

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**ĐỖ THU HẰNG**

**ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA HÚT THUỐC LÁ  
TRÊN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM NHA CHU  
QUA KẾT QUẢ LÂM SÀNG, VI KHUẨN VÀ MIỄN DỊCH**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**ĐỒ THU HẰNG**

**ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA HÚT THUỐC LÁ  
TRÊN HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM NHA CHU  
QUA KẾT QUẢ LÂM SÀNG, VI KHUẨN VÀ MIỄN DỊCH**

**Chuyên ngành: Răng – Hàm – Mặt**

**Mã số: 62720601**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:**

**PGS. TS. NGUYỄN THỊ KIM ANH**

**TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2021**



## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

Đỗ Thu Hằng

## MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Mục lục.....	i
Danh mục các chữ viết tắt.....	iii
Bảng đối chiếu thuật ngữ Anh – Việt.....	v
Danh mục các bảng .....	vi
Danh mục các hình.....	viii
Danh mục các biểu đồ .....	x
Danh mục các sơ đồ .....	xii
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU</b>	<b>4</b>
1.1. Viêm nha chu .....	4
1.2. Điều trị nha chu không phẫu thuật trong viêm nha chu mạn .....	12
1.3. Ảnh hưởng của hút thuốc lá lên đáp ứng điều trị nha chu không phẫu thuật.....	24
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b>	<b>32</b>
2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	32
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	32
2.3. Thời gian và địa điểm tiến hành nghiên cứu .....	34
2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu.....	34
2.5. Xác định các biến trong nghiên cứu.....	36
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường thu thập số liệu .....	37
2.7. Quy trình nghiên cứu .....	45
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu .....	55
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	57
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b>	<b>60</b>
3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.....	60
3.2. Sự thay đổi các chỉ số nha chu lâm sàng, mức độ vi khuẩn phức hợp đồ,	61



nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu sau điều viêm nha chu ở nhóm không hút thuốc lá .....	
3.3. Sự thay đổi các chỉ số nha chu lâm sàng, mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu sau điều viêm nha chu ở nhóm hút thuốc lá.....	69
3.4. So sánh hiệu quả cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng, mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa 2 nhóm bệnh nhân viêm nha chu mạn có và không có hút thuốc lá sau điều trị.....	76
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN</b>	89
4.1. Bàn luận về đối tượng và phương pháp nghiên cứu .....	89
4.2. Bàn luận về kết quả nghiên cứu .....	98
4.3. Ý nghĩa ứng dụng và hạn chế của đề tài .....	121
<b>KẾT LUẬN</b> .....	124
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	
<b>CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	
PHỤ LỤC 1: Trang thông tin dành cho bệnh nhân tham gia nghiên cứu. ....	
PHỤ LỤC 2: Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu. ....	
PHỤ LỤC 3: Chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. HCM.....	
PHỤ LỤC 4: Định chuẩn đánh giá độ kiên định.....	
PHỤ LỤC 5: Bảng thu thập số liệu bằng bảng câu hỏi phụ lục .....	
PHỤ LỤC 6: Bệnh án nha chu.....	
PHỤ LỤC 7: Hình ảnh trong nghiên cứu.....	
PHỤ LỤC 8: Danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu.....	
PHỤ LỤC 9: Xác nhận thực hiện các xét nghiệm.....	



## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

	Tiếng Anh	Tiếng Việt
<i>Aa</i>	<i>Aggregatibacter</i> <i>actinomycetemcomitans</i>	
AAP	American Academy of Periodontology	
AO	Acrydin orange	
BANA	N-benzoyl-DL-arginine-2 naphthylamide	
BCTT		Bạch cầu trung tính
BoP	Bleeding on Probing	
CAL	Clinical attachment loss	
cs		Cộng sự
ĐHYD - TP. HCM		Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
ELISA	The enzyme-linked immunosorbent assay	
GI	Gingival index	
HTL		Hút thuốc lá
ICC	Intra class correlation	
Ig	Immunoglobulin	
IL	Interleukin	
KHTL		Không hút thuốc lá
LC-XLMCR		Lấy cao- Xử lý mặt chân răng
LL-37	Cathelicidin -37	
MMP	Matrix metalloproteinases	
OD	Optical density	
OPG	Osteoprotegerin	
PCR	Polymerase chained reaction	




---

PD	Pocket depth	
<i>Pg</i>	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	
PG	Prostaglandins	
<i>Pi</i>	<i>Prevotella intermedia</i>	
PII	Plaque index	
RANK	Receptor activator of nuclear factor	
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand	
T <sub>0</sub>		Trước điều trị
T <sub>1</sub>		Sau điều trị 1 tháng
T <sub>2</sub>		Sau điều trị 2 tháng
T <sub>3</sub>		Sau điều trị 3 tháng
<i>Td</i>	<i>Treponema denticola</i>	
<i>Tf</i>	<i>Tannerella forsythia</i>	
TNF - $\alpha$	Tumor necrosis factor - alpha	
VNC		Viêm nha chu
[BCTT]/NB		Nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt
[MMP-8]/DN		Nồng độ MMP-8 dịch nước

---



## BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

Tiếng Anh	Tiếng Việt
American Academy of Periodontology	Hội Nha chu học Hoa Kỳ
Bleeding on Probing	Chảy máu khi thăm khám
Clinical attachment loss	Mất bám dính lâm sàng
Gingival index	Chỉ số nướu
Immune-inflammatory response	Đáp ứng miễn dịch – viêm
Maintenance phase	Điều trị duy trì
Intra class correlation	Hệ số tương quan nội lớp
Matrix metalloproteinases	Men tiêu khung protein
Neutrophil	Bạch cầu trung tính
Nonsurgical phase	Điều trị nha chu không phẫu thuật
Osteoclast	Hủy cốt bào
Periodontitis	Viêm nha chu
Plaque index	Chỉ số mảng bám
Pocket depth	Độ sâu túi nha chu
Polymerase chained reaction	Phản ứng chuỗi polymerase
Receptor activator of nuclear factor kappa-B	Chất kết nối với chất hoạt hóa thụ thể của yếu tố nhân kappa-B
Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand	Thụ thể hoạt hóa của yếu tố nhân kappa-B
Red complex	Vi khuẩn phức hợp đỏ
Scaling - rootplaning	Lấy cao- Xử lý mặt chân răng
Subgingival plaque	Mảng bám dưới nướu
Surgical phase	Điều trị nha chu phẫu thuật
The enzyme-linked immunosorbent assay	Xét nghiệm miễn dịch hấp thụ liên kết với enzyme
Tumor necrosis factor - alpha	Yếu tố hoại tử u nhóm alpha



## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Mức độ trầm trọng VNC theo Hội Nha chu học Hoa Kỳ 2015.....	11
Bảng 1.2: Mức độ lan rộng VNC theo Hội Nha chu học Hoa Kỳ 2015.....	11
Bảng 2.1: Tiêu chuẩn chẩn đoán VNC mạn mức độ trung bình hoặc nặng, dạng toàn thể của Hội Nha chu học Hoa Kỳ.....	32
Bảng 2.2: Định nghĩa biến nghiên cứu .....	36
Bảng 2.3: Tiêu chuẩn chỉ số PII theo Loe và Silness, 1967.....	42
Bảng 2.4: Tiêu chuẩn chỉ số GI theo Loe và Silness, 1967 .....	42
Bảng 2.5: Thang đánh giá điểm số BANA.....	44
Bảng 3.1: Số lượng bệnh nhân và tuổi trung bình của từng nhóm.....	60
Bảng 3.2: So sánh sự thay đổi chỉ số PII, GI và BoP toàn miệng của nhóm KHTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng.....	61
Bảng 3.3: So sánh sự thay đổi các chỉ số PII, GI và BoP tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng	63
Bảng 3.4: So sánh sự thay đổi số vị trí biểu hiện BANA tại vị trí lấy mẫu của	66
Bảng 3.5: So sánh sự thay đổi các chỉ số PII, GI và BoP toàn miệng của nhóm HTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng.....	69
Bảng 3.6: So sánh sự thay đổi các chỉ số PII, GI và BoP tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng .....	71
Bảng 3.7: So sánh sự thay đổi số vị trí biểu hiện BANA tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL qua các thời điểm T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> , T <sub>2</sub> , T <sub>3</sub> .....	73
Bảng 3.8: So sánh các chỉ số PII, GI, BoP, PD và CAL toàn miệng giữa hai nhóm HTL và KHTL trước điều trị VNC	77
Bảng 3.9: So sánh các chỉ số PII, GI, BoP, PD và CAL tại vị trí lấy mẫu giữa hai nhóm HTL và KHTL trước điều trị VNC .....	78
Bảng 3.10: So sánh chỉ số PII, mức giảm GI và BoP toàn miệng giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng .....	79
Bảng 3.11: So sánh các chỉ số PD, CAL và mức giảm PD, CAL toàn miệng giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng .....	80



Bảng 3.12: So sánh chỉ số PII, mức giảm GI và BoP tại vị trí lấy mẫu giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng .....	81
Bảng 3.13: So sánh các chỉ số PD, CAL và mức giảm PD, CAL tại vị trí lấy mẫu giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng .....	82
Bảng 4.1: Độ sâu túi ban đầu và mức giảm độ sâu túi (toàn miệng) sau 3 tháng điều trị ở nhóm KHTL so với nghiên cứu khác .....	99
Bảng 4.2: Độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng ban đầu - sau 3 tháng và mức giảm PD, CAL tại vị trí lấy mẫu sau điều trị ở nhóm KHTL so với một số nghiên cứu.....	101
Bảng 4.3: Biểu hiện kết quả BANA vào thời điểm T <sub>0</sub> , T <sub>1</sub> và T <sub>3</sub> ở nhóm KHTL so với một số nghiên cứu khác .....	103
Bảng 4.4: Sự thay đổi độ sâu túi và mức tăng bám dính lâm sàng toàn miệng ở nhóm HTL sau 3 tháng điều trị so với một số nghiên cứu khác .....	106
Bảng 4.5: Sự thay đổi độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng tại vị trí lấy mẫu ở nhóm HTL sau 3 tháng điều trị so với một số nghiên cứu.....	108

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1: Chuỗi hoạt hóa MMP phá hủy mô liên kết trong VNC.....	6
Hình 1.2: MMPs điều hòa sự tiêu xương.....	7
Hình 1.3: Sơ đồ minh họa sinh bệnh học VNC.....	8
Hình 1.4: Độ sâu túi khi thăm khám và mất bám dính lâm sàng.....	9
Hình 1.5: Hình ảnh xương ổ trên phim X quang.....	9
Hình 1.6: Sơ đồ kế hoạch điều trị viêm nha chu mạn.....	13
Hình 1.7: Túi nha chu.....	18
Hình 1.8: Hoạt động của BCTT trong quá trình sửa chữa vết thương.....	20
Hình 2.1: Cây đo túi UNC-15 có chia vạch .....	38
Hình 2.2: Bộ xử lý mặt chân răng cầm tay.....	38
Hình 2.3: Mũi xử lý mặt chân răng siêu âm H2R và H2L.....	38
Hình 2.4: Dụng cụ thu thập nước bọt.....	38
Hình 2.5: Dụng cụ thu thập dịch nướu .....	38
Hình 2.6: Dụng cụ lấy mảng bám và thực hiện xét nghiệm BANA.....	39
Hình 2.7: Máy ly tâm.....	39
Hình 2.8: Kính hiển vi huỳnh quang.....	39
Hình 2.9: Bộ kit ELISA MMP-8 của công ty Abcam.....	40
Hình 2.10: Máy rửa tự động.....	40
Hình 2.11: Máy ủ có lắc.....	40
Hình 2.12: Máy đọc ELISA.....	40
Hình 2.13: Cách thăm khám túi nha chu.....	43
Hình 2.14: Thu thập dịch nướu trên lâm sàng.....	47
Hình 2.15: Eppendorf chứa băng giấy nha chu thấm dịch nướu và dung dịch đệm.....	47
Hình 2.16: Lấy mảng bám dưới nướu.....	48
Hình 2.17: Đưa mảng bám lên khuôn dưới que thử.....	48
Hình 2.18: Máy ủ đang hoạt động.....	49
Hình 2.19: Xử lý mặt chân răng bằng dụng cụ siêu âm.....	49
Hình 2.20: Xử lý mặt chân răng bằng dụng cụ cầm tay.....	49
Hình 2.21: Bơm rửa túi nha chu với PVD-I 0,5%.....	51



Hình 2.22: Kiểm tra bề mặt chân răng sau xử lý mặt chân răng.....	50
Hình 2.23: Tế bào bạch cầu trung tính.....	52
Hình 2.24: Chuẩn bị thang chuẩn và pha loãng theo bậc.....	53





## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Sự thay đổi chỉ số PD và CAL toàn miệng của nhóm KHTL qua các thời điểm $T_0, T_1, T_2, T_3$ .....	63
Biểu đồ 3.2: Sự thay đổi chỉ số PD và CAL tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL qua các thời điểm $T_0, T_1, T_2, T_3$ .....	65
Biểu đồ 3.3: So sánh sự thay đổi điểm số BANA tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL qua các thời điểm $T_0, T_1, T_2, T_3$ .....	67
Biểu đồ 3.4: So sánh nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL qua các thời điểm $T_0, T_1, T_2, T_3$ .....	68
Biểu đồ 3.5: So sánh sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL sau điều trị VNC 3 tháng.....	69
Biểu đồ 3.6: So sánh sự thay đổi chỉ số PD và CAL toàn miệng của nhóm HTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng.....	71
Biểu đồ 3.7: So sánh sự thay đổi chỉ số PD và CAL tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL qua các thời điểm $T_0, T_1, T_2, T_3$ .....	73
Biểu đồ 3.8: So sánh nồng độ BCTT nước bọt giữa hai nhóm KHTL và HTL trước điều trị.....	74
Biểu đồ 3.9: So sánh nồng độ BCTT nước bọt của nhóm HTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng .....	75
Biểu đồ 3.10: So sánh sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL sau điều trị VNC 3 tháng .....	76
Biểu đồ 3.11: So sánh biểu hiện BANA giữa 2 nhóm KHTL và HTL trước điều trị .....	83
Biểu đồ 3.12: So sánh điểm số BANA giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng tại vị trí lấy mẫu .....	84
Biểu đồ 3.13: So sánh số vị trí biểu hiện BANA tại vị trí lấy mẫu giữa hai nhóm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng.....	84
Biểu đồ 3.14: So sánh nồng độ BCTT nước bọt giữa hai nhóm KHTL và HTL trước điều trị.....	85

Biểu đồ 3.15: So sánh mức thay đổi nồng độ BCTT nước bọt giữa nhóm KHTL và HTL tại thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng so với trước điều trị.....	86
Biểu đồ 3.16: So sánh nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa 2 nhóm KHTL và HTL trước điều trị.....	87
Biểu đồ 3.17: So sánh mức giảm nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa hai nhóm HTL và KHTL sau điều trị VNC 3 tháng.....	88



## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1: Tóm tắt thiết kế nghiên cứu .....	59
--	----



## ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm nha chu là bệnh nhiễm trùng, xảy ra do sự mất cân bằng giữa đáp ứng của cơ thể đối với sự tấn công của vi khuẩn, gây phá hủy mô nha chu và tiêu xương ổ. Nếu không được điều trị thích hợp, nhiễm trùng nha chu kéo dài dẫn đến mất răng, ảnh hưởng đến chức năng ăn nhai, phát âm và thẩm mỹ. Hút thuốc lá là một trong các yếu tố nguy cơ của bệnh nha chu, không những ảnh hưởng lên tần suất và mức độ trầm trọng của bệnh mà còn dẫn đến đáp ứng điều trị kém [79]. Nhiều nghiên cứu cho thấy người hút thuốc lá có đáp ứng lâm sàng đối với điều trị nha chu không phẫu thuật kém hơn người không hút. Đối với túi nha chu có độ sâu 5-7 mm, trung bình mức giảm độ sâu túi và tăng bám dính lâm sàng sau điều trị đối với nhóm không hút thuốc lá là 1,7 mm và 0,8 mm trong khi ở nhóm hút thuốc lá là 1mm và 0,5 mm [36], [112]. Đồng thời biện pháp điều trị nha chu trên các đối tượng này gặp nhiều khó khăn hơn trong việc tác động lên hệ vi khuẩn dưới nướu và khó kiểm soát hơn sau điều trị so với người không hút thuốc lá [25], [27]. Theo khảo sát toàn cầu về tình trạng sử dụng thuốc lá (Global Adult Tobacco Survey: GATS) [115], Việt Nam có tỉ lệ nam giới hút thuốc lá chiếm đến 45%. Điều này làm gia tăng tỉ lệ bệnh nha chu và bác sĩ Răng hàm Mặt gặp nhiều trở ngại khi điều trị cho đối tượng này.

Ngoài ra, một trong những lý do khiến điều trị nha chu có thể dẫn đến thất bại cũng như nhà lâm sàng khó quản lý chặt chẽ tình trạng bệnh trong giai đoạn điều trị duy trì, mà bệnh nhân hút thuốc lá thuộc nhóm nguy cơ này, là tất cả những chẩn đoán lâm sàng tại một thời điểm chỉ cung cấp những thông tin về quá khứ bệnh, chứ không giúp xác định một cá nhân hay một vị trí đang tiến triển bệnh hay dự đoán nguy cơ phá hủy mô. Các nhà nghiên cứu hy vọng với những xét nghiệm nhận diện được các loại vi khuẩn đặc hiệu gây bệnh nha chu, đánh giá những thay đổi trong đáp ứng miễn dịch của ký chủ đối với vi khuẩn gây bệnh cũng như sự phá hủy mô sẽ giúp nhà lâm sàng nhận diện sớm những vị trí hay cá nhân đáp ứng kém đối với điều trị. Từ đó có những kế hoạch điều trị tiếp theo nhằm hạn chế tình trạng phá hủy mô nha chu âm thầm sau đó. Vì vậy, nghiên cứu ảnh hưởng của hút thuốc lá trên hiệu quả điều trị viêm nha chu qua bằng chứng lâm sàng, vi khuẩn và miễn dịch không những

giúp bác sĩ chuyên ngành nha chu hiểu biết rõ hơn về tác động của hút thuốc lá lên hệ vi khuẩn gây bệnh nha chu và đáp ứng miễn dịch của ký chủ mà còn góp phần trong điều trị và kiểm soát bệnh.

Trong viêm nha chu mạn, phức hợp đỏ (gồm 3 loài vi khuẩn *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* và *Treponema denticola*) được cho là nguyên nhân gây bệnh quan trọng nhất [108]. Cả 3 loài vi khuẩn được tìm thấy ở số lượng cao trong sang thương viêm nha chu mạn, đặc biệt ở những túi nha chu sâu hay đang tiến triển. Phức hợp này có mối liên quan rất mạnh với độ sâu túi nha chu và nhiều nghiên cứu còn nhận thấy lượng các vi khuẩn này tăng ở vị trí hoạt động và khi điều trị loại bỏ chúng thì biểu hiện lâm sàng được cải thiện [55], [117]. Trong đáp ứng miễn dịch, bạch cầu trung tính là tế bào miễn dịch đầu tiên xuất hiện chống nhiễm trùng, hiện diện rất nhiều trong nước bọt. Số lượng bạch cầu trung tính trong khe nướu, nước bọt tăng theo tình trạng nhiễm trùng ở mô nha chu và giảm sau điều trị nha chu [64], [75]. Gần đây một số ít nhà nghiên cứu phát hiện có sự khác biệt về nồng độ một số dấu ấn sinh học như MMP-8 (Matrix metalloproteinase -8), LL-37 (Cathelicidin -37) dịch nướu trong đáp ứng đối với điều trị nha chu không phẫu thuật giữa 2 nhóm bệnh nhân viêm nha chu hút thuốc lá và không hút thuốc lá [66], [82]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị viêm nha chu qua việc định mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ trong mảng bám dưới (bằng xét nghiệm nhanh BANA) và định lượng nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt (bằng xét nghiệm nước bọt) nhưng chưa có nghiên cứu thực hiện trên bệnh nhân hút thuốc lá [6], [40], [64], [72]. Ở Việt Nam, các nghiên cứu về hút thuốc lá chỉ ở mức dịch tễ như nghiên cứu về mối liên quan giữa mức độ, thời gian hút với tần suất và mức độ trầm trọng bệnh nha chu hay đánh giá kiến thức, thái độ hành vi, đặc điểm, tình trạng hút thuốc lá [3], [9]. Chưa có nghiên cứu đánh giá so sánh hiệu quả điều trị viêm nha chu trên bệnh nhân có và không có hút thuốc lá.

Với những lý do nêu trên, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này nhằm đánh giá ảnh hưởng của hút thuốc lá trên hiệu quả điều trị viêm nha chu.

## MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Đánh giá hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật ở bệnh nhân viêm nha chu mạn có và không có hút thuốc lá qua các chỉ số nha chu lâm sàng, thông số vi khuẩn và miễn dịch.

2. Đánh giá ảnh hưởng của hút thuốc lá trên hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật ở bệnh nhân viêm nha chu mạn qua các chỉ số nha chu lâm sàng, thông số vi khuẩn và miễn dịch.

Với mục tiêu cụ thể:

1. So sánh sự cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng<sup>(\*)</sup>, mức độ vi khuẩn phức hợp đồ ở mảng bám dưới nướu, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu của điều trị nha chu không phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân viêm nha chu mạn không hút thuốc lá tại thời điểm trước và sau điều trị 1, 2, 3 tháng.

2. So sánh sự cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng<sup>(\*)</sup>, mức độ vi khuẩn phức hợp đồ ở mảng bám dưới nướu, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu của điều trị nha chu không phẫu thuật ở nhóm bệnh nhân viêm nha chu mạn có hút thuốc lá tại thời điểm trước và sau điều trị 1, 2, 3 tháng.

3. So sánh hiệu quả cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng<sup>(\*)</sup>, mức độ vi khuẩn phức hợp đồ ở mảng bám dưới nướu, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa 2 nhóm bệnh nhân viêm nha chu mạn có hút thuốc lá và không hút thuốc lá sau điều trị nha chu không phẫu thuật 1, 2, 3 tháng.

(\*): Các chỉ số nha chu lâm sàng gồm: Chỉ số mảng bám PII, Chỉ số nướu GI, Chảy máu khi thăm dò BoP, Độ sâu túi nha chu PD và Mất bám dính lâm sàng CAL.

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. VIÊM NHA CHU

#### 1.1.1. Sinh bệnh học viêm nha chu

Viêm nha chu là bệnh mạn tính do nhiễm trùng mô nâng đỡ răng, kết quả là gây phá hủy mô cứng và mô mềm quanh răng.

Vi khuẩn trong màng sinh học tích tụ trong khe nướu, bắt đầu tấn công mô nha chu trực tiếp bằng cách phóng thích các độc tố hay gián tiếp qua kích thích tạo đáp ứng miễn dịch. Ngay từ đầu cơ thể đã có cơ chế bảo vệ qua dòng chảy dịch nướu, giúp ngăn cản sự bám dính của vi khuẩn vào viền nướu và bề mặt răng và loại bỏ các độc tố do chúng tiết ra khỏi khe nướu. Tuy nhiên màng sinh học cũng tạo môi trường thuận lợi và khá an toàn cho vi khuẩn tồn tại và phát triển, giúp chúng có thể trốn khỏi sự bảo vệ của ký chủ. Dấu hiệu lâm sàng đầu tiên của sự tấn công là viêm nướu có hồi phục, với các dấu chứng cơ bản của hiện tượng viêm gồm sưng, nóng, đau. Tùy theo nhiều yếu tố tác động (ví dụ tăng số lượng vi khuẩn hay nhóm vi khuẩn đặc hiệu đối với bệnh nha chu, đáp ứng viêm, tính nhạy cảm của ký chủ đối với yếu tố nguy cơ về môi trường và di truyền) mà trạng thái cân bằng giữa vi khuẩn gây bệnh nha chu và đáp ứng của ký chủ có thể bị rối loạn. Sau đó quá trình viêm lan rộng và sâu vào mô bên dưới, dần dần gây phá hủy dây chằng nha chu, tiêu xương ổ răng với biểu hiện lâm sàng là xuất hiện túi nha chu, mất bám dính lâm sàng và lung lay răng. Như vậy trong khi đặc trưng của viêm nướu là hiện tượng viêm thì đặc trưng của viêm nha chu là sự phá hủy.

Ngoài khả năng phá hủy trực tiếp thông qua các sản phẩm chuyển hóa gây độc (amoniac, hydrogen sulfide, axit butyric) và sản xuất các protease phá vỡ khung cấu trúc mô nha chu, vi khuẩn còn có một vai trò quan trọng là kích thích đáp ứng miễn dịch – viêm, ví dụ nổi bật là lipopolysaccharide được tìm thấy trên màng tế bào vi khuẩn gram âm kích thích bạch cầu trung tính di chuyển về vị trí nhiễm trùng. Sự hiện diện của vi khuẩn là điều kiện tiên quyết để khởi phát bệnh nhưng không đủ cho sự hình thành bệnh. Vi khuẩn là quan trọng vì chúng khởi phát và kéo dài tình trạng viêm, nhưng chúng chỉ chịu trách nhiệm một phần nhỏ đến sự phá hủy trực tiếp mô



nha chu. Còn cơ chế nền tảng phát triển viêm nha chu thì liên quan chặt chẽ đến tương tác giữa đáp ứng miễn dịch – viêm với vi khuẩn nha chu hiện diện trong mảng bám. Đáp ứng miễn dịch cần thiết để duy trì trạng thái mô nha chu sinh lý khỏe mạnh. Tuy nhiên, nếu đáp ứng này bị rối loạn, không thích hợp, không tự điều chỉnh hay quá mức thì đáp ứng viêm mạn tính sẽ xảy ra. Cho đến nay các nhà khoa học nhận định đáp ứng miễn dịch trong viêm nha chu bao gồm, từ sự nhận diện vi khuẩn gây bệnh của ký chủ với đáp ứng miễn dịch tự nhiên (nổi bật là khả năng thực bào của bạch cầu trung tính) đến sự hình thành đáp ứng miễn dịch thích ứng, đó là chức năng của kháng thể đặc hiệu (nghĩa là các kháng thể (immunoglobulin (Ig), tế bào T gây độc).

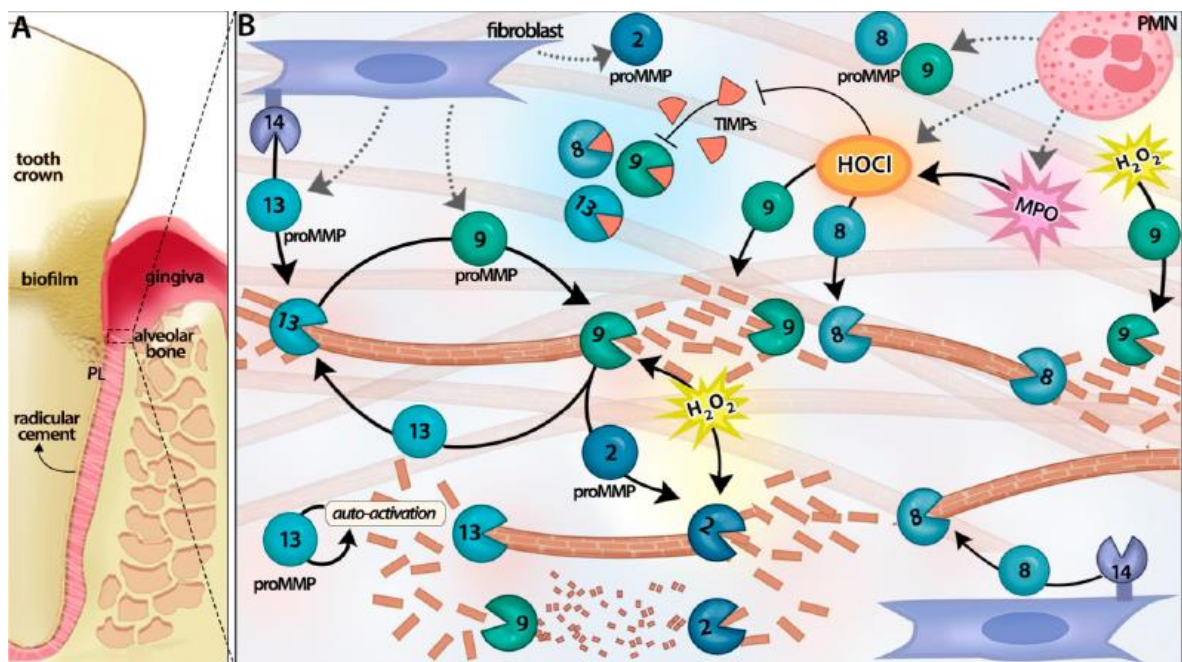
Trong quá trình đáp ứng chống lại vi khuẩn, nhiều chất trung gian viêm và các men phá hủy được sinh ra (như các cytokine tiền viêm và chống viêm, prostaglandins (PGs) và các matrix metalloproteinase (MMP)) từ các tế bào viêm (bạch cầu trung tính, đại thực bào, tế bào T, tế bào B) hay từ các tế bào của mô nha chu (tế bào biểu mô, nguyên bào sợi). Chính các chất này đóng vai trò phá hủy chính yếu trong viêm nha chu [77].

Các cytokine là chất trung gian viêm chìa khóa trong bệnh nha chu. Hai cytokine tiền viêm được nghiên cứu nhiều nhất trong sinh bệnh học viêm nha chu là IL-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ ) và TNF- $\alpha$  (Tumor necrosis factor-alpha). Nồng độ của IL-1 $\beta$  dịch nước tăng trong viêm nướu và viêm nha chu, đặc biệt có liên quan đến mức độ trầm trọng của bệnh nha chu trên lâm sàng. IL-1 $\beta$  có tác động hiệp lực với một số cytokine tiền viêm khác và PG-E<sub>2</sub> sinh ra tiêu xương. TNF- $\alpha$  cũng là cytokine tiền viêm, kích thích sự phát triển của hủy cốt bào và hạn chế sự sửa chữa mô, đồng thời kích thích tế bào nội mô biểu hiện selectin, tạo thuận lợi tuyển mộ bạch cầu, hoạt hóa đại thực bào sản xuất IL-1 $\beta$  và sinh ra PG-E<sub>2</sub> từ đại thực bào và nguyên bào sợi nướu.

Trong khi IL-1 $\beta$  và TNF- $\alpha$  có liên quan đến tiêu xương thì các MMP (là một gia đình các men phụ thuộc kẽm) có khả năng phân hủy các phân tử khuôn ngoại bào bao gồm các collagen. Do đó các MMP đóng vai trò quan trọng trong việc phá hủy mô liên kết nha chu. Trong viêm nha chu, MMP-8, MMP-9 và MMP-13 chiếm phần lớn trong các MMP, gây phân hủy collagen type I (là thành phần chính yếu của dây



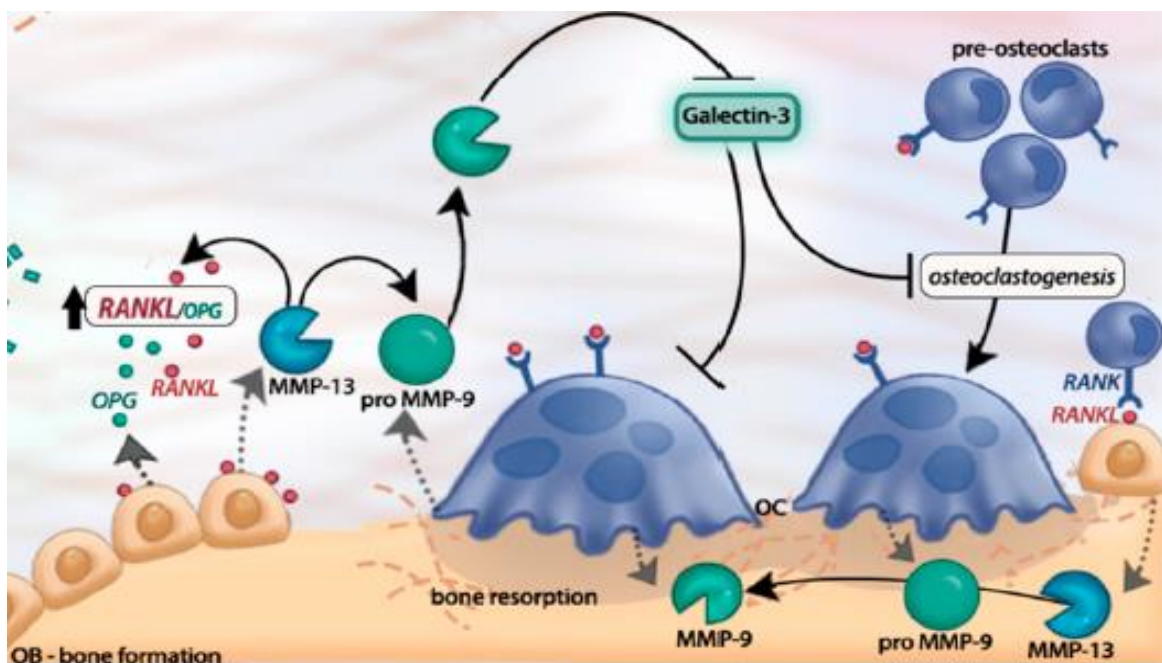
chằng nha chu). Các MMP ban đầu ở dưới dạng tiền enzyme hay tiền MMP (proenzyme hay proMMP) không hoạt động. Dưới tác dụng của các protease (từ vi khuẩn hay tế bào viêm) hay các tác nhân hóa học như  $\text{HgCl}_2$ , pH thấp... 1 phần chuỗi propeptide bị phân cắt bao gồm cả mối liên kết Zn-Cystein bị bẻ gãy và MMP trở thành dạng hoạt hóa gây phá hủy mô. Ngoài ra, một số MMP còn có thể được hoạt hóa bởi các thành viên khác của MMP hoặc tự hoạt hóa (tự phân cắt protein) [28] (hình 1.1). Việc phóng thích lượng lớn các MMP quá mức và kéo dài vào mô nha chu dẫn đến sự sụp đổ các thành phần cấu trúc mô liên kết, do đó góp phần dẫn đến các dấu chứng lâm sàng như hình thành túi nha chu và mất bám dính lâm sàng.



**Hình 1.1:** Chuỗi hoạt hóa MMP phá hủy mô liên kết (collagen) trong viêm nha chu  
 “Nguồn: Cavalla Franco, 2017” [28]

Bên cạnh việc phá hủy trực tiếp khuôn collagen của dây chằng nha chu và xương ổ răng, một số MMP còn tham gia trong điều hòa sự tiêu xương qua việc hoạt hóa và biệt hóa tế bào hủy xương. Các nhà nghiên cứu chứng minh sự phối hợp của MMP-13 với MMP-9 có liên quan đến tiêu xương ổ răng. MMP-13 có khả năng hoạt hóa proMMP-9 thành dạng hoạt động, gây cắt đứt Galectin-3 (là chất ngăn chặn quá trình hình thành hủy cốt bào) do đó góp phần vào quá trình biệt hóa của tiền hủy cốt bào. Ngoài ra, quá trình tiêu xương và tạo xương được cân bằng nhờ vai trò của trực

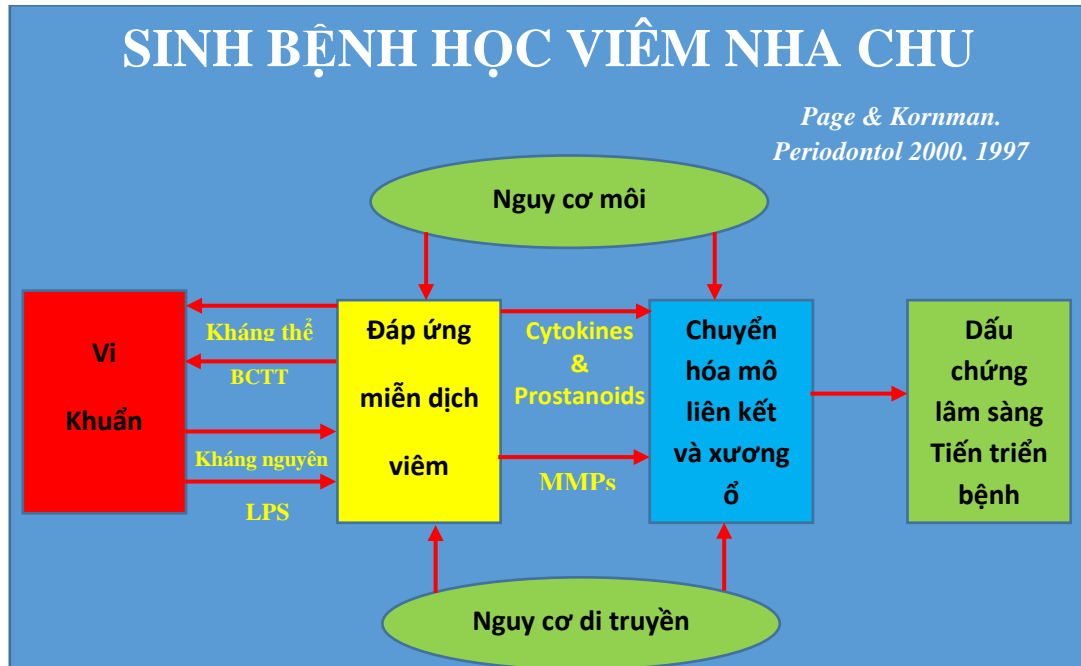
RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand), thụ thể RANK (Receptor activator of nuclear factor) và chất đối kháng OPG (Osteoprotegerin). RANKL và RANK là yếu tố chìa khóa điều hòa sự hình thành hủy cốt bào vì khi RANKL gắn kết trực tiếp vào thụ thể của nó là RANK trên bề mặt tiền hủy cốt bào và hủy cốt bào, sẽ kích thích sự biệt hóa tiền hủy cốt bào và hoạt động hủy cốt bào. OPG, là protein được tiết ra bởi tế bào tạo xương, nó cạnh tranh và khóa vị trí gắn kết RANKL, không cho RANKL gắn kết với RANK vì vậy sẽ ức chế sự biệt hóa hủy cốt bào. Các nhà nghiên cứu cho rằng MMP-13 điều khiển trực tiếp RANKL-OPG và tạo thuận lợi cho hoạt động của RANKL, do đó có liên quan đến sự tiêu xương [28] (hình 1.2). Như vậy kết quả của đáp ứng miễn dịch – viêm là sự phá hủy mô nha chu, gồm cả mô mềm là nướu răng và mô cứng là xương ổ răng. Sự phá hủy này lại tạo thuận lợi cho vi khuẩn và các sản phẩm của chúng xâm nhập sâu vào mô liên kết bên dưới.



