

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC, LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH SÁN LÁ GAN LỚN VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA TRICLABENDAZOLE (TCZ) TẠI HUYỆN ĐẢO LÝ SƠN, TỈNH QUẢNG NGÃI, VIỆT NAM, 2004 - 2007.

Huỳnh Hồng Quang và cs.,
Trưởng khoa khám và điều trị bệnh nhiệt đới
Viện Sốt rét-KST-CT Quy Nhơn

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sán lá gan lớn đang là một vấn đề y tế cộng đồng quan trọng có xu hướng gia tăng, hiện lưu hành trên 70 quốc gia, trong đó có Việt Nam. Dù đây là bệnh gia súc và làm thiệt hại kinh tế công nghiệp chăn nuôi; con người là vật chủ tình cờ mắc phải do tiêu hóa *metacercariae* nằm trong thực vật thủy sinh, nước lã, gan động vật còn sống hoặc nhiễm qua các vật dụng nhà bếp. Bệnh SLGL do hai loài *Fasciola gigantica* và *Fasciola hepatica* gây ra. Tại Việt Nam, loài gây bệnh chính *Fasciola gigantica* và đến nay, bệnh có mặt và lưu hành ít nhất 47/64 tỉnh, thành trong cả nước. Bệnh biểu hiện triệu chứng rất dễ nhầm lẫn với bệnh lý tiêu hóa-gan mật khiến chẩn đoán khó khăn và điều trị muộn, làm tổn thương và suy tế bào gan lan rộng, nên việc phát hiện và điều trị sớm là cấp thiết. Nhằm mô tả một số đặc điểm chính yếu về dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng (siêu âm gan mật, bạch cầu eosin, huyết thanh chẩn đoán) và đánh giá tricloabendazole (TCZ)-là một thuốc được lựa chọn điều trị SLGL có hiệu quả chống lại sán trưởng thành và chưa trưởng thành rất thành công trên người, đồng thời rút ra một số kinh nghiệm giúp cho các nhà lâm sàng, nhất là bác sĩ lâm sàng cập nhật thêm thông tin về bệnh vốn của quá khứ nhưng lại rất thời sự, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh sán lá gan lớn và hiệu quả điều trị của tricloabendazole tại huyện đảo Lý Sơn, tỉnh Quảng Ngãi, Việt Nam, 2004-2007”.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Mô tả một số đặc điểm dịch tễ, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân mắc SLGL trong khu vực miền Trung-Tây Nguyên.

2. Đánh giá hiệu lực phác đồ điều trị tricloabendazole (TCZ) 10mg/kg uống liều duy nhất.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Thời gian và địa điểm

Từ 6/2004 đến 6/2007, tại Viện Sốt rét KST-CT Quy Nhơn.

3.2. Đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân đến khám, điều trị và theo dõi tại phòng khám.

- Thuốc tricloabendazole, biệt dược Egaten, hàm lượng 250mg, vỉ 4 viên, hãng Novartis Pharma AG, Basel, Thụy Sĩ sản xuất, lot 000400, HSD: 12/2005 và lot 000500, HSD: 10/2008.

3.3. Phương pháp nghiên cứu

3.3.1. Thiết kế nghiên cứu

3.3.1.1. Nghiên cứu ngang mô tả: nhằm mô tả đặc điểm dịch tễ học, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân SLGL.

Phương pháp lấy mẫu: Tiêu chuẩn chọn bệnh đầu vào thử nghiệm lâm sàng phải được nêu ra một sơ đồ chẩn đoán tổng quát (Lâm sàng + FascELISA + siêu âm + huyết học), gồm có dấu hiệu chẩn đoán chính và dấu hiệu chẩn đoán bổ sung.

3.3.1.2. Phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.

Mục đích nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu lực phác đồ TCZ liều 10mg/kg về mặt thay đổi triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng sau điều trị so với phác đồ đã được y văn chứng minh dehydroemetin là 95%. Cỡ mẫu trong nghiên cứu này # 145 bệnh nhân.

