

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THẾ VỸ

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

Chuyên ngành : Da liễu

Mã số : 62720152

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

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

Phản biện 1:.....

Phản biện 2:.....

Phản biện 3:.....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp
trường họp tại Trường Đại Học Y Hà Nội

Vào hồi: giờ phút ngày tháng năm

Có thể tìm luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại Học Y Hà Nội

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

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

PHẦN A: GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bớt Ota là một bớt sắc tố bẩm sinh, được tác giả Ota mô tả năm 1939. Biểu hiện lâm sàng của bệnh là mảng tăng sắc tố ngày càng đậm và lan rộng trên mặt. Bớt Ota không chỉ ảnh hưởng sức khỏe mà đặc biệt ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ, tâm lý của người bệnh, với trẻ nhỏ bệnh có thể ảnh hưởng tới phát triển nhân cách. Chính vì thế điều trị bớt Ota là nhu cầu hết sức cấp thiết. Điều trị bớt Ota hiện nay thường sử dụng công nghệ Laser, một trong những loại Laser điều trị bớt Ota hiệu quả là Laser QS Alexandrite.

Mặc dù hiệu quả điều trị bớt Ota bằng laser Q-switched Alexandrite đã được chứng minh trên lâm sàng nhưng cách thức thực sự tia laser tác động vào bớt Ota như thế nào vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ. Để làm rõ quá trình này cần quan sát biến đổi của bớt Ota khi được chiếu laser trên mô bệnh học. Với hình ảnh vi thể thông thường không thể quan sát được cấu trúc dưới tế bào. Vì vậy việc phân tích tác động của tia laser với bớt Ota trên hình ảnh siêu vi thể có ý nghĩa quan trọng, không chỉ làm rõ cách thức, diễn biến, hiệu quả điều trị laser QS Alexandrite với bớt Ota, mang đến cái nhìn khoa học, xuyên suốt, toàn diện về điều trị bớt Ota bằng laser, mà còn trên cơ sở đó đề xuất những phác đồ điều trị tốt nhất bớt Ota. Tại Việt Nam, bớt Ota hầu như chưa được nghiên cứu sâu và điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite vẫn là một kỹ thuật tương đối mới. Các nghiên cứu về siêu cấu trúc của bớt Ota trên kính hiển vi điện tử cũng chưa được thực hiện.

2. MỤC TIÊU CỦA ĐỀ TÀI:

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

3. TÍNH CẤP THIẾT VÀ Ý NGHĨA CỦA LUẬN ÁN

Bớt Ota là bớt sắc tố bẩm sinh vùng mặt, gặp ở nữ nhiều hơn nam, bệnh ảnh hưởng nặng nề đến tâm lý, thẩm mỹ người bệnh, với trẻ nhỏ bệnh có thể ảnh hưởng đến sự phát triển nhân cách. Do đó việc khám, điều trị, nhất là điều trị sớm bớt Ota là một nhu cầu cấp thiết. Đề tài “Điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite” là một nghiên cứu chuyên sâu về bớt Ota, kết quả nghiên cứu chỉ ra các biểu hiện lâm sàng của bớt Ota, hiệu quả điều trị bớt bằng laser, những biến chứng có thể gặp, những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Đây là tài liệu tham khảo có ý nghĩa đối với các bác sỹ điều trị lâm sàng. Kết quả phân tích sự thay đổi của bớt Ota khi điều trị laser trên mô bệnh học đã làm sáng tỏ đích tác động của tia laser, sự biến đổi của các lớp thượng bì, trung bì. Trên cơ sở đó đưa ra khuyến cáo về phác đồ điều trị phù hợp nhất. Điều đó cho thấy việc thực hiện đề tài trên là rất cần thiết. Đề tài không chỉ có ý nghĩa về khoa học, học thuật mà còn có giá trị áp dụng thực tế rất cao.

4. NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Luận án không những nêu ra các biểu hiện lâm sàng của bớt Ota, hiệu quả điều trị bớt bằng laser, biến chứng có thể gặp, những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị, mà còn đặc biệt lần đầu tiên phân tích diễn biến tia laser tác động vào bớt Ota trên hình ảnh siêu cấu trúc được thực hiện tại Việt Nam. Qua đó làm rõ hơn giả thuyết về quá trình tác động của tia laser với bớt Ota. Đồng thời luận án cũng đưa ra một số vấn đề mới so với các tác giả khác trên thế giới: “ khoảng cách giữa 2 lần chiếu tia laser phù hợp nhất là 2-4 tháng”; Sự tăng sắc tố vùng đáy ở thượng bì bớt Ota có thể do tăng số lượng các melanosomes trong “bọc” melanosomes vùng đáy

5. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án được trình bày 115 trang với bố cục: đặt vấn đề 2 trang; tổng quan 31 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu 14 trang; kết quả 34 trang; bàn luận 31 trang; kết luận 2 trang; kiến nghị 1 trang.

Luận án có 24 bảng, 3 biểu đồ, 57 hình, 6 phụ lục và 101 tài liệu tham khảo.

PHẦN B: NỘI DUNG LUẬN ÁN

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sinh tổng hợp melanin

Men tyrosinase có trong các tế bào hắc tố là men tổng hợp nên melanin từ DOPA. Men tyrosinase được tổng hợp trong tế bào và được chứa trong các túi nhỏ của bộ Golgi. Các túi này sát nhập với các tiền hạt melanin có chứa DOPA. Tại đây các melanin được tổng hợp và lắng đọng để trở thành các hạt melanin. Về phương diện hình thái học, melanin được xem xét dưới dạng các hạt melanin và tổ hợp hạt melanin có màng bao phủ. Tác giả Wassermann H, Seth J và cộng sự chia quá trình tạo hạt melanin thành 4 giai đoạn:

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

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

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

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

1.2. Bớt Ota

1.2.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh, lâm sàng, mô bệnh học bớt Ota

1.2.1.1 Nguyên nhân bớt Ota

Chưa rõ nguyên nhân của bớt Ota. Theo một số tác giả, bệnh được cho là biến đổi bẩm sinh của tế bào sắc tố ở trung bì nông gây nên. Tuy nhiên có một số khía cạnh liên quan đến bớt Ota đã được ghi nhận như chủng tộc, giới, gen

1.2.1.2 Sinh bệnh học bớt Ota

Tăng sắc tố trong bớt Ota là do tế bào sắc tố sản xuất melanin ở trung bì mà không tới được thượng bì trong quá trình phát triển bào thai. Mật độ lớn các tế bào sắc tố của bớt Ota chỉ ra rằng loại bớt này là dạng Hamartoma. Ở một số bệnh nhân, bớt có thể xuất hiện sau sang chấn, đùng giập hoặc bỏng nắng. Một số bệnh nhân nữ, bớt được ghi nhận xuất hiện sau khi bắt đầu có kinh nguyệt, hoặc sau khi mãn kinh, hoặc sau khi sử dụng hormon.

1.2.1.3 Biểu hiện lâm sàng của bớt Ota

Khởi phát: Các đỉnh cao đầu tiên của sự khởi đầu của bớt Ota xảy ra trong các giai đoạn phôi thai, khoảng 50%-60% trường hợp bớt Ota xuất hiện lúc mới

sinh. Đỉnh cao thứ hai của sự khởi đầu bết Ota trong thời niên thiếu hoặc dậy thì. Sau khi khởi phát, bết Ota có thể từ từ lan rộng và sậm màu hơn, đến tuổi trưởng thành bết thường ổn định.

Tổn thương cơ bản của bết Ota là những dát phẳng màu sắc có thể là nâu, nâu tím, tím xanh hoặc xanh xám, đen, kích thước khác nhau từ đầu đinh gim đến vài milimet, các dát này có thể liên kết với nhau thành mảng dát lớn. Mỗi dát này có hình dạng tròn, oval hoặc răng cưa, trong khi nhìn tổng thể tổn thương là dát màu sắc lốm đốm, giới hạn không rõ, bờ không đều, đôi khi hơi trộn lẫn với da xung quanh. Nói chung kích thước toàn bộ thương tổn từ vài centimet tới rộng hơn, có trường hợp chiếm gần toàn bộ nửa mặt hoặc cá biệt trường hợp thương tổn cả hai bên mặt. Vị trí thương tổn chủ yếu tập trung ở vùng chi phối của nhánh mắt và nhánh hàm trên dây thần kinh số V. Dát sắc tố thường ở một bên cơ thể (90%), một số trường hợp biểu hiện đối xứng 2 bên má, 2 bên thái dương hoặc vùng trán. Ngoài tổn thương trên da bệnh còn biểu hiện vùng niêm mạc như niêm mạc miệng, hầu họng, mũi hoặc kết mạc mắt. Triệu chứng cơ năng tại chỗ hoặc toàn thân không có biểu hiện gì đặc biệt[18].

1.2.1.4 Biểu hiện mô bệnh học của bết Ota

Vi thể: vùng không thâm nhiễm của bết Ota có biểu hiện là các tế bào hắc tố dạng tua, kéo dài và nhiễm sắc rải rác trong các bó collagen. Các tế bào này nằm ở vị trí 1/3 trên của trung bì lưới. Đôi khi, các tế bào cũng được phát hiện ở nhú trung bì hoặc thậm chí ở tổ chức mỡ bên dưới. Tầng sắc tố ở phần dưới của lớp thượng bì và tăng số lượng các tế bào sắc tố ở lớp đáy. Các tế bào sắc tố có thể tìm thấy dưới dạng bó xung quanh thành mạch máu, tuyến mồ hôi, tuyến bã. Vùng nổi cao và thâm nhiễm có thấy số lượng lớn các tế bào sắc tố có tua tạo nên bó hoặc cụm tế bào tương tự như bết xanh lam. Bết Ota đã được phân loại mô học thành 5 loại dựa trên vị trí của các tế bào sắc tố da, đó là (1) bề ngoài, (2) bề ngoài chi phối, (3) khuếch tán, (4) chi phối sâu sắc, và (5) sâu.

Hình ảnh siêu vi thể của bết Ota theo nghiên cứu của Lu Z, Chen J với biểu hiện vùng thượng bì là các tế bào hắc tố có hình tròn, hạt nhân lớn. Mỗi tế bào hắc tố thượng bì chứa khoảng 3 melanosome phát triển đầy đủ (giai đoạn IV) /1 μm^2 của phần diện tích, với kích thước melanosome 0,15-0,30 μm . Trong khi vùng trung bì các tế bào hắc tố có hình tròn, hình dạng đuôi gai hoặc hình

dạng bất thường, bên trong tế bào chứa nhiều melanosomes ở các giai đoạn III và IV (đường kính: 0,12-0,78 μm). Mỗi μm^2 của phần diện tích chứa khoảng 9 melanosomes có đường kính 0,12-0,78 μm . Melanosomes ở tế bào hắc tố trung bì lớn hơn về kích thước và số lượng thường nhiều hơn so với vùng thượng bì.

1.2.2. Chẩn đoán bớt Ota

1.2.2.1. Chẩn đoán xác định: Chủ yếu dựa vào lâm sàng

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

1.2.2.2 Chẩn đoán phân biệt bớt Ota: với bớt xanh, râm má, bớt Horri,..

1.2.3. Các phương pháp điều trị bớt Ota

1.2.3.1 Phẫu thuật: Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ hay từng phần của bớt, sau đó áp dụng các phương pháp tạo hình: Vá da rời, vạt da tại chỗ hoặc đóng da trực tiếp.

- Ưu điểm: Nhanh, thực hiện một lần (nếu thương tổn nhỏ).
- Nhược điểm: có vết sẹo, làm nhiều lần nếu thương tổn bớt quá rộng.

1.2.3.2 Áp lạnh nitơ, đốt điện, đốt máy plasma, laser CO₂

Dùng nitơ lỏng, đốt điện, máy plasma hoặc laser CO₂ phá hủy da vùng bớt

- Ưu điểm: nhanh, đơn giản, rẻ tiền, có thể lấy bỏ tổn thương của bớt Ota.
- Nhược điểm: khi điều trị gây tổn thương cả những tế bào lành, tỉ lệ tái phát cao, tạo sẹo sau điều trị. Những biện pháp này hiện nay ít áp dụng

1.2.3.3 Các loại Laser Nd:YAG, Ruby, Alexanderite

Laser có hệ thống Q-switched như Nd:YAG (1064-532nm), Ruby (695nm), Alexanderite (755nm). Các laser này có bước sóng đều hấp thu có tính chọn lọc các tế bào sắc tố. Kèm theo hệ thống Q-switched, có dải xung cực ngắn khoảng 5-7ns, làm cho nhiệt độ tập trung tại vùng chiếu cao mà thời gian chiếu ngắn, do vậy làm giảm phá hủy nhiệt tới các mô lành xung quanh. Kết quả là tổn thương của bớt được loại bỏ mà không ảnh hưởng đến cấu trúc da

- Ưu điểm: kết quả cao, không có sẹo
- Nhược điểm: phải điều trị nhiều lần

1.3. Laser QS Alexandrite

Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) là hiện tượng phát xạ cưỡng bức của một chất để tạo ra một chùm tia. Năm 1983, nguyên lí phân hủy quang nhiệt chọn lọc của Anderson và Parish được phát minh, tiếp theo sau đó là hệ thống Q-switched của laser cũng ra đời (Xung ngắn - năng lượng cao). Từ đây mở ra một hướng mới cho việc điều trị thanh công các bớt sắc tố bằng laser.

Laser Alexandrite được sản xuất đầu tiên vào năm 1997, với nguồn phát là chất rắn alexandrite phát chùm tia có bước sóng 755nm. Theo nguyên lí phân hủy quang nhiệt chọn lọc của Anderson và Parish, khi quang năng của laser alexandrite chuyển thành nhiệt năng để phá hủy chọn lọc trên tế bào sắc tố thỏa mãn các điều kiện sau: (1) Bước sóng của laser alexandrite (755nm) được hấp thu rất chọn lọc trên tế bào melanin. (2) Thời gian xung hay thời gian tiếp xúc trên mô khoảng 6-10 ns nhỏ hơn nhiều thời gian thải nhiệt trên mô (khoảng 70 - 280 ns). (3) Mật độ năng lượng đạt đến để tạo ra sự phá hủy bằng nhiệt trên tế bào melanin. Chính vì vậy Laser QS Alexandrite được ứng dụng rộng rãi trong điều trị các thương tổn sắc tố da như bớt Ota, bớt café sữa, nám, tàn nhang,..

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

1.4.1. Trên thế giới

Năm 1939, lần đầu tiên hai tác giả người Nhật là Ota và Tamino mô tả đặc điểm lâm sàng của bớt sắc tố màu đen ở mặt. Từ đây bớt sắc tố được mang tên ông là bớt sắc tố Ota. Năm 1980, tác giả Ohshiro (Nhật) công bố điều trị thành công bớt sắc tố Ota lần đầu tiên bằng Laser Argon (bước sóng 488nm - 514nm) có xung liên tục. Đến năm 1991, tác giả Hirayama và Suzuki (Nhật) đã phân loại bớt sắc tố Ota dựa vào sự phân bố của tế bào hắc tố và độ xâm lấn của tế bào hắc tố trong da. Năm 1992, Goldberg và Nychay là một trong những người đầu tiên sử dụng QS Laser trong điều trị bớt Ota, khi họ báo cáo điều trị thành công hai bệnh nhân bớt Ota với QS Ruby Laser.

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

để điều trị bớt Ota. Nhóm tác giả Henry H, Lai kun Lam (2001) đề xuất cách phân loại bớt sắc tố Ota dựa vào sự đáp ứng với Laser. Sau đó tác giả Henry H cũng đã công bố sự tái phát của bớt sắc tố Ota sau khi đã điều trị thành công bằng hệ thống Laser Q-switched [56]. Năm 2000-2003 Lu Z, Chen J đã phân tích sự biến đổi của bớt Ota khi điều trị bằng Laser Q-switched Alexandrite trên hình ảnh siêu cấu trúc của kính hiển vi điện tử. Qua đó nêu rõ hơn giả thuyết về cách thức tác động của tia Laser đối với bớt Ota.

Từ năm 2008-2016 có thêm rất nhiều các công trình nghiên cứu về bớt Ota được công bố, thể hiện sự quan tâm lớn của các nhà nghiên cứu với bệnh lý ảnh hưởng đến thẩm mỹ này. Tuy nhiên, hiện tại phác đồ điều trị chuẩn của bớt Ota bằng Laser vẫn chưa thực sự thống nhất. Những yếu tố như năng lượng chiếu tia, khoảng cách giữa các lần chiếu tia laser, vẫn có nhiều ý kiến khác nhau. Bên cạnh đó những công trình nghiên cứu về sự biến đổi siêu vi thể của bớt Ota khi điều trị bằng Laser chưa nhiều và giả thuyết về cách thức tác động của tia Laser đối với bớt Ota vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ.

1.4.2. Việt Nam

Tại Việt nam, tuy chưa có công bố nào về tỷ lệ mắc bệnh Ota trong dân số, nhưng hàng năm số lượng bệnh nhân bớt Ota đến khám và điều trị tại các bệnh viện khá cao. Việc điều trị bớt Ota đã được tiến hành tại các chuyên khoa Phẫu thuật tạo hình, thẩm mỹ, và nhất là chuyên khoa Da liễu. Biện pháp thường được sử dụng hiện nay là Laser. Một số bệnh viện đã ghi nhận điều trị thành công bớt Ota như: Bệnh viện da liễu Trung Ương, Bệnh viện da liễu Hà Nội, Bệnh viện da liễu Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện trung ương quân đội 108, Bệnh viện 103, Bệnh viện Phong-Da liễu Quy Hòa,.. Ngoài ra bớt Ota cũng được điều trị tại các cơ sở thẩm mỹ tư nhân ở thành phố Hồ Chí Minh, Hà Nội.

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

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân Ota khám tại Bệnh Viện Da Liễu Hà Nội từ 1/2008 - 6/2015

*** Tiêu chuẩn chọn lựa:**

- Với nghiên cứu đặc điểm lâm sàng:

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

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

- Với nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị: Bệnh nhân điều trị đủ liệu trình;

Không có tiền sử da nhạy cảm với ánh sáng; Chấp thuận tham gia nghiên cứu

- Nghiên cứu mô bệnh học, mẫu da sinh thiết: mẫu da đảm bảo tiêu chuẩn

*** Tiêu chuẩn loại trừ:**

Phụ nữ có thai; Bệnh nhân có bệnh ác tính hoặc nội khoa nặng;

*** Vật liệu nghiên cứu**

- Máy Laser Alex Trivantage tại Bệnh viện Da liễu Hà Nội

- KHV điện tử JM 1410; KHV quang học; Máy đo màu quang phổ phản xạ Colorlite sph900 (tại Viện 69-Bộ Tư lệnh Bảo vệ lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh),..