**Hình 1.2:** MMPs điều hòa sự tiêu xương  
 “Nguồn: Cavalla Franco, 2017” [28]

Đáp ứng miễn dịch là một hệ thống sinh học rất phức tạp mà trong đó vi khuẩn, miễn dịch tự nhiên và miễn dịch thích ứng cùng tương tác và phụ thuộc lẫn nhau. Mỗi cá thể khác nhau về tính nhạy cảm đối với bệnh nha chu. Sự khác nhau này được qui

định bởi yếu tố di truyền và bị ảnh hưởng bởi yếu tố môi trường làm gia tăng tính nhạy cảm đối với bệnh, bao gồm hút thuốc lá, đái tháo đường, stress và béo phì (hình 1.3) [76].

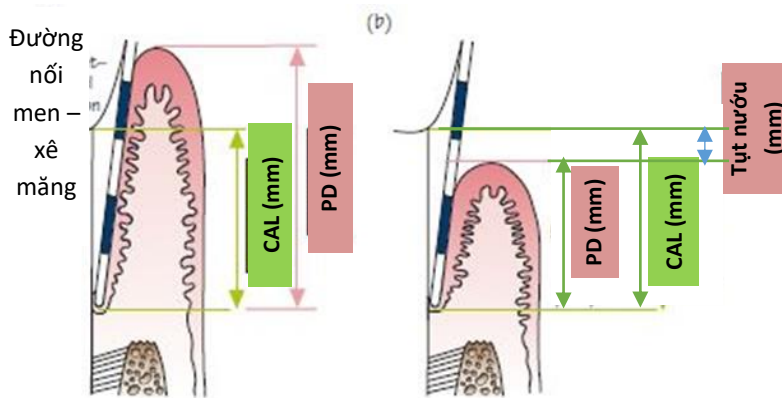


**Hình 1.3:** Sơ đồ minh họa sinh bệnh học viêm nha chu  
“Nguồn: Carranza’s Clinical Periodontology, 2006” [76]

### 1.1.2. Dấu chứng chẩn đoán viêm nha chu

Việc chẩn đoán viêm nha chu chủ yếu dựa vào đánh giá lâm sàng và X quang. Dấu chứng thường được sử dụng nhất là mất bám dính lâm sàng (CAL), độ sâu túi nha chu (PD), hình dạng - mức độ tiêu xương ổ trên phim X quang và mức độ viêm như chảy máu khi thăm dò (BoP).

Viêm nha chu xảy ra khi có sự di chuyển của biểu mô kết nối ở đáy khe nướu về phía chóp chân răng. Độ sâu túi là khoảng cách mà cây đo túi đi vào trong túi nha chu, là khoảng cách từ viền nướu đến đáy khe nướu hay đáy túi nha chu. Mất bám dính lâm sàng là khoảng cách từ đường nối men – xê măng đến đáy khe nướu hay đáy túi nha chu (hình 1.4).



**Hình 1.4:** Độ sâu túi khi thăm khám và mất bám dính lâm sàng: không tụt nướu (a); tụt nướu (b)



**Hình 1.5:** Xương ổ răng bình thường (A); Tiêu xương ổ theo chiều ngang và dọc (B)

(Nguồn: <http://pocketdentistry.com/3-periodontal-epidemiology/>) [120]

Độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng đều đo lường được sự di chuyển của biểu mô kết nối về phía chóp, do vậy sẽ đánh giá được sự phá hủy mô nha chu. Nhưng mất bám dính lâm sàng đánh giá sự phá hủy mô nha chu chính xác và ổn định hơn do viền nướu có thể thay đổi vị trí theo thời gian, trong khi đường nổi men – xê măng thì không. Do vậy mất bám dính lâm sàng được dùng để đánh giá tiến triển bệnh theo thời gian. Tuy nhiên việc đo lường mất bám dính lâm sàng mất thời gian nhiều hơn do việc phân biệt viền nướu dễ dàng hơn đường nổi men – xê măng. Độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng đều là dấu chứng biểu hiện sự phá hủy mô mềm, dùng để chẩn đoán viêm nha chu. Song độ sâu túi có ý nghĩa nhiều trong việc lập kế hoạch điều trị, chỉ định sử dụng dụng cụ còn mất bám dính lâm sàng có ý nghĩa nhiều trong xác định mức độ và tiên lượng bệnh.

Sự tiêu xương trên phim X quang là dấu chứng biểu hiện sự phá hủy mô cứng, khi mà xương ổ thấp hơn đường nổi men-xê măng, với hình dạng có thể tiêu theo chiều ngang hay chiều dọc (hình 1.5). Nó là dấu chứng chẩn đoán viêm nha chu và có ý nghĩa nhiều trong tiên lượng bệnh, lập kế hoạch điều trị.

### 1.1.3. Chẩn đoán viêm nha chu mạn theo Hội Nha chu học Hoa Kỳ, 2015

Trong nhiều thế kỷ qua, có nhiều hệ thống phân loại bệnh nha chu như hệ thống phân loại của Hội Nha chu học Châu Âu, Hội Nha chu học Hoa Kỳ... Phân loại bệnh và tình trạng nha chu do Hội Nha chu học Hoa Kỳ đưa ra trong workshop năm 1999 có nhiều ưu điểm hơn và được hầu hết các nhà nghiên cứu lâm sàng sử dụng chẩn đoán bệnh nha chu [20]. Trong phân loại này viêm nha chu được chia thành 3 dạng bệnh là viêm nha chu mạn, viêm nha chu tấn công và viêm nha chu như biểu hiện của bệnh toàn thân. Việc chẩn đoán phân biệt các dạng viêm nha chu chủ yếu dựa vào sự hiện diện yếu tố nguyên nhân gây bệnh tại chỗ, các yếu tố nguy cơ, mức độ phá hủy mô nha chu, tiến triển bệnh, bệnh sử và tình trạng bệnh lý toàn thân.

Viêm nha chu mạn được xác định khi có sự tương xứng giữa yếu tố nguyên nhân tại chỗ và mức độ phá hủy mô nha chu, tiến triển bệnh chậm hoặc trung bình, có thể kèm những yếu tố nguy cơ như hút thuốc lá, bệnh đái tháo đường, béo phì... Viêm nha chu tấn công được xác định khi có sự mất tương xứng giữa nguyên nhân tại chỗ và mức độ phá hủy mô nha chu (sự hiện diện mảng bám ít trong khi mức độ phá hủy mô nha chu nhiều), khởi phát sớm, tiến triển bệnh nhanh và có tính gia đình. Viêm nha chu như biểu hiện của bệnh toàn thân là viêm nha chu biểu hiện ở bệnh nhân trẻ tuổi có bệnh toàn thân như ung thư máu, hội chứng Down, Papillon Lefevre, Hypophosphatase...

Mức độ trầm trọng của viêm nha chu được chia thành: từ nhẹ đến trung bình (mất bám dính lên đến 1/3 mô nha chu nâng đỡ, độ sâu túi (PD)  $\leq 6$  mm kèm mất bám dính lâm sàng (CAL)  $\leq 4$  mm); và nặng (mất bám dính nhiều hơn 1/3 mô nha chu nâng đỡ, PD  $> 6$  mm kèm CAL  $> 4$  mm). Mức độ lan rộng viêm nha chu được chia thành: khu trú (không quá 30% vị trí bị ảnh hưởng) và toàn thể (hơn 30% vị trí bị ảnh hưởng). Như vậy theo bảng phân loại này nhà lâm sàng không phân biệt được viêm nha chu nhẹ và trung bình.

Vào năm 2015, phân loại tiếp tục được bổ sung các tiêu chuẩn giúp việc phân loại mức độ trầm trọng viêm nha chu được cụ thể, rõ ràng và đầy đủ hơn (bảng 1.1).



Mức độ lan rộng viêm nha chu được tính theo tỉ lệ phần trăm răng bị ảnh hưởng thay vì vị trí bị ảnh hưởng như trong phân loại năm 1999 (bảng 1.2).

**Bảng 1.1:** Mức độ trầm trọng viêm nha chu theo Hội Nha chu học Hoa Kỳ

Dấu chứng	Mức độ		
	<i>Nhẹ</i>	<i>Trung bình</i>	<i>Nặng</i>
<b>PD</b>	> 3 và < 5 mm	≥ 5 và < 7 mm	≥ 7 mm
<b>BoP</b>	Có	Có	Có
<b>Mất xương trên phim X quang</b>	Lên đến 15% chiều dài chân răng hoặc ≥ 2 mm và ≤ 3 mm	Từ 16 – 30% hoặc > 3 và ≤ 5 mm	> 30% hoặc > 5 mm
<b>CAL</b>	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm

“Nguồn: AAP, 2015” [11]

**Bảng 1.2:** Mức độ lan rộng viêm nha chu theo Hội Nha chu học Hoa Kỳ

Mức độ lan rộng	Số răng bị ảnh hưởng
<b>Khu trú</b>	Không quá 30% răng bị ảnh hưởng
<b>Toàn thể</b>	Hơn 30% răng bị ảnh hưởng

“Nguồn: AAP, 2015” [11]

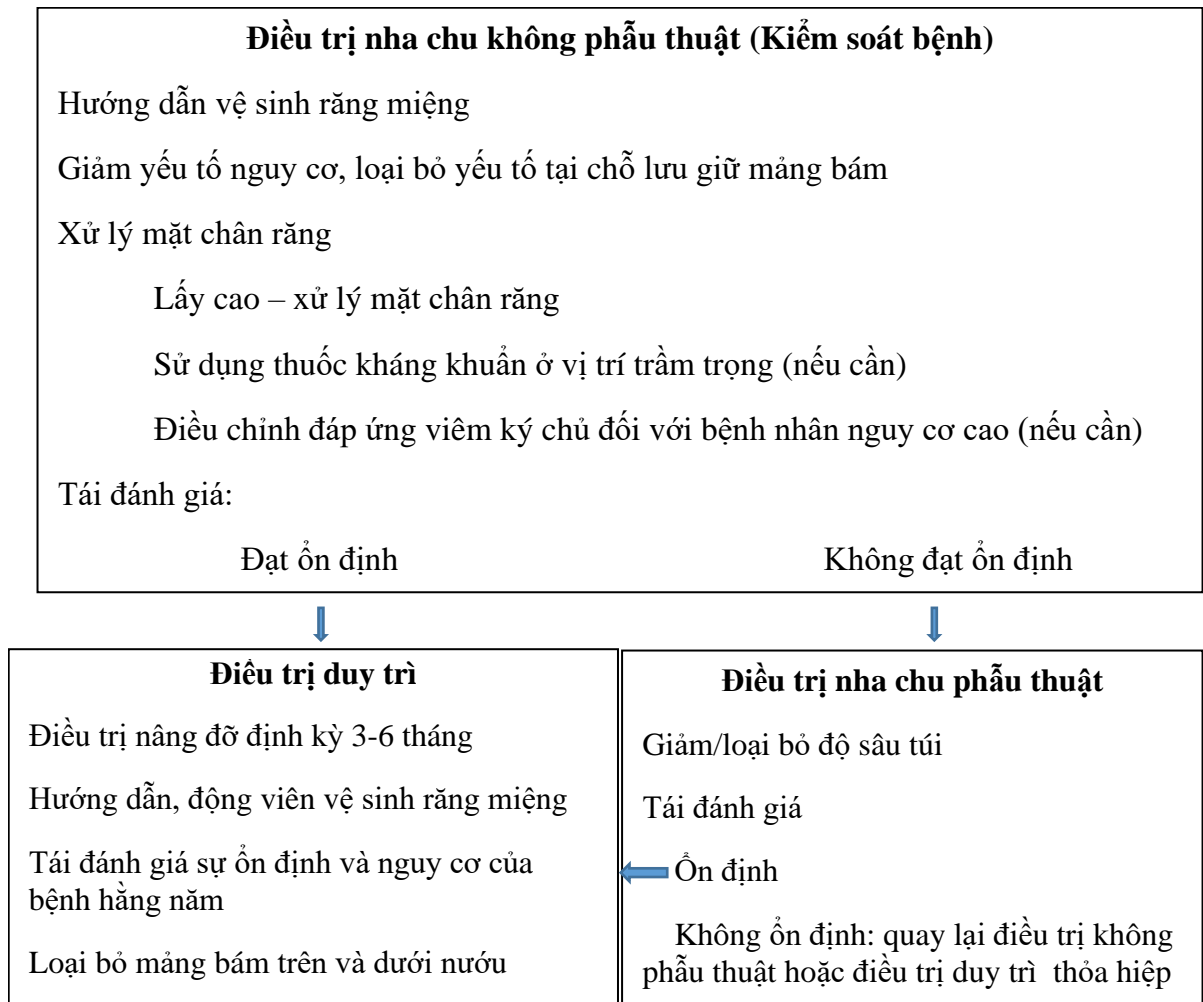
Hội Nha chu học Hoa Kỳ 2015 cũng nhấn mạnh chẩn đoán phân biệt viêm nha chu mạn và viêm nha chu tấn công vẫn dựa vào tình trạng lâm sàng, hình ảnh phim X quang và bệnh sử vì các tiêu chuẩn về vi khuẩn cũng như dấu ấn sinh học chưa đủ bằng chứng để phân biệt hai dạng bệnh này.

Gần đây các nhà nghiên cứu nhận thấy suốt 17 năm qua hệ thống phân loại này vẫn gặp khó khăn trong phân biệt giữa viêm nha chu mạn và viêm nha chu tấn công do có sự trùng lặp đáng kể về lâm sàng, thiếu sự phân biệt rõ ràng dựa trên bệnh học dẫn đến chẩn đoán phân biệt không chính xác và khó khăn trong việc thực hiện. Vào năm 2017, Hội Nha chu học Hoa Kỳ đã đánh giá nhiều nghiên cứu và đề xuất phân loại mới, trong đó viêm nha chu mạn và viêm nha chu tấn công được nhóm thành một dạng chung là viêm nha chu theo hệ thống đa chiều về giai đoạn và cấp độ

bệnh. Phân loại theo giai đoạn dựa vào mức độ nghiêm trọng của bệnh cũng như sự phức tạp của việc kiểm soát bệnh, trong khi phân loại theo cấp độ bệnh sẽ cung cấp thông tin bổ sung về các đặc tính sinh học của bệnh bao gồm phân tích tốc độ tiến triển dựa trên bệnh sử, đánh giá yếu tố nguy cơ, phân tích kết quả điều trị, và đánh giá khả năng bệnh hoặc việc điều trị có thể ảnh hưởng kém đến sức khỏe toàn thân. Với hệ thống phân loại mới này các tác giả hy vọng cung cấp đầy đủ tình trạng của một ca viêm nha chu [86]. Vì thời điểm làm nghiên cứu chưa có hệ thống phân loại này nên chúng tôi sử dụng hệ thống phân loại viêm nha chu năm 2015.

## **1.2. ĐIỀU TRỊ NHA CHU KHÔNG PHẪU THUẬT TRONG VIÊM NHA CHU MẠN**

Các nhà nghiên cứu và lâm sàng đã thống nhất kế hoạch điều trị cho các dạng viêm nha chu đều gồm 3 giai đoạn cơ bản: điều trị không phẫu thuật (kiểm soát bệnh hay giai đoạn I), điều trị phẫu thuật (giai đoạn II) và điều trị duy trì. Tuy nhiên trong từng giai đoạn điều trị có sự khác biệt giữa các dạng viêm nha chu. Ví dụ trong giai đoạn điều trị không phẫu thuật, đối với viêm nha chu tấn công nên sử dụng kháng sinh toàn thân sau khi lấy cao – xử lý mặt chân răng trong khi đối với viêm nha chu mạn chỉ sử dụng khi thật sự cần thiết. Ở giai đoạn điều trị duy trì, điều trị nâng đỡ định kỳ 3-6 tháng đối với viêm nha chu mạn, trong khi 2-3 tháng đối với viêm nha chu tấn công. Dưới đây là kế hoạch điều trị viêm nha chu mạn theo Andrew Dentino và cộng sự 2013, được Bộ môn Nha chu, Khoa Răng Hàm Mặt, Đại học Y Dược TP HCM sử dụng (riêng phần sử dụng thuốc để điều chỉnh đáp ứng viêm chưa được áp dụng) [8], [16].



**Hình 1.6:** Sơ đồ kế hoạch điều trị viêm nha chu mạn  
 “Nguồn: *Principles of periodontology, 2013*” [16]

### 1.2.1. Điều trị nha chu không phẫu thuật

Điều trị nha chu không phẫu thuật là giai đoạn đầu tiên của điều trị viêm nha chu, liên quan đến nguyên nhân gây bệnh. Mảng bám vi khuẩn có vai trò khởi phát và tiến triển viêm nha chu. Vì vậy các hình thức điều trị viêm nha chu đều nhằm vào mục tiêu loại bỏ và kiểm soát mảng bám. Bước đầu tiên của điều trị nha chu không phẫu thuật là hướng dẫn vệ sinh răng miệng, giúp bệnh nhân kiểm soát mảng bám. Loại bỏ hoặc giảm các yếu tố nguy cơ đối với bệnh như hút thuốc lá, đái tháo đường, béo phì, stress. Bệnh nhân kiểm soát mảng bám hiệu quả là yếu tố quyết định cho sự thành công lâu dài của điều trị nha chu nhưng điều này chưa đủ vì chỉ đem lại cải



thiện lâm sàng hạn chế (có giảm độ sâu túi và chảy máu khi thăm khám nhưng không nhiều).

Công việc điều trị chính yếu tiếp theo sẽ tập trung vào việc lấy đi mảng bám trên và dưới nướu bằng các dụng cụ cầm tay hoặc máy, còn gọi là lấy cao và xử lý mặt chân răng (LC-XLMCR). Lấy cao là lấy đi mảng bám, cao răng và vết dính trên bề mặt thân răng hay chân răng, còn xử lý mặt chân răng là loại bỏ xê măng hay ngà răng ở bề mặt chân răng bị bám cao răng hay bị thâm nhiễm bởi vi khuẩn hay độc tố vi khuẩn, với mục tiêu tạo bề mặt chân răng thuận lợi cho sự bám dính sinh học. Các nhà nghiên cứu chứng minh rằng hiệu quả của việc LC-XLMCR bằng tay hay máy đều ngang nhau mặc dù mỗi cách thức đều có ưu, khuyết điểm riêng và cho cải thiện về mặt lâm sàng và vi sinh rất đáng kể. Cho đến nay điều trị kinh điển này (LC-XLMCR) vẫn được xem là chuẩn vàng trong điều trị nha chu đối với viêm nha chu mạn [16]. LC-XLMCR là công việc chính yếu và mất nhiều thời gian nhất của nhà lâm sàng trong điều trị không phẫu thuật, do vậy khi nói đến điều trị nha chu không phẫu thuật gần như nói đến công việc LC-XLMCR. Ngày nay việc LC-XLMCR trở nên nhẹ nhàng và hiệu quả hơn đối với nhà lâm sàng nhờ sự phát triển dụng cụ (cải tiến hình dáng lưỡi tác dụng của bộ nạo Gracey, các mũi siêu âm lấy cao trên và dưới nướu) và thiết bị (siêu âm, piezo).

Sử dụng thuốc kháng khuẩn có thể hỗ trợ cho LC-XLMCR. Hỗ trợ kháng sinh toàn thân được chỉ định trong viêm nha chu tấn công nhưng không được chỉ định rộng rãi trong viêm nha chu mạn, vì các nhà nghiên cứu lo ngại sự phát triển dòng vi khuẩn kháng thuốc. Hơn nữa họ nhận thấy không cần hỗ trợ kháng sinh toàn thân thì LC-XLMCR vẫn cho hiệu quả cao. Trong viêm nha chu mạn, sử dụng kháng sinh toàn thân hỗ trợ có thể dùng ở bệnh nhân có dấu chứng nhiễm trùng toàn thân hay bị đái tháo đường để tăng thêm hiệu quả điều trị, tuy nhiên chỉ có tác dụng ngắn hạn. Việc sử dụng kháng khuẩn tại chỗ chỉ được khuyến dùng ở những vị trí riêng lẻ có mức độ bệnh trung bình nhưng không đáp ứng với điều trị LC-XLMCR [16].

Quan niệm điều chỉnh đáp ứng viêm cũng là một cách thức làm giảm hay ngăn ngừa sự phá hủy mô nha chu vì sự phá hủy trong viêm nha chu chính yếu là do đáp

ứng miễn dịch - viêm. Có nhiều loại thuốc được thử nghiệm nhưng chỉ có doxycycline liều thấp được Cục quản lý Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ chấp thuận cho sử dụng trong điều trị viêm nha chu. Một số nhà nghiên cứu đã kết luận việc dùng doxycycline liều thấp trong thời gian dài sau LC-XLMCR (doxycycline 20 mg, 2 lần mỗi ngày trong 6 tháng) cho hiệu quả lâm sàng cải thiện đáng kể hơn so với chỉ LC-XLMCR đơn lẻ trong một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm ngẫu nhiên đối với viêm nha chu mạn trung bình và nặng [94]. Tuy nhiên một số tác giả còn nghi ngờ về hiệu quả của hướng điều trị này do lo ngại biến chứng xảy ra khi sử dụng thuốc trong thời gian dài hay có thể ảnh hưởng đến cơ quan khác.

### **1.2.2. Yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật**

Điều trị nha chu không phẫu thuật gồm nhiều công việc điều trị liên quan đến nguyên nhân gây bệnh và yếu tố nguy cơ. Do vậy những yếu tố ảnh hưởng đến các công việc trong giai đoạn này có thể ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị, bao gồm:

#### ***Kiểm soát mảng bám trên nướu sau lấy cao – xử lý mặt chân răng***

Mảng bám trên nướu chịu trách nhiệm một phần đối với sự tái phát hệ vi khuẩn dưới nướu sau điều trị. Nếu không kiểm soát mảng bám trên nướu sau xử lý mặt chân răng, thành phần vi khuẩn dưới nướu ở vị trí đã điều trị giống với vị trí khỏe mạnh sau 7 ngày và giống với trước điều trị sau 60 ngày [101]. Sau 4-8 tuần xử lý mặt chân răng, trực khuẩn di động và xoắn khuẩn giảm rất nhiều ở vị trí không có mảng bám trên nướu nhưng lại chiếm số lượng lớn ở vị trí có mảng bám trên nướu. Như vậy hệ vi khuẩn trên nướu có thể tăng sinh, trưởng thành và sau đó lan xuống dưới nướu. Vì vậy kiểm soát mảng bám trên nướu sau điều trị rất cần thiết để ngăn cản sự tái phát hệ vi khuẩn gây bệnh dưới nướu. Và để thành công trong điều trị nha chu, chúng ta cần phải nhấn mạnh và động viên bệnh nhân vệ sinh răng miệng tốt nhằm kiểm soát mảng bám trên nướu.

#### ***Hiệu quả của việc lấy cao – xử lý mặt chân răng***

Thật sự là rất khó có thể loại bỏ hoàn toàn cao răng, xê măng thâm nhiễm bằng LC-XLMCR đóng (không phẫu thuật), nhất là ở những vị trí túi sâu (độ sâu túi  $\geq 7$

mm) dù là đối với chuyên gia nha chu. Những vấn đề có thể ảnh hưởng đến sự thành công của việc LC-XLMCR gồm: [37]

Mức độ lan sâu của cao răng về phía chóp

Khả năng phát hiện cao răng

Kinh nghiệm của nhà lâm sàng

Vị trí của cao răng trên bề mặt vùng chẽ so với bề mặt không có vùng chẽ

Ngoài cao răng, nội độc tố bám vào xê măng cũng góp phần ảnh hưởng kết quả điều trị vì chúng ảnh hưởng đến sự bám dính và tăng trưởng của nguyên bào sợi nướu. Mặc dù nội độc tố bám dính lỏng lẻo vào bề mặt chân răng nhưng các nhà nghiên cứu cũng không chắc là có thể loại bỏ hoàn toàn tất cả nội độc tố khi xử lý mặt chân răng.

Dù những hạn chế trên nhưng may mắn cho nhà lâm sàng và bệnh nhân là LC-XLMCR vẫn cho đáp ứng lâm sàng tốt ngay cả ở những vị trí khó thực hiện tuy chưa đạt mục tiêu của điều trị. Chính vì vậy đối với vị trí có độ sâu  $\geq 7$  mm, nhà lâm sàng nên có kế hoạch điều trị nha chu phẫu thuật tiếp sau giai đoạn LC-XLMCR.

#### ***Mức độ trầm trọng viêm nha chu***

Một số nghiên cứu báo cáo sự thành công của điều trị nha chu không phẫu thuật còn phụ thuộc vào mức độ trầm trọng bệnh. Mặc dù mức độ trầm trọng mô nha chu được phân loại tốt nhất dựa vào mất bám dính lâm sàng nhưng hầu hết các nghiên cứu điều trị nha chu đều chia mức độ trầm trọng bệnh dựa vào độ sâu túi ban đầu. Các nghiên cứu đều dùng mức giảm độ sâu túi, mất bám dính lâm sàng và chảy máu khi thăm khám như là các chỉ số lâm sàng đại diện khi đánh giá hiệu quả điều trị. Phân tích gộp về điều trị nha chu không phẫu thuật báo cáo, đối với viêm nha chu mạn, sau LC - XLMCR ở những vị trí túi sâu 4-6 mm, nhà lâm sàng nên mong đợi mức giảm trung bình độ sâu túi khoảng 1mm và đạt trung bình bám dính lâm sàng là 0,5 mm. Tại vị trí túi sâu  $\geq 7$  mm, mức giảm trung bình túi nha chu khoảng 2 mm và đạt bám dính khoảng 1 mm. Sử dụng kháng sinh hỗ trợ giảm thêm độ sâu túi từ 0,2 đến 0,6 mm và tăng bám dính từ 0,1 đến 0,2 mm. Đối với vị trí túi có độ sâu trung bình (từ

4-6 mm), có sự khác biệt về đáp ứng điều trị nha chu không phẫu thuật đối với loại răng: răng cối lớn có đáp ứng kém hơn các răng khác. Ở vị trí túi sâu  $\geq 7$  mm, không có sự khác biệt giữa các loại răng. Ngoài ra, hiệu quả lâm sàng còn liên quan đến những vùng kẽ của răng cối lớn. Các nhà nghiên cứu báo cáo giảm độ sâu túi ở vị trí răng cối có sang thương kẽ độ 2 hoặc 3 thì ít hơn 0,5 mm so với vị trí ở răng có sang thương kẽ độ 1 hoặc không có sang thương kẽ [114].

### ***Khả năng kiểm soát các yếu tố nguy cơ***

Hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật có thể bị ảnh hưởng ở những bệnh nhân mắc bệnh toàn thân như đái tháo đường, hút thuốc lá, suy giảm miễn dịch, stress, béo phì nếu các yếu tố nguy cơ này không được kiểm soát tốt vì chúng gia tăng độ trầm trọng và tiến triển viêm nha chu. Đã có những nghiên cứu cho thấy hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật ở người hút thuốc lá kém hơn người không hút về mặt lâm sàng và hệ vi khuẩn dưới nướu [25], [27], [36]. Ngoài ra kết quả phân tích gộp gần đây cho thấy ngừng hút thuốc lá giúp tăng thêm hiệu quả giảm độ sâu túi và tăng bám dính lâm sàng sau điều trị nha chu không phẫu thuật [29]. Đáp ứng của bệnh nhân viêm nha chu bị đái tháo đường nhưng kiểm soát đường huyết tốt đối với điều trị nha chu không phẫu thuật cũng ngang với bệnh nhân không bị đái tháo đường; cải thiện tương đương nhau về độ sâu túi, bám dính lâm sàng và hệ vi khuẩn dưới nướu [32], [110]. Tervonen T và cs 1997 [110] nhận thấy hầu hết bệnh nhân viêm nha chu không đái tháo đường hay bị đái tháo đường nhưng kiểm soát đường huyết tốt có cải thiện các chỉ số lâm sàng ngang nhau sau điều trị trong khi những bệnh nhân kiểm soát đường huyết kém có đáp ứng dài hạn kém thuận lợi hơn, tái phát túi nha chu nhanh hơn.

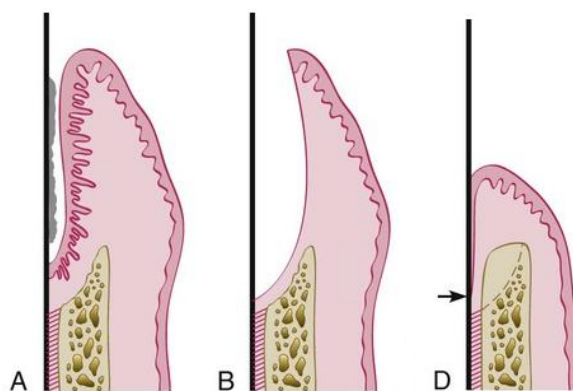
### **1.2.3. Sự lành thương sau điều trị nha chu không phẫu thuật và vai trò của bạch cầu trung tính trong lành thương**

#### **1.2.3.1. Sự lành thương sau điều trị nha chu không phẫu thuật**

Về mặt mô học, các nhà nghiên cứu mô tả lành thương sau điều trị nha chu không phẫu thuật chính là sự lành thương (vết thương hở) của mô nha chu quanh bề mặt chân răng đã được điều trị (sau lấy cao - xử lý mặt chân răng). Các nghiên cứu

trên người và linh trường mô tả quá trình lành thương ở túi nha chu là sự tái tạo giao diện giữa bề mặt chân răng và biểu mô, là sự xuất hiện bám dính biểu mô kéo dài hơn là bám dính liên kết vào bề mặt chân răng. Sự tái lập bám dính biểu mô xảy ra trong khoảng 1-2 tuần. Cùng lúc với sự tái tạo bám dính biểu mô là sự giảm dần hiện tượng viêm lâm sàng như nướu bốt đỏ và sưng (có thể nhận thấy sau 2 tuần), tương ứng về mô học là giảm tế bào viêm, dòng chảy dịch nướu và sửa chữa mô liên kết. Sự tái tạo biểu mô xảy ra sớm hơn mô liên kết, giúp biểu mô phát triển dọc theo bề mặt chân răng về phía đáy túi, ngăn cản hình thành bám dính liên kết mới. Các sợi mô liên kết bị cắt đứt và phân li (do quá trình bệnh lý và phản ứng viêm sau LC-XLMCR) cần 4 tuần hoặc lâu hơn để tổ chức lại và lành thương. Sự lành thương hoàn toàn có thể xảy ra sau nhiều tháng tiếp theo. Dựa vào thời gian lành thương về mặt mô học, các nhà nghiên cứu đã khuyến cáo việc thăm dò túi nha chu sau điều trị nha chu không phẫu thuật không nên thực hiện trước 4 tuần [78].

Sau điều trị nha chu không phẫu thuật, sự thay đổi chỉ số lâm sàng như độ sâu túi, chảy máu khi thăm khám và mất bám dính lâm sàng xảy ra nhiều nhất từ 1-3 tháng. Sau đó vẫn có sự lành thương và trưởng thành mô nha chu tiếp tục đến 12 tháng nhưng với mức độ cải thiện lâm sàng rất ít [12].



**Hình 1.7:** Túi nha chu: trước điều trị (A); Sau khi LC-XLMCR (B); Lành thương sau LC-XLMCR (C): biểu mô áp sát chứ không bám vào bề mặt chân răng  
 “Nguồn: Carranza’s Clinical Periodontology, 2015” [78]



### 1.2.3.2. Vai trò của bạch cầu trung tính trong lành thương [118]

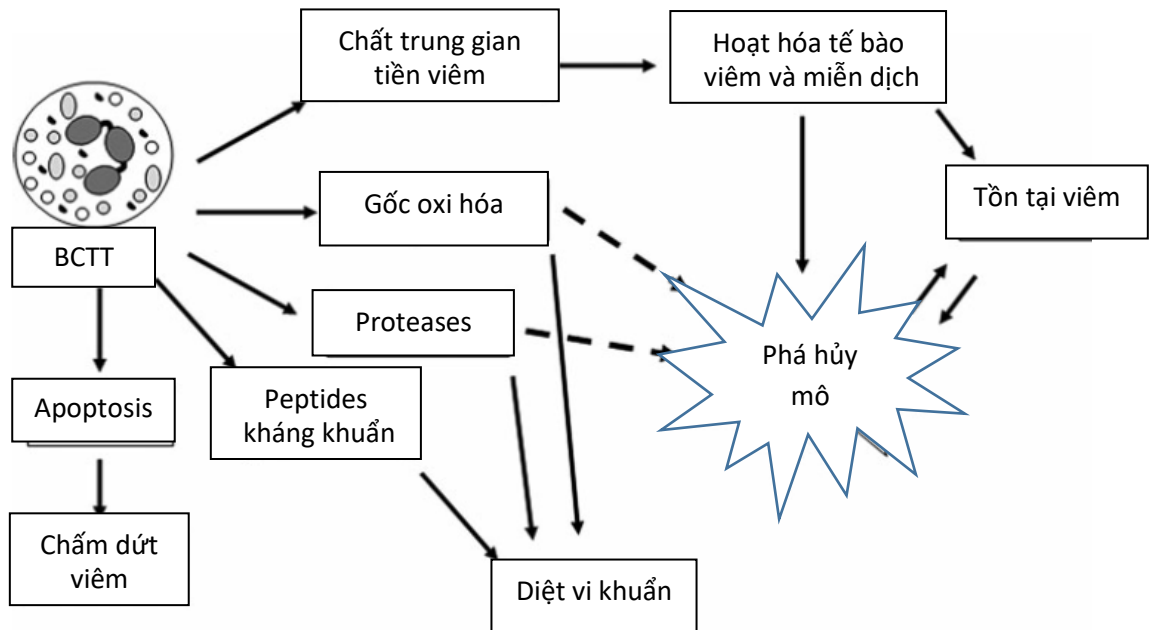
Sửa chữa vết thương đòi hỏi sự nỗ lực cùng lúc của nhiều loại tế bào. Một vết thương khi lành trải qua các giai đoạn: viêm, tăng sinh và tổ chức lại (hình thành sẹo). Viêm là giai đoạn đầu tiên và có vai trò quan trọng trong đáp ứng lành thương. Bạch cầu trung tính (BCTT) là 1 trong những tế bào viêm đầu tiên được tuyển mộ đến vị trí vết thương và chiếm phần lớn trong đáp ứng viêm, với nhiệm vụ dọn dẹp vi khuẩn, trình diện kháng nguyên, sản xuất cytokines tiền viêm, yếu tố tăng trưởng và các chất trung gian hoạt hoá các tế bào viêm khác, tế bào sừng, tế bào nội mô, nguyên bào sợi trong vết thương. Sự hiện diện BCTT ở vết thương làm gia tăng hiện tượng viêm ở giai đoạn đầu qua sản xuất các cytokines tiền viêm. Tuy nhiên tế bào này cũng hoạt động như 1 tín hiệu chấm dứt giai đoạn viêm.

Ở vết thương lành bình thường, sau khi thực hiện chức năng BCTT trải qua hiện tượng chết theo lập trình. Những BCTT apoptotic sẽ bị đại thực bào thực bào và khi hiện tượng này xảy ra sẽ phát tín hiệu mạnh mẽ để giải quyết, kết thúc giai đoạn viêm. Điều này cho phép vết thương tiếp tục trải qua các giai đoạn lành thương tiếp theo. Nếu BCTT được tuyển mộ liên tục và hoạt hóa hay lượng BCTT apoptotic hiện diện nhiều ở vết thương (do rối loạn điều hòa quá trình chết theo lập trình hay đại thực bào giảm chức năng làm sạch) sẽ dẫn đến kéo dài giai đoạn viêm, góp phần chậm lành thương và phát triển vết thương mạn tính. Ngoài chức năng thực bào, BCTT còn giúp ngăn vết thương nhiễm trùng bằng cách tổng hợp các gốc oxi hóa, sản xuất protease và các peptide kháng khuẩn. Các chất này diệt và phân hủy vi khuẩn nhưng khi được phóng vào môi trường ngoại bào thì lại gây phá hủy mô, nhất là các gốc oxi hóa hay các protease gây phá hủy khuôn ngoại bào, dẫn đến chậm lành thương và ngăn cản đóng vết thương.

