu cho thấy 1/2 bệnh nhân rám má có tiền sử gia đình. Trong nghiên cứu tại Iran có khoảng 54.7% bệnh nhân có tiền sử gia đình rám má [3]. Tại Brazil, tỉ

lệ phụ nữ bị rám má có tiền sử gia đình rất cao (56,3%). Hơn nữa, Vaquez và cs tìm thấy 70.4% đàn ông Latino bị rám má có tiền sử gia đình [111]. Các dữ liệu trên hỗ trợ cho kết quả nghiên cứu này là thai phụ bị rám má có tiền sử gia đình trong 37,9% trường hợp (bảng 3.2). Tỉ lệ này là trung bình so với kết quả của các nghiên cứu trên thế giới. Điều này cho thấy cơ địa gia đình hay yếu tố gene có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của rám má [112], [113], [97]. Một nghiên cứu tại Hàn Quốc tìm ra việc điều chỉnh xuống (downregulation) của H19 RNA (gene) kích thích sinh hắc tố trong rám má [39].

- Tiền sử bệnh nội tiết

Có rất ít các báo cáo về vấn đề này. Lufti và cs đã báo cáo có mối liên quan đáng kể giữa viêm giáp tự miễn và rám má [114]. Trong nghiên cứu của Guinot C và cs [29] chỉ có 3/197 bệnh nhân có bệnh tuyến giáp. Moin A và cs [3] đã báo cáo 11% thai phụ bị rám má có tiền sử bệnh tuyến giáp và không có sự liên quan giữa rám má và tiền sử rối loạn tuyến giáp. Trong nghiên cứu này tiền sử bệnh nội tiết (tuyến giáp) chiếm tỉ lệ rất thấp (4%) và không có bằng chứng về cận lâm sàng. Do đó mối liên quan này không thể được kiểm định. Tuy nhiên rối loạn chức năng nội tiết dường như ít đóng vai trò trong phát triển rám má [115].

- Tiền sử bệnh mạn tính

Kết quả nghiên cứu (bảng 3.2) cho thấy tỉ lệ thai phụ rám má có tiền sử bệnh mạn tính rất thấp (4,8%). Moin A và cs [3] cũng đã báo cáo không tìm thấy thai phụ bị rám má nào có tiền sử bệnh gan. Các bệnh mạn tính rất hiếm được ghi nhận có mối liên hệ với rám má trong y văn.

- Tiếp xúc ANMT và Thói quen mang khẩu trang

ANMT đóng vai trò quan trọng trong việc gây ra hay làm nặng rám má. UVA, UVB và ánh sáng khả kiến đều được cho là yếu tố nguyên nhân gây tăng tạo hắc tố [30]. Một điều tra toàn cầu cho biết phần lớn khởi phát bệnh hoặc bệnh nặng hơn vào những tháng hè [5]. Nguy cơ phát triển rám má gia tăng tỉ lệ với thời lượng tiếp xúc UVR, đặc biệt ở người sống tại các vùng có cường độ UVR

cao [110], [5], [34]. Trong một nghiên cứu trên 210 bệnh nhân rám má trên toàn cầu [27] tỉ lệ tiếp xúc ánh nắng là 100%. Tại Brazil, tỉ lệ tiếp xúc nhiều với ANMT của 302 bệnh nhân rám má là 27,2% [97]. Nhiều báo cáo trên thế giới cho thấy việc tiếp xúc ánh nắng từ 9 giờ đến 16 giờ mà không bảo vệ chống nắng gây xuất hiện hoặc tăng nặng tình trạng rám má. Nghiên cứu trên 197 bệnh nhân rám má ở Tunisi cho thấy ANMT là yếu tố khởi phát rám má trong 51% trường hợp [29]. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu tại Brazil [97].

Bảng 3.2 của nghiên cứu cho thấy có đến 39,5% trường hợp tiếp xúc ánh nắng (trong khoảng 9 giờ - 16 giờ) hơn 1 giờ mỗi ngày và hầu hết thai phụ (92,4%) không mang khẩu trang hoặc mang khẩu trang không đúng cách. Tỉ lệ này tương đối cao. Yếu tố bảo vệ da phòng chống rám má là tránh tiếp xúc ánh nắng hơn 1 giờ mỗi ngày và mang khẩu trang đúng cách để làm giảm sự tái hoạt tế bào hắc tố. Việt Nam là một nước nhiệt đới, gió mùa, tỉ lệ những ngày nắng trong năm cao, phần lớn phụ nữ Việt Nam khi ra đường thường mang khẩu trang sáng màu, mang chồng nhiều lớp. Tuy nhiên đối với thai phụ, việc mang khẩu trang chồng nhiều lớp sẽ gây cảm giác khó thở, cho nên nhiều trường hợp đã không mang khẩu trang khi ra đường. Như vậy cần tuyên truyền và tư vấn cho thai phụ các yếu tố nguy cơ gây rám má, đặc biệt là ANMT, và các cách phòng tránh.

- Thói quen bôi kem chống nắng

Bảng 3.2 cho thấy có đến 77,3% không có thói quen bôi kem chống nắng, rất hiếm trường hợp (0,7%) dùng kem chống nắng đúng cách. Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự. Tại Iran phần lớn phụ nữ rám má (75.8%) không dùng kem chống nắng và chỉ 6.4% luôn luôn bôi kem chống nắng [3]. Tại Brazil, có 71.7% bệnh nhân đã không dùng kem chống nắng cho đến khi bị rám má [49]. Tại Morocco, hầu hết chỉ bôi chống nắng sau khi bắt đầu bị rám má [98].

Tuy không phải tất cả phụ nữ mang thai nói riêng hoặc phụ nữ nói chung tiếp xúc nhiều với ANMT và không sử dụng biện pháp chống nắng đúng cách

đều phát triển rám má, nhưng việc sử dụng đúng cách kem chống nắng có thể hỗ trợ điều trị và phòng ngừa đáng kể tình trạng này đã được khẳng định qua nhiều nghiên cứu. Điều tra toàn cầu về vai trò ảnh hưởng của UVR và nội tiết tố trên sự phát triển rám má [5] cho thấy hầu hết bệnh nhân đã dùng kem chống nắng trước khi chẩn đoán rám má đều cảm thấy rằng việc tăng sử dụng kem chống nắng cải thiện rám má. Chống nắng có thể ngăn ngừa rám má trên phụ nữ mang thai tại Morocco [98]. Nghiên cứu của Abaraca tại Santiago [3], phụ nữ mang thai dùng kem chống nắng trong suốt thai kỳ vào mùa hè có tỉ lệ rám má thấp hơn ở phụ nữ mang thai bôi giả dược. Tỉ lệ cao bị rám má, tàn nhang trong mẫu nghiên cứu có lẽ liên quan đến việc không dùng kem chống nắng. Từ đó cho thấy tính thiết thực của việc thông báo, tư vấn cho phụ nữ mang thai về tầm quan trọng của việc sử dụng đều đặn kem chống nắng phổ rộng. Điều này rất khó tuân thủ trong nhiều bệnh nhân [83]. Tại Việt Nam, phần lớn thai phụ không dùng kem chống nắng trong suốt thai kỳ có thể là do thai phụ rất hạn chế đi ra ngoài, nỗi sợ dùng kem bôi trên da khi mang thai có thể làm ảnh hưởng đến thai, lý do kinh tế và chưa có thói quen hoặc ý thức bảo vệ da chống nắng.

- Việc dùng mỹ phẩm

Nghiên cứu cho thấy có 34,4% bệnh nhân thường xuyên dùng mỹ phẩm (bảng 3.2). Tỉ lệ này thấp hơn trong nghiên cứu trên 197 bệnh nhân rám má tại Tunisi [29] (40%) và cao hơn trong một nghiên cứu trên 210 bệnh nhân rám má trên toàn cầu [27] (14%).

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi có các đặc điểm tương đối điển hình. Tuổi khởi phát rám má thường gặp từ 30 trở lên. Hơn phân nửa thai phụ rám má mang thai 3 tháng cuối, đã từng sinh con, không có tiền sử rám má ở lần mang thai trước, không có tiền sử dùng thuốc tránh thai và không có tiền sử gia đình rám má. Rất hiếm trường hợp có tiền sử bệnh nội tiết hoặc bệnh mạn tính. Hầu hết không mang khẩu trang hoặc không dùng kem chống nắng đúng cách. Kết quả này tương đối phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới.

4.1.3. Mối liên quan giữa các yếu tố với mức độ rám má

Chỉ số MASI có tính chất chủ quan nhưng đây là phương pháp đánh giá mức độ bệnh tăng hắc tố tương đối chính xác và toàn diện nhất. Chúng tôi dùng khoảng tứ phân vị 0, 25, 50, 100 để chia độ nặng thang MASI trên số nghiên cứu nhằm để biến đổi biến số liên tục thành biến số rời. Theo cách biến đổi này thì thang điểm MASI được định nghĩa như sau: MASI < 5.5 là nhẹ; MASI từ $\geq$ 5.5 đến < 8.7 là trung bình; MASI từ $\geq$ 8.7 đến < 13.1 là nặng; và MASI từ $\geq$ 13.1 là rất nặng.

Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cũng như từ nghiên cứu khác cho thấy rám má trong thai kỳ thường khởi phát sớm trong 3 tháng đầu [6], [97]. Tuy nhiên bảng 3.1 cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ mức độ nặng của rám má ở phụ nữ mang thai và thời gian khởi phát rám má, thể lâm sàng, loại rám má. Rất hiếm dữ liệu trong y văn cũng như trong các nghiên cứu đã công bố viết về vấn đề này ngoại trừ một ghi nhận của Tamega ADA [97] là rám má do thai kỳ không liên quan đến thể lâm sàng.

Theo Moin A và cs [3], cùng với sự gia tăng số lượng tàn nhang trên mặt rám má cũng gia tăng đáng kể. Trong nghiên cứu của chúng tôi có gần 40% trường hợp rám má kèm tàn nhang (bảng 3.1). Các tổn thương hắc tố có sẵn như tàn nhang, mụn ruồi sẽ bị tăng nặng trong thai kỳ. Rám má có nguy cơ xuất hiện và tăng nặng dần trong thai kỳ. Có vẻ ngược lại với những ghi nhận này, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa độ nặng rám má và không có tàn nhang. Phân tích hồi qui logistic đa biến (bảng 3.3) để loại trừ sự ảnh hưởng của các yếu tố khác cho thấy phụ nữ mang thai bị rám má không hiện diện tàn nhang có khả năng thuộc nhóm rám má nặng/rất nặng cao hơn gấp 2,56 (=1/0,39) lần so với thai phụ bị rám má đồng thời hiện diện tàn nhang ($p < 0,01$; KTC 95%: 0,22 – 0,70). Điều này có thể là do trong những trường hợp rám má nặng/rất nặng tổn thương rám má đã chồng lấp tổn thương tàn nhang làm cho chúng tôi không nhận ra trên lâm sàng. Do đó tỉ lệ bệnh nhân có tổn thương tàn nhang trên thực tế có thể sẽ cao hơn nhiều so với kết quả trong nghiên cứu.

Tuy rằng các thay đổi tăng hắc tố da sinh lý trong thai kỳ không liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ xuất hiện rám má đã được báo cáo [3], [102] nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa rám má nặng/rất nặng với sạm da đường giữa bụng và sạm da quanh rốn. Thai phụ sạm da đường giữa bụng có rám mas nặng cao gấp 2,40 lần so với người không sạm da đường giữa bụng (KTC 95%: 1,38 – 4,18). Thai phụ sạm da quanh rốn có MASI nặng/rất nặng cao gấp 2,06 lần so với người không sạm da quanh rốn (KTC 95%: 1,23-3,46). Điều này rất thú vị để dựa vào đó chúng ta có thể dự báo độ nặng của rám má.

Bảng 3.2 cho thấy tuổi thai phụ có liên quan đến mức độ nặng của rám má. Hơn nữa phân tích đa biến (bảng 3.3) sau khi loại trừ ảnh hưởng của các yếu tố khác cho thấy tuổi từ 30 trở lên có liên quan đáng kể với rám má ở mức độ nặng/rất nặng ($p < 0,01$; KTC 95%: 1,45 - 5,55). Các thai phụ từ trên 30 tuổi dễ bị rám má nặng/rất nặng gấp gần 3 lần so với các thai phụ dưới 30 tuổi bị rám má trong thai kỳ. Hexsel D và cs [4] cũng đã khẳng định mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa tuổi của phụ nữ mang thai với khả năng bị rám má. Tuy nhiên, theo Benchikhi H và cs [98] thì khả năng xuất hiện rám má không liên quan tuổi. Guinot C và cs lại cho thấy bệnh nhân rám má không mang thai [29] thì nguy cơ rám má nặng ở người khởi phát dưới 30 tuổi cao hơn khoảng gấp 3 lần so với người khởi phát từ 30 tuổi trở lên. Yếu tố tuổi có thể liên quan đến thời gian tích lũy tiếp xúc với các tác nhân gây lão hóa da từ môi trường bên ngoài như ANMT, mỹ phẩm, các gốc tự do có trong chế độ ăn hoặc các tác nhân gây lão hóa da từ môi trường bên trong như mặc định chết tế bào theo chương trình, stress…

Chúng tôi thấy thai phụ mang thai 3 tháng cuối thì có khả năng bị rám má nặng/rất nặng cao hơn gấp 2,85 lần so với thai phụ mang thai 3 tháng giữa ($p < 0,01$; KTC 95%: 1,48 – 5,47) (bảng 3.2). Tuy nhiên, các nghiên cứu khác trên thế giới đã ghi nhận không có sự liên quan đáng kể giữa rám má và thời gian mang thai [4], [3].

Benchikhi H và cs [98] cho rằng rám má không liên quan số lần sanh. Ngược lại, Hexsel D và cs [4] kết luận có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa rám má và số lần mang thai. Thai kỳ là một trong những nguyên nhân gây rám má đã được ghi nhận trong y văn. Điều này là cơ sở cho lý giải kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Thai phụ có số lần sinh càng nhiều thì khả năng bị rám má nặng/rất nặng càng cao, cụ thể thai phụ đã sinh từ 2 lần trở lên có khả năng bị rám má với MASI nặng/ rất nặng cao gấp 3,06 lần so với thai phụ chưa sinh lần nào ($p < 0,05$; KTC 95%: 1,42 – 6,57) (bảng 3.2).

Rám má trong thai kỳ có thể tự thoái triển nhưng thường tái phát hoặc kéo dài và nặng hơn vào những lần mang thai sau. Thai kỳ được xem như là yếu tố thúc đẩy hoặc tăng nặng rám má [3]. Sự phát triển rám má trong suốt thai kỳ có thể giải thích là do kết hợp của nhiều yếu tố, bao gồm tiếp xúc UVR, thay đổi nồng độ nội tiết tố và hiện tượng tăng hắc tố sau viêm. Trong nghiên cứu này thai phụ có tiền sử rám má trong lần mang thai trước có khả năng bị rám má nặng/rất nặng cao gấp 2,02 lần so với thai phụ không có tiền sử rám má trong lần mang thai trước ($p < 0,01$; KTC 95%: 1,25 – 3,29) (bảng 3.2).Điều này chưa được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây cũng như trong y văn.

Như đã bàn luận ở phần trên, tỉ lệ rám má có dùng thuốc ngừa thai đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây rất thay đổi và chưa có kết luận nào đã ghi nhận về mối liên hệ giữa hai yếu tố này. Theo Guinot C và cs [29], độ nặng rám má có liên hệ đáng kể với việc đang sử dụng thuốc ngừa thai uống. Nguy cơ rám má nặng cao hơn khoảng gấp 8 lần ở phụ nữ dùng thuốc ngừa thai. Tác dụng phụ này có thể là do estrogen và progesterone kích thích sinh hắc tố. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ rám má và dùng thuốc tránh thai ($p > 0,05$). Điều này phù hợp với ghi nhận của một nghiên cứu khác được thực hiện tại miền Nam Brazil bởi Hexsel D và cs [4] cho rằng thuốc ngừa thai uống không làm tăng nặng rám má. Tuy nhiên không thể kết luận điều gì vì giới hạn trong thiết kế nghiên cứu và dữ liệu lệ thuộc tính chủ quan của lời khai của bệnh nhân. Thậm chí Benchikhi H và cs [98] còn cho

rằng rám má không liên quan thuốc ngừa thai uống. Do đó chúng tôi thấy rằng không nên khuyến cáo phụ nữ có tiền sử rám má thai kỳ không nên dùng thuốc ngừa thai uống.

