

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

-----oOo-----

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ VITAMIN D
VÀ IL-17 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN TRÚNG CÁ
THÔNG THƯỜNG TRƯỚC VÀ SAU ĐIỀU TRỊ BẰNG
ISOTRETINOIN KẾT HỢP VITAMIN D**

Ngành /Chuyên ngành: Nội khoa/ Da Liễu

Mã số: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI-2023

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Phạm Thị Lan
2. PGS. TS. Đặng Văn Em

Phản biện 1:.....

Phản biện 2:.....

Phản biện 3:.....

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Viện họp tại:
Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược Lâm sàng 108.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 20.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia Việt Nam
2. Thư viện Viện NCKH Y Dược lâm sàng 108

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh trứng cá thông thường (TCTT) là bệnh da thường gặp trong thực hành lâm sàng của thầy thuốc Da Liễu. Bệnh thường không ảnh hưởng lên sức khỏe tổng quát nhưng gây tác động xấu lên tâm lý và giao tiếp xã hội của người bệnh. Bên cạnh một số cơ chế sinh bệnh TCTT đã được biết rõ làm nền tảng cho điều trị thì nhiều yếu tố khác cũng được xem là liên quan đến sự khởi phát và mức độ nặng của bệnh TCTT, trong đó có nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh. Khá nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh với độ nặng và các biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân TCTT, cũng như chứng minh rằng *C. acnes* là vi khuẩn có thể kích thích biểu hiện của IL-17 ở những vùng da tổn thương do bệnh TCTT. Các thử nghiệm lâm sàng về vai trò của vitamin D trong điều trị bệnh TCTT cũng đã được tiến hành cho kết quả việc bổ sung thêm vitamin D trong phác đồ điều trị trứng cá tạo ra cải thiện có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm đối chứng giả dược. Hơn nữa, các nghiên cứu trên thế giới cũng chứng minh tác động ức chế của Isotretinoin và Vit D trên quá trình sản sinh IL-17 do sự kích thích của *C. acnes*.

Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu nào về nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh trên bệnh nhân TCTT. Chính vì vậy chúng tôi quyết định tiến hành đề tài “**Nghiên cứu nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh ở bệnh nhân trứng cá thông thường trước và sau điều trị bằng isotretinoin kết hợp vitamin D**” nhằm những mục tiêu sau:

1. *Khảo sát một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh trứng cá thông thường tại Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh.*

2. *Định lượng nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị và mối liên quan với biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ trung bình và nặng.*

3. *Đánh giá hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ trung bình và nặng với Isotretinoin và Vitamin D đường uống.*

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về bệnh TCTT

Trứng cá thông thường là một bệnh lý của nang lông tuyến bã rất thường gặp, có đến 80% người trưởng thành từng mắc bệnh. Trong đó nhiều trường hợp cần điều trị do bệnh diễn tiến bệnh quá lâu, do có biến chứng hoặc rối loạn kèm theo khác.

1.1.1. Cơ chế bệnh sinh của bệnh TCTT

Bệnh TCTT hình thành do sự tác động của nhiều yếu tố, trong đó cơ chế chính là sự tăng tiết chất bã, sừng hóa cổ nang lông và tăng sinh vi khuẩn gây viêm.

Sừng hóa nang lông là nguồn gốc đưa đến tổn thương ban đầu của bệnh TCTT, đó là nhân trứng cá (comedone). Nút sừng nang lông gây tắc nghẽn này khiến cho chất sừng, chất bã, vi khuẩn bị ứ lại trong nang lông. Tất cả những chất trên kết thành khối, gây giãn nang lông và hình thành vi nhân mụn. Quá trình sừng hóa cổ nang lông tuyến bã chịu tác dụng của một số yếu tố: hormone androgen, tăng hoạt động Interleukin-1 α (IL-1 α) thiếu hụt acid linoleic, tăng acid béo tự do ở tuyến bã, vi khuẩn,...

Sự sản xuất quá mức chất nhờn từ tuyến bã cũng là một trong những nguyên nhân gây ra tình trạng bệnh TCTT, quá trình này bị tác động bởi hormone androgen.

Hiện tượng viêm được ghi nhận xuất hiện cả ở giai đoạn sớm và muộn của trứng cá. *C. acnes* và thành phần chất bã đóng một vai trò rất quan trọng trong quá trình viêm của bệnh TCTT và một số yếu tố gây ra tăng sinh sừng như androgens, các yếu tố tăng trưởng, IL-1 α , cũng có thể trực tiếp gây ra viêm. Một số nghiên cứu gần đây đã chứng minh rằng *C. acnes* là một chất gây cảm ứng mạnh qua trung gian Th17, và Vitamin D ức chế sự biểu hiện của Th17 do *C. acnes* gây ra, do đó có thể được coi là một công cụ hiệu quả trong điều trị bệnh TCTT. Trong bệnh lý TCTT, các yếu tố trong 4 cơ chế bệnh sinh trên còn có những tương tác với nhau, do đó việc điều trị bệnh TCTT cần tác động đa cơ chế để mang lại hiệu quả tối ưu.

1.1.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh TCTT

Vị trí thường gặp nhất của bệnh TCTT là ở mặt, sau đó là ở ngực, lưng, vai. Những tổn thương cơ bản được phân loại thành tổn thương không viêm (mụn đầu trắng, mụn đầu đen) và tổn thương viêm (sẩn, mụn mủ, cục, nang, đường hầm). Các tổn thương đi kèm thường gặp là

seo lõm, tăng sắc tố sau viêm, sẹo lồi, đỏ da giãn mạch, giảm sắc tố... Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh TCTT là dựa trên các tổn thương cơ bản trên lâm sàng, đặc biệt là sự biểu hiện của các nhân trứng cá.

Có nhiều thang điểm khác nhau được áp dụng để phân mức độ bệnh TCTT. Trong đó thường được áp dụng trong nghiên cứu là hệ thống phân loại mụn toàn cầu GAGS. Phương pháp đánh giá dựa trên 6 khu vực (5 khu trên mặt, 1 ở phần trên của lưng/ngực). Mỗi khu vực này gắn với một thừa số nhân từ 1 đến 3 (1 điểm cho mũi, cằm; 2 điểm cho vùng trán, má trái, má phải; 3 điểm cho vùng ngực và lưng trên). Mức độ tổn thương mỗi vùng được phân theo thang điểm: 1 nếu nhiều hơn 1 nhân mụn, 2 nếu nhiều hơn 1 sần, 3 nếu nhiều hơn 1 mụn mủ, 4 nếu nhiều hơn 1 nang/cục. Nếu vùng nào không có tổn thương mụn thì số điểm là 0. Số điểm mức độ nặng mỗi vùng sẽ được cho theo loại tổn thương có số điểm cao nhất. Điểm này sẽ được nhân với chỉ số điểm của từng vùng. Tổng điểm của cả 6 vùng sẽ cho ta điểm GAGS: Nhẹ $1 \leq GS \leq 18$; Trung bình $19 \leq GS \leq 30$; Nặng $31 \leq GS \leq 38$; Rất nặng $GS > 38$. Ưu điểm của thang điểm này là mức độ chính xác cao, tương đối đơn giản, dễ áp dụng, ít tốn thời gian và đánh giá được tổn thương ở cả vùng lưng và ngực nên chúng tôi chọn thang điểm này để sử dụng trong nghiên cứu.

1.1.2. Các yếu tố liên quan đến bệnh TCTT

Tuổi: Bệnh TCTT có thể gặp ở nhiều độ tuổi khác nhau, nhưng chiếm tỷ lệ cao nhất là độ tuổi thanh thiếu niên. Gần đây bệnh có xu hướng xuất hiện nhiều hơn ở người trưởng thành do tác động của các loại mỹ phẩm chăm sóc da và lối sống căng thẳng.

Giới tính: Đa số các nghiên cứu đều cho thấy tỷ lệ nữ mắc bệnh TCTT nhiều hơn nam nhưng các hình thái lâm sàng biểu hiện ở nam nặng hơn so với nữ giới.

Yếu tố gia đình: Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển bệnh TCTT. Trong đó người có tiền sử gia đình bị bệnh TCTT có liên quan đến sự xuất hiện sớm của bệnh, làm gia tăng số tổn thương, dễ tái phát và gây khó khăn trong điều trị.