Như vậy BCTT đóng cả 2 vai trò trong sự lành thương. Một mặt là tế bào quan trọng giúp cho sự lành thương nhờ khả năng diệt khuẩn và kích thích những tế bào viêm khác loại bỏ nhiễm trùng, phát tín hiệu chấm dứt giai đoạn viêm; BCTT còn sản xuất các yếu tố trung gian hoạt hóa các tế bào khác giúp cho quá trình sửa chữa vết thương. Tuy nhiên nếu BCTT hiện diện và hoạt động quá mức thì lại ngăn cản lành



thương, kéo dài quá trình sửa chữa vì hoạt động của gốc oxi hóa, các protease do BCTT phóng thích ra có thể phá hủy mô ký chủ.



**Hình 1.8:** Hoạt động của BCTT trong quá trình sửa chữa vết thương  
 “Nguồn: *Advances in wound care, 2013*” [118]

#### 1.2.4. Đánh giá viêm nha chu và hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật trong các nghiên cứu

##### Đánh giá viêm nha chu

Khi người bệnh bị viêm nha chu không có nghĩa là tất cả các răng hay các vị trí trên răng đều bị bệnh mà chúng có thể có biểu hiện tình trạng bệnh khá khác nhau. Ví dụ, trong cùng một bệnh nhân, trong khi có nhiều răng hay vị trí có túi nha chu và mất xương trầm trọng thì một số ít răng lại không bị ảnh hưởng, thậm chí trên cùng một răng thì tiến triển bệnh hay đáp ứng đối với điều trị ở các vị trí túi nha chu (mỗi răng đánh giá 6 vị trí) cũng không giống nhau. Do đó nếu đánh giá viêm nha chu dựa trên răng hay vị trí thì hợp lý hơn đánh giá dựa trên cá thể, vì khi phân tích dựa trên răng hay vị trí cho thấy giá trị trung bình của răng hay vị trí đánh giá. Trong khi phân tích dựa trên cá thể thì những thông tin đặc trưng riêng của vị trí sẽ bị mất đi khi tính chung toàn miệng (trung bình tất cả vị trí trong miệng). Tuy nhiên cũng không thể xem răng hay vị trí trong cùng một miệng như một đơn vị độc lập vì chúng cùng chia

xê một yếu tố môi trường của cá thể như đáp ứng miễn dịch và sức khỏe toàn thân. Chính vì vậy trong các nghiên cứu đánh giá viêm nha chu, các nhà nghiên cứu có thể sử dụng cá thể (toàn miệng), răng hay vị trí như một đơn vị quan sát tùy thuộc vào biến số được đánh giá đặc trưng cho cá thể, cho răng hay cho vị trí [48], [58], [82], [95], [98].

Trong các nghiên cứu chỉ đánh giá hiệu quả về mặt lâm sàng, một số nghiên cứu chọn cá thể là một đơn vị quan sát [48], [95] trong khi một số khác lại chọn vị trí là đơn vị quan sát [27], [58] hoặc có thể vừa phân tích dựa trên cá thể (toàn miệng) vừa phân tích dựa trên vị trí túi nha chu [82], [98]. Những nghiên cứu đánh giá về hệ vi khuẩn dưới nướu (trong túi nha chu) thì xem vị trí lấy mẫu mảng bám dưới nướu làm đơn vị quan sát và thường kèm theo đánh giá về mặt lâm sàng tại vị trí đó [17], [25], [96] hoặc có thể đánh giá thêm tình trạng lâm sàng toàn miệng [98]. Đối với những nghiên cứu đánh giá về đáp ứng miễn dịch viêm, các môi trường nha chu (như nước bọt, mô nướu, dịch nướu, mảng bám dưới nướu) được thu thập để phân tích đánh giá. Mẫu dịch nướu hay mô nướu được lấy từ một vị trí túi nha chu sẽ cung cấp thông tin đặc trưng cho tình trạng viêm tại một vị trí đặc hiệu (phân tích dựa trên vị trí) còn mẫu nước bọt lại cung cấp thông tin về tình trạng nhiễm trùng chung cho toàn miệng (phân tích dựa trên cá thể). Như vậy tùy thuộc vào mẫu xét nghiệm mà nhà nghiên cứu sẽ báo cáo tình trạng lâm sàng tương ứng tại vị trí hay toàn miệng [22], [56], [64].

### **Đánh giá hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật**

Mục tiêu của điều trị nha chu không phẫu thuật là kiểm soát viêm nha chu, nghĩa là loại bỏ tất cả nhiễm trùng và tình trạng viêm ở mô nha chu, vì vậy để đánh giá hiệu quả của điều trị nha chu không phẫu thuật, các tác giả có thể dùng các phương cách sau đây:

*Đánh giá về mặt lâm sàng:* tất cả các nghiên cứu đều sử dụng các dấu chứng lâm sàng kinh điển gồm độ sâu túi, mất bám dính lâm sàng và chảy máu khi thăm khám như là biến số kết cục chính để đánh giá hiệu quả điều trị nha chu. Các chỉ số này giảm sau điều trị, chứng tỏ mô nha chu có sự cải thiện tình trạng viêm và lành



thương. Chỉ số mảng bám cũng được sử dụng nhưng thường được dùng như biến gây nhiễu vì có thể ảnh hưởng lên hiệu quả điều trị. Một ít nghiên cứu dùng hình ảnh X quang, tuy nhiên hầu hết đều nhận thấy không có sự thay đổi về chiều cao xương ổ sau điều trị [12], [38].

*Đánh giá về hệ vi khuẩn gây bệnh dưới nướu:* ngày nay hướng nghiên cứu phát hiện sự hiện diện của vi khuẩn gây bệnh nha chu trong mảng bám dưới nướu thường tập trung vào việc phát hiện những chất có liên quan đến vi khuẩn gây bệnh như phân tích DNA [50], [98] và hoạt động các men của vi khuẩn [14], [31]. Thuận lợi của các phương pháp này là không đòi hỏi thu thập và bảo quản vi khuẩn còn sống. Hầu hết các xét nghiệm đều nhận diện được vị trí chứa nhiều vi khuẩn gây bệnh một cách đáng tin cậy do đó giúp đánh giá việc điều trị có loại bỏ hay làm giảm đi tác nhân gây bệnh hay không. Ví dụ, một vị trí (sau điều trị nha chu không phẫu thuật) liên tục chứa lượng vi khuẩn gây bệnh nha chu ở mức độ cao thì có thể kết luận rằng vị trí đó cần thêm điều trị hỗ trợ.

Những xét nghiệm này không chỉ được thực hiện trong phòng thí nghiệm mà các nhà nghiên cứu đã phát triển thành những bộ kit xuất hiện trên thị trường nhằm hỗ trợ cho nhà lâm sàng trong chẩn đoán sớm, đánh giá kết quả điều trị và lập kế hoạch điều trị tiếp theo [99]. Ví dụ, bộ kit Evalusite của Kodak phát hiện 3 loài vi khuẩn gây bệnh nha chu là *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa), *Prevotella intermedia* (Pi) và *Porphyromonas gingivalis* (Pg), dựa trên phản ứng kháng nguyên – kháng thể tạo thành phức hợp miễn dịch thấy được bằng phản ứng calorimetric; bộ kit Omnigene phát hiện 8 loài vi khuẩn Pg, Pi, Aa, *Fusobacteria nucleatum* (Fn), *Eikenella corrodens* (Ec), *Campylobacter rectus* (Cr), *Tannerella forsythia* (Tf) và *Treponema denticola* (Td) dựa trên phân tích đặc hiệu chuỗi DNA; bộ kit BANA phát hiện 3 loài vi khuẩn phức hợp đỏ gây bệnh nha chu là Pg (trước đây là *Bacteriodes gingivalis*), Tf (trước đây là *Bacteriodes forsythus*) và Td, dựa trên phản ứng thủy phân BANA của protease dạng trypsin (là men chỉ có ở 3 loài vi khuẩn này). Phức hợp đỏ là nhóm quan trọng nhất đối với tiến triển viêm nha chu trong 6 nhóm phức hợp vi khuẩn dưới nướu (xanh dương, vàng, tím, xanh lá, cam và đỏ), đặc biệt có liên

quan chặt chẽ đến chảy máu khi thăm dò. Ngoài ra các loài vi khuẩn trong phức hợp đồ biểu hiện mối liên quan rất mạnh với độ sâu túi nha chu, tỉ lệ và số lượng 3 loài vi khuẩn này tỉ lệ thuận với độ sâu túi. Khi so sánh vị trí hoạt động (có mắt bám dính tiến triển) với vị trí không hoạt động (không mắt bám dính tiến triển) tác giả còn nhận thấy nồng độ các vi khuẩn này tăng ở vị trí hoạt động và khi điều trị loại bỏ chúng thì biểu hiện lâm sàng được cải thiện [55]. Phức hợp đồ là bệnh sinh quan trọng nhất đối với viêm nha chu mạn [108]. Đã có nhiều nghiên cứu sử dụng xét nghiệm BANA đánh giá và theo dõi sự thay đổi hệ vi khuẩn dưới nướu khi đánh giá hiệu quả sau điều trị nha chu cũng như hiệu quả hỗ trợ của một số tác nhân kháng khuẩn vào điều trị [40], [47], [59].

*Đánh giá về đáp ứng miễn dịch - viêm:* hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật còn có thể đánh giá qua việc giảm hiện diện tế bào viêm, các chất sinh ra trong đáp ứng miễn dịch viêm như các chất trung gian viêm (cytokines), các enzyme phân hủy mô..) [22], [75].

Trong nhóm tế bào viêm, nồng độ bạch cầu trung tính trong môi trường nha chu được nhiều nhà nghiên cứu chọn lựa trong đánh giá vì bạch cầu trung tính là tế bào miễn dịch đầu tiên chống nhiễm trùng, xuất hiện nhiều ở môi trường nha chu (túi nha chu, nước bọt) và dễ thu thập. Các tác giả nhận thấy nồng độ bạch cầu trung tính trong nước bọt giảm kèm với sự cải thiện các dấu chứng lâm sàng sau điều trị, chứng tỏ mô nha chu đã giảm viêm [64], [75], [56], [22]. Bender JS và cs năm 2006 [22] đề nghị sử dụng nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt để đo lường tình trạng nhiễm trùng ở miệng.

Trong nhóm cytokine thì các cytokine tiền viêm (gồm IL-8, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , Prostaglandin E<sub>2</sub>..) thường được các tác giả nghiên cứu [34], [45], [60], [103]. Các cytokine tiền viêm có tác dụng tăng điều hòa phản ứng viêm, nghĩa là sự gia tăng nồng độ các cytokine tiền viêm làm tình trạng viêm nặng thêm. Do đó sự giảm nồng độ các cytokine này trong môi trường nha chu sau điều trị chứng tỏ hiệu quả giảm viêm của điều trị.

Trong nhóm men phân hủy mô, các MMP như MMP-8, MMP-9, MMP-13, elastase, alkaline phosphatase... được dùng để đánh giá mức độ phá hủy mô nha chu trước và sau điều trị [44], [62], [70], [82], [103]. Hầu hết các nghiên cứu đều nhận thấy nồng độ các men này giảm và có liên quan với sự giảm các triệu chứng lâm sàng sau điều trị, chứng tỏ tình trạng cũng như nguy cơ phá hủy mô nha chu tại chỗ giảm đi sau điều trị. Ở bệnh nhân viêm nha chu mạn, MMP-8 là collagenase chính yếu được tìm thấy trong mô liên kết nướu, chiếm đến 94 - 96% toàn bộ collagenase trong dịch nướu và 90 - 95% hoạt động tiêu hủy collagen ở dịch nướu bắt nguồn từ MMP-8 [105]. Nồng độ MMP-8 tăng đáng kể trong viêm nha chu, không những ở dịch nướu mà còn trong nước bọt [53], [70], [74]. Nhiều nghiên cứu sử dụng nồng độ MMP-8 dịch nướu để đánh giá hiệu quả điều trị viêm nha chu nhận thấy sau điều trị, nồng độ MMP-8 giảm gần đến mức như ở vị trí khỏe mạnh [43], [66], [70], [71].

Như vậy nồng độ một số cytokine và men (IL-1, IL-6, TNF  $\alpha$ , MMP-8..) trong môi trường nha chu có liên quan đến mức độ viêm, phá hủy ở mô nha chu và giảm sau điều trị. Từ đó các nhà nghiên cứu đề nghị chúng như là dấu ấn sinh học (biomarker) trong việc nhận biết tình trạng viêm ở mô nha chu [62], [66], [70].

### **1.3 ẢNH HƯỞNG CỦA HÚT THUỐC LÁ TRÊN ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ NHA CHU KHÔNG PHẪU THUẬT**

Đa số các nghiên cứu dịch tễ xác định hút thuốc lá (HTL) làm tăng tỉ lệ và mức độ trầm trọng của bệnh nha chu. Như vậy ở người hút thuốc lá, đáp ứng bình thường của cơ thể đối với vi khuẩn có thể đã thay đổi. Sự mất cân bằng này có thể do sự thay đổi về thành phần vi khuẩn trong mảng bám (tăng số lượng vi khuẩn hay nhóm vi khuẩn độc hại); về đáp ứng ký chủ đối với vi khuẩn; hay sự phối hợp cả hai.

Nhiều nghiên cứu nhận thấy không có khác biệt về sự tích tụ mảng bám trên nướu ở người hút và người không hút nhưng HTL làm tăng tỉ lệ và mức độ trầm trọng bệnh nha chu. Từ đó các nhà nghiên cứu nghĩ rằng đã có sự thay đổi về chất lượng vi khuẩn ở mảng bám dưới nướu. Song các nghiên cứu về vấn đề này cho kết quả không giống nhau. Một số kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về vi khuẩn gây bệnh nha chu giữa người hút và không hút [35], [65], [93], [106]. Ngược lại, một

số nghiên cứu lại nhận thấy sự khác biệt về số lượng, tỉ lệ vị trí nhiễm một số loài vi khuẩn gây bệnh nha chu (*Tf*, *Pg*, *Td* và *Pi*) trong mảng bám dưới nướu giữa nhóm HTL và nhóm không hút thuốc lá (KHTL) ở vị trí túi nông < 5mm trong khi không có khác biệt ở vị trí túi sâu hơn [42], [54], [102]. Các tác giả cho rằng HTL tạo thuận lợi cho sự hình thành sớm và phát triển vi khuẩn gây bệnh nha chu.

Trong khi đó hầu hết các nhà nghiên cứu cho rằng HTL làm thay đổi đáp ứng miễn dịch – viêm đối với vi khuẩn gây bệnh nha chu. Cụ thể là, HTL làm suy giảm đáp ứng miễn dịch tự nhiên (bạch cầu trung tính giảm khả năng di chuyển [108], giảm khả năng sống và thực bào [18], [52], tăng phóng thích elastase và các MMPs gây phá hủy mô [82], [88]) lẫn miễn dịch thích ứng (giảm sản xuất các kháng thể miễn dịch IgG2, IgA, IgM, IgG trong máu, nước bọt [15], [30], [46]). Chính điều này dẫn đến sự thay đổi đáp ứng đối với điều trị nha chu ở bệnh nhân viêm nha chu hút thuốc lá.

### **1.3.1. Hút thuốc lá ảnh hưởng trên đáp ứng điều trị nha chu không phẫu thuật qua các chỉ số lâm sàng**

Sự khác biệt về đáp ứng đối với điều trị nha chu không phẫu thuật giữa bệnh nhân VNC HTL và KHTL được phát hiện bởi Preber H 1985 [91], khi nhận thấy trung bình mức giảm độ sâu túi sau 1 tháng là 1,2 mm ở nhóm KHTL và 1,1mm ở nhóm HTL. Điều này khiến các nhà nghiên cứu đặt vấn đề và thực hiện nhiều nghiên cứu tiếp theo.

Hầu hết các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân HTL có đáp ứng lâm sàng đối với điều trị nha chu không phẫu thuật kém hơn bệnh nhân KHTL [17], [36], [57], [84], cụ thể là bệnh nhân HTL giảm độ sâu túi ít hơn, bám dính lâm sàng đạt được cũng ít hơn người không hút. Papantonopoulos GH và cs 1999 [84] theo dõi kết quả điều trị nha chu không phẫu thuật ở bệnh nhân VNC mạn sau 12 tuần nhận thấy tỉ lệ bệnh nhân cần được điều trị tiếp theo (điều trị nha chu bằng phẫu thuật) ở nhóm HTL là 42,8% trong khi ở nhóm KHTL là 11,5%. Trong nghiên cứu theo dõi sau điều trị nha chu không phẫu thuật 1, 3 và 6 tháng, mức giảm độ sâu túi ở nhóm KHTL lần lượt là 1,9 mm; 2,4 mm và 2,5 mm nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm HTL lần lượt là 1,1

mm; 1,1 mm và 1,6 mm. Tăng bám dính lâm sàng có ý nghĩa so với trước điều trị ngay sau điều trị 1 tháng ở nhóm KHTL và tiếp tục gia tăng ở tháng thứ 3 và tháng thứ 6, trong khi tăng bám dính lâm sàng chỉ có ý nghĩa vào tháng thứ 6 sau điều trị ở nhóm HTL [57]. Darby IB và cs 2005 [36] báo cáo nhóm KHTL giảm độ sâu túi (1,7 mm) sau 4 tuần điều trị, nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm HTL (1,0 mm). Sau 6 tháng điều trị, nhóm KHTL giảm độ sâu túi 3,1 mm, tăng bám dính lâm sàng 1,4 mm nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm HTL tương ứng là 2,3 mm và 0,7 mm [17].

Trong những nghiên cứu gần đây, các tác giả phân tích sâu hơn, theo độ sâu túi nha chu hay từng loại răng [19], [25] cũng cho thấy HTL ảnh hưởng có hại đến hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật. Ardais R và cs 2014 [19] nhận thấy sau 3 tháng điều trị: đối với túi có độ sâu từ 4-6 mm, cả nhóm KHTL và HTL đều giảm số vị trí chảy máu khi thăm khám tuy nhiên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm; đối với túi có độ sâu  $\geq 7$  mm, nhóm KHTL có trung bình % giảm số vị trí chảy máu là  $57,14 \pm 51,35$  trong khi nhóm HTL tăng số vị trí chảy máu với trung bình % là  $7,57 \pm 70,46$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Như vậy HTL làm tăng chảy máu ở những vị trí túi sâu sau điều trị. Bunæs DF và cs 2015 [25] còn kết luận ảnh hưởng có hại của HTL biểu hiện rõ ở các vị trí trên răng một chân hàm trên khi phân tích thấy có sự khác biệt giữa nhóm HTL và KHTL từ tháng thứ 3 đến tháng thứ 12, nhóm HTL tăng thêm 33 vị trí có độ sâu túi  $\geq 5$  mm kèm chảy máu trong khi nhóm KHTL tăng thêm 8 vị trí ở những răng này.

Tuy nhiên không phải tất cả các nghiên cứu đều cho thấy bệnh nhân HTL có đáp ứng đối với điều trị kém hơn bệnh nhân KHTL. Một số ít nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt [85], [95]. Pucher JJ và cs 1997 [95] báo cáo bệnh nhân hút và không hút đáp ứng như nhau đối với điều trị nha chu không phẫu thuật sau 9 tháng về giảm chảy máu khi thăm khám, độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng. Tuy nhiên chỉ bệnh nhân KHTL mới có cải thiện chỉ số nướu đáng kể sau 9 tháng so với ban đầu. Trong nghiên cứu dài hạn của Papantonopoulos GH và cs 2004 [85] được theo dõi từ 5-8 năm, tất cả bệnh nhân đều được điều trị VNC toàn diện (gồm điều trị không phẫu thuật và điều trị phẫu thuật). Bệnh nhân có tình trạng vệ sinh răng miệng tốt với

chỉ số mảng bám < 20% ở các lần tái khám mỗi 6 tháng. Sự cải thiện về mất bám dính lâm sàng và mất xương ổ ở người HTL hơi kém hơn người không hút nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa.

Tóm lại hầu hết các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân HTL có đáp ứng lâm sàng (giảm độ sâu túi, tăng bám dính lâm sàng, giảm chảy máu khi thăm khám) đối với điều trị nha chu không phẫu thuật kém hơn bệnh nhân KHTL, đặc biệt ở những vị trí túi sâu  $\geq 7$  mm và các răng một chân hàm trên.

### **1.3.2. Hút thuốc lá ảnh hưởng trên đáp ứng điều trị nha chu không phẫu thuật qua sự thay đổi hệ vi khuẩn dưới nướu**

Nhiều thử nghiệm kiểm chứng lâm sàng đánh giá sự thay đổi hệ vi khuẩn dưới nướu sau điều trị nha chu không phẫu thuật ở bệnh nhân HTL đều đồng ý rằng biện pháp điều trị nha chu không phẫu thuật gặp nhiều khó khăn trong việc tác động lên hệ vi khuẩn gây bệnh nha chu và cũng khó kiểm soát sau điều trị hơn những bệnh nhân KHTL [25], [27], [36]. Tuy nhiên một số ít nghiên cứu không tìm thấy sự khác biệt [17], [51].

Khi phân tích hệ vi khuẩn bằng kỹ thuật PCR (Polymerase chained reaction), Darby IB và cs 2005 [36] nhận thấy sau 3 tháng điều trị nha chu không phẫu thuật, phần trăm vị trí có loài vi khuẩn *Pg*, *Td* giảm tương tự nhau ở cả 2 nhóm, số vị trí có loài vi khuẩn *Tf* tăng 25% ở nhóm HTL trong khi giảm 36% ở nhóm KHTL, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Với kỹ thuật lai DNA-DNA, Bunæs DF và cs 2015 [25] nhận thấy lượng phức hợp đỏ (gồm *Pg*, *Td* và *Tf*) và phức hợp cam (gồm *Campilobacter rectus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Peptostreptococcus micros* và *Pi*) chỉ giảm đáng kể ở nhóm KHTL ( $p = 0,01$ ) nhưng giảm không đáng kể ở nhóm HTL sau điều trị. Trong đó *Tf* giảm đáng kể ở nhóm HTL trong khi cả vi khuẩn *Tf* và *Pg* đều giảm đáng kể ở nhóm KHTL. Một nghiên cứu khác lại nhận thấy lượng *Aa*, *Tf* và *Pg* giảm đáng kể sau 3 tháng điều trị chỉ ở nhóm KHTL trong khi giảm đáng kể sau 6 tháng ở cả 2 nhóm [27].

Ngược lại có số ít nghiên cứu nhận thấy không có sự khác biệt về vi khuẩn gây bệnh trong mảng bám dưới nướu giữa bệnh nhân hút và không hút sau điều trị.



Apatzidou DA và cs 2005 [17] đánh giá sự hiện diện các loài vi khuẩn *Pg*, *Aa*, *Pi*, *Td* và *Td* trong túi nha chu sau điều trị nha chu 6 tháng với kỹ thuật PCR, nhận thấy hệ vi khuẩn trong túi nha chu tương tự nhau giữa bệnh nhân hút và không hút. Guarnelli ME và cs 2010 [51] không phát hiện sự khác biệt về 6 loài vi khuẩn gây bệnh nha chu (*Aa*, ba loài vi khuẩn của phức hợp đỏ, *F. nucleatum* và *Pi*) trước và sau 6, 12 tuần điều trị nha chu không phẫu thuật giữa bệnh nhân HTL và KHTL. Tuy nhiên trong suốt quá trình nghiên cứu bệnh nhân cả hai nhóm đều được hỗ trợ thuốc súc miệng chứa AmF/SnF<sub>2</sub> hằng ngày.

Tổng quan y văn chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào sử dụng xét nghiệm BANA để đánh giá sự thay đổi vi khuẩn phức hợp đỏ đối với hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật trên bệnh nhân VNC HTL và KHTL. Có một nghiên cứu của Mascarenhas P và cs [72] sử dụng xét nghiệm BANA nhưng với mục đích đánh giá hiệu quả của việc hỗ trợ Azithromycin vào điều trị nha chu không phẫu thuật ở bệnh nhân VNC mạn HTL.

### **1.3.3. Hút thuốc lá ảnh hưởng trên đáp ứng điều trị nha chu không phẫu thuật qua sự thay đổi trong đáp ứng miễn dịch - viêm**

Nhiều nghiên cứu đã tiến hành đánh giá hiệu quả của điều trị nha chu không phẫu thuật trên bệnh nhân VNC mạn KHTL và báo cáo rằng, điều trị nha chu không phẫu thuật làm giảm nồng độ bạch cầu trung tính, các MMP như MMP-8, MMP-9 (men phá hủy khuôn ngoại bào); các cytokine tiền viêm như TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (kích thích sự tiêu xương); Alkaline phosphatase (ALP: đóng vai trò trong việc tổng hợp superoxide) ... trong nước bọt hay dịch nướu và các dấu ấn này có liên quan với sự giảm các dấu chứng lâm sàng như chỉ số nướu, độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng [66], [70], [82], [116].

Song một số nhà nghiên cứu thực hiện trên đối tượng HTL và phát hiện có sự khác biệt giữa bệnh nhân VNC mạn HTL và KHTL về sự thay đổi nồng độ những dấu ấn này sau điều trị [14], [70], [82], [116].

Ở giới hạn nghiên cứu chỉ 15 bệnh nhân VNC mạn (HTL và không HTL), Mantyla P và cs 2006 [70] nhận thấy nồng độ trung bình MMP-8 dịch nướu ở nhóm

HTL thấp hơn nhóm KHTL. Sau điều trị nha chu không phẫu thuật 1 tháng, nồng độ MMP-8 dịch nướu ở nhóm KHTL giảm có ý nghĩa trong khi nhóm HTL giảm không có ý nghĩa. Tiếp tục phân tích, Leppilahti JM 2014 [66] nhận thấy nồng độ MMP-8 dịch nướu chia thành 2 nhóm cao và thấp rõ rệt ở cả bệnh nhân hút và không hút. Những vị trí có nồng độ MMP-8 dịch nướu ban đầu cao ở bệnh nhân HTL có biểu hiện đáp ứng lâm sàng kém (về giảm độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng) sau điều trị so với những vị trí có nồng độ MMP-8 dịch nướu ban đầu thấp. Trong khi ở bệnh nhân KHTL, không có sự khác biệt giữa những vị trí có nồng độ MMP-8 dịch nướu ban đầu cao và thấp về đáp ứng điều trị sau 1 tháng và suốt giai đoạn duy trì 12 tháng. Tác giả kết luận vị trí có nồng độ MMP-8 dịch nướu ban đầu cao ở người HTL có khả năng như 1 chỉ thị nhận biết vị trí đó đáp ứng kém đối với điều trị nha chu không phẫu thuật và trong giai đoạn điều trị duy trì. Nghiên cứu của Akbari Ghousia và cs 2015 [14] báo cáo nồng độ MMP-8 dịch nướu sau điều trị 3 tháng của bệnh nhân VNC HTL giảm ít hơn bệnh nhân VNC KHTL ( $p < 0,05$ ).

Như vậy ba nghiên cứu trên đều cho thấy nồng độ MMP-8 dịch nướu ở bệnh nhân HTL sau điều trị không giảm hay giảm ít hơn so với bệnh nhân KHTL, điều này chứng tỏ nguy cơ phá hủy mô nha chu (collagen) sau điều trị ở bệnh nhân HTL không giảm hoặc giảm ít hơn bệnh nhân KHTL hay bệnh nhân HTL có đáp ứng với điều trị kém hơn.

Ngoài ra, sự thay đổi nồng độ LL-37 (Cathelicidin -37 là peptide chống vi khuẩn gram âm, gram dương, nấm và virus) dịch nướu ở bệnh nhân VNC HTL sau điều trị cũng được đánh giá bởi Oya Türkoglu và cs 2016 [82]. Nồng độ LL-37 dịch nướu ban đầu ở bệnh nhân KHTL cao hơn bệnh nhân HTL. Sau điều trị 3 tháng, nhóm KHTL giảm nồng độ LL-37 cùng với giảm các chỉ số lâm sàng trong khi nhóm HTL không giảm nồng độ LL-37 mặc dù có cải thiện chỉ số lâm sàng. Tác giả cho rằng nồng độ LL-37 dịch nướu không bị tác động bởi điều trị nha chu ở bệnh nhân VNC HTL do có thể HTL đã làm suy giảm đáp ứng miễn dịch của ký chủ.

Một hướng nghiên cứu khác chọn đánh giá nồng độ Alkaline phosphatase (đóng vai trò trong tổng hợp peroxide, gây phá hủy tế bào) dịch nướu. Vishakha



Grover và cs 2016 [116] nhận thấy điều trị nha chu ở bệnh nhân VNC mạn HTL làm giảm độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng. Sự giảm này có liên quan với sự giảm nồng độ Alkaline phosphatase dịch nướu và tác giả đề nghị nồng độ Alkaline phosphatase dịch nướu có thể dùng như một chỉ thị để tính toán đáp ứng điều trị ở bệnh nhân HTL. Tuy nhiên đây là nghiên cứu ban đầu, chỉ thực hiện trên 1 nhóm đối tượng duy nhất là VNC HTL, thời gian theo dõi ngắn, số lượng bệnh nhân ít nên cần thêm nhiều nghiên cứu khác.

Ngoài ra chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào sử dụng sự thay đổi nồng độ bạch cầu trung tính ở môi trường nha chu để đánh giá hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật trên bệnh nhân viêm nha chu hút thuốc lá.

*Tóm lại nhiều nghiên cứu kết luận hút thuốc lá ảnh hưởng có hại đến đáp ứng điều trị nha chu không phẫu thuật. Sau điều trị, về mặt lâm sàng bệnh nhân viêm nha chu hút thuốc lá giảm độ sâu túi và đạt bám dính lâm sàng ít hơn bệnh nhân không hút thuốc lá, đặc biệt ở những vị trí túi sâu  $\geq 7$  mm và các răng một chân hàm trên. Về mặt vi sinh, khả năng làm giảm những vi khuẩn gây bệnh nha chu như Pg, Td, Tf và Aa trong mảng bám dưới nướu ở bệnh nhân hút thuốc lá cũng thấp hơn bệnh nhân không hút thuốc lá. Như vậy điều trị nha chu không phẫu thuật gặp khó khăn trong việc tác động lên hệ vi khuẩn dưới nướu và cũng khó kiểm soát sau điều trị ở bệnh nhân hút thuốc lá. Điều này có thể do khả năng chống lại vi khuẩn gây bệnh nha chu ở người hút thuốc lá bị suy giảm vì hút thuốc lá ảnh hưởng lên hệ thống miễn dịch người [18], [52], [107]. Cũng có thể nicotine trong khói thuốc làm tăng khả năng bám dính và xâm nhập của vi khuẩn nha chu vào tế bào biểu mô [33], gây khó khăn trong việc loại bỏ vi khuẩn khi điều trị và tăng khả năng tái phát bệnh, cản trở sự lành thương.*

*Gần đây một số nhà nghiên cứu phát hiện có sự khác biệt về nồng độ một số dấu ấn sinh học như MMP-8, LL-37 dịch nướu trong đáp ứng đối với điều trị nha chu không phẫu thuật giữa hai nhóm bệnh nhân hút thuốc lá và không hút thuốc lá. Các nghiên cứu này có vai trò hết sức quan trọng trong việc nhận diện sớm những vị trí*



*hay cá nhân đáp ứng kém đối với điều trị, từ đó có những kế hoạch điều trị tiếp theo nhằm hạn chế tình trạng phá hủy mô nha chu âm thầm sau đó.*

*Qua tham khảo y văn về đánh giá đáp ứng điều trị nha chu không phẫu thuật, chúng tôi nhận thấy liệu mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ trong mảng bám và nồng độ bạch cầu trung tính trong nước bọt (được đánh giá qua những xét nghiệm đơn giản, tại ghế như xét nghiệm BANA và xét nghiệm nước bọt) có giúp chúng ta nhận diện sớm sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa bệnh nhân hút và không hút thuốc lá hay không? Đây là vấn đề mà y văn chưa đề cập đến.*

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không nhóm chứng cho mục tiêu 1 và 2: So sánh sự cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng (chỉ số PII, GI, BoP, PD và CAL), thông số vi khuẩn (mức vi khuẩn phức hợp đồ) và thông số miễn dịch (nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu) của điều trị nha chu không phẫu thuật tại thời điểm trước và sau điều trị 1, 2, 3 tháng ở từng nhóm bệnh nhân VNC mạn HTL và KHTL.

Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu cho mục tiêu 3: So sánh hiệu quả cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng, thông số vi khuẩn và miễn dịch giữa 2 nhóm bệnh nhân VNC mạn HTL và KHTL sau điều trị nha chu không phẫu thuật 1, 2, 3 tháng.

### 2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

#### 2.2.1. Mẫu nghiên cứu

Dân số mục tiêu: Bệnh nhân nam VNC mạn đến khám tại Khoa Răng Hàm Mặt, Đại học Y Dược, TP Hồ Chí Minh.

Dân số mẫu: Bệnh nhân nam được chẩn đoán VNC mạn đến khám tại Khoa Răng Hàm Mặt, Đại học Y Dược, TP Hồ Chí Minh, tuổi từ 30 đến 60.

#### 2.2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu

##### 2.2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán là VNC mạn mức độ trung bình hoặc nặng, dạng toàn thể theo tiêu chuẩn của Hội Nha chu học Hoa Kỳ, 2015 [11].

**Bảng 2.1:** Tiêu chuẩn chẩn đoán VNC mạn mức độ trung bình hoặc nặng, dạng toàn thể của Hội Nha chu học Hoa Kỳ

Dấu chứng VNC	Mức độ trung bình hay nặng	Dạng toàn thể
PD	> 5 mm	30% răng bị ảnh hưởng
BoP	Có	
CAL	≥ 3 mm	
Mất xương trên phim X quang	≥ 16% hay > 3 mm chiều dài chân răng	

- Bệnh nhân có ít nhất 2 vị trí trên 2 răng khác nhau (ở vùng răng trước) có độ sâu túi từ 5-7 mm. Chúng tôi chọn vị trí túi ở vùng răng trước để lấy mẫu mảng bám dưới nướu và dịch nướu vì những lý do sau: 1) có sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật giữa vùng răng cối và răng trước [114]; 2) dễ cô lập vùng làm việc và thu thập mẫu dịch nướu và mảng bám.

- Bệnh nhân chưa từng hút thuốc lá hoặc hiện đang hút thuốc lá  $\geq 10$  điếu/ngày và từ 10 năm trở lên.

#### 2.2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Đối tượng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn được nhận vào mẫu nghiên cứu nhưng sẽ bị loại trừ nếu:

Khi khám trong miệng phát hiện một trong các yếu tố sau:

- Có tổn thương ở niêm mạc miệng như vết loét, áp-tơ, viêm lưỡi hay sâu răng nhiều.

- Bị nhiễm trùng răng miệng cấp tính.

- Bệnh nhân còn ít hơn 18 răng.

Khi khai thác phiếu thu thập thông tin nghiên cứu phát hiện một trong các yếu tố sau:

- Mắc bệnh toàn thân và có yếu tố nguy cơ (các bệnh về máu, tim mạch, HIV, bệnh thận mạn, viêm khớp dạng thấp, béo phì, suy dinh dưỡng, ung thư).

- Hiện đang hay đã sử dụng thuốc kháng sinh, kháng viêm, ức chế miễn dịch trong vòng 3 tháng gần nhất.

- Từng điều trị nha chu trong vòng 12 tháng gần nhất.

- Mắc bệnh đái tháo đường: HbA1C > 6,5 hoặc đường huyết lúc đói: > 160 mg/ml.

Ngoài ra, trong suốt quá trình nghiên cứu, bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu nếu:

- Có sử dụng thuốc kháng sinh, hạ sốt.. do các bệnh mới mắc khác, hay hiện có tổn thương ở niêm mạc miệng như vết loét, áp-tơ, áp xe cấp, viêm họng...

- Bệnh nhân thuộc nhóm không hút chuyển sang hút thuốc.

- Bệnh nhân thuộc nhóm hút thuốc đã ngưng hút hoặc giảm hút còn ít hơn 5 điếu/ngày.

### 2.3. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện tại khu điều trị 3, 4 Khoa Răng Hàm Mặt và Trung tâm Y Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh, từ tháng 6/2016 đến tháng 12/2018.