Tiền sử gia đình có liên quan đến khả năng khởi phát rám má trong thai kỳ hoặc mức độ nặng của rám má trong thai kỳ hay không vẫn chưa được ghi nhận. Theo Ortonne JP và cs [5] tiền sử gia đình liên quan đến giảm nguy cơ rám má 2,5 lần khi uống thuốc ngừa thai, nhưng không liên quan đến khởi phát rám má trong thai kỳ. Kết quả nghiên cứu này cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ rám má và tiền sử gia đình có người rám má ($p > 0,05$).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa mức độ rám má với tiền căn bệnh nội tiết hoặc bệnh mạn tính đi kèm ($p > 0,05$). Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Benchikhi H [98] và Moin A [3].

ANMT là một trong những nguyên nhân chính gây rám má đã được ghi nhận trong y văn. Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$) giữa độ nặng rám má và thời lượng tiếp xúc ANMT mỗi ngày. Khả năng bị rám má nặng sẽ tăng dần tỉ lệ thuận với thời lượng tiếp xúc với ánh nắng. Sự liên quan này vẫn được khẳng định sau khi dùng phân tích hồi qui logistic đa biến, trong đó nguy cơ bị rám má nặng/rất nặng ở thai phụ tiếp xúc ánh nắng từ 9-16 giờ nhiều hơn 1 giờ mỗi ngày cao gấp 6,21 lần so với thai phụ không tiếp xúc ánh nắng ($p < 0,05$; KTC 95%: 1,42 – 27,16). Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Guinot C và cs [29] là nguy cơ rám má nặng tăng cao hơn khoảng gấp 3 lần ở phụ nữ tiếp xúc ánh nắng nhiều. Điều này hỗ trợ cho giả thuyết rám má có liên quan đến việc thời lượng tiếp xúc ánh nắng tích lũy.

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ nặng rám má và thói quen mang khẩu trang cũng như thói quen dùng kem chống nắng ($p > 0,05$). Nghiên cứu của Hexsel D [4] và Moin A [3] cho rằng không có mối liên hệ có ý nghĩa thống kê giữa rám má và việc sử dụng kem chống nắng. Tỉ lệ mang khẩu trang hoặc bôi kem chống nắng đúng cách rất thấp trong mẫu nghiên

cứu. Điều này giải thích vì sao không tìm thấy bất kỳ mối liên quan nào giữa độ nặng của rám má và thói quen sử dụng các biện pháp bảo vệ chống nắng.

Việc sử dụng mỹ phẩm bôi mặt và các thuốc gây nhạy cảm ánh sáng có liên quan đến rám má [110]. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đã công bố về vấn đề này một cách rõ ràng. Guinot C và cs [29] chỉ ghi nhận một cách chủ quan rằng có 4% trường hợp bị tăng hắc tố tại vùng đã bôi mỹ phẩm. Không có mối liên quan giữa mức độ rám má và việc dùng mỹ phẩm ($p > 0,05$) trong nghiên cứu này.

Tóm lại, một số yếu tố ảnh hưởng đến độ nặng của rám má trong thai kỳ. Các yếu tố có ảnh hưởng rõ ràng là "từ 30 tuổi trở lên", "tiếp xúc ANMT từ 9 – 16 giờ mỗi ngày hơn 1 giờ" và "không hiện diện tàn nhang". Các yếu tố khác có thể có thể ảnh hưởng là "mang thai 3 tháng cuối", "đã sinh đẻ nhiều lần", "có tiền sử rám má lần mang thai trước", "có sạm da đường giữa bụng" và "có sạm da quanh rốn".

4.2. KHẢO SÁT NỒNG ĐỘ NỘI TIẾT TỐ ESTRADIOL, PROGESTERONE VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI LÂM SÀNG RÁM MÁ

4.2.1. So sánh sự tương đồng giữa hai nhóm nghiên cứu có và không rám má

Bảng 3.4 so sánh sự tương đồng của 2 nhóm có hoặc không rám má được thử nội tiết tố cho thấy một số đặc điểm (chu kỳ kinh nguyệt, tiền sử dùng thuốc tránh thai, tiền sử gia đình rám má, tiền sử bệnh nội tiết và bệnh mạn tính) có liên quan đến nội tiết tố trong cơ thể giữa nhóm thai phụ có và không rám là tương đồng nhau. Một số đặc điểm khác (tuổi, số lần sinh, tiền sử rám má lần mang hai trước) cũng có liên quan đến nội tiết tố trong cơ thể giữa hai nhóm này thì không tương đồng nhau, trong đó yếu tố tuổi là quan trọng. Nhóm phụ nữ mang thai thử nội tiết tố bị rám má có tuổi cao hơn so với nhóm phụ nữ mang thai thử nội tiết tố không bị rám má ($p < 0,001$). Sở dĩ có tình trạng này là do đa số phụ nữ mang thai bị rám má từ 30 tuổi trở lên như đã bàn luận ở mục tiêu 1, trong khi độ tuổi mang thai thường gặp nhất và tốt nhất ở phụ nữ Việt Nam là 20-30 tuổi và đây cũng là độ tuổi chiếm phần lớn ở các phụ nữ mang thai đến khám tại Bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh, cơ sở 4 (theo số liệu thống kê của cơ sở này). Tuy nhiên các yếu tố không tương đồng này đã được đưa vào phân tích đa biến cùng với các đặc điểm quan trọng khác để (1) kiểm soát sự không tương đồng và tính toán sự không tương đồng này trong thuật toán phân tích, (2) cho kết luận liên quan đến mục tiêu nghiên cứu (nội tiết tố → rám má) được chính xác hơn.

4.2.2. So sánh nồng độ estradiol và progesterone ở phụ nữ mang thai có và không bị rám má

4.2.2.1. Nồng độ estradiol và rám má ở phụ nữ mang thai

Trong suốt thai kỳ, nồng độ estrogen, progesterone và MSH tăng vọt trong 3 tháng đầu và tăng cao dần trong suốt thai kỳ cho đến sau tuần thứ 30 [52]. Estrogen và progesterone là các nội tiết tố có liên quan nhiều đến tăng hắc tố trong thai kỳ [58]. Sản xuất estrogen tăng cao từ tuần thứ 12 và bắt đầu giảm sau tuần thứ 30 của thai kỳ. Progesterone trong máu tăng vọt từ tuần thứ 7 và tăng

cao dần trong suốt thai kỳ cho đến trước sanh. Tuy nhiên, nguyên nhân của sự thay đổi nồng độ hắc tố và phân bố tổn thương rám má trong thai kỳ vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn [57]. Wade và cs đã giải thích lý do tại sao chỉ có một số vùng của cơ thể, không phải toàn bộ cơ thể, bị ảnh hưởng bởi sự tăng hắc tố. Tác giả cho rằng đó là các vùng có tế bào hắc tố bị nhạy cảm hơn bởi kích thích của nội tiết tố. Một giải thích khác có thể là mật độ tế bào hắc tố tại các vùng da đó nhiều hơn. Các nghiên cứu đều cho thấy mật độ tế bào hắc tố nhiều ở vùng da mặt và trán, gấp hơn 2-4 lần so với da đùi và cánh tay [8].

Kết quả cho thấy lượng estradiol trung bình và tỉ lệ phân nhóm estradiol tăng cao ở bệnh nhân có rám má đều cao hơn ở bệnh nhân không có rám má (bảng 3.5). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung bình định lượng estradiol và phân nhóm nồng độ estradiol giữa hai nhóm thai phụ có và không rám má ($p > 0,05$).

Các nghiên cứu trên thế giới về sự liên hệ giữa rám má và nồng độ estrogen trong máu ở bệnh nhân rám má không mang thai cho kết quả rất thay đổi. Benchikhi H và cs [98] cho rằng tăng nồng độ estrogen trong máu có liên quan đến rám má. Hassan I và cs [116] khi nghiên cứu về mối liên quan giữa rám má và nồng độ các nội tiết tố estrogen, progesterone thấy rằng 89,1% bệnh nhân rám má có tăng nồng độ estrogen so với nhóm chứng ($p < 0.001$), có thể nồng độ estrogen cao có vai trò trong việc duy trì tình trạng rám má. Như vậy, gia tăng nồng độ estrogen có một vai trò nào đó trong nguyên nhân gây rám má mặc dù chưa có nghiên cứu nào khác thiết lập được mối liên hệ này. Tuy nhiên mệnh đề "thai phụ bị rám má có nồng độ estrogen trong máu tăng cao hơn thai phụ không bị rám máu" chưa từng được khẳng định trong các nghiên cứu trước đây cũng như trong y văn. Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy tế bào hắc tố người trên canh cấy có chứa nhiều thụ thể estrogen và estradiol gây tăng nồng độ men tyrosinase, TRP 1, TRP 2, các men liên quan đến sinh tổng hợp hắc tố của tế bào hắc tố [44], [117]. Tế bào hắc tố chứa thụ thể ER nhạy cảm với estrogen ở nhân và bào tương. Cho đến nay người ta đã tìm ra hai đồng dạng của ER nhân là ERα và ERβ. Yang YH và cs [62] cho thấy tác động của 17beta-estradiol trên sự

hình thành hắc tố và tăng sinh nguyên phân bào của tế bào hắc tố người. Tuy vậy tác dụng kích thích này chỉ tìm thấy ở khoảng 1/2 các nghiên cứu. Sự thay đổi này có thể là do sự khác biệt phụ thuộc vào mỗi tác nhân [118]. Kết quả từ nghiên cứu khác cho thấy ERβ, không phải ERα, là loại ER ưu thế tại tổn thương tế bào hắc tố [84]. ERβ trình diện với mật độ cao tại thượng bì tổn thương rám má nhưng không có ý nghĩa thống kê [62]. Hơn nữa đã có báo cáo cho rằng bớt hắc tố (melanocytic nevi) và u hắc tố ác tính (malignant melanomas) [119] không hiện diện ERα, nhưng dương tính với Erβ [120], [59], [121]. Các dấu hiệu này gợi ý estrogen tương tác với thụ thể ERβ có thể đóng một vai trò quan trọng trong sinh lý học và sinh bệnh học của tế bào hắc tố. Tuy nhiên một số nghiên cứu lại cho kết quả ngược lại. Perez M và cs [115] đã kiểm tra mối liên quan giữa nồng độ nội tiết tố trong máu và rám má. Tác giả thấy rằng phụ nữ chưa sinh đẻ bị rám má có nồng độ LH cao hơn và nồng độ estradiol thấp hơn trong huyết thanh so với nhóm chứng, tức là nồng độ estrogen giảm có ý nghĩa thống kê trong bệnh nhân rám má. Điều này gợi ý rằng bệnh nhân rám má có bệnh nội tiết nhẹ ở một chừng mực nào đó và rám má vô căn có thể là một triệu chứng của của rối loạn chức năng buồng trứng mà chưa có biểu hiện lâm sàng. Một số bác sĩ da liễu tin rằng rám má có thể là do sang chấn tâm lý (stress), bởi vì các nội tiết tố kiểm soát sự phóng thích hắc tố rất dễ bị tác động bởi stress [122].

Rám má rất thường gặp ở phụ nữ và chiếm hơn 90% trường hợp, trong đó tỉ lệ rám má ở phụ nữ mang thai là 50-70% tùy nghiên cứu và ở phụ nữ uống thuốc ngừa thai là 10-20% [3]. Một số nghiên cứu lâm sàng cho rằng tăng nồng độ estrogen trong máu có ảnh hưởng đến rám má [98], [116]. Hơn nữa, các kết quả của một số nghiên cứu trong môi trường phòng thí nghiệm cho thấy estrogen có thể liên quan đến nguyên nhân sinh rám má [42], [44], [85], [29]. Các bằng chứng trên gợi ý estrogen có thể thúc đẩy rám má. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu này cho thấy mặc dù nồng độ estradiol tăng cao trong thai kỳ nhưng không khác nhau giữa phụ nữ mang thai bị rám má và không bị rám má và cũng không ảnh hưởng đến mức độ rám má. Điều này chứng tỏ tăng hắc tố da không phải chỉ do estrogen mà thông qua vai trò của nhiều yếu tố phối hợp.

4.2.2.2. Nồng độ progesterone và rám má ở phụ nữ mang thai

Về nồng độ progesterone, kết quả phân tích bằng phép kiểm T và phép kiểm Chi bình phương cũng cho thấy không có mối liên quan đến rám má (bảng 3.5). Trong đó, nồng độ trung bình và tỉ lệ các phân nhóm progesterone không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có và không rám má ($p > 0,05$). Vai trò của progesterone trong tăng hắc tố da vẫn còn là đề tài đang được bàn cãi. Sato M và cs [123] cho rằng nguyên nhân chính của rám má là do tăng nồng độ progeterone (P4) trong huyết thanh trong giai đoạn hoàng thể. Trong nhiên cứu này, sự trình diện PR tại nhân gia tăng trong tế bào thượng bì, đặc biệt trong lớp tế bào đáy và gai. Do đó, progesterone kết hợp với đáp ứng tăng hắc tố da của tế bào hắc tố trong rám má. Theo các tác giả Hàn Quốc thì có sự gia tăng PR tại thượng bì của vùng bị rám má, đặc biệt rõ hơn trong những trường hợp rám má thai kỳ [62] và progesterone gây tăng sinh tế bào và tăng hoạt tính men tyrosinase của tế bào hắc tố [117]. Jelinek JE và cs [102] cho rằng estrogen kích thích tế bào hắc tố và progesterone làm cho hắc tố lan tỏa. Tuy nhiên, Wiedemann C và cs [109] lại đưa ra ý kiến progesterone có thể ức chế sự tăng sinh của tế bào hắc tố, đối kháng tác dụng kích thích của estrogen. Progesterone gây giảm tốc độ tăng sinh của tế bào hắc tố bào trong canh cấy da trong khi không có ảnh hưởng đáng kể trên hoạt tính của men tyrosinase. Perez M và cs [115] đã kiểm tra mối liên quan giữa nồng độ nội tiết tố trong máu và rám má. Tác giả thấy rằng không có sự khác biệt về nồng độ trong huyết thanh của beta-MSH, ACTH, FSH, progesterone, prolactin, nội tiết tố tuyến giáp hoặc cortisol giữa 2 nhóm phụ nữ chưa sinh đẻ bị rám má và không bị rám má. Kết quả tương tự được tìm thấy trong nghiên cứu của Hall AM và cs [124], trong đó progesterone không gây tăng hoạt tính men tyrosinase và thậm chí còn làm giảm nồng độ hắc tố.

Điều thú vị có được từ bảng 3.6 là ở các đối tượng có cùng độ tuổi, số lần sinh, tiền sử rám má lần mang thai trước thì đối tượng nào có chỉ số estrogen cao sẽ có khả năng rám má gấp 2,3 lần so với đối tượng có chỉ số estrogen thấp; đối

tượng nào có chỉ số progesterone tăng cao sẽ có khả năng rám má cao gấp 1,48 lần so với đối tượng có chỉ số progesterone thấp. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p >0,05).

Tóm lại, có một số bằng chứng về nội tiết tố trong sinh rám má nhưng các dữ liệu có mâu thuẫn nhau. Điều này có lẽ là do nền tảng về gene của các mẫu nghiên cứu khác nhau và mức độ chịu tác động của UVR khác nhau do ảnh hưởng vùng địa lý. ANMT liên quan đến khởi phát hoặc làm tăng nặng rám má do tác động trên tế bào hắc tố, gây tăng sản xuất cytokines (interleukin-1, endothelin-1, alpha-MSH, ACTH) từ tế bào sừng, gây tăng sinh tế bào sắc, gây tăng sản xuất và di chuyển hắc tố. Khảo sát hóa mô miễn dịch cho thấy vai trò tia UV làm tăng quá mức alpha-MSH tại lớp sừng và lớp hạt vùng da bị rám so với vùng da quanh tổn thương nhưng không có hiện tượng tăng số lượng thụ thể melanocortin-1 hoặc ACTH. Tế bào hắc tố của bệnh nhân rám má có thể nhạy cảm nhiều hơn đối với tình trạng kích thích của estrogen và các nội tiết tố steroids sinh dục khác [109], [108].