Chọn mẫu nghiên cứu theo công thức:

$$n = \frac{[Z_{(1-\alpha/2)} \sqrt{P_0(1-P_0)} + Z_{(1-\beta)} \sqrt{P_a(1-P_a)}]^2}{(P_a - P_0)^2}$$

3.3.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh và loại trừ

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Lâm sàng (sốt, đau vùng thượng vị-mũi ức, buồn nôn, nôn, khó tiêu, ngứa, ...).
- Cận lâm sàng: tổn thương gan dạng SLGL trên siêu âm; ELISA (+) với hiệu giá kháng thể $\geq 1/3200$ hoặc OD ≥ 1.0 với kháng nguyên đặc hiệu loài *F.gigantica*, eosin cao hơn 8% hoặc $> 440/\text{mm}^3$. Thiếu máu xác định nếu Hb $< 11\text{g/dl}$ (WHO; 2000).
- Đặc điểm dịch tễ: đang sống hoặc lưu trú một thời gian dài vùng lưu hành, tiếp xúc phân trâu bò, ăn rau thủy sinh, gan súc vật sống, uống nước lã,...

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có khối u gan, mắc bệnh cấp tính về gan, thận, tim mạch hoặc đang dùng thuốc điều trị giun, sán khác; dị ứng bất kỳ thành phần nào của thuốc TCZ.
- Bệnh nhân không được đến khám sau 1-3-6-9 tháng sau điều trị đầy đủ

Áp dụng phác đồ điều trị

128 bệnh nhân được cấp thuốc TCZ uống theo liệu trình liều 10mg/kg, chia 2 lần uống, sau ăn 15 phút, khoảng cách giữa hai lần uống 6-8 giờ. Sau 6 tháng nếu điều trị thất bại cho tiếp liệu 2 với 20mg/kg, tiếp tục theo dõi đến tháng thứ 9.

3.4. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu nhập và phân tích trên chương trình EPI-INFO 6.04 (CDC, Hoa Kỳ).

4. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

4.1. Một số đặc điểm chung về số bệnh nhân mắc SLGL được nghiên cứu

Bệnh nhân SLGL có mặt đủ tại hai xã thuộc huyện đảo Lý Sơn, hầu hết bệnh nhân có sử dụng các loài thủy sinh (97.8%) với nhiều mục đích khác nhau (ăn uống, xay làm thuốc uống, thoa chữa bệnh), số lượng và chủng loại rau xanh này phần lớn là mua từ đất liền (thành phố và nông thôn Quảng Ngãi) mang sang đảo; 3.4% người có liên quan sử dụng phân gia súc tươi tiêu và điểm đặc biệt có 0.12% số BN ăn gan sống hoặc chỉ luộc tái, đã gây phản ứng tại chỗ (hội chứng Halzoun) biểu hiện ho, ngứa họng; tuổi trung bình 45.52 ± 10.20 ; tỷ lệ mắc theo giới cũng đặc biệt là nữ cao gấp 4.5 lần so với nam.

4.2. Biểu hiện triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân mắc sán lá gan lớn

Bảng 1. Triệu chứng và dấu chứng lâm sàng

TT	TRIỆU CHỨNG & DẤU CHỨNG LÂM SÀNG	Trước điều trị (D ₀)		Sau điều trị (D ₃₀)	
		SL	%	SL	%
1	Đau thượng vị & vùng Chauffard- Rivet	120	93.75	5	3.91
2	Chán ăn, buồn nôn, nôn ói	98	76.56	0	0
3	Ra môi hôi, mệt lả người	72	56.25	0	0
4	Đau đầu, mỏi cơ dưới 2 vai, thắt lưng	46	35.94	0	0
5	Rối loạn tiêu hóa (tiêu chảy, bón, phân nát)	81	63.28	10	7.81
6	Sốt cao, ớn lạnh về chiều và tối	47	36.72	0	0
7	Dị ứng (ngứa, nổi mẩn, ho,...)	45	35.16	7	5.47
8	Gan to 2cm dưới HSP (không kèm lách to)	20	15.63	0	0
9	Tức ngực, khó thở	20	15.63	0	0
10	Sụt cân (thường $4 \pm 2\text{kg}$)	57	44.53	0	0

Nhận xét: Triệu chứng hay gặp nhất là đau vùng thượng vị và đau bụng-ông mật chủ (94.75%), tiếp đến là các triệu chứng chán ăn, buồn nôn (76.56%), mệt lả và rối loạn tiêu hóa chiếm tỷ lệ đáng kể; các triệu chứng khác ít thấy hơn. Sau điều trị 30 ngày, triệu chứng giảm gần 100%.