### 2.4. CỖ MẪU VÀ PHƯƠNG PHÁP CHỌN MẪU

#### 2.4.1. Cỡ mẫu nghiên cứu

Vì chưa có nghiên cứu nào trên thế giới đánh giá hiệu quả giảm mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ (qua xét nghiệm BANA) và nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt của điều trị VNC mạn trên đối tượng HTL, và điều chúng tôi mong đợi trong nghiên cứu này là các dấu ấn sinh học vi khuẩn phức hợp đỏ và bạch cầu trung tính nước bọt có giúp nhận diện sớm sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa bệnh nhân KHTL và HTL không? nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu pilot (phụ lục 4) và dựa vào đó để tính cỡ mẫu cho nghiên cứu này.

##### 2.4.1.1. Với mục tiêu đánh giá hiệu quả giảm mức vi khuẩn phức hợp đỏ

Chọn tỉ lệ phần trăm vị trí giảm điểm số xét nghiệm BANA sau điều trị là tiêu chí đánh giá. Nhóm HTL, KHTL có tỉ lệ vị trí giảm điểm số xét nghiệm BANA lần lượt là  $p_1 = 68,75\%$ ,  $p_2 = 25\%$ .

+ Cỡ mẫu cho từng nhóm khi so sánh trước – sau điều trị được áp dụng theo công thức:

$$p = \frac{p_1(1 - p_2)}{p_2(1 - p_1)}$$

$$p_{Discordant} = p_1(1 - p_2) + p_2(1 - p_1)$$

$$n_{pair} \geq \frac{(Z_{1-\alpha/2}(p + 1) + Z_{1-\beta}\sqrt{(p + 1)^2 - (p - 1)^2 p_{Discordant}})^2}{(p - 1)^2 p_{Discordant}}$$

Với mức ý nghĩa 5% ( $\alpha = 0,05$ ) và sức mạnh thống kê 90% ( $\beta = 0,1$ ), cỡ mẫu cho nhóm HTL là  $\geq 30$  vị trí lấy mẫu (15 bệnh nhân HTL); cho nhóm KHTL là  $\geq 10$  vị trí lấy mẫu (5 bệnh nhân).

+ Cỡ mẫu cho mỗi nhóm khi so sánh hiệu quả sau điều trị giữa hai nhóm được áp dụng theo công thức:

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

$$n_1 = n_2 \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)}]^2}{(p_2-p_1)^2}$$

$$N_{T\text{đng}} \geq n_1 + n_2$$

Với  $\alpha = 0,05$  và  $\beta = 0,1$ , cỡ mẫu cho mỗi nhóm là  $\geq 26$  vị trí lấy mẫu (13 bệnh nhân).

#### **2.4.1.2. Với mục tiêu đánh giá hiệu quả giảm nồng độ BCTT nước bọt**

Chọn tỉ lệ phần trăm bệnh nhân giảm BCTT nước bọt sau điều trị là tiêu chí đánh giá. Nhóm HTL, KHTL có tỉ lệ bệnh nhân giảm BCTT nước bọt lần lượt là  $p_1 = 12,5\%$ ,  $p_2 = 62,5\%$ .

Áp dụng công thức tương tự, chúng tôi có:

+ Với  $\alpha = 0,05$  và  $\beta = 0,2$ , cỡ mẫu cho nhóm HTL và KHTL khi so sánh trước – sau điều trị VNC lần lượt là  $\geq 6$  bệnh nhân HTL và  $\geq 19$  bệnh nhân KHTL.

+ Với  $\alpha = 0,05$  và  $\beta = 0,1$ , cỡ mẫu cho mỗi nhóm khi so sánh hiệu quả sau điều trị giữa hai nhóm là  $\geq 18$  bệnh nhân.

Như vậy tính chung cỡ mẫu cho nghiên cứu này tối thiểu là 38 bệnh nhân (mỗi nhóm 19 bệnh nhân). Với dự đoán 20% bệnh nhân bỏ cuộc, cỡ mẫu dự kiến là 48 bệnh nhân (24 bệnh nhân cho mỗi nhóm).

#### **2.4.2. Phương pháp chọn mẫu**

Chọn mẫu tuần tự, liên tiếp cho đến khi đủ mẫu

Bệnh nhân nam đến khám tại Khoa Răng Hàm Mặt, ĐHYD - TP. HCM từ tháng 6/2016 đến tháng 12/2018, thỏa mãn đúng tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu được đánh số thứ tự (mã hóa) bắt đầu từ 1. Bệnh nhân được phân thành hai nhóm:

Nhóm KHTL: gồm những bệnh nhân chưa từng hút thuốc lá

Nhóm HTL: gồm những bệnh nhân hiện đang hút thuốc lá  $\geq 10$  điếu/ngày và  $> 10$  năm.

Cỡ mẫu dự kiến là 48 bệnh nhân (24 bệnh nhân cho mỗi nhóm). Tuy nhiên số bệnh nhân loại khỏi nghiên cứu nhiều hơn dự kiến nên chúng tôi tiếp tục chọn mẫu cho đến khi số bệnh nhân tham gia hoàn tất nghiên cứu cho mỗi nhóm đủ cỡ mẫu. Tổng cộng 53 bệnh nhân tham gia nghiên cứu trong đó 13 bệnh nhân loại khỏi nghiên cứu và 40 bệnh nhân (20 bệnh nhân cho mỗi nhóm) hoàn tất quy trình nghiên cứu.

## 2.5. XÁC ĐỊNH CÁC BIẾN TRONG NGHIÊN CỨU

**Bảng 2.2:** Định nghĩa biến nghiên cứu

Tên biến số	Phân loại	Giá trị, đơn vị
<b>Biến số độc lập</b>		
Hút thuốc lá	Định tính	Có 2 giá trị: 0: Không 1: Có
Số điếu/ngày	Định lượng	Điếu
Số năm hút	Định lượng	Năm
Tuổi	Định lượng	Năm hiện tại trừ năm sinh (tuổi)
<b>Biến số phụ thuộc</b>		
Chỉ số PII	Định lượng	Có 4 mức độ: 0: Không có mảng bám 1: Mắt thường không thấy 2: Mảng bám ít, thấy bằng mắt thường 3: Mảng bám, vụn thức ăn nhiều
Chỉ số GI	Định lượng	Có 4 mức độ: 0: Nướu bình thường 1: Nướu viêm nhẹ 2: Nướu viêm trung bình 3: Nướu viêm nặng

Tên biến số	Phân loại	Giá trị, đơn vị
BoP	Định lượng	Có 2 mức độ: 0: Không chảy máu 1: Có chảy máu
PD	Định lượng	Milimet (mm)
Mức giảm PD	Định lượng	PD trước điều trị trừ PD sau điều trị (mm)
CAL	Định lượng	Milimet (mm)
Mức giảm CAL	Định lượng	CAL trước điều trị trừ CAL sau điều trị (mm)
[BCTT]/NB	Định lượng	$\times 10^6$ tế bào/ml
Mức thay đổi [BCTT]/NB	Định lượng	Nồng độ BCTT trước điều trị trừ nồng độ BCTT sau điều trị ( $\times 10^6$ tế bào/ml)
Điểm số BANA	Định lượng	Có 3 mức độ: 0: Âm tính 1: Dương tính yếu 2: Dương tính mạnh
[MMP-8]/DN	Định lượng	pg/ml
<b>Biến số gây nhiễu</b>		
Chỉ số PII	Định lượng	Có 4 mức độ: 0: Không có mảng bám 1: Mắt thường không thấy 2: mảng bám ít, thấy bằng mắt thường 3: mảng bám, vụn thức ăn nhiều

## 2.6. PHƯƠNG PHÁP VÀ CÔNG CỤ ĐO LƯỜNG THU THẬP SỐ LIỆU

### 2.6.1. Phương tiện nghiên cứu

#### 2.6.1.1. Phương tiện nghiên cứu trên lâm sàng



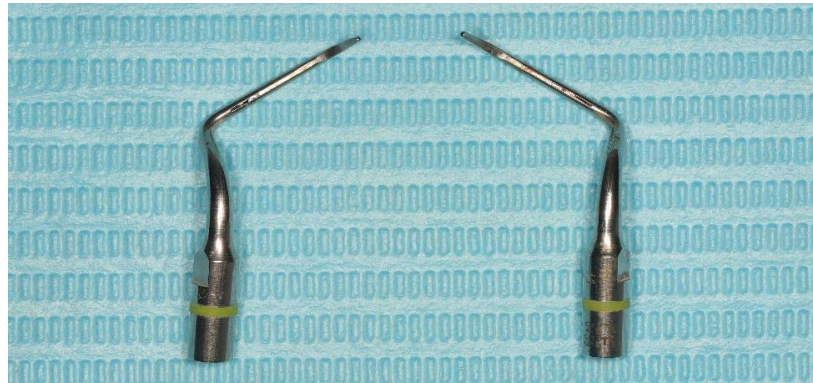
**Dụng cụ khám và điều trị:** dụng cụ đo túi nha chu UNC-15; máy lấy cao siêu âm Bobcat, P<sub>5</sub> với các mũi lấy cao trên nước, dưới nước; bộ xử lý mặt chân răng Gracey.



**Hình 2.1:** Dụng cụ đo túi UNC-15 chia vạch



**Hình 2.2:** Dụng cụ xử lý mặt chân răng cầm tay (Mini-five, công ty Hu-Freidy)

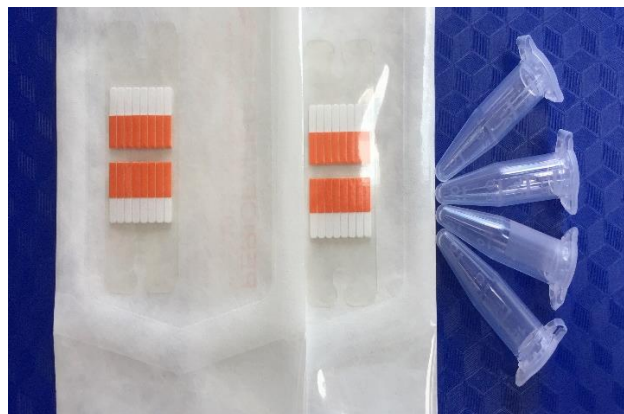


**Hình 2.3:** Mũi xử lý mặt chân răng siêu âm H2R và H2L (Công ty Acteon, Pháp)

**Dụng cụ thu thập mẫu nước bọt, dịch nước, mảng bám và bộ xét nghiệm BANA**



**Hình 2.4:** Dụng cụ thu thập nước bọt



**Hình 2.5:** Dụng cụ thu thập dịch nước



Dụng cụ nạo Gracey lấy mảng bám dưới nước      Bộ xét nghiệm BANA: nước cất, máy ủ và hộp que thử

**Hình 2.6:** Dụng cụ lấy mảng bám và thực hiện xét nghiệm BANA

### 2.6.1.2. Phương tiện nghiên cứu ở phòng thí nghiệm

**Phương tiện thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ BCTT nước bọt**



**Hình 2.7:** Máy ly tâm



**Hình 2.8:** Kính hiển vi huỳnh quang (Công ty Zeiss, Đức)

### Phương tiện thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ MMP-8 dịch nướu (kỹ thuật ELISA)



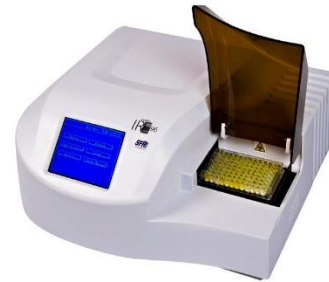
**Hình 2.9:** Bộ kit ELISA MMP-8  
(công ty ABCAM, Mỹ)



**Hình 2.10:** Máy rửa tự động



**Hình 2.11:** Máy ủ có lắc



**Hình 2.12:** Máy đọc ELISA

#### 2.6.1.3. Phiếu khám và điều tra thu thập dữ liệu (phụ lục 1, 2, 5, 6)

Trang thông tin dành cho người tham gia nghiên cứu.

Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phiếu khám.

Phiếu thu thập thông tin nghiên cứu.

Phiếu xét nghiệm.

Bệnh án nha chu.

Phim X quang.

#### 2.6.2. Tổ chức nhóm làm việc

Nhóm điều tra viên (gồm 2 sinh viên Răng Hàm Mặt năm thứ 6 khóa 2011-2017 và 2 sinh viên Răng Hàm Mặt năm thứ 6 khóa 2012-2018) khai thác thông tin

theo phiếu thông tin nghiên cứu, tư vấn bỏ thuốc lá, hướng dẫn vệ sinh răng miệng và lấy cao trên nướu - đánh bóng răng (điều trị nha chu ban đầu), ghi chép hồ sơ, nhắc hẹn và tổng kết số bệnh nhân hoàn tất của mỗi nhóm.

Nghiên cứu sinh trực tiếp khám lâm sàng và X quang; tổng hợp với các phiếu thu thập thông tin nghiên cứu; chọn bệnh nhân đúng tiêu chuẩn, giải thích và mời bệnh nhân tham gia nghiên cứu; lấy mẫu nước bọt, dịch nướu và mảng bám dưới nướu; thực hiện xét nghiệm BANA và điều trị nha chu chuyên sâu (lấy cao dưới nướu, XLMCR).

Một bác sĩ chuyên khoa 2, là cán bộ giảng của Bộ môn Nha chu khám ghi nhận các chỉ số lâm sàng và kiểm tra kết quả LC-XLMCR. Người này hoàn toàn mù về tình trạng hút thuốc lá của bệnh nhân (do bệnh nhân đã được làm sạch cao răng, vết dính trước đó và không được hỏi bệnh nhân về tình trạng hút thuốc lá).

Một cử nhân xét nghiệm của Trung tâm Y Sinh học Phân tử, ĐHYD-TP. HCM thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ BCTT nước bọt.

Một thạc sĩ xét nghiệm thực hiện kỹ thuật ELISA của Trung tâm Y Sinh học Phân tử, ĐHYD-TP. HCM thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ MMP-8 dịch nướu.

### **2.6.3. Định nghĩa các biến số**

**2.6.3.1. Các biến số thu thập từ phỏng vấn (phiếu thu thập thông tin nghiên cứu):** tuổi, số điều thuốc hút trong ngày và số năm hút.

### **2.6.3.2. Các biến số thu thập từ khám lâm sàng**

Khám tất cả các răng nhưng không sử dụng dữ liệu của răng khôn, răng mọc lệch lạc nhiều hay vỡ lớn, răng mang phục hình không đúng lưu giữ mảng bám.

#### **Chỉ số mảng bám (PII) của Loe và Silness (1967) [67]**

Vị trí đánh giá: nướu của mỗi răng được đánh giá tại 4 vùng: gai nướu ngoài gần, mặt ngoài, gai nướu ngoài xa và mặt trong. Mỗi vị trí được cho điểm theo mức độ mảng bám theo thang đánh giá.

**Bảng 2.3:** Tiêu chuẩn chỉ số mảng bám theo Loe và Silness, 1967 (hình lâm sàng: phụ lục 7)

Điểm	Tiêu chuẩn
0	Không có mảng bám ở vùng nướu.
1	Một lớp mỏng mảng bám gần viền nướu. Mắt thường không nhìn thấy mảng bám nhưng phát hiện được khi lấy cây thăm dò cạo trên bề mặt răng ở khe nướu.
2	Tích tụ mảng bám mức độ vừa trong khe nướu, trên viền nướu và/hoặc mặt răng liền kề, có thể nhìn bằng mắt thường.
3	Lượng lớn mảng bám trong khe nướu và hoặc trên viền nướu và mặt răng liền kề.

$$PII \text{ (toàn miệng)} = \frac{\text{Tổng điểm (PII) tất cả các vị trí khám}}{\text{Tổng vị trí khám}}$$

#### Chỉ số nướu (GI) của Loe và Silness (1967) [67]

Vị trí đánh giá: tương tự chỉ số PII.

**Bảng 2.4:** Tiêu chuẩn chỉ số nướu (GI) theo Loe và Silness, 1967 (hình lâm sàng: phụ lục 7)

Điểm	Tiêu chuẩn
0	Nướu bình thường
1	Viêm nhẹ: nướu hơi đổi màu, hơi phù nề. Không chảy máu khi thăm khám.
2	Viêm trung bình: nướu đỏ, phù nề, căng bóng. Chảy máu khi thăm khám.
3	Viêm nặng: nướu đỏ nhiều, phù nề, lở loét. Có khuynh hướng chảy máu tự phát.

$$GI \text{ (toàn miệng)} = \frac{\text{Tổng điểm (GI) tất cả các vị trí khám}}{\text{Tổng vị trí khám}}$$

#### Chảy máu khi thăm khám (BoP) [80]



Vị trí đánh giá: mỗi răng được đánh giá tại 6 vị trí: ngoài gần, ngoài giữa, ngoài xa, trong gần, trong giữa và trong xa. Xác định có chảy máu (ghi điểm 1) hay không chảy máu (ghi điểm 0) sau khi thăm dò 15 giây.

$$\text{BoP (toàn miệng)} = \frac{\text{Tổng điểm (BoP) tất cả các vị trí thăm khám}}{\text{Tổng vị trí khám}}$$

### **Độ sâu túi nha chu (PD) và mất bám dính lâm sàng (CAL) [80]**

Vị trí đánh giá: mỗi răng được đánh giá tại 6 vùng: ngoài gần, ngoài giữa, ngoài xa, trong gần, trong giữa và trong xa.

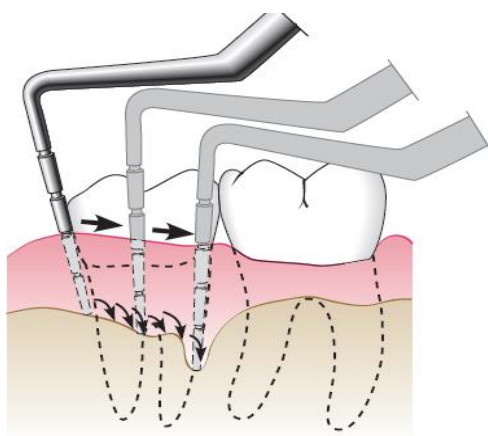
Cách đo:

Đưa dụng cụ đo túi áp sát mặt chân răng từ viền nướu đến đáy khe nướu hay đáy túi nha chu với áp lực khoảng 10-20 gram.

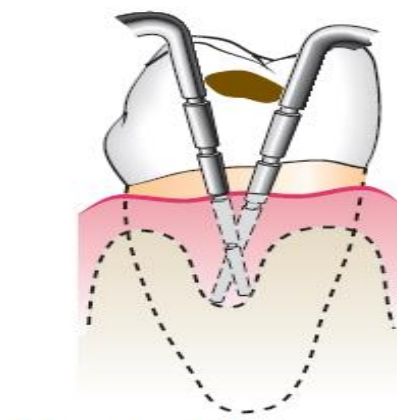
Ở vùng tiếp giáp giữa 2 răng kế cận: nghiêng nhẹ dụng cụ đo túi để tránh không bị vướng tiếp điểm và chạm vào đường giữa mặt bên của răng, đến vị trí sâu nhất của khe nướu hay đáy túi. Nếu chạm phải cao răng dưới nướu, đưa nhẹ dụng cụ đo túi qua cao răng tiếp tục đi xuống đến khi cảm giác chạm mô mềm.

Di chuyển cây đo túi nhẹ nhàng theo chu vi của răng theo kiểu đi bộ (ngang 1 mm, chiều cao 1-2 mm).

Số đo được làm tròn: nếu < 0,5 mm tính bằng 0 mm, nếu ≥ 0,5 mm tính bằng 1mm.



Thăm khám theo kiểu đi bộ



Thăm khám ở vùng tiếp cận

**Hình 2.13:** Cách thăm khám túi nha chu  
 “Nguồn: Carranza’s Clinical Periodontology, 2015” [80]

Ghi nhận chỉ số:

PD: tính từ viền nướu đến đáy túi hay khe nướu, đơn vị là mm.

CAL: tính từ đường nối men-xê măng đến đáy túi hay khe nướu, đơn vị là mm.

Vùng có nhiều số đo khác nhau, lấy số đo lớn nhất.

Trung bình PD (toàn miệng) = tổng điểm (PD) tất cả các vị trí/tổng số vị trí

Trung bình CAL (toàn miệng) = tổng điểm (CAL) tất cả các vị trí/tổng số vị

trí

### 2.6.3.3. Các biến số thu thập từ các xét nghiệm

#### Điểm số BANA

Sau khi kết thúc phản ứng, đọc kết quả hiển thị ở phần khuôn trên que thử:

+ Nếu có sự hiện diện của loài vi khuẩn phức hợp đỏ dương tính với xét nghiệm

BANA thì khi mở que, sẽ thấy vệt màu xanh ở khuôn trên.

+ Nồng độ vi khuẩn càng cao, vệt màu xanh càng đậm. Kết quả xét nghiệm có thể là dương tính mạnh, dương tính yếu hoặc âm tính. So sánh với màu quy ước.

**Bảng 2.5:** Thang đánh giá điểm số BANA (Công ty BANAMet LLC. Ann Arbor, Michigan, USA)

Xét nghiệm BANA	Âm tính	Dương tính yếu	Dương tính mạnh
<b>Điểm tính</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>Biểu hiện</b>	Không có màu xanh	Có màu xanh nhạt ở 1 vùng nhỏ hay toàn bộ mẫu mảng bám	Có màu xanh rõ rệt ở 1 vùng nhỏ hay toàn bộ mẫu mảng bám
<i>P.g</i>	< 10.000 CFU/mẫu	< 100.000 CFU/mẫu	> 100.000 CFU/mẫu
<b>Mức độ vi khuẩn</b>			
<i>T.f</i>	< 10.000 CFU/mẫu	< 100.000 CFU/mẫu	> 100.000 CFU/mẫu
<i>T.d</i>	< 10.000 CFU/mẫu	< 100.000 CFU/mẫu	> 100.000 CFU/mẫu

#### Nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt ([BCTT]/NB)

Công thức đếm tế bào:

$$[\text{BCTT}]/\text{NB} = N \times V (\text{pha loãng}) \times 10^4 (\text{tế bào /ml}).$$

Trong đó:

N là trung bình số lượng tế bào BCTT đếm được ở 4 khu vực trên buồng đếm.

V (pha loãng) của nghiên cứu xấp xỉ là  $1 = 250 \mu\text{L}/(250 \mu\text{L mẫu} + 4 \mu\text{L AO})$ .

$10^4/\text{ml}$  là thể tích buồng đếm Neubauer Improved.

### **Nồng độ MMP-8 dịch nước ([MMP-8]/DN)**

Từ bảng kết quả mật độ quang OD (optical density) ghi nhận được, chúng tôi tiến hành:

- Đối chiếu với bảng ghi vị trí mẫu tương ứng trong đĩa.
- Xây dựng đường chuẩn với các mẫu thang chuẩn đã biết trước nồng độ. Lập phương trình chuẩn theo các giá trị độ đọc OD tương ứng với nồng độ chuẩn; trong đó y là độ đọc OD, x là nồng độ MMP-8 của mẫu chuẩn tương ứng. Kiểm tra hệ số R bình phương ( $R^2 > 0,97$ ).
- Tính nồng độ MMP-8 mẫu trong đĩa ứng theo phương trình chuẩn.
- Tính nồng độ MMP-8 thực tế dịch nước của mẫu theo tỉ lệ pha loãng của mẫu.

## **2.7. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU**

### **2.7.1. Chọn bệnh nhân nghiên cứu**

Khám lâm sàng, chụp phim X quang.

Phỏng vấn trực tiếp, ghi vào phiếu thu thập thông tin nghiên cứu những thông tin sau:

- + Phân hành chánh: họ và tên, tuổi, giới tính, nghề nghiệp, trình độ học vấn.
- + Thói quen nha khoa: số lần chải răng trong ngày, dùng chỉ nha khoa, khám răng định kì.
- + Tình trạng HTL
- + Tiền sử bệnh toàn thân và sử dụng kháng sinh, kháng viêm, thuốc ức chế miễn dịch trong thời gian gần nhất.

Kiểm tra đường huyết qua phiếu xét nghiệm máu hoặc thực hiện xét nghiệm đường huyết nhanh.



Tổng hợp hồ sơ khám lâm sàng, X quang, các phiếu thu thập thông tin nghiên cứu, chọn bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Mời bệnh nhân tham gia nghiên cứu, giải thích về mục đích, quy trình và thời gian nghiên cứu.

Bệnh nhân đồng ý, tự nguyện ký tên tham gia nghiên cứu.

## **2.7.2. Quy trình nghiên cứu trên lâm sàng**

### **2.7.2.1. Quy định về việc ghi mã số**

Mã số bệnh nhân: theo thứ tự bệnh nhân tham gia nghiên cứu, bắt đầu từ 1.

Mã số vị trí lấy mẫu: bằng cách bốc thăm 2 vị trí túi nha chu ở 2 răng trước khác nhau, có độ sâu túi 5-7 mm, chảy máu khi thăm khám (01 và 02).

Mã số thời điểm: theo thứ tự thời điểm thu thập số liệu (01, 02, 03, 04 ứng với thời điểm trước và sau điều trị 1,2,3 tháng).

Mã số mẫu nước bọt: mã số bệnh nhân – mã số thời điểm.

Mã số mẫu mảng bám và dịch nướu: mã số bệnh nhân – mã số vị trí – mã số thời điểm.

### **2.7.2.2. Điều trị nha chu ban đầu**

Hướng dẫn vệ sinh răng miệng bằng phương pháp Bass cải tiến, chải răng ít nhất 2 lần/ ngày, sáng và tối trước khi đi ngủ; sử dụng chỉ nha khoa và bàn chải kẽ răng. Tặng bàn chải và kem đánh răng. Tư vấn bỏ thuốc lá bằng cách nêu ảnh hưởng của HTL lên bệnh nha chu và khuyến bệnh nhân bỏ thuốc lá.

Lấy cao răng trên nướu bằng dụng cụ siêu âm và đánh bóng răng

### **2.7.2.3. Quy trình thu thập mẫu nước bọt để định lượng nồng độ BCTT nước bọt**

Tất cả việc khám lâm sàng và điều trị nha khoa khác trong miệng đều thực hiện trước khi lấy mẫu ít nhất 1 ngày để tránh mẫu bị nhiễm máu. Bệnh nhân không được ăn hay uống trước lấy mẫu ít nhất 1 giờ để tránh loại bỏ BCTT trước khi lấy mẫu.

Súc miệng với nước sạch để loại bỏ mảnh vụn thức ăn trước lấy mẫu 10 phút và ngay trước khi lấy mẫu yêu cầu bệnh nhân nuốt nước bọt.

Súc miệng bằng cách ngậm 15 ml dung dịch nước muối sinh lý trong miệng, đưa qua đưa lại trong vòng 30 giây rồi nhả vào ly nhựa sạch. Sau đó chuyển mẫu sang ống nghiệm nhựa vô trùng, lưu giữ ngay trong thùng đá (4<sup>0</sup>C) rồi chuyển nhanh đến phòng xét nghiệm của Trung tâm Y Sinh học Phân tử, ĐHYD - TP. HCM.

#### **2.7.2.4. Quy trình thu thập mẫu dịch nướu để định lượng nồng độ MMP-8 dịch nướu**

Cô lập vùng lấy mẫu bằng gòn vô trùng.

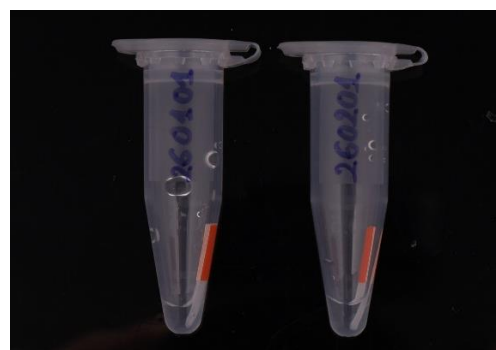
Lấy sạch mảng bám trên nướu ở vị trí chuẩn bị lấy mẫu đã chọn.

Thôi khô, đưa băng giấy nha chu vô khuẩn vào vị trí lấy mẫu, dưới viền nướu 2 mm, để yên trong 30 giây rồi lấy ra.

Dịch nướu thấm vào băng giấy. Nếu băng giấy thấm máu, sẽ bị loại bỏ và thực hiện lại việc lấy mẫu sau 30 phút. Cho băng giấy nha chu thấm dịch nướu vào eppendorf 2 ml vô khuẩn chứa 80  $\mu$ l dung dịch đệm (chứa 50 mM Tris-HCl pH 7,5 , 0,2 M NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub> và 0,01% Triton X-100), lưu trữ trong tủ âm -80<sup>0</sup>C.



**Hình 2.14:** Thu thập dịch nướu trên lâm sàng



**Hình 2.15:** Eppendorf chứa băng giấy nha chu thấm dịch nướu và dung dịch đệm

#### **2.7.2.5. Quy trình thu thập mẫu mảng bám dưới nướu và thực hiện xét nghiệm BANA định mức vi khuẩn phức hợp đỏ**

*Cơ sở khoa học của xét nghiệm BANA*

Trong hơn 60 loài vi khuẩn dưới nướu (gây bệnh và không gây bệnh nha chu) được nghiên cứu, duy chỉ có 3 loài vi khuẩn thuộc phức hợp đỏ (gồm *Pg*, *Tf* và *Td*, là bệnh sinh quan trọng nhất đối với VNC mạn) có sở hữu men dạng trypsin. Men này có khả năng thủy phân N-benzoyl-DL-arginine-2 naphthylamide (BANA) [68]. Nhờ

đặc tính trên, các vi khuẩn phức hợp đỏ trong mảng bám có thể được nhận diện bằng cách cho mẫu mảng bám lên khuôn dưới que thử, tiếp xúc (ù) với BANA ở khuôn trên que thử. Phản ứng thủy phân xảy ra và nhận diện bằng chất hiển thị màu.

#### *Các bước tiến hành*

Sau khi lấy mẫu dịch nước, dùng dụng cụ xử lý mặt chân răng Mini-five (hãng Hu-friedy) nhẹ nhàng đưa xuống dưới nướu đến sát đáy túi để lấy toàn bộ mẫu mảng bám dưới nướu, đưa lên vùng khuôn dưới của que thử. Làm ẩm khuôn trên bằng tấm bông thấm ướt nước cất.

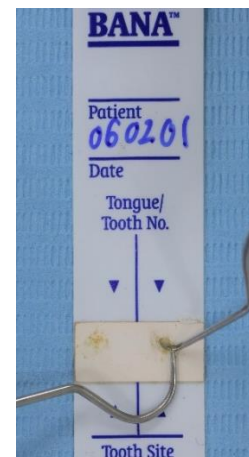
Gập đôi que thử cho 2 khuôn trên - dưới tiếp xúc nhau.

Đưa que thử vào máy ù cho đến khi có tiếng bíp liên tục thông báo phản ứng kết thúc.

Đọc kết quả dựa trên sự xuất hiện màu xanh ở khuôn trên của que thử.



**Hình 2.16:** Lấy mảng bám dưới nướu



**Hình 2.17:** Đưa mảng bám lên khuôn que thử



**Hình 2.18:** Máy ủ đang hoạt động

#### 2.7.2.6. Điều trị nha chu không phẫu thuật:

Lấy cao răng dưới nướu bằng dụng cụ siêu âm.

Gây tê tại chỗ tất cả các răng có túi nha chu với thuốc tê chứa Lidocaine 2% và Epinephrine 1: 100.000.

Xử lý mặt chân răng bằng dụng cụ siêu âm với mũi H2R và H2L, phối hợp dụng cụ cầm tay Mini-five.

Bơm rửa thuốc kháng khuẩn povidone – iodine 0,5% ở tất cả túi nha chu.

Kiểm tra độ lún của bề mặt chân răng bằng dụng cụ đo thăm dò túi nha chu.



**Hình 2.19:** Xử lý mặt chân răng bằng dụng cụ siêu âm



**Hình 2.20:** Xử lý mặt chân răng bằng dụng cụ cầm tay



**Hình 2.21:** Bơm rửa túi nha chu với PVD-I 0,5%



**Hình 2.22:** Kiểm tra bề mặt chân răng sau xử lý mặt chân răng

### 2.7.2.7. Trình tự thời điểm tiến hành nghiên cứu

#### Điều trị nha chu ban đầu

HDVSRM + Lấy cao trên nướu

**Thời điểm nền T<sub>0</sub>** (sau điều trị nha chu ban đầu 1 tuần)

Thu thập mẫu nước bọt.

Thu thập mẫu dịch nướu, mẫu mảng bám dưới nướu và thực hiện xét nghiệm

BANA.

Khám, ghi nhận các chỉ số lâm sàng PII, GI, BoP, PD và CAL.

Điều trị nha chu không phẫu thuật.

**Thời điểm T<sub>1</sub>** (sau T<sub>0</sub> 1 tháng), **T<sub>2</sub>** (sau T<sub>0</sub> 2 tháng)

Thu thập mẫu nước bọt.

Thu thập mẫu mảng bám dưới nướu và thực hiện xét nghiệm BANA.

Khám, ghi nhận các chỉ số lâm sàng PII, GI, BoP và PD.

Hướng dẫn VSRM và lấy cao trên nướu.

**Thời điểm T<sub>3</sub>** (sau T<sub>0</sub> 3 tháng)

Thu thập mẫu nước bọt.

Thu thập mẫu dịch nướu, mẫu mảng bám dưới nướu và thực hiện xét nghiệm

BANA.

Khám, ghi nhận các chỉ số lâm sàng PII, GI, BoP, PD và CAL.

Kết thúc nghiên cứu, tùy theo tình trạng mô nha chu, bệnh nhân có mô nha chu ổn định (thăm khám túi nha chu không chảy máu và độ sâu túi  $\leq 3$ mm) được



chuyển sang giai đoạn điều trị duy trì, ngược lại được chuyển sang giai đoạn điều trị nha chu phẫu thuật.

Trong nghiên cứu này tại thời điểm  $T_1$  và  $T_2$ , chúng tôi không đánh giá chỉ số CAL vì những lý do sau: 1) nhiều nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt giữa bệnh nhân hút và không hút về mức giảm PD nhưng không có sự khác biệt về mức giảm CAL vào thời điểm sau 4 tuần [13], 6 tuần [58]; 2) việc đo lường mất bám dính lâm sàng mất nhiều thời gian của bệnh nhân do việc phân biệt chính xác đường nối men – xê măng khó hơn viền nướu. Ngoài ra chúng tôi không định lượng nồng độ MMP-8 dịch nướu vì: 1) nghiên cứu của Mantyla P 2006 [70] cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm về đáp ứng MMP-8 dịch nướu đối với điều trị nha chu sau 1 tháng trong khi có sự khác biệt giữa hai nhóm sau 3 tháng [14]; 2) hạn chế về tài chính.

Việc phỏng vấn tình trạng hút thuốc lá và sử dụng các thuốc khác được thực hiện ở tất cả các thời điểm.

### **2.7.3. Quy trình nghiên cứu ở phòng thí nghiệm**

#### **2.7.3.1. Quy trình định lượng nồng độ BCTT trong mẫu nước bọt**

##### ***Nguyên lý của thử nghiệm***

Thử nghiệm dựa vào khả năng thẩm nhập qua màng tế bào, bám vào nhân tế bào và phát quang của chất nhuộm Acrydin orange (AO). Dưới kính hiển vi huỳnh quang ở vật kính 10X, mẫu nước bọt chứa đa số là bạch cầu trung tính có nhân bắt màu cam, hình tròn, nhỏ và rõ; phân biệt rõ với 1 ít tế bào biểu mô niêm mạc má với nhân lớn hình đa giác và có thể có rất ít vụn thức ăn.

##### ***Các bước tiến hành***

Mẫu nước bọt sau khi thu thập phải được thực hiện càng sớm càng tốt, không quá 2 giờ, theo trình tự:

+ Quay ly tâm lần 1: 3000 vòng/phút trong 10 phút. Loại bỏ dịch nổi, thêm 10 ml nước muối sinh lý.

+ Quay ly tâm lần 2: 3000 vòng/phút trong 10 phút. Loại bỏ dịch nổi, thêm 500  $\mu$ l nước muối sinh lý (bảo quản mẫu ở 4°C).

+ Nhuộm mẫu bằng AO để đếm tế bào: 250  $\mu$ l dung dịch mẫu + 4  $\mu$ g AO trong tối 15 phút.

+ Đưa mẫu nhuộm lên buồng đếm thủy tinh Neubauer Improved, tráng bạc, V-Slash (bright line), mark CE, loại cải tiến của Marienfeld-Đức (code 650030).

+ Quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang ở vật kính 10X.

+ Đếm số lượng BCTT trong 4 khu vực của buồng đếm.

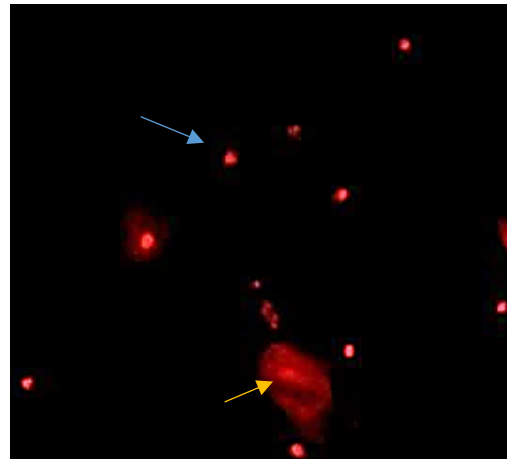
+ Tính nồng độ BCTT trong mẫu nước bọt (trình bày ở mục 2.6.3.3).

