

R

ĐỀ TÀI ĐỘC LẬP CẤP NHÀ NƯỚC

**TÌNH HÌNH DỊ ỨNG DO THUỐC Ở NƯỚC TA,
ĐỀ XUẤT NHỮNG BIỆN PHÁP CAN THIỆP**

CHỦ NHIỆM ĐỀ TÀI : GS. TSKH. Nguyễn Năng An
Chủ nhiệm Bộ môn Dị ứng Đại học Y Hà Nội
Chủ nhiệm khoa Dị ứng - MDLS bệnh viện Bạch Mai

Hà Nội - 2002

5499

11/10/05

CƠ QUAN QUẢN LÝ ĐỀ TÀI:

- Bộ Khoa học Công nghệ và Môi trường

CƠ QUAN CHỦ TRÌ ĐỀ TÀI:

- Trường Đại học Y Hà Nội

CƠ QUAN PHỐI HỢP NGHIÊN CỨU:

- Sở Y tế Hoà Bình
- Đại học Y khoa Hải Phòng.
- Sở Y tế Nghệ An
- Sở Y tế TP. Hồ Chí Minh
- Sở Y tế Lâm Đồng

BAN CHỦ NHIỆM

1. GS. TSKH. Nguyễn Năng An - Chủ nhiệm
2. PGS.TS. Lê Văn Khang - Phó Chủ nhiệm
3. PGS.TS. Nguyễn Văn Tường - Phó Chủ nhiệm

THƯ KÝ ĐỀ TÀI:

PGS.TS. Phan Quang Đoàn

CÁC CÁN BỘ THAM GIA ĐỀ TÀI:

1. TS. Nguyễn Thị Vân - Đại học Y Hà Nội.
2. TS. Nguyễn Văn Đoàn - Đại học Y Hà Nội.
3. BS. CKII. Đỗ Trương Thanh Lan - Đại học Y Hà Nội.
4. Th.S. Nguyễn Hoàng Phương - Bệnh viện Bạch Mai - Hà Nội.
5. Cử nhân Nguyễn Quỳnh Mai - Đại học Y Hà Nội.
6. BS. CKII. Nguyễn Thị Phúc - Giám đốc Bệnh viện Nhi Nghệ An.
7. BS. Đinh Thị Thu - Giám đốc Bệnh viện Đa khoa Hoà Bình.
8. BS. Lê Thái - Giám đốc Sở Y tế Lâm Đồng.
9. BS. Trương Xuân Liễu - Giám đốc Sở Y tế TP. Hồ Chí Minh
10. PGS. TS. Nguyễn Hữu Chính - Hiệu trưởng trường ĐH Y khoa Hải Phòng
11. PGS.TSKH Vũ Minh Thực - Bệnh viện TMH Trung ương.
12. TS. Trịnh Mạnh Hùng - Bệnh viện Bạch Mai Hà Nội.

**NỘI DUNG BÁO CÁO TOÀN VĂN
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA
ĐỀ TÀI ĐỘC LẬP CẤP NHÀ NƯỚC**

I. Đặt vấn đề:

II. Tổng quan tài liệu

III. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

IV. Kết quả nghiên cứu.

V. Bàn luận.

VI. Kết luận

VII. Tài liệu tham khảo

MỤC LỤC

TT	Nội dung	Trang
I.	Đặt vấn đề	1
II.	Tổng quan tài liệu	2
1.	Tình hình dị ứng thuốc	2
2.	Phân bố dị ứng thuốc trên thế giới và ở Việt Nam	4
3.	Các yếu tố liên quan đến dị ứng thuốc	7
4.	Nghiên cứu dị ứng do kháng sinh nhóm beta-lactam	11
5.	Cơ chế dị ứng thuốc	13
6.	Các biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc	16
7.	Biểu hiện toàn thân của dị ứng thuốc	18
8.	Dị ứng thuốc và cơ chế tổn thương tế bào gan	19
III.	Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	21
1.	Đối tượng nghiên cứu	21
2.	Phương pháp nghiên cứu	21
2.1.	Cỡ mẫu sử dụng cho điều tra cắt ngang	21
2.2.	Phỏng vấn trực tiếp đối tượng nghiên cứu theo mẫu	21
2.3.	Phản ứng phân huỷ Mastocyte	24
2.4.	Phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu	25
2.5.	Định lượng GOT, GPT	26
2.6.	Định lượng IgG, IgE, IgM	26
2.7.	Định lượng các tế bào T _{CD3} , T _{CD4} , T _{CD8}	26
2.8.	Thực hiện bước can thiệp	26
IV.	Kết quả nghiên cứu	30
1.	Tỉ lệ dị ứng thuốc	30
2.	Tỉ lệ dị ứng thuốc ở các bệnh viện, xã, phường, nhà máy	31
3.	Khảo sát tỉ lệ dị ứng thuốc giữa nam và nữ	31

4. Khảo sát tuổi của người dị ứng thuốc	32
5. Các thuốc gây dị ứng	33
6. Các nhóm thuốc gây dị ứng	37
7. So sánh một số nhóm thuốc hay gây dị ứng ở các điểm nghiên cứu	39
8. Triệu chứng dị ứng thuốc	40
9. Các thể lâm sàng của dị ứng thuốc	41
10. Các đường đưa thuốc vào cơ thể gây dị ứng	42
11. Thời gian xuất hiện dị ứng sau khi dùng thuốc	43
12. Khảo sát tần số dị ứng thuốc	44
13. Khảo sát số lần dị ứng thuốc của những người dị ứng	44
14. Khảo sát tình hình sử dụng thuốc gây dị ứng	45
15. Khảo sát chất lượng thuốc	46
16. Các lý do dùng thuốc dẫn đến dị ứng	46
17. Tiền sử dị ứng của người dị ứng thuốc	47
18. Các bệnh dị ứng có trong tiền sử dị ứng thuốc	47
19. Tìm hiểu nguy cơ người bị dị ứng thuốc ở những người có tiền sử dị ứng và người không có tiền sử dị ứng	48
20. Khảo sát nghề nghiệp người dị ứng thuốc ở các bệnh viện	48
21. Tuổi nghề người dị ứng thuốc trong các bệnh viện	49
22. Nghề nghiệp người dị ứng thuốc ở các địa điểm ngoài bệnh viện	49
23. Các bệnh dị ứng khác ngoài dị ứng thuốc	50
24. Các bệnh dị ứng mắc phải ở các đối tượng không bị dị ứng thuốc	50
25. Khảo sát tuổi của người mắc bệnh dị ứng	51
26. Tình hình dị ứng thuốc sau khi đã có những biện pháp can thiệp	51
27. Tỷ lệ dị ứng thuốc ở bệnh viện, xã, phường	52
28. Khảo sát tỷ lệ dị ứng thuốc giữa nam và nữ	53
29. Khảo sát các nhóm tuổi bị dị ứng thuốc	53
30. Các thuốc gây dị ứng	54

31. Các nhóm thuốc gây dị ứng	55
32. Biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc	57
33. Các thể lâm sàng của dị ứng thuốc	57
34. So sánh tỉ lệ dị ứng thuốc trước và sau can thiệp tại Hoà Bình, Nghệ An	58
35. Kết quả các xét nghiệm chẩn đoán thuốc gây dị ứng	58
36. Kết quả các xét nghiệm miễn dịch	58
37. Kết quả các xét nghiệm men gan	59
V. Bàn luận	60
1. Tình hình dị ứng thuốc trong cộng đồng hiện nay	60
1.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng dị ứng thuốc	64
1.2. Một số đặc điểm lâm sàng của dị ứng thuốc	66
1.3. Phản ứng phân huỷ Mastocyte trong chẩn đoán xác định thuốc gây dị ứng	66
2. Tính chất nghề nghiệp và nguy cơ bị dị ứng thuốc	67
3. Nhận xét về kết quả xét nghiệm miễn dịch	68
3.1. Nhận xét về kết quả định lượng I _g E toàn phần	68
3.2. Về nồng độ IgG, IgM toàn phần	68
3.3. Về kết quả xét nghiệm dưới nhóm lymphoT	69
3.4. Một số nhận xét về kết quả xét nghiệm tiêu bạch cầu đặc hiệu và phân huỷ Mastocyte	70
4. Sự biến đổi nồng độ AST và ALT ở bệnh nhân dị ứng thuốc	70
VI. Kết luận	72
VII. Tài liệu tham khảo	74

ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ nhiều thập kỷ qua dị ứng do thuốc vẫn là một trong những vấn đề thời sự của y học vì những tai biến nghiêm trọng của thuốc gây ra cho người bệnh (1,2). Hiện nay với nền kinh tế thị trường, hàng năm có rất nhiều loại thuốc và biệt dược được sản xuất và đưa vào nước ta. Việc sử dụng thuốc tùy tiện, không đúng chỉ định ngày càng phổ biến, vì vậy tỉ lệ dị ứng thuốc xảy ra ngày càng tăng với nhiều hậu quả nghiêm trọng, kể cả tử vong.

Theo nghiên cứu của nhiều tác giả (1,2, 16, 18, 20, 21) tỉ lệ dị ứng thuốc trung bình 2,5 - 3% dân số. Ở nước ta, theo Nguyễn Năng An, Lê Văn Khang, Phan Quang Đoàn (1) tỉ lệ dị ứng thuốc ở Hà Nội, Hà Tây là 7,95%. Trong các thuốc gây dị ứng thì nhóm kháng sinh chiếm tỉ lệ 63,14%, tiếp đó là Vitamin 11,6%, thuốc chống lao 6,48% và ngay cả các thuốc chống dị ứng và glucocorticoid cũng gây dị ứng với tỉ lệ 3,41%.

Sốc phản vệ là tai biến dị ứng thuốc nhưng với mức độ trầm trọng và nguy hiểm đến tính mạng cũng do nhiều loại thuốc gây nên, trong số này các thuốc Penicillin, ampicillin, streptomycin, các thuốc chống viêm non-steroid, thuốc gây tê, gây mê, vitamin là nhiều nguyên nhân hay gặp ... Theo thông báo của nhiều tác giả, tỉ lệ tử vong do sốc phản vệ ở Nga là 2 người/1 triệu dân (1980) ở Canada 6 người/1 triệu dân (1989) vv...(21, 22, 24, 26, 28,39). Các hội chứng khác do dị ứng thuốc như mày đay, phù quincke, bệnh huyết thanh, hội chứng Stevens-Johnson và Lyell cũng ngày càng gia tăng.

Để góp phần nghiên cứu thực trạng dị ứng thuốc trong cộng đồng hiện nay, từ đó đề xuất những biện pháp can thiệp dự phòng nhằm giảm bớt tai biến do dị ứng thuốc, đề tài này được thực hiện nhằm mục đích:

1. Đánh giá thực trạng dị ứng thuốc đặc biệt nhóm kháng sinh và các biểu hiện lâm sàng do dị ứng thuốc ở các địa bàn điều tra: một số phường, xã, bệnh viện, nhà máy.
2. Nghiên cứu một số biến đổi miễn dịch, sinh hoá ở người dị ứng thuốc.
3. Đề xuất một số biện pháp phòng chống, xử lý bước đầu những trường hợp dị ứng thuốc ở cộng đồng, hạn chế đến mức thấp nhất những hậu quả đáng tiếc có thể xảy ra.

Phần 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU DỊ ỨNG THUỐC:

Dị ứng thuốc có xu hướng ngày càng gia tăng và gây nhiều hậu quả nghiêm trọng, có trường hợp tử vong do việc sử dụng thuốc tùy tiện, không đúng chỉ định. Hàng năm lại có nhiều loại thuốc mới và biệt dược ra đời, đặc biệt là kháng sinh, cộng với việc quản lý thuốc lỏng lẻo cũng góp phần làm cho dị ứng thuốc trong cộng đồng tăng lên. Năm 1945 Corina thông báo trường hợp đầu tiên cứu sống một bệnh nhân truy mạch do tiêm penicillin (58,67).

Năm 1946 Vilinsky mô tả trường hợp tử vong đầu tiên do sốc phản vệ với penicillin. Ở Mỹ - theo số liệu của một bệnh viện trong 3 năm (1954 - 1956) có 2517 trường hợp dị ứng với penicillin, trong đó sốc phản vệ chiếm 24,4%, tỉ lệ tử vong là 10,3% (22, 67, 82).

Năm 1958 Tổ chức y tế thế giới nghiên cứu trên 625.000 bệnh nhân đã được dùng penicillin điều trị các bệnh khác nhau cho thấy tỉ lệ tử vong là một trên bảy vạn người (82, 83, 84).

Năm 1966 cũng tổ chức này nêu số liệu về sốc phản vệ do thuốc ở Châu Âu là 1%, Liên Xô (cũ) 0,1% so với tổng số dân. Ở Liên xô (cũ, Ado A.D và cộng sự đã tổng kết 1266 trường hợp dị ứng thuốc cấp tính ở Matxcova từ 1961 - 1965 cho thấy dị ứng do kháng sinh chiếm 25,98%, do huyết thanh, vacxin 22,8%, salixilat 10,10% và do vitamin các loại là 6% (1, 3, 4).

Năm 1995 Anne S và cộng sự (22) thấy tỉ lệ dị ứng với penicillin chiếm từ 1-10% tổng số người được sử dụng thuốc này, trong đó sốc phản vệ từ 10-49 trường hợp trên 10 vạn mũi tiêm và có nguy cơ gây tử vong là 2 trên 10 vạn người. Theo số liệu của một bệnh viện ở Mỹ thì tỷ lệ tử vong trong một năm do những tai biến dị ứng thuốc chiếm 1,8% tổng số tử vong (82,83).

Năm 1969 P.N.Alexandrop đã mô tả trên 1500 trường hợp sốc phản vệ bị tử vong, chủ yếu là do penicillin và do điều trị lặp lại nhiều lần một vài loại thuốc (82).

Theo dõi trong nhiều năm JaneRB (51) cho thấy ở Mỹ có 15 triệu người bị dị ứng thuốc phải điều trị tại bệnh viện. Các tác giả này cũng cho thấy gần 30% số bệnh nhân được điều trị tại bệnh viện do các bệnh khác nhau có biểu hiện dị ứng thuốc.

Ở Matxcova trong số 3512 dị ứng thuốc cấp tính được điều trị ở một bệnh viện trong 4 năm (1962 - 1964 ; 1971 - 1972) có 9 sốc phản vệ và 1,7% người bị tử vong. Nguyên nhân gây sốc phản vệ chủ yếu là do kháng sinh nhóm Beta-

lactam, đứng đầu là penicillin (78 %), nhóm kháng sinh chống lao, streptomycin chiếm 14,9% (1,3).

Jame R.B (1996) cho biết có 2% dân số Mỹ bị dị ứng sau khi dùng thuốc. Gần đây người ta xác nhận hàng năm nước này có khoảng 500 người chết do sốc phản vệ (51).

Tỉ lệ dị ứng thuốc trong số những bệnh nhân điều trị nội trú ở nhiều nước như Pháp, Mỹ, Đức vv... là 18-50%. Tỉ lệ dị ứng thuốc có thay đổi ở các tác giả khác nhau. Theo Girard, Cinuvas (1976), Wadowitz Schweiger (1979), tỉ lệ dị ứng thuốc ở Pháp, Anh, Mỹ trung bình từ 5 - 12% Jame R.B (51) cho biết dị ứng thuốc chiếm 14,7% các trường hợp đến khám tại bệnh viện. Busse W.W (27) cho biết trong một nghiên cứu trên 5568 bệnh nhân điều trị nội trú ở Thụy Sĩ, tỉ lệ dị ứng do thuốc là 17%.

Theo Escolane F và cộng sự (35) tỉ lệ dị ứng thuốc ở Anh là 5% các trường hợp đến khám và điều trị tại bệnh viện: 10-20% tổng số người bệnh điều trị nội trú, là nguyên nhân gây tử vong 0,1% ở khoa nội, 0,01% ở khoa ngoại. Đối với trẻ em, Herve M và cộng sự (48) nhận thấy sốc phản vệ xuất hiện từ 0,1 - 0,4% trong số các trẻ em được dùng thuốc điều trị, với tỉ lệ tử vong là 0,01%.

Ở Việt Nam, Nguyễn Năng An và cộng sự theo dõi tình hình dị ứng thuốc ở một số bệnh viện Hà Nội (1970 - 1973) cho thấy tỉ lệ dị ứng thuốc kháng sinh chiếm vị trí hàng đầu trong số các bệnh nhân dị ứng thuốc (70,81%), trong đó penicillin (74,5%), streptomycin (20,5%). Các thuốc chống viêm non-steroid cũng chiếm một tỷ lệ đáng kể (7,29%), thuốc an thần (3,43%), huyết thanh, vacxin (3%), các vitamin (2,56%) (1, 2,3).

Những trường hợp hiếm gặp như xuất huyết giảm tiểu cầu, viêm cơ tim, viêm gan nhiễm độc do thuốc cũng được nhiều tác giả thông báo. Một số tác giả khác cho thấy các trường hợp viêm da và nhiễm độc da do thuốc. Nguyên nhân gây ra những tai biến trên là do nhiều loại thuốc, hay gặp là các loại kháng sinh và hạ nhiệt, giảm đau. Các triệu chứng lâm sàng đôi khi rất nặng, tỉ lệ tử vong chiếm 7,5% tổng số bệnh nhân dị ứng thuốc vào viện (1, 5, 9, 23, 25).

Những năm gần đây Lê Văn Khang 1994 (9) nghiên cứu tình hình dị ứng thuốc kháng sinh tại khoa dị ứng - MDLS bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm (1981 - 1990) cho biết tỷ lệ dị ứng với penicillin là 29,2%, ampicillin 15,2%, streptomycin 13%, tetracyclin 10,2%, sulfamid chậm 5,7% vv... với những biểu hiện lâm sàng đa dạng, phong phú. Các trường hợp nặng của dị ứng thuốc cũng chiếm tỷ lệ đáng chú ý: Sốc phản vệ 3,4%, hội chứng Stevens-Johnson 6%, Hội chứng Lyell 2,5%.

Cũng đề tài này, Nguyễn Văn Đoàn 1996 (5) phát hiện được 15 nhóm thuốc gây dị ứng cho 532 người bệnh điều trị tại khoa dị ứng -MDLS bệnh viện Bạch Mai trong 5 năm (1991 - 1995). Trong số thuốc gây dị ứng, kháng sinh vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất 71,2%, tiếp đến là sulfamid 5,4%, thuốc chống viêm Non-steroid 5,3% vaccin, huyết thanh 4,3%.

Gần đây nhất, Nguyễn Năng An, Phan Quang Đoàn, Lê Văn Khang 1998 (1) nghiên cứu tình hình dị ứng thuốc ở Hà Nội, Hà Tây kết quả cho thấy có 51 loại thuốc gây dị ứng trong cộng đồng, trong đó penicillin 17,91%, ampicillin 11,94%, các loại vitamin 12,91%, thuốc chống lao 6,46%. Đặc biệt các loại thuốc chống dị ứng và glucocorticoid cũng gây dị ứng như prednisolon, phenegan vv... với tỷ lệ 4,46%.

2. PHÂN BỐ DỊ ỨNG THUỐC TRÊN THẾ GIỚI VÀ Ở VIỆT NAM

2.1.Theo địa dư:

Theo Ado A.D., Bogova A.V, 1976 dị ứng thuốc phân bố ở khắp các châu lục trên thế giới (1).

Ở Đan Mạch cứ 10.000.000 người dùng kháng sinh, thì có 1 người chết do sốc phản vệ. Tại Canada tỉ lệ tử vong của sốc phản vệ do penicillin là 0,6/100.000 dân (28).

Theo tài liệu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 1966 cho biết tỉ lệ sốc phản vệ do thuốc ở Châu Mỹ 10%, ở Châu Âu 1%, ở Liên Xô có 0,1% (39).

Tỉ lệ dị ứng thuốc trong số những bệnh nhân điều trị nội trú ở nhiều nước như: Pháp, Mỹ, Đức vv... là 18-50%. Tỉ lệ dị ứng có thay đổi ở các tác giả khác nhau. Theo Jame R.B (1996) tỷ lệ dị ứng thuốc ở Pháp, Anh, Mỹ trung bình từ 5-12% (51). John W.C (1998) cho biết dị ứng do thuốc chiếm 14,7% các trường hợp đến khám bệnh tại bệnh viện (52). Vervloet D. (1998) cho biết trong một nghiên cứu trên 5568 bệnh nhân điều trị nội trú ở Thụy Sĩ, tỉ lệ dị ứng do thuốc là 17% (85).

Theo Pichichero M.E (1998), tỉ lệ dị ứng thuốc ở Anh là 5% các trường hợp đến khám và điều trị tại bệnh viện; 10-20% trong tổng số người bệnh điều trị nội trú; là nguyên nhân gây tử vong 0,1% ở khoa nội và 0,01% ở khoa ngoại; ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh; gây mất lòng tin của người bệnh đối với thầy thuốc; tăng chi phí chăm sóc người bệnh; cản trở việc dùng thuốc ở nhiều người bệnh, mặc dầu dị ứng chỉ xảy ra ở một số ít người bệnh (67).

Ở Liên Xô (cũ) tình hình dị ứng thuốc khá nghiêm trọng. Trong các bệnh dị ứng, dị ứng thuốc ở hàng thứ 2 sau hen phế quản (Ado A.D; Borodin Iu.P., 1984). Theo số liệu của một số tác giả khác, tỷ lệ dị ứng thuốc ở liều điều trị là

0,5-60%. Ở các bệnh viện thực hành lớn, 15% bệnh nhân có phản ứng phụ với thuốc. Các bác sỹ chuyên khoa dị ứng công bố con số cao nhất là 11-20% bệnh nhân (Ado V.A., Poliak A.I., Goriatshkina L.A, 1979). Đáng chú ý trong 100 người bệnh dùng kháng sinh, 7 đến 9 người có biểu hiện dị ứng. Trung bình hàng năm tỉ lệ chết do dị ứng kháng sinh là 2 người trên một triệu dân (1).

Ở Việt Nam, Võ Văn Vinh (1960) thông báo trường hợp phản vệ đầu tiên do penicillin. Sau đó là những nghiên cứu về dị ứng thuốc của Vũ Đình Hải (1962), Nguyễn Văn Điển (1972), Nguyễn Hữu Lộc (1973). Đặc biệt là những nghiên cứu có hệ thống về dị ứng thuốc ở Hà Nội của Nguyễn Năng An (1970 - 1998) đã chỉ ra rằng tai biến dị ứng thuốc ngày càng tăng với nhiều loại thuốc có thể gây dị ứng nhưng chủ yếu là kháng sinh (1, 2, 3).

Trong 3 năm (1978 - 1981), Khoa Hồi sức cấp cứu Bệnh viện Bạch Mai đã tiếp nhận 31 trường hợp dị ứng cấp tính do kháng sinh. Trong đó: 17 trường hợp do penicillin, 8 trường hợp do streptomycin, 3 trường hợp do penicillin + streptomycin, 2 trường hợp do chloramphenicol, 1 trường hợp do tetracyclin; 7 trường hợp tử vong. Theo Vũ Văn Đính, từ năm 1992 - 1994 một số bệnh viện đã điều trị 131 trường hợp sốc phản vệ. Trong đó có 111 trường hợp sốc phản vệ do thuốc (84,73%), 63 trường hợp do kháng sinh, đặc biệt penicillin gây ra 32 trường hợp sốc phản vệ và tỉ lệ tử vong là 13/111 (1, 3, 9).

Nghiên cứu tình hình dị ứng kháng sinh tại Khoa Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch mai từ 1981 - 1990, Lê Văn Khang thông báo, trong số 295 người bệnh được khám và điều trị tại Khoa có 237 người bệnh dị ứng do kháng sinh với mọi kiểu hình (80,3%), tiếp đến là nhóm chống viêm không steroid và các thuốc khác (9).

Cho đến nay, các nghiên cứu về dịch tễ học dị ứng thuốc còn ít, vì vậy các số liệu về sự phân bố tỉ lệ dị ứng ở các nước trên thế giới còn hạn chế. Thực tế, nhiều người bị dị ứng thuốc nhưng chưa được cập nhật đầy đủ trong các báo cáo theo dõi về phản ứng phụ của thuốc do đó chưa phản ánh hết thực trạng dị ứng thuốc.

2.2. Theo thời gian.

Tỉ lệ dị ứng thuốc tăng lên qua từng năm cùng với sự phát triển của công nghiệp hoá dược và nhu cầu sử dụng thuốc. Mấy thập kỷ vừa qua với sự phát triển nhanh chóng của nền công nghiệp hoá chất, đặc biệt là hoá dược, nhiều nước trên thế giới đã sản xuất thuốc chữa bệnh với khối lượng rất lớn và rất nhiều chủng loại thuốc (1, 2, 17, 19).

Qua nghiên cứu của tổ chức Y tế Thế giới (WHO, 1958) tình hình dị ứng penicillin trên 625.000 người ở 17 nước cho thấy cứ trên 70.000 trường hợp dùng

penicillin loại thường cũng như loại tác dụng kéo dài thì gặp một trường hợp sốc phản vệ. Hơn nữa được biết là tỉ lệ tử vong trong sốc phản vệ là 10% (FDA - Cục bảo đảm an toàn thực phẩm và dược phẩm Mỹ, 1970). Đến năm 1992 WHO cho biết tỉ lệ này đã tăng lên từ 10 đến 40 lần sốc phản vệ cho 100.000 lần điều trị và 1-2 ca tử vong cho 100.000 lần điều trị. Ở Mỹ từ 1954 đến 1960 tỉ lệ tử vong do penicillin tăng 12 lần (1, 2).

Tại Việt Nam, nghiên cứu diễn biến dị ứng thuốc từ 1981-1995, Nguyễn Năng An, Lê Văn Khang và Nguyễn Văn Đoàn cho thấy: giai đoạn từ 1991-1995 số người bị dị ứng thuốc tăng 3,5 lần so với giai đoạn từ 1981-1990 đồng thời số lượng nhóm thuốc gây dị ứng cũng tăng thêm 14 nhóm (1, 2, 5).

