

Hiệu quả phương pháp tiêm phức hợp 5-fluorouracil và hyaluronidase trong điều trị sẹo lồi do bệnh trứng cá

The efficacy of intralesional injection of 5-fluorouracil plus hyaluronidase in the treatment of acne keloid

Châu Văn Trở*, Nguyễn Thị Diễm Thu**,
Trần Ngọc Ánh*

*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch,
**Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của tiêm phức hợp 5-fluorouracil và hyaluronidase trong điều trị sẹo lồi do bệnh trứng cá. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân ≥ 18 tuổi, bị sẹo lồi do bệnh trứng cá tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 8/2016 đến tháng 8/2017. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được tiến hành điều trị: Bôi emla 5%®, 30 phút sau tiêm trong sẹo 5-fluorouracil và hyaluronidase, liều 0,2ml/cm² sẹo, mỗi tuần 1 lần. Đánh giá hiệu quả ở tuần 4, 8, 12, 16 và sau điều trị 1, 3 tháng theo tiêu chuẩn của Henderson và El-Tonsy, mức độ cải thiện theo Shivaswamy KN. Làm công thức máu trước và mỗi tháng trong quá trình điều trị để theo dõi tác dụng phụ. Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học của Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh. Số liệu được xử lý bằng Stata 20.0. **Kết quả:** Nam chiếm 86,7%, nhóm tuổi 20 - 30 tuổi chiếm 83,3%, sinh viên - học sinh chiếm 43,3%. Sẹo lồi < 2 năm là 46,7%, triệu chứng: Ngứa là 66,7%, mào hồng là 60%, ở ngực là 46,7%, < 5cm² là 73,3%. Số lần tiêm thuốc trung bình $10,9 \pm 2,1$, 63,3% bệnh nhân đáp ứng tốt. Không có bệnh nhân nào rối loạn công thức máu, 100% đau nhẹ. Không có tái phát sau điều trị 3, 6 tháng. **Kết luận:** Tiêm trong thương tổn 5-fluorouracil + hyaluronidase là phương pháp mới, hiệu quả cao, an toàn, ít tái phát trong điều trị sẹo lồi do bệnh trứng cá.

Từ khóa: Bệnh trứng cá, sẹo lồi, 5-fluorouracil.

Summary

Objective: To assess the effects of intralesional injection 5-fluorouracil and hyaluronidase in the treatment of acne keloid. **Subject and method:** Thirty patients aged 18 years and older with acne keloid were enrolled from August 2016 to August 2017 at Hospital of Dermato-Venereology, Ho Chi Minh City. Patients with full criteria were applied with EMLA® 5% cream in 30 minutes, injecting intralesional 5-fluorouracil and hyaluronidase, a dose of 0.2ml/cm² scars acreage, once a week. The treatment outcome was evaluated at week 4, 8, 12, 16 and after one and three months of treatment basing on the criteria of Henderson and El-Tonsy. The clinical improvement was evaluated by Shivaswamy KN. The complete blood count was performed before treatment and once a month during treatment to follow side effects. This study was approved by Research Ethics Committee of Hospital of Dermato-Venereology. Data were analyzed by STATA ver. 20.0 software. **Result:** 86.7% of the patients were males, the age group from 20 to 30 years old was 83.3%, 43.3% of the patients were students. Keloids with less than 2 years were: 46.7%, itching: 66.7%, erythema: 60%, keloids on the chest: 46.7%, keloids < 5cm²: 73.3%. The mean times of intralesional injection were 10.9 ± 2.1 . Of these patients, 63.3% had good response. None of the 30

Ngày nhận bài: 24/2/2020, ngày chấp nhận đăng: 25/2/2020

Người phản hồi: Châu Văn Trở, Email: trochauvan@gmail.com - Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

patient in our study had blood test disorder. Mild pain was seen in 100% of patients. No case of keloids was associated with relapse after three and six months treatment period. *Conclusion:* A combination of 5-fluorouracil and hyaluronidase is new, effective, and safe modality, less recurrence in the treatment of acne keloid.

Keywords: Acne, keloids, 5-fluorouracil.