Bảng 2. Hiệu giá kháng thể, tỷ lệ bạch cầu eosine trước khi điều trị

Nhóm nghiên cứu	NGUỒN HIỆU GIÁ KHÁNG THỂ (HGKT)							
	Âm tính		1/3.200		1/6.400		1/12.800	
	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%
Số ca nghiên cứu n = 128	4	3.13	71	55.47	48	37.50	5	3.90
Nhóm nghiên cứu	TỶ LỆ PHẦN TRĂM BẠCH CẦU EOSINE							
	< 2%		2-8%		8-10%		>10%	
	SL	%	SL	%	SL	%	SL	%
Số ca nghiên cứu n = 128	11	8.59	10	7.81	38	29.69	69	53.91

Nhận xét: trước điều trị, HGKT của bệnh nhân ở ngưỡng 1/3200-1/6400 chiếm nhiều nhất, và tỷ lệ bạch cầu eosin lớn hơn 10% chiếm hầu hết.

Bảng 3. Thông số sinh hóa và huyết học trên bệnh nhân trước và sau điều trị

THÔNG SỐ CẬN LÂM SÀNG	D ₀	D ₃₀	D ₉₀	D ₁₈₀	P
Xét nghiệm công thức máu					P > 0.05
Hemoglobin (g/l)					
Range	9.7-10.5	10.0-12.5	11.4-12.5	10-12.3	
Mean ± s	11.4 ± 1.42	11.5 ± 1.10	12.6 ± 1.50	13.4 ± 1.60	
Bạch cầu/mm ³					P > 0.05
Range	5.500 -	4.520 -	6.200 -9.300	6.400 -8.250	
Mean ± s	11.250	10.360	6.700 ±	6.801 ± 1.390	
	6.700 ± 1.620	6.800 ± 1.960	1.100		
Xét nghiệm sinh hóa máu					P > 0.05
Alk.phosphatase(BT:100-290UI)					
Range	134 -285	124-245	126-376	126-374	
Mean ± s	239 ± 55.34	354 ± 86.50	244 ± 64.32	245 ± 65.32	
SGPT (BT: 5-34UI)					
Range	32 - 86	38-96	32 - 72	31 - 76	
Mean ± s	17.50 ± 16.5	33.54 ±	32.50 ± 42.5	30.50 ± 12.5	
		44.85			
SGOT (BT: 0-38UI)					
Range	11 - 36	12-24	12 - 36	12 - 34	
Mean ± s	18.90 ± 16.9	20.0 ± 18.20	17.90 ± 34.4	16.70 ± 10.2	
Urea (BT: 2.49-7.47mmol/L)					
Range	4.62 -4.43	3.60 - 6.10	3.66 -6.0	4.20 -4.16	
Mean ± s	4.52 ± 1.51	4.72 ± 2.12	4.50 ± 1.50	4.51 ± 1.21	
Creatinine (BT: 53-115mmol/L)					
Range	72-142	87-112	66-104	67-120	
Mean ± s	89.12 ±	89.17 ±	89.17 ±	96.15 ± 9.30	
	10.22	86.54 ±	10.30		
		12.30			

Nhận xét: chỉ số huyết học, sinh hóa trước và sau điều trị TCZ có thay đổi không đáng kể.

Bảng 4. Kết quả về hiệu quả điều trị của Triclabendazole qua các thời điểm theo dõi

CHỈ SỐ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ SAU ĐIỀU TRỊ	Tỷ lệ khỏi các triệu chứng hoặc dấu chứng			
	Thời điểm D ₃₀	Thời điểm D ₉₀	Thời điểm D ₁₈₀	Chỉ tiêu đánh giá
Tiêu chuẩn chính cận lâm sàng				
Tổn thương trên siêu âm (mờ, không còn thâm nhiễm, tăng âm)	32/128 (25.00%)	85/128 (66.41%)	124/128 (96.88%)	Echo (-)
ELISA với <i>F.gigantica</i> specific antigen.	N/A	108/128 (84.38%)	123/128 (96.09%)	< 1/1.600
Bạch cầu Eosin giảm	102/128 (79.69%)	120/128 (93.75%)	126/128 (98.44%)	< 8%
Tiêu chuẩn bổ sung				
Triệu chứng, dấu chứng lâm sàng	120/128 (93.75%)	125/128 (97.66%)	128/128 (100%)	Giảm/mất
Men SGOT, SGPT, Alk.phosphate	120/128 (93.75%)	126/128 (98.44%)	128/128 (100%)	B.thường

Nhận xét: sau điều trị, phần lớn tổn thương tiến triển rõ bắt đầu từ tháng thứ 3 trở đi, HGKT giảm chậm; BCAT giảm và triệu chứng lâm sàng giảm rất nhanh sau 1 tháng.