2.3. Theo nhóm người:

Trong cộng đồng: ở Mỹ 2% (Bellanti J.A., 1971), ở Liên xô (cũ) 0,2% (Ado A.D., Bogova A.V., 1975); ở Pháp, Anh, Mỹ 5-12% (Girard, Gervais 1976; Wadowitz Schweiger 1979) (1, 33, 34).

Trong bệnh nhân điều trị nội trú: ở Anh, Mỹ, Đức 18-50%., ở Liên xô (cũ) 0,5-60%. (Ado A.D., Bogova A.V.1985), ở Thụy sỹ 17% (Vervloet D., 1998) (1, 35, 36).

Trong nhóm có tần xuất tiếp xúc cao với thuốc (40)

- Sinh viên trường Y : 12-14% (42)

- Y tá: 19,6-40,3%, (Raz Gauskus E.F.1971): 42,8% (Bugaeva V.A., 1990).

- Nhân viên cửa hàng thuốc 24,01-35,30% (Iasinepski M.A và cộng sự 1971).

- Bác sỹ 12,5 - 38,28% (Razgauskus E.F., 1972).

2.4. Theo tuổi:

Theo Jame R.B (1996) người lớn từ độ tuổi 20 đến 50 thường dễ bị dị ứng với Beta-lactam hơn là trẻ em, sự chưa trưởng thành của hệ thống miễn dịch lại che chở cho chúng khỏi bị dị ứng thuốc (51). Nghiên cứu dị ứng thuốc ở Việt Nam, Nguyễn Năng An, Lê Văn Khang (1995) cũng có nhận xét tương tự: dị ứng thuốc xảy ra ở người lớn nhiều hơn ở trẻ em (1,9) Vervloet D. (1998) thông báo dị ứng thuốc xảy ra chủ yếu ở người lớn trong lứa tuổi trung niên và lứa tuổi trẻ (85).

Dị ứng thuốc tăng theo tuổi nghề, thời gian tiếp xúc và tần xuất tiếp xúc với thuốc: Ở những cán bộ nhân viên y tế có thâm niên hơn 5 năm, tỷ lệ các biểu hiện dị ứng chiếm 20,1%. Với những người có thâm niên 10-20 năm, tỷ lệ này là 34,7% (1, 4, 12).

2.5. Theo giới:

Một số tác giả ở Liên xô (cũ) như Kuchinxki V.K. (1974), hoặc theo tài liệu của vùng Shilutsky và Alitusski ở nước Cộng hoà Litva cho rằng nữ bị dị ứng nhiều hơn nam [1]. Vervloet D. (1998) nhận thấy nữ bị dị ứng thuốc nhiều hơn nam 2 lần (85).

Ngược lại có một số tác giả khác lại phát hiện giữa nam và nữ không có sự khác biệt nhau với các phản ứng dị ứng (Deswart R.D., 1987); Anderson J., 1987; Phạm Văn Thức, 1993; Nguyễn Văn Đoàn, 1996) (5, 12).

2.6. Theo nguyên nhân:

Burke P. Burne.SR phân loại (26):

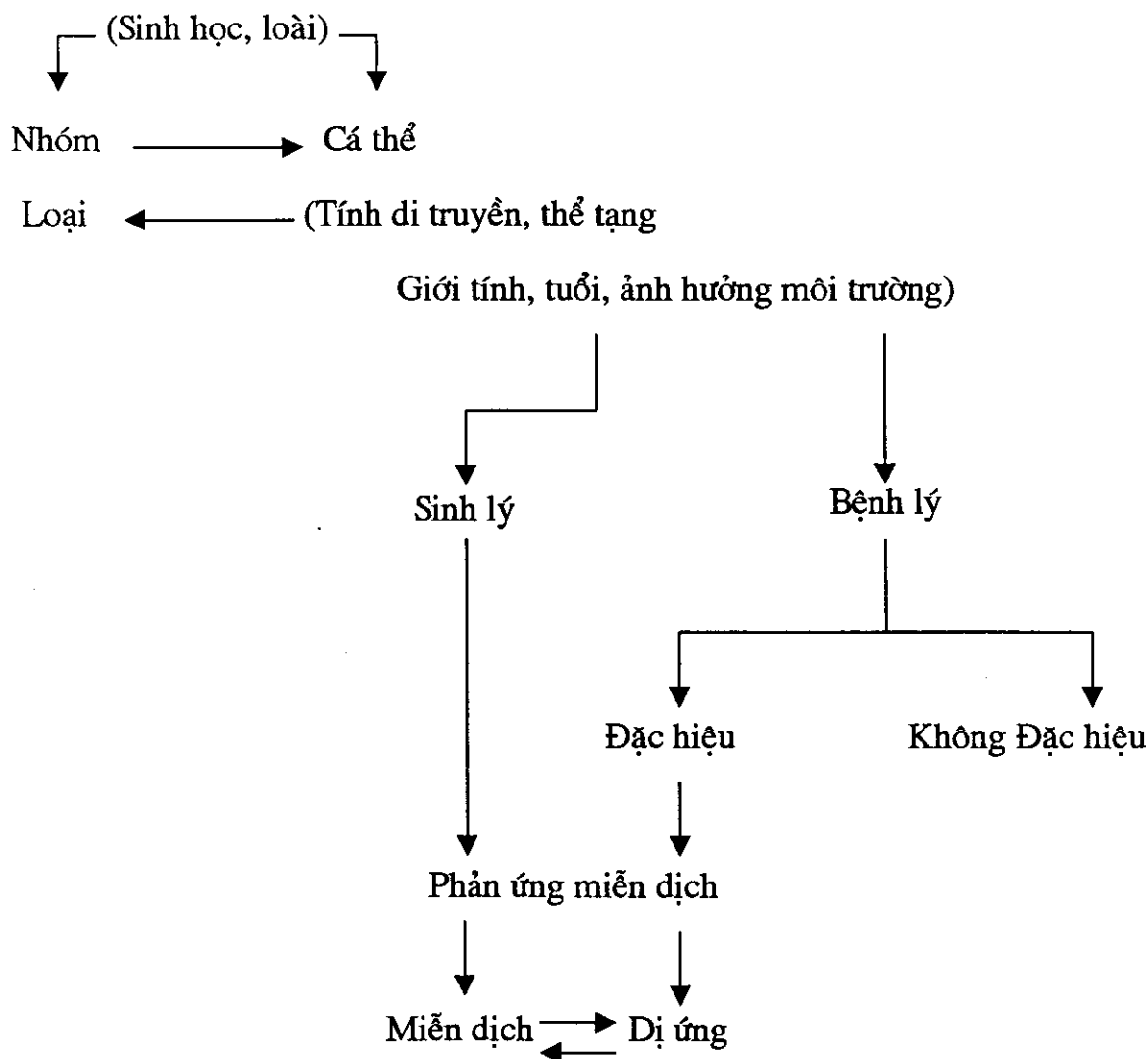
- Dị ứng thuốc do tai biến điều trị
- Dị ứng thuốc do tiếp xúc nghề nghiệp.

3. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN DỊ ỨNG THUỐC:

Kuchinxki V.K (1971) nghiên cứu thống kê về mặt di truyền quần thể 815 gia đình có người bệnh dị ứng đã đưa ra giả định về kiểu di truyền đa gen (đa nhân tố) trong tính tổ bẩm di truyền bệnh dị ứng ở người. Tuy nhiên, theo tác giả, thì bệnh biểu hiện không hẳn chỉ là do di truyền mà chủ yếu là do ảnh hưởng của môi trường bên ngoài dưới hình thức tác dụng của dị nguyên [1]. Theo Rusnack C., Davies R.J. (1998), nếu cả bố và mẹ bị dị ứng thì nguy cơ con bị dị ứng là 75%. Nếu chỉ có một người (bố hoặc mẹ) bị dị ứng thì nguy cơ dị ứng của con là 50% (1, 22).

Theo Ado A.D. (1978), trong quá trình sống con người luôn chịu tác động của môi trường và luôn có những phản ứng để bảo vệ, thích nghi. Tính phản ứng sinh lý cá thể phụ thuộc vào tính di truyền, lứa tuổi, giới tính và các yếu tố môi trường trong đó con người sinh sống. Tính phản ứng bệnh lý có thể biểu hiện dưới dạng phản ứng đặc hiệu và không đặc hiệu. Tính phản ứng miễn dịch của cá thể (tình trạng miễn dịch và dị ứng) được xác định bởi tính phản ứng sinh lý và trong trường hợp lâm bệnh, bởi tính phản ứng bệnh lý. Các phản ứng dị ứng là một dạng tính phản ứng vừa có những nét bảo vệ cũng như gây bệnh, có hại cho cơ thể (1, 5, 9).

Tính phản ứng:



Sơ đồ: Các dạng tính phản ứng (15)

AdoA.D cho rằng trong số các yếu tố ảnh hưởng đến sự hình thành thể tạng dị ứng thì sự tiêm phòng rộng rãi hiện nay (chống các bệnh đậu mùa, bạch hầu, ho gà, viêm não, dại...) có một ý nghĩa đặc biệt. Việc sử dụng kháng sinh rộng rãi là nguyên nhân gây nên các tai biến dị ứng đáng lo ngại. Cần luôn luôn nhớ rằng khi dùng kháng sinh chúng ta đồng thời gây miễn cảm cơ thể trẻ em và ít nhiều đã tạo ra ở cơ thể đó trạng thái dị ứng. Trạng thái này có thể biểu hiện ra khi dùng kháng sinh nhắc lại cũng như khi có các dị nguyên khác nhau tác dụng (tiêm các loại thuốc khác nhau, một số thức ăn, phấn hoa, vi khuẩn, virus, nấm...). Nói một cách khác, tác động của các yếu tố ở môi trường bên ngoài đóng vai trò quan trọng đến sự phát triển tình trạng dị ứng [1].

Hầu hết các loại thuốc đều là hapten nhưng khi vào cơ thể thì có thể kết hợp với protein huyết thanh hoặc protein các mô và trở thành các dị nguyên hoàn chỉnh (kháng nguyên toàn phần). Các kháng nguyên này kích thích cơ thể tạo kháng thể và gây nên trạng thái mẫn cảm với thuốc.

Theo Davis và cộng sự (1970): tần suất các trường hợp dị ứng thuốc phụ thuộc chủ yếu vào nghề nghiệp, lứa tuổi, tình hình sản xuất và nhiều yếu tố khác. Tỷ lệ dị ứng rất cao ở những cán bộ nhân viên mà ngành nghề có liên quan đến tiếp xúc với thuốc: cửa hàng thuốc, nhà máy sản xuất thuốc, các thầy thuốc, bác sỹ thú y ... (1, 15).

Chida T. (1986) nghiên cứu mối liên quan liều đáp ứng giữa tần suất phơi nhiễm với bột thuốc và tỷ lệ khởi phát dị ứng cho thấy trong nhóm công nhân có tiền sử dị ứng, thì tỷ lệ khởi phát dị ứng tăng cùng với tần số phơi nhiễm đối với các dị nguyên này. Trong khi ở những người không có tiền sử dị ứng thì tỷ lệ khởi phát chỉ tăng ở những người có tần số phơi nhiễm cao với dị nguyên này (1, 15).

Bugaeva V.A. (1990) nghiên cứu dị ứng thuốc trong nhân viên y tế cho thấy: các biểu hiện dị ứng hay gặp nhất ở nhóm y tá những khoa lâm sàng. Các y tá có đầy đủ đặc điểm dị ứng thuốc nghề nghiệp với những biểu hiện thường xuất hiện ở nơi làm việc, nhất là cuối ngày làm việc, điều này không thấy vào những ngày nghỉ và ngày lễ, kể cả những ngày nghỉ phép (1, 15).

Rudzki-E, Rebandel-P, Rebandel-B, (1986) nghiên cứu dị ứng nghề nghiệp với kháng sinh ở 57 y tá bị viêm da tiếp xúc nghề nghiệp với kháng sinh phát hiện 37% có phản ứng dương tính với các thuốc này. Cũng tương tự ở 34 công nhân dược phẩm có tỷ lệ dương tính là 41% còn ở 31 bác sỹ ngoại khoa thú y tỷ lệ này là 29%. Hơn nữa, trong số 6 y tá có biểu hiện dị ứng đường hô hấp với penicillin thì một trường hợp đã bị sốc phản vệ do tiếp xúc (1, 15).

Những điều trình bày ở phần trên cho thấy dị ứng thuốc có tính chất bệnh nghề nghiệp có một số đặc điểm lâm sàng riêng biệt, và khi thiếu những phương pháp chính xác chẩn đoán, dự phòng và điều trị có thể dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng, tuy đã có nhiều thông báo về vấn đề này (Catkhanop A.M., Ado A.D., 1980, 1982; Goriashkina và cộng sự, 1985; Cudrin A.N., Borodin Iu.P., 1985; Phedorovich S.V., 1986).

Nói một cách khác, tỷ lệ dị ứng thuốc nghề nghiệp phụ thuộc vào tần số và tần số phơi nhiễm với dị nguyên.

Jame RB. (1996) (51) đã nêu lên các yếu tố ảnh hưởng phát triển dị ứng thuốc như:

- Yếu tố thuốc:
 - Tính chất của thuốc
 - Đường vào cơ thể của thuốc
 - Cách sử dụng
- Yếu tố người bệnh:
 - Tuổi và giới
 - Cơ địa, thể tạng dị ứng của người bệnh (atopy)
 - Một số bệnh có liên quan đến phản ứng thuốc.

Những bệnh nhân có cơ địa atopy phản ứng nặng hơn những người có cơ địa bình thường. Ở những người có tiền sử nhạy cảm với thuốc thì có thể có phản ứng với thuốc khi dùng lại. Bệnh Luput ban đỏ hệ thống có tỉ lệ dị ứng thuốc cao hơn so với các bệnh mạn tính khác. Những bệnh nhân suy yếu miễn dịch như giảm globulin máu, sarcoidosis, hodgkin ... có thể ít phản ứng với thuốc.

Vervloet D. và Durham S. (1998) nêu lên các yếu tố nguy cơ gây dị ứng thuốc như sau (85).

- *Yếu tố liên quan đến người bệnh:*

Tuổi, giới, di truyền, thể tạng dị ứng (atopy)

- *Yếu tố liên quan đến thuốc:*

Kích thước phân tử lớn, cấu trúc lưỡng trị, hapten, đường vào, liều lượng, thời gian điều trị và tiếp xúc.

- *Các yếu tố kích thích:*

Các thuốc β Bloker, hen phế quản, có thai.

Theo Nguyễn Năng An, Lê Văn Khang (1999), dị ứng do thuốc có các yếu tố nguy cơ và đặc điểm như sau (1, 3).

- Yếu tố di truyền, cơ địa và thể tạng, lứa tuổi và giới tính có vai trò nhất định. Dị ứng thuốc dễ xảy ra ở những người có bệnh dị ứng, cơ địa dị ứng, yếu tố HLADWR₂, ở lứa tuổi 20 - 50, ở nữ giới nhiều hơn, ở người già và trẻ em ít gặp hơn.

- Tính kháng nguyên không đồng đều giữa các loại thuốc do cấu trúc hoá học và phân tử lượng của thuốc. Thuốc có những nhóm đặc hiệu (NH₂; CONH₂; NHOH; OH; COOH) dễ gắn vào gốc hoạt động của phân tử protein cơ thể (COOH; SH; NH₂; NHCNH₂). Thuốc có phân tử lượng càng cao càng dễ gây

dị ứng (từ 300.000- 600.000), trừ một vài thuốc như insulin, dextran thì mặc dầu phân tử lượng thấp (5000 - 6000) nhưng vẫn gây dị ứng mạnh.

- Dị ứng thuốc phụ thuộc vào cách sử dụng thuốc: Sử dụng thuốc không đúng; càng dùng nhiều lần, nhiều thuốc càng dễ bị dị ứng .

- Tính mẫn cảm chéo, tính tương tác, tương kỵ. Ban đầu dị ứng với các thuốc trong một họ sau đó dị ứng với cả các thuốc ở họ khác.

- Không có mối liên hệ giữa các tính chất dược lý của thuốc: một loại thuốc gây nên nhiều biểu hiện mà một biểu hiện có thể do nhiều loại thuốc.

- Trên một cơ thể có cơ địa dị ứng, một lượng rất nhỏ dị nguyên (vài μcg) có thể gây ra phản ứng dị ứng .

- Tính đa giá: đầu tiên chỉ dị ứng đối với 1 loại trong 1 nhóm. Sau đó dị ứng với tất cả các loại trong nhóm.

4. NGHIÊN CỨU DỊ ỨNG DO KHÁNG SINH NHÓM BETA-LACTAM:

4.1. Sự ra đời của penicillin và nhóm beta-lactam:

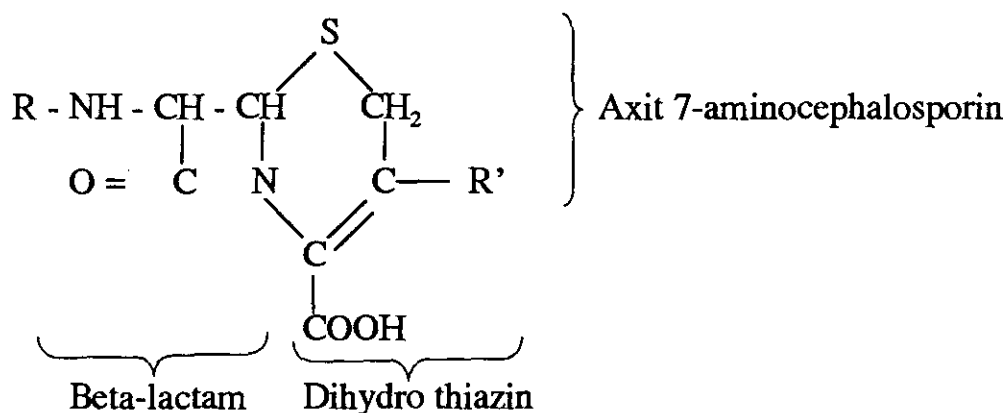
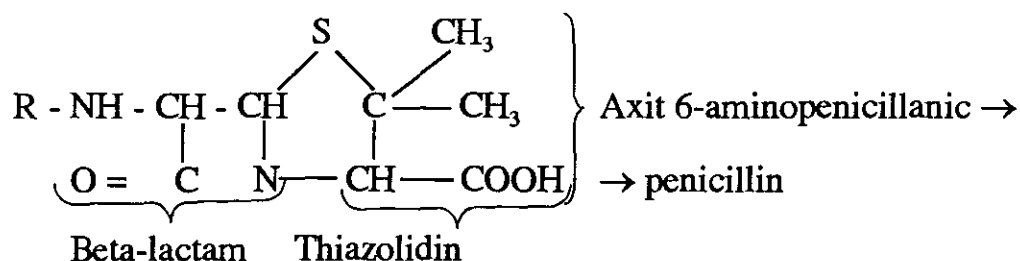
Việc phát hiện penicillin gắn liền với tên tuổi của nhà bác học người Anh Flemming (15) năm 1929. Từ nhận xét kinh nghiệm dân gian dùng lớp mốc xanh mọc trên mẩu bánh mì hoặc đĩa thực phẩm để điều trị các vết thương có mủ. Flemming đã phát hiện trên các môi trường nuôi cấy tụ cầu vàng, khi có lẫn nấm penicillin thì khuẩn lạc gần nấm đó không phát triển được. Tiếp đó, nhà bác học đã chứng minh tác dụng của lớp mốc xanh là một chất đặc biệt do vi khuẩn tiết ra gọi là penicillin từ môi trường cấy nấm penicillium notatum Flemming cấy penicillium và thu được chất penicillin, ở độ pha loãng 800 lần, đã chặn đứng sự phát triển của vi khuẩn. Đầu năm 1939, Florey và Chain ở Viện bệnh học Oxford đã thành công trong việc sản xuất penicillin tinh khiết, có hiệu lực hơn hợp chất penicillin của Flemming nhiều lần. Sau Đại chiến thế giới thứ II, việc sản xuất penicillin được tiến hành theo qui mô công nghệ. Trong một thời gian dài, sản xuất bao nhiêu cũng không đủ đáp ứng nhu cầu của nhân dân, vì đây là thuốc diệt khuẩn mạnh nhất, được dùng trong các trường hợp: mụn nhọt, nhiễm trùng huyết, viêm màng phổi, viêm phổi, viêm màng não, hoại thư sinh hơi, lậu, giang mai, nhất là trong các phẫu thuật gãy xương hở, viêm xương chũm vv... Sự ra đời của penicillin đã tạo nên chuyển biến to lớn trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn.

Nhờ thành tựu của hoá học, người ta đã biết được cấu trúc của penicillin và trên cơ sở đó, sản xuất với qui mô công nghiệp theo phương pháp tổng hợp

hoặc bán tổng hợp. Các loại penicillin tự nhiên và bán tổng hợp, cùng với các cefalosporin hợp thành “họ” beta-lactam.

Beta-lactam là nhân chung cho các kháng sinh họ này (15). Khi kết hợp với vòng thiazolidin, tạo được axit 6-aminopenicillanic là thành phần chủ yếu của penicillin. Khi kết hợp với vòng dihydrothiazin tạo được axit 7-aminocephalosporanic là thành phần chủ yếu của các loại cephalosporin. Beta-lactam đóng vai trò chủ yếu trong tác dụng kháng sinh của cả họ này.

(Sơ đồ)



Sơ đồ: Cấu trúc các kháng sinh họ beta-lactam

4.2. Đặc điểm dịch tễ học dị ứng do thuốc và dị ứng do kháng sinh họ beta-lactam.

Hiệu quả điều trị các bệnh nhiễm khuẩn của họ beta-lactam rất lớn. Tuy nhiên, chỉ sau một thời gian penicillin được sử dụng rộng rãi, những tác dụng phụ với những tai biến nghiêm trọng đã xảy ra. Nguyên nhân và biểu hiện của dị ứng thuốc rất phong phú, đa dạng (1, 3, 5, 9, 42, 44).

4.3. Các loại thuốc kháng sinh họ beta-lactam gây dị ứng:

Theo số liệu thống kê của Pichichenco ME (1998) trong số 329 người bệnh có tai biến dị ứng với kháng sinh, penicillin là thuốc có vai trò quan trọng nhất, chiếm 58,7% (67).

RemanoA và cộng sự (1998) nhận xét: những tai biến dị ứng trong khi điều trị bằng penicillin gặp với tỉ lệ 83,3% ở những bệnh nhân trước đó đã điều trị bằng thuốc này và chỉ có 16,7% bệnh nhân dùng thuốc một lần (78).

RomanoA, Blaca M (1997) có nhận xét tương tự trên, thấy rằng: trong những thuốc hay gây dị ứng thì penicillin vẫn ở hàng đầu (79).

Nhiều tác giả nhấn mạnh mức độ trầm trọng của các phản ứng dị ứng với ampicillin. Soza A (1999) nhận xét sốc phản vệ xuất hiện ở 2,5% người bệnh dị ứng. Người ta phát hiện mẫn cảm với 2 hoặc nhiều loại kháng sinh nhiều hơn là với 1 loại kháng sinh.

Nghiên cứu về dị ứng thuốc ở Hà Nội, Nguyễn Năng An (1970-1973) đã thông báo tai biến dị ứng thuốc ngày càng tăng với nhiều loại thuốc có thể gây dị ứng, nhưng chủ yếu là kháng sinh và trong đó penicillin đứng hàng đầu (2, 3).

Vervioet (1998) nhận xét: Sự quá mẫn chủ yếu là kháng sinh, rõ nét nhất là beta-lactam, sulfamid và các sản phẩm hormon, ngoài ra còn có hiện tượng dị ứng với thuốc kháng histamin cromoglycat, glucocorticoid (85).

5. CƠ CHẾ DỊ ỨNG THUỐC:

Ado A.D (1960, 1978) phân biệt 3 giai đoạn chủ yếu trong những cơ chế dị ứng: Giai đoạn mẫn cảm; Giai đoạn sinh hoá bệnh và giai đoạn sinh bệnh.

Giai đoạn mẫn cảm bắt đầu từ khi dị nguyên lọt vào cơ thể. Do tác dụng của dị nguyên, hình thành kháng thể dị ứng và kết thúc khi kháng thể này gắn vào màng tế bào, trước hết là các tế bào đích như tế bào mast, bạch cầu ái kiềm (basophil).

Giai đoạn sinh hoá bệnh: do sự kết hợp của dị nguyên với kháng thể dị ứng, nhiều hoạt chất sinh học trung gian được giải phóng;

Từ sự phân hủy của các tế bào có hạt: histamin, serotonin, bradykinin, ECF (Eosinophil Chemotactic Factor), PAF (Platelet Activating Factor).

- Từ các phospholipit: leucotrienes, prostaglandin
- Nhóm cytokin với hơn 12 loại interleukin, một số interferon, lymphokin vv...

Tác động của các hoạt chất sinh học trung gian đến các tế bào, tổ chức khác nhau của cơ thể dẫn tới những rối loạn chức năng cơ thể (phù nề niêm mạc...) hoặc tổn thương tổ chức (tan vỡ hồng cầu, giảm bạch cầu...). Đó là giai đoạn sinh lý bệnh với những biểu hiện lâm sàng của dị ứng.

Trên cơ sở phân loại của Gell và Coombs, nhiều tác giả (Bellanti JA., 1971; Samter M., 1978; De Weck A.L, 1978; Ado A.D., 1978; Jager L., 1978; Koctur KovG., 1984; Perrin L.F, 1984; Torloti J.C, 1993; Holgate S.T.1998; Roitt I. 1998; (32, 41, 53, 77, 80) đã nghiên cứu và phân biệt 4 loại hình dị ứng với kháng sinh họ Beta-Lactam;

Loại hình I có tên là loại hình dị ứng tức thì, có sự tham gia của IgE

- Loại hình II, có tên là loại hình gây độc tế bào, được tạo ra do phản ứng của kháng thể (IgG, IgM) với tế bào có các hapten (Beta-lactam) trên màng tế bào và phức hợp bổ thể.