Tổng số mẫu nước bọt trong nghiên cứu của chúng tôi là 160 mẫu, được lấy từ 40 bệnh nhân ở 4 thời điểm T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> và T<sub>3</sub> và không có mẫu nào bị loại.

### 2.7.3.2. Quy trình định lượng nồng độ MMP-8 trong mẫu dịch nước bọt (kỹ thuật ELISA)

#### *Nguyên lý của thử nghiệm*

Thử nghiệm dựa vào khả năng bắt đặc hiệu của kháng thể kháng protein MMP-8 (được phủ sẵn trên bề mặt giếng thử nghiệm). Mẫu chuẩn và mẫu cần định lượng lần lượt nạp vào trong giếng. Protein MMP-8 hiện diện trong mẫu sẽ được các kháng thể đặc hiệu trên bề mặt giếng bắt giữ lại. Sau nhiều bước rửa, các thành phần không bám đặc hiệu sẽ được loại bỏ. Kháng thể kháng MMP-8 gắn Biotin được bổ sung vào để bắt đặc hiệu lên các protein MMP-8. Các bước rửa sẽ loại bỏ các thành phần không bám đặc hiệu. Lần lượt bổ sung HRP-Streptavidin và cơ chất TMB vào nhằm phát hiện được sự hiện diện của protein MMP8. Phản ứng được dừng đồng loạt (giếng mẫu chuẩn và mẫu cần định lượng) bằng dung dịch dừng phản ứng. Nồng độ của protein MMP-8 được phản ánh qua mật độ quang OD của giếng phản ứng so sánh với các giá trị OD của các nồng độ chuẩn khi đo ở bước sóng 450 nm.



**Hình 2.23:** Tế bào bạch cầu trung tính (mũi tên xanh), tế bào niêm mạc má (mũi tên vàng)  
Mẫu 3602

### ***Chuẩn bị mẫu và hoá chất thực hiện***

Chuẩn bị dung dịch rửa 1X bằng cách pha loãng 20 ml dung dịch rửa 20X với 380 ml nước cất 2 lần có khử ion.

Chuẩn bị dung dịch pha loãng 1X bằng cách pha loãng 15 ml dung dịch pha loãng 5X với 60 ml nước cất 2 lần có khử ion.

Chuẩn bị kháng thể phát hiện MMP-8 gắn Biotin 1X (bổ sung 100  $\mu$ l dung dịch pha loãng 1X nhằm hoà tan thuốc thử) và tiến hành pha loãng 80 lần với dung dịch pha loãng 1X.

Chuẩn bị dung dịch HRP-Streptavidin 1X bằng cách pha loãng 20  $\mu$ l HRP-Streptavidin 600X với 12 ml dung dịch pha loãng 1X.

Rã đông trên đá mẫu dịch nước.

### ***Các bước tiến hành***

Chuẩn bị nồng độ MMP-8 chuẩn và tiến hành pha loãng theo bậc để được thang chuẩn: Cụ thể, hoà tan MMP-8 chuẩn với 400  $\mu$ l dung dịch pha loãng 1X. Nồng độ chuẩn lúc này đạt 50 ng/ml. Chuẩn bị 8 eppendorf đánh số S1-S8. Ống S1 chứa 586,7  $\mu$ l dung dịch pha loãng 1X. Các ống còn lại chứa 400  $\mu$ l dung dịch pha loãng 1X. Hút 80  $\mu$ l dung dịch nồng độ chuẩn cho vào ống S1, trộn đều. Hút từ S1 200  $\mu$ l cho vào ống S2. Trộn đều. Tiếp tục lần lượt cho tới S7. Hút 200  $\mu$ l từ S7 bỏ đi. Ống S8 làm chứng.

Thang chuẩn	Thể tích pha loãng ( $\mu$ l)	Dung dịch pha loãng ( $\mu$ l)	Tổng thể tích ( $\mu$ l)	Nồng độ bắt đầu (pg/ml)	Nồng độ cuối (pg/ml)
1	80	586.7	666.7	50,000	6,000
2	200	400	600	6,000	2,000
3	200	400	600	2,000	666.7
4	200	400	600	666.7	222.2
5	200	400	600	222.2	74.07
6	200	400	600	74.07	24.69
7	200	400	600	24.69	8.231
8	0	400	400	0	0



**Hình 2.24:** Chuẩn bị thang chuẩn và pha loãng theo bậc  
 (Nguồn: Bảng hướng dẫn sử dụng bộ kit ELISA ab100609 – MMP8 human - công ty Abcam)



Mẫu dịch nướu được pha loãng 100 lần (hoặc 50 lần) bằng dung dịch pha loãng 1X.

Nạp 100  $\mu$ l dung dịch thang chuẩn và mẫu vào các giếng thích hợp. Dán màng phim trong và ủ trong 2 giờ 30 phút ở nhiệt độ phòng (máy ủ có lắc 350 rpm).

Loại bỏ dung dịch và rửa 4 lần với dung dịch rửa 1X. Quá trình rửa bằng máy rửa tự động.

Thêm 100  $\mu$ l dung dịch kháng thể phát hiện MMP-8 gắn Biotin 1X. Dán màng phim trong và ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng (máy ủ có lắc 350 rpm).

Loại bỏ dung dịch và rửa 4 lần với dung dịch rửa 1X. Quá trình rửa bằng máy rửa tự động.

Thêm 100  $\mu$ l dung dịch HRP-Streptavidin 1X cho tất cả các giếng. Dán màng phim trong và ủ trong 45 phút ở nhiệt độ phòng (máy ủ có lắc 350 rpm).

Loại bỏ dung dịch và rửa 4 lần với dung dịch rửa 1X. Quá trình rửa bằng máy rửa tự động.

Hút 100  $\mu$ l dung dịch cơ chất TMB cho tất cả các giếng. Dán màng phim trong và ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng (máy ủ có lắc 350 rpm).

Bổ sung nhanh 50  $\mu$ l dung dịch dừng phản ứng vào mỗi giếng. Cần thực hiện nhanh và đồng đều. Tiến hành đo OD ngay khi dừng phản ứng, đưa vào máy đọc ELISA ngay khi dừng phản ứng.

Đọc kết quả dưới bước sóng 450 nm.

Tính nồng độ MMP-8 trong mẫu dịch nướu (trình bày ở mục 2.6.3.3)

Sau khi chúng tôi thực hiện tối ưu hóa nồng độ pha loãng, mức pha loãng cho các mẫu trong nghiên cứu này là 100 lần. Trường hợp một số mẫu dưới ngưỡng phát hiện, sẽ được thực hiện lại lần 2 với mức pha loãng 50 lần.

Tổng số mẫu dịch nướu thu thập trong nghiên cứu là 160, từ 40 bệnh nhân (mỗi bệnh nhân có 2 vị trí thu thập dịch nướu) ở 2 thời điểm  $T_0$  và  $T_3$ . Tuy nhiên do một số mẫu bị thất lạc hoặc không phát hiện được, số mẫu dịch nướu định lượng được nồng độ MMP-8 là 68 đối với nhóm KHTL và 64 đối với nhóm HTL.

## 2.8. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU

### 2.8.1. Kiểm soát sai lệch

Nhằm hạn chế sai lệch thông tin trong quá trình thu thập dữ liệu nghiên cứu, chúng tôi thực hiện như sau:

#### *Kiểm soát sai lệch những thông tin thu thập từ phỏng vấn, khám, điều trị ở lâm sàng*

Hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, ghi bệnh án theo mẫu thống nhất của Bộ môn Nha chu và phiếu khám của Khoa Răng Hàm Mặt.

Nghiên cứu sinh tập huấn cho nhóm điều tra cách hướng dẫn bệnh nhân trả lời phiếu thu thập thông tin nghiên cứu, ghi hồ sơ bệnh án, hướng dẫn vệ sinh răng miệng, tư vấn bỏ thuốc, lấy cao trên nướu và đánh bóng răng. Nhóm điều tra thực hiện các công việc trên đến khi đạt chuẩn trước khi tham gia nghiên cứu.

Một bác sĩ chuyên khoa II, là cán bộ giảng của Bộ môn Nha chu khám, đánh giá tất cả các chỉ số lâm sàng (PII, GI, BoP, PD và CAL) ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Độ kiên định của người khám đối với các chỉ số PII, GI, BoP (có thang đo giá trị) lần lượt là 0,82; 0,74; 0,91 (chỉ số Kappa) và đối với chỉ số PD, CAL (có thang đo liên tục) lần lượt là 0,96; 0,98 (hệ số tương quan nội lớp ICC (intra class correlation)) (phụ lục 4).

Nghiên cứu sinh thực hiện việc lấy mẫu nước bọt, dịch nướu, mảng bám và xét nghiệm BANA trong suốt quá trình nghiên cứu; thực hiện trên 10 bệnh nhân mẫu trước khi nghiên cứu. Độ kiên định của nghiên cứu sinh khi đọc kết quả xét nghiệm BANA là 0,95 (chỉ số Kappa) (phụ lục 4).

Nghiên cứu sinh tập huấn cách ghi mã số trước khi nghiên cứu và kiểm tra định kỳ việc ghi mã mỗi tuần 1 lần.

Nghiên cứu sinh thực hiện công việc lấy cao – xử lý mặt chân răng. Sau điều trị, tất cả bệnh nhân đều được một bác sĩ chuyên khoa II, giảng viên của Bộ môn Nha chu kiểm tra, đồng ý kết thúc giai đoạn điều trị không phẫu thuật.

### ***Kiểm soát sai lệch những thông tin thu thập từ các xét nghiệm ở phòng thí nghiệm***

Các máy móc, trang thiết bị sử dụng thực hiện xét nghiệm đều đang hoạt động tốt và có kiểm tra định kỳ.

Quy trình định lượng nồng độ BCTT nước bọt được một cử nhân xét nghiệm của Trung tâm Y Sinh học Phân tử, ĐHYD, TP HCM thực hiện theo quy trình đã được áp dụng trong nghiên cứu “Nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và tình trạng sức khỏe mô nha chu” [2]. Độ kiên định khi đếm định lượng BCTT nước bọt của người thực hiện là 0,99 (hệ số tương quan nội lớp ICC) (phụ lục 4).

Quy trình định lượng nồng độ MMP-8 dịch nước bọt được một thạc sĩ xét nghiệm có kinh nghiệm thực hiện kỹ thuật ELISA của Trung tâm Y Sinh học Phân tử, ĐHYD - TP. HCM thực hiện. Để kiểm soát sai số giữa các lô thí nghiệm, chúng tôi tiến hành đồng thời các mẫu trước điều trị và sau điều trị của cùng bệnh nhân trên cùng một lô thí nghiệm. Mỗi lô thí nghiệm đều có đường chuẩn thực hiện kèm theo. Các mẫu được chạy lặp lại hai lần có hệ số biến thiên (coefficient of variation) trung bình là 3,8% (phụ lục 4).

#### **2.8.2. Phương pháp xử lý dữ liệu**

Dữ liệu sau khi được ghi nhận vào phiếu thu thập thông tin của nghiên cứu được kiểm tra xem đã đầy đủ thông tin và được ghi nhận rõ ràng hay không trước khi được gán mã và nhập vào máy tính. Các dữ liệu được mã hóa bằng số để thuận tiện cho việc nhập và phân tích số liệu. Dữ liệu điện tử được kiểm tra lại để phát hiện các dữ liệu ngoại lai (giá trị quá cao hay quá thấp so với bình thường) và đảm bảo các dữ liệu đã được nhập đúng với phiếu bằng giấy.

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS, phiên bản 22.0.

#### **2.8.3. Phương pháp phân tích số liệu**

Thống kê mô tả thể hiện qua số lượng, tỉ lệ phần trăm đối với biến số định tính (như hút thuốc lá, vị trí biểu hiện BANA) và trung bình, độ lệch chuẩn đối với biến định lượng (như PII, GI, BoP, PD, CAL...). Các biến số định lượng được phát hiện có phân phối lệch chuẩn thông qua tổ chức đồ được thể hiện bằng trung vị và khoảng

tứ vị (như nồng độ BCTT nước bọt, nồng độ MMP-8 dịch nước...). Một vài biến số được trình bày bằng cả trung bình, độ lệch chuẩn và trung vị, khoảng tứ vị vì ở thời điểm này có phân phối chuẩn nhưng thời điểm khác lại phân phối lệch chuẩn cũng như để thuận lợi trong việc so sánh với các nghiên cứu khác.

Thống kê phân tích được thực hiện bằng các phép kiểm như phép kiểm t độc lập khi so sánh trung bình 2 nhóm tại một thời điểm, phép kiểm t cặp khi so sánh trung bình một nhóm tại hai thời điểm khác nhau. Trường hợp dữ liệu đối với biến số không phân phối chuẩn tại thời điểm nghiên cứu, sử dụng phép kiểm Mann-Whitney khi so sánh 2 nhóm tại một thời điểm, phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu khi so sánh một nhóm tại hai thời điểm khác nhau. Phép kiểm Chi bình phương được sử dụng khi biến số được phân tích dưới dạng số lượng, tỉ lệ phần trăm. Trường hợp số quan sát nhỏ hay có trên 20% số ô trong bảng  $n \times m$  có tần suất mong đợi  $< 5$ , sử dụng phép kiểm chính xác Fisher.

Kết luận sau khi phân tích thống kê:  $p \geq 0,05$ : sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê;  $p < 0,05$ : sự khác biệt có ý nghĩa thống kê;  $p < 0,01$ : sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê.

## **2.9. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của ĐHYD - TP. HCM chấp thuận theo quy trình rút gọn.

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc đạo đức về tôn trọng lợi ích, nguyện vọng và công bằng với mọi đối tượng tham gia. Các đối tượng đều được giải thích đầy đủ về mục tiêu, ý nghĩa, các yêu cầu và tiến trình nghiên cứu, được phát trang thông tin về nghiên cứu để đọc và tìm hiểu trước khi đồng ý tham gia. Nghiên cứu thực hiện trên các đối tượng tự nguyện đồng ý, ký vào giấy xác nhận đồng ý tham gia nghiên cứu và có quyền ngừng tham gia bất cứ lúc nào mà không cần nêu lý do nếu muốn.

Bệnh nhân không phải trả thêm bất kỳ chi phí nào cho các xét nghiệm.

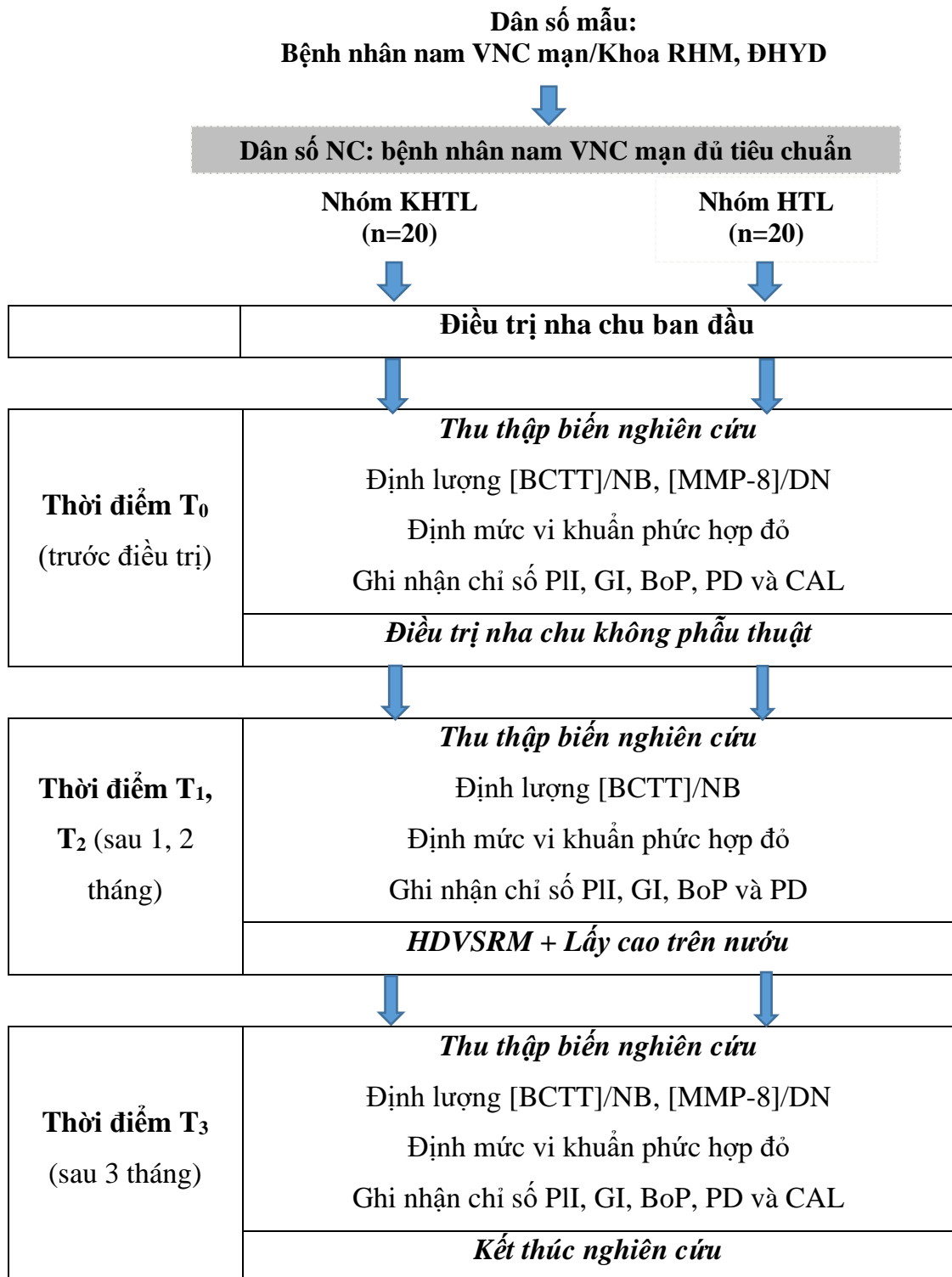
Bệnh nhân được tặng bàn chải và kem chải răng miễn phí.

Tất cả các thông tin về người tham gia nghiên cứu được xử lý và công bố dưới hình thức số liệu, không nêu danh tách.

Số liệu và kết quả thu được chỉ phục vụ cho quá trình nghiên cứu khoa học và điều trị chứ không vì mục đích nào khác.

Kết thúc nghiên cứu, bệnh nhân tiếp tục được điều trị duy trì hay sẽ can thiệp sâu hơn nếu điều trị nha chu không phẫu thuật chưa hiệu quả.

## TÓM TẮT THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU



**Sơ đồ 2.1:** Tóm tắt thiết kế nghiên cứu

### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Tổng cộng có 53 bệnh nhân nam đến khám tại khoa Răng Hàm Mặt, ĐHYD - TP. HCM từ tháng 9/2016 đến tháng 12/2018, tuổi từ 30 đến 60, thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu, đồng ý tham gia nghiên cứu. Trong đó có 13 bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu. Như vậy có 40 bệnh nhân nam VNC mạn (20 bệnh nhân HTL và 20 bệnh nhân KHTL) hoàn tất quy trình nghiên cứu, trong đó 160 mẫu nước bọt (từ 40 bệnh nhân qua 4 thời điểm đánh giá T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> và T<sub>3</sub>); 320 mẫu mảng bám dưới nướu (từ 40 bệnh nhân qua 4 thời điểm đánh giá T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> và T<sub>3</sub>; mỗi bệnh nhân tại một thời điểm thu thập 2 mẫu mảng bám dưới nướu từ hai vị trí túi) và 132 mẫu dịch nướu (từ 33 bệnh nhân (17 bệnh nhân KHTL và 16 bệnh nhân HTL) qua 2 thời điểm đánh giá T<sub>0</sub> và T<sub>3</sub>, mỗi bệnh nhân tại một thời điểm thu thập 2 mẫu dịch nướu) được phân tích.

Số liệu nghiên cứu được phân tích dựa trên: 1) cá thể hay toàn miệng (chỉ số nha chu lâm sàng toàn miệng và nồng độ BCTT nước bọt); 2) vị trí lấy mẫu (chỉ số lâm sàng tại vị trí lấy mẫu, mức độ phức hợp đỏ và nồng độ MMP-8 dịch nướu).

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM MẪU NGHIÊN CỨU

##### 3.1.1. Số lượng và tuổi bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 3.1:** Tuổi trung bình của từng nhóm

Đặc điểm	HTL (-)	HTL (+)	p
TB ± DLC	47,65 ± 8,38	44,65 ± 8,31	0,26

*TB: trung bình; DLC: độ lệch chuẩn; Phép kiểm t độc lập*

**HTL (-):** Nhóm KHTL ; **HTL (+):** Nhóm HTL

Số lượng bệnh nhân tham gia hoàn tất nghiên cứu ở nhóm HTL và KHTL bằng nhau, mỗi nhóm 20 bệnh nhân.

Trung bình tuổi của nhóm KHTL cao hơn nhóm HTL, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (phép kiểm t độc lập, p = 0,26).

### 3.1.2. Tình trạng hút thuốc lá

Nhóm HTL có trung vị về số điếu thuốc hút trong ngày là 12,5 (10 – 20) điếu và về thời gian hút là 19 (11,25 – 23,75) năm. Trung bình lượng thuốc lá tiêu thụ là 11,88 gói/năm. Như vậy tình trạng hút thuốc lá của nhóm này thuộc mức nhẹ theo phân loại của Grossi SG và cs [49].

Trong quá trình nghiên cứu, nhóm HTL có 7 bệnh nhân (chiếm 17,5%) giảm hút thuốc lá nhưng không có bệnh nhân nào bỏ hút thuốc lá hoàn toàn hay hút ít hơn 5 điếu/ngày.

## 3.2. SỰ THAY ĐỔI CÁC CHỈ SỐ NHA CHU LÂM SÀNG, MỨC ĐỘ VI KHUẨN PHỨC HỢP ĐỎ, NỒNG ĐỘ BẠCH CẦU TRUNG TÍNH NƯỚC BỌT VÀ NỒNG ĐỘ MMP-8 DỊCH NƯỚC SAU ĐIỀU VNC Ở NHÓM KHTL

### 3.2.1. Sự thay đổi các chỉ số nha chu lâm sàng ở nhóm KHTL sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng

#### Xét toàn miệng

#### Chỉ số PII, GI và BoP

**Bảng 3.2:** So sánh sự thay đổi chỉ số PII, GI và BoP toàn miệng của nhóm KHTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

Đặc điểm	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	P T <sub>0</sub> /T <sub>1</sub>	P T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub>	P T <sub>2</sub> /T <sub>3</sub>	P T <sub>0</sub> /T <sub>3</sub>
<b>PII</b>								
TV	0,83	0,47	0,37	0,47	< 0,01	0,40	0,33	< 0,01
KTV	0,48-1,37	0,30-0,80	0,24-0,80	0,22-0,91				
<b>GI</b>								
TV	0,90	0,46	0,42	0,48	< 0,01	0,03	0,07	< 0,01
KTV	0,52-1,41	0,36-0,77	0,18-0,61	0,34-0,64				
<b>BoP</b>								
TV	0,36	0,19	0,12	0,11	< 0,01	0,06	0,75	< 0,01
KTV	0,24-0,49	0,12-0,31	0,10-0,26	0,08-0,21				

*Báo cáo TV: trung vị; KTV: khoảng tứ vị; phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu*



Bảng 3.2 cho thấy sự thay đổi các chỉ số PII, GI và BoP toàn miệng của nhóm KHTL như sau:

So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số PII giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ . Vào các thời điểm  $T_2$  và  $T_3$ , chỉ số PII thay đổi không ý nghĩa so với thời điểm trước đó. Như vậy tình trạng vệ sinh răng miệng của nhóm KHTL giảm đáng kể sau điều trị 1 tháng và ổn định vào các thời điểm sau đó.

So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số GI giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó tiếp tục giảm có ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  ( $p < 0,05$ ), rồi tăng nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_3$ . Điều trị nha chu làm giảm tình trạng viêm nướu của nhóm KHTL liên tục sau điều trị 1, 2 tháng. Vào tháng thứ 3 tình trạng viêm nướu có tăng nhẹ nhưng vẫn giảm so với ban đầu.

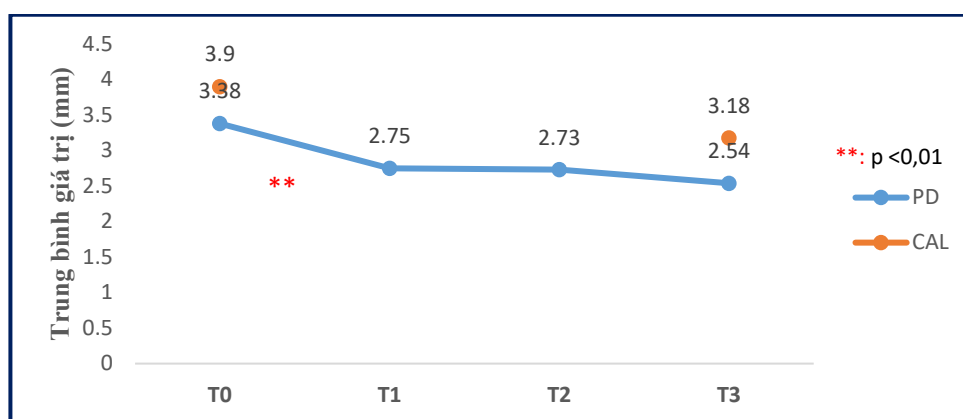
So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số BoP giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó thay đổi không ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  và  $T_3$ . Điều trị nha chu làm giảm chảy máu khi thăm khám ở nhóm KHTL giảm rất đáng kể sau 1 tháng điều trị, tiếp tục giảm nhẹ vào các tháng sau đó.

### ***Chỉ số PD và CAL***

Biểu đồ 3.1 cho thấy sự thay đổi chỉ số PD và CAL toàn miệng ở nhóm KHTL như sau:

Chỉ số PD trung bình vào thời điểm  $T_0$  từ  $3,38 \pm 0,41$  mm, giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  là  $2,75 \pm 0,33$  mm với  $p < 0,01$ , sau đó giảm nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  là  $2,73 \pm 0,35$  mm, tiếp tục giảm có ý nghĩa vào thời điểm  $T_3$  là  $2,54 \pm 0,39$  mm với  $p < 0,05$ . Điều trị nha chu làm giảm độ sâu túi nha chu ở nhóm KHTL giảm rất đáng kể sau 1 tháng điều trị, sau đó giảm liên tục vào các tháng sau đó.

Chỉ số CAL trung bình vào thời điểm  $T_0$  là  $3,90 \pm 1,10$  mm giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_3$  là  $3,18 \pm 0,97$  mm với  $p < 0,01$ . Điều trị nha chu làm tăng bám dính lâm sàng ở nhóm KHTL đáng kể sau 3 tháng điều trị.



**Biểu đồ 3.1:** Sự thay đổi chỉ số PD và CAL toàn miệng của nhóm KHTL qua các thời điểm T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>

*Báo cáo trung bình; Phép kiểm t bắt cặp*

Như vậy xét toàn miệng sau 1 tháng điều trị, mô nha chu ở nhóm KHTL đã giảm viêm, giảm chảy máu khi thăm khám, giảm độ sâu túi nha chu rất đáng kể và tiếp tục xảy ra ở các tháng sau đó; có sự lành thương tái tạo (tăng bám dính lâm sàng) về mặt lâm sàng rất đáng kể sau 3 tháng.

### Xét tại vị trí lấy mẫu

#### Chỉ số PII, GI và BoP

**Bảng 3.3:** So sánh sự thay đổi các chỉ số PII, GI và BoP tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

Đặc điểm	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	P (T <sub>0</sub> /T <sub>1</sub> )	P (T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub> )	P (T <sub>2</sub> /T <sub>3</sub> )	P (T <sub>0</sub> /T <sub>3</sub> )
<b>PII</b>								
TV	1	1	1	0	0,04	0,49	0,71	0,09
KTV	1-1	0-1	0-1	0-1				
<b>GI</b>								
TV	1	1	1	1	< 0,01	0,22	0,81	< 0,01
KTV	1-2	0-1	0-1	0-1				
<b>BoP</b>								
TV	1	0	0	0	< 0,01	0,06	1,00	< 0,01 <sup>(1)</sup>
KTV	1-1	0-1	0-1	0-1				

*Báo cáo trung vị (khoảng tứ vị); phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu*

Bảng 3.3 cho thấy sự thay đổi chỉ số PII, GI và BoP tại vị trí lấy mẫu ở nhóm KHTL như sau:

So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số PII giảm có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,05$ , sau đó tiếp tục giảm nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  rồi tăng nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_3$  với  $p > 0,05$ . Tại thời điểm  $T_3$  chỉ số mảng bám giảm so với ban đầu nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Như vậy tình trạng mảng bám tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL giảm đáng kể sau 1 tháng điều trị và không thay đổi vào các tháng sau đó.

So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số GI giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó tiếp tục giảm nhẹ không có ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  ( $p > 0,05$ ) rồi tăng nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_3$ . Tại tất cả các thời điểm chỉ số nướu giảm rất có ý nghĩa so với ban đầu ( $p < 0,01$ ). Tình trạng viêm nướu tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL giảm đáng kể sau 1 tháng điều trị và không thay đổi vào các tháng sau đó.

So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số BoP giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó giảm nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  và  $T_3$ . Tại tất cả các thời điểm chỉ số chảy máu khi thăm khám giảm rất có ý nghĩa so với ban đầu ( $p < 0,01$ ). Tình trạng chảy máu khi thăm khám (viêm bên trong khe nướu, túi nha chu) của nhóm KHTL giảm rất đáng kể sau 1 tháng điều trị, tiếp tục giảm nhẹ vào các tháng sau đó.

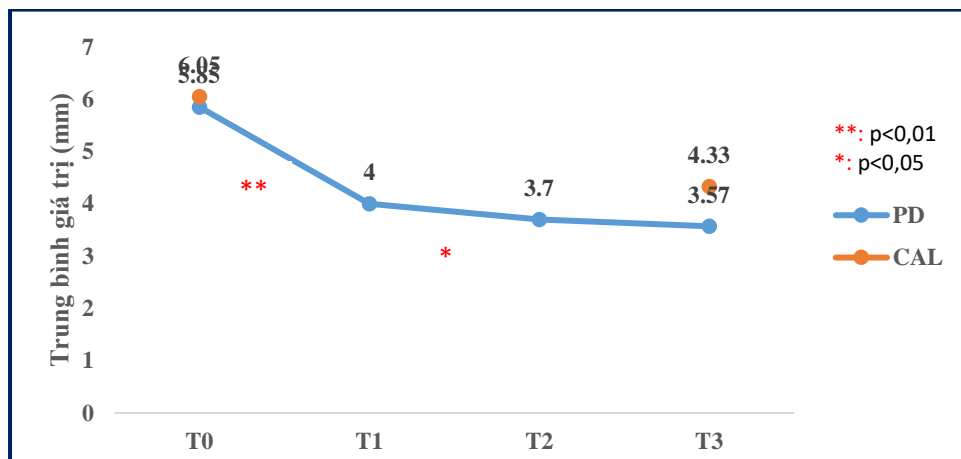
### ***Chỉ số PD và CAL***

Biểu đồ 3.2 cho thấy sự thay đổi chỉ số PD và CAL tại vị trí lấy mẫu ở nhóm KHTL như sau:

Chỉ số PD trung bình vào thời điểm  $T_0$  từ  $5,85 \pm 0,48$  mm giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$   $4,00 \pm 1,04$  mm với  $p < 0,01$ , tiếp tục giảm có ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$   $3,70 \pm 1,18$  mm với  $p < 0,05$  và sau đó giảm không có ý nghĩa ở  $T_3$   $3,57 \pm 1,32$  mm với  $p > 0,05$ . Tại tất cả các thời điểm, độ sâu túi nha chu của nhóm KHTL giảm rất có ý nghĩa so với ban đầu ( $p < 0,01$ ). Điều trị nha chu không phẫu thuật làm

giảm độ sâu túi nha chu tại vị trí lấy mẫu ở nhóm KHTL rất đáng kể sau 1 tháng và tiếp tục giảm đáng kể vào tháng thứ 2 và 3.

Chỉ số CAL trung bình vào thời điểm  $T_0$  từ  $6,05 \pm 1,2$  mm giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_3$   $4,33 \pm 1,32$  mm với  $p < 0,001$ , nghĩa là có sự tăng bám dính lâm sàng rất đáng kể. Điều trị nha chu làm tăng bám dính lâm sàng tại vị trí lấy mẫu ở nhóm KHTL đáng kể sau 3 tháng điều trị.



**Biểu đồ 3.2:** Sự thay đổi chỉ số PD và CAL tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL qua các thời điểm  $T_0, T_1, T_2, T_3$   
*Báo cáo trung bình; Phép kiểm t bắt cặp*

### 3.2.2. Sự thay đổi mức độ phức hợp đồ ở nhóm KHTL sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng

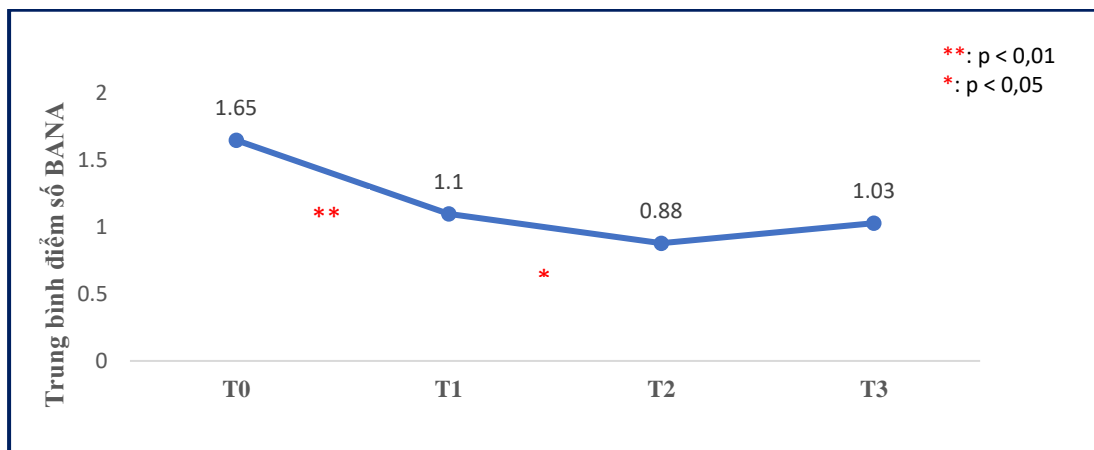
**Bảng 3.4:** So sánh sự thay đổi số vị trí biểu hiện BANA tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL qua các thời điểm  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$

Biểu hiện BANA		$T_1$		$p$ $T_0/T_1$
		Âm tính	Dương tính	
$T_0$	Âm tính	0	0	0,03
	Dương tính	6	34	
Biểu hiện BANA		$T_2$		$p$ $T_1/T_2$
		Âm tính	Dương tính	
$T_1$	Âm tính	4	2	0,45
	Dương tính	5	29	
Biểu hiện BANA		$T_3$		$p$ $T_2/T_3$
		Âm tính	Dương tính	
$T_2$	Âm tính	4	5	0,45
	Dương tính	2	29	
Biểu hiện BANA		$T_3$		$p$ $T_0/T_3$
		Âm tính	Dương tính	
$T_0$	Âm tính	0	0	0,03
	Dương tính	6	34	

*Báo cáo số vị trí biểu hiện với xét nghiệm BANA  
 Phép kiểm Chi bình phương bắt cặp McNemar*

Bảng 3.4 cho thấy vào thời điểm  $T_0$ , không có vị trí nào biểu hiện âm tính với xét nghiệm BANA. Sau điều trị nha chu, vào thời điểm  $T_1$  có khoảng 15% số vị trí âm tính (sự khác biệt có ý nghĩa với  $p < 0,05$ ), tiếp tục tăng lên 22,5% vị trí âm tính ở  $T_2$  và trở lại 15% vị trí âm tính ở  $T_3$ . Sự thay đổi giữa thời điểm  $T_2$  và  $T_3$  không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Vào thời điểm  $T_3$ , số vị trí âm tính của nhóm KHTL vẫn nhiều hơn trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

Trung bình điểm số BANA của nhóm KHTL vào thời điểm  $T_0$  là  $1,65 \pm 0,83$ , giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1$   $1,10 \pm 0,63$  với  $p = 0,00 < 0,01$ , tiếp tục giảm có ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$   $0,88 \pm 0,56$  với  $p = 0,02$ , sau đó tăng nhẹ không ý nghĩa vào  $T_3$   $1,03 \pm 0,62$  với  $p = 0,07$ . Điều trị nha chu làm giảm rất đáng kể mức phức hợp đồ tại vị trí lấy mẫu ở nhóm KHTL sau 1 tháng, tiếp tục giảm sau 2 tháng (Biểu đồ 3.3).