Như vậy có rất nhiều nội tiết tố khác nhau ảnh hưởng đến rám má. Trong đó estrogen và progesterone tác động đến rám má như thế nào vẫn chưa được tường tận. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ estradiol và progesterone tăng cao trong thai kỳ nhưng không khác nhau giữa thai phụ rám má và thai phụ không rám má. Vì đây là nghiên cứu trên mẫu nhỏ, nên cần có những nghiên cứu rộng và sâu hơn để có kết luận chính xác hơn.

4.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ estradiol, progesterone với mức độ rám má

Kết quả từ bảng 3.7 cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ trung bình estradiol giữa hai nhóm thai phụ bị rám má nặng (có giá trị L thấp) và nhóm thai phụ bị rám má nhẹ (có giá trị L cao). Mặc dù khi nồng độ estradiol tăng 1000 đơn vị thì khả năng có rám má nhẹ tăng 41% (OR = 1,41; KTC 95%: 0,94 – 2,11) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Nghiên cứu cho kết quả tương tự khi phân tích trên phân nhóm nồng độ estrogen (bảng 3.7), trong đó việc estrogen tăng cao không có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến mức độ

rám má (p > 0,05; OR = 2,14; KTC 95%: 0,82-5,58). Với nồng độ progesterone, kết quả phân tích bằng phép kiểm T và phép kiểm Chi bình phương cũng cho thấy không có mối liên quan đến mức độ rám má. Trong đó, trung bình định lượng và tỉ lệ các phân nhóm progesterone ở nhóm rám má nặng (có giá trị L thấp) và nhóm rám má nhẹ (có giá trị L cao) là như nhau. Mặc dù khi nồng độ progesterone tăng 10 đơn vị thì khả năng có rám má nhẹ tăng 30% (OR = 1,30; KTC 95%: 0,90 – 1,88), nhưng sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Điều này phù hợp với nghiên cứu của Choi SW và cs [41]. Tác giả đã cho rằng khi nồng độ của estrogen tăng quá cao trong thai kỳ có thể gây ra rám má nhưng không ảnh hưởng đến tỉ lệ và mức độ nặng của rám má trong thai kỳ. Lý luận từ các nghiên cứu khác có vẻ như nồng độ estrogen tăng cao có ảnh hưởng đến mức độ tăng hắc tố da. Wiedemann C và cs [109] thấy rằng estrogen có thể gây tăng hắc tố da do kích thích tốc độ tăng sinh và tăng hoạt tính men tyrosinase của tế bào hắc tố theo phương thức tỉ lệ thuận với nồng độ. Ranson và cs [107] báo cáo đầu tiên về việc ủ tế bào hắc tố với beta-estrogen trong 24 giờ dẫn đến kích thích hoạt tính men tyrosinase phụ thuộc liều. Snell và cs [35], [16] đã làm một mô hình thực nghiệm trên chuột lang và sử dụng các thí nghiệm kiểm soát hóa mô cho thấy khi đưa vào một liều nhỏ estrogen thì tế bào hắc tố, đặc biệt của da vùng sinh dục-quầng vú, tăng sản xuất hắc tố và sự sản xuất hắc tố gia tăng tỉ lệ thuận với liều lượng estrogen. Khi cho beta-estradiol vào môi trường cấy tế bào hắc tố thấy có hiện tượng tăng hoạt động của men tyrosinase trong tế bào hắc tố [62] và tăng sinh nguyên phân bào của tế bào hắc tố [42]. Estrogen cũng gây tăng sao chép gen qui định các men làm tăng hoạt động sản xuất hắc tố ở môi trường nuôi cấy da của người bình thường, đặc biệt là men tyrosinase và DCT (Dopachrome tautomerase) [46].

Do rám má chịu tác động của nhiều yếu tố nguyên nhân (gene, nội tiết tố, ANMT, yếu tố môi trường) và các yếu tố này có thể tương tác lẫn nhau trong sinh bệnh học rám má nên nghiên cứu này đã thực hiện việc loại trừ các yếu tố có thể tương tác với nồng độ estradiol và progesterone và liên quan đến nguyên nhân gây rám má. Kết quả bảng 3.8 cho thấy ở các đối tượng có cùng

độ tuổi, số lần sinh, tiền sử rám má lần mang thai trước thì đối tượng nào có nồng độ estrogen hoặc nồng độ progesterone cao sẽ có khả năng bị rám má mức độ nặng (giá trị L cao) gấp hơn 2 lần so với đối tượng có nồng độ estrogen hoặc nồng độ progesterone thấp. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Tóm lại, kết quả nghiên cứu này cho thấy rằng nồng độ estradiol và progesterone tăng cao trong thai kỳ nhưng chưa rõ sự khác nhau giữa thai phụ rám má và thai phụ không rám má, hơn nữa việc tăng cao nồng độ của các nội tiết tố này không ảnh hưởng đến độ nặng của rám má xuất hiện trong thời gian mang thai. Có thể mẫu nghiên cứu còn nhỏ, nên cần có những nghiên cứu rộng và sâu hơn để có kết luận chính xác hơn.

4.2.4. Các yếu tố liên quan đến nồng độ estradiol, progesterone trên phụ nữ mang thai có và không rám má

Sự tăng hắc tố sinh lý xảy ra từ rất sớm trong thai kỳ như sạm da đường giữa bụng, sạm da quanh rốn và sạm da quầng vú. Các dấu hiệu này là do sự tăng hoạt của tế bào hắc tố và tăng hoạt tính men tyrosinase do sự kích thích của estrogen, progesterone, MSH [6], [57]. Kết quả phân tích mối liên quan giữa các yếu tố ảnh hưởng đến estradiol hoặc progesterone riêng biệt trên nhóm có và không rám má trong nghiên cứu này (bảng 3.9 và 3.10) cho thấy chỉ ở thai phụ bị rám má nếu hiện diện sạm da đường giữa bụng thì khả năng có nồng độ estradiol tăng cao gấp hơn 3 lần so với không hiện diện sạm da đường giữa bụng (p=0,02; OR=3,29; KTC 95%: 1,17 - 9,24). Tương tự, chỉ ở thai phụ bị rám má nếu hiện diện sạm da đường giữa bụng, hoặc hiện diện sạm da quầng vú thì khả năng có nồng độ progesterone tăng cao gấp hơn 3-5 lần so với không hiện diện sạm da đường giữa bụng hoặc không hiện diện sạm da quầng vú (p<0,05).

Jang YH và cs [62] cho rằng các thụ thể ERβ và PR trình diện nhiều hơn tại tổn thương rám má nhưng ở bệnh nhân rám má liên quan đến thai kỳ có các thụ thể ERβ và PR trình diện ưu thế hơn tại cả hai thượng bì tổn thương lẫn thượng bì lành. Do đó estrogen và progesterone có thể hỗ trợ hoặc đồng vận gây

ra tăng hắc tố bằng cách tương tác với các yếu tố khác để kích thích tế bào hắc tố sinh tổng hợp hắc tố đặc biệt trong thai kỳ [62]. Trong các yếu tố có thể tương tác với estrogen và progesterone để tác động đến rám má mà đã được đề cập đến nhiều nhất là UVR. Theo y văn UVR tác động trên tế bào hắc tố (không tiếp xúc estrogen) một cách phụ thuộc liều, cụ thể gây giảm số lượng tế bào hắc tố nhưng gây tăng hoạt tính men tyrosinase và mật độ hắc tố [118], [125]. Jelinek JE và cs [102] thấy rằng hiện diện rất nhiều tế bào hắc tố trên mặt và tác động của ánh nắng là yếu tố chịu trách nhiệm cho việc rám má khu trú tại mặt. của Ramirez-Bosca và cs [109] đã thực hiện một nghiên cứu thực nghiệm bằng cách dán estradiol trên da người, sau đó chiếu UVR. Kết quả gây ra rám má do tăng đáng kể hoạt tính men tyrosinase. Ngược lại, Wiedemann và cs [109] cho rằng chiếu UVR trên tế bào hắc tố đang tiếp xúc với estradiol sẽ gây tăng sinh tối thiểu tế bào hắc tố; tốc độ tăng sinh của tế bào hắc tố đang tiếp xúc với progesterone giảm thấp khi bị chiếu UVA, tăng cao khi bị chiếu UVB; và không có sự khác biệt về hoạt tính men tyrosinase so với các tế bào hắc tố đang tiếp xúc với estradiol hoặc progesterone nhưng không bị chiếu UVR. Điều này có nghĩa là tác giả vẫn ủng hộ quan điểm rám má liên quan đến nồng độ các nội tiết tố estrogen, progesterone và không chịu sự tương tác của các yếu tố nguyên nhân khác như UVR. Dữ liệu của nghiên cứu của chúng tôi thể hiện không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các yếu tố khác trong bảng 3.9 và bảng 3.10 (bao gồm của yếu tố tiếp xúc UVR) với tình trạng tăng cao estradiol hoặc tăng cao progesterone và tương tự nhau trên dân số thai phụ có rám má và không rám má ($p > 0,05$).

4.3. ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ BIỆN PHÁP CAN THIỆP RÁM MÁ Ở PHỤ NỮ MANG THAI

4.3.1. So sánh sự tương đồng giữa các nhóm can thiệp

Phụ nữ mang thai bị rám má xuất hiện trong thai kỳ đến khám tại Cơ sở 4 của Bệnh viện Đại Học Y Dược, từ 02/2011- 03/2013, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ của mục tiêu 3 đều được đưa vào tham gia nghiên cứu can thiệp. Kết quả gồm có 57 thai phụ rám thuộc nhóm bôi AzA chiếm 41%, 40 thai phụ thuộc nhóm bôi Uve chiếm 28% và 44 thai phụ thuộc nhóm mang KT chiếm 31%.

Đến cuối nghiên cứu, nhóm bôi AzA còn 48 bệnh nhân, 9 bệnh nhân không được theo dõi đến cùng do về địa phương để sinh nở, ngưng bôi vì lý do sức khỏe hay thời gian và bị tác dụng phụ (2 bệnh nhân). Nhóm bôi Uve còn 37 bệnh nhân, 3 bệnh nhân không theo tiếp là do không còn khám thai tại Cơ sở và bị tác dụng phụ (1 bệnh nhân). Nhóm mang KT tham gia nghiên cứu đầy đủ cho đến cuối (xem TÓM TẮT QUI TRÌNH NGHIÊN CỨU).

Bảng 3.11 cho thấy những đặc điểm lâm sàng như thời gian khởi phát, thể lâm sàng, tàn nhang, sạm da quầng vú, mức độ tăng hắc tố của rám má lúc bắt đầu can thiệp, không khác nhau giữa 3 nhóm can thiệp. Đây là các đặc điểm rất quan trọng và có liên quan trực tiếp đến việc đánh giá hiệu quả của mỗi biện pháp can thiệp. Ngoại trừ “loại rám má hỗn hợp” gặp ở nhóm KT chiếm đa số và cao hơn hẳn so với ở nhóm Uve. Tuy nhiên sự khác nhau này chỉ xảy ra giữa 2 nhóm đều dùng biện pháp bảo vệ da chống nắng, không liên quan đến nhóm dùng thuốc bôi điều trị. Hơn nữa, như đã bàn luận ở phần 4.1.1, phân loại rám má trong nghiên cứu này dựa vào soi đèn Wood’s. Theo các tác giả Hàn Quốc, phân loại rám má dựa vào soi đèn Wood’s phù hợp cho loại da I, II nhưng không phù hợp cho loại da nâu-đen III-V vì cho kết quả không tương hợp giữa soi đèn Wood’s và mô học [101]. Trong đó, hầu hết người Việt Nam có loại da III-V, do đó việc phân loại rám má chỉ mang tính tương đối trên lâm sàng. Các yếu tố “sạm da đường giữa bụng” và “sạm da quanh rốn” tuy khác nhau giữa các nhóm

điều trị nhưng đây là những yếu tố khách quan và không ảnh hưởng đến hiệu quả cũng như tác dụng phụ của các biện pháp can thiệp rám má. Chỉ số MASI, giá trị L tại thời điểm T0 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ tăng hắc tố giữa các nhóm can thiệp. Sự tương đồng này là rất quan trọng vì có liên quan trực tiếp đến việc đánh giá hiệu quả của các biện pháp can thiệp.

Bảng 3.12 cho thấy các yếu tố liên quan rám má như tuổi, tiền sử thai sản, số lần sinh, tiền sử rám má lần mang thai trước, chu kỳ kinh nguyệt, tiền sử dùng thuốc tránh thai, tiền sử gia đình rám má, tiền sử bệnh nội tiết và bệnh mạn tính kèm theo giữa 3 nhóm can thiệp là như nhau. Đây là các đặc điểm gợi ý đến yếu tố gen và nội tiết tố trong nguyên nhân sinh rám má.

Bảng 3.12 cũng cho thấy sự tương đồng giữa các nhóm can thiệp về thời lượng tiếp xúc ánh nắng trung bình mỗi ngày, thói quen chống nắng, tiền sử dùng mỹ phẩm. Đây là các đặc điểm gợi ý đến yếu tố môi trường tác động đến sinh bệnh học rám má.

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

4.3.2.1. Tính an toàn và lợi ích của các biện pháp can thiệp rám má

- Tính an toàn của kem chống nắng vô cơ Uveblock®:

Uveblock® chứa 2 thành phần hoạt chất chính là titanium dioxide và zinc oxide. Titanium dioxide và zinc oxide có đặc tính bảo vệ da chống UVA lẫn UVB, ổn định quang học, rất êm dịu đối với da. Các chất chống nắng này không xuyên thấm vào da bình thường và là những chất hóa học trơ [126]. Hơn nữa hai chất chống nắng vô cơ này còn có tác dụng kháng viêm lần lượt 92% và 63% [127].

- Tính an toàn của kem tẩy rám Anzela®:

Anzela® chứa thành phần hoạt chất chính là azelaic acid 20%. AzA thuộc phân loại nguy cơ thuốc trong thai kỳ theo FDA là B [74], [85] do nghiên cứu trên vật thí nghiệm không có tác dụng phụ nào cả, và < 4% liều thuốc bôi bị hấp thu vào máu. Mingrone và cs [73] thực hiện một loạt nghiên cứu trên chuột Wistar và thỏ New Zealand để xem xét độc tính của AzA sau khi uống và tiêm

vào phúc mạc; độc tính bán cấp và mạn tính; độc tính trên thai và nhũ nhi; khả năng gây quái thai của thuốc. Kết quả AzA được dung nạp tốt và không có bất kỳ tác hại gây độc nào. Pathak và cs [73] đã báo cáo không có tác dụng ức chế hoặc gây độc tế bào chọn lọc nào trên sự hình thành hắc tố melanin của da chuột lang đen. Ảnh hưởng của AzA trên đường huyết, sự bài tiết thận, hệ thống tim mạch của chuột thí nghiệm cũng được nghiên cứu bởi Dr. M Topert [73] cho kết quả là AzA không tạo ra bất kỳ sự thay đổi nào trên nồng độ đường huyết, sự bài tiết thận và không ảnh hưởng trên huyết áp động mạch, nhịp tim của chuột. Các nghiên cứu ở phòng thí nghiệm để đánh giá nồng độ AzA trong sữa mẹ cho thấy sự hấp thu AzA vào sữa mẹ không gây ra thay đổi đáng kể nồng độ AzA cơ bản có trong sữa.