- Loại hình III, có tên loại hình phức hợp miễn dịch. Phản ứng loại hình này có vai trò của phức hợp kháng nguyên - kháng thể (IgG, IgM) và của bổ thể.

- Loại hình IV, có tên gọi là loại hình dị ứng muộn của tế bào lympho mẫn cảm với dị nguyên.

5.1. Cơ chế dị ứng loại hình I (loại hình dị ứng tức thì).

Các thuốc khi vào cơ thể chuyển hoá thành các sản phẩm trung gian. Những sản phẩm trung gian này có nhóm “đặc hiệu” kết hợp với petein của cơ thể và trở thành dị nguyên hoàn chỉnh. Những dị nguyên này bị đại thực bào phát hiện, xử lý và chuyển những đặc điểm của dị nguyên đến tế bào có thẩm quyền miễn dịch là tế bào lympho Th (T giúp đỡ), các tế bào này được kích thích (Th2) tiết ra các cytokines (IL-4, IL-10) tác động tế bào lympho B. Do tác động của các cytokines, tế bào B tăng sinh nhanh chóng và biệt hoá thành plasmocyte (tương bào) là nơi sản sinh ra globulin miễn dịch E (IgE) đáp ứng đặc hiệu với dị nguyên. Các IgE này gắn vào tế bào mast bằng thụ cảm thể Fc và mẫn cảm các tế bào này. Khi dị nguyên (Beta-lactam) vào cơ thể lần 2, gặp các tế bào mast mẫn cảm nó sẽ kết hợp với các IgE đã gắn sẵn trên bề mặt của tế bào mast, tăng nồng độ canxi (Ca^{2+}) trong tế bào dẫn tới việc giải phóng các chất trung gian hoá học tiên phát như: histamine, proteases và thứ phát như : Leukotrienes và prostaglandins. Các chất trung gian hoá học này tác động đến các cơ quan đích như huyết quản, phế quản vv... gây nên các biểu hiện lâm sàng của dị ứng như: sốc phản vệ, sốt mùa, hen phế quản, chàm .

5.2. Cơ chế dị ứng loại hình II (loại hình gây độc tế bào Typ II).

Các thuốc đều là hapten (dị nguyên chưa hoàn chỉnh) khi vào cơ thể gắn vào những nhóm quyết định kháng nguyên của cơ thể trên mặt các tế bào máu (hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu) và trở thành các dị nguyên hoàn chỉnh. Dị nguyên

này kích thích cơ thể tạo ra kháng thể dị ứng. Kháng thể dị ứng kết hợp với dị nguyên đồng thời hoạt hoá bổ thể. Phức hợp này hoạt hoá các thành phần trong bổ thể, đặc biệt là C_{3a} , C_{5a} , gây nhiễm độc cho tế bào, phá hủy tế bào máu, biểu hiện lâm sàng với các hội chứng thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.

DN Hapten COOH , NH_2OH , ...

KT IgG

Vai trò bổ thể: có

1. Hồng cầu 2. Bạch cầu 3. Tiểu cầu
4. DN hoàn chỉnh $\rightarrow$ phân hủy các tế bào máu
5. Thể lâm sàng: Thiếu máu tán huyết giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu

5.3. Cơ chế dị ứng loại hình III (loại hình phức hợp miễn dịch, Typ III).

Trong cơ chế các phản ứng dị ứng do thuốc thuộc loại hình III (loại hình phản ứng Arthus) vai trò của các phức hợp miễn dịch, diễn ra như sau:

Các dị nguyên beta-lactam vào cơ thể trong khu vực thừa dị nguyên, làm hình thành kháng thể dị ứng ở trong các huyết quản. Kháng thể dị ứng là những globulin miễn dịch thuộc lớp IgG và IgM. Các dị nguyên kết hợp với kháng thể dị ứng trong huyết quản sẽ hoạt hoá bổ thể, tạo nên phức hợp miễn dịch, kết quả dẫn đến sự xuất hiện các hội chứng dị ứng: bệnh huyết thanh, sốt do thuốc, Lupus ban đỏ hệ thống, viêm đa khớp dạng thấp tiến triển, viêm cầu thận vv...

5.4. Cơ chế dị ứng loại hình IV (còn có tên gọi là loại hình dị ứng muộn, Typ IV).

Thuốc vào cơ thể, gặp đại thực bào "xử lý": Đại thực bào tiết ra Interleukin 1 (IL1) và theo hệ ARN truyền đạt những nhóm quyết định kháng nguyên của loại kháng sinh gây bệnh, tạo ra những tế bào lympho T và B miễn cảm, chúng làm chức năng của kháng thể dị ứng. Các Lympho bào miễn cảm kết hợp với dị nguyên thuốc tạo nên phức hợp miễn dịch. Phức hợp này tiết ra MCF lôi cuốn đại thực bào đến phức hợp T miễn cảm + B miễn cảm. Do ảnh hưởng của yếu tố hoá ứng động đại thực bào tiếp cận phức hợp miễn dịch; xuất hiện hiện tượng thực bào đối với phức hợp miễn dịch này (do tác động của các men Lysozom nằm trong các hạt của đại thực bào), hậu quả là giải phóng một loạt poiphokines và lymphokines trong đó có yếu tố gây viêm, yếu tố phân hủy lympho bào, yếu tố chuyển dạng lympho bào, yếu tố ức chế di tản bạch cầu và đại thực bào... Tác động của các Lymphokines nói trên làm xuất hiện nhiều hội

chứng dị ứng loại hình muộn như: viêm da tiếp xúc, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, đỏ da toàn thân vv...

6. CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA DỊ ỨNG THUỐC

Dị ứng thuốc là biểu hiện lâm sàng giống nhau có thể gây ra bởi các loại thuốc khác nhau: Nhiều tác giả (1, 10, 18, 29, 49, 51) đã mô tả và phân loại lâm sàng của dị ứng thuốc như sau:

6.1. Biểu hiện ngoài da:

Đây là biểu hiện hay gặp nhất của dị ứng thuốc. Nhiều loại ban khác nhau do thuốc gây ra không đe dọa tính mạng bệnh nhân bao gồm ngứa, mày đay, phù Quincke, viêm da tiếp xúc, eczema hoá, ban nhạy cảm với ánh sáng, ban xuất huyết dị ứng, ban mụn phỏng nước, ban hỗn hợp. Phản ứng dị ứng thuốc nghiêm trọng nhất là viêm da tróc vảy, hoại tử thượng bì nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell.

6.2. Mày đay :

Là triệu chứng hay gặp nhất của dị ứng thuốc. Các loại thuốc đều có thể gây mày đay, hay gặp hơn cả là kháng sinh, thuốc chống viêm non-steroid, vaccin, huyết thanh, các loại vitamin vv...

Sau khi dùng thuốc người bệnh thấy nóng bừng, ngứa râm ran một vài chỗ trên da, ở những vùng này xuất hiện những sẩn phù màu hồng nhạt, kích thước to nhỏ không đều, hình tròn hoặc bầu dục đứng thành từng đám ở mặt, cổ, tay, chân, thân mình, kèm theo có thể sốt, buồn nôn, ngứa, khó thở nhẹ vv...

6.3. Phù Quincke: Do Quincke mô tả năm 1882. Trong da và tổ chức dưới da của người bệnh xuất hiện từng đám sưng nề, đường kính 2 - 10 cm, xuất hiện ở những vùng da trên khớp, thân mình, ở quanh mắt, mặt, đặc biệt ở mi mắt và môi làm biến dạng mặt. Màu sắc da ở những vùng sưng nề này có thể hồng hoặc bình thường, cảm giác ngứa và căng da. Ngoài ra có thể xuất hiện phù Quincke ở thanh quản gây khó thở, ở đường tiêu hoá gây buồn nôn, đau bụng, ỉa chảy, ở não gây nhức nửa đầu, ở tử cung gây đau bụng dưới, ra máu âm đạo.

Các thuốc gây phù Quincke đứng hàng đầu vẫn là penicillin, streptomycin, ampicillin vv... Các thuốc chống viêm non-steroid: Salicilic, indomethacin, aspirin vv...

6.4. Viêm da dị ứng do tiếp xúc:

Thời gian xuất hiện bệnh sau khoảng 5 - 7 ngày khi tiếp xúc với thuốc. Vùng tổn thương là chỗ có dị nguyên tiếp xúc với biểu hiện ngứa, đỏ da, sưng nề, mưng mọng và cứng. Các thuốc gây viêm da dị ứng thường là các loại thuốc

mỡ. Dùng đường uống cũng gây ra những triệu chứng như trên kèm theo gây đỏ da toàn thân. Người ta chia viêm da dị ứng tiếp xúc do thuốc làm 3 loại: viêm da do nghề nghiệp, viêm da do sử dụng thuốc và viêm da do dùng mỹ phẩm.

6.5. Đỏ da toàn thân: Là hội chứng gồm có viêm đỏ da, đồng thời có bong vảy nhưng triệu chứng đỏ da là quan trọng nhất.

Bệnh xuất hiện 2 - 3 ngày, trung bình 6 - 7 ngày, có thể 2 - 3 tuần sau khi dùng thuốc. Người bệnh sốt cao, ngứa, nổi ban đỏ và tiến triển nhanh chóng thành đỏ da toàn thân. Kèm theo có bong vảy như phấn ở kẽ tay, chân, có thể bị nứt da, đôi khi bội nhiễm có mủ.

Các thuốc gây đỏ da toàn thân đứng đầu vẫn là các loại kháng sinh, sulfamid, thuốc chống co giật, an thần, các loại chống viêm non-steroid.

6.6. Hồng ban nút:

Bệnh thường xuất hiện 2 - 3 ngày sau khi dùng thuốc, người bệnh sốt cao, đau người, xuất hiện nhiều nốt to, nhỏ nổi lên trên mặt da, nhẵn đỏ, ấn đau, vị trí ở giữa trung bì và hạ bì. Các nốt thường ở tứ trí, thỉnh thoảng có ở mặt, thân mình. Màu sắc của nốt chuyển dần từ màu đỏ đến tím, xanh rồi nhạt dần.

Các thuốc có thể gây hồng ban nút là penicillin, ampicillin đặc biệt là sulfamid, bromid vv...

6.7. Hồng ban nhiễm sắc cố định:

Bệnh xuất hiện vài giờ hoặc vài ngày sau khi dùng thuốc. Người bệnh sốt nhẹ, mệt mỏi, trên da xuất hiện một hoặc nhiều ban màu sẫm, các ban này ở tứ chi, thân mình, môi và sẽ xuất hiện chính vị trí đó nếu những lần sau lại dùng thuốc như vậy. Các thuốc hay gây hồng ban nút tetracyclin, aspirin, phenylbutazol, bacbituric vv...

6.8. Hồng ban đa dạng:

Bệnh bắt đầu một vài ngày sau khi dùng thuốc, người bệnh sốt nhẹ, mệt mỏi, đau khớp và xuất hiện ban sần, có thể có mụn nước và bóng nước trên da nếu là “thể hoàn toàn trên da”. Nếu sốt cao, rét run, đau lưng, đau khớp, phát ban có bóng nước tập trung thành từng đám, sau lan ra toàn thân, miệng, là “thể cấp tính”.

Hồng ban đa dạng là hội chứng có ban đỏ, sần, mụn nước, bóng nước, tiến triển cấp tính.

Các thuốc có thể gây hồng ban đa dạng là sulfamid, tetracyclin, phenobacital vv...

6.9. Hội chứng Stevens - Johnson :

Sau khi dùng thuốc vài ngày, thậm chí vài giờ, người bệnh sốt cao, mệt mỏi khắp người, nổi ban đỏ và bong nước trên da, viêm loét các hốc tự nhiên: mắt, mũi, miệng, hậu môn, bộ phận sinh dục, có thể kèm tổn thương gan thận.

Các thuốc penicillin, ampicillin, gentamycin, các thuốc chống viêm non-steroid vv... dễ gây ra hội chứng này.

6.10. Hội chứng Lyell:

Là tình trạng nhiễm độc da dị ứng nghiêm trọng nhất, gây tử vong nhiều nhất - Lyell là người đầu tiên mô tả hội chứng này vào năm 1956. Bệnh xuất hiện từ vài giờ đến 1 - 2 tuần sau khi dùng thuốc với các triệu chứng: mệt mỏi, sốt cao, rét run, ngứa khắp người, trên da xuất hiện nhiều mảng đỏ, có khi kèm ban xuất huyết, vài ngày sau lớp thượng bì bị tách khỏi da, kẽ động vào là trợt da từng mảng (dấu hiệu Nikolski dương tính), viêm loét các hốc tự nhiên, có tổn thương gan thận.

Các thuốc gây ra hội chứng này là penicillin, ampicillin, streptomycin, tetracyclin, trimazol vv...

7. BIỂU HIỆN TOÀN THÂN CỦA DỊ ỨNG THUỐC:

7.1. Sốc phản vệ:

Sốc phản vệ là tai biến dị ứng nghiêm trọng nhất, dễ gây tử vong nhất với nhiều loại thuốc có thể gây sốc phản vệ như kháng sinh, huyết thanh, vaccin, thuốc chống viêm non-steroid, vitamin C.

Bệnh cảnh lâm sàng của sốc phản vệ đa dạng, từ những biểu hiện nhẹ như buồn nôn, hoảng hốt, đau đầu, hoa mắt, nổi mề đay, nôn, buồn nôn, khó thở, đau bụng, tim đập nhanh, huyết áp tụt đến những biểu hiện nặng như nghẹn thở, co giật, nhịp tim yếu, huyết áp không đo được. Trường hợp tối cấp xảy ra ngay những phút đầu tiên sau khi dùng thuốc với tốc độ chớp nhoáng: người bệnh hôn mê, co giật, ỉa dãi không tự chủ, tim loạn nhịp, huyết áp không đo được, bệnh nhân tử vong sau vài phút.

7.2. Biểu hiện huyết học:

Nhiều trường hợp dị ứng thuốc gây giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Các bệnh lý hay gặp là thiếu máu huyết tán, xuất huyết giảm tiểu cầu, chứng mất bạch cầu hạt. Các thuốc quinin, sedormid hay gây xuất huyết giảm tiểu cầu, chứng mất bạch cầu hạt.

Penicillin, quinidin , vv... gây thiếu máu huyết tán

Phenothiazin phenylbutazol, chlorocid, thuốc chống co giật gây ra chứng giảm bạch cầu hạt.

7.3. Biểu hiện ở thận:

Viêm cầu thận do dị ứng thuốc là hiện tượng tạm thời và hoàn toàn hồi phục được. Biểu hiện viêm thận mãn xuất hiện ở một số ít bệnh nhân sau dùng thuốc giảm đau kéo dài.

7.4. Luput ban đỏ do thuốc:

Bệnh này đã được mô tả trong quá trình điều trị kéo dài với hydralazin procainamid, streptomycin, methyldopa, penicillin, vv... Cần phân biệt luput ban đỏ do thuốc và luput ban đỏ hệ thống qua khai thác tiền sử, lâm sàng và xét nghiệm đặc hiệu.

7.5. Bệnh huyết thanh:

Viêm cầu thận là biểu hiện nổi bật của bệnh huyết thanh thực nghiệm nhưng ít gặp trên người. Tuy vậy, S.Delapava 1962 công bố 3 trường hợp chết do viêm cầu thận sau khi dùng huyết thanh (1, 3). Cơ chế bệnh sinh của bệnh huyết thanh đã được xác định thuộc tít III theo phân loại của Gell và Coombs. Ngoài penicillin, những thuốc khác như sulfonamid, streptomycin, vv... cũng gây nên hội chứng giống bệnh huyết thanh.

8. DỊ ỨNG THUỐC VÀ CƠ CHẾ TỔN THƯƠNG TẾ BÀO GAN:

Khi vào cơ thể thuốc được chuyển hoá ở gan nhờ các enzyme. Chuyển hoá thuốc ở gan được chia làm 2 giai đoạn: giai đoạn 1 bao gồm: Các phản ứng oxy hoá khử được xúc tác bởi hệ thống enzym oxy hoá khử có chức năng hỗn hợp, trong đó cytochrom P-450 là chính. Giai đoạn 2 gồm các phản ứng liên hợp và được xúc tác bởi các enzyme transferase.

Khi bệnh nhân dùng thuốc, phát hiện có tăng nồng độ các enzym gan trong máu thì các khả năng sau có thể xảy ra:

- Tổn thương xảy ra do cơ chế hoá sinh được tạo ra trong quá trình chuyển hoá thuốc, cơ chế này phụ thuộc vào liều lượng thuốc, bản chất hoá học và màng bào tương của tế bào gan, sự ổn định nội môi của tế bào vào ti thể, vào hoạt động của các enzyme. Có một số thuốc dùng lâu, không gây dị ứng nhưng làm tăng các enzyme gan.

Tổn thương xảy ra do cơ chế miễn dịch: Cơ chế này phụ thuộc vào cơ địa bệnh nhân, bản chất hoá học của thuốc, chất chuyển hoá của thuốc, nhưng không phụ thuộc liều lượng thuốc. Tổn thương theo cơ chế miễn dịch được gây ra bởi các mediator: histamin, serotonin, bradykinin, leukotrien vv... Các hoá chất

trung gian này làm tăng tính thấm màng tế bào, gây co các tế bào biểu mô, giãn mạch làm các enzyme thoát vào máu (29).

Tổn thương gan do thuốc thường xảy ra ở những bệnh nhân dị ứng thuốc, nhất là những bệnh nhân nặng như hội chứng Stevens-Johnson, Lyell, sốc phản vệ vv... (29, 30).

Tổn thương gan do thuốc bao gồm 3 type:

- Typ I: Viêm gan cấp, đặc điểm gần giống viêm gan virus. Viêm gan cấp là biểu hiện nặng vì dễ dẫn đến suy gan tối cấp hoặc tiến triển mãn tính thành xơ gan.

- Typ II: Viêm gan ứ mật cấp, tiên lượng tốt nhưng dễ bỏ sót vì giống như tắc nghẽn đường mật.

- Typ III: Viêm gan hỗn hợp, bao gồm cả 2 loại trên.

Tổn thương gan do dị ứng thuốc thường có một số đặc điểm: tăng bạch cầu ưa axit, thâm nhiễm bạch cầu ái toan, xuất hiện tế bào Giant, nhiễm mỡ vi mạch vv... (29, 30). Một số tổn thương mô bệnh học của gan có thể gặp do thuốc như hoại tử vùng, viêm gan trung tâm không đặc hiệu, phản ứng giống viêm gan virus, ứ mật, viêm gan mạn, xơ hoá (29).

Trong tổn thương gan do thuốc các enzym gan thường tăng cao hay gặp là AST (aspartate Aminotransferase) và ALT (alanin aminotransferase).

Aminotransferase là nhóm enzym xúc tác cho quá trình chuyển nhóm amino tới nhóm axoacid.

Ở tế bào gan, ALT hoàn toàn ở bào tương trong khi các đồng enzym khác có ở trong ty thể và bào tương. Vì vậy có thể thấy nồng độ của AST, ALT tăng riêng rẽ trong một số tổn thương ngoài gan như nhồi máu cơ tim. Cả 2 enzym này đều tìm thấy trong huyết thanh, dịch mật, dịch não tủy, nhưng nguồn gốc của 2 enzym này trong huyết thanh chủ yếu từ tế bào gan.

Đo nồng độ 2 enzym này có ý nghĩa trong việc chẩn đoán bệnh gan cấp hoặc mạn. Một số thuốc và hoá chất có thể gây viêm gan nhiễm độc, khi đó sẽ có tình trạng tăng tính thấm màng hoặc phá huỷ tế bào gan và các enzym này được giải phóng vào trong máu. Các enzym này tăng là dấu hiệu của sự tổn thương tế bào gan.

Phần 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Là 6641 cán bộ và nhân dân các tỉnh Hoà Bình, Hải Phòng, Nghệ An, Lâm Đồng và Thành phố Hồ Chí Minh.

Cụ thể mỗi tỉnh chọn: một bệnh viện đa khoa tỉnh, một nhà máy, một phường và một xã.

- Tỉnh Hoà Bình: Bệnh viện Đa khoa tỉnh, phường Đồng Tiến xã Dân Hạ, Xí nghiệp May thực hiện trong tháng 1/1999;

- Hải phòng, bệnh viện Việt Tiệp, phường Hoàng Văn Thụ, xã Đoàn Xá, Nhà máy đóng tàu Phà rồng - Thực hiện trong tháng 12/1999.

- Nghệ an: Bệnh viện Nhi Nghệ An, phường Hưng Bình, xã Thanh Dương, nhà máy Sợi Vinh - Thực hiện trong tháng 7 - 2000.

- Thành phố Hồ Chí Minh: Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, phường 4 Quận 10, xã Xuân Thái Thượng, Công ty may Nhà Bè -Thực hiện trong tháng 7 - 2000.

- Lâm Đồng: Bệnh viện đa khoa Lâm Đồng, phường 8 - TP Đà Lạt, xã Lát, Công ty chè Bảo Lộc - Thực hiện trong tháng 7 - 2000.

Và 2671 cán bộ, nhân dân 2 tỉnh Hoà Bình, Nghệ An để thực hiện các biện pháp can thiệp về phòng chống dị ứng thuốc- Thực hiện trong tháng 8,9 - 2001.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Cơ mẫu sử dụng cho điều tra cắt ngang:

$$n = \frac{Z_1^2 \frac{a}{2} PQ}{d^2}$$

Trong đó: $Z_1^2 - \frac{a}{2}$: độ tin cậy 95%

P : Tỷ lệ dị ứng thuốc

Q = 1 - P

d²: sai số 3 %

Từ công thức trên, cỡ mẫu cho mỗi nhóm nghiên cứu là 150 đối tượng. Mỗi nhóm này sẽ sử dụng cỡ mẫu $150 \times 2 = 300$ đối tượng để tăng độ tin cậy và mang tính đại diện.

2.2. Phỏng vấn trực tiếp từng đối tượng nghiên cứu để phát hiện tỷ lệ dị ứng thuốc theo mẫu sau:

PHIẾU ĐIỀU TRA DỊ ỨNG THUỐC

I. PHẦN HÀNH CHÍNH:

1. Họ và tên: Tuổi: Nam (nữ)
2. Nghề nghiệp hiện nay
3. Đã làm được bao nhiêu năm trong nghề: năm
4. Địa chỉ nơi công tác:
5. Địa chỉ gia đình:
6. Dân tộc:

II. NỘI DUNG ĐIỀU TRA (có ☐ không ☐)

1. Đã bị dị ứng với thuốc gì ? (ghi rõ tên thuốc)
2. Xử lý tại chỗ sau khi dị ứng thuốc
3. Dị ứng lần thứ mấy khi dùng 1 loại thuốc
4. Tự mua ☐ 6. Thuốc nội : ☐
5. Mua theo đơn ☐ 7. Thuốc ngoại: ☐
8. Đường dùng thuốc:
- Uống: ☐
 - Tiêm: ☐
 - Bôi ngoài da ☐
 - Nhỏ mắt, nhỏ mũi ☐
 - Khí dung ☐
9. Dùng thuốc để chữa bệnh gì ?
10. Thời gian xuất hiện dị ứng sau khi dùng thuốc
- Sau vài phút ☐
 - Sau vài giờ ☐
 - Sau 1 ngày ☐
 - Sau nhiều ngày ☐
11. Các biểu hiện dị ứng sau khi dùng thuốc :
- Choáng váng, khó chịu ☐
 - Sốt ☐
 - Đau đầu ☐
 - Tim đập nhanh ☐
 - Khó thở ☐
 - Da tím tái ☐
 - Nổi mào đay, mẩn ngứa ☐
 - Phù quinke ☐
 - Ban đỏ khắp người ☐

- Nôn, buồn nôn ☐
- Đau bụng, ỉa chảy ☐
- Sưng phù mắt ☐
- Viêm da ☐
- Chàm ☐
- Hồng ban các loại ☐
- Xuất huyết dưới da ☐
- Bọng nước trên da ☐
- Loét mắt, mũi miệng ☐

12. Có mắc các bệnh dị ứng hoặc dị ứng với các chất sau:

- Hen phế quản ☐
- Mày đay ☐
- Viêm mũi dị ứng ☐
- Thức ăn (tôm, cua, cá, ốc, trứng, sữa) ☐
- Hoá chất (sơn, son phấn, kem bôi mặt thuốc nhuộm tóc) ☐
- Lông súc vật (chó, mèo) ☐
- Phấn hoa ☐
- Thời tiết ☐

13. Các thành viên trong gia đình có bị dị ứng với thuốc hoặc mắc các bệnh trên không ?

- Ông bà ☐
- Bố mẹ ☐
- Anh chị em ☐
- Con cái ☐

14. Các thể lâm sàng của dị ứng thuốc:

- Sốc phản vệ ☐
- Mày đay ☐
- Phù Quincke ☐
- Bệnh huyết thanh ☐
- Viêm da dị ứng ☐
- Đỏ da toàn thân ☐
- Hồng ban các loại ☐
- Hội chứng Stevens-Johnson ☐
- Hội chứng Lyell. ☐

Ngày tháng năm 200

CÁN BỘ GIÁM SÁT

ĐIỀU TRA VIÊN

2.3. Phản ứng phân hủy mastocyte

2.3.1. Nguyên lý : Dựa vào sự thay đổi hình thái học của tế bào mastocyte khi có sự kết hợp giữa dị nguyên (thuốc) và kháng thể dị ứng trên màng tế bào. Sự kết hợp dị nguyên - kháng thể làm tế bào bị phân hủy, giải phóng các chất trung gian hoá học (mediator) Dựa vào tỉ lệ tế bào mastocyte bị phân hủy để đánh giá kết quả.