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Khảo sát đặc điểm lâm sàng bớt Ota: Hồi cứu + Tiến cứu, mô tả cắt ngang

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

Tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng tự so sánh kết quả trước và sau điều trị Laser

- Cấu trúc vi thể, siêu vi thể bớt Ota khi điều trị Laser: Tiến cứu, mô tả quan sát.

2.2.2. Cỡ mẫu: Mẫu thuận tiện

- Khảo sát đặc điểm lâm sàng bớt Ota: 195 bệnh nhân Ota từ 1/2008 - 6/2015

- Hiệu quả điều trị bớt bằng Laser QS Alexandrite: 35 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn

- Nghiên cứu cấu trúc vi thể và siêu vi: 21 mẫu da sinh thiết từ 12 trong số 35 bệnh nhân điều trị Laser. Bao gồm: Trước điều trị: 8 mẫu; Ngay sau Laser: 3 mẫu; Sau 4 lần Laser: 7 mẫu (2 mẫu sau Laser 1 tháng; 2 mẫu sau chiếu 2 tháng; 2 mẫu sau chiếu 3 tháng; 1 mẫu sau chiếu 4 tháng); Sau 8 lần Laser với kết quả rất tốt: 3 mẫu (ở các thời điểm sau chiếu Laser 2 tháng, 6 tháng và 12 tháng).

2.2.3. Các bước tiến hành

2.2.3.1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng bớt Ota

Khám bệnh, chụp ảnh bệnh nhân, điền thông tin vào bệnh án nghiên cứu.

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

- Chuẩn bị bệnh nhân

Xác định kích thước thương tổn: dựa vào đo diện tích

Đánh giá màu sắc thương tổn: máy đo quang phổ phản xạ Colorlite sph900.

- Tiến hành điều trị

Phác đồ điều trị: Bước sóng 755nm; Năng lượng: 5- 10j/cm² ; Kích thước tia: 2-5mm; Tốc độ: 5/s; Liệu trình 8 lần; Khoảng cách giữa 2 lần điều trị là 1-4 tháng.

- Đánh giá kết quả điều trị

+ Giảm kích thước bớt: dựa vào so sánh diện tích bớt trước và sau điều trị:

Rất tốt: giảm \geq 80% diện tích thương tổn; **Tốt:** giảm 60-79% diện tích thương tổn; **Trung bình:** giảm 40-59% diện tích; **Kém:** giảm $<$ 40% diện tích

+ Đánh giá giảm sắc tố tại bớt: Sử dụng máy đo quang phổ Colorlite sph900 đo màu da tại vùng bớt Ota. Các mức đánh giá gồm:

Rất tốt: chỉ số màu đạt \geq 80% chỉ số màu da bình thường; **Tốt:** đạt 60-79%; **Trung bình:** đạt 40-59%; **Kém:** đạt $<$ 40% chỉ số màu da bình thường.

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

- Lấy mẫu sinh thiết da:

Mảnh da sinh thiết lấy tại thương tổn của bớt Ota ở vị trí rìa chân tóc vùng trán, thái dương hoặc má (mai tóc) bằng phương pháp tiểu phẫu thuật.

- Xử lý mẫu sinh thiết da: theo quy chuẩn

Mẫu da nhuộm Fontana để đọc vi thể trên kính hiển vi quang học, xử lý mẫu theo quy chuẩn dành cho tiêu bản siêu cấu trúc để đọc trên kính hiển vi điện tử.

- Đọc kết quả mô bệnh học:

Kết quả bao gồm sự biến đổi thượng bì, trung bì, hạ bì và sự biến đổi tế bào sừng, tế bào sắc tố, melanosome trước, trong, sau điều trị laser.

2.2.4. *Xử lý số liệu*

Theo phương pháp thống kê y học

2.3. *Thời gian, địa điểm nghiên cứu*

Thời gian: từ 04/2014 - 11/2015. Địa điểm: Bệnh viện Da liễu Hà Nội, Viện 69

2.4. *Đạo đức nghiên cứu*

Đề tài được thực hiện theo đề cương đã được phê duyệt của Bộ môn Da liễu Trường Đại Học Y Hà Nội. Đề tài đã được Hội đồng y đức Bệnh viện Da liễu Hà Nội thông qua ngày 30/7/2014 trước khi triển khai.

Chương 3

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng bớt Ota

Đặc điểm tuổi khởi phát bệnh và diện tích bớt Ota:

Bảng 1. Tuổi khởi phát bệnh (n=195)

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

Bảng 2. Diện tích bớt Ota (n=195)

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

Nhận xét: 70,8% bớt Ota khởi phát bệnh ≤ 10 tuổi. 25,1% bớt Ota có diện tích > 50cm², diện tích trung bình: 40,01± 2,31 (Min = 2; max = 125).

Đặc điểm màu sắc bớt Ota, liên quan màu bớt với tuổi bệnh nhân:

Bảng 3. Màu sắc bớt Ota và tuổi bệnh nhân

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

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

Đặc điểm vị trí thương tổn bớt Ota:

Bảng 4. Vị trí cụ thể trong tổn thương bốt Ota

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

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

Đặc điểm tiến triển của bốt Ota:

Bảng 5. Tiến triển bốt Ota từ lúc khởi phát đến lúc điều trị (n=195)

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

Nhận xét: 78,4% bốt Ota đậm lên. 42,1% bốt Ota tăng kích thước 2-3 lần

Đặc điểm giới của bớt Ota:

Trong 195 bệnh nhân bớt Ota có 150 người là nữ, tỷ lệ nữ/nam là: 3,3/1.

3.2. Hiệu quả điều trị bớt Ota bằng Laser Alexandrite

- Cải thiện về kích thước và màu sắc bớt Ota sau điều trị laser

Bảng 6. Cải thiện diện tích, màu sắc bớt Ota sau điều trị (n=35)

Cải thiện			Rất tốt	Tốt	T.bình	Kém	Tổng
Sau 2 lần điều trị	Diện tích	n	0	0	2	33	35
		%	0	0	5,7	94,3	100
	Màu sắc	n	0	0	2	33	35
		%	0	0	5,7	94,3	100
Sau 4 lần điều trị	Diện tích	n	1	2	8	24	35
		%	2,9	5,7	22,8	68,6	100
	Màu sắc	n	2	4	9	20	35
		%	5,7	11,5	25,7	57,1	100
Sau 6 lần điều trị	Diện tích	n	4	7	19	5	35
		%	11,4	20,0	54,3	14,4	100
	Màu sắc	n	5	12	16	2	35
		%	14,3	34,3	45,7	5,7	100
Sau 8 lần điều trị	Diện tích	n	11	19	5	0	35
		%	<u>31,4</u>	54,3	14,3	0	100
	Màu sắc	n	16	18	1	0	35
		%	<u>45,7</u>	51,4	2,9	0	100

Nhận xét: Sau 8 lần Laser 100% bớt Ota cải thiện mức trung bình trở lên, mức rất tốt là 31,4% với diện tích và 45,7% đối với màu sắc bớt

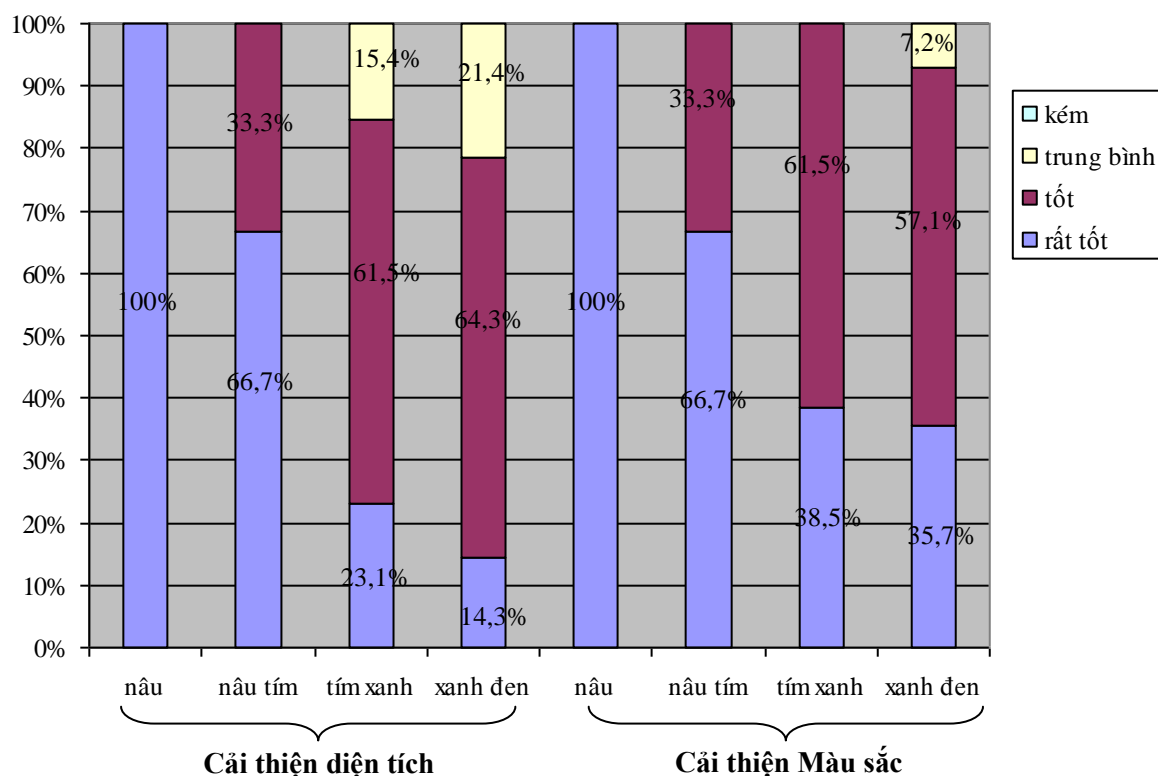
- Tác dụng phụ và mức độ hài lòng của người bệnh khi điều trị bớt

Bảng 7. Tác dụng phụ và mức độ hài lòng của người bệnh sau điều trị

		n	%
Tác dụng không mong muốn	Tăng sắc tố	2	<u>5,8</u>
	Giảm sắc tố	0	0
	Tạo sẹo	0	0
Mức độ hài lòng của người bệnh	Rất hài lòng	19	<u>54,2</u>
	Hài lòng	14	40,0
	Chưa hài lòng	2	5,8
Tổng		35	100

Nhận xét: 5,8% tăng sắc tố. 94,2% bệnh nhân rất hài lòng, hài lòng với kết quả

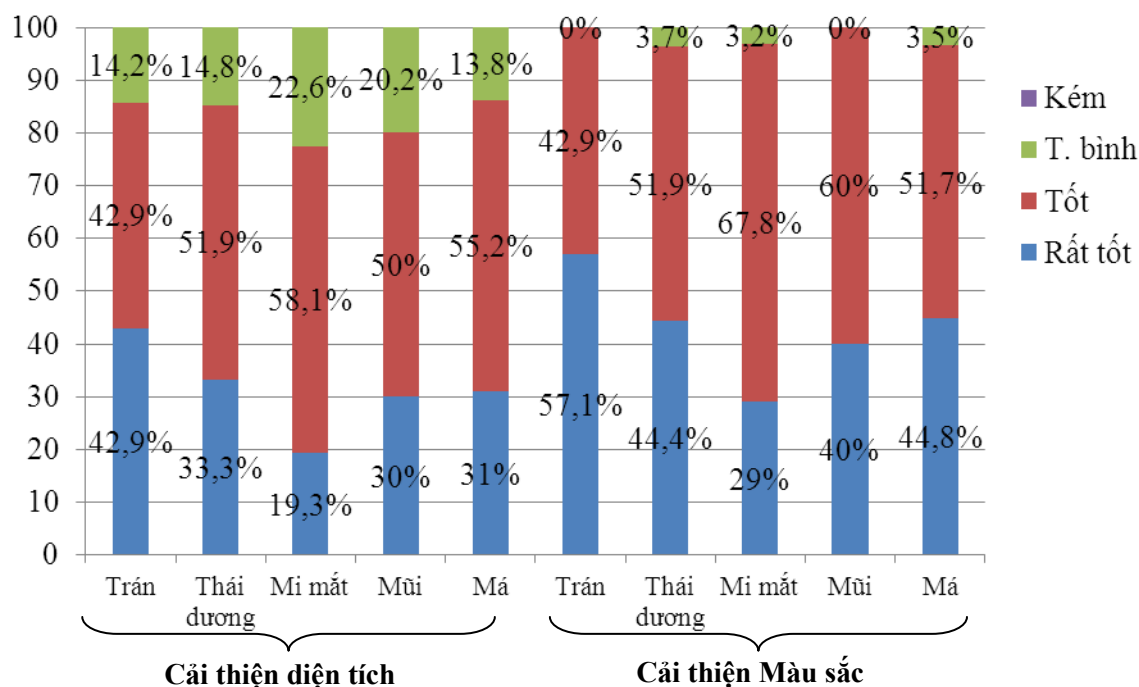
- Màu sắc bột Ota với kết quả điều trị bột



Biểu 1. liên quan màu sắc bột Ota với kết quả sau 8 lần điều trị (n=35)

Nhận xét: màu nâu, nâu tím đáp ứng tốt hơn màu xanh tím và xanh đen

- Vị trí bột Ota với kết quả điều trị



Biểu 2. liên quan vị trí bột Ota với kết quả sau 8 lần điều trị bột (n=35)

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

3.3. Biến đổi cấu trúc vi thể, siêu vi thể nốt Ota được điều trị Laser

3.3.1. Cấu trúc vi thể, siêu vi thể thượng bì nốt Ota được điều trị Laser

Gồm sự biến đổi vi thể thượng bì, siêu vi thể tế bào hắc tố, và của melanosome

3.3.1.1 Biến đổi cấu trúc vi thể thượng bì

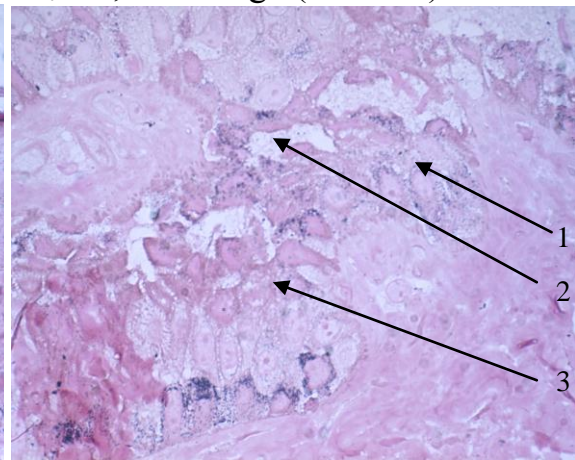
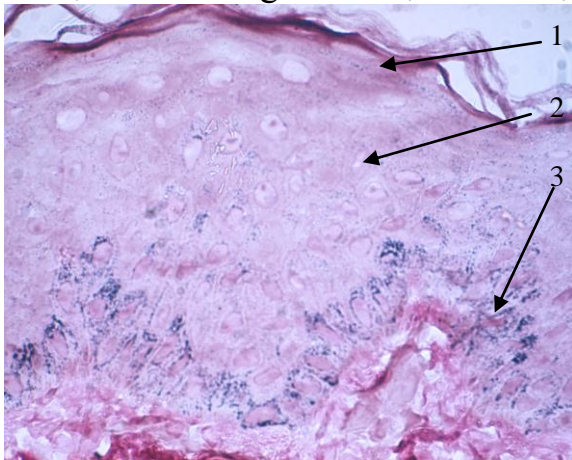
- **Trước điều trị Laser:** Tăng sắc tố vùng đáy (hình 3.1)

- **Ngay sau chiếu Laser:** Thương bì tổn thương

+ Lớp sừng của thượng bì bong tróc “tách” lớp sừng ra khỏi các lớp phía dưới

+ Vùng giữa các lớp tế bào có nhiều các “vùng mất cấu trúc” gây chèn ép

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

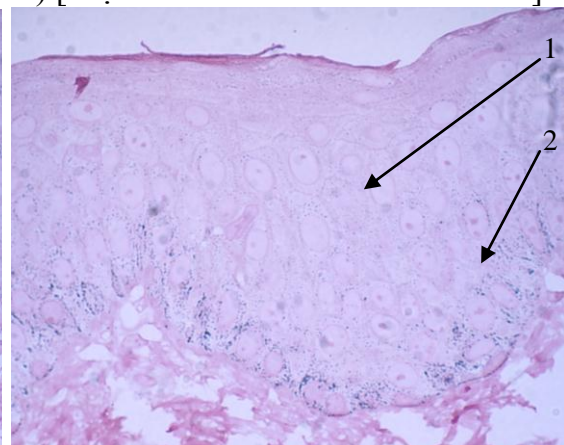
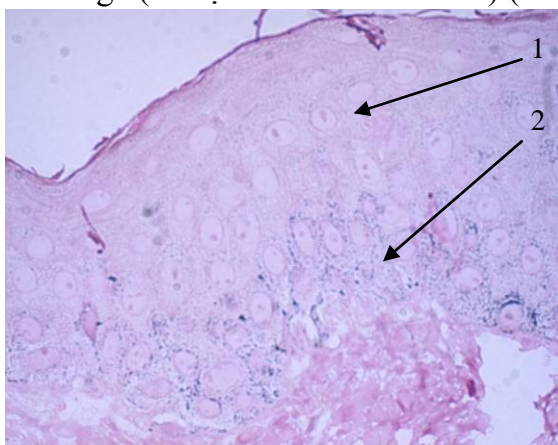


Hình 3.1. Thương bì trước Laser

Hình 3.2. Thương bì ngay sau Laser

Hình 3.1: 1: lớp sừng vùng thượng bì; 2: các lớp tế bào thượng bì; 3: tăng sắc tố vùng đáy. (Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]

Hình 3.2: 1. sắc tố vùng đáy mờ; 2. “vùng mất cấu trúc” vùng thượng bì; 3. tế bào bị “vỡ hàng” (Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [Bệnh nhân số 3 mã TT14052882]



Hình 3.3. Thương bì sau 4 Laser

Hình 3.4. Thương bì sau 8 Laser

Hình 3.3: 1:các lớp tế bào thượng bì; 2: mức độ tăng sắc tố ít hơn trước điều trị Laser. (Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]

Hình 3.4: 1: các lớp tế bào thượng bì; 2: không còn tăng sắc tố ở lớp đáy (Nhuộm Masson-Fontana) (x 400) [Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]

- **Sau 4 lần chiếu Laser:** Thương bì đang hồi phục, sắc tố vùng đáy ổn định, mức độ tăng sắc tố lớp đáy đã giảm đi so với trước khi điều trị Laser (hình 3.3).