- Lợi ích của việc mang khẩu trang

Rám má thường phân bố ở mặt, ưu thế ở hai bên má, vắt ngang sống mũi, môi trên, cằm. Do đó sử dụng khẩu trang đúng qui chuẩn sẽ giúp ích trong việc bảo vệ các tổn thương rám má chống lại ANMT. Phương thức chống nắng này rất dễ được chấp nhận và tuân thủ bởi phụ nữ mang thai do tính tiện dụng và tính an toàn tuyệt đối của khẩu trang chống nắng.

4.3.2.2. Đánh giá hiệu quả của biện pháp bôi AzA

Hydroquinone (HQ) là một hoạt chất tẩy rám và đã từng được xem là điều trị vàng cho rám má. Tuy nhiên HQ đã bị cấm lưu hành tại Châu Âu từ năm 2001 và đang được xem xét để kiểm soát việc sử dụng tại Hoa Kỳ do tác dụng phụ của thuốc trên sức khỏe của người [128]. Hiện tại HQ cũng bị cấm lưu hành tại Việt Nam. Do đó việc xem xét để sử dụng các hoạt chất tẩy rám khác là rất cần thiết, đặc biệt là trên đối tượng phụ nữ mang thai bị rám má. AzA không những là một hoạt chất tẩy rám dùng an toàn cho phụ nữ mang thai mà còn có tác dụng tương đối tốt, tương đương với tác dụng của HQ 4% và vượt trội hơn tác dụng của HQ 2%. AzA hiệu quả tẩy rám thượng bì và hỗn hợp, rất phù hợp sử dụng trên mẫu nghiên cứu vì hai loại rám má thượng bì và hỗn hợp là chiếm đa số (87,7%). AzA bắt đầu khởi phát tác dụng sau 1-2 tháng [83] và cho hiệu quả rõ rệt sau 4-6

tháng [82]. Do đó việc theo dõi bệnh nhân đến thời điểm T4/5 trong nghiên cứu này là phù hợp với thời gian khởi phát và đạt hiệu quả tối đa của AzA.

- Đánh giá chủ quan của thầy thuốc

Bảng 3.13 cho thấy tỉ lệ cải thiện rám má tăng dần trong quá trình điều trị bằng AzA; 7% cải thiện nhẹ tại thời điểm T1; 48% có cải thiện bao gồm 3,8% cải thiện đáng kể tại thời điểm T4; 56,3% có cải thiện bao gồm 4,2% cải thiện đáng kể tại thời điểm T5. Tuy nhiên, tỉ lệ nặng hơn cũng tăng dần sau mỗi tháng đến tối đa sau 3 tháng can thiệp. Có đến 24.6% trường hợp rám má tăng nặng tại thời điểm T3 (tương ứng thai kỳ khoảng 6-7 tháng), sau đó tỉ lệ thai phụ bị rám má nặng hơn giảm dần cho đến khi sanh (T5) còn thấp hơn so với tại thời điểm 1 tháng sau bôi AzA (8.3%).

Rám má trong thai kỳ thường khởi phát vào 3 tháng đầu thai kỳ, sẽ tăng nặng dần từ lúc khởi phát cho đến khi sinh. Điều này đã được ghi nhận trong y văn [46], [52] có lẽ là do tác động của sự thay đổi nội tiết tố trong cơ thể phụ nữ mang thai. Do đó việc cải thiện rám má trong thời gian mang thai với tỉ lệ cao đã nói lên hiệu quả tốt của AzA ở thai phụ bị rám má. Trong nghiên cứu, AzA đã giúp cải thiện mức độ rám má tăng dần từ sau thời điểm T1. Tuy nhiên tỉ lệ rám má nặng hơn tăng dần và đạt cao nhất tại thời điểm T3 là phù hợp với diễn tiến tự nhiên của rám má trong thai kỳ, sau đó giảm dần tại thời điểm T4 và đạt thấp nhất tại thời điểm T5 là phù hợp với diễn tiến về tác dụng của AzA.

Cho đến nay chưa nghiên cứu nào trên thế giới về hiệu quả của AzA trong điều trị rám má ở phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, một số nghiên cứu về hiệu quả của AzA trong điều trị rám má ở bệnh nhân không mang thai đã được báo cáo. Lowe và cs [68] trong một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, bắt cặp, đa trung tâm trên 52 bệnh nhân trong 24 tuần, theo dõi hiệu quả, an toàn và dung nạp của AzA 20% cream so với giả dược trong điều trị rám má trên bệnh nhân có phototype IV đến VI. Kết quả cho thấy mức độ rám má theo đánh giá chủ quan của bác sĩ giảm đáng kể sau 4 tháng ($p < 0,05$) và 55% bệnh nhân có cải thiện mức độ rám má sau 6 tháng. Rigoni C và cs [129] đã dùng kem AzA20% để điều trị 39 bệnh

nhân rám má không mang thai và cho kết quả 79% bệnh nhân cải thiện rất tốt/tốt sau 6 tháng bôi thuốc. Verallo-Rowell VM và cs [75] thực hiện thử nghiệm mù đôi đầu tiên vào năm 1989 để so sánh tác dụng trên các tế bào hắc tố tăng sinh và tăng hoạt giữa AZA20% và HQ2%, tỉ lệ cho kết quả tốt của AzA20% trong điều trị rám má là 68.9% với tỉ lệ cho kết quả tốt của HQ2% là 43.7% ($p < 0.05$). Balina và cs [130] so sánh hiệu quả AzA20% và HQ4% trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi. Kết quả sau 6 tháng theo dõi cho thấy 64,8% nhóm AzA có kết quả tốt/rất tốt, nhưng không khác biệt so với nhóm HQ. Nghiên cứu của Sivayathorn A và cs [25] tại Thái Lan và Philippines trên 340 bệnh nhân rám má thượng bì và hỗn hợp cho thấy 75,5% có kết quả tốt/rất tốt. Graupe K và cs [88] so sánh AzA20% và (AzA20% + tretinoin 0,05%) trên 50 bệnh nhân rám má cho thấy 73% đạt kết quả tốt/rất tốt.

Bởi vì đây là phương pháp đánh giá chủ quan, do đó kết quả đánh giá về hiệu quả của AzA sẽ không sát thực bằng các phương pháp đánh giá tiếp theo.

- Đánh giá theo chỉ số MASI

Chỉ số MASI dựa trên một số đặc điểm của rám má bao gồm diện tích, mức độ và độ đồng nhất. Các đặc điểm này cũng được bác sĩ ghi nhận một cách chủ quan. Tuy nhiên, chỉ số MASI tổng hợp chi tiết các đặc điểm thể hiện mức độ nặng của rám má một cách toàn diện, có độ tin cậy cao và tương đối ổn định giữa các lần đánh giá trên cùng một bác sĩ cũng như giữa các bác sĩ. Do đó, cho đến nay chỉ số MASI là một thông số được dùng để đánh giá mức độ rám má trên lâm sàng trong các thử nghiệm lâm sàng của rám má trên toàn thế giới.

Bảng 3.14 và biểu đồ 3.5 cho thấy điểm MASI trong nhóm AzA có khuynh hướng không thay đổi trong suốt thời gian nghiên cứu và không khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tại thời điểm theo dõi sau can thiệp Tx so với thời điểm bắt đầu can thiệp T0 ($p > 0,05$). Tương tự bảng 3.14 và biểu đồ 3.6 cho thấy tỉ lệ phân nhóm MASI trung bình dao động nhẹ và có khuynh hướng tăng (từ 5,3% lên 8,3%) sau quá trình điều trị. Ngược lại tỉ lệ phân nhóm MASI nặng tăng dần từ 7% đến 10,5% tại thời điểm T3, nhưng sau đó giảm dần còn thấp hơn

trước can thiệp (6.3%) tại thời điểm T5. Mặc dù sự thay đổi này không khác biệt có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) nhưng vẫn có giá trị trong nghiên cứu này. Thay vì điểm MASI hoặc phân nhóm MASI nặng sẽ tăng dần theo thời gian mang thai cho đến khi chấm dứt thai kỳ là diễn tiến tự nhiên của rám má trong thai kỳ khi không có can thiệp. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy rám má trong nhóm bôi AzA đã không diễn tiến nặng hơn mà còn cải thiện thể hiện qua giảm tỉ lệ phân nhóm MASI nặng từ sau thời điểm T3. Diễn tiến này khá phù hợp với tác dụng của AzA. Sau 5 tháng theo dõi, tỉ lệ rám má có chỉ số MASI ổn định hoặc cải thiện (phân nhóm MASI nhẹ và trung bình) là 93,7%.

Một số nghiên cứu về hiệu quả của AzA, được đánh giá dựa trên chỉ số MASI, trên rám má ở bệnh nhân không mang thai đã được báo cáo. Rigoni C và cs [129] đã dùng kem AzA20% để điều trị 39 bệnh nhân rám má không mang thai và cho kết quả 37 bệnh nhân giảm MASI sau 6 tháng bôi thuốc. Điều này cho thấy AzA đơn trị liệu có hiệu quả cao trong điều trị rám má, với tỉ lệ thành công gần 95% (37/39), kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu này. Nghiên cứu của Lowe và cs [68] thì đánh giá hiệu quả AzA20% (so sánh với HQ2%) chỉ thông qua một trong các yếu tố cấu thành MASI, đó là diện tích tổn thương. Kết quả cho thấy bệnh nhân bôi AzA20% có kích thước tổn thương giảm nhiều hơn so với bôi HQ2%. Balina và cs [130] so sánh hiệu quả AzA20% và HQ4% trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, mù đôi, đa trung tâm, tại Nam Mỹ trên 329 phụ nữ bị rám má thượng bì và hỗn hợp. Sau 6 tháng theo dõi, nhóm AzA có 71% giảm kích thước tổn thương trung bình, trong đó 60% giảm hơn phân nửa kích thước tổn thương ban đầu, nhưng không khác biệt so với nhóm HQ. Kết quả tổng hợp từ nhiều nghiên cứu khác nhau về AzA trong điều trị rám má đã ghi nhận kem AzA20% đơn trị là điều trị thay thế hàng đầu cho bệnh nhân rám má [90], cho hiệu quả cao, có mức độ chứng cứ I và chất lượng chứng cứ B [76].

- Đánh giá theo giá trị L

Colorimeter được phát triển để ghi nhận màu sắc đại diện một cách khách quan theo phương thức tương tự với màu sắc mà mắt người cảm nhận được. Màu

sắc được mô tả bằng giá trị độ sáng (L). Trên thực tế, giá trị L biểu hiện độ sáng tương đối của màu sắc, tương ứng với giá trị L từ thấp đến cao là màu sắc thay đổi từ đen đến trắng. Cho đến nay có rất ít nghiên cứu đã sử dụng máy đo màu sắc (colorimeter) để đánh giá hiệu quả trong điều trị rám má, trong đó có 2 nghiên cứu về hiệu quả của tretinoin cream và 1 nghiên cứu về hiệu quả của rucinol serum trong điều trị rám má [131], 1 nghiên cứu về kem chống nắng phổ rộng trong phòng ngừa rám má ở phụ nữ mang thai [9]. Mặc dù công cụ này cung cấp một dữ liệu đáng tin cậy và khách quan để ghi nhận màu sắc nhưng với việc theo dõi được ghi nhận tại một vị trí cố định sẽ không khái quát hóa được toàn bộ diễn tiến của rám má. Việc đánh giá mức độ hắc tố trong nghiên cứu này không dựa vào thông số b* là do thông số b* có ý nghĩa tương đương thông số L trong việc đánh giá hắc tố da [9]. Chúng tôi cũng không sử dụng thông số a* bởi vì đây là thông số liên hệ đến sự phân bố mạch máu da (khuynh hướng chuyển sang màu đỏ) và a* giảm trong 42% trường hợp phụ nữ mang thai do thiếu máu thai kỳ [9].

Bảng 3.15 và biểu đồ 3.7 cho thấy trung bình giá trị L trong nhóm AzA dao động và có khuynh hướng tăng khi so sánh thời điểm bắt đầu và thời điểm kết thúc nghiên cứu can thiệp. Tương tự Bảng 3.15 và Biểu đồ 3.8 cho thấy tỉ lệ phân nhóm L cao tăng đáng kể tại thời điểm T5. Mặc dù sự thay đổi này không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nhưng vẫn có giá trị trong nghiên cứu này. Thay vì giá trị L hoặc phân nhóm L cao sẽ giảm dần theo thời gian mang thai cho đến khi chấm dứt thai kỳ là diễn tiến tự nhiên của rám má trong thai kỳ khi không có can thiệp. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy đa số rám má trong nhóm bôi AzA đã không diễn tiến nặng hơn và có cải thiện, đáng kể là vào cuối thai kỳ (từ 52,6% thuộc phân nhóm L thấp lúc đầu chỉ còn 35,4% thuộc phân nhóm L thấp lúc sanh).

Nghiên cứu của Lowe và cs [68] cho thấy cải thiện đáng kể đậm độ hắc tố được đo bằng chromometer so với nhóm giả dược ($p = 0,039$). Sự cải thiện chung được đánh giá cao hơn có ý nghĩa ở nhóm AzA so với nhóm giả dược sau 3 tháng ($p = 0,026$), sau 5 tháng ($p = 0,030$), và sau 6 tháng ($p = 0,008$).

4.3.2.3. Đánh giá hiệu quả của biện pháp bôi Uve

Nghiên cứu đã được thực hiện với 40 thai phụ bôi kem chống nắng (SPF 30, có chứa các hoạt chất chống nắng vô cơ như titanium dioxide, zinc oxide) trên khắp mặt trong suốt thai kỳ từ lúc nhận vào nghiên cứu can thiệp cho đến khi chấm dứt thai kỳ.

- Đánh giá chủ quan của thầy thuốc

Bảng 3.13 cho thấy tỉ lệ cải thiện rám má tăng dần trong quá trình bôi Uve; 17,5% cải thiện nhẹ tại thời điểm T1; 33,3% có cải thiện bao gồm 5,1% cải thiện đáng kể tại thời điểm T4; 45,9% có cải thiện bao gồm 10,8% cải thiện đáng kể tại thời điểm T5. Đến cuối nghiên cứu, có 94,5% rám má trong thai kỳ sẽ giảm hoặc ổn định sau khi được bôi chống nắng đúng cách, cao hơn hẳn so với kết quả của tác giả Lakhdar H và cs [9]. Tuy nhiên, tỉ lệ nặng hơn cũng tăng dần sau mỗi tháng và còn khá cao (23,1%) cho đến thời điểm T4 (tương ứng thai kỳ khoảng 7-8 tháng), giảm thấp còn 5,5% tại thời điểm T5 (tương ứng thai kỳ khoảng 8-9 tháng).

Việc xuất hiện hoặc tăng nặng rám má ở phụ nữ mang thai là do thay đổi nội tiết tố trong thai kỳ [132], [9]. Việc tăng hắc tố này sẽ bị thúc đẩy bởi ANMT. Tỉ lệ cải thiện rám má trong nghiên cứu đã nói lên hiệu quả của kem chống nắng. Tuy nhiên tỉ lệ rám má nặng hơn tăng dần cho thấy vai trò quan trọng của yếu tố nội tiết trong sinh bệnh học rám má. Đến cuối nghiên cứu, tỉ lệ này có giảm đi có thể là do thai phụ đã hạn chế việc đi lại trước sanh. Điều này cho thấy nguyên nhân rám má ở phụ nữ mang thai ngoài yếu tố nội tiết tố còn có sự tương tác của nhiều yếu tố khác mà đặc biệt là ANMT. Do đó cần tư vấn chống nắng đúng cách cho thai phụ, đặc biệt trên thai phụ bị rám má. Bôi kem chống nắng phổ rộng là một phương thức giúp cải thiện và ngăn ngừa rám má ở phụ nữ mang thai một cách an toàn.