2.3.2. Dụng cụ - Hoá chất:

- Bàn mổ chuột
- Micropipet
- Lamen, lam kính
- Buồng đếm Goriaep
- Kính hiển vi
- Máy li tâm - Tủ ấm 37°C
- Huyết thanh người bệnh
- Dung dịch dị nguyên (Pha theo nồng độ qui định)
- Ether gây mê chuột
- Dung dịch NaCl 9‰
- Dung dịch xanh toludin 0,1%
- Chuột cống trắng, trọng lượng 200 gam

2.3.3. Tiến hành phản ứng

- Gây mê chuột bằng ether, cắt động mạch cổ cho chảy hết máu, tiêm 5-10 ml dung dịch nước muối sinh lý 9‰ vào ổ bụng chuột, day bụng 3- 5 phút rồi dùng dao rạch bụng chuột, dùng gạc vô trùng kéo ruột ra. Hút hết dịch trong ổ bụng (giàu mastocyte cho vào ống nghiệm đáy tròn, ly tâm tốc độ 1000 vòng/phút trong 3 phút, hút bỏ phần dịch nổi. Hoàn thành dịch treo tế bào bằng nước muối sinh lý.

- Cho vào 3 ống nghiệm những dung dịch sau:

Dịch thí nghiệm (Microlit)	Ống thí nghiệm	Ống chứng dị nguyên	Ống chứng huyết thanh
Dịch vào tế bào	50	50	50
Dị nguyên	50	50	-
Huyết thanh bệnh nhân	50	-	50
NaCl 9‰	-	50	50

- Lắc đều các ống và để tủ ấm 37⁰/15 phút

- Lấy các ống nghiệm ra cho vào mỗi ống 50 Microlít dung dịch xanh Toludin để nhuộm tế bào. Lấy dung dịch từ mỗi ống nghiệm nhỏ lên 3 lam kính được đánh số tương ứng, mỗi lam 50 microlit, phủ lamén và đếm số lượng tế bào bị phân hủy trong 100 tế bào mastocyte. Tế bào bị phân hủy là những tế bào có hình dạng thay đổi, màng bị vỡ nhám nhở, nguyên sinh chất bất màu nhạt, có nhiều hốc.

2.3.4. Đánh giá kết quả:

Âm tính: Tế bào bị phân hủy so với hai ống chứng $\leq 10\%$

Dương tính nhẹ (+).....11 - 20 %

Dương tính vừa (++).....21 - 30 %

Dương tính mạnh (+++).....31 - 90 %

Dương tính rất mạnh (++++)......trên 40 %

2.4. Phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu (8)

2.4.1. Nguyên lý: Khi dị nguyên vào máu kết hợp với kháng thể dị ứng gắn trên màng bạch cầu, phức hợp dị nguyên - kháng thể hoạt hoá bổ thể, bổ thể tham gia quá trình phân hủy tế bào.

2.4.2. Cách tiến hành

* Bước 1:

- Cho vào ống nghiệm A :

0,05 ml citrat natri 3,8%

0,05 ml dị nguyên thuốc

0,1 ml máu người bệnh

- Cho vào ống nghiệm B:

0,05 ml citrat natri 3,8%

0,05 ml nước muối sinh lý 9‰

0,1 ml máu người bệnh

(Làm ống chứng với máu người bình thường).

* Bước 2:

Để 2 ống nghiệm ở tủ ấm 37⁰C trong 2 giờ, thỉnh thoảng lắc đều.

* Bước 3:

- Lấy ra từ mỗi ống nghiệm 0,02 ml

Ống A cho sang ống a

Ống B cho sang ống b

Cho vào mỗi ống a, b, 0,4 ml dung dịch axit axetic 3% để phá hồng cầu.

* Bước 4 :Đếm số lượng bạch cầu trong mỗi ống a, b bằng cách dùng pipet- man hút bỏ vài giọt phía trên, nhỏ vào buồng đếm Guriaep, đếm 4 ổ lớn ở 4 góc. Mỗi ổ lớn có 16 ô trung bình. Trong mỗi ô trung bình đếm theo hình chữ chi, trong ô con đếm tất cả những bạch cầu nằm ở cạnh trên và cạnh phải.

Mức độ tổn thương của bạch cầu:

- Bạch cầu trương nở to hơn bình thường
- Vỡ màng bạch cầu
- Mất màng bào tương chỉ còn 1 đoạn nhân
- Bạch cầu bị tiêu hủy hoàn toàn

2.4.3. Cách tính kết quả: Gọi số bạch cầu ở ống a là Bo, b là Bk.

$$\text{Chỉ số tiêu bạch cầu} = \frac{Bk - Bo}{Bk} \cdot 100$$

Phản ứng dương tính khi chỉ số tiêu bạch cầu trên 10%.

Các phản ứng trên được thực hiện tại Labo khoa dị ứng-MDLS bệnh viện Bạch Mai.

2.5. Định lượng các enzym gan GOT (AST), GPT (ALT) của bệnh nhân dị ứng thuốc bằng máy tự động 4010 của hãng Boehringer (Đức).

2.6. Định lượng các globulin miễn dịch IgG, IgE, IgM trong huyết thanh người bệnh bằng máy phân tích tự động Array 360 của hãng Beckmar (Mỹ), sử dụng kit của hãng này.

2.7. Định lượng các tế bào T_{CD3} , T_{CD4} , T_{CD8} .

- Định lượng các tế bào T_{CD3} , T_{CD4} , T_{CD8} , trong máu ngoại vi người bệnh trên máy FASC count, sử dụng kit của hãng Becton Dickenson.

+ Nguyên lý: Là phương pháp đếm tế bào huỳnh quang dòng chảy dựa trên nguyên tắc đếm tế bào có chọn lựa qua những dấu ấn bề mặt của các loại tế bào khác nhau nhờ những kháng thể đơn dòng đặc hiệu và các phân tử huỳnh quang.

+ Các phân tử đơn dòng đặc hiệu anti-CD4, anti-CD8, anti-CD3 gắn FITC sẽ kết hợp đặc hiệu với những tế bào lympho T_{CD4} , T_{CD8} , T_{CD3} (có trong máu thử). Sau đó được đếm chọn lọc và phân tích qua máy FASC Count.

Các kỹ thuật này được thực hiện tại Labo Trung tâm trường Đại học y Hà Nội.

2.8. Thực hiện bước can thiệp sau khi đã biết tỉ lệ dị ứng thuốc trong cộng đồng tại Hoà Bình. Nghệ An. Các bước này bao gồm: Tuyên truyền trên các phương tiện thông tin, đài phát thanh, truyền hình. Phát tờ rơi về các biện pháp dự phòng và xử lý khi bị dị ứng thuốc. Mở các lớp đào tạo lại cho cán bộ y tế cơ sở về dị ứng thuốc. Điều tra lại tỉ lệ dị ứng thuốc tại hai địa điểm trên (theo mẫu sau)

PHIẾU ĐIỀU TRA DỊ ỨNG THUỐC
(Sau khi đã tập huấn tuyên truyền phòng chống dị ứng thuốc)

I. PHẦN HÀNH CHÍNH:

1. Họ và tên: _____ Tuổi: _____ Nam (nữ) _____
2. Nghề nghiệp hiện nay _____
3. Đã làm được bao nhiêu năm trong nghề: _____ năm
4. Địa chỉ nơi công tác: _____
5. Địa chỉ gia đình: _____
6. Dân tộc: _____

II. NỘI DUNG ĐIỀU TRA (Có ☐ không ☐)

1. Trước đây dị ứng với thuốc gì ? (ghi rõ tên thuốc) _____
2. Một năm trở lại đây có dị ứng thuốc không ? Có ☐ Không ☐
- Tên thuốc gây dị ứng: _____
3. Có dùng lại các thuốc đã bị dị ứng không ? Có ☐ Không ☐
- Tên thuốc: _____
4. Dùng thuốc thấy dị ứng có báo ngay cho y tế biết không ? Có ☐ Không ☐
5. Xử lý tại chỗ sau khi dị ứng thuốc ?
- Ngừng dùng thuốc : Có ☐ Không ☐
- Xử lý khác: _____
6. Tự mua thuốc ☐
7. Mua thuốc theo đơn ☐
8. Thuốc nội : ☐
9. Thuốc ngoại: ☐
10. Đường vào của thuốc:
- Uống: ☐
- Tiêm (bắp, dưới da, tĩnh mạch) ☐
- Bôi ngoài da ☐
- Nhỏ mắt, nhỏ mũi ☐
- Khí dung ☐
11. Dùng thuốc để chữa bệnh gì ? _____

12. Thời gian xuất hiện dị ứng sau khi dùng thuốc:

- Sau vài phút ☐
- Sau vài giờ ☐
- Sau vài ngày ☐
- Sau nhiều ngày ☐

13. Các biểu hiện dị ứng sau khi dùng thuốc :

- Choáng váng, khó chịu ☐
- Sốt ☐
- Đau đầu ☐
- Tim đập nhanh ☐
- Khó thở ☐
- Da tím tái ☐
- Nổi mào đay, mẩn ngứa ☐
- Phù quinke ☐
- Ban đỏ khắp người ☐
- Nôn, buồn nôn ☐
- Đau bụng, ỉa chảy ☐
- Sưng phù mắt ☐
- Viêm da ☐
- Chàm ☐
- Hồng ban các loại ☐
- Xuất huyết dưới da ☐
- Bọng nước trên da ☐
- Loét (mắt, mũi miệng) ☐

14. Trước đây có bệnh dị ứng hoặc dị ứng với các chất sau:

- Hen phế quản ☐
- Mào đay ☐
- Viêm mũi dị ứng ☐
- Thức ăn (tôm, cua, cá, ốc, trứng, sữa) ☐
- Hoá chất (sơn, son phấn, kem bôi mặt thuốc nhuộm tóc) ☐
- Lông súc vật (chó, mèo) ☐
- Phấn hoa ☐
- Thời tiết ☐

15. Một năm trở lại đây có các bệnh dị ứng kể trên không ? (Có ☐ Không ☐)

- Tên bệnh :

16. Các thành viên trong gia đình có ai mắc các bệnh dị ứng hoặc dị ứng với các chất kể trên không ?

- Ông bà ☐
- Bố mẹ ☐
- Anh chị em ☐
- Con cái ☐

17. Các thể lâm sàng của dị ứng thuốc:

- Sốc phản vệ ☐
- Mày đay ☐
- Phù Quincke ☐
- Bệnh huyết thanh ☐
- Viêm da dị ứng ☐
- Đỏ da toàn thân ☐
- Hồng ban các loại ☐
- Hội chứng Stevens-Johnson ☐
- Hội chứng Lyell. ☐

CÁN BỘ GIÁM SÁT

Ngày tháng năm 200

ĐIỀU TRA VIÊN

2.9. Các số liệu nghiên cứu được xử lý theo phương pháp thống kê toán học.

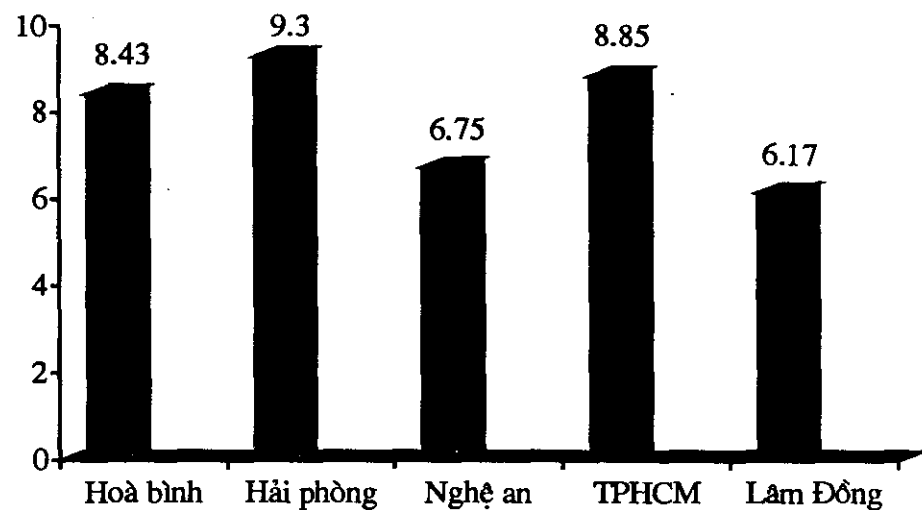
PHẦN 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 1 : TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC Ở CÁC ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Hoà Bình (n = 1257)		Hải Phòng (n = 1271)		Nghệ An (n = 1363)		TP HCM (n = 1356)		Lâm đồng (n = 1394)		Tổng cộng (n = 6641)		P
Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	
106	8,43	117	9,3	92	6,75	120	8,85	86	6,17	521	7,84	> 0,05



Biểu đồ 1: So sánh tỉ lệ dị ứng thuốc ở các tỉnh

Theo kết quả bảng 1, biểu đồ 1:

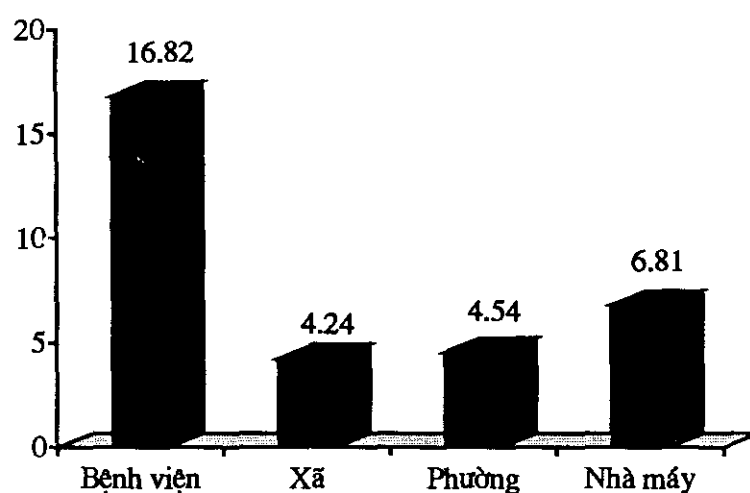
- Tỉ lệ dị ứng thuốc trung bình ở 5 tỉnh nêu trên là 7,84%. Trong số này Hải Phòng có tỉ lệ cao nhất 9,3%, TP Hồ Chí Minh 8,85%, thấp nhất là Nghệ An, Lâm Đồng với 6,75 và 6,17%.

- Không có sự khác biệt về tỉ lệ dị ứng thuốc giữa các điểm nghiên cứu ($P > 0,05$).

1. TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC Ở CÁC BỆNH VIỆN, XÃ, PHƯỜNG, NHÀ MÁY

BẢNG 2 : TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC Ở CÁC ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Các bệnh viện (n = 1510)		Xã (n = 1674)		Phường (n = 1740)		Nhà máy (n = 1717)		P
Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	
254	16,82	71	4,24	79	4,54	117	6,81	< 0,01



Biểu đồ 2: So sánh tỉ lệ dị ứng thuốc giữa các điểm nghiên cứu

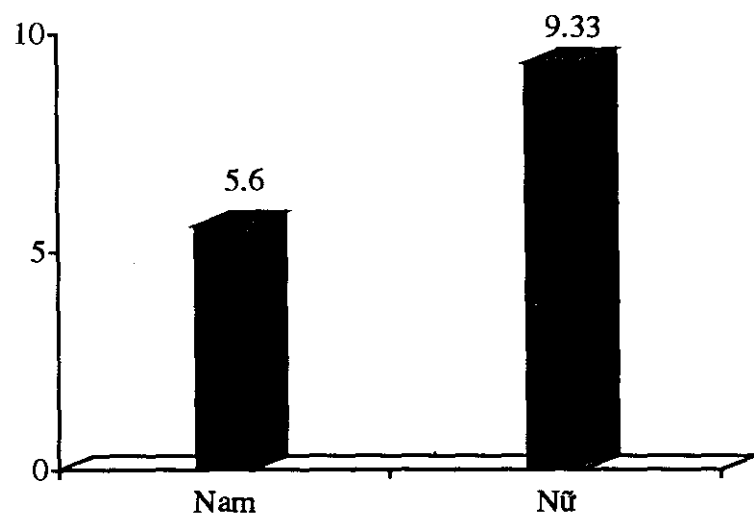
Theo kết quả bảng 2, biểu đồ 2:

- Tỉ lệ dị ứng thuốc ở các bệnh viện 16,82% cao hơn nhiều so với các điểm khác. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$).

3. KHẢO SÁT TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC GIỮA NAM - NỮ

BẢNG 3 : TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC GIỮA NAM - NỮ

Nam (n = 2644)		Nữ (n = 3997)		P
Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	
148	5,6	373	9,33	< 0,05



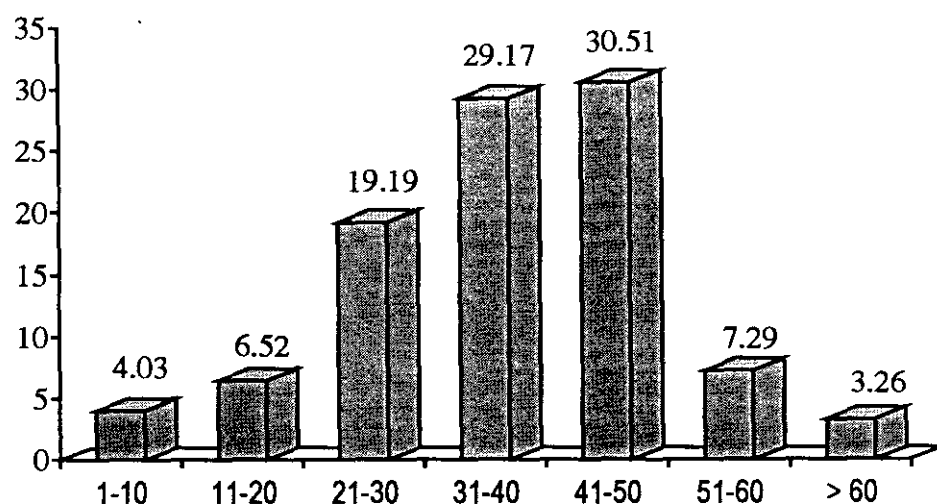
Biểu đồ 3: So sánh tỉ lệ dị ứng thuốc giữa nam và nữ

Qua kết quả bảng 3 và biểu đồ 3: Tỷ lệ dị ứng thuốc ở nam: 5,6%, nữ 9,33%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).

4. KHẢO SÁT TUỔI CỦA NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 4 : TUỔI CỦA NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC (N = 521)

Số TT	Nhóm tuổi	Số lượng	Tỉ lệ %
1	1 - 10	21	4,03
2	11 - 20	34	6,52
3	21 - 30	100	19,19
4	31 - 40	152	29,17
5	41 - 50	159	30,51
6	51 - 60	38	7,29
7	> 60	17	3,26



Biểu đồ 4: So sánh tỉ lệ dị ứng thuốc giữa các nhóm tuổi

Kết quả bảng 4 và biểu đồ 4 cho thấy:

- Nhóm tuổi bị dị ứng nhiều nhất 41 - 50 : 30,51%, tiếp đến 31 - 40: 29,17%, 21-30: 19,19%. Ba nhóm tuổi trên chiếm 78,87% số dị ứng thuốc.

Nhóm tuổi ít bị dị ứng thuốc là:

1 - 10 : 4,03 %

> 60 : 3,26 %

5. CÁC THUỐC GÂY DỊ ỨNG

BẢNG 5 : TỶ LỆ CÁC THUỐC GÂY DỊ ỨNG

Số TT	Tên thuốc	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
1	Penicillin	97	16,72
2	Ampicillin	54	9,31
3	Amoxycillin	14	2,41
4	Cephalexin	10	1,72
5	Tetracyclin	32	5,51
6	Trimazol	8	1,38
7	Biseptol	13	2,24
8	Bactrim	24	4,13
9	Gentamycin	8	1,38
10	Chlorocid	8	1,38

Số TT	Tên thuốc	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
11	Sulfatrim	10	1,72
12	Rovamycin	5	0,86
13	Lincomycin	2	0,34
14	Rodogyl	1	0,17
15	Methronidazol	3	0,51
16	Erythromycin	5	0,86
17	Peflacin	1	0,17
18	Doxycillin	2	0,34
19	Flagyl	2	0,34
20	Ospen	1	0,17
21	Mỡ tetracyclin	1	0,17
22	Kháng sinh (không rõ tên)	8	1,38
23	Streptomycin	35	6,03
24	Ethambutol	1	0,17
25	Rifampicin	1	0,17
26	Rimifon	1	0,17
27	Nystatin (viên)	1	0,17
28	Aspirin	7	1,20
29	Decolgen	8	1,37
30	Voltaren	1	0,17
31	Seda	6	1,03
32	Paracetamol	13	2,24
33	Mofen	1	0,17
34	Profenid	2	0,34
35	Analgin	4	0,68
36	Alaxan	3	0,51
37	Diclofenac	2	0,34
38	Tiffy	1	0,17
39	Piramidon	1	0,17
40	Indomethacin	2	0,34
41	Panadol	1	0,17
42	Tilcotil	1	0,17
43	Surgam	1	0,17

Số TT	Tên thuốc	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
44	Vitamin B ₁	9	1,53
45	Vitamin B ₂	3	0,52
46	Vitamin B ₆	3	0,51
47	Vitamin B ₅	1	0,17
48	Vitamin 3 B	1	0,17
49	Vitamin B ₁₂	2	0,34
50	Vitamin C	7	1,20
51	Vitamin PP	12	2,06
52	Poly Vitamin	2	0,34
53	Vitamin H5000	2	0,34
54	Prednisolon	3	0,51
55	Dexamethason	4	0,68
56	Hydrocortison	2	0,34
57	Flucinar	1	0,17
58	Cidermex	1	0,17
59	Clarityne	1	0,17
60	Theralène	1	0,17
61	Pamin	5	0,86
62	Promethazin	1	0,17
63	Chlopheniramin	1	0,17
64	Pipolphen	1	0,17
65	H.H.T.K	3	0,51
66	Stugerol	1	0,17
67	Novocain	3	0,51
68	Thuốc tiền mê	1	0,17
69	Atropin	1	0,17
70	Idarac	3	0,51
71	Visceralgin	1	0,17
73	Optalidon	3	0,51
73	Pacain	1	0,17
74	Thuốc giảm đau (không rõ tên)	1	0,17
75	Salonpas	2	0,34
76	Levamisol	2	0,34

Số TT	Tên thuốc	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
77	Fugacar	1	0,17
78	Thuốc tẩy giun quả núi	2	0,34
79	Xirô Piperazin	1	0,17
80	Hacaris	1	0,17
81	Cimetidin	2	0,34
82	Berberin	1	0,17
83	Dibenzoca	1	0,17
84	Sisepar	1	0,17
85	Omeprazol	1	0,17
86	Sorbitol	2	0,34
87	Naphtazolin	2	0,34
88	Ephedrin	1	0,17
89	Toplexil	2	0,34
90	Tecpinar	1	0,17
91	M.T.U	4	0,68
92	Quinin	1	0,17
93	Thuốc sốt rét (không rõ tên)	1	0,17
94	Meladin	1	0,17
95	Thuốc đỏ	4	0,68
96	Cồn Iod	2	0,34
97	Oxy 10	1	0,17
98	D.E.P	2	0,34
99	Kem dưỡng da	1	0,17
100	Cao sao vàng	2	0,34
101	S.A.T	14	2,41
102	Vacxin phòng viêm gan B	1	0,17
103	Thuốc rửa phim X.quang	1	0,17
104	Lipiodol	1	0,17
105	Thuốc thử phản ứng lao IDR	1	0,17
106	Predian	1	0,17
107	Thuốc hạ huyết áp (không rõ tên)	1	0,17
108	Thuốc tránh thai (không rõ tên)	2	0,34
109	Nhung hươu Liên Xô	1	0,17

Số TT	Tên thuốc	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
110	Bổ sâm Trung Quốc	1	0,17
111	Cao trăn	1	0,17
112	Mật ong	1	0,17
113	Tam thất	1	0,17
114	Thuốc đông y không rõ tên	6	1,02
115	Dung dịch Glucose 5%	1	0,17
116	Alphachymotrypsin	2	0,34
117	Calciclorua	1	0,17
118	Divascol	1	0,17
119	Leverteen	1	0,17
120	Cyblock	1	0,17
121	Econazin	1	0,17
122	Astymin	1	0,17
123	Không rõ thuốc	12	2,06
Tổng cộng		579	100,0

Kết quả bảng trên cho thấy: Trong 579 lần gây dị ứng của 123 loại thuốc khác nhau, chúng tôi thấy Penicillin gây dị ứng nhiều nhất (97 lần): 16,72%, Ampicillin (54 lần), 9,31%, Streptomycin (35 lần) 6,03%, các thuốc khác cũng có một tỉ lệ nhất định, đáng chú ý là các thuốc chống dị ứng và glucocorticoid cũng gây dị ứng (Clarityne 0,17%, dexamethason 0,68%, các vitamin B1 1,53%, vitamin C 1,2% vv...

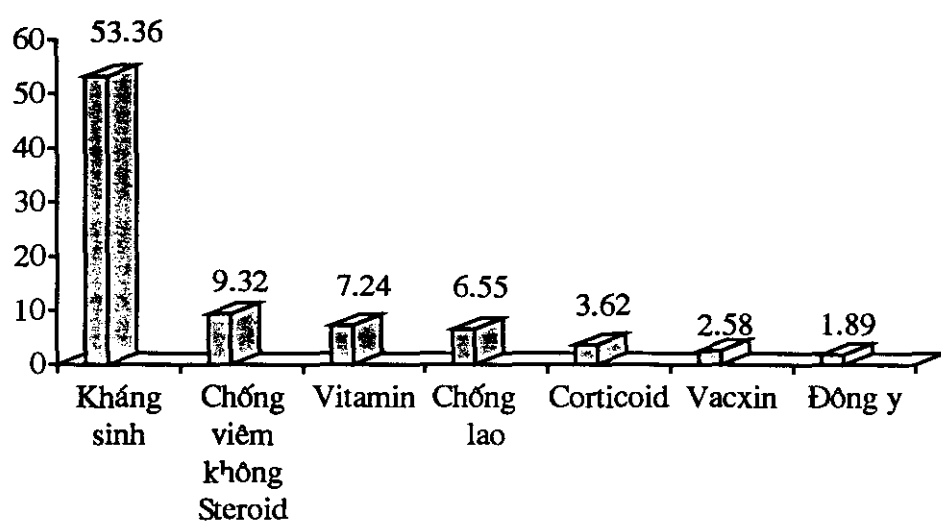
6. CÁC NHÓM THUỐC GÂY DỊ ỨNG

Trong 123 loại thuốc gây dị ứng trong bảng 5, có 23 nhóm thuốc khác nhau. Kết quả trong bảng 6.