Bảng 5. Một số biểu hiện có khả năng là tác dụng phụ liên quan sau điều trị

DẤU CHỨNG & TRIỆU CHỨNG	TE (n = 128)		NL (n = 350)		Thời điểm Biểu hiện (ngày)
	SL	%	SL	%	
Đau quặn/ co thắt đường mật	11	8.59	210	60.0	2-30
Đau thượng vị + buồn nôn	8	6.25	34	9.71	2-60
Tức ngực, khó thở	2	1.56	12	3.43	2-30
Ngứa có kèm nổi mề đay	9	7.03	25	7.14	2-38
Đại tiện phân sệt, không thành khuôn	6	4.69	32	9.14	2-15
Nhức đầu, chóng mặt	2	1.56	4	1.14	2-7

Nhận xét: tác dụng phụ sau dùng thuốc hay gặp nhất là đau do co thắt đường mật, rối loạn tiêu hóa và nổi ngứa, mề đay, triệu chứng khác ít gặp hơn.

5. BÀN LUẬN

5.1. Một số đặc điểm dịch tễ học và yếu tố nguy cơ của bệnh nhi mắc SLGL.

Qua thăm khám, chẩn đoán, điều trị và theo dõi hơn 150 bệnh nhân SLGL, song con số đủ tiêu chuẩn đến khi kết thúc nghiên cứu chỉ còn 128 (85.33%, tỷ lệ mắc theo giới nữ mắc gấp 4.5 lần nam, giải thích vấn đề tại sao ưu thế về giới tính thì hiện tại qua nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho biết tỷ lệ nam/nữ là 12/104 (Wessely K và cs.,1999) hoặc 78/171 (N.V.Đê và cs.,2001) hoặc 39/251 (H.H.Quang và cs.,2006) vẫn đang còn tranh luận [4],[5],[7]; tuổi trung bình mắc bệnh là 45.52 ± 10.20 . Hầu hết bệnh nhân có dùng các loài thủy sinh (97.8%) với nhiều mục đích khác nhau (ăn uống, xay làm thuốc uống, thoa chữa bệnh), số lượng và chủng loại rau xanh này phần lớn là mua từ đất liền (thành phố và nông thôn Quảng Ngãi) mang sang đảo (92.5%); 3.4 % người có liên quan sử dụng phân gia súc tưới tiêu và đặc biệt có 0.12% số BN ăn gan sống hoặc chỉ luộc tái, đã gây phản ứng tại chỗ hầu họng (hội chứng Halzoun).

5.2. Biểu hiện triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhi mắc SLGL

5.2.1. Triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị bằng tricloabendazole

Đa số bệnh nhân mắc SLGL biểu hiện triệu chứng tương tự một số bệnh lý tiêu hóa khác, đau thượng vị mũi ức, vùng Chauffard Rivet (94.75%), chán ăn, buồn nôn, khó tiêu và buồn nôn hoặc nôn từng đợt (76.56%), đau tức mòi ra sau lưng và cơ dưới vai (35.94%) là một dấu hiệu khá rõ, chính vì dấu chứng và triệu chứng na na như thế khiến cho không ít bệnh nhân tự điều trị hoặc thầy thuốc lâm sàng cũng chủ quan điều trị theo hướng loét tiêu hóa mà nhiều nhất là viêm, loét dạ dày tá tràng; sốt cao hoặc sốt nhẹ, cảm giác ớn lạnh về chiều tối đến khuya chiếm tỷ lệ (36.72%); bệnh nhân sụt cân đáng kể (44.53%), phần lớn sụt cân 5-7kg/ tháng, điều này có thể do bệnh nhân không ăn uống trong một thời gian bệnh kéo dài trước khi được phát hiện. Bởi lẽ phần lớn bệnh nhân khi xuất hiện các triệu chứng ban đầu là họ thường mua thuốc tự uống hoặc đến khám nhiều chuyên khoa khác được chẩn đoán và điều trị các bệnh lý khác nhau: viêm, loét tiêu hóa, đau thần kinh liên sườn,... cho đến khi phát hiện tổn thương thì quá muộn; rối loạn tiêu hóa dạng tiêu chảy, bón, phân sệt (63.28%); biểu hiện ngứa và nổi mào đay chiếm con số không nhỏ (35.16%), dấu chứng ngứa và nổi mào đay có thể giải thích do nhiều nguyên nhân, song chính yếu vẫn là sự tăng bạch cầu eosine, IgE sự phòng thích các kháng nguyên (Apt và cs., 1999); gan to và lách to (15.63%), nhất là trẻ em thì hay gặp hơn người lớn.