Cho đến nay có rất ít nghiên cứu đã báo cáo về lợi ích của kem chống nắng và chỉ có một nghiên cứu ở phụ nữ mang thai về hiệu quả của kem chống nắng trong việc ngăn ngừa và điều trị rám má. Lakhdar H và cs [9] đã thực hiện

cho bôi kem chống nắng (SPF 50+ và UVA-PF 28) và theo dõi trong 12 tháng trên 200 phụ nữ Marocco bị rám má và đang mang thai < 3 tháng (12 ca có rám má trước khi mang thai). Kết quả đánh giá chủ quan của bác sĩ, dựa trên sự xuất hiện của tổn thương mới và mức độ của tổn thương cũ, cho thấy có 61% rất tốt và 27% tốt lúc thai 6 tháng, 72% rất tốt và 22% tốt lúc thai 8/9 tháng. Vazquez M và cs [128] cho thấy kem chống nắng phổ rộng tăng cường hiệu quả của HQ, cụ thể 96,3% bệnh nhân rám má dùng đồng thời HQ và kem chống nắng phổ rộng có cải thiện so với 80,8% có cải thiện ở bệnh nhân bôi HQ và giả dược (mức độ chứng cứ II-i), tuy nhiên không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm.

- Đánh giá theo chỉ số MASI

Bảng 3.14 và biểu đồ 3.5 cho thấy điểm MASI trong nhóm Uve có khuynh hướng không thay đổi đáng kể trong suốt thời gian nghiên cứu, tăng ít dần đến thời điểm T4 và giảm nhẹ vào thời điểm T5. Tuy nhiên sự thay đổi này không có khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tại thời điểm theo dõi sau can thiệp Tx so với thời điểm bắt đầu can thiệp T0 ($p > 0,05$). Tương tự bảng 3.14 và biểu đồ 3.6 cho thấy tỉ lệ phân nhóm MASI nhẹ/trung bình dao động nhẹ và có khuynh hướng tăng (từ 92,5% lên 94,6%) sau quá trình điều trị. Ngược lại tỉ lệ phân nhóm MASI nặng tăng cao tại thời điểm T4 (12,8%) so với T0 (7,5%), nhưng sau đó giảm thấp hơn trước can thiệp (5,4%) tại thời điểm T5. Mặc dù sự thay đổi này không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nhưng vẫn có giá trị trong nghiên cứu này. Thay vì điểm MASI hoặc phân nhóm MASI nặng sẽ tăng dần theo thời gian mang thai cho đến khi chấm dứt thai kỳ là diễn tiến tự nhiên của rám má trong thai kỳ khi không có can thiệp. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy rám má trong nhóm bôi Uve đã không diễn tiến nặng hơn và còn có sự cải thiện thể hiện qua giảm tỉ lệ phân nhóm MASI nặng từ sau thời điểm T4. Sau 5 tháng theo dõi, tỉ lệ rám má có chỉ số MASI ổn định hoặc cải thiện (phân nhóm MASI nhẹ và trung bình) là 94,6%.

Cho đến nay chưa có nghiên cứu nào trong nước cũng như trên thế giới về hiệu quả của kem chống nắng, được đánh giá dựa trên chỉ số MASI, ở phụ nữ

rám má (mang thai hoặc không mang thai) nên chúng tôi chưa thể đưa ra những nhận xét so sánh.

- Đánh giá theo giá trị L

Bảng 3.15 và biểu đồ 3.7 cho thấy trung bình giá trị L trong nhóm Uve hầu như không thay đổi khi so sánh thời điểm bắt đầu và thời điểm kết thúc nghiên cứu can thiệp. Tương tự Bảng 3.15 và Biểu đồ 3.8 cho thấy tỉ lệ phân nhóm L cao hoặc phân nhóm L thấp gần như cũng không thay đổi trong quá trình điều trị. Mặc dù sự thay đổi này không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nhưng vẫn có giá trị trong nghiên cứu này. Thay vì giá trị L hoặc phân nhóm L cao sẽ giảm dần theo thời gian mang thai cho đến khi chấm dứt thai kỳ là diễn tiến tự nhiên của rám má trong thai kỳ khi không có can thiệp. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy đa số rám má trong nhóm bôi Uve đã không diễn tiến nặng hơn và cũng không có cải thiện, tỉ lệ rám má ổn định tức có phân nhóm L cao là 97,2% (48,6%/ 50%) sau 5 tháng theo dõi với bôi Uve ở phụ nữ mang thai bị rám má trong thai kỳ. Tuy nhiên có 2,8% bị tăng hắc tố da thông qua biến số L giảm và chuyển từ phân nhóm L cao sang phân nhóm L thấp.

Nghiên cứu của Lakhdar H và cs [9] cho thấy 38% có da sáng hơn (tăng L), 41% có màu da không thay đổi và 21% có da tối hơn tại cuối thai kỳ so với thời điểm bắt đầu nghiên cứu (thai < 3 tháng). Kết quả có 79% phụ mữ mang thai bị rám má sẽ giảm hoặc ổn định sau khi được bôi chống nắng đúng cách; chỉ có 2,7% xuất hiện rám má trong thai kỳ, thấp hơn hẳn so với tỉ lệ rám má trong thai kỳ đã được ghi nhận trong y văn hoặc trong các nghiên cứu có trước. Tuy nhiên 21% thai phụ tham gia nghiên cứu có tăng hắc tố da thông qua giảm L, trong đó có 5 ca rám má mới xuất hiện và 2 ca rám má trước đó bị tăng nặng hơn.

Như vậy so sánh kết quả của hai nghiên cứu về hiệu quả bôi kem chống nắng phổ rộng cho thấy tỉ lệ rám má ở phụ nữ mang thai ổn định cao hơn và tỉ lệ bị tăng hắc tố da (dựa trên giá trị L) thấp hơn tại thời điểm cuối thai kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của tác giả Lakhdar H và cs. Tuy nhiên khuynh hướng của kết quả của cả hai nghiên cứu là việc tư vấn của bác sĩ

phối hợp sử dụng kem chống nắng phổ rộng đã góp phần cải thiện và ngăn ngừa rám má, đặc biệt ở phụ nữ mang thai.

4.3.2.4. Đánh giá hiệu quả của biện pháp mang KT

- Đánh giá chủ quan của thầy thuốc

Bảng 3.13 cho thấy không có trường hợp nào cải thiện rám má cho đến cuối thai kỳ trong nhóm mang KT, khoảng 2/3 trường hợp rám má không thay đổi và 1/3 trường hợp rám má nặng hơn.

- Đánh giá theo chỉ số MASI

Bảng 3.14 và biểu đồ 3.5 cho thấy điểm MASI trong nhóm mang KT có khuynh hướng tăng dần trong suốt thời gian nghiên cứu. Từ thời điểm T2 cho đến cuối thai kỳ, tức là từ lúc thai khoảng 5-6 tháng, điểm MASI tăng cao có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($p < 0,05$). Tương tự Bảng 3.14 và Biểu đồ 3.6 cho thấy không có trường hợp rám má thuộc phân nhóm MASI nặng cho đến thời điểm T2, sau đó tỉ lệ phân nhóm MASI nặng tăng dần đến từ thời điểm T3 cho đến cuối thai kỳ là 13,6%. Sự gia tăng này có ý nghĩa thống kê so với thời điểm T0 ($p<0,05$). Điểm MASI hoặc phân nhóm MASI nặng sẽ tăng dần theo thời gian mang thai cho đến khi chấm dứt thai kỳ là diễn tiến tự nhiên của rám má trong thai kỳ khi không có can thiệp hoặc can thiệp không hiệu quả.

- Đánh giá theo giá trị L

Bảng 3.15 và biểu đồ 3.5 cho thấy trung bình giá trị L trong nhóm mang KT giảm dần từ 56,9 $\pm$ 2,8 xuống 56 $\pm$ 2,8 từ thời điểm T0 đến cuối thai kỳ T5. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê từ thời điểm T2 ($p < 0,001$). Điều này cho thấy rám má nặng hơn từ khi thai 5-6 tháng. Tương tự Bảng 3.15 và Biểu đồ 3.6 cho thấy tỉ lệ phân nhóm L cao giảm (từ 54,5% xuống 45,5%) và tương ứng tỉ lệ phân nhóm L thấp tăng đáng kể (từ 45,5% lên 54,5%) sau quá trình điều trị. Sự gia tăng phân nhóm L cao tại cuối thai kỳ có ý nghĩa thống kê so với tại thời điểm T0 ($p < 0,05$). Kết quả này là do diễn tiến rám má nặng hơn của các ca trong nhóm mang khẩu trang, đặc biệt là vào cuối thai kỳ.

Khẩu trang là một trong những phương thức chống nắng tiện dụng, kinh tế nhưng không mang lại hiệu quả cao. Như chúng ta đã biết khả năng chống nắng của khẩu trang phụ thuộc vào ĐỘ CHE PHỦ (% diện tích sợi vải), ĐỘ MỞ (mật độ vi sợi trong từng sợi vải), ĐỘ DẦY và một số yếu tố khác (chất hóa học, thuốc nhuộm, chất màu) của vải sợi. Với độ che phủ rất cao 94% thì UPF là 15. Để UPF $\geq$ 30 thì vải sợi làm khẩu trang phải có độ che phủ gần như tuyệt đối $\geq$ 97%. Do đó dù khẩu trang được làm bằng chất liệu cotton, dầy và màu sậm vẫn không đáp ứng được nhu cầu chống nắng cao. Mặc dù Việt Nam là nước thuộc vùng nhiệt đới và chịu tác động của ANMT với cường độ mạnh quanh năm, người Việt Nam có tập quán sinh hoạt phần lớn là tiếp xúc với môi trường ngoài và có thói quen mang khẩu trang để chống nắng, nhưng cho đến nay khẩu trang chống nắng chuyên dụng vẫn chưa được sản xuất tại Việt Nam.

Rám má thường xuất hiện trong 3 tháng đầu, diễn tiến nặng dần theo tuổi thai. Điều này đã được ghi nhận trong y văn và phù hợp với diễn tiến rám má của nhóm mang KT. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào trên thế giới về tỉ lệ của diễn tiến rám má trong thai kỳ. Do đó diễn tiến rám má nặng hơn trong nhóm mang khẩu trang không thể so sánh với diễn tiến rám má nặng hơn ở phụ nữ mang thai khi không mang khẩu trang.

4.3.2.5. So sánh hiệu quả giữa các nhóm can thiệp

- Đánh giá chủ quan của thầy thuốc

Bảng 3.13 cho thấy khi so sánh kết quả đánh giá chủ quan giữa các phương pháp thì nhóm bôi AzA hoặc nhóm bôi Uve cho kết quả vượt trội so với nhóm mang khẩu trang có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) từ sau can thiệp 3 tháng (T3). Bảng 3.13 cũng cho thấy hiệu quả của AzA và Uve là như nhau ($p > 0,05$) theo đánh giá chủ quan của bác sĩ về can thiệp rám má ở phụ nữ mang thai.

- Đánh giá theo chỉ số MASI

Bảng 3.14 cho thấy có sự khác biệt về điểm MASI giữa các nhóm can thiệp, cụ thể là khác biệt giữa nhóm can thiệp bằng AzA và nhóm mang KT từ sau 4 tháng can thiệp ($p = 0,010$) và khác biệt giữa nhóm can thiệp bằng Uve và

nhóm mang KT tại thời điểm trước sanh ($p < 0.05$). Tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm can thiệp bằng AzA và nhóm can thiệp bằng Uve trong suốt 5 tháng theo dõi ($p > 0,05$).

- Đánh giá theo giá trị L

Bảng 3.15 cho thấy không có sự khác biệt về giá trị L cũng như phân nhóm giá trị L trên các nhóm can thiệp ($p > 0,05$).

MASI là phương pháp đánh giá mức độ rám má chủ quan nhưng tương đối chính xác và toàn diện vì được chi tiết hóa. Do đó kết quả nghiên cứu dựa vào chỉ số MASI cho thấy kem AzA20% và kem kem chống nắng phổ rộng SPF30 có chứa hoạt chất chống nắng cơ học đều có hiệu quả tốt trong việc cải thiện rám má ở phụ nữ mang thai so với việc mang khẩu trang.

Kem AzA20% là thuốc tẩy rám có hiệu quả và có thể dùng được ở phụ nữ mang thai. Rám má ảnh hưởng đáng kể đến thẩm mỹ, tâm lý và chất lượng cuộc sống ở phụ nữ mang thai và sau sanh [133], [50]. Các biện pháp can thiệp rám má bị hạn chế khi sử dụng trên đối tượng này. Do đó thuốc bôi tẩy rám AzA giúp cho phụ nữ mang thai có thêm lựa chọn trong điều trị rám má.

Kem chống nắng phổ rộng, bảo vệ da chống UVA và UVB với SPF $\geq$ 30, là lý tưởng nhất, nên bao gồm các chất chống nắng vô cơ (titanium dioxide hoặc zinc oxide) để phòng ngừa rám má. Phần lớn bệnh nhân đã từng dùng kem chống nắng trước khi được chẩn đoán rám má đều cảm thấy rằng việc sử dụng kem chống nắng giúp cải thiện rám má, tuy nhiên chỉ 1/3 bệnh nhân thay đổi hành vi bảo vệ da chống nắng sau khi bị rám má [134]. Chưa có nghiên cứu nào trên thế giới so sánh hiệu quả của AzA và kem chống nắng phổ rộng. Hai phương thức này có thể phối hợp để tăng khả năng cải thiện rám má ở phụ nữ mang thai.

Chính vì mang khẩu trang là phương thức chống nắng không có hiệu quả cao. Hơn nữa, trong nhiều tình huống việc mang khẩu trang là không khả thi, chẳng hạn như làm việc trong môi trường bị khúc xạ ánh nắng nhiều, làm việc ngoài trời nhưng phải tiếp xúc với nhiều người. Do đó, khẩu trang chỉ nên được xem như công cụ chống nắng hỗ trợ trong phòng ngừa rám má.

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

4.3.3.1. Đánh giá tác dụng phụ qua các lần theo dõi

Kết quả từ bảng 3.16 và biểu đồ 3.9 cho thấy kem AzA 20% và kem chống nắng phổ rộng đều có tác dụng phụ khi bôi, ngoại trừ phương pháp mang khẩu trang. Tuy nhiên hai biện pháp can thiệp bằng thuốc bôi này không có sự khác biệt về tác dụng phụ có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trong nhóm AzA, tác dụng phụ xuất hiện nhiều nhất trong tháng đầu tiên điều trị (29,8%), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm còn lại ($p \leq 0,01$), sau đó giảm hẳn và không còn tác dụng phụ sau 5 tháng theo dõi. Trong nhóm Uve tỉ lệ tác dụng phụ tương đối thấp hơn nhóm AzA (7,5%) và chỉ gặp trong 3 tháng đầu, đến tháng thứ tư không còn thấy xuất hiện tác dụng phụ nữa, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với mang KT ($p > 0,05$).

Như vậy AzA có tác dụng phụ nhiều hơn và các tác dụng phụ này biến mất chậm hơn trong nhóm AzA. Tỉ lệ tác dụng phụ của Uve không đáng kể. Tuy nhiên tác dụng phụ của AzA chỉ là các dấu hiệu nhẹ như ngứa da, đỏ da, châm chích, tróc vẩy và không xuất hiện mất hắc tố hay nhạy cảm ánh sáng hay bệnh mô xám ngoại sinh như tác dụng phụ của HQ. Tác dụng phụ ở cả hai nhóm can thiệp bằng thuốc bôi đều biến mất hoàn toàn sau một thời gian (5 tháng đối với AzA và 4 tháng đối với Uve).

Các nghiên cứu trên thế giới về AzA điều trị rám má cũng cho kết quả tương tự về tác dụng phụ. Susan Farshi và cs [77] cho biết tác dụng phụ của AzA gồm ngứa, đỏ da, bỏng rát và biến mất sau 2-3 tháng. Graupe K và cs [81] thấy rằng không có tác dụng phụ đáng kể sau 6 tháng theo dõi điều trị với AzA bôi, không mất hắc tố, không nhạy cảm ánh sáng, không bệnh mô xám ngoại sinh. Verallo-Rowell VM và cs [75] ghi nhận tỉ lệ tác dụng phụ của nhóm AzA là 36.5% và đa phần các tác dụng phụ đều nhẹ và thoáng qua trong nghiên cứu. Tác dụng phụ của AzA trong nghiên cứu này chỉ là nhẹ và thoáng qua, tương tự với kết quả trong các nghiên cứu khác [76], [84], [82].