1. Đặt vấn đề

Sẹo lồi do bệnh trứng cá là vấn đề rất thường gặp trên lâm sàng, gây mất thẩm mỹ, khó điều trị, kết quả chậm, dễ tái phát. Theo nghiên cứu tỷ lệ từ 4,5% - 16% [2]. Theo Nguyễn Kim Khoa có 18,4% sẹo lồi do bệnh trứng cá [1]. Sẹo lồi do bệnh trứng cá là do sự tăng sinh collagen quá mức trong quá trình lành vết thương. Sẹo lồi thường ngứa có khi đau, thường không tự giảm mà có khuynh hướng phát triển lớn hơn. Sẹo lồi có thể được điều trị bằng nhiều phương pháp với mức độ thành công khác nhau. Điều trị sẹo lồi đa số là để giải quyết vấn đề thẩm mỹ và không có một liệu pháp duy nhất nào hiệu quả cao [5]. Trị liệu có thể giúp cho sẹo lồi trở nên nhỏ hơn, mềm và phẳng dần chứ không thể làm mất đi sẹo, tức là không thể giúp cho vùng da sẹo trở lại bình thường như da lành xung quanh [5]. Thế giới vẫn luôn tìm những phương pháp mới trong đó có các ứng dụng laser: Laser Nd-YAG, laser fractional, tuy nhiên các kỹ thuật trên đòi hỏi trang thiết bị hiện đại và đắt tiền [8]. Phương pháp thường dùng hiện nay là tiêm corticosteroid. Tác dụng phụ của thuốc này gây mụn trứng cá, rối loạn kinh nguyệt, đái tháo đường, tăng huyết áp, vùng da tiêm thuốc có thể bị teo, giãn mạch, rối loạn sắc tố xung quanh vùng tiêm... Chấm nitơ lỏng thường để lại giảm sắc tố tại vị trí sẹo.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu điều trị sẹo lồi bằng fluorouracil và hyaluronidase với hiệu quả cao, ít tác dụng phụ, ít tái phát [5], [6], [7], [9]. Hyaluronidase là men tiêu hủy hyaluronic acid trong mô, có thể giúp làm mềm mô sẹo. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về fluorouracil và hyaluronidase trong điều trị sẹo lồi, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Hiệu quả phương pháp tiêm phức hợp fluorouracil và hyaluronidase

trong điều trị sẹo lồi do bệnh trứng cá" nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của tiêm phức hợp 5-fluorouracil và hyaluronidase trong điều trị sẹo lồi do bệnh trứng cá.*

2. Đối tượng và phương pháp

Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân ≥ 18 tuổi, bị sẹo lồi do bệnh trứng cá tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 8/2016 đến tháng 8/2017. Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được tiến hành điều trị: Bôi emla 5%®, 30 phút sau tiêm trong sẹo 5-fluorouracil và hyaluronidase, liều 0,2ml/cm² sẹo, mỗi tuần 1 lần.

Đánh giá hiệu quả ở tuần 4, 8, 12, 16 và sau điều trị 1, 3 tháng theo tiêu chuẩn của Henderson và El-Tonsy: Hết triệu chứng ngứa: 1 điểm, sẹo mềm mại (gần như vùng da bình thường xung quanh): 1 điểm, sẹo phẳng: 1 điểm, sẹo có màu sắc như vùng da xung quanh: 1 điểm, không có tái phát: 2 điểm, tái phát trên 1 phần nhỏ diện tích sẹo: 1 điểm, tái phát trên diện rộng: 0 điểm, không có tác dụng phụ: 3 điểm, tác dụng phụ toàn thân hoặc tại chỗ nhưng không phải dùng điều trị: 0 điểm. Điểm tối đa là 10 điểm, tối thiểu là 0 điểm. Tốt: Khi tổng điểm từ 8 - 10 điểm, khá: Khi tổng số điểm từ 6 - 7 điểm, kém: Khi có số điểm ≤ 5 điểm.

Đánh giá mức độ cải thiện theo Shivaswamy KN [3]: Cấp 0: Không cải thiện, sẹo không giảm sau tiêm thuốc, cấp I: Cải thiện nhẹ, sau tiêm thuốc sẹo giảm 1 - 25% so với ban đầu, cấp II: Cải thiện khá, sau tiêm thuốc sẹo giảm 26 - 50% so với ban đầu, cấp III: Cải thiện tốt, sau tiêm thuốc sẹo giảm 51 - 75% so với ban đầu, cấp IV: Cải thiện tuyệt vời, sau tiêm thuốc sẹo giảm trên 75% so với ban đầu.

Làm công thức máu trước và mỗi tháng trong quá trình điều trị để theo dõi tác dụng phụ. Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học của Bệnh

viện Đa liễu Thành phố Hồ Chí Minh. Số liệu được xử lý bằng Stata 20.0.