5.2.2. Triệu chứng cận lâm sàng

Tất cả 128 bệnh nhân nhập viện được khám và thực hiện xét nghiệm chi tiết về sinh hóa và huyết học cho thấy trước khi điều trị các giá trị thông số này có tăng nhẹ trên ngưỡng bình thường như men gan, bạch cầu chung song đường như thay đổi không đáng kể sau điều trị bằng TCZ ở thời điểm 1-3-6 tháng ($p > 0.05$), điều này nói lên tổn thương do SLGL khu trú tại một vài HPT của gan, không hủy nhu mô gan lan rộng; ngay cả thông số Alk. phosphate chỉ tăng nhẹ khi mới vào viện và nhanh chóng giảm sau điều trị 1 tháng, tình trạng thiếu máu cũng chưa xảy ra ($Hb \geq 11 \text{ g/dl}$), mặc dù trong y văn có đề cập khía cạnh thiếu máu (có thể sản gây tán huyết, suy nhược cơ thể hoặc do nhiễm đa ký sinh trùng, nhất là giun móc/mò) như số liệu thiếu máu đã báo cáo: 49% (Boray và cs., 1998), 26.3% (Jiulong và cs., 2000), 15.6% (H.H.Quang và cs., 2006), công thức BC chung lúc nhập viện có tăng so với ngưỡng nhưng sau điều trị đã trở về bình thường. Do vậy, biến chứng nhiễm trùng, nhất là giai đoạn mạn tính (phụ nhiễm và tổn thương tập trung ở hệ đường mật) trên các bệnh nhân rất hiếm.

Thông số eosine xét về tỷ lệ, đa số bệnh nhân có eosin tăng [$>10\%$], chiếm đến 53.91%; tiếp đến eosin khoảng [8-10%] chiếm 29.69%. Mặc dù các bệnh nhân được phát hiện sớm, thường ở giai đoạn cấp (< 4 tháng) song ở đây vẫn có 8.59% bệnh nhân có tỷ lệ eosine $< 2\%$, điều này có lẽ liên quan đến tình trạng miễn dịch.

Thông số SGOT, SGPT bình thường và Alk.phosphatase trên mức bình thường khi mới nhập viện, điều này biểu hiện bệnh chưa có sự hủy hoại gan và xuất hiện viêm xơ, tắc nghẽn đường mật vì thực tế lâm sàng bệnh SLGL phần lớn khi phát hiện là bệnh đã ở giai đoạn muộn; và lại tổn thương giải phẫu bệnh của sản là trên hệ gan lẫn mật. Sau điều trị, thông số này trở về bình thường vào tháng thứ 6 (100%) có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$). Cùng với alk.phosphate, thông số SGOT và SGPT có giá trị nằm trong giới hạn bình thường trước điều trị, nhưng sau 1 tháng chúng tôi nhận thấy có tăng nhẹ các thông số này, có lẽ do cơ chế bệnh học khi sản bị tác động bởi TCZ, gây tổn thương lan tỏa tạm thời một thời gian, khiến tăng nhẹ men gan. Nhìn chung, các thông số sinh hóa này sau điều trị đã giảm và trở về bình thường trong tất cả các ca. Chỉ số ure và creatinin trước và sau điều trị không thay đổi đáng kể, chứng tỏ thuốc không ảnh hưởng lên chức năng thận trong suốt quá trình theo dõi ($p > 0.05$) và đề nghị 2 thông số này chỉ nên đánh giá trước điều trị, nghĩa là tại thời điểm D_0 .

Hiệu giá kháng thể (HGKT) của FascELISA với kháng nguyên đặc hiệu *F.gigantica* trên các

bệnh nhân phần lớn khi vào viện ở ngưỡng 1/3200 (55.47%) và 1/6400 (37.50%); chúng tôi nghĩ rằng với các ngưỡng HGKT như vậy là phù hợp vì mức độ hiệu giá có liên quan với mức độ nặng của bệnh, nghĩa là liên quan đến thời gian từ khi nhiễm *metacercariae* đến khi được chẩn đoán và xét nghiệm miễn dịch, rõ ràng là bệnh nhân được phát hiện và điều trị muộn. Đặc biệt, ngoài FascELISA (+) chúng tôi vẫn gặp 4 bệnh nhân (3.13%) có FascELISA (-), nhưng biểu hiện triệu chứng lâm sàng rất điển hình kèm tổn thương trên SA dạng SLGL, và lại các ca này không đáp ứng với liệu trình điều trị tiêu hóa khác, nên chúng tôi cũng đưa vào nghiên cứu và điều đó giúp chúng tôi khẳng định hơn là tiến triển hồi phục của bệnh nhân sau điều trị đặc hiệu bằng TCZ rất tốt. Bổ sung thêm cho lý giải này, rằng khu vực châu Á, loài phổ biến là *Fasciola gigantica*, trong đó có Việt Nam, song số liệu trước đây cũng đã ghi nhận Việt Nam có loài *Fasciola hepatica* (Mas-Coma và cs.,1980) và nghiên cứu phân tích hệ gen ty thể đã cho thấy loài SLGL của Việt Nam là loài lai (L.T.Hòa và cs.,2003), nên khả năng FascELISA(-) trong một vài trường hợp là khó tránh khỏi khi chúng ta dùng kit chẩn đoán SLGL có kháng nguyên chỉ đặc hiệu loài *F. gigantica*.