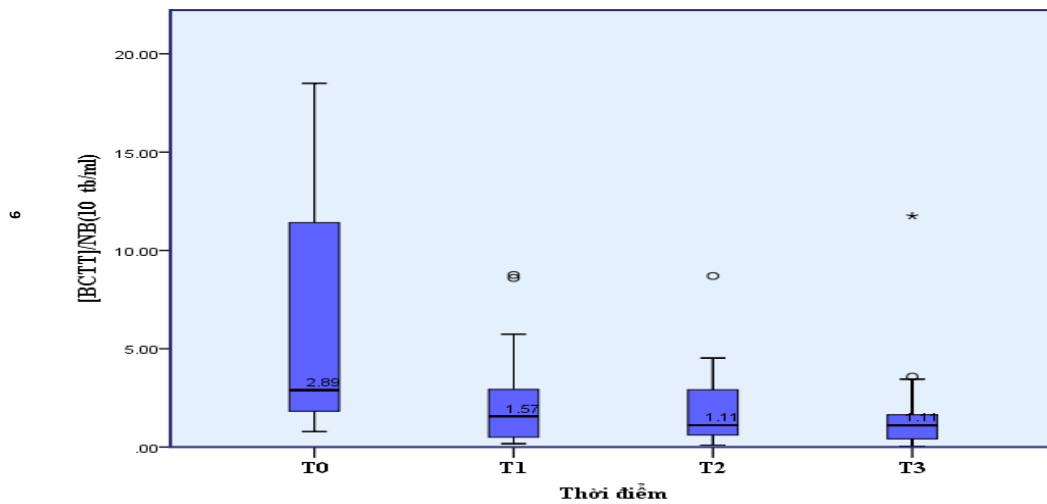


**Biểu đồ 3.3:** So sánh sự thay đổi điểm số BANA tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL qua các thời điểm T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>  
 Phép kiểm t bất cặp

Như vậy ở nhóm KHTL, điều trị nha chu làm giảm mức vi khuẩn phức hợp đồ cũng như tăng số vị trí âm tính với xét nghiệm BANA đáng kể ngay sau 1 tháng điều trị. Mức phức hợp này tiếp tục giảm vào tháng thứ 2 nhưng có thể có khuynh hướng quay trở lại vào tháng thứ 3 dù vẫn còn ở mức thấp hơn ban đầu ( $p < 0,01$ ).

### 3.2.3. Sự thay đổi nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng

Trung vị (khoảng tứ vị) nồng độ BCTT nước bọt vào thời điểm T<sub>0</sub> là 2,89 (1,73-12,96) x 10<sup>6</sup> tế bào/ml, giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm T<sub>1</sub> 1,57 (0,49-3,18) x 10<sup>6</sup> tế bào/ml ( $p = 0,01$ ), tiếp tục giảm liên tục vào thời điểm T<sub>2</sub> 1,11 (0,59-3,25) x 10<sup>6</sup> tế bào/ml và T<sub>3</sub> 1,11 (0,37-1,69) x 10<sup>6</sup> tế bào/ml nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) so với thời điểm trước đó (Biểu đồ 3.4). Nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL giảm đáng kể sau 1 tháng điều trị và tiếp tục giảm nhẹ liên tục vào các tháng tiếp theo, chứng tỏ đáp ứng BCTT trong quá trình lành thương mô nha chu giảm dần.



**Biểu đồ 3.4:** So sánh nồng độ BCTT nước bột của nhóm KHTL qua các thời điểm T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>

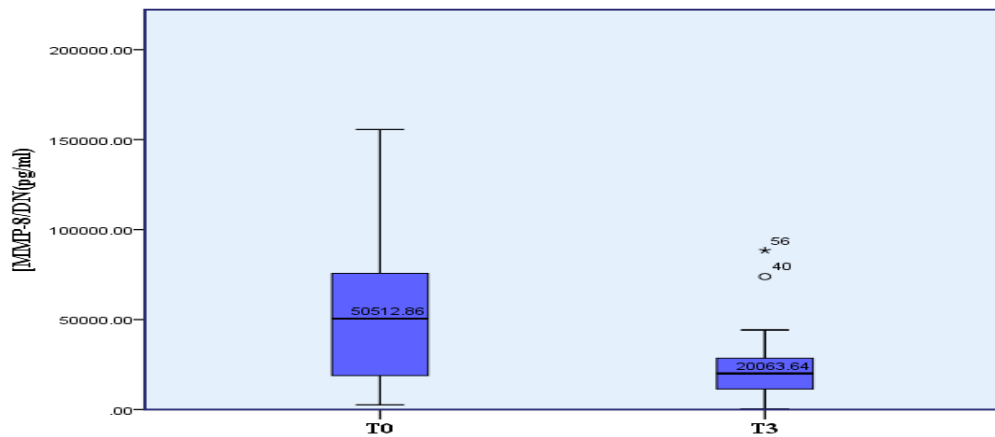
Báo cáo trung vị, khoảng tứ vị; phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu  
 $p(T_0/T_1) = 0,01$ ;  $p(T_1/T_2) = 0,26$ ;  $p(T_2/T_3) = 0,30$ ;  $p(T_0/T_3) = 0,00$

Xét chung toàn miệng ở nhóm KHTL, điều trị nha chu làm giảm tất cả các dấu chứng lâm sàng lẫn nồng độ BCTT nước bột rất đáng kể sau 1 tháng điều trị và giảm dần vào các tháng sau đó. Sự thay đổi dấu chứng lâm sàng đi kèm song song với dấu chứng miễn dịch.

### 3.2.4. Sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL sau điều trị VNC 3 tháng

Trung vị nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm KHTL vào thời điểm T<sub>0</sub> từ 50512 (18383 – 76370) pg/ml giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm T<sub>3</sub> 20064 (10632 – 30486) pg/ml với  $p < 0,01$  (Biểu đồ 3.5).

Như vậy đối với nhóm KHTL, điều trị nha chu làm giảm đáng kể nồng độ men tiêu hủy collagen (MMP-8) hay giảm nguy cơ phá hủy mô mềm nha chu trong dịch nướu tại vị trí lấy mẫu sau 3 tháng điều trị.



**Biểu đồ 3.5:** So sánh sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL sau điều trị VNC 3 tháng

Báo cáo trung vị và khoảng tứ vị, phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu:  $p = 0,000$

### 3.3. SỰ THAY ĐỔI CÁC CHỈ SỐ NHA CHU LÂM SÀNG, MỨC ĐỘ VI KHUẨN PHỨC HỢP ĐỎ, NỒNG ĐỘ BẠCH CẦU TRUNG TÍNH NƯỚC BỌT VÀ NỒNG ĐỘ MMP-8 DỊCH NƯỚU SAU ĐIỀU VNC Ở NHÓM HTL

#### 3.3.1. Sự thay đổi các chỉ số nha chu lâm sàng ở nhóm HTL sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng

##### Xét toàn miệng

##### Chỉ số PII, GI và BoP

**Bảng 3.5:** So sánh sự thay đổi các chỉ số PII, GI và BoP toàn miệng của nhóm HTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

Đặc điểm	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	P T <sub>0</sub> /T <sub>1</sub>	P T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub>	P T <sub>2</sub> /T <sub>3</sub>	P T <sub>0</sub> /T <sub>3</sub>
<b>PII</b>								
TV	1,24	0,78	0,48	0,58	< 0,01	0,05	0,07	< 0,01
KTV	0,72-1,47	0,51-0,93	0,32-0,70	0,34-1,00				
<b>GI</b>								
TV	1,07	0,53	0,48	0,34	< 0,01	0,55	0,45	< 0,01
KTV	0,65-1,60	0,33-0,66	0,19-0,68	0,24-0,61				
<b>BoP</b>								
TV	0,44	0,29	0,19	0,10	< 0,01	0,43	0,43	< 0,01
KTV	0,27-0,58	0,11-0,40	0,09-0,38	0,08-0,34				

Báo cáo TV: trung vị; KTV: khoảng tứ vị; phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu



Bảng 3.5 cho thấy sự thay đổi các chỉ số PII, GI và BoP toàn miệng của nhóm HTL như sau:

So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số PII giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó tiếp tục giảm không có ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  với  $p = 0,05$  rồi tăng nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_3$ . Như vậy tình trạng vệ sinh răng miệng của nhóm HTL giảm đáng kể sau điều trị 1 tháng và ổn định vào các thời điểm sau đó.

So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số GI giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó tiếp tục giảm nhẹ không có ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  và  $T_3$ . Tại tất cả các thời điểm chỉ số GI giảm rất có ý nghĩa so với ban đầu ( $p < 0,01$ ). Điều trị nha chu làm giảm viêm nướu đáng kể ở nhóm HTL ngay sau 1 tháng điều trị và tiếp tục giảm không đáng kể ở các tháng sau đó.

Chỉ số BoP giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó giảm nhẹ liên tục không ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  và  $T_3$ . Tại tất cả các thời điểm BoP toàn miệng giảm rất có ý nghĩa so với ban đầu ( $p < 0,01$ ). Điều trị nha chu làm giảm đáng kể tình trạng viêm, chảy máu ở túi nha chu và khe nướu ở nhóm HTL ngay sau 1 tháng điều trị và tiếp tục giảm không đáng kể ở các tháng sau đó.

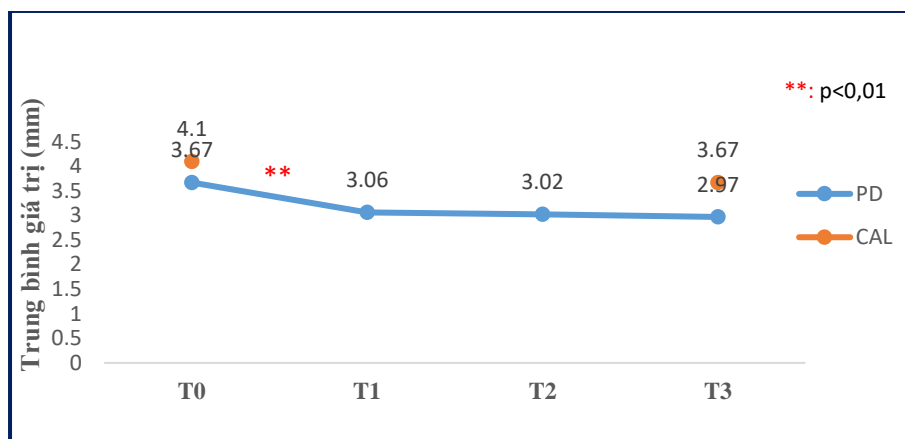
### ***Chỉ số PD và CAL***

Biểu đồ 3.6 cho thấy sự thay đổi chỉ số PD và CAL toàn miệng ở nhóm HTL như sau:

Chỉ số PD trung bình vào thời điểm  $T_0$  từ  $3,67 \pm 0,67$  mm giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$   $3,06 \pm 0,50$  mm với  $p < 0,01$ , sau đó giảm nhẹ liên tục không ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$   $3,02 \pm 0,44$  mm với  $p = 0,54$  và  $T_3$   $2,97 \pm 0,45$  mm với  $p = 0,26$ . Tại tất cả các thời điểm độ sâu túi nha chu giảm rất có ý nghĩa so với ban đầu ( $p < 0,01$ ). Điều trị nha chu làm giảm độ sâu túi nha chu ở nhóm HTL rất đáng kể sau 1 tháng điều trị, tiếp tục giảm không đáng kể vào các tháng sau đó.

Chỉ số CAL trung bình vào thời điểm  $T_0$  từ  $4,10 \pm 0,77$  mm giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_3$   $3,67 \pm 0,80$  mm với  $p < 0,01$ . Điều trị nha chu làm tăng bám dính lâm sàng ở nhóm HTL đáng kể sau 3 tháng điều trị.

Như vậy xét chung toàn miệng, sau 1 tháng điều trị, mô nha chu ở nhóm HTL giảm viêm, giảm chảy máu ở túi nha chu, khe nướu và có sự lành thương tái tạo về mặt lâm sàng rất đáng kể; tình trạng này tiếp tục xảy ra ở các tháng sau đó nhưng không đáng kể.



**Biểu đồ 3.6:** So sánh sự thay đổi chỉ số PD và CAL toàn miệng của nhóm HTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)  
*Phép kiểm t bất cặp*

### Xét tại vị trí lấy mẫu

#### Chỉ số PII, GI và BoP

**Bảng 3.6:** So sánh sự thay đổi các chỉ số PII, GI và BoP tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

Đặc điểm	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	P T <sub>0</sub> /T <sub>1</sub>	P T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub>	P T <sub>2</sub> /T <sub>3</sub>	P T <sub>0</sub> /T <sub>3</sub>
<b>PII</b>								
KV	1	1	1	1	< 0,01	0,68	0,47	0,01
KTV	1-2	0-1	0-1	0-1				
<b>GI</b>								
KV	2	1	1	1	< 0,01	0,59	0,62	< 0,01
KTV	1-2	0-1	0-1	0-1				
<b>BoP</b>								
KV	1	1	1	1	< 0,01	0,41	0,76	< 0,01
KTV	1-1	0-1	0-1	0-1				

*Báo cáo trung vị (khoảng tứ vị); phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu*

Bảng 3.6 cho thấy sự thay đổi chỉ số PII, GI và BoP tại vị trí lấy mẫu ở nhóm HTL như sau:

So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số PII giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó giảm nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  và tăng nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_3$ . Tình trạng VSRM của nhóm HTL tại vị trí lấy mẫu giảm đáng kể sau 1 tháng điều trị và không thay đổi vào các tháng sau đó.

So với thời điểm  $T_0$ , chỉ số GI vào thời điểm  $T_0$  giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó tiếp tục giảm nhẹ liên tục nhưng không có ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  và  $T_3$ . Điều trị nha chu làm giảm tình trạng viêm nướu tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL đáng kể sau 1 tháng điều trị và giảm thêm không đáng kể vào các tháng sau đó.

Chỉ số BoP vào thời điểm  $T_0$  giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$  với  $p < 0,01$ , sau đó giảm nhẹ không ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$  và  $T_3$ . Điều trị nha chu làm giảm tình trạng viêm, chảy máu trong khe nướu và túi nha chu của nhóm HTL rất đáng kể sau 1 tháng điều trị, giảm thêm không đáng kể vào các tháng sau đó.

#### ***Chỉ số PD và CAL***

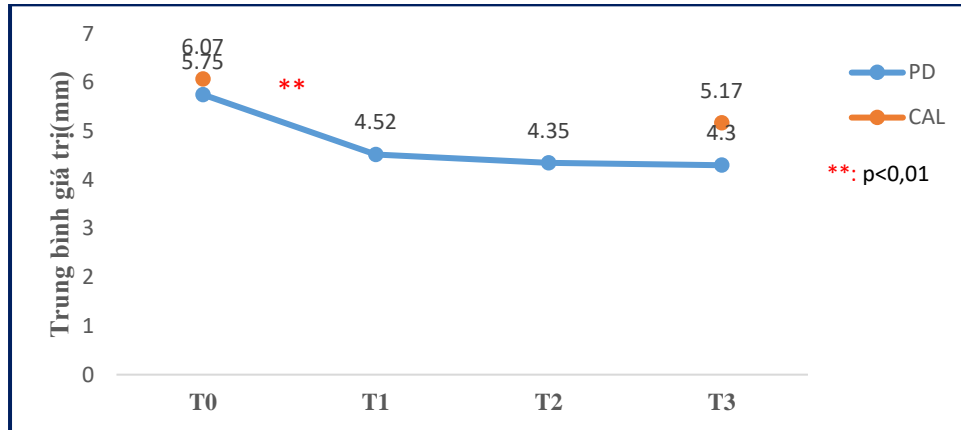
Biểu đồ 3.7 cho thấy sự thay đổi chỉ số PD và CAL tại vị trí lấy mẫu ở nhóm HTL như sau:

Chỉ số PD trung bình vào thời điểm  $T_0$  từ  $5,75 \pm 0,49$  mm giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_1$   $4,52 \pm 1,18$  mm với  $p < 0,01$ , sau đó giảm nhẹ liên tục đến thời điểm  $T_2$   $4,35 \pm 1,37$  mm và  $T_3$   $4,30 \pm 1,32$  mm nhưng sự thay đổi này không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ) so với thời điểm trước đó. Điều trị nha chu làm giảm độ sâu túi ở nhóm HTL rất đáng kể sau 1 tháng và giảm thêm không đáng kể vào tháng thứ 2 và 3 sau điều trị.

Chỉ số CAL trung bình vào thời điểm  $T_0$  từ  $6,07 \pm 1,09$  mm giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_3$   $5,17 \pm 2,07$  mm với  $p < 0,01$ . Điều trị nha chu làm tăng bám dính lâm sàng ở nhóm HTL đáng kể sau 3 tháng điều trị.

Như vậy xét tại vị trí lấy mẫu, mô nha chu ở nhóm HTL giảm viêm, giảm chảy máu ở túi nha chu, khe nướu, giảm độ sâu túi rất đáng kể sau 1 tháng điều trị; tình

trạng này tiếp tục xảy ra ở các tháng sau đó ở mức độ nhẹ và có sự lành thương tái tạo về mặt lâm sàng (tăng bám dính lâm sàng) rất đáng kể sau 3 tháng.



**Biểu đồ 3.7:** So sánh sự thay đổi chỉ số PD và CAL tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL qua các thời điểm T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>  
*Phép kiểm t bất cặp*

### 3.3.2. Sự thay đổi mức độ phức hợp đồ ở nhóm HTL sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng

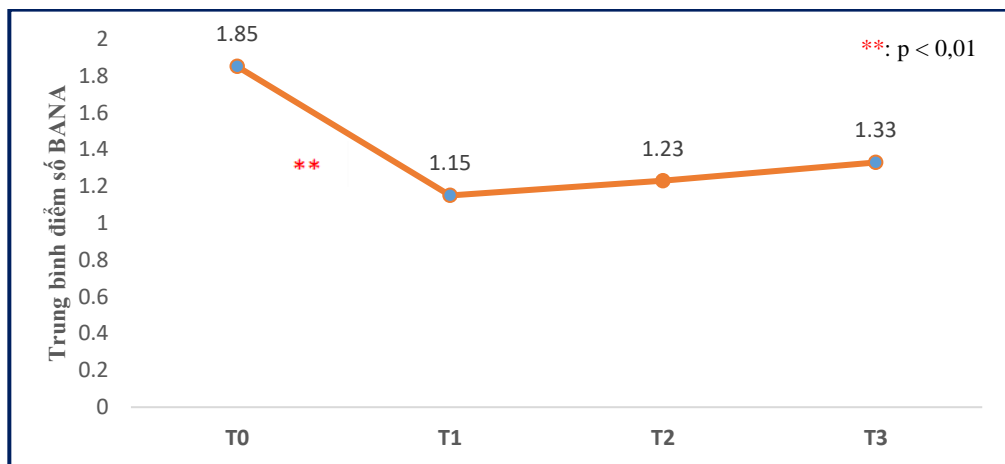
**Bảng 3.7:** So sánh sự thay đổi số vị trí biểu hiện BANA tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL qua các thời điểm T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>

Biểu hiện BANA		T <sub>1</sub>		p T <sub>0</sub> /T <sub>1</sub>
		Âm tính	Dương tính	
T <sub>0</sub>	Âm tính	0	0	0,03
	Dương tính	6	34	
Biểu hiện BANA		T <sub>2</sub>		p T <sub>1</sub> /T <sub>2</sub>
		Âm tính	Dương tính	
T <sub>1</sub>	Âm tính	1	5	1
	Dương tính	4	30	
Biểu hiện BANA		T <sub>3</sub>		p T <sub>2</sub> /T <sub>3</sub>
		Âm tính	Dương tính	
T <sub>2</sub>	Âm tính	1	4	0,69
	Dương tính	2	33	
Biểu hiện BANA		T <sub>3</sub>		p T <sub>0</sub> /T <sub>3</sub>
		Âm tính	Dương tính	
T <sub>0</sub>	Âm tính	0	0	0,25
	Dương tính	3	37	

*Báo cáo số vị trí biểu hiện với xét nghiệm BANA  
 Phép kiểm Chi bình phương bất cặp McNemar*

Bảng 3.7 cho thấy vào thời điểm  $T_0$ , nhóm HTL không có vị trí nào biểu hiện âm tính với xét nghiệm BANA. Sau điều trị nha chu, có 15% vị trí biểu hiện âm tính ở thời điểm  $T_1$  (sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ), nhưng sau đó giảm còn khoảng 12,5% vị trí ở  $T_2$  và chỉ còn 7,5% vị trí âm tính ở  $T_3$  (tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê). Vào cuối điều trị số vị trí biểu hiện BANA của nhóm HTL giống với trước điều trị ( $p > 0,05$ ).

Trung bình điểm số BANA của nhóm HTL vào thời điểm  $T_0$  là  $1,85 \pm 0,36$ , giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1$   $1,15 \pm 0,66$  với  $p = 0,00$ , sau đó tăng trở lại liên tục vào thời điểm  $T_2$   $1,23 \pm 0,66$  và  $T_3$   $1,33 \pm 0,57$  nhưng sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,58$  và  $p = 0,35$ ). Vào thời điểm  $T_3$  điểm số BANA vẫn giảm rất có ý nghĩa so với ban đầu ( $p = 0,00$ ) (Biểu đồ 3.8).



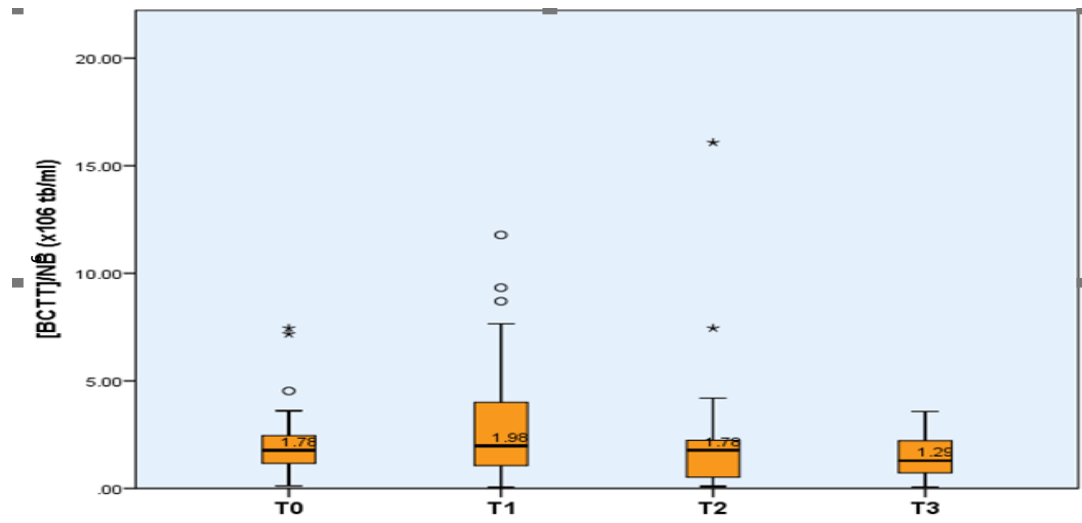
**Biểu đồ 3.8:** So sánh sự thay đổi điểm số BANA tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL qua các thời điểm  $T_0, T_1, T_2, T_3$   
 Phép kiểm t bất cặp

Như vậy ở nhóm HTL, điều trị nha chu làm giảm mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ cũng như tăng số vị trí âm tính với xét nghiệm BANA đáng kể ngay sau 1 tháng điều trị nhưng sau đó phức hợp này có thể đã có khuynh hướng tái nhiễm vào tháng thứ 2 và 3, dù vẫn còn ở mức thấp hơn ban đầu.

### 3.3.3. Sự thay đổi nồng độ BCTT nước bọt của nhóm HTL sau điều trị VNC 1, 2, 3 tháng

Nồng độ BCTT nước bọt của nhóm HTL vào thời điểm  $T_0$  từ 1,78 (1,00-2,51)  $\times 10^6$  tế bào/ml tăng không có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1$  1,98 (0,63-4,89)  $\times 10^6$  tế

bào/ml), sau đó giảm nhẹ liên tục nhưng không có ý nghĩa vào thời điểm T<sub>2</sub> và T<sub>3</sub>. Vào thời điểm T<sub>3</sub> dù nồng độ BCTT nước bọt thấp hơn so với ban đầu nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (Biểu đồ 3.9).



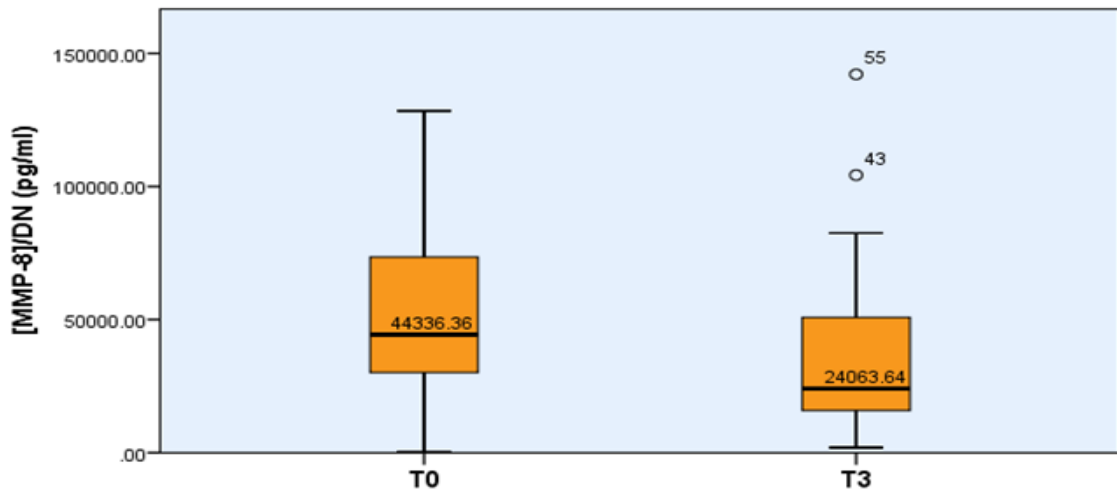
**Biểu đồ 3.9:** So sánh nồng độ BCTT nước bọt của nhóm HTL qua các thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

*Báo cáo trung vị, khoảng tứ vị; phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu*  
 $p(T_0/T_1) = 0,13$ ;  $p(T_1/T_2) = 0,33$ ,  $p(T_2/T_3) = 0,37$ ;  $p(T_0/T_3) = 0,05$

Như vậy ở nhóm HTL, điều trị nha chu không làm giảm nồng độ BCTT nước bọt ở tất cả các thời điểm sau điều trị so với ban đầu, thậm chí còn có xu hướng tăng sau 1 tháng điều trị, không tương ứng với biểu hiện lành thương về mặt lâm sàng (giảm viêm, giảm độ sâu túi). Điều này cho thấy bệnh nhân VNC HTL có đáp ứng BCTT nước bọt đối với điều trị đã thay đổi và lành thương chậm sau 1 tháng điều trị.

### 3.3.4. So sánh sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu ở nhóm HTL sau điều trị VNC 3 tháng

Trung vị nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm HTL vào thời điểm T<sub>0</sub> từ 44336 (29790-76220) pg/ml giảm còn 24063 (15686-57420) pg/ml vào thời điểm T<sub>3</sub> nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,13$  (Biểu đồ 3.10).



**Biểu đồ 3.10:** So sánh sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nước bọt tại vị trí lấy mẫu của nhóm HTL sau điều trị VNC 3 tháng  
*Báo cáo trung vị, khoảng tứ vị; phép kiểm Wilcoxon sắp hạng có dấu*

Như vậy đối với nhóm HTL, điều trị nha chu không làm giảm đáng kể nồng độ men tiêu hủy collagen (MMP-8) hay không giảm nguy cơ phá hủy mô mềm nha chu trong dịch nước bọt tại vị trí lấy mẫu sau 3 tháng điều trị.

### 3.4. SO SÁNH HIỆU QUẢ CẢI THIẾN CÁC CHỈ SỐ NHA CHU LÂM SÀNG, MỨC VI KHUẨN PHỨC HỢP ĐỎ, NỒNG ĐỘ BẠCH CẦU TRUNG TÍNH NƯỚC BỌT VÀ NỒNG ĐỘ MMP-8 DỊCH NƯỚC BỌT GIỮA 2 NHÓM BỆNH NHÂN VNC MẠN HTL VÀ KHTL SAU ĐIỀU TRỊ

#### 3.4.1. So sánh hiệu quả cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng giữa hai nhóm sau điều trị VNC

##### 3.4.1.1. So sánh các chỉ số nha chu lâm sàng giữa hai nhóm trước điều trị VNC (T<sub>0</sub>)

Trong nghiên cứu này, thời điểm đánh giá trước điều trị VNC (T<sub>0</sub>) được xác định là sau điều trị ban đầu (lấy cao trên nướu và đánh bóng) 1 tuần.

#### **Xét toàn miệng**



**Bảng 3.8:** So sánh các chỉ số PII, GI, BoP, PD và CAL toàn miệng giữa hai nhóm HTL và KHTL trước điều trị VNC

Đặc điểm	HTL (-)	HTL (+)	p
<b>PII</b>			
TB (ĐLC)	0,87 (0,52)	1,27 (0,66)	0,04
TV (KTV)	0,83 (0,48 -1,37)	1,24 (0,72 – 1,47)	
<b>GI</b>			
TB (ĐLC)	0,96 (0,52)	1,12 (0,63)	0,38
TV (KTV)	0,90 (0,52 -1,41)	1,07 (0,65 – 1,60)	
<b>BoP</b>			
TB (ĐLC)	0,38 (0,20)	0,45 (0,20)	0,24
TV (KTV)	0,36 (0,24 – 0,49)	0,44 (0,27 – 0,58)	
<b>PD (mm)</b>			
TB (ĐLC)	3,38 (0,41)	3,67 (0,67)	0,11
TV (KTV)	3,33 (3,13 – 3,56)	3,59 (3,18 – 3,98)	
<b>CAL (mm)</b>			
TB (ĐLC)	3,90 (1,10)	4,10 (0,77)	0,53
TV (KTV)	3,64 (3,20 – 4,31)	4,10 (3,42 – 4,74)	

*Báo cáo TB(ĐLC): trung bình (độ lệch chuẩn); TV(KTV): trung vị (khoảng tứ vị)*  
*Phép kiểm t với phương sai bằng nhau ; HTL (-): Nhóm KHTL ; HTL (+): Nhóm HTL*

Bảng 3.8 cho thấy:

So với nhóm KHTL, nhóm HTL có chỉ số mảng bám (PII) cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,04$ ). Tình trạng mảng bám của nhóm HTL nhiều hơn nhóm KHTL, cho thấy HTL làm tăng nhanh sự tích tụ mảng bám sau 1 tuần lấy cao trên nướu.

Nhóm HTL có chỉ số nướu (GI) cao hơn nhóm KHTL, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa ( $p = 0,38$ ). Tình trạng viêm nướu của hai nhóm tương đương nhau.

So với nhóm KHTL, nhóm HTL có chỉ số chảy máu khi thăm khám (BoP) cao hơn, tuy nhiên sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa ( $p = 0,24$ ). Tình trạng chảy máu khi thăm khám của hai nhóm ở mức ngang nhau.

Nhóm HTL có trung bình độ sâu túi và trung bình mất bám dính lâm sàng cao hơn nhóm KHTL nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ). Độ trầm trọng bệnh nha chu cả hai nhóm đều ở mức trung bình (trung bình CAL  $< 5$  mm).

Như vậy trước điều trị VNC, nhóm KHTL và HTL có tình trạng lâm sàng toàn miệng (viêm nướu, chảy máu khi thăm khám, độ sâu túi nha chu và mất bám dính lâm sàng) tương đương nhau.

### Xét tại vị trí lấy mẫu

**Bảng 3.9:** So sánh các chỉ số PII, GI, BoP, PD và CAL tại vị trí lấy mẫu giữa hai nhóm HTL và KHTL trước điều trị VNC

Đặc điểm	HTL (-)	HTL (+)	p
<b>PII</b>			
TB (ĐLC)	0,97 (0,62)	1,32 (0,94)	0,05 <sup>(2)</sup>
TV (KTV)	1 (1 – 1)	1 (1 – 2)	
<b>GI</b>			
TB (ĐLC)	1,43(0,78)	1,50 (0,85)	0,68 <sup>(1)</sup>
TV (KTV)	1 (1 – 2)	2 (1 – 2)	
<b>BoP</b>			
TB (ĐLC)	1 (0,0)	1 (0,0)	1 <sup>(1)</sup>
TV (KTV)	1 (1 – 1)	1 (1 – 1)	
<b>PD (mm)</b>			
TB (ĐLC)	5,82 (0,48)	5,75 (0,49)	0,36 <sup>(1)</sup>
TV (KTV)	6 (6 – 6)	6 (5 – 6)	
<b>CAL (mm)</b>			
TB (ĐLC)	6,07 (1,09)	6,05 (1,21)	0,92 <sup>(1)</sup>
TV (KTV)	6 (5,25 – 7)	6 (5,25 – 6)	

Báo cáo TB(ĐLC): trung bình (độ lệch chuẩn), TV(KTV): trung vị (khoảng tứ vị)

<sup>(1)</sup>: Phép kiểm t với phương sai bằng nhau; <sup>(2)</sup>: Phép kiểm t với phương sai khác nhau

Bảng 3.9 cho thấy tại vị trí lấy mẫu:

Không có sự khác biệt về các chỉ số PII, GI, BoP, PD và CAL giữa nhóm HTL và nhóm KHTL ( $p > 0,05$ ). Như vậy tình trạng lâm sàng (mảng bám, viêm nướu, chảy máu khi thăm khám, độ sâu túi nha chu và mất bám dính lâm sàng) ở hai nhóm tại vị trí lấy mẫu trước điều trị là tương đương nhau.

### 3.4.1.2. So sánh sự thay đổi các chỉ số lâm sàng giữa hai nhóm tại các thời điểm sau điều trị

#### Xét toàn miệng

#### Chỉ số PII, GI và BoP

**Bảng 3.10:** So sánh chỉ số PII, mức giảm GI và BoP toàn miệng giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

Đặc điểm	HTL (-)	HTL (+)	p
<b>PII</b>			
T <sub>1</sub>	0,47 (0,30 - 0,80)	0,78 (0,51 - 0,93)	0,10
T <sub>2</sub>	0,37 (0,24 - 0,80)	0,48 (0,32 - 0,70)	0,49
T <sub>3</sub>	0,47 (0,22 - 0,91)	0,58 (0,34 - 1,00)	0,40
<b>Mức giảm GI</b>			
T <sub>1</sub>	0,26 (0,14 - 0,52)	0,46 (0,29 - 0,9)	0,11
T <sub>2</sub>	0,43 (0,28 - 0,81)	0,41 (0,29 - 0,75)	0,72
T <sub>3</sub>	0,37 (0,13 - 0,78)	0,52 (0,41 - 1,1)	0,06
<b>Mức giảm BoP</b>			
T <sub>1</sub>	0,15 (0,08 - 0,21)	0,21 (0,13 - 0,25)	0,11
T <sub>2</sub>	0,19 (0,12 - 0,26)	0,20 (0,13 - 0,36)	0,64
T <sub>3</sub>	0,21 (0,04 - 0,30)	0,23 (0,14 - 0,37)	0,70

*Báo cáo trung vị (khoảng tứ vị); Phép kiểm Mann-Whitney*

Vì tình trạng mảng bám có ảnh hưởng đến kết quả điều trị nên chúng tôi xem chỉ số PII là biến gây nhiễu. Tuy nhiên bảng 3.10 cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm HTL và KHTL về chỉ số PII tại tất cả các thời điểm sau điều trị. Nên việc đánh

giá đáp ứng đối với điều trị khi so sánh giữa hai nhóm không bị ảnh hưởng bởi tình trạng mảng bám trên nướu.

Không có sự khác biệt giữa nhóm HTL và KHTL về chỉ số mức giảm GI và BoP tại tất cả các thời điểm sau điều trị so với trước điều trị.

Như vậy đáp ứng đối với điều trị viêm nha chu giữa hai nhóm hút và không hút như nhau về mức độ giảm viêm nướu và chảy máu khi thăm khám.

### *Chỉ số PD và CAL*

**Bảng 3.11:** So sánh các chỉ số PD, CAL và mức giảm PD, CAL toàn miệng giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

Đặc điểm	HTL (-)	HTL (+)	p
<b>PD (mm)</b>			
T <sub>1</sub>	2,75 (0,33)	3,06 (0,50)	0,03
T <sub>2</sub>	2,73 (0,35)	3,02 (0,44)	0,02
T <sub>3</sub>	2,54 (0,39)	2,97 (0,45)	0,00
<b>Mức giảm PD sau 3 tháng (mm)</b>	0,84 (0,52)	0,7 (0,47)	0,36
<b>CAL (mm)</b>			
T <sub>3</sub>	3,18 (0,97)	3,67 (0,80)	0,09
<b>Mức giảm CAL sau 3 tháng (mm)</b>	0,72 (0,51)	0,43 (0,39)	0,05

*Báo cáo trung bình (độ lệch chuẩn); Phép kiểm t với phương sai bằng nhau*

Bảng 3.11 cho thấy nhóm HTL có PD cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm KHTL vào các thời điểm T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> với  $p < 0,05$ . Vào thời điểm T<sub>3</sub>, sự khác biệt này rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Tuy nhiên mức giảm PD sau 3 tháng của hai nhóm ngang nhau ( $p = 0,36 > 0,05$ ).