BẢNG 6 : TỶ LỆ CÁC NHÓM THUỐC GÂY DỊ ỨNG

Số TT	Tên thuốc	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
1	Kháng sinh	309	53,36
2	Chống viêm non-steroid	54	9,32
3	Vitamin	42	7,24
4	Thuốc chống lao	38	6,55
5	Corticoid và kháng histamin	21	3,62

Số TT	Tên thuốc	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
6	Các loại vaccin	15	2,58
7	Thuốc ngoài da	13	2,24
8	Giảm đau	12	2,06
9	Thuốc đông y nguồn gốc động vật và thực vật	11	1,89
10	Thuốc tiêu hoá	8	1,38
11	Thuốc giun sán	7	1,20
12	Thần kinh	4	0,69
13	Gây tê	4	0,69
14	Thuốc điều trị bướu cổ	4	0,09
15	Thuốc nhỏ mũi	3	0,52
16	Thuốc ho	3	0,52
17	Thuốc sốt rét	2	0,34
18	Thuốc cản quang có iod	2	0,34
19	Thuốc tránh thai	2	0,34
20	Thuốc điều trị tiểu đường	1	0,17
21	Thuốc điều trị huyết áp	1	0,17
22	Thuốc chống nấm	1	0,17
23	Các nhóm thuốc khác	22	3,79
Tổng cộng		579	100,00



Biểu đồ 5: So sánh các nhóm thuốc gây dị ứng

Qua kết quả bảng 6, biểu đồ 5: kháng sinh vẫn là nhóm thuốc gây dị ứng nhiều nhất: 53,36%, tiếp đến là chống viêm non-steroid: 9,32%. Vitamin: 7,24%, chống lao: 6,55%, Corticoid và kháng histamin: 3,62%. Sự khác biệt giữa nhóm kháng sinh và các nhóm thuốc khác về nguy cơ gây dị ứng có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$).

BẢNG 7: CÁC NHÓM THUỐC KHÁNG SINH GÂY DỊ ỨNG

Số TT	Tên nhóm thuốc	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Bê ta -lactam	176	58,47
2	Sulfamide	55	18,27
3	Cyclin	35	11,62
4	Macrolid	11	3,65
5	Chloramphenicol	8	2,65
6	Aminosid	8	2,65
7	Thuốc diệt amib	5	1,66
8	Kháng sinh khác	2	0,66
9	Quinolon	1	0,33
	Cộng	301	100,0

Kết quả bảng trên cho thấy có 9 nhóm kháng sinh khác nhau gây dị ứng, trong đó chủ yếu là nhóm Beta-lactam 58,47%, tiếp đến là nhóm Sulfamide 18,27%, Cyclin 11,62% vv...

8. SO SÁNH MỘT SỐ NHÓM THUỐC HAY GÂY DỊ ỨNG Ở CÁC ĐIỂM NGHIÊN CỨU THUỐC

BẢNG 8 : CÁC NHÓM THUỐC HAY GÂY DỊ ỨNG

Số TT	Nhóm thuốc	Hoà Bình (n = 106)		Hải Phòng (n = 117)		Nghệ An (n = 92)		TP. Hồ Chí Minh (n = 120)		Lâm Đồng (n = 86)	
		Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
1	Kháng sinh	78	73,58	69	58,70	59	64,11	56	46,66	50	58,12
2	Chống viêm không Steroid	9	8,50	9	7,70	17	18,50	12	10,0	6	6,97
3	Vitamin	12	11,32	5	4,27	12	13,04	8	6,66	5	5,81

Theo kết quả bảng 8 cho thấy:

1. Nhóm kháng sinh.

- Kháng sinh gây dị ứng giữa các tỉnh có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$).

- So sánh tỉ lệ dị ứng kháng sinh giữa Hải Phòng với TP Hồ Chí Minh, giữa tỉnh miền núi Hoà Bình và Lâm Đồng cũng có sự khác biệt này ($P < 0,05$ và $P < 0,01$).

2. Nhóm chống viêm non-steroid:

- Không có sự khác biệt giữa các tỉnh về tỉ lệ gây dị ứng ($P > 0,05$).

- So sánh giữa Hải Phòng với TP Hồ Chí Minh, giữa Hoà Bình và Lâm Đồng cũng không có sự khác biệt ($P > 0,05$).

3. Nhóm Vitamin:

- Không có sự khác biệt về tỉ lệ gây dị ứng giữa các tỉnh ($P > 0,05$).

- So sánh tỉ lệ dị ứng Vitamin giữa Hải Phòng với TP Hồ Chí Minh giữa Hoà Bình và Lâm Đồng cũng không có sự khác biệt ($P > 0,05$ và $P > 0,1$).

8. TRIỆU CHỨNG DỊ ỨNG THUỐC.

BẢNG 9 : CÁC TRIỆU CHỨNG DỊ ỨNG THUỐC (N = 521)

Số TT	Triệu chứng	Số lần	Tỉ lệ %
1	Mày đay	319	61,23
2	Choáng váng, khó chịu	185	35,50
3	Phù Quincke	138	26,48
4	Khó thở	111	21,30
5	Tim đập nhanh	97	18,61
6	Nôn, buồn nôn	76	14,58
7	Ban đỏ toàn thân	68	13,05
8	Đau đầu	63	12,09
9	Sốt	44	8,44
10	Da tím tái	44	8,44
11	Đau bụng, ỉa chảy	27	5,18
12	Viêm da dị ứng	19	3,64
13	Hồng ban đa dạng	14	2,68
14	Bọng nước trên da	12	2,30
15	Loét các hốc tự nhiên	10	1,92
16	Xuất huyết dưới da	5	0,96
17	Tê mất cảm giác ở mặt, chi	3	0,57

Kết quả trên cho thấy các biểu hiện của dị ứng thuốc rất đa dạng xuất hiện ở tất cả các cơ quan: Toàn thân, tuần hoàn, hô hấp, tiêu hoá, ngoài da. Triệu chứng hay gặp nhất vẫn là những biểu hiện ngoài da:

- Mày đay : 61,23 %
- Phù Quincke : 26,48 %
- Ban đỏ toàn thân : 13,05 % vv...

Tiếp đến là các triệu chứng toàn thân:

- Choáng váng, khó chịu : 35,5 %
- Sốt : 8,44 %

Các triệu chứng tim mạch, hô hấp, tiêu hoá cũng gặp với tỉ lệ khá cao theo thứ tự sau: 18,61%; 21,3%; 14,58%.

9. CÁC THỂ LÂM SÀNG CỦA DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 10 : CÁC THỂ LÂM SÀNG

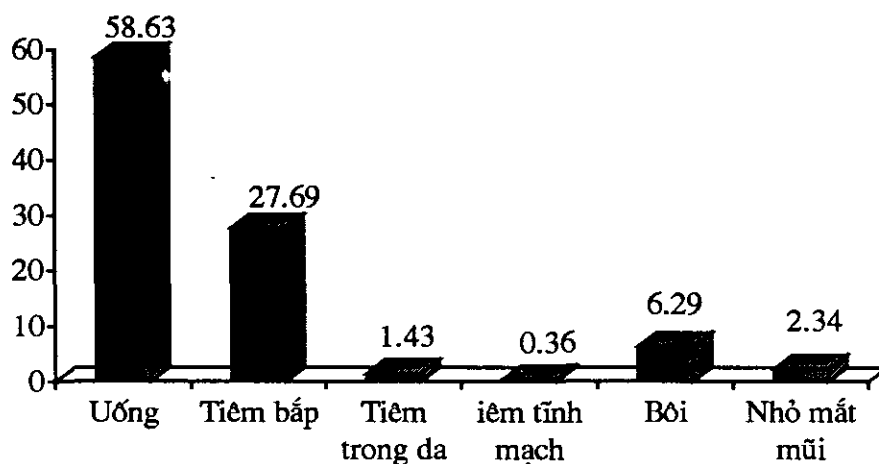
Số TT	Thể lâm sàng	Số lần	Tỉ lệ %
1	Mày đay	319	49,92
2	Sốc phản vệ và các biểu hiện giống sốc phản vệ	111	17,37
3	Phù Quincke	85	13,30
4	Đỏ da toàn thân	68	10,64
5	Viêm da dị ứng	19	2,97
6	Rối loạn tiêu hoá	15	2,34
7	Các thể khác (rối loạn tiêu hoá, xuất huyết dưới da)	15	
8	Hồng ban đa dạng	14	2,19
9	Hội chứng Stevens - Johnson	7	1,09
10	Hội chứng Lyell	1	0,15
Tổng cộng		639	100

Theo kết quả bảng 10 : Có 10 thể lâm sàng dị ứng thuốc, trong số này mày đay chiếm 49,92%, tiếp đến là sốc phản vệ và các biểu hiện giống sốc phản vệ 17,37%, phù Quincke: 13,3%, vv...

10. CÁC ĐƯỜNG ĐƯA THUỐC VÀO CƠ THỂ GÂY DỊ ỨNG

BẢNG 11 : ĐƯỜNG DÙNG THUỐC GÂY DỊ ỨNG

Số TT	Đường dùng thuốc	Số lần	Tỉ lệ %
1	Uống	326	58,63
2	Tiêm bắp	154	27,69
3	Tiêm trong da	8	1,43
4	Tiêm tĩnh mạch	2	0,36
5	Bôi ngoài da	36	6,47
6	Nhỏ mũi, mắt	13	2,34
7	Khí dung	8	1,43
8	Thử test	8	1,43
9	Đặt âm đạo	1	0,08
Tổng cộng		556	100,00



Biểu đồ 6 : So sánh các đường dùng thuốc gây dị ứng

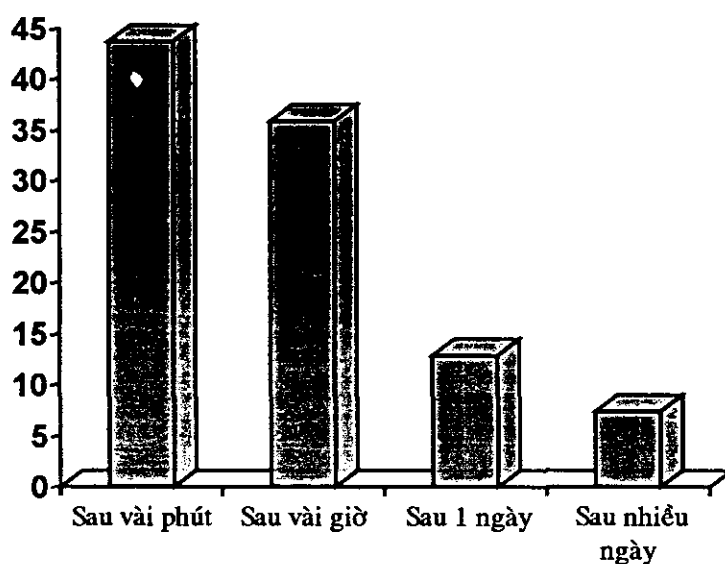
Theo kết quả bảng 11, biểu đồ 6, tất cả các đường dùng thuốc đều gây dị ứng. Trong số này đường uống chiếm 58,63%, tiêm bắp 27,69%, bôi ngoài da 6,47%, khí dung 1,43% vv...

Sự khác biệt giữa đường uống so với các đường dùng thuốc khác có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$).

11. THỜI GIAN XUẤT HIỆN DỊ ỨNG SAU KHI DÙNG THUỐC

BẢNG 12 : THỜI GIAN XUẤT HIỆN DỊ ỨNG

Số TT	Đường dùng thuốc	Số lần	Tỉ lệ %
1	Sau vài phút	234	43,73
2	Sau vài giờ	192	35,89
3	Sau 1 ngày	69	12,90
4	Sau nhiều ngày	40	7,48
Tổng cộng		535	100,00



Biểu đồ 7: So sánh thời gian xuất hiện dị ứng thuốc

Theo kết quả bảng 12, biểu đồ 7 cho thấy: các triệu chứng dị ứng thuốc xuất hiện ngay trong những phút đầu sau khi dùng thuốc là: 43,73%, sau vài giờ 35,89%. Số dị ứng sau 1 ngày 12,9%, sau nhiều ngày 7,48%.

12. KHẢO SÁT TẦN SỐ DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 13 : DỊ ỨNG VỚI MẤY LOẠI THUỐC (N = 521)

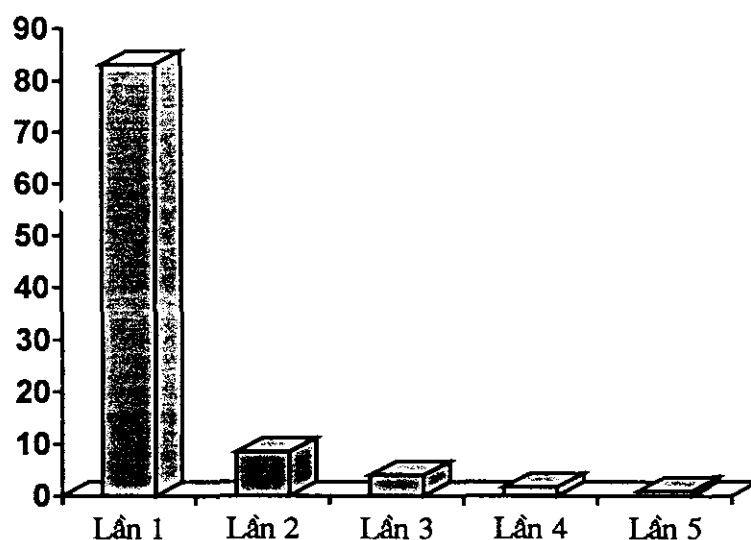
Số TT	Dị ứng với mấy loại thuốc	Số lần	Tỉ lệ %
1	Với 1 loại thuốc	434	83,30
2	Với 2 loại thuốc	63	12,09
3	Với 3 loại thuốc	15	2,87
4	Với 4 loại thuốc	6	1,15
5	Với 5 loại thuốc	2	0,38
6	Với 6 loại thuốc	1	0,19

Theo kết quả bảng 13 : 83,3% số người dị ứng với 1 loại, với 2 loại thuốc là: 12,09% vv... Có 2 người dị ứng với 5 loại thuốc: 0,38 % và 1 người dị ứng với 6 loại thuốc: 0,19%. Số người dị ứng với 2 loại thuốc trở lên đều dùng các loại thuốc khác nhau và ở các thời điểm khác nhau.

13. KHẢO SÁT SỐ LẦN DỊ ỨNG THUỐC CỦA NHỮNG NGƯỜI DỊ ỨNG

BẢNG 14 : SỐ LẦN DỊ ỨNG THUỐC (N = 521)

Số TT	Dị ứng lần thứ mấy	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Dị ứng lần 1	433	81,10
2	Dị ứng lần 2	50	9,60
3	Dị ứng lần 3	21	4,03
4	Dị ứng lần 4	9	1,72
5	Dị ứng lần 5	5	0,96
6	Dị ứng lần 6	2	0,38
7	Dị ứng lần 10...	1	0,19



Biểu đồ 8: So sánh số lần dị ứng thuốc

Kết quả bảng 14, biểu đồ 8 cho thấy : Số người dị ứng thuốc lần thứ nhất chiếm 81,1%. Đặc biệt có 1 người dị ứng thuốc tới lần thứ 10. (Trần Anh Cường 22 tuổi, Công ty May Nhà Bè, TP Hồ Chí Minh - dị ứng với một loại thuốc kháng histamin tổng hợp).

Số người dị ứng lần thứ 2 có người bị dị ứng với chính loại thuốc đã gây dị ứng trước đó hoặc dị ứng với các loại thuốc khác.

14. KHẢO SÁT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC GÂY DỊ ỨNG

BẢNG 15 : TÌNH HÌNH SỬ DỤNG THUỐC (N = 521)

Số TT	Nội dung	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Mua thuốc theo đơn	258	49,52
2	Tự mua thuốc điều trị	231	44,33
3	Không rõ	32	6,14

Kết quả trên cho thấy: Có 49,52% người mua thuốc theo đơn và 44,33% người bệnh tự dùng thuốc bị dị ứng, 6,14% không rõ.

15. KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG THUỐC

BẢNG 16 : CHẤT LƯỢNG THUỐC GÂY DỊ ỨNG (N = 521)

Số TT	Nội dung	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Thuốc nội	241	46,25
2	Thuốc ngoại	140	26,87
3	Không rõ	140	26,87

Kết quả trên cho thấy dị ứng thuốc xảy ra không phụ thuộc vào chất lượng thuốc nội, ngoại.

16. CÁC LÝ DO DÙNG THUỐC DẪN ĐẾN DỊ ỨNG

BẢNG 17 : DÙNG THUỐC ĐỂ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH SAU ĐÃ GÂY DỊ ỨNG (N = 521)

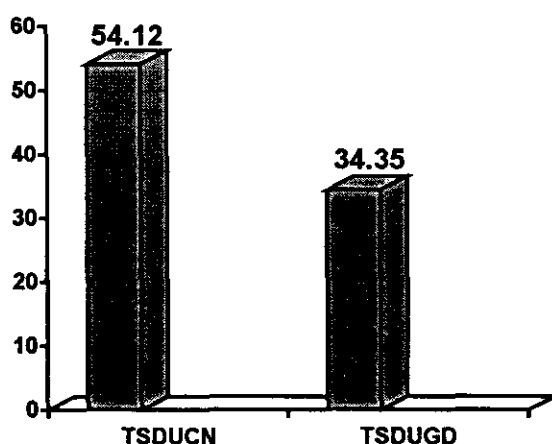
Số TT	Tên bệnh	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Viêm phế quản	88	14,97
2	Cảm cúm	87	13,82
3	Nhiễm trùng ngoài da	54	10,36
4	Viêm tai - Mũi - Họng	51	9,78
5	Các bệnh đường tiêu hoá	38	7,29
6	Viêm khớp	28	5,37
7	Các bệnh đường tiết niệu	19	1,72
8	Suy nhược thần kinh	19	0,95
9	Cao huyết áp	15	0,95
10	Tiêm phòng SAT	15	2,88
11	Hen phế quản	14	1,72
12	Viêm xoang	13	2,50
13	Tiểu đường	6	1,15
14	Dị ứng	3	0,57
15	Các bệnh thông thường khác	71	13,62

Kết quả bảng 17 cho thấy các bệnh mà người bệnh mắc phải đều là những bệnh thông thường, người bệnh có thể đến thầy thuốc hoặc tự mua thuốc điều trị.

17. TIỀN SỬ DỊ ỨNG CỦA NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 18 : TIỀN SỬ DỊ ỨNG CÁ NHÂN (TSDUCN) VÀ TIỀN SỬ DỊ ỨNG GIA ĐÌNH (TSDUGĐ)
(N = 521)

Số TT	Đối tượng nghiên cứu	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Số người có TSDUCN	282	54,12
2	Số người có TSDUGĐ	179	34,35
3	Không có tiền sử dị ứng	60	11,52



Biểu đồ 9: TSDUCN và TSDUGĐ

Theo kết quả bảng 18, biểu đồ 9, tỉ lệ những người dị ứng thuốc có TSDUCN là 54,12%, TSDUGĐ: 34,35%. Đây là điều các thầy thuốc cần lưu ý khai thác kỹ TSDU trước khi kê đơn cho người bệnh, nhằm hạn chế dị ứng thuốc.

18. CÁC BỆNH DỊ ỨNG CÓ TRONG TIỀN SỬ NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 19 : CÁC BỆNH DỊ ỨNG (N = 521)

Số TT	Các bệnh dị ứng	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Mày đay - phù Quinke	118	22,65
2	Viêm mũi dị ứng	121	23,22
3	Dị ứng thời tiết	90	17,27
4	Dị ứng thức ăn	76	14,58
5	Dị ứng hoá chất	47	9,02
6	Hen phế quản	39	7,48
7	Dị ứng lông vũ	8	1,53
8	Dị ứng phấn hoa	1	0,19

Bảng trên cho thấy các bệnh dị ứng trong tiền sử dị ứng cá nhân và người dị ứng thuốc vẫn là những bệnh dị ứng thường gặp nhiều nhất vẫn là viêm mũi dị ứng: 23,22%, mày đay - phù Quincke: 22,65%, dị ứng thức ăn cũng chiếm một tỷ lệ đáng kể 14,58%.

19. TÌM HIỂU NGUY CƠ BỊ DỊ ỨNG THUỐC Ở NHỮNG NGƯỜI CÓ TSDU VÀ NGƯỜI KHÔNG CÓ TIỀN SỬ DỊ ỨNG

BẢNG 20 : NGƯỜI CÓ TSDU VÀ KHÔNG CÓ TSDU TRONG CÁC ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Số TT	Đối tượng	Có TSDU	Không có TSDU
1	Người bị dị ứng thuốc	461	60
2	Người không dị ứng thuốc	2.012	4.108

Kết quả tính toán trong bảng 20 cho thấy: Tỷ suất chênh OR = 15,69. Như vậy tỷ suất chênh của nhóm có TSDU bị dị ứng thuốc cao gấp gần 16 lần nhóm không có TSDU.

20. KHẢO SÁT NGHỀ NGHIỆP NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC Ở CÁC BỆNH VIỆN

BẢNG 21 : NGHỀ NGHIỆP NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC (N = 1510)

Số TT	Nghề nghiệp	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Bác sĩ	62	4,10
2	Y tá	51	3,37
3	Cử nhân điều dưỡng	46	3,04
4	Hộ lý	18	1,19
5	Kỹ thuật viên	17	1,12
6	Dược tá	15	0,99
7	Dược sĩ	10	0,66
8	Nữ hộ sinh	5	0,33
9	Viên chức (Hành chính, Kế toán vv...)	30	1,98
	Cộng	254	16,82

Kết quả trên cho thấy 16,82% cán bộ y tế và các cán bộ khác trong 5 bệnh viện được điều tra bị dị ứng thuốc. Trong số này, bác sĩ bị dị ứng 4,1%, y tá 3,37%, cử nhân điều dưỡng 3,04%.

21. TUỔI NGHỀ NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC TRONG CÁC BỆNH VIỆN

BẢNG 22 : TUỔI NGHỀ (N = 1510)

Số TT	Nhóm tuổi nghề (năm)	Số lượng	Tỉ lệ %
1	1- 5	39	2,58
2	6- 10	32	2,12
3	11 - 15	40	2,64
4	16 - 20	49	3,24
5	21 - 25	51	3,37
6	26 - 30	35	2,31
7	31 - 35	8	0,19

Theo kết quả bảng 22 cho thấy dị ứng thuốc gặp ở tất cả các nhóm tuổi nghề với tỉ lệ tương đương nhau ($P > 0,05$).

Riêng những người trên 30 năm tuổi nghề bị dị ứng thuốc ít hơn (0,19%) do số người có tuổi nghề này còn lại rất ít.

22. NGHỀ NGHIỆP NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC Ở CÁC ĐỊA ĐIỂM NGOÀI BỆNH VIỆN

BẢNG 23 : NGHỀ NGHIỆP NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC (N = 1510)

Số TT	Nghề nghiệp	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Nông dân	47	3,11
2	Công nhân các ngành nghề khác nhau	134	8,87
3	Bác sĩ - Kỹ sư	5	0,33
4	Học sinh - Sinh viên	44	2,91
5	Trẻ em	4	0,26
6	Hưu trí	15	0,99
7	Giáo viên	10	0,66

Kết quả trên cho thấy dị ứng thuốc xảy ra ở tất cả các đối tượng dùng thuốc ở các nghề khác nhau.

23. CÁC BỆNH DỊ ỨNG KHÁC NGOÀI DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 24 : TỈ LỆ MẮC BỆNH DỊ ỨNG (N = 6641)

Số TT	Đối tượng nghiên cứu	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Số lượng mắc bệnh dị ứng	2.012	30,29
2	Nam	713	10,73
3	Nữ	1.299	19,56

Theo kết quả bảng 24 tỉ lệ mắc bệnh dị ứng chung trong cộng đồng là 30,29%, trong đó nam: 10,73%, nữ 19,56%.

24. CÁC BỆNH DỊ ỨNG MẮC PHẢI Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG KHÔNG BỊ DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 25 : CÁC BỆNH DỊ ỨNG (N = 6641)

Số TT	Các bệnh dị ứng	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Hen phế quản	193	2,90
2	Mày đay - Phù Quincke	776	11,68
3	Viêm mũi dị ứng	729	10,97
4	Dị ứng thức ăn	400	6,02
5	Dị ứng hoá chất	190	2,86
6	Dị ứng lông vũ	15	0,22
7	Dị ứng phấn hoa	8	0,12
8	Dị ứng thời tiết	652	9,81

Kết quả bảng 25 cho thấy tỉ lệ mắc mày đay, phù Quincke, viêm mũi dị ứng, dị ứng thời tiết chiếm tỉ lệ cao, tương ứng: 11,68, 10,97 và 9,81%.

Dị ứng thức ăn: tôm, cua, cá, ốc, thịt gà vv... tới 6,02%. Hen phế quản 2,90%.