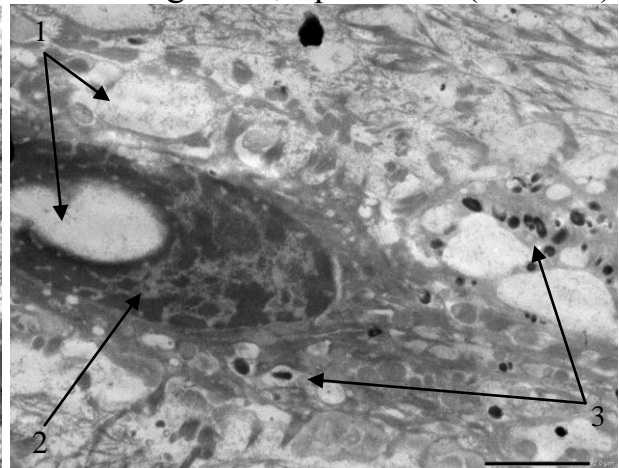
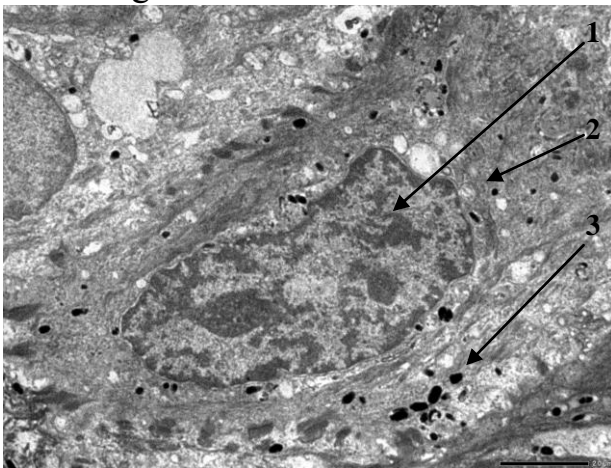
- **Sau 8 lần chiếu Laser với kết quả rất tốt trên lâm sàng:** vùng thương bì hồi phục giống như da bình thường. Các tế bào, sắc tố vùng thương bì giống như bình thường (hình 3.4).

3.3.1.2. Biến đổi cấu trúc siêu vi thể tế bào hắc tố thượng bì

- **Trước điều trị Laser**

+ Tế bào hắc tố cấu trúc bình thường.

+ Trong tế bào hắc tố có nhiều melanosome ở các giai đoạn phát triển (hình 3.5)



Hình 3.5. TBHT trước chiếu Laser

Hình 3.6. TBHT ngay sau chiếu Laser

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

Hình 3.6. Tổn thương TBHT ngay sau Laser: 1: “vùng mất cấu trúc” ở bào tương và nhân; 2: nhân; 3: melanosome (TEM x 3.000, thước 2,0 μm). [BN mã TT14052882]

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

+ Màng tế bào: giãn, thậm chí có trường hợp “vỡ” màng tế bào

+ Bào tương: có các “vùng mất cấu trúc” trong bào tương.

+ Nhân: có các “vùng mất cấu trúc” trong nhân tế bào

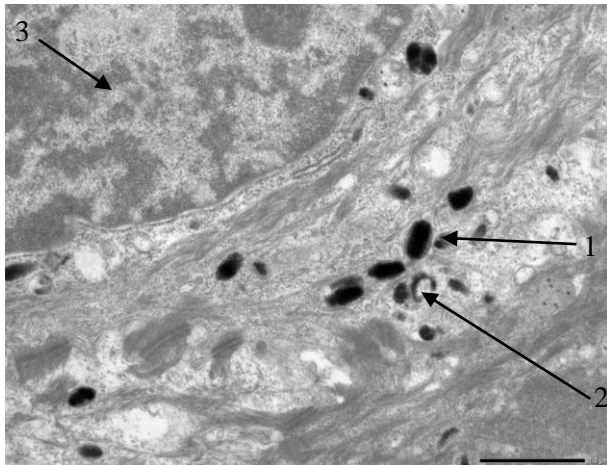
+ Riboxom, ty thể sung, giãn nở lưới nội chất, giãn khoảng gian bào (hình 3.6).

- **Sau 4 lần chiếu Laser:**

+ 1, 2 tháng sau chiếu Laser tế bào hắc tố trong giai đoạn hồi phục. Thành phần của tế bào như lưới nội chất, bộ Golgi xuất hiện trở lại, melanosome phát triển xuất hiện cạnh những melanosome thoái hóa cho thấy tổng hợp melanosome đã diễn ra (hình 3.7). Sau 3- 4 tháng, tế bào hắc tố gần như bình thường

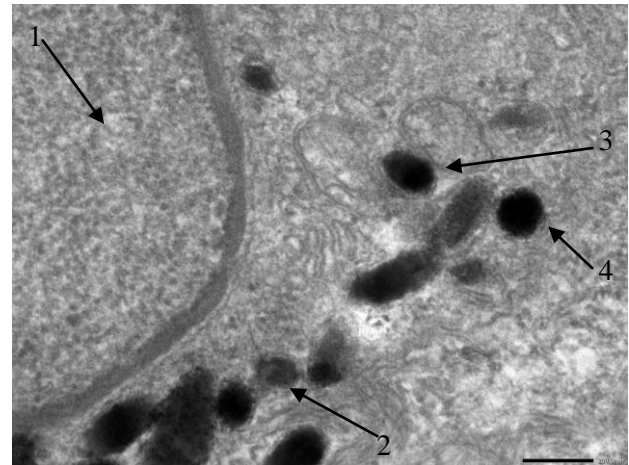
- **Sau 8 lần chiếu Laser với kết quả rất tốt trên lâm sàng:**

2 tháng sau Laser, tế bào hắc tố đang hồi phục. 6, 12 tháng sau Laser, tế bào hắc tố như bình thường, tế bào đã phục hồi cả cấu trúc, chức năng (hình 3.8).



Hình 3.7. TBHT sau Laser 4 lần

Hình 3.7. TBHT sau Laser 4 lần đang hồi phục: 1. Melanosome hình thành; 2. Melanosome tổn thương; 3: nhân (TEM x6.000, thước 1,0 μm). [BN TT15009176].



Hình 3.8. TBHT sau Laser 8 lần

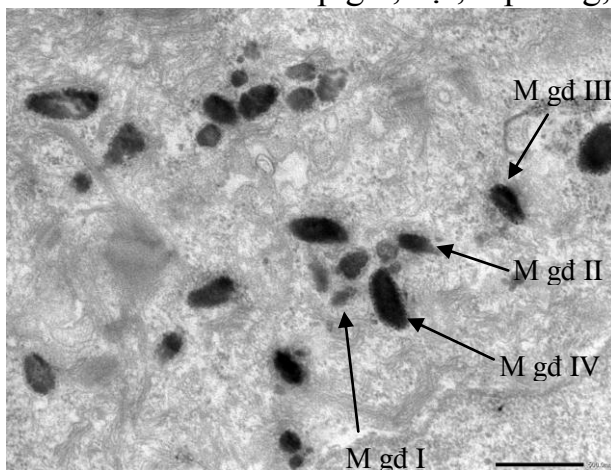
Hình 3.8. TBHT sau Laser 8 lần, bình thường với các giai đoạn phát triển của M: 2: gđ II; 3: gđ III; 4: gđ IV; 1: nhân tế bào (TEM x20.000, thước 200nm) [BN TT15009176]

3.3.1.3. Biến đổi cấu trúc siêu vi của melanosome

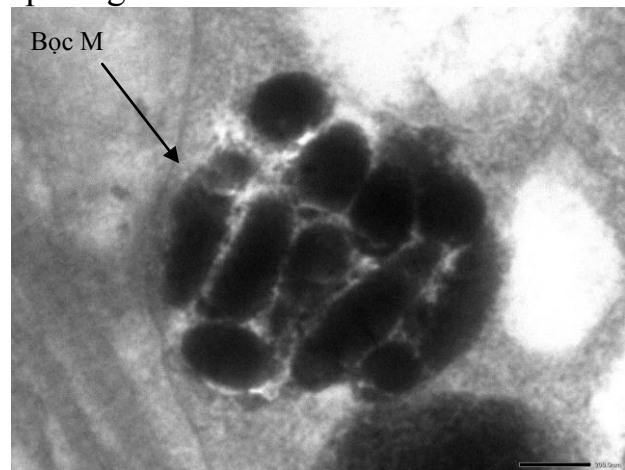
- Trước điều trị Laser:

Melanosome ở thượng bì gồm các melanosome ở tế bào hắc tố và ở các tế bào tạo sừng (hình 3.9 và hình 3.10):

- + Melanosome trong tế bào hắc tố: Ở các giai đoạn phát triển khác nhau.
- + Melanosome ở lớp đáy: Melanosome giai đoạn III và IV tập trung thành “bọc”
- + Melanosome lớp gai, hạt, lớp sừng: các Melanosome rải rác



Hình 3.9 Melanosome trong TBHT trước Laser (TEM x 10.000, thước 500nm) [BN mã TT15012671]

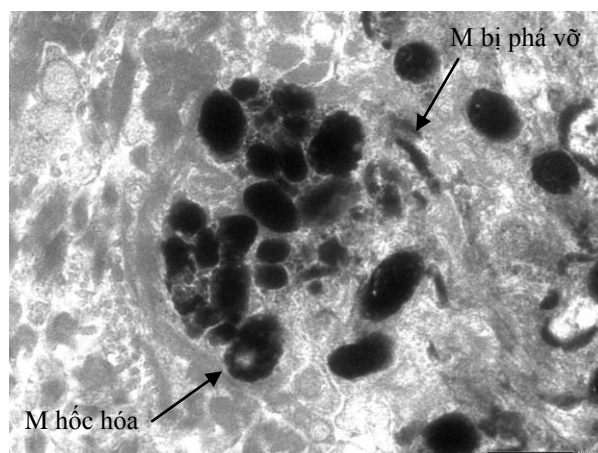
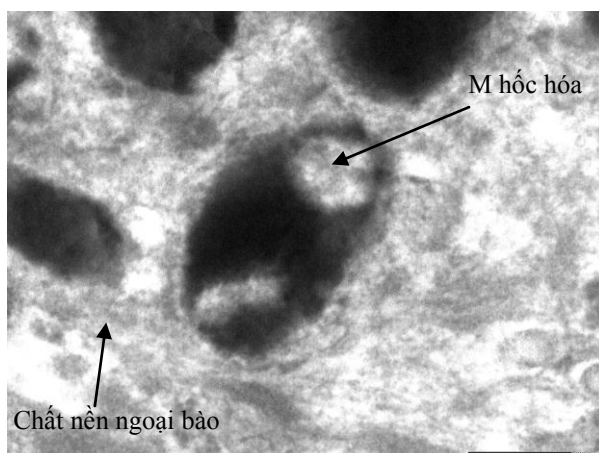


Hình 3.10 Bọc có 11 melanosome ở lớp đáy (TEM x 20.000, thước đo 200nm) [BN mã TT15012671]

- Ngay sau chiếu Laser:

- +Melanosome ở tế bào hắc tố “hóc hóa”, hoặc đậm độ điện tử thấp (hình 3.11)

+ Melanosome ở các lớp tế bào thượng bì tổn thương, nhất là lớp đáy. Các “bọc” melanosome không còn nguyên vẹn, vỡ bọc hoặc melanosome thoát ra khỏi “bọc”, melanosome tổn thương với hình ảnh hốc hóa, chia nhỏ (hình 3.12).



Hình 3.11. Melanosome trong TBHT tổn thương ngay sau chiếu Laser
(TEM x 30.000, thước đo 200nm)
[BN mã TT14052882]

Hình 3.12. Bọc melanosome và M tổn thương ngay sau chiếu Laser
(TEM x 10.000, thước đo 500nm)
[BN mã TT14052882]

- Sau 4 lần chiếu Laser:

+ 1, 2 tháng sau chiếu Laser: Melanosome đang thoái hóa, phục hồi
+ Thời điểm sau chiếu Laser 3, 4 tháng: Melanosome đã xuất hiện đầy đủ trở lại trong các tế bào tạo sừng, trong tế bào hắc tố vùng thượng bì.

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

+ 2 tháng sau chiếu Laser, các melanosome xuất hiện tương đối ổn định.
+ 6, 12 tháng sau chiếu Laser 8 lần: Melanosome xuất hiện đầy đủ trong các tế bào tạo sừng và hắc tố của thượng bì. Điều đó có nghĩa là chức năng tổng hợp và vận chuyển melanosome đã giống như bình thường.

3.3.2. Cấu trúc vi thể, siêu vi trung bì, hạ bì bớt Ota được điều trị Laser

Gồm vi thể của vùng trung bì, hạ bì; siêu vi tế bào hắc tố, và melanosome.

3.3.2.1. Biến đổi cấu trúc vi thể của trung bì

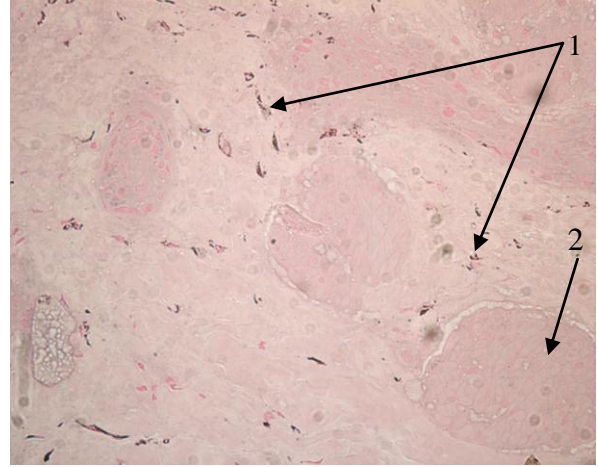
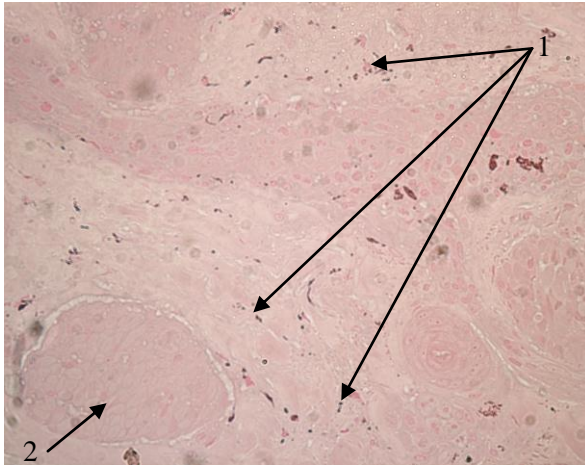
- Trước điều trị Laser:

+ Có tế bào hắc tố ở trung bì: biểu hiện là các hạt melanosome bắt màu nitrat bạc màu đen, nhiều ở trung bì lưới. Ở một số tiêu bản đôi khi các hạt không đều, có thể rải rác hoặc thành những vệt. Với trường hợp bớt màu xanh đen, trên hình ảnh vi thể các hạt tập trung dày thành các cụm, bó hoặc dải. Các hạt này có thể ở trung bì sâu, thậm chí ở hạ bì, quanh thành mạch máu, tuyến mồ hôi. (hình 3.13)

- Ngay sau chiếu Laser:

+ Vùng trung bì xuất hiện các “vùng mất cấu trúc” với các kích thước khác nhau

+ Các tế bào mang sắc tố và melanosome bị tổn thương: biểu hiện bằng các hạt bắt màu nitrat bạc màu đen phân tán, không thành cụm (hình 3.14).



Hình 3.13. Trung bì trước Laser:

1. Tế bào hắc tố trung bì; 2. Tuyến bã (Nhuộm Masson-Fontana) (x 400)
- [Bệnh nhân số 1 mã TT15009176]

Hình 3.14. Trung bì ngay sau chiếu Laser

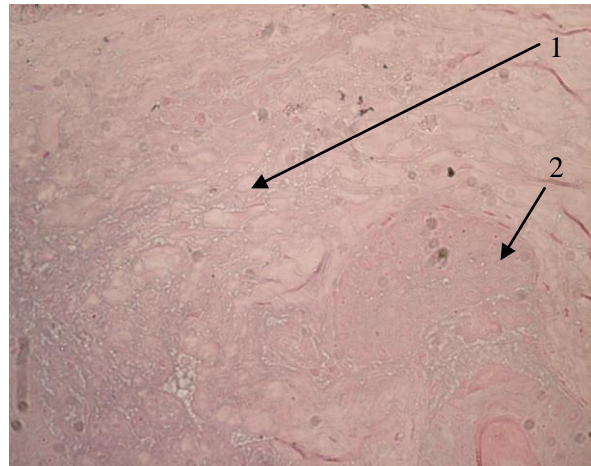
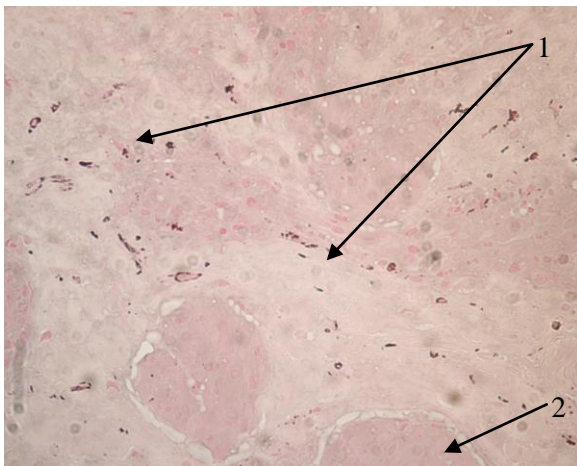
1. Tế bào hắc tố phân tán; 2. Tuyến bã (Nhuộm Masson-Fontana) (x 400)
- [Bệnh nhân số 3 mã TT14052882]

- Sau 4 lần chiếu Laser:

Quan sát rõ sự giảm sắc tố vùng đáy so với trước điều trị Laser (hình 3.15).