Chỉ số CAL của nhóm HTL và KHTL không khác biệt có ý nghĩa tại thời điểm T<sub>3</sub>. Mức giảm CAL sau 3 tháng điều trị VNC của nhóm KHTL nhiều hơn nhóm HTL tuy nhiên chưa khác biệt có ý nghĩa ( $p = 0,05$ ).

Như vậy xét toàn miệng, đáp ứng lâm sàng đối với điều trị nha chu của nhóm KHTL vẫn tốt hơn nhóm HTL về mức lành thương tái tạo ở túi nha chu, tuy chưa rõ rệt.

### Xét tại vị trí lấy mẫu

#### Chỉ số PII, GI và BoP

**Bảng 3.12:** So sánh chỉ số PII, mức giảm GI và BoP tại vị trí lấy mẫu giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

Đặc điểm	HTL (-)	HTL (+)	p
<b>PII</b>			
T <sub>1</sub>	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0,852
T <sub>2</sub>	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0,598
T <sub>3</sub>	0 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0,550
<b>Mức giảm GI</b>			
T <sub>1</sub>	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0,68
T <sub>2</sub>	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0,98
T <sub>3</sub>	1 (0 - 1)	1 (0 - 1)	0,98
<b>Mức giảm BoP</b>			
T <sub>1</sub>	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,07
T <sub>2</sub>	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,12
T <sub>3</sub>	1 (0 - 1)	0 (0 - 1)	0,75

*Báo cáo trung vị (khoảng tứ vị); Phép kiểm Mann-Whitney*

Không có sự khác biệt giữa nhóm HTL và KHTL về chỉ số PII, mức giảm GI và BoP ở tất cả các thời điểm sau điều trị tại vị trí lấy mẫu.

Tại vị trí lấy mẫu, đáp ứng đối với điều trị viêm nha chu giữa hai nhóm hút và không hút như nhau về mức độ giảm viêm nướu và chảy máu khi thăm khám độ sâu túi nha chu.

#### Chỉ số PD và CAL

**Bảng 3.13:** So sánh các chỉ số PD, CAL và mức giảm PD, CAL tại vị trí lấy mẫu giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)

Đặc điểm	HTL (-)	HTL (+)	p
<b>PD(mm)</b>			
T <sub>1</sub>	4,01 (1,04)	4,52 (1,17)	0,04 <sup>(1)</sup>
T <sub>2</sub>	3,70 (1,18)	4,35 (1,37)	0,03 <sup>(1)</sup>
T <sub>3</sub>	3,57 (1,30)	4,30 (1,32)	0,02 <sup>(1)</sup>
<b>Mức giảm PD (mm)</b>			
T <sub>1</sub>	1,85 (0,92)	1,2 (1,19)	0,01 <sup>(1)</sup>
T <sub>2</sub>	2,15 (1,14)	1,4 (1,1)	0,01 <sup>(2)</sup>
T <sub>3</sub>	2,27 (1,28)	1,45 (1,28)	< 0,01 <sup>(1)</sup>
<b>CAL (mm)</b>			
T <sub>3</sub>	4,32 (1,53)	5,17 (2,07)	0,04 <sup>(1)</sup>
<b>Mức giảm CAL (mm) ở T<sub>3</sub></b>	1,75 (1,46)	0,87 (1,97)	0,03 <sup>(1)</sup>

*Báo cáo trung bình (độ lệch chuẩn)*

<sup>(1)</sup>: Phép kiểm t với phương sai bằng nhau; <sup>(2)</sup>: Phép kiểm t với phương sai khác nhau

Bảng 3.13 cho thấy nhóm KHTL có trung bình chỉ số PD thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm HTL ở tất cả các thời điểm sau điều trị ( $p < 0,05$ ). Mức giảm PD của nhóm KHTL cũng cao hơn nhóm HTL ở tất cả các thời điểm sau điều trị ( $p < 0,05$ ). Điều này cho thấy nhóm KHTL có đáp ứng giảm độ sâu túi nha chu tại vị trí lấy mẫu nhiều hơn nhóm HTL ở tất cả các thời điểm sau điều trị.

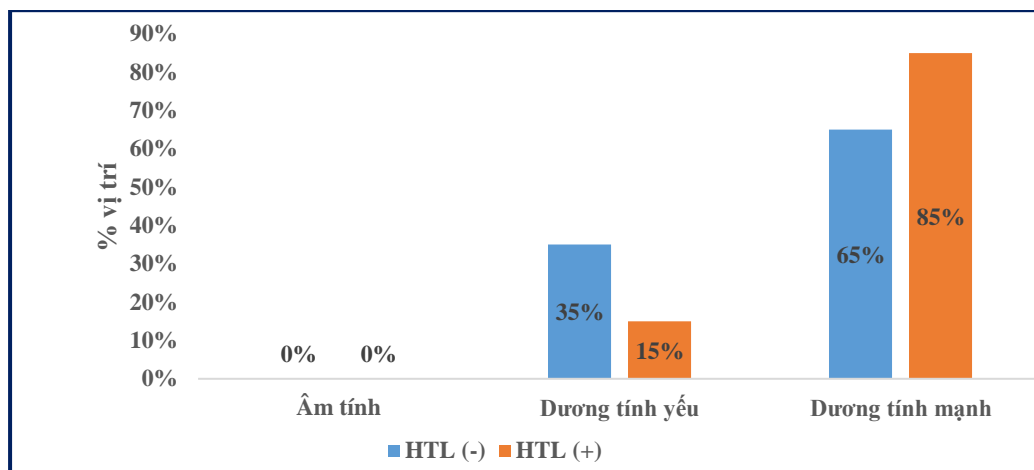
Tại thời điểm T<sub>3</sub> trung bình CAL của nhóm KHTL ( $4,32 \pm 1,53$  mm) thấp hơn nhóm HTL ( $5,17 \pm 2,07$  mm) và mức giảm CAL của nhóm KHTL cao hơn nhóm HTL có ý nghĩa với  $p < 0,05$ . Như vậy tại vị trí lấy mẫu, nhóm KHTL tăng bám dính lâm sàng nhiều hơn nhóm HTL sau 3 tháng điều trị.

### 3.4.2. So sánh hiệu quả giảm mức độ vi khuẩn phức hợp đồ giữa hai nhóm sau điều trị VNC

#### 3.4.2.1. So sánh mức độ phức hợp đồ giữa hai nhóm trước điều trị VNC (T<sub>0</sub>)

Trung vị (khoảng tứ vị) điểm số BANA của nhóm HTL là 2 (2 – 2), của nhóm KHTL là 2 (1 – 2). Nhóm HTL có mức vi khuẩn phức hợp đồ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm KHTL ( $p = 0,04$ , phép kiểm Mann-Whitney).

Tất cả các vị trí lấy mẫu của 2 nhóm đều có kết quả dương tính đối với xét nghiệm BANA (không có vị trí âm tính). Nhóm HTL có 34 vị trí dương tính mạnh chiếm 85%, nhóm KHTL có 26 vị trí dương tính mạnh chiếm 65%. Nhóm HTL có số vị trí dương tính mạnh nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm KHTL ( $p = 0,04$ ) (Biểu đồ 3.11).



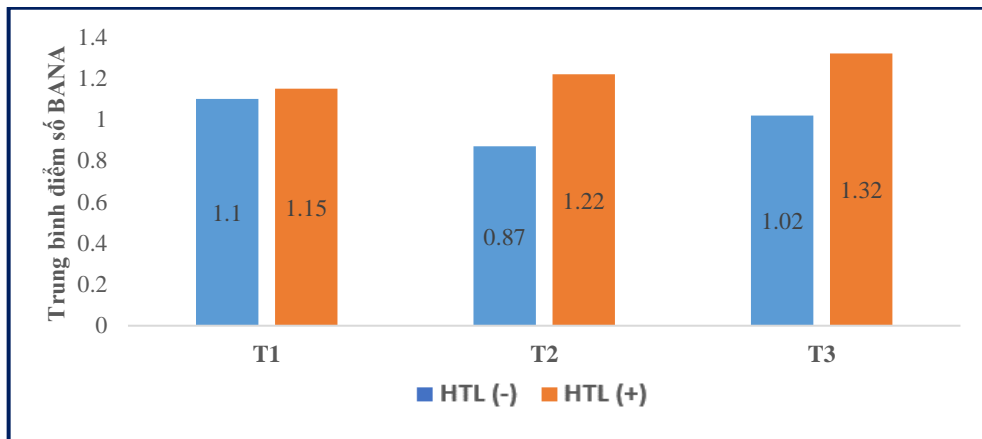
**Biểu đồ 3.11:** So sánh biểu hiện BANA giữa 2 nhóm KHTL và HTL trước điều trị  
*Báo cáo tỉ lệ phần trăm vị trí, phép kiểm Chi bình phương,  $p=0,04$*

Nhóm HTL có mức vi khuẩn phức hợp đồ và số vị trí dương tính mạnh với xét nghiệm BANA nhiều hơn nhóm KHTL.

### 3.4.2.2. So sánh sự thay đổi mức độ phức hợp đồ giữa hai nhóm tại các thời điểm sau điều trị

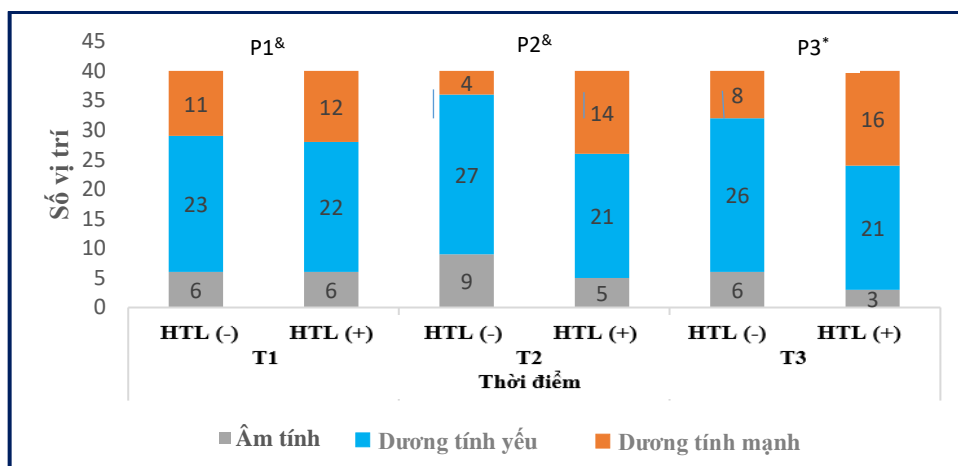
So với nhóm KHTL, điểm số BANA của nhóm HTL không có sự khác biệt tại thời điểm  $T_1$  ( $p = 0,73$ ) nhưng nhiều hơn có ý nghĩa thống kê tại thời điểm  $T_2$  ( $p = 0,01$ ) và  $T_3$  ( $p = 0,03$ ). Như vậy sau điều trị nha chu 1 tháng, mức độ vi khuẩn phức hợp đồ ở nhóm KHTL và HTL ngang nhau nhưng vào tháng thứ 2 và 3 sau điều trị thì mức độ phức hợp đồ ở nhóm HTL nhiều hơn đáng kể so với nhóm KHTL (Biểu đồ 3.12).





**Biểu đồ 3.12:** So sánh điểm số BANA giữa hai nhóm tại từng thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>) tại vị trí lấy mẫu  
 Phép kiểm t độc lập: T<sub>1</sub>: p = 0,73; T<sub>2</sub>: p = 0,01; T<sub>3</sub>: p = 0,03

Tại thời điểm T<sub>1</sub>, số vị trí âm tính với xét nghiệm BANA ở nhóm HTL và KHTL đều chiếm khoảng 15% nhưng tại thời điểm T<sub>2</sub> nhóm KHTL tăng lên 9 vị trí âm tính (chiếm 22,5%) trong khi nhóm HTL giảm còn 5 vị trí (chiếm 12,5%); tại thời điểm T<sub>3</sub> tỉ lệ vị trí biểu hiện âm tính của nhóm KHTL giảm còn 15%, nhóm HTL giảm còn 7,5%. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về tỉ lệ vị trí âm tính tại thời điểm T<sub>1</sub> (p > 0,05). Vào thời điểm T<sub>2</sub> nhóm KHTL có tỉ lệ vị trí âm tính nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm HTL (p < 0,05). Vào thời điểm T<sub>3</sub>, nhóm KHTL có tỉ lệ vị trí âm tính nhiều hơn nhóm HTL nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa (p > 0,05) (Biểu đồ 3.13).



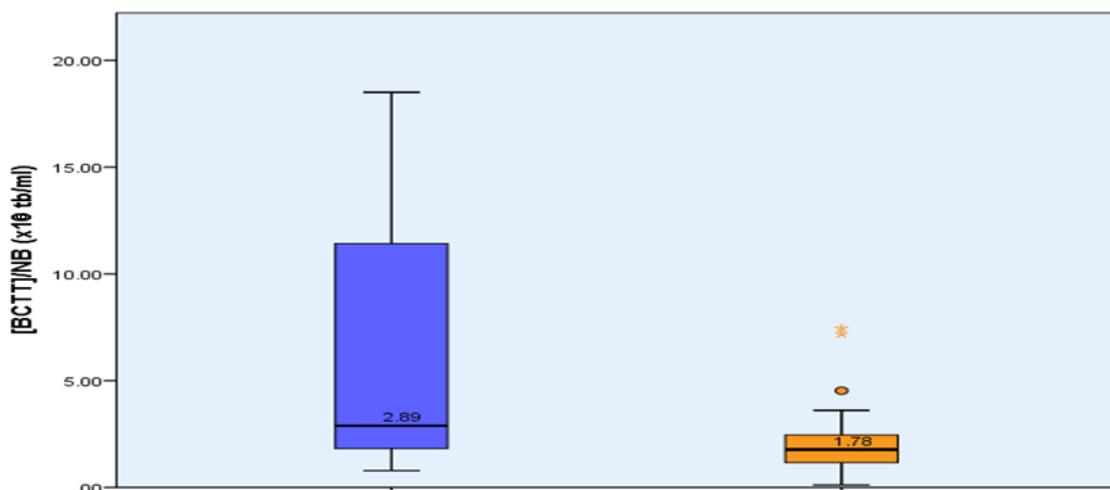
**Biểu đồ 3.13:** So sánh số vị trí biểu hiện BANA tại vị trí lấy mẫu giữa hai nhóm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng (T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub>)  
 Báo cáo số vị trí; &: Phép kiểm Chi bình phương; \*: phép kiểm chính xác Fisher  
 p1 = 0,968; p2 = 0,024; p3 = 0,136

Tóm lại, đáp ứng đối với điều trị nha chu về mặt phức hợp vi khuẩn đồ (mức độ phức hợp và số vị trí âm tính) của nhóm KHTL ngang với nhóm HTL sau 1 tháng điều trị. Nhưng đến tháng thứ 2 sau điều trị, nhóm HTL có mức độ phức hợp đồ nhiều đáng kể hơn và số vị trí âm tính ít hơn nhóm KHTL. Trong khi mức độ phức hợp đồ ở nhóm HTL tăng lên thì nhóm KHTL giảm xuống. Điều này cho thấy sự quay trở lại phức hợp đồ ở túi nha chu của nhóm HTL sớm và nhiều hơn nhóm KHTL. Sau 3 tháng điều trị, số vị trí âm tính của nhóm HTL và KHTL ngang nhau nhưng nhóm HTL vẫn có mức độ phức hợp đồ nhiều hơn nhóm KHTL (có ý nghĩa).

### 3.4.3. So sánh hiệu quả giảm nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt giữa nhóm HTL và KHTL sau điều trị VNC

#### 3.4.3.1. So sánh nồng độ BCTT nước bọt giữa hai nhóm trước điều trị VNC ( $T_0$ )

Trung bình nồng độ BCTT nước bọt của nhóm HTL là  $2,29 \pm 2,08$  ( $\times 10^6$  tế bào/ml), của nhóm KHTL là  $6,23 \pm 6,49$  ( $\times 10^6$  tế bào/ml). Trung vị (khoảng tứ vị) nồng độ BCTT nước bọt của nhóm HTL là 1,78 (1,00 – 2,51) ( $\times 10^6$  tế bào/ml), của nhóm KHTL là 2,89 (1,73 – 12,96) ( $\times 10^6$  tế bào/ml). So với nhóm KHTL, nhóm HTL có nồng độ BCTT nước bọt thấp hơn có ý nghĩa thống kê (Biểu đồ 3.14).



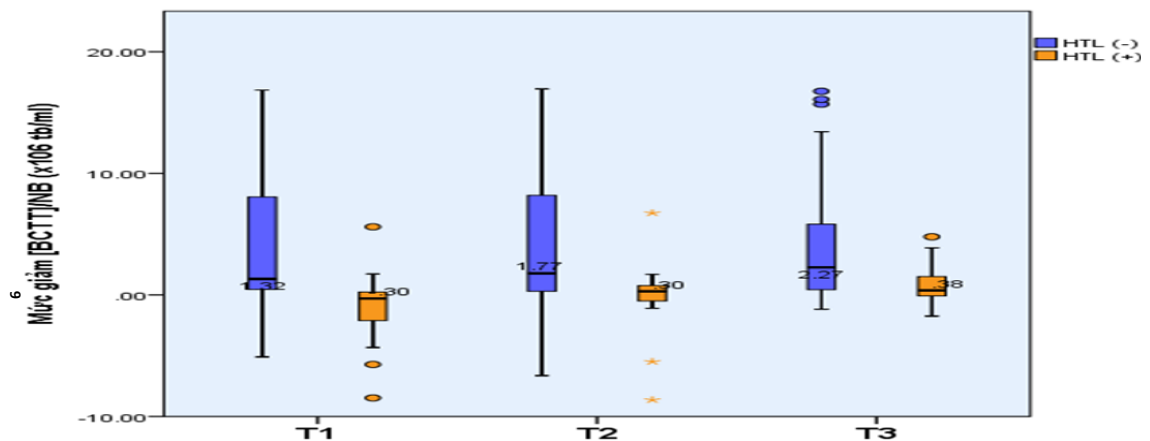
**Biểu đồ 3.14:** So sánh nồng độ BCTT nước bọt giữa hai nhóm KHTL và HTL trước điều trị

*Báo cáo trung vị (khoảng tứ vị), phép kiểm Mann-Whitney:  $p = 0,01$*

Xét toàn miệng trước điều trị, nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL cao hơn nhóm HTL mặc dù tình trạng lâm sàng của nhóm HTL và KHTL không khác biệt có ý nghĩa.

### 3.4.3.2. So sánh mức thay đổi nồng độ BCTT nước bọt giữa hai nhóm qua từng thời điểm so với trước điều trị nha chu

So với trước điều trị, vào thời điểm  $T_1$  mức giảm nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL là  $1,32 \times 10^6$  tế bào/ml trong khi nhóm HTL tăng lên  $0,3 \times 10^6$  tế bào/ml, sự khác biệt rất có ý nghĩa với  $p < 0,01$ . Vào thời điểm  $T_2$ , mức giảm nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL là  $1,77 \times 10^6$  tế bào/ml, của nhóm HTL là  $0,3 \times 10^6$  tế bào/ml và nhóm KHTL giảm nồng độ BCTT nước bọt nhiều hơn nhóm HTL ( $p < 0,01$ ). Ở thời điểm  $T_3$  nồng độ BCTT nước bọt của hai nhóm đều giảm thêm song mức giảm của nhóm KHTL vẫn nhiều hơn nhóm HTL (Biểu đồ 3.15).



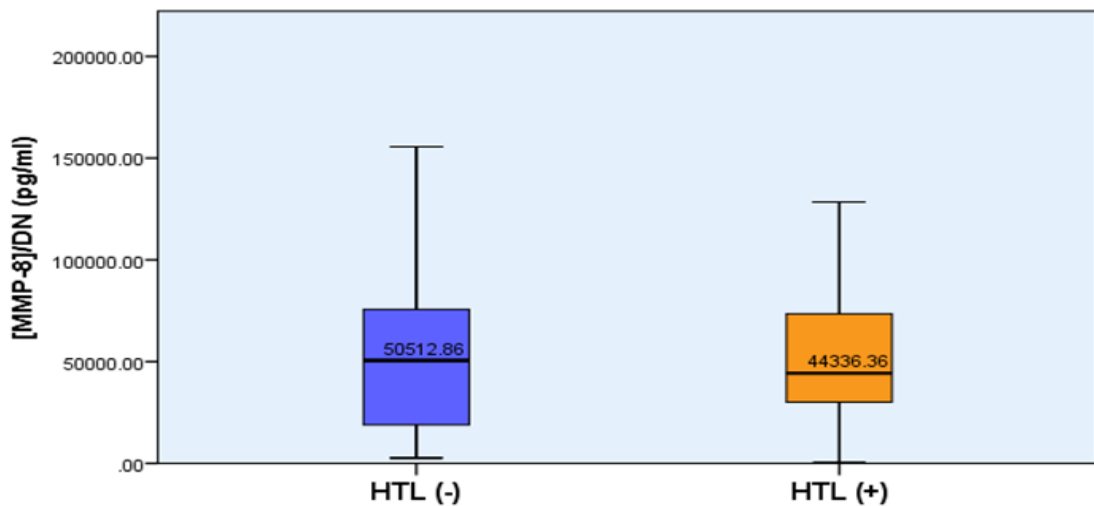
**Biểu đồ 3.15:** So sánh mức thay đổi nồng độ BCTT nước bọt giữa nhóm KHTL và HTL tại thời điểm sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng so với trước điều trị  
*Phép kiểm Mann-Whitney::*  $p/T_{0-1} = 0,001$ ;  $p/T_{0-2} = 0,006$ ;  $p/T_{0-3} = 0,019$   
*Giá trị dương là giảm nồng độ BCTT nước bọt, giá trị âm là tăng nồng độ BCTT nước bọt*

Như vậy đáp ứng giảm BCTT nước bọt đối với điều trị ở nhóm KHTL nhiều hơn nhóm HTL ở tất cả các thời điểm sau điều trị ( $p < 0,01$ ).

### 3.4.4. So sánh hiệu quả giảm nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa nhóm HTL và KHTL sau điều trị VNC

### 3.4.4.1. So sánh nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa hai nhóm trước điều trị VNC (T<sub>0</sub>)

Trung vị (khoảng tứ vị) nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm KHTL (50513 (18383-76370) pg/ml) cao hơn nhóm HTL (44336 (29790-76220) pg/ml) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nồng độ MMP-8 trong dịch nướu của hai nhóm tương đương nhau trước điều trị, cho thấy nguy cơ phá hủy mô mềm nha chu do MMP-8 của hai nhóm là như nhau (Biểu đồ 3.16).



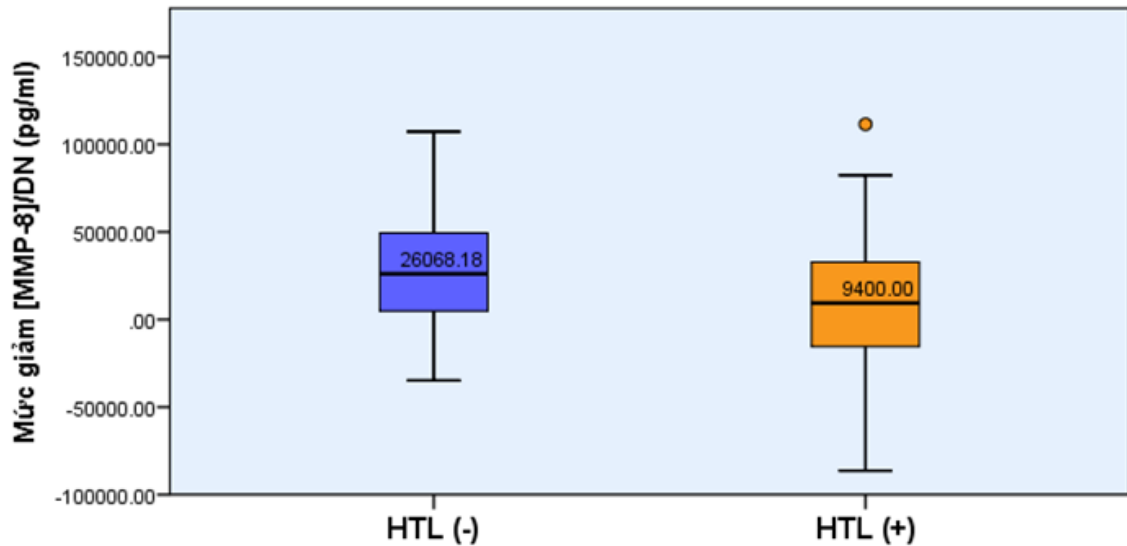
**Biểu đồ 3.16:** So sánh nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa 2 nhóm KHTL và HTL trước điều trị

*Báo cáo trung vị (khoảng tứ vị), phép kiểm Mann-Whitney:  $p = 1$*

### 3.4.4.2. So sánh sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa hai nhóm sau 3 tháng điều trị

Trước điều trị nồng độ MMP-8 dịch nướu của hai nhóm ngang nhau ( $p = 1$ ). Tại thời điểm T<sub>3</sub>, nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm HTL (24063 (15686-57420) pg/ml) cao hơn nhóm KHTL (20064 (10632 - 30486) pg/ml) nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,08$ ).

Sau 3 tháng điều trị, mức giảm nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm KHTL nhiều hơn nhóm HTL. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,16$ ) (Biểu đồ 3.17).



**Biểu đồ 3.17:** So sánh mức giảm nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa hai nhóm HTL và KHTL sau điều trị VNC 3 tháng  
*Báo cáo trung vị, khoảng tứ vị; Phép kiểm Mann-Whitney ( $p > 0,05$ )*

Như vậy sau 3 tháng điều trị, nồng độ men tiêu hủy collagen (MMP-8) trong dịch nướu cũng như mức giảm nồng độ men này tại vị trí lấy mẫu ở hai nhóm HTL và KHTL tương đương nhau. Tuy nhiên nồng độ MMP-8 dịch nướu giảm có ý nghĩa ở nhóm KHTL nhưng giảm không ý nghĩa đối với nhóm HTL, cho thấy đáp ứng MMP-8 dịch nướu đối với điều trị của nhóm KHTL tốt hơn nhóm HTL.

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. BÀN LUẬN VỀ ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### Cỡ mẫu nghiên cứu

Tổng cộng có 53 bệnh nhân VNC nam đến khám tại khoa Răng Hàm Mặt, ĐHYD – TP. HCM từ tháng 9/2016 đến tháng 12/2018, tuổi từ 30 đến 60, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ, đồng ý tham gia nghiên cứu. Có 6 bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu sau điều trị ban đầu (do thay đổi quyết định hoặc không sắp xếp được thời gian cho nghiên cứu), 4 bệnh nhân bỏ cuộc vào lần hẹn tái khám sau điều trị 1 tháng, 2 bệnh nhân bỏ cuộc vào lần hẹn tái khám sau 2 tháng và 1 bệnh nhân bị loại khỏi nghiên cứu do xuất hiện áp xe cấp trong quá trình điều trị nên phải dùng kháng sinh. Tỷ lệ phần trăm bệnh nhân loại khỏi nghiên cứu chiếm 22,6%, trong đó 67% bệnh nhân HTL (8 bệnh nhân) và 33% bệnh nhân KHTL (4 bệnh nhân). Tổng cộng có 40 bệnh nhân nam VNC mạn hoàn tất quy trình nghiên cứu. Các bệnh nhân mặc dù loại khỏi nghiên cứu nhưng đều được tiếp tục điều trị nha chu tại Khoa Răng Hàm Mặt.

Số lượng mẫu nước bọt được định lượng nồng độ BCTT là 160. Số mẫu mảng bám dưới nướu được thực hiện xét nghiệm BANA là 320. Số mẫu dịch nướu được định lượng nồng độ MMP-8 bằng kỹ thuật ELISA là 68 đối với nhóm KHTL (17 bệnh nhân), 64 đối với nhóm HTL (16 bệnh nhân) do 1 số mẫu bị thất lạc hoặc không phát hiện được do nồng độ thấp.

#### Tiêu chuẩn chọn mẫu

Mẫu nghiên cứu được chúng tôi chọn lựa nhằm cố gắng hạn chế sự khác biệt giữa 2 nhóm về tình trạng sức khỏe mô nha chu, không có bệnh toàn thân, ngoại trừ yếu tố HTL. Một số bệnh toàn thân như đái tháo đường, tim mạch, bệnh thận mạn tính, huyết áp, viêm khớp dạng thấp, tình trạng dinh dưỡng (suy dinh dưỡng hay béo phì)... có thể liên quan và ảnh hưởng đến bệnh nha chu và điều trị [4], [5], [7], [10] [81]. Do đó để đánh giá khách quan hiệu quả điều trị nha chu, tất cả đối tượng lựa chọn cho nghiên cứu không mắc bất kỳ bệnh toàn thân có thể liên quan đến VNC. Đái tháo đường là bệnh lý được xếp là yếu tố nguy cơ cao đối với bệnh nha chu và lành thương do đó để đảm bảo bệnh nhân không bị bệnh đái tháo đường, chúng tôi



kiểm tra kết quả xét nghiệm đường huyết lúc đói hoặc HbA1C. Các bệnh lý khác được chúng tôi kiểm soát qua bảng câu hỏi và trao đổi trực tiếp với bệnh nhân trong lần khám đầu tiên.

Những bệnh nhân hiện đang hoặc đã sử dụng kháng sinh, kháng viêm, thuốc ức chế miễn dịch trong vòng 3 tháng gần nhất; đã điều trị nha chu trong vòng 12 tháng gần nhất hay có chỉ định phải dùng kháng sinh, kháng viêm cho các điều trị nha khoa khác cũng được loại khỏi mẫu nghiên cứu vì có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị VNC cũng như không đồng nhất giữa hai nhóm nghiên cứu dẫn đến sai lệch kết quả. Ngoài ra, vì lượng BCTT nước bọt sẽ tăng khi có sự gia tăng bề mặt biểu mô lở loét ở vị trí nhiễm trùng nên để kết quả xét nghiệm nồng độ BCTT nước bọt không bị ảnh hưởng, những bệnh nhân có bất kỳ một sang thương cấp, amidan sưng đỏ, vết loét, áp-tơ, viêm lưỡi hay sâu răng nhiều ở trong miệng đều bị loại trong suốt quá trình nghiên cứu [22].

Tuổi là yếu tố có thể ảnh hưởng đến lành thương. Các nhà nghiên cứu cho rằng tuổi càng lớn thì khả năng tái tạo, đặc biệt là collagen kém hơn. Trong nghiên cứu này, trung bình tuổi của nhóm KHTL là 48 tuổi, của nhóm HTL là 45 tuổi, không có sự khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi không bị ảnh hưởng bởi yếu tố tuổi.

Tình trạng VSRM cũng được chúng tôi lưu ý khi chọn mẫu vì việc kiểm soát mảng bám trên nướu rất ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Do đó tất cả đối tượng chọn lựa đều có thói quen chải răng ít nhất 2 lần/ngày và đều được hướng dẫn, động viên VSRM vào các lần tái khám.

Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn bệnh nhân VNC mạn vì VNC mạn chiếm tỉ lệ cao trong VNC, sẽ tạo thuận lợi cho việc chọn lựa mẫu. Đối tượng được chẩn đoán là VNC toàn thể mức độ trung bình hoặc nặng theo tiêu chuẩn của AAP, 2015: sang thương có BoP dương tính,  $PD \geq 5$  mm,  $CAL \geq 3$  mm và tiêu xương ổ trên phim X quang  $\geq 16\%$  hay  $>3$  mm chiều dài chân răng và  $> 30\%$  răng bị ảnh hưởng. Theo phân tích meta gộp của Labriola A 2005 [63], sau điều trị nha chu không phẫu thuật mức giảm độ sâu túi ở người KHTL nhiều đáng kể hơn người HTL (0,433 mm) xảy



ra ở những túi nha chu có độ sâu ban đầu  $\geq 5$  mm trong 8 nghiên cứu. Vì vậy chúng tôi không chọn VNC mức độ nhẹ (PD = 4 mm) vì có thể ít nhận thấy ảnh hưởng của HTL lên kết quả điều trị giữa nhóm HTL và KHTL.

Khi đánh giá ảnh hưởng của HTL lên mô nha chu, Calsina G [26] phát hiện mối liên quan giữa HTL và bệnh nha chu biểu hiện rõ sau hơn 10 năm HTL. Tiêu chuẩn HTL (về số lượng điếu hút và thời gian hút) trong các nghiên cứu cùng mục tiêu như chúng tôi không thống nhất nhau: Mascarenhas P và cs [72], Bunaes DF và cs [25] chọn bệnh nhân HTL ít nhất 1 gói/ngày và trên 5 năm, Carmago GA và cs [27] chọn bệnh nhân HTL ít nhất 10 điếu/ngày và trên 2 năm, Adrais R và cs [19] chọn bệnh nhân HTL ít nhất 10 điếu/ngày và trên 6 tháng trong khi Tomasi C và cs [111] chọn bệnh nhân chỉ cần hiện đang HTL. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn đối tượng HTL ít nhất 10 điếu/ngày và từ 10 năm trở lên.

### **Quy trình nghiên cứu**

Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi giải thích cho bệnh nhân ảnh hưởng của HTL lên bệnh nha chu, khuyến bệnh nhân bỏ HTL và ghi nhận tình trạng HTL vào mỗi đợt tái khám. Có 7 bệnh nhân (chiếm 35%) giảm hút và không bệnh nhân nào bỏ hút hoàn toàn. Như vậy mặc dù có một số bệnh nhân giảm hút do đã hiểu được ảnh hưởng của HTL lên bệnh nha chu sau khi được tư vấn nhưng vẫn chưa có một ai hoàn toàn bỏ hút. Có thể do bệnh nhân đã có thời gian dài HTL (số năm hút trung bình là 19,35 năm) nên trở thành thói quen hay nicotine trong thuốc lá gây nghiện. Điều này cho thấy việc bỏ HTL thật sự khó khăn, đòi hỏi bệnh nhân phải có quyết tâm cao. Có thể họ chưa có quyết tâm từ bỏ thuốc lá thực sự vì bệnh nha chu không ảnh hưởng đến tính mạng. Trong nghiên cứu của Rosa EF và cs 2011 [97], ngay cả đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân VNC mạn muốn từ bỏ thuốc lá kèm kế hoạch tư vấn ngưng hút rất chặt chẽ (có sự tham gia của bác sĩ, nhà tâm lý và nha sĩ: giải thích sự nguy hại của HTL và lợi ích của việc ngưng hút; hay dùng thuốc thay thế nicotine và bupropion) song tỉ lệ ngưng hút hoàn toàn chỉ đạt 10%.

Để đảm bảo người khám lâm sàng và người điều trị mù về tình trạng HTL, chúng tôi chọn: 1) tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều là nam. Tỉ lệ nữ HTL ở



Việt Nam rất thấp, chiếm khoảng 4%. Vì vậy để thuận tiện trong việc chọn mẫu, và có sự đồng nhất về giới giữa hai nhóm, chúng tôi chọn đối tượng nghiên cứu là nam giới. 2) bệnh nhân được lấy cao trên nước và đánh bóng trước khi khám và ghi nhận các chỉ số lâm sàng vào các thời điểm trước - sau điều trị để đảm bảo không có vết dính do HTL bám trên bề mặt răng; 3) người khám lâm sàng và điều trị độc lập và không được hỏi về tình trạng HTL của bệnh nhân trong quá trình nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân đều được áp dụng phác đồ điều trị nha chu không phẫu thuật chuẩn như nhau. Thời gian đánh giá của nghiên cứu liên tục mỗi tháng trong suốt 3 tháng. Chúng tôi chọn khoảng thời gian 3 tháng để đánh giá hiệu quả điều trị không phẫu thuật vì đây là khoảng thời gian đủ cho lành thương hoàn toàn mô liên kết và không quá lâu. Nếu kéo dài thời gian đánh giá thì kết quả có thể bị ảnh hưởng do có thể xuất hiện nhiều yếu tố gây nhiễu ảnh hưởng đến kết quả điều trị như tình trạng vệ sinh răng miệng, bệnh nhân sử dụng thuốc do có thể mắc những bệnh khác, bệnh nhân bỏ cuộc do những lý do cá nhân. Ngoài ra, một số bệnh nhân cần được điều trị nha chu phẫu thuật theo đúng phác đồ. Hơn nữa sau điều trị nha chu không phẫu thuật, sự thay đổi chỉ số lâm sàng như độ sâu túi, chảy máu khi thăm khám và mất bám dính lâm sàng xảy ra nhiều nhất từ 1-3 tháng, sau đó vẫn có sự lành thương và tái tạo mô nha chu tiếp tục đến 12 tháng nhưng với mức độ cải thiện lâm sàng rất nhỏ [12]. Nhiều nghiên cứu cũng chọn thời gian đánh giá sau điều trị không phẫu thuật là 3 tháng [51], [82], [95], [98].