Sambandan DR và cs [67] đã báo cáo kem chống nắng có thể có các tác dụng phụ như nhạy cảm tiếp xúc (contact sensitivity), nhạy cảm ánh sáng (photosensitivity), nhưng hiếm gặp. Chưa có nghiên cứu nào trên thế giới ghi nhận cụ thể về diễn tiến các tác dụng phụ của kem chống nắng.

4.3.3.2. Đánh giá các loại tác dụng phụ

- Nhóm AzA

Bảng 4.2: So sánh tác dụng phụ của AzA

Tác giả	Ngứa (%)	Đỏ da (%)	Châm chích (%)	Khô da (%)	Tróc vẩy (%)	Bỏng rát (%)
Verallo-Rowell VM và cs [75] (Philippines, 1989)		4	22		4	
Balina LM và cs [130] (Nam Mỹ, 1991)	Không đáng kể	Không đáng kể			Không đáng kể	Không đáng kể
Graupe K và cs [81] (Philippines, 1996)	Không đáng kể	Không đáng kể	Không đáng kể	Không đáng kể	Không đáng kể	Không đáng kể
Sarkar và cs [79] (Ấn Độ, 2002)	13,3	13,3				13,3
Sivayathorn A và cs [25] (Thái Lan, Philippines, 2011)	a*	b*	4,4			c*
Susan F và cs [77] (Iran, 2011)	7,3	7,3	35,7			
Lê Thái Vân Thanh và cs (Việt Nam, 2013)	**31,6**	**29,8**	**17,5**	**17,5**	**8,8**	**7,0**

* Nghiên cứu của Sivayathorn A và cs [25] tại Thái Lan và Philippines trên 340 bệnh nhân rám má thượng bì và hỗn hợp cho thấy tác dụng phụ nhẹ bao gồm ngứa, đỏ da, bỏng rát gặp trong 61/147 (a+b+c) trường hợp.

Bảng 3.17 và bảng 4.2 cho thấy các tác dụng phụ thường gặp của AzA:

- Ngứa chiếm tỉ lệ 31,6%, cao hơn so với kết quả của các nghiên cứu khác
- Đỏ da với tỉ lệ 29,8%, cũng cao hơn so với kết quả của các nghiên cứu khác

- Châm chích chiếm tỉ lệ 17,5%, thấp hơn so với tỉ lệ châm chích trong nghiên cứu của Susan F [77] và Verallo-Rowell VM [75], nhưng cao hơn của Graupe K [81] và Sivayathorn [25]

- Khô da trong nghiên cứu chiếm tỉ lệ 17,5%, cao hơn so với kết quả của Graupe K và cs [81]. Tác dụng phụ này ít được ghi nhận trong các nghiên cứu khác

- Tróc vẩy chiếm tỉ lệ 8,8%, cao hơn so với kết quả của các nghiên cứu khác

- Có 4 trường hợp bị bỏng rát (7%), thấp hơn so với kết quả của Sarkar và cs [79] nhưng cao hơn của các tác giả khác

Sự khác nhau về tỉ lệ tác dụng phụ có thể là do chế phẩm chứa AzA20% hoặc đối tượng nghiên cứu hay chế độ chăm sóc da khác nhau.

- Nhóm Uve

Bảng 3.17 cho thấy tỉ lệ tác dụng phụ cao nhất là ngứa (10%) và đỏ da (10%), các tác dụng phụ khác không đáng kể. Chưa có nghiên cứu nào trên thế giới ghi nhận về tỉ lệ các dụng phụ của kem chống nắng.

Kết quả nghiên cứu chứng minh rằng kem chống nắng phổ rộng này có hiệu quả ngăn ngừa rám má và được dung nạp tốt ở phụ nữ mang thai. Do đó, việc sử dụng kem chống nắng bôi hiệu quả và đúng cách trên phụ nữ mang thai sẽ giúp ngăn ngừa và thậm chí cải thiện tình trạng da bị rám một cách an toàn.

- Nhóm KT

Không có tác dụng phụ nào được ghi nhận trong nhóm mang KT. Tập quán mang khẩu trang để chống nắng hầu như rất hiếm gặp ở các nước trên thế giới. Việc mang KT trong cuộc sống hàng ngày chỉ có thể gặp trong các cộng đồng có liên quan đến vấn đề tôn giáo (chẳng hạn như hồi giáo) hoặc vấn đề khí hậu (quá lạnh). Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào, trong nước cũng như trên thế giới, ghi nhận về khả năng chống nắng cũng như tác dụng phụ của mang KT.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, yếu tố liên quan trên 622 phụ nữ mang thai bị rám má, nghiên cứu thay đổi nội tiết tố eostrogen, progesterone trên 80 thai phụ rám má so sánh với 85 thai phụ không bị rám má và các biện pháp can thiệp trên 3 nhóm (bôi kem tẩy nám AzA, bôi kem chống nắng và đeo khẩu trang) từ 02/2011- 03/2013, tại Bệnh viện Đại Học Y Dược, cơ sở 4, chúng tôi đưa ra các kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, các yếu tố liên quan

- Hơn nửa số thai phụ bị rám trong 3 tháng đầu, trong đó hầu hết 99,8% thể cánh bướm; 76,7% rám má hỗn hợp; 90,2% có sạm da quầng vú; 59,6% có sạm da đường giữa bụng; 39,5% tàn nhang

- Rám má thường gặp ở thai phụ > 30 tuổi, mang thai 3 tháng cuối, đã từng sinh con; 32,8% có tiền sử rám má khi mang thai; 27,3% đã từng dùng thuốc tránh thai. 37,9% có tiền sử gia đình rám má; 39,5% tiếp xúc ánh nắng > 1 giờ/ ngày; hầu hết không mang KT hoặc không đúng cách; 77,3% không có thói quen thoa kem chống nắng

- Các yếu tố ảnh hưởng đến độ nặng của bệnh là "từ 30 tuổi trở lên", "tiếp xúc ANMT vào giờ cao điểm mỗi ngày hơn 1 giờ" và "không hiện diện tàn nhang". Các yếu tố khác có thể ảnh hưởng là "mang thai 3 tháng cuối", "đã sinh nhiều lần", "có tiền sử rám má lần mang thai trước", "có sạm da đường giữa bụng" và "có sạm da quanh rốn"

2. Thay đổi nồng độ nội tiết tố estradiol, progesterone và mối liên quan với rám má ở phụ nữ mang thai

- Nồng độ estradiol và progesterone tăng cao trong thai kỳ nhưng không khác biệt giữa thai phụ có và không bị rám má. Ngoài ra, việc tăng cao nồng độ các nội tiết tố này không ảnh hưởng đến độ nặng của rám má xuất hiện trong thời gian mang thai

- Thai phụ bị rám má có sạm da đường giữa bụng hoặc sạm da quầng vú thì khả năng có nồng độ estradiol hoặc progesterone tăng cao hơn gấp 3-5 lần so với thai phụ bị rám má không có sạm da đường giữa bụng hoặc sạm da quầng vú

3. Hiệu quả của một số biện pháp can thiệp

- Nhóm bôi AzA: cải thiện lâm sàng tăng dần, cải thiện rõ nhất là từ sau 3 tháng can thiệp, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê

- Nhóm bôi Uve: cải thiện lâm sàng ít thay đổi, cải thiện nhẹ lúc trước sanh, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê

- Nhóm mang KT: không thấy cải thiện trên nhóm mang KT. Rám má nặng dần trong giai đoạn mang thai, khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các lần theo dõi so với thời điểm bắt đầu can thiệp

- So sánh hiệu quả giữa các nhóm: bôi AzA hoặc Uve có tác dụng vượt trội hơn so với nhóm mang KT ở phụ nữ mang thai, không có sự khác biệt giữa hai phương thức can thiệp bằng bôi AzA và Uve

- Tác dụng phụ của các biện pháp can thiệp: đều nhẹ, không đáng kể và mất đi sau 4-5 tháng

KIẾN NGHỊ

Từ nghiên cứu này, chúng tôi xin kiến nghị:

- Giáo dục nhằm nâng cao hiểu biết của phụ nữ về rám má, nguyên nhân rám má, các biện pháp ngăn ngừa và can thiệp rám má, đặc biệt trong đối tượng mang thai

- Kem chống nắng phổ rộng có hiệu quả ngăn ngừa rám má ở phụ nữ mang thai. Các thầy thuốc sản phụ khoa, da liễu, nội khoa tổng quát nên tư vấn cho phụ nữ dùng kem chống nắng phổ rộng và chăm sóc da thích hợp như là một phần trong chăm sóc thai sản, giúp phụ nữ mang thai giảm nguy cơ phải đối mặt với điều trị rám má

- Có thể sử dụng kem AzA20% để điều trị rám má ở phụ nữ mang thai

- Cần có thêm những nghiên cứu về các phương pháp điều trị khả thi và thích hợp cho rám má ở phụ nữ mang thai, về tỉ lệ rám má ở phụ nữ tại cộng đồng.

ĐÓNG GÓP CỦA ĐỀ TÀI

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

MỘT SỐ ẢNH MINH HỌA

Rám má thể trung tâm mặt

Rám má thể cánh bướm

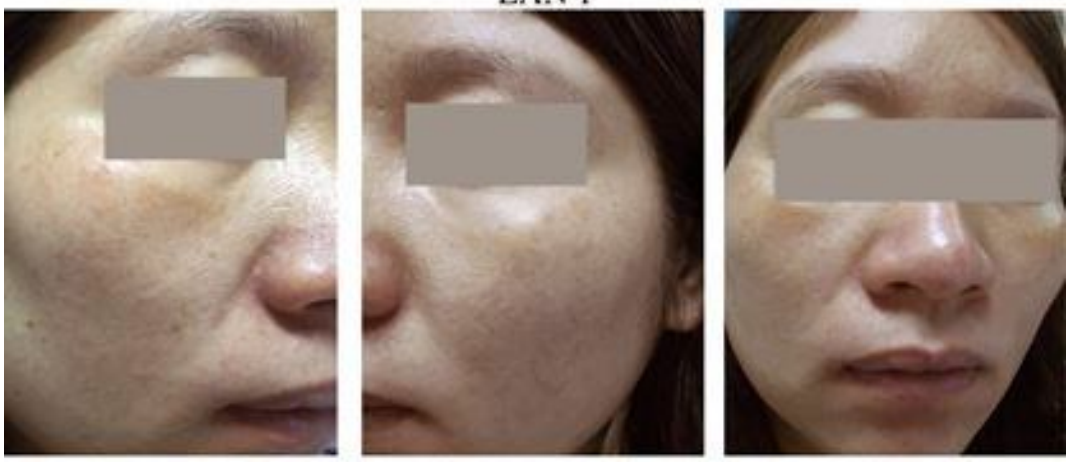
Sạm da đường giữa bụng

Sạm da quanh rốn và đường giữa bụng

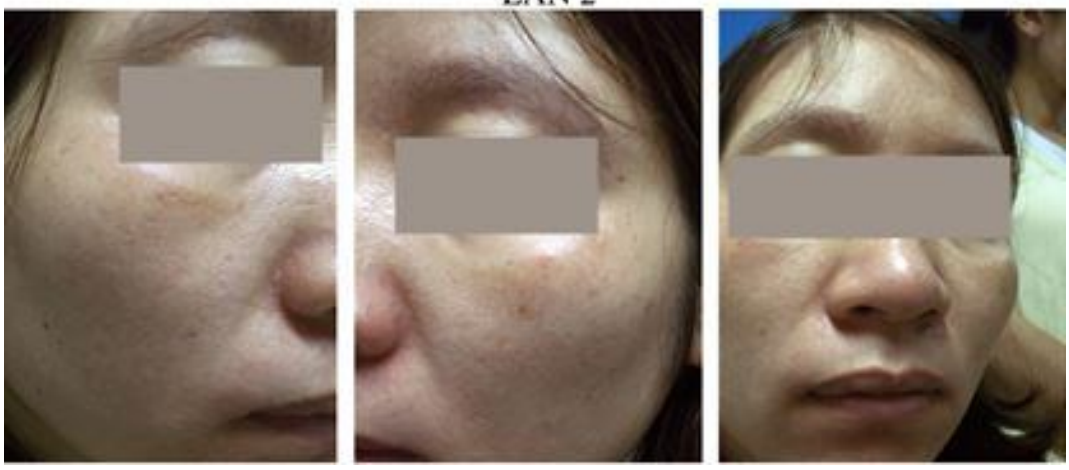
Sạm da quầng vú

LẦN 0

LẦN 1



LẦN 2



BÔI AzA

LẦN 3

LẦN 4

LẦN 5

BÔI AzA

LẦN 0

LẦN 1

LẦN 2

BÔI Uve

LẦN 3

LẦN 4

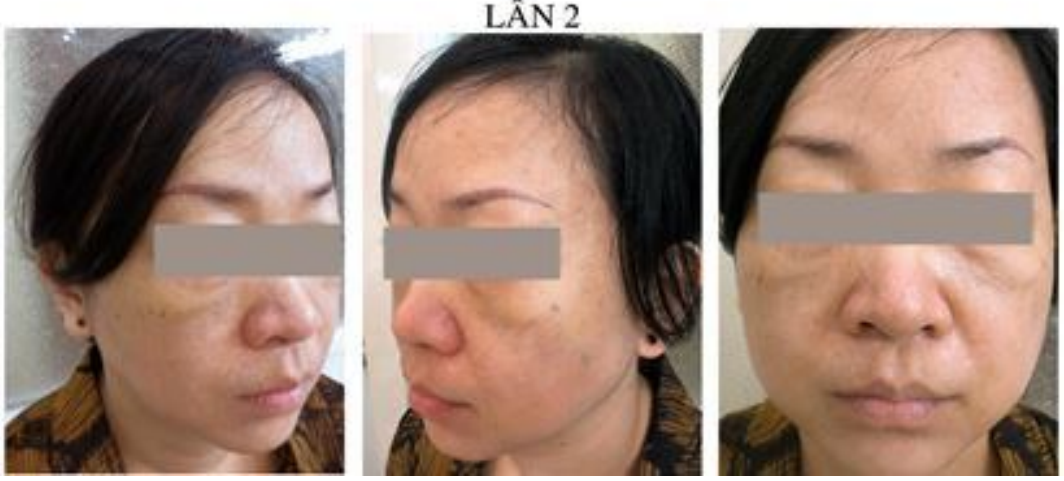
LẦN 5

BÔI Uve

LẦN 0

LẦN 1

LẦN 2



MANG KT

LẦN 3

LẦN 4

LẦN 5

MANG KT

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ball Arefiev KL, Hantash BM. Advances in the treatment of melasma: a review of the recent literature. Dermatol Surg. 2012 Jul;38(7 Pt 1):971-84. PubMed PMID: 22583339. Epub 2012/05/16. eng.
2. Gauthier Y. Mélasma: prise en charge globale. EMC - Dermatologie-Cosmétologie. 2004 5//;1(2):113-22. fre.
3. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. Int J Dermatol. 2006 Mar;45(3):285-8. PubMed PMID: 16533230. Epub 2006/03/15. eng.
4. Hexsel D, Rodrigues TC, Dal'Forno T, Zechmeister-Prado D, Lima MM. Melasma and pregnancy in southern Brazil. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Mar;23(3):367-8. PubMed PMID: 18631207. Epub 2008/07/18. eng.
5. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009 Nov;23(11):1254-62. PubMed PMID: 19486232. Epub 2009/06/03. eng.
6. Muzaffar F, Hussain I, Fcps, Haroon TS. Physiologic skin changes during pregnancy: a study of 140 cases. Int J Dermatol. 1998;37(6):429-31. eng.
7. Hoàng Văn Minh, Lê Thái Vân Thanh. Góp phần nghiên cứu bệnh da trong thai kỳ - Khảo sát tỉ lệ biểu hiện lâm sàng bệnh da và một số yếu tố văn hóa, xã hội, tiền thai có liên quan trong thai kỳ. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh. 2003;7(1).
8. McGuinness BW. Melanocyte-stimulating hormone: A clinical and laboratory study. Annals of the New York Academy of Sciences. 1963;100(2):640-57. eng.
9. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, Essari A, Richard A, Seite S, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007 Jul;21(6):738-42. PubMed PMID: 17567299. eng.