25. KHẢO SÁT TUỔI CỦA NGƯỜI MẮC BỆNH DỊ ỨNG

BẢNG 26 : TUỔI CỦA NGƯỜI MẮC BỆNH DỊ ỨNG (N = 6641)

Số TT	Nhóm tuổi	Số lượng	Tỉ lệ %
1	1 - 10	114	1,71
2	11 - 20	217	3,26
3	21 - 30	478	7,19
4	31 - 40	533	8,02
5	41 - 50	455	6,85
6	51 - 60	140	2,10
7	> 60	75	1,12

Kết quả trên cho thấy nhóm tuổi bị mắc bệnh dị ứng cao nhất bao gồm:

21 - 30 : 7,19%

31 - 40 : 8,02%

41 - 50 : 6,85%

Nhóm tuổi mắc dị ứng thấp nhất:

0 - 10 : 1,71%

> 60 : 1,12%

26. TÌNH HÌNH DỊ ỨNG THUỐC SAU KHI ĐÃ CÓ NHỮNG BIỆN PHÁP CAN THIỆP (THỰC HIỆN TẠI HOÀ BÌNH VÀ NGHỆ AN)

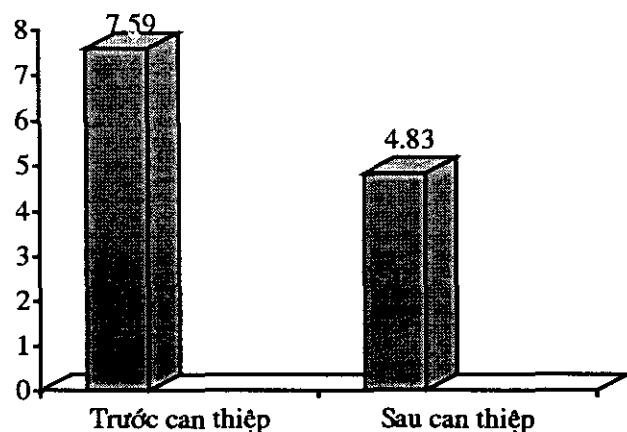
BẢNG 27 : TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC Ở CÁC ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Hoà Bình (n = 1309)		Nghệ an (n = 1362)		Tổng cộng (n = 2671)	
Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%
60	4,58	69	5,07	129	4,83

Kết quả bảng trên cho thấy:

- Tỉ lệ dị ứng thuốc chung của 2 tỉnh là 4,83%, trong đó Hoà Bình 4,58%, Nghệ an 5,07%.

- Cách đây 1 năm khi chưa có các biện pháp can thiệp: Tuyên truyền phổ biến trong cán bộ y tế và nhân dân về cách phòng ngừa dị ứng thuốc, cách dùng thuốc an toàn, hợp lý, tỉ lệ dị ứng thuốc ở 2 tỉnh này khá cao: Hoà bình 8,43%, Nghệ an 6,75%, tỉ lệ dị ứng chung là 7,59%.



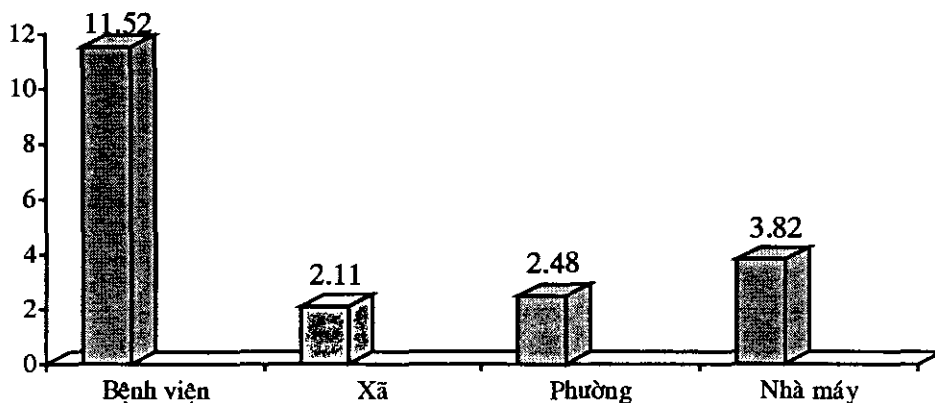
Biểu đồ 10: So sánh tỉ lệ dị ứng thuốc trước và sau can thiệp

Kết quả so sánh trong biểu đồ 10 cho thấy tỉ lệ dị ứng thuốc giảm có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$) so với thời kỳ chưa có các biện pháp can thiệp.

27. TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC Ở BỆNH VIỆN XÃ, PHƯỜNG, NHÀ MÁY

BẢNG 28 : TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC Ở CÁC ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Các bệnh viện (n = 625)		Xã (n=709)		Phường (n=683)		Nhà máy (n=654)	
Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%
72	11,52	15	2,11	17	2,48	25	3,82



Biểu đồ 11 : So sánh tỉ lệ dị ứng thuốc giữa cá điểm nghiên cứu

Kết quả bảng 28 biểu đồ 11 cho thấy:

Tỉ lệ dị ứng thuốc ở cán bộ y tế trong bệnh viện là 11,52%, cao hơn nhiều so với các đối tượng khác. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$).

28. KHẢO SÁT TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC GIỮA NAM VÀ NỮ

BẢNG 29 : TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC GIỮA NAM VÀ NỮ

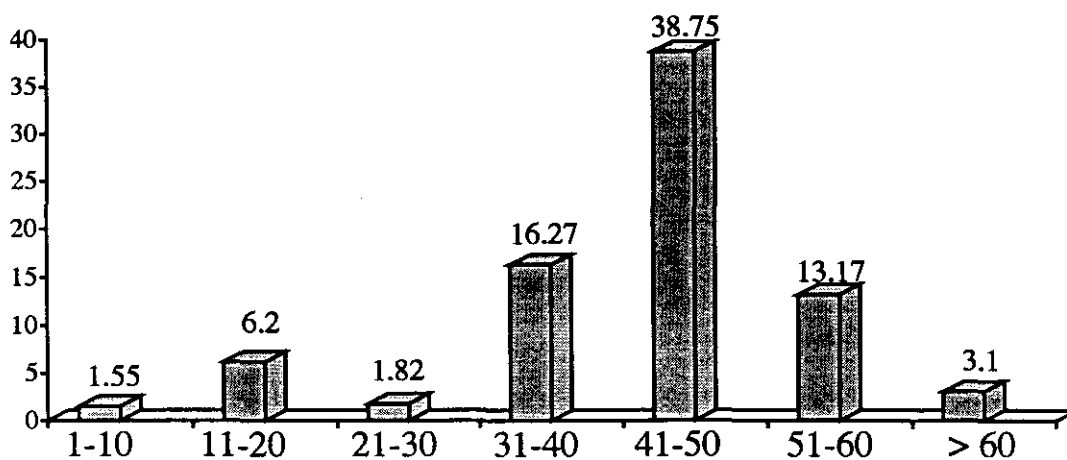
Nam (n = 904)		Nữ (n = 1760)	
Số dị ứng thuốc	%	Số dị ứng thuốc	%
37	4,09	92	5,22

Tỉ lệ dị ứng thuốc ở nam: 4,09%, nữ: 5,22%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

29. KHẢO SÁT CÁC NHÓM TUỔI BỊ DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 30 : TUỔI CỦA NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC (N = 129)

Số TT	Nhóm tuổi	Số lượng	Tỉ lệ %
1	1 - 10	2	1,55
2	11 - 20	8	6,20
3	21 - 30	23	17,82
4	31 - 40	21	16,27
5	41 - 50	50	38,75
6	51 - 60	17	13,17
7	> 60	4	3,10



Biểu đồ 12 : So sánh tỉ lệ dị ứng thuốc giữa các nhóm tuổi

Kết quả bảng 30 biểu đồ 12 cho thấy:

- Nhóm tuổi bị dị ứng nhiều nhất 41- 50 tuổi chiếm 38,75% tiếp đến nhóm 21-30: 17,82%,31-40: 16,27%, 51-60: 13,17%.

- Nhóm tuổi ít bị dị ứng thuốc là: 1 - 10 : 1,55% > 60: 3,1 %.

30. CÁC THUỐC GÂY DỊ ỨNG

BẢNG 31 : TỈ LỆ CÁC THUỐC GÂY DỊ ỨNG

Số TT	Nhóm tuổi	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Penicillin	40	26,31
2	Ampicillin	22	14,47
3	Tetracyclin	11	7,23
4	Streptomycin	5	3,28
5	Chlonocid	4	2,63
6	Cephalexin	2	1,31
7	Lincoxin	2	1,31
8	Gentamycin	1	0,65
9	Erythromycin	1	0,65
10	Kháng sinh nhỏ mắt (không rõ tên)	1	0,65
11	Analgin	5	3,28
12	Diclofenac	1	0,65
13	Tiffy	1	0,65
14	Decolgen	4	2,63
15	Paracetamol	3	1,97
16	Indomethacin	1	0,65
17	Seda	3	1,97
18	Mofen	1	0,65
19	Aspirin	1	0,65
20	APC	1	0,65
21	Pyramidon	1	0,65
22	Biseptol	3	1,97
23	Omebazol	1	0,65
24	Trimazol	1	0,65
25	Ganidan	1	0,65
26	Sulfamid Châm	3	1,97
27	Vitamin B1	2	0,65
28	Vitamin C	1	0,65
29	Vitamin PP	4	2,63

Số TT	Nhóm tuổi	Số lượng	Tỉ lệ %
30	Ephedrin	1	0,65
31	Hỗn hợp thần kinh	3	1,97
32	Thuốc gây tê (không rõ tên)	2	1,31
33	Đường glucose	1	0,65
34	Progesterol	1	0,65
35	Moriamin	1	0,65
36	Novocain	1	0,65
37	Prednisolon	1	0,65
38	Alpha-Chymotripsin	1	0,65
39	Mỡ bôi ngoài da	3	1,97
40	Salonpas	1	0,65
41	Không rõ thuốc	9	5,92
	Cộng	152	100,00

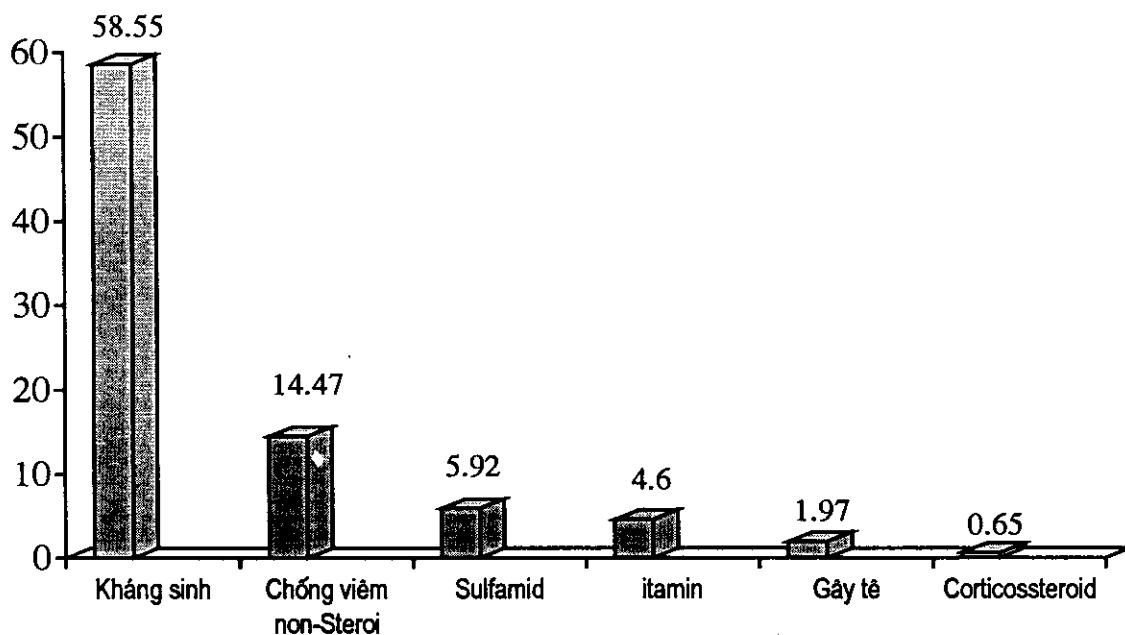
Kết quả bảng trên cho thấy trong 152 lần gây dị ứng của 41 loại thuốc, thuốc chống viêm non-steroid (11 loại) chiếm 13,75% tiếp đến là kháng sinh (10 loại) chiếm 58,48% nhóm sulfamid (5 loại) 5,89%, vitamin (3 loại) 4,59% vv...

31. CÁC NHÓM THUỐC GÂY DỊ ỨNG

Trong 41 loại thuốc gây dị ứng trong bảng 30, có 9 nhóm thuốc khác nhau. Kết quả trong bảng 32.

BẢNG 32 : CÁC NHÓM THUỐC GÂY DỊ ỨNG

Số TT	Nhóm thuốc	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
1	Kháng sinh	89	58,55
2	Chống viêm non - Steroid	22	14,47
3	Sulfamid	9	5,92
4	Vitamin	7	4,60
5	Thuốc gây tê	3	1,97
6	Thuốc thần kinh	3	1,97
7	Corticosteroid	1	0,65
8	Thuốc ngoài da	4	2,63
9	Các nhóm khác	14	9,21
	Cộng	152	100



Biểu đồ 13: So sánh các nhóm thuốc gây dị ứng

Qua kết quả bảng 32 , biểu đồ 13: Kháng sinh vẫn là nhóm thuốc gây dị ứng nhiều nhất chiếm 58,55% tiếp đến là nhóm chống viêm non-steroid 14,47%, sulfamid 5,92%, vitamin 4,6% vv... Với khác biệt về nguy cơ gây dị ứng của nhóm kháng sinh so với các nhóm khác có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$).

BẢNG 33 : CÁC NHÓM THUỐC KHÁNG SINH GÂY DỊ ỨNG

Số TT	Tên nhóm	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Beta-lactam	64	77,1
2	Cyclin	11	13,25
3	Chloremphenicol	4	4,82
4	Kháng sinh khác	2	2,4
5	Aminosid	1	1,2
6	Macrolid	1	1,2
	Cộng	83	100,0

Kết quả bảng trên cho thấy nhóm Beta-lactam vẫn là thuốc gây dị ứng nhiều nhất, chiếm 77,10% tiếp đến là cyclin 13,25%, Chloremphenicol 4,82% vv...

32. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 34 : CÁC TRIỆU CHỨNG CỦA DỊ ỨNG THUỐC

Số TT	Nhóm thuốc	Số lần gây dị ứng	Tỉ lệ %
1	Mày đay	72	42,10
2	Phù Quincke	20	11,69
3	Ban đỏ	12	7,01
4	Da tím tái	3	1,75
5	Hồng ban	2	1,16
6	Choáng vàng khó chịu	24	14,03
7	Đau đầu	6	3,50
8	Mạch nhanh	11	6,43
9	Sốt	3	1,75
10	Đau bụng, ỉa chảy	3	1,75
11	Nôn, buồn nôn	7	4,09
12	Khó thở	7	4,09
13	Loét mắt	1	0,58
	Cộng	171	100,00

Các triệu chứng lâm sàng dị ứng thuốc nêu trong bảng trên rất phong phú, xuất hiện ở nhiều cơ quan ngoài da, thần kinh, tim mạch, tiêu hoá, hô hấp. Triệu chứng hay gặp nhất là những biểu hiện ngoài da: Mày đay 42,1%, phù Quincke: 11,69%, tiếp đến là các biểu hiện toàn thân: Choáng vàng khó chịu 14,03%, mạch nhanh 6,43%, khó thở 4,09% vv...

33. CÁC THỂ LÂM SÀNG CỦA DỊ ỨNG THUỐC

BẢNG 35 : CÁC THỂ LÂM SÀNG

Số TT	Thể lâm sàng	Số lượng	Tỉ lệ %
1	Mày đay - Phù Quincke	92	67,64
2	Sốc phản vệ	10	0,73
3	Đỏ da toàn thân	8	0,58
4	Viêm da dị ứng	11	0,80
5	Hồng ban nhiễm sắc	1	0,073
6	Hội chứng Stevens-Johnson	1	0,073
7	Không rõ chẩn đoán	13	9,55
	Cộng	136	100,00

Theo kết quả bảng 35 có 6 thể lâm sàng dị ứng thuốc trong đó chủ yếu là mày đay - phù Quincke chiếm 67,64%. Các thể lâm sàng khác có tỉ lệ thấp: Sốc phản vệ 0,73%, đỏ da toàn thân: 0,58%, viêm da dị ứng 0,8% vv...

34. SO SÁNH TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC TRƯỚC VÀ SAU CAN THIỆP TẠI HOÀ BÌNH, NGHỆ AN

BẢNG 36 : SO SÁNH TỈ LỆ DỊ ỨNG THUỐC

Tỉnh	Trước can thiệp	Sau can thiệp	P
Hoà Bình	8,43%	4,58	< 0,01
Nghệ An	6,75%	5,07%	< 0,05

Kết quả trên cho thấy sau can thiệp tỉ lệ dị ứng thuốc giảm có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$, $P < 0,05$) ở Hoà Bình và Nghệ An.

35. KẾT QUẢ CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN THUỐC GÂY DỊ ỨNG

BẢNG 37 : KẾT QUẢ PHẢN ỨNG PHÂN HỦY MASTOCYTE VÀ TIÊU BẠCH CẦU ĐẶC HIỆU

Loại phản ứng	Kết quả phản ứng		Mức độ dương tính (%)				Chứng (%)	
	Dương tính (%)	Âm tính (%)	1 +	2 +	3 +	4 +	DN	HT
Phản ứ mastocyte	77	24	24	30	15	8		
(n = 101)	76,23	23,77	± 31,1	± 38,96	±19,48	± 10,38		4,74
Tiêu bạch cầu đặc hiệu	71	30	38	26	5	2	10,43	± 5,84
(n = 101)	70,29	29,71	± 53,52	± 36,61	± 7,04	± 2,81	± 19,34	

Kết quả bảng trên cho thấy, tỉ lệ dương tính của phản ứng phân hủy mastocyte là 76,23%, phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu là 70,29%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. So sánh giữa kết quả dương tính của phản ứng với chứng DN và HT có sự khác biệt ($P < 0,001$).

36. KẾT QUẢ CÁC XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH

BẢNG 38 : NỒNG ĐỘ CÁC GLOBULIN MIỄN DỊCH

STT	Tên kháng thể	Chứng (6)	Người dị ứng thuốc	P
1	IgG (mg/dl)	1250,19 ± 225,37	1130,31 ± 340,43	> 0,05
2	IgE (ng/ml)	107,75 ± 47,51	341,22 ± 33,81	< 0,05
3	IgM (mg/dl)	135,7 ± 47,5	246,25 ± 645,93	> 0,05

Kết quả bảng trên cho thấy, nồng độ IgE trong huyết thanh người dị ứng thuốc cao hơn bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$), nồng độ IgG không tăng, IgM tăng không có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

BẢNG 39 : SỐ LƯỢNG CÁC TẾ BÀO T_{CD3} , T_{CD4} , T_{CD8} .

Số lượng tế bào/ml	Người dị ứng thuốc (n = 63)	Chứng	P
T_{CD3}	$1210,603 \pm 844,67$	$1312 \pm 625,7$	$> 0,05$
T_{CD4}	$803,177 \pm 567,98$	$615,321 \pm 217,95$	$> 0,05$
T_{CD8}	$270,857 \pm 25,69$	$265,211 \pm 195,98$	$> 0,05$
T_{CD4}/T_{CD8}	2,97	2,32	

Kết quả trên cho thấy: Số lượng tế bào T_{CD3} , T_{CD4} , T_{CD8} , ở người dị ứng thuốc khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với người bình thường ($P > 0,05$).

38. KẾT QUẢ CÁC XÉT NGHIỆM MEN GAN

BẢNG 40 : SO SÁNH SỰ THAY ĐỔI MEN GAN Ở NGƯỜI DỊ ỨNG THUỐC

Các men gan U/I	Người dị ứng thuốc (n = 100)	Chứng	P
AST (GOT)	$47,12 \pm 62,29$	$14,87 \pm 3,1$	$< 0,05$
ALT (GPT)	$56,58 \pm 75,91$	$22,6 \pm 4,2$	$< 0,05$

Kết quả trên cho thấy: ở những người dị ứng thuốc nồng độ các enzym gan AST, ALT tăng hơn bình thường, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$).

Phần 4

BÀN LUẬN

I. TÌNH HÌNH DỊ ỨNG THUỐC TRONG CỘNG ĐỒNG HIỆN NAY

Ở nước ta hiện nay mỗi năm lại có rất nhiều loại thuốc mới xuất hiện trên thị trường, việc bán thuốc tự do không cần đơn của thầy thuốc, việc tự điều trị cho bản thân khi bị bệnh đang là vấn đề chưa kiểm soát được của ngành y tế. Bên cạnh đó vẫn còn những thầy thuốc không lưu ý tới sự tương tác, tương kỵ giữa các loại thuốc, chỉ định dùng thuốc không đúng hoặc dùng quá nhiều loại thuốc để chữa một bệnh.

Đồng thời với việc môi trường sống ngày càng bị ô nhiễm, nếp sống mất vệ sinh, các nhà máy xí nghiệp quá cũ, không xử lý tốt các chất thải, hoá chất được sử dụng nhiều trong công nghiệp, nông nghiệp, thực phẩm vv...

Những điều đó đã góp phần làm cho số người bị dị ứng thuốc tăng hơn nhiều so với những thập niên trước đây (1, 2, 3, 5, 9).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có tới 7,84% số người dị ứng thuốc, tỷ lệ này rất cao, trong khi những năm 60; 70 chỉ là 1- 1,2% (12). Số thuốc gây dị ứng lên tới 123 loại kể cả thuốc nam, thuốc bắc đến các loại cao trăn, bổ sâm Trung quốc, vacxin phòng uốn ván (SAT), các loại vitamin, các thuốc chống viêm non-steroid, các thuốc chống lao vv...

Đặc biệt các thuốc chống dị ứng và Corticoid cũng gây dị ứng với một tỷ lệ đáng kể : 3,62%, trong đó:

- Prednislin	:	0,51 %
- Dexamctheson	:	0,68 %
- Cidermex	:	0,17 %
- Clarityne	:	0,17 %

vv...

Trong các thuốc gây dị ứng thì kháng sinh vẫn là nhóm thuốc gây dị ứng nhiều nhất. Trong nhóm kháng sinh thì Penicillin và Ampicillin chiếm tỷ lệ cao với 16,72% và 9,31%.

Tại sao Penicillin lại gây dị ứng nhiều như vậy ?

Năm 1934, Landsteiner đã làm thí nghiệm nổi tiếng về tạo sốc phản vệ dưới dạng liên kết protein với thuốc nhuộm diazo. Các công trình của ông cho

thấy các hoá chất, hapten có những nhóm đặc hiệu kết hợp được với protein của cơ thể để trở thành dị nguyên hoàn chỉnh (bảng dưới).

Dị nguyên thuốc được hình thành trong cơ thể do sự kết hợp giữa thuốc (các sản phẩm chuyển hoá của thuốc trong cơ thể) với protein của huyết thanh hoặc của mô. Quá trình miễn cảm của cơ thể với dị nguyên này dẫn đến sự hình thành các kháng thể hoặc các lympho bào miễn cảm.

Theo Terrados.S và cộng sự (1999), penicillin chuyển hoá trong cơ thể và xuất hiện nhiều chất chuyển hoá kết hợp với protein của cơ thể và trở thành dị nguyên hoàn chỉnh (84). Như đã trình bày ở trên, cấu trúc cơ bản của penicillin gồm 1 vòng beta-lactam và 1 vòng thiazolidin.

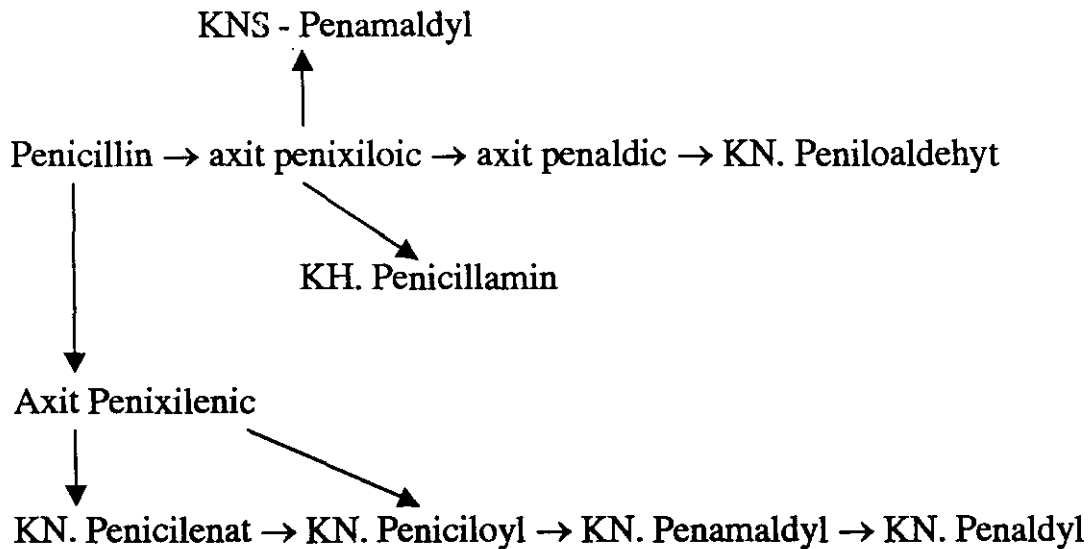
Những nhóm đặc hiệu kết hợp chất với protein

Các nhóm đặc hiệu của một số hoá chất có thể gắn được vào protein của cơ thể	Các nhóm đặc hiệu trên phân tử protein cơ thể kết hợp với hoá chất
- NH ₂ - NO - N = -	- COOH
- CONH ₂	- SH
- NHOH	- NH ₂
- COOH	- NHCNH ₂
- OH	- NH

Khi vào cơ thể các sản phẩm chuyển hoá được tạo ra do vòng beta-lactam bị cắt đứt ở cầu nối C-N, sau đó C kết hợp với protein của cơ thể và trở thành dị nguyên. Một sản phẩm chuyển hoá khác được tạo ra do vòng thiazolidin bị cắt đứt ở cầu nối CH-S, rồi protein kết hợp với nguyên tử S của sản phẩm chuyển hoá của penicillin và trở thành dị nguyên. Một con đường chuyển hoá khác nữa của penicillin là mở cả 2 vòng beta-lactam và thiazolidin. Kết quả cuối cùng là có 11 chất chuyển hoá trung gian được tạo ra, trong đó có 7 chất kết hợp với protein và trở thành dị nguyên hoàn chỉnh. Chỉ trừ penicilloyl không gây bệnh nên được sử dụng trong chẩn đoán. Các kháng nguyên còn lại kích thích cơ thể sản sinh ra các kháng thể dị ứng. Sự kết hợp của các sản phẩm chuyển hoá trung gian của penicillin có vai trò kháng nguyên với kháng thể dị ứng kháng penicillin làm hình thành những hội chứng lâm sàng phong phú và đa dạng, từ sốc phản vệ, mày đay, phù Quincke đến thiếu máu huyết tán, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu và các bệnh huyết thanh, viêm cầu thận, Lupút ban đỏ hệ thống,

những hội chứng dị ứng loại hình muộn như viêm da tiếp xúc, nhiễm độc da dị ứng vv...