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

Trung bì không còn hình ảnh của tế bào hắc tố: không thấy hoặc thấy rất ít hình ảnh các hạt bắt màu thuốc nhuộm, không còn các dải, cụm bắt màu thuốc nhuộm. các cấu trúc khác của trung bì cũng giống như bình thường (hình 3.16)



Hình 3.15 Trung bì sau chiếu Laser 4 lần

1. tế bào hắc tố ít hơn so với trước Laser;
 2. Tuyến bã (Nhuộm Fontana) (x 400)
- [Bệnh nhân mã TT15009176]

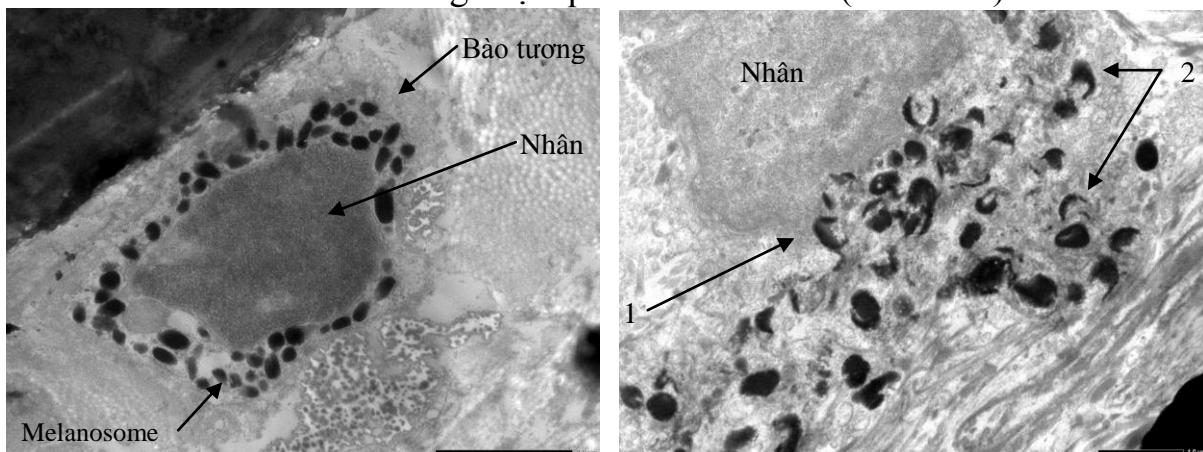
Hình 3.16. Trung bì sau Laser 8 lần

1. Không còn TBHT; 2. Tuyến bã (Nhuộm Masson-Fontana) (x 400)
- [Bệnh nhân mã TT15009176]

3.3.2.2. Biến đổi cấu trúc siêu vi của tế bào hắc tố trung bì

- Trước điều trị Laser:

- + Hình dáng tế bào hắc tố vùng trung bì: hình bán khuyên, hình đuôi gai,...
- + Vị trí tế bào hắc tố: trung bì lưới, trung bì sâu, quanh thành mạch máu, tuyến mồ hôi, tuyến bã. Một số tế bào hắc tố thấy cả ở lớp mỡ phía dưới (hạ bì).
- + Trong bào tương tế bào hắc tố trung bì chứa nhiều melanosome, các melanosome nằm ở bào tương hoặc quanh nhân tế bào (hình 3.17).



Hình 3.17. TBHT trung bì trước Laser (TEM x 4000, thước đo 2,0 μm) [BN mã TT15012671]
Hình 3.18 TBHT tổn thương ngay sau laser (TEM x5.000, thước 1,0 μm) [BN TT14052882]
1: rách màng nhân; 2: melanosome tổn thương

- Ngay sau chiếu Laser:

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

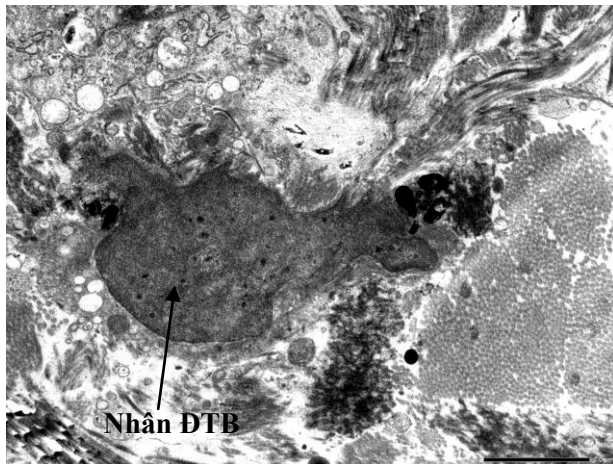
- + Tế bào bị chèn ép, biến dạng
- + Màng tế bào bị gián đoạn, rách hoặc đứt màng tế bào: làm thoát melanosome khỏi tế bào hắc tố, các melanosome đi vào khoảng gian bào, vùng sợi collagen
- + Nhân tế bào tổn thương: nhân bị chèn ép, rách màng nhân, hạt nhân bị phá vỡ
- + Các thành phần của tế bào như phức bộ Golgi, riboxom, ty thể, lưới nội chất tương phòng, có “vùng mất cấu trúc” ở trong, thậm chí bị phá hủy (hình 3.18)

- Sau 4 lần chiếu Laser:

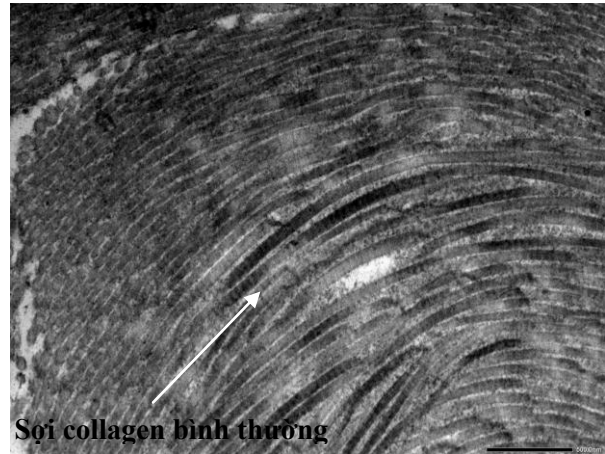
Hình ảnh là sự tan rã của tế bào hắc tố, phân hủy melanosome, thực bào của đại thực bào và sự giảm đi của tế bào hắc tố so với trước khi chiếu Laser (hình 3.19)

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

Hình ảnh cấu trúc siêu vi gần như da bình thường, không quan sát thấy tế bào hắc tố hoặc melanosome vùng trung bì, hạ bì. Tương ứng trên lâm sàng là bớt hoàn toàn biến mất. Các cấu trúc như tuyến bã, collagen bình thường (hình 3.20)



Hình 3.19. sau 4 lần chiếu Laser: đại thực bào xuất hiện “dọn dẹp” tế bào tổn thương (TEM x3000 thước 1,0 μm ; BN TT15012671)



Hình 3.20. Sau 8 lần chiếu Laser: hết TBHT, sợi collagen bình thường (TEM x10.000 thước 500nm; BN TT15012671)

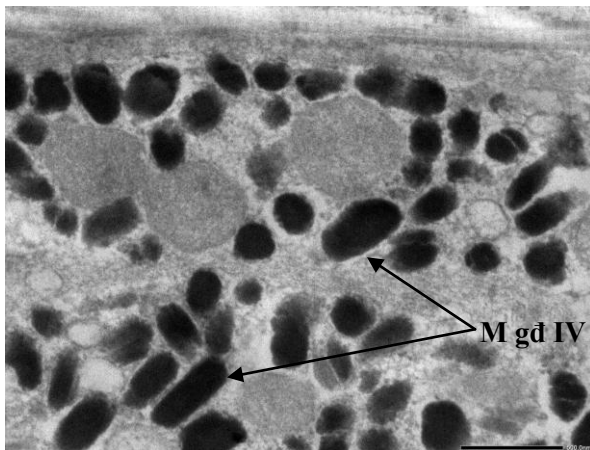
3.3.2.3. Biến đổi cấu trúc siêu vi của melanosomes vùng trung bì

- Trước điều trị Laser:

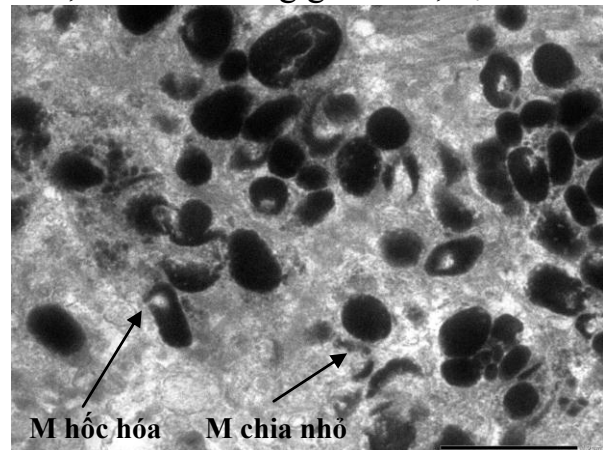
- + Melanosome nằm trong bào tương tế bào hắc tố, chủ yếu giai đoạn III, IV.
- + Số lượng melanosome giai đoạn IV: trung bì khoảng 9-11 M/ μm^2
- + Kích thước các melanosome: 0,22-0,65 μm . (hình 3.21).

- Ngay sau chiếu Laser: Tổn thương melanosome rất rõ nét và trầm trọng

- + Melanosome “hốc hóa”, giảm đậm độ điện tử, phá vỡ, chia nhỏ (hình 3.22)
- + Các melanosome thoát khỏi tế bào hắc tố, đi vào khoảng gian bào, sợi chun



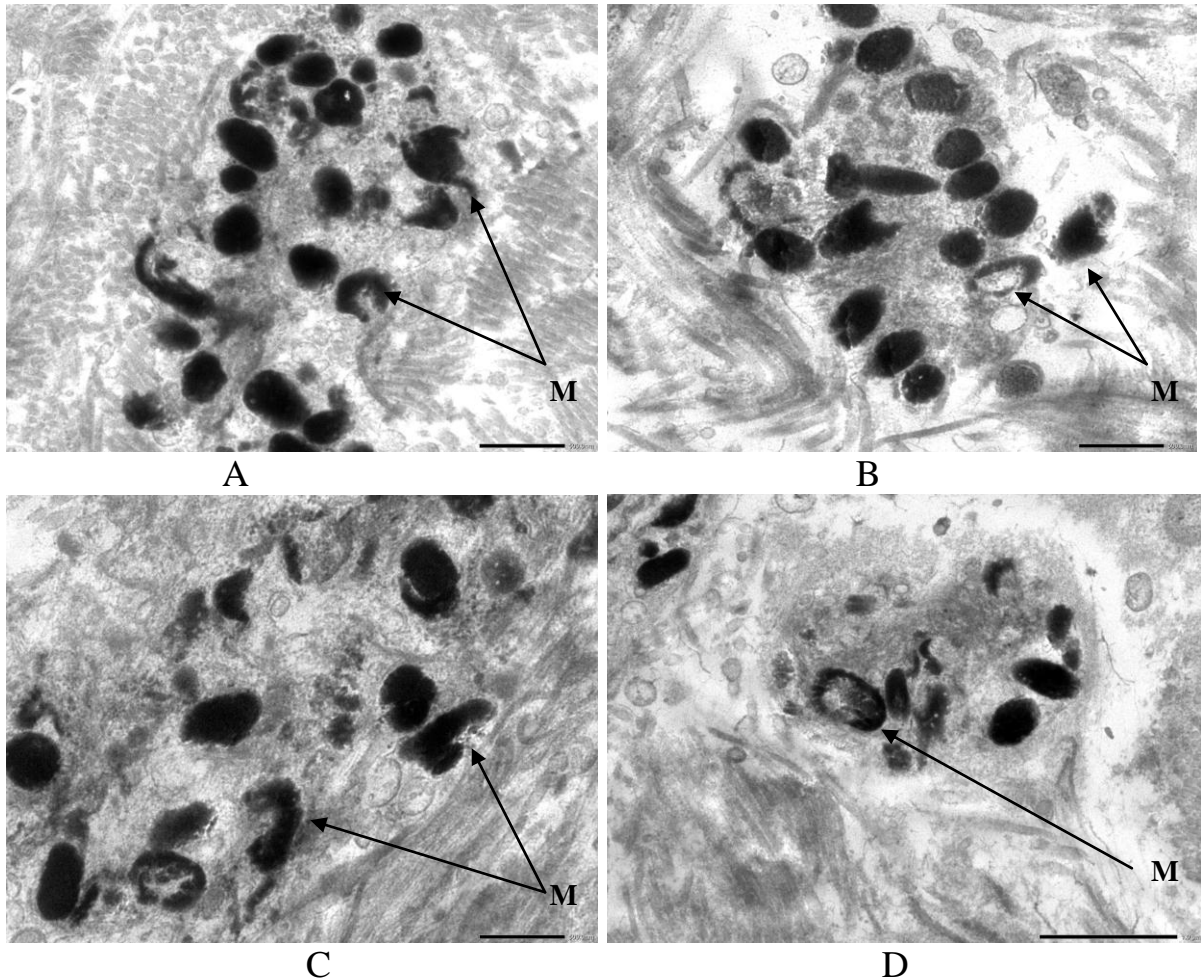
Hình 3.21. có 9-12 M/ μm^2 trước Laser (TEM x12.000, thước 500nm; BN TT15009176)



Hình 3.22. M hốc hóa, chia nhỏ sau Laser (TEM x8.000, thước 1,0 μm ; BN TT14052882)

- Sau 4 lần chiếu Laser:

Hình ảnh siêu vi là sự phân hủy, tan rã của các melanosome, sự “dọn dẹp” của đại thực bào. Quá trình này diễn ra mạnh nhất trong thời gian 2-4 tháng sau chiếu Laser (hình 3.23).



Hình 3.23. Số melanosomes tồn thương/1 μm^2 tương thích với thời gian giữa 2 lần chiếu Laser. (TEM x 10.000, thước đo 500nm) [BN mã TT15009176]

A: 7-8 M/1 μm^2 (sau chiếu Laser 1 tháng). B: 6-7 M /1 μm^2 (sau chiếu Laser 2 tháng)
 C: 5-6 M /1 μm^2 (sau chiếu Laser 3 tháng). D: 2-3 M/1 μm^2 (sau chiếu Laser 4 tháng)

- Sau 8 lần Laser với kết quả rất tốt:

Không còn quan sát thấy melanosome vùng trung bì.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về đặc điểm lâm sàng bớt Ota

Các nghiên cứu đều chỉ ra bớt Ota gặp ở nữ nhiều hơn nam với tỷ lệ nữ/nam gấp 3-5 lần. Tamino, Hidano, trong nghiên cứu về bớt Ota của người Nhật đều nhận thấy tỷ lệ Nữ/Nam: 4,8/1. Hong-Weiwang nghiên cứu 602 trường hợp BN Ota người Trung Quốc tỷ lệ nữ/nam: 4,1/1. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân nữ/nam: 3,3/1. Nguyên nhân vì sao bớt Ota hay gặp ở phụ nữ hơn nam giới chưa được giải thích rõ ràng, tuy nhiên nhiều tác giả đưa ra giả thuyết hormon nội tiết nữ có vai trò trong kích thích xuất hiện bớt Ota. Đa số các

trường hợp bớt Ota khởi phát ở thời kỳ sơ sinh. Theo Henry H 59% bệnh nhân bớt Ota biểu hiện bệnh ngay sau sinh. Hidano A cũng thấy 48% bớt Ota xuất hiện ngay sau sinh, 11% phát triển trong vòng 1- 10 tuổi, 36% phát triển khi 11-20 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi 70,8% bệnh nhân biểu hiện bệnh khi \leq 10 tuổi, 18,9% bệnh nhân biểu hiện bệnh ở lứa tuổi 11-20.

Về diện tích, trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân Ota có diện tích thương tổn $> 50\text{cm}^2$ chiếm cao nhất với tỷ lệ 25,1%, chỉ có 3,6% trường hợp diện tích bớt $< 5\text{cm}^2$, diện tích trung bình của thương tổn $40,01 \pm 2,31 \text{ cm}^2$, diện tích thương tổn thấp nhất 2cm^2 , lớn nhất 125cm^2 . Kết quả của chúng tôi khác biệt so với nghiên cứu của một số tác giả. Hong-Weiwang công bố trong nghiên cứu của mình diện tích trung bình bớt Ota là $25,97\text{cm}^2$, diện tích nhỏ nhất 1cm^2 , lớn nhất 250cm^2 . Sự khác biệt có thể do sự khác nhau về đối tượng nghiên cứu. Bớt Ota ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ chính là do các đặc điểm màu sắc của bớt. Sueda khi nghiên cứu đặc điểm lâm sàng bớt Ota ở người Nhật Bản thấy rằng thương tổn màu tím xanh hay gặp với tỷ lệ 53,6%, trong khi màu nâu, nâu tím, xanh đen gặp với tỷ lệ lần lượt là 14,6%; 27,8% và 4,0%. Kết quả của chúng tôi cho thấy màu xanh đen và xanh tím hay gặp nhất trong bớt Ota với tỷ lệ 42,1% và 40,5% trong khi màu nâu tím và nâu chỉ gặp với tỷ lệ 13,3% và 4,1%.

Chúng tôi cũng mô tả một cách chi tiết vị trí cụ thể thương tổn bớt Ota: má bên phải gặp với tỷ lệ 50,8%, má trái 35,4%, mi mắt dưới 49,7%, thái dương 41,1%. Nhận xét này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác. Phân tích 602 bệnh nhân bớt Ota người Trung Quốc, Hong-Weiwang nhận thấy các vị trí thái dương, mi mắt dưới và má hay gặp nhất trong bớt Ota với tỷ lệ lần lượt là 70,1%; 65,7% và 57,6%. Ngoài tổn thương trên da bớt Ota còn biểu hiện tại vùng niêm mạc, trong nghiên cứu của chúng tôi 48,7% bệnh nhân Ota có thương tổn củng mạc mắt, tỷ lệ thương tổn niêm mạc mũi 14,9%.

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

Kết quả cải thiện tăng dần sau 2, 4, 6, 8 lần điều trị. Sau 8 lần điều trị cải thiện mức rất tốt của diện tích là 31,4% của sắc tố là 45,7%. Không có trường hợp nào cải thiện mức độ kém. Theo nghiên cứu của Dae Hun Suh, Ji Hwan Hwang (2000) với liệu trình điều trị 5-9 lần chiếu laser Qs Alexandrite, 75,5% bớt Ota có mức cải thiện tốt và rất tốt. Gerardo A. Moreno-Arias (2001) tiến hành điều trị bớt Ota bằng laser QS Alexandrite với liệu trình 8 lần nhận thấy 100% bệnh nhân đáp ứng với điều trị trong đó 76,92% đạt kết quả ở mức tốt và rất tốt. Các kết quả nghiên cứu cho thấy điều trị bớt Ota bằng laser QS Alexandrite là một biện pháp điều trị hiệu quả cao. Kết quả của chúng tôi cho thấy tăng sắc tố là tác dụng phụ duy nhất với tỷ lệ 5,8%. Theo Hong-Weiwang

điều trị bớt Ota bằng laser QS alexandrit hầu như không có biến chứng sau điều trị, tăng sắc tố gặp với tỷ lệ 1%, mất sắc tố với tỷ lệ 1,5% và không có trường hợp nào biến chứng sẹo. Điều này cho thấy điều trị bớt Ota bằng laser Q-switched Alexandrite hầu như không có biến chứng đáng kể.