5.3. Hiệu quả điều trị của TCZ trong cải thiện triệu chứng bệnh nhân nhiễm *F. gigantica*.

Thực hành lâm sàng bệnh SLGL, xét nghiệm phát hiện trứng sán trong phân được xem là “chuẩn vàng” và hướng dẫn của tổ chức y tế thế giới (WHO) và nghiên cứu ở Iran, Ai Cập, Thổ Nhĩ Kỳ khi đánh giá hiệu quả thuốc TCZ là dựa vào tỷ lệ sạch trứng sán sau điều trị. Song nghiên cứu này, chúng tôi đã không phát hiện được ca nào có trứng sán (có lẽ lấy phân không đúng thời điểm hoặc do *F. gigantica* sống không đủ thời gian đến giai đoạn trưởng thành để đẻ trứng khi ký sinh trong người). Chính vì vậy, để đánh giá hiệu quả, chúng tôi dựa vào: [1] Cải thiện triệu chứng lâm sàng, [2] Phục hồi tổn thương trên SA và [3] FascELISA chuyển sang (-), giảm tỷ lệ eosin.

+ Cải thiện lâm sàng, nhất là đau hoặc tức vùng thượng vị-Chauffard Rivet, hạ sườn (P) đã giảm rất nhanh, 93.75% bệnh nhân giảm đau sau 1 tháng, không còn khó tiêu, đầy bụng, hết rối loạn đại tiện; 97.66% bệnh nhân cải thiện sau 3 tháng, đến tháng thứ 6 thì 100% bệnh nhân không còn biểu hiện lâm sàng.

+ Chuyển đổi huyết thanh với FascELISA sau điều trị về (-) có ý nghĩa thống kê (bảng 4). Vì sự tồn tại của kháng nguyên sau điều trị kéo dài, nên chúng tôi chỉ bắt đầu đánh giá thay đổi hiệu giá FascELISA bắt đầu sau 3 tháng; kết quả cho thấy ở thời điểm 3 tháng có đến 84.38% số bệnh nhân chuyển sang (-) và đến tháng thứ 6 là 96.09% chuyển (-). Số liệu này tương tự như kết quả của một số tác giả trong và ngoài nước (Kajacksy và cs., 2000; H.H.Quang và cs.,2006). Sự chuyển đổi từ (+) sang (-) này cho biết khi sử dụng TCZ điều trị bệnh SLGL thì tùy thuộc vào mức độ đáp ứng miễn dịch và giai đoạn bệnh cấp hay mạn tính. Mặc dù hiệu quả đạt tối đa trong việc cải thiện triệu chứng lâm sàng lẫn cận lâm sàng, tuy nhiên với lâm sàng đã hết, eosin và tổn thương trên SA trong nghiên cứu vẫn còn một tỷ lệ nhỏ (<3%) bệnh nhân vẫn còn (+) hoặc còn thấy tổn thương mờ, chúng tôi tiếp tục theo dõi đến tháng thứ 9, các bệnh nhân đã ổn định mà không cần phải dùng đến liều thứ 2.

+ Tổn thương gan trên SA hồi phục dần dần, số liệu bảng 4 cho thấy đến thời điểm 3 tháng thì 66.41% ổ tổn thương đã giảm và mất, đến thời điểm 6 tháng có đến 96.88% cải thiện tốt, diễn tiến cải thiện trên SA tốt song song với giảm và mất triệu chứng lâm sàng, tuy có chậm hơn. Về chi tiết, sau 1 tháng, hình ảnh tổn thương dường như không hề thay đổi mà chỉ thấy có phản ứng co hồi, giai đoạn bù và làm đầy tổ chức, thâm nhiễm giảm dần, song kích thước giảm không đáng kể, chỉ 25% là hết tổn thương cho các trường hợp nhẹ và kích thước ổ nhỏ; sau 3 tháng 66.41% hồi phục và dường như không còn nhìn rõ tổn thương hoặc mất hoàn toàn, tiếp tục theo dõi cho thấy nhu mô gan trở về bình thường, khó nhận biết vùng tổn thương trước đó ở thời điểm tháng thứ 6 là 96.88%, cùng lúc kết quả FascELISA (-) tại tháng thứ 6 là 96.09%.