Quá trình chuyển hoá penicillin trong cơ thể



Không những ở nước ta, mà còn nhiều nước khác, tỷ lệ dị ứng do penicillin cũng rất cao.

Theo số liệu cấp cứu ở thành phố Matxcova (Liên xô cũ) (1), dị ứng thuốc tại phòng khám đa khoa xảy ra nhiều nhất với kháng sinh, trong đó penicillin (58,7%), biomyxin (0,9%), levomyxin (18,6%), streptomycin (14,8%), tetracyclin (1,8%). Ở Việt Nam nhiều báo cáo tổng kết dị ứng thuốc ở các bệnh viện cũng cho thấy tỷ lệ dị ứng với kháng sinh là cao nhất (1, 2, 3, 5, 12, 15). Không phải bao giờ kháng sinh và những thuốc điều trị cũng được dùng đúng chỉ định. K.A.F. Bilibin, 1972 nêu ra tỷ lệ cho thuốc không hợp lý tại Mỹ tới 92%. Ở Liên Xô I.P.Borodin, 1970 kết luận: 75,1% các trường hợp cho kháng sinh không xác đáng (1). Ở Việt Nam việc sử dụng kháng sinh rất rộng rãi, nhưng chưa có tác giả nào nói cụ thể con số dùng kháng sinh không hợp lý. Do đặc điểm của môi trường và khí hậu nhiệt đới, ở nước ta, bệnh nhân nhiễm khuẩn khá nhiều. Việc sử dụng kháng sinh trong điều trị tại các cơ sở là cần thiết, nhưng đôi khi được chỉ định quá rộng rãi. Nhiều người tự dùng kháng sinh khi mới có triệu chứng sốt, đau đầu. Ngoài việc sử dụng kháng sinh không đúng chỉ định, hiện tượng miễn cảm chéo trong các bệnh nấm ở điều kiện khí hậu nhiệt đới đã làm tăng tình trạng miễn cảm của bệnh nhân với kháng sinh (15). Như vậy, sự miễn cảm với thuốc tăng nhanh và các biểu hiện lâm sàng của dị ứng nặng với kháng sinh rất dễ xảy ra với nhiều lý do như đã trình bày ở trên. Vì vậy việc hướng dẫn các cán bộ y tế, nhất là những người làm việc ở tuyến cơ sở biết sử dụng kháng sinh đúng chỉ định, hợp lý, biết phát hiện sớm tình trạng dị ứng với kháng sinh

nhờ phối hợp chẩn đoán lâm sàng và một số test là vấn đề cần đặt ra và giải quyết. Trong các loại kháng sinh hay gây dị ứng, penicillin là thuốc được nhiều tác giả trong và ngoài nước chú ý đến. Các tác giả quan tâm vì tính thông dụng của nó và cấu trúc hoá học (haptén) dễ tạo thành kháng nguyên hoàn chỉnh. Hơn nữa nó rất dễ phản ứng chéo với nấm penicillium notatum chrysogenum ở môi trường và nhóm thuốc có cấu trúc giống nhau. Năm 1945, Corina thông báo trường hợp đầu tiên bị trụy mạch đã được cứu sống do tiêm penicillin (58,67). Richard AW (75) đã nhận thấy trong 6 năm tỷ lệ tử vong do penicillin ở Mỹ tăng lên 12 lần. Ở Liên Xô, trong 3.512 trường hợp dị ứng cấp tính do thuốc, dị ứng do penicillin chiếm 78%. Hầu hết dị ứng do penicillin đều là phản ứng dị ứng typ nhanh với nhiều đường vào khác nhau. Ewan P.W (39) đã nêu tỷ lệ sốc phản vệ do penicillin là 10 - 40 trên 10 vạn mũi tiêm, trong đó nguy cơ gây tử vong là 0,0002%. Sốc phản vệ do penicillin có thể xảy ra theo nhiều đường khác nhau, đường tiêm, nhỏ mắt, uống, test nội bì, test áp. Chúng tôi thấy tỷ lệ dị ứng với kháng sinh ở khoa dị ứng - MDSLD bệnh viện Bạch Mai cao hơn hẳn so với các nhóm khác (1, 5, 9).

Sau nhóm kháng sinh, nhóm thuốc chống viêm, hạ nhiệt cũng gây nhiều hội chứng dị ứng. Sốc phản vệ có thể xảy ra sau khi uống một hỗn hợp hạ nhiệt có chứa quinin. Hiện nay nhóm thuốc này dùng không có chỉ định chặt chẽ, nhất là ở khu vực dân cư. Ở Liên xô, nhiều tác giả đã gặp sốc phản vệ sau uống amidopyrin, axit acetylsalicylic. Đáng lưu ý nhiều hơn đối với dị ứng aspirin. Nhiều tác giả đã nói tới hen phế quản dị ứng nhạy cảm tới aspirin (15, 71). Paracetamol là loại thuốc được coi như ít có phản ứng dị ứng, nhưng theo các báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới năm 1985 có 44 ca dị ứng với thuốc này ở Thụy Điển. Sau khi uống paracetamol 1 giờ có 4 ca sốc phản vệ, 21 ca có biểu hiện ngoài da: ban đỏ, mày đay, dát sẩn (71). Trên các bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi gặp dị ứng do nhóm thuốc chống viêm giảm đau với các biểu hiện ngoài da là chủ yếu, trong đó nhiều nhất là đỏ da toàn thân và mày đay. Đặc biệt các tác giả khác cũng gặp 3 trường hợp dị ứng do paracetamol với biểu hiện ngoài da bao gồm đỏ da toàn thân, mày đay (71). Như vậy nhóm thuốc chống viêm giảm đau gây nên phản ứng dị ứng muộn nhiều hơn so với phản ứng tức thì.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với những nhận xét trên khi penicillin vẫn là thuốc dẫn đầu khả năng gây dị ứng, rồi đến các thuốc chống viêm. Đặc biệt là nhóm vitamin và nhóm thuốc chống lao. Theo điều tra của chúng tôi thì tỷ lệ gây dị ứng của 2 loại thuốc này khá cao: 7,24% và 6,55% (bảng 6). Việc sử dụng vitamin nhiều lần lặp đi lặp lại cũng tạo điều kiện cho cơ thể trở nên mẫn cảm hơn với những lần dùng tiếp theo. Đối với thuốc chống lao

cũng vậy, có lẽ do dùng thuốc kéo dài trong khoảng 8 - 9 tháng nên khả năng xảy ra dị ứng dễ hơn ở những cá thể này ?

1.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng dị ứng thuốc

1.1.1. Lý do dùng thuốc dẫn đến dị ứng thuốc.

Qua nghiên cứu 521 người dị ứng thuốc chúng tôi thấy có tới 15 loại bệnh khác nhau dẫn đến việc dùng thuốc của người này (bảng 17). Nhiều tác giả (1, 9, 15, 71) cho rằng đây là “bệnh thứ nhất” trước khi bị “bệnh thứ hai” là dị ứng thuốc.

Kết quả này cho thấy các bệnh nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất, và chính các bệnh nhiễm trùng này (vi khuẩn, vi rút, ký sinh trùng) đã làm tăng tính phản ứng cơ thể, đặc biệt là các tế bào, từ đó cơ thể con người trở nên nhạy cảm với các yếu tố “lạ” để dẫn đến dị ứng .

1.1.2. Đường vào cơ thể của thuốc gây dị ứng :

Thống kê 521 trường hợp dị ứng thuốc chúng tôi thấy đường uống gây dị ứng nhiều nhất: 58,63%, tiêm bắp 27,69%, tiêm trong da 1,43%, còn lại là bôi ngoài da và nhỏ mắt, xông, khí dung (bảng 11). Tuy nhiên đường tiêm gây dị ứng tức thì cao hơn so với các đường khác do khi tiêm, thuốc được tiếp xúc nhanh hơn với các tế bào miễn cảm đặc hiệu nên phản ứng dị ứng xảy ra nhanh. Còn đường uống gây ra các hội chứng và bệnh dị ứng loại hình muộn nhiều hơn vì thuốc phải qua các hàng rào bảo vệ niêm mạc (cơ học, hoá học vv...).

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Lê Văn Khang 1994 (9), Phạm Văn Thức 1993 (12).

1.1.3. Tuổi và khả năng bị dị ứng thuốc:

Nhiều tác giả cho rằng tuổi có ý nghĩa nhất định trong các phản ứng dị ứng thuốc (5, 9, 15). Ở trẻ em do hệ thống đáp ứng miễn dịch chưa hoàn chỉnh nên tỷ lệ các bệnh dị ứng nói chung và dị ứng thuốc nói riêng thấp hơn so với người trưởng thành. Ở người già mọi chức năng của các cơ quan đáp ứng miễn dịch cũng giảm vì vậy tỷ lệ mắc bệnh dị ứng cũng không cao. Còn ở tuổi trưởng thành hệ thống miễn dịch phát triển đầy đủ, trong quá trình sống cơ thể đã mắc nhiều loại bệnh, nhất là các bệnh nhiễm trùng, đã dùng thuốc nhiều lần vv... tạo điều kiện cho cơ thể dễ miễn cảm với các loại thuốc sử dụng.

Kết quả nghiên cứu trong bảng 4 cho thấy lứa tuổi bị dị ứng thuốc cao nhất là 41 - 50 chiếm 30,51%, và 31- 40: 29,17%, trẻ em đến 10 tuổi: 4,03%, người cao tuổi trên 60: 3,26%.

Kết quả này phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả trong và ngoài nước (1, 5, 9, 15, 72, 73).

1.1.4. Mối liên quan giữa tiền sử dị ứng và dị ứng thuốc:

Nhiều tác giả đã nhấn mạnh đến vai trò quan trọng của tiền sử dị ứng trong các bệnh và hội chứng dị ứng nói chung và dị ứng thuốc nói riêng. Bulatov P.K (1964), khi nghiên cứu yếu tố di truyền trong các bệnh dị ứng (hen phế quản, dị ứng do phấn hoa, chàm trẻ em...) đã chứng minh rằng gần 50% người bệnh có người thân thích mắc các bệnh dị ứng khác nhau (15).

Sibre D.A. và Brejinsky G.A. (1972) khi kiểm tra sức khỏe cho 567 người hen phế quản nhiễm khuẩn đã phát hiện 48% các trường hợp có tiền sử dị ứng gia đình. Còn khi khám bà con thân thích của 400 người khỏe chỉ có 8,25% các trường hợp có tổ bầm di truyền (15).

Người ta phát hiện nhiều hình thái dị ứng ở trẻ sinh đôi cùng bọc với cùng một loại dị nguyên, phản ứng dị ứng dương tính với cùng một hiệu giá kháng thể (Therond, 1964). Điều này chứng tỏ yếu tố di truyền là có thật, có vai trò quan trọng trong sự hình thành các thể tạng và cơ địa dị ứng. Theo nghiên cứu của nhiều tác giả (Tuft, Spain, Cooke), nếu cả hai bố mẹ là người bệnh dị ứng, tỉ lệ con cái mắc bệnh dị ứng là 75%, bệnh xuất hiện trước 5 tuổi ở 36,3% các trường hợp, trước 10 tuổi - 62,2%. Nếu chỉ có một người trong bố mẹ có bệnh dị ứng, tỉ lệ này là 50 - 70%, bệnh xuất hiện trước 5 tuổi - 14,3%, trước 10 tuổi - 32% các trường hợp. Nếu cả hai bố mẹ không ai có bệnh dị ứng, tỉ lệ con cái mắc bệnh dị ứng chỉ còn 3,5% (15).

Anne S., Reisman RE (1995) cũng phát hiện kết quả tương tự: nếu cả bố và mẹ bị dị ứng thì nguy cơ con bị dị ứng là 75%. Nếu chỉ có một người (bố hoặc mẹ) bị dị ứng thì nguy cơ dị ứng của con là 50% (22).

Như vậy, yếu tố di truyền rất quan trọng trong các bệnh dị ứng, song không có bệnh dị ứng: vấn đề là: “di truyền cơ địa và thể tạng dị ứng”, tạo cơ sở thuận lợi cho các bệnh dị ứng phát sinh. Nếu một người có tiền sử dị ứng gia đình với một loại thuốc nào đó thì không có nghĩa là người đó sẽ có nguy cơ bị dị ứng với cùng loại thuốc đó (22).

Theo Nguyễn Văn Đoàn (1996) 70,1% các trường hợp bị dị ứng thuốc có tiền sử dị ứng gia đình và cá nhân (5).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 88,47% các trường hợp dị ứng thuốc có tiền sử dị ứng cá nhân và gia đình. Những người có tiền sử dị ứng cá

nhân và gia đình có nguy cơ dị ứng với thuốc cao hơn 16 lần so với những người không có tiền sử dị ứng gia đình (bảng 20).

1.2. Một số đặc điểm lâm sàng của dị ứng thuốc:

Các biểu hiện lâm sàng của dị ứng thuốc rất đa dạng ở tất cả các cơ quan: ngoài da, niêm mạc, tuần hoàn, tiêu hoá, hô hấp, thần kinh. Trong số này thì các biểu hiện ngoài da là hay gặp hơn cả từ mày đay - phù Quincke, ban đỏ toàn thân, da tím tái đến loét trợt trên da và các hốc tự nhiên: Mày đay 61,23%, phù Quincke 16,31%, ban đỏ toàn thân 13,05% vv... (bảng 9).

Theo Jame R.B (51) thì các biểu hiện da của dị ứng thuốc có thể xuất hiện đơn thuần hoặc phối hợp với biểu hiện ở nhiều cơ quan khác nhau. Tác giả này theo dõi điều trị 1040 người bệnh và nhận thấy 83,4% có các loại ban ngoài da, 25,1% kèm theo tổn thương niêm mạc. Có thể dị ứng do một loại thuốc nhất định nhưng gặp nhiều loại ban có đặc điểm khác nhau. Nhiều trường hợp có các hội chứng ban phỏng nước hoại tử thượng bì cấp, loét các hốc tự nhiên như hội chứng Lyell, hội chứng Stevens-Johnson, những hội chứng này dễ gây tử vong. Kết quả điều tra của chúng tôi có 10 trường hợp có biểu hiện triệu chứng của các hội chứng này, chiếm tỷ lệ 1,92%.

Các triệu chứng biểu hiện ngoài da nói chung đều nhẹ, triệu chứng này sẽ giảm nhanh nếu ngừng thuốc và dùng kháng histamin điều trị.

Ngoài các triệu chứng da, dị ứng thuốc còn gây nên các biểu hiện ở nhiều cơ quan như đã nêu trên. Cơ quan tuần hoàn và hô hấp là hai bộ phận rất quan trọng của cơ thể liên quan nhiều đến phản ứng dị ứng typ nhanh, đặc biệt là dị ứng thuốc cấp tính và sốc phản vệ. Biểu hiện lâm sàng của sốc phản vệ ở thể tối cấp cần được xử lý kịp thời vì rất dễ gây tử vong. Biểu hiện thường gặp nhất là trụy tim mạch, hạ huyết áp, suy hô hấp. Trong kết quả nghiên cứu chúng tôi chưa gặp trường hợp sốc phản vệ nào mà chỉ gặp các triệu chứng đơn thuần hoặc hạ huyết áp, hoặc mạch nhanh vv... Gần đây, nhiều báo cáo nói về biểu hiện viêm cơ tim do dị ứng. Jame R.B (51) đã thông báo 24 trường hợp viêm cơ tim do thuốc, trong đó có 20 ca tử vong. Biểu hiện lâm sàng thường gặp của viêm cơ tim do thuốc là ban đỏ, sốt cao, tăng bạch cầu ái toan, nhịp tim nhanh, tiếng tim mờ. Chúng tôi chưa gặp trường hợp nào viêm cơ tim do dị ứng thuốc.

1.3. Phản ứng phân huỷ mastocyte trong chẩn đoán xác định thuốc gây dị ứng :

Chúng tôi tiến hành thực hiện phản ứng phân huỷ mastocyte và phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu với các thuốc gây dị ứng, kết quả trong (bảng 37) cho

thấy tỷ lệ dương tính đạt 76,23% ở phản ứng phân hủy mastocyte và 70,29% ở phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu. Các tế bào mast và bạch cầu bị phân hủy đều ở mức từ 2+ trở lên. Kết quả này cho thấy trong huyết thanh những người bị dị ứng thuốc đã có kháng thể dị ứng kháng lại các thuốc đã sử dụng và phản ứng dị ứng đã xảy ra với những biểu hiện lâm sàng phong phú, đa dạng. Kết quả này phù hợp với một số tác giả trong và ngoài nước (5, 7, 9, 12, 45).

Tuy nhiên có một số loại thuốc có khả năng làm phân hủy tế bào này như metotrexat, vinblastin, nhóm quinolon vv... nên không thực hiện được phản ứng phân hủy mastocyte.

2. TÍNH CHẤT NGHỀ NGHIỆP VÀ NGUY CƠ BỊ DỊ ỨNG THUỐC:

Yếu tố di truyền bệnh dị ứng đóng vai trò quan trọng trong việc phát sinh bệnh dị ứng nhưng nhiều tác giả đều nhấn mạnh đến vai trò của yếu tố môi trường như các loại dị nguyên tác động đến sự phát sinh bệnh (50).

David M (1993) (32) đã nêu lên vai trò của thời gian tiếp xúc ảnh hưởng đến sự phát sinh dị ứng thuốc. Tác giả cho biết, thời gian khởi phát các triệu chứng dị ứng kể từ khi tiếp xúc với thuốc rất khác nhau ở mỗi người. Việc khởi phát ngay các phản ứng cấp tính và bán cấp thể hiện ở mức độ phơi nhiễm trước đó. Những phản ứng dị ứng khởi phát chậm hơn có thể phản ánh kết quả quá trình đang miễn cảm. Liều lượng thuốc và thời gian tiếp xúc với thuốc cũng ảnh hưởng đến sự phát sinh dị ứng. Ở mọi người, nếu sử dụng hoặc tiếp xúc với nhiều loại thuốc thì nguy cơ xảy ra phản ứng dị ứng càng cao. Cũng cần chú ý rằng phản ứng dị ứng có thể xảy ra ở một người không biết gì về sự tiếp xúc với thuốc trước đây. Ví dụ phản ứng dị ứng với penicillin xảy ra ở một người sử dụng thuốc này lần đầu tiên. Sự miễn cảm này có thể do trước đó người bệnh đã bị nhiễm nấm penicillin trong môi trường hoặc trong thức ăn, sữa vv..., có nhiễm hàm lượng nhỏ penicillin. Sau giai đoạn miễn cảm thì chỉ cần một lượng thuốc rất nhỏ vào lần thứ hai cũng sẽ xảy ra phản ứng dị ứng .

Pichler W.J 1999 (68, 69, 70) đã cho rằng việc tiếp xúc thường xuyên với thuốc đã tạo cho cơ thể tình trạng miễn cảm và gây nên trạng thái dị ứng. Hầu hết các thuốc đều là hapten, khi vào cơ thể sẽ kết hợp với protein huyết thanh hoặc protein các mô và trở thành các dị nguyên hoàn chỉnh có khả năng kích thích cơ thể sinh kháng thể. Các bác sĩ, dược sĩ, y tá, dược tá làm việc trong các bệnh viện, xí nghiệp dược phẩm, phải thường xuyên tiếp xúc với các loại thuốc và chính trong môi trường này cơ thể họ trở nên dễ miễn cảm và có nguy cơ bị dị ứng thuốc.

Kết quả nghiên cứu 1510 cán bộ y tế trong 5 bệnh viện và xí nghiệp được phẩm ở Hoà Bình, Hải Phòng, Nghệ An, TP Hồ Chí Minh, Lâm Đồng cho thấy 16,82% số người này bị dị ứng thuốc xảy ra trong thời gian làm việc (bảng 21). trong số này bác sĩ bị dị ứng 4,1%, y tá và cử nhân điều dưỡng 6,41%, dược sĩ 0,66%, dược tá 0,99%.

Về thâm niên công tác ở những người bị dị ứng thuốc trong các bệnh viện không có sự khác biệt ($P > 0,05$), ở nhóm có tuổi nghề 1-5 năm cũng giống nhóm có tuổi nghề 6 - 10, 16 - 20 năm vv... (bảng 22).

3. NHẬN XÉT VỀ KẾT QUẢ CÁC XÉT NGHIỆM MIỄN DỊCH.

3.1. Một số nhận xét về kết quả định lượng IgE toàn phần:

Kết quả trong bảng 38 cho thấy nồng độ IgE toàn phần ở người dị ứng thuốc là 431,22 ng/ml, trong khi ở người bình thường là 107,75 ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$).

IgE là kháng thể gây các bệnh dị ứng; ở người bình thường nồng độ của nó rất thấp, dao động trong khoảng 0- 135 UI/ml, theo tài liệu của Sanofi và một số tài liệu khác tương đương 0-325 ng/ml. Khi mắc các bệnh dị ứng, hàm lượng có thể tăng tới hàng chục, thậm chí hàng trăm lần (9,51), song mức dao động của IgE ở mỗi cá thể bị dị ứng cũng khá lớn, đôi khi có sự gối kề lên nhau giữa hàm lượng IgE của người bình thường và của người bị dị ứng làm các nhà lâm sàng lúng túng trong việc chẩn đoán. Mặt khác, bản thân hàm lượng huyết thanh không phải luôn luôn tương ứng với biểu hiện lâm sàng. Có những bệnh nhân có mẫn cảm với dị nguyên mà chưa biểu hiện triệu chứng lâm sàng. Ở một số bệnh nhân khác (nhiễm ký sinh trùng), mặc dù không thấy biểu hiện bệnh dị ứng, nhưng cũng có hàm lượng IgE huyết thanh tăng cao. Tuy nhiên theo các nhà nghiên cứu, với đại đa số các trường hợp, hàm lượng IgE tăng cao là một biểu hiện quan trọng trong chẩn đoán bệnh dị ứng (5, 17).

Kết quả hàm lượng 431,22 ng/ml ở nhóm dị ứng thuốc của chúng tôi tương đương với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Đoàn (5). Song lại thấy thấp hơn đáng kể so với kết quả của Phạm Văn Thúc và cộng sự (9, 12). So sánh với kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài không thấy sự khác biệt có ý nghĩa (17, 37).

3.2. Về nồng độ IgG, IgM toàn phần.

Kết quả ở bảng 38 cho thấy nồng độ trung bình của IgG trong nhóm dị ứng thuốc là 1130,31 mg/dl, của nhóm chứng là 1250 mg/dl (nồng độ IgG trong

huyết thanh người bình thường trên lý thuyết khoảng 1250 mg/dl). Như vậy ở nhóm dị ứng thuốc, hàm lượng IgG không cao hơn nhóm chứng. Sự khác biệt không có ý nghĩa ($P > 0,05$). Kết quả của chúng tôi tương đương với kết quả của Trịnh Mạnh Hùng khi nghiên cứu nồng độ IgG cho bệnh nhân VMDU với bụi nhà, và nhiều tác giả trong và ngoài nước khác về vấn đề này. Những thay đổi nồng độ IgG toàn phần được nhiều tác giả nghiên cứu để đánh giá tình trạng đáp ứng miễn dịch của bệnh nhân, nhất là ở các bệnh dị ứng và tự miễn (5, 12). Nồng độ IgM cũng vậy, không có sự khác nhau giữa người dị ứng thuốc và người bình thường ($P > 0,05$).

3.3. Về kết quả xét nghiệm dưới nhóm Lympho T (CD_3 , CD_4 , CD_8).

Hai quần thể dưới nhóm lớn nhất của Lympho T là T_{CD4} (còn gọi là T hỗ trợ: T_h) và T_{CD8} (còn gọi là T ức chế: T_s) hiện được các nhà nghiên cứu quan tâm nhiều hơn cả khi nghiên cứu về đáp ứng miễn dịch trong các bệnh dị ứng.

T_{CD4} có khả năng chủ yếu là kích thích đáp ứng miễn dịch, còn T_{CD8} có chức năng ức chế. Hai quần thể này luôn có sự tương tác trong điều hoà miễn dịch. Nhiều nghiên cứu gần đây thấy rằng trong quá trình điều hoà tổng hợp IgE; cơ chế ức chế luôn chiếm ưu thế, nhờ vậy mà cơ thể ổn định trong việc sản xuất IgE; Nếu cơ chế kìm hãm này bị phá hủy sẽ dẫn tới tăng sản xuất IgE. Với các bệnh nhân dị ứng, người ta thấy tế bào T_h trở nên chiếm ưu thế, trong khi T_s bị suy giảm cả số lượng lẫn chất lượng (30, 31, 47).