Sau 8 lần điều trị 54,2% bệnh nhân rất hài lòng với kết quả điều trị, 40,0% bệnh nhân ở mức hài lòng. 5,8% bệnh nhân chưa cảm thấy hài lòng, lý do là mức độ cải thiện bớt Ota ở những bệnh nhân này chưa cao, tuy nhiên sau khi điều trị tiếp 2-4 lần các bệnh nhân này đều hài lòng với kết quả điều trị.

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

Những nghiên cứu về siêu cấu trúc bớt Ota trước, trong, sau điều trị laser chưa nhiều trên thế giới và chưa được thực hiện tại Việt Nam. Theo nghiên cứu của LU Zhong , CHEN Junpang (2003) laser QS Alexandrite tác động vào tế bào sắc tố và melanosome trong bớt Ota nhất là vùng trung bì, phá hủy và loại bỏ chúng từ đó da vùng bớt trở lại bình thường. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đặc trưng của bớt Ota trên vi thể, siêu cấu trúc là sự tăng sắc tố vùng lớp đáy và sự xuất hiện của tế bào sắc tố, melanosome dày đặc, tập trung thành đám tại trung bì. Khi chiếu laser các tế bào có chứa melanosome đều tổn thương gồm cả tế bào thượng bì, tế bào sắc tố thượng bì và tế bào mang sắc tố trung bì. Tuy nhiên quan sát và phân tích chúng tôi nhận thấy sau 3-4 tháng các tế bào thượng bì và tế bào sắc tố vùng thượng bì phục hồi hoàn toàn, các melanosome xuất hiện trở lại và thượng bì trở về hoàn toàn bình thường sau 6 tháng. Trong khi đó tế bào sắc tố và melanosome vùng trung bì tổn thương, thoái hóa, kéo theo sự tập trung các tế bào như đại thực bào, lympho, nguyên bào sợi đến “dọn dẹp”, quá trình thoái hóa của melanosome và dọn dẹp xảy ra liên tục do các lần điều trị gối tiếp nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích sự biến đổi, thoái hóa, “dọn dẹp” các melanosome và tế bào sắc tố vùng trung bì bớt Ota trong quá trình điều trị trên hình ảnh vi thể và siêu vi, chúng tôi nhận thấy quá trình này diễn ra mạnh nhất trong khoảng thời gian 2-4 tháng sau chiếu Laser. Chính vì vậy đề xuất của chúng tôi trong nghiên cứu là khoảng cách giữa 2 lần chiếu tia Laser trong điều trị bớt Ota là 2-4 tháng. Các tế bào sắc tố và melanosome của trung bì giảm dần sau mỗi lần điều trị laser. Như vậy đích điều trị của laser QS Alexandrite chính là tế bào sắc tố, melanosome vùng trung bì. Điều này càng được minh chứng rõ hơn khi phân tích các mẫu da sau khi kết thúc điều trị với kết quả đạt mức rất tốt: 6 tháng sau khi kết thúc điều trị vùng thượng bì hoàn toàn bình thường, vùng trung bì hầu như không còn tế bào sắc tố và melanosome nhưng các sợi chun, collagen vẫn còn xấp xệp lộn xộn, 12 tháng sau khi kết thúc điều trị với kết quả lâm sàng là khỏi bệnh cấu trúc da trên vi thể và siêu cấu trúc hoàn toàn bình thường và không để lại di chứng nào.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng bớt Ota

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

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

- Kết quả cải thiện bớt Ota tăng dần sau 2, 4, 6, 8 lần điều trị. Sau 8 lần điều trị cải thiện mức rất tốt, tốt, trung bình của kích thước lần lượt là 31,4%; 54,3%, 14,3% của sắc tố là 45,7%; 51,4% và 2,9%, không có cải thiện mức độ kém.
- Năng lượng điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite: $5,5-7\text{J}/\text{cm}^2$
- Khoảng cách giữa 2 lần chiếu tia Laser trong điều trị bớt Ota là 2-4 tháng.

- Điều trị bớt Ota bằng Laser QS Alexandrite an toàn và được bệnh nhân ưa thích

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

- Trước điều trị Laser: tăng sắc tố vùng đáy, tăng số lượng melanosomes/1 bọc melanosome. Xuất hiện tế bào hắc tố vùng trung bì, bên trong tế bào hắc tố chứa nhiều melanosomes trưởng thành với kích thước lớn,
- Trong thời gian điều trị Laser: tế bào hắc tố, tế bào sừng, melanosomes thượng bì tổn thương nhưng vẫn xuất hiện lại ở thượng bì. Trong khi các tế bào hắc tố, melanosomes trung bì tổn thương và bị loại bỏ, thời gian mạnh nhất 2-4 tháng.
- Sau chiếu Laser 8 lần: Tế bào hắc tố, tế bào sừng, melanosomes vùng thượng bì xuất hiện trở lại và giống như bình thường. Tế bào hắc tố, melanosomes vùng trung bì bị loại bỏ và cấu trúc da trở lại giống bình thường. Không quan sát thấy quá trình tạo sẹo. Như vậy đích điều trị của Laser QS Alexandrite trong bớt Ota là tế bào hắc tố và melanosome vùng trung bì. Sau điều trị tế bào hắc tố và melanosome trung bì bị loại bỏ và cấu trúc da trở lại giống như bình thường.

KHUYẾN NGHỊ

Điều trị bớt Ota bằng Laser Q-switched Alexandrite nên được áp dụng cho các cơ sở điều trị. Phác đồ điều trị phù hợp là:

- Liệu trình điều trị ≥ 8 lần chiếu Laser
- Mức năng lượng điều trị: $5,5 - 7\text{J}/\text{cm}^2$
- Kích thước chùm tia phát: 3-4mm
- Khoảng cách giữa hai lần chiếu 2- 4 tháng.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



NGUYEN THE VY

**Treatment of Ota's nevus
BY QS Alexandrite laser**

Speciality : DERMATOLOGY

Code : 62720152

MEDICAL DOCTOR THESIS SUMMARY

HA NOI – 2017

THESIS COMPLETED IN:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Supervisor:

- 1. As. Prof. Nguyen Huu Sau MD., PhD.**
- 2. Pham Xuan Thang MD., PhD**

Reviewer 1:.....

Reviewer 2:.....

Reviewer 3:.....

Thesis will be defended at University level Doctoral thesis assesment
commitee in Hanoi Medical University

at: on 2017

Thesis can be found out in:

- National Library of Vietnam
- Library of Hanoi Medical University
- Library of Medical Infomation Central

LIST OF THE SCIENTIFIC PUBLISHING

1. Nguyen The Vy, Nguyen Quoc Hung, Vu Manh Hung, Nguyen Huu Sau (2015). Clinical characteristics of Ota's nevus. *Journal of Medical Research*, Volume 94, N^o 2, 80.
2. Nguyen The Vy, Nguyen Huu Sau (2016). Nevus of Ota. *Vietnamese Journal of Dermatology and Venereology*, N^o 21, 53
3. Nguyen The Vy, Nguyen Quoc Hung, Vu Manh Hung, Nguyen Huu Sau, Pham Xuan Thang, Đam Thuy Hong (2016). Treatment of Ota's nevus with QS Alexandrite laser. *Journal of Medical Research*, Volume 100, N^o 2, 78.

PART A: INTRODUCTION TO THESIS

1. BACKGROUND

Nevus of Ota is a congenital pigment, described by Ota in 1939. The clinical manifestation of the disease is an enlarged pigmentation that grows darker and wider on the face. Ota's nevus not only affect health but especially affect the aesthetic, psychological of patients, with young children can affect the development of personality. Therefore, Ota's nevus treatment is very urgent. Ota's nevus treatment nowadays often uses Laser, one of the most effective Ota's nevus laser treatment is the QS Alexandrite Laser.

Although the effectiveness of Ota's nevus treatment with Q-switched Alexandrite laser has been clinically proven, the way laser actually affects Ota's nevus is not completely clear. In order to clarify this process, it is necessary to observe the variation of Ota's nevus when lasered on histopathology. With microscopic images, it is often impossible to observe the structure below the cell. Therefore, the analysis of the effect of laser on Ota's nevus on ultrasound images is important, not only to clarify the way, progression, laser treatment QS Alexandrite effect with Ota's nevus, bring the view. The scientific, thorough, comprehensive treatment of Ota's nevus by laser, but also on that basis proposed the best treatment regimen Ota's nevus. In Viet Nam Ota's nevus has not been studied extensively and treatment Ota's nevus with laser QS Alexandrite is still a relatively new technique. Studies on the superstructure of Ota's nevus on the electron microscope have not yet been carried out.

2. OBJECTIVE THESIS:

1. Examination of some clinical features of Ota's nevus treatment at Hanoi Dermatology Hospital.
2. Evaluate the effectiveness of treat Ota's nevus by Q-switched Alexandrite Laser
3. Analysis of microstructural and microscopic structure changes of Ota's nevus laser treated QS Alexandrite.

3. ATTITUDE AND MEANING OF THESIS

Nevus of Ota is nevus facial congenital hyperpigmentation, more common in females than males, illnesses that affect psychologically and aesthetically, patients with small children can affect personality development. Therefore, the examination, treatment, especially early treatment Ota's nevus is an urgent need. The thesis of "Treatment of Ota's nevus with QS Alexandrite laser" is an in-depth study of Ota's nevus, the results of the study show the clinical manifestation of Ota's nevus, laser treatment effect, possible complications Encounters, factors affecting the results of treatment. This is a meaningful reference for clinicians. The results of the analysis of the reduction of Ota's nevus in the laser treatment of histopathology revealed the effect of the laser, the change of the epidermis, the dermis. On that basis, make recommendations on the most appropriate treatment regimen. This shows that the implementation of the subject is very necessary. The thesis is not only significant in science and scholarship, but also in practical application.

4. NEW CONTRIBUTIONS OF THESIS

The thesis not only outlines the clinical manifestation of Ota's nevus, the effect of laser treatment, possible complications, factors affecting the outcome of treatment, but also the first time in the analysis. The laser beam effect on Ota's nevus on the superstructure image is made in Vietnam. This explains the hypothesis of the laser's effect on Ota's nevus. At the same time, the thesis also presents some new problems compared to other authors in the world: "The distance between two laser shifts is best suited for 2-4 months";

5. THE LIST OF THESIS

The dissertation is presented 115 pages with layout: 2 page issue; Overview 31 pages; Subject and methodology 14 pages; Results 34 pages; Discuss 31 pages; Concludes 2 pages; 1 page proposal.

The thesis has 24 tables, 3 graphs, 57 images, 6 appendices and 101 references.

PART B: CONTENT THESIS

Chapter 1

OVERVIEW DOCUMENT

1.1. Biosynthesis of melanin

Melanin tyrosinase in the melanocytes is the enzyme that synthesizes melanin from DOPA. Tyrosinase is synthesized in the cell and is contained in small bags of Golgi. These bags are merged with DOPA's melanin pre-granules. Here the melanin is synthesized and deposited to become melanin particles. Morphologically, melanin is considered in the form of melanin and melanin-coated granules. Wassermann H, Seth J et al divided the melanin production process into four phases:

Phase I The melanin particles consist only of enzyme tyrosinase and a protein template.

Phase II: Melanin pre-melanin has a full mesh structure but no melanin.

Phase III: Melanin deposition in the inner net but not yet complete.

Phase IV: Completely empty creates a homogeneous structure.

1.2. Nevus of Ota

1.2.1 Causes, pathology, pathogenesis, clinical pathology, pathogenesis of Ota's nevus

1.2.1.1 Causes of Ota's nevus

Unknown cause of Ota's nevus. According to some authors, the disease is thought to be a congenital change of the pigmented cells in the shallow dermis. However, there are some aspects related to less ota that have been recorded such as race, gender, genes

1.2.1.2 Pathogenesis of Ota's nevus

Pigmentation in Ota's nevus is due to pigmented melanin production in the dermis that does not reach the epidermis during fetal development. The large density of ota's pigmented cells indicates that this type of removal is Hamartoma. In some patients, Ota's nevus may appear after shock, cramping or sunburn. Some female patients, less noticeable, appear after menstruation, or after menopause, or after hormone use.

1.2.1.3 Clinical manifestations of Ota's nevus

Inception: The first summits of the onset of Ota's nevus abscess occur during embryonic stages, about 50% -60% of the cases of Ota's nevus occur at birth. The second peak of the beginning of Ota's nevus in childhood or teaching. After the onset, Ota's nevus can gradually spread and darker color, until the age of less often stable.

The basic lesions of the Ota's nevus are flat colors that can be brown, violet, purple or blue, gray, black, varying in size from a few millimeters to several millimeters, which can be linked together. Into large plates. Each of these mats has a round, oval or serrated shape, while the overall lesion is mottled, with an unknown margin, irregularity, and sometimes mixed with the surrounding skin. In general, the overall lesion size ranges from a few centimeters to wider, with cases occupying the entire facial or individual lesions on both sides. The localized lesions are concentrated in the dominant area of the eye and jaw on the nerve. The pigmentation is usually on one side of the body (90%), in some cases symmetrically on both sides of the cheek. Either the temples or the forehead. In addition to lesions in the skin, the mucous membranes of the mouth, pharynx, nose, or conjunctiva may also be present. Symptoms of local or systemic body function have no special manifestations.

1.2.1.4 Histopathology of Ota's nevus

Microcrystals: The non-infiltrating region of Ota's nevus lessens the melanocytes, which are longitudinal and sporadic, dots in the collagen bundles. These cells are located at the top third of the mesocarp. Sometimes, the melanocytes are also found in the papillae or even in the lower lip. Pigmentation increases in the lower part of the epidermis and increases in the number of melanocytes in the basal cell layer. Melanocytes can be found in the form of bundles around the walls of the blood vessels, the gut lumen, the sebaceous gland. High rise and infiltrate areas show large numbers of fringed melanocytes that make up a bundle or cluster of cells that are similar to less blue. Ota's nevus has been classified into five classes based on the location of the pigmented skin cells, which are (1) superficial, (2) superficial, (3) diffused, (4) dominant Deep, and (5) deep.

The microscope image of Ota's nevus under study by Lu Z, Chen J with epithelial expression is the large rounded, nuclear melanoma cells. Each melanocytic melanocytoma contains about 3 mature melanosomes (stage IV) / 1 μm^2 of the area, with melanosomes 0.15-0.30 μm in size. While the mesentery of the melanocytes is round, dendritic, or irregular, the interior of the cell contains many melanosomes in stages III and IV (diameter: 0.12-0.78 μm).). Each μm^2 of area contains about 9 melanosomes with a diameter of 0.12-0.78 μm . Melanosomes in melanocytes are larger in size and number than normal in the epidermis.

1.2.2. Diagnosis Ota's nevus

1.2.2.1. Definitive diagnosis:

- Brown, violet, violet, blue, gray or black in the area around the eyes, cheeks, temples, forehead or fore and aft.
- Whether or not mucosal damage: eye, nasal mucosa, mouth.
- Early onset (<10 years)
- The lesions tend to spread and bold up
- Symptoms of normal function

1.2.2.2 Differential Diagnosis Ota's nevus: nevus blue, melasma, nevus of Hori,.

1.2.3. Treatments Ota's nevus

1.2.3.1 Surgery: Surgical removal of the whole or part of the lesion followed by imaging methods: discarded skin patches, local skin flaps or direct skin closure.

1.2.3.2 Nitrogen refrigeration, electricity burning, plasma burning, CO2 laser

Liquid nitrogen, electrolysis, plasma or CO2 laser destruction of the skin

O Advantages: fast, simple, inexpensive, can take care of Ota's nevus.

Disadvantages: when treatment damage both healthy cells, high recurrence rate, scarring after treatment. These measures are currently less applicable

1.2.3.3 Nd: YAG, Ruby, Alexanderite types

Laser Q-switched systems such as Nd: YAG (1064-532nm), Ruby (695nm), Alexanderite (755nm). These lasers have a well-absorbed wavelength that selectively selects melanocytes. Accompany the Q-switched system, which has a

very short pulse range of 5-7ns, which causes the temperature to concentrate at high shining areas with short projection time, thus reducing heat damage to surrounding tissue. As a result, lesions are removed without affecting the structure of the skin

1.3. Laser QS Alexandrite

Laser (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) is a coercive emission of a substance to produce a beam. In 1983, the principle of Anderson and Parish's selective photolithography was invented, followed by the Q-switched laser system. From here opens a new direction for laser treatment of laser pigmentation.

The Alexandrite laser was first produced in 1997, with the source being the beam-powered alexandrite with 755nm wavelength. Under the principle of Anderson and Parish's selective photochemical decomposition, the light spectrum of the alexandrite laser converts into heat to destroy selectively on the pigmented cells satisfying the following conditions: (1) The wavelength of the alexandrite laser (755nm) is selectively absorbed on melanin cells. (2) Pulse duration or tissue contact time is about 6-10 ns, which is much less than the tissue discharge time (about 70-280 ns). (3) Energy density is reached to produce thermal destruction on melanin cells. Therefore QS Alexandrite Laser is widely used in the treatment of skin pigmented lesions such as Ota's nevus, freckles, ..

1.4. Studies on reducing Ota's nevus in the world and Viet Nam

1.4.1. On the world

In 1939, the first two Japanese authors, Ota and Tamino, described the clinical characteristics of the black pigment in the face. From here less pigment is named his Ota's nevus. In 1980, Ohshiro (Japan) published the first successful treatment of omega-pigmentation with Argon Laser (488nm - 514nm wavelength) with continuous pulse. By 1991, Hirayama and Suzuki (Japan) had reduced the Ota's nevus based on the distribution of melanocyte cells and the invasion of melanocytes in the skin. In 1992, Goldberg and Nychay were among the first to use QS Laser in the treatment of Ota's nevus, as they reported successful treatment of two cases Ota's nevus patients with QS Ruby Laser.

In 1999, Henry H, Leung S et al. Reported the complications of Q-switched Nd: YAG laser and Laser Q-switched Alexandrite laser treatment. Henry H. Walter W studied Q-switched Nd: YAG Laser Q-switched Alexandrite laser to treat Ota's nevus. The authors Henry H, Lai kun Lam (2001) proposed the classification of Ota's nevus pigments based on the response to lasers. Henry H also reported the recurrence of the Ota's nevus pigmentation after successful treatment with a Q-switched laser system [56]. In 2000-2003 Lu Z, Chen J analyzed the reduction of Ota's nevus in Q-switched Alexandrite laser treatment on the superstructure of the electron microscope. Thereby more clearly the hypothesis on how the impact of laser on Ota's nevus.

From 2008 to 2016, more and more research works on the reduction of Ota's nevus were published, showing the great interest of researchers with pathological conditions affecting this aesthetic. However, the current standard treatment regimen of Ota's nevus by laser is not really uniform. Factors such as the beam energy, the distance between the laser beam, are still different. In addition, studies on the microcosmic transformation of Ota's nevus when laser treatment is not much and the hypothesis of how the effect of laser to reduce Ota's nevus is not completely clear.