Yếu tố màu da: Bệnh TCTT xuất hiện ở tất cả mọi người trên thế giới, thuộc mọi chủng tộc và mọi loại da khác nha. Và dù thuộc chủng tộc hay sắc tộc nào, bệnh lý này cũng được ghi nhận là loại bệnh lý da liễu phổ biến nhất.

Yếu tố nội tiết: Bệnh TCTT có thể đi kèm với rất nhiều tình trạng rối loạn nội tiết bất thường. Các rối loạn nội tiết, như hội chứng buồng trứng đa nang (bao gồm tăng androgen, kháng insulin, acanthosis nigricans), CAH, tân sinh thượng thận và buồng trứng có thể đi kèm với tình trạng bệnh TCTT.

Yếu tố tâm lý: Các yếu tố tâm lý gây ra sự giải phóng các neuropeptide và hormone kích hoạt các tế bào tham gia vào cơ chế bệnh sinh bệnh TCTT. Có rất nhiều bệnh nhân ghi nhận bệnh TCTT bị bùng phát khi họ bị stress.

Chế độ ăn: mặc dù vẫn chưa có câu trả lời rõ ràng về mối liên quan giữa chế độ ăn và bệnh TCTT, nhưng kết quả từ một số nghiên cứu cho thấy chế độ ăn uống nhiều bột đường, sữa và chất béo có thể liên quan và làm trầm trọng hơn tình trạng bệnh TCTT.

Yếu tố môi trường, sử dụng thuốc, mỹ phẩm và tác động cơ học: cũng liên quan đến sự khởi phát và mức độ nặng của bệnh TCTT theo một số tài liệu được ghi nhận trong y văn.

1.2. Vai trò của IL-17 trong bệnh TCTT

IL-17 là một gia đình cytokin gồm có 6 thành viên, trong đó vai trò của IL-17A, IL-17F, và các dị thể IL-17A/F của chúng có tác dụng gây viêm với cường độ khác nhau.

Nơi sản xuất IL-17 chủ yếu bởi tế bào T hỗ trợ loại 17 (Th17). Ngoài ra, còn nó còn được sản xuất với tế bào khác như: tế bào T CD8+, tế bào $\gamma\delta$ T, tế bào T giết tự nhiên (iNKT), tế bào giết tự nhiên (NK), và tế bào cảm ứng mô lympho (LTi). IL-17 thực hiện nhiều chức năng sinh lý bao gồm: hướng động bạch cầu trung tính, kích thích tế bào Th2 để biểu hiện các phản ứng chống lại các vi sinh vật, kích thích sản xuất IL-1 β và TNF- α từ đại thực bào...

Tế bào Th17 và IL-17 đã được xác định là có liên quan đến bệnh sinh của một số bệnh tự miễn ở người, chẳng hạn như viêm khớp dạng thấp, đa xơ cứng, bệnh viêm ruột, xơ cứng hệ thống, Hội chứng Sjogren nguyên phát, rụng tóc từng mảng và bạch biến...

Một số nghiên cứu đã chứng minh sự hiện diện của tế bào T sản xuất IL-17A và sự kích hoạt các cytokin có liên quan đến sự kích hoạt con đường Th17 trong tổn thương bệnh TCTT có thể đóng một vai trò quan trọng trong quá trình bệnh. Nghiên cứu của Agak và cộng sự năm 2014, đã chứng minh khả năng của *C. acnes* trong việc kích thích tế bào Th17 và Th1 sản xuất IL-17 và INF trong các tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người (PBMC) được thí nghiệm trong ống nghiệm. Một số

nghiên cứu khác đã làm nổi bật ý nghĩa điều trị bệnh TCTT khi tác động qua con đường Th17. Các loại thuốc như vitamin D3, retinoids, vitamin A và kẽm có thể có vai trò quan trọng trong việc điều trị bệnh TCTT vì chúng ức chế biểu hiện viêm của con đường Th17 và tăng hoạt động tế bào T điều hòa theo kết luận của một số tác giả trên thế giới.

1.2. Vai trò của Vitamin D trong bệnh TCTT

Tổng quan về vitamin D: vitamin D là tên gọi chung của một nhóm chất có cấu trúc secosterol, là vitamin trong dầu. Vitamin D chia làm hai dạng chính: Vitamin D2 (ergocalciferol) và Vitamin D3 (cholecalciferol).

Có 3 nguồn chính giúp cơ thể bổ sung vitamin D: Tổng hợp trên da khi tiếp xúc với ánh nắng, bổ sung vitamin D từ thực phẩm và bổ sung vitamin D từ viên uống chức năng. Cả hai dạng vitamin D2 và D3 được khuếch tán qua niêm mạc ruột cùng với dầu và mỡ trong bữa ăn, vận chuyển trong máu tới các mô mỡ và cơ xương, vitamin D một phần được tích lũy tại đây, một phần khác liên kết với protein di chuyển trong máu. Calcitriol là dạng có hoạt tính của vitamin D trong cơ thể, và được điều hòa nhờ nồng độ canxi trong máu. Dạng Calcidiol thì liên kết với protein huyết tương và lưu hành trong máu nên là dạng được sử dụng để định lượng nồng độ vitamin D huyết thanh.

Chức năng của vitamin D đối với hoạt động sinh lý của cơ thể bao gồm cân bằng nồng độ canxi và phospho trong máu, điều hòa gen và tham gia vào hệ thống miễn dịch. Vai trò của Vit D tại da bao gồm vai trò biệt hoá da, tác dụng kháng khuẩn, tham gia vào hoạt động của hệ miễn dịch bẩm sinh và hệ miễn dịch thích ứng.

Theo Hội đồng Thực phẩm và Dinh dưỡng Hoa Kỳ (FNB) nguy cơ thiếu vitamin D khi kết quả định lượng dưới 30 đến 50 nmol/l trong huyết thanh.

Vai trò của Vitamin D trong bệnh TCTT : sự thiếu hụt vitamin D liên quan đến nhiều loại rối loạn và bệnh lý tại da bao gồm ung thư da, bệnh vẩy nến, các rối loạn da tự miễn như bạch biến, xơ cứng bì và lupus ban đỏ hệ thống, cũng như tình trạng viêm da dị ứng, rụng tóc, nhiễm trùng da.... Theo đánh giá hệ thống gần đây bao gồm 290 nghiên cứu tiền cứu và 172 thử nghiệm ngẫu nhiên, kết luận việc thiếu hụt vitamin D dường như là một dấu hiệu liên quan bệnh lý da thông qua phản ứng viêm, bao gồm bệnh TCTT. Các nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng *C. acnes* là một chất gây cảm ứng mạnh qua trung gian Th17,

và Vitamin D ức chế sự biểu hiện của Th17 do *C. acnes* gây ra, và do đó có thể được coi là một công cụ hiệu quả trong điều trị TCTT.

Liều lượng điều trị thông thường dành cho người lớn bị thiếu Vitamin D là uống 1000 đơn vị quốc tế mỗi ngày một lần. Dùng vitamin D thường không gây ra tác dụng phụ. Tuy nhiên, sử dụng vitamin D trong một thời gian dài hoặc dùng quá liều vitamin D có thể gây ra một số tác dụng phụ sau đây: tăng huyết áp, sốt cao, nhịp tim không đều, đau bụng, đau xương, táo bón, tiêu chảy, khát nước, tăng số lần đi tiểu, chán ăn, miệng có vị kim loại...

1.4. Các nghiên cứu về Vitamin D và Isotretinoin trong bệnh TCTT

1.4.1. Isotretinoin

Isotretinoin tác động lên tất cả các cơ chế sinh bệnh của TCTT, do đó là thuốc được lựa chọn trong điều trị TCTT mức độ trung bình và nặng, trứng cá thể nang nốt, trứng cá mạch lươn, trứng cá kháng trị, trứng cá tái phát nhiều lần hoặc bệnh trứng cá có biến chứng kèm theo.

Liều lượng sử dụng được khuyến cáo của Isotretinoin là 0.5-1 mg/kg/ngày. Tuy nhiên liều lượng này thường gây ra các tác dụng không mong muốn, do đó trên lâm sàng nhiều thầy thuốc có xu hướng lựa chọn liều thấp hơn trong điều trị, thường là 20 mg/ngày.

Về hiệu quả của Isotretinoin, rất nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới đã chỉ ra rằng đây là phương pháp điều trị can thiệp trên tất cả các cơ chế của bệnh TCTT do đó phát huy hiệu quả điều trị tốt. Phần lớn các bệnh nhân được cải thiện từ 9-12 tuần điều trị.

Về các tác dụng không mong muốn của Isotretinoin trên lâm sàng, thường gặp nhất là các biểu hiện khô môi, khô da và niêm mạc, các tác dụng phụ khác gặp với tần suất ít hơn nhưng đáng lưu ý là các dấu hiệu bùng phát TCTT trong thời gian đầu điều trị. Tác dụng không mong muốn trên chức năng gan, thận, mỡ máu sau dùng isotretinoin trong điều trị trứng cá đã được nhiều tác giả trong và ngoài nước theo dõi, hầu hết đều không thấy hoặc thấy tỉ lệ rất nhỏ có tăng AST, ALT hoặc tăng cholesterol, triglycerid ở mức độ nhẹ và trở về bình thường sau đó. Thuốc chống chỉ định cho phụ nữ có thai.

1.4.2. Vitamin D

Các nghiên cứu chỉ ra vai trò của vitamin D trong bệnh TCTT có thể được giải thích bởi mối quan hệ giữa vitamin D và sự giảm tổng hợp IL-6, IL-8 và metalloproteinase-9 (MMP-9). Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả Agak và cộng sự được công bố năm 2014 đã cho thấy vitamin D có tác động vào sự biểu hiện của IL17 qua việc ức chế hoạt động của tế

bào Th17. Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả Agak và cộng sự được công bố năm 2014 đã cho thấy vitamin D có tác động vào sự biểu hiện của IL17 qua việc ức chế hoạt động của tế bào Th17.

Một nghiên cứu của Zouboulis và cộng sự đã mô tả tác động của vitamin D trên các tuyến bã nhờn và sự gia tăng quá trình lipogenesis khi hàm lượng vitamin D bị thiếu hụt, các tác động này làm thúc đẩy biểu hiện viêm của bệnh TCTT.

Mặt khác, khá nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ vitamin D trong huyết thanh người bị bệnh TCTT khi so sánh với nhóm người bình thường không mắc bệnh. Nghiên cứu của Ghadah Alhetheli và cộng sự được công bố năm 2020 cho kết quả tình trạng thiếu hụt vitamin D xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân TCTT, tuy nhiên không có mối liên hệ đáng kể nào giữa nồng độ vitamin D trong huyết thanh và mức độ nghiêm trọng của bệnh TCTT. Nghiên cứu của tác giả Mostafa Yildizgore và cộng sự công bố năm 2015 cho kết quả nồng độ vitamin D huyết thanh trung bình ở bệnh nhân trứng cá nang nốt thấp hơn đáng kể so với người bình thường khỏe mạnh. Nghiên cứu của tác giả Seul-Ki Lim và cộng sự tại Hàn Quốc năm 2016 ghi nhận sự thiếu hụt vitamin D đã được phát hiện ở 48,8% bệnh nhân TCTT, nhưng chỉ ở 22,5% các người khỏe mạnh thuộc nhóm chứng, nồng độ vitamin D có liên quan nghịch với mức độ nghiêm trọng của bệnh TCTT, và có một mối tương quan nghịch đáng kể với tổn thương viêm. Trong thử nghiệm can thiệp lâm sàng tiếp theo, việc bổ sung vitamin D liều 1000 IU/ngày trong 2 tháng dẫn đến sự gia tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ vitamin D và cải thiện lâm sàng so với giả dược. Nghiên cứu của tác giả El-Hamd MA và cộng sự công bố năm 2019, kết quả ghi nhận nồng độ vitamin D huyết thanh cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân TCTT so với nhóm chứng, có mối tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ vitamin D huyết thanh và mức độ nghiêm trọng của bệnh TCTT trước điều trị. Nồng độ vitamin D huyết thanh tăng lên đáng kể sau khi điều trị bằng isotretinoin. Từ các nghiên cứu trên, các tác giả kết luận rằng vitamin D có thể đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của bệnh TCTT hoặc bệnh TCTT có thể có tác động tiêu cực đến sự tổng hợp vitamin D huyết thanh.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và vật liệu nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

119 bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng điều trị tại bệnh

viện Da liễu TP HCM từ tháng 03/2021 đến tháng 12/2021.

Tiêu chuẩn chẩn đoán:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh TCTT: nhân trứng cá, sần, mụn mủ, nang, cục.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán mức độ bệnh TCTT trung bình và nặng theo thang điểm GAGS.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Đối với mục tiêu 1: Bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện Da liễu TP HCM được chẩn đoán là bệnh TCTT thông thường, tuổi từ 18 và bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu..

- Đối với mục tiêu 2:

- Nhóm bệnh: Bệnh nhân được chẩn đoán lâm sàng bệnh TCTT mức độ trung bình và nặng, tuổi từ 18 và bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Nhóm người khỏe: Những người khỏe mạnh tương đồng với nhóm bệnh về giới và tuổi, tuổi từ 18, hiện không bị bệnh TCTT và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Đối với mục tiêu 3: Bệnh TCTT mức độ vừa và nặng tuổi từ 18, đồng ý tham gia nghiên cứu, không có chống chỉ định với Isotretinoin và vitamin D huyết thanh dương uồng, được chia làm nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng:

- Nhóm nghiên cứu (NNC): điều trị bằng Isotretinoin liều 20 mg/ngày kết hợp Vit D3 liều 1000 IU/ngày trong 3 tháng

- Nhóm đối chứng (NĐC): điều trị bằng Isotretinoin liều 20 mg/ngày trong 3 tháng

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Cho mục tiêu 1 : bệnh nhân không đủ năng lực hành vi để trả lời các câu hỏi trong nghiên cứu.

- Cho mục tiêu 2 và 3:

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

- Bệnh nhân đã sử dụng vitamin D và/hoặc Isotretinoin đường uống trong vòng 3 tháng trước khi khám.

- Bệnh nhân mắc các bệnh da khác có thể ảnh hưởng lên nồng độ vitamin D huyết thanh: vảy nến, trứng cá đỏ, ung thư da, chàm...

- Bệnh nhân nữ đang mang thai hoặc có ý định có thai trong 3 tháng kế tiếp.

- Bệnh nhân thuộc nhóm các đối tượng có nguy cơ cao thiếu vitamin D do nguyên nhân khác như: người không tiếp xúc ánh nắng, người mắc bệnh viêm ruột mãn tính, người ăn chay trường, người bệnh suy thận...

- Bệnh nhân đang hoặc đã sử dụng những loại thuốc có ảnh hưởng nồng độ vitamin D huyết thanh trong 3 tháng trước khi khám: vitamin D uống, steroid uống...

- Bệnh nhân có các tình trạng không thích hợp để điều trị Isotretinoin đường uống như: tăng men gan, tăng mỡ máu, tiền sử trầm cảm, tiền sử dị ứng Isotretinoin...

- Bệnh nhân có tình trạng không phù hợp để điều trị vitamin D đường uống như: tăng canxi máu, dị ứng vitamin D, hội chứng kém hấp thu...

2.1.2. Vật liệu nghiên cứu:

Mẫu phiếu thu thập số liệu, phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu, phiếu đồng ý sử dụng thuốc, phiếu xét nghiệm, viên uống Isotretinoin 20 mg và viên uống Vitamin D3 1000 IU.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Mục tiêu 1: mô tả cắt ngang, tiến cứu.
- Mục tiêu 2: mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh.
- Mục tiêu 3: thử nghiệm lâm sàng có đối chứng so sánh

2.2.2. Cỡ mẫu

- Mục tiêu 1: 119 người bệnh TCTT được lựa chọn vào nghiên cứu theo tiêu chí mẫu thuận tiện.

- Mục tiêu 2: 70 người bệnh TCTT mức độ trung bình và nặng theo thang điểm GAGS chọn từ 119 bệnh nhân của mục tiêu 1 và 70 người đối chứng khỏe mạnh tương đồng với nhóm bệnh về độ tuổi và giới tính.

- Mục tiêu 3: 70 người bệnh TCTT mức độ trung bình và nặng của mục tiêu 2 được chia ngẫu nhiên 35 bệnh nhân vào NNC và 35 bệnh nhân vào NĐC.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Mục tiêu 1: tiếp nhận bệnh nhân, khám lâm sàng và thu thập thông tin nghiên cứu.

- Mục tiêu 2: nhóm 70 người bệnh TCTT mức độ vừa và nặng theo thang điểm GAGS từ các bệnh nhân của mục tiêu 1 được lấy máu làm xét nghiệm trước điều trị và sau 3 tháng điều trị (tổng phân tích tế

bào máu, AST, ALT, TG, Vit D, IL-17 huyết thanh). Nhóm 70 người đối chứng khoẻ mạnh được lấy máu xét nghiệm định lượng Vit D và IL-17 huyết thanh một lần vào thời điểm tham gia nghiên cứu.

- Mục tiêu 3: 70 người bệnh của mục tiêu 2 được chia đều ngẫu nhiên vào nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng. Toàn bộ 2 nhóm bệnh nhân này không được sử dụng các loại thuốc kháng sinh, kháng viêm hay bất cứ loại thuốc thoa, thuốc uống, kem bôi hay sữa rửa mặt nào khác gây ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh TCTT cũng như thay đổi nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh trong thời gian 3 tháng điều trị. Đánh giá kết quả điều trị của NNC và NĐC trên các chỉ số: điểm số GAGS, mức độ bệnh (xem trang 3), mức độ cải thiện theo thang điểm của tác giả Christiansen và cộng sự được chia làm 4 mức dựa trên số lượng tổn thương so với lần khám trước: rất tốt (sạch 100% tổn thương), tốt (cải thiện 75-99% tổn thương), trung bình (cải thiện 50-74% tổn thương) và kém (cải thiện dưới 50% tổn thương). Đồng thời, sự thay đổi các chỉ số xét nghiệm và các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng cũng được ghi nhận vào phiếu nghiên cứu sau 1-2-3 tháng điều trị.

2.2.3. Xử lý và phân tích số liệu

- Nhập liệu: bằng phần mềm Epidata 3.1. Thiết kế các bước kiểm soát trong khi nhập để tránh sai sót. Làm sạch số liệu trước khi đưa vào phân tích.

- Phân tích số liệu: bằng phần mềm Stata 14.0.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: khoa khám bệnh, bệnh viện Da Liễu thành phố Hồ Chí Minh và khoa xét nghiệm Phòng khám đa khoa Hòa Hảo (Medic Lab). Thời gian nghiên cứu: tháng 03 đến tháng 12 năm 2021.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

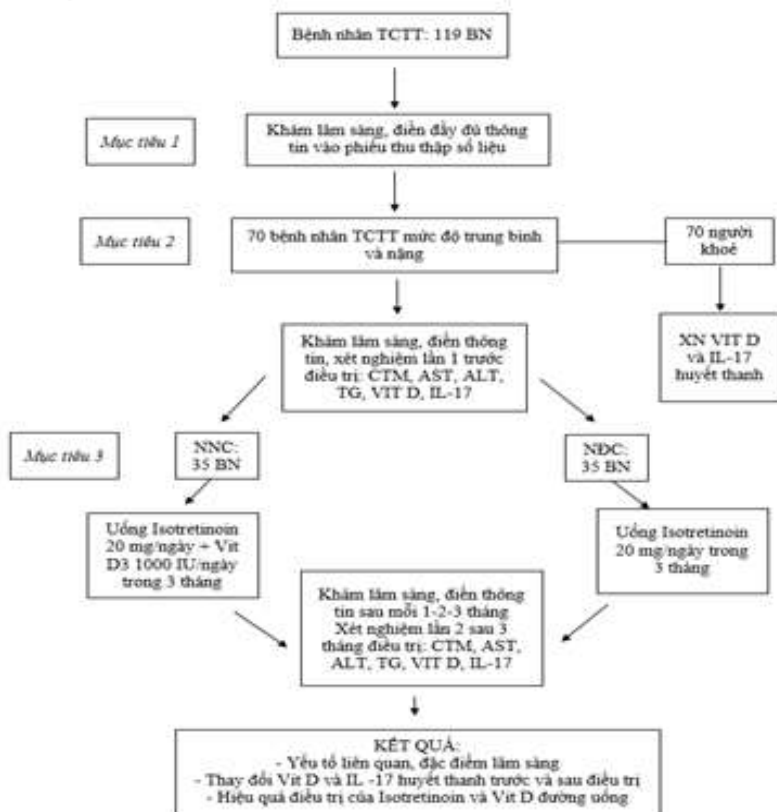
Trước khi tiến hành nghiên cứu, chúng tôi đã giải thích rõ mục đích, ý nghĩa và các bước tiến hành để được sự chấp thuận của bệnh nhân. Nghiên cứu không gây hại về thể chất, tinh thần, ít gây phiền hà hay nguy hiểm cho bệnh nhân. Công việc lấy mẫu chỉ phục vụ cho nghiên cứu. Isotretinoin và vitamin D đường uống sử dụng trong điều trị bệnh nhân trứng cá thông thường thể trung bình và nặng trong 3 tháng là phù hợp với chỉ định trong y văn. Trước khi điều trị bằng Isotretinoin, bệnh nhân được xét nghiệm thử thai, tổng phân tích tế bào máu, kiểm tra men gan và mỡ máu để đảm bảo tính an toàn của điều trị. Chúng tôi cũng có phương án xử lý các tai biến và tác dụng bất lợi

có thể gặp trong quá trình điều trị. Do đó nghiên cứu của chúng tôi đảm bảo tuân thủ các quy định về đạo đức trong nghiên cứu.

2.5. Hạn chế của đề tài

Xét nghiệm IL-17 của chúng tôi là định lượng nồng độ IL-17 huyết thanh chứ không phải định lượng tại mô thông qua giải phẫu bệnh giống một số nghiên cứu trước đó, do đó các thay đổi có thể không rõ nét bằng các nghiên cứu định lượng IL-17 tại mẫu mô bệnh TCTT. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng Vitamin D phối hợp với Isotretinoin đường uống, do đó tác dụng điều trị của Vit D sẽ bị che lấp bởi Isotretinoin, dẫn đến khó kết luận vai trò điều trị độc lập của Vitamin D trong bệnh TCTT.

Sơ đồ nghiên cứu:



CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh trứng cá thông thường

Bảng 3.1: Một số yếu tố liên quan bệnh TCTT (n = 119)

	<i>Tần số (n)</i>	<i>Tỉ lệ (%)</i>
<i>Giới tính</i>		
<i>Nam</i>	21	17,7
<i>Nữ</i>	98	82,3
<i>Nhóm tuổi</i>		
<i>18 – 25 tuổi</i>	52	43,7
<i>26 – 30 tuổi</i>	36	30,3
<i>> 30 tuổi</i>	31	26,0
<i>Tuổi trung bình (X±SD)</i>	27,3 ± 6,1	

Nhận xét: tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân TCTT là 27,3 ± 6,1 trong đó đa số tập trung ở nhóm tuổi 18-25 chiếm 43,7%.

Bảng 3.2: Đặc điểm lâm sàng của bệnh TCTT (n = 119)

	<i>Tần số (n)</i>	<i>Tỉ lệ (%)</i>
<i>Tôn thương cơ bản</i>		
<i>Mụn đầu trắng</i>	119	100
<i>Mụn đầu đen</i>	118	99,2
<i>Sẩn</i>	110	92,4
<i>Mụn mù</i>	107	89,9
<i>Cục</i>	29	24,4
<i>Nang / Đường hầm</i>	15	12,6
<i>Các tổn thương khác</i>		
<i>Tăng sắc tố</i>	66	55,5
<i>Giảm sắc tố</i>	3	2,5
<i>Giãn mạch, đỏ da</i>	15	12,6
<i>Sẹo lõm</i>	54	45,4
<i>Sẹo lồi</i>	2	1,7
<i>Độ nặng bệnh</i>		
<i>Nhẹ</i>	49	41,2
<i>Trung bình</i>	51	42,8
<i>Nặng</i>	19	16,0

Nhận xét: loại tổn thương cơ bản của bệnh TCTT thường gặp nhất lần lượt là mụn đầu trắng, mụn đầu đen, sẩn, mụn mù. Tổn thương đi kèm thường gặp nhất là tăng sắc tố và sẹo lõm. Sang thương phân bố

nhiều nhất ở mặt, kể đến là lưng, ngực và mặt ngoài cánh tay. Bệnh TCTT mức độ nhẹ và trung bình chiếm đa số trong nghiên cứu.

3.2. Nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh của bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng trước và sau điều trị bằng isotretinoin kết hợp vitamin D

Bảng 3.3: So sánh nồng độ Vit D và IL-17 huyết thanh của nhóm bệnh (n = 70) và nhóm người khỏe (n = 70)

	Nhóm bệnh (n = 70)	Nhóm người khỏe (n = 70)	p
Vit D (ng/ml)	17,3 ± 4,8	20,2 ± 6,4	0,003
IL-17 (pg/ml)	8,3 (6,5 – 14,4)	6,1 (4,8 – 13,5)	0,024

Nhận xét: nồng độ Vit D huyết thanh nhóm bệnh thấp hơn nhóm người khỏe và nồng độ IL-17 huyết thanh của nhóm bệnh cao hơn nhóm người khỏe có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4: Mối liên quan giữa nồng độ Vit D và IL-17 huyết thanh với một số yếu tố (n = 70)

	n	Nồng độ Vit D (X ± SD)	p	Nồng độ IL-17 (TV(KTV))	p
Giới tính					
Nam	15	20,5 ± 6,2	0,002	10,8 (6,5 – 19,0)	0,427
Nữ	55	16,4 ± 4,0		8,3 (6,1 – 12,6)	
Nhóm tuổi					
≤ 25	31	18,0 ± 5,4	0,199	11,1 (7,5 – 19,0)	0,022
26 – 30	23	15,8 ± 4,2		7,9 (6,1 – 11,9)	
> 30	16	17,8 ± 4,1		6,5 (4,3 – 11,3)	
Sử dụng KCN					
Có	41	15,9 ± 3,6	0,006	7,2 (5,4 – 11,9)	0,006
Không	29	19,1 ± 5,7		11,1 (7,9 – 15,1)	
Độ nặng bệnh					
Trung bình	51	17,5 ± 4,8	0,422	8,3 (6,5 – 13,3)	0,574
Nặng	19	16,5 ± 4,8		8,3 (6,1 – 15,4)	

Nhận xét: nồng độ Vit D ở bệnh nhân TCTT trung bình và nặng liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính, trong khi đó, nồng độ IL-17 liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm tuổi. Cả nồng độ Vit D và IL-

17 đều khác biệt có ý nghĩa thống kê theo thói quen sử dụng kem chống nắng (KCN), nhưng không khác biệt theo mức độ nặng bệnh.

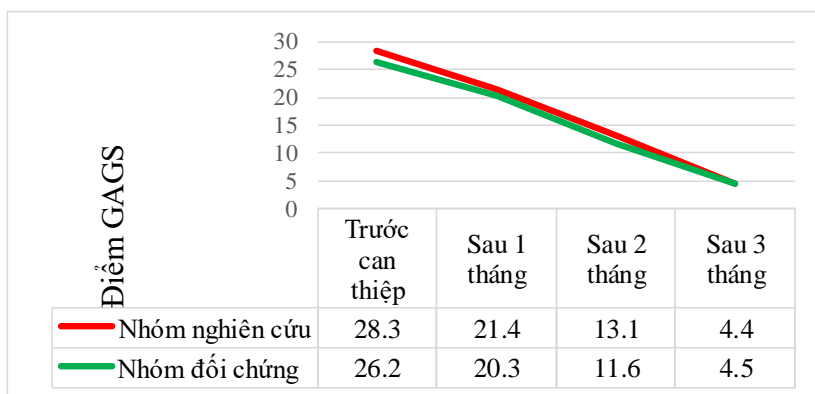
Bảng 3.5: Nồng độ Vit D và IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị ở bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng (n = 70)

Thời điểm nghiên cứu	Nồng độ vit D(X ±SD)	P	Nồng độ IL-17 (TV(KTV))	P
Nhóm nghiên cứu				
Trước điều trị	17,0 ± 3,9	< 0,001	8,3 (6,5 – 15,4)	0,011
Sau điều trị	23,5 ± 6,3		4,4 (3,1 – 10,1)	
Nhóm đối chứng				
Trước điều trị	17,5 ± 5,6	< 0,001	9,0 (6,1 – 13,3)	< 0,001
Sau điều trị	23,8 ± 5,7		4,8 (3,5 – 10,1)	
<i>p_{NNCvsNDC}</i>	0,702		0,119	

Nhận xét: nồng độ Vit D và IL-17 huyết thanh sau điều trị thay đổi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ở cả 2 nhóm. Tuy nhiên, nồng độ Vit D và IL-17 huyết thanh sau điều trị không khác biệt khi so sánh 2 nhóm với nhau.

3.3. Hiệu quả điều trị TCTT mức độ trung bình và nặng bằng Isotretinoin và Vitamin D đường uống

GEE: $p_{NNC} < 0,001$ $p_{NDC} < 0,001$ $p_{NNCvsNDC} = 0,218$



Biểu đồ 3.1: So sánh điểm GAGS của 2 nhóm theo thời gian điều trị (n = 70)

Nhận xét: ở cả NNC và NDC, điểm số GAGS sau điều trị đều giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p < 0,001$. Tuy nhiên, điểm số GAGS này không khác biệt có ý nghĩa khi so sánh giữa 2 nhóm với nhau ($p = 0,218$).

Bảng 3.6. So sánh mức độ cải thiện bệnh của 2 nhóm theo thời gian điều trị

Mức độ cải thiện bệnh	Sau 1 tháng		Sau 2 tháng		Sau 3 tháng	
	NNC n (%)	NDC n (%)	NNC n (%)	NDC n (%)	NNC n (%)	NDC n (%)
Rất tốt	0	0	0	0	16 (45,7)	13 (37,1)
Tốt	4 (11,4)	8 (22,9)	12 (34,3)	18 (51,4)	12 (34,3)	17 (48,6)
Khá	18 (51,4)	9 (25,7)	18 (51,4)	12 (34,3)	4 (11,4)	3 (8,6)
Trung bình	8 (22,9)	9 (25,7)	5 (14,3)	5 (14,3)	3 (8,6)	2 (5,7)
Kém	5 (14,3)	9 (25,7)	0	0	0	0
p	0,137		0,301		0,742	

Nhận xét: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ cải thiện bệnh khi so sánh NNC và NĐC sau 1, 2 và 3 tháng điều trị.

Bảng 3.7: So sánh tác dụng không mong muốn của 2 nhóm theo thời gian điều trị

Tác dụng phụ	Sau 1 tháng		Sau 2 tháng		Sau 3 tháng	
	NNC n (%)	NDC n (%)	NNC n (%)	NDC n (%)	NNC n (%)	NDC n (%)
Khô môi	22 (62,9)	23 (65,7)	24 (68,6)	28 (80,0)	24 (68,6)	23 (65,7)
Khô niêm mạc	20 (57,1)	22 (62,8)	18 (51,4)	14 (40,0)	12 (34,2)	16 (45,7)
Khô da	18 (51,4)	20 (57,1)	11 (31,4)	12 (34,2)	8 (22,8)	10 (28,6)
Tróc vảy da	4 (11,4)	1 (2,9)	7 (20,0)	4 (11,4)	3 (8,6)	2 (5,7)
Bùng phát mụn	5 (14,3)	8 (22,8)	0	2 (5,7)	0	1 (2,9)
Đau đầu	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)
Đau cơ xương khớp	1 (2,9)	2 (5,7)	3 (8,6)	3 (8,6)	4 (11,4)	5 (14,3)
Táo bón	3 (8,6)	2 (5,7)	5 (14,3)	4 (11,4)	6 (17,1)	4 (11,4)
Khát nước	18 (51,4)	7 (20)	14 (40)	5 (14,3)	11 (31,4)	4 (11,4)

Nhận xét: khô môi, khô niêm mạc, khô da và khát nước là các tác dụng phụ thường gặp nhất ở cả 2 nhóm. Bùng phát mụn xảy ra ít hơn ở NNC so với NĐC.

CHƯƠNG 4 – BÀN LUẬN

4.1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh trứng cá thông thường (TCTT)

Giới tính: Theo y văn, bệnh TCTT là tình trạng rất phổ biến ở nam nữ thanh niên với tần suất ít khác biệt giữa hai giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nữ chiếm 82,3% cao hơn so với nam giới chiếm 17,7%. Điều này phù hợp với một số nghiên cứu trước đó của tác giả Dương Thị Lan, Nguyễn Thanh Hùng, Trịnh Tiến Thành, Tchiu Bích Xuân, Nguyễn Thị Trà My... Có thể giải thích sự cao hơn của tỷ lệ bệnh nhân nữ trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác là do nhu cầu đến khám và cải thiện vấn đề thẩm mỹ của nữ giới cao hơn nam giới, không phản ánh được tỷ lệ lưu hành bệnh theo giới tính trong dân số.

Tuổi: Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh TCTT tập trung cao nhất ở nhóm tuổi 18-25 chiếm 43,7%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trước đó của tác giả Nguyễn Thanh Hùng, Dương Thị Lan, Nguyễn Thị Trà My, Nguyễn Thị Hồng Nhung, Phương Quỳnh Hoa. Điều này cũng phù hợp với y văn ghi nhận bệnh TCTT là bệnh lý của nang lông tuyến bã và tập trung nhiều nhất ở độ tuổi thanh thiếu niên.

Tuổi mắc bệnh trung bình của chúng tôi là $27,3 \pm 6,1$, gần giống với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Diệu Thuần là $25,7 \pm 10,4$, và cao hơn hầu hết các nghiên cứu của các tác giả khác, có thể giải thích do tiêu chuẩn chọn mẫu của chúng tôi không đưa vào nhóm bệnh nhân TCTT dưới 18 tuổi.

Tổn thương cơ bản và các tổn thương khác của bệnh TCTT: Về loại tổn thương cơ bản của bệnh TCTT, thường gặp nhất là mụn đầu trắng (100%), mụn đầu đen (99,2%), sần (92,4%), mụn mủ (89,9%). Kết quả này của chúng tôi gần giống với nghiên cứu của tác giả Trịnh Tiến Thành, Nguyễn Thị Minh Hồng, Võ Nguyễn Thuý Anh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, da tăng sắc tố (55,5%) và sẹo lõm (45,4%) là 2 loại tổn thương khác thường gặp nhất trong bệnh TCTT. Tỷ lệ này tương tự các nghiên cứu trong nước và cao hơn các nghiên cứu nước ngoài, có thể là do khí hậu ở TP.HCM với ánh nắng gay gắt và đặc trưng làn da người Việt Nam khá sẫm màu, ý thức chăm sóc và điều trị

sớm khi bị bệnh TCTT chưa cao nên dẫn đến sự gia tăng của tình trạng tăng sắc tố sau viêm và sẹo lõm.

Mức độ nặng của bệnh TCTT: Trong nghiên cứu của chúng tôi, phân loại theo thang điểm GAGS, bệnh TCTT mức độ trung bình (42,8%) và nhẹ (41,2%) chiếm đa số, mức độ nặng ít gặp hơn (16%). Tỷ lệ này gần giống nghiên cứu của tác giả Tchiu Bích Xuân, Nguyễn Thị Trà Mi, tác giả Trịnh Tiến Thành nhưng nặng hơn nghiên cứu của Adityan và cộng sự, Goulden và cộng sự, Poli và cộng sự, phần nào phản ánh sự thiếu quan tâm điều trị bệnh TCTT sớm ở Việt Nam so với các nước khác trên thế giới. Bệnh nhân thường có xu hướng chỉ đến bệnh viện thăm khám và điều trị khi tình trạng bệnh đã nặng nề, điều này cần được lưu ý để công tác tuyên truyền và giáo dục ý thức trị bệnh được tốt hơn. Cũng có thể giải thích sự khác biệt này là do nơi chúng tôi khảo sát là bệnh viện chuyên khoa, tập trung nhiều những bệnh nhân mắc TCTT mức độ trung bình và nặng hơn so với môi trường cộng đồng.

4.2. Nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh của bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng trước và sau điều trị bằng Isotretinoin kết hợp vitamin D

Nhóm bệnh và nhóm người khỏe trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt về giới tính, nhóm tuổi và tuổi trung bình mắc bệnh TCTT.

Nồng độ vitamin D huyết thanh trước điều trị:

Chúng tôi tiến hành định lượng nồng độ Vit D huyết thanh ở 70 bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng, kết quả $17,3 \pm 4,8$ (ng/ml) thấp hơn nồng độ này ở 70 người khỏe mạnh đối chứng là $20,2 \pm 6,4$ (ng/ml), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,003$. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Mostafa Y. và cộng sự năm 2015: nồng độ Vit D trung bình ở 43 bệnh nhân trứng cá nang nốt là $11,2 \pm 5,9$ (ng/ml) thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng 46 người khỏe mạnh là $19,7 \pm 8,1$ (ng/ml) với $p < 0,05$. Một nghiên cứu khác của tác giả Ghadah A. và cộng sự năm 2020, tác giả Ebrahim A và cộng sự năm 2019, tác giả Waafa MA và cộng sự năm 2018 đều cho kết quả nồng độ Vit D huyết thanh ở bệnh nhân TCTT thấp hơn nhóm đối chứng khỏe mạnh, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$,

tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Để giải thích cho điều này, Vitamin D, ngoài vai trò đặc trưng của nó như một chất điều hòa chuyển hóa canxi và cân bằng nội môi, còn có đặc tính điều hòa miễn dịch, chống viêm, kháng khuẩn và chống oxy hóa cũng như tác dụng ức chế tăng sinh tế bào sừng. Theo đánh giá hệ thống gần đây bao gồm 290 nghiên cứu tiền cứu và 172 thử nghiệm ngẫu nhiên, kết luận việc thiếu hụt vitamin D là một dấu hiệu liên quan nhiều bệnh lý da thông qua phản ứng viêm. Đối với sinh lý bệnh của bệnh TCTT, vai trò của Vitamin D được cho là do khả năng điều chỉnh sản xuất bã nhờn, cytokin và ức chế sự biệt hóa Th17 do C. acnes gây ra, chính vì vậy việc thiếu hụt vitamin D có thể liên quan mật thiết đến sự biểu hiện của bệnh TCTT. Tuy nhiên, một vài nghiên cứu khác lại báo cáo mức vitamin D huyết thanh ở bệnh nhân TCTT cao hơn so với người bình thường khỏe mạnh hoặc không khác biệt giữa nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng. Các tác giả giải thích điều này là do sự hiện diện của một số yếu tố ảnh hưởng đến mức vitamin D như BMI, thời tiết, thói quen ăn uống và việc sử dụng kem chống nắng lên kết quả nghiên cứu.

Nồng độ IL-17 huyết thanh trước điều trị:

Nồng độ IL-17 ở nhóm bệnh TCTT trung bình và nặng của chúng tôi là 8,3 (6,5 – 14,4) pg/ml, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 6,1 (4,8 – 13,5) pg/ml với $p = 0,024$. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trước đó của tác giả Ebrahim A và cộng sự, Singh A và cộng sự, Wafaa ME và cộng sự, Elkamshoushi AM và cộng sự đều kết luận có sự gia tăng nồng độ IL-17 huyết thanh bệnh nhân trứng cá so với người bình thường khỏe mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Agak và cộng sự trước đó chứng minh sự hiện diện của tế bào T sản xuất IL-17A và sự kích hoạt các cytokine có liên quan đến con đường Th17 trong tổn thương bệnh TCTT có thể đóng một vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh.

Mối liên quan giữa nồng độ vit D trước điều trị với một số yếu tố của bệnh TCTT:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Vit D liên quan có ý nghĩa thống kê với giới tính và thói quen sử dụng kem chống nắng với $p < 0,05$. Điều này có thể giải thích vì Vit D là một chất được tổng hợp tại

da dưới tác động của ánh nắng mặt trời, nên nồng độ Vit D huyết thanh liên quan trực tiếp đến mức độ và tần suất tiếp xúc trực tiếp với ánh nắng. Nam giới thường hoạt động ngoài trời và tiếp xúc ánh nắng mà không có phương tiện che chắn, bảo vệ nhiều như nữ giới nên nồng độ Vit D huyết thanh ở nam giới ($20,5 \pm 6,2$ ng/ml) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nữ giới ($16,4 \pm 4,0$ ng/ml), kết quả này của chúng tôi tương tự nghiên cứu trước đó của tác giả Ekamshoushi và cộng sự. Cũng cùng lý do đó, nồng độ Vit D huyết thanh ở những bệnh nhân có thói quen sử dụng kem chống nắng ($15,9 \pm 3,6$ ng/ml) sẽ thấp hơn ở người không có thói quen này ($19,1 \pm 5,7$ ng/ml).