10. Brenner M, Hearing VJ. Modifying skin pigmentation – approaches through intrinsic biochemistry and exogenous agents. Drug Discovery Today: Disease Mechanisms. 2008;5(2):e189-e99. eng.
11. Bolognia J, Orlow S. Origin and Function of The Melanocyte. . Bolognia: Dermatology, 2nd Ed; Chapter 64 – Melanocyte Biology; Section Ten – Pigmentary Disorders: Elsevier Inc; 2008.
12. Speeckaert R, Van Gele M, Speeckaert MM, Lambert J, van Geel N. The biology of hyperpigmentation syndromes. Pigment cell & melanoma research. 2014;27(4):512-24. eng.
13. Nordlund JJ, Boissy R, Hearing V. The pigmentary system: physiology and pathophysiology, 2d ed. Portland: Ringgold Inc; 2006.
14. Uyen L, Nguyen D, Kim E-K. Mechanism of skin pigmentation. Biotechnology and Bioprocess Engineering. 2008 2008/08/01;13(4):383-95. eng.
15. Lipsker D, Boeckler P. Hyperpigmentation. Dermatologie. 2006;Tous droits réservés. fre.
16. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. [Physiopathology of melasma]. An Bras Dermatol. 2009 Nov-Dec;84(6):623-35. PubMed PMID: 20191174. Fisiopatologia do melasma. fre.
17. Carlson JA, Linette GP, Aplin A, Ng B, Slominski A. Melanocyte receptors: clinical implications and therapeutic relevance. Dermatol Clin. 2007 Oct;25(4):541-57, viii-ix. PubMed PMID: 17903613. Pubmed Central PMCID: 2732336. eng.
18. Nakajima A, Funasaka Y, Kawana S. Investigation by in vivo reflectance confocal microscopy: melanocytes at the edges of solar lentigines. Experimental Dermatology. 2012;21:18-21. eng.
19. Bolognia J, Orlow S. Formation and Function of The Melanosome. Bolognia: Dermatology, 2nd Ed; Chapter 64 – Melanocyte Biology; Section Ten – Pigmentary Disorders: Elsevier Inc; 2008.
20. Bolognia J, Orlow S. Regulation of Melanin Biosynthesis. Bolognia: Dermatology (2nd Ed)Chapter 64 – Melanocyte BiologySection Ten – Pigmentary Disorders: Elsevier Inc; 2008.

21. Gillbro JM, Olsson MJ. The melanogenesis and mechanisms of skin-lightening agents--existing and new approaches. Int J Cosmet Sci. 2011 Jun;33(3):210-21. PubMed PMID: 21265866. eng.
22. Césarini JP, I.N.S.E.R.M. Melanins and their possible roles through biological evolution. Advances in Space Research. 1996;18(12):35-40. eng.
23. Nicolaidou E, Antoniou C, Katsambas AD. Origin, clinical presentation, and diagnosis of facial hypermelanoses. Dermatol Clin. 2007 Jul;25(3):321-6, viii. PubMed PMID: 17662897. eng.
24. Goldsmith LA, Fitzpatrick TB. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2012. p. p.
25. Sehgal VN, Verma P, Srivastava G, Aggarwal AK, Verma S. Melasma: treatment strategy. J Cosmet Laser Ther. 2011 Dec;13(6):265-79. PubMed PMID: 21981383. Epub 2011/10/11. eng.
26. Victor FC, Gelber J, Rao B. Melasma: a review. J Cutan Med Surg. 2004 Mar-Apr;8(2):97-102. PubMed PMID: 15685388. eng.
27. Ingber A. Obstetric Dermatology: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2009.
28. Nguyễn Văn Thường. Nghiên cứu tình hình rám má ở phụ nữ không mang thai và kết quả điều trị tại chỗ bằng bôi hydroquinone, axit retinoic và kem chống nắng [Luận án tiến sĩ]: Đại học y Hà Nội; 2005.
29. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, Dhaoui MA, Youssef S, Jaber K, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Sep;24(9):1060-9. PubMed PMID: 20202051. eng.
30. Pathak MA, Fitzpatrick TB, Kraus EW. Usefulness of retinoic acid in the treatment of melasma. J Am Acad Dermatol. 1986 Oct;15(4 Pt 2):894-9. PubMed PMID: 3534025. Epub 1986/10/01. eng.
31. Wong RC, Ellis CN. Physiologic skin changes in pregnancy. J Am Acad Dermatol. 1984 Jun;10(6):929-40. PubMed PMID: 6376552. eng.
32. Lê Tử Vân, Thu NT. Sơ bộ nhận xét áp dụng máy điện châm và phương pháp thủy châm điều trị sạm da. Nội san Da Liễu. 1979;5:10 - 4.

33. Plensdorf S, Martinez J. Common pigmentation disorders. Am Fam Physician. 2009 Jan 15;79(2):109-16. PubMed PMID: 19178061. Epub 2009/01/31. eng.
34. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. Br J Dermatol. 2002 Feb;146(2):228-37. PubMed PMID: 11903232. Epub 2002/03/21. eng.
35. Germain S, Nelson-Piercy C. Common symptoms during pregnancy. Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. 2011;21(11):323-6. eng.
36. Jelinek JE. Oral contraceptives and the skin. Am Fam Physician. 1971 Nov;4(5):68-74. PubMed PMID: 4330118. eng.
37. Johnston GA, Sviland L, McLelland J. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. Br J Dermatol. 1998 Nov;139(5):932. PubMed PMID: 9892978. eng.
38. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. Clin Dermatol. 2014 Jan-Feb;32(1):66-72. PubMed PMID: 24314378. eng.
39. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. Pigment Cell Melanoma Res. 2010 Feb;23(1):84-92. PubMed PMID: 19968822. Epub 2009/12/09. eng.
40. Carruthers R. Chloasma and the "Pill". Br Med J. 1967 Jul 29;3(5560):307. PubMed PMID: 6028739. Pubmed Central PMCID: 1842179. eng.
41. Choi SW, Roh KY, Chung KW, Kim MR. Hormone replacement therapy in women with pre-existing hyperpigmented lesions. Maturitas. 2000 Apr 28;35(1):65-9. PubMed PMID: 10802402. Epub 2000/05/10. eng.
42. Jee SH, Lee SY, Chiu HC, Chang CC, Chen TJ. Effects of estrogen and estrogen receptor in normal human melanocytes. Biochem Biophys Res Commun. 1994 Mar 30;199(3):1407-12. PubMed PMID: 8147884. eng.
43. Lieberman R, Moy L. Estrogen receptor expression in melasma: results from facial skin of affected patients. J Drugs Dermatol. 2008 May;7(5):463-5. PubMed PMID: 18505139. eng.

44. Maeda K, Naganuma M, Fukuda M, Matsunaga J, Tomita Y. Effect of pituitary and ovarian hormones on human melanocytes in vitro. Pigment Cell Res. 1996 Aug;9(4):204-12. PubMed PMID: 8948502. Epub 1996/08/01. eng.
45. Bolognia J, Orlow S. Regulation of Melanin Biosynthesis. Bolognia: Dermatology (3rd Ed)Chapter 65 – Melanocyte BiologySection Ten – Pigmentary Disorders: Elsevier Inc; 2012.
46. Costin GE, Birlea SA. What is the mechanism for melasma that so commonly accompanies human pregnancy? IUBMB Life. 2006 Jan;58(1):55-7. PubMed PMID: 16540433. Epub 2006/03/17. eng.
47. Moncada B, Sahagún-Sánchez LK, Torres-Álvarez B, Castanedo-Cázares JP, Martínez-Ramírez JD, González FJ. Molecular structure and concentration of melanin in the stratum corneum of patients with melasma. Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. 2009;25(3):159-60. eng.
48. Bộ môn phụ sản ĐhydTHCM. Thay đổi giải phẫu và sinh lý người mẹ lúc mang thai. Sản phụ khoa. Tp. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản TP. Hồ Chí Minh; 2000.
49. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CA, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. Int J Dermatol. 2014 Apr;53(4):440-4. PubMed PMID: 23967822. eng.
50. Vashi NA, Kundu RV. Facial hyperpigmentation: causes and treatment. Br J Dermatol. 2013 Oct;169 Suppl 3:41-56. PubMed PMID: 24098900. eng.
51. Williams HC. Evidence-based dermatology. 2nd ed. Malden, Mass. ; Oxford: Blackwell Pub./BMJ Books; 2008. xv, 723 p. p.
52. Cunningham FG, Williams JW. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010. xv, 1385 p. p.
53. Nguyễn Việt Hùng. Thay đổi giải phẫu và sinh lý ở người phụ nữ có thai. Bài giảng sản phụ khoa t, editor: Bài giảng sản phụ khoa, tập 1. Bộ môn sản - Đại học y dược TP. Hồ Chí Minh. Nhà xuất bản Y học Hà Nội; 2012.

54. Đỗ Trung Quân. Nội tiết thai kỳ. Bệnh nội tiết chuyển hóa: Bộ y tế. Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam; 2011.

55. Robins AH. Biological perspectives on human pigmentation. Cambridge England ; New York: Cambridge University Press; 1991. xiii, 253 p. p.

56. Harahap M, Wallach RC. Skin changes and diseases in pregnancy. New York: M. Dekker; 1996. viii, 403 p. p.

57. Geraghty LN, Pomeranz MK. Physiologic changes and dermatoses of pregnancy. Int J Dermatol. 2011 Jul;50(7):771-82. PubMed PMID: 21699510. Epub 2011/06/28. eng.

58. Elling SV, Powell FC. Physiological changes in the skin during pregnancy. Clin Dermatol. 1997 Jan-Feb;15(1):35-43. PubMed PMID: 9034654. eng.

59. Nading MA, Nanney LB, Ellis DL. Pregnancy and estrogen receptor beta expression in a large congenital nevus. Arch Dermatol. 2009 Jun;145(6):691-4. PubMed PMID: 19528425. Epub 2009/06/17. eng.

60. Zerouali A, Zaraa I, Trojjet S, Euch DE, Azeiez MI, Mokni M, et al. Modifications physiologiques de la peau au cours de la grossesse. La Presse Médicale. 2011 1//;40(1, Part 1):e17-e21. fre.

61. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. J Am Acad Dermatol. 2005 Oct;53(4):555-68; quiz 69-72. PubMed PMID: 16198774. Epub 2005/10/04. eng.

62. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010 Nov;24(11):1312-6. PubMed PMID: 20337826. Epub 2010/03/27. eng.

63. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. J Dermatol Sci. 2007 May;46(2):111-6. PubMed PMID: 17363223. eng.

64. Torres-Alvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cazares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, et al. Histochemical and immunohistochemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. Am J Dermatopathol. 2011 May;33(3):291-5. PubMed PMID: 21317614. Epub 2011/02/15. eng.
65. Miot LD, Miot HA, Polettini J, Silva MG, Marques ME. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocyte stimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. Am J Dermatopathol. 2010 Oct;32(7):676-82. PubMed PMID: 20534990. Epub 2010/06/11. eng.
66. Lim HW, Draelos ZK. Clinical guide to sunscreens and photoprotection. New York: Informa Healthcare; 2009. xii, 301 p. p.
67. Sambandan DR, Ratner D. Sunscreens: an overview and update. J Am Acad Dermatol. 2011 Apr;64(4):748-58. PubMed PMID: 21292345. eng.
68. Gupta AK, Gover MD, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2006 Dec;55(6):1048-65. PubMed PMID: 17097400. Epub 2006/11/14. eng.
69. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Garcia-Caballero T, Rius-Diaz F, Fitzpatrick TB, et al. Orally administered Polypodium leucotomos extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. J Am Acad Dermatol. 2004 Jan;50(1):41-9. PubMed PMID: 14699363. eng.
70. Philips N, Conte J, Chen YJ, Natrajan P, Taw M, Keller T, et al. Beneficial regulation of matrixmetalloproteinases and their inhibitors, fibrillar collagens and transforming growth factor-beta by Polypodium leucotomos, directly or in dermal fibroblasts, ultraviolet radiated fibroblasts, and melanoma cells. Arch Dermatol Res. 2009 Aug;301(7):487-95. PubMed PMID: 19373483. eng.
71. Tse TW. Hydroquinone for skin lightening: safety profile, duration of use and when should we stop? J Dermatolog Treat. 2010 Sep;21(5):272-5. PubMed PMID: 20095963. eng.

72. Tan SK. Exogenous ochronosis in ethnic Chinese Asians: a clinicopathological study, diagnosis and treatment. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2011;25(7):842-50. eng.
73. McGregor D. Hydroquinone: an evaluation of the human risks from its carcinogenic and mutagenic properties. Crit Rev Toxicol. 2007;37(10):887-914. PubMed PMID: 18027166. Epub 2007/11/21. eng.
74. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. J Am Acad Dermatol. 2014 Mar;70(3):401 e1-14; quiz 15. PubMed PMID: 24528911. eng.
75. Wilkerson MG, Wilkin JK. Azelaic acid esters do not depigment pigmented guinea pig skin. Arch Dermatol. 1990 Feb;126(2):252-3. PubMed PMID: 2301969. eng.
76. Rendon M, Berneburg M, Arellano I, Picardo M. Treatment of melasma. Journal of the American Academy of Dermatology. 2006;54(5):S272-S81. eng.
77. Farshi S. Comparative study of therapeutic effects of 20% azelaic acid and hydroquinone 4% cream in the treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2011 Dec;10(4):282-7. PubMed PMID: 22151936. Epub 2011/12/14. eng.
78. Jutley GS, Rajaratnam R, Halpern J, Salim A, Emmett C. Systematic review of randomized controlled trials on interventions for melasma: an abridged Cochrane review. J Am Acad Dermatol. 2014 Feb;70(2):369-73. PubMed PMID: 24438951. eng.
79. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. Dermatol Surg. 2003 Feb;29(2):204. PubMed PMID: 12562358. eng.
80. Ortonne JP, Passeron T. Melanin pigmentary disorders: treatment update. Dermatol Clin. 2005 Apr;23(2):209-26. PubMed PMID: 15837152. eng.
81. Graupe K, Verallo-Rowell V, Verallo V, Zaumseil R-P. Combined use of 20% azelaic acid cream and 0.05% tretinoin cream in the topical treatment of melasma. Journal of Dermatological Treatment. 1996;7(4):235-7. eng.
82. Nikolaou V, Stratigos AJ, Katsambas AD. Established treatments of skin hypermelanoses. J Cosmet Dermatol. 2006 Dec;5(4):303-8. PubMed PMID: 17716250. Epub 2007/08/25. eng.

83. Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. Dermatol Clin. 2007 Jul;25(3):337-42, viii. PubMed PMID: 17662899. eng.
84. Schmidt AN, Nanney LB, Boyd AS, King LE, Jr., Ellis DL. Oestrogen receptor-beta expression in melanocytic lesions. Exp Dermatol. 2006 Dec;15(12):971-80. PubMed PMID: 17083364. eng.
85. Tyler KH, Zirwas MJ. Pregnancy and dermatologic therapy. J Am Acad Dermatol. 2013 Apr;68(4):663-71. PubMed PMID: 23182064. eng.
86. Choi H, Kim K, Han J, Jin SH, Lee EK, Shin DW, et al. Kojic acid-induced IL-6 production in human keratinocytes plays a role in its anti-melanogenic activity in skin. J Dermatol Sci. 2012 Jun;66(3):207-15. PubMed PMID: 22464230. Epub 2012/04/03. eng.
87. Deshmukh K, Poddar SS. Tyrosinase inhibitor-loaded microsponge drug delivery system: new approach for hyperpigmentation disorders. J Microencapsul. 2012;29(6):559-68. PubMed PMID: 22468629. Epub 2012/04/04. eng.
88. Tosti A, Grimes PE, Padova MPd. Color atlas of chemical peels. Berlin ; New York: Springer; 2006. xiv, 216 p. p.
89. Ertam I, Mutlu B, Unal I, Alper S, Kivcak B, Ozer O. Efficiency of ellagic acid and arbutin in melasma: a randomized, prospective, open-label study. J Dermatol. 2008 Sep;35(9):570-4. PubMed PMID: 18837701. Epub 2008/10/08. eng.
90. Molinar VE, Taylor SC, Pandya AG. What's new in objective assessment and treatment of facial hyperpigmentation? Dermatol Clin. 2014 Apr;32(2):123-35. PubMed PMID: 24679999. eng.
91. Lin Y-S, Chen S-H, Huang W-J, Chen C-H, Chien M-Y, Lin S-Y, et al. Effects of nicotinic acid derivatives on tyrosinase inhibitory and antioxidant activities. Food Chemistry. 2012;132(4):2074-80. eng.
92. Committee for Guidelines of Care for Chemical P. Guidelines for chemical peeling in Japan (3rd edition). J Dermatol. 2012 Apr;39(4):321-5. PubMed PMID: 22439791. eng.