1.4.2. Viet Nam

In Vietnam, although there are no published reports on the incidence of Ota's nevus in the population, the number of Ota's nevus patients who visit the hospital is relatively high each year. Ota treatment has been performed at plastic surgery, aesthetics, and especially dermatology. The most commonly used method today is laser. Some hospitals have successfully treated Ota's nevus patients such as the National Dermatology Hospital, Hanoi Dermatology Hospital, Ho Chi Minh City Dermatology Hospital, 108 Central Military Hospital, 103 Hospital, Quy Hoa Dermatology and Dermatology Hospital, etc.

Although there have been some initial findings on the effectiveness of Ota's nevus laser treatment at treatment facilities, the study of Ota's nevus in Vietnam has not been conducted in a systematic way, Ota's nevus laser treatments like Q-switched lasers, such as the Alexandrite QS, are still a relatively new technique. Particularly no study on microscopic changes, the microscope of Ota's nevus under the effect of laser is made.

Chapter 2

OBJECTIVES AND METHODOLOGY

2.1. Research subjects

Ota patient at Hanoi Dermatologist Hospital from 1/2008 - 6/2015

* Selection criteria:

- With clinical characteristics study:

Resuscitation: Diagnosis patient diagnosis is Ota's nevus.

Prospective: The patient is diagnosed is Ota's nevus

- With the study to evaluate the effect of treatment: Patient treated full course;

No skin history sensitive to light; Acceptance to participate in research

- Histopathology, skin biopsy: standard skin model

* Exclusion criteria:

Pregnant; Patient with severe malignancy or internal medicine;

* Research materials

- Alex Trivantage Laser at Hanoi Dermatology Hospital

- Electron microscope JM 1410; Optical microscope; Colorlite sph900 reflectometer (at Institute 69)

2.2. Research Methods

2.2.1. Research design

- Ota Clinical Characteristics Survey: cross sectional description

- Evaluate the effectiveness of treatment Ota's nevus by laser:

Clinical trial self-comparison before and after laser treatment

- Histopathological change of Ota's nevus: study, description of observation.

2.2.2. Sample size: Convenient template

- Clinical Characteristics: 195 Ota's nevus patients from 1/2008 to 6/2015

- Effective treatment with laser QS Alexandrite: 35 patients qualified

- Microscopic and viral structures: 21 biopsy specimens from 12 of 35 laser treated patients. Includes: Before treatment: 8 samples; Immediately following Laser: 3 samples; After 4 times Laser: 7 samples (2 samples after Laser 1 month, 2 samples after 2 months, 2 samples after 3 months, 1 samples after 4 months); After 8 times the laser with very good results: 3 samples (at the time after Laser 2 months, 6 months and 12 months).

2.2.3. Steps to proceed

2.2.3.1. Surveys of clinical characteristics Ota's nevus

Medical examination, taking pictures of patients, filling in information on research.

2.2.3.2. Evaluate the effectiveness of treatment treatment by Laser

- Prepare the patient

Determination of injury size: based on area measurement

Color grading evaluation: Colorlite sph900 reflectometer.

- Conduct treatment

Treatment regimen: Wavelength 755nm; Energy: 5- 10j / cm²; Dimension of beam: 2-5mm; Speed: 5 / s; Does it show 8 times; The distance between treatments is 1-4 months.

- Evaluation of treatment results

+ Reduced size: based on comparison of the area before and after treatment:

Very good: reduce $\geq 80\%$ of lesion area; Good: 60-79% reduction in lesion area;

Average: 40-59% reduction in area; Poor: reduce $<40\%$ of area

Reduced pigmentation assessment: Use Colorlite sph900 spectrophotometer to measure skin color in Ota's nevus. Assessment levels include:

Very good: Color index of $\geq 80\%$ of normal skin color index; Good: 60-79%;

Average: 40-59%; Poor: reach $<40\%$ of normal skin color index.

2.2.3.3 Microscopic and ultrastructural study of Ota's nevus

- Skin biopsy:

The biopsy piece is taken at the lesion of Ota's nevus at the margin of the hair in the forehead, temple or cheeks by a minor surgical procedure.

- Treatment of skin biopsy samples: according to standard

Fontana dyed leather for microscopic reading on optical microscopes, standardized protocols for superstructural specimens for reading on electron microscopes.

- Read histopathological results:

The results include epidermal, dermolymer, epidermal and dermatome changes, pigmented cells, melanosome before, during, after laser treatment.

2.2.4. Data processing

According to the medical statistical method

2.3. Time, place of study

Time: 04/2014 - 11/2015. Venue: Hanoi Dermatology Hospital, Institute 69

2.4. Ethical research

The topic is done according to the approved syllabus of the Department of Dermatology, Hanoi Medical University. The subject was approved by the Medical Council of Hanoi Dermatology Hospital on July 30, 2014 before deployment.

Chapter 3 RESEARCH RESULTS

3.1. Clinical characteristics of Ota's nevus

Characteristics of disease onset and area of Ota's nevus:

Table 1. Age at onset (n = 195)

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

Table 2. Area of Ota's nevus (n = 195)

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

Comment: 70.8% Ota's nevus onset of illness ≤ 10 years old. 25.1% Ota's nevus area > 50cm², average area: 40.01 ± 2.31 (Min = 2; max = 125).

Color of Ota's nevus, related color of Ota's nevus with patient age:

Table 3. Color of Ota's nevus and patient age

Age \ Color	10-19		20-29		30-39		40-49		≥50		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Brown	4	<u>5,7</u>	3	3,5	1	5,9	0	0	0	0	8	4,1
Brown-violet	11	15,7	12	14,5	2	11,8	1	5,3	0	0	26	13,3
Violet-blue	29	41,4	34	41,0	6	35,3	8	42,1	2	33,3	79	<u>40,5</u>
Blue-green	26	37,2	34	41,0	8	47,0	10	52,6	4	<u>66,7</u>	82	<u>42,1</u>
Total	70	100	83	100	17	100	19	100	6	100	195	100

Comment: Violet-blue and Blue-green are color the most common in Ota's nevus with >40%.

Location characteristics of Ota's nevus:

Table 4. Location characteristics of Ota's nevus

Location		The right (n ₁ =107)		The left (n ₂ =81)		Both sides (n ₃ =7)	
		n	%	n	%	n	%
Skin	Forehead area	32	16,4	8	4,1	0	0
	Temples	80	<u>41,1</u>	48	<u>24,6</u>	2	1,0
	Eyelid on	49	25,1	43	22,1	1	0,5
	Eyelids under	97	<u>49,7</u>	58	<u>29,7</u>	2	1,0
	The cheeks	99	<u>50,8</u>	69	<u>35,4</u>	5	2,6
	Ear area	4	2,1	2	1,0	0	0
	Rhino	27	13,8	16	8,2	0	0
	Nose wing	24	12,3	9	4,6	2	1,0
	Upper lip area	0	0	0	0	0	0
	Lower lips	0	0	0	0	0	0
chin	0	0	0	0	0	0	
Mucosa	Eyebrows	52	<u>26,7</u>	39	<u>20,0</u>	4	2,1
	Nasal mucosa	16	8,2	12	6,2	1	0,5
	Pharyngeal area	2	1,0	1	0,5	0	0

Comment: In the Ota's nevus, the position of the cheek area, the lower eyelids most common, with the ratio of: cheek 50.8%, left cheek 35.4%; Eyelids below 49.7% and 29.7%. The injury rate on both sides of the Ota's nevus was 3.6%

The rise of Ota's nevus from onset to treatment time

Table 5. The rise of Ota's nevus from onset to treatment time (n=195)

The rise of Ota's nevus		n	%
Color	Darker color	153	<u>78,4</u>
	constant	40	20,6
	Smoother color	2	1,0
	Total	195	100,0
Acreage	constant	9	4,6
	< Twice	33	16,9
	Twice - Three times	82	<u>42,1</u>
	> Three times	71	36,4
	Total	195	100,0

Comment: 78.4% Ota's nevus Darker color. 42.1% Ota's nevus increase in size Twice - Three times.

Sex characteristics of Ota's nevus:

In 195 patients Ota's nevus have 150 female, the female / male is 3.3 / 1.

3.2. Effectively treat Ota's nevus by Q-switched Alexandrite Laser

- Change in size and color of Ota's nevus after laser treatment

Table 6. Change in size and color of Ota's nevus after laser treatment (n=35)

Cải thiện			Very good	Good	average	Poor	Total
After 2 sessions Laser	Size	n	0	0	2	33	35
		%	0	0	5,7	94,3	100
	Color	n	0	0	2	33	35
		%	0	0	5,7	94,3	100
After 4 sessions Laser	Size	n	1	2	8	24	35
		%	2,9	5,7	22,8	68,6	100
	Color	n	2	4	9	20	35
		%	5,7	11,5	25,7	57,1	100
After 6 sessions Laser	Size	n	4	7	19	5	35
		%	11,4	20,0	54,3	14,4	100
	Color	n	5	12	16	2	35
		%	14,3	34,3	45,7	5,7	100
After 8 sessions Laser	Size	n	11	19	5	0	35
		%	<u>31,4</u>	54,3	14,3	0	100
	Color	n	16	18	1	0	35
		%	<u>45,7</u>	51,4	2,9	0	100

Comments: After 8 sessions laser 100% Ota's nevus improve average or above, very good level is 31.4% with area and 45.7% for color

- Complications and satisfaction of patients with laser treatment

Table 7. Complications and satisfaction of patients with laser treatment

		n	%
Complications	Hyper pigmentation	2	<u>5,8</u>
	Hypopigmentation	0	0
	Scars	0	0
Satisfaction	Very satisfied	19	<u>54,2</u>
	Satisfied	14	40,0
	Unsatisfied	2	5,8
Total		35	100

Comments: 5.8% hyperpigmentation. 94.2% of patients are very satisfied, satisfied with the results.

- Color of Ota's nevus with treatment results

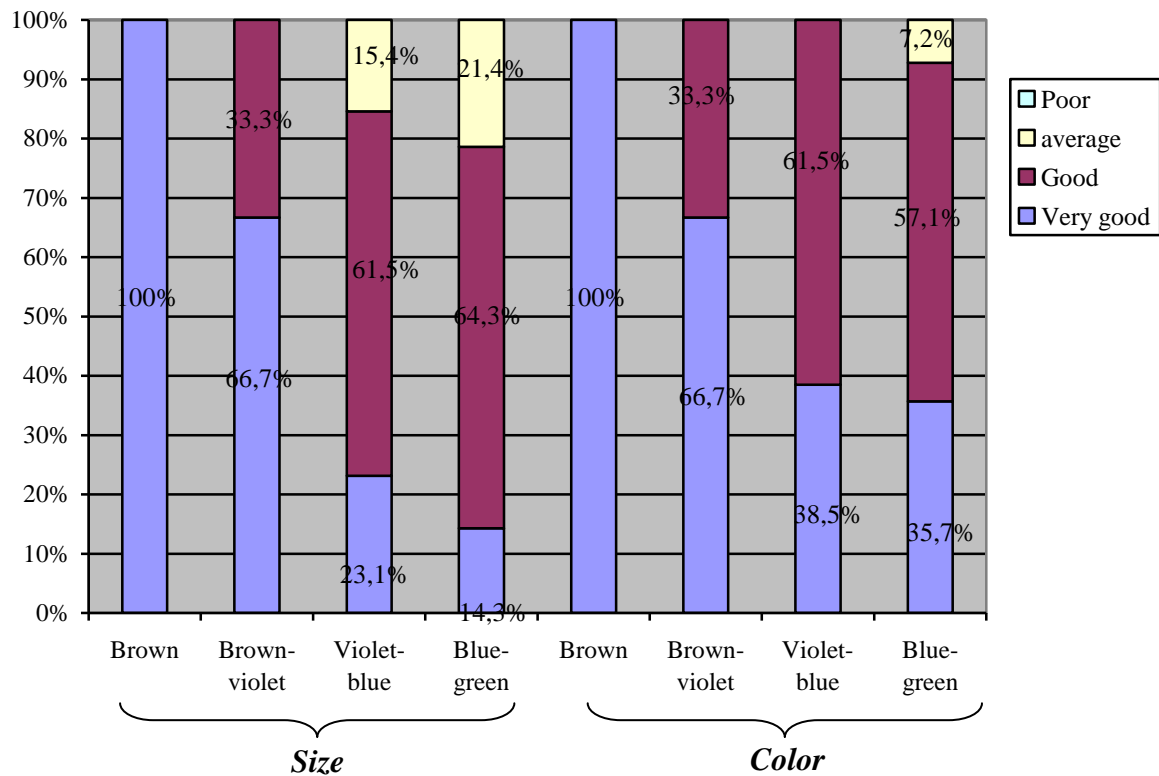


Chart 1. Relative color of Ota's nevus with results after 8 sessions (n=35)

Comments: brown, brown-violet better than Blue-green

- Position of Ota's nevus with treatment results

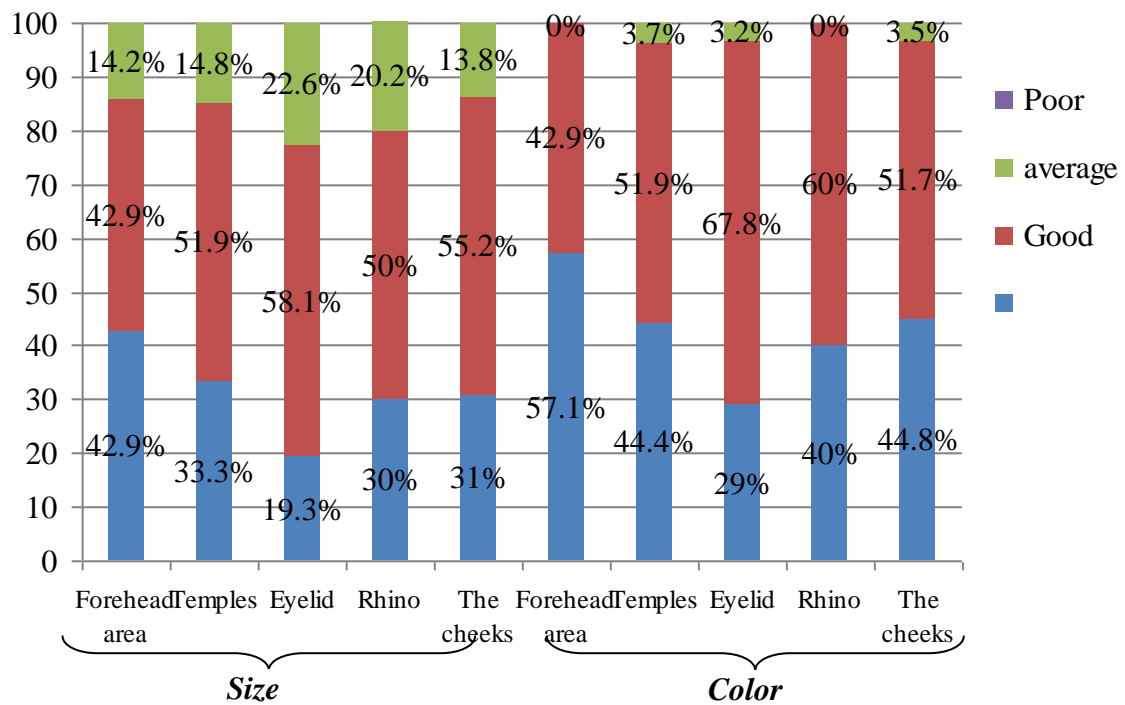


Chart 2. Relative position of Ota's nevus with results after 8 sessions (n=35)

Comments: The eyelid position responds to laser treatment less than others

3.3. Histopathological change of Ota's nevus is treated by Laser

3.3.1. Histopathological change of epidermal of Ota's nevus Laser treatment:

It consists of superficial epidermal, melanocyte, and melanosome

3.3.1.1 Transformation of epidermal microstructure:

- Before laser treatment: slight hyperpigmentation of the basal cell layer (Figure 3.1)
- Immediately after the laser: epidermal skin lesions (Figure 3.2).

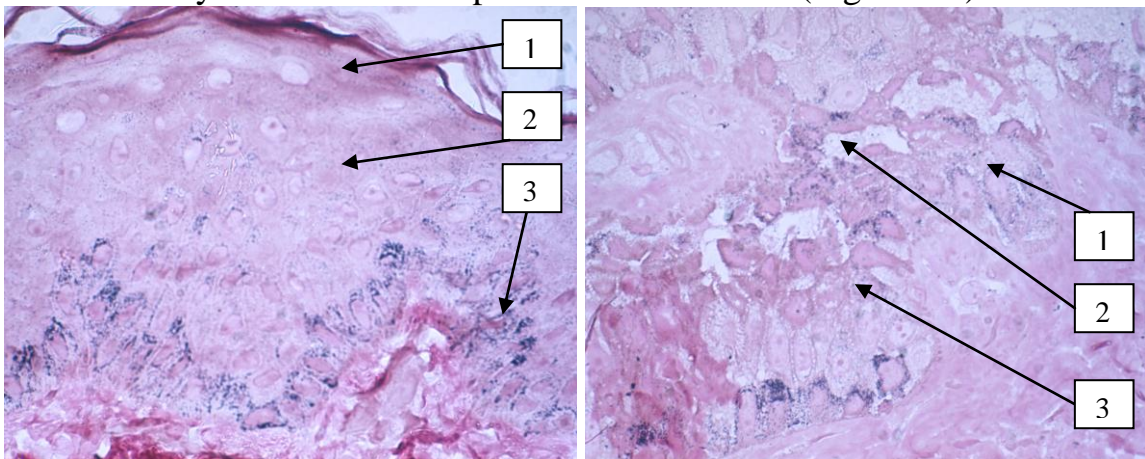


Figure 3.1. epidermal before laser

Figure 3.2. Immediately after the laser

Figure 3.1: 1: layer horny of epidermal; 2: cells of epidermal; 3: slight hyperpigmentation of the basal cell layer (Fontana x 400) [Patient code TT15009176]

Figure 3.2: 1. fuzzy bottom color; 2. "delicate regions" of the epidermis; 3. Cells "break up" (Masson-Fontana x 400) [Patient code TT14052882]

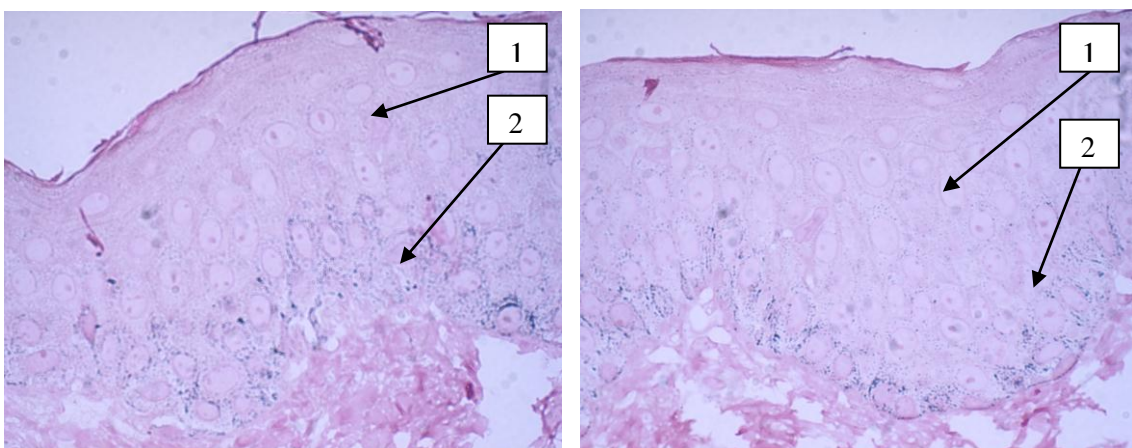


Figure 3.3. epidermal after 4 sessions laser

Figure 3.4. epidermal after 8 sessions laser

Figure 3.3: 1: cells of epidermal ; 2: less hyperpigmentation than before laser treatment. (Masson-Fontana) (x 400) [Patient code TT15009176]

Figure 3.4: 1: cells of epidermal; 2: no longer raise pigment in the bottom layer (Masson-Fontana) (x 400) [Patient code TT15009176]

After 4 sessions Laser: The epidermal is recovering, the pigment of the bottom is stable, the level of pigment pigmentation has decreased compared to before laser treatment (Figure 3.3).