Nồng độ Vit D ở bệnh nhân TCTT trung bình và nặng trong nghiên cứu của chúng tôi không liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm tuổi và tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân. Điều này phù hợp với kết quả của tác giả Ajeet Singh và cộng sự trước đó không tìm thấy mối tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ vit D huyết thanh và tuổi, giới tính, tiền sử gia đình, loại da, tuổi khởi phát và thời gian mắc bệnh của bệnh TCTT, tác giả Toossi P và cộng sự không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ Vit D huyết thanh với độ tuổi, BMI, thời gian mắc bệnh, tác giả Elkamshoushi AM và cộng sự không thấy mối liên hệ thống kê giữa nồng độ Vit D huyết thanh với tuổi, chỉ số BMI, tiền sử gia đình, chế độ dinh dưỡng của bệnh nhân TCTT hay tác giả Ghadah Alhetheli và cộng sự cho kết quả độ tuổi, giới tính và mức độ tiếp xúc với ánh nắng mặt trời không liên quan thống kê đến nồng độ Vit D huyết thanh.

Nồng độ Vit D huyết thanh trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt theo mức độ nặng của bệnh TCTT. Kết quả này tương tự nghiên cứu trước đó của tác giả Ghadah A và cộng sự, Topan AE và cộng sự, Toossi P và cộng sự đều kết luận không có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ Vit D huyết thanh với độ nặng bệnh TCTT. Tuy nhiên, khác với chúng tôi, các nghiên cứu của tác giả Lim SK và cộng sự, El-Hamd MA và cộng sự, Singh A và cộng sự, Elkamshoushi AM và cộng sự đều cho kết quả nồng độ Vit D huyết thanh liên quan nghịch có ý nghĩa thống kê với mức độ nặng của bệnh trứng cá. Có thể giải thích vì nghiên cứu của chúng tôi chỉ định lượng nồng độ Vit D trên bệnh nhân trứng cá trung bình và nặng, mà không thực hiện trên nhóm bệnh TCTT mức độ nhẹ nên việc phân tích mối

liên quan giữa nồng độ Vit D huyết thanh và độ nặng bệnh là chưa đầy đủ. Mặt khác, hầu hết nghiên cứu của chúng tôi lẫn các tác giả nêu trên đều có cỡ mẫu chưa đủ lớn ($n < 100$), nên để kết luận chính xác hơn về mối liên hệ này, cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

Mối liên quan giữa nồng độ IL-17 trước điều trị với một số yếu tố của bệnh TCTT:

Nồng độ IL-17 trong nghiên cứu của chúng tôi liên quan có ý nghĩa thống kê với nhóm tuổi và thói quen sử dụng kem chống nắng (KCN) với $p < 0,05$. Sự giảm dần của IL-17 khi tăng độ tuổi, có thể được giả thuyết do sự giảm sút của hoạt động miễn dịch khi tuổi người bệnh gia tăng, tuy nhiên cần nhiều nghiên cứu chi tiết hơn để đánh giá về vấn đề này. Trong khi đó, nhóm bệnh nhân sử dụng KCN có nồng độ IL-17 thấp hơn so với nhóm không dùng KCN, chứng tỏ hiệu quả bảo vệ của KCN trong việc hạn chế bớt các phản ứng viêm tại da. Nồng độ IL-17 trong nghiên cứu của chúng tôi không khác biệt theo mức độ nặng của bệnh TCTT. Điều này phù hợp với một số nghiên cứu trước đó của tác giả Maulinda và cộng sự, Topan và cộng sự nhưng lại trái ngược với nghiên cứu của tác giả Ebrahim A và cộng sự, Singh A và cộng sự, Wafaa MA và cộng sự đều cho kết quả nồng độ IL-17 tương quan thuận với mức độ nặng của bệnh TCTT. Để có kết luận chính xác hơn cho vấn đề này, cần thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

So sánh nồng độ Vit D huyết thanh trước và sau điều trị:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Vit D huyết thanh của bệnh nhân TCTT sau điều trị gia tăng có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị. Kết quả này tương tự với nghiên cứu trước đó của tác giả Lim SK và cộng sự, tác giả Elkamshoushi AM và cộng sự đều cho kết luận việc bổ sung vitamin D3 trong 2 -3 tháng điều trị dẫn đến sự gia tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ Vit D và cải thiện lâm sàng so với giả dược. Để giải thích cho vai trò điều trị của Vit D trong bệnh TCTT, đã có nhiều nghiên cứu về cơ chế tác động của Vit D được tiến hành trước đó. Một nghiên cứu của tác giả Agak và cộng sự được công bố năm 2014 đã cho thấy vitamin D có tác động vào sự biểu hiện của IL17 qua việc ức chế hoạt động của tế bào Th17. Nghiên cứu của Zouboulis và cộng

sự đã mô tả tác động của vitamin D trên các tuyến bã nhờn và sự gia tăng quá trình tổng hợp chất béo khi hàm lượng vitamin D bị thiếu hụt, các tác động này làm thúc đẩy biểu hiện viêm của bệnh TCTT. Sự tăng có ý nghĩa thống kê của nồng độ Vit D huyết thanh được ghi nhận ở cả nhóm nghiên cứu điều trị bằng Isotretinoin phối hợp Vit D3 uống lẫn nhóm đối chứng chỉ điều trị bằng Isotretinoin đơn thuần, và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh nồng độ Vit D sau điều trị của hai nhóm. Điều này chứng tỏ dù có bổ sung Vit D3 liều 1000 IU/ngày vào phác đồ điều trị hay không, thì việc sử dụng Isotretinoin uống liều 20 mg/ngày vẫn tạo sự gia tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ Vit D huyết thanh sau điều trị. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Ghadah A. và cộng sự, El-Hamd MA và cộng sự đều cho thấy nồng độ Vit D huyết thanh tăng lên đáng kể sau khi điều trị bằng Isotretinoin ở bệnh nhân TCTT với $p < 0,01$. Giải thích cho điều này, các tác giả cho rằng do tác dụng của Isotretinoin lên phức hợp thụ thể dị vòng VDR/RXR, ngoài ra Retinoid chọn lọc RXR cũng có thể ảnh hưởng đến gen đáp ứng vitamin D, từ đó làm tăng nồng độ vitamin D huyết thanh. Tuy nhiên để có thể giải thích một cách xác đáng và cụ thể hơn về vấn đề này, đề nghị có những nghiên cứu lớn hơn và chi tiết hơn trong tương lai về vai trò của Isotretinoin với nồng độ Vit D huyết thanh.

So sánh nồng độ IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị:

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả nồng độ IL-17 huyết thanh sau điều trị là 4,4 (3,5 – 10,1), giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị là 8,3 (6,5 – 14,4) với $p < 0,001$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu trước đó của tác giả Elkamshoushi AM và cộng sự. Sự giảm có ý nghĩa thống kê của nồng độ IL-17 huyết thanh được ghi nhận ở cả nhóm điều trị bằng Isotretinoin phối hợp Vit D3 uống lẫn nhóm chỉ điều trị bằng Isotretinoin đơn thuần, điều này được giải thích vì cả Vit D lẫn Isotretinoin đều điều chỉnh giảm sự biểu hiện của IL-17 ở mức mRNA và protein, đồng thời ức chế sự biệt hóa Th17 qua trung gian của C. acnes trên con đường tín hiệu chung liên quan đến thụ thể retinoid X. Tuy nhiên, nồng độ IL-17 huyết thanh sau điều trị không khác biệt giữa 2 nhóm, điều này không phù hợp với giả thuyết của một số tác giả cho rằng sự kết hợp giữa Isotretinoin và Vit D sẽ ức chế các thụ thể Retinoid (ROR α và ROR γ) mạnh hơn nhờ tác dụng hiệp đồng của cả

hai. Có thể giải thích vì vai trò của Isotretinoin trong cơ chế sinh lý bệnh của TCTT là quá vượt trội nên che lấp đi vai trò của Vit D. Kết quả của chúng tôi về nồng độ Vit D và IL-17 sau điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị mang ý nghĩa quan trọng để ủng hộ cho việc sử dụng các loại thuốc hoạt động trên con đường Th17 như vitamin D3, retinoids trong điều trị bệnh TCTT. Cũng như mở ra những nghiên cứu trong tương lai về các loại thuốc ức chế con đường Th17 có thể đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị bệnh TCTT.