93. Sobhi RM, Sobhi AM. A single-blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of topical nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2012 Mar;11(1):65-71. PubMed PMID: 22360337. Epub 2012/03/01. eng.

94. D'Andrea G. Pycnogenol: a blend of procyanidins with multifaceted therapeutic applications? Fitoterapia. 2010 Oct;81(7):724-36. PubMed PMID: 20598812. Epub 2010/07/06. eng.

95. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Aug;27(8):1035-9. PubMed PMID: 22329442. eng.

96. Levitt J. The safety of hydroquinone: a dermatologist's response to the 2006 Federal Register. J Am Acad Dermatol. 2007 Nov;57(5):854-72. PubMed PMID: 17467115. eng.

97. Tamega AdA, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012:no-no. eng.

98. Benchikhi H, Atide N, Jroundi I, Humbert P, Lakhdar H. Risk factors in facial hyperpigmentation in Maghrebian population - a case-control study. Int J Cosmet Sci. 2012 Oct;34(5):477-80. PubMed PMID: 22784199. eng.

99. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. Pigmentation Disorders Academy. Br J Dermatol. 2006 Dec;156 Suppl 1:21-8. PubMed PMID: 17176301. eng.

100. Armitage P, Colton T. Encyclopedia of biostatistics. Chichester ; New York: J. Wiley; 1998.

101. Hann SK, Im S, Chung WS, Kim do Y. Pigmentary disorders in the South East. Dermatol Clin. 2007 Jul;25(3):431-8, x. PubMed PMID: 17662908. Epub 2007/07/31. eng.

102. Jelinek JE. Cutaneous side effects of oral contraceptives. Arch Dermatol. 1970 Feb;101(2):181-6. PubMed PMID: 4244175. eng.
103. Stulberg DL, Clark N, Tovey D. Common hyperpigmentation disorders in adults: Part II. Melanoma, seborrheic keratoses, acanthosis nigricans, melasma, diabetic dermopathy, tinea versicolor, and postinflammatory hyperpigmentation. Am Fam Physician. 2003 Nov 15;68(10):1963-8. PubMed PMID: 14655805. Epub 2003/12/06. eng.
104. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. JAMA. 1967 Feb 27;199(9):601-5. PubMed PMID: 6071249. eng.
105. Varma S, Roberts DL. Melasma of the arms associated with hormone replacement therapy. Br J Dermatol. 1999 Sep;141(3):592. PubMed PMID: 10583089. eng.
106. White G. Melasma. in Johnson B, Moy R, White GM eds. Ethnic Skin. Mosby, Baltimore1998.
107. Ranson M, Posen S, Mason RS. Human melanocytes as a target tissue for hormones: in vitro studies with 1 alpha-25, dihydroxyvitamin D3, alpha-melanocyte stimulating hormone, and beta-estradiol. J Invest Dermatol. 1988 Dec;91(6):593-8. PubMed PMID: 2848074. eng.
108. Desai A. Immunohistochemical determination of estrogen receptors in the treatment and pathogenesis of melasma. Journal of Investigative Medicine. 2005;53(1):87. eng.
109. Wiedemann C, Nagele U, Schramm G, Berking C. Inhibitory effects of progestogens on the estrogen stimulation of melanocytes in vitro. Contraception. 2009 Sep;80(3):292-8. PubMed PMID: 19698824. Epub 2009/08/25. eng.
110. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. Archives of dermatology. 1995;131(12):1453-7. eng.
111. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. J Am Acad Dermatol. 2011 Oct;65(4):689-97; quiz 98. PubMed PMID: 21920241. eng.

112. Hughes BR. Melasma occurring in twin sisters. J Am Acad Dermatol. 1987 Nov;17(5 Pt 1):841. PubMed PMID: 3680660. eng.
113. Sulem P, Gudbjartsson DF, Stacey SN, Helgason A, Rafnar T, Magnusson KP, et al. Genetic determinants of hair, eye and skin pigmentation in Europeans. Nat Genet. 2007 Dec;39(12):1443-52. PubMed PMID: 17952075. eng.
114. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. J Clin Endocrinol Metab. 1985 Jul;61(1):28-31. PubMed PMID: 3923030. eng.
115. Perez M, Sanchez JL, Aguilo F. Endocrinologic profile of patients with idiopathic melasma. J Invest Dermatol. 1983 Dec;81(6):543-5. PubMed PMID: 6644096. eng.
116. Khalid M, Muhammad N, Shahbaz Aman A, Hameed AHK. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females. Journal of Pakistan Association of Dermatologist. 2011;21(4):241-7. PubMed PMID: 2469107. eng.
117. Im S, Lee ES, Kim W, On W, Kim J, Lee M, et al. Donor specific response of estrogen and progesterone on cultured human melanocytes. J Korean Med Sci. 2002 Feb;17(1):58-64. PubMed PMID: 11850590. Pubmed Central PMCID: 3054827. eng.
118. Friedmann PS, Gilchrest BA. Ultraviolet radiation directly induces pigment production by cultured human melanocytes. J Cell Physiol. 1987 Oct;133(1):88-94. PubMed PMID: 2822734. eng.
119. Miller E, Barnea Y, Gur E, Leshem D, Karin E, Weiss J, et al. Malignant melanoma and pregnancy: second thoughts. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010 Jul;63(7):1163-8. PubMed PMID: 19592319. Epub 2009/07/14. eng.
120. Borges V, Puig S, Malvehy J. [Melanocytic nevi, melanoma, and pregnancy]. Actas Dermosifiliogr. 2011 Nov;102(9):650-7. PubMed PMID: 21530926. Epub 2011/05/03. Nevus, melanoma y embarazo. eng.

121. Ohata C, Tadokoro T, Itami S. Expression of estrogen receptor beta in normal skin, melanocytic nevi and malignant melanomas. J Dermatol. 2008 Apr;35(4):215-21. PubMed PMID: 18419678. eng.
122. Wolf R, Wolf D, Tamir A, Politi Y. Melasma: a mask of stress. Br J Dermatol. 1991 Aug;125(2):192-3. PubMed PMID: 1911305. eng.
123. Sato M, Tsubota T, Yamamoto K, Komatsu T, Hashimoto Y, Katayama A, et al. Serum progesterone and estradiol-17beta concentrations in captive and free-ranging adult female japanese black bears (Ursus thibetanus japonicus). J Vet Med Sci. 2000 Apr;62(4):415-20. PubMed PMID: 10823729. eng.
124. Hall AM, Krishnamoorthy L, Orlow SJ. Accumulation of tyrosinase in the endolysosomal compartment is induced by U18666A. Pigment Cell Res. 2003 Apr;16(2):149-58. PubMed PMID: 12622792. eng.
125. Dissanayake NS, Greenoak GE, Mason RS. Effects of ultraviolet irradiation on human skin-derived epidermal cells in vitro. J Cell Physiol. 1993 Oct;157(1):119-27. PubMed PMID: 8408231. eng.
126. Hao O, Thomas S, Yohini A. Design and testing of a physical sunscreen for use on sensitive skin. Journal of the American Academy of Dermatology.66(4):AB175. eng.
127. Lim HW, Wang SQ. What is the significance of anti-inflammatory activity of UV filters in sunscreens? Journal of the American Academy of Dermatology.69(3):483. eng.
128. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. J Am Acad Dermatol. 2011 Oct;65(4):699-714; quiz 5. PubMed PMID: 21920242. eng.
129. Rigoni C, Toffolo P, Serri R, Caputo R. [Use of a cream based on 20% azelaic acid in the treatment of melasma]. G Ital Dermatol Venereol. 1989 Jan-Feb;124(1-2):I-VI. PubMed PMID: 2767714. Impiego di una crema a base di acido azelaico 20% nel trattamento del melasma. eng.

130. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone cream. Int J Dermatol. 1991 Dec;30(12):893-5. PubMed PMID: 1816137. Epub 1991/12/01. eng.
131. Sabancilar E, Aydin F, Bek Y, Ozden MG, Ozcan M, Senturk N, et al. Treatment of melasma with a depigmentation cream determined with colorimetry. J Cosmet Laser Ther. 2011 Oct;13(5):255-9. PubMed PMID: 21774660. Epub 2011/07/22. eng.
132. Barankin B, Silver SG, Carruthers A. The Skin in Pregnancy. J Cutan Med Surg. 2002 2002/06/01;6(3):236-40. eng.
133. Khanna N, Rasool S. Facial melanoses: Indian perspective. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011 Sep-Oct;77(5):552-63; quiz 64. PubMed PMID: 21860153. eng.
134. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013 Jan;27 Suppl 1:5-6. PubMed PMID: 23205539. eng.

PHỤ LỤC 1: DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

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

PHỤ LỤC 2: BẢNG KHẢO SÁT THU THẬP SỐ LIỆU

BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU

SỐ HS: ……..

TPHCM, ngày …… tháng ..... năm ……

Họ và tên: …….. Tuổi: …….

Địa chỉ: …….. Điện thoại: …….

Nghề nghiệp: …….

Tuổi thai: ……...

Thai sản: Chưa sinh □ Số lần đã sinh □

CKKN: Đều □ Không đều □

Tiền sử dùng thuốc tránh thai: Có □ Không □

Tiền sử gia đình rám má: Có □ Không □

Tiền sử rám má lần mang thai trước: Có □ Không □

Tiếp xúc ANMT từ 9 – 16 giờ:

Không □ 15 – 30 phút □ 30 – 60 phút □ > 60 phút □

Thói quen mang khẩu trang: Có □ Không □ Thỉnh thoảng □

Màu sẫm □ Màu sáng □

Thói quen bôi kem chống nắng: Có □ Không □ Thỉnh thoảng □

Bôi đúng cách □ Bôi không đúng cách □

Dùng mỹ phẩm: Có □ Không □ Thỉnh thoảng □

Thời điểm khởi phát rám má: Bắt đầu có thai □ Thai kỳ tháng thứ …….

Thể lâm sàng rám má: Cánh bướm □ Trung tâm mặt □ Hàm dưới □

Loại rám má: Thượng bì □ Bì □ Hỗn hợp □

Các rối loạn sắc tố khác: Tăng sắc tố toàn thể □ Tàn nhang □

Các rối loạn sắc tố khác trong thai kỳ:

Sạm da đường giữa bụng □ quanh rốn □ quầng vú □

Bệnh nội tiết: ……

Bệnh mạn tính: …….

Mức độ tăng sắc tố trước điều trị:

Đánh giá chủ quan của bác sĩ:

Nhẹ (nâu sáng) □ Vừa (nâu) □ Nặng (nâu tối) □ Rất nặng (đen) □

Chỉ số MASI:

Giá trị	A	D	H
0	Không tổn thương	Không có	Tối thiểu
1	> 0 – 9%	Nhẹ	Nhẹ
2	10 – 29%	Vừa	Vừa
3	30 – 49%	Nặng	Nặng
4	50 – 69%	Rất nặng	Tối đa
5	70 – 89%		
6	90 – 100%		

A (area) : phần trăm bề mặt tương đối của thương tổn

D (darkness) : độ tối của thương tổn

H (homogeneity) : độ đồng nhất của tăng hắc tố

F (forehead) : trán

MR (right malar region) : vùng má phải

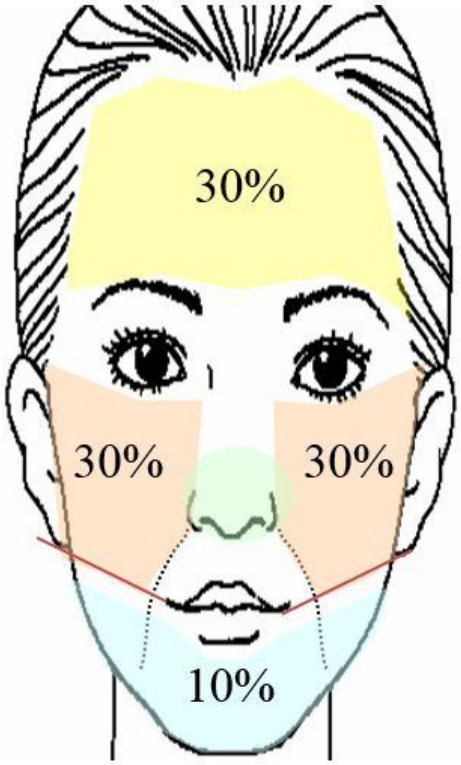
ML (left malar region) : vùng má trái

C (chin) : cằm

A_F: …….. A_{MR}: ……..... A_{ML}: ……. A_C: .....

D_F: ……... D_{MR}: ……..... D_{ML}: ……..... D_C: .....

H_F: ……..… H_{MR}: ……..... H_{ML}: ……..... H_C: .....



Vùng má phải hoặc vùng má trái, tương ứng 30% diện tích, vùng trán tương ứng 30%, vùng cằm tương ứng 10% diện tích toàn mặt (100%).

MASI = $0.3(D_F+H_F)A_F+0.3(D_{MR}+H_{MR})A_{MR}+0.3(D_{ML}+H_{ML})A_{ML}+0.1(D_C+H_C)A_C$

MASI = □

Thiết bị đo màu (colorimeter):

L …….. a ……. b ……..

Nồng độ estradiol: …….. (pg/ ml)

Nồng độ progesterone: …… (ng/ml)

Phác đồ điều trị:

1 □ 2 □ 3 □

Sau khi đã nghe giải thích tôi đồng ý tham gia nghiên cứu.

(thai phụ ký tên)

BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU

SỐ HS: ……..

TPHCM, ngày …… tháng ..... năm ……

Họ và tên: …….. Tuổi: ……

Tuổi thai: ……...

Lần đánh giá: □ (sau ….. tháng)

Mức độ tăng sắc tố của thương tổn:

Đánh giá chủ quan của bác sĩ:

Hết □ Cải thiện đáng kể □ Cải thiện nhẹ □

Không thay đổi □ Nặng hơn □

Chỉ số MASI:

A_F: …….. A_{MR}: ……..... A_{ML}: ……. A_C: .....

D_F: ……... D_{MR}: ……..... D_{ML}: ……..... D_C: .....

H_F: ……..…. H_{MR}: ……..... H_{ML}: ……..... H_C: .....

$MASI = 0.3(D_F+H_F)A_F+0.3(D_{MR}+H_{MR})A_{MR}+0.3(D_{ML}+H_{ML})A_{ML}+0.1(D_C+H_C)A_C$

MASI = □

Thiết bị đo màu (colorimeter):

L …….. a ……. b …….

Sự xuất hiện của tổn thương mới: Không □ Có □

Tác dụng phụ của mỗi phác đồ: (0 – không; 1 – nhẹ; 2 – trung bình; 3 – nặng)

Chủ quan (theo bệnh nhân):

Ngứa □ Bỏng rát □ Châm chích □ Khác □

Khách quan (theo bác sĩ):

Hồng ban □ Khô da □ Đỏ da □ Tróc vẩy □

Viêm da tiếp xúc dị ứng □ Viêm da tiếp xúc kích ứng □ Mụn nước □

Phát ban mụn trứng cá □ Khác□

PHỤ LỤC 3: DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU