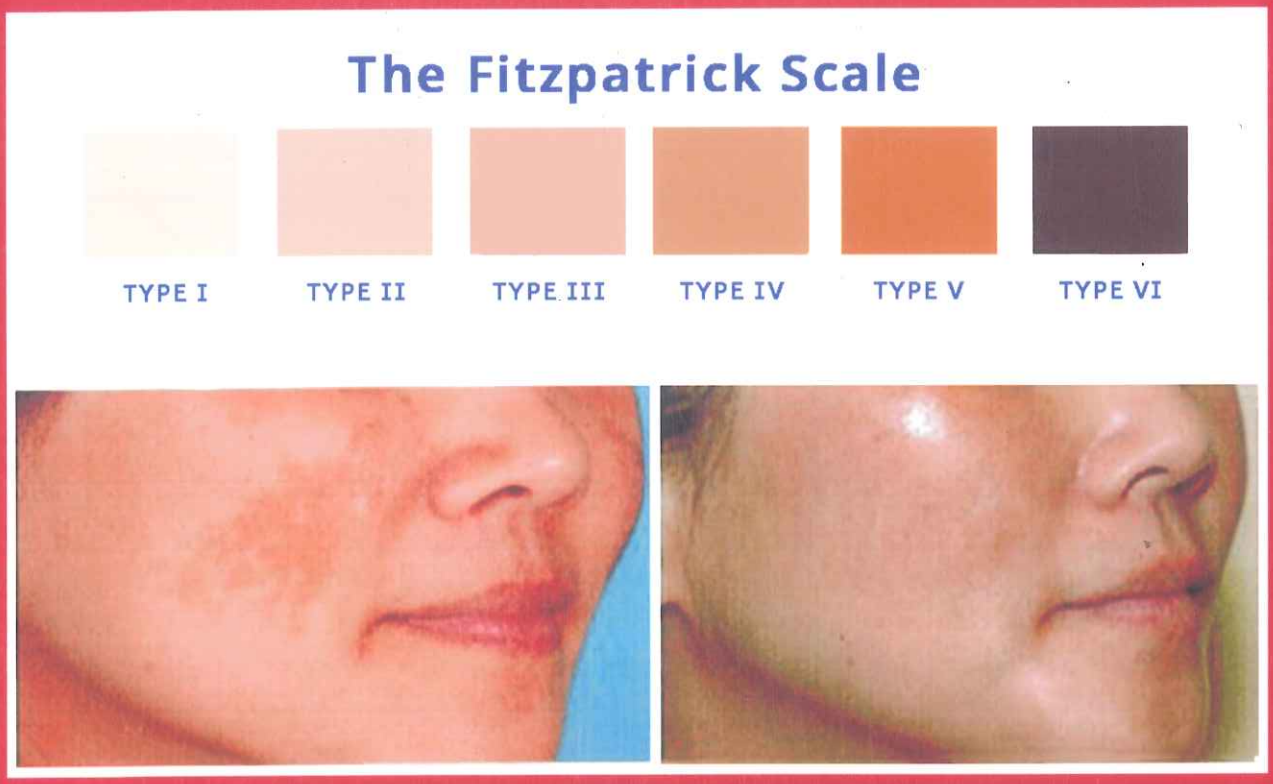
Sách biên dịch

ĐIỀU TRỊ NÁM
Ở NGƯỜI CHÂU Á



Tác giả
Evangeline B. Handog
Maria Juliet Enriquez Macarayo

Biên dịch Tiếng Việt
BsPhạmTăngTùng

lưu hành nội bộ

ĐIỀU TRỊ NÁM Ở NGƯỜI CHÂU Á

Tác giả:

Evangeline B. Handog
Maria Juliet Enriquez Macarayo

Biên dịch:

Bs. Phạm Tăng Tùng

PHỤ LỤC

CHƯƠNG	NỘI DUNG
1	KHÁI NIỆM VỀ DA SẪM MÀU
2	CÁC VẤN ĐỀ DA PHỔ BIẾN Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU
3	ĐỊNH NGHĨA, TẦN SUẤT, VÀ SINH BỆNH HỌC CỦA NÁM Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU
4	SINH BỆNH HỌC NÁM
5	ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ PHÂN LOẠI NÁM Ở NGƯỜI CHÂU Á
6	CHẨN ĐOÁN NÁM Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU: ĐÈN WOOD, DERMOSCOPY, VÀ KÍNH HIỂN VI ĐỒNG TIÊU.
7	MÔ BỆNH HỌC NÁM Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU
8	THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ NÁM: MASI VÀ MASI HIỆU CHỈNH
9	CÁC CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT CỦA NÁM Ở NGƯỜI DA SẠM MÀU
10	NÁM VÀ CÁC BỆNH LÍ ĐI KÈM
11	TĂNG SINH MELANIN VÀ CÁC CHẤT ĐIỀU HÒA TÍNH HIỆU MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM
12	THUỐC BÔI ĐIỀU TRỊ NÁM
13	DƯỢC THẢO TRỊ NÁM
14	CHẤT LÀM TRẮNG ĐƯỜNG UỐNG
15	PEEL HÓA CHẤT TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM
16	LASER VÀ ÁNH SÁNG TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM
17	ĐIỆN DI VÀ MESOTHERAPY TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM
18	CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA BỆNH NHÂN NÁM

KHÁI NIỆM VỀ DA SẪM MÀU 1

Maria Juliet Enriquez-Macarayo và Evangeline B. Handog

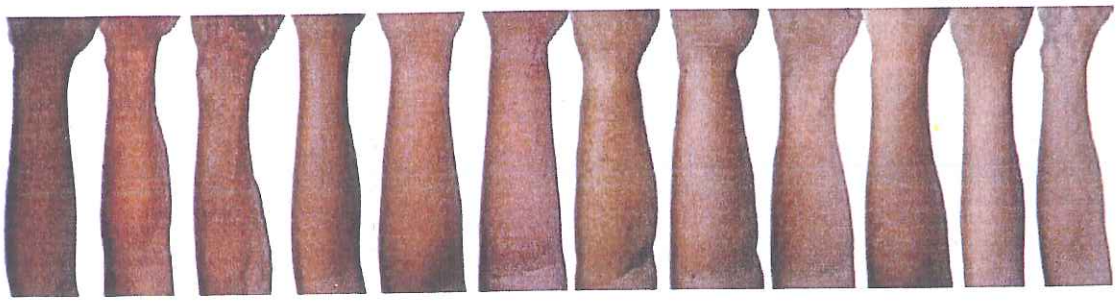
Màu sắc da của một người nói lên rất nhiều khía cạnh về cuộc sống của họ

Màu sắc da phản ánh các đặc điểm vật lý, nhân tố gen, lịch sử, quốc tịch và vùng địa lý của mỗi người. Và tất cả các yếu tố trên thể hiện chủng tộc của người đó. Xét trên khía cạnh khoa học, sự biểu hiện màu sắc da phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, và xét khía cạnh về gen gồm có: quá trình viêm, nồng độ hemoglobin máu, hàm lượng carotenoid trong da và sự lắng đọng melanin. Melanin bản chất là một polymer gồm 2 loại là pheomelanin (sắc tố đỏ-vàng) và eumelanin (đen-nâu).

Màu nâu là tone màu được tổ hợp từ các màu đỏ, vàng, màu gỗ, và da cam. Độ sáng từ trung bình đến thấp, và độ bão hòa màu ở mức thấp đến trung bình [1, 2]. Hình 1.1 cho thấy các tone màu nâu khác nhau của người Philipin.

Người có làn da sẫm màu thuộc phân loại chủng tộc da màu dựa vào màu sắc da của loài người. Theo như các cuộc thảo luận của nhiều học giả đầu thế kỉ 18, thì chủng tộc da màu gồm những người có nguồn gốc từ Châu Phi (Bắc Phi), Châu Mỹ (Nam Mỹ và Châu Mỹ Latin) và châu Á (Đông, Nam, và Đông Nam Á).

Tồn tại một vài phân loại da biểu thị cách mà mà một màu sắc da phản ứng lại với các kích thích. Từ trước đến nay, các nhà nghiên cứu đã sử dụng theo phân loại ánh sáng Fitzpatrick được đề xuất bởi Dr. Thomas B. Fitzpatrick dựa vào đáp ứng của các kiểu da với tia UV. Phần lớn người da sẫm màu thuộc nhóm IV-V theo phân loại này. Những người thuộc nhóm này ít khi bị cháy nắng nhưng rất dễ tăng sắc tố [3-5].



Hình 1.1: Các tone màu nâu khác nhau của người philipin

Phân loại Lancer Ethnicity Scale (LES) được đề xuất năm 1998 bởi Dr. Harold A. Lancer đã thêm vào phân loại Fitzpatrick nguồn gốc tổ tiên của các nhóm da. Việc

thêm nguồn gốc tổ tiên vào phân loại giúp xác định được các nguy cơ tiềm ẩn khi bệnh nhân thực hiện các thủ thuật thẩm mỹ. Phân loại da càng cao thì càng có nhiều nguy cơ. Nguy cơ trung bình, cao, và rất cao nếu bệnh nhân có các phân loại LES lần lượt là type 3, 4, và 5. Người châu Á (Trung Quốc, Hàn Quốc, Nhật Bản, Thái, Việt Nam, Philipin), người Polynesia, người châu Mỹ (Latin, Trung và Nam Mỹ) và người Ấn gốc Mỹ (Trung và Nam Ấn) có phân loại da thuộc type IV và LES type 4. Người châu Phi (Trung, Bắc, Đông và Tây Phi), người Eritrea và Ethiopia, người Ấn Độ và Trung Đông có phân loại da type V và LES type 4 [6].

Hệ thống phân loại da The Roberts Skin Type Classification System được đề xuất bởi Dr. Wendy Roberts vào năm 2006 giúp xác định được các đặc tính loại da của bệnh nhân. Phân loại này giúp dự đoán đáp ứng của da với các chấn thương và quá trình viêm, từ đó phát hiện nguy cơ dễ mắc biến chứng cho mỗi bệnh nhân. Phân loại này sử dụng 4 chỉ số gồm kiểu da ánh sáng, độ tăng sắc tố, lão hóa ánh sáng và sẹo để xác định kết quả tối ưu cho mỗi người bệnh [5, 7].

Trong xã hội ngày nay, sự khác biệt màu sắc còn do sự ảnh hưởng của môi trường, chế độ ăn, và các nhân tố thích ứng. Sự di cư và kết hôn giữa những người không cùng chủng tộc đã tạo dựng nên hình ảnh các chủng tộc mà tất cả chúng ta đều thấy quen thuộc. Các nhà gen học đã báo cáo rằng có sự khác nhau với tỉ lệ cao bên trong một chủng tộc người hơn là sự khác nhau giữa các chủng tộc [8].
Màu sắc da sẽ vẫn nói lên được nguồn gốc chủng tộc, và dân tộc của mỗi cá nhân. Tuy nhiên, màu sắc da cũng nói lên khả năng đáp ứng của mỗi người khi trải qua các thủ thuật và điều trị da cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Heritage® Dictionary of the English Language, 5th ed. Boston: Houghton Mifflin Harcourt Publishing Co; 2011.
2. Butterfield J. Collins English dictionary: complete and unabridged. Glasgow: Harper Collins Publishers; 2003.
3. Fitzpatrick TB. Soleil et peau [Sun and skin]. Journal de Médecine Esthétique. 1975;2:33–4.
4. Fitzpatrick TB. Ultraviolet-induced pigmentary changes: benefits and hazards. Curr ProblDermatol. 1986;15:25–38.
5. Roberts WE. Skin types classification old and new. Dermatol Clin. 2009;27(4):529–33.
6. Lancer HA. Lancer ethnicity scale (LES). Lasers Surg Med. 1998;22:9.
7. Roberts WE. The Roberts skin type classification system. J Drugs Dermatol. 2008;7(5):452–6.
8. Taylor SC, Cook-Bolden F. Defining skin of color. Cutis. 2002;69:435–7.

CÁC VẤN ĐỀ DA PHỔ BIẾN Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU

2

Maria Juliet Enriquez-Macarayo và Evangeline B. Handog

GIỚI THIỆU

Sự khác nhau về màu sắc có thể dễ dàng nhận thấy tuy nhiên thành phần cấu tạo nên sự khác nhau đó không dễ dàng có thể dò tìm ra được. Mặc dù tất cả con người đều là một, nhưng việc phân loại thành các chủng người theo màu sắc giúp chúng ta hiểu rõ cách mà da đáp ứng với các bệnh ngoài da khác nhau. Các chủng người với màu da khác nhau phân bố khắp các châu lục trên thế giới. Kết hôn khác chủng tộc và du lịch là nhân tố chính góp phần vào mô hình phân bố các nhóm người và chủng tộc trên thế giới.

Hiện có rất nhiều tài liệu khoa học viết về đối tượng người da trắng, và ngày càng có nhiều hơn các tài liệu viết về chủng người này. Ngoài ra, các tài liệu viết về người da đen cũng đang được tích lũy. Tuy nhiên, với người da sẫm màu thì vẫn tồn tại một khoảng trống kiến thức. Để có được cơ sở dữ liệu chính xác, chúng ta cần phải liên kết dữ liệu từ nhiều nước khác nhau.

CÁC YẾU TỐ CẦN LƯU Ý

Sự đa dạng các vấn đề về da thường gặp phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, cần lưu ý các yếu tố sau khi phân tích số liệu từ các nguồn khác nhau:

- Điều kiện môi trường- độ ẩm và mùa trong năm [1, 2]
- Lối sống- quá đông đúc, nguồn nước sẵn có, nghề nghiệp, phong tục, niềm tin - tôn giáo, và vệ sinh [2-6]
- Điều kiện kinh tế-xã hội và giáo dục [3, 4]
- Sử dụng các phương pháp khác nhau cho các nghiên cứu; không có phương pháp nghiên cứu đồng nhất

CÁC VẤN ĐỀ DA PHỔ BIẾN Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU

Ấn Độ là một nước rộng lớn với đa phần đều là người thuộc nhóm da sậm màu. Hình thái mô bệnh học của da bị ảnh hưởng bởi rất nhiều yếu tố và khác giau giữa các vùng lãnh thổ. Hệ lụy bệnh tật có ảnh hưởng sâu sắc lên mỗi cá nhân và cộng đồng [3]. Các bệnh lý da phổ biến trong những năm trở lại đây đó là bệnh viêm da cơ địa, mày đay, nhiễm nấm da, mụn trứng cá và rụng tóc [4, 7, 8]. Trong thập kỉ vừa qua, viêm da, nhiễm nấm da, bệnh mủ da, và ghẻ là các dạng bệnh lý da phổ biến nhất [9, 10]. Các bệnh da nhiễm trùng có tỉ lệ cao nhất là ghẻ, tiếp đến là nấm; mụn trứng cá, viêm da cơ địa là những bệnh lý da không nhiễm trùng phổ biến nhất [3]. Một nghiên cứu hồi cứu gần đây cho thấy có sự tương đồng về các bệnh lý da phổ biến như vừa
đề cập, tuy nhiên mụn trứng cá –kèm hoặc không kèm theo tình trạng tăng sắc tố (PIH) - chiếm vị trí đầu danh sách [2].

Trong một nghiên cứu ở Nepal (đây là đất nước của người Himalaya ở trên bán đảo Ấn Độ), thì nhiễm trùng da là bệnh lý ngoài da phổ biến nhất, đứng vị trí thứ hai là bệnh viêm da cơ địa [11]. Nhiễm nấm da, mụn trứng cá và nám được ghi nhận xếp ở các vị trí hàng đầu danh sách trong một nghiên cứu khác được tiến hành sau đó ở nước này [1]. Gần đây, Shrestha và các cộng sự đã ghi nhận các bệnh lý da phổ biến gồm viêm da cơ địa, rối loạn sắc tố da (nám, PIH, tàn nhang, và bạch biến), nhiễm trùng, mụn trứng cá và mày đay [5].

Người Nepal có phân loại da chủ yếu thuộc nhóm Fitzpatrick type III và IV, có da dễ bị rám cũng như dễ bị các rối loạn sắc tố (bị gây ra hoặc làm nặng thêm khi tiếp xúc với tia UV). Nám là bệnh lý phổ biến nhất trong các rối loạn sắc tố do tiếp xúc lặp lại với tia UV bên cạnh các yếu tố về chủng tộc và các yếu tố về gen [5].

Châu Á là một lục địa rộng lớn với quần thể dân cư nhiều chủng tộc có phân loại da Fitzpatrick chủ yếu thuộc type III-V. Trong một nghiên cứu được thực hiện ở Singapore (hầu hết các bệnh nhân là người Trung Quốc), thì viêm da cơ địa, mụn trứng cá thông thường, và nhiễm virus là các chẩn đoán phổ biến nhất trong cộng đồng. Mày đay chiếm ưu thế ở những người gốc Hoa, vảy nến và rụng tóc ở người gốc Ấn, và PIH chiếm ưu thế ở người gố Mã Lai và Ấn (những người này có phân loại da tối màu hơn so với người gốc Hoa) [12].

Trong một khảo sát dựa vào cộng đồng ở Indonesia, tỉ lệ nhiễm nấm da cao gấp 2 lần so với viêm da [14].

Ở Philippine, các bệnh lý da phổ biến nhất theo ghi nhận từ 2011 đến 2015 là mụn trứng cá thông thường, viêm da tiếp xúc (dị ứng và kích ứng), ghẻ, viêm da tiết bã, viêm da cơ địa, lichen đơn dạng mạn tính, mụn cóc (mụn cóc thông thường và mụn cóc phẳng), nhiễm nấm da thân, và vảy nến. PIH và nám là những rối loạn sắc tố thường gặp nhất [15].

Hàm lượng melanin cao có thể giúp bảo vệ da chống lại các tổn thương do tia UV tốt hơn, nhưng đây cũng là nguyên nhân của một số rối loạn sắc tố ở người có da tối màu, bao gồm người châu Á [16, 17]. Các rối loạn sắc tố thượng bì thường gặp là nám, tàn nhang, đốm nâu, và PIH. Bớt Ota và bới Hori là những rối loạn sắc tố lớp bì phổ biến [16].

Các bệnh lý da ít phổ biến hơn có thể thấy ở người châu Á gồm bớt Mông cổ, bớt Ota, Bớt Ito, bệnh Kawwasaki, bệnh amyloidosis da nguyên phát (lichen hoặc dát), bệnh Kikuchi-Fujimoto, và bệnh loạn dưỡng mỡ bụng ly tâm ở trẻ sơ sinh (LCAI) [18, 20].

Các bệnh da thường gặp ở nhóm người Hispanic/Latino là mụn trứng cá thông thương, viêm da cơ địa, mụn cóc thường, và rối loạn sắc tố (PIH, nám). Tỉ lệ nám trong nhóm người này cao 80%, đặc biệt là ở phụ nữ Mexican đang mang thai [23, 34]. Các bệnh không phổ biến trong quần thể dân số chung nhưng lại xuất hiện nhiều ở người Hispanic/Latino là hội chứng Hermansky-Pudlak và hồng ban rối loạn sắc tố dai dẳng [24].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jha AK, Gurung D. Seasonal variation of skin diseases in Nepal: a hospital based annual study of out-patient visits. Nepal Med Coll J .2006;8(4):266–8.

2. Sajith M, Lokhande KD, Padma S, Pawar AP. Prevalence of various skin disorders and pre-
scribing pattern of antihistamines in tertiary care hospital, Pune. Int J Pharma Sci Res (IJPSR). 2014;5(3):73-7.
3. Baur B, Sarkar J, Manna N, Bandyopadhyay L. The pattern of dermatological disorders among patients attending the skin O.P.D of a tertiary care hospital in Kolkata, India. IOSR J Dent Med
Sci (JDMS). 2013;3(4):4-9.
4. Joel JJ, Jose N, Shastry CS. Patterns of skin disease and prescribing trends in rural India. SchAcad J Pharm. 2013;2(4):304-9.
5. Shrestha R, Lama L, Gurung D, Shresta DP, Rosdahl I. Pattern of skin diseases in a rural villagedevelopmentcommunity of Nepal. Nepal J Dermatol Venereol Leprol (NJDVL).2014; 12(1):41-4.
6. Lilly E, Kundu RV. Dermatoses secondary to Asian cultural practices. Int J Dermatol. 2012;51: 372-82.
7. Patel NG, Patel NJ. Epidemiological study of skin (dermatological) diseases and its treatmentin North Gujarat. Asian J Pharma Clin Res. 2010;3(4):40-2.
8. Saravanakumar RT, Prasad GS, Ragul G, Mohanta GP, Manna PK, Moorthi C. Study of prescribing of topical corticosteroids in the department of dermatology in a multispecialty tertiary care teaching hospital in South India. Int J ResPharm Sci. 2012;3(4):685-7.
9. DeviTB,Zamzachin G.Pattern of skin diseases in Imphal. Ind J Der to2006;51(2): 149-50.
10. Asokan N, Prathap P, Ajithkumar K, Ambooken B, Binesh VG, George S. Pattern of skin diseases among patients attending a tertiary care teaching hospital in Kerala.nd J Dermatol Venereol Leprol. 2009;75(5):517-8.
11. Sarkar C, Das B, Sripathi H. Drug prescribing pattern in dermatology in a teaching hospital in Western Nepal. J Nepal Med Assoc (JNMA). 2001;41:241-6.
12. Chua-Ty G, Goh CL, Koh SL. Pattern of skin diseases at the National Skin Centre (Singapore) from 1989-1990. Int J Dermatol. 1992;31:555-9.
13. Goh CL, Akarapanth R. Epidemiology of skin disease among children in a referral skin clinic in Singapore. Pediatr Dermatol. 1994;11:125-8.
14. Saw SM, Koh D, Adjani MR, Wong ML, Hong CY, Lee J, et al. A population-based prevalence survey of skin diseases in adolescents and adults in rural Sumatra, Indonesia, 1999. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2001;95:344-8.
15. Philippine Dermatological Society Health Information Systems. Philippine Dermatological Society. c2011 [updated (2016 Feb); cited (26 Mar 2016)]. Available by request from: pdshis@ outlook.com.
16. Ho SGY, Chan HHL. The Asian dermatologic patient: review of common pigmentary disorders and cutaneous diseases. Am J Clin
Dermatol. 2009;10(3):153-68.
17. Talakoub L, Wesley NO. Differences in perceptions of beauty and cosmetic procedures performed in ethnic patients. Semin Cutan Med Surg. 2009;28:115-29.
18. Lee CS, Lim HW. Cutaneous diseases in Asians. Dermatol Clin. 2003;21(4):669-77.
19. Wong C. Cutaneous amyloidosis. Int J Dermatol. 1987;26:273-7.

20. Wang WJ, Chang YT, Huang CY, Lee DD. Clinical and histopathological characteristics of primary cutaneous amyloidosis in 794 Chinese patients. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 2001;64(2):101–7.
21. Rasi A, Khatami A, Javaheri SM. Macular amyloidosis: an assessment of prevalence, sex, and age. Int J Dermatol. 2004;43:898–9.
22. Juan CC, Hwang B, Lee PC, Lin YJ, Chien JC, Lee HY, Meng CCL. The clinical manifestations and risk factors of a delayed diagnosis of Kawasaki disease. J ChinMed Assoc. 2007;70(9):374–9.
23. Taylor SC. Epidemiology of skin diseases in people of color.Highlight Skin Color. 2003;71:271–5.
24. Sanchez MR. Cutaneous diseases in Latinos. Dermatol Clin. 2003;21(4):68997.

ĐỊNH NGHĨA, TẦN SUẤT VÀ SINH BỆNH HỌC CỦA NÁM Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU

3

Tania Cestari, Juliano Peruzzo, và Natalia Giongo

ĐỊNH NGHĨA

Nám là rối loạn tổng hợp melanin mắc phải làm tăng sắc tố và biểu hiện đặc trưng bởi các dát màu nâu đến đen-xám đối xứng 2 bên, có bờ không đều hình răng cưa. Nám thường xuất hiện ở vùng phơi bày ánh sáng và đa phần là ở những phụ nữ trẻ tuổi đến trung niên [1]. Bệnh thường phân bố ở mặt, và có thể phân bố với tỉ lệ ít hơn ở các vùng da ngoài mặt như cổ, cánh tay, và ngực [2]. Mặc dù có tính chất đối xứng, nhưng các tổn thương nám lại gây mất thẩm mỹ và ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống của bệnh nhân.

Danh từ nám (melasma) bắt nguồn từ tiếng Hy Lạp "melas" nghĩa là đen và tương ứng với biểu hiện lâm sàng màu nâu nhạt của nám [3]. Mô tả về nám đã được ghi nhận trong các báo cáo của Hippocrates (470-360 trước công nguyên), khi bệnh này trở nên nặng hơn sau khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, nhiệt từ lửa, lạnh, và quá trình viêm da [3].

Có 3 hình thái lâm sàng chính của nám thường được mô tả: dạng trung tâm mặt (centrofacial) gồm các dát xuất hiện ở vùng trán, lưng mũi, xương má, và cằm (dạng này chiếm 65% các trường hợp); dạng hai bên má (malar) chiếm 20%; và dạng phân bố ở vùng hàm (mandibular) được tìm thấy ở 15% bệnh nhân [4, 5].

TẦN SUẤT

Các rối loạn sắc tố (bao gồm nám) là lý do đứng hàng thứ 3 khiến bệnh nhân tìm đến gặp bác sĩ da liễu và chủ yếu xuất hiện ở độ tuổi từ 30-40 tuổi [5].

Mặt dù xuất hiện ở tất cả các nhóm chủng tộc người, nhưng nám có tỉ lệ rất khác nhau tùy thuộc vào quần thể người được nghiên cứu. Tần suất nám nhiều thường gặp ở người châu Á, người Hispanic, và người gốc Ấn Độ [2, 6], cũng như ở những người sống trong vùng khí hậu nhiệt đới nơi mà việc tiếp xúc vơi tia UV là không thể tránh khỏi [2, 7]. Tần suất bị nám cũng cao hơn ở những người có phân loại da ánh sáng ở khoảng trung bình (III, IV, V) [3, 6]. Ở các phân loại da sáng hơn (Fitzpatrick type II và III), nám thường bị ảnh hưởng bởi yếu tố tiền sử gia đình, ngược lại những người có phân loại da Fitzpatrick IV và V thường không có yếu tố tiền sử gia đình [8, 9].

Ở Ấn Độ, biểu hiện lâm sàng và nhân khẩu học cho thấy có sự khác nhau giữa các vùng lãnh thổ, 4-10% ở vùng thành thị và đến 41% ở vùng nông thôn. Dựa vào vùng lãnh thổ và yếu tố chủng tộc, tỉ lệ nám ước tính khoảng 15-35% ở các phụ nữ Brazil trưởng thành [10]. Tại Iran, nám được xác định có tỉ lệ 39, 5% ở nữ, trong đó 9,5% là ở phụ nữ có thai [3]. Tại Mỹ, nám ảnh hưởng từ 5 đến 6 triệu người [6, 11]. Nám thường xuất hiện với tỉ lệ cao hơn ở nữ giới, tỉ lệ nữ: nam bị nám ước tính là 9:1 [3, 7], mặc dù tỉ lệ này có thể rất khác nhau tùy thuộc vào quần thể dân cư. Ví dụ

ở khu vực Đông Nam Á, tần suất nám ở phụ nữ trưởng thành là 40% và ở nam giới trưởng thành là 20% [12]. Ngược lại, tại Puerto Rico, nam giới chỉ chiếm 10% trong tổng số các bệnh nhân nám [13]. Tại Ấn Độ, có 20-25% bệnh nhân bị nám là nam giới. Sự khác nhau này có thể liên quan đến khí hậu khác nhau của mỗi nước, số lượng người làm việc bên ngoài văn phòng, và nhận thức về thẩm mỹ của các bệnh nhân nam [14].

Trong hầu hết các trường hợp, nám xuất hiện từ độ tuổi 20 đến 40 tuổi [3], với tỉ lệ giảm dần sau mãn kinh [8] cho thấy mối liên quan giữa hormone trong sinh bệnh học của nám. Các dạng nám ở vùng ngoài mặt thì ngược lại thường xuất hiện sau giai đoạn mãn kinh.

SINH BỆNH HỌC

Mặc dù nguyên nhân gây nám còn chưa được biết rõ, tuy nhiên có một số yếu tố liên quan đến sự xuất hiện và nặng lên của rối loạn sắc tố này. Các yếu tố được báo cáo phổ biến nhất là tình trạng mang thai, sử dụng thuốc tránh thai, và tiếp xúc với ánh sáng mặt trời [7].

Có khoảng 50% bệnh nhân nám có tiền sử gia đình, đặc biệt là ở những người có phân loại da tối màu [15]. Tỉ lệ này cho thấy yếu tố sinh bệnh học di truyền có thể được xem là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với nám [4]. Khi có tiền sử gia đình, bệnh nhân thường xuất hiện nám sớm hơn [16] và các triệu chứng kéo dài hơn [8]. Gần đây người ta phát hiện được vai trò của gen H19 trong nám. Gen này sao mã thành các RNA không mã hóa và bị ức chế trong các tổn thương nám, từ đó thúc đẩy quá trình tổng hợp melanin và vận chuyển melanin từ tế bào melanocyte vào tế bào sừng (keratinocytes) [1, 17]. Ngoài ra, một số gen khác cũng liên quan đến quá trình sinh tổng hợp melanin đã được phân tích, và các nghiên cứu đã chỉ ra rằng những gen này được tăng cường hoạt động ở vùng da nám khi so sánh với vùng da bình thường [18].

Mối liên hệ giữa tia cực tím (tia UV) và nám đã được xác định, và nó được xem là nhân tố khởi phát chính cho rối loạn sắc tố này [3, 7, 19]. Tia UV làm tăng hoạt động sản xuất melanin, gây tăng sắc tố thượng bì ở vùng nám nhiều hơn so với vùng da lân cận [3]. Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời mạnh và lâu dài sẽ hoạt hoá chuỗi phản ứng viêm thông qua làm mất cân bằng oxi hóa (oxidative stress) và hình thành các gốc tự do oxi hóa (ROS). Các tín hiệu viêm bị kích thích bởi tia UV bao gồm các cytokines và hormone được kích thích bởi tế bào alpha-melanocyte cũng có thể làm tăng tổng hợp melanin [16]. Ở hầu hết các trường hợp, nám khởi phát vào mùa hè [4], và việc tiếp xúc với ánh sáng mặt trời còn làm nặng thêm và làm tăng tỉ lệ tái phát của rối loạn này. Ngoài ra, tỉ lệ nám cũng cao hơn ở những vùng có bức xạ mặt trời cao hơn. Hơn nữa, trong nám thể trung tâm (centrofacial melasma) thì những vùng tiếp xúc chính diện với tia UV cũng có tỉ lệ xuất hiện cao hơn. Các bước sóng khác như ánh sáng nhìn thấy và ánh sáng hồng ngoại cũng có khả năng làm tăng sinh melanin dù ở mức độ thấp hơn [3].

Nám cũng bị ảnh hưởng bởi nồng độ hormone. Sử dụng thuốc tránh thai (OCP), liệu pháp hormone thay thế (HRT), khối u buồng trứng, và rối loạn nội tiết thường liên quan đến việc khởi phát và làm nặng hơn nám [19, 20]. Mối liên hệ giữa nám với

hoạt động hormone cũng được ủng hộ bởi thực tế rằng phụ nữ thường bị nám hơn đàn ông và thời điểm khởi phát thường sau tuổi thanh thiếu niên, trong thời kì mang thai hoặc trong quá trình sử dụng thuốc tránh thai. Hơn nữa, tỉ lệ nám giảm sau mãn kinh và hiếm khi xảy ra trước tuổi dậy thì [20]. Estrogen và progesterone làm tăng hoạt động của enzyme tyrosinase. Điều này đã được chứng minh bằng phân tích hóa mô miễn dịch vùng da bị nám và kết quả cho thấy có sự tăng biểu hiện của receptor estrogen beta và receptor progesterone quanh các mạch máu nhỏ khi so sánh với vùng da bình thường lân cận [16, 21]. Do đó, người ta tin rằng tăng sắc tố trong nám có liên quan đến những tác động của estrogen và progesterone lên các tế bào sắc tố (melanocytes).

Ở nam giới, nồng độ hormone hoàng thể (LH) trong máu cao hơn, trong khi nồng độ testosterone thấp hơn ở những người bị nám khi so sánh với nhóm chứng, điều này cho thấy vai trò đề kháng của tinh hoàn trong sinh bệnh học của nám [1, 14, 22].

Mối liên hệ giữa nám và việc sử dụng thuốc tránh thai cũng đã được biết rõ và được xác nhận từ 25% bệnh nhân nám [15]. Mối liên hệ này đặc biệt được thấy rõ trong các trường hợp bệnh nhân có tiền sử gia đình. Tuy nhiên việc ngưng hoặc giảm liều estrogen dường như không giúp cải thiện mức độ nám [7]. Do đó việc điều chỉnh hormone tránh thai ở những bệnh nhân nám có vẻ như không cần thiết. Nám xuất hiện đến 75% các trường hợp mang thai [23], và 26-29% phụ nữ nám khởi phát trong thời gian mang thai [8, 15]. Hiện tượng kích thích sản sinh melanin xảy ra đặc biệt trong thời kì tam cá nguyệt thứ 3 và có thể được giải thích bởi sự tăng hormone tuyến yên, buồn trứng và nhau thai [3].

Một số nghiên cứu chỉ ra mối liên quan giữa nám với các bệnh nội tiết, đặc biệt là các bất thường tuyến giáp. Trong một nghiên cứu gần đây, tỉ lệ rối loạn tuyến giáp ở các bệnh nhân nám là khoảng 20%, cao gấp năm lần so với nhóm chứng [24]. Nghiên cứu này cũng cho thấy các rối loạn tự miễn tuyến giáp được tìm thấy chủ yếu ở những phụ nữ bị nám trong giai đoạn mang thai hoặc sau khi sử dụng thuốc tránh thai [25].

Việc sử dụng công nghệ laser và ánh sáng có thể gây khởi phát hoặc làm nặng tình trạng lâm sàng và cận lâm sàng của nám có sẵn. Ngoài ra, có thể đưa đến phản ứng dội sau khi sử dụng IPL do liên quan tới sự tăng sắc tố sau viêm [26]. Các thủ thuật thẩm mỹ khác như peel hóa chất có thể gây viêm ở da và làm nặng thêm tình trạng nám. Những vấn đề này thường thấy ở những người có phân loại da ánh sáng cao [27].

Ngoài thuốc tránh thai, các loại thuốc khác cũng có thể gây nám. Những thuốc nhạy cảm ánh sáng có thể kích hoạt nám hoặc làm nặng các tổn thương sắc tố có sẵn và có cơ chế tương tự với cơ chế làm nặng nám sau các thủ thuật thẩm mỹ. Hiện tượng tăng sắc tố giống nám xuất hiện ở 10% bệnh nhân được điều trị bằng phenytoin. Thuốc này có tác động trực tiếp lên các tế bào sắc tố làm phân tán các hạt chứa melanin và làm tăng sắc tố ở màng đáy lớp bì [1]. Thuốc ức chế 5α-reductase Finasteride có thể làm tăng nồng độ progesterone ở da, và làm tăng sắc tố biểu hiện giống nám [28]. Thuốc Diethylstilbestrol được dùng trong điều trị ung thư tiền liệt

tuyến cũng liên quan đến khởi phát nám [1].

Gánh nặng tâm lý xã hội và ảnh hưởng đến chất lượng sống của nám không hề được nhấn mạnh quá mức. Đã có nhiều báo cáo về các đợt stress do rối loạn này gây ra. Một nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân nám có mức độ căng thẳng cao hơn cũng như sử dụng thuốc chống lo âu và trầm cảm nhiều hơn so với nhóm chứng. Căng thẳng tâm lý và trầm cảm có mối liên hệ với sự gia tăng nồng độ cortisol và mức độ sản xuất melanocortin, những chất này sẽ làm tăng hoạt động sản xất melanin [7, 29, 30].

Các sản phẩm mỹ phẩm hiếm khi gây ra nám [31]. Tuy nhiên, bệnh nhân nám đã được chứng minh là có tỉ lệ nhạy cảm với mỹ phẩm cao hơn. Viêm da tăng sắc tố do mỹ phẩm (pigmented cosmetic dermatitis) và nhạy cảm tiếp xúc mỹ phẩm được xem là các yếu tố bệnh sinh trong các trường hợp nám không liên quan đến thai kì, cho con bú hoặc liệu pháp hormone [27]. Ở Ấn Độ, việc bôi dầu thực vật (dầu mù tạt) lên mặt sau tắm có thể gây ra tăng sắc tố thứ phát sau khi phơi nắng [32], vì loại dầu này là một chất nhạy cảm ánh sáng [14].

ĐIỂM MỚI VỀ NÁM

Có một yếu tố tăng sinh mạch được cho là nguyên bệnh sinh của nám. Có sự tăng biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) trong các tế bào sừng cũng như mạch máu có kích thước và số lượng lớn hơn ở vùng da nám so với vùng da bình thường lân cận [33]. Mặc dù chúng ta không biết được sự gia tăng mạch máu có phải là điểm đặc trưng của nám không, hay chỉ là kết quả do tiếp xúc mạn tính với tia IV bên cạnh sự tăng sắc tố thượng bì, tuy nhiên có một mối quan hệ rõ ràng giữa số lượng mạch máu và mật độ sắc tố trong nám [33].

Tiếp xúc với các bước sóng ánh sáng khác nhau dường như có liên quan đến sự xuất hiện của các tổn thương tăng sắc tố trên mặt. Không có sự đồng thuận trong vấn đề này, tuy nhiên có bằng chứng cho thấy ngoài bước sóng ánh sáng trong vùng tia cực tím, thì ánh sáng nhìn thấy cũng có khả năng làm tăng sắc tố da, đặc biệt là ở những người có phân loại da tối màu [2, 19]. Tiếp xúc với ánh sáng nhìn thấy cũng như với tia cực tím là nguyên nhân gây tổn thương trực tiếp DNA của các tế bào sắc tố và kích thích sự tổng hợp, bài tiết, và hoạt hóa các yếu tố thượng bì thông qua các cytokine nhằm kiểm soát sự tăng sinh và sống sót của các tế bào này [34, 35]. Tăng sắc tố do ánh sáng nhìn thấy nặng và ổn định hơn khi so sánh với tăng sắc tố chỉ gây ra bởi UVA. Cơ chế của hiện tượng này được cho là có liên quan đến việc khởi phát sự mất cân bằng oxi hóa (oxidative stress) [37].

Nám là một bệnh lý da phổ biến gây mất tính thẩm mỹ và tổn thương đến tâm lý của bệnh nhân, đặc biệt là ở những người có phân loại ánh sáng cao. Mặc dù một số yếu tố khởi phát đã được xác định, những phát hiện mới đang ngày càng được tiết lộ và có thể tạo nên sự đột phá trong điều trị và dự phòng nám, đặc biệt là trong các trường hợp khó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. Indian Dermatol Online J. 2014;5:426–35.

2. Cestari TF, Dantas LP, Boza JC. Acquired hyperpigmentations. An Bras Dermatol. 2014;89:11–25.

3. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras

Dermatol. 2014;89:771-82.
4. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immuno-fluorescence study. J Am Acad Dermatol. 1981;4:698-710.
5. Pandya AG, Guevara IL. Disorders of hyperpigmentation. Dermatol Clin. 2000;18:91-8.
6. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. J Am Acad Dermatol. 2011;65:689-97.
7. Tamegade A, Miot LDB, Bonfietti C, Gige TC, Marques MEA, Miot HA. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. J Eur Acad Dermatol 529-31. Venereol. 2013;27:151-6.
8. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, Machado Filho CAS, Kalil CL, Ayres EL, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. Int J Dermatol. 2014;53:440-4.
9. Melasma: a monography. 1st ed. New Delhi /Philadelphia: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2015. p 86.
10. Ishiy PS, Silva LRE, Penha MÁ, Handel AC, Miot HA. Skin diseases reported by workers from UNESP campus at Rubião Jr, Botucatu-SP (Brazil). An Bras Dermatol. 2014;89:

SINH BỆNH HỌC NÁM

4

Kyoung Chan Park và In Su Kim

GIỚI THIỆU

Mặc dù yếu tố về gen, tia cực tím, và hormone sinh dục nữ được xem là các yếu tố ảnh hưởng [1-4], tuy nhiên những bằng chứng gần đây cho rằng còn có thêm các yếu tố khác nữa có thể đóng vai trò trong hình thành và tái phát của nám. Các nhà nghiên cứu đã tập trung vào nghiên cứu sự hoạt hóa tế bào sắc tố tại vị trí tổn thương thông qua các chất trung gian cận tiết và tự tiết [5-7]. Một số loại protein và thành phần của tế bào, các yếu tố tăng trưởng, và cơ chế truyền tín hiệu đã được cho là có liên quan chặt chẽ với sinh bệnh học của nám.

Các nhóm chủng tộc khác nhau có sự đa dạng về phân loại ánh sáng của da, về sắc tố và có tỉ lệ nám khác nhau [8]. Do đó, nám có sinh bệnh học rất phức tạp mà đến nay vẫn chưa được làm sáng tỏ. Tuy nhiên, các đặc điểm mô bệnh học khác biệt của nám cung cấp những gợi ý cho quá trình nghiên cứu để hiểu hơn về cơ chế bệnh sinh của rối loạn sắc tố da này.

YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG CHÍNH

1. Yếu tố về gen

Gen là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất trong nám. Tuy nhiên, chưa có quy luật phân li của Menden nào được xác định [9]. Một trường hợp nám xảy ra ở một cặp sinh đôi đã được báo cáo tại Anh năm 1987. Tình trạng này được khởi phát bởi các kích thích hormone và làm nặng thêm sau khi tiếp xúc với ánh sáng. Tuy nhiên, nám lại không thấy xuất hiện ở một người chị khác (không sinh đôi) của hai người này, điều này giúp củng cố giả thuyết về khả năng tác động của gen đến sự hình thành của nám [10].

Một vài nghiên cứu đã được tiến hành nhằm xác định tỉ lệ nám trong quần thể dân số chung. Tỉ lệ nám được ghi nhận từ khoảng 8.8% trong số các phụ nữ người Hispanis ở Nam Mỹ cho đến tỉ lệ cao 40% ở người châu Á [11, 12]. Trong một khảo sát tự đánh giá của 324 phụ nữ, thì 48% bệnh nhân nám có tiền sử gia đình nám (97% là quan hệ trực hệ). Bệnh nhân có phân loại da type I hoặc II (34%) có tiền sử gia đình nám có tỉ lệ ít hơn so với những người thuộc type da III – VI (57%). Những người có tiền sử nám gia đình thường có da sạm màu hơn (90% type III-VI) so với những người không có tiền sử gia đình (77% type III-VI) [3].

2. Yếu tố hormone

Các hormone sinh dục như estrogen và progesterone là những nhân tố liên quan đến sự điều hòa sắc tố da [13]. Nám phổ biến hơn ở phụ nữ, chiếm khoảng 90% các trường hợp. Các báo cáo ghi nhận có khoảng 50-70% phụ nữ mang thai và 10-20% phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai đường uống bị nám [14, 15]. Những bằng chứng lâm sàng này cho thấy estrogen có thể khởi phát nám.

Trong một mô hình nuôi cấy tế bào in vitro, estradiol được cho là có khả năng tăng cường hoạt động enzyme tyrosinase, tyrosinase-related protein (TRP)-1, và bản sao TRP-2 [16]. Quá trình tổng hợp melanin trong tế bào melanocyte nuôi cấy cũng tăng bởi 17β-estradiol [17]. Ngoài ra, biểu hiện thụ thể estrogen (ER)β cũng có xu hướng tăng trong các tổn thương nám so với những vùng da bình thường (trung bình ± độ lệch chuẩn: 0.39 ± 0.17 so với 0.31 ± 0.17, $p > 0.05$). Ngoài ra số lượng thụ thể progesterone (PR) cũng tăng đáng kể trong các tổn thương nám so với vùng thượng bì bình thường (trung bình ± độ lệch chuẩn: 0.47 ± 0.15 so với 0.36 ± 0.14, $p = 0.03$) [18]. Điểm thú vị là sự gia tăng hoạt động miễn dịch của ERβ cũng đã được ghi nhận ở da nám, đặc biệt là vùng quanh các mạch máu nhỏ và các tế bào giống nguyên bào sợi so với vùng da lành (1.33 ± 0.82 so với 0.97 ± 0.59, $p = 0.04$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa mức độ biểu hiện của PR giữa vùng tổn thương và vùng da lành (1.24 ± 0.90 so với 0.96 ± 0.68, $p = 0.17$) [18]. Các kết quả nghiên cứu này cho thấy có thể có mối liên hệ giữa thụ thể hormone và nám.

3. Tia UV

Mức độ thoái hóa mô đàn hồi cao hơn ở trong các tổn thương nám cho thấy tiếp xúc mạn tính với ánh sáng mặt trời là điều kiện cần thiết hình thành nám. Sau khi tiếp xúc với UVB, các tế bào sừng (keratinocyte) sẽ làm tăng sinh tế bào melanocyte (melanocyte) và quá trình tổng hợp melanin bằng cách tiết ra yếu tố tế bào gốc (SCF), yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản (bFGF), interleukin-1, endothelin-1, inducible nitric oxide synthase, hormone kích thích α-melanocyte, và hormone hướng vỏ thượng thận (ACTH) [19-22]. Sự bài tiết prostaglandin E2 sau khi tiếp xúc UVB làm cho các sợi nhánh tế bào melanocyte lớn hơn [23]. Hơn nữa, tổn thương ánh sáng lớp thượng bì có thể gây tiết cytokine tổng hợp melanin như SCF và yếu tố tăng trưởng tế bào gan từ các nguyên bào sợi da, từ đó ảnh hưởng đến sự hình thành sắc tố thượng bì [24, 25]. Nguyên bào sợi da tiết SCF dạng hòa tan trong giai đoạn tăng trưởng nhanh hoặc quá trình viêm. Do đó, quá trình viêm do tích lũy tia UV có thể liên quan đến việc hoạt hóa nguyên bào sợi, là nguyên nhân chính làm tăng cường hoạt động SCF tại vùng da nám. Biểu hiện mRNA của SCR tăng đáng kể trong các tổn thương nám so với các tổn thương bình thương (0.83 ± 0.5 so với 0.51 ± 0.4, $p < 0.01$). RT-PCR (realtime PCR- phản ứng tổng hợp chuỗi thời gian thực) của c-kit mRNA cũng cho thấy có sự khác biệt lớn trong biểu hiện giữa vùng nám và vùng da thường (0.78 ± 0.7 so với 0.57 ± 0.6, $p < 0.01$). Do đó, sự gia tăng tổng hợp SCF hòa tan trong vùng da nám là thông qua tính hiệu được tạo bởi c-kit/SCF trong quá trình hoạt hóa melanocyte, dẫn đến sự tăng sinh tế bào melanocyte và tăng tổng hợp melanin [5].

CÁC YẾU TỐ KHÁC

1. Thay đổi biểu hiện gen

Nồng độ các yếu tố liên quan đến tạo melainin (tyrosinase, TRP-1, dopachrome tautomerase, bạc) tăng trong các tổn thương nám, cho thấy có hoạt động tạo melanin cao hơn ở những tổn thương này. Điểm thú vị khác nữa là các gen liên quan đến chuyển hóa lipid (peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α), arachidonate 15-lipoxygenase (ALOX15), type B (ALOX15B), diacylglycerol O-acyltransferase2-like 3, và PPAR-γ đồng hoạt hóa 1α) giảm hoạt động trong các tổn thương nám. Điều này được cũng cố bởi sự hạn chế chức năng hàng rào da ở trong các tổn thương này.

Các yếu tố liên quan đến truyền tín hiệu Wnt (yếu tố ức chế Wnt (WIF)-1, secreted

frizzled-related protein 2 (SFRP2), và Wnt5a) cũng được cho là có sự tăng cường hoạt động trong các tổn thương nám [26]. Con đường tín hiệu Wnt đóng vai trò rất quan trọng trong hình thành melanocyte thượng bì, và yếu tố sao mã liên quan đến microphthalmia (MITF) là một chất trung gian của con đường này [27, 28]. Nồng độ melanin và hoạt động của tyrosinase trong các tế bào melanocyte thượng bì tăng đáng kể như là kết quả của việc biểu hiện WIF-1 quá mức. Do đó, WIF-1 có thể có chức năng sinh lý trong melanocyte như là một chất điều biến tự tiết hoặc cận tiết của con đường truyền tín hiệu Wnt [29]. Sự gia tăng SFRP2 được quan sát thấy quanh các nguyên bào sợi cũng cho thấy khả năng giao tiếp chéo giữa lớp bì và thượng bì thông qua con đường Wnt trong nám [26].

Một nghiên cứu thú vị khác cho thấy giảm hoạt H19 kích thích tạo melanin ở người bị nám [30]. Gen H19 sao mã ra một RNA 2.3 kb không mã hóa, RNA này được cho là có thể có vai trò trong một số tổn thương ác tính [31, 32]. Bất hoạt H19 trong hệ thống nuôi cấy tế bào hỗn hợp (keratinocyte và melanocyte) đã làm tăng sự biểu hiện của tyrosinase cũng như tăng vận chuyển melanosome vào tế bào sừng (keratinocyte). Phối hợp điều trị estrogen và bất hoạt H19 RNA đã tạo ra hiệu ứng cộng gộp lên sự biểu hiện của tyrosinase trong hệ thống nuôi cấy tế bào hỗn hợp, trong khi đó tia UV không thể làm được điều này. Những điều này cho thấy khi giảm hoạt H19 và sử dụng đủ lượng estrogen có thể liên quan đến sự hình thành nám [30].

2. Các yếu tố về mô bệnh học

2.1 Tăng sắc tố thượng bì

Đặc điểm mô học đặc trưng nhất của nám là tăng melanin ở lớp thượng bì, và trong một nghiên cứu lâm sàng trên 56 bệnh nhân nám Hàn Quốc thì người ta nhận thấy sắc tố thượng bì tăng trong các tổn thương nám [33]. Các kết quả nghiên cứu tương tự cũng được tìm thấy trong 11 ca nám có phân loại da theo Fitzpatrick từ IV-VI [34].

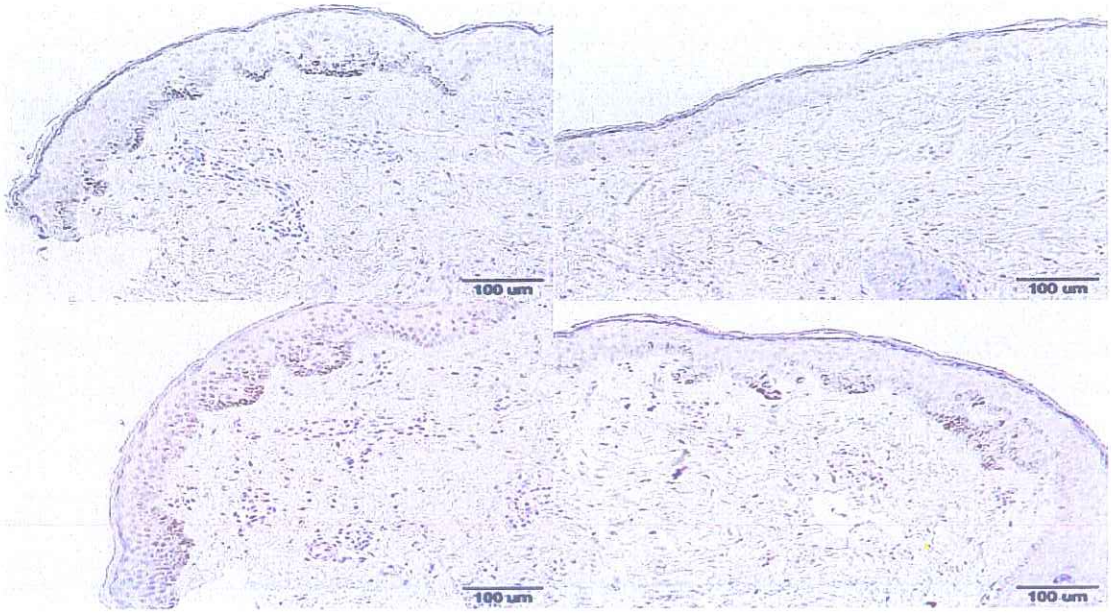
Liên kết cận tiết giữa các tế bào sừng, nguyên bào sợi, và tế bào melanocyte đóng vai trò quan trọng trong điều hòa quá trình melanin hóa thượng bì [5]. Nhuộm Fontana-Mason cho thấy nồng độ melanin trong da nám cao hơn ở tất cả các lớp tế bào của thượng bì, kể cả lớp sừng [33, 35, 36]. Phân tích hình ảnh trên da của 22 bệnh nhân nám đã phát hiện thấy sự khác biệt lớn về mật độ melanin giữa da nám (0.37±0.02) và da bình thường xung quanh (0.34±0.02) ($p<0.01$) [37]. Dựa trên những phát hiện này, người ta cho rằng sự hình thành nám có liên quan đến tăng tổng hợp melanin, tăng mức độ vận chuyển melanin vào tế bào sừng, và giảm thoái hóa melanosome [33].

Các báo cáo cho thấy số lượng tế bào melanocyte trong nám không ổn định. Kang và các cộng sự đã phát hiện thấy số hàm lượng melanin và số lượng tế bào melanocyte cao hơn trong da nám. Nghiên cứu này dựa vào phân tích hình ảnh định lượng của 56 lát cắt nhuộm Fontana-Masson. Khi so sánh với vùng da thường xung quanh, thì số lượng tế bào melanocyte trên mỗi milimet chiều cao của thượng bì và trên mỗi milimet của mào thượng bì tăng lần lượt 24% và 27%. Ngoài ra, khảo sát siêu cấu trúc cho thấy có sự gia tăng số lượng melanosome và melanocyte [3].

Ngược lại, một nghiên cứu được tiến hành bởi Grimes lại không tìm thấy sự

gia tăng đáng kể số lượng melanocyte trong da nám so với vùng da thường xung quanh trên 22 mẫu da được nhuộm miễn dịch bằng Mel-5 thuộc nhóm bệnh nhân có phân loại Fitzpatrick type IV-VI [34]. Hơn nữa, khi Miot nghiên cứu trên 44 bệnh nhân nám, ông cũng không thấy bất kì sự khác biệt nào về số lượng tế bào melanocyte giữa lam kính da nám và vùng da thường sau khi nhuộm kháng thể Melan-A [37]. Khi quan sát dưới kính hiển vi điện tử, người ta thấy da nám có số lượng hạt melanosome nhiều hơn trong các tế bào sừng (keratocyte) và tế bào melanocyte (melanocyte), và số lượng nhánh của mỗi tế bào sừng trong da nám (7.55 ± 2.53 nhánh mỗi keratocyte) cũng cao hơn nhiều so với trong da bình thường (5.28 ± 1.85 nhánh mỗi keratocyte) ($p<0.05$) [34]. Hơn nữa, hình ảnh kính hiển vi điện tử đã chứng minh sự gia tăng mức độ hoạt động bên trong melanocyte ở vùng da nám, điều này được suy ra từ sự gia tăng số lượng các bào quan như ti thể, bộ máy golgi, mạng lưới nội chất, và ribosomes trong tế bào [33].

Các bằng chứng hóa mô miễn dịch cho thấy có sự gia tăng các protein liên quan đến tổng hợp melanin. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch sử dụng NKI-beteb (kháng thể nhận diện kháng nguyên pmel-17 đặc trưng của melanocyte) cho thấy vùng da nám bắt màu đậm hơn so với vùng da lành khi nhuộm (hình 4.1) [38]. Nhuộm miễn dịch Mel-5 (giúp phát hiện TRP-1), cũng bắt màu đậm hơn trên da nám so với da lành, điều này cho thấy hàm lượng TRP-1 cao hơn trong các tế bào melanocyte ở vùng nám [33]. Hơn nữa, TRP-2 cũng tăng biểu hiện trong nám (hình 4.1). Những kết quả này ủng hộ cho giả thuyết có sự tăng tổng hợp melanin trong sinh bệnh học của nám.



Hình 4.1 Nhuộm miễn dịch NKI-beteb và tyrosinase-related protein (TRP)-2 trước và sau điều trị với niacinamide và chiết xuất đậu nành trong 8 tuần. Nhuộm miễn dịch (a) NKI-beteb trước điều trị (x100), (b) NKI-beteb sau điều trị (x100), (c) TRP-2 trước điều trị (x100), (d) TRP-2 sau điều trị (x100) [38].

2.2 Phá vỡ màng đáy

Một số nghiên cứu đã được tiến hành để điều tra về trạng thái của màng đáy ở vùng da nám. Sanchez đã chứng minh có hiện tượng thoái hóa không bào của các tế bào màng đáy và thoái hóa không bào tiêu điểm trên màng đáy ở 3.9% (3/76) mẫu da nám [39]. Ngược lại, Kang đã không hề thấy hiện tượng phá vỡ màng đáy trong nghiên cứu của ông trên các mẫu da được lấy từ 56 bệnh nhân nám Hàn Quốc thông qua nhuộm D-PAS và xem dưới kính hiển vi điện tử [33]. Tuy nhiên, các tác giả này cũng đã thừa nhận rằng melanocyte không ổn định và bất thường màng đáy là một nét đặc trưng của nám [6].

Một nghiên cứu khác trên những bệnh nhân nám có phân loại da type IV và V cho thấy khi nhuộm PAS thì thấy xuất hiện tổn thương màng đáy ở 95.8% các tổn thương nám so với 58.3 % ở vùng da lành, và với kháng thể kháng collagen type IV, kết quả cho thấy có tổn thương ở 83% các tổn thương nám so với 66% vùng da lành.

Phá vỡ màng đáy có thể do tăng nồng độ matrix metalloproteinase (MMP)-2 và MMP-2, những enzyme này làm thoái hóa collagen type IV và VI khi tiếp xúc mạn tính với tia UV [40]. Biểu hiện MMP-2 tăng trong vùng da tổn thương so với vùng da thường (0.018 ± 0.014 so với 0.004 ± 0.005, p= 0.006) [6]. Vì melanin tự do và các túi chứa melanin hiện diện ở lớp bì của da nám, nên sự phá vỡ màng đáy có thể đã khiến các tế bào melanocyte và melanin di chuyển vào lớp bì, điều này phản ánh tính trạng tăng sắc tố cố định của nám [33, 36].

2.3 Thoái hóa mô đàn hồi do ánh sáng mặt trời.

Nhiều nghiên cứu quan sát cho rằng tiếp xúc với ánh sáng mặt trời là nguyên nhân khởi phát hàng đầu của nám. Nám đặc biệt xuất hiện ở vùng mặt, vùng phơi bày ánh sáng, và vào mùa nắng nhiều như mùa hè. Thoái hóa mô đàn hồi do ánh sáng mặt trời đặc biệt nổi bật ở vùng da bị nám so với vùng da lành khác [35]. Kang và các cộng sự đã báo cáo có thoái hóa mô đàn hồi ở mức độ từ trung bình đến nặng ở 93% bệnh nhân nám trong nghiên cứu của họ [33]. Vùng da nám trong nghiên cứu có mức độ thoái hóa mô đàn hồi cao hơn so với vùng da lành (83% so với 29%, p <0.05). Hơn nữa, khối lượng vật chất bị thoái hóa cũng cao hơn ở vùng da nám (13.3 ± 2,8% so với 10.2 ± 2.9%, p <0.001). Ngoài ra, tại vùng da nám người ta còn thấy các sợi elastin dày, cong, và vỡ nhiều mảnh hơn khi quan sát lát cắt nhuộm Verhoeff-van Gieson-stained [33].

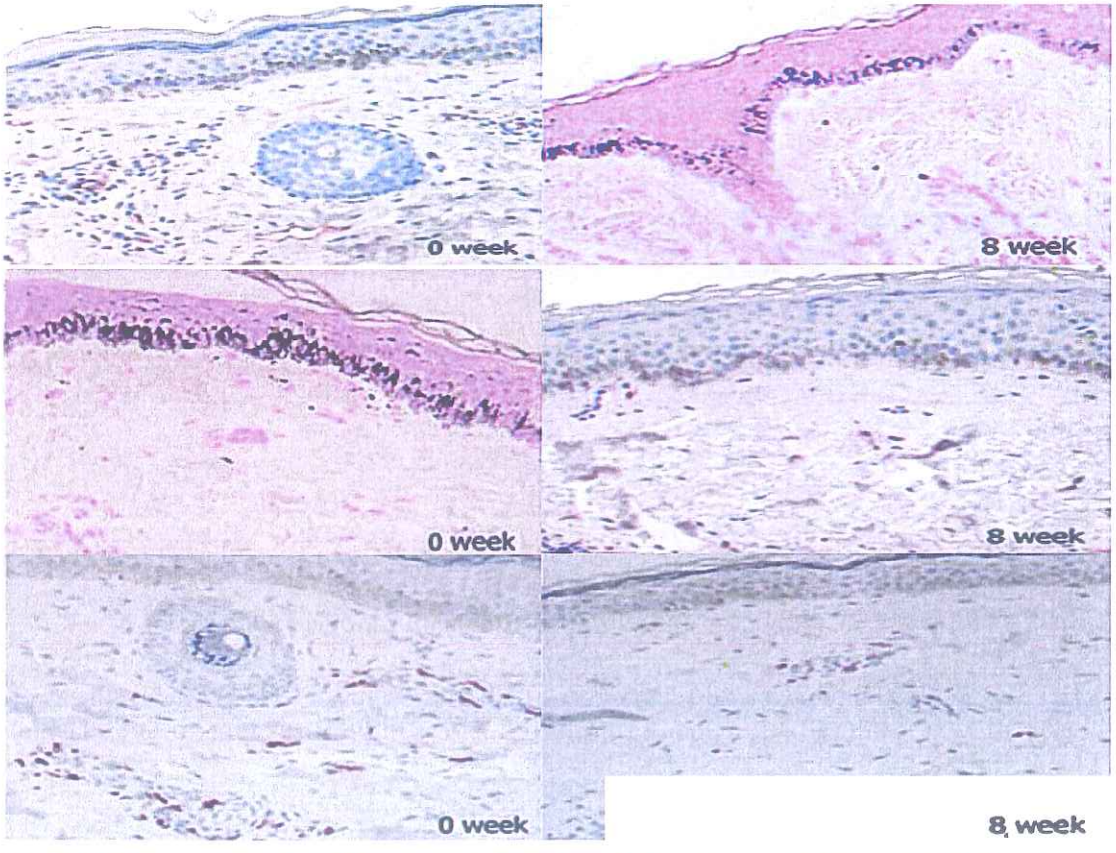
2.4 Tăng sinh mạch máu

Các bằng chứng tích lũy đã cho thấy số lượng mạch máu trong các tổn thương nám cao hơn so với da lành [41-43]. Tăng sinh số lượng mạch máu nổi trội hơn so với tăng kích thước mạch máu. Từ kết quả trên, ta có thể thấy rằng hồng ban thấy ở các bệnh nhân nám có thể là do tăng sinh mạch và giãn mạch gây ra [41]. Trong một nghiên cứu hóa mô miễn dịch kháng nguyên liên quan đến yếu tố VIIIa, người ta thấy có sự tăng sinh, tăng kích thước, và tăng mật độ mạch máu ở vùng da nám so với da lành [41].

Sự tăng biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) trong các tế bào sừng đã khiến người ta đặt ra giả thuyết rằng VEGF có thể đóng một vai trò quan trọng trong hành vi hoạt động của melanocyte, vì thụ thể chức năng của VEGF

đã được chứng minh là có mặt ở tế bào melanocyte trong ống nghiệm [44]. Gia tăng nồng độ c-kit, SCF, và inducible nitric oxide synthase cũng đã được quan sát thấy ở vùng da nám, đây là những chất có thể ảnh hưởng đến quá trình tăng sinh mạch máu [5, 45]. Hơn nữa, các mạch máu hoặc các tế bào nội mô đã bị điều biến bởi tia UV có thể tiết ra các cytokine và các yếu tố hòa tan như plasminogen, đây là chất có thể gây tăng sắc tố trong nám [46].

Tranexamic acid (TXA) ức chế plasmin, đây là chất mấu chốt trong quá trình tăng sinh mạch có khả năng chuyển VEGF liên kết matrix ngoại bào thành dạng tự do của nó [47]. TXA đã được báo cáo là có khả năng ức chế yếu tố tân sinh mạch bFGF [48]. Một thử nghiệm lâm sàng gần đây đã đánh giá hiệu quả của TXA đường uống trong điều trị nám, TXA đã được chứng minh là đã làm giảm đáng kể chỉ số nám và chỉ số hồng ban (melanin index và erythema index) sau khi uống TXA 250 mg, 3 lần mỗi ngày, trong 8 tuần [49]. Nghiên cứu mô học cho thấy có sự giảm đáng kể mức độ tăng sắc tố thượng bì và số lượng bì (Hình 4.2a-d). Những phát hiện này chứng minh được sự mối liên quan giữa tăng sinh mạch máu và melanocyte có thể có ảnh hưởng đến sự hình thành sắc tố trong nám.



Hình 4.2 Những thay đổi mô học sau 8 tuần điều trị bằng tranexamic acid. (a, b) nhuộm Fontana-Mason thấy có giảm sắc tố thượng bì (x100). (c, d) Nhuộm anti-CD31 thấy giảm số lượng mạch máu (x100). (e, f) Nhuộm antitryptase thấy giảm số lượng dưỡng bào (mast cell).

2.5 Tỉ lệ dưỡng bào

Người ta thấy có nhiều dưỡng bào bên trong vùng da nám hơn là vùng da lành, đặc biệt ở những vùng thoái hóa mô đàn hồi da (hình 4.2 e, f) [49]. Tỉ lệ trung bình của dưỡng bào ở vùng da nám cao hơn rất nhiều so với vùng da lành (173±57% so với 145±57%, p=0,04) [35]. Khi sử dụng kháng thể antitryptase, số lượng dưỡng bào là 58±39.9 tế bào/mm2 ở vùng da nám và so với 37±28.8 tế bào/mm2 ở vùng da lành (p<0.04) [36].

Vai trò của dưỡng bào trong cơ chế hình thành nám còn chưa được sáng tỏ. Vì tiếp xúc lặp lại với tia UV sẽ tạo ra tryptase dưỡng bào, chất này làm thoái hóa collagen type IV, làm tăng số lượng dưỡng bào và nồng độ tryptase nên có thể làm yếu màng đáy ở vùng da bị nám [50]. Dưỡng bào có thể khởi phát thoái hóa mô đàn hồi ánh sáng bằng cách thúc đẩy tổng hợp elastin từ nguyên bào sợi một cách trực tiếp hoặc thông qua các loại tế bào hoặc cytokines khác [51, 52]. Thoái hóa mô đàn hồi ánh sáng không xuất hiện ở những con chuột thiếu dưỡng bào khi chúng được chiếu UV lặp lại [53]. Tình trạng viêm da mạn tính có thể là nguyên nhân hình thành nám được phản ánh thông qua hiện tượng tăng số lượng dưỡng bào, kết hợp với xâm nhiễm bạch cầu và giãn các mạch máu [35]. Dưỡng bào cũng có thể làm tăng sinh mạch máu bằng cách tiết ra các yếu tố tăng sinh mạch như VEGF, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi FGF-2, và yếu tố tăng trưởng biến đổi TGF-β [54].

KẾT LUẬN

Ngoài các yếu tố về gen và phơi bày ánh sáng thì nám còn có mối liên quan với hormone sinh dục/thụ thể hormone sinh dục. Ngoài ra, các nghiên cứu về gen cho thấy nám có thể liên quan đến sự thay đổi biểu hiện gen, đặc biệt là các gen liên quan đến quá trình tạo melanin, con đường truyền tin Wnt và chuyển hóa lipid. Mặc dù nám được đặc trưng bởi tăng sắc tố thượng bì, tuy nhiên lại có nhiều kết quả khác nhau khi nghiên cứu trên mô học như tăng sắc tố thượng bì, phá vỡ màng đáy, thoái hóa mô đàn hồi, tăng sinh mạch máu, và tăng tỉ lệ dưỡng bào. Những kết quả nghiên cứu này cho thấy những yếu tố kể trên đóng vai trò quan trọng trong cơ chế sinh bệnh học của nám.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pathak MA, Riley FC, Fitzpatrick TB. Melanogenesis in human skin following exposure to long-wave ultraviolet and visible light. J Invest Dermatol. 1962;39:435–43.
2. Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. Arch Dermatol. 1995;131:1453–7.
3. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1254–62.
4. Resnik S. Melasma induced by oral contraceptive drugs. JAMA. 1967;199:601–5.
5. Kang HY, Hwang JS, Lee JY, Ahn JH, Kim JY, Lee ES, Kang WH. The dermal stem cell f and c-kit are overexpressed in melasma. Br J Dermatol. 2006;154:1094–9.
6. Lee DJ, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Pendulous melanocytes: a characteristic feature of melasma and how it may occur. Br J Dermatol. 2012;166:684–6.

7. Lee J, Jung E, Huh S, Boo YC, Hyun CG, Kim YS, Park D. Mechanisms of melanogenesis inhibition by 2,5-dimethyl-4-hydroxy-3(2H)-furanone. Br J Dermatol. 2007;157:242–8.
8. Hexsel D, Arellano I, Rendon M. Ethnic considerations in the treatment of Hispanic and Latin- American patients with hyperpigmentation. Br J Dermatol. 2006;156(S1):7–12.
9. Miot LD, Miot HA, Silva MG, Marques ME. Physiopathology of melasma. An Bras Dermatol. 2009;84:623–35.
10. Hughes BR. Melasma occurring in twin sisters. J Am Acad Dermatol. 1987;17:841.
11. Werlinger KD, Guevara IL, Gonzalez CM, Rincon ET, Caetano R, Haley RW, Pandya AG. Prevalence of self-diagnosed melasma among premenopausal Latino women in Dallas and Fort Worth Tex. Arch Dermatol. 2007;143:424–5.
12. Sivayathorn A. Melasma in orientals. Clin Drug Invest. 1995;10(S 2):34–40.
13. Verdier-Sevrain S, Bonte F, Gilchrest B. Biology of estrogens in skin: implications for skin aging. Exp Dermatol. 2006;15:83–94.
14. Moin A, Jabery Z, Fallah N. Prevalence and awareness of melasma during pregnancy. Int J Dermatol. 2006;45:285–8.
15. Cestari T, Arellano I, Hexsel D, Ortonne JP. Melasma in Latin America: options for therapy and treatment algorithm. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:760–72.
16. Kippenberger S, Loitsch S, Solano F, Bernd A, Kaufmann R. Quantification of tyrosinase, TRP-1, and Trp-2 transcripts in human melanocytes by reverse transcriptase-competitive multiplex
PCR--regulation by steroid hormones. J Invest Dermatol. 1998;110:364–7.
17. McLeod SD, Ranson M, Mason RS. Effects of estrogens on human melanocytes in vitro. J Steroid Biochem Mol Biol. 1994;49:9–14.
18. Jang YH, Lee JY, Kang HY, Lee ES, Kim YC. Oestrogen and progesterone receptor expression in melasma: an immunohistochemical analysis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24:1312–6.
19. Luger TA, Schwarz T. Evidence for an epidermal cytokine network. J Invest Dermatol. 1990;95:S100–4.
20. Imokawa G, Miyagishi M, Yada Y. Endothelin-1 as a new melanogen: coordinated expression of its gene and the tyrosinase gene in UVB-exposed human epidermis. J Invest Dermatol. 1995;105:32–7.
21. Schauer E, Trautinger F, Kock A, Schwarz A, Bhardwaj R, Simon M, et al. Proopiomelanocortin- derived peptides are synthesized and released by human keratinocytes. J Clin Invest. 1994;93:2258–62.
22. Smit N, Le Poole I, Van Den Wijngaard R, Tigges A, Westerhof W, Das P. Expression of different immunological markers by cultured humanmelanocytes. Arch Dermatol Res. 1993;285:356–65.
23. Tomita Y, Iwamoto M, Masuda T, Tagami H. Stimulatory effect of prostaglandin E2 on the configuration of normal human melanocytes in vitro. J Invest Dermatol. 1987;89:299–301.

24. Imokawa G, Yada Y, Morisaki N, Kimura M. Biological characterization of human fibroblast- derived mitogenic factors for human melanocytes. Biochem J. 1998;330(Pt 3):1235-9.
25. Grichnik JM, Burch JA, Burchette J, Shea CR. The SCF/KIT pathway plays a critical role in the control of normal human melanocyte homeostasis. J Invest Dermatol. 1998;111:233-8.
26. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as
melanogenesis- related genes in melasma. J Invest Dermatol. 2011;131:1692-700.
27. Takeda K, Yasumoto K, Takada R, Takada S, Watanabe K, Udono T, et al. Induction of melanocyte- specific microphthalmia-associated transcription factor by Wnt-3a. J Biol Chem. 2000;275:14013-6.
28. Chien AJ, Conrad WH, Moon RT. 2009. A Wnt survival guide: from flies to human disease. J Invest Dermatol. 2009;129:1614-27.
29. Park TJ, Kim M, Kim H, Park SY, Park KC, Ortonne JP, Kang HY. Wnt inhibitory factor (WIF)-1 promotes melanogenesis in normal human melanocytes. Pigment Cell Melanoma Res. 2014;27:72-81.
30. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. Pigment Cell Melanoma Res. 2010;23:84-92.
31. Gabory A, Ripoche MA, Yoshimizu T, Dandolo L. The H19 gene: regulation and function of a non-coding RNA. Cytogenet Genome Res. 2006;113:188-93.
32. Reese KJ, Bartolomei MS. Establishment and maintenance of H19 imprinting in the germline and preimplantation embryo. Cytogenet Genome Res. 2006;113:153-8.
33. Kang WH, Yoon KH, Lee ES, Kim J, Lee KB, Yim H, et al. Melasma: histopathological characteristics in 56 Korean patients. Br J Dermatol. 2002;146:228-37.
34. Grimes PE, Yamada N, Bhawan J. Light microscopic, immunohistochemical, and ultrastructural alterations in patients with melasma. Am J Dermatopathol. 2005;27:96-101.
35.Hernandez-Barrera R, Torres-Alvarez B, Castanedo-Cazares JP, Oros-Ovalle C,Moncada B.Solar elastosis and presence of mast cells as key features in the-pathogenesis of melasma. Clin Exp Dermatol. 2008;33:305-8.
36. Torres-Alvarez B, Mesa-Garza IG, Castanedo-Cazares JP, Fuentes-Ahumada C, Oros-Ovalle C, Navarrete-Solis J, Moncada B. Histochemical and immunohist chemical study in melasma: evidence of damage in the basal membrane. Am J Dermatopathol.2011;33:291-5.
37. Miot LD, Miot HA, Polettini J, Silva MG, Marques ME. Morphologic changes and the expression of alpha-melanocytestimulating hormone and melanocortin-1 receptor in melasma lesions: a comparative study. Am J Dermatopathol. 2010;32:676-82.
38. Kwon SH, Park KC. Clues to the pathogenesis of melasma from its histologic findings. Pigmentary Disorders. 2014;1:141.

39. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm MCJ. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol. 1981;4:698–710.
40. Inomata S, Matsunaga Y, Amano S, Takada K, Kobayashi K, Tsunenaga M, et al. Possible involvement of gelatinases in basement membrane damage and wrinkle formation in chronically ultraviolet B-exposed hairless mouse. J Invest Dermatol. 2003;120:128–34.
41. Kim EH, Kim YC, Lee ES, Kang HY. The vascular characteristics of melasma. J Dermatol Sci. 2007;46:111–6.
42. Kang HY, Bahadoran P, Suzuki I, Zugaj D, Khemis A, Passeron T, et al. In vivo reflectance confocal microscopy detects pigmentary changes in melasma at a cellular level resolution. Exp Dermatol. 2010;19:e228–33.
43. Passeron T. Long-lasting effect of vascular targeted therapy of melasma. J Am Acad Dermatol. 2013;69:e141–2.
44. Kim EJ, Park HY, Yaar M, Gilchrest BA. Modulation of vascular endothelial growth factor receptors in melanocytes. Exp Dermatol. 2005;14:625–33.
45. Jo HY, Kim CK, Suh IB, Ryu SW, Ha KS, Kwon YG, Kim YM. Co-localization of inducible nitric oxide synthase and phosphorylated Akt in the lesional skins of patients with melasma. J Dermatol. 2009;36:10–6.
46. Navid F, Kolbe L, Stab F, Korff T, Neufang G. UV radiation induces the release of angiopoietin- 2 from dermal microvascular endothelial cells. Exp Dermatol. 2012;21:147–53.
47. Ferrara N. Binding to the extracellular matrix and proteolytic processing: two key mechanisms regulating vascular endothelial growth factor action. Mol Biol Cell. 2010;21:687–90.
48. Bastaki M, Nelli EE, Dell'era P, Rusnati M, Molinari-Tosatti MP, Parolini S, et al. Basic fibroblast growth factor-induced angiogenic phenotype in mouse endothelium. A study of aortic and microvascular
endothelial cell lines. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997;17:454–64.
49. Na JI, Choi SY, Yang SH, Choi HR, Kang HY, Park KC. Effect of tranexamic acid on melasma: a clinical trial with histological evaluation. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2013;27:1035–9.
50. Iddamalgoda A, Le QT, Ito K, Tanaka K, Kojima H, Kido H. Mast cell tryptase and photoaging: possible involvement in the degradation of extra cellular matrix and basement membrane proteins. Arch Dermatol Res. 2008;300(S1):S69–76.
51. Lavker RM, Kligman AM. Chronic heliodermatitis: a morphologic evaluation of chronic actinic dermal damage with emphasis on the role of mast cells. J Invest Dermatol. 1988;90:325–30.
52. Grimbaldeston MA, Simpson A, Finlay-Jones JJ, Hart PH. The effect of ultraviolet radiation exposure on the prevalence of mast cells in human skin. Br J Dermatol. 2003;148:300–6.
53. Gonzalez S, Moran M, Kochevar IE. Chronic photodamage in skin of mast cell-deficient mice. Photochem Photobiol. 1999;70:248–53.
54. Crivellato E, Nico B, Ribatti D. Mast cells and tumour angiogenesis:

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ PHÂN LOẠI NÁM Ở NGƯỜI CHÂU Á

5

Filomena Legarda-Montinola

GIỚI THIỆU

Da sẫm màu chủ yếu thuộc quần thể dân cư châu Á, Latinos, Mỹ Latin, người Ấn gốc Mỹ, Trung Đông, người châu Phi thuộc khu vực Địa Trung Hải, người ở Nam Phi. Melanin là nhân tố quyết định màu da chính và hiện có rất nhiều tone màu lai khác nhau trong nhóm người da sẫm màu. Do đó, mật độ tế bào melanocyte (melanocyte), hoạt động, chức năng và vị trí của nó là tâm điểm nghiên cứu và điều trị của nám. Mọi cố gắng đều nhằm cải thiện cách xác định vị trí của melanocyte cũng như nghiên cứu về các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào này. Sự phối hợp giữa các yếu tố vị trí, số lượng và hoạt động của melanocyte rất khác nhau giữa type da của người này với người kia. Bệnh nhân da sẫm màu bị nám thường thuộc nhóm người có phân loại Fitzpatrick III, IV, V, và VI. Các yếu tố khởi phát và làm nặng nám gồm phơi nắng, và hormone. Yếu tố gen và hormone khi phối hợp với phơi nhiễm tia UV đóng vai trò quan trọng như nhau trong hình thành nám [1]. Một nghiên cứu trên 324 bệnh nhân ở 9 trung tâm trên thế giới cho thấy có mối quan hệ chặt chẽ giữa nám với tiền sử gia đình có ít nhất một người bị nám (97% có mối quan hệ trực hệ - cha, mẹ, anh chị em ruột) [2-4].

Nám đã được phân loại theo nhiều phương pháp khác nhau. Biểu hiện lâm sàng (theo vị trí xuất hiện của nám) là phương pháp thường được sử dụng nhất để phân loại nám. Một phương pháp khác phân loại nám theo mức độ nhẹ, trung bình, và nặng. Các phương pháp phân loại này sử dụng các thuật ngữ đơn giản để đánh giá, mô tả nhanh chóng hình ảnh lâm sàng của nám. Ngoài ra, nám còn có thể được phân loại nhờ sự hỗ trợ của đèn Wood, mô bệnh học, kính soi da, và kính hiển vi đồng tiêu (wikipedia để hiểu thêm về loại kính hiển vi này). Thang điểm Melasma Area and Severity Index (MASI) và Quality of Life Scale (MELASQol) là phương pháp phân loại chủ động và thụ động được sử dụng trong các nghiên cứu và hướng dẫn điều trị [2]. Các thang điểm này sẽ được thảo luận trong các chương tiếp theo.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Trên lâm sàng nám được mô tả là dát tăng sắc tố đối xứng, mắc phải, xuất hiện tập trung ở vùng phơi bày ánh sáng, thường là ở vùng mặt. Các vùng phơi bày ánh sáng khác như mặt duỗi cánh tay và vùng ngực trên cũng có thể biểu hiện nám. Nám xuất hiện hầu hết ở phụ nữ, tuy nhiên bệnh này cũng xuất hiện ở nam giới, chiếm tỉ lệ 10% các ca nám [5, 6]. Dát tăng sắc tố trong nám có tone màu khác nhau từ nâu nhạt cho đến nâu đậm, bờ không đều có thể tụ họp lại thành dạng lưới. Nếu nhìn gần hơn, thì một số dát nám có thể đậm mà và đồng nhất hơn so với các vùng khác. Các chi tiết lâm sàng kể trên và tỉ lệ da nám là các yếu tố quan trọng trong nghiên

cứu lâm sàng về nám.

Nám (melasma) thường được gọi là "chloasma" hoặc "mask of pregnancy". Tên này bắt nguồn từ tiếng la tinh "chloos" và tiếng Hi Lạp "cloazein"có nghĩa là màu xanh và "melas" có nghĩa là màu đen. Vùng tăng sắc tố thường biến mất hoặc giảm sau khi sinh, tuy nhiên với người có da sẫm mày thì có thể tồn tại trong thời gian dài [4].

PHÂN LOẠI

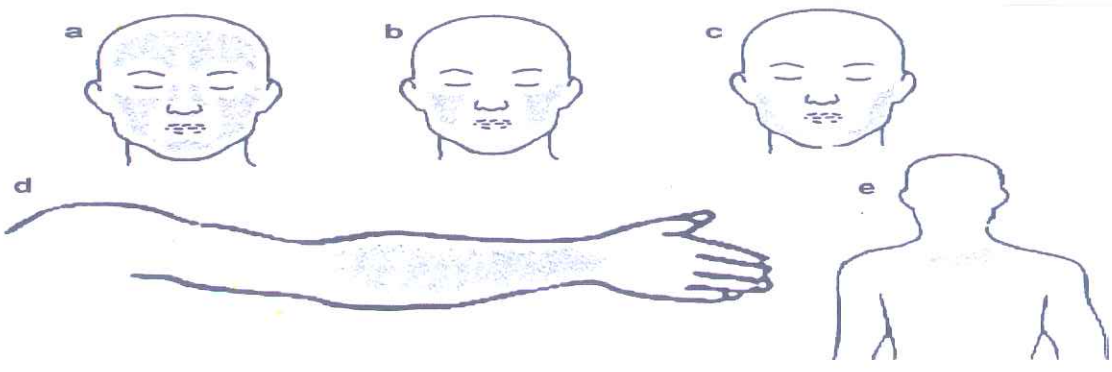
1. Phân loại nám theo vị trí và biểu hiện lâm sàng

Phân loại nám hết sức quan trọng vì điều này giúp tiên lượng và hỗ trợ đưa ra lựa chọn điều trị trong các trường hợp nám khó trị.

Phân loại theo vị trí và biểu hiện lâm sàng (hình 5.1a-3) là phân loại được sử dụng phổ biến nhất trong thực hành vì nó giúp phác họa được vị trí của dát tăng sắc tố. Vị trí thường gặp nhất của nám là vùng trung tâm mặt (thể centrofacial area-63%) gồm vùng trán, má, mũi, môi trên (ngoại trừ nhân trung), và cằm (Hình 5.2a). Loại nám này thường khởi phát ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, trung bình là khoảng 29 tuổi. Nám vùng má (thể malar) gồm vùng má và mũi (21%) (hình 5.2b). Nám thể quai hàm (mandibular-16%) thường có biểu hiện lâm sàng ở vùng xương hàm dưới (hình 5.2c). Thể nám này thường xuất hiện 2 bên mặt và có thể lan rộng sang vùng da cổ [5, 7].

Các nghiên cứu được thực hiện ở phụ nữ trung niên (độ tuổi trung bình là 44 tuổi) ở Puerto Rico (hòn đảo ở vùng biển Carribean, thuộc Hoa Kỳ) cho thấy nám nặng lên khi tiếp xúc với ánh sáng mặt trời với các bằng chứng là tổn thương ánh sáng nặng và tăng sắc tố thượng bì trên mô bệnh học. Gần như tất cả bệnh nhân đều tồn tại túi melanin hoặc melanin ở lớp bì nhú [8]. Các bệnh nhân nám thể quai hàm thường không có mối liên quan với việc bổ sung estrogen và progesterone, thuốc tránh thai, hoặc mang thai. Những bệnh nhân này hầu hết xuất hiện nám ở độ tuổi quanh giai đoạn mãn kinh. Nhiều nghiên cứu cho thấy nám thể quai hàm có thể là một dạng của poikiloderma of Civatte [8].

Nám ở vùng cánh tay thường tái phát và xuất hiện ở phụ nữ bổ sung estrogen sau mãn kinh. Nám dạng này thường là các dát giới hạn rõ nét và có màu hơi đỏ. Tăng sắc tố có thể dạng dát, dát lớn, rải rác hoặc dính chùm lại với nhau. Người ta cho rằng nám ở vùng cánh tay có thể do tăng số lượng của melanocyte ở vùng này [9]. Nám ở vùng ngực trên có thể xuất hiện phối hợp với nám ở mặt.



Hình 5.1 (a-e) vị trí phân bố của nám: trung tâm mặt (a), vùng má (b) vùng quai hàm (c), vùng mặt duỗi cánh tay (d), vùng ngực trên (e).

Hình 5.2 (a) nám vùng trung tâm, (b) nám vùng má, (c) nám vùng quai hàm

2. Phân loại nám theo độ nặng trên lâm sàng

Để đơn giản hóa, khi thăm khám bệnh nhân có thể phân loại nám thành các mức độ nhẹ (hình 5.3a), trung bình (hình 5.3b), và nặng (hình 5.3c) bằng cách sử dụng thang điểm độ nặng của nám (Melama Severity Scale- MSS). Thang điểm này chia nám thành 4 độ: 0= màu sắc vùng nám gần như trùng màu với vùng da xung quanh, chỉ bị tăng sắc tố rất nhẹ; 1= hơi đậm màu hơn so với vùng da thường; 2= đậm màu nhiều hơn so với vùng da xung quanh; 3= rất đậm so với vùng da thường xung quanh [10, 11].

Một số hệ thống phân loại khác cũng đã được sử dụng như thang điểm MASI (Melasma Area and Severity Index) và MASI hiệu chỉnh (mMASI). Không lâu sau đó

thang điểm Melasma Severity Index (MSI) đã được đề xuất như là một hệ thống phân loại mới và dựa trên cơ sở thăm khám lâm sàng [12].

Hình 5.3 Nám: (a) nhẹ, (b) trung bình, (c) nặng

3. Phân loại nám dựa vào các công cụ chẩn đoán

3.1 Sử dụng đèn khám

Dưới ánh sáng nhìn thấy tự nhiên, các dạng tăng sắc tố thượng bì, bì, và hỗn hợp sẽ lần lượt có màu nâu nhạt, xám xanh, và nâu đậm (sâu). Việc sử dụng ánh sáng nhìn thấy bình thường khá là hạn chế và mang tính chủ quan. Tuy nhiên nếu sử dụng đèn Wood, ta có thể quan sát nám rõ hơn.

Đèn Wood được phát triển để sử dụng trong quân sự bởi Dr. Walter Wood vào năm 1903, và được ứng dụng trong thực hành da liễu trong các trường hợp nấm da đầu, erythrasma, nhiễm trùng pseudomonas, và porphyria cutanea tarda (loạn chuyển hóa pocphirin chuyển hóa ra da muộn). Trong nám, đèn Wood được sử dụng như là công cụ phân loại mô học của tăng sắc tố. Dưới ánh sáng đèn Wood, độ phản quang của dát tăng sắc tố tăng lên nếu nám thuộc dạng nám thượng bì,

giảm đi nếu thuộc dạng nám lớp bì, và chỉ hơi thay đổi nếu thuộc dạng nám hỗn hợp [13]. Ở bệnh nhân da đen, phản quang dường như khó có thể thấy được do hàm lượng lớn melanin của những bệnh nhân có type da V và VI sẽ hấp thụ hầu hết ánh sáng. Da của những người này dưới ánh sáng đèn Wood sẽ rất tối do chỉ một lượng nhỏ ảnh sáng có thể phản chiếu vào mắt của người khám [9]. Tuy nhiên trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã được thực hiện để đánh giá độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của dụng cụ này so với mô học, kính soi da, và kính hiển vi đồng tiêu [14].

3.2 Kính soi da (dermoscopy)

Sử dụng kính soi da trong chẩn đoán nám đã thu hút nhiều sự quan tâm trong những năm vừa qua. Đây là kĩ thuật không xâm lấn sử dụng công cụ cho phép phóng đại hình ảnh từ 6x cho đến 400x. Một số tác giả cho rằng dermoscopy ưu thế hơn đèn wood trong xác định độ xâu của nám, vì điểm tích tụ của sắc tố có thể được quan sát một cách chủ động.

Dưới kính soi da, nám thượng bì có tone màu nâu nhạt dạng mạng lưới sắc tố điều đặn. Ngược lại, nám lớp bì có màu xám hơi xanh và mạng lưới sắc tố không đều. Trong khi đó, dạng nám hỗn hợp mang đặc điểm của cả 2 loại trên. Ngoài ra, sử dụng dermoscopy còn giúp phát hiện được sự tăng sinh mạch máu [15,16]. Vấn đề này sẽ được bàn đến trong các chương tiếp theo.

3.3 Kính hiển vi đồng tiêu

Phương pháp này cho phép đánh giá được nám ở mức độ tế bào thông qua một công cụ quan sát trực tiếp và không xâm lấn. Hiện tượng to ra của melanocyte có thể được phát hiện bởi độ phân giải cao, và melanin có thể được quan sát thấy ở tất cả các lớp tế bào của thượng bì và lớp bì. Các nhà nghiên cứu ưu thích sử dụng kính hiển vi đồng tiêu và phối hợp với kết quả mô bệnh học để đánh giá trong các nghiên cứu của mình. Phương pháp này đang dần trở thành công cụ căn bản để phân loại nám trong tương lai [17-19].

3.4 Kính hiển vi ánh sáng

Các nghiên cứu mô bệnh học (bảng 5.1) cho rằng nám được đặc trưng bởi các dát tăng sắc tố thượng bì và có thể xuất hiện thứ phát do tăng số lượng melanocyte và hoạt động của enzyme melanogenic (enzyme giúp tổng hợp melanin) trên nền những thay đổi lớp bì do ánh sáng mặt trời [20]. Chương 7 sẽ bàn luận chi tiết về phân loại mô bệnh học của nám

KẾT LUẬN

Sự phức tạp của nám vẫn là một thách thức thực sự. Các nghiên cứu về nám vẫn đang tiếp tục được thực hiện trên toàn thế giới. Chúng ta bây giờ có các công cụ chẩn đoán mới hơn, cho kmkết quả chính xác hơn. Phân loại nám ngày nay sẽ cần phải được mở rộng để có thể phù hợp với kết quả của tất cả những nghiên cứu trên

Bảng 5.1 Phân loại nám theo kính hiển vi ánh sáng

	Kết quả
Nám thượng bì	Phần lớn melanin tập trung ở các tế bào đáy và các lớp trên màng đáy, đôi khi thấy ở lớp sừng và lớp gai.
Nám bì	Xuất hiện các túi chứa melanin quanh các mạch máu ở cả lớp bì nông và bì sâu.
Nám hỗn hợp	Melanin xuất hiện ở cả thượng bì và lớp bì
Nám không xác định	Thường gặp ở những bệnh nhân có phân loại Fitzpatrick type V và VI; soi đèn Wood không giúp phân biệt được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sheth VM, Pandya SG. Melasma: a comprehensive update part I. J Am Acad Dermatol. 2001;65:689-97.
2. Sheth VM, Pandya SG. Melasma: a comprehensive update part II. J Am Acad Dermatol. 2001;65:699-714.
3. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1254-64.
4. Handel AC, Miot LDB, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol. 2014;89(5):771-82.
5. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm Jr MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol.1981;4:698-710.
6. Vasquez M, Maldonado H, Benaman C, Sanchez JL. Melasma in men: a clinical and histologic study. Int J Dermatol. 1988;27:25-7.
7. Ingber A, editor. Obstetric dermatology: a practical guide. Springer: Berlin Heideberg; 2009. p. 7-18.
8. Pagan RM, Sanchez JL. Clinical studies, Mandibular melasma. PRHSJ. 2000;19(3):231-4.
9. O'Brien TJ, Dyall-Smith D, Hall AP. Melasma of the forearms. Aust J Dermatol. 1997;38:35-7.
10. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a newtriple-combination agent for the treatment of facial melasma. Cutis. 2003;72:67-72.
11. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. Br J Dermatol. 2007;156(S1):21-8.
12. Majid I, Haq I, Imran S, Keen A, Aziz K, Arif T. Proposing melasma severity index: a new, morepractice, office-based scoring system for assessing the severity of melasma. Ind J Dermatol. 2016;16(1):39-44

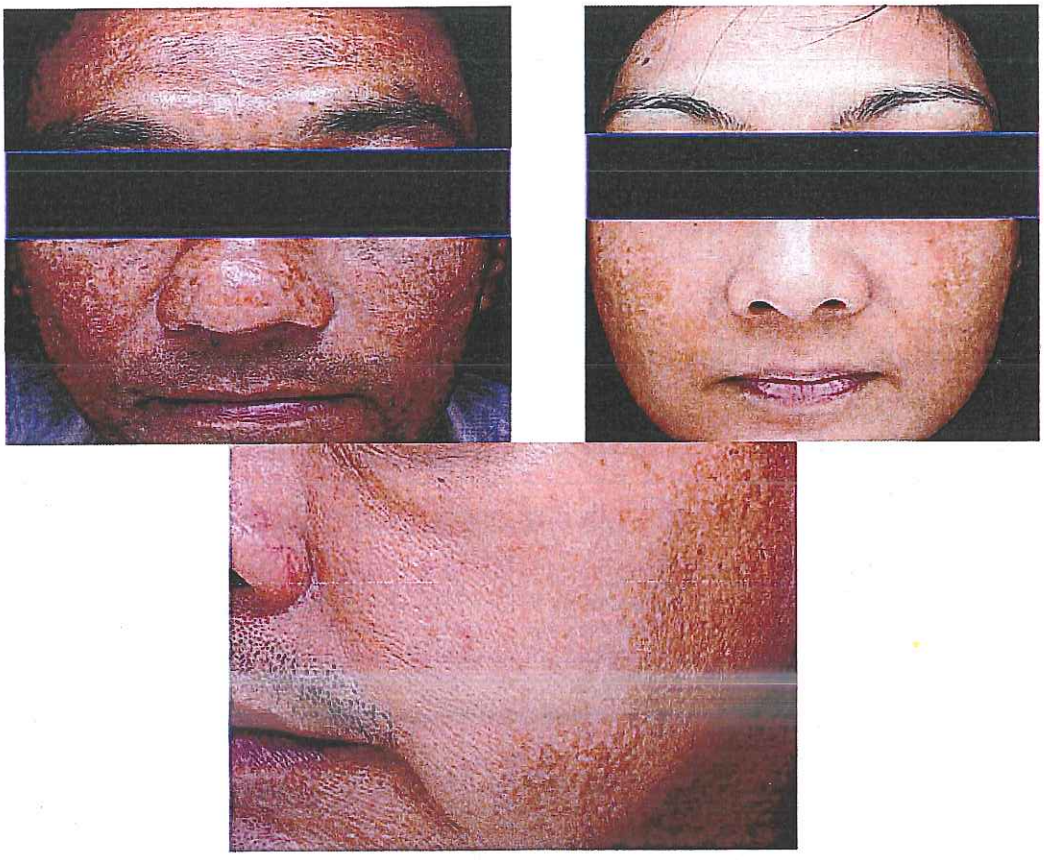
CHẨN ĐOÁN NÁM Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU: ĐÈN WOOD, DERMOSCOPY, VÀ KÍNH HIỂN VI ĐỒNG TIÊU.

6

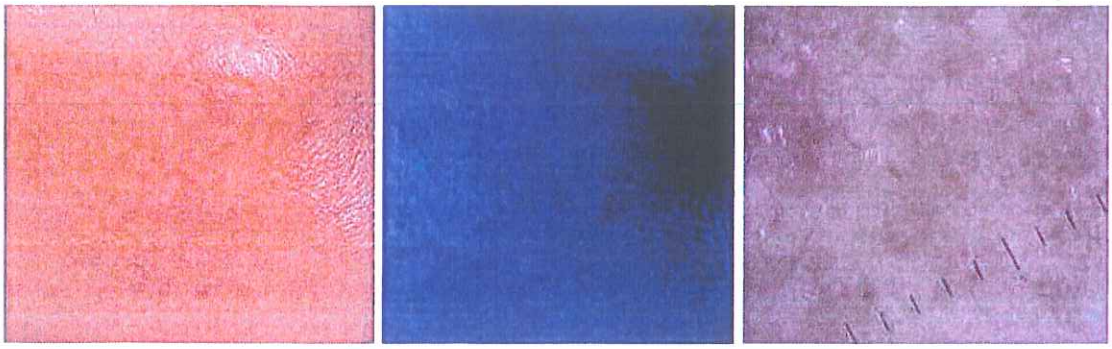
Sai Yee Chuah và Tien Guan Steven Thng

GIỚI THIỆU

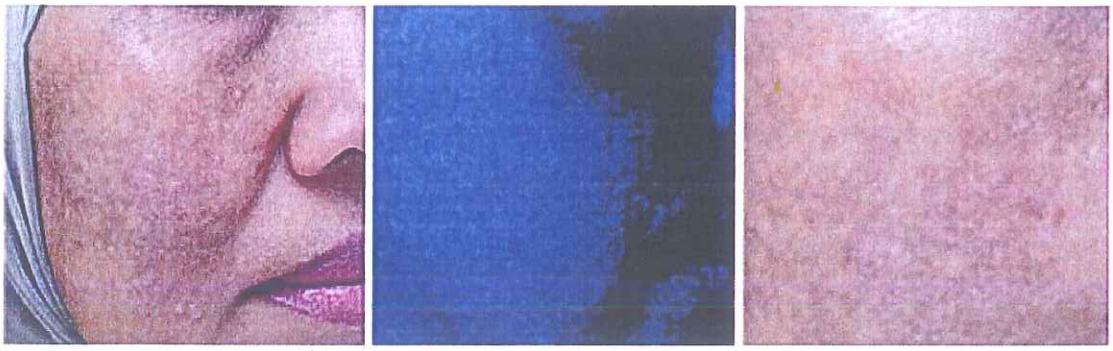
Chẩn đoán nám thường là chẩn đoán lâm sàng dựa trên biểu hiện của bệnh. Ngoài phân loại lâm sàng dựa trên hình thái phân bố của nám (hình 6.1 a-c), nám cũng được chia thành 4 loại dựa vào độ sâu phân bố của sắc tố melanin [1]. Sử dụng các công cụ hỗ trợ như đèn Wood, dermoscopy (kính soi da), và kính hiển vi đồng tiêu (RCM) có thể giúp phân loại nám thành các loại nám thượng bì, nám bì, nám hỗn hợp và nám không xác định. Những phân loại này giúp ta có thể tiên lượng và dự đoán được hiệu quả điều trị [2-4]. Nhìn chung, nám thượng bì đáp ứng điều trị tốt hơn so với nám bì [5]



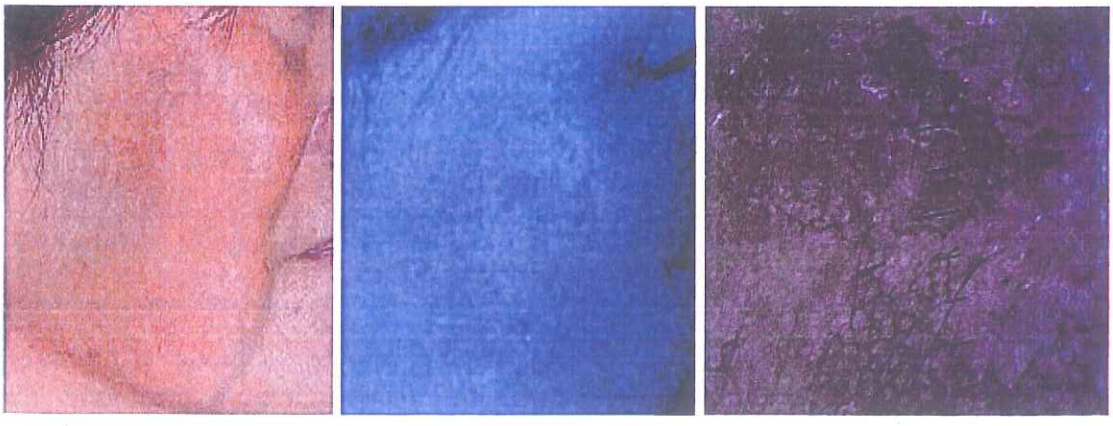
Hình 6.1 Phân loại lâm sàng của nám dựa vào kiểu phân bố. (a) Nám trung tâm, (b) nám vùng má, và (c) nám vùng quai hàm



Hình 6.2 (a) Nám thượng bì trên má phải. (b) Vùng nám đậm màu hơn dưới ánh sáng đèn Wood. (c) Soi da bằng dermoscopy cho thấy hình ảnh tăng sắc tố dạng lưới rải rác



Hình 6.3 (a) Nám bì ở má phải. (b) Vùng nám không đậm màu hơn dưới ánh sáng đèn Wood. (c) Soi da bằng dermoscopy cho thấy hình ảnh tăng sắc tố giả lưới lan tỏa màu nâu đậm đến xanh.



Hình 6.4 (a) Nám hỗn hợp ở má phải. (b) Vùng nám có chỗ đậm màu có chỗ không màu hơn dưới ánh sáng đèn Wood. (c) Soi da bằng dermoscopy cho thấy cả hình ảnh tăng sắc tố dạng lưới bao quanh các lỗ chân lông và hình ảnh tăng sắc tố giả lưới màu nâu đậm đến xanh.

ĐÈN WOOD

Đèn wood phát ra tia tử ngoại A (UVA) có bước sóng trong khoảng 340 đến 400 nm với đỉnh sóng là 365 nm [6, 7]. Đây là phương pháp phân loại nám được sử dụng rộng rãi nhất nhờ khả năng làm rõ sự khác biệt về sắc tố của 4 loại nám: thượng bì, bì, hỗn hợp và không rõ loại [2, 3, 8].

Vùng nám thượng bì thường đậm màu hơn khi nhìn dưới ánh đèn Wood (hình 6.2b), trong khi đó vùng nám bì không đậm màu hơn khi soi dưới ánh đèn wood (hình 6.3b). Còn nám má hỗn hợp vừa có cả vùng đậm màu vừa có vùng không đậm màu hơn sau khi chiếu đèn (hình 6.4b). Với những người có type da tối màu V và VI, thì nám của họ không thể phân biệt được khi soi đèn Wood, do đó những người này sẽ được phân loại là nám không xác định. Hầu hết các bệnh nhân có dạng nám là hỗn hợp của các phân loại trên [1-3].

Các nghiên cứu về mô bệnh học gần đây cho rằng đánh giá bằng đèn Wood có thể không chính xác trong xác định độ sâu của sắc tố [2, 8-10]. Mặc dù đánh giá bằng đèn Wood ở một số bệnh nhân là nám thượng bì, nhưng mẫu sinh thiết từ vùng nám và vùng da lành xung quanh khi được kiểm tra bởi Grime và Kang thì kết quả cho thấy có sự tích tụ melanin ở cả lớp bì và thượng bì. Do đó, những bệnh nhân được phân loại nám thượng bì bằng đèn Wood có thể tồn tại melanin ở lớp bì. Sự có mặt của melanin và các túi chứa melanin ở lớp bì trong những nghiên cứu này có thể giải thích cho sự khó khăn khi điều trị những bệnh nhân nám má thượng bì [1, 2, 9, 10].

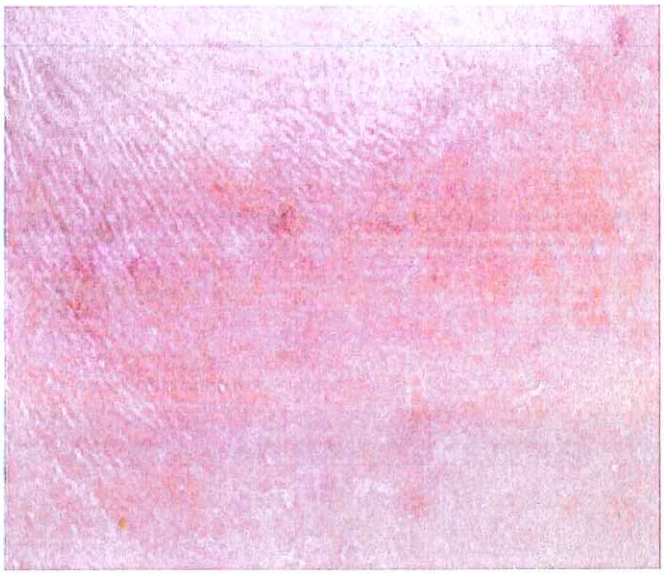
DERMOSCOPY

Dermoscopy là dụng cụ quan sát không xâm lấn cho phép phóng đại từ 6-400 lần. Đây là dụng cụ đáng tin cậy giúp quan sát trực tiếp sắc tố da kể cả trong nám vì nó giúp phát hiện được các thành phần sắc tố và vị trí tích tụ của chúng trong các lớp tế bào da [11-14]. Mật độ màu sắc của melanin và mức độ đều đặn của mạng lưới sắc tố phụ thuộc vào số lượng hoặc mật độ và vị trí phân bố của melanin.

Khi melanin tích lũy ở lớp tế bào sừng, dát sắc tố sẽ có màu đen hoặc nâu đậm, và hình mạng lưới rõ nét. Nếu melanin tập trung ở các lớp sâu hơn của thượng bì, thì màu của dát sắc tố sẽ có màu nâu nhạt, và hình lưới không đều. Khi quan sát bằng dermoscopy, nếu melanin nằm ở lớp bì thì dát sắc tố sẽ có màu từ xanh hoặc xám xanh và có hình giả lưới. Dù tăng sắc tố ở bất kỳ độ sâu nào thì vùng lỗ mở của nang lông luôn được chừa lại [12-15]. Do đó, nám được xem là nám thượng bì nếu lưới sắc tố đều đặn, có màu nâu nhạt đồng nhất như trong hình 6.2c, là nám bì khi lưới sắc tố không đều, hỗ hợp có màu xám xanh như trong hình 6.3c. Cuối cùng, nám được phân loại là nám hỗn hợp khi dát sắc tố thể hiện đặc điểm của cả hai loại trên (hình 6.4c).

Ngoài ra, dermoscopy cho phép quan sát thành phần mạch máu trong nám (hình 6.5), đặc điểm này thường xuất hiện ở nhiều bệnh nhân nám như trong các báo cáo nghiên cứu gần đây [15-17]. Một nghiên cứu hóa mô miễn dịch đã chứng minh có sự gia tăng mạnh mẽ về số lượng và kích thước mạch máu trong các tổn thương nám [16]. Nghiên cứu này cũng cho rằng số lượng mạch máu có liên quan mật thiết với mức độ tăng sắc tố, đều này cũng được đề cập đến trong các nghiên cứu khác với luận điểm cho rằng deoxyhemoglobin đóng vai trò quan trọng tạo nên

màu sắc da [16-18].



Hình 6.5 Nám thượng bì với nhiều mạch máu. Hình ảnh dermoscopy trên má trái cho thấy dát tăng sắc tố màu nâu lan tỏa kèm giãn mạch.

Dựa trên các nguyên lý của dermoscopy, một số bác sĩ da liễu xem phương pháp này thích hợp và hữu ích hơn trong việc chẩn đoán, đánh giá, và theo dõi bệnh nhân nám má so với đèn Wood. Điều này có thể do trên thực tế dermoscopy cho phép phân loại nám má chủ động hơn bằng cách trực tiếp quan sát màu sắc của nám mà không bị ảnh hưởng bởi phân loại da của bệnh nhân, bởi những thay đổi mạch máu và collagen, hoặc do sử dụng các sản phẩm bôi [15].

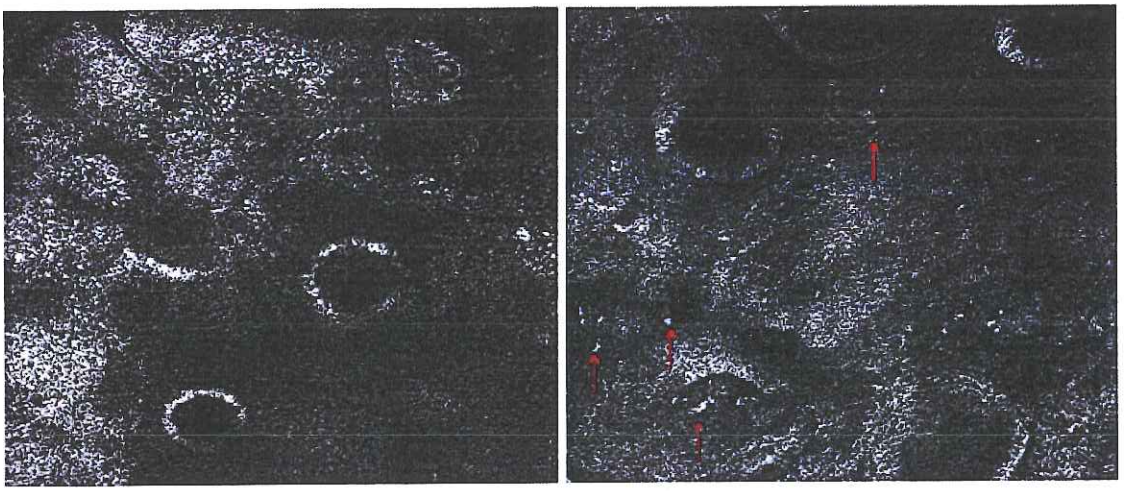
KÍNH HIỂN VI ĐỒNG TIÊU

Trong những năm gần đây, nhiều công cụ hình ảnh không xâm lấn như siêu âm tần số cao, chụp cắt lớp quang học (optical coherence tomography), cộng hưởng từ, kính hiển vi đồng tiêu (RCM) đã được phát triển để giúp tìm thêm thông tin mà qua thăm khám lâm sàng không thể quan sát được. Tất cả các công cụ hình ảnh này đều không xâm lấn và có thể giúp chẩn đoán cũng như theo dõi tiến triển của tổn thương hoặc bệnh lý da theo thời gian.

Trong những kĩ thuật mới này, RCM được xem là kĩ thuật xét nghiệm hình ảnh không xâm lấn tân tiến có thể giúp quan sát da ở mức độ tế bào trong thời gian thực đến độ sâu của lớp bì nhú cũng như có thể cung cấp hình ảnh tế bào với độ phân giải tương tự xét nghiệm mô học. Bên trong kính hiển vi đồng tiêu, ánh sáng vùng cận hồng ngoại từ một laser diode (830 nm) sẽ tập trung vào một vùng da mục tiêu. Khi ánh sáng này đi xuyên qua giữa các cấu trúc tế bào với các hệ số khúc xạ khác nhau từ keratin, melanin, hemoglobin, và các bào quan sẽ bị phản xạ lại một cách tự nhiên, được ghi nhận và tái tạo thành hình ảnh 2D bằng phần mềm máy tính [19-21]. Kỹ thuật này đã được sử dụng để đánh giá bệnh lý viêm da, ung thư da, và các bệnh lý da liên quan đến melanocyte và có thể trở thành một kỹ thuật thay thế hoàn hảo cho sinh thiết da trong chẩn đoán một số bệnh lý da [22-26].

Vì melanin là chất phản quang nội sinh tốt nhất trên da (melanin gây tán xạ ngược mạnh) nên có thể cho phép xác định chính xác melanocyte, tế bào sừng tăng

sắc tố, và các túi chứa melanin. Một số báo cáo nghiên cứu cho thấy được vai trò của RCM trong phân loại nám với mức độ tương đồng cao so với kết quả mô học [27-30]. Melanin phân bố ở tất cả các lớp của vùng nám (thượng bì, vùng nối thượng bì-bì- DEJ, và lớp bì nông). Khi phân bố ở thượng bì, melanin được quan sát thấy phân bố bên trong lớp sừng và lớp đáy. Ở vùng nối thượng bì-bì, khi quan sát bằng RCM có thể thấy một vòng nhú bao quanh nhú bì được tạo bởi một chuỗi các cấu trúc tế bào sáng (giảm tín hiệu), tương ứng với các tế bào melanocyte hoạt động và tế bào sừng khớp nối chứa các túi melanosome. Ở lớp bì nông, khi quan sát có thể thấy được sự hiện diện bất thường của một cấu trúc khúc xạ hình tròn hoặc đa giác bên trong các bó collagen lớp bì. Những cấu trúc này là các túi chứa đầy melanin có nguồn gốc từ DEJ [27, 29, 30].



Hình 6.7 Hình ảnh nám hỗn hợp thông qua hình ảnh của RCM. (a) Hình ảnh RCM khúc xạ mạnh các tế bào sừng với nhiều đốm sáng nhỏ (melanin, túi melanosome) phân bố bên trong lớp sừng và lớp đáy. (b) Rải rác các tế bào sáng ở lớp bì (mũi tên màu đỏ).

Dựa trên sự phân bố của melanin, RCM giúp phân loại nám thành nám thượng bì nếu sự phân bố melanin tăng lên chỉ được quan sát thấy ở lớp thượng bì (hình 6.6a, b) và dạng nám hỗn hợp nếu quan sát thấy có sự gia tăng phân bố melanin tăng ở cả thượng bì và lớp bì (hình 6.7 a, b). Không tồn tại dạng nám bì trong các nghiêm cứu RCM [27, 29, 30]. Đều này khác với phân loại dựa vào đèn Wood truyền thống gồm nám thượng bì, nám bì, nám hỗn hợp, và nám chưa xác định. Kỹ thuật sử dụng đèn Wood không phải là sự quan sát vi thể mà dựa vào mức độ phát huỳnh quang khác nhau theo độ sâu của sắc tố, và không đánh giá được sự phân bố của melanin trong các lớp tế bào khác nhau. Do đó, Phương pháp sử dụng đèn Wood đã bị nghi ngờ về độ chính xác khi so sánh với kết quả mô học [2, 8-10, 27]. Ardigo và các cộng sự cũng đã tìm thấy sự thiếu liên hệ giữa phân loại nám bằng đèn Wood và RCM [27]. Ví dụ, có nhiều ca được phân loại là nám thượng bị khi dùng đèn Wood, nhưng hình ảnh RCM lại cho thấy sắc tố tồn tại ở cả lớp bì lẫn thượng bì.

Điều trị nám là một thách thức thật sự. Vì các loại kem làm trắng da như hydroquinone chỉ tác động đến được nám thượng bì, do đó việc xác định độ sâu của nám đóng vai trò quan trọng trong việc dự đoán kết quả điều trị. Khi phân loại nám chính xác hơn bằng RCM, chúng ta có thể tiên lượng và điều trị tốt hơn. Hơn nữa, nhờ ưu điểm là có thể đánh giá nám diện rộng và không xâm lấn mà RCM đã trở thành công cụ hữu ích trong việc theo dõi đáp ứng với điều trị một cách chủ động hơn [27, 29-32].

KẾT LUẬN

Phân loại nám không chỉ đóng vai trò quan trọng trong việc tiên lượng điều trị mà còn hỗ trợ cho bác sĩ lâm sàng quyết định đưa ra kế hoạch điều trị và dự đoán kết quả có thể đạt được. Trước đây, đèn Wood thường được sử dụng để phân loại nám thành 4 loại: nám thượng bì, nám bì, nám hỗn hợp, và nám chưa xác định. Tuy nhiên, các nghiên cứu mô bệnh học cho rằng đánh giá bằng đèn Wood có thể không chính xác trong việc xác định độ sâu của sắc tố.

Đánh giá bằng dermoscopy cho phép phân loại nám một cách chủ động thông qua việc quan sát trực triếp, chính xác màu sắc của melanin. Mật độ màu sắc của melanin và mức độ đồng đều của lưới sắc tố phụ thuộc vào số lượng hay mật độ và vị trí của melanin. Ngoài ra, dermoscopy còn cho phép nhìn và đánh giá thành phần mạch máu trong nám, đây là nhân tố đã được báo cáo góp phần trong nhiều trường hợp nám. Một số bác sĩ da liễu cho rằng phương pháp này có lợi và phù hợp hơn cho việc tiên lượng, đánh giá và theo dõi bệnh nhân nám trong thăm khám hàng ngày so với sử dụng đèn Wood.

Gần đây, kính hiển vi đồng tiêu (RCM) đã trở thành công cụ chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn vô giá có thể cung cấp hình ảnh ở mức độ tế bào trong thời gian thực của các tổn thương nám má với độ chính xác tương đồng với kết quả giải phẫu bệnh. RCM phân loại nám thành nám thượng bì và nám hỗn hợp và không có dạng nám bì thực sự được quan sát thấy qua RCM. Phương pháp này đã được chứng minh độ chính xác trong phân loại nám, do đó có tiềm năng trở thành công cụ không xâm lấn giúp quản lý, theo dõi, và đánh giá đáp ứng điều trị. Tuy nhiên, hạn chế của phương pháp này là người sử dụng RCM cần phải được đào tạo để phân tích hình ảnh RCM, và công cụ này không có sẵn ở tất cả các trung tâm da liễu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sanchez NP, Pathak MA, Sato S, Fitzpatrick TB, Sanchez JL, Mihm Jr MC. Melasma: a clinical, light microscopic, ultrastructural, and immunofluorescence study. J Am Acad Dermatol. 1981;4:698–709.

2. Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part I. JAm Acad Dermatol. 2011;65(4):689–97.

3. Sarkar R, Arora P, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. Indian Dermatol Online J. 2014;5(4):426–35.

4. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. An Bras Dermatol. 2014;89(5):771–82

MÔ BỆNH HỌC NÁM Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU

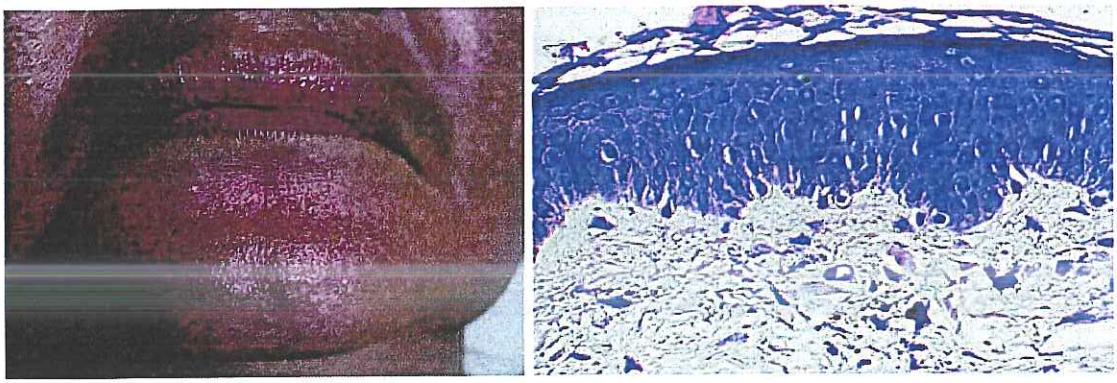
7

Johannes F. Dayrit

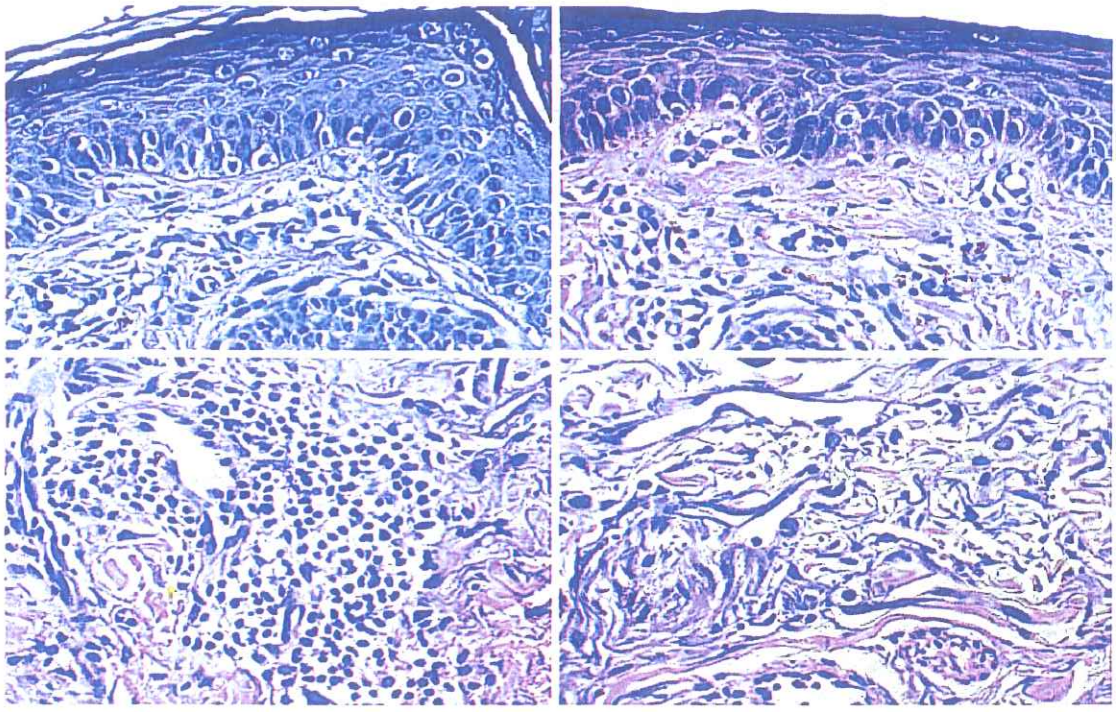
MÔ BỆNH HỌC NÁM

Sự đa dạng chủng tộc liên quan đến loại melanin và sự phân bố của melanosome ở người da màu so với người da trắng [1] Melanosome ở người da sẫm màu thường phân bố trên toàn bộ các lớp của thượng bì, với các nhóm kết tụ dày đặc ở lớp đáy [2-4]. Ngược lại, những người có ít melanosome ở lớp tế bào đáy sẽ có làn da trắng sáng [5, 6]. Tuy nhiên, một thực tế đã được xác nhận đó là không có sự khác nhau về mật độ melanocyte giữa các chủng tộc người [7].

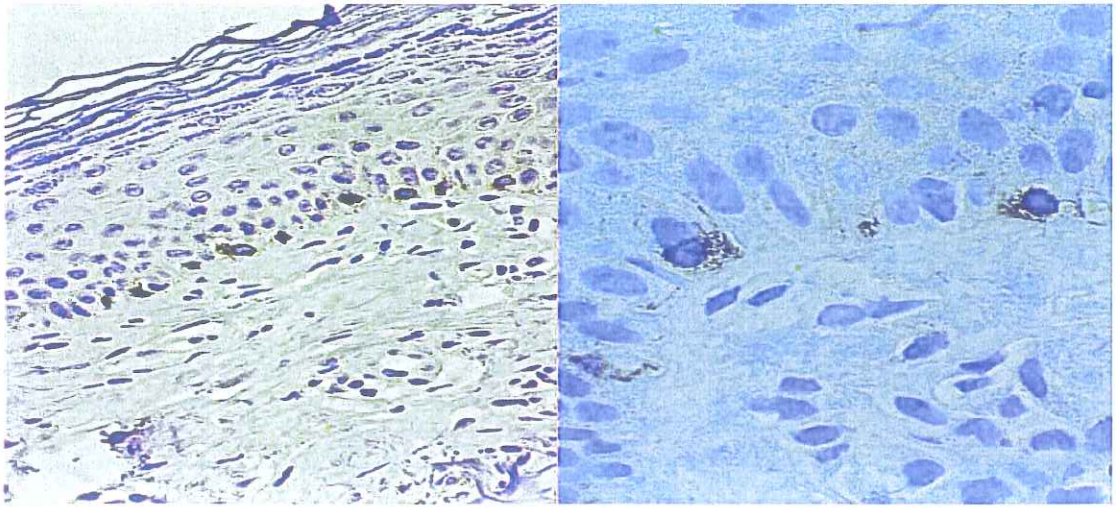
Các nghiên cứu mô bệnh học của Grimes [8] và Kang [9] đã chứng minh sự gia tăng hàm lượng melanin trong tất cả các lớp tế bào thượng bì của vùng da nám (hình 7.1 và 7.2). Tăng sắc tố thượng bì 61% và 83% ở vùng da nám đã được quan sát thấy lần lượt ở 11 bệnh nhân có phân loại da Fitzpatric type IV đến VI là và 56 bệnh nhân Hàn Quốc bị nám [8,9]. Nhuộm Fontana-Masson và nhuộm hóa mô miễn dịch NK1-beteb đều đã được sử dụng để phát hiện tăng sắc tố thượng bì và phát hiện sự hiện diện của melanocyte ở lớp thượng bì và lớp bì [8, 9]. Đậm độ và số lượng của melanosome thượng bì tăng trong các tổn thương nám so với vùng da thường xung quanh. Không có sự khác nhau về số lượng tế bào melanocyte giữa vùng da nám và vùng da bình thường xung quanh trong nghiên cứu của Szabo [7]. Về khía cạnh siêu cấu trúc, các tế bào melanocytes tại vùng nám có nhiều ti thể, bộ máy Golgi, mạng lưới nội chất hạt, và ribosome trong bào tương hơn [9]. Melanocyte ở vùng tăng sắc tố bắt màu đậm hơn và có nhiều nhánh tế bào hơn (hình 7.3) [8, 9].



Hình 7.1 Hình ảnh lâm sàng của nám nơi được sinh thiết (a) và kết quả mô học (b) cho thấy melanocyte ở thượng bì có kích thước lớn hơn và đi kèm với thoái hóa mô đàn hồi, xâm nhiễm tế bào lympho, và một số đại thực bào mang sắc tố ở lớp bì (H&E, x400)



Hình 7.2 Kết quả mô bệnh học của nám được đặc trưng bởi (a) melanocyte kích thước lớn ở thượng bì, (b) đại thực bào mang sắc tố ở lớp bì nhú, (c) xâm nhiễm bạch cầu lympho quanh mạch máu, và (d) thoái hóa mô đàn hồi (H&E x400)



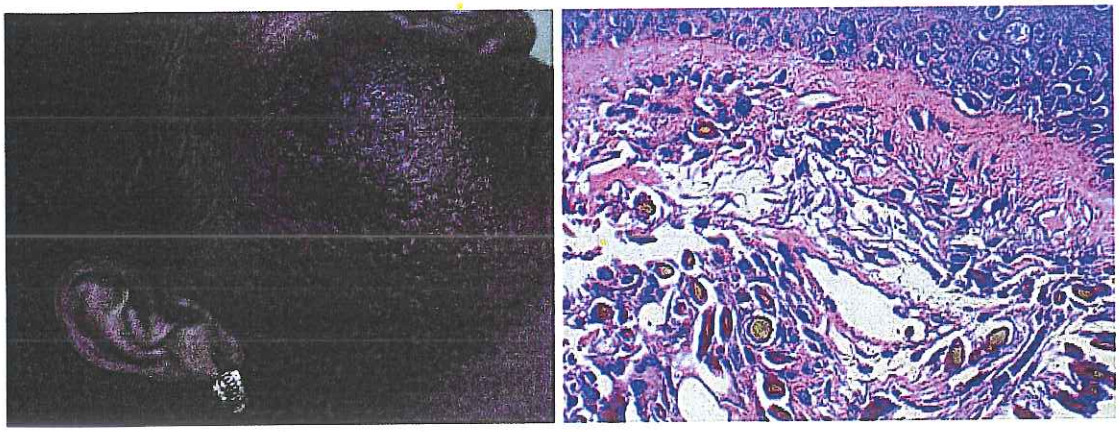
Hình 7.3 Nhuộm hóa mô miễn dịch với maker Melan-A có thể thấy được tế bào melanocytes (mũi tên) bắt màu đậm hơn với kích thước lớn hơn ở lớp tế bào đáy (a), H&E x1000 (b)

Soi kính hiển vi điện tử phát hiện có nhiều melanosomes hơn trong các tế bào keratinocytes (tế bào sừng), melanocytes và các nhánh tế bào của nó ở vùng da nám so với vùng da bình thường. Miot và các cộng sự [10] cũng đã phát hiện kết quả tương đồng về kích thước lớn hơn của melanocyte ở thượng bì. Ngoài ra, người ta còn phát hiện thấy sự xâm nhiễm bạch cầu lympho nhẹ và thoái hóa mô đàn hồi ở vùng da nám. Tỉ lệ xâm nhiễm mô học cũng đã được quan sát thấy trong nghiên cứu của Grime [8] với tỉ lệ 75% trên vùng bị nám. Các túi melanin được quan sát thấy tồn tại ở cả vùng nám lẫn vùng da thường xunh quanh ở 36% bệnh nhân Hàn Quốc và trong 11 bệnh nhân nám có phân loại da Fitzpatrick type IV đến VI [8, 9]. Mức độ tổn thương màng đáy và tăng sinh mạch chưa được nghiên cứu sâu và cần có thêm các nghiên cứu chuyên sâu.

Hiện nay, một số kết luận có thể được rút ra từ các đánh giá thông qua kính hiển vi ánh sáng, hóa mô miễn dịch, sự thay đổi các siêu cấu trúc tế bào ở bệnh nhân nám như sau: (1) nám là kết quả từ sự tăng hoạt động của melanocyte làm tích lũy quá nhiều melanin ở thượng bì và lớp bì (2) nám được đặc trưng bởi sự tăng sắc tố thượng bì kèm/hoặc không kèm theo túi melanin và dấy lên một câu hỏi là có hay không sự thay đổi trên thực tế của lớp bì [7-9].

MÔ BỆNH HỌC OCHRONOSIS

Hai trường hợp ochronosis do hydroquinone ở Philippin với phân loại da Fitzpatrick type IV được xét nghiệm mô bệnh học cho thấy có rất nhiều sợi đứt gãy màu nâu-đỏ với rất nhiều hình dạng khác nhau, một số có hình bán nguyệt hoặc hình "quả chuối". Các biến đổi khác gồm phù và đồng nhất các bó collagen ở bì lưới và bì nhú; mạch máu bị dãn và thoái hóa mô đàn hồi nhẹ (hình 7.4) [11, 12].



Hình 7.4 Hình ảnh ochronosis do hydroquinone ở hai bệnh nhân Philippin (a) và kết quả mô bệnh học (b) với sự lắng đọng nhiều sợi có màu nâu vàng ở lớp bì kèm theo thoái hóa mô đàn hồi, xâm nhiễm bạch cầu lympho, và đại thực bào mang sắc tố ở lớp bì (H&E, x400).

Các tổn thương sớm gồm các sợi collagen phồng lên và ưa acid trước khi hình thành màu vàng đặc trưng. Tổn thương ochronosis đầy đủ được đặc trưng bởi các mảnh sợi hình dạng rõ ràng, không đều, màu vàng và khúc xạ tập trung ở trong lớp bì nông. Đặc điểm này thường tồn tại đồng thời với hiện tượng lão hóa mô đàn hồi [13, 14]. Biểu hiện mất sắc tố tế bào melanocyte thượng bì thường liên quan đến các đại thực bào mang sắc tố ở lớp bì nhú [15]. Các hạt sắc tố thường hiện diện trong biểu mô và màng đáy của tuyến mồ hôi, bên trong các tế bào nội mô, và trong các đại thực bào ở lớp bì [16]. Trong các tổn thương mạn tính, các hạt ưa acid lớn, không định hình có thể xuất hiện giống như các nang kê chứa dịch keo [17]. Sự xâm nhiễm tế bào mô hiện diện khu trú có liên quan đến các hiện tượng lắng đọng ở trên [14]. Phản ứng tạo u hạt được cho là nhằm mục đích chứa và phá hủy chọn lọc các sợi sắc tố vàng trong ochronosis. Thông thường các vật chất màu vàng trong ochronosis có thể được tìm thấy bên trong các tế bào khổng lồ [18].

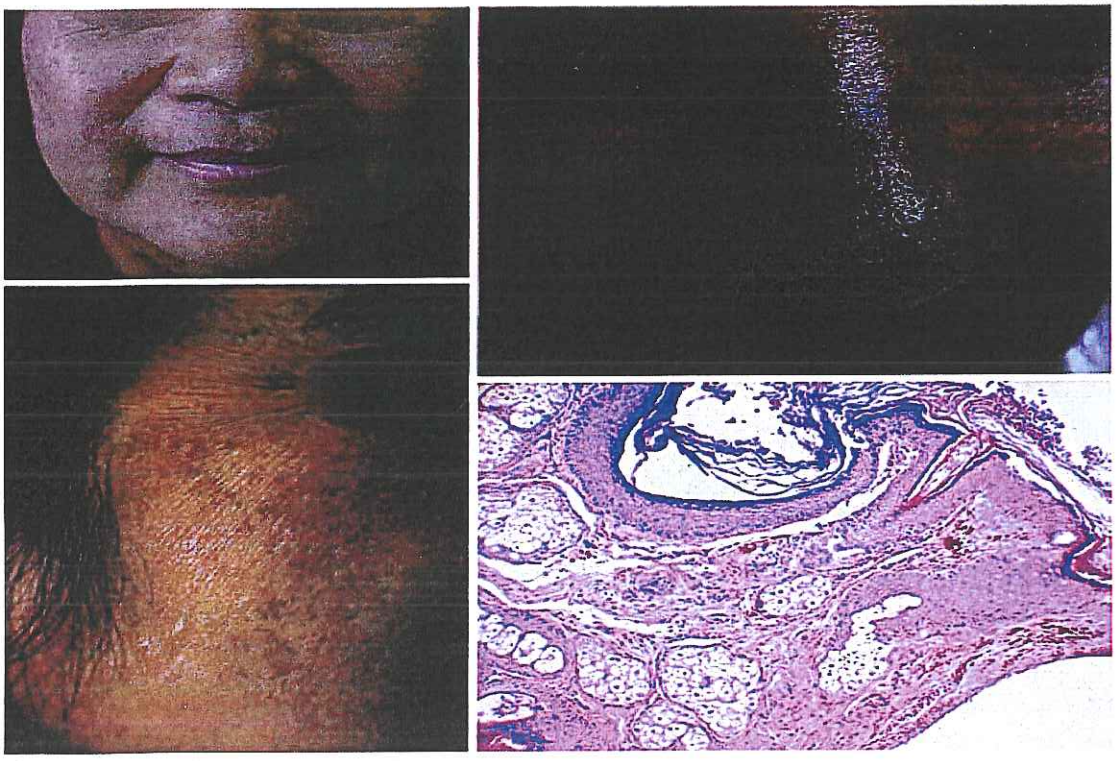
Các nghiên cứu bằng kính hiển vi điện tử đã cho thấy các vật chất vàng gắn vào các vật chất dạng hạt xâm nhiễm vào các bó collagen bên cạnh. Sợi collagen khi trương phồng sẽ bị mất đi hình dạng dải của mình, sau đó thoái hóa và được thay thế bởi sắc tố vàng không định hình. Sự đứt gãy collagen và phát tán tự do các sắc tố vàng sẽ diễn ra bên trong lớp bì. Các sắc tố này sẽ được thực bào sau đó bởi đại thực bào và các tế bào khổng lồ [18-20].

MÔ BỆNH HỌC CÁC RỐI LOẠN TĂNG SẮC TỐ BÌ: BỚT HORI, BỚT OTA

Tăng sắc tố bì bao gồm nhiều bệnh lí bẩm sinh và mắc phải khác nhau, được đặc trưng bởi sự phân bố rải rác của các cụm tế bào melanocyte hình con quay, màu sắc tố khác nhau, có nhiều tua tế bào trong da kèm theo có hoặc không có sự hiện diện của các túi melanin trong lớp bì. Các dạng tăng sắc tố này thường thấy ở người châu Á và những chủng người da sẫm màu khác. Bớt Ota, bớt Hori (bớt giống Ota mắc phải ở hai bên - ABNOM) và sun's nevus (bớt giống Ota mắc phải ở 1 bên) có sự biểu hiện khác nhau về loại melanocyte ở lớp bì [21, 22].

Bớt Hori có nhiều điểm tương tự nám khi so sánh các đặc điểm trên lâm sàng, gồm các đặc điểm như thường xuất hiện ở phụ nữ, khởi phát muộn, và thường liên quan đến vùng má [23]. Tuy nhiên, mô bệnh học của hai loại rối loạn sắc tố này rất khác nhau. Vẫn còn nhiều tranh cãi xung quanh vấn đề là liệu có hay không những loại nám mà trước đây được cho là nám bì có bản chất thực sự là bớt Hori hoặc là một dạng khác của tăng sắc tố bì.

Lee và các cộng sự [24] đã so sánh các đặc điểm mô bệnh học của bớt Hori với Bớt Ota bằng cách nhuộm hematoxylin và eosin, GP-100 (NK1-beteb), và cả Fontana-Mason. Kết quả cho thấy, không có sự khác biệt về mật độ melanocyte và sắc tố ở lớp thượng bì giữa bớt Hori và bớt Ota. Tuy nhiên sự khác biệt về lớp bì giữa hai loại rối loạn sắc tố bì đã được ghi nhận. Các tế bào melanocyte hình con quay trong bớt Hori tập trung quanh mạch máu ở lớp bì nông, trong khi đó, các tế bào melanocyte hình con quay của bớt Ota có số lượng nhiều hơn và phân bố ở cả bì nông và bì sâu. Trục dọc của các tế bào melanocyte được hướng song song với các bó sợi collagen (hình 7.5).



Hình 7.5 hình ảnh lâm sàng của bớt Hori (a, b), bớt Ota mắc phải (c), và kết quả mô học (d) của các tế bào melanocyte hình con quay, bắt màu mạnh ở lớp bì (H&E x100)

Lee và các cộng sự đã chứng minh hiện tượng thoái hóa mô đàn hồi do ánh sáng nhiều hơn trong các tổn thương bớt Hori. Sự tăng biểu hiện của yếu tố tế bào gốc (SCF) và c-kit trong thượng bì của bớt Hori có thể đóng vai trò trong bệnh sinh của rối loạn sắc tố này.

Mật độ melanin và số lượng cũng như sự phân bố của melanocyte trên mỗi đơn vị diện tích ở thượng bì và bì không có sự khác biệt nhiều giữa bớt Hori khi so sánh với các dạng tăng sắc tố bì mắc phải khác ở các vùng ngoài mặt, điều này cho thấy cả hai loại tăng sắc tố này có chung một dạng rối loạn [25].

MÔ BỆNH HỌC ASHY DERMATOSIS, ERYTHEMA DYSCHROMICUM PERSTANS, VÀ LICHEN PLANUS PIGMENTOSUS

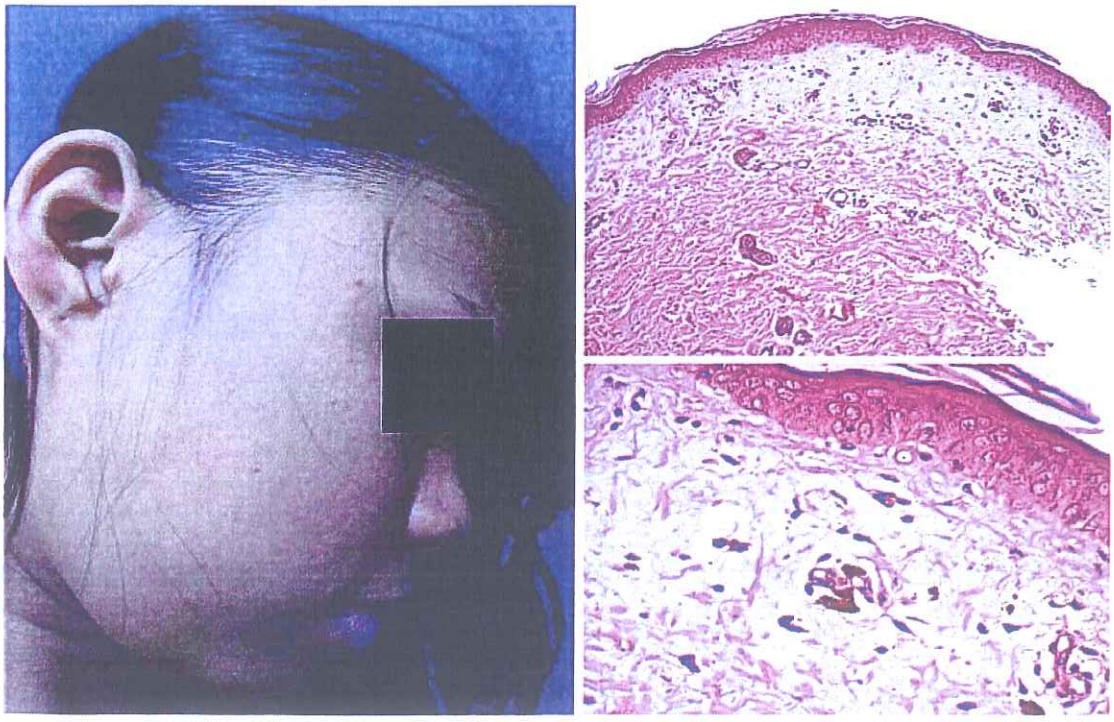
Ashy dermatosis (AD), erythema dyschromicum perstans (EDP), và lichen planus pigmentosus (LPP) được đặc trưng bởi các dát tăng sắc tố mắc phải. Bệnh sinh và sinh bệnh học của mỗi bệnh vẫn còn là một đều bí ẩn; do đó, hiện nay chưa có phương pháp điều trị hiệu quả nào được chấp nhận rộng rãi. Các đặc điểm lâm sàng trùng lặp và có thể có tính da dạng chủng tộc. Các bệnh này có các đặc điểm mô học giống nhau chỉ khác nhau một phần nhỏ.

Đặc điểm mô học nổi bật của ashy dermatosis được rút ra từ nghiên cứu gốc của Ramirez [26, 27] là sự thoái hóa hóa lỏng của lớp đáy cùng với sự xâm nhiễm quanh mạch máu bởi mô bào, bạch cầu lympho, và đại thực bào chứa melanin (hình 7.6). Trong khi đó, người ta quan sát thấy kiểu phản ứng mô dạng liken trong bệnh

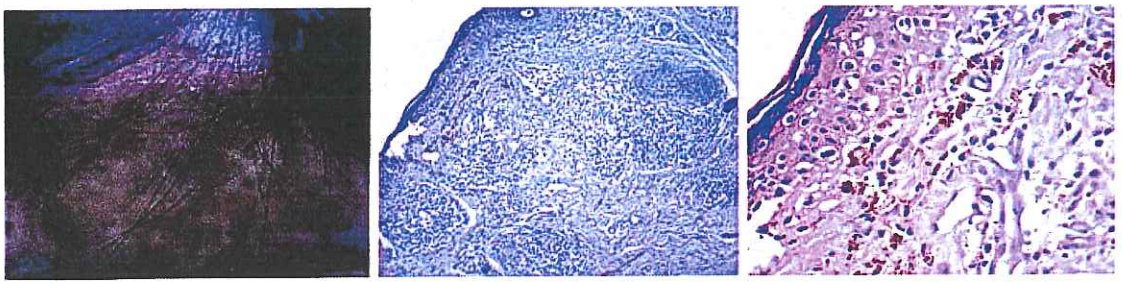
erythema dyschromicum perstans khi bệnh này được phát hiện và giới thiệu bởi Convit và cộng sự vào năm 1961 [28].

Bhutani [29] đã báo cáo 40 trường hợp có tổn thương tương tự như mô tả của Ramirez ở Ấn Độ. Tuy nhiên, các đặc điểm lâm sàng và mô học của một phần ba số bệnh nhân này có liên quan đến lichen planus (liken phẳng); và họ gọi các trường hợp này là lichen planus pigmentosus. Bệnh này được cho là một dạng khác của liken phẳng và những quan sát gần đây cho thấy các dát tăng sắc tố thường bắt đầu xuất hiện ở mặt, cổ, và loa tai. Bệnh thường có triệu chứng ngứa và kèm với các tổn thương niêm mạc miệng [30]. Các đặc điểm mô bệnh học của bệnh này giống với liken phẳng (hình 7.7).

Vẫn đang còn những tranh cải liên quan đến mối quan hệ giữa AD, EDP, và LPP dựa trên các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học. Pinkus [31, 32] đã gộp ashy dermatosis và atrophic lichen planus (lichen phẳng teo) vào thành nhóm "hình thái mô liken hóa" trong phân loại của mình do các đặc điểm mô học giống nhau của chúng. Novick và Phelps [33] cho rằng EDP là một dạng biến thể của lichen phẳng. Mặt khác, Vega và các cộng sự [34] đã tổng hợp 20 trường hợp AD và 11 trường hợp LPP vào năm 1992 và họ đã tách biệt hai bệnh lý này mặc dù chúng có các đặc điểm mô bệnh học giống nhau, đồng thời cho rằng ashy dermatosis xuất hiện chủ yếu ở người có phân loại da type IV, và nguyên nhân là có thể tồn tại một số yếu tố môi trường và dinh dưỡng không xác định không thích hợp với các chủng tộc da trắng hoặc các nước ở khu vực Bắc Mỹ và Châu Âu.



Hình 7.6 Ashy dermatosis ở một phụ nữ Philippin (a) và hình ảnh mô bệnh học (b, c) các không bào nhỏ ở lớp đáy và tích tụ sắc tố ở lớp bì (H&E x100 (b), x400 (c))



Hình 7.7 Lichen planus pigmentosus ở một phụ nữ Philippin (a) và hình ảnh mô bệnh học (b) lichen hóa và xâm nhiễm phần phụ của da (H&E x100), (c) biến đổi dạng không bào lớn ở màng đáy với các thể Civatte, và số lượng lớn đại thực bào mang sắc tố.

Để phân biệt AD với EDP, Weedon [35] gần đây đã đề xuất thuật ngữ EDP nên được sử dụng trong trường hợp các tổn hương xuất hiện hoặc đã từng xuất hiện bờ hồng ban, trong khi thuật ngữ AD nên được sử dụng cho các trường hợp không có "đặc điểm hồng ban". Về phương diện mô học, EDP có sự thay đổi không bào ở thượng bì, tích tụ sắc tố ở lớp bì, và xâm nhiễm bạch cầu lympho mức độ trung bình. Ngược lại AD có biểu hiện teo thượng bì, thay đổi không bào nhỏ ở lớp tế bào đáy, tích tụ sắc tố đậm và xâm nhiễm nhẹ (như bị cháy -burn-out) [35]. Biểu hiện burn-out này thường được sử dụng để mô tả tình trạng tăng sắc tố sau viêm sau các bệnh viêm da ở lớp thượng bì-bì như liken phẳng, lupus ban đỏ, hồng ban đa dạng, và liken hóa do thuốc.

Biểu hiện hồng ban trong EDP chứng minh có sự thay đổi không bào của lớp tế bào đáy, sự hiện diện của các thể colloid, đại thực bào mang sắc tố, và xâm nhiễm quanh mạch máu của bạch cầu lympho và mô bào. Trong các dát tăng sắc tố, tích tụ sắc tố thường là biểu hiện nổi bật trên mô học, trong khi những thay đổi không bào của lớp tế bào đáy và xâm nhiễm lympho-mô bào trong lớp bì thường nhẹ hoặc không xuất hiện [36].

Biểu hiện mô bệnh học của LPP được đặc trưng bởi teo thượng bì, sự thay đổi không bào lớp đáy; xâm nhiễm lympho-mô bào hoặc liken hóa kèm theo sự tích tụ sắc tố và sự xuất hiện của các túi melanin ở lớp bì [34].

Trong bệnh LPP, sinh thiết một tổn thương gồ lên trên bề mặt cho thấy hình ảnh bệnh học của liken phẳng được đặc trưng bởi mào thượng bì hình răng cưa, tăng u hạt hình nêm, thay đổi không bào lớp đáy, thể Civatte, và xâm nhiễm bạch cầu liken hóa. Mặc khác, khi sinh thiết tổn thương dạng dát thì kết quả thu được là thượng bì phẳng mất mào thượng bì, ổ thay đổi không bào kèm hoại tử keratinocyte và thể Civatte, túi melanin bì, và xâm nhiễm bạch cầu lympho [33]. Xâm nhiễm viêm liken hóa (thường khu trú và quanh phễu) là đặc điểm mô học hữu ích có thể giúp phân biệt LPP với EDP hoặc AD

MÔ HỌC SẠM DA RIEHL/VIÊM DA TIẾP XÚC SẮC TỐ

Riehl's melanosis (sạm da Riehl) có biểu hiện dạng dát tăng sắc tố màu xám-nâu nhạt không ngứa, xuất hiện nhanh trên toàn mặt và đặc biệt nhiều ở vùng trán và thái dương. Dát sắc tố thường có dạng lưới. Nguyên nhân của sạm da Riehl được cho là do nhạy cảm tiếp xúc với mỹ phẩm hoặc là một dạng viêm da tiếp xúc ánh

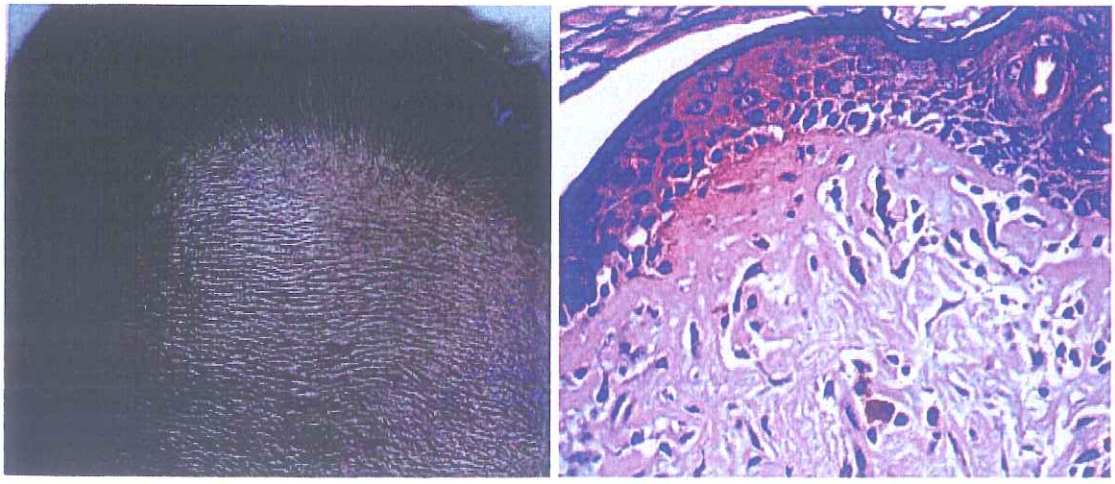
sáng do các chất tạo mùi hương trong mỹ phẩm. Musk ambrette, tinh dầu chanh, và một số chất diệt khuẩn trong mỹ phẩm đã được biết đến là có thể gây viêm da tiếp xúc sắc tố (pigmented cosmetic dermatitis) ở Nhật Bản, bệnh này tương tự với sạm da Riehl [37, 38]. Các chất làm trắng quang học có nguồn gốc từ chất tẩy rửa, formaldehyde, và chất nhuộm azo có liên quan đến viêm da tiếp xúc sắc tố do nghề nghiệp. Hầu hết các bệnh nhân này đều không xuất hiện các tổn thương viêm da trước đó [39, 40].

Kết quả mô bệnh học tổn thương sạm da Riehl có hình ảnh teo thượng bì, thay đổi không bào lớp tế bào đáy, tích tụ sắc tố và xâm nhiễm lympho-mô bào lớp bì. Không có hiện tượng xốp bào và lớp tế bào đáy dày khi nhuộm periodic acid Schiff (hình 7.8) [37, 41].

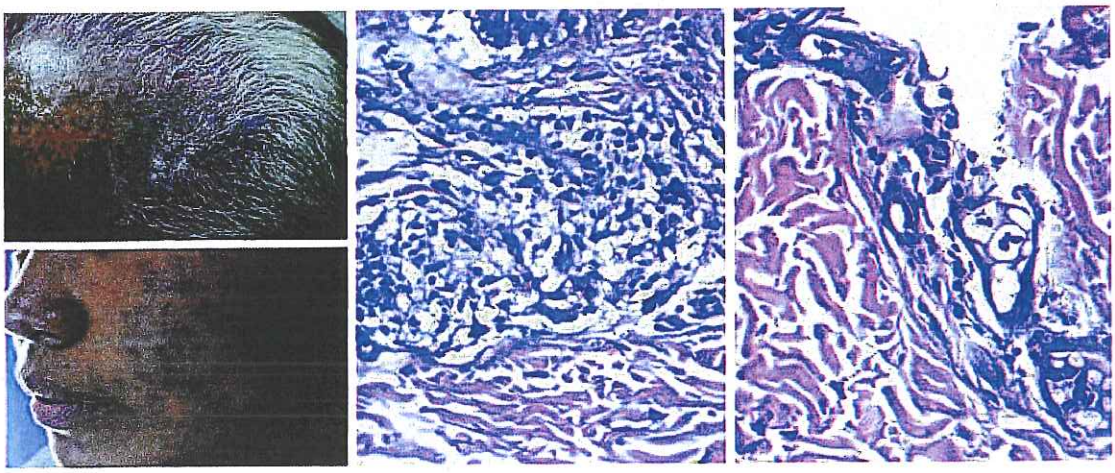
MÔ HỌC CỦA TĂNG SẮC TỐ DO MINOCYCLINE

Tăng sắc tố do nhạy cảm ánh sáng với minocycline xuất hiện ở những bệnh nhân điều trị trứng cá, trứng cá đỏ, hoặc phong lâu dài. Có ba dạng tăng sắc tố khác nhau: type I, dát tăng sắc tố màu xám-xanh ở vùng da đang viêm hoặc trước đó có viêm; type II, dát tăng sắc tố ở mặt trước cẳng chân và cẳng tay; và type III, xuất hiện màu nâu đục lan tỏa ở vùng phơi bày ánh sáng [42-44].

Đặc điểm mô học của ba dạng tăng sắc tố do minocycline rất khác nhau (hình 7.9). Type I và II có mật độ melanin bình thường trong các tế bào melanocyte thượng bì. Type II có nhiều melanin ở lớp tế bào đáy [45]. Ở lớp bì, các hạt sắc tố màu nâu vàng-nâu đen xuất hiện bên trong các đại thực bào quanh các mạch máu và phần tiết tuyến mồ hôi. Type I và Type III lần lượt mang sắc tố của hemosiderin và melanin. Type II mang cả sắc tố hemosiderin và cả melanin [46, 47].



Hình 7.8 Tăng sắc tố dạng lưới ở một bệnh nhân Philippine do dị ứng mỹ phẩm (a) và mô học (b) cho thấy hình ảnh thay đổi không bào ở lớp đáy, tích lũy sắc tố và xâm nhiễm bạch cầu lympho ở lớp bì.



Hình 7.9 Dát tăng sắc tố ở hai bệnh nhân bị bệnh Hansen sau khi điều trị bằng minocycline (a, b) và hình ảnh mô bệnh học xuất hiện các hạt màu nâu-đen quanh mạch máu (c) và cấu trúc phụ (d)

Hu và các cộng sự đã báo cáo hai trường hợp bệnh nhân mắc bệnh phong (Hansen) bị tăng sắc tố sau viêm ở vùng da bị tổn thương do bệnh phong trước đó. Kết quả sinh thiết da cho thấy có sự tích lũy sắc tố màu nâu nhạt-đen bên trong đại thực bào, kết quả nhuộm dương tính với cả hemosiderin và melanin. Mặc khác, một trường hợp tăng sắc tố do minocycline khác ở bệnh nhân điều trị mụn trứng cá thông thường phát hiện sắc tố nâu-đen bên trong đại thực bào nằm trong lớp bì. Sắc tố được xác định bằng kĩ thuật hóa mô miễn dịch vì một chất giống melanin chứa calcium được cho là một phức hợp protein chuyển hóa thuốc không tan có thể tạo thành chelat với calcium [48].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Taylor SC. Skin of color: biology, structure, function, and implications for dermatologic disease. J Am Acad Dermatol. 2002;46(S2):S41–62.

2. Montagna W, Carlisle K. The architecture of black and white facial skin. J Am Acad Dermatol. 1991;24:929–37.

3. Herzberg AJ, Dinehart SM. Chronologic aging in black skin. Am J Dermatopathol. 1989;11: 319–28.

4. Kotrajaras R, Kligman AM. The effect of topical tretinoin on photo damaged facial skin: the Thai experience. Br J Dermatol. 1993;129:302–9.

5. Toda K, Patnak MA, Parrish A, Fitzpatrick TB. Alteration of racial differences in melanosome distribution in human epidermis after exposure to ultraviolet light. Nat New Biol. 1972;236:143–4.

6. Goldschmidt H, Raymond JZ. Quantitative analysis of skin colour from melanin content of superficial skin cells. J Forensic Sci. 1972;17:124.

7. Szabo G. The number of melanocytes in human epidermis. Br Med 1954;1(4869) :1016–7.

THANG ĐIỂM ĐÁNH GIÁ NÁM: MASI VÀ MASI HIỆU CHỈNH

8

Tien Guan Steven Thng và Sai Yee Chuah

GIỚI THIỆU

Một trong những thách thức của các bác sĩ da liễu khi thực hiện nghiên cứu điều trị nám là tìm cách để đánh giá độ nặng của nám một cách chính xác, phù hợp và thực hiện được nhiều lần. Không giống các cơ quan khác, không có bất kì xét nghiệm nào có ý nghĩa lâm sàng để đo được mức độ lan rộng và đậm độ sắc tố da so với da bình thường của bệnh nhân. Mặc dù có một số thiết bị định lượng điểm chính xác như chromameter (máy đo sắc tố), Mexameter và reflectance spectrophotometry; tuy nhiên các thiết bị này đòi hỏi các lần đo phải tiến hành trên cùng một điểm để có thể thu được kết quả ổn định từ đó có thể sử dụng để so sánh độ nặng của nám theo thời gian. Quan trọng hơn, những hệ thống này không xác định được mức độ lan rộng của nám và do đó chỉ được dùng một cách giới hạn trong theo dõi đáp ứng điều trị và đánh giá hiệu quả của thuốc mới.

Do thiếu các xét nghiệm có ý nghĩa lâm sàng, các phương pháp đánh giá độ nặng của nám thường đơn giản, mang tính chủ quan, cá nhân và thậm chí khác nhau giữa mỗi người. Do đó, để đảm bảo tính khách quan trong đánh giá độ nặng của nám, thang điểm MASI (melasma area and severity index) đã được sử dụng để đánh giá mức độ nặng của nám. Theo thời gian, có nhiều sự điều chỉnh đã được đề xuất và chấp thuận với thang điểm MASI, và gần đây một thuật toán máy tính đã được phát triển cho phép thang điểm này có thể được tính toán bởi máy tính thông qua phân tích hình ảnh kĩ thuật số. Những tiến bộ này đã đóng góp lớn trong thực hành và nghiên cứu lâm sàng nám.

ĐÁNH GIÁ NÁM BẰNG THANG ĐIỂM SỐ

Một trong những hệ thống thang điểm sớm nhất được sử dụng để đánh giá đáp ứng điều trị nám là thang điểm đánh giá tổng quát của bác sĩ và bệnh nhân [1, 2]. Trong hệ thống này, không có bất kì nỗ lực nào để đánh giá độ nặng của nám trước khi điều trị; thay vào đó thang điểm này tìm cách xác định mức độ cải thiện sau điều trị. Việc này thường được thực hiện thông qua so sánh ảnh chụp trước và sau điều trị và được ghi nhận theo 3-5 mức độ. Đối với thang điểm đánh giá tổng quát của bác sĩ, họ chia mức độ cải thiện thành 3 mức điểm gồm 0 (sạch nám hoàn toàn), 1 (gần như sạch nhưng vẫn còn vết tích của nám) và 2 (không sạch nám, dát nám vẫn còn rõ) [2]. Thang điểm đánh giá tổng quát của bệnh nhân cũng được chia thành 3 mức độ là 1 (sạch hoàn toàn), 2 (gần như sạch) và 3 (vẫn còn tăng sắc tố nặng) [2].

Mặc khác, thang điểm độ nặng nám (MSS) sẽ cố gắng để ghi nhận độ nặng của nám trước điều trị trên thang điểm 4 điểm và sử dụng sự thay đổi thang điểm để xác định mức độ cải thiện. Trong MSS, thang điểm được đánh giá từ 0(không nám)

1 (nám nhẹ, màu vùng nám chỉ hơi tối hơn màu vùng da thường xung quanh), 2 (nám trung bình, màu vùng nám tối hơn khá rõ so với vùng da thường xung quanh) và 3 (nám nặng, vùng da nám tối hơn rất rõ so với vùng da thường xung quanh) [2]. Những thang điểm đánh giá này chủ yếu là định tính và đòi hỏi bác sĩ da liễu phải ước lượng được độ đậm/mức độ cải thiện và do đó rất khác nhau giữa mỗi người đánh giá. Quan trọng hơn cả, những thang điểm này chỉ đánh giá được một mặt phẳng vì không thể đánh giá được vùng nám và mức độ sắc tố nám.

CHỈ SỐ DIỆN TÍCH VÀ ĐỘ NẶNG NÁM (MASI)

MASI, được phát triển bởi Kimbrough-Green và các cộng sự của ông [3] vào năm 1994, là hệ thống đánh giá đầu tiên cố gắng đo lường và đánh giá chủ quan mức độ đáp ứng của nám với điều trị trong thử nghiệm lâm sàng thông qua việc đánh giá diện tích và độ sạm của nám. Hệ thống này được thiết lập dựa trên một hệ thống tương tự được sử dụng để đánh giá vảy nến và độ lan rộng cũng như mức độ nám. Có ba chỉ số được đánh giá trong hệ thống MASI: diện tích nám (Area), độ sạm (Darkness) và độ đồng nhất (Homogeneity).

Về diện tích nám (A), người đánh giá sẽ ước tính diện tích vùng da bị ảnh hưởng so với vùng da thường và quy các khoảng giá trị phần trăm thành các điểm số. 0 điểm nếu không có nám, 1 điểm nếu diện tích nám chiếm < 10%; 2 điểm nếu diện tích nám chiếm 10-29%; 3 điểm nếu diện tích nám chiếm 30-49%; 4 điểm nếu diện tích nám chiếm 50-69%; 5 điểm nếu diện tích nám chiếm70-89% và 6 điểm nếu diện tích nám chiếm từ 90% trở lên.

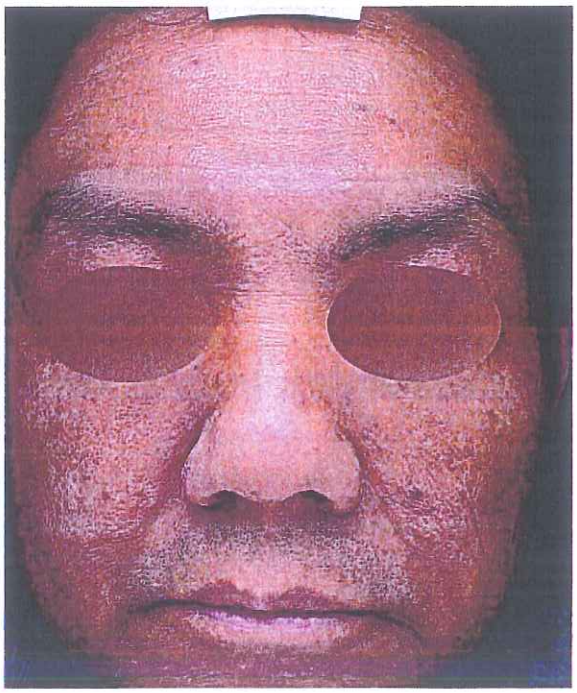
Độ sạm (D) của nám được đánh giá so với vùng da thường và chia thành thang điểm từ 0-4 như sau: 0 điểm nếu màu da bình thường; 1 điểm nếu chỉ hơi tăng sắc tố; 2 điểm nếu tăng sắc tố nhẹ; 3 điểm nếu tăng sắc tố trung bình và 4 điểm nếu tăng sắc tố nặng. Việc đánh giá độ sạm mang tính chủ quan, do đó người đánh giá cần phải được đào tạo thông qua thư viện hình ảnh với nhiều điểm đánh giá khác nhau để đảm bảo khả năng đánh giá chính xác nhất.

Giống với chỉ số độ sạm, độ đồng nhất (H) của dát tăng sắc tố cũng được đánh giá theo thang điểm từ 0-4: 0 điểm nếu da bình thường; 1 điểm nếu chỉ bị các đốm nhỏ; 2 điểm nếu đường kính các dát tăng sắc tố <1.5 cm; 3 điểm nếu đường kính các dát tăng sắc tố >2 cm và 4 điểm nếu toàn bộ vùng da đều tăng sắc tố (không có vùng da thường nào).

Thang điểm MASI được tính dựa trên 3 chỉ số trên cho 4 khu vực chính của mặt: vùng trán (30%), má trái (30%), má phải (30%) và vùng cằm (10%) (hình 8.1). Điểm MASI cuối cùng được tính bằng cách nhân tổng điểm của chỉ số độ sạm và chỉ số đồng nhất với số điểm diện tích nám với phần trăm diện tích vùng được đánh giá, sau đó cộng điểm của cả 4 vùng này lại:

Tổng điểm MASI = 0.3 A (vùng trán) x (D+H) (vùng trán) +
0.3 A (vùng má trái) x (D+H) (vùng má trái) +
0.3 A (vùng má phải) x (D+H) (vùng má phải) +
0.3 A (vùng cằm) x (D+H) (vùng cằm)

$$MASI = 0.3A_{(Forehead)}(D+H) + 0.3A_{(R.Malar)}(D+H) + 0.3A_{(L.Malar)}(D+H) + 0.3A_{(Chin)}(D+H)$$



Hình 8.1 Chỉ số diện tích và độ nặng nám (MASI). A (diện tích), D (độ sạm), H (độ đồng nhất)

Điểm số MASI có giá trị từ 0 đến 48 điểm, trong đó 48 điểm là mức độ nặng nhất. Nhìn chung, lợi ích của thang điểm MASI là rất rõ ràng vì nó đánh giá được cả diện tích cũng như độ nặng của tăng sắc tố, đây là hai chỉ số ảnh hưởng nhiều đến bệnh nhân nhất. Ngoài ra, MASI là một thang điểm liên tục nên có có thể phản ánh được sự thay đổi tốt hơn so với thang điểm đánh giá độ nặng cũ (chỉ là thang điểm phân loại).

Thang điểm MASI được chứng minh là vẫn còn giá trị trong một nghiên cứu gần đây bởi Pandya [2]. Trong nghiên cứu này, thang điểm MASI thể hiện được độ chắc chắn của người đánh giá giữa các lần đánh giá cũng như sự tin tưởng giữa họ. Điều quan trọng cần lưu ý đó là tất cả những người đánh giá tham gia vào nghiên cứu đã được đào tạo thông qua các ví dụ về mức độ khác nhau về diện tích, độ sạm và độ đồng nhất để hỗ trợ họ ghi nhận điểm. Điều này giải thích cho sự chắc chắc của cả những người tham gia đánh giá, và sự tin tưởng giữa họ. Thang điểm MASI cũng đã được so sánh với kết quả đọc của Mexameter cũng như với thang điểm độ nặng nám và đã thể hiện được giá trị của nó.

Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, thang điểm MASI lại có những nhược điểm của nó. Đầu tiên, sự chắc chắn về kết quả đánh giá khó có thể đạt được vì MASI được đánh giá bằng cách nhìn chủ quan trên ba chỉ số là diện tích, độ sạm, độ đồng nhất và các kết quả này sẽ khác nhau giữa mỗi người. Thứ hai, trong khi thang điểm MASI là một thang điểm liên tục, thì các chỉ số thành phần của nó (diện tích, độ sạm, độ đồng nhất) được đánh giá theo các khoảng đánh giá. Đều này rất không lý tưởng vì sự thay đổi lớn trong mỗi khoảng đánh giá không được phản ánh, trong khi sự

thay đổi nhỏ giữa các khoảng đánh giá sẽ làm thay đối mạnh điểm số MASI. Cuối cùng, thang điểm MASI hiếm khi được sử dụng ngoài các thử nghiệm lâm sàng do sự phức tạp trong tính toán và bản chất tốn thời gian của nó. Kết quả là người ta đã tạo ra một thang điểm MASI hiệu chỉnh để sử dụng một cách đơn giản hơn.

THANG ĐIỂM MASI HIỆU CHỈNH

Thang điểm MASI hiệu chỉnh (mMASI) được đề xuất bởi Pandya và các cộng sự [4] vào năm 2011 sau khi họ công nhận giá trị của thang điểm MASI. Trong nghiên cứu này, mặc dù những người tham gia được đào tạo và được cung cấp nhiều ví dụ ở các mức độ khác nhau về diện tích, độ sạm và độ đồng nhất, họ vẫn thấy việc đánh giá các chỉ số của thang điểm MASI vẫn tồn tại nhiều vấn đề, đặc biệt là trong việc đánh giá độ đồng nhất. Do đó, nhóm nghiên cứu đã đề xuất thang điểm MASI hiệu chỉnh bằng cách loại bỏ chỉ số độ đồng nhất ra khỏi thang điểm. Trong nghiên cứu của nhóm, việc loại bỏ thành phần độ đồng nhất không ảnh hưởng đến độ tin cậy hoặc giá trị đánh giá chung của thang điểm [4] và các tác giả này cũng cho rằng việc loại bỏ thành phần này sẽ làm cho thang điểm đơn giản, dễ thực hiện và ổn định hơn. Thang điểm mMASI được tính như sau:

Tổng điểm mMASI = 0.3 A (vùng trán) x D (vùng trán) +
0.3 A (vùng má trái) x D (vùng má trái) +
0.3 A (vùng má phải) x (D (vùng má phải) +
0.3 A (vùng cằm) x D (vùng cằm)

Ngoài ra, để làm tăng tính ổn định trong việc đánh giá hai thành phần diện tích và độ sạm, nhóm tác giả đã để xuất một chương trình đào tạo cũng như thực hành trên hình ảnh để đảm bạo sự tin cậy của thang điểm mMASI. Kể từ khi thang điểm này được giới thiệu vào năm 2011, nó đã thay thế thang điểm MASI và được sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị nám trong hầu hết các nghiên cứu đã được công bố. Mặc dù việc loại bỏ thành phần độ đồng nhất giúp thang điểm mMASI đơn giản hơn, thang điểm điều chỉnh này cũng không thể giải quyết được những vấn đề của thang điểm MASI liên quan đến đánh giá theo khoảng giá trị của các chỉ số, kết quả khác nhau giữa những người đánh giá và đòi hỏi người đánh giá phải được đào tạo để đảm bảo độ tin cậy. Do đó, vẫn cần phải có một hệ thống đánh giá tốt hơn có thể khắc phục được những vấn đề trên.

THANG ĐIỂM MASI TỰ ĐỘNG (aMASI)

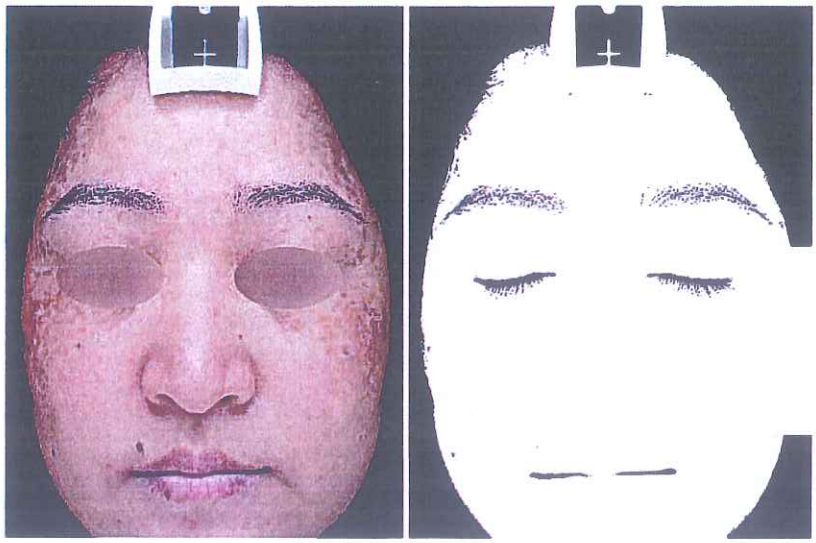
Để giải quyết những vấn đề còn tồn tại của thang điểm MASI và mMASI, một hệ thống phần mềm máy tính phân tích hình ảnh đã được phát triển bởi Thng và các cộng sự [5] để đánh giá diện tích và độ sạm của nám. Các điểm thành phần được đánh giá theo công thức của thang điểm mMASI, sau sau đó được tích lũy lại thành thang điểm MASI tự động mMASI.

Phần mềm phân tích hình ảnh kĩ thuật số thông qua khả năng tự học của máy tính và phương pháp ngưỡng [6] để xác định vùng da bất thường, tính toán phần trăm diện tích vùng da bất thường so với tổng diện tích da mặt cũng như đánh giá mức độ tăng sắc tố của vùng da nám so với vùng da bình thường. Có thể tìm thấy các thông tin chi tiết về công nghệ trong bài báo của Liang và các cộng sự [6].

Nói một cách ngắn gọn, thuật toán máy tính sử dụng ba bước chính để phân tích thang điểm MASI một cách tự động từ một tệp gồm ba ảnh kĩ thuật số. Bước thứ nhất là xác định vùng bị nám. Thuật toán tự động xác định độ phân giải của các vùng lông mày, mắt, mũi, góc miệng là các vùng không thuộc da, và các điểm đen thuộc các vùng này sẽ được loại bỏ khỏi quá trình phân tích (hình 8.2). Những vùng còn lại sẽ được chia thành vùng tráng, vùng má phải, má trái và vùng cằm, thuật toán sử dụng vị trí của mắt, mũi và miệng như là cột mốc để xác định ranh giới giữa các vùng này.

Ảnh chụp mặt phẳng trán được sử dụng để đánh giá vùng trán và vùng cằm (hình 8.3), trong khi đó ảnh chụp hai bên được sử dụng để đánh giá vùng má phải, trái (hình 8.3). Ngưỡng màu da bất thường được xác định bằng cách so sánh giá trị mỗi ảnh điểm với với giá trị tham khảo của da bình thường [6], và bất kì vùng nào sậm màu hơn giá trị tham khảo sẽ được xem như là vùng bị nám (hình 8.4).
Bước thứ hai liên quan đến việc tính toán độ sạm của vùng nám so với vùng da thường. Bước này được tiến hành bằng cách sử dụng không gian màu Lab [7]. Sự khác biệt giữa giá trị Lab của vùng da thường và vùng da nám sẽ được tính toán cho mỗi điểm ảnh và độ sạm trung bình của các điểm ảnh ở vùng nám sẽ được sử dụng để tính toán điểm MASI cuối cùng.

Bước cuối cùng, phần trăm diện tích của vùng nám được đưa vào công thức tính cho thang điểm mMASI để tạo ra thang điểm MASI tự động (aMASI). Thang điểm mMASI được sử dụng để tính toán thay vì MASI vì chỉ số đồng nhất không còn là một thành phần quan trọng vì thuật toán máy tính có thể xác định chính xác tất cả vùng nám trên mặt dù các vùng này có kích thước như thế nào.



Hình 8.2 Các vùng không thuộc da (được xác định bởi các vùng đen) được loại bỏ trong quá trình tính toán điểm aMASI

Hình 8.3 Cần phải chụp ảnh mặt phẳng trán và ảnh hai bên ở góc 450 để tính aMASI. Thang điểm aMASI của bệnh nhân này được tính bởi thuật toán máy tính là 8.6 điểm

Hệ thống tính điểm aMASI có vẻ như rất dễ thực hiện vì tất cả những gì chúng ta cần là một tệp gồm ba tấm hình kĩ thuật số (một tấm chụp ở mặt phẳng trán, và hai tấm chụp hai bên mặt) được chụp ở vị trí cố định dưới cùng một nguồn ánh sáng. Ba bức ảnh này sẽ được đưa vào thuật toán máy tính và kết quả điểm aMASI sẽ được hiển thị trong vòng 1 phút. Vì tất cả việc đánh giá và tính toán đều được thực hiện một cách tự động, nên người đánh giá không cần phải được đào tạo cũng như không có sự khác biệt giữa những người đánh giá vì họ không tham gia vào quá trình đánh giá này. Hệ thống này cũng giúp loại bỏ hoàn toàn hạn chế của việc đánh giá theo khoảng vì tất cả các chỉ số được sử dụng để tính toán (diện tích và độ sạm) đều là các biến số liên tục, và do đó hệ thống này thể hiện tốt hơn sự cải thiện/xấu đi của nám.

Hình 8.4 Nhận diện tự động vùng nám nhờ thuật toán máy tính

Mặc dù mang nhiều ưu điểm rõ ràng, hệ thống này vẫn có một số điểm yếu trong thuật toán. Điểm yếu chính đó là thuật toán máy tính có thể sẽ không phân biệt được nám với các dạng tổn thương tăng sắc tố khác như bớt Hori, đốm nâu, các loại bớt khác... vì thuật toán này chỉ có khả năng phân biệt được da bình thường với vùng da tăng sắc tố. Ngoài ra, để đạt được kết quả ổn định, các bức ảnh kĩ thuật số phải được chụp trong cùng một điều kiện chiếu sáng và ở góc cố định. Cuối cùng, mặc dù thuật toán đã được kiểm nghiệm và có giá trị đối với bệnh nhân có phân loại da type III trở lên, tuy nhiên hệ thống này vẫn chưa được kiểm nghiệm đối với những bệnh nhân nám có type da sáng hơn. Cần tiến hành thêm nhiều nghiên cứu đánh giá hệ thống aMASI trên nhiều nhóm bệnh nhân khác nhau để đảm bảo giá trị cũng như sự ổn định của hệ thống này.

KẾT LUẬN

Hình thành phương pháp đánh giá độ nặng và đáp ứng điều trị nám tốt, chuẩn, ổn định đóng vai trò rất quan trọng để có thể so sánh được hiệu quả của các phương pháp điều trị nám khác nhau trong các nghiên cứu phân tích tổng hợp. Các hệ thống đánh giá này phải có chi phí hợp lý, hạn chế tối thiểu sự khác biệt giữa những người đánh giá, và quan trọng hơn cả là có thể được ứng dụng rộng rãi trên toàn thế giới. Trải qua thời gian, hệ thống đánh giá nám đã phát triển đến mức gần như lý tưởng. Thang điểm MASI và mMASI vẫn là tiêu chuẩn vàng trong đánh giá nám và nên được sử dụng thường xuyên trong các thử nghiệm điều trị nám lâm sàng. Hệ thống đánh giá tự động aMASI thông qua phân tích hình ảnh trên máy tính là một hệ thống đầy hứa hẹn, mang lại giá trị đánh giá ổn định và khả năng ứng dụng rộng rãi trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Griffiths CE, Finkel LJ, Ditre CM, Hamilton TA, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical tretinoin (retinoic acid) improves melasma: a vehicle-controlled, clinical trial. Br J Dermatol. 1993;129: 415–21.

2. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. Cutis. 2003;72:67–72.

3. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, et al. Topical retinoic acid for melasma in black patients: a vehicle-controlled clinical trial. Arch Dermatol. 1994;130:727–33.

4. Pandya AG, Hynan LS, Bhore R, Riley FC, Guevara IL, Grimes P, et al. Reliability assessment and validation of the Melasma Area and Severity Index (MASI) and a new modified MASI scoring method. J Am Acad Dermatol. 2011;64:78–83.

5. Tay EY, Gan EY, Tan VW, Lin Z, Liang Y, Lin F, Wee S, Thng TG. Pilot study of an automated method to determine Melasma Area and Severity Index. Br J Dermatol. 2015;172(6):1535–40.

6. Liang Y, Lin Z, Gu J, Ser W, Thng TG. Melasma image segmentation using extreme learning machine. In: Cao J, Mao K, Cambria E, Man Z, Toh KA, editors. Proceedings Volume 2. Switzerland: Springer International Publishing; 2015. p. 369–77.

CÁC CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT CỦA NÁM Ở NGƯỜI DA SẠM MÀU

9

Evangeline B. Handog và Maria Juliet Enriquez-Macarayo

TĂNG SẮC TỐ SAU VIÊM (PIH)

Tăng sắc tố sau viêm (hình 9.1) là sự xuất hiện các dát tăng sắc tố từ màu rám nắng đến màu nâu đen (melanin thượng bì) hoặc màu xanh xám đến nâu xám (melanin bì) do các tổn thương da trước đó như dị ứng thuốc, phản ứng độc ánh sáng, nhiễm trùng, chấn thương vật lý, phản ứng dị ứng và các bệnh lí viêm da [1]. PIH có thể xảy ra ở bất kì độ tuổi nào và không có sự khác biệt giữa hai giới. PIH thượng bì có thể xuất hiện do mụn trứng cá, côn trùng cắn, các bệnh viêm da mủ, viêm da cơ địa, vảy nến và vảy phấn hồng. Các dát tăng sắc tố sẽ nhạt dần theo thời gian, mặc dù PIH sẽ biến mất dần nhưng cần đến vài tháng, thậm chí đến vài năm nếu bệnh nhân thuộc type da tối màu [2].

Mặc khác, PIH bì thường liên quan đến các bệnh lý da được đặc trưng bởi sự thoái hóa lớp đáy thượng bì và viêm ở vùng tiếp nối bì-thượng bì như lupus ban đỏ và hồng ban cố định tái phát. Thời gian cải thiện PIH bì thường chậm và lâu hơn, và việc điều trị PIH là một thử thách thực sự.

Hình 9.1 dát tăng sắc tố sau viêm ở một phụ nữ lớn tuổi người Philippin bị viêm da cơ (Ảnh của Viện Nghiên Cứu Y Học Nhiệt Đới, Philippine)

OCHRONOSIS NGOẠI SINH

Ochronosis ngoại sinh là một rối loạn sắc tố thường gặp đặc trưng bởi dát màu nâu sẫm đến đen hoặc màu xanh-đen (hình 9.2) gây ra do sự lắng đọng của các vi hạt sắc tố màu vàng nhạy ở lớp bì [3, 4].

Ochronosis thường là hậu quả của việc sử dụng hydroquinone ở những người có type da tối màu. Tuy nhiên, rối loạn sắc tố này cũng có thể xuất hiện khi sử dụng thuốc điều trị sốt rét và các sản phẩm chứa resorcinol, phenol, thủy ngân và picric acid [1]. Kích ứng da và ma sát nhiều cũng có thể là nguyên nhân hình thành ochronosis. Mô bệnh học của ochronosis khá rõ ràng với sự xuất hiện của các sợi vàng nhạt hình quả chuối ở lớp bì da.

BỚT HORI

Bớt Hori gồm nhiều dát dạng đốm màu nâu-xanh và/hoặc xám-xám đen xuất hiện đối xứng ở hai bên má (hình 9.3) hoặc ở các vùng khác với tỉ lệ thấp hơn như vùng trán, mí mắt trên, và mũi. Bớt Hori không ảnh hưởng đến niêm mạc [5]. Bớt Hori đặc trưng thường xuất hiện ở người Châu Á độ tuổi trung niên từ 20-70 tuổi, đặc biệt là người Trung Quốc và Nhật Bản [1, 5]. Bệnh nhân càng lớn tuổi bớt Hori càng dày [6].

Hình 9.2 Tăng sắc tố màu đen-xanh nhạt ở vùng má của một phụ nữ Philippin sau khi sử dụng mỹ phẩm chứa hydroquinone kéo dài (Ảnh của Viện Nghiên Cứu Y Học Nhiệt Đới, Philippine

Hình 9.3 Dát màu xám-nâu dạng đốm ở vùng má của một bệnh nhân người châu Á (Ảnh của Viện Da Liễu Quốc Gia, Singapore)

ĐỐM NÂU (SOLAR LENTIGINES)

Đốm nâu được đặc trưng bởi các dát tăng sắc tố hình tròn kích thước 1-3 cm ở vùng phơi bày ánh sáng [7, 8]. Đốm nâu có thể xuất hiện ở cả trẻ em và người lớn, đặc biệt ở những người có type da từ I đến III.

Những đứa trẻ bị bệnh khô da sắc tố (xeroderma pigmentosum) có thể xuất hiện đốm nâu trong 6 tháng đầu đời, sau khi tiếp xúc hạn chế với ánh sáng mặt trời. Những tổn thương này có nhiều tone màu khác nhau từ vàng cho đến nâu sẫm. Vị trí thường xuất hiện đốm nâu nhất là vùng mặt (hình 9.4), bàn tay, cẳng tay, ngực, lưng và cẳng chân.

TĂNG SẮC TỐ DO DỊ ỨNG THUỐC (DRUG-INDUCED HYPERPIGMENTATION)

Tăng sắc tố do các chất độc hoặc thuốc (hình 9.5) chiếm khoảng 10-20% các trường hợp tăng sắc tố mắc phải. Nguyên nhân phổ biến nhất là các loại thuốc của hệ thần kinh trung ương (ví dụ: chlorpromazine, amitriptyline), thuốc chống khối u (ví dụ: carmustine, nitrogen mustard, bleomycin, anthracycline, 5-fluorouracil), thuốc kháng sinh (ví dụ: chloroquine, quinacrine, hydroxychloroquine, minocycline, clofazimine, zidovudine), thuốc tăng huyết áp (ví dụ: amiodarone, diltiazem) và các loại hormone (ví dụ: thuốc tránh thai đường uống) [1, 5].

Hình 9.4 Dát nâu sẫm ở vùng xương gò má của một bệnh nhân người Châu Á (Ảnh của Viện Da Liễu Quốc Gia, Singapore)

Hình 9.5 Tăng sắc tố màu xanh nhạt ở mặt của một phụ nữ Philippin do sử dụng minocycline (Ảnh của Viện Nghiên Cứu Y Học Nhiệt Đới, Philippine)

LIKEN PHẲNG ÁNH SÁNG (ACTINIC LICHEN PLANUS)

Đây là thể bệnh hiếm của bệnh liken phẳng được đặc trưng bởi sự hình thành các tổn thương ở vùng phân bố ánh sáng (hình 9.6a). Bệnh này thường xuất hiện ở những người có type da tối màu, đặc biệt là ở những người trưởng thành trẻ tuổi [9]. Trong bệnh này, các sẩn và mảng cứng xuất hiện ở vùng mặt, cổ và mặt lưng bàn tay sau khi tiếp xúc với tia UV [10-12]. Vùng da được che phủ và niêm mạc thường không bị ảnh hưởng. Trong một số trường hợp các sẩn và dát tăng sắc tố sắp xếp rải rác, hoặc dính chùm lại với nhau, đôi lúc cũng có thể trông giống như nám (hình 9.6b). Bệnh nguyên của bệnh này đến nay vẫn còn chưa được biết.

Hình 9.6 (a) Sẩn tróc vảy ở trên cánh tay của một người đàn ông Châu Á, kết quả mô bệnh học xác nhận là tổn thương của liken phẳng ánh sáng (Ảnh của Viện Da Liễu Quốc Gia, Singapore).

(b) dát tăng sắc tố ở vùng mặt giữa của một phụ nữ Philippin trẻ tuổi, kết quả mô bệnh học xác nhận là tổn thương của liken phẳng ánh sáng (Ảnh của Viện Nghiên Cứu Y Học Nhiệt Đới, Philippine)

ERYTHEMA DYSCHROMICUM PERSTANS (ASHY DERMATOSIS)

Erythema dyschromicum perstans (EDP) là bệnh lí diễn tiến chậm thường xuất hiện ở trẻ em và người trưởng thành trẻ tuổi, đặc biệt là những người gốc Mỹ Latin có phân loại da type III và IV [5]. Bệnh xuất hiện với tỉ lệ ngang nhau ở hai giới [1]. Vị trí xuất hiện phổ biến là vùng cổ, vùng gốc chi trên và thân mình [5]. Tổn thương có thể xuất hiện theo các đường da (cleavage line) [3]. EDP được đặc trưng bởi các dát tăng sắc tố với nhiều hình dạng, kích thước khác nhau có màu xám tro

đến màu xanh-nâu (hình 9.7) [13]. Bệnh có thể bùng phát kiểu đơn dạng với biểu hiện đồng thời của dát tăng và giảm sắc tố [14]. Các tổn thương thường không kèm theo triệu chứng; tuy nhiên có thể hơi ngứa ở vùng da tổn thương. Các tổn thương tiến triển chậm trong nhiều năm và thường không tự biến mất

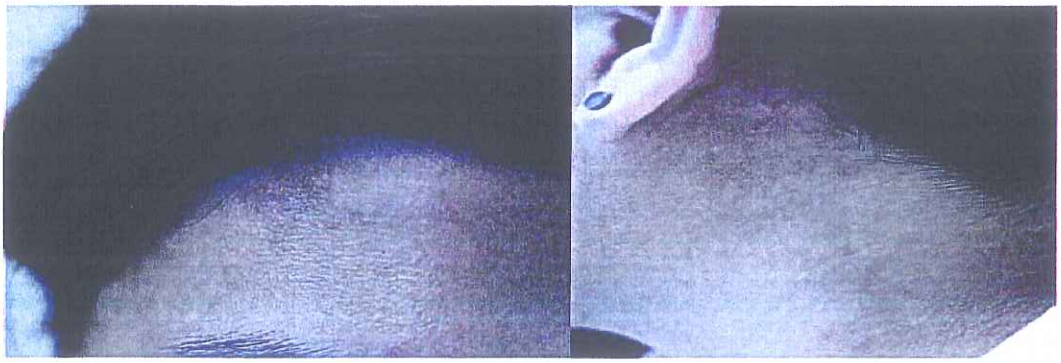
TĂNG SẮC TỐ RIEHL

Tăng sắc tố Riehl còn được gọi là bệnh tăng sắc tố da mặt ở phụ nữ, thường xuất hiện ở những người phụ nữ trung niên da ngăm, đặc biệt là người Mexico và người Châu Á [1]. Bệnh đặc trưng bởi tăng sắc tố dạng lưới màu nâu-xám đến đen khởi phát nhanh chóng ở vùng mặt (đặc biệt vùng trán, vùng gò má và thái dương) và cổ (Hình 9.8a,b). Không có bất kì bằng chứng nào về hiện tượng viêm trên da trong bệnh này [15]. Tăng sắc tố Riehl xuất hiện do tiếp xúc lặp lại với các chất gây nhạy cảm như hương liệu, một số chất màu và chất diệt khuẩn (carbanilides, ricin-oleic acids) được sử dụng trong mỹ phẩm và các chất làm trắng [16].

Hình 9.7 Tăng sắc tố màu nâu- xám tro ở mặt của một phụ nữ Philippin trẻ tuổi (Ảnh của Viện Nghiên Cứu Y Học Nhiệt Đới, Philippine)

TÀN NHANG

Tàn nhang (ephelides hoặc freckles) được đặc trưng bởi sự xuất hiện các dát nhỏ màu nâu nhạt ở vùng da phơi bày ánh sáng (hình 9.9) [1, 8]. Rối loạn tăng sắc tố này thường gặp ở những người da trắng, những người có tóc đỏ hoặc vàng và người Celt. Rối loạn sắc tố này thường khởi phát lúc còn nhỏ, có thể biến mất hoặc không khi lớn lên.



Hình 9.8 (a) dát tăng sắc tố dạng lưới màu nâu- đỏ nhạt ở vùng trán và (b) vùng cổ ở một phụ nữ Philippin (Ảnh của Dr. Johannes F. Dayrit, Philippines)

Hình 9.9 Các dát nhỏ màu nâu với nhiều tone màu khác nhau phân bố rải rác ở hai bên má của một phụ nữ Á châu (Ảnh của Viện Da Liễu Quốc Gia, Singapore)

Bên dưới là bảng tóm tắt các chẩn đoán phân biệt khi tiếp cận một bệnh nhân có các tổn thương tăng sắc tố ở trên mặt (Bảng 9.1)

Bảng 9.1 Tóm tắt các chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán	Tuổi/giới	Tiền sử	Phân bố	Màu sắc/tổn thương
Tăng sắc tố sau viêm	Bất kì độ tuổi nào, tần suất không phân biệt về giới	Tiền sử chấn thương	Ở vị trí chấn thương trước đó	Nâu/xám đậm
Ochronosis ngoại sinh [17, 18]	Bệnh hiếm Không xác định được tuổi và giới	Sử dụng hydroquinone, kèm với tiếp xúc ánh sáng và sử dụng các hoạt chất tiêu sừng	Phân bố đối xứng ở mặt, cổ, lưng, mặt lưng các chi. Phân bố ở vùng tiếp xúc với chất gây bệnh kèm phơi bày ánh sáng	Xám nâu hoặc đen xanh

Chẩn đoán	Tuổi/giới	Tiền sử	Phân bố	Màu sắc/tổn thương
Bớt Hori	Bệnh hiếm Không xác định được tuổi và giới	Sử dụng hydroquinone (2-5%) kéo dài, kèm với tiếp xúc ánh sáng và sử dụng các hoạt chất tiêu sừng	Phân bố ở vùng tiếp xúc với chất gây bệnh kèm phơi bày ánh sáng Phân bố đối xứng ở mặt, cổ, lưng, mặt lưng các chi.	Nâu, xanh, xám đen [20]
Đốm nâu	Trẻ em và người lớn	Tiền sử tiếp xúc ánh sáng	Vùng phơi bày ánh sáng	Màu sắc có thể khác nhau
Tăng sắc tố do thuốc	Chiếm 10-20% tăng sắc tố mắc phải; tần suất không phân biệt tuổi và giới	Tiền sử dùng thuốc và tiếp xúc ánh sáng	Vùng phơi bày ánh sáng	Xám xanh nhạt
Liken phẳng ánh sáng [21]	Hầu hết trẻ hơn 30 tuổi Độ tuổi trung bình là 14 tuổi Không khác nhau giữa 2 giới	Đậm màu hơn vào mùa xuân và hè Nhạy cảm ánh sáng Sống ở vùng nhiệt đới	Mặt, mu bàn tay, mặt ngoài cẳng tay	Dạng teo da- kèm tăng sắc tố Dạng rối loạn sắc tố- sẩn và mảng trắng ở vùng cổ, mu tay Dạng mảng cổ điển- sẩn màu tím xanh Dạng tăng sắc tố- giống nám má ở mặt và cổ

Chẩn đoán	Tuổi/giới	Tiền sử	Phân bố	Màu sắc/tổn thương
Erythema dyschromicum perstans [22, 23]	Không liên quan tới tuổi và giới	Tiến triển chậm Có thể ngứa	Đối xứng trên cơ thể, tay, cổ, mặt Có thể xuất hiện ở bất kì vùng nào trên cơ thể trừ da đầu, lòng bàn tay, lòng bàn chân, niêm mạc	Màu xám đến màu chì với nhiều độ bóng khác nhau Có thể có bờ hồng ban
Tăng sắc tố Riehl [22]	Không liên quan tới tuổi và giới	Xuất hiện nhanh Ở vi trí trước đây tiếp xúc với chất gây dị ứng, đặc biệt là mỹ phẩm Thường có patch test dương tính với các thành phần mỹ phẩm	Mặt Nặng ở vùng trán và thái dương	Xám nâu nhạt
Tàn nhang [1, 2]	Xuất hiện từ nhỏ và nhạt dần theo độ tuổi	Ở những người có da sáng, có tổ tiên là người Celt Đậm hơn vào mùa hè và mùa xuân, mờ đi vào mùa đông	Mặt, mặt lưng tay, thân trên	Nâu nhạt đến nâu đậm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lapeere H, Boone B, De Schepper S, Verhaeghe E, Van Gele M, Ongenae K, et al. Hypomelanoses and hypermelanoses. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B,
2. Chang M. Disorders of hyperpigmentation. In: Bolognia JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editor Dermatology. 3rd ed. China: Elsevier Saunders; 2012. p. 1049–50

NÁM VÀ CÁC BỆNH LÍ ĐI KÈM 10

Ncoza C. Dlova và Levashni Naidoo

GIỚI THIỆU

Sự xuất hiện đồng thời của nhiều bệnh hoặc nhiều rối loạn liên quan đến nám đã không được báo cáo rộng rãi, và sự tương tác giữa các yếu tố góp phần gây ra tăng sắc tố vẫn đang là tâm điểm của các nghiên cứu.
Các yếu tố chìa khóa đã được xác nhận cho đến bây giờ bao gồm sự thay đổi nội tiết tố, rối loạn tâm lý và cảm xúc.

KINH NGUYỆT KHÔNG ĐỀU

Các nghiên cứu ở trung đông đã cho thấy có mối liên hệ giữa sự thay đổi chu kì kinh nguyệt với các bệnh lí như hội chứng buồng trứng đa nang và đề kháng insulin, người ta thấy các bệnh lí này phổ biến hơn ở người bị nám [1, 2].
Một nghiên cứu gần đây ở Brazil ủng hộ ý kiến trên đã báo cáo cho thấy những bệnh lí này có liên quan mật thiết hơn với kinh nguyệt không đều và với bệnh nhân nám. Các bệnh lí đó cũng có mối liên hệ với nhóm phụ nữ có MBI cao hơn [3].

SUY GIÁP

Suy giáp nhẹ đã được phát hiện ở những phụ nữ bị nám trong một vài nghiên cứu. Nghiên cứu của Lufti và các cộng sự đã phân loại bệnh nhân nám thành hai nhóm: nám nguyên phát và nám xuất hiện do mang thai hoặc do sử dụng thuốc tránh thai [4]. Họ đã phát hiện thấy tỉ lệ bất thường tuyến giáp cao hơn ở nhóm thứ hai (70% ở nhóm nám do mang thai hoặc thuốc tránh thai so với 39% ở nhóm nám nguyên phát), từ đó các tác giả cho rằng có mối liên quan giữa tự miễn tuyến giáp trong các trường hợp nám do mang thai hoặc sử dụng thuốc tránh thai.

Các nghiên cứu gần đây ở Iran đã chứng minh được sự khác biệt trong nồng độ hormone giáp ở nhóm 70 bệnh nhân nữ bị nám so với cùng một số lượng nhóm chứng cùng độ tuổi [5]. Tỉ lệ suy giáp cao hơn rất nhiều trong nhóm bệnh nhân nám so với nhóm chứng. Đều này làm rõ thêm mối liên hệ giữa bệnh tự miễn tuyến giáp với nám.

Cần phải tiến hành thêm nhiều nghiên cứu về mối liên hệ này trước khi đưa ra chính sách khám sàng lọc suy giáp ở những bệnh nhân bị nám [5].

ẢNH HƯỞNG CỦA VÙNG DƯỚI ĐỐI VÀ HỆ VIỀN ĐẾN NÁM

Vùng dưới đồi hoạt động trong hệ viền, do đó, các yếu tố gây streess có thể đóng vai trò trong việc gây kích thích bài tiết ACTH (hormone hướng vỏ thượng thận và kích thích melanocyte), đây là chất tham gia vào quá trình tổng hợp sắc tố ở những người bị nám [6, 7]. Stress và trầm cảm cũng làm tăng nồng độ cortisol, từ đó làm tăng cường thêm quá trình tổng hợp melanin [8]. Bệnh nhân nám thường có chỉ số lo lắng cao và thường phải sử dụng thuốc chống trầm cảm và lo âu hơn so

với nhóm chứng [3]. Các kết quả nghiên cứu đã nhắc nhở chúng ta về tầm quan trọng của sức khỏe tinh thần và ảnh hưởng của nó đến quá trình thay đổi sắc tố.

KẾT LUẬN

Mặc dù bất thường chu kì kinh nguyệt, suy giáp và tỉ lệ cao trầm cảm, lo âu đã được báo cáo là những bệnh lí và rối loạn đi kèm bênh nám, chúng ta cần có thêm nhiều nghiên cứu để chứng minh mối liên quan này. Giá trị từ các nghiên cứu này sẽ đảm bảo khả năng tiếp cận bệnh nhân nám toàn diện và đa chiều trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mahmood K, Nadeem M, Aman S, Hameed A, Kazmi AH. Role of estrogen, progesterone and prolactin in the etiopathogenesis of melasma in females. J Pak Assoc Dermatol. 2011;21:241–7.

2. Adalatkhan H, Amani F. The correlation between melasma, ovarian cysts and androgenic hor mones (a case control study). Res Biol Sci. 2007;2:593–6

3. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, Mio LDB, Miot HA. Risk factors for facial melasma inwomen: a case-control study. Br Journ Derm. 2014;171(3):588–94.

4. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, Pafume O, Gonzalez EA, Villemur JA, et al. Associationof melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of melasma. J Clin Endocrinol Metab. 1985;61:28–31.

5. Rostami Mogaddam M, Iranparvar Alamdari M, Maleki N, Safavi Ardabili N, Abedkouhi

S. Evaluation of autoimmune thyroid disease in melasma. J Cosmet Dermatol. 2015;14(2): 167–71.

6. Slominski A, Zbytek B, Semak I, Sweatman T, Wortsman J. CRH stimulates POMC activity and corticosterone production in dermal fibroblasts. J Neuroimmunol. 2005;162:97–102.

7. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, Furkert J, Krause E, Roloff B, Sayeed M, Wei E. Cutaneous expression of CRH and CRH-R. Is there a 'skin stress response system?'. Ann N Y Acad Sci. 1999;885:287–311.

8. Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. FASEB J. 2007;21(4):976–94.

TĂNG SINH MELANIN VÀ CÁC CHẤT ĐIỀU HÒA TÍNH HIỆU MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM

11

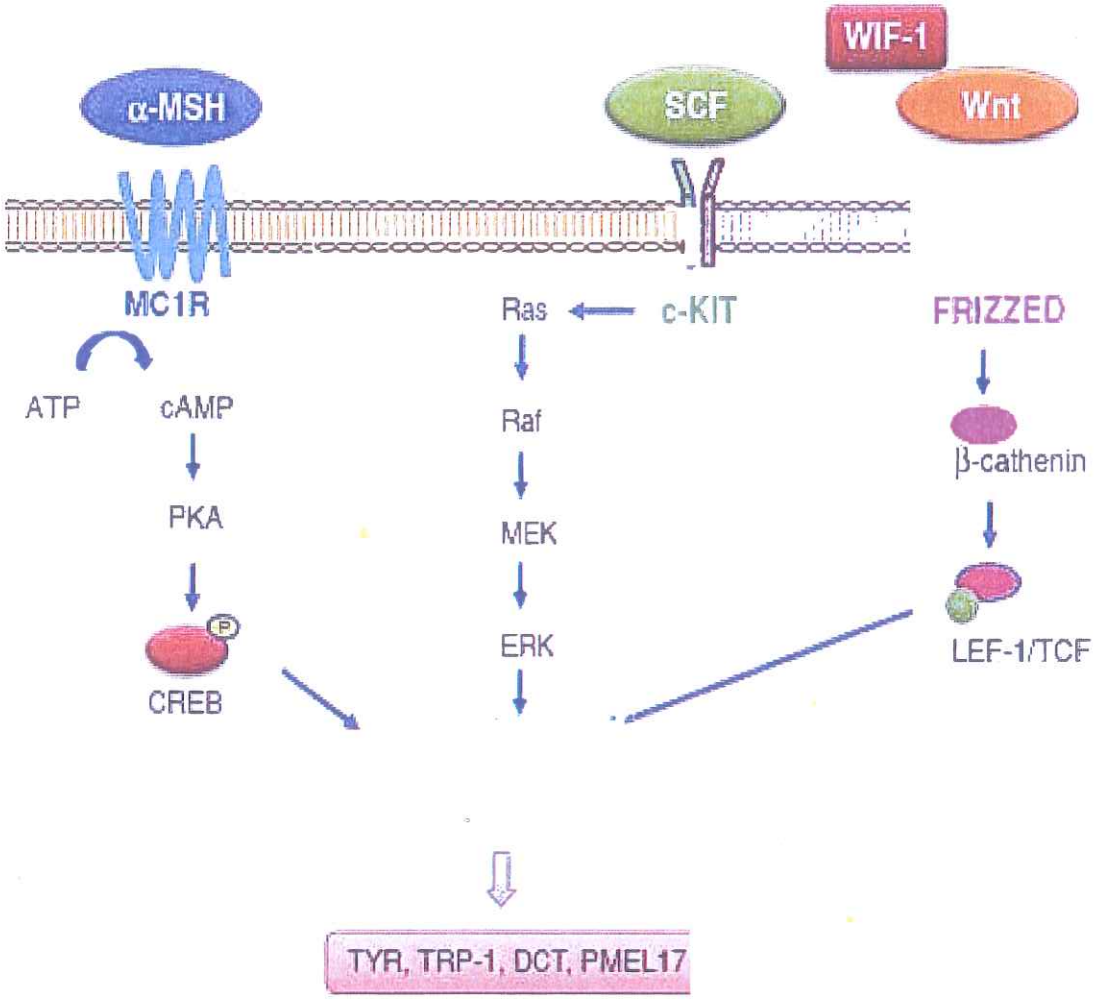
Masakazu Kawaguchi và Tamio Suzuki

GIỚI THIỆU

Nguyên nhân gây nám là do sự gia tăng lắng đọng melanin ở thượng bì. Rối loạn sắc tố này thường xuất hiện ở những phụ nữ da sẫm màu và trong giai đoạn sinh sản của họ. Tiếp xúc với tia UV, các yếu tố về hormone và mang thai là các yếu tố nguy cơ đã được biết có liên quan đến sự hình thành nám [1, 2].

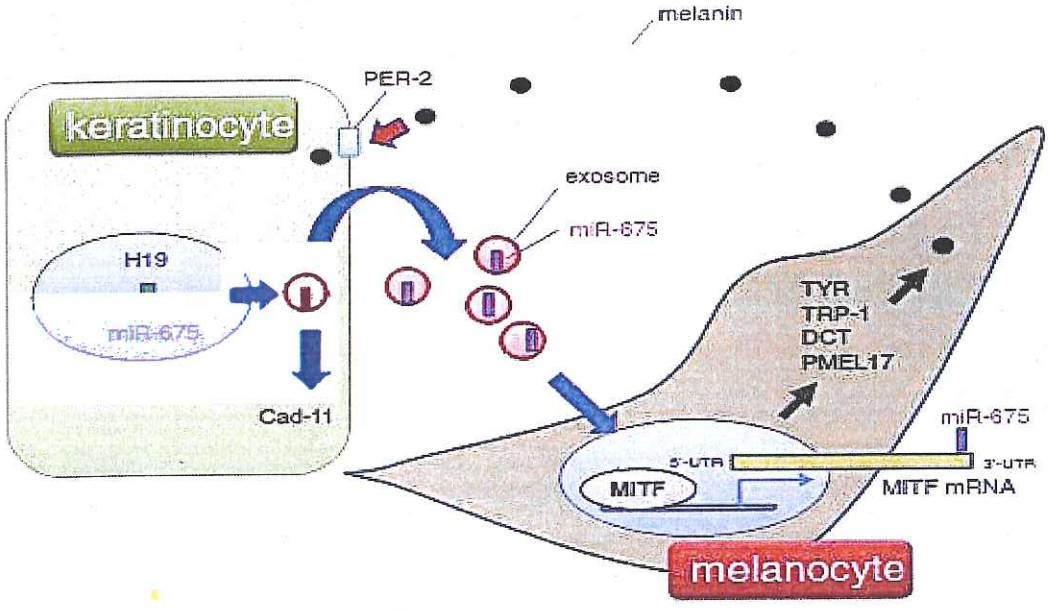
Melanin được tạo ra bởi melanocyte và được vận chuyển đến xung quanh các tế bào sừng (keratinocytes). Yếu tố phiên mã quan trọng nhất tham gia điều hòa chức năng tế bào melanocyte là microphthalmia transcription factor (MITF). Các gen mã hóa enzyme tyrosinase (TYR) (đây là emzyme chủ đạo của quá trình tổng hợp melanin), tyrosinase-related protein-1 (TRP-1), dopachrome tautomerase (DCT), và PMEL17 đóng vai trò trong các rối loạn tăng sắc tố và bị tác động bởi một số yếu tố. MITF đóng vai trò chính yếu trong điều hòa phiên mã của các gen này. Mức độ biểu hiện của MITF lại được điều hòa bởi rất nhiều yếu tố phiên mã, bao gồm lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF-1)/T-cell factor (TCF), là một chất điều hòa âm tính con đường tính hiệu Wnt-β-catenin, và bởi protein gắn yếu tố đắp ứng với cAMP (CREB). Có rất nhiều con đường tín hiệu tham gia điều hòa tyrosinase và MITF để kích thích tổng hợp melanogenesis. Sự hoạt hóa của thụ thể melanocortin-1 (MC1R) bởi chất đồng vận α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) làm tăng sản xuất cAMP và đưa đến sự phosphoryl hóa của CREB. CREB khi được phosphoryl hóa sẽ tăng điều hòa phiên mã của rất nhiều gen khác nhau, bao gồm cả MITF. Yếu tố tế bào gốc (SCF, còn được gọi là KIT ligand) và thụ thể của nó c-KIT liên kết với con đường tín hiệu Ras-MAP kinase và điều hòa chức năng MITF thông qua quá trình phosphoryl hóa MITF [3] (hình 11.1). Gần đây, các cơ chế phân tử và tế bào mới trong các rối loạn sắc tố, bao gồm cả nám đã được xác định. Những cơ chế này gồm các yếu tố hormone sinh dục [4], RNA H19 không mã hóa [5], microRNAs (miRNA) [6, 7], và chất điều hòa con đường Wnt [8-10] (hình 11,2).

Hình 11.1 Sơ đồ cơ chế tổng hợp melanin trong melanocyte. Tyrosinase (TYR) là enzyme chủ đạo trong quá trình tổng hợp melanin; tyrosinase-related protein-1 (TRP-1), dopachrome tautomerase (DCT), và PMEL17 là những protein liên quan đến quá trình tổng hợp melanin trong các rối loạn sắc tố; microphthalmia transcription factor (TIMF) đóng vai trò quan trọng trong quá trình dịch mã của các yếu tố này. Mức độ biểu hiện của MITF được điều hòa bởi nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF-1)/T-cell factor (TCF) là một chất điều hòa âm tính con đường tính hiệu Wnt-β-catenin, và bởi protein gắn yếu tố đắp ứng với cAMP (CREB). Con đường tín hiệu thụ thể melanocortin-1 (MC1R)/α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH) sẽ làm tăng cAMP và đưa đến sự phosphoryl hóa của CREB. Yếu tố tế bào gốc (SCF) và thụ thể của nó c-KIT liên kết với con đường tín hiệu Ras-MAP kinase và điều hòa chức năng MITF thông qua quá trình phosphoryl hóa MITF.



Bôi kem chống nắng bảo vệ da khỏi ánh sáng kết hợp với chất làm trắng đã được sử dụng để điều trị nám. Có rất nhiều chất làm trắng đã được biết rõ như hydroquinone, arbutin, kojic acid, và ascorbic acid, những chất này làm giảm sắc tố bằng cách can thiệp vào một số quá trình liên quan tới sự tổng hợp melanin 3'-UTR (ví dụ: ức chế tăng sinh melanocyte, ức chế sự hoạt hóa và biểu hiệu của TYR, ức chế sự biểu hiện của MITF, và ức chế sự hình thành melanosome 5'-UTR). Những chất làm trắng này ít có hiệu quả và đôi lúc mang lại biến chứng nặng. Do đó, bắt buộc phải tìm ra được chất làm trắng hiệu quả hơn nhưng ít biến chứng hơn.

Hình 11.2 Vai trò của miR-675 trong nám. Điều hòa âm tính RNA H19 không mã hóa được quan sát thấy trên vùng da tổn thương của bệnh nhân nám. H19 làm giảm đột ngột sự biểu hiện của miR-675. miR-675 được tiết từ tế bào sừng (keratinocyte) thông qua các túi ngoại bào (túi có nguồn gốc từ hệ thống mạng lưới nội chất) và ức chế sự biểu hiện của MITF mRNA bằng cách gắn vào đầu 3'-UTR của mRNA này bên trong melanocyte. Cadherin 11 (Cad-11) là mục tiêu khác của mi-675



Thuốc điều trị đái tháo đường metformin [11] và thuốc ức chế bơm proton dạ dày omeprazole [12] làm giảm hàm lượng melanin lần lượt bằng cách làm giảm sự tích lũy cAMP và thoái hóa TYR.

Chúng tôi cũng đã phát hiện thấy các chất ức chế disintegrin và metalloprotease (ADAM) làm giảm hàm lượng melanin bằng cách cắt đứt quá trình của protein liên quan đến melanin PMEL17 [13]. PMEL17 (còn được gọi là gp100 và bạc) là một loại glycoprotein xuyên màng gắn melanin type I, có chức năng tạo ra một khung sợi nền để melanin có thể lắng đọng bên trong melanosome. Quá trình thủy phân protein PMEL17 là bắt buộc để tạo thành các sợi chức năng trong quá trình tổng hợp melanogenesis. Chúng tôi đã chứng minh rằng các chất ức chế ADAM cắt đứt quá trình hình thành của các vi sợi và sự tập hợp dải bên trong melanosome của các vi sợi này thông qua sự điều hòa của quá trình PMEL17. ADAM là một họ các enzyme thủy phân protein tham gia vào quá trình cắt đứt vùng ngoại bào của protein màng (ectodomain shedding); các enzyme này đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình chuyển hóa của tế bào [14, 15]. ADAM 17 đóng vai trò cực kì quan trọng trong quá trình ectodomain shedding của nhiều protein tan trong nước, bao gồm yếu tố hoại tử u alpha (TNF-α), KIT ligand và thụ thể của nó. Ở người, ADAM 17 là một gen tham gia vào quá trình điều hòa sắc tố ở người châu Á [16]. Đột biến ở ADAM 10 đã được xác định là nguyên nhân gây tăng sắc tố dạng lưới đầu chi Kitamura (reticulate acropigmentation of Kitamura), bệnh lý đặc trưng bởi các dát tăng sắc tố hơi lõm, dạng lưới ở vùng mu bàn tay và bàn chân [17]. Vì các enzyme ADAM tham gia vào nhiều con đường truyền tin của quá trình điều hòa tăng sinh melanin, nên chúng có thể là một hoạt chất tiềm năng trong điều trị các rối loạn sắc tố.

Xác định các yếu tố tham gia vào sinh bệnh học có thể giúp nghiên cứu ra được các phương pháp điều trị nám mới.

PHƠI NHIỄM TIA UV VÀ MẤT CHỨC NĂNG HÀNG RÀO BẢO VỆ

Dựa trên những phân tích sao mã từ các mẫu da nám, người ta đã xác định được 279 gen điều hòa tăng cường và 152 gen điều hòa âm tính tham gia vào quá trình tổng hợp melanin [8]. Đúng như mong đợi, có sự gia tăng mức độ biểu hiện của các yếu tố liên quan đến quá trình tổng hợp melanin như TYR, TRP-1, DCT và MITF trong các tổn thương nám, điều này cho thấy hoạt động tăng sinh collagen cao hơn trong các tổn thương nám. Vì số lượng melanocyte không tăng lên, nên sự tăng sắc tố thượng bì chủ yếu là do sự tăng tổng hợp melanin trong các tế bào melanocyte vùng nám và đây là cơ chế bệnh sinh chính của nám.

Một nghiên cứu phân tích thông tin sinh học xác nhận sự thay đổi đáng kể quá trình chuyển hóa lipid trong nám. Gen chuyển hóa lipid như peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARA), PPAR gamma coactivator 1 alpha (PPARGC1A), arachidonate 15-lipoxygenase, type B (ALOX15B), và diacylglycerol O-acyltransferase 2-like 3 (DGAT2L3) đã được xác định là các gen điều hòa âm tính quá trình tổng hợp melanin. Chúng ta đã biết rằng chuyển hóa lipid của các tế bào lớp sừng đóng vai trò quan trọng trong quá trình ổn định hàng rào da. Điểm thú vị đó là chức năng của hàng rào da trong các vùng da nám bị tổn thương so với vùng da xung quanh [8, 18]; ở những vùng da này lớp tế bào sừng thường mỏng và có tốc độ phục hồi chậm hơn.

Tia UV có thể đóng vai trò chính trong sự hình thành nám dựa vào vị trí nám và hiện tượng nám nặng hơn sau khi phơi bày với ánh sáng mặt trời. Hơn nữa, tiếp xúc lâu dài với tia UV sẽ ảnh hưởng đến chuyển hóa acid béo và chức năng hàng rào bảo vệ của da [19]. Acid béo tự do và triglycerides trên thượng bì của vùng da lão hóa ánh sáng hoặc vùng mới bị chiếu UV có sự sụt giảm đáng kể [20]. Mức độ biểu hiện của các gen liên quan đến quá trình tổng hợp lipid bao gồm cả PPAR cũng giảm đáng kể [20]. Hoạt hóa phối tử (ligand) của PPARs sẽ kích thích sự thay đổi, bao gồm tích lũy lipid, và tăng tái sinh hàng rào thượng bì trong tế bào sừng; do đó, PPAR là yếu tố điều hòa quan trọng của quá trình chuyển hóa lipib thông qua các acid béo [21]. Do đó, sự phá hủy chức năng hàng rào bảo vệ do tia UV có thể là yếu tố sinh bệnh học của nám.

TÍN HIỆU Wnt

Mặc dù ảnh hưởng của phơi nhiễm tia UV đã được biết đến, tuy nhiên cơ chế tăng sắc tố do tia UV có thể không giống với tăng sắc tố gây ra bởi các nguyên nhân khác. Ngoài ra tia UV có thể không là yếu tố cần thiết khiến nám hình thành. Yếu tố ức chế Wnt -1 (WIF-1) đã được xác định [9] như là một yếu tố tham gia vào sinh bệnh học của nám, và sự biểu hiện của nó không có gì thay đổi sau khi tiếp xúc với tia UV. WIF-1 là một chất đối vận của tín hiệu Wnt; nó ức chế con đường truyền tin Wnt bằng cách gắn trực tiếp vào phối tử Wnt và ngăn phối tử này gắn với receptor bề mặt của tế bào.

Các con đường truyền tin Wnt chính thống và không chính thống đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh tổng hợp melanin. Trong con đường Wnt chính thống, Wnts ngăn chặn sự thoái hóa của β-catein, nhân tố này thúc đẩy vận chuyển chất qua màng nhân tế bào từ đó thúc đẩy quá trình phiên mã yếu tố MITF. WIF-1

làm mờ tổn thương nám và biểu hiện trong cả tế bào sừng và nguyên bào sợi bình thường được nuôi cấy, nhưng không biểu hiện ở trong tế bào melanocytes. WIF-1 điều hòa âm tính sự biểu hiện của TYR (tyrosinase) và quá trình vận chuyển melanosome khi nuôi cấy chung tế bào sừng và melanocyte. Bằng cách tái tổ hợp WIF-1 vào môi trường nuôi cấy đồng thời của hai loại tế bào này, thì sự biểu hiện của TYR cũng như sự biểu hiện của MITF giảm đáng kể. Tuy nhiên, một báo cáo khác lại cho rằng WIF-1 và các chất điều biến con đường tín hiệu Wnt khác như Wnt5a là những chất điều hòa tăng cường nám dựa vào phân tích microarray [8]. Hiện nay, sự giảm biểu hiện của WIF-1 có liên quan đến sự hình thành của nám thông qua quá trình kích thích tăng sinh melanin và vận chuyển melanosome khi có sự hoạt hóa con đường tín hiệu Wnt.

HORMONE SINH DỤC NỮ

Vì mang thai và những thay đổi hormone tử cung và buồng trứng là các yếu tố nguy cơ của nám, nên các hormone sinh dục nữ estrogen và progesterone được cho là có liên quan đến hiện tượng tăng sắc tố trong nám [2]. Estrogen kích thích tăng sinh melanin ở các tế bào melanocyte người bằng cách tăng tổng hợp enzyme sản xuất melanin, và các tế bào melanocytes đồng thời cũng biểu hiện thụ thể của estrogen [4]. Một phân tích hóa mô miễn dịch đã cho thấy mức độ biểu hiện của thụ thể estrogen và progesterone tăng ở vùng da bị nám [22, 23].

Gần đây, dựa trên một phân tích microarray, người ta đã phát hiện có sự tăng điều hòa của PDZ protein kidney 1 (PDZK1) trong các tổn thương tăng sắc tố ở các bệnh nhân nám [4]. PDZK1 là một thành viên của gia đình các yếu tố điều hòa trao đổi muối nước (NHERF). NHERF có miền gắn PDZ, miền này là nơi xảy ra tương tác protein-protein và gắn với kênh vận chuyển ion. Estrogen làm tăng sự biểu hiện của MITF và TYR thông qua PDZK1 trong melanocyte. Cắt giảm PDZK1 làm giảm sự biểu hiện của TYR do estrogen. Sự biểu hiện quá mức của PDZK1 sẽ làm tăng sự biểu hiện TYR (do estrogen) cùng với sự tăng biểu hiện của ER-α và ER-β (thụ thể estrogen). PDZK1 cũng tăng cường sự biểu hiện của một số kênh vận chuyển ion như kênh protein trao đổi muối-nước (NHE), cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), và SLC26A3. Những kênh vận chuyển này được tăng cường bởi estrogen và chất ức chế đặc hiệu của các protein vận chuyển này sẽ ức chế được sự biểu hiện của TYR. Điều thú vị là sự tăng cường PDZK1 kích thích vận chuyển melanosome vào tế bào sừng bất kể sự biểu hiện của proteases-activated receptor-2 (PER-2) (thụ thể tham gia vận chuyển melanosome). PDZK1 đã được xem như là một yếu tố quan trọng liên quan đến sự hình thành sắc tố trong nám và có mối liên hệ mật thiết với estrogen.

CÁC MicroRNA VÀ MỤC TIÊU CỦA CHÚNG

Các miRNA đã được xác định là những nhân tố mới trong sinh bệnh học của nám. Sự giảm biểu hiện của RNA H19 không mã hóa đã được phát hiện trong vùng da tăng sắc tố của bệnh nhân nám, nhưng không thấy ở vùng da tăng sắc tố do phơi nhiễm tia UV trong các phân tích microarray [5]. Các RNA không mã hóa đóng vai trò quan trọng trong điều hòa biểu hiện của các gen. Trong một thí nghiệm tìm hiểu cơ chế

giảm biểu hiện của H19 trong nám, một miRNA đã được xác định như là mục tiêu của H19 trong quá trình tăng sinh melanin [6]. Các miRNA rất nhỏ, từ 20-24 nucleotide, và hiện diện như là các RNAs không mã hóa. Chúng gắn vào đầu 3' không mã hóa của mRNA theo dạng chuỗi đặc trưng và ức chế dịch mã hoặc thúc đẩy sự thoái hóa của mRNA, do đó chúng đóng vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa sau phiên mã của quá trình biểu hiện gen [24].

Giảm hoạt H19 làm giảm mức độ biểu hiện của miR-675 trong tế bào sừng, nhưng không thấy trong melanocytes hoặc nguyên bào sợi. Ngoài ra, biểu hiện quá mức miR-675 sẽ làm giảm sự biểu hiện của TYR và TRP-1, trong khi đó yếu tố ức chế miR-675 sẽ làm tăng sự biểu hiện của TYR và TRP-1 trong môi trường nuôi cấy đồng thời melanocyte và tế bào sừng. Do mức độ biểu hiện của mi-675 có liên quan đến H19 có trong tế bào sừng mà không có trong melanocyte, nên miR-675 được cho là tạo ra từ tế bào sừng. Exosome là các túi ngoại bào có nguồn gốc từ hệ thống mạng lưới nội chất được tạo ra từ các tế bào sống đi vào môi trường ngoại bào. Exosome có thể được tạo ra từ nhiều loại tế bào khác nhau, kể cả tế bào ung thư cũng như tế bào thường và chứa rất nhiều loại protein tế bào khác nhau như phân tử MHC, các phân tử kết dính (adhesion molecule) và miRNA. Sự dịch chuyển của các miRNA trong exosome sang các tế bào nhận được cho là phương tiện giao tiếp liên tế bào (tế bào-tế bào), tương tự miR-675 có thể được tiết ra từ tế bào sừng thông qua exosome và điều hòa quá trình sinh tổng hợp bên trong melanocyte. Một phân tích microarray đã cho thấy MITF là mục tiêu của miR-675, nó ức chế sự biểu hiện mRNA của MITF bằng cách gắn vào đầu 3'-UTR (đầu không mã hóa).

Cadherin 11 (Cad-11) là một đích khác của miR-675 [7]. miR-675 cũng ức chế sự biểu hiện của Cad-11 bằng cách gắn vào đầu 3'-UTR. Sự tăng biểu hiện của Cad-11 cũng được quan sát thấy trong các vùng da tăng sắc tố ở bệnh nhân nám, điều này cho thấy vài trò của Cad-11 trong nám. Cad-11 điều hòa sự di cư của nguyên bào sợi và hàm lượng β-caroten ở da, cả hai yếu tố này đều đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành mô sơ [25]. Mặc dù sự biểu hiện của Cad-11 không phát hiện được trong melanocyte, nhưng Cad-11 trong nguyên bào sợi hoặc keratinocytes sẽ kích thích quá trình sinh tổng hợp melanin, làm tăng sự biểu hiện của β-caroten và Wnt, cũng như thúc đẩy sự di cư của tế bào melanocyte.

Sự biểu hiện quá mức của miR-675 trong tế bào da chuột được tạo ra bằng cách cấy nucleic acid (transfection reagent) đã làm giảm sự biểu hiện các gen tham gia sinh tổng hợp melanin [6]. miRNA trong exosome có khả năng đề kháng với liệu pháp RNase (enzyme thủy phân ribonuclease) và miR-675 có thể trở thành liệu pháp trúng đích tiềm năng trong điều trị nám.

KẾT LUẬN

Trong bài tổng quan này, chúng tôi tóm tắt những hiểu biết hiện có về cơ chế hình thành nám. Các chất điều hòa nám mới như RNA H19 không mã hóa, WIF-1, microRNA, và PDZK1 đã được xác định gần đây. Ngoài ra, Cad-11 được xem là một chất điều hòa quan trọng của nám, và việc ức chế chức năng của Cad-11 có thể là một phương pháp điều trị tiềm nang đối với nám.

Nắm được sinh bệnh học của nám có thể giúp đưa ra những lựa chọn điều trị mới cho vấn đề này

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ortonne JP, Arellano I, Berneburg M, Cestari T, Chan H, Grimes P, et al. A global survey of the role of ultraviolet radiation and hormonal influences in the development of melasma. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1254–62.
2. Lee AY. Recent progress in melasma pathogenesis. Pigment Cell Melanoma Res. 2015;28(6): 648–60.
3. Yamaguchi Y, Hearing VJ. Physiological factors that regulate skin pigmentation. Biofactors. 2009;35:193–9.
4. Kim NH, Cheong KA, Lee TR, Lee AY. PDZK1 upregulation in estrogen-related hyperpigmentation in melasma. J Invest Dermatol. 2012;132:2622–31.
5. Kim NH, Lee CH, Lee AY. H19 RNA downregulation stimulated melanogenesis in melasma. Pigment Cell Melanoma Res. 2009;23:84–92.
6. Kim NH, Choi SH, Kim CH, Lee CH, Lee TR, Lee AY. Reduced MiR-675 in exosome in H19 RNA-related melanogenesis via MITF as a direct target. J Invest Dermatol. 2014;134: 1075–82.
7. Kim NH, Choi SH, Lee TR, Lee CH, Lee AY. Cadherin 11, a miR-675 target, induces N-cadherin expression and epithelial-mesenchymal transition in melasma. J Invest Dermatol. 2014;134:2967–76.
8. Kang HY, Suzuki I, Lee DJ, Ha J, Reiniche P, Aubert J, et al. Transcriptional profiling shows altered expression of wnt pathway- and lipid metabolism-related genes as well as melanogenesis- related genes in melasma. J Invest Dermatol. 2011;131:1692–700.
9. Kim JY, Lee TR, Lee AY. Reduced WIF-1 expression stimulates skin hyperpigmentation in patients with melasma. J Invest Dermatol. 2013;133:191–200.
10. Park TJ, Kim M, Kim H, Park SY, Park KC, Ortonne JP, et al. Wnt inhibitory factor (WIF)-1 promotes melanogenesis in normal human melanocytes. Pigment Cell Melanoma Res. 2014;27:72–81.
11. Lehraiki A, Abbe P, Cerezo M, Rouaud F, Regazzetti C, Chignon-Sicard B, et al. Inhibition of melanogenesis by the antidiabetic metformin. J Invest Dermatol. 2014;134:2589–97.
12. Matsui MS, Petris MJ, Niki Y, Karaman-Jurukovska N, Muizzuddin N, Ichihashi M, et al. Omeprazole, a gastric proton pump inhibitor, inhibits melanogenesis by blocking ATP7A trafficking. J Invest Dermatol. 2015;135:834–41.
13.Kawaguchi M, Hozumi Y, Suzuki T. ADAM protease inhibitors reduce melanogenesis by regulating PMEL17 processing in human melanocytes. J Dermatol Sci. 2015;78:133–42.
14. Schlöndorff J, Blobel CP. Metalloprotease-disintegrins: modular proteins capable of promoting cell-cell interactions and triggering signals by protein-ectodomain shedding. J Cell Sci. 1999;112:3603–17.
15. Edwards DR, Handsley MM, Pennington CJ. The ADAM metalloproteinases. Mol Aspects Med. 2008;29:258– 16.McEvoy B, Beleza S, Shriver MD.M The genetic architecture of normal variation.

THUỐC BÔI ĐIỀU TRỊ NÁM

12

Ma. Flordeliz Abad-Casintahan và Hester Gail Lim

GIỚI THIỆU

Điều trị nám thường khó khăn và dai dẳng. Nguyên tắc điều trị nám bao gồm bảo vệ da khỏi tia UV, ức chế hoạt động của melanocyte và sinh tổng hợp melanin, cũng như ngăn chặn quá trình vận chuyển các hạt chứa melanin vào tế bào sừng [1]. Do có rất nhiều phương pháp điều trị nám như hiện nay, việc đưa ra lựa chọn điều trị phải dựa trên phân loại nám (nám thượng bì, nám bì hay nám hỗn hợp), màu da của bệnh nhân, các điều trị trước đây, kì vọng cũng như mức độ tuân thủ của bệnh nhân [2].

Sử dụng thuốc bôi vẫn là phương pháp tiêu chuẩn trong điều trị nám. Mục đích của thuốc bôi là làm chậm sự tăng sinh của melanocyte, ức chế hình thành các melanosome và thúc đẩy quá trình phân hủy melanosome [3]. Chất làm trắng lí tưởng là chất có khả năng tác động nhanh, mạnh và chọn lọc lên các tế bào melanocyte tăng hoạt. Mặc dù có rất nhiều thuốc bôi trên thị trường, tuy nhiên vẫn chưa tìm thấy loại thuốc bôi nào lí tưởng như vậy. Các chất làm trắng có thể can thiệp vào quá trình sản xuất melanin ở nhiều mức độ khác nhau như trong phiên mã và glycosyl hóa tyrosinase, trong quá trình tổng hợp melanin cũng như sự thu nhận và phân bổ của melanosome vào các tế bào sừng, trong quá trình phân hủy tyrosinase và trong sự đổi mới của tế bào sừng bị sắc tố hóa. Nói một cách đơn giản, những chất làm trắng này sẽ can thiệp vào giai đoạn trước, trong và sau của quá trình sinh tổng hợp melanin [4]. Thuốc bôi đặc biệt có hiệu quả trong các trường hợp nám thượng bì [5].

Chương này sẽ thảo luận về các chất bôi khác nhau, cách sử dụng các chất bôi như liệu pháp đơn trị liệu hoặc liệu pháp phối hợp. Sử dụng thuốc bôi đơn trị liệu trong nám đã được ứng dụng từ rất lâu, và xu hướng hiện nay là phối hợp các chất bôi với nhau để mang lại hiệu quả điều trị cao hơn.

ĐƠN TRỊ LIỆU

1. Hydroquinone (HQ)

Hydroquinone là thuốc bôi điều trị nám được nghiên cứu rộng rãi nhất, mặc dù hầu hết các nghiên cứu gần đây là nghiên cứu về hydroquinone khi phối hợp với các loại thuốc bôi khác. Dihydric phenol, HQ là một hợp chất thơm tự nhiên có khả năng ức sế sinh tổng hợp melanin thông qua ức chế enzyme tyrosinase [6,7]. HQ khi được sử dụng như đơn trị liệu và là thuốc bôi hiệu quả và nồng độ thường dùng từ 2-5% [8]. Tuy nhiên, sau khi sử dụng kéo dài, HQ có thể gây mất sắc tố vĩnh viễn. Các tác dụng phụ khác của HQ gồm gây viêm da kích ứng, ochronosis, và tăng sắc tố sau viêm [9].

HQ thường là thuốc bôi tiêu chuẩn để so sánh khi đánh giá hiệu quả của các loại thuốc bôi khác. Mặc là là tiêu chuẩn vàng trong điều trị nám, nhưng tính an toàn khi sử dụng là một vấn đề đáng lo ngại, do đó HQ đã bị cấm ở một số nước. Do nguy

cơ biến chứng ochronosis và mất sắc tố vĩnh viễn khi sử dụng lâu dài, HQ đã bị cấm sử dụng trong các sản phẩm mỹ phẩm ở Châu Âu [10]. Điều này đã làm bùng nổ những nghiên cứu về việc sử dụng phối hợp HQ với các chất khác hoặc tìm kiếm các chất làm trắng khác có tác dụng tương tự nhưng an toàn hơn.

2. Azelaic acid

Là một acid dicarboxylic có nguồn gốc từ pityrosporum, azelaic acid là chất có khả năng ức chế đảo ngược hoạt động của tyrosinase. Mặc dù nó không ảnh hưởng trực tiếp đến các tế bào melanocyte bình thường, nhưng nó có khả năng ức chế sự tăng sinh và gây độc đối với các tế bào melanocyte bình thường [3]. Thuốc bôi này đặc biệt hữu ích đối với những bệnh nhân chỉ muốn làm sáng vùng da bị nám, mà không muốn cải thiện tone màu chung của da. Trong một nghiên cứu của Balina và Graupe, azelaic acid 20% có tác dụng tương đương với HQ 4% [11]. Trong quần thể người Thái, khi so sánh HQ 2% với azelaic acid 20% người ta thấy azelaic acid 20% cho hiệu quả tốt hơn, tuy nhiên nhóm người này lại có tỉ lệ tác dụng phụ cao hơn như ngứa, đỏ da thoáng qua, tróc vảy, và thỉnh thoảng bị nhạy cảm da [12].

3. Kojic acid

Là một hợp chất 7-pyrone có nguồn gốc từ lên men Aspergillus và penicillium [10], kojic acid là một sản phẩm chuyển hóa của nấm có khả năng ức chế hoạt tính catecholate của tyrosinase. Ngoài ra, kojic acid còn có chức năng như là một chất chống oxi hóa mạnh. Để điều trị tăng sắc tố, cần sử dụng kojic acid nồng độ từ 1-4 %. Mặc dù kojic acid có tính ổn định hóa học tốt hơn HQ, nhưng lại ít hiệu quả hơn [13]. Chất kojyl-APPA 5-[(3-aminopropyl)phosphinooxyl]-2- (hydroxymethyl)-4H-pyran-4-one được tổng hợp bởi Kim và các cộng sự của mình cho thấy có khả năng xâm nhập tốt hơn và mang lại hiệu quả điều trị cao hơn [14]. Tác dụng không mong muốn của kojic acid là nhạy cảm da, viêm da tiếp xúc và đỏ da [15, 16].

4. Vitamin C

Vitamin C bất hoạt ion đồng cần thiết để hoạt hóa các enzyme trong quá trình sản xuất melanin. Ngoài ra, vitamin C còn có thể chuyển dạng melanin từ màu đen đậm sang màu rám nắng nhẹ. Tuy nhiên, vitamin C rất dễ bị oxi hóa trong môi trường nước. Trong một nghiên cứu được tiến hành bởi Espinal-Perez và các cộng sự, L-ascorbic acid 5% được cho là có hiệu quả tương đương với HQ 4% [17]. Các dẫn xuất ổn định hơn như magnesium 5% L-ascorbyl-2-phosphate trong hợp chất kem 10% cũng có hiệu quả trong điều trị nám [18]. Phương pháp điện di cũng được sử dụng để làm tăng khả năng thấm của vitamin C [19].

5. Retinoids

Retinoid là thuốc bôi có hiệu quả ở mức trung bình trong điều trị nám. Retinoid thúc đẩy quá trình mất sắc tố thông qua khả năng đẩy mạnh tăng sinh và thay thế thượng bì, do đó làm giảm thời gian tiếp xúc giữa tế bào sừng với melanocytes [20]. Ngoài ra, chất này cũng làm giảm quá trình vận chuyển melanosome và ức chế phiên mã enzyme tyrosinase [21]. Tác dụng phụ thường gặp của retinoids là đỏ da và bong vảy nhẹ chỗ bôi. Ngoài ra, tăng sắc tố sau viêm cũng có thể là tác dụng phụ khi sử dụng retinoids.

Nồng độ tretinoin được sử dụng trong điều trị nám là từ 0.05 đến 0.1%. Các nghiên cứu ở đối tượng người da trắng [22] đã chứng minh hiệu quả ở mức độ

trung bình của thuốc bôi này.

Isotretinoin dạng bôi khi được nghiên cứu trên các bệnh nhân người Thái đã không cho thấy sự khác biệt điểm số MASI và màu sắc da khi so sánh hiệu quả giữa isotretinoin 0.05 % so với nhóm chứng [23].

Adapalen là retinoid thế hệ thứ ba. Trong một thử nghiệm lâm sàng tên 30 phụ nữ Ấn độ bị nám, hiệu quả và tính an toàn của adapalene 0.1% được so sánh với tretinoin 0.05%. Điểm MASI được ghi nhận tại thời điểm trước điều trị, 2 tuần, 6 tuần, 10 tuần và 14 tuần sau điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả ngang nhau của hai loại thuốc bôi: 37% bệnh nhân giảm điểm MASI khi dùng tretinoin so với 41% bệnh nhân giảm điểm ở nhóm sử dụng adapalen, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra tỉ lệ biến chứng cao hơn được thấy ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng tretinoin [24].

6. Tranexamic acid (TA)

Tranexamic acid còn được gọi là trans-4(aminomethyl) cyclohexane carboxylic acid, một loại acid được sử dụng trong lâm sàng như là một chất tiêu sợi huyết. Tranexamic acid đã cho thấy được tiềm năng của nó trong điều trị nám má bằng cách ức chế tổng hợp melanin. TA gắn vào plamin và plasminogen từ đó làm giảm số lượng arachidonic acid tự do. Sự sụt giảm số lượng này dẫn đến giảm sản xuất prostaglandin và giảm hoạt động của tyrosinase trong melanocytes [6].

Dạng tiêm và uống của TA đã cho thấy khả năng làm giảm nám ở bệnh nhân. Tuy nhiên, kết quả vẫn còn nhiều mâu thuẫn. Trong một nghiên cứu hai nữa mặt của Kanechorn, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tranexamic acid dạng bôi so với giả dược (placebo), và tỉ lệ biến chứng ở nhóm bôi TA cao hơn nhiều so với nhóm chứng [25]. Banihashemi đã nghiên cứu thuốc bôi tranexamic 5% ở dạng hạt mỡ (dung môi giúp kéo dài hoạt tính của hoạt chất, và tăng tác dụng dưỡng ẩm của sản phẩm). Ở dạng này, tác dụng của TA có thể so sánh được với HQ [26]. Trong một thử nghiệm lâm sàng nữa mặt, mù đôi, ngẫu nhiên khác, Ebrahimi đã so sánh dung dịch bôi 3% tranexamic acid với hỗn hợp 0.01% dexamethasone-3% hydroquinone và cho thấy kết quả tương đương của hai nhóm thuốc [27]. Velasquez và các cộng sự cũng đã sử dụng phương pháp tiêm TA trong da với kết quả thu được khá khả quan [28]. Do có chưa đầy đủ tài liệu về TA, do đó cần phải có thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá hiệu quả sử dụng của TA trong điều trị nám.

7. Arbutin

Arbutin là dạng β-glycosylate của HQ được chiết xuất từ bearberry (cây thường xanh dây leo) [10]. Arbutin tồn tại dưới hai dạng, α-arbutin và deoxyarbutin, cả hai dạng này đều có hoạt tính ức chế hoạt động của tyrosinase và sự trưởng thành của melanosome. Trong hai dạng thì deoxyarbutin tổng hợp có tác dụng mạnh hơn. Tác dụng của arbutin chủ yếu thông qua khả năng ức chế đảo ngược hoạt động của tyrosinase trong melanosome hơn là ức chế sự biểu hiệu và tổng hợp của tyrosinase. Arbutin ít gây độc lên tế bào melanocyte hơn so với HQ. Mặc dù nồng độ càng cao càng hiệu quả, nhưng arbutin nồng độ cao lại có nguy cơ gây tăng sắc tố đảo ngược. Khi so sánh với HQ, deoxyarbutin giúp làm sáng da ổn định hơn mà không cần sử dụng liệu pháp duy trì trong khi đó hiệu quả sáng da do HQ thường không ổn định và khó có thể duy trì được [29].

8. Vitamin E

Trong một nghiên cứu trong ống nghiệm của Funasaka, alpha-tocopheryl ferulate hòa tan trong lecithin có khả năng ức chế quá trình melanin hóa thông qua việc ức chế tyrosinase mà không ức chế sự phát triển của tế bào. Ngoài ra α-tocopherol và α-tocopheryl còn có tác dụng chống oxy hóa bằng cách ức chế các phản ứng sinh học gây ra bởi các gốc tự do [30]. Vitamin E dạng bôi cũng đã cho thấy hiệu quả lên các nếp nhăn và các dấu hiệu lão hóa da khác. Trên da heo, hỗn hợp vitamin E và ascorbic acid (vitamin C) tương tác hiệp lực với nhau, làm tăng khả năng bảo vệ da chống lại tia UV lên gấp bốn lần [31, 32].

9. Niacinamide

Niacinamide là dạng amid của vitamin B3, có khả năng ức chế vận chuyển melanosome từ tế bào melanocyte vào tế bào sừng từ 35-68% [33]. Niacinamide còn làm giảm các sản phẩm oxi hóa của collagen và giảm tình trạng sỉn màu da, cùng như làm sáng da. Nó không có tác dụng ức chế hoạt tính của tyrosinase [4].

10. Các loại thuốc bôi mới

Serum rucinol, một dẫn xuất của resorcinol có khả năng ức chế tyrosinase [6, 34]. Một thử nghiệm lâm sàng hai nữa mặt so sánh kem 4-n-butylresorcinol 0.1% với giả dược đã cho thấy được hiệu quả của chất này [35].

Oligopeptides là các chất ức chế tyrosinase mới. Trong một nghiên cứu được tiến hành bởi Ubeid, octapeptides P16-18 mang lại hiệu quả điều trị cao hơn HQ và gây độc tính tối thiểu đối với các tế bào da khác của người [35]. Một nghiên cứu sơ bộ (pilot study) về các trường hợp nám dai dẳng đã được thực hiện, và kết quả cho thấy chất này mang lại hiệu quả điều trị và không gây kích ứng da [36].

Lincomycin và linoleic acid là những chất có khả năng ức chế sinh tổng hợp melanin bằng cách tăng thoái hóa của tyrosinase và thúc đẩy đổi mới thượng bì. Lee và các cộng sự đã phát hiện ra rằng khi phối hợp lincomycin và linoleic acid với 0.05% betamethasone valerate sẽ mang lại hiệu quả điều trị cao hơn so với khi sử dụng giả dược và lincomycin đơn thuần [37].

LIỆU PHÁP PHỐI HỢP THUỐC BÔI

Các tài liệu y khoa có rất nhiều công thức phối hợp bộ ba kem bôi khác nhau: công thức Kligman (5% HQ, 0.1% tretinoin, và 0.1% dexamethasone), công thức Kligman điều chỉnh (4% HQ, 0.1% tretinoin, và 0.1% hydrocortisone acetate), công thức của Pathak (2% HQ, 0.05-0.1% tretinoin) và công thức của Westerhof (4.7% N-acetylcysteine, 2% HQ, và 0.1% triamcinolone acetonide) [6]. Việc phối hợp thêm tretinoin vào hydroquinone giúp ngăn cản sự oxi hóa HQ, đồng thời làm giảm tác dụng phụ của kem bôi steroids, và làm tăng tốc độ loại bỏ bỏ melanin thông qua khả năng làm bong da (tăng đổi mới thượng bì). Công thức phối hợp này giúp ức chế mạnh sự sản xuất melanin mà không gây phá hủy các tế bào melanocytes [1].

Ngày nay, một trong những công thức phối hợp bộ ba thuốc bôi được nghiên cứu rộng rãi và hiệu quả nhất đó là công thức chứa 4% HQ, 0.05% tretinoin, và 0.01% fluocinolone acetonide [38]. Trong một bài nghiên cứu tổng quan (review) của các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, công thức phối hợp cho thấy được hiệu quả điều trị cao hơn so với HQ đơn thuần hoặc bất kì thành phần nào của bộ ba khi sử dụng đơn lẻ [39]. Bộ ba thuốc phối hợp chứa fluocinolone giúp cải

thiện nám trung bình-nặng sau 12 tuần điều trị. Khi tình trạng nám được cải thiện, bệnh nhân sẽ được chuyển sang liệu pháp duy trì với liều bôi 2 lần mỗi tuần. Tuy nhiên, liều duy trì này đưa đến khả năng bị tái phát, và phải quay trở lại liệu pháp điều trị hàng ngày [41]. Ý nghĩa lớn nhất của việc sử dụng fluorinated steroid (fluocinolone acetonide) trong công thức bộ ba phối hợp sẽ làm tăng tính an toàn của sản phẩm hơn so với khi sử dụng non-fluorinated steroids (dexamethasone, hydrocortisone, mometasone).

Chan và cộng sự đã so sánh hiệu quả của công thức bộ ba phối hợp (4% HQ, 0.05% tretinoin, và 0.01% triamcinolone) với HQ 4% trong điều trị nám. Kết quả cho thấy công thức bộ ba hiệu quả hơn HQ 4% khi điều trị nám ở người châu Á, mặc dù tỉ lệ viêm da do retinoid cao hơn khi sử dụng công thức bộ ba này. Trong quá trình nghiên cứu, mặc dù đỏ da thường gặp khi sử dụng công thức bộ ba, nhưng thường không nặng đến mức phải ngưng liệu trình điều trị. Thậm chí khi có chứa thành phần corticosteroid nhưng không có bệnh nhân nào báo cáo tình trạng teo da ở cuối nghiên cứu [40]. Tác dụng phụ của công thức bộ ba gồm đỏ da, bong vảy, da khô, kích ứng. Thuốc bôi theo công thức bộ ba được xem là thuốc bôi điều trị nám hiệu quả nhất hiện nay [38].

Công thức phối hợp HQ 4% với hyaluronic acid 0.01% có tỉ lệ gây kích ứng da thấp hơn so với khi sử dụng HQ một mình. Việc cho thêm glycolic acid 10% vào HQ giúp làm tăng bong vảy và tăng phân tán sắc tố, từ đó tăng khả năng làm sáng da [7]. Tuy nhiên, công thức này lại gây kích ứng cao hơn. Javaheri và các cộng sự đề xuất sử dụng lotion glycolic acid 10% và HQ 2% [42].

ĐIỀU TRỊ DUY TRÌ

Nám rất dễ khởi phát khi phơi nhiễm tia UV và do đó thường có xu hướng tái phát. Điều quan trọng trong giai đoạn điều trị duy trì nám đó là phải chăm chỉ sử dụng kem chống nắng hàng ngày, tránh tiếp xúc với tia UV (ánh sáng tự nhiên hoặc ánh sáng nhân tạo). Vazquez và Sanchez đã phát hiện ra rằng điều trị bằng HQ sẽ mang lại hiệu quả cao hơn khi bệnh nhân sử dụng chống nắng. Mặc dù hầu hết các nghiên cứu đều sử dụng chống nắng cho cả hai nhóm đối tượng nghiên cứu (nhóm điều trị và nhóm chứng), hầu hết các tác giả đều suy luận ra rằng tất cả các chất làm trắng đều tăng hiệu quả khi sử dụng kèm với chống nắng [43]. Tuy nhiên cần phải lưu ý rằng mặc việc sử dụng chống nắng là rất quan trọng trong điều trị tấn công và duy trì, nhưng bản thân nó không thể ngăn chặn sự tái phát [44], và do đó, duy trì bằng thuốc bôi là điều bắt buộc. Lựa chọn thuốc bôi duy trì sẽ tùy thuộc vào mức độ tuân thủ điều trị và độ nặng của nám trong lần tư vấn đầu tiên [41, 45].

Có một số ít nghiên cứu về việc giảm dần liều thuốc bôi khi điều trị nám. Trong một nghiên có kiểm soát, mù đôi và ngẫu nhiên, Arellano đã so sánh việc giảm dần liều (3 lần mỗi tuần cho tháng đầu tiên, sau đó 2 lần mỗi tuần cho tháng thứ 3, và sau đó là 1 lần mỗi tuần cho tháng thứ 4) so với việc duy trì sử dụng 2 lần mỗi tuần. Kết quả cho thấy cả hai nhóm đều có hiệu quả tương tự nhau; tuy nhiên khi bôi cố định 2 lần mỗi tuần sẽ giúp trì hoãn sự tái phát lâu hơn trong nhóm bệnh nhân nám nặng, trong khi đó liệu pháp giảm liều dần lại có hiệu quả hơn so với nhóm nám trung bình [45].

KẾT LUẬN

Thuốc bôi vẫn là tiêu chuẩn vàng trong điều trị nám, trong đó hydroquinone là chất được sử dụng rộng rãi và được nghiên cứu nhiều nhất. Tuy nhiên, trong những năm gần đây các nghiên cứu đã chuyển hướng từ việc sử dụng hydroquinone đơn trị liệu sang nghiên cứu những chất có hiệu quả tương đương nhưng an toàn hơn. Đơn trị liệu với azelaic acid, retinoids, kojic acid, và các chất làm trắng mới được ủng hộ trong những năm gần đây, đặc biệt là trong kỉ nguyên của dược mĩ phẩm không chứa hydroquinone như hiện nay. Mặc dù bùng nổ nhiều liệu pháp điều trị nám mới, công thức phối hợp bộ ba thuốc vẫn là liệu pháp thuốc bôi hiệu quả nhất cho đến bây giờ. Cuối cùng, điều hết sức quan trọng là phải sử dụng kem chống nắng phổ rộng- sự thành công của điều trị nám phụ thuộc vào việc chống nắng nghiêm ngặt và xem đây như là một liệu pháp điều trị bổ trợ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gupta AK, Nouri K, Taylor S. The treatment of melasma: a review of clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2006;55(6):1048-65.
2. Prignano F, Ortonne JP, Buggiani G, Lotti T. Therapeutical approaches in melasma. Dermatol Clin. 2007;25(3):337-42.
3. Rigopoulos D, Gregorious S, Katsamabas A. Hyperpigmentation and melasma. J Cosm Dermatol. 2007;6:195-202.
4. Briganti S, Camera E, Picardo M. Chemical and instrumental approaches to treat hyperpigmentation. Pigment Cell Res. 2003;16(2):101-10.
5. Bandyopadhyay D. Topical treatment of melasma. Ind J Dermatol. 2009;54(4):303
6. Sarkar R, Pooja A, Garg VK, Sonthalia S, Gokhale N. Melasma update. Ind Dermatol Online J. 2014;5(4):426-35.
7. Ibrahim Z, Gheida S, Maghraby G, Farag Z. Evaluation of the efficacy and safety of combinations of hydroquinone, glycolic acid, and hyaluronic acid in the treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2015;14(2):113-23.
8. Tirado-Sanchez A, Santamaria-Roman A, Ponce Olivera RM. Efficacy of dioic acid compared with hydroquinone in the treatment of melasma. Int J Dermatol. 2009;48:893-5.
9. Marta R, Berneburg M, Arellano I, Picaro M. Treatment of melasma. J Am Acad Dermatol. 2006;54(5):S272-81.
10. Ebanks JP, Wickett RR, Boissy RE. Mechanisms regulating skin pigmentation: the rise and fall of complexion and coloration. Int J Mol Sci. 2009;10(9):4066-87.
11. Balina LM, Graupe K. The treatment of melasma. 20% azelaic acid versus 4% hydroquinone. Int J Dermatol. 1991;30(12):893-5.
12. Sivyathorn A, Verallo-Rowell V, Graupe K. 20% Azelaic acid cream in the topical treatment of melasma: a double-blind comparison with 2% hydroquinone. Eur J Dermatol. 1995;5:680-4.
13. Lim JT. Treatment of melasma using Kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. Dermatol Surg. 1999;25:282-4.
14. Kim DH, Hwang JS, Baek HS, Lee BG, Chang I, Kang H, et al. Development of 5-[(3- aminopropyl)phosphinooxy]-2-(hydroxymethyl)-4H-pyran-4..

DƯỢC THẢO TRỊ NÁM

13

Evangeline B. Handog, Maria Juliet Enriquez -Macarayo, và Ricky Hipolito

GIỚI THIỆU

Hiểu biết nhiều hơn về sinh bệnh học của nám giúp chúng ta tìm được nhiều dược chất điều trị hơn, đặc biệt là những chất có nguồn gốc từ thực vật. Trong khi vai trò của tyrosinase đã được biết rõ và nhiều con đường liên quan đến sinh tổng hợp melanin đã được làm sáng tỏ bởi các nghiên cứu phân tử; thì các điều chỉnh dịch mã và sau dịch mã của tyrosinase và các enzyme tham gia vào quá trình sinh tổng hợp melanin khác cũng đã được xác định là mục tiêu trong điều trị nám [1].

Với nám hình thành do peroxide và các gốc tự do, thì các hoạt chất có khả năng dọn dẹp gốc tự do và chống oxi hóa sẽ trở thành lựa chọn có giá trị trong điều trị nám. Nhờ hiểu biết sâu hơn về sinh lý bệnh nám và các nghiên cứu lâm sàng, các hoạt chất có nguồn gốc thực vật ít tác dụng phụ hơn đang ngày càng được quan tâm và có vị trí đứng trong các liệu pháp điều trị nám.

Mặc dù hiện có rất nhiều phương pháp điều trị, thì nám vẫn là một thử thách thực sự. Bệnh thường có xu hướng tái phát, điều này góp phần khiến bệnh nhân không hài lòng với quá trình điều trị. Hơn nữa, tiêu chuẩn vàng trong điều trị nám, hydroquinone là nguyên nhân gây ochronosis nếu sử dụng lâu dài. Các thuốc bôi điều trị có sẵn khác gồm retinoids bôi, azelaic acid, và kojic acid. Các loại acid peel da trị nám gồm glycolic acid, trichloroacetic, salicylic, và lactic acid. Tất cả các hoạt chất ở trên đều gây tác dụng phụ nếu sử dụng lâu dài và không thể phòng ngừa sự tái phát nám [2].

Bài nghiên cứu tổng quan của Fisk được công bố vào năm 2014 cho thấy các hoạt chất thực vật đang trở thành liệu pháp điều trị thay thế phổ biến trong điều trị tăng sắc tố [3]. Những chất này hiệu quả hơn với dạng tăng sắc tố thượng bì và do đó nên phối hợp những hoạt chất này vào liệu trình điều trị chuẩn. Tuy nhiên, bài tổng quan cũng cho rằng cần có thêm nhiều nghiên cứu lâm sàng đánh giá sự phối hợp các hoạt chất có nguồn gốc thực vật với các điều trị chuẩn hiện có.

Những hoạt chất nguồn gốc thực vật được bàn luận trong chương này đã được nghiên cứu kĩ lưỡng và được sự ủng hộ của các nghiên cứu in vitro (nghiên cứu trong ống nghiệm) và nghiên cứu lâm sàng. Những chất này cũng đã được phối hợp vào các loại dược mỹ phẩm hiện đang lưu hành trên thị trường.

CÁC CHẤT ỨC CHẾ TYROSINASE

Aloe vera (nha đam), rumex occidentalis, bearberry (cây thường xanh dây leo) (lần lượt là các hình 13.1, 13.2 và 13.3) là những cây có khả năng ức chế tyrosinase.

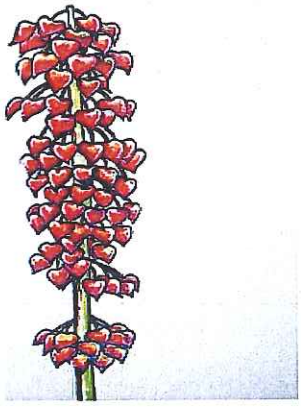
1. Nha đam

Nha đam là cây mọng nước sống lâu năm (hình 13.1) mọc tự nhiên ở khu vực Bắc Mỹ nhưng ngày nay có thể tìm thấy loài cây này ở vùng nhiệt đới và các khu vực ấm áp trên thế giới, bao gồm cả Châu Á. Có thể tách chiết ra chất lỏng quánh, trong

suốt từ lá nha đam tươi. Các tác dụng của nha đam được miêu tả trong đông y gồm làm nhanh lành vết thương và vết bỏng [4].

Hình 13.1 Aloe vera (nha đam)

Hình 13.2 Rumex occidentalis



Aloesin là chất ức chế sắc tố có nguồn gốc từ nha đam. Nghiên cứu của Choi và cộng sự cho thấy rằng aloesin giúp ngăn sự hình thành sắc tố do tia UV trên da khỏe mạnh của các tình nguyện viên tha gia nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu cho thấy khả năng ức chế tăng sắc tố của aloesin cao hơn so với nhóm chứng nhưng thấp hơn so với arbutin. Tuy nhiên, aloesin khi sử dụng với arbutin cho hiệu quả ức chế sắc tố tốt hơn so với sử dụng arbutin một mình. Nghiên cứu này ủng hộ cho việc sử dụng aloesin trong các sản phẩm dược mỹ phẩm không kê đơn (OTC) hiện nay [5].

2. Rumex occidentalis

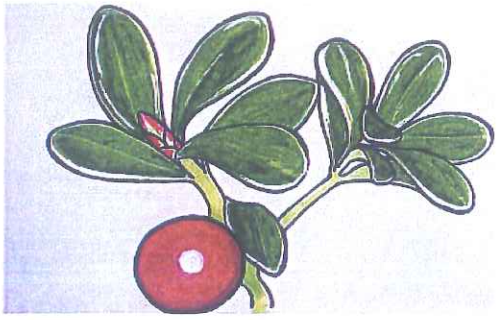
Rumex occidentalis là thực vật sống lâu năm (hình 13.2) được tìm thấy ở khu vực Bắc Mỹ, Châu Á, và Châu Âu. Nó là loài thực vật nhiều lá với tán lá hẹp [6]. Rumex occidentalis là loại thuốc truyền thống được sử dụng để nhuận tràng, giúp ngon miệng và lọc gan. Bôi chiết xuất từ cây này có thể giúp giảm châm chích ở vết côn trùng cắn [7].

Một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi được thực hiện bởi Mendoza cho rằng kem bôi chứa 3% chiết xuất Rumex occidentalis có hiệu quả làm sáng da tương đương với hydroquinone 4%. Nghiên cứu này được thực hiện trên 45 phụ nữ người Philippin, họ ngẫu nhiên được bôi hydroquinone 4%, kem rumex occidentalis 3% và giả dược [8].

3. Bearberry

Bearberry là cây bụi thường xanh (hình 13.3) thường cao không quá 6 inches. Các lá xếp so le nhau trên cành và hoa màu trắng đến hồng. Bearberry là cây mọc tự nhiên ở các vùng Labrador, Alaska, Virginia, Illinois, Nebraska và New Mexico [9].

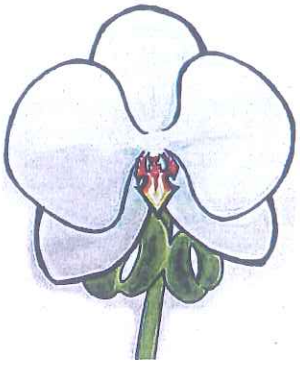
Hình 13.3 Bearberry (cây thường xanh dây leo)



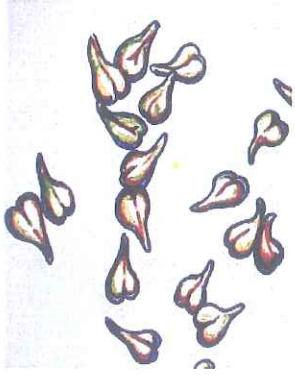
Arbutin, một chất ức chế tyrosinase cũng có nguồn gốc từ bearberry, là dạng glycosylated của hydroquinone [10]. Arbutin được xem là chất thay thế an toàn cho hydroquinone khi sử dụng lâu dài và chất này thường được sử dụng do có hiệu quả tương đương nhưng lại ít tác dụng phụ hơn [10-12].

CHẤT CHỐNG OXY HÓA/TRUNG HÒA GỐC TỰ DO/ CHỐNG ÁNH NẮNG

Trong phân loại thuộc nhóm này có các loại thực vật sau: phong lan (orchids), pro anthocyanidin chiết xuất từ hạt nho, procyanidin từ cây thông đỏ (pine bark), quả cà phê (coffeeberry), chiết xuất trà xanh (Camellia sinensis), cam thảo (licorice - Glycyrrhiza glabra), dâu tằm (mulberry-Morus alba), đậu nành (soy), và umbelliferone từ cà rốt (hình 13.4, 13.5, 13.6, 13.7, 13.8, 13.9, 13.10, 13.11 và 13.12).



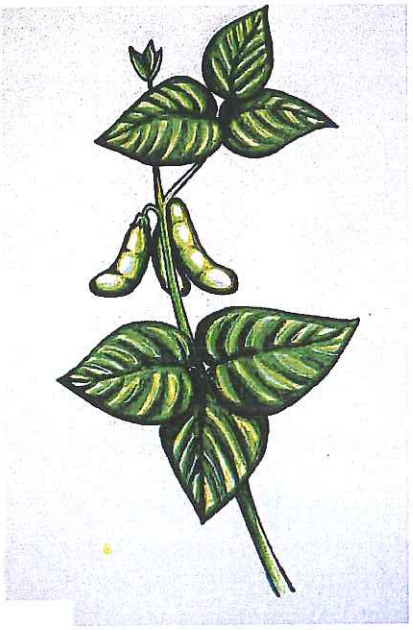
Hình 13.4 Phong lan



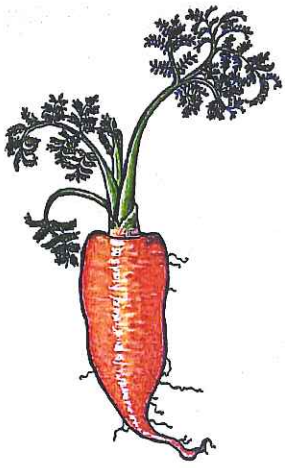
Hình 13.5 hạt nho

Hình 13.6 Cây thông đỏ

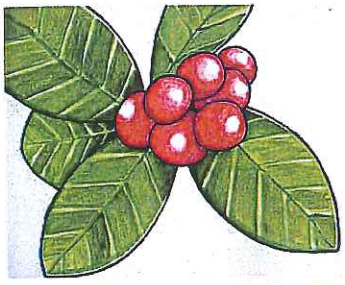
Hình 13.7 cây dâu tằm



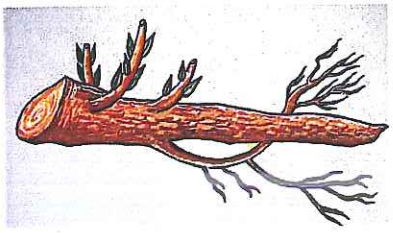
Hình 13.8 cây đậu nành



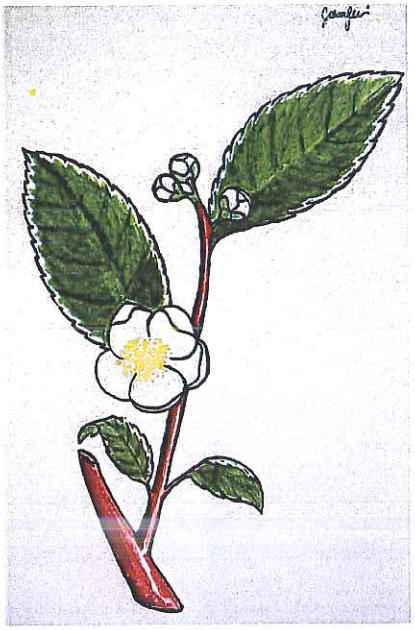
Hình 13.9 cà rốt



Hình 13.10 Quả cà phê



Hình 13.12 Rễ cam thảo



Hình 13.11 Trà xanh

1. Phong lan

Phong lan là loài cây cỏ lâu năm phân bố rộng rãi ở các khu rừng vùng nhiệt đới và cận nhiệt. Mặc dù họ gia đình phong lan rất đa dạng, nhưng hoa của chúng rất đặc trưng, hoa có 3 cánh, 3 lá đài và một trụ mang hoa ở giữa (hình 13.4) [13]. Tadakoro và các cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu hai nữa mặt để so sánh kem chiết xuất phong lan và vitamin C 3%. Kết quả được đánh giá bằng chỉ số melanin, đánh giá lâm sàng, và bảng tone màu da cho thấy có hiệu quả tương đồng giữa chất chiết xuất phong lan và vitamin C khi kết thúc nghiên cứu [14].

2. Flavonoids

Flavonoids là một nhóm các chất có mặt tự nhiên trong trái cây, rau củ, trà, và rượu. Sự khác nhau trong cấu trúc phenol là cơ sở của sự phân nhóm và tính da đạng trong hoạt động sinh lý của flavonoids [15, 16]. Các nhóm chính của flavonoids gồm flavones, flavanones, catechins, và anthocyanins [16]. Trong khi flavones và anthocyanins được tìm thấy trong các quả mọng và nho, thì flavanones được tìm thấy trong vỏ chanh và trái cây khác, và catechins có mặt trong rượu đỏ và trà. Một số cơ chế tác dụng của flavonoids đã được xác định trong các nghiên cứu in vitro như ức chế nitric oxide, bất động bạch cầu, và ức chế chuyển hóa acid arachidonic [16]. Hoạt tính ức chế sắc tố của họ chất này dựa vào khả năng chống oxy hóa, ức chế tyrosinase và oxi hóa DOPA [2].

a. Chiết xuất hạt nho

Nho là cây thân leo mọc tự nhiên ở nhiều khu vực trên thế giới, đặc biệt ở vùng nhiệt đới, cận nhiệt và một số vùng khí hậu ôn hòa. Nho thuộc giống Cissus, Parthenocissus, Ampelopsis và Vitis [17]. Proanthocyanidin là một chất chống oxi hóa được chiết xuất từ hạt nho (hình 13.5) [17].

Yamakoshi và các cộng sự đã phát hiện ra rằng khi ăn bột có chứa 81.0% proanthocyanidin (GRavinol TM) sẽ mang lại hiệu quả lên nám. Mười một bệnh nhân đã hoàn thành một nghiên cứu trong 12 tháng (nghiên cứu không mù đôi). Kết quả được ghi nhận bằng máy đo màu (colorimetry) và chỉ số melanin cho thấy có sự cải thiện đáng kể về độ sáng của da và giảm kích thước tổn thương nám [18].

b. Procyanidin

Procyanidins có mặt trong táo, cây thông đỏ (hình 13.6), quế (cinnamon), quả aronia, hạt ca cao (cocoa bean), và hạt nho là những chất có khả năng oxy hóa cao trong các nghiên cứu in vitro [19]. Chất này tham gia kiểm soát con đường arachidonic acid, ức chế phiên mã gen và sự biểu hiện protein của các chất trung gia quá trình viêm, và do đó có tác dụng kháng viêm [20]. Loài Pinus pinaster (thông biển Pháp) mọc ở đồng bằng ven biển ở Pháp, Tây Ban Nha và Bồ Đào Nha [21].

Handog đã tiến hành một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi để xác định tác dụng làm sáng da của các viên nén chứa 24 mg procyanidin, 6 mg β-carotene, 60 mg ascorbic acid, và 15 IU D-α- tocopherol acetate. Sau 8 tuần, kết quả cho thấy có sự giảm hàm lượng melain đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị ($p<0.00001$). Điểm MASI cũng giảm ở cả hai nhóm bệnh nhân điều trị và nhóm giả dược ($p<0.001$) nhưng mức độ giảm ở nhóm điều trị cao hơn nhiều ($p <0.0001$) [22].

3. Pycnogenol

Pycnogenol là thực phẩm chức năng được sử dụngcho nhiều mục đích. Mặc dù không đủ bằng chứng về lợi ích của pycnogenol đối với các bệnh lí mạn tính [23], nhưng nó vẫn tồn tại trên thị trường thực phẩm chức năng. Pycnogenol đã được báo cáo là có hoạt tính chống oxi hóa và kháng viêm [24]. Dạng uống của pycnogenol, sử dụng 50-200 mg mỗi ngày đã được sử dụng để hỗ trợ cho nhiều bệnh lý khác nhau như suy tĩnh mạch mạn tính, đái tháo đường, tăng huyết áp và bệnh lí võng mạc [24].

Đối với nám, liều khuyến cáo là 75 mg/ngày [24]. Ni và các cộng sự đã cho 30 phụ nữ sử dụng 75 mg pycnogenol hàng ngày. Sau 30 ngày nghiên cứu, họ thấy diện tích vùng nám giảm trung bình 25.86 ± 20.39 mm ($p<0.001$) [25]. Hai mươi chín bệnh nhân nám được Campos cho sử dụng pycnogenol 100 mg mỗi ngày, sau hai tháng điều trị các bệnh nhân đạt sự cải thiện từ 26-50% thông qua đánh giá mù đôi và xác nhận lại bằng hình ảnh kĩ thuật số [26]. Trong một nghiên cứu đánh giá khả năng dự phòng của pycnogenol đối với tăng sắc tố dạng nám do IPL, Campos đã cho 25 bệnh nhân sử dụng pycnogenol 100mg mỗi ngày sau 3 liệu trình điều trị IPL. Kết quả cho thấy không có bệnh nhân nào bị tăng sắc tố dạng nám ở vùng tay được điều trị, trong khi đó có hai trường hợp tăng sắc tố ở nhóm chứng (nhóm không uống pycnogenol sau điều trị IPL) [27].

4. Hạt cà phê

Coffea Arabica là một trong hai giống cà phê đang được trồng ngày nay, chiếm khoảng 75-80% sản lượng trên thế giới [28]. Giống cà phê này sinh trưởng tốt nhất ở các vùng cận nhiệt đới và xích đạo. Chiết xuất tự nhiên hạt cà phê (hình 13.7) rất giàu chất chống oxy hóa polyphenol, đặc biệt là cholorogenic acid, condensed proanthocyanidins, quinic acid, và ferrulic acid [29].

Năm 2010, McDaniel đã nghiên cứu đánh giá hiệu quả của chiết xuất hạt cà phê 1% đối với các tình trạng lão hóa ánh sáng (bao gồm tăng sắc tố) trên 30 phụ nữ bị lão hóa da ánh sáng ở mức độ trung bình. Trong thời gian 6 tuần, 20 phụ nữ được bôi toàn mặt và 10 phụ nữ được bôi nữa mặt. Hai mươi phụ nữ được bôi toàn mặt bằng chiết xuất cà phê trong khi đó 10 phụ nữ còn lại được bôi chất chiết xuất lên một bên mặt và bên còn lại bôi giả dược. Kết quả được đánh giá mù đôi bởi các bác sĩ da liễu. Kết quả cho thấy những bệnh nhân bôi toàn mặt có 27% cải thiện khi đánh giá tổng quát, 16% về nếp nhăn và các rãnh nhỏ, 18% về da khô và sần sùi, và 25% về tăng sắc tố. Trên những bệnh nhân bôi nửa mặt, có sự cải thiện đáng kể ở vùng da sử dụng chất chiết xuất cà phê so với vùng da dùng giả dược [29].

5.Chiết xuất trà xanh

Chiết xuất trà xanh từ cây Camellia sinensis (hình 13.8), loài cây được trồng ở Trung Quốc hơn 3000 năm. Hợp chất polyphenolic từ chiết xuất trà xanh có tác dụng chống viêm, chống oxi hóa, và chống ung thư. Khả năng chống oxi hóa và ức chế tyrosinase trong môi trường ống nghiệm có thể giải thích cho tác dụng làm sáng da của chiết xuất trà xanh [30].

No và cộng sự phát hiện chiết xuất trà xanh ức chế tyrosinase của nấm trong ống nghiệm [31].

6. Cam thảo

Glycyrrhiza glabra (hình 13.9), tên tiếng việt là cam thảo, là một loài thảo mộc sống lâu năm thuộc họ đậu mọc tự nhiên ở Eurasia, Bắc Phi, và Tây á. Cam thảo cao khoảng 1 mét, lá xuất hiện dạng cặp mọc theo thân cây, hoa màu xanh dương nhạt đến tím được giữ trong một chóp hình nón [32]. Chiết xuất cam thảo có khả năng ức chế sắc tố, phân tán melanin, ức chế sinh tổng hợp melanin và ức chế enzyme cyclooxygenase [2].

Glabridin (một polyphenolic flavonoids) là thành phần chính của chiết xuất có khả năng ngăn tăng sắc tố do tia UVB. Chất này còn có khả năng kháng viêm bằng cách ức chế các anion superoxide và cyclooxygenase [33]. Một thành phần khác có trong chiết xuất là liquiritin đã được báo cáo là có tác dụng lên sự phân tán và loại bỏ melanin thượng bì [34].

Alobaidi và các cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi trên 100 phụ nữ tình nguyện bị nám. Nghiên cứu 28 ngày cho thấy 93% bệnh nhân được điều trị với kem glycyrrhiza glabra 2.5% có sự cải thiện, trong khi đó chỉ 4% cải thiện được thấy ở nhóm dùng giả dược. Sự khác biệt lớn này có ý nghĩa thống kê mạnh (giá trị p: 0.001) [35].

7. Dâu tằm

Morus alba (hình 13.10), hay còn được gọi là dâu tằm trắng, là cây mọc tự nhiên ở Trung Quốc nhưng bây giờ có thể thấy khắp mọi nơi ở Mỹ [36]. Dâu tằm trắng là loài cây bụi sống lâu năm có thể cao đến 15m. Lá cây hình ovan và sắp xếp luân phiên nhau, hoa có nhụy. Trái dâu tằm có thể có màu trắng, đen hoặc tím.

Lee và các cộng sự đã đánh giá khả năng ức chế tyrosinase và superoxide của chiết xuất dâu tằm trong môi trường ống nghiệm. Thí nghiệm này đã sử dụng chất chiết xuất chứa 85% ethanol từ lá cây dâu tằm. Xét nghiệm phân tích tyrosinase của nấm và động vật có vú đã được sử dụng để xác định khả năng ức chế tyrosinase và để đánh giá khả năng ức chế superoxide người ta đã sử dụng phương pháp Oyanagui. Trong các xét nghiệp phân tích tyrosinase của nấm, khả năng ức chế được đánh giá bằng IC50 (nồng độ chất thử cần thiết để ức chế 50% hoạt tính của tyrosinase). Khả năng ức chế mạnh hoạt tính của tyrosinase theo IC50 ở nồng độ 0.29 ug/ml. Tyrosinase bị ức chế 50% hoạt tính ở nồng độ 63.3 ug/ml. Khả năng ức chế superoxide 8.3% ở nồng độ 100 ug/ml. Khả năng ức chế tyrosinase của chiết xuất dâu tằm mạnh hơn kojic acid 4.5 lần khi phân tích trên nấm và kết quả cũng tương tự đối với các phân tích trên người [37].

8. Đậu nành

Đậu nành là loại cây ngắn ngày thuộc họ đậu (hình 13.11) được trồng như là thực phẩm nông nghiệp giàu đạm và được chế biến thành các thực phẩm đóng gói. Loài này được cho là có nguồn gốc từ một loài cây dại ở khu vực Đông Á. Ngày nay, đậu nành được trồng khắp nơi trên thế giới, các nước có sản lượng đậu nành lớn nhất là USA, Brazil, và Trung Quốc. Đậu nành là loài cây phân cành dựng đứng, có thể cao đến trên 2m. Hoa màu trắng hoặc sắc tím. Hạt đậu nành được giữ bên trong một lớp vỏ màu vàng, xanh, nâu, đen hoặc có hai màu [38]. Các thành phần chính của đậu nành có khả năng ức chế sắc tố là những chất ức chế enzyme thủy phân protein và isoflavones. Chất ức chế enzyme thủy phân protein làm giảm hoạt PAR-2,

từ đó ức chế sự vận chuyển của melanosome [39]. Isoflavones làm giảm sinh tổng hợp melanin bằng cách ức chế hoạt động của enzyme DOPA oxidase [40].

Các bệnh nhân nữ có phân loại da type I-II đã tham gia vào một nghiên cứu của Wallo để đánh giá tác dụng của dưỡng ẩm chứa đầu nành lên lão hóa ánh sáng. Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có nhóm chứng được tiến hành trong 12 tuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy dưỡng ẩm đậu nành có hiệu quả tốt hơn đáng kể so với giả dược ($p<0.05$) đối với các tăng sắc tố, đốm đỏ, đường rãnh nhỏ, cấu trúc, tone màu và diện mạo chung của da [41].

9. Umbelliferone

Umbelliferone (UMB) hay 7-hydroxycoumarin là một hợp chất chứa phenol có khả năng chống nắng, chống oxi hóa và kháng viêm. Chất này là sản phẩm của loài cây thuộc họ hoa tán bao gồm cây cà rốt và cây rau mùi [42]. Cà rốt (Daucus carota sativus) (hình 13.12) được phát hiện ở Hà Lan vào thế kỉ thứ 17 [43].

Bảng 13.1 các chất ức chế tyrosinase

Hoạt chất/ nguồn gốc thực vật/dạng bào chế	Nghiên cứu
Aloesin/ chiết xuất nha đam/ dạng bôi	P: 15 I: Thử nghiệm so sánh ngẫu nhiên, các tình nguyện viên được chia thành 4 nhóm (nhóm chứng, nhóm bôi aloesin, nhóm arbutin, và nhóm aloesin kết hợp arbutin). Sau đó, các bệnh nhân được chiếu tia UV 210 mJ. Sự hình thành sắc tố sẽ được xác định sau 15 ngày. O: Khả năng ức chế tăng sắc tố của aloesin là 34%, arbutin là 43.5%, và nhóm phối hợp hai loại thuốc bôi là 63.3 % so với nhóm chứng (N=15, $p<0.05$) Choi và cộng sự [5]
Rumex occiden-talis/kem rumex oc-cidentalis 3%	P: 45 I: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng O: Mức độ giảm trung bình của điểm MASI và giá trị thu được từ Mexameter sau 8 tuần so với trước điều trị giống nhau giữa hydro-quinone và rumex occidentalis 3% Mendoza và cộng sự [8]
Rumex occiden-talis với glycolic acid	P: 27 I: Thử nghiệm lâm sàng không mù đôi, không đối chứng (open-label, single group) O: Có sự khác biệt đáng kể khi so sánh kết quả sau 12 tuần và 24 tuần so với thời điểm trước điều trị về các giá trị L*, C*, và h*. Tỉ lệ đáp ứng cao trên lâm sàng Sabancilar và cộng sự [44]

Chú thích: P: số người tham gia nghiên cứu, I: phương pháp nghiên cứu, O: kết quả

Bảng 13.2 Chất chống oxi hóa/ chất khác

Hoạt chất/ nguồn gốc thực vật/ dạng bào chế	Hoạt tính giảm sắc tố	Nghiên cứu
Chiết xuất phong lan/ kem bôi	Chống oxi hóa	P: 48 I: Nghiên cứu hai nửa mặt, một bên bôi sản phẩm chứa chiết xuất phong lan hoặc dẫn xuất vitamin C 3% O: Đánh giá bằng chỉ số melanin, đánh giá lâm sàng, thang điểm tone màu da, và bộ câu hỏi cho thấy mức độ cải thiện giống nhau giữa chiết xuất phong lan và dẫn xuất vitamin C Tadokoro và cộng sự [14]
Proanthocyanidin/ chiết xuất hạt nho/ dạng bột tan được trong nước chứa 81.0% proanthocyanidin (GravinolTM)12	Chống oxi hóa	P: 12 bệnh nhân, trong thời gian 12 tháng I: Nghiên cứu mở, đơn nhóm ở phụ nữ Nhật Bản bị nám. O: Đánh giá bằng máy đo màu sắc (colorimetry) cho thấy 5 bệnh nhân có cải thiện sau 3 tháng ($p< 0.05$), 10 bệnh nhân sau 6 tháng ($p<0.01$) và 6 bệnh nhân tiếp tục cải thiện sau 12 tháng ($p< 0.01$) Chỉ số melanin giảm đáng kể ở thời điểm 6 và 12 tháng. Kích thước của tổn thương cũng giảm xuống Yamakoshi và cộng sự [18]
Procyanidin/vỏ thông đỏ Pinus pinaster/viên nén chứa procyanidin (24 mg), β-carotene (6 mg), ascorbic acid (60 mg), và D-α-tocopherol acetate (15 IU)	Chống oxi hóa, trung hòa các gốc tự do	P: 56 I: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, đơn trung tâm trên đối tượng bệnh nhân Philippin. Đánh giá được thực hiện tại thời điểm trước điều trị và tuần thứ 8 sau điều trị. O: Hàm lượng melanin giảm đáng kể ở những bệnh nhân tham gia điều trị ($p<0.0001$). Điểm MASI giảm ở cả nhóm điều trị và nhóm chứng ($P<0.001$) nhưng nhóm điều trị giảm nhiều hơn nhóm chứng ($p<0.0001$) Handog và cộng sự [22]

Pycnogenol/vỏ thông đỏ Pinus pinaster/viên nén 25, 50, 100 mg	Chống oxi hóa, trung hòa các gốc tự do	P: 30 I: Một nhóm phụ nữ bị nám được sử dụng 75 mg pycnogenol mỗi ngày trong 30 ngày O: Diện tích nám giảm trung bình 25.86 ± 20.39 mm (2) ($p<0.001$) và hàm lượng sắc tố giảm trung bình 0.47 ± 0.51 đơn vị ($p<0.001$) Ni và cộng sự [25] P: 29 I: Một nhóm phụ nữ bị nám được sử dụng 100 mg pycnogenol mỗi ngày trong 30 ngày O: Quan sát mù đôi cho thấy có sự cải thiện 26-50% trên 48,14% bệnh nhân sau 2 tháng điều trì; kết quả được xác nhận bằng cách sử ảnh kĩ thuật số chuẩn. Campos và Pitassi [26] P: 50 I: Thử nghiệm lâm sàng mù đôi sau 3 liệu trình IPL. Nhóm bệnh nhân điều trị được sử dụng pycnogenol 100 mg trong 3 tháng O: Có hai bệnh nhân bị tăng sắc tố ở nhóm chứng, trong khi đó không ai bị tăng sắc tố ở nhóm điều trị bằng pycnogenol Campos và Pitassi [27]
Flavonoid/rutin succinate bioflavonoid	Trung hòa các gốc tự do, chống nắng	I: Nghiên cứu in vitro về hoạt tính trung hòa gốc tự do và chống nắng của flavonoid O: Mức độ ức chế gốc tự do là 36.7%. Cấu trúc hóa học của rutin succinate giúp chất này có khả năng chống lại tia UVA
Đậu nành/lotion đậu nành	Ức chế thụ thể 2 của protease làm giảm quá trình thực bào melanosome của tế bào sừng [40, 46]	P: 27, đối tượng là các phụ nữ da trắng từ 30-70 tuổi có phân loại da ánh sáng I-III bị lão hóa ánh sáng đối xứng mức độ nhẹ đến trung bình I: Nghiên cứu lâm sàng hai nữa mặt, mù đôi, có đối chứng O: Vùng da được điều trị cải thiện rõ về đốm nâu, tăng sắc tố lốm đốm, nếp nhăn nhỏ, khô ráp bắt đầu từ tuần thứ 4 cho đến cuối nghiên cứu. Mức độ cải thiện có ý nghĩa thống kê (p: 00005) Wu và cộng sự [46

Dưỡng ẩm chứa đậu nành (Aveeno Positively Radiant Daily moisturizer, Johnson and Johnson CCI, Skillman, NJ)	Ức chế thụ thể 2 của protease làm giảm quá trình thực bào melanosome của tế bào sừng [40, 46	P: 63, đối tượng là các phụ nữ từ 30-61 tuổi có phân loại da ánh sáng I-III I: Nghiên cứu lâm sàng hai nữa mặt, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng O: Kết thúc nghiên cứu ở tuần thứ 12 người ta thấy nhóm sử dụng dưỡng ẩm đậu nành cải thiện nhiều hơn hơn so với nhóm chứng ($p < 0.05$). Các vấn đề da được cải thiện gồm tăng sắc tố lốm đốm, đục màu, rãnh nhỏ, cấu trúc chung, tone màu, và diện mạo chung của da. Wallo và cộng sự [41]
Dưỡng ẩm chống nắng UVA/UVB SPF 15 chứa chiết xuất đậu nành không biến tính	Ức chế thụ thể 2 của protease làm giảmquá trình-hthực bào melanosome của tế bào sừng [40,46]	P: Các phụ nữ da màu bị rối loạn sắc tố I: Nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng O: Có sự cải thiện rõ về các vấn đề như tăng sắc tố lốm đốm, cấu trúc và diện mạo chung của da so với nhóm giả được kể từ tuần thứ 2 Finkey [47]
Triterpene, saponins, và flavonoids (Alobaidi)/cam thảo/kem chiết xuất cam thảo 2.5%		P: 93 phụ nữ bị nám I: Nghiên cứu lâm sàng mù đôi, có đối chứng trong 28 ngày O: Nám cải thiện ở 93% bệnh nhân ở nhóm điều trị so với 4% ở nhóm giả dược (P: 0.0007) Zhu and Gao [34]
Các chất chống oxi hóa gốc polyphenol (đặc biệt là chlorogenic acid, condensed proanthocyanidins, quinic acid, và ferrulic acid)/ chiết xuất hạt cà phê/ kem CBE 1%, rửa mặt CBE1%	Chống oxi hóa/trung hòa gốc tự do	P: 27 (17 = bôi toàn mặt, 10 = bôi nửa mặt) phụ nữ bị lão hóa ánh sáng trung bình I: 6 tuần; các bệnh nhân được bôi hoạt chất lên toàn mặt hoặc bôi hoạt chất lên nửa mặt, nửa mặt còn lại bôi giả dược O: Đánh giá mù đôi được thực hiện bởi các bác sĩ da liễu. Mức độ cải thiện ở những người bôi toàn mặt: tổng quát (27%), nếp nhăn và rảnh nhỏ (16%), da khô và sần sùi (18%), và sắc tố (25%). Ở những người bôi nữa mặt thì nữa mặt được bôi hoạt chất cải thiện nhiều hơn rõ so với nữa mặt bôi giả dược McDaniel [29]

Mulberroside F/ dâu tằm/ chiết xuất methanol 85% từ lá dâu tằm khô	Ức chế tyrosinase/ức chế sự hình thành melanin/ trung hòa superoxide	I: Nghiên cứu in vitro; thử nghiệm chất chiết xuất với tyrosinase của nấm và động vật có vú. Khả năng trung hòa superoxide được xác định bằng phương pháp Oyanagui O: Chất chiết xuất cho thấy có khả năng ức chế tyrosinase nấm cao gấp 4.5 lần so với kojic acid, kết quả tương tự khi nghiên cứu với tyrosinase động vật có vú. Lee và cộng sự [37]

Chú thích: P: đối tượng nghiên cứu, I: phương pháp nghiên cứu, O: kết quả

CÁC CHẤT LÀM TRẮNG MỚI CÓ NGỒN GỐC THỰC VẬT (BẢNG 13.3)

Sau đây là bảng liệt kê những chất làm trắng mới và đang được nghiên cứu:

Bảng 13.3 Các chất làm trắng khác và nguồn gốc

Hoạt chất	Nguồn gốc
Artocarpanone	Cây Artocarpus heterophyllus ở Indonesia
4-n-butylresorcinol hoặc rucinol	Có ở nhiều loại cây
Ursolic acid	Vỏ táo, ngò thơm
Anthraquinones	Đại hoàng (Rhubarb)
Cinnamic acid	Nhiều loài
Macelignan	Myristica fragrans, một loại cây thường xanh
Gallic acid	Gallnut, nho, trà, cây hoa bia (hóp), và cây sồi
Glycine	Thịt, cá, thực phẩm từ sữa, cây họ đậu
Isopanduratin A và 4-hydroxypanduratin A	Kaempferia pandurate Roxb (gừng Trung Quốc)
Kurarinol, kuraridinol, và trìolirhizin	Sophora flavescens (hoàng cầm râu)
Selina dien-8-one	Atractylodis Rhizoma Alba (bạch truật)
Taxifolin	Hành, thông biển Pháp, kế sữa (milk thistle) và hạt tamarind
Deoxyarbutin và các dẫn xuất thế hệ hai của nó	Tổng hợp bằng cách loại bỏ nhóm hydroxyl khỏi chuỗi đường của arbutin
Hydroperoxytraxastane- type triterpene	Arnica Montana (cúc núi)
Piceatannol	Nho, chanh dây, bạch trà, cốt khí củ Nhật Bản (knotweed)

KẾT LUẬN

Nám là rối loạn sắc tố khó điều trị, tuy nhiên ngày càng có nhiều nghiên cứu được thực hiện để tìm kiếm chất làm trắng mới, trong đó các chất có nguồn gốc từ thực vật được cho là có tính an toàn cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ebanks JP, Wickett RR, Boissy RE. Mechanisms regulating skin pigmentation: the rise and fall of complexion coloration. Int J Mol Sci. 2009;10:4066–87.
2. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Newer and upcoming therapies for melasma. Ind J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(4):417–28.
3. Fisk WA, Agbai O, Lev-Tov HA, Sivamani RK. The use of botanically derived agents for hyperpigmentation: a systematic review. J Am Acad Dermatol. 2014;70:352–65.
4. Aloe vera gel. WHO monographs on selected medicinal plants. 1999;1. http://apps.who.int/ medicinedocs/en/d/Js2200e/6.html. Accessed Jan 31 2016.
5. Choi S, Park YI, Lee SK, Kim JE, Chung MH. Aloesin inhibits hyperpigmentation induced by UV radiation. Clin Exp Dermatol. 2002;27:513–5.
6. Calflora: information on California plants for education, research and conservation, with data contributed by public and private institutions and individuals, including the Consortium of California Herbaria. The Calflora Database organization, Berkeley. 2016. http://www.calflora. org/. Accessed 16 Jan 2016.
7. Elias J, Ketcham K. Chinese medicine for maximum immunity: understanding the five elemental types for health and well-being. New York: Three Rivers
Press, Random House, Inc; 1998. p. 271–2.
8. Mendoza CG, Singzon IA, Handog EB. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and safety of 3% Rumex occidentalis cream versus 4% hydroquinonecream in the treatment of melasma among Filipinos. Int J Dermatol. 2014;53:1412–6.
9. Bearberry. United States Department of Agriculture Plant Fact Sheet. http://plants.usda.gov/ factsheet/pdf/fs_aruv.pdf. Accessed 31 Jan 2016.
10. Maeda K, Fukuda M. Arbutin: mechanism of its depigmenting action in human melanocyte culture. J Pharmacol Exp Ther. 1996;276:765–9.
11. Draelos ZD. Skin lightening preparations and the hydroquinone controversy. Dermatol Ther. 2007;20(5):308–13.
12. Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. Exp Dermatol. 2005;14:601–8.
13. Orchid. The Columbia Encyclopedia. 6th ed. 2015. http://www.encyclopedia.com/doc/1E1- orchid.html. Accessed 17 Jan 2016.
14. Tadokoro T, Bonté F, Archambault JC, Cauchard JH, Neveu M, Ozawa K, et al. Whitening efficacy of plant extracts including orchid extracts on Japanese female skin with melasma and lentigo senilis. J Dermatol. 2010;37(6):522–30.
15. Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DEC, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PAM. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. Am J Clin Nutr. 2001;74:418–25.
16. Ververidis F, Trantas E, Douglas C, Vollmer G, Kretzschmar G, Panopoulos N. Biotechnology of flavonoids and other phenylpropanoid-derived natural products. Part I: chemical diversity, impacts on plant biology and human health. Biotechnol J. 2007;2(10):1214–34.

CHẤT LÀM TRẮNG ĐƯỜNG UỐNG 14

Evangeline B. Handog và Maria Juliet Enriquez-Macarayo

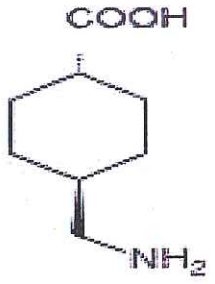
GIỚI THIỆU

Màu da không đều đặc biệt là ở những phụ nữ bị nám luôn là nỗi lo lắng và quan tâm của họ. Vài thập niên trở lại đây, việc sở hữu một khuôn mặt trắng sáng và đều màu da không chỉ là biểu tượng của sự nổi bật mà còn là sự xuất sắc và lợi thế của người phụ nữ. Ở Ấn Độ, mối quan tâm đối với màu da đã được hình thành và phát triển trong hơn hai thế kỉ đồng thời màu da cũng phản ánh được tầng lớp và giai cấp trong xã hội [1].

Các chất làm trắng hệ thống rất nhanh đã thu hút được sự chú ý của nhiều người. Quá trình thương mại các sản phẩm này đã rất phát triển và trở thành ngành kinh doanh nhiều triệu đô la. Các phụ nữ tin rằng có làn da trắng có nhiều lợi thế và họ dễ dàng bị thuyết phục để mua các sản phẩm này kể cả khi không có nhiều bằng chứng chứng minh sản phẩm đó có hiệu quả thực sự.

TRANEXAMIC ACID

Được biết đến như là chất cầm máu, tranexamic acid (trans-4-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid) (hình 14.1) là một dẫn xuất tổng hợp của amino acid lysine. Trước hết, chất này đặc biệt được sử dụng trong phẫu thuật nhờ vào khả năng chống tiêu sợi huyết của nó [2]. Vào đầu năm 1979, nghiên cứu và báo cáo đầu tiên của Nijor đã mở đường cho nhiều nghiên cứu hơn về tác dụng của nó lên nám [3]. Là chất tổng hợp tương tự lysine có khả năng ức chế đảo ngược vị trí gắn của lysine trên phân tử plasminogen, hiệu quả của TA nằm ở chỗ nó có thể ức chế các chất hoạt hóa plasminogen (PA) của plasmin.



Hình 14.1 Tranexamic acid (trans-4-amonimethyl cyclohexane carboxylic acid)

Các tế bào sừng có thể sản xuất ra PA. Các tế bào đáy thượng bì chứa các phân tử plasminogen. Plasmin đóng vai trò trong sự bài tiết yếu tố tăng tưởng nguyên bào sợi cơ bản (basic fibroblast growth factor), đây là yếu tố kích thích tăng trưởng mạnh mẽ các tế bào melanocyte. Wu và các cộng sự đã báo cáo rằng TA khi điều trị ở động vật đã cho thấy khả năng dự phòng tăng sắc tố do tia UV bằng cách ngăn

plasminogen gắn vào keratinocyte dẫn đến làm giảm hoạt động của tyrosinase trong các tế bào melanocyte. Ông cũng nói rằng một nghiên cứu khác đã được thực hiện bởi Zhang cũng cho thấy TA có thể ức chế quá trình sinh tổng hợp melanin bằng cách ngăn chặn phản ứng xúc tác của tyrosinase. Sarkar cũng khẳng định rằng TA có thể làm giảm hormone kích thích α-melnocyte, một loại hormone kích thích tổng hợp melanin [6].

Karn đã đánh giá hiệu quả của TA như là một chất hỗ trợ cho kem bôi hydroquinone và chống nắng trong điều trị nám ở 260 bệnh nhân [7]. Trong thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng trong 3 tháng này, các bệnh nhân nhóm A được uống TA 250 mg 2 lần mỗi ngày kèm với sử dụng thuốc bôi, và nhóm B chỉ sử dụng thuốc bôi. Kết quả chỉ ra rằng điểm số MASI giảm mạnh một cách có ý nghĩa thống kê từ thời điểm bắt đầu điều trị đến thời điểm 8 và 12 tuần ở nhóm A (11.08 ±2.91 so với 8.95 ±2.08 ở tuần thứ 8 và 7.84 ±2.44 ở tuần thứ 12; $p< 0.05$ ở cả hai thời điểm). Ở những bệnh nhân thuộc nhóm B, mức độ giảm điểm MASI có ý nghĩa ở thời điểm 8 tuần và không có ý nghĩa ở thời điểm 12 tuần (11.60 ±3.40 so với 9.9 ±2.61 ở tuần thứ 8 và 9.26 ±3 ở tuần thứ 12; giá trị p lần lượt $p<0.05$ và $p> 0.05$). TA có hiệu quả trong điều trị nám khi dùng liều thấp 250 mg hai lần mỗi ngày trong ít nhất 3 tháng.

Do có tác dụng chống đông, TA không an toàn nếu sử dụng lâu dài. Các tác dụng không mong muốn gồm thuyên tắc tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não và tác mạch phổi.

PYCNOGENOL/PROCYANIDIN

Pycnogenol có nguồn gốc từ chiết xuất vỏ thông đỏ, Pinus pinaster (hình 14.2). Chiết xuất này chứa 65-75% procyanidin như là thành phần hoạt chất chính. Ngoài ra còn chứa các hợp chất gốc phenol như catechin, epicatechin, cafeic acid và ferulic acid [8]. Chất này được cho là có tác dụng mạnh hơn vitamin C và E trong ống nghiệm về khả năng kháng viêm và chống oxi hóa [9]. Ngoài ra, chất này cũng đã được chứng minh có khả năng ngăn đỏ da do tia UV thông qua việc ức chế biểu hiện của yếu tố nhân (NF-kB) [8].

Trong một nghiên cứu mở trên 30 phụ nữ Trung Quốc bị nám sử dụng pycnogenol 25 mg 3 lần mỗi ngày trong 30 ngày của Ni và cộng sự đã cho thấy tỉ lệ đáp ứng 80% và không có biến chứng nào được phát hiện [9]. Handog , trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng, đã báo cáo rằng khi cho 60 phụ nữ người Philippin bị nám hai bên sử dụng phối hợp procyanidin với vitamin A, C, E đã làm giảm đáng kể mức độ nám ở hai bên má (trái: 165.85 ±70.909; phải: 161.33 ±61.824, $p< 0.0001$). Điểm MASI cũng giảm đáng kể (trái 2.4862±1.67816; phải: 1.8889±1.67110, $p<0.001$). Do đó, công thức procyanidin + vitamin A, C, E đã chứng minh được tính an toàn, dễ dung nạp với tác dụng phụ tối thiểu. Trong nghiên cứu, bệnh nhân sử dụng procyanidin 24 mg 2 lần mỗi ngày trong 8 tuần. Không có tác dụng phụ nào được báo cáo trong nghiên cứu [10].

POLYPODIUM LEUCOTOMOS (PL)

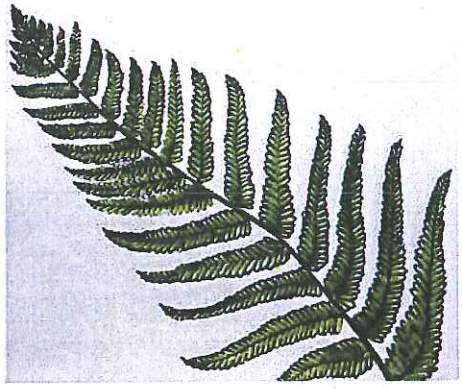
Polypodium leucotomos là một loài dương xỉ nhiệt đới (hình 14.3) có chứa polyphenol, một chất ức chế mạnh gốc tự do, có khả năng kháng viêm, chống oxi hóa và chống nắng. PL ức chế tổn thương màng do matrix metalloproteinase-1

photoinduced và giảm ngộ độc ánh sáng do psoralen/UVA [11].

Martin đã chứng minh được hiệu quả lâm sàng của P. leucotomos trong điều trị nám. Những phụ nữ tham gia nghiên cứu có độ tuổi từ 18-50 bị nám thượng bì (N=21) được chọn ngẫu nhiên sử dụng P. leucotomos đường uống hoặc giả dược 2 lần mỗi ngày trong 12 tuần. Mỗi đối tượng đều sử dụng kem chống nắng SPF 45 hàng ngày. Phương pháp đánh giá hiệu quả là sự thay đổi của các thang điểm Melasma Quality of Life Scale, MASI, và đánh giá lâm sàng của các bác sĩ tham gia nghiên cứu. Ảnh chụp thật và ảnh chụp dưới đèn UV đã được ghi nhận tại thời điểm trước điều trị, 4, 8, 12 tuần đã được đánh giá mù đôi, độc lập bởi các chuyên gia nghiên cứu. Ở tuần thứ 12, những bệnh nhân được điều trị với P. leucotomos giảm mạnh điểm MASI (5.7-3.3; $p<0.05$), trong khi đó, nhóm chứng thì không (4.7-5.7; p=NS).

Đánh giá hình ảnh cho thấy mức độ cải thiện ít và nhiều lần lượt là 43 và 17% ở những bệnh nhân điều trị P.leucotomos, so với 14 và 0% ở những bệnh nhân điều trị bằng giả dược. Tương tự, kết quả tự đánh giá của bệnh nhân cho thấy mức độ cải thiện ít và nhiều lần lượt chiếm 50 và 13 % đối với nhóm được điều trị và 17 và 0% đối với nhóm giả dược. Mười bảy phần trăm bệnh nhân điều trị giả dược bị nám nặng hơn, và không bệnh nhân nào được điều trị với P. leucotomos bị nặng hơn [12].

Hình 14.3 Polypodium leucotomos



Một bài viết tổng quan của Nestor đã trích dẫn một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, có đối chứng về đánh giá hiệu quả của PL dạng uống trên 21 phụ nữ (18-50 tuổi) bị nám. PL được sử dụng 2 lần mỗi ngày (không nói rõ liều) trong khoảng thời gian là 12 tuần kèm với sử dụng chống nắng hàng ngày. Kết quả được đánh giá bằng sự thay đổi của các thang điểm Melasma Quality of Life Scale, MASI, đánh giá lâm sàng và phân tích hình ảnh độc lập, mù đôi bởi các bác sĩ tham gia nghiên cứu. Kết thúc nghiên cứu, những người được điều trị PL có sự giảm đáng kể thang điểm MASI và điều này không thấy được ở nhóm bệnh nhân sử dụng giả dược. Tất cả các chỉ số đo lường khác đều có sự cải thiện [13].

GLUTATHIONE (GSH)

Glutathione là hợp chất phổ biến chứa nhóm sulfhydryl (SH) có hoạt tính sinh học trong cơ thể chúng ta. Glutathion là một tripeptide cấu tạo nên glutamate, L-cysteine và glycine (hình 14.4), đây là những chất chống oxi hóa mạnh đã được công nhận. Glutathione có tác dụng như là một chất làm trắng theo một vài cơ chế. Gồm: (1) kích thích sản xuất pheomelanin nhiều hơn eumelanin, (2) tác dụng của glutathione lên tyrosinase, và (3)

trung hòa các gốc tự do hoạt hóa tyrosinase [14, 15].

Nghiên cứu đầu tiên được công bố về sử dụng glutathione dạng uống như là chất làm trắng đã được tiến hành bởi Arjinpathana và các cộng sự năm 2012. Đó là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng trên 60 sinh viên y khoa, những người này được sử dụng viên nhộng chứa 250 mg glutathione 2 lần mỗi ngày lúc đói trong 4 tuần. Kết quả có sự thay đổi đáng kể chỉ số melanin và ảnh chụp trước và sau khi điều trị. Tuy nhiên, giới hạn của nghiên cứu này đó là nồng độ glutathione trong huyết tương đã không được đo lường, và chỉ tiến hành nghiên cứu trong 4 tuần, và không theo dõi đối tượng nghiên cứu để xác định thời gian chỉ số melanin trở lại như ban đầu [16].

Handog đã tiến hành một nghiên cứu sơ bộ mở, không đối chứng trên 34 bệnh nhân, trong đó 30 người đã hoàn tất nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu là những phụ nữ khỏe mạnh (tuổi từ 22-42) có phân loại ánh sáng da theo Fitzpatrick type IV hoặc V. Những người này được uống 500 mg GSH dạng viên nén hình thoi ngậm trong miệng hoặc dưới lưỡi mỗi buổi sáng trong vòng 8 tuần. Hấp thu bằng đường niêm mạc tránh đi qua hệ thống chuyển hóa và do đó liều lượng được đồng nhất. Xét nghiệm máu tổng quát và chức năng gan đã được thực hiện trước và sau nghiên cứu. Chỉ số melanin được xác định mỗi 2 tuần. Mexameter đọc ở cả vị trí phơi bày ánh sáng (giữa xương ức) và vị trí được bảo vệ (mặt duỗi cổ tay phải). Thang điểm đánh giá tổng quát được ghi nhận ở cuối nghiên cứu. Phân tích thống kê cho thấy chỉ số melanin đã giảm đáng kể sau 2 tuần, ở cả hai vị trí. Chín mươi phần trăm đối tượng tham gia nghiên cứu có sự cải thiện mức trung bình trong khi 3% thay đổi ít.

KẾT LUẬN

Các chất làm trắng hệ thống có thể là phương pháp điều trị bổ trợ hữu ích đối với những bệnh nhân có mong muốn làm da sáng hơn. Nhiều nghiên cứu cần được thực hiện để đánh giá hiệu quả của GSH khi sử dụng lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Malathi M, Thappa DM. Systemic skin whitening/lightening agents: what is the evidence? Ind J Dermatol Venereol Leprol. 2013;79:842–6.
2. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. Drugs. 1999;57:1005–32.
3. Nijor T. Treatment of melasma with tranexamic acid. Clin Res. 1979;13:3129–31.
4. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. Aesthetic Plas Surg. 2012;36:964–70.
5. Wu S, Shi H, Wu H, Yan S, Guo J, Sun Y, et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. Aesthetic Plas Surg. 2012;36:964–70.
6. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Newer and upcoming therapies for melasma. Ind J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78:417–28.
7. Karn D, Kc S, Amatya A, Razouria EA, Timalsina M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. Kathmandu Univ Med J. 2012;10(4):40–3.
8. Konda S, Geria AN, Halder RM. New horizons in treating disorders of hyperpigmentation in skin of color. Semin Cutan Med Surg. 2012;31:133–9.

PEEL HÓA CHẤT TRONG ĐIỀU TRI NÁM

15

Rosalina E.Nadela

GIỚI THIỆU

Nám được đặc trưng bởi sự gia tăng hàm lượng melanin ở da làm tăng sắc tố thượng bì. Tăng sắc tố thượng bì đã được chứng minh qua các nghiên cứu mô bệnh học nám, đây là mấu chốt của bệnh lý và là mục tiêu của các phương pháp điều trị nám [1]. Từ những hiểu biết này, việc lựa chọn peel hóa chất như là một thủ thuật điều trị nám là một lựa chọn hoàn toàn hợp lí. Cơ chế nền tảng của peel hóa chất đó là lột bỏ lớp melanin thượng bì bằng cách gây tổn thương các lớp da bề mặt một cách có kiểm soát. Tuy nhiên khi sử dụng phương pháp này trên đối tượng người da sẫm màu sẽ có nguy cơ cao hơn bị tăng sắc tố sau viêm (PIH) và làm nặng thêm tình trạng nám.

PEEL HÓA CHẤT Ở NGƯỜI DA SẪM MÀU

Peel hóa chất vẫn là công cụ hữu ích của các bác sĩ da liễu do kĩ thuật thực hiện đơn giản, không đắt tiền, và tỉ lệ biến chứng tương đối thấp. Mức độ xâm nhập của acid peel vào các độ sâu của da tùy thuộc vào loại hóa chất được sử dụng. Tác dụng của peel nông đó là làm tăng thay thế thượng bì, kích thích tăng sinh collagen, và làm điều màu da. Đặc biệt đối với nám, peel da giúp loại bỏ lớp melanin bên trong lớp thượng bì.

1. Alpha Hydroxy acid (AHA)

a. Peel glycolic acid (GAP)

Thông tin nhanh

- Có nguồn gốc từ mía.
- Tác dụng kháng viêm, ly sừng, và chống oxy hóa.
- Liệu trình peel nhiều lần, mỗi lần 3-5 phút, cách nhau mỗi 2 tuần (hình 15.1).
- Bong da nhẹ.
- Xâm nhập không đều vào da.
- Trung hòa bằng dung dịch sodium bicarbonate nếu cần.
- Tác dụng phụ gồm cảm giác khó chịu, bỏng rát, hồng ban và thay đổi sắc tố sau peel.

Glycolic acid, một chất có nguồn gốc từ mía, là loại alpha hydroxyl acid được sử dụng nhiều nhất hiện nay. Glycolic acid là AHA có trọng lượng phân tử nhỏ nhất và do đó có khả năng thấm vào da một cách dễ dàng. Acid này thường được sử dụng ở nồng độ 20-70%, khả năng xâm nhập vào da phụ thuộc vào độ pH, nồng độ acid, và thời gian lưu lại trên da. Nên bắt đầu peel glycolic acid ở nồng độ thấp trước, sau đó tăng dần nồng độ trong các lần tiếp theo với khoảng cách điều trị là 2 tuần. Trung hòa sau peel đặc biệt quan trọng và nên thực hiện này sau khi hết thời gian peel. Thời gian acid lưu lại trên da càng lâu thì peel da càng sâu. Khi peel glycolic acid sẽ có cảm giác châm chích nhẹ và/hoặc cảm giá hơi bỏng rát. Để giúp bệnh nhân cảm thấy dễ chịu hơn, nên chườm đá sau khi trung hòa acid. Tư vấn trước cho bệnh nhân về các tác dụng phụ này cũng sẽ giúp họ chuẩn tâm lý trước khi peel.

Hình 15.1 (a) Trước khi peel (b) sau 4 lần peel (cách nhau mỗi 2 tuần) glycolic acid 70%

Hiệu quả của peel glycolic acid đã được chứng minh rộng rãi. Trong một nghiên cứu của Erbil, 28 phụ nữ bị nám được peel glycolic acid (35-50% cho lần đầu, và 70% đối với các lần peel sau) đơn lẻ hoặc peel glycolic acid phối hợp với bôi kem azelaic acid 20% + gel adapalen 0.1% trong khoảng thời gian 20 tuần [2]. Kết quả cho thấy có sự giảm điểm MASI mạnh ở nhóm được điều trị phối hợp peel với kem bôi, tuy nhiên chỉ với glycolic acid nồng độ 50% hoặc cao hơn. Tuy nhiên có 3 bệnh nhân trong nhóm peel glycolic acid bị PIH nhẹ và hoàn toàn biến mất sau khi kết thúc thời gian điều trị.

Lim và các cộng sự đã chứng minh hiệu quả của peel glycolic acid (GAP) đơn lẻ (20-70% peel mỗi 3 tuần) hoặc phối hợp với kem hydroquinone 2%+ glycolic acid 10% trên 10 phụ nữ châu Á. Sau 8 lần peel, những phụ nữ được điều trị bằng GAP+ kem bôi có mức độ cải thiện nám cao hơn ($p<0.06$).

Trong nghiên cứu của Sarkar, điểm số MASI cũng giảm đáng kể ($p<0.001$) khi peel glycolic acid (30-40%) 6 lần + bôi kem sử dụng công thức Kligman (2% hydroquinone, 0.025% tretinoin, và 1% mometasone) so với nhóm 20 bệnh nhân chỉ được sử dụng kem bôi. Các tác dụng không mong muốn khi peel glycolic acid gồm cảm giác bỏng rát nhẹ, đỏ da, bong vảy, và tăng sắc tố thoáng qua [4]. Kết quả tương tự cũng được thấy trong nghiên cứu của Chaudhary và Dayal trên 20 phụ nữ Ấn Độ được điều trị bằng nhiều lần peel glycolic acid kết hợp với kem bôi (2% hydroquinone, 0.05% tretinoin, và 1% hydrocortison) so với chỉ bôi kem. Sau 24 tuần, điểm số MASI giảm so với ban đau ở cả hai nhóm ($p<0.05$). Nhóm được điều trị phối hợp peel + thuốc bôi có sự cải thiện sớm và cao hơn so với nhóm chỉ được sử dụng thuốc bôi [5].

b. Peel lactic acid (LAP)

Thông tin nhanh

- Nguồn gốc sữa chua.
- Khoảng cách giữa các lần peel 2-3 tuần

- Cần phải traung hòa sau peel.
- Tác dụng phụ thường gặp: đỏ da nhẹ, bong vảy, hiếm bị cảm giác châm chích.

LAP còn được gọi là "peel khởi đầu" do peel lactic acid là loại peel nhẹ nhàng nhất trong tất cả các loại peel khác và thường ít có tác dụng phụ. Do đó, lactic acid là một sự lựa chọn hợp lí đối với người da sẫm màu. Peel lactic acid thể hiện được tính hiệu quả và an toàn trong một nghiên cứu trên 20 bệnh nhân có phân loại da ánh sáng type IV bị nám. Lactic acid (92%, pH 3.5) được sử dụng mỗi 3 tuần. Kết quả cải thiện rõ sau 6 lần peel thể hiện qua thang điểm MASI (giảm 56%) [6].

Sharquie đã tiến hành một nghiên cứu so sánh sử dụng LAP (92%, pH 3.5) trên một nửa mặt trái và dung dịch Jessner lên nữa mặt phải của 30 bệnh nhân nám có phân loại da ánh sáng type IV. Peel được thực hiện mỗi 3 tuần từ 2-5 lần. Có sự giảm điểm MASI mạnh so với ban đầu ở cả hai nhóm và không có tác dụng phụ nào được báo cáo. LAP được cho là có hiệu quả tương đương dung dịch Jessner [7].

Ngoài ra, Magalhaes cũng đã báo cáo về điều trị thành công trên 33 bệnh nhân nám (hầu hết có phân loại type IV) với LAP 85%. Kết quả có sự giảm điểm MASI (giảm trung bình 7 điểm) và thang điểm chất lượng sống sau điều trị. Kết quả nghiên cứu cũng khẳng định tính an toàn của LAP, gần như không có tác dụng phụ nào sau khi peel. Tác dụng phụ duy nhất được xác định đó là đỏ da thoáng qua và phù ngay sau thủ thuật peel [8]. Singh đã sử dụng LAP 82% mỗi 2 tuần trong 12 tuần cho 20 bệnh nhân nám có phân loại da ánh sáng type IV-V. Sau 12 tuần, điểm MASI giảm có ý nghĩa thống kê ($p<0.05$) ở tất cả bệnh nhân được theo dõi. Có 35.7% bệnh nhân cải thiện hoàn toàn ở lần điều trị cuối (24 tuần) với tác dụng phụ duy nhất được ghi nhận đó là cảm giác bỏng rát nhẹ khi peel [9].

2. Beta hydroxyl acid (BHA)

c. Peel salicylic acid (SAP).

Thông tin nhanh

- Loại beta hydroxyl acid có nguồn gốc từ cây liễu trắng.
- Tác dụng kháng viêm và kháng khuẩn.
- Có khả năng tan trong dầu và tiêu còi mụn.
- Lớp kết tủa trắng là các tinh thể acid (giả tuyết).
- Các tác dụng không mong muốn thường gặp là cảm giác châm chích, đỏ da, khô da, đóng mài, bong vảy và ngộ độc salicylic acid.

Salicylic acid là loại beta hydroxyl acid có thể được sử dụng ở nồng độ thấp 1-2% trong các sản phẩm điều trị mụn trứng cá hoặc ở nồng độ cao 20-30% trong thủ thuật peel nông.

Hiệu quả của peel salicylic acid (SA) đã được chứng minh trên đối tượng người có da sẫm màu trong điều trị mụn trứng cá, tăng sắc tố sau viêm, và nám khi peel nhiều lần SAP 20-30% [10]. Bari cũng đã chứng minh được tác dụng của salicylic acid khi sử dụng ở những bệnh nhân có type da IV và V khi họ được điều trị bằng 8 liệu trình peel SA 30%. %. Kết quả cho thấy có sự cải thiện 35-63% ($p<0.05$) trong tất cả các bệnh lý da như nám, mụn trứng cá, và tăng sắc tố sau viêm và không có tác dụng phụ đáng kể [11]. Khi so sánh peel SA 30% với dung dịch Jessner trong điều trị nám trên 60 bệnh nhân châu Á, phần lớn có phân loại ánh sáng type V , người ta thấy hiệu quả điều trị của hai loại peel này tương tự nhau và tác dụng phụ

nhẹ [12]. Sarkar đã báo cáo về việc tiến hành peel 3 liệu trình liên tục SA 20% và 30% mỗi tuần, sau đó tiếp tục bôi kem chứa 2% hydroquinone/0.025% tretinoin giữa các lần peel ở 20 bệnh nhân Ấn Độ. Kết quả cho thấy có sự giảm đáng kể về điểm số MASI ($p<0.05$) [13].