Nghiên cứu về tế bào Lympho T_{CD3} , T_{CD4} , T_{CD8} , trên nhóm bệnh nhân dị ứng thuốc 63 người chúng tôi đã thu được một số kết quả:

- Về số lượng: ở bảng 39 cho thấy T_{CD4} ở nhóm dị ứng thuốc tăng cao hơn ở nhóm chứng ($P < 0,05$). Còn T_{CD8} khác nhau chưa có ý nghĩa thống kê so với chứng ($P > 0,05$). Tỷ lệ T_{CD4}/T_{CD8} ở hai nhóm dị ứng thuốc là 2,97, so với tỷ lệ T_{CD4}/T_{CD8} ở nhóm chứng là 2,32, khác nhau chưa có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

Các nghiên cứu trước đây đều cho thấy rằng ở những cơ địa dị ứng thì T_{CD4} chiếm ưu thế, trong khi hoạt động của T_{CD8} bị suy giảm (31,47).

Một số nghiên cứu chứng minh được ưu thế hoạt động của T_{CD4} ở những bệnh nhân dị ứng như nghiên cứu của Till-S, Dickason-R và cộng sự, khi xem xét về mối quan hệ giữa IL_5 , (do T_{CD4} sản xuất) với bệnh dị ứng đã kết luận rằng: Sự tăng IL_5 là đặc điểm dễ thấy của tế bào Lympho T_{CD4} trong máu ngoại vi của các bệnh nhân dị ứng (49,50).

Nghiên cứu của Mignel B.M.D và Blochk.T đều cho thấy tỷ lệ T_{CD4}/T_{CD5} ở người dị ứng tăng lên chủ yếu là do số lượng T_{CD4} tăng (49,50).

Nghiên cứu của chúng tôi rất phù hợp với những nhận xét của Hong J và một số tác giả khác (49, 50).

Theo một số tác giả, ở người dị ứng thuốc, số lượng T_{CD4} thường tăng cao, còn T_{CD8} và T_{CD3} thay đổi không đáng kể (51, 54).

3.4. Một số nhận xét về kết quả xét nghiệm tiêu bạch cầu đặc hiệu và phân hủy Mastocyte:

101 đối tượng dị ứng thuốc được lấy máu làm phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu (TBCĐH) và phản ứng phân hủy mastocyte. Kết quả (bảng 37) chúng tôi thấy ở nhóm dị ứng thuốc có 77 trong tổng số 101 bệnh nhân cho đáp ứng dương tính (76,23%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với chúng HT và chúng DN ($P < 0,001$). Về mức độ đáp ứng dương tính thì chủ yếu là ở mức độ 2(+) (38,96%). Lê Văn Khang làm xét nghiệm TBCĐH với dị nguyên thuốc thấy tỷ lệ đáp ứng dương tính là 74,67%, mức độ đáp ứng dương tính chủ yếu là 1 (+). Như vậy, cả về tỷ lệ dương tính cũng như mức độ đáp ứng dương tính, kết quả của chúng tôi tương đương với các tác giả trên.

Về mức độ đáp ứng dương tính, chúng tôi thấy chủ yếu ở mức 1 (+) (31,1%). Kết quả này tương đương với kết quả của Lê Văn Khang (9), nhưng lại khác nhau so với nghiên cứu của Phạm Lê Tuấn (15) trên bệnh nhân dị ứng kháng sinh: tỷ lệ dương tính là 90,48%, trong đó có tới 48,57% có mức phản ứng rất mạnh 4 (+).

Nhìn chung, xét nghiệm TBCĐH và phân hủy mastocyte là các xét nghiệm gián tiếp xác định sự có mặt của IgE đặc hiệu với dị nguyên, chúng tồn tại trong huyết thanh người bệnh dị ứng thuốc đã có kháng thể dị ứng kháng lại các thuốc đã sử dụng và phản ứng dị ứng đã xảy ra với những biểu hiện lâm sàng đa dạng.

So sánh kết quả của hai loại xét nghiệm TBCĐH và phân hủy mastocyte (bảng 37) chúng tôi sơ bộ nhận định là tỷ lệ dương tính của phản ứng phân hủy mastocyte cao hơn so với tỷ lệ dương tính của phản ứng tiêu bạch cầu đặc hiệu nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($P > 0,05$).

4. SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ AST VÀ ALT Ở BỆNH NHÂN DỊ ỨNG THUỐC:

Sự biến đổi ALT là rất đặc hiệu cho các tổn thương tế bào gan, kèm theo sự tăng lên của enzym AST là bằng chứng và chỉ số rất có giá trị nói lên tổn

thương của tế bào gan. Ở nhóm bệnh nhân dị ứng do thuốc kháng sinh nhóm beta-lactam, thì cả 2 enzym AST và ALT đều tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chung (bảng 40). Như vậy ở nhóm bệnh nhân dị ứng thuốc có sự tổn thương tế bào. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu Vũ Thị Phương, Soza và một số tác giả khác (11, 23, 40).

Biour.M (23) thấy rằng cả 4 chỉ số AST, ALT, GGT, ALP đều tăng ở các bệnh nhân dị ứng do thuốc kháng sinh Farrell G.C (40) cũng mô tả các trường hợp viêm gan ứ mật do thuốc kháng sinh và thấy rằng cả 4 chỉ số nêu trên đều tăng rất cao. Một số tác giả (33, 51) cũng đưa ra những kết quả này khi nghiên cứu các trường hợp dị ứng thuốc.

AST và ALT có vị trí khu trú khác nhau trong tế bào nhu mô gan. Khi tế bào gan bị tổn thương thì các enzym này thoát ra khỏi tế bào giải phóng vào huyết tương. Trong khi ALT chỉ có ở bào tương của tế bào thì AST phần lớn có trong ty thể, chỉ một phần nhỏ ở bào tương. Sự tăng nồng độ 2 enzym này có thể đánh giá mức độ tổn thương của tế bào gan.

Trong trường hợp tổn thương nhẹ (chỉ tổn thương màng tế bào gan) thì ALT thoát ra ngoài nhiều hơn AST cho nên tỉ số AST/ALT (chỉ số De Ritis) giảm hơn so với bình thường (bình thường tỉ số này là 0,7 - 1,4) (14). Nếu tế bào nhu mô bị tổn thương nặng (tổn thương cả màng ty thể) thì AST trong ty thể thoát ra ngoài huyết tương nhiều hơn và tỉ số AST/ALT sẽ lớn hơn bình thường. Tuy nhiên chỉ số này cũng chưa đánh giá được cụ thể những trường hợp tổn thương gan nặng, phá hủy cả màng và ty thể tế bào thì sự giải phóng AST và ALT đồng thời rất cao. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong bảng 40 cho thấy:

$$AST = 47,12$$

$$ALT = 56,58$$

Tỉ số AST/ALT = 0,83 giảm hơn chỉ số bình thường nghĩa là các tổn thương tế bào gan chỉ ở màng. Tuy nhiên nếu cả 2 enzym đều tăng cao thì khi đó chưa thể đánh giá được tổn thương ở mức độ nào. Vì vậy cần phải kết hợp nhiều phương pháp mới có thể kết luận chính xác mức độ tổn thương tế bào gan ở những bệnh nhân dị ứng thuốc nói chung và nhóm beta-lactam nói riêng.

KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ dị ứng thuốc chung ở các tỉnh Hoà Bình, Hải Phòng - Nghệ An, TP Hồ Chí Minh, Lâm Đồng là 7,84%, trong đó:

Hoà Bình	:	8,30 %
Hải Phòng	:	9,30 %
Nghệ An	:	6,75 %
TP Hồ Chí Minh	:	8,85 %
Lâm Đồng	:	6,17 %

- Tỷ lệ dị ứng thuốc ở nhân viên y tế bệnh viện là 16,82%, ở cộng đồng dân cư xã: 4,24%, phường 4,54%, trong các nhà máy, xí nghiệp 6,81%.

- Nhóm kháng sinh gây dị ứng chiếm 53,79% các loại thuốc

- Các biểu hiện lâm sàng dị ứng thuốc đa dạng, phong phú, xuất hiện ở tất cả các cơ quan chủ yếu ở ngoài da: Mày đay 61,23%, phù Quincke 26,48%, ban đỏ toàn thân 13,05%.

- Các triệu chứng toàn thân: sốt 8,44%, choáng váng, khó chịu 35,5%, các triệu chứng tim mạch: 18,61%, hô hấp 21,3%, tiêu hoá 19,76% vv...

2. Các biến đổi miễn dịch ở người dị ứng thuốc biểu hiện như sau:

Nồng độ immuglobulin IgE 431,22 ng/ml tăng so với người bình thường ($P < 0,05$).

Các IgG, IgM không tăng so với người bình thường ($P > 0,05$)

- Nồng độ các tế bào có thẩm quyền miễn dịch: TCD_3 : 1210,603 tế bào/ml. TCD_4 803,177 tế bào/ml, TCD_8 270,857 tế bào/ml, không khác biệt so với nhóm chứng. Tỷ lệ TCD_4/TCD_8 : 2,97.

- Các enzym gan AST, ALT ở người dị ứng thuốc đều tăng có ý nghĩa thống kê so với chỉ số bình thường ($P < 0,05$).

3. Các biện pháp nhằm giảm tỷ lệ dị ứng thuốc trong cộng đồng bao gồm:

- Tuyên truyền trên các phương tiện thông tin đại chúng về sử dụng thuốc an toàn, các biện pháp dự phòng, tự xử lý khi bị dị ứng thuốc.

- Nâng cao trình độ chuyên môn cho cán bộ y tế nhất là y tế cơ sở về kiến thức dị ứng thuốc.

Một số điều cần chú ý:

- + Khai thác kỹ tiền sử dị ứng trước khi kê đơn thuốc
- + Không nên dùng nhiều loại thuốc và dùng kéo dài.
- + Sau khi tiêm, truyền phải giữ người bệnh khoảng 15 phút để theo dõi các tai biến có thể xảy ra.
- + Chuẩn bị sẵn các loại thuốc cấp cứu sốc phản vệ

Các biện pháp này bước đầu đã có hiệu quả khi thực hiện các biện pháp can thiệp nhằm giảm tỉ lệ dị ứng thuốc ở Hoà Bình, Nghệ An

	<u>Hoà Bình</u>	<u>Nghệ An</u>
- Trước can thiệp	8,43%	6,75%
- Sau can thiệp	4,58%	5,07%

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$ và $P < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

I. TIẾNG VIỆT :

1. Nguyễn Năng An - Lê Văn Khang - Phan Quang Đoàn
Tình hình dị ứng do thuốc và hoá chất ở Hà Nội, Hà Tây, đề xuất những biện pháp có hiệu quả để phát hiện sớm và hạn chế hậu quả. Đề tài cấp Bộ Y tế - Nghiệm thu 1998.
2. Nguyễn Năng An - Một số khái niệm mới về sốc phản vệ và dị ứng do thuốc - Dự phòng sốc phản vệ . Tập huấn về Thông tư 08 Bộ y tế , 1999.
3. Nguyễn Năng An - Lê Văn Khang - Một số vấn đề đáng lưu ý về sốc phản vệ và dị ứng do thuốc. Báo cáo tại hội thảo và tập huấn quốc gia về sốc phản vệ do Bộ y tế triệu tập từ 10 - 11/12/1996.
4. Hồ Xuân An - Dị ứng thuốc ở người có tuổi tại bệnh viện Hữu nghị .Tập chí y học 1998: số 9, 10 : 39 - 42
5. Nguyễn Văn Đoàn - Góp phần nghiên cứu dị ứng do thuốc tại khoa dị ứng - MDLS bệnh viện Bạch Mai (1991 - 1995). Luận văn Phó tiến sỹ khoa học y dược, Hà Nội , 1996.
6. Trịnh Mạnh Hùng - Kết quả chẩn đoán và điều trị đặc hiệu hen phế quản do bụi nhà. Luận án tiến sỹ y học - Hà Nội, 1999.
7. Ishimova.L.M Mastocyte và Basophils trong chẩn đoán dị ứng Typ nhanh. NXB y học Matxcova 1971 - 146- 159 (bản tiếng Nga)
8. Fratkin B.A - Chẩn đoán dị ứng bằng các phản ứng của bạch cầu - NXB y học Matxcova - 1991 - 18 - 24 (Bản tiếng Nga).
9. Lê Văn Khang. Góp phần nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán đặc hiệu dị ứng do kháng sinh tại khoa dị ứng - MDLS bệnh viện Bạch mai những năm 1981- 1990. Luận văn phó tiến sỹ khoa học y dược, Hà nội, 1994.
10. Nguyễn Thị Thanh Nhân. Một số nhận xét về nhiễm độc da dị ứng do thuốc gặp ở Viện da liễu từ 6/ 1993 - 6/1996. Nội san da liễu; 1997, số 2; 34 - 41.
11. Vũ Thị Phương, Nguyễn Thị Vân. Những biến động về enzyme gan ở bệnh nhân dị ứng thuốc. Đề tài báo cáo tại hội nghị khoa học của nữ cán bộ Đại học Y Hà Nội. Hà Nội 10/1997.

12. Phạm Văn Thức. Góp phần nghiên cứu dị ứng thuốc ở một số khu vực Hải Phòng. Luận án phó tiến sỹ khoa học y dược, Hà Nội, 1993.
13. Nguyễn Văn Thông. Một số nhận xét qua 162 trường hợp nhiễm độc da dị ứng thuốc điều trị tại Viện 103 và 110 từ năm 1989 - 1994. Nội san da liễu 1996; Số 1, 15 - 22.
14. Trần Văn Tiến - Đỗ Thị Hoà. Một số nhận xét về nhiễm độc da dị ứng thuốc điều trị nội trú tại Viện da liễu (từ 5/1991 - 5/1993). Y học Việt Nam 1994 ; Số 4: 12 - 18.
15. Phạm Lê Tuấn - Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học dị ứng do kháng sinh họ beta-lactam ở công nhân dược phẩm và nhân viên y tế bệnh viện khu vực Hà Nội. Luận án tiến sỹ y học - Hà nội 2000.

II. TIẾNG ANH

16. Abba IT. Allergic diseases. In: Daniel PS, John DS, Vivian JW, eds. Basic & Clinical Immunology. California: Appleton & Lange, 1987, 435-456.
17. Anania A. Measurement of specific IgEs in the diagnosis of drug allergy Panminerva Medica, 1999 Jun; 41 (2): 115 - 117.
18. Anderson JA. Antibiotic drug allergy in children. Cun Opine Pediatr, 1994 Dec; 6(6): 656 - 660.
19. Anderson R, Theron AJ, Feldman C. Membrane-stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils. Inflammation, 1996; 20(6): 693-705.
20. Anibarro BB, Berto Salort JM, Garcia Ara MC, et al. Allergic drug reactions in children. An Esp Pediatr, 1992 Jun; 36(6): 447-450.
21. Anne P, Jeff T. Anaphylaxis. In: Charles F. Hans H, Keith F, et al, eds. The Washington manual of medical therapeutics. United States of America: Lippincott-Raven, 1998, 213-226.
22. Anne S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics of patients with histories of penicillin allergy. Ann Allergy Asthma Immunol, 1995 Feb; 74(2): 167-170.
23. Biour M, Jaillon P. Drug induced hepatic diseases. Pathol Biol, 1999 Nov; 47(9): 928-937.
24. Branco FM, Clode MH, Pereira - Barbosa MA, et al. Anaphylactic reaction to hydroxycobalamin. Allergy, 1997; 118-119.

25. Bruce Fs. Bilirubin metabolism, hyperbilirubinemia, and approach to the jaundiced patient. In, Claude JB, Fred P. eds. Cecil textbook of medicine. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1996, 755-759.
26. Burke P, Burne SR. Allergy associated with ciprofloxacin. BMJ. 2000 Mar; 320 679.
27. Busse WW. Mechanisms and advances in allergic diseases. J Allergy Clin Immunol, 2000 Jun; 105(6): 593-598.
28. Cahen YD, Wuthrich B. Drug allergy to the lactam antibiotics clavulanic acid and amoxicillin. Allergy, 1997; 52: 117-118.
29. Cario E, Runzi M, Becker EW, et al. Trimethoprim - sulfamethoxazole induced cholestatic hepatitis. Clinico-immunological demonstration of its allergic origin. Dtsch Med Wochenschr, 1996 Feb; 121(5): 129-132.
30. Cathcart RF. The vitamin C treatment of allergy and the normally unprimed state of antibodies. Med Hypotheses. 1996 Nov; 21(3): 307-321.
31. Daniel KP, Kurt JI. Evaluation of liver function. In: Anthony SF, Eugene B, Kurt JI, et al, eds. Harrison's principles of internal medicine. United States of America, McGraw - Hill Companies; 1998:
32. David M. Hypersensitivity - Type II. In: Stephen MG, eds. Immunology. England: Mosby, 1993, 20.1-20.12.
33. Demoly P, Benahmed S, Sahla H, et al. Allergy to macrolide. 21 case. Presse Med, 2000 Feb; 29(6): 294-298.
34. Demoly P, Lebel B, Messaad D, et al. Predictive capacity of histamine release for the diagnosis of the drug allergy. Allergy, 1999; 54: 500 - 506.
35. Dietz A, Hubner C, Andrassy K. Macrolide antibiotic - induced vasculitis (churg - Strauss syndrome). Laryngorhinootologie, 1998 Feb; 77(2): 111-114.
36. Djien V, Bocquet H, Duypuy A, et al. Symptomatology and markers of the severity of erythematous drug eruptions. Ann Dermatol Venereol. 1999 Mar; 126(3): 247-250.
37. Eigenmann PA., Sicherer S.H., Borkowski T.A., Cohen B.A., Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics, 1998 Mar, 103(3): E8.
38. Escolano F, Bisbe E, Castillo J, et al. Drug allergy in a population of surgical patients. Rev Esp Anesthesiol Reanim, 1998 Dec; 45(10): 425-430.

39. Ewan P.W.
Anaphylaxis. *BMJ* 1998, 9 May, 316: 1442-1445.
40. Farrell GC. Drug induced hepatic injury. *J Gastroenterol Hepatol*, 1997 Oct; 12(9): 242-250.
41. Frank H. Hypersensitivity -Type III. In: Stephen MG, eds. *Immunology* England: Mosby, 1993, 21.1-21.12.
42. Galant S., Berger W., Gillman S., Goldsobel A., Incaudo G., Kanter., Machtinger S., Mclean A., Prenner B., Sokol W., Spector S., Welch M., Ziering W.

Prevalence of sensitization to aeroallergens in California patients with respiratory allergy. Allergy Skin Test Project Team. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, Sep, 81 (3): 203-10.
43. Galindo PA, Romero AG, Feo BF, et al. Phenytoin hypersensitivity syndrome with positive patch test. A possible cross- reactivity with amitriptyline. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 1998 May - Jun; 8(3): 186-190.
44. Grover JK, Tyagi D. Adverse reactions associated with aminopenicillins in Indian population. *Indian J Physiol Pharmacol*, 1993 Jul; 37(3): 247-248.
45. Gruchalla RS. Diagnosis of allergic reactions to sulfonamides. *Allergy*. 1997; 54(58): 28-32.
46. Hackstein H, Mohl W, Puschel W, et al. Diclofenac-associated acute cholestasis hepatitis. *Z Gastroenterol*, 1998 May; 36(5): 385-389.
47. Hari Y, Urwyler A, Hurni M, et al. Distinct serum cytokine levels in drug and measles induced exanthema. *International Archives of allergy & immunology*, 1999 Nov; 120(3): 225-229.
48. Herv'e M., de la Rocque F., Bouhanna A., Alberggres E., Reinert P.

Exploration of 112 children suspected of amoxicillin allergy. Indications and efficacy of oral provocation test. *Arch Peditr*, 1998, May, 5: 503-9.
- 49 Hong J, Miera B, Paul R, et al. Molecular mechanisms in allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol*, 2000; 105: 1063-1070.
50. Ivan R, Jonathan B, David M. *Immunology*. Fifth edition. London: Mosby, 1998: 301 - 352.
51. Jame RB. Drug allergy. In: Claude JB, eds. *Cecil textbook of Medicine*.

United State of America: W.B. Sauders Company, 1996, 1432-1435.

52. John WC, Miguel B. Mechanisms of drug allergy. *Immunology today*. 1998 May; 15(2): 123-127.
53. Jonathan B, Tony H. Hypersensitivity-Type I. In: Stephen MG, eds. *Immunology*. England: Mosby, 1993, 19.1-19.22.
54. Jorro G, Morales C, Braso JV, et al. Anaphylaxis to erythromycin. *Ann Allergy Asthma Immuno*, 1996 Dec; 77(6): 456-458.
55. Kraysenbuhl BH, Elsner P. Allergic and irritant contact dermatitis to calcipotriol. *Am J contact Dermat*, 1999 Jun; 10(2): 78-80.
56. Kubeyinje EP, Mathur M. Adverse cutaneous reactions to systemic drugs in adults seen in two referral centres in northern Saudi Arabia. *East Afr Med J*, 1996 May; 73(5): 313 -315.
57. Lebrech H, Bachot N, Gaspard I, et al. Mechanisms of drug-induced allergic contact dermatitis. *Cell Biol Toxicol*, 1999 Feb; 15(1): 57-62.
58. Lisi P., Lapomarda V., Stingeni L.; Assalve D.; Hansel K.; Caraffini S .; Agostinelli D.

Skin tests in the diagnosis of eruptions caused by beta-lactams. *Contac Dermatitis*, 1997 Oct, 37: 151-4.
59. Loza CC. Adverse drug reactions in area I in Asturias. *An Esp Pediatr*, 1998; 49(4): 359-363.
60. Mahboob A, Haroon TS. Drug causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*, 1998 Nov; 37(11): 833-838.
61. Massoud G, David H, Chaim MR. Anaphylactic reaction to oral cefaclor in a child. *Pediatrics*, 1999 April; 103(4): 46-50.
62. Merk H.F.

The skin and allergy. *W Arztl Fortbild Qualitatssich*, 1997 Sep, 91(6): 507-17.
63. Mikawa H., Fukushima Y., Baba M.

Survey of family history on allergy in 1-year-old and 6-year-old children. *Acta Paediatr Jpn*, 1996 Dec, 38(6): 60-1-5.
64. Nathan MB. Toxic and drug-induced liver disease. In: Claude JB, Fred P, eds. *Cecil textbook of medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1996, 772-776.

65. Natsch S, Vinks MH, Voogt Ak, et al. Anaphylactic reactions to proton-pump inhibitors. *Ann pharmacother*, 2000 Apr; 34(4): 474-476.
66. Oyama S, Masuko N, Tsuchiya S, et al. Analysis of air pollution and prevalence rate of allergic diseases among elementary school children in Kawaguchi and Hatogaya city. *Arerugi* 1998 Nov; 47(11): 1190-1197.
67. Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr*, 1998 Jan; 132(1): 137-143.
68. Pichler WJ. Drug allergy: relationship between immunogenicity and clinical symptoms. *Allergy*, 1999; 54: 5 - 7.
69. Pirmohamed M., Breckenridge M.A., Kitteringham N.R., Park K.B. Adverse drug reactions. *BMJ*, 1998 April, 316: 1295 - 1298.
70. Polosa R, Cacciola R, Pacino G, et al. Anaphylactic reaction to oral prednisolone: a case report and review of the literature. *Ann Ital Med Int*, 1998 Jan-Mar; 13(1): 47-52.
71. Postishil IuA. Pathomorphology of kidney lesions induced by NSAIDs drugs. *Arkh Patol*, 1995 Sep; 57(5): 70-74.
72. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J clin Pathol* 2000 Apr ; 53(4): 273-276.
73. Quiralte J, Blanco C, Castillo R, et al. Anaphylactoid reactions due to nonsteroidal antiinflammatory drugs: clinical and cross reactivity studies. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1997 Mar; 78(3): 293-296.
74. Reem G; Hepatic diseases. In: Charles FC, Hans HL, Keith FW, eds. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*. Philadelphia; Lippincott-Raven publishers, 1998, 329-342.
75. Richard AW. Laboratory tests in liver disease. In: Claude JB, Fred P, eds. *Cecil textbook of medicine*. Philadelphia: W.B. Saunders company. 1996, 752-753.
76. Robert C, Donald CE, Michael S. Corticosteroids. In: Bart C, eds. *The pharmacologic approach to the critically ill patient*. United States of America, Williams & Wilkins; 1994: 715-737.
77. Roitt I., Brostoff J., Male D. Immunology. Fifth edition. Mosby. London Philadelphia St Louis Sydney Tokyo. 1998: 303-344.

78. Romano A., De Santis A., Romito A.; Di Fonso M., Venuti A.; Gasbarini G.B., Manna R.

Relayed hypersensitivity to aminopenicillins is related to major histocompatibility complex genes. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1998, May, 80(5): 433-7.

79. Romano A, Blanca M, Mayorga C, et al Immediate hypersensitivity to penicillins. Studies on Italian subjects. *Allergy*, 1997; 52: 89-93.

80. Ross B, David G. Hypersensitivity Type IV. In: Stephen MG, eds. *Immunology* England: Mosby, 1993.22-22.12

81. Skinner SL., Marks JG. Allergic contact dermatitis to preservatives in topical medicaments. *Am J Contact Dermal*, 1998 Dec; 9(4): 199-201.

82. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Clinical approach to penicillin-allergic patients: a survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2000 Mar; 84(3): 329-333.

83. Soza A, Riquelme F, Alvarez. M. et al. Hepatotoxicity by amoxicillin/clavulanic acid: case report. *Rev Med Chil*, 1999 Dec: 127(12): 1487-1491.

84. Terrados S., Blanca M., Garcia J., Vega J., Torres M.J., Carmona J.J., Miranda A., Moya M., Juarez C., Fernandez. J

No immediate reactions to beta- lactams: prevalence and role of the different penicillins. *Allergy*, 1995 Jul, 50: 563-7.

85. Vervloet D., Durham S: Adverse reactions to drugs *BMJ*, 1998, May 16; 316: 1511-1514.