Nhận xét: Đa số bệnh nhân tiêm thuốc trên 10 lần, số lần tiêm thuốc trung bình $10,9 \pm 2,1$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm dịch tễ học của mẫu nghiên cứu

Tuổi: Nhóm tuổi từ 20 - 30 tuổi chiếm 83,3%, < 20 tuổi chiếm 10%, > 30 tuổi chiếm 6,7%.

Giới: Nam chiếm 86,7%, nữ chiếm 13,3%.

Nghề nghiệp: Sinh viên - học sinh chiếm 43,3%, công nhân viên chiếm 36,7%, khác chiếm 20%.

Tình trạng gia đình: Chưa kết hôn là 76,7%, đã kết hôn là 23,3%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Thời gian bị sẹo lồi

Bảng 1. Thời gian bị sẹo lồi

Thời gian	n	Tỷ lệ %
< 2 năm	14	46,7
2 - 5 năm	12	40
> 5 năm (tối đa 7 năm)	4	13,3
Tổng cộng	30	100

Nhận xét: Bệnh nhân bị sẹo lồi dưới 2 năm chiếm tỷ lệ 46,7%. Màu sắc sẹo: Màu hồng chiếm 60%, màu đỏ chiếm 33,3%, màu đỏ sẫm/nâu chiếm 6,7%. Diện tích sẹo: < 5cm² chiếm 73,3%, 5 - 10cm² chiếm 20%, > 10cm² chiếm 6,7%. Vị trí sẹo: Ở ngực: 46,7%, hàm mặt: 33,3%, ngực và vai: 13,3%, các vùng khác: 6,7%. Triệu chứng cơ năng: Ngứa: 20 (66,7%), ngứa và đau: 8 (26,6%), đau: 2 (6,7%).

3.3. Kết quả điều trị

Số lần tiêm thuốc

Bảng 2. Số lần tiêm thuốc

Số lần tiêm	n	Tỷ lệ %
< 5 lần	3	10
5 - 10 lần	11	36,7
> 10 lần (11 - 16 lần)	16	53,3
Tổng cộng	30	100

Đáp ứng với điều trị ở từng thời điểm

Bảng 3. Đáp ứng với điều trị ở từng thời điểm (n = 30)

Kết quả	Tuần 4	Tuần 8	Tuần 12	Tuần 16
Tốt	10%	30%	60%	63,3
Khá	13,3%	26,7%	16,7%	13,3%
Kém	76,7%	43,3%	23,3%	23,4%
Tổng	100%	100%	100%	100%

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng tốt với điều trị ngày càng tăng.

Mức độ cải thiện của sẹ sau tiêm thuốc

Bảng 4. Mức độ cải thiện của sẹ sau tiêm thuốc ở từng thời điểm (n = 30)

Mức độ	Tuần 4	Tuần 8	Tuần 12	Tuần 16
Cấp I	76,7	43,3	23,3	23,4
Cấp II	13,3	26,7	16,7	13,3
Cấp III	10	30	46,7	50
Cấp IV	0	0	13,3	13,3

Nhận xét: Mức độ cải thiện của sẹ sau tiêm thuốc ngày càng tăng.

Đáp ứng của sẹ và số lần tiêm thuốc

Bảng 5. Đáp ứng của sẹ và số lần tiêm thuốc (n = 30)

Đáp ứng	Tốt		Khá		Kém		Số bệnh nhân
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Số lần tiêm < 5 lần	3	10	4	13,3	23	76,7	30
5 - 8 lần	9	30	8	26,7	13	43,3	30
9 - 12 lần	18	60	5	16,7	7	23,3	30
13 - 16 lần	19	63,3	4	13,3	7	23,4	30

Nhận xét: Đa số các bệnh nhân đáp ứng tốt sau khi tiêm thuốc từ 9 đến 16 lần.

Đáp ứng điều trị theo thời gian bị sẹ

Bảng 6. Đáp ứng điều trị theo thời gian bị sẹ

Thời gian bị sẹ	Đáp ứng tốt	Tỷ lệ %
< 2 năm	14	73,7
≥ 2 năm	5	26,3
Tổng cộng	19	100

Nhận xét: Sẹ lỗi dưới 2 năm đa số đáp ứng tốt sau điều trị hơn những sẹ lỗi trên 2 năm.