After 8 sessions laser with very good clinical results: the epidermis recovers like normal skin. The epidermal cells and pigmentation are normal (Figure 3.4).

3.3.1.2. Change of supercellular structure of melanocytes in the epidermal:

- **Before laser treatment**

+ Melanocytes are normal.

+ In melanocytes, there are many melanosomes at the developmental stages (Figure 3.5).

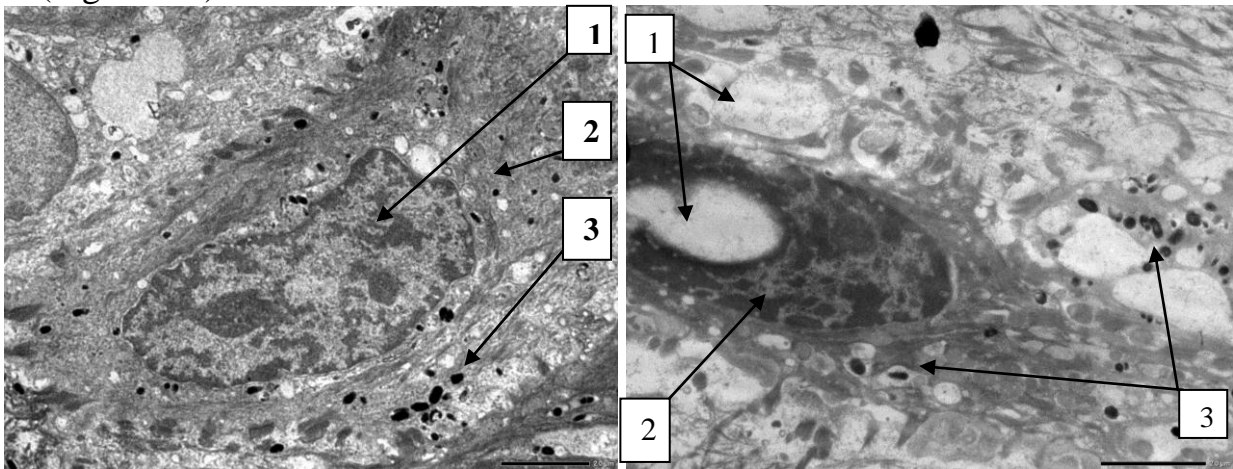


Figure 3.5. melanocytes before laser

Figure 3.6 melanocytes immediately after laser

Figure 3.5. Melanocytes before laser treatment: 1: nucleus; 2: cytoplasm; 3: melanosomes (TEM x 2,500, square 2.0 μm) [Patient code TT15009176]

Figure 3.6 Melanocytes immediately after laser: 1:"missing structure" in cytoplasm and nucleus; 2: nucleus; 3: melanosome (TEM x 3.000, size 2.0 μm) [Patient TT14052882]

- **Immediately after laser:** melanocytes are markedly injured with signs:

- + Membrane: stretch, even in case of "broken" cell membrane
- + Cytoplasm Positive: There are "structural regions" in the cytoplasm.
- + Nucleus: There are "unstructured regions" in the nucleus
- + Riboxom, mitochondria injury affected (Figure 3.6)

- **After 4 sessions laser:**

+ 1, 2 months after laser melanocytes creening during recovery stage. Melanosomes develop alongside degraded melanosomes, which have shown that melanosome synthesis has taken place (Figure 3.7). After 3 to 4 months, the melanocytes are almost normal

- **After 8 sessions laser with results is very good:**

Two months after laser, melanocytes are recovering. after 6, 12 months melanocytes are normal (Figure 3.8).

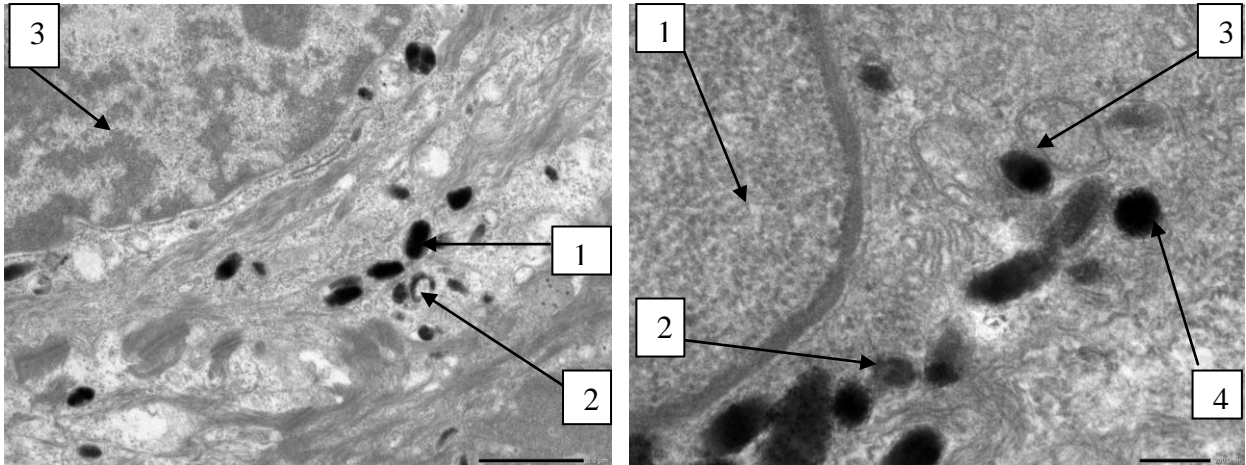


Figure 3.7. melanocytes after 4 sessions laser **Figure 3.8 melanocytes after 8 sessions laser**
 Figure 3.7 Melanocytes after 4 sessions laser are recovering: 1.Melanosome formation; 2.Melanosome injury; 3: nucleus (TEM x 6,000, square 1.0pm) [Patient TT15009176]
 Figure 3.8. Melanocytes after 8 sessions laser, normal with development stages of M: 2: MII; 3: MIII; 4: MIV; 1: nucleus (TEM x 20.000, 200nm square) [Patient code TT15009176]

3.3.1.3. Ultrastructural change of melanosomes:

- **Before laser treatment:**

Melanosomes in the epidermal consist of melanosomes in melanocytes and in horny cells (Figures 3.9 and 3.10):

+ Melanosome in melanocytes: at different stages of development

+ Melanosome in the bottom layer: Melanosome stages III and IV concentrate into "wrap"

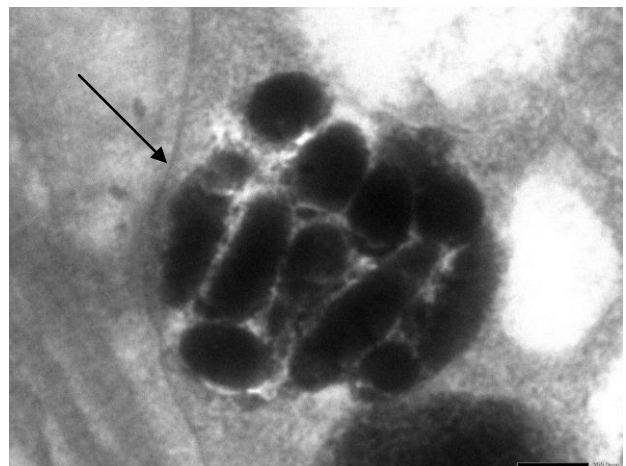
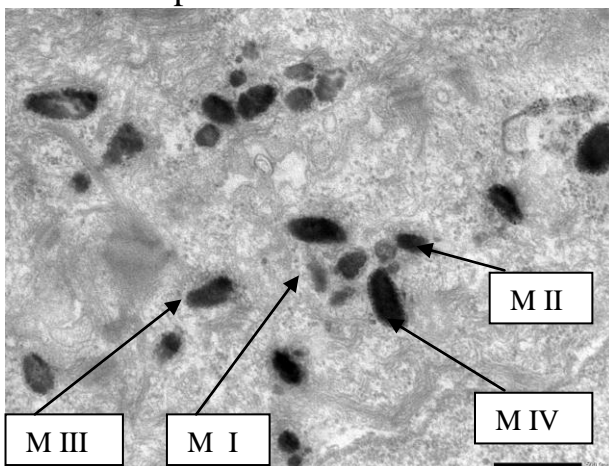


Figure 3.9 M in melanocytes before laser **Figure 3.10 "Wrap" with 11 M in the bottom layer**
 (TEM x 10.000, square 500nm) (TEM x 20.000, square 200nm)
 [Patient code TT15012671] [Patient code TT15012671]

- Immediately after laser :

- + Melanosome in injured melanocytes, or low electron attenuation (Figure 3.11)
- + Melanosome in the layers of epidermal cells, especially the bottom layer. The "wrapped" melanosome is not intact, ruptured and melanosome escaped, injured (Figure 3.12)

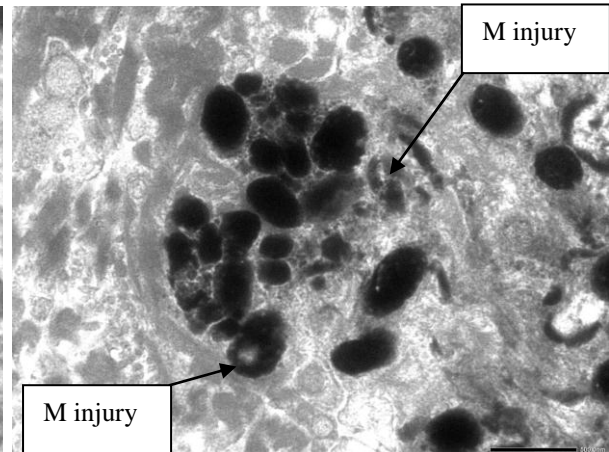
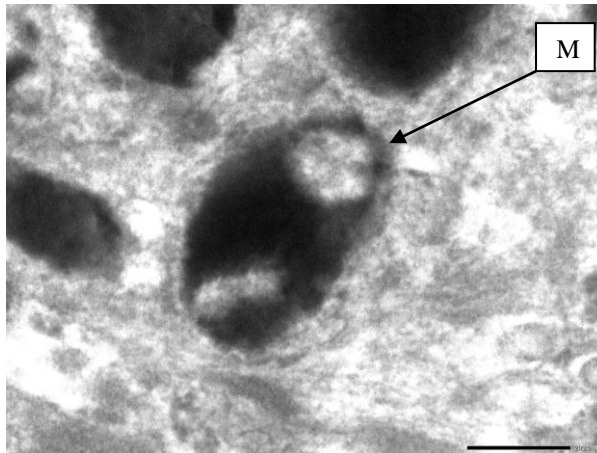


Figure 3.11. Melanosome in melanocytes injured immediately after laser

(TEM x 30.000, square 200nm)

[Patient code TT14052882]

Figure 3.12. "Wrap" melanosome is is ruptured and melanosome injury

(TEM x 10.000, square 500nm)

[Patient code TT14052882]

- After 4 sessions laser:

- + 1, 2 months after laser: Melanosome is degenerating, recovering
- + 3, 4 months: Melanosome has appeared fully in horned cells, in melanocytes

- After 8 sessions laser with results is very good:

- + 2 months after laser treatment: melanosome appears relatively stable
- + 6, 12 months: Melanosome has appeared fully in horned cells, in melanocytes

3.3.2. Histopathological change of dermal of Ota's nevus Laser treatment:

It consists of superficial dermal, melanocyte, and melanosome

3.3.2.1. Change the microscopic structure of the dermal:

- Before laser treatment:

Have melanocytes in dermal: melanosomes show dark silver nitrate in the dermal. These particles can be found in the deep dermis, even in the dermis, around the blood vessel walls, and the sweat glands. (Figure 3.13)

- Immediately after laser :

- + Dermal have "unstructured regions" appear in different sizes
- + melanocytes and melanosomes in dermal are injured: denoted by dispersed, black clotted black nitrate particles (Figure 3.14).

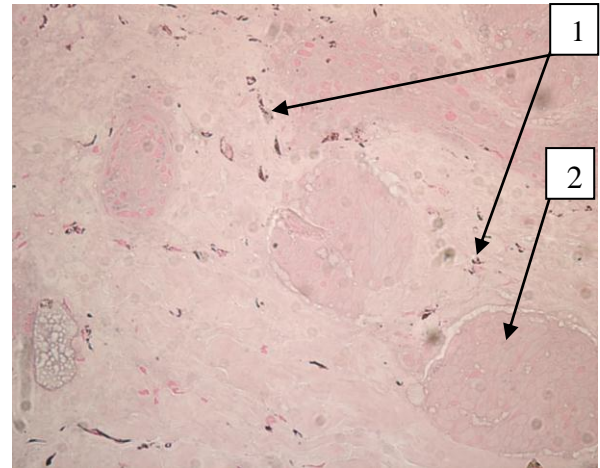
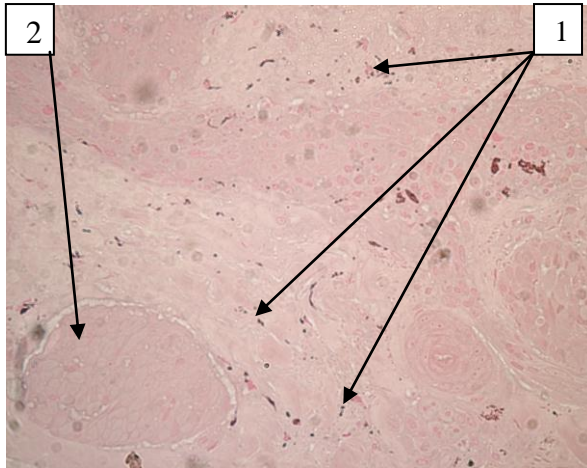


Figure 3.13 Dermal before laser treatment

Figure 3.14 Immediately after the laser

1. Melanocytes; 2. sebaceous gland
(Masson-Fontana) (x 400)
[Patient code TT15009176]

1. Melanocytes disperse; 2. sebaceous gland
(Masson-Fontana) (x 400)
[Patient code TT14052882]

- After 4 sessions laser:

Observe the decrease in pigmentation at the bottom compared to before laser treatment (Figure 3.15)

- After 8 sessions laser with results is very good:

The dermal has no image of the melanocyte. Other structures of the dermal are similar to normal (Figure 3.16).

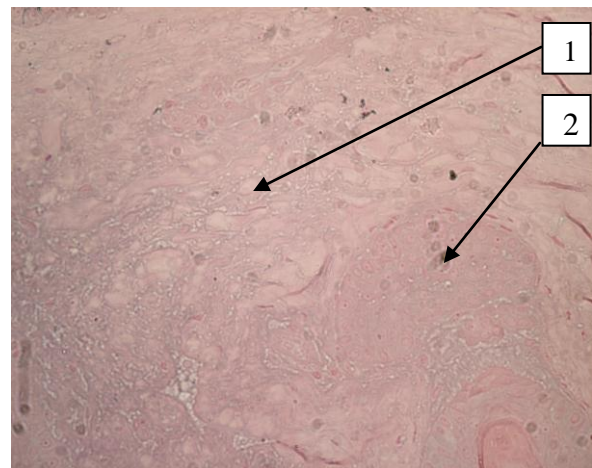
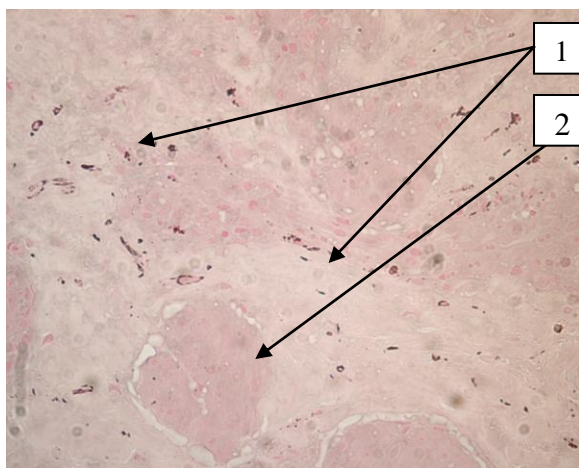


Figure 3.13 Dermal after 4 sessions laser

Figure 3.13 Dermal after 8 sessions laser

1. Melanocytes is less than before laser;
2. sebaceous gland (Masson-Fontana)(x 400)
[Patient code TT15009176]

1. Have not melanocyte; 2. sebaceous gland
(Masson-Fontana) (x 400)
[Patient code TT15009176]

3.3.2.2. Change super structure of melanocytes of dermal:

- Before laser treatment:

- + Melanocyte shape in the dermal: semi-circular, dendritic, ..
- + Location of melanocytes: in the dermal, vascular walls, sweat glands, sebaceous gland. Some melanocytes are found in the lower fat (dermis)
- + In melanocytes have melanosomes, location of melanosomes in the cytoplasm or around the nucleus (Figure 3.17).