4.3. Hiệu quả điều trị bệnh TCTT bằng Isotretinoin phối hợp Vitamin D đường uống

Theo biểu đồ 3.1, điểm số GAGS trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 28,3 ở NNC và 26,2 ở NĐC, sau 3 tháng điều trị điểm số này là 4,4 ở NNC và 4,5 ở NĐC. Sự thay đổi về mức điểm số này khá tương đồng với nghiên cứu trước đó của tác giả Dương Thị Lan cũng sử dụng Isotretinoin liều 20 mg/ngày trong điều trị TCTT mức độ trung bình.

Mức độ cải thiện bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi được ghi nhận ở NNC là rất tốt (45,7%), tốt (45,7%), ở NĐC là rất tốt (37,1%), tốt (57,2%), không có ca nào ghi nhận đáp ứng kém ở cả 2 nhóm. Tỷ lệ này khá phù hợp với các nghiên cứu trước đó sử dụng Isotretinoin liều tương tự của tác giả Dương Thị Lan, tác giả Đặng Văn Em.

Về vai trò của Vit D đường uống trong điều trị bệnh TCTT, các nghiên cứu gần đây chứng minh rằng *C. acnes* gây cảm ứng mạnh qua trung gian Th17, và Vitamin D ức chế sự biểu hiện của Th17 do *C. acnes* gây ra, do đó có thể được coi là một công cụ hiệu quả trong điều trị bệnh. Một số nghiên cứu trên thế giới cũng đã chỉ ra hiệu quả của Vit D trong điều trị bệnh lý TCTT như: nghiên cứu của tác giả Seul-Ki Lim và cộng sự sử dụng Vit D 1000 UI/ngày đơn trị liệu trong 2 tháng liên tiếp giúp cải thiện các tổn thương viêm cũng như triệu chứng lâm sàng và độ nặng bệnh TCTT so với giả dược. Nghiên cứu của tác giả và cộng sự sử dụng Vit D 4000 UI/ngày đơn trị liệu trong 3 tháng điều trị bệnh TCTT cho thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê về độ nặng bệnh, điểm số GAGS cũng như số lượng tổn thương viêm.

Tuy nhiên theo nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh nhóm có sử dụng Vit D phối hợp

Isotretinoin đường uống (NNC) và nhóm chỉ sử dụng Isotretinoin uống (NĐC) về mức độ cải thiện bệnh, độ nặng bệnh lần điểm số GAGS tại thời điểm 1-2-3 tháng sau điều trị. Có thể giải thích vì nghiên cứu của chúng tôi không sử dụng Vit D đơn trị liệu mà phối hợp cùng Isotretinoin, do đó vai trò của Vit D trong điều trị bị che lấp vì Isotretinoin là một thuốc điều trị TCTT rất mạnh và hiệu quả cao. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ khỏi bệnh sau 3 tháng điều trị ở nhóm có sử dụng Vit D là 45.7% cao hơn nhóm không sử dụng Vit D là 37.1%, dù khác biệt này không có ý nghĩa thống kê nhưng vẫn phần nào nói lên vai trò hỗ trợ của Vit D trong phác đồ điều trị bệnh TCTT giúp mang lại hiệu quả khỏi bệnh tốt hơn. Hiện tại ở Việt Nam và trên thế giới, chưa có nghiên cứu nào phối hợp Vit D cùng Isotretinoin trong phác đồ điều trị bệnh TCTT, nên chúng tôi gặp khó khăn do thiếu hụt các số liệu để đối chiếu và so sánh. Để làm rõ hơn vai trò của Vit D trong phác đồ điều trị bệnh TCTT, đề nghị tiến hành thêm các nghiên cứu sử dụng Vit D trong trị liệu bệnh TCTT với cỡ mẫu lớn hơn.

Về các tác dụng phụ không mong muốn trên lâm sàng ở cả 2 nhóm, khô môi, khô niêm mạc, khô da và khát nước chiếm tỷ lệ cao nhất, phù hợp với các nghiên cứu trước đó của tác giả Nguyễn Lê Trà My với liều Isotretinoin 10-40 mg/ngày, tác giả Dương Thị Lan với liều Isotretinoin 20mg/ngày cũng ghi nhận các tác dụng phụ với tỷ lệ tương tự. Các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng việc uống Vitamin D với liều thông thường 1000 UI/ngày hầu như không gây nên các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng, điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi: tỷ lệ các tác dụng phụ của NNC và NĐC không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, ngoại trừ tác dụng phụ khát nước được ghi nhận cao hơn ở nhóm uống Vitamin D.

KẾT LUẬN

1. Một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh TCTT

- Nữ chiếm 82,3% nam 17,7%. Tuổi dưới 25 chiếm 43,7%.
- Tổn thương cơ bản: mụn đầu trắng 100%, mụn đầu đen 99,2%, sần 92,4%, mụn mủ 89,9%, cục 24,4%, nang 12,6%. Các tổn thương khác: tăng sắc tố 55,5%, sẹo lõm 45,4% và đỏ da, giãn mạch 12,6%.
- Mức độ trung bình 42,8%, nhẹ 41,2% và mức độ nặng 16%.

2. Nồng độ Vitamin D và IL-17 huyết thanh của bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng trước và sau điều trị

- Nồng độ Vitamin D huyết thanh của bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng thấp hơn nhóm người khỏe, nam giới cao hơn nữ giới. Sau điều trị vitamin D tăng hơn trước điều trị ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng, sự tăng Vitamin D của 2 nhóm tương đương nhau.
- Nồng độ IL-17 huyết thanh của bệnh nhân TCTT mức độ vừa và nặng cao hơn nhóm người khỏe, tuổi càng lớn thì nồng độ IL-17 càng giảm. Sau điều trị nồng độ IL-17 giảm so với trước điều trị ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm đối chứng, sự giảm IL-17 của 2 nhóm tương đương nhau.

3. Hiệu quả điều trị TCTT mức độ trung bình và nặng bằng Isotretinoin và Vitamin D đường uống

- Kết quả điểm GAGS của nhóm nghiên cứu giảm rõ (từ 28,3 còn 4,1) tương đương kết quả nhóm đối chứng (từ 26,2 còn 4,5).
- Mức độ cải thiện của nhóm nghiên cứu (rất tốt: 45,7%, tốt 45,7%, trung bình) tương đương nhóm đối chứng (rất tốt 37,1%, tốt 57,2, trung bình 5,7%).
- Các tác dụng không mong muốn của 2 nhóm (khô môi, khô da, khô niêm mạc) tương đương nhau và không có sự thay đổi chỉ số xét nghiệm (CTM, chức năng gan và mỡ máu) sau 3 tháng điều trị.

KIẾN NGHỊ

1. Có thể sử dụng Vit D uống là một trong những lựa chọn hỗ trợ điều trị ở bệnh nhân TCTT mức độ trung bình và nặng.
2. Thực hiện nghiên cứu sâu hơn về vai trò của vitamin D đường uống trong hỗ trợ điều trị bệnh TCTT.

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

1. Phạm Thị Bích Na, Phạm Thị Lan, Đặng Văn Em (2022). Nghiên cứu nồng độ vitamin D và IL-17 huyết thanh trước và sau điều trị và mối liên quan của chúng với biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân trứng cá thông thường mức độ trung bình và nặng, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 17(3), tr. 144-149.
2. Phạm Thị Bích Na, Phạm Thị Lan, Đặng Văn Em (2022). Nghiên cứu một số yếu tố liên quan và đặc điểm lâm sàng bệnh trứng cá thông thường tại bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 17(4), tr. 30-33.
3. Phạm Thị Bích Na, Phạm Thị Lan, Đặng Văn Em (2022). Nghiên cứu hiệu quả điều trị bệnh trứng cá thông thường mức độ trung bình và nặng bằng isotretinoin và vitamin D đường uống, *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*, 17(5), tr. 56-61.