Đáp ứng điều trị theo màu sắc sẹ

Bảng 7. Đáp ứng điều trị theo màu sắc sẹo

Màu sắc	Đáp ứng tốt	Tỷ lệ %
Hồng	18	94,7
Đỏ	1	5,3
Đỏ sẫm/nâu	0	0
Tổng cộng	19	100

Nhận xét: Đa số sẹo lồi có màu hồng đáp ứng tốt sau điều trị chiếm tỷ lệ 94,7%. Sẹo màu đỏ sẫm/nâu không đáp ứng tốt sau điều trị. Tác dụng phụ: 100% bệnh nhân bị đau trong quá trình tiêm thuốc. Tái phát sau điều trị: Theo dõi sau điều trị 3, 6 tháng không có bệnh nhân nào tái phát.

4. Bàn luận

Đặc điểm dịch tễ học

Nghiên cứu chúng tôi, nam chiếm tỷ lệ 86,7%, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Kontochristopoulos G và cộng sự [4] nam cũng nhiều chiếm tỷ lệ 55% và Shivaswamy KN nam chiếm tỷ lệ 86,7% [3]. Nhóm tuổi thường gặp là 20 - 30 tuổi, phù hợp với nhóm tuổi bệnh nhân bị bệnh trứng cá nhiều.

Lâm sàng

Thời gian bị sẹo dưới 2 năm trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ cao 46,7%, sẹo > 5 năm chiếm tỷ lệ 13,3%. Trong giai đoạn này có những bệnh nhân vẫn còn bệnh trứng cá, đi điều trị mụn và được tư vấn điều trị sẹo lồi, những sẹo này thường ở vùng mặt bệnh nhân điều trị sớm vì lý do thẩm mỹ nên số lượng bệnh nhân bị sẹo dưới 2 năm chiếm tỷ lệ cao. Theo nghiên cứu của Nguyễn Kim Khoa [1] thời gian bị sẹo lồi ở vai, ngực từ 2 - 3 năm chiếm 28,73%. Tuổi của sẹo lồi có tương quan với màu sắc của sẹo lồi. Sẹo màu hồng thường là sẹo mới < 2 năm. Sẹo màu đỏ tương đương với sẹo từ 2 - 5 năm. Sẹo màu đỏ sẫm/đỏ nâu tương đương với sẹo > 5 năm. Trong nghiên cứu của chúng tôi sẹo màu hồng chiếm tỷ lệ cao 60%, phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Kim Khoa [1], tỷ lệ sẹo màu hồng là cao nhất 54,34%. Ngứa là triệu chứng hay gặp nhất, trong số 30 bệnh nhân có 20 bệnh nhân có sẹo bị ngứa, chiếm tỷ lệ 66,7%. Có 8 bệnh nhân có triệu

chứng vừa ngứa và đau, chiếm tỷ lệ 26,6%. Có 2 bệnh nhân có triệu chứng đau chiếm tỷ lệ 6,7%. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi có 93,3% sẹo lồi bị ngứa, 33,3% sẹo lồi có triệu chứng đau, phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Kim Khoa có 83,90% bệnh nhân có triệu chứng ngứa, 43,67% bệnh nhân có triệu chứng đau [1] và Gupta [2] nghiên cứu 24 bệnh nhân sẹo lồi có 20 bệnh nhân ngứa (83,3%), 8 bệnh nhân đau (33,3%).

Kết quả điều trị

Điều trị sẹo lồi thường khó khăn vì không có một phương pháp điều trị nào có kết quả ưu việt và có khả năng tái phát cao. Tiêm corticosteroid (triamcinolone acetonide) trong thương tổn là cách cổ điển và thông thường nhất. Tùy theo vị trí có thể sử dụng nồng độ 10, 25, hay 40mg/ml với khoảng cách điều trị 4 - 6 tuần/1 lần. Tối đa 4 - 5 lần, nếu không có hiệu quả nên chuyển phương pháp khác. Nhưng đối với sẹo lồi do mụn, tiêm corticosteroid có tác dụng phụ nổi mụn và lại bị sẹo lồi do mụn, tạo thành vòng xoắn bệnh lý.