Hình 15.2 (a) trước khi peel (b) sau 4 liệu trình peel SA 20% (peel mỗi 2 tuần)

Thông tin nhanh

- Tinh thể rắn không màu.
- Được hòa tan theo công thức cân nặng-trong-thể tích (dung dịch TCA 10% là 10g TCA+ nước để tạo thành 100ml dung dịch).
- Xâm nhập đồng nhất.
- Điểm cuối lâm sàng là frosting (giống lớp tuyết) do làm biến tính protein (hình 15.3a).
- Không cần phải trung hòa.
- Các tác dụng phụ gồm cảm giác bỏng rát mức độ trung bình đến nặng, đỏ da, bong nứt da sau peel (hình 15.3), PIH, sẹo.

Hình 15.3 (a) Frosting và đỏ da ngay sau khi peel TCA 30%

Hình 15.3 b) bong nứt da sau peel

Được xem là tiêu chuẩn vàng trong peel hóa chất, TCA là chất được nghiên cứu kĩ, ổn định, dễ điều chế và không gây ngộ độc hệ thống. TCA được xem là acid peel linh hoạt nhất và có thể sử dụng đơn lẻ hoặc phối trộn với glycolic acid hoặc dung dịch Jessner để peel trung bình. TCA là loại peel phụ thuộc vào số lớp bôi, và người làm thủ thuật cần phải quan sát cẩn thận lớp frost vì ở người da sẫm màu lớp này chỉ là một dải nhỏ. Đôi khi, chỉ nhìn thấy đỏ da mà không thấy lớp frost. Do đó, đặt niềm tin vào số lớp acid được bôi quan trọng hơn so với chờ đợi lớp frost. Cần phải để lớp acid đầu tiên khô đi và quan sát sự thay đổi màu sắc trên da rồi mới bôi lớp tiếp theo. Bôi càng nhiều lớp, peel càng sâu; do đó, bôi nhiều lớp TCA 15% có thể tạo ra được kết quả tương đương với peel 1-2 lớp TCA 35% [14, 15]. Do đó, nếu khôn ngoan thì chỉ nên sử dụng TCA 10-30% để điều trị nám ở bệnh nhân da sẫm màu và bắt đầu với 1-3 lớp acid. Sử dụng TCA nồng độ thấp cũng làm giảm khả năng thấm không đều vào da. Than phiền chính của bệnh nhân khi peel TCA là cảm giác bỏng rát nặng, kéo dài một vài phút. Sử dụng quạt máy cầm tay, hoặc chườm đá có thể làm giảm cảm giác khó chịu ở bệnh nhân. Soliman và các cộng sự đã báo cáo rằng khi peel TCA 20% + kem ascorbic acid 5% thì có tác dụng tốt hơn so với sử dụng TCA đơn thuần trên một nghiên cứu trên 30 phụ nữ có phân loại da ánh sáng III-IV. Điểm MASI giảm nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân được điều trị phối hợp so với nhóm bệnh nhân chỉ được điều trị TCA ($p<0.001$) [16]. Một số nghiên cứu đã so sánh hiệu của của TCA so với GA (glycolic acid) cho thấy có sự khác biệt giữa hai loại acid peel.

Kumari đã so sánh hiệu quả của GA 20-30% với TCA 10-20% trên 40 phụ nữ Ấn Độ bị nám. Nồng độ acid peel được tăng dần qua các lần peel, khoảng cách peel là 15 ngày và tổng số lần peel là 6 lần cho cả hai nhóm bệnh nhân. Kết quả có sự cải thiện trên thang điểm MASI nhưng không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Cảm giác bỏng rát trung bình đến nặng và bong nứt da sau peel được báo cáo ở nhóm bệnh nhân điều trị với TCA mà không

thấy ở nhóm GA [17]. Những kết quả tương tự cũng đã được báo cáo bởi Puri khi ông so sánh peel TCA 15% với GA 35% để điều trị nám ở 30 bệnh nhân Ấn Độ. Sau 6 lần peel với khoảng cách 3 tuần, mức độ cải thiện trên thang điểm MASI so với thời điểm ban đầu rõ, có ý nghĩa thống kê (p= 0.269). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa hai loại acid. Các tác dụng phụ như bỏng rát, đỏ da và tăng sắc tố xuất hiện phổ biến hơn ở nhóm TCA so với nhóm GA [18].

Theo tác giả, cảm giác bỏng rát và thời gian lành thương khi peel TCA là nhược điểm lớn nhất của thủ thuật peel này. Acid xâm nhập càng sâu và tổn thương da càng nhiều thì bong da càng rõ và nguy cơ PIH càng cao.

4. Dung dịch Jessner

Thông tin nhanh

- Cổ điển- 14% resorcinol, 14% lactic acid, và 14% salicylic acid.
- Điều chỉnh- 17% lactic acid, 17% salicylic acid, và 8% citric acid.
- Ly sừng
- Tác dụng phụ là cảm giác bỏng rát trung bình, bong da, và PIH.

Cũng giống như TCA, tác dụng của Jessner phụ thuộc vào số lớp acid. Số lớp acid được bôi càng nhiều, thì acid xâm nhập càng sâu và phản ứng da càng mạnh. Đối với nám, có thể sử dụng dung dịch Jessner để peel nhiều đợt với khoảng cách 2-3 tuần. Dung dịch Jessner điều chỉnh được cho là biện pháp điều trị hỗ trợ tốt cho TCA trong điều trị nám ở 20 phụ nữ bị nám có phân loại da ánh sáng type III-IV (TCA 15% trên một nữa mặt và TCA 15%+ dụng dịch Jessner điều chỉnh trên mặt còn lại). Quá trình peel trong nghiên cứu được tiến hành 8 lần cách nhau mỗi 10 ngày. Có sự cải thiện tốt trên thang điểm MASI ở cả hai bên; tuy nhiên bên nữa mặt được điều trị phối hợp TCA + dung dịch Jessner điểm số MASI giảm nhiều hơn (54.76 so với 71.72). Tác dụng phụ giống nhau ở hai nữa mặt gồm đỏ da, phù, mụn, và viêm nang lông [19]. Hiệu quả của dụng dịch Jessner cũng đã được mô tả bởi Sharquie trên 30 bệnh nhân nám, có phân loại da IV khi được điều trị bằng 2-5 lần peel cách nhau mỗi 3 tuần. Điểm MASI giảm ở cả bên được bôi dung dịch Jessner và bên được bôi lactic acid mà không hề thấy bất kì tác dụng phụ nào [20].

5. Peel tretinoin

Thông tin nhanh

- Khi peel sẽ để lại lớp màu vàng trên da.
- Không cần phải trung hòa.
- Nên lưu acid lại trên da 4-5h trước khi rửa.
- Tác dụng phụ gồm đỏ da và bong da.

Tretinoin thúc đẩy quá trình mất sắc tố thông qua kích thích tăng sinh và đổi mới thượng bì từ đó làm giảm thời gian tiếp xúc giữa keratinocyte (tế bào sừng) và melanocytes [21]. Peel tretinoin đã chứng minh được hiệu quả của nó trong nhiều thử nghiệm lâm sàng [22, 23]. Khunger, trong một nghiên cứu hai nữa mặt trên 10 bệnh nhân Ấn Độ bị nám, đã so sánh dung dịch tretinoin 1% bôi trên nữa mặt với GA 70% trên nữa mặt còn lại. Sau 12 tuần peel (liệu trình peel mỗi tuần), kết quả có sự cải thiện ở cả hai nữa mặt khi đánh giá bằng ảnh chụp và thang điểm MASI ($p<0.001$) .Cả hai loại peel đều được bệnh nhân dung nạp tốt và tác dụng phụ tối thiểu [24]. Gần đây, một nghiên cứu trên 63 phụ nữ châu Á bị nám đã so sánh hai

nữa mặt tretinoin 1% và GA 70% peel mỗi 2 tuần, tổng 4 lần peel. Người ta thấy hiệu quả của tretinoin tương đương với GA 70% khi đánh giá bằng thang điểm MASI. Tuy nhiên, bệnh nhân cảm thấy dễ chịu hơn nhiều khi peel tretinoin 1% so với GA 70% [25]. Ghersetich và cộng sự đã sử dụng mặt nạ peel tretinoin 10% trên 20 bệnh nhân nám, kết quả cho thấy có sự cải thiện rõ rệt sau peel ($p<0.05$).

Theo kinh nghiệm của tác giả, peel tretinoin (hình 15.4) cũng có hiệu quả tương đương với peel GA nồng độ cao mặc dù cần phải peel nhiều lần hơn.

Hình 15.4 (a) Trước khi peel (b) sau 4 lần peel tretinoin 1% (mỗi tuần)

TỐI ƯU HÓA HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ

Điều trị nám cho đến nay vẫn là một thách thức đối với các bác sĩ da liễu. Do đó, bắt buộc phải lên kế hoạch điều trị với mục tiêu ngăn chặn quá trình diễn tiến và dự phòng tái phát bệnh. Nỗi lo lắng lớn nhất khi điều trị ở những người da sẫm đó là nguy cơ bị tăng sắc tố sau viêm (PIH). Tỉ lệ PIH cao ở nhóm người da sẫm màu là do quá trình đáp ứng sinh lý bệnh lỗi đối với các tổn thương da, từ đó lại làm tăng hoạt động của melanocyte [27].

Peel hóa chất thường được sử dụng để điều trị dạng nám thượng bì và nám hỗn hợp, vì nếu cố gắng tác động đến lớp sâu hơn có thể để lại những hậu quả đáng tiết như sẹo lồi và mất sắc tố vĩnh viễn [1, 28]. Ưu điểm lớn nhất của peel hóa chất là có thể sử dụng linh hoạt, điều chỉnh theo mong muốn của bệnh nhân cũng như phối hợp với các thủ thuật khác hoặc kem bôi để tăng cường hiệu quả điều trị [29].

1. Chuẩn bị bệnh nhân

a. Khám và hỏi tiền sử

Đánh giá sơ bộ tình trạng bệnh trong lần thăm khám đầu tiên của bệnh nhân. Hỏi rõ chi tiết bệnh sử của bệnh nhân (ví dụ: tiền sử gia đình bị nám, sử dụng thuốc tránh thai, thuốc sử dụng gần đây, và tiền sử phơi nắng) sẽ giúp tìm hiểu được nguyên nhân của nám, cũng như các yếu tố có thể làm cản trở quá trình điều trị. Đánh giá type da của bệnh nhân, lưu ý tới tiền sử tăng sắc tố và sẹo lồi. .Như là một

phần tất yếu, cần phải chụp lại ảnh trước và trong quá trình điều trị để chứng minh đáp ứng của bệnh nhân. Có thể cần phải chụp một loạt các bức ảnh theo đúng tiêu chuẩn như cùng một phông nền, khoảng cách camera đến bệnh nhân, ánh sáng trên đầu, cũng như góc chụp thẳng, 450, và 900. Bằng chứng ảnh đặc biệt có lợi khi trong việc chứng minh hiệu quả điều trị đối với bệnh nhân vì mức độ cải thiện rất khác nhau. Các chống chỉ định thường gặp của peel gồm, đang bị viêm nhiễm ở vùng điều trị, sử dụng isotretinoin trong vòng 6 tháng, và dị ứng với bất kì thành phần nào của dung dịch peel như resorcinol hoặc salicylic acid. Điều trị kháng virus (acyclovir 400 mg, 2 lần mỗi ngày hoặc valciclovir 500mg, 2 lần mỗi ngày) nếu bệnh nhân có tiền sử tái phát herpes, bắt đầu từ 2 ngày trước khi peel.

b. Chuẩn bị da

Chuẩn bị da trước peel là rất cần thiết nhằm đạt được hiệu quả tối đa và hạn chế tối thiểu các biến chứng sau peel. Hai đến bốn tuần trước thủ thuật, bệnh nhân nên sử dụng chống nắng SPF 30-50 hàng ngày, kem chứa AHA để tẩy tế bào chết, và kem làm trắng như hydroquinone 2% hoặc arbutin để làm giảm melanin thượng bì. Với những bệnh nhân da tối màu, lựa chọn kem retinoids hoặc hydroquinone từ 4% trở lên không phải là lựa chọn tối ưu do khả năng gây kích ứng da của những kem bôi này, điều này có thể làm thủ thuật dễ bị biến chứng hơn. Trong một nghiên cứu, Garg đã so sánh hiệu quả của việc có và không có chuẩn bị da trước (hydroquinone 2% hoặc retinoic acid 0.025%) trước khi peel glycolic acid trên 60 bệnh nhân bị nám. Kết quả là có sự cải thiện điểm MASI so với ban đầu ở cả ba nhóm, tuy nhiên kết quả tốt hơn ở nhóm sử dụng hydroquinone 2% trước peel so với nhóm sử dụng tretinoin [30]. Theo Javaheri, sử dụng kem chống nắng hàng ngày và lotion glycolic acid 10% mỗi tối trong 2 tuần trước khi peel glycolic acid 50% mỗi tháng giúp cải thiện nám ở 91% bệnh nhân Ấn Độ trong nghiên cứu của ông [31].

Khi những bệnh nhân được sử dụng kem bôi tái khám, bác sĩ cần đánh giá mức độ tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân không hợp tác hoặc không bôi kem thường xuyên thì có thể ảnh hưởng đến hiệu quả chung của toàn bộ liệu trình peel.

2. Thủ thuật peel

Lấy phiếu đồng thuận trước khi làm thủ thuật. Lên liệu trình đối với bệnh nhân. Nếu bệnh nhân không có nhiều thời gian nghĩ dưỡng thì lựa chọn tối ưu peel nông nhiều lần. Bất kể loại dung dịch peel nào được chọn, thì bác sĩ cần phải có kinh nghiệm với hóa chất peel, thủ thuật bôi, có cần trung hòa acid peel hay không. Chuẩn bị tất cả các dụng cụ cần thiết đặt bên cạnh giường trước khi tiến hành peel. Thực hiện kĩ thuật chính xác là bước bắt buộc để có thể đảm bảo được kết quả mong muốn. Cách bôi hóa chất ảnh hưởng đến mức độ đồng đều khi peel và khả năng xâm nhập vào da của hóa chất peel. Lưu ý tránh những vùng nhạy cảm khi bôi, đặc biệt vùng quanh mắt, trung hòa acid peel nếu cần, và cần phác thảo lại thủ thuật [32].

3. Chăm sóc sau peel

Cần giải thích trước cho bệnh nhân các vấn đề có thể xuất hiện sau peel hóa chất. Có thể đưa cho bệnh nhân một tờ rơi hướng dẫn chi tiết những việc được làm và không được làm sau khi peel. Chăm sóc da sau peel gồm rửa mặt dịu nhẹ, chống nắng và dưỡng ẩm, nếu cần có thể kê đơn cho bệnh nhân để họ mang về nhà và sử

dụng. Điều quan trọng hơn nữa cần phải đặt lịch hẹn tái khám cho bệnh nhân. Ngoài ra cũng cần phải nhấn mạnh việc điều trị duy trì với bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Mặc dù các nghiên cứu về sinh bệnh học nám không ngừng được thực hiện, thì nám vẫn là vấn đề da khó điều trị và tỉ lệ tái phát cao dù có được điều trị. Peel hóa chất trong điều trị nám vẫn được xem là phương pháp điều trị hỗ trợ rộng rãi đối với bệnh nhân và bác sĩ da liễu. Đối với bản thân tác giả, glycolic acid peel vẫn là lựa chọn tối ưu trong điều trị nám thượng bì đối với các bác sĩ có kinh nghiệm. Cần phải lưu ý tránh biến chứng PIH, đây là dạng biến chứng thường gặp ở người châu Á. Mặc dù khó có thể cam kết hiệu quả điều trị, việc lựa chọn đúng hóa chất peel, bệnh nhân, và sử dụng đúng kĩ thuật sẽ giúp đảm bảo đạt được kết quả hài lòng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kang HY. What should be considered in treatment of melasma. Ann Dermatol. 2010; 22(4):373–8.
2. Erbil H, Sezer E, Taştan B, Arca E, Kurumlu Z. The efficacy and safety of serial glycolic acid peels and topical regimen in the treatment of recalcitrant melasma. J Dermatol. 2007;34(1):25–30.
3. Lim JT, Tham SN. Glycolic peels in the treatment of melasma among Asian women. Dermatol Surg. 1997;23(3):177–9.
4. Sarkar R, Kaur C, Bhalla M, Kanwar AJ. The combination of glycolic acid peels with a topical regimen in the treatment of melasma in dark-skinned patients: a comparative study. Dermatol Surg. 2002;28(9):828–32.
5. Chaudhary S, Dayal S. Efficacy of combination of glycolic acid peeling with topical regimen in treatment of melasma. J Drugs Dermatol. 2013;12(10):1149–53.
6. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid as a new therapeutic peeling agent in melasma. Dermatol Surg. 2005;31(2):149–54.
7. Sharquie KE, Al-Tikreety MM, Al-Mashhadani SA. Lactic acid chemical peels as a new therapeutic modality in melasma in comparison to Jessner's solution chemical peels. Dermatol Surg. 2006;32(12):1429–36.
8. Magalhães GM, Borges MFB, Oliveira PJV, Neves DR. Lactic acid chemical peel in the treatment of melasma: clinical evaluation and impact on quality of life. Surg Cosmet Dermatol. 2010;2(3):173–9.
9. Singh R, Goyal S, Ahmed OR, Gupta N, Singh S. Effect of 82% lactic acid in treatment of melasma. International Scholarly Research Notices. 2014; Article ID 407142.
10. Grimes PE. The safety and efficacy of salicylic acid chemical peels in darker racial-ethnic groups. Dermatol Surg. 1999;25(1):18–22.
11. Bari AU, Iqbal Z, Rahman SB. Superficial chemical peeling with salicylic acid in facial dermatoses. J Coll Physicians Surg Pak. 2007;17(4):187–90.
12. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Muzzafar F. Comparison of 30% salicylic acid with Jessner's solution for superficial chemical peeling in epidermal melasma. J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18(4):205–8.

LASER VÀ ÁNH SÁNG TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM

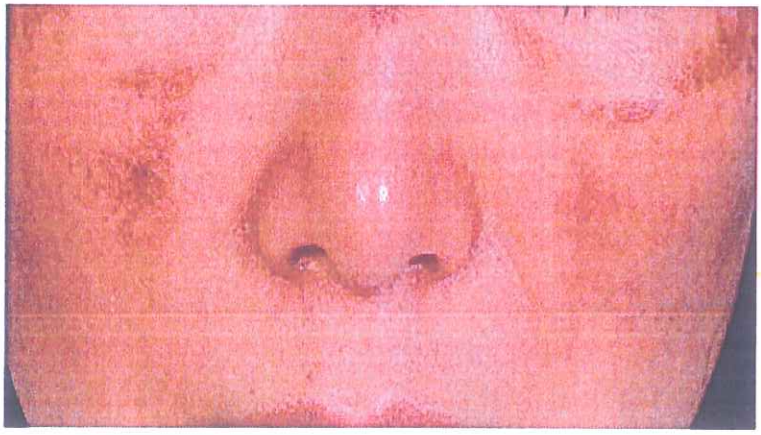
16

Chee Leok Goh

GIỚI THIỆU

Nám là rối loạn sắc tố thường gặp ở người châu Á, Hispanic, và Địa Trung Hải. Bệnh nguyên gồm nhiều yếu tố cấu thành, và hiện nay không có một liệu pháp đơn trị liệu (kem bôi hoặc thủ thuật) nào có thể điều trị lành hoàn toàn nám. Điều trị hàng đầu (first-line treatment) của nám là tránh nắng, bảo vệ da trước ánh sáng mặt trời, và loại bỏ các yếu tố làm nặng kết hợp với bôi chất làm trắng. Điều trị đứng hàng thứ hai (second-line treatment) đó là uống tranexamic acid và peel hóa chất [1], trong khi đó các thiết bị laser và ánh sáng được xem là điều trị hàng hai hoặc hàng thứ ba khi thất bại với thuốc bôi. Không có điều trị hàng hai hoặc hàng ba nào có thể điều trị hoàn toàn nám và tái phát là điều dễ thấy sau khi ngưng liệu trình điều trị.

Laser và ánh sáng đã chứng minh được hiệu quả của nó trong điều trị nám. Thông thường, các thiết bị này khi sử dụng ở người da màu thì cần phải lưu ý, đặc biệt là ở người châu Á, vì nguy cơ bị tăng sắc tố sau viêm (PIH) sau điều trị cao (hình 16.1). Nám đôi khi có thể bị sạm màu hơn sau điều trị laser và ánh sáng và bệnh nhân cần được tư vấn trước về những biến chứng có thể xảy ra này. Tuy nhiên, như là một lựa chọn second-line và third-line, các thiết bị laser và ánh sáng có thể được chỉ định cho những bệnh nhân nám không đáp ứng với thuốc bôi nhằm nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân. Laser và ánh sáng có thể là lựa chọn điều trị mang lại nhiều lợi ích đối với bệnh nhân.



Hình 16.1 PIH 2 tháng sau khi điều trị nám bằng laser QS Nd: YAG 1064-nm. Bệnh nhân được điều trị bằng laser QS Nd: YAG 1064-nm, độ rộng xung (pulsed duration) 4ns, mật độ năng lượng (fluence) 8 J/cm2 (Ảnh từ National Skin Centre, Singapore)

LIỆU PHÁP LASER VÀ ÁNH SÁNG

1. Laser Q-Switched (Laser sắc tố)

Laser Q-Switched (QS) là laser nano giây, xung ngắn. Loại laser này phù hợp với điều trị các rối loạn sắc tố da do thời gian bán thải nhiệt (thermal relaxation time) ngắn và trùng với phổ hấp thu (absorption spectrum) của melanin. Laser loại này gồm laser QS ruby, alexandrite, và Nd: YAG. Laser QS là thiết bị điều trị hiệu quả trong xóa xăm, bớt Ota, bớt Hori, đốm nâu và một số rối loạn sắc tố khác. Ban đầu, người ta nghĩ rằng protocol điều trị các rối loạn sắc tố da khác cũng có thể được áp dụng để điều trị nám [2, 3]. Tuy nhiên thực tế cho thấy điều này không đúng, vì PIH nặng thường xuất hiện và khó điều trị.

Taylor đã báo cáo 8 bệnh nhân điều trị nám hoặc PIH với laser QS ruby (694 nm, 40ns) ở mật độ năng lượng 1.5-7.5 J/cm2. Kết quả cho thấy dù ở bất kì mức năng lượng nào thì cũng không có sự cải thiện vĩnh viễn khi điều trị nám; trong một số trường hợp nám đậm màu hơn so với trước khi điều trị. Lát cắt mô học của mảnh sinh thiết da được lấy trước và sau điều trị cho thấy melanin ngoại bào xuất hiện ngay sau thủ thuật. Một vài tháng sau lần điều trị cuối, sắc tố thượng bì trở về với mức như trước khi điều trị, và các đại thực bào chứa melanin tăng số lượng [4].

Từ các kết quả này, laser Q-switched thường được sử dụng điều trị các tổn thương sắc tố với các thông số điều trị truyền thống không được khuyến cáo điều trị nám.

2. Laser tái tạo bề mặt xâm lấn (laser Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet)

Laser Erbium: YAG (Continuum Biomedical, Dublin, CA) phát ra tia laser có bước sóng 2940-nm. Bước sóng này được hấp thu cao bởi nước trong mô như là chromophore và là một bước sóng tái tạo bề mặt xâm lấn hiệu quả. Manaloto và cộng sự đã điều trị 10 bệnh nhân có phân loại da ánh sáng theo Fitzpatrick II-V bị nám má dai dẳng bằng laser erbium: YAG. Kết quả được đánh giá bằng thang điểm MASI và pectrophotometer (máy quang trắc phổ) cho thấy có sự cải thiện ngay sau khi điều trị. Tuy nhiên, tất cả các bệnh nhân đều xuất hiện PIH sau 3-6 tuần theo dõi, mặc dù đã được dự phòng bằng steroid hệ thống trong 5 ngày sau thủ thuật [5].

Mặc dù PIH có thể được cải thiện bằng peel glycolic acid nhiều lần, tuy nhiên tác dụng phụ của thủ thuật xâm lấn này lấn át lợi ích mà nó mang lại

3.Phối hợp laser carbon dioxide và QS Alexandrite

Có rất nhiều cách phối hợp laser tái tạo bề mặt xâm lấn với laser QS đã được thử nghiệm, tuy nhiên vẫn xuất hiện tăng sắc tố sau viêm (PIH) sau điều trị.

Trên lý thuyết, bước sóng laser CO2 dạng xung sẽ nhắm vào các phân tử nước như là choromophore (chất hấp thụ bước sóng) của nó và có thể có lợi trong việc loại bỏ sắc tố thượng bì. Laser QS alexandrite phát ra bước sóng 755 nm nhắm vào phân tử melanin từ thượng bì xuống đến lớp bì. Một nghiên cứu về phối hợp laser CO2 xâm lấn trước khi điều trị laser QS alexandrite nhằm tăng khả năng xâm nhập của laser sắc tố nhằm loại bỏ melanin ở lớp bì trong nám. Nouri đã điều trị 8 bệnh nhân có phân loại da ánh sáng IV-VI bị nám bì, được điều trị trước thủ thuật với kem tretinoin 0.05%, hyroquinone 4% và hydrocortisone 1%, dùng 2 lần mỗi ngày trong 14 ngày. Bốn bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên điều trị điểm bằng một pass (một lượt

chiếu tia laser) laser CO2, sau đó một pass laser QS alexandrite. Bốn bệnh nhân khác chỉ được điều trị bằng một pass laser CO2. Kết quả được đánh giá mù đôi bởi các nghiên cứu viên khác, các tác giả thấy rằng liệu pháp kết hợp cho hiệu quả cao hơn và ít bị tăng sắc tố vùng ngoài hơn. Tuy nhiên, kích thước mẫu và diện tích vùng điều trị của nghiên cứu này quá nhỏ, do đó những kết quả này không thể mang tính đại diện được [6].

Niwat và các cộng sự đã báo cáo một nghiên cứu hai nữa mặt (split-face study) trên các bệnh nhân Thái bị nám dai dẳng bằng laser QS alexandrite 755-nm (Accolade; Cynosure, Chelmsford, United Kingdom) kèm hoặc không kèm theo một pass của laser CO2 Ultrapulse (chế độ siêu xung) (Coherent, Palo Alto, CA). Trong số 6 bệnh nhân nữ có phân loại da ánh sáng II-V bị nám dai dẳng được điều trị, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai phương pháp điều trị ở cuối nghiên cứu. Tuy nhiên, khi đánh giá thang điểm MASI và chỉ số melanin, người ta thấy nhóm laser CO2 + QSAL cho thấy có sự cải thiện tốt hơn nhưng bị PIH nặng hơn. Điều quan trọng là 3 (33%) bệnh nhân có phân loại da Fitzpatrick IV-V bị PIH ở cả hai bên ở tuần thứ 2-4 và kéo dài khoảng 3 tháng, và một bệnh nhân bị giảm sắc tố thoáng qua kéo dài 6 tháng. Tác giả nghiên cứu đã kết luận rằng nguy cơ rối loạn sắc tố sau sau điều trị rất cao, và không có phương pháp nào trong hai phương pháp trên an toàn trong điều trị nám ở người châu Á [7].

Từ đó có thể thấy phối hợp laser xâm lấn và laser sắc tố không được khuyến cáo trong điều trị nám do nguy cơ cao bị PIH ở người châu Á.

Hình 16.2 Nám cải thiện rõ sau 3 lần điều trị cách nhau 1 tháng bằng laser fractional không xâm lấn. Tái phát 3 tháng sau khi ngưng điều trị (ảnh từ National Skin Centre, Singapore)

4. Laser tái tạo bề mặt vi điểm

Laser tái tạo bề mặt vi điểm là thủ thuật sử dụng ánh sáng laser để tạo các vùng vi tổn thương nhiệt rời rạc trên da. Thiết bị này không gây mất toàn bộ bề dày da của vết thương, và các vùng da lành nằm giữa có tác dụng như là nguồn dự trữ để tái tạo lại vùng da bị tổn thương bởi laser. Kết quả là quá trình sữa chữa và phục hồi da nhanh hơn [8]. Laser này đã được FDA (Cục Quản Lý Thực Phẩm và Dược Phẩm Hoa Kỳ) chấp thuận điều trị nám, nếp nhăn quanh mắt, tổn thương sắc tố, tái tạo bề mặt da, sẹo trứng cá và sẹo phẫu thuật [9]. Vùng vi tổn thương nhiệt giúp hạn chế diện tích da bị tổn thương sau mỗi lần điều trị, do đó hạn chế nguy cơ bị tăng sắc tố sau viêm.

Loại bỏ mô và mảnh vỡ thông qua các vùng điều trị nhiệt vi điểm sau tổn thương có thể là phương pháp hiệu quả giúp loại bỏ các đại thực bào chứa melanin ở lớp bì [10]. Kết quả đáp ứng lâm sàng tốt có thể thấy ở một số bệnh nhân (hình 16.2)

Roshkar đã đánh giá 10 bệnh nhân có phân loại da Fitzpatrick III-V được điều trị bằng laser vi điểm (Fraxel; Reliant technologies, Palo Alto, CA) từ 4-6 lần, cách nhau 1-2 tuần [11]. Không bệnh nhân nào được điều trị trước đó bằng hydroquinone. Tác giả phát hiện ra rằng 6 trong 10 bệnh nhân sạch tổn thương 75-100% dựa trên đánh giá lâm sàng và 30% cải thiện dưới 25%. Những bệnh nhân không đáp ứng với đều trị đều là các bệnh nhân Hispanic. Có 10% nguy cơ giảm sắc tố sau viêm. Nguy cơ PIH muộn và tái phát không được đánh giá (mức độ bằng chứng, II-iii).

Hình 16.3) sau điều trị laser tái tạo bề mặt vi điểm người châu Á cao từ 10 đến 90% [12].

Những người bị nám có thể có nguy cơ cao hơn bị PIH. Do đó, phương pháp điều trị này dường như không phù hợp với các bệnh nhân nám người châu Á, đặc biệt là những người có type da tối màu.

Một nghiên cứu khác đánh giá thay đổi mô bệnh học của công nghệ laser vi điểm trong điều trị nám cũng đã được tiến hành. Nghiên cứu này không ủng hộ cho hiệu quả của của laser tái tạo vi điểm trong điều trị nám [13]. Tác giả đã điều trị 10 bệnh nhân nám thượng bì có phân loại da Fitzpatrick III-IV với 4 liều trình, cách nhau mỗi 2 tuần. Mẫu sinh thiết được lấy trước điều trị và 3 tháng sau lần điều trị cuối cùng. Bệnh nhân có sử dụng kem chống nắng nhưng không dùng chất làm trắng. Sau điều trị, tổn thương da giảm số lượng tế bào melanocyte thương bì và các tế bào melanocyte to ra ít hơn khi soi dưới kính hiển vi điện tử; Tuy nhiên, không có mối liên hệ giữa sự cải thiện mô học và đáp ứng được đánh giá bởi người điều tra. Một số nghiên cứu sau đó cũng không ủng hộ hiệu quả của laser vi điểm trong điều trị nám. Lee và các cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 25 bệnh nhân nám, các đối tượng này được điều trị laser tái tạo bề mặt vi điểm 4 lần, cách nhau mỗi tháng và kết quả có mức giảm điểm MASI trung bình từ 7.6 xuống 6.2. Có 60% bệnh nhân cải thiện ở tuần thứ 4 sau điều trị và giảm xuống còn 52% sau 24 tuần điều trị. Chỉ số melanin giảm đáng kể sau 2 lần điều trị đầu tiên, nhưng tái phát sau khi theo dõi. Quá trình điều trị không làm thay đổi độ đàn hồi của da. Tăng sắc tố được quan sát thấy trên 23 bệnh nhân (13%). Tác giả kết luận rằng sử dụng laser vi điểm điều trị nám có thể giúp cải thiện trên lâm sàng nhưng không hiệu quả quả như những báo cáo trước đây

Đồng thời khuyến cáo thận trọng cân nhắc việc sử dụng loại laser này để điều trị nám ở người châu Á do hiệu quả hạn chế của nó. Ngoài ra nguy cơ bị PIH cũng rất cao [14].

Wind đã điều trị 29 bệnh nhân nám trong một nghiên cứu hai nữa mặt sử dụng laser vi điểm không bóc tách 1550-nm điều trị 4-5 lần trên nữa mặt, nữa mặt còn lại thoa kem bộ ba phối hợp (hydroquinone 5%, tretinoin 0.05 %, triamcinolone acetonide 0.1 %) hàng ngày trong 15 tuần. Sau lần điều trị cuối cùng, bệnh nhân bôi kem bộ ba phối hợp 2 lần mỗi tuần trên cả hai nữa mặt trong khoảng thời gian theo dõi bệnh. Mức độ cải thiện tổng quát và mức độ hài lòng của bệnh nhân ở nữa mặt điều trị laser thấp hơn nhiều so với nhóm chứng ($p<0.001$). Đánh giá tổng quan, chỉ số melanin, và giá trị L-value về mức độ tăng sắc tố đều tệ hơn ở nữa mặt điều trị laser. Ở nữa mặt điều trị bằng kem bôi không thấy có sự khác biệt đáng kể. Sau 6 tháng theo dõi, hầu hết bệnh nhân đều đánh giá kem bôi cao hơn. Tác dụng không mong muốn bên mặt điều trị laser gồm đỏ da, bỏng rát, phù nề và đau. Chín bệnh nhân (31%) bị PIH sau 2 hoặc nhiều lần điều trị laser. Tác giả kết luận rằng laser vi điểm không bóc tách 1550-nm, 15 mJ/microbeam có tỉ lệ gây PIH cao và không khuyến cáo sử dụng điều trị nám. Kem bôi bộ ba phối hợp vẫn là tiêu chuẩn vàng trong điều trị nám [15].

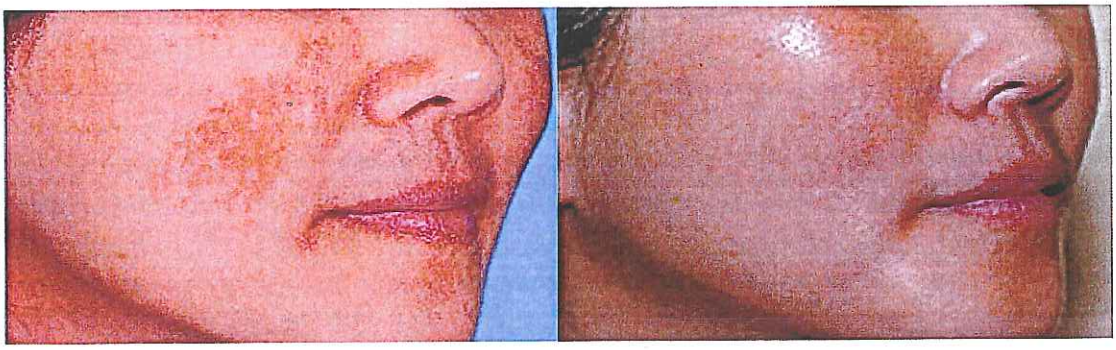
Sau đó, nhóm tác giả này cũng đã báo cáo một nghiên cứu tương tự vào năm 2011. Hai mươi bệnh nhân bị nám từ trung bình đến nặng có phân loại da ánh sáng II-V được điều trị hoặc bằng laser vi điểm không bóc tách hoặc bằng kem bôi bộ ba phối hợp (hydroquinone 5%, tretinoin 0.05%, và triamcinolone acetonide 0.1%) bôi một lần mỗi ngày trong 8 tuần. Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng. Điều trị bằng laser được tiến hành mỗi 2 tuần với tổng số 4 lần điều trị. Đánh giá sơ bộ bởi các bác sĩ cho thấy được sự cải thiện ($p<0.01$) ở cả hai nhóm sau 3 tuần. Không có sự khác biệt về mức độ cải thiện giữa hai nhóm. Mức độ hài lòng với điều trị của nhóm điều trị laser cao hơn nhiều ở tuần thứ 3 ($p<0.5$). Tuy nhiên, nám tái phát ở 5 bệnh nhân trong cả hai nhóm sau 6 tháng. Tác dụng phụ của nhóm điều trị laser gồm đỏ da, cảm giác bỏng rát, phù mặt, và đau; còn các tác dụng phụ trong nhóm điều trị thuốc bôi là đỏ da, bỏng rát, và bong vảy. Các tác giả đưa ra kết luận rằng laser vi điểm không bóc tách là phương pháp điều trị an toàn, có hiệu quả và tỉ lệ tái phát tương đương với kem bôi bộ ba phối hợp. Do đó, phương pháp này có thể được sử dụng như một lựa chọn điều trị thay thế trong điều trị nám nếu thuốc bôi bộ ba phối hợp không hiệu quả hoặc bệnh nhân không dung nạp được [16].

5. Laser toning bằng laser QS Nd: YAG

Một chế độ bắn được gọi là "laser toning" được thực hiện bằng cách sử dụng laser Q-switched Nd: YAG 1064-nm chế độ năng lượng thấp gần đây đã chứng minh được hiệu quả tốt của nó trong điều trị nám (hình 16.4). Laser toning được tiến hành bằng Q-switched Nd: YAG 1064-nm ở chế độ cài đặt spot size lớn 6 mm hoặc 8 mm, với mật độ năng lượng tương ứng với spot size lần lượt là 2-3 J/cm2 và 1-2 J/cm2, 5-10 lượt bắn (pass). Laser toning được sử dụng mỗi tuần một lần hoặc 2 tuần 1 lần. Cơ chế tác dụng của laser toning là phân hủy quang nhiệt chọn lọc các cấu trúc melanosome bên trong các tế bào chứ không phải là các tế bào melanocyte. Trong trường hợp này, melanocyte vẫn tồn tại nhưng khả năng sinh tổng hợp melanin đã bị ức [17].

Có rất n hiều báo cáo về chế độ "laser toning" bằng laser QS Nd: YAG. Những báo cáo đầu tiên kết luận rằng laser QS Nd: YAG 1064-nm là một loại laser an toàn và hiệu quả trong điều trị nám ở người châu Á [18-21].

Một nghiên cứu gần đây đã so sánh điều trị phối hợp "laser toning" + hydroquinone và hydroquinone đơn trị liệu đã xác minh được hiệu quả của phương pháp điều trị nay. Hai mươi hai bệnh nhân Thái tham gia vào nghiên cứu ngẫu nhiên, hai nữa mặt, một bên được điều trị phối hợp bằng laser QS Nd: YAG mật độ năng lượng thấp + hydroquinone 2% và một bên chỉ bôi hydroquinone. Kết quả cho thấy bên được điều trị bằng laser cải thiện 92.5% trên thang điểm chỉ số ánh sáng và 75.9% trên thang điểm MASI, trong khi đó các con số này so với bên chỉ dùng hydroquinone lần lượt là 19.7% và 24% ($p<0.01$). Tuy nhiên, báo cáo cũng cho thấy "laser toning" cũng để lại các biến chứng như giảm sắc tố dạng đốm (mottled hypopigmentation) trên 3 bệnh nhân (14%) và tăng sắc tố ngược (phản ứng dội -rebound effect) trên 4 bệnh nhân (18%) sau 12 tuần theo dõi. Sự tái phát nám là đương nhiên sau khi ngưng điều trị. Họ đã kết luận rằng laser QS Nd: YAG với chế độ "laser toning" là phương pháp điều trị nám giúp cải thiện tạm thời và có nhiều tác dụng không mong muốn. Các biến chứng thường gặp gồm giảm sắc tố, tái phát nám, và tăng sắc tố do phản ứng dội [22]. Giảm sắc tố sau "laser toning" bằng laser QS Nd: YAG là một biến chứng nặng (hình 16.5). Trong nhiều báo cáo, biến chứng này rất khó điều trị và có thể kéo dài một vài năm [23-25].



Hình 16.4 Nám cải thiện tốt sau 8 lần điều trị laser toning bằng laser QS Nd: YAG 1064-nm được thực hiện cách nhau mỗi 2 tuần. Mật độ năng lượng là 2.5 J/cm2, spot size 6, độ rộng xung 5 ns. Tái phát sau 3 tháng ngưng điều trị (ảnh từ National Skin Centre, Singapore).

Hình 16.5 Giảm sắc tố dạng đốm sau laser toning điều trị nám bằng laser QS Nd: YAG 1064-nm quá mức và quá thường xuyên (ảnh từ National Skin Centre, Singapore).

"Laser toning" được xem là liệu pháp phối hợp hiệu quả với thuốc bôi trong điều trị nám. Tuy nhiên cần lưu ý khi sử dụng. Các chuyên gia về laser nên sử dụng các protocol điều trị bảo tồn trước khi sử dụng "laser toning". Thông thường, tần suất sử dụng "laser toning" không nên ngắn hơn 2 tuần một lần, và nên giữ mật độ năng lượng thấp. "Laser toning" nên ngưng ngay nếu bệnh nhân xuất hiện các dát tăng sắc tố dạng đốm (giọt).

Hình 16.6 Đáp ứng tương đối tốt sau điều trị nám 6 lần cách nhau mỗi tháng bằng IPL

6. IPL

IPL là một nguồn sáng phổ rộng và không phải là thiết bị laser. IPL phát ra dải ánh sáng có bước sóng từ 500 đến 1200 nm. Dải bước sóng này rơi vào phổ hấp thu của melanin và oxyhemoglobin. Do đó, thiết bị này có thể được sử dụng để điều trị các tổn thương sắc tố nông kể cả nám. Đầu lọc có thể được gắn vào để loại bỏ các bước sóng ngắn hơn nhằm hạn chế bỏng thượng bì. Những đầu lọc này đặc biệt rất hữu ích khi sử dụng IPL ở những người có type da tối màu.

Một số nghiên cứu cho thấy nám cải thiện khi điều trị bằng IPL với tác dụng phụ tối thiểu. Tuy nhiên bệnh nhân cần phải điều trị nhiều lần hơn (hình 16.6).

Một báo cáo ở Đài Loan đã so sánh điều trị IPL phối hợp HQ (hydroquinone) với HQ đơn trị liệu trên 33 bệnh nhân có phân loại da Fitzpatrick II-IV bị nám hỗn hợp. Những bệnh nhân này được điều trị bằng IPL 4 lần, cách nhau mỗi tháng. Bằng cách sử dụng mexameter (máy đo sắc tố da melanin và hemoglobin), các tác giả đã tính toán được chỉ số melanin tương đối (được định nghĩa là sự khác nhau về chỉ số melanin của da tổn thương và chỉ số melanin của da bình thường). Trong nhóm IPL/HQ (17 phụ nữ) thì 35% có mức độ cải thiện trên 50% trong khi đó nhóm chỉ điều trị HQ (nhóm chứng-16 người) chỉ có 14% cải thiện trên 50%. Những bệnh nhân được điều trị bằng IPL có chỉ số melanin tương đối giảm 39.8% sau 4 lần điều trị (16 tuần), trong khi đó nhóm chứng chỉ giảm 11.6%. Tại thời điểm 24 tuần sau điều trị, mức độ cải thiện ở những người được điều trị IPL giảm xuống dưới 24.2%, tác giả đề xuất điều trị duy trì. Tác dụng phụ của IPL gồm đóng mài 1-2 tuần; PIH thoáng qua ở 12% và biến mất khi được điều trị bằng HQ [26].

Trong một báo cáo khác ở Trung Quốc, 89 phụ nữ Trung Quốc với đa số bị nám dạng hỗn hợp không đáp ứng với liệu pháp thuốc bôi và peel hóa chất đã được điều trị bằng IPL 4 lần, khoảng cách giữa các lần điều trị là 3 tuần. Bệnh nhân được hướng dẫn sử dụng kem chống nắng phổ rộng và không bôi kem làm trắng. Mức độ cải thiện nám được đánh giá bằng thang điểm MASI. Sắc tố và hồng ban được đánh giá chủ động bằng mexameter. Điểm MASI trung bình giảm đáng kể, từ 15.2 xuống 5.2 sau 4 lần điều trị và giảm xuống 4.5 tại thời điểm 3 tháng kể từ lần điều trị cuối. Nám thượng bì đáp ứng tốt hơn so với nám hỗn hợp. Chỉ số melanin được đánh giá bởi mexameter giảm từ giá trị trung bình 140 xuống còn 119; chỉ số hồng ban cũng giảm mạnh. Tác dụng phụ thường gặp nhất là hồng ban tạm thời, phù và đóng mài vi điểm. PIH được quan sát thấy trong 3 trường hợp [27].

7. Thiết bị và protocol IPL mới

a. IPL xung ngắn, mật độ năng lượng thấp

IPL xung ngắn, mật độ năng lượng thấp đã được báo cáo là hiệu quả và an toàn trong điều trị nám. IPL năng lượng thấp có độ rộng xung nano giây và cho phép ly giải quang nhiệt chọn lọc lên các melanosome với khả năng để lại tác dụng phụ thấp. Hai mươi bệnh nhân Hàn Quốc bị nám được phân loại ngẫu nhiên vào 2 nhóm và được điều trị bằng IPL với mật độ năng lượng 10 hoặc 13 Jcm2 mỗi tuần trong 6 tuần. Các bệnh nhân được đánh giá ở thời điểm trước điều trị và mỗi tuần trong thời gian điều trị và 3 tuần sau lần điều trị cuối cùng. Chỉ số melanin và hồng ban được ghi lại bằng máy quang trắc phổ kế (spectrophotometer). Điểm mMASI (MASI điều chỉnh) tại thời điểm ban đầu là 11.6. Cả hai nhóm điều trị IPL 10J và 13J đều giảm điểm mMASI kể từ tuần thứ 2 trở đi ở mức độ có ý nghĩa thống kê. Cả hai nhóm bệnh nhân cũng giảm chỉ số melanin có ý nghĩa thống kê từ tuần thứ 3 trở đi. Các tác giả đã kết luận rằng IPL mật độ năng lượng thấp có thể giúp điều trị hiệu quả nám với tác dụng phụ tối thiểu đối với da của người châu Á [28].

b. Thiết bị IPL vi điểm

Gần đây có một nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên, hai nữa mặt về hiệu quả và tính an toàn của IPL vi điểm, độ rộng xung micro giây trong điều trị nám trên 30 phụ nữ châu Á cho thấy có sự cải thiện đáng kể. Trong nghiên cứu hai nữa mặt kéo dài 14 tuần này, một bên mặt được bắn IPL vi điểm mỗi tuần và mặt còn lại được bắn IPL truyền thống mỗi hai tuần. Kết quả cho thấy không hề có sự thua kém của liệu trình IPL vi điểm hàng tuần so với liệu trình IPL truyền thống mỗi hai tuần, điều này đã được chứng minh bởi biên thấp hơn của khoảng tin cậy 95% về sự khác biệt trong sự thay đổi điểm số MASI từ thời điểm trước điều trị là 2.61 cho mỗi bên. Ở phía điều trị IPL vi điểm, điểm số mMASI giảm liên tục, tuy nhiên trong nhóp điều trị IPL truyền thống, điểm mMASI tăng trở lại trong quá trình điều trị. Các tác giả đã kết luận rằng IPL vi điểm có hiệu quả trung bình trong điều trị nám và do đó là một lựa chọn thay thể tốt cho IPL truyền thống. IPL vi điểm cũng có thể được sử dụng để điều trị duy trì nám [29].

IPL được xem là có hiệu quả trung bình trong điều trị nám. Nám là bệnh không thể làm sạch hoặc chữa lành được. Tuy nhiên, do tính an toàn và tỉ lệ gây PIH thấp, IPL có thể được xem là liệu pháp hỗ trợ điều trị nám khó điều trị.

8.Phối hợp laser toning và IPL

"Laser toning" bằng laser QS Nd: YAG 1064-nm phối hợp với IPL trong điều trị nám đã được báo cáo là làm tăng hiệu quả so với các đơn trị liệu với hai công nghệ trên. Toning bằng laser QS Nd: YAG 1064-nm mục tiêu hướng đến các sắc tố ở lớp sâu hơn, trong khi đó IPL có tác dụng lên nhiều cấu trúc ở lớp nông của da. Trong một nghiên cứu trên 20 phụ nữ bị nám hỗn hợp ở hai bên má, laser toning bằng laser QS Nd: YAG 1064-nm được tiến hành trên toàn bộ khuôn mặt trong 5 lần với khoảng cách 1 tuần. Một bên mặt được chọn ngẫu nhiên để điều trị thêm 3 lần IPL với khoảng cách 2 tuần. Tại thời điểm 12 tuần sau lần điều trị cuối cùng, 18 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu cho thấy cả hai bên của mặt đều có sự cải thiện rõ về thang điểm mMASI và chỉ số melanin. Tuy nhiên, điểm số mMASI và chỉ số melanin cải thiện nhanh hơn ở bên mặt được điều trị phối hợp. Thời điểm cuối liệu trình điều trị, chỉ số melanin được cải thiện 55% ở bên mặt điều trị phối hợp và 37% ở bên mặt điều trị đơn trị liệu. Bệnh nhân hài lòng hơn với điều trị phối hợp. Tình trạng tái phát xuất hiện ở cả hai bên nhưng mức độ nhẹ hơn so với ban đầu. Không thấy tác dụng phụ nghiêm trọng nào được quan sát thấy. Các tác giả đã kết luận rằng phối hợp chế độ laser toning của laser QS Nd: YAG 1064-nm với IPL giúp làm sạch tổn thương nám nhanh hơn và hiệu quả hơn so với chỉ laser toning đơn trị liệu. Tuy nhiên, tái phát là điều không thể tránh khỏi [30].

9.Laser nhuộm xung và laser Hơi Đồng (Copper Bromide)

Laser mạch máu thường được sử dụng để điều trị nám với kết quả thu được rất khác nhau. Không đủ báo cáo khoa học để xác nhận vai trò của laser mạch máu và laser hơi đồng trong điều trị nám cho đến thời điểm hiện tại.

Nguyên lí về vai trò của mạch máu trong nám đã được báo cáo bởi Kim và cộng sự. Báo cáo cho thấy ngoài tăng sắc tố thì các tổn thương nám còn bị thoái hóa mô đàn hồi và tăng sinh mạch máu quanh tổn thương. Đánh giá bằng sắc kế cho thấy có nhiều mạch máu ở tổn thương nám hơn so với vùng da lành. Mô học nhuộm bằng kháng nguyên liên quan đến yếu tố VIIIa thể hiện sự gia tăng đáng kể về kích thước và số lượng của các mạch máu và sắc tố trên da, mức độ biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nội mạch máu (VEGF) cũng tăng cao ở vùng da nám [31, 32].

a.Laser xung màu

Laser xung màu (PDL) đã được báo cáo là giúp cải thiện hiệu quả điều trị của thuốc bôi trong nám và kéo dài thời gian lành bệnh. Passeron đã tiến hành một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đơn, hai nữa mặt có đối chứng để đánh giá hiệu quả của liệu trình phối hợp kem bôi bộ ba (TCC) và PDL trong điều trị nám. Mức độ hài lòng của bệnh nhân cao hơn trong trường hợp điều trị phối hợp. Một nữa bệnh nhân có type da tối màu bị PIH. PDL phối hợp với kem làm trắng da có lợi trong điều trị nám ở bệnh nhân có type da II và III [33].

Trong một nghiên cứu tương tự, Paseron đã báo cáo về việc điều trị nám với PDL + kem bôi bộ ba phối hợp cho thấy thời gian khỏi bệnh kéo dài hơn, điều này cho thấy được lợi ích của PDL

b. Laser hơi đồng

Laser hơi đồng (Dual Yellow; Noseld) là loại laser có nguồn phát ánh sáng có 2 bước sóng đồng thời chứa 90% ánh sáng vàng 578 nm chọn lọc lên các tổn thương mạch

máu và 10% ánh sáng xanh 511 nm chọn lọc lên các tổn thương sắc tố. Hai bước sóng ánh sáng này có thể được phát ra độc lập hoặc cùng lúc. Những nghiên cứu gần đây cho rằng laser này có tiềm năng mang lại hiệu quả đối với thành phần mạch máu trong nám [33, 34, 35, 37).

Trong một nghiên cứu sơ bộ (pilot study) gần đây, 10 phụ nữ Hàn Quốc bị nám hỗn hợp hoặc nám bì được điều trị bằng laser hơi đồng phát đồng thời hai bước sóng trong 8 tuần với khoảng cách điều trị 2 tuần một lần. Điểm MASI giảm nhẹ từ 12.3 trước điều trị xuống còn 9.5 tại thời điểm 1 tháng sau điều trị. Bằng cách sử dụng sắc kế, các tác giả đã đánh giá được tổn thương có sáng hơn sau điều trị, nhưng hiệu quả không còn nhiều tại thời điểm 1 tháng sau điểm trị. Kết quả tương tự cũng đã được tìm thấy khi đánh giá mức độ hồng ban. Về mặt lâm sàng, có 3 bệnh nhân bị tái phát sau 6 tháng theo dõi. Xét nghiệm mô học tổn thương trước và 3 tháng sau điều trị cho thấy có giảm mức độ melanin lớp đáy (Melan-A) và ít melanosome thượng bì hơn sau điều trị, điều này chứng minh được một số tác dụng lâu dài của loại laser này. Ngoài ra, nhuộm CD34 mạch máu cho thấy các mạch máu thượng bì giảm về số lượng và kích thước sau điều trị. Nhuộm tìm endothelin 1 và kháng nguyên VEGF cho thấy những chất này giảm số lượng trong các tế bào sừng sau điều trị, điều này thể hiện được vai trò của laser này lên việc dọn dẹp các mạch máu trong các tổn thương được điều trị. Quan trọng cần phải lưu ý rằng không một ai trong 10 bệnh nhân bị sẹo hay mất sắc tố sau điều trị. Các tác giả đã kết luận rằng laser hơi đồng tương đối an toàn và có hiệu quả tương đối lên nám ở những bệnh nhân châu Á (mức độ bằng chứng, II-iii). Các nghiên cứu trên các quần thể bệnh nhân khác sẽ giúp khái quát hóa các kết quả trên [35].