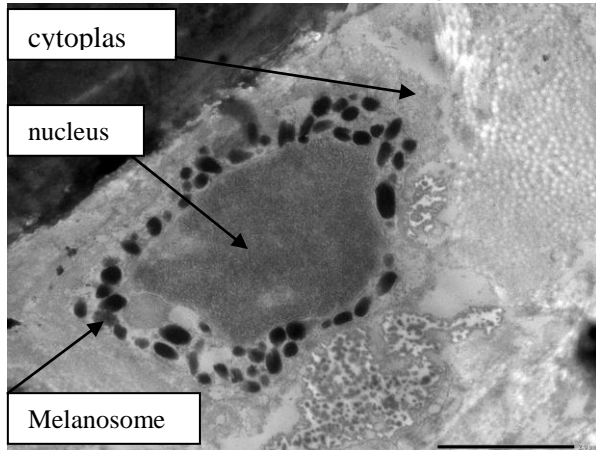


Figure 3.17 Melanocytes before laser treatment (TEM x 4000, square 2,0 μm)
[Patient code TT15012671]

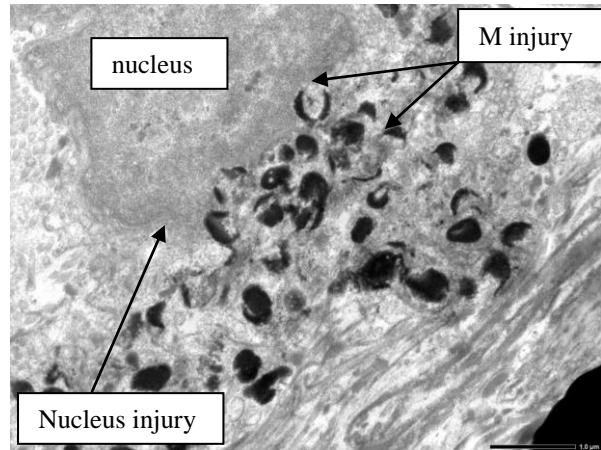


Figure 3.18 Melanocytes injury Immediately after the laser (TEM x5.000, square 1,0 μm)
[Patient code TT14052882]

- Immediately after laser :

Melanoma cells are very sharp and severe lesions, deformities, cell destruction:

- + Cell is pinched, deformed
- + Cell membrane interrupted, torn or broken cell membrane: melanosome escape from melanocytes, melanosomes enter the intercellular space, collagen
- + Nucleus injury: crown nuclei, torn membrane nucleus, broken nucleus
- + Cellular components such as the Golgi complex, ribosomes, mitochondria, swollen internal nets, internal "broken structure", even destroyed (Figure 3.18).

- After 4 sessions laser:

Disintegration of melanocytes and melanosomes. Macrophages eat cell debris. Melanocytes is less than before laser treatment (Figure 3.19).

- After 8 sessions laser with results is very good:

Superficial images on the microscope are almost normal skin, no melanocytes or melanocytes observed in the dermal, the dermis. Clinical correlation is less complete disappearance. Structures such as sebaceous glands, normal collagen (Figure 3.20).

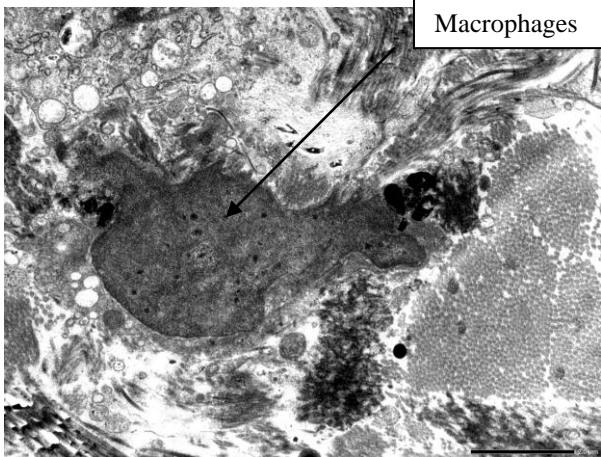


Figure 3.19 After 4 sessions laser

Macrophages eat cell debris

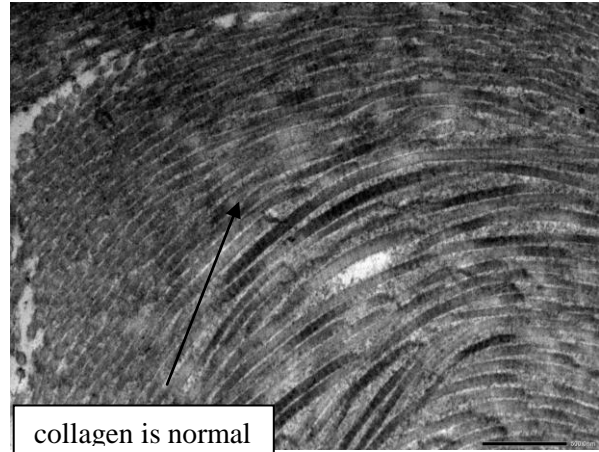


Figure 3.20 After 8 sessions laser

Have not melanocyte, collagen is normal

(TEM x3000 square 1,0 μm ; Pat TT15012671) (TEM x10.000 square 500nm; Pat TT15012671)

3.3.2.3. Change super structure of melanosomes of dermal:

- Before laser treatment:

- + Melanosome is located in the cytoplasm of melanocytes, mainly stage III, IV
- + Number of melanosome stage IV: meso about 9-11 M / $1\mu\text{m}^2$
- + Size of the melanosome: 0.22-0.65 μm . (Figure 3.21).

- Immediately after laser :

- + Melanosome injured, decreased electronic concentration, break, split
- + Melanosomes get rid of melanocytes, go into intercellular spaces, chunks (Figure 3.22)

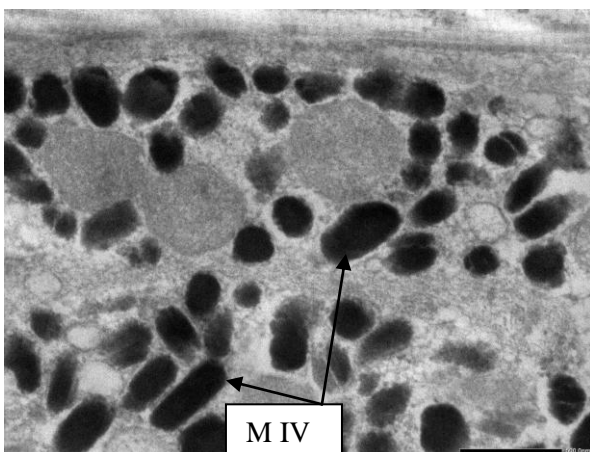


Figure 3.21. 9-12 M/ $1\mu\text{m}^2$ before Laser

(TEMx12.000, square 500nm; Pat TT15009176)

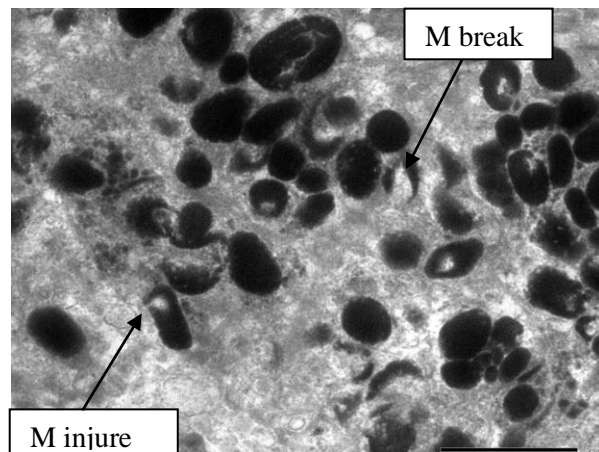


Figure 3.22. M injure Immediately Laser

(TEMx8.000, square 1,0 μm ; Pat TT14052882)

- **After 4 sessions laser:** the decomposition, disintegration of melanosome, the cleansing of macrophages. This process is most intense in the 2-4 months following the laser projection (Figure 3.23)

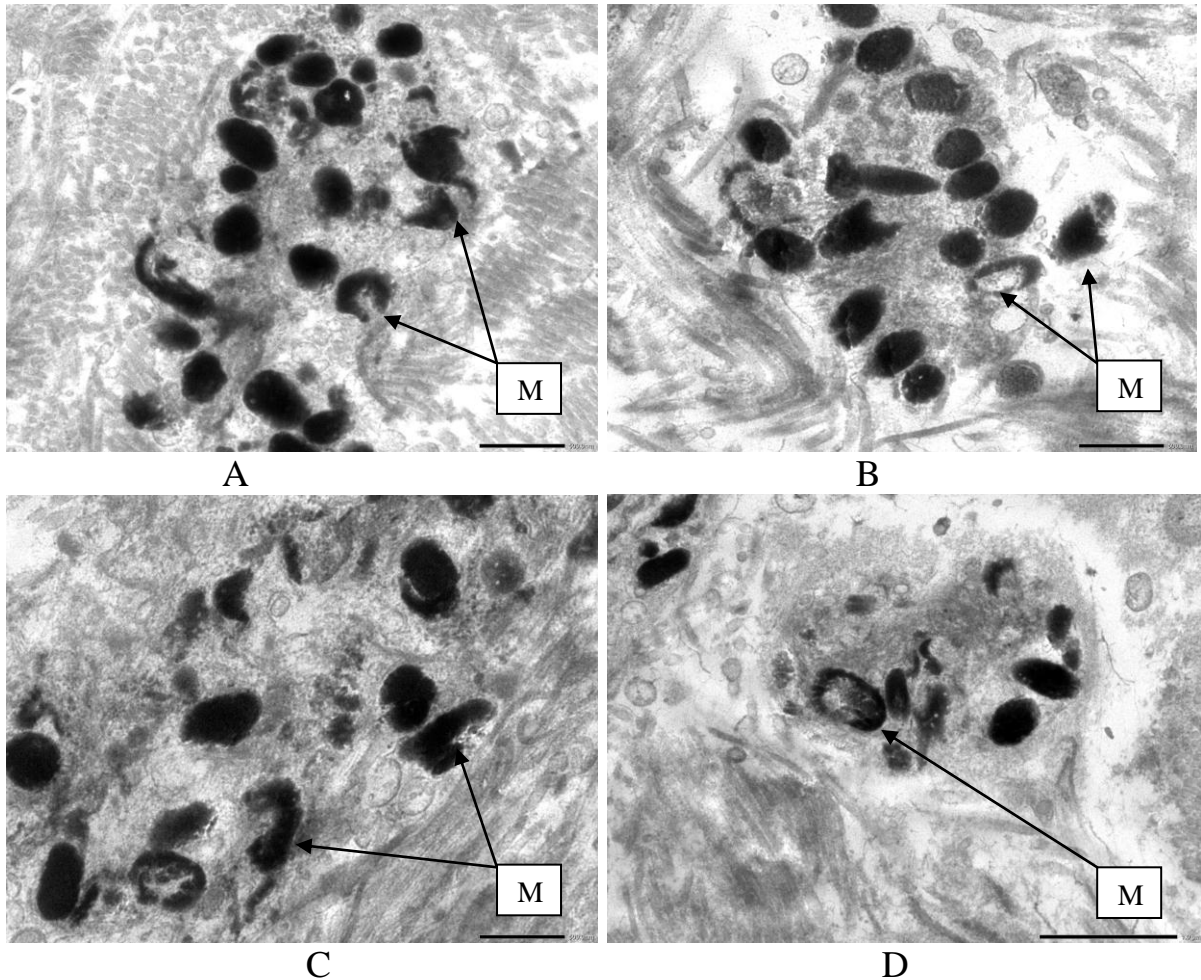


Figure 3.23 Number of lesions melanosomes/ $1\mu\text{m}^2$ compatible with the time between two laser sessions (TEM x 10,000, square 500nm) [Patient code TT15009176]

A: 7-8 M / $1\mu\text{m}^2$ (one month after laser). B: 6-7 M / $1\mu\text{m}^2$ (after laser 2 months)

C: 5-6 M / $1\mu\text{m}^2$ (after Laser 3 months). D: 2-3 M / $1\mu\text{m}^2$ (after laser 4 months)

- **After 8 sessions laser with results is very good:**

There is no melanosome in the dermal

Chapter 4 DISCUSSION

4.1. Discuss the clinical features of Ota's nevus

Studies show that Ota's nevus is more common in women than men, with 3-5 times the rate of women. Tamino in the Japanese Ota study, found a 4.8/1 ratio for women/men. Hong-Weiwang studied 602 cases Ota's nevus found female/male: 4.1/1. Our study of male/female is: 3.3/1. The reason why Ota's nevus is less common in women than in men has not been clearly explained. The majority of cases of Ota's nevus onset start in the newborn. According to Henry H, 59% of patients with Ota's nevus disease exhibited postnatal illness. Hidano A also found 48% Ota's nevus appearing shortly after birth, 11% developing within 1-10 years. In our study, 70.8% of the patients exhibited ≤ 10 years of age, and 18.9% of the patients exhibited the disease at ages 11-20.

About size of Ota's nevus, in our study Ota's nevus patients had a lesion area of $> 50 \text{ cm}^2$, the highest of which was 25.1%; only 3.6% of the area was $< 5 \text{ cm}^2$, the average area $40.01 \pm 2.31 \text{ cm}^2$ lesion. Our results are different from those of some authors. Hong-Weiwang announced in its study the average area of Ota's nevus is 25.97 cm^2 . Differences may be due to differences in subjects. Reduced Ota's nevus greatly affects the aesthetic is due to the color characteristics of the less. Sueda, when studying the clinical characteristics of Ota's nevus in Japanese, found that the purple lesions were found to be 53.6%, whereas brown, violet, and dark blue were 14, 6%; 27.8% and 4.0%. Our results show that the dark blue and violet blue were the most common in Ota's nevus at 42.1% and 40.5%, while brown is 13.3%.

We also described in detail the specific location of the injury to Ota's nevus: the right cheek encountered at the rate of 50.8%, the left cheek 35.4%, the eyelid under 49.7%, the temples 41.1 %. Analysis of 602 Chinese patients Ota's nevus, Hong-Weiwang found that the most common temporal, lower eyelids and cheeks were Ota's nevus, with 70.1%; 65.7% and 57.6%. In addition to skin lesions, Ota's nevus is also present in the mucosal area. In our study, 48.7% of Ota's nevus patients had cerebral sclerosis, with a rate of 14.9%.

4.2. Discuss the effectiveness of Ota's nevus treatment by Alexandrite Laser

Results improved gradually after 2, 4, 6, 8 *sessions*. After 8 *sessions* improved the very good level of area by 31.4% of the pigment was 45.7%. There are no instances of poor improvement. Ji Hwan Hwang (2000), with 5-9 laser *sessions* Qs Alexandrite laser: 75.5% reduction in Ota's nevus has a good improvement rate and very good. Gerardo A (2001) carried out Ota's nevus

treatment with QS Alexandrite laser with 8-course treatment that found that 100% of patients responded to treatment with 76.92% achieving good and very good results. . The results show that Ota's nevus treatment by QS Alexandrite laser is a highly effective treatment. Our results showed that hyperpigmentation was the only side effect with 5.8%. According to Hong-Weiwang, Ota's nevus treatment by QS alexandrite laser has almost no complications after treatment, hyperpigmentation at 1%, loss of pigment at 1.5% and no cases of scars. This suggests that treatment with Q-switched Alexandrite Ota's nevus laser treatment has virtually no significant complications.

After 8 sessions Laser, 54.2% of the patients were satisfied with the treatment result, 40.0% of the patients were satisfied.

4.3. Discuss the histopathological change of Ota's nevus is treated by Laser

The study of histopathological change of Ota's nevus is treated by Laser is not much in the world and has not been done in Vietnam. The study of Chen J (2003), QS Alexandrite laser Impact on melanocytes and melanosomes of Ota's nevus especially in the dermal, destroying and removing them from the skin to normal. Our research shows that the characteristic of Ota's nevus on the microscope, superstructure is the pigmentation of the bottom layer and the presence of dense pigmented melanosomes, which are concentrated in the dermis. When laser irradiated melanosome-containing cells are affected, they include epidermal cells, epidermal pigmented cells, and melanocytes. However, observation and analysis we found that after 3-4 months the epidermal cells and pigmented cells of the epidermis completely recovered, the melanosomes reappear and the epidermis returned to normal completely after 6 months. Whereas melanocytes and melanosomes in the dermal are damaged, degenerated, resulting in the concentration of cells such as macrophages, lymphocytes, "fibroblasts", the degeneration of melanosomes and cleavage. Flat removal occurs continuously due to the successive pillow treatment. In our study, when analyzing changes, degeneration, "cleaning up" the melanosomes and melanocytes in the dermis while reducing OTA in the treatment of microscopic and viral images, we received This process is most intense in the two to four months following laser exposure. So our recommendation in the study is that the distance between two laser shifts in the treatment of Ota's nevus is 2-4 months. Thus, the treatment of the QS Alexandrite laser is the pigmented melanocytes, the melanosome of the dermal. After 8 sessions laser, 6 months after the end of epidural treatment is completely normal, The pigmented cells and melanosomes, but the collagen fibers are still messy arrangement, 12 months after the end of treatment with clinical results, the disease was completely normal and there was no sequelae.

CONCLUSION

1. Clinical characteristics of Ota's nevus

The rate of female/male patients with nevus of Ota: 3,3/1. 70,8% the onset of the disease is ≤ 10 years of age. Dark blue and violet green color is very common in nevus of Ota with a rate of 40% each. The common locations of the nevus are eyes, cheeks, temples with a rate of $> 50\%$. 25,1% of patients had lesion area $> 50\text{cm}^2$. Sclerotic lesions in nevus of Ota eyes met with the rate of 48,7%.

2. Effectively treat Ota's nevus by Q-switched Alexandrite Laser

Improvement was ascending by increased after 2, 4, 6, 8 sessions. After 8 sessions of the treatment, improvement on the size of the nevus at very good, good, average levels were respectively: 31,4%; 54,3%, 14,3%; improvement on the pigment of the nevus were respectively: 45,7%; 51,4% and 2,9%. Proper energy for treating Ota's nevus with Laser QS Alexandrite are 5.5-7J / cm^2 . The interval between laser sessions is 2-4 months. 5,8% hyperpigmentation after treatment. 94,2% of patients Ota's nevus satisfied with the treatment results.

3. Histopathological change of Ota's nevus is treated by Laser

Before laser treatment: slight hyperpigmentation of the basal cell layer. There are melanocytes in the dermal, which have many large melanosomes.

During laser treatment: melanocytes, horn cells, melanosomes of epidermal are damaged, but they appear again in the epidermis. While melanocytes, melanosomes in the dermal were destroyed and lesions are eliminated. The strongest removal time is 2-4 months.

After 8 sessions of the treatment: The epidermis is almost normal, melanocytes, melanosomes in the dermal are removed and the skin structure resembles normal.

REQUEST

Treat Ota's nevus by Q-switched Alexandrite Laser should be applied to treatment facilities. The appropriate treatment regimen is:

- Treatment ≥ 8 sessions Laser
- Level of treatment energy: 5.5 - 7j / cm^2
- Beam size: 3-4mm
- Distance between sessions 2 to 4 months.