Chỉ số về SA, bạch cầu eosin và FascELISA là bộ ba tiêu chuẩn chính cận lâm sàng để đánh giá hiệu quả điều trị trong nghiên cứu này thay đổi rất có ý nghĩa, điều đó chứng minh cho hiệu quả thuốc TCZ trong điều trị SLGL và cụ thể hiệu quả TCZ sau 6 tháng điều trị SLGL *Fasciola gigantica* là 96.09% (FascELISA) đến 96.88% (SA) và 100% cải thiện về mặt lâm sàng; kết quả chữa khỏi ở đây cao hơn so với một số tác giả trước là 94% (Wessely K và cs) và 79-100% (Hammouda và cs).

5.3. Tác dụng phụ của triclabendazole và độ an toàn của thuốc

Tác dụng phụ của TCZ chỉ thoáng qua và hậu quả có thể do thuốc làm liệt, gây chết sán hoặc ly giải kháng nguyên và độc tố, xác sán gây tắc nghẽn bán phần hoặc toàn phần đường dẫn mật và điều này phù hợp với báo cáo y văn (Medrano F và cs.,1999). Thời điểm xuất hiện tác dụng phụ từ ngày thứ 2 - 30 sau điều trị:

+ Đau thượng vị-Chauffard Rivet hoặc buồn nôn là các triệu chứng thường gặp nhất sau dùng TCZ với tỷ lệ lần lượt 8.59-6.25%, Phản ứng ngứa không kèm nổi mào đay, biểu hiện 7.03%, tương đương kết quả nghiên cứu khác (H.H.Quang; n=350, 9.14%).

+ Đại tiện phân lỏng và sệt, đi phân không thành khuôn là một triệu chứng cũng hay gặp ở trẻ em khi điều trị TCZ với 4.69%; nhưc đầu, chóng mặt hiếm khi xảy ra khi dùng TCZ, chỉ chiếm 1.56%, sau 24-48 giờ thì các triệu chứng này không còn nữa.

6. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn (n = 128) cho thấy đặc điểm dịch tễ học của bệnh tại huyện đảo này cần mở rộng nghiên cứu và cần thiết đánh giá yếu tố nguy cơ nhằm có biện pháp phòng bệnh thích hợp; lâm sàng và cận lâm sàng tương đối rõ của bệnh lý ký sinh trùng; hiệu quả điều trị của TCZ rất cao (trên 95%) trong khi tác dụng phụ không đáng kể. Chúng tôi hy vọng rằng TCZ sớm được khuyến cáo sử dụng và đưa vào danh mục thuốc thiết yếu của Bộ Y tế Việt Nam để điều trị bệnh SLGL cho cả trẻ em và người lớn.

TÓM TẮT

Giới thiệu và mục tiêu: Sán lá gan lớn (SLGL) là bệnh của hệ gan mật gây ra bởi loài *Fasciola spp.* Con người bị nhiễm tình cờ do ăn phải rau sống hoặc uống nước lã có chứa các *metacercariae*. Nghiên cứu được thực hiện nhằm mô tả một số đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng và hiệu quả điều trị triclabendazole (TCZ) trên bệnh nhân mắc SLGL. *Phương pháp:* tổng số 128 đối tượng đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu ngang mô tả và thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, thời gian theo dõi 180 ngày; hiệu quả điều trị TCZ được đánh giá qua hiệu giá kháng thể, tỷ lệ eosin, siêu âm gan mật, cải thiện triệu chứng. *Kết quả:* một số loài thủy sinh có thể là yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng thường gặp trên bệnh nhân SLGL: đau vùng thượng vị-mũi ức (93.75%), đầy bụng, buồn nôn và nôn (76.56%), rối loạn tiêu hóa (63.28%), ngứa (35.16%), sụt cân (44.53%); 100% bệnh nhân có tổn thương gan trên SA, 96.87% có FascELISA (+), 83.60% tăng eosin, tất cả không tìm thấy trứng trong phân; hiệu quả TCZ được chứng minh qua cải thiện triệu chứng, sự phục hồi tổn thương trên SA và chuyển đổi huyết thanh sang (-) sau 6 tháng lần lượt là 100%, 99.88% và 96.09%; Thuốc có độ an toàn cao, tác dụng phụ thoáng qua, không cần can thiệp y tế. *Kết luận:* dịch tễ học của bệnh liên quan đến thói quen ăn uống, hình ảnh lâm sàng tương tự số bệnh lý tiêu hóa và gan mật; FascELISA, eosin và SA là những tiêu chuẩn chính rất có giá trị để chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh; TCZ là thuốc diệt SLGL có tiềm lực cao, điều trị triệt để khỏi 96.09-100% trên *F.gigantica* với liều 10mg/kg duy nhất.