Tuy nhiên, một nghiên cứu được tiến hành ở Thái lan đã không ủng hộ những kết quả tích cực trên. Trong số 20 bệnh nhân nám được điều trị bằng laser hơi đồng, thì chỉ số melanin (MI) đã không có sự cải thiện đáng kể so với trước điều trị ở bất kì thời điểm theo dõi nào. Mặc dù có sự cải thiện trên đánh giá lâm sàng sau 3 lần điều trị, sự khác biệt này không còn được nhìn thấy sau 6 lần điều trị. Các tác giả trong nghiên cứu này đã kết luận rằng laser hơi đồng không giúp cải thiện nám ở bệnh nhân có phân loại da ánh sáng III-V [36].

Gorbel và cộng sự ở Pháp đã tiến hành một nghiên cứu ngẫu nhiên 2 nữa mặt để so sánh laser hơi đồng với kem bôi bộ ba phối hợp (hydroquinone 5%; dexamethasone acetate 0.1%, và retinoic acid 0.1%). Tất cả các bệnh nhân được bôi kem trên toàn bộ mặt một lần mỗi ngày trong 4 tuần. Một bên mặt sau đó được chọn ngẫu nhiên để điều trị với laser hơi đồng, trong khi mặt còn lại tiếp tục bôi kem mỗi ngày trong 3 tháng nữa. Laser hơi đồng đã được sử dụng 4 lần tại tuần thứ 4, 6, 9, và 12. Bước sóng vàng và xanh được phát ra đồng thời ở tỉ lệ 9:1. Hiệu quả điều trị được đánh giá bằng thang điểm MASI cho mỗi nữa mặt. Bệnh nhân được tái khám sau 3 và 6 tháng. Tiêu chuẩn đánh giá chính là điểm MASI tại thời điểm 6 tháng sau khi kết thúc điều trị. Tại thời điểm kết thúc điều trị, nữa mặt được bôi kem có mức độ giảm điểm MASI cao hơn so với nhóm được điều trị bằng laser (p=0.006). Điểm MASI tại thời điểm 6 tháng tương đương với điểm số được ghi nhận ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu trên cả hai nhóm; không có sự khác biệt có ý nghĩa được quan sát ở hai nhóm tại thời điểm này. Cũng không có sự khác biệt được tìm thấy khi kết quả

được phân tích theo vị trí và thời gian nám (lần lượt là p>0.99 và p=0.97). có sự tăng sinh mạch máu trong tổn thương nám so với vùng da xung quanh ở thời điểm trước điều trị. Tuy nhiên, không có sự giảm tăng sinh mạch máu được quan sát thấy ở nữa mặt được điều trị bằng laser ở thời điểm sau điều trị so với ban đầu. Trong lần tái khám cuối cùng, không có sự thay đổi về tăng sinh mạch được quan sát thấy ở hai bên mặt. Không ai bị PIH hoặc sẹo. Các tác giả kết luận rằng công thức kem bôi Kligman hiệu quả hơn so với laser hơi đồng trong điều trị nám [37].

Laser hơi đồng dường như có vai trò không đáng kể trong điều trị nám vì hai nghiên cứu cuối ở trên cho thấy laser hơi đồng không hiệu quả hơn so với liệu pháp thuốc bôi. Vai trò của các loại laser mạch máu khác vẫn được xác định.

MỨC ĐỘ BẰNG CHỨNG CỦA LASER VÀ ÁNH SÁNG TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM [38-40]

Mức độ bằng chứng của các thủ thuật thẩm mỹ theo GRADE Working Group

Mức độ bằng chứng	Chất lượng chứng cứ và định nghĩa
A: cao	Các nghiên cứu sâu hơn dường như không thể thay đổi độ tin cậy trong đánh giá hiệu quả Có một vài nghiên cứu chất lượng cho kết quả tương đồng
B: Trung bình	Các nghiên cứu sâu hơn có ảnh hưởng mạnh đến độ tin cậy trong đánh giá hiệu quả và có thể thay đổi đánh giá Có một nghiên cứu chất lượng hoặc một vài nghiên cứu bị hạn chế
C: Thấp	Các nghiên cứu sâu hơn có ảnh hưởng mạnh đến độ tin cậy trong đánh giá hiệu quả và có thể thay đổi đánh giá Có một hoặc nhiều nghiên cứu bị hạn chế
D: rất thấp	Bất kì đánh giá hiệu quả nào đều không chắc chắn Kinh nghiệm từ các chuyên gia không có kinh nghiệm nghiên cứu trực tiếp Có một hoặc nhiều nghiên cứu rất bị hạn chế

GRADE Working Group [38], Guyatt và cộng sự [39]

Tài liệu tham khảo	Thủ thuật	Mức độ bằng chứng (A-D)
[5-7]	Laser bóc tách toàn phần	D (rất thấp)
[11, 13, 14]	Laser vi điểm	B (trung bình)
[2-4]	Laser QS Nd:YAG	C (thấp)
[18-22, 28]	Laser toning QS Nd: YAG	A (cao)
[26, 27, 29]	IPL	C (thấp)
[33, 34]	PDL	C (thấp)
[37, 38]	Laser hơi đồng	C (thấp)

KẾT LUẬN

Liệu pháp thuốc bôi kết hợp với chống và tránh nắng vẫn là lựa chọn điều trị hàng đầu đối với nám. Các thiết bị laser và ánh sáng là các phương pháp điều trị hàng hai hoặc hàng ba vì phương pháp này không thể điều trị hết nám, không thể xóa nám hoàn toàn, và dễ bị tăng sắc tố sau viêm và tái phát. Laser và ánh sáng có vai trò quan trọng trong điều trị nám kháng trị với thuốc bôi, từ đó giúp cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân.

IPL được xem là thiết bị laser/ánh sáng an toàn nhất. Tuy nhiên, Hiệu quả cải thiện nám chỉ ở mức nhẹ và trung bình, cần phải điều trị lặp lại nhiều lần cũng như điều trị duy trì. Laser toning là một sự lựa chọn thay thế khác, nhưng các biến chứng của nó như tăng sắc tố dội ngược (rebound pigmentation) và giảm sắc tố dạng đốm là những biến chứng nặng nề cần phải cảnh giác. Laser QS với protocol truyền thống, laser vi điểm, và laser hơi đồng không mang lại nhiều lợi ích trong điều trị nám. Vai trò của laser nhuộm xung (PDL) vẫn còn chưa rõ ràng. Cần tiến hành thêm nhiều nghiên cứu để xác định chắc chắc hiệu quả của loại laser này trong điều trị nám.

Do chi phí điều trị cao, cần tiến hành điều trị nhiều lần, do đó các thiết bị laser và ánh sáng nên được cân nhắc là điều trị đứng hàng thứ ba đối với nám kháng trị ở những bệnh nhân đã điều trị bằng thuốc bôi hoặc peel hóa chất mà không thành công, cũng như với những người sẵn sàng chấp nhận rủi ro của laser và ánh sáng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

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

2. Tse Y, Levine VJ, McClain SA, Ashinoff R. The removal of cutaneous pigmented lesions with the Q-switched ruby laser and the Q-switched neodymium: yttrium-aluminum-garnet laser. A comparative study. J Dermatol Surg Oncol. 1994;20:795–800.

3. Alster TS, Lupton JR. Laser therapy for cutaneous hyperpigmentation and pigmented lesions. Dermatol Ther. 2001;14:46–54.

4. Taylor CR, Anderson RR. Ineffective treatment of refractory melasma and post-inflammatory hyperpigmentation by QS ruby laser. J Dermatol Surg Oncol. 1994;20(9):592–7.

5. Manaloto RMP, Alster T. Erbium: YAG laser resurfacing for refractory melasma. Dermatol Surg. 1999;25:121–3.

6. Nouri K, Bowes L, Chartier T, Romagosa R, Spencer JM. Combination treatment of melasma with pulsed CO2 laser followed by Q-switched Alexandrite laser: a pilot study. Dermatol Surg. 1999;25:494–7.

7. Angsurarangsee S, Polnikorn N. Combined ultrapulse CO2 laser and Q-switched alexandrite laser compared with Q-switched alexandrite laser alone for refractory melasma: Split face design. Dermatol Surg. 2003;29:59–64.

ĐIỆN DI VÀ MESOTHERAPY TRONG ĐIỀU TRỊ NÁM

17

Maria Suzanne L. Datuin

GIỚI THIỆU

Nám là rối loạn sắc tố mạn tính, mắc phải ảnh hưởng đến nhiều người trên toàn thế giới. Phương pháp điều trị nám chủ yếu hiện nay là thuốc bôi làm trắng như hydroquinone, kojic acid, arbutin, và azelaic acid. Các thủ thuật thẩm mỹ thường được xem là lựa chọn điều trị hàng hai gồm peel hóa chất, IPL, và nhiều loại laser khác với tỉ lệ thành công khác nhau [1]. Do đó, cần nghiên cứu thêm các phương pháp điều trị an toàn, hiệu quả, khả thi, tiết kiệm và có thể cho kết quả điều trị lâu dài. Chương này sẽ tập trung bàn luận về những bằng chứng hiện có về hai thủ thuật điều trị khác thường được dùng trong điều trị nám: điện di và mesotherapy.

ĐIỆN DI

Điện di làm tăng vận chuyển qua màng của cả các phân tử tích điện và không tích điện bằng cách áp lên da một điện cực nhằm thúc đẩy chuyển động của những phân tử này. Phương pháp này dựa trên nguyên lí cơ bản là tích điện cùng dấu thì đẩy và trái dấu thì hút [2]. Điện di được sử dụng trên da còn được gọi là điện di qua da [3].

Trong điều kiện bình thường, bản chất ưa mỡ của da làm hạn chế sự xâm nhập của các hợp chất có trọng lượng phân tử cao, ưa nước và tích điện [2]. Hàng rào chính ngăn cản sự vận chuyển của các phân tử này là lớp sừng thượng bì, lớp này dày khoảng 10-100 µm [3]. Điện di làm tăng hấp thu những phân tử này mà không gây tổn hại đến da và thông qua ba con đường chính là đi qua tế bào, đi qua khoảng trống giữa các tế bào hoặc đi qua các thành phần phụ của da [3, 4].

Các ưu điểm của phương pháp điện di gồm vận chuyển không xâm lấn các thuốc được và không được ion hóa, tăng vận chuyển các hợp chất có trọng lượng phân tử lớn, phân cực, và có thể kết thúc vận chuyển thuốc dễ dàng và kiểm soát được, hàng rào da được phục hồi ngay sau đó mà không gây kích ứng da nặng [2]. Thời gian điều trị từ 10 tới 30 phút, hầu hết các ion đi qua da trong khoảng thời gian 8-15 phút, sau 30 phút không còn nhiều ion đi qua da [4].

Trong lịch sử, điện di đã được sử dụng trong điều trị một số bệnh lý da liễu như mụn cóc, làm mềm mô sẹo, và chăm sóc vết thương [2, 5]. Các ứng dụng khác của điện di gồm vận chuyển thuốc tê qua da (ví dụ: lidocain), steroid, retinoids, cũng như loại bỏ tạm thời tình trạng tăng tiết mồ hôi lòng bàn tay, bàn chân [3, 5].

1. Vitamin C

Trong các nghiên cứu về điện di điều trị nám, vitamin C là phân tử được sử dụng nhiều nhất. Hiệu quả của vitamin C trong nám là dựa vào khả năng chống oxi hóa, giảm tổng hợp o-quinone và giảm oxi hóa melanin [6, 7]. Vitamin C (L-ascorbic acid) là một ion tích điện âm trong dung dịch và có thể được vận chuyển qua da để điều trị nám [5]. Tuy nhiên, nó nhanh chóng bị oxi hóa và phân hủy trong dung

môi nước. Do đó, các dạng ổn định hơn của vitamin C đã được sử dụng như magnesium-L-ascorbyl-2-phosphate (MAP) và ascorbyl glucoside [5, 6].

Một trong những thử nghiệm lâm sàng về điện di vitamin C điều trị nám là nghiên cứu được tiến hành ở Hàn Quốc trên 15 đối tượng bệnh nhân. Vitamin C được bôi dưới điện cực mang dòng điện 1 chiều 0.4-0.8 A trong 15 phút, liệu trình điều trị 2 lần mỗi tuần trong vòng 6 tuần. Kết quả được đánh giá bằng thang điểm MASI và hệ số phản xạ ánh sáng đo bằng sắc kế (colorimeter) ở thời điểm trước điều trị và cuối nghiên cứu. Kết quả cho thấy có sự cải thiện điểm số MASI và hệ số phản xạ ánh sáng cũng như cải thiện nám rõ trên lâm sàng [8].

Sau thử nghiệm lâm sàng này, một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi có đối chứng sử dụng vitamin C cũng đã được tiến hành ở Hàn Quốc trên 29 phụ nữ bị nám. Vitamin C, dạng dung dịch MAP 3.75%, đã được bôi lên một nữa mặt, nữa mặt còn lại sử dụng nước cất để làm nhóm chứng. Điện di được tiến hành với dòng điện một chiều 0.5 mA trong 8 phút, liệu trình 2 lần mỗi tuần trong 12 tuần. Kết quả được đánh giá bằng thang điểm MASI và sự thay đổi giá trị độ chói (L-value) được ghi nhận bằng sắc kế, và đánh giá của bệnh nhân trên thang đánh giá 5 điểm. Kết thúc nghiên cứu, ảnh chụp lâm sàng cho thấy sự cải thiện chỉ xuất hiện ở nữa mặt được điều trị với vitamin C. Giá trị L-value cũng giảm ở phần mặt được điều trị ($p=0.002$) và điều này đã không xảy ra với nhóm chứng ($p=0.142$). Tuy nhiên, các bệnh nhân cho rằng họ có cải thiện ở cả hai bên, điều này có thể giải thích bởi hiệu ứng giả dược. Các tác dụng phụ nhẹ và thoáng qua như cảm giác châm chích nhẹ, cảm giác shock điện nhẹ, ngứa, hồng ban, và khô da. Các tác giả kết luận rằng điện di vitamin C là phương pháp điều trị nám hiệu quả [6].

2. So sánh vitamin C và glycolic acid

Các nghiên cứu so sánh vitamin C cũng đã được tiến hành, đặc biệt là với peel glycolic acid. Một nghiên cứu đã đánh giá hiệu quả của điện di C và peel glycolic acid 30% trên 34 bệnh nhân nám được chia thành ba nhóm. Nhóm thứ nhất được điều trị chỉ bằng vitamin C, nhóm thứ hai chỉ điều trị bằng peel da, và nhóm cuối cùng được điều trị bằng cả 2 phương pháp. Điện di được thực hiện mỗi tuần trong vòng 12 tuần, dưới dòng điện một chiều 0.3 mA/cm2 trong 6 phút. Trong khi đó, thời gian tiếp xúc của acid khi peel là 2 phút. Kết quả được đánh giá bằng thang điểm mMASI (MASI điều chỉnh) và chỉ số melanin được do bằng Mexameter. Kết thúc nghiên cứu, tất cả các nhóm đều có điểm số mMASI và chỉ số melanin thấp hơn so với ban đầu ($p<0.05$) [9].

Gần đây, một nghiên cứu mù đơn đã được thực hiện để so sánh vitamin C bôi với glycolic acid peel 70%. Mười bốn bệnh nhân có phân loại da type IV và V đã tham gia vào nghiên cứu, mỗi bệnh nhân được peel glycolic acid ở nữa mặt bên phải, nữa mặt bên trái được điện di 0.5 ml dung dịch chứa 10% ascorbic acid liposon với dòng điện 50 mA trong 10 phút. Mỗi người được điều trị tổng cộng 6 lần. Ảnh chụp kĩ thuật số, điểm MASI và đánh giá tổng quan được ghi nhận tại thời điểm trước nghiên cứu và sau khi hoàn tất nghiên cứu.

Kết quả cho thấy có sự cải thiện đáng kể ở cả hai bên mặt, nhưng bên mặt được điều trị bằng nanosome vitamin C có mức độ cải thiện cao hơn với 43% giảm điểm MASI (so với 22% đối với mặt phải) khi kết thúc nghiên cứu. Đánh giá tổng

quát bởi bệnh nhân, bác sĩ và hai bác sĩ mù đôi (không được biết bên nào peel bên nào điều trị vitamin C) cũng cho thấy mức độ cải thiện cao hơn ở phía được điều trị bằng vitamin C. Các tác giả kết luận rằng điện di nanosome vitamin C là phương pháp điều trị nám an toàn, hiệu quả và tốt hơn so với peel glycolic acid [10].

3. So sánh vitamin C và hỗn hợp multivitamin

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, hai nữa mặt, mù đôi khác trên 20 phụ nữ Hàn Quốc đã được tiến hành để so sánh vitamin C với hỗn hợp multivitamin chứa A, D, E, B1, B2, B5, B6, C, và nicotinamide. Vitamin C được bôi lên một bên mặt, và multivitamin được bôi lên mặt còn lại. Điện di được thực hiện 2 bên mặt trong 6 phút, bệnh nhân được bôi kem chống nắng sau đó. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị 2 lần mỗi tuần trong 12 tuần. Kết quả được đánh giá thông qua L-value và tự đánh giá của bệnh nhân tại thời điểm trước điều trị, 6 tuần và 12 tuần.

Vào thời điểm 6 tuần, các bệnh nhân thấy da sáng hơn ở cả hai bên mặt và kéo dài cho đến tuần thứ 12. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, cả hai bên mặt đều có L value giảm và hiệu quả tương đương nhau. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p>0.05$). Tác dụng phụ đối với cả hai loại điều trị là cảm giác châm chích, hồng ban, và ngứa, tỉ lệ này ít hơn đối với bên được điều trị bằng multivitamin [7].

4. Thiết bị điện di tại nhà

Nghiên cứu mới nhất về điện di vitamin C điều trị nám có liên quan đến một thiết bị có thể dùng tại nhà gọi là mặt nạ điện di toàn mặt (full-face iontophoresis mask-FFIM). Mặt nạ FFIM được cấu tạo từ gel tương hợp sinh học có mặt sau dính để có thể tiếp xúc trực tiếp với toàn bộ khuôn mặt. Thiết bị này được kết nối với nguồn điện 6-V có đầu ra 1.8 μA/cm2. Trong một nghiên cứu lớn hơn trên 101 bệnh nhân bị tăng sắc tố sau viêm (PIH) và nám, thì kết quả thu được cho thấy 35 bệnh nhân nám được điều trị bằng mask FFIM với vitamin C (ascorbyl glucoside 20%) và một sản phẩm chăm sóc da chứa AHA đã được báo cáo. Tất cả bệnh nhân đều được bôi kem chống nắng. Hầu hết các bệnh nhân có phân loại da ánh sáng III, IV và V.

Sau một lần điều trị tại phòng khám, bệnh nhân sau đó được sử dụng FFIM với ascorbyl glucoside tại nhà. Mặt nạ FFIM được sử dụng trong 1h, 3 lần một tuần trong 1-2 tháng, phối hợp với sản phẩm chăm sóc da đã đề cập ở trên. Những bệnh nhân này được theo dõi từ 1 đến 54 tháng, thời gian theo dõi trung bình là 26 tháng. Mức độ cải thiện trung bình của các rối loạn tăng sắc tố là 73%, trong đó có 22/35 bệnh nhân cải thiện trên 50%. Tác giả kết luận rằng sử dụng mặt nạ FFIM có thể làm tăng hiệu quả của vitamin C, giúp đạt hiệu quả lâm sàng cao hơn, và việc sử dụng thêm sản phẩm chăm sóc da sẽ giúp kéo dài kết quả đạt được [5].

5.Glutathione

Glutathione (GSH) là thiol trọng lượng phân tử thấp có nhiều trong tế bào của động vật có vú. Chất này được cấu tạo từ amino acid L-cystein, glutamate, và glycine và tham gia vào nhiều quá trình sinh học quan trọng như bảo vệ tế bào thông qua chuyển hóa các vật thể ngoại lai và chất sinh ung thư. Glutathion ở nồng độ cao có thể ảnh hưởng đến quá trình sinh tổng hợp melanin theo một số cơ chế. Các cơ chế này gồm tăng sản xuất sắc tố sáng màu hơn, pheomelanin nhiều hơn eumelanin; trức tiếp hoặc gián tiếp tác động lên enzyme tyrosinase; loại bỏ các gốc

tự do và phóng xạ làm tăng hoạt động của tyrosinase [11].
Điện di GSH đã được sử dụng bởi một tác giả trong một nghiên cứu pilot (nghiên cứu sơ bộ) open-label trên 10 bệnh nhân Filippin bị nám ở 2 bên má, tất cả đều có phân loại da type IV, với liệu trình điều trị 8 lần cách nhau mỗi tuần. Dung dịch GSH 12% (600 mg/5 ml), 1 ml, được bôi lên dát tăng sắc tố dưới dòng điện một chiều. Do GSH là phân tử tích điện âm, nên điện cực âm được sử dụng trong trường hợp này. Điện di được thực hiện trong 8 phút mỗi bên mặt, còn vùng trán được sử dụng làm nhóm chứng. Bệnh nhân sau đó được hướng dẫn chống nắng và tránh nắng cẩn thận.

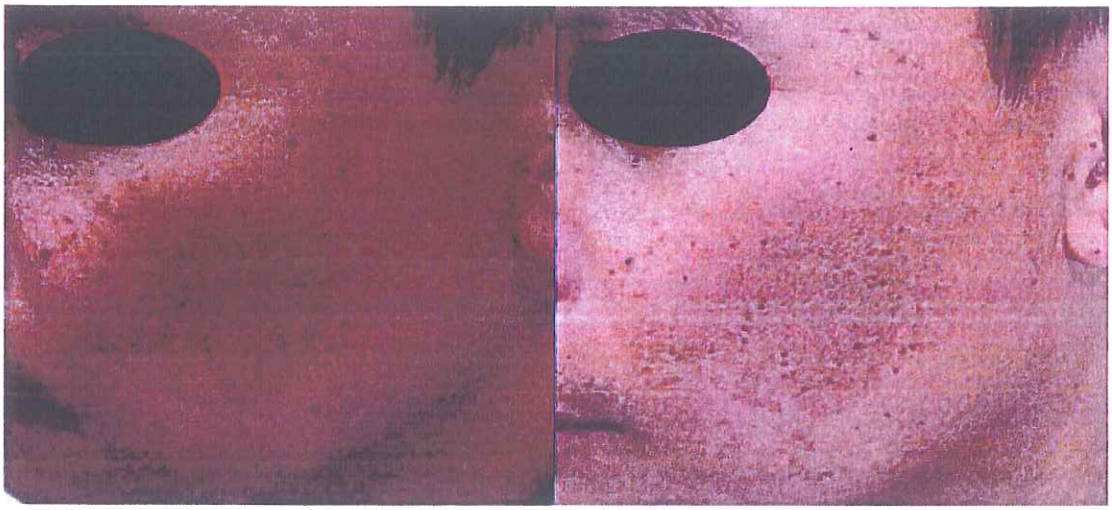
Ảnh chụp và thang điểm mMASI được ghi nhận tại thời điểm trước điều trị và 1 tuần sau lần điều trị cuối cùng. Chỉ số melanin (được đọc bằng Mexameter) của 2 bên má và vùng chứng (trán) được ghi nhận trước khi điều trị, sau mỗi 4 lần điều trị, và 1 tuần sau lần điều trị cuối cùng. Đánh giá tổng quát của bệnh nhân sử dụng thang điểm 5 điểm được tiến hành sau 8 lần điều trị. Kết thúc nghiên cứu, kết quả thu được cho thấy có sự giảm đáng kể điểm mMASI (p=0.0015), cũng như thấy rõ trên ảnh chụp. Chỉ số melanin cũng giảm ở cả hai bên má (p=0.0108), nhưng không giảm ở vùng chứng (p=0.5619). Sáu bệnh nhân tự đánh giá cải thiện mức độ nhẹ đến trung bình trong khi đó có 4 bệnh nhân đánh giá cải thiện rất tốt (hình 17.1, 17.2, 17.3, và 17.4). Tác dụng phụ gồm đỏ da thoáng qua ở vùng được điều trị và cảm giác shock điện nhẹ. Do đo có thể rút ra kết luận rằng điện di glutathione có thể được xem là phương pháp điều trị hỗ trợ an toàn và hiệu quả đối với nám.

Hình 17.1 Trước điều trị

Hình 17.2 Sau điều trị

MESOTHERAPY

Mesotherapy là kĩ thuật đưa thuốc hoặc hoạt chất vào lớp bì hoặc mô dưới da thông qua tiêm nhiều điểm vào da. Tất cả các hợp chất có thể tiêm mạch máu đều có thể sử dụng ngoại trừ dung môi cồn và dầu [12]. Có 2 nghiên cứu về việc sử dụng mesotherapy trong điều trị nám, cả hai nghiên cứu đều sử dụng hoạt chất tranexamic acid.



Hình 17.3 Trước điều trị *Hình 17.4 Sau điều trị*

1. Tranexamic acid

Tranexamic acid (TA), một chất ức chế plasmin, là một chất tổng hợp tương tự amino acid lysine [12]. TA ức chế nghịch đảo vị trí gắn của lysine trên phân tử plasminogen và ngăn chất hoạt hóa plasminogen chuyển plasminogen thành plasmin [13, 14]. Plasmin là một enzyme phân hủy protein (protease) thúc đẩy sự bài tiết arachidonic acid trong tế bào đồng thời làm tăng nồng độ hormone kích thích alpha-melanocyte (α-MSH). Cả hai chất này đều được biết là có khả năng làm tăng tổng hợp melanin của tế bào melanocyte [15].

TA ức chế hoạt hóa plasmin gây ra bởi UV bằng cách ngăn plasminogen gắn vào tế bào sừng, từ đó làm giảm lượng arachidonic acid tự do, dẫn đến làm giảm nồng độ prostaglandin, chất này được biết đến có khả năng làm tăng hoạt động của tyrosinase trong tế bào melanocyte [12, 15, 16]. Prostaglandins D2, E2, và F2 được báo cáo là làm tăng quá trình sinh tổng hợp melanin [12].

Mesotherapy TA điều trị nám ở người châu Á được thực hiện đầu tiên ở Hàn Quốc. Tám mươi lăm phụ nữ có phân loại da Fitzpatrick IV-V đã tham gia vào một nghiên cứu sơ bộ (pilot, open-label), những bệnh nhân này được tiêm trong da 0.5 ml TA (4 mg/ml) tại vùng tăng sắc tố mỗi tuần. Sau khi ủ tê, tiến hành tiêm các mũi tiêm với khoảng cách 1 cm. Nghiên cứu được thực hiện trong 12 tuần, được đánh giá lâm sàng và ghi nhận điểm MASI mỗi 4 tuần. Khi kết thúc nghiên cứu ở tuần thứ 12, đánh giá bệnh nhân được tiến hành bằng bộ câu hỏi về mức độ hài lòng. Kết quả cho thấy điểm MASI giảm đáng kể ở tuần thứ 8 và 12 ($p<0.05$ cho cả hai thời điểm) so với trước điều trị. Các tác giả đã quan sát thấy rằng kể từ tuần 8 trở đi, không chỉ độ đậm của tổn thương giảm, mà diện tích vùng nám cũng giảm sau đó. Tuy nhiên, chỉ 8/85 bệnh nhân (9.4%) tự đánh giá cả thiện tốt (sáng lên 51-75%), trong khi đó phần lớn bệnh nhân (65/85, 76.5%) đánh giá mức độ cải thiện nhẹ (26-50%). Không bệnh nhân nào đánh giá kết quả rất tốt (cải thiện >75%), và 12.85 (14.1%) bệnh nhân đánh giá cải thiện kém (<25%). Không tác dụng phụ nào quan sát thấy trong nghiên cứu [12].

Một nghiên cứu gần đây đã so sánh hai phương pháp đưa TA vào da trên bệnh nhân nám: phương pháp mesotherapy (tiêm vi điểm) và lăn kim vi điểm (microneedling). Microneedling là thủ thuật xâm lấn tối thiểu sử dụng thiết bị cầm tay được gắn với rất nhiều kim nhỏ (thường được gọi là dermaroller) để lăn lên da nhằm tạo ra hàng trăm kênh nhỏ giúp vận chuyển các hoạt chất hoặc thuốc vào da. Thông thường, sau khi lăn một vài pass thì tiến hành bôi sản phẩm/thuốc trực tiếp lên da khi những kênh này còn đang mở. Phương pháp này giúp đưa trực tiếp hoạt chất vào da mà bình thường chúng thường rất khó hoặc mất thời gian rất lâu để có thể hấp thụ vào da nếu chỉ bôi trên bề mặt, chẳng hạn như các loại protein sẽ không được hấp thu qua da lành nếu chỉ bôi bên ngoài da lành [15]. Microneedling còn có những ứng dụng khác trong da liễu, hầu hết là giúp trẻ hóa da và điều trị sẹo trứng cá.

Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên không mù đôi trên 60 bệnh nhân có phân loại da Fitzpatrick IV-V, một nửa bệnh nhân (nhóm 1) được tiêm vi điểm TA (4 mg/ml) bằng kim meso 4 mm vào vùng da nám. Một nửa bệnh nhân (nhóm 2) được lăn kim với độ dài kim 1.5 mm và đường kính đầu kim là 0.25 mm. Sau khi lăn từ 4-5 pass, tiến hành bôi trực tiếp dung dịch TA, thủ thuật sau đó được lặp lại thêm 4-5 lần nữa. Điều trị được tiến hành 3 lần, cách nhau 1 tháng, sau đó bệnh nhân được theo dõi thêm 3 tháng nữa. Kết quả được đánh giá bằng thang điểm MASI, đánh giá tổng quát bởi bác sĩ và bệnh nhân, đánh giá qua ảnh chụp trên lâm sàng. Cả hai phương pháp đưa TA vào da đều làm giảm đáng kể điểm MASI ở thời điểm sau 3 tháng theo dõi so với trước điều trị. Nhóm được lăn kim có mức độ cải thiện tốt hơn nhưng sự khác biệt về hiệu quả giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê. Các tác giả cho rằng lăn kim vi điểm giúp đưa thuốc vào sâu hơn và đồng đều hơn nên đạt hiệu quả cao hơn [16].

KẾT LUẬN

Các nghiên cứu ở trên cho thấy điện di vitamin C là một phương pháp an toàn và hiệu quả trong điều trị ngắn hạn và dài hạn nám. Mặc dù có nhiều dạng vitamin C khác nhau, nhưng tất cả đều cho kết quả điều trị tốt. Điện di glutathione cũng là một thủ thuật an toàn và hiệu quả, phương pháp này có thể hỗ trợ tốt điều trị nám. Đây là phương pháp đơn giản, chỉ mất một vài phút để thực hiện và không đau đớn cũng như không cần nghỉ dưỡng. Tác dụng phụ thường nhẹ và thoáng qua, bệnh nhân thường dung nạp tốt.

Mesotherapy với TA cũng được xem là thủ thuật an toàn và hứa hẹn là phương pháp điều trị phối hợp tốt đối với nám. Dựa trên các nghiên cứu ở trên, tiêm trong da TA là một thủ thuật mang lại hiệu quả tương đối nhanh và không có tác dụng phụ nhiều. Do chỉ một lượng nhỏ thuốc được đưa vào da qua tiêm vi điểm, nên khả năng hấp thu và gây tác dụng phụ hệ thống là rất thấp.

Cả hai thủ thuật trên đều giúp hỗ trợ đưa các phân tử hoạt chất vào da mà bình thường rất khó được hấp thu qua da ở nồng độ lí tưởng, từ đó giúp đạt hiệu quả cải thiện trên lâm sàng tốt hơn. Tuy nhiên, kích thước mẫu của các nghiên cứu này nhỏ và có lẽ là cần thêm các thử nghiệm lâm sàng lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sarkar R, Chugh S, Garg VK. Newer and upcoming therapies for melasma. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2012;78(4):417-28.
2. Khan A, Yasir M, Asif M, Chauhan I, Singh A, Sharma R, et al. Iontophoretic drug delivery: history and applications. J App Pharm Sci. 2011;1(3):11-24.
3. Rawat S, Vengurlekar S, Rakesh B, Jain S, Srikarti G. Transdermal delivery by iontophoresis. Indian J Pharm Sci. 2008;70(1):5-10.
4. Rukari TG, Alhat BR. Iontophoresis: an electrically assisted drug delivery system. J Adv Drug Deliv. 2014;1(1):58-70.
5. Taylor MB, Yanaki JS, Draper DO, Shurtz JC, Coglianese M. Successful short-term and long- term treatment of melasma and postinflammatory hyperpigmentation using vitamin C with a full-face iontophoresis mask and a mandelic/malic acid skin care regimen. J Drugs Dermatol. 2013;12(1):45-50.
6. Huh CH, Seo KI, Park JY, Lim JG, Eun HC, Parl KC. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin C iontophoresis in melasma. Dermatol. 2003;206(4):316-20.
7. Choi YK, Rho YK, Yoo KH, Lim YY, Li K, Kim BJ, et al. Effects of vitamin C vs. multivitamin on melanogenesis: comparative study in vitro and in vivo. Int J Dermatol. 2010;49(2): 218-26.
8. Yoo JM, Park HJ, Choi SW, Kim HO. Vitamin C - iontophoresis in melasma. Korean J Dermatol. 2001;39(3):285-91.
9. Kim S, Oh SY, Lee SH. Comparative study of glycolic acid peeling vs. Vitamin C-iontophoresis in melasma. Korean J Dermatol. 2001;39(12):1356-63.
10. Sobhi RM, Sobhi AM. A single-blinded comparative study between the use of glycolic acid 70% peel and the use of topical nanosome vitamin C iontophoresis in the treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2012;11(1):65-71.
11. Handog EB, Datuin MS, Singzon IA. An open-label, single-arm trial of the safety and efficacy of a novel preparation of glutathione as a skin-lightening agent in Filipino women. Int J Dermatol. 2016;55(2):153-7.
12. Lee JH, Park JG, Lim SH, Kim JY, Ahn KY, Kim MY, et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. Derm Surg. 2006;32:626-31.
13. Tse TW, Hui E. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. J Cosmet Dermatol. 2013;12(1):57-66.
14. Cho HH, Choi M, Cho S, Lee JH. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS Nd:YAG laser. J Dermatolog Treat. 2013;24(4):292-6.
15. Malathi M, Thappa DM. Systemic skin whitening/lightening agents: what is the evidence? Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2013;79(6):842-6.
16. Budamakuntla L, Loganathan E, Suresh DH, Shanmugam S, Suryanarayan S, Dongare A, et al. A randomised, open-label, comparative study of tranexamic acid microinjections and tranexamic acid with microneedling in patients with melasma. J Cutan Aesthet Surg. 2013;6(3):139-43.

CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA BỆNH NHÂN NÁM

18

Andreas Katsambas và Efthymia Soura

GIỚI THIỆU

Nám là rối loạn sắc tố phổ biến thường bị ở mặt (hình 18.1a), cũng có thể bị ở cổ hoặc mặt trước cánh tay. Nám ảnh hưởng lên cả hai giới, nhưng tỉ lệ nám ở nam giới (hình 18.1b) chỉ chiếm 10% các trường hợp [1]. Rối loạn tăng sắc tố này có nhiều mức độ khác nhau và thường thay đổi theo mùa. Bệnh thường bị nám ở vùng mặt, do đó có thể gây căng thẳng lên nhiều bệnh nhân. Cuộc sống hàng ngày của họ có thể bị ảnh hưởng thông qua việc thay đổi nhận thức bản thân, mất tự tin, và tâm trạng không vui từ đó khiến họ giảm tương tác với những người khác và làm giảm chất lượng sống. Ngoài ra, nám là bệnh lí đòi hỏi điều trị lâu dài, đáp ứng ở mức trung bình và tỉ lệ tái phát cao [12], do đó rất tốn thời gian và tiền bạc. Điều này càng đè nặng lên tâm lí của bệnh nhân.

NÁM VÀ ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG SỐNG

Chất lượng sống (Quality of life=QoL) được xem là một khái niệm rộng bao gồm đánh giá của bệnh nhân về các mặt tích cực và tiêu cực của cuộc sống và thể hiện được mức độ hạnh phúc tổng quát của một người. Chất lượng cuộc sống sức khỏe (HRQoL) là một phần cụ thể của QoL bao gồm những khía cạnh chất lượng cuộc sống có ảnh hưởng rõ ràng lên sức khỏe (thể chất hoặc tinh thần) [3].

Nhìn chung, công cụ được sử dụng để xác định QoL ở những bệnh nhân nám có thể được chia thành hai phần chính: phần không liên quan đến bệnh và phần liên quan đến bệnh.

Hình 18.1 Nám mặt ở người lớn (a) bệnh nhân nữ (b) bệnh nhân nam

1.Công cụ đánh giá QoL không liên quan đến bệnh

Một số phương pháp đánh giá QoL đã được sử dụng nhằm xác định ảnh hưởng của bệnh lí da lên bệnh nhân. Các công cụ này gồm Dermatology Life Quality Index (DLQI), Dermatology Quality of Life Scales (DQoLS), Family Dermatology Life Quality Index (FDLQI), Skindex-29, Skindex-17, và Skindex-16 [4]. Trong số các công cụ đánh giá trên, hai loại công cụ được sử dụng nhiều nhất đó là bộ câu hỏi DLQI và Skindex-16.

Bộ câu hỏi DLQI được phát triển bởi Finlay và Khan bao gồm 10 cấu phần liên quan đến rất nhiều khía cạnh khác nhau về cuộc sống hàng ngày của một người. Các phần này gồm hạn chế hoạt động hàng ngày do bệnh tật, cảm xúc cá nhân, quan hệ với mọi người, giải trí, và đánh giá hiệu quả điều trị [5].

Bộ câu hỏi Skindex được phát triển bởi Chren và cộng sự ban đầu bao gồm 61 cấu phần đánh giá ảnh hưởng của bệnh lí da lên thể chất và tâm lý của bệnh nhân. Công cụ này được thiết kế tập trung vào đánh giá mức độ tàn tật gây ra bởi bệnh tật hơn là cảm xúc hạnh phúc của bệnh nhân. Trong những năm gần đây, bộ công cụ Skindex được cắt giảm xuống thành các phiên bản 30 cấu phần (Skindex-29) và sau đó là 16 cấu phần (Skindex-16) [6]. Phiên bản mới hơn đánh giá được nhiều khía cạnh liên quan nhiều hơn tới bệnh lí da (như cảm giác ngứa, châm chích, kích ứng) cũng như cảm giác ngại ngùng, thất vọng, và khó khăn trong giao tiếp với người khác. Theo cách này, các triệu chứng của bệnh, cảm xúc và hạnh phúc cũng sẽ được đánh giá [7, 8].

2.Công cụ đánh giá QoL liên quan đến bệnh

Nhược điểm chính của DLQI và Skindex-16 trong đánh giá QoL của nám là những công cụ này có mức độ chú ý ngang nhau giữa ảnh hưởng về thể chất và căng thẳng tâm lý. Tuy nhiên, nám là rối loạn ảnh hưởng đến sức khỏe tâm lí xã hội của bệnh nhân nhiều hơn rất nhiều so với sức khỏe thể chất vì bệnh này hoàn toàn không có triệu chứng nào. Khoảng trống chẩn đoán này được bổ sung bởi công cụ đánh giá QoL liên quan đến bệnh, thang điểm Melasma Quality of Life (MELASQoL).

Công cụ MELASQoL lần đầu được ra mắt bởi Balkrishnan và cộng sự gồm 10 cấu phần [9]. MELASQoL tập trung vào những câu hỏi liên quan đến HRQoL của nám, sử dụng phối hợp với các cấu phần của Skindex-16 (7 phần) và bộ câu hỏi về rối loạn màu sắc da (3 phần). Mỗi phần được đánh giá theo thang điểm Likert 7 điểm với các câu trả lời từ mức độ "hoàn toàn không gây cản trở" (1 điểm) cho đến "luôn gây cản trở" (7 điểm). Các điểm thành phần này sau đó được tổng cộng lại và có giá trị từ 7-70 điểm, điểm số càng lớn thì chất lượng sống càng thấp. MELASQoL chủ yếu đánh giá cảm nhận của bệnh nhân đối với vẻ bề ngoài của da, cảm xúc thất vọng hoặc ngại ngùng, và gánh nặng của nám lên mối quan hệ giữa người với người [10]. MELASQoL là công cụ được sử dụng phổ biến nhất để đánh giá QoL của bệnh nhân nám, đây là công cụ có khả năng phân loại cao, có giá trị, có tính ổn định và đã được dịch ra nhiều thứ tiếng khác nhau [9].

3.Tổng quát về công cụ đánh giá độ nặng của bệnh

Đặc điểm thú vị của các công cụ đánh giá QoL trong da liễu là có tính chủ quan cao, và kết quả thu được phụ thuộc nhiều vào nhận thức của bệnh nhân. Nghĩa là, QoL của các bệnh nhân da liễu có thể không trực tiếp liên quan đến độ nặng thực

sự của bệnh da. Do đó, rất nhiều công cụ đánh giá độ nặng của bệnh có thể được sử dụng đồng thời với công cụ đánh giá QoL. Các phương pháp đánh giá này cũng mang tính chủ quan nhiều vì việc đánh giá được thực hiện bởi bác sĩ da liễu và không phải là một công cụ khách quan như DermaSpectrometer (Quang phổ kế da) [10]. Hơn nữa, các công cụ đánh giá độ nặng thường được dùng phổ biến trong thực hành lâm sàng và bao gồm công cụ thang điểm độ nặng của nám, bảng màu Munsell cho nám, đánh giá tổng quát của bác sĩ và đánh giá tổng quát của bệnh nhân [11], và thang điểm MASI. Thang điểm MASI là công cụ đánh giá độ nặng của nám phổ biến nhất. Công cụ này được phát triển bởi Kimbrough-Green và cộng sự dựa trên cách tính thang điểm PASI (thang điểm độ nặng và diện tích vảy nến) [12]. Tuy nhiên, mối quan hệ phức tạp giữa sức khỏe tâm lí của bệnh nhân và độ nặng được đánh giá bằng thang điểm MASI không thể thể hiện đầy đủ được ảnh hưởng của nám lên tâm lí và cảm xúc của bệnh nhân. Đây là lí do tại sao cả hai loại công cụ nên được sử dụng nhằm tiếp cận toàn diện hơn với bệnh nhân.

NÁM VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA NÁM LÊN CHẤT LƯỢNG SỐNG

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm đánh giá ảnh hưởng của nám lên cuộc sống hằng ngày. Trong nghiên cứu của Balkrishnan, 102 phụ nữ đã được đánh giá bằng các công cụ MASI, DLQI, Skindex-16, bộ câu hỏi rối loạn màu sắc da, và MELASQoL. Kết quả cho thấy rằng nám là nguyên nhân quan trọng dẫn đến sự thất vọng, giảm sự tự do, và cảm giác không cuốn hút ở bệnh nhân (điểm MELASQoL: 36). Nhìn chung, có mối liên quan mức độ trung bình giữa điểm MASI và điểm MELASQoL và có mối liên quan mật thiết giữa MELASSQoL với DLQI, Skindex-16, bộ câu hỏi rối loạn màu da [9]. Kết quả tương tự cũng đã được báo cáo bởi Dominguez và cộng sự trong một nghiên cứu trên 99 bệnh nhân Hispanic, từ một phòng khám tại Texas. Đời sống xã hội, sức khỏe thể chất, và sức khỏe cảm xúc được cho là bị ảnh hưởng bởi sự hiện diện của nám. Ngoài ra, chi phí điều trị nám cũng được báo cáo là một mối quan tâm lớn của bệnh nhân (Điểm MELASQoL: 42) [13].

Trong một nghiên cứu khác được tiến hành bởi Dogramaci, 114 phụ nữ Thổ Nhĩ Kỳ đã được đánh giá bằng thang điểm MASI và MELASQoL. Kết quả nghiên cứu báo cáo rằng, nám được xem là nguyên nhân quan trọng của sự thất vọng, cản trở sự tự do và cảm giác thiếu tự tin (điểm MELASQoL trung bình: 29.9) [14]. Kết quả tương tự cũng đã được báo cáo trong một nghiên cứu gần đây trên 51 bệnh nhân người Brazil bởi Ikino. Trong nghiên cứu này, phần lớn bệnh nhân (94.11%) cảm thấy bị cản trở bởi làn da của mình và hầu hết bệnh nhân đều cảm thấy áp lực, thất vọng và ngại ngùng. Ngoài ra, 78.43% bệnh nhân cảm thấy thiếu cuốn hút do nám. Điều đáng thú vị là bệnh nhân không cảm thấy nám ảnh hưởng nhiều đến sự tự do, đời sống xã hội hoặc sự giao tiếp với người xung quanh (Điểm MELASQoL trung bình được báo cáo: 34.40) [15]. Một kết quả gần như tương tự khác cũng đã được báo cảo bởi các nghiên cứu khác trên đối tượng phụ nữ Brazil [16-18]. Nhìn chung, trẻ tuổi, rối loạn thần kinh nhẹ (ví dụ: căng thẳng tâm lý) và trình độ giáo dục thấp là những yếu tố làm tăng điểm MELASQoL [19].

MELASQoL cũng đã được sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị nám. Trong một nghiên cứu của Cestari và cộng sự trên 300 bệnh nhân Brazil thì kết quả được báo cáo như sau: cảm giác thiếu sức cuốn hút (43%), thất vọng về bản thân (55%),

%), xấu hổ (57%), và ảnh hưởng của bệnh lên giao tiếp với mọi người (42%). Tuy nhiên, sau điều trị kem bộ ba phối hợp (hydroquinone, fluocinolone acetonide, và tretinoin) trong 8 tuần, điểm MELASQoL của bệnh nhân ở nhóm điều trị được cải thiện đáng kể. Cụ thể hơn, 12.2% bệnh nhân vẫn tiếp tục cảm thấy thất vọng về bản thân, 9.3% bệnh nhân cảm thấy xấu hổ, và 5.8% ảnh hưởng đến giao tiếp với mọi người xung quanh so với nhóm không được điều trị lần lượt là là 59.7%, 56%, và 35.3% [20].

Kết quả tương tự cũng đã được báo cáo bởi các nghiên cứu khác, tuy nhiên những nghiên cứu này sử dụng công cụ QoL thay vì MELASQoL. Ví dụ, trong một nghiên cứu được tiến hành ở Pakistan bằng cách đánh giá điểm DLQI trên 100 bệnh nhân, thì kết quả cho thấy nám có liên quan đến cảm giác xấu hổ và ngượng ngùng. Tuy nhiên, nghiên cứu này khác với những nghiên cứu khác ở chỗ nám cũng ảnh hưởng lên giao tiếp xã hội với bạn bè, người thân, hoặc vợ/chồng và thậm chí trong việc lựa chọn trang phục [21].

Cảm giác xấu hổ là ảnh hưởng được đề cập chính bởi các bệnh nhân trong một nghiên cứu khác ở Thái Lan. Tuy nhiên, khi so sánh những bệnh nhân nám so với những bệnh nhân bị các bệnh da khác thì kết quả cho thấy nám có điểm DLQI thấp hơn so với vảy nến, mụn, và bạch biến nhưng cao hơn so với mụn cóc, dày sừng tiết bã, nốt ruồi, và các khối u lành tính.

Một khía cạnh khác của nám đã được nghiên cứu đó là khả năng "sẵn sàng chi trả điều trị". Các báo cáo cho thấy bệnh nhân sẵn sàng chi nhiều tiền để điều trị nám hơn so với mua áo quần và giày dép (7.2% trong tổng số thu nhập hàng tháng của họ). Những kết quả này cho thấy ảnh hưởng nhiều mức độ của nám lên QoL [22].

Nhìn chung, nám được xem là bệnh lí ít phổ biến ở nam. Do đó, chỉ một vài bệnh nhân nam tham gia vào nghiên cứu đánh giá QoL. Trong một nghiên cứu của Pichardo, điểm DLQI được ghi nhận cao hơn trong một nhóm bệnh nhân. Nhìn chung, bệnh nhân nam dường như ít quan tâm hơn so với bệnh nhân nữ bị nám [23]. Cho dù như thế nào đi nữa, những câu hỏi về ảnh hưởng của nám lên cuộc sống hàng ngày đối với nam giới cũng phải được cân nhắc, đặc biệt khi mà make-up che khuyết điểm không phù hợp với họ.

KẾT LUẬN

Nám là bệnh lí có ảnh hưởng rõ rệt lên cuộc sống hàng ngày của bệnh nhân. Hầu hết các nghiên cứu đã báo cáo kết quả tương đồng với sự khác biệt không nhiều. Những sự khác biệt này thể hiện được sự khác nhau về điều kiện kinh tế và văn hóa giữa các quốc gia. Ví dụ như quan điểm xã hội, độ đuổi lập gia đình trung bình, trình độ học vấn, và thu nhập có thể khác nhau giữa các quốc gia. Tuy nhiên, tất cả các nghiên cứu đều ủng hộ rằng nám ảnh hưởng mạnh mẽ lên tâm lý bệnh nhân như xấu hổ, cảm giác thất vọng và không hấp dẫn. Điều này cũng cho thấy sự tương đồng giữa các nền văn hóa khác nhau và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc tư vấn với bệnh nhân. Đánh giá ảnh hưởng của nám lên QoL có thể làm tăng tính tuân thủ của bệnh nhân nhờ làm tăng sự giao tiếp giữa bác sĩ với bệnh nhân và nhờ đưa ra lựa chọn điều trị phù hợp dựa vào mong muốn thực tế về hiệu quả và khả

năng chi trả của bệnh nhân. Ngoài ra, QoL còn được sử dụng như là công cụ đánh giá, so sánh hiệu quả điều trị cũng như theo dõi bệnh nhân sau khi hoàn thành điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nicolaidou E, Katsambas AD. Pigmentation disorders: hyperpigmentation and hypopigmentation. Clin Dermatol. 2014;32(1):66–72.
2. Stratigos AJ, Katsambas AD. Optimal management of recalcitrant disorders of hyperpigmentation in dark-skinned patients. Am J Clin Dermatol. 2004;5(3):161–
3. McHorney CA. Health status assessment methods for adults: past accomplishments and future challenges. Annu Rev Public Health. 1999;20:309–35.
4. Augustin M, Langenbruch AK, Gutknecht M, Radtke MA, Blome C. Quality of life measures for dermatology: definition, evaluation, and interpretation. Curr Derm Rep. 2012;1(3): 148–59.
5. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol. 1994;19(3):210–6.
6. Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a qualty-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. J Invest Dermatol. 1996;107(5):707–13.
7. Chren MM, Lasek RJ, Flocke SA, Zyzanski SJ. Improved discriminative and evaluative capability of a refined version of Skindex, a quality-of-life instrument for patients with skin diseases. Arch Dermatol. 1997;133(11):1433–40.
8. Chren MM, Lasek RJ, Sahay AP, Sands LP. Measurement properties of Skindex-16: a brief quality-of-life measure for patients with skin diseases. J Cutan Med Surg. 2001;5(2): 105–10.
9. Balkrishnan R, McMichael AJ, Camacho FT, Saltzberg F, Housman TS, Grummer S, et al. Development and validation of a health-related quality of life instrument for women with melasma. Br J Dermatol. 2003;149(3):572–7.
10. Pandya A, Berneburg M, Ortonne JP, Picardo M. Guidelines for clinical trials in melasma. Pigmentation Disorders Academy. Br J Dermatol. 2006;156 Suppl 1:21–8.
11. Taylor SC, Torok H, Jones T, Lowe N, Rich P, Tschen E, et al. Efficacy and safety of a new triple-combination agent for the treatment of facial melasma. Cutis. 2003;72(1):67–72.
12. Kimbrough-Green CK, Griffiths CE, Finkel LJ, Hamilton TA, Bulengo-Ransby SM, Ellis CN, Voorhees JJ. Topical retinoic acid (tretinoin) for melasma in black patients. A vehicle- controlled clinical trial. Arch Dermatol. 1994;130(6):727–33.
13. Dominguez AR, Balkrishnan R, Ellzey AR, Pandya AG. Melasma in Latina patients: cross- cultural adaptation and validation of a quality-of-life questionnaire in Spanish language. J Am Acad Dermatol. 2006;55(1):59–66.
14. Dogramaci AC, Havlucu DY, Inandi T, Balkrishnan R. Validation of a melasma quality of life questionnaire for the Turkish language: the MelasQoL-TR study. J Dermatol Treat.2009;20(2):95–9

ĐIỀU TRỊ NÁM
Ở NGƯỜI CHÂU Á