Trong tổng số 30 bệnh nhân điều trị sẹo lồi có 3 bệnh nhân tiêm < 5 lần chiếm tỷ lệ 10%, 11 bệnh nhân tiêm 5 - 10 lần chiếm tỷ lệ 36,7%, 16 bệnh nhân tiêm từ 11 - 18 lần chiếm tỷ lệ 53,3%. Số lần tiêm thuốc trung bình là $10,9 \pm 2,1$ lần. Theo Gupta [2] điều trị sẹo lồi cho 24 bệnh nhân bằng 5-fluorouracil với số lần tiêm thuốc là 16 lần. Theo Nanda và Reddy [6] điều trị 28 bệnh nhân sẹo lồi ở ngực, vai, lưng và vị trí khác với số lần tiêm thuốc 5-fluorouracil là 12 lần. Theo Shivaswamy KN [3] điều trị 15 bệnh nhân sẹo lồi với số lần tiêm thuốc 5-fluorouracil là 12 lần. Số lần tiêm thuốc của tác giả Saurabh Sharma [9] điều trị sẹo lồi cho bệnh nhân bằng 5-fluorouracil trung bình là 10 lần. Số lần tiêm thuốc trung bình trong nghiên cứu của Kontochristopoulos G [4] là 7 lần, Prabhu [7] là 4 lần.

Chúng tôi tiến hành tiêm thuốc 5-fluorouracil pha với hyaluronidase mỗi tuần một lần và đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi tuần dựa vào tiêu chuẩn đánh giá trên lâm sàng của Henderson và El-Tonsy. Tỷ lệ đáp ứng tốt tăng theo thời gian, ở tuần 16 tuần có tổng cộng 19 bệnh nhân đáp ứng tốt chiếm tỷ lệ 63,3%, 4 bệnh nhân đáp ứng khá chiếm tỷ lệ 13,3%, 7 bệnh nhân đáp ứng kém chiếm tỷ lệ 23,4%. Kết quả này phù hợp với Saurabh S [9], Kontochristopoulos G [4], Saha [8], Nanda và Reddy [6].

Mức độ giảm sẹo trên 50% (mức độ cải thiện sẹo cấp III và cấp IV) cũng tăng theo thời gian, tác dụng phụ 100% bệnh nhân có đau trong quá trình tiêm, không có bệnh nhân tái phát sau 3, 6 tháng. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Prabhu [7], Saha [8], Shivaswamy KN [3], Mutalik & Patwardhan [5].

5. Kết luận

Kết quả điều trị sau $10,9 \pm 2,1$ lần tiêm thuốc điều trị sẹo lồi do bệnh trứng cá có 63,3% bệnh nhân đáp ứng tốt. Không có bệnh nhân nào rối loạn công thức máu, 100% đau nhẹ. Không có tái phát sau điều trị 3, 6 tháng.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Kim Khoa (2015) *Hiệu quả điều trị sẹo lồi bằng phẫu thuật cắt bỏ kết hợp tiêm triamcinolone acetone nội thương tổn*. Luận văn Chuyên Khoa II Chuyên ngành Da Liễu, tr. 3.
2. Gupta S, Kalra A (2002) *Efficacy and safety of intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids*. *Dermatology* 204(2): 130-132.
3. Shivaswamy KN, Shyamprasad AI, Shumathy TK, Suparna MY (2015) *Clinical efficacy of low dose intralesional 5-fluorouracil (5-fluorouracil) in the treatment of keloids*. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences* 4(97): 16230-16234.
4. Kontochristopoulos G, Stefanaki C, Panagiotopoulos A et al (2005) *Intralesional 5-fluorouracil in the treatment of keloids: An open clinical and histopathologic study*. *J Am Acad Dermatol* 52: 474-479.
5. Mutalik S, Patwardhan N (2008) *Use of injection five fluorouracil (FFU) with or without injection triamcinolone in the management of hypertrophic scars and keloids*. *J Cutan Aesthet Surg* 1(1): 36.
6. Nanda S, Reddy BS (2004) *Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids*. *Dermatol Surg* 30: 54-56.
7. Prabhu A, Sreekar H, Powar R, Uppin VM (2012) *A randomized controlled trial comparing the efficacy of intralesional 5-fluorouracil versus triamcinolone acetone in the treatment of keloids*. *J Sci Soc* 39: 19-25.
8. Saha AK, Mukhopadhyay M (2012) *A comparative clinical study on role of 5-fluorouracil versus triamcinolone in the treatment of keloids*. *Indian J Surg* 74: 326-329.
9. Saurabh S, Roopam B, Amit G (2012) *Treatment of small keloids with intralesional 5-fluorouracil alone vs. intralesional triamcinolone acetone with 5-fluorouracil*. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 22: 35-40.