SOME EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS , CLINICAL AND PARACLINICAL

MANIFESTATIONS OF FASCIOLIASIS

AND THERAPEUTIC EFFICACY OF TRICLABENDAZOLE (TCZ)

AT ISLAND DISTRICT OF LY SON, QUANG NGAI PROVINCE, VIETNAM, 2004-2007

Huynh Hong Quang *et al.*,

SUMMARY

Background and objectives: Fascioliasis is a disease of the hepatobiliary system. It is transmitted to humans via contaminated water or green vegetables which attached *metacercariae*. This study aimed to describe of clinical, paraclinical aspects and assess of therapeutic efficacy of TCZ in treatment of *F. gigantica* fascioliasis. Patients and methods: 128 patients with *F. gigantica* infection were enrolled in a cross-sectional and non-comparative trial randomised clinical trials study design with TCZ dose of 10mg/kg body weight. Efficacy and tolerability of treatment was assessed by determination of *F. gigantica* antibody titer and by ultrasonography (US) which were systematically performed pre-therapy and on Day₃₀₋₉₀₋₁₈₀ post-therapy. Results: At pre-treatment, clinical manifestations included of epigastric and Chauffard-Rivet area pain (93.75%), flatulence, nausea and intermittent vomiting (76.56%), digestive disorders (63.28%), itch and allergy (35.16%), weight loss (44.53%); laboratory findings included of hepatobiliary lesions by US (100%), positive ELISA test with *Fasciola gigantica* antigen (96.87%), eosinophil of 83.60% and all negative stool examination with egg. After treatment, most of the clinical symptoms, eosin rate, hepatobiliary lesions on ultrasound were decreased to normal within 3-6 months (nearly 100%). The seroconversion of FascELISA become negative of 96.09% for 6 months. The drug was well-tolerated and side effects were inconsiderable and transient. Conclusions: Clinical symptoms of children fascioliasis may mimic a wide spectrum of hepatic and biliary disorders; three key criteria of US with hepatobiliary lesion, positive FascELISA and eosinophilia were very important for diagnosis, assess plus follow-up post treatment; the cure rate and efficacy of TCZ were 96.09% (FascELISA) and 99.06% (US images) at 6 months. Thus, TCZ-a potent fasciolicide, being effective at 10mg/kg in split dose.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Huỳnh Hồng Quang và cs (2007). “Hiệu quả điều trị và tính dung nạp triclabendazole trên bệnh nhân nhiễm sán lá gan lớn *Fasciola gigantica* và bước đầu sử dụng metronidazole chống kháng các trường hợp *Fasciola gigantica* thất bại với TCZ ở khu vực miền Trung Tây Nguyên, 2004-2006”. *Tạp chí y học thực hành thành phố Hồ Chí Minh, số đặc biệt chuyên đề kỷ sinh trùng, tập 11, phụ bản của số 2/2007, tr.15-23.*
2. Lawrence M. Tierney, Stephen J. Mcphee (2005). “Fascioliasis”. *Current medical diagnosis and treatment, Lange Publishing House; pp.1457-1465.*
3. Hammouda NA et al (1995). Therapeutic effects of triclabendazole in patients with fascioliasis in Egypt. *Journal of the Egyptian Society of Parasitology, 25:32-43.*
4. Talaie H, Emami H (2004). “Randomized trial of a single, double and triple dose of 10mg/kg of a human formulation of triclabendazole in patients with fascioliasis”. *Clinical and experimental Pharmacology and physiology, 31:777-782.*

Địa chỉ liên hệ:

Ths.Bs. Huỳnh Hồng Quang

Trưởng khoa khám và điều trị bệnh nhiệt đới

Viện Sốt rét-KST-CT Quy Nhơn

611B Nguyễn Thái Học, thành phố Quy Nhơn, Bình Định

ĐT: 0905.103 496

Email: huynhquangimpe@yahoo.com