Khi kết thúc quy trình nghiên cứu, tất cả bệnh nhân được 1 bác sĩ chuyên khoa 2 (giảng viên Bộ môn Nha chu) đánh giá và kiểm tra lần cuối.

### **Các xét nghiệm cận lâm sàng hỗ trợ**

Mặc dù cho đến nay sự hiểu biết của chúng ta về sinh bệnh học VNC khá cặn kẽ nhưng việc chẩn đoán và theo dõi kiểm soát bệnh nha chu vẫn dựa hầu hết trên những đánh giá lâm sàng kinh điển như: dấu chứng viêm, chảy máu khi thăm khám, túi nha chu, mất bám dính lâm sàng hay tiêu xương, bệnh sử y khoa và răng miệng, đau, lở loét, lượng mảng bám và vôi răng. Lợi điểm của những chẩn đoán kinh điển là đơn giản, chi phí thấp và không xâm lấn. Tuy nhiên chúng có những bất lợi như:



việc đo đạc mắt bám dính trên lâm sàng và trên phim tia X không thật sự chính xác; ghi nhận chung toàn bộ rằng trong khi tiến triển bệnh nha chu có bản chất đặc trưng theo vị trí. Hơn nữa, sự nhạy cảm đối với VNC của từng cá thể thay đổi theo cả gene và thời gian; bệnh nha chu tiến triển theo chu kỳ nghĩa là có những giai đoạn bệnh hoạt động (phá hủy) gắn xen kẽ với những giai đoạn bệnh không hoạt động (yên nghỉ) kéo dài. Tất cả những chẩn đoán lâm sàng tại một thời điểm đều cung cấp những thông tin về quá khứ bệnh đã xảy ra chứ không giúp xác định một cá nhân hay một vị trí có đang tiến triển VNC hay không. Một vị trí viêm thì không chắc là đang phá hủy, do đó tầm quan trọng là nhà lâm sàng làm sao dự đoán được nguy cơ phá hủy của vị trí đó.

Những hạn chế của chẩn đoán kinh điển khiến việc điều trị nha chu có thể dẫn đến thất bại cũng như nhà lâm sàng khó có thể quản lý chặt chẽ tình trạng bệnh trong giai đoạn điều trị duy trì. Chính vì lý do trên, các nhà nghiên cứu nha chu đã tìm kiếm những xét nghiệm hỗ trợ nhằm phát hiện những vị trí hay bệnh nhân đang tiến triển bệnh hoặc ước đoán sớm nguy cơ bệnh nhờ nhận diện sự có mặt hay không những loại vi khuẩn đặc hiệu gây bệnh nha chu, những thay đổi trong đáp ứng miễn dịch của ký chủ đối với vi khuẩn gây bệnh và sự phá hủy mô.

Các xét nghiệm chẩn đoán trong nha chu được thực hiện với 2 nhiệm vụ cơ bản: thứ nhất là khám sàng lọc, nghĩa là phân biệt một vị trí hay một bệnh nhân hiện tại có hay không có bệnh; thứ hai là phát hiện bệnh nhân hay vị trí đang tiến triển bệnh hay không. Nhiệm vụ thứ hai quan trọng hơn và cũng là thách thức đối với các nhà nghiên cứu nha chu. Đối với việc khám sàng lọc, nhà lâm sàng có thể phân biệt dễ dàng mô nha chu khỏe mạnh với viêm nha chu bằng tiêu chuẩn dựa trên các dấu chứng lâm sàng kinh điển như độ sâu túi, chảy máu khi thăm khám và mắt bám dính lâm sàng. Đối với nhiệm vụ thứ hai, cần một xét nghiệm có giá trị lâm sàng đầy đủ, nghĩa là có tiềm năng nhận diện sự có mặt tác nhân gây bệnh (vi khuẩn), tính toán đáp ứng điều trị, nhận diện được vị trí có nguy cơ tiến triển bệnh cao và hỗ trợ cho nhà lâm sàng quyết định thời hạn điều trị duy trì. Các mẫu xét nghiệm được lấy từ những môi trường nha chu như nước bọt, mảng bám dưới nướu, mẫu mô nướu và

dịch nước. Hiện nay có nhiều xét nghiệm chẩn đoán hỗ trợ cho lâm sàng và có một số đang được nghiên cứu.

Trong nghiên cứu đánh giá đáp ứng đối với điều trị VNC, ngoài các chỉ số lâm sàng, chúng tôi còn sử dụng xét nghiệm BANA để theo dõi sự thay đổi mức vi khuẩn phức hợp đỏ trong mảng bám dưới nướu; xét nghiệm nước bọt định lượng nồng độ BCTT để theo dõi đáp ứng miễn dịch của một cá thể; và xét nghiệm dịch nướu định lượng nồng độ MMP-8 để đánh giá sự phá hủy collagen tại một vị trí.

### ***Xét nghiệm BANA định mức vi khuẩn phức hợp đỏ***

VNC là một bệnh nhiễm trùng hỗn hợp nhiều vi khuẩn trong đó chúng phối hợp, tương tác lẫn nhau. Phức hợp đỏ gồm vi khuẩn *Pg*, *Tf* và *Td* là bệnh sinh quan trọng nhất đối với VNC mạn [108]. Muốn phân biệt 3 vi khuẩn này thì cần phải cấy phân lập, hay dùng kỹ thuật DNA hay miễn dịch nhưng thật sự điều này không cần thiết bởi các vi khuẩn này thường tồn tại cùng nhau và tác động hiệp lực với nhau. Hơn nữa, nếu xét nghiệm chẩn đoán chỉ phát hiện một loài vi khuẩn đơn lẻ để đánh giá tình trạng lâm sàng thì sẽ có độ chính xác thấp. Do đó xét nghiệm chẩn đoán phát hiện được sự hiện diện hay nồng độ cao của nhiều hơn 1 loài vi khuẩn gây bệnh sẽ quan trọng hơn là chỉ phát hiện 1 loài vi khuẩn. Tiến sĩ Loesche và nhóm nghiên cứu thuộc trường đại học Michigan, Hoa Kỳ đã phát hiện ra một đặc tính chung của cả 3 loài vi khuẩn trong phức hợp đỏ là chúng nằm trong số rất ít loài vi khuẩn sở hữu loại men có khả năng thủy phân peptide tổng hợp là N-benzoyl-DL-arginine-2-naphthylamide (BANA). Trong hơn 60 loài vi khuẩn dưới nướu được nghiên cứu, duy chỉ có 3 vi khuẩn thuộc phức hợp đỏ có sở hữu men trypsin-like và cho dương tính với xét nghiệm BANA. Nhóm nghiên cứu đã phát triển thành xét nghiệm thực hiện tại ghế, đơn giản và cho kết quả nhanh trong việc phát hiện các vi khuẩn này. Độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của xét nghiệm BANA que thử liên quan đến tiêu chuẩn lâm sàng tương ứng là 81%, 78% và 80%. So với sự phát hiện 3 vi khuẩn này bằng phương pháp DNA probes và phản ứng miễn dịch thì cả 3 phương pháp (xét nghiệm BANA, DNA probes và phản ứng miễn dịch) đều có độ nhạy (từ 90% đến 96%) và độ chính xác (từ 83% đến 92%) cao. Trong khi độ chính xác của phương



pháp cấy chỉ đạt 50% đến 62% [69]. Một lợi điểm nữa của xét nghiệm này là cho màu ổn định nên có thể theo dõi kết quả điều trị. Gần đây có khá nhiều nghiên cứu đã sử dụng xét nghiệm này để đánh giá và theo dõi sự thay đổi hệ vi khuẩn dưới nướu khi đánh giá tình trạng nha chu, hiệu quả sau điều trị nha chu cũng như hiệu quả hỗ trợ của một số tác nhân kháng khuẩn vào điều trị [40], [47], [72]. Đó là lý do chúng tôi chọn xét nghiệm BANA để đánh giá đáp ứng của phức hợp đồ đối với điều trị VNC mạn trong nghiên cứu này.

### ***Xét nghiệm định lượng nồng độ BCTT nước bọt***

BCTT là dòng tế bào miễn dịch đầu tiên, từ dòng máu nướu xuyên qua lớp biểu mô kết nối đi vào khe nướu, tại đây chúng tạo thành hàng rào chống nhiễm trùng, chống sự hình thành màng bám vi khuẩn. Nó là tế bào chiếm phần lớn (95%) trong khe nướu. Từ khe nướu, BCTT đi vào nước bọt và đa phần bạch cầu trong nước bọt đều có nguồn gốc từ khe nướu. Các nhà nghiên cứu nhận thấy sự tuyền mộ BCTT vào khe nướu không chỉ để kiểm soát nhiễm khuẩn (đáp ứng viêm thực sự) mà còn để điều hòa tình trạng cân bằng sinh lý. Sự hiện diện của BCTT là cần thiết để bảo vệ sức khỏe miệng nhưng nếu quá mức lại gây tổn hại cho mô nha chu. Số lượng BCTT di chuyển vào khoang miệng tăng theo mức độ nhiễm trùng của mô nha chu [2], [22]. Sự gia tăng số lượng và chức năng hoạt động của BCTT tương ứng với mức độ phá hủy của sang thương. Dựa vào đặc tính BCTT hiện diện nhiều trong nước bọt và có mối liên quan với tình trạng viêm ở mô nha chu, Bender JS và cs [22] phát triển xét nghiệm súc miệng nhanh, đơn giản để đo lượng BCTT trong nước bọt nhằm đánh giá tình trạng viêm ở mô nha chu. Nhóm nghiên cứu đã tiến hành đánh giá độ tin cậy, chính xác của xét nghiệm. Không có sự khác biệt về lượng BCTT nước bọt giữa 2 lần súc miệng ở nhóm có mô nha chu khỏe mạnh lẫn nhóm VNC mạn (phép kiểm t bất cặp), điều này chứng tỏ xét nghiệm đáng tin cậy (tính lặp lại). Tác giả xác định nồng độ ngưỡng  $> 3 \times 10^6$  tế bào/ml có thể phân biệt mô nha chu khỏe mạnh và VNC trung bình hoặc VNC nặng. Xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 83% và 79%. Nồng độ BCTT nước bọt ở VNC nặng cao gấp 6 lần so với mô nha chu khỏe mạnh. Năm 2014 Landzberg M [64] đã thực hiện nghiên cứu và kết luận đối với xét

nghiệm nồng độ BCTT nước bọt, chỉ cần 1 lần súc miệng là đủ cho mục đích chẩn đoán và đề nghị xét nghiệm này như là một công cụ đo lường tình trạng viêm ở miệng. Một lợi điểm thêm vào của xét nghiệm là kỹ thuật đơn giản, nhanh và không cần phòng thí nghiệm hiện đại. Chính vì vậy chúng tôi sử dụng xét nghiệm nồng độ BCTT nước bọt để đánh giá và theo dõi kết quả điều trị VNC qua việc đánh giá đáp ứng miễn dịch của ký chủ tại mô nha chu.

### ***Xét nghiệm định lượng nồng độ MMP-8 dịch nướu***

Thành phần mô liên kết nha chu gồm chủ yếu là các sợi collagen (chiếm 60% thể tích), nguyên bào sợi (5%) và mạch máu, thần kinh và khuôn ngoại bào (35%). Trong các sợi collagen, collagen type I chiếm chủ yếu, tập trung trong mô nướu, dây chằng nha chu và xương ổ răng. Collagen type III (nằm ở dưới lớp màng đáy của tế bào biểu mô) và collagen type IV (nằm ở biểu mô, mạch máu và thần kinh) chiếm số lượng rất thấp. MMP-8 thuộc nhóm collagenase của gia đình MMP, còn gọi là collagenase- 2. Nó được tiết ra chính yếu từ BCTT qua các hạt thứ phát, do đó còn gọi là collagenase BCTT. Một số tế bào khác như biểu mô, đại thực bào cũng tiết ra MMP-8 nhưng với lượng rất ít. MMP-8 đóng vai trò phá hủy khuôn ngoại bào qua việc bẻ gãy các sợi collagen type I ở giai đoạn đầu, bằng cách thủy phân các peptide bám sau Glycerine ở  $\frac{3}{4}$  sợi. Các MMP trong nước bọt và dịch nướu chủ yếu là MMP-8 và MMP-9, ngoài ra còn có MMP-1, -2, -3, -7, -12, -13, -14, -25, -26 và chất ức chế TIMP-1, -2 nhưng với nồng độ thấp. Biểu hiện MMP tăng theo mức độ trầm trọng bệnh nha chu với mối liên quan thuận giữa hoạt động collagenase, gelatinase trong mô nướu, dịch nướu và độ sâu túi nha chu, mất bám dính [104]. Hoạt động phân hủy collagen hiện diện trong mô nướu, dịch nướu, nước bọt phần lớn là MMP-8 chứ không phải là MMP-1 hay collagenase của vi khuẩn, còn hoạt động gelatinase là của MMP-9. Ở bệnh nhân VNC mạn, các nhà nghiên cứu nhận thấy MMP-8 là collagenase chính yếu trong mô liên kết nướu, chiếm đến 94-96% toàn bộ collagenase trong dịch nướu [105]. Nồng độ MMP-8 dịch nướu tăng cao tại vị trí túi nha chu ở bệnh nhân VNC và sau điều trị giảm gần đến mức như ở vị trí khỏe mạnh [53], [70], [74]. Ngoài ra nồng độ MMP-8 trong dịch nướu cao hơn trong nước bọt [14] nên các



nhà nghiên cứu khuyến khích định lượng nồng độ MMP-8, mẫu nghiên cứu dịch nước sẽ thuận lợi hơn và đề nghị nồng độ MMP-8 dịch nước như dấu ấn sinh học tiềm năng để chẩn đoán và kiểm soát bệnh nha chu. Chính vì vậy để đánh giá nguy cơ phá hủy collagen tại một vị trí ở mức độ phân tử, chúng tôi chọn đo lường nồng độ MMP-8 dịch nước tại vị trí đó trong nghiên cứu này.

### **Kiểm soát sai lệch thông tin**

Để hạn chế sai lệch thông tin trong quá trình thu thập dữ liệu nghiên cứu, chúng tôi đã thực hiện kiểm soát sai lệch những thông tin thu thập từ phỏng vấn, khám, điều trị ở lâm sàng lẫn các quy trình thực hiện xét nghiệm ở phòng thí nghiệm. Việc hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, ghi bệnh án theo mẫu thống nhất của Bộ môn Nha chu và phiếu khám của Khoa Răng Hàm Mặt. Nhóm điều tra được tập huấn các công việc như thu thập thông tin nghiên cứu, ghi hồ sơ bệnh án, hướng dẫn vệ sinh răng miệng, tư vấn bỏ thuốc, lấy cao trên nướu và đánh bóng răng đến khi thuần thục trước khi tham gia nghiên cứu. Một bác sĩ chuyên khoa 2, là cán bộ giảng của Bộ môn Nha chu khám, đánh giá tất cả các chỉ số lâm sàng ở tất cả các thời điểm nghiên cứu, có độ kiên định đối với các chỉ số PII, GI, BoP, PD, CAL lần lượt là 0,82; 0,74; 0,91; 0,96; 0,98. Việc lấy mẫu nước bọt, dịch nướu, mảng bám và xét nghiệm BANA được thực hiện bởi nghiên cứu sinh. Độ kiên định của nghiên cứu sinh khi đọc kết quả xét nghiệm BANA là 0,95. Độ kiên định của người thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ BCTT nước bọt là 0,99. Trong quy trình định lượng nồng độ MMP-8 dịch nướu, để kiểm soát sai số giữa các lô thí nghiệm, chúng tôi tiến hành đồng thời các mẫu trước điều trị và sau điều trị của cùng bệnh nhân trên cùng một lô thí nghiệm. Mỗi lô thí nghiệm đều có đường chuẩn thực hiện kèm theo. Các mẫu được chạy lặp lại có hệ số biến thiên trung bình thấp hơn 5%.

Như vậy, với độ kiên định của các nghiên cứu viên khi khám lâm sàng cũng như khi thực hiện các xét nghiệm, chúng tôi tin các dữ liệu được thu thập đáng tin cậy.



### **Đạo đức trong nghiên cứu**

Tất cả bệnh nhân VNC mạn đều được điều trị và tái khám theo phác đồ thường quy tại Khoa Răng Hàm Mặt. Việc khám tất cả các chỉ số lâm sàng, chụp phim X quang cũng nằm trong phác đồ điều trị ngoại trừ việc thu thập nước bọt, dịch nướu và mảng bám. Tuy nhiên các mẫu bệnh phẩm nước bọt, dịch nướu và mảng bám được lấy bằng kỹ thuật không kích thích, không xâm lấn, an toàn, không gây đau, nhanh, không mất nhiều thời gian của bệnh nhân. Mục tiêu và tất cả quy trình nghiên cứu đã được giải thích rõ với bệnh nhân. Bệnh nhân được phát trang thông tin về nghiên cứu để đọc và tìm hiểu trước khi đồng ý và tự nguyện ký đơn đồng ý tham gia. Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của ĐHYD – TP. HCM xét duyệt theo quy trình rút gọn.

Bệnh nhân không phải trả thêm bất kỳ chi phí cho các xét nghiệm cận lâm sàng và được tiếp tục điều trị nha chu sau khi kết thúc nghiên cứu.

## **4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### **4.2.1. Sự cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng, mức vi khuẩn phức hợp đồ, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu sau điều trị VNC ở nhóm KHTL**

#### **4.2.1.1. Sự cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng của nhóm KHTL tại các thời điểm sau điều trị VNC**

##### **Xét toàn miệng**

**Chỉ số PII:** nhóm KHTL có PII trước điều trị là 0,83 (0,48-1,37), giảm rất có ý nghĩa thống kê sau điều trị nha chu 1 tháng ( $p < 0,01$ ), tiếp tục giảm vào tháng thứ 2 rồi tăng nhẹ trở lại vào tháng thứ 3. Mặc dù sự thay đổi vào tháng thứ 2, thứ 3 so với thời điểm trước đó không có ý nghĩa nhưng vẫn giảm có ý nghĩa so với trước điều trị. Điều này chứng tỏ điều trị nha chu làm giảm chỉ số mảng bám ở nhóm KHTL, tương đồng với báo cáo của nhiều tác giả như [19], [25], [27], [50], [91].

**Chỉ số GI:** chỉ số GI của nhóm KHTL từ 0,90 (0,52-1,41) ở thời điểm ban đầu, giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm T<sub>1</sub> 0,46 (0,36-0,77) sau đó tiếp tục giảm có ý nghĩa vào thời điểm T<sub>2</sub> (0,42 (0,18-0,61)). Vào tháng thứ 3, chỉ số GI tăng nhẹ so với tháng



thứ 2 nhưng vẫn giảm có ý nghĩa so với trước điều trị. Điều trị nha chu làm giảm tình trạng viêm nướu một cách có ý nghĩa ở nhóm KHTL, tương đồng với báo cáo của Ardais R và cs [19], Bunæs DF và cs [25], Camargo GA và cs [27]. Sự tích tụ vi khuẩn mảng bám ngay viền nướu, khe nướu trong khoảng thời gian đủ sẽ khởi phát đáp ứng miễn dịch viêm tại mô nướu, biểu hiện lâm sàng là dấu chứng viêm nướu. Chỉ số GI đánh giá mức độ viêm nướu và được ghi nhận có tương quan thuận với chỉ số PII [39]. Chúng tôi cũng nhận thấy sự thay đổi chỉ số GI của nhóm KHTL qua các thời điểm (từ T<sub>0</sub> đến T<sub>3</sub>) tương tự sự thay đổi chỉ số PII.

**Chỉ số BoP:** nhóm KHTL có BoP từ 0,36 (0,24-0,49) giảm rất có ý nghĩa sau 1 tháng điều trị (0,19 (0,12-0,31)) và sau đó giảm nhẹ liên tục đến cuối nghiên cứu. Xu hướng giảm dần BoP của nhóm KHTL sau điều trị chứng tỏ niêm mạc biểu mô khe nướu, túi nha chu đã giảm viêm, bớt lở loét và trải qua quá trình lành thương. Điều trị nha chu làm giảm chảy máu khi thăm khám một cách có ý nghĩa ở nhóm KHTL. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nhiều nghiên cứu [19], [25], [27].

**Chỉ số PD:** nhóm KHTL có PD trung bình là  $3,38 \pm 0,41$  mm. Sau điều trị nha chu, PD trung bình giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm T<sub>1</sub> ( $2,75 \pm 0,33$  mm), tiếp tục giảm tại thời điểm T<sub>2</sub> ( $3,02 \pm 0,44$  mm) và giảm có ý nghĩa vào thời điểm T<sub>3</sub> ( $2,54 \pm 0,39$  mm) so với T<sub>2</sub> ( $p < 0,05$ ). Điều trị nha chu làm giảm liên tục độ sâu túi nha chu cho đến tháng thứ 3 ở nhóm KHTL, tương đồng với kết luận của nhiều tác giả như Camargo GA và cs [27], Ardais và cs [19], Bunæs DF và cs [25].

**Bảng 4.1:** Độ sâu túi ban đầu và mức giảm độ sâu túi (toàn miệng) sau 3 tháng điều trị ở nhóm KHTL so với nghiên cứu khác

Nghiên cứu	PD ban đầu	Mức giảm PD
Preber H và cs [92]	$3,8 \pm 0,7$	$1,1 \pm 0,6$
Grossi SG và cs [48]	$3,0 \pm 0,1$	$0,49 \pm 0,08$
Rosalem W và cs [98]	$3,4 \pm 0,4$	$0,9 \pm 0,8$
Đỗ Thu Hằng và Nguyễn Thị Kim Anh	$3,38 \pm 0,41$	$0,84 \pm 0,5$

*Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn*

Bảng 4.1 cho thấy nhóm KHTL trong nghiên cứu này có mức giảm độ sâu túi qua 3 tháng điều trị là 0,84 mm, gần giống với kết quả nghiên cứu của Rosalem W và cs [98] về mức giảm PD cũng như PD ban đầu. Mức giảm độ sâu túi trong nghiên cứu của Preber H và cs [92] là  $1,1 \pm 0,6$  mm, của Grossi SG và cs [48] là  $0,49 \pm 0,08$  mm. Như vậy kết quả của chúng tôi nằm ở mức giữa 2 nghiên cứu này. Điều này cũng hợp lý vì PD ban đầu trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn PD ban đầu của Preber H và cs nhưng cao hơn PD ban đầu của Grossi SG và cs (PD ban đầu có ảnh hưởng đến mức giảm PD sau điều trị nha chu [114], PD ban đầu cao thì mức giảm PD sau điều trị cao hơn).

**Chỉ số CAL:** CAL trung bình của nhóm KHTL trước điều trị là  $3,90 \pm 1,10$  mm giảm còn  $3,18 \pm 0,97$  mm sau điều trị 3 tháng, sự giảm rất có ý nghĩa thống kê. Như vậy điều trị nha chu làm giảm mất bám dính ở nhóm KHTL, tương đồng với kết luận của nhiều tác giả như Grossi SG và cs [49], Adrais và cs [19], Bunæs DF và cs [25], Camargo GA và cs [27]. Mức tăng bám dính lâm sàng trung bình đạt được trong nghiên cứu này là 0,72 mm cao hơn so với nghiên cứu của Grossi SG và cs [48] là 0,43 mm (có thể do PD ban đầu của nghiên cứu này cao hơn).

Mức giảm PD trung bình (0,84 mm) cao hơn mức giảm CAL trung bình (0,72 mm) cho thấy sau điều trị nha chu có sự tụt nướu nhẹ do điều trị làm giảm tình trạng viêm nướu.

Như vậy, điều trị nha chu không phẫu thuật đem lại sự cải thiện lâm sàng đáng kể ở nhóm KHTL. Việc giảm chỉ số PII, GI, BoP, PD toàn miệng liên tục suốt 3 tháng sau điều trị và tăng bám dính lâm sàng sau 3 tháng cho thấy nhóm KHTL có sự lành thương, tái lập biểu mô ở túi nha chu kéo dài suốt quá trình nghiên cứu.

#### **Xét tại vị trí lấy mẫu**

**Chỉ số PII, GI:** chỉ số PII, GI của nhóm KHTL giảm có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1$ , tiếp tục giảm vào thời điểm  $T_2$ , song tăng nhẹ trở lại vào thời điểm  $T_3$ . Sự thay đổi chỉ số PII, GI vị trí ở các thời điểm cũng tương tự sự thay đổi PII, GI toàn miệng. Như vậy điều trị nha chu làm giảm chỉ số PII, GI tương đồng với kết quả của các nghiên cứu khác [27], [51], [112] và việc gia tăng nhẹ mảng bám và viêm nướu vào tháng thứ 3 có thể do gần cuối nghiên cứu bệnh nhân lơ là vệ sinh răng miệng. Nghiên

cứ của Guarnelli ME và cs [51] nhận thấy chỉ số PII và GI giảm đáng kể sau 6 tuần điều trị nha chu không phẫu thuật nhưng cũng tăng trở lại sau 12 tuần; kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Sự thay đổi PII và GI trong nghiên cứu này song song nhau chứng tỏ mối liên quan chặt chẽ giữa 2 chỉ số này cũng được tìm thấy tại vị trí lấy mẫu.

**Chỉ số BoP:** chỉ số BoP của nhóm KHTL giảm rất có ý nghĩa sau 1 tháng điều trị, tiếp tục giảm nhẹ vào tháng thứ 2 và sau đó ổn định vào tháng thứ 3 (không thay đổi so với tháng thứ 2). Xu hướng giảm dần chỉ số BoP của nhóm KHTL sau điều trị chứng tỏ viêm mạc biểu mô túi nha chu tại vị trí lấy mẫu đã giảm viêm, bớt lở loét và trải qua quá trình lành thương. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu [19], [27], [95], [98].

**Chỉ số PD:** vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL có PD trung bình là  $5,85 \pm 0,48$  mm. Sau điều trị nha chu, PD trung bình của nhóm KHTL giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1$  ( $4,00 \pm 1,04$  mm) với  $p < 0,01$ , tiếp tục giảm có ý nghĩa tại thời điểm  $T_2$  ( $3,70 \pm 1,18$  mm) và giảm nhẹ tại thời điểm  $T_3$  ( $3,57 \pm 1,32$  mm). Điều trị nha chu làm giảm liên tục độ sâu túi nha chu cho đến tháng thứ 3 ở nhóm KHTL, tương đồng với kết luận của nhiều tác giả như Jin L và cs [57], Camargo GA [27], Oya Türkoglu và cs [82].

**Bảng 4.2:** Độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng ban đầu - sau 3 tháng và mức giảm PD, CAL tại vị trí lấy mẫu sau điều trị ở nhóm KHTL so với một số nghiên cứu

Nghiên cứu	PD ban đầu (mm)	PD sau 3 tháng (mm)	Mức giảm PD (mm)	CAL ban đầu (mm)	CAL sau 3 tháng (mm)	Mức tăng bám dính (mm)
Tomasi C [112] <sup>(1)</sup>	5 - 6		$1,48 \pm 0,67$			$0,8 \pm 0,71$
Mantyla P [70] <sup>(1)</sup>	$5,0 \pm 2,1$	$2,8 \pm 1,3$		$4,4 \pm 3,5$	$3,44 \pm 2,9$	
Darby IB [36] <sup>(1)</sup>	$5,9 \pm 1,5$	$4,2 \pm 1,6$	$1,7 \pm 1,4$			
Camargo GA[27] <sup>(2)</sup>	5,0 (5-5,2)	3 (2,7-3,8)		6,7 (5-7,8)	5,5 (2,9-6,5)	
Oya Türkoglu[82] <sup>(2)</sup>	6 (6-7)	3 (1-4)		7 (6-10)	4 (2-8)	
Đỗ Thu Hằng và Nguyễn Thị Kim Anh <sup>(1)</sup>	$5,85 \pm 0,48$	$3,57 \pm 1,32$	$2,27 \pm 1,28$	$6,07 \pm 1,09$	$4,33 \pm 1,32$	$1,7 \pm 1,5$

(1): Báo cáo trung bình và độ lệch chuẩn; (2): báo cáo trung vị (khoảng tứ vị)

Bảng 4.2 cho thấy so với các nghiên cứu khác, mức giảm PD trung bình trong nghiên cứu này cao hơn. Song so với nghiên cứu của Oya Türkoglu và cs [82] thì mức giảm PD gần tương tự. Tuy nhiên số lượng vị trí nghiên cứu của Oya Türkoglu và cs ít (chỉ 16 vị trí).

So với mức giảm PD trung bình toàn miệng (là 0,84 mm), chúng tôi nhận thấy mức giảm PD trung bình tại vị trí lấy mẫu (2,27 mm) cao hơn. Vị trí lấy mẫu của chúng tôi có độ sâu túi từ 5-7 mm, trong đó số túi có độ sâu 7 mm rất ít (chỉ 2 vị trí chiếm 5%) phần lớn là túi từ 5-6 mm. Do đó có thể nhận thấy rằng LC-XLMCR có hiệu quả làm giảm độ sâu túi nhiều hơn ở những túi 5-6 mm so với túi có độ sâu thấp hơn. Điều này cũng phù hợp với kết luận của Van der Weijden GA [114] trong phân tích gộp về hiệu quả của LC-XLMCR đối với VNC mạn.

**Chỉ số CAL:** trung bình CAL của nhóm KHTL trước điều trị là  $6,07 \pm 1,09$  mm giảm còn  $4,33 \pm 1,32$  mm sau điều trị 3 tháng, sự giảm rất có ý nghĩa thống kê. Như vậy điều trị nha chu làm giảm mất bám dính ở nhóm KHTL, tương đồng với kết luận của hầu hết các tác giả như Tomasi C và cs [112], Camargo GA và cs [27], Mantyla P và cs [70]. Phần lớn các nghiên cứu trình bày giá trị CAL trước – sau điều trị, không trình bày mức tăng bám dính.

#### **4.2.1.2. Sự thay đổi mức độ phức hợp đở ở nhóm KHTL sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng**

Ở nhóm KHTL, điểm số BANA trung bình vào các thời điểm  $T_0$ ,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  lần lượt là  $1,65 \pm 0,83$ ;  $1,10 \pm 0,63$ ;  $0,88 \pm 0,56$ ;  $1,03 \pm 0,62$ . Điểm số BANA trung bình giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1$ , tiếp tục giảm có ý nghĩa vào thời điểm  $T_2$ , sau đó tăng trở lại không có ý nghĩa vào thời điểm  $T_3$  nhưng vẫn giảm có ý nghĩa so với  $T_0$ . Điều này cho thấy ở nhóm KHTL, điều trị nha chu không phẫu thuật làm giảm đáng kể mức vi khuẩn phức hợp đở nhưng vào tháng thứ 3 sau điều trị, phức hợp này có thể đã có khuynh hướng tái nhiễm dù vẫn còn ở mức thấp hơn ban đầu. Như vậy trong điều trị nha chu, LC-XLMCR là công việc điều trị chính yếu (được xem là chuẩn vàng trong điều trị) song chỉ làm giảm đáng kể chứ không thể loại bỏ hoàn toàn phức hợp đở. Điều này có thể do những lý do sau: 1)  $Td$  là một xoắn khuẩn nhỏ,

yếm khí bắt buộc, gram âm, di động nhanh, thường được tìm thấy ở bệnh nhân VNC mạn cùng với *Pg* ở những sang thương đang tiến triển [24]. Xoắn khuẩn này có khả năng xâm lấn vào mô nướu, giúp nó có thể lẫn tránh được điều trị nha chu [21]. 2) Phức hợp vi khuẩn này có thể tái nhiễm trở lại túi nha chu đã điều trị từ mảng bám trên nướu do nguồn vi khuẩn trong miệng từ lưỡi, họng, nước bọt và niêm mạc miệng hay do ảnh hưởng của việc kiểm soát mảng bám trên nướu của bệnh nhân.

Có 3 nghiên cứu sử dụng xét nghiệm BANA đánh giá hiệu quả điều trị VNC trong đó đối tượng HTL bị loại trừ. Nghiên cứu của Kumar AJ và cs 2014 [59] cho thấy ở túi nha chu có độ sâu > 5 mm, % vị trí dương tính với xét nghiệm BANA giảm có ý nghĩa so với trước điều trị vào thời điểm T<sub>1</sub> và T<sub>3</sub>. Tuy nhiên tác giả chỉ đánh giá trên 10 vị trí nên việc kết luận có giới hạn.

**Bảng 4.3:** Biểu hiện kết quả BANA vào thời điểm T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> và T<sub>3</sub> ở nhóm KHTL so với một số nghiên cứu khác

Nghiên cứu	Số vị trí (%)		
	Âm tính	Dương tính	
T <sub>0</sub>	Dhalla N [40]	0 (0,0)	80 (100)
	Grisi DC [47]	0 (0,0)	43 (100)
	Đỗ Thu Hằng	0 (0,0)	40 (100)
T <sub>1</sub>	Dhalla N [40]	27 (33,8)	53 (66,2)
	Đỗ Thu Hằng	6 (15)	34 (85)
T <sub>3</sub>	Grisi DC [47]	20 (46,5)	23 (53,5)
	Đỗ Thu Hằng và Nguyễn Thị Kim Anh	6 (15)	34 (85)

Bảng 4.3 cho thấy với cỡ mẫu lớn (80 vị trí có độ sâu 5-7 mm), Dhalla N và cs [40] cũng nhận thấy % vị trí dương tính với xét nghiệm BANA sau điều trị nha chu 1 tháng giảm một cách có ý nghĩa so với trước điều trị (từ 100% vị trí dương tính giảm còn 66,2%). Sau điều trị nha chu 3 tháng %, vị trí dương tính với xét nghiệm BANA giảm đáng kể trong nghiên cứu của Grisi DC [47]. Kết luận của 2 nghiên cứu



trên cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên sau điều trị, phần trăm vị trí âm tính trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn hai nghiên cứu trên, có lẽ do sự khác biệt giữa các nghiên cứu về chủng tộc, cách thức lấy mẫu, hay điều kiện môi trường thực hiện xét nghiệm.

Tóm lại điều trị nha chu làm giảm đáng kể mức độ và số vị trí nhiễm phức hợp đở ở nhóm KHTL sau 1, 2, 3 tháng.

#### **4.2.1.3. Sự thay đổi nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL sau điều trị VNC**

Nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL từ 2,89 (1,74-12,96) x 10<sup>6</sup> tế bào/ml giảm rất có ý nghĩa sau 1 tháng điều trị và tiếp tục giảm cho đến kết thúc nghiên cứu (1,57(0,49-3,18) x 10<sup>6</sup> tế bào/ml). Bender JS và cs 2006 [22] nhận thấy sau điều trị nha chu không phẫu thuật 1 tháng, nếu tính toàn bộ mẫu nghiên cứu thì nồng độ BCTT nước bọt giảm không ý nghĩa. Tuy nhiên nhóm có tình trạng lâm sàng được xem là có cải thiện (độ sâu túi nha chu giảm nhiều hơn 33%) thì nồng độ BCTT nước bọt giảm (42%) một cách có ý nghĩa (p = 0,02), ngược lại nhóm có tình trạng lâm sàng được xem là không cải thiện (độ sâu túi nha chu giảm ít hơn 33%) thì nồng độ BCTT nước bọt không thay đổi (p = 0,39). Điều đáng chú ý là mẫu nghiên cứu này có cả bệnh nhân HTL (chiếm 27%) và tác giả không phân tích riêng trên đối tượng KHTL nên chúng tôi không thể so sánh. Chúng tôi thiết nghĩ có thể nhóm KHTL của chúng tôi rơi vào nhóm có tình trạng lâm sàng cải thiện nhiều hơn nên dẫn đến nồng độ BCTT nước bọt sau điều trị ở nhóm KHTL giảm có ý nghĩa.

Sự lành thương sau lấy cao – xử lý mặt chân răng là sự lành thương (vết thương hở) của mô nha chu quanh bề mặt chân răng đã được điều trị. Về mặt mô học, sự lành thương trải qua các giai đoạn lành thương bình thường: viêm, tăng sinh và tổ chức lại (hình thành sẹo). BCTT là 1 trong những tế bào viêm đầu tiên được tuyển mộ đến vị trí vết thương và chiếm phần lớn trong đáp ứng viêm. Tế bào này hoạt động như 1 tín hiệu chấm dứt giai đoạn viêm. Sau khi thực hiện chức năng, BCTT trải qua quá trình chết theo lập trình. Điều này cho phép vết thương tiếp tục trải qua các giai đoạn lành thương tiếp theo, lúc này BCTT giảm xuống [118]. Đối với vết thương bình thường, giai đoạn viêm có thể kéo dài đến 1 tuần. Như vậy việc giảm có ý nghĩa nồng độ



BCTT nước bọt sau 1 tháng điều trị ở nhóm KHTL trong nghiên cứu này chứng tỏ mô nha chu ở người KHTL có thể đã trải qua giai đoạn viêm và tiếp tục lành thương ở các tháng kế tiếp với bằng chứng tiếp tục giảm nồng độ BCTT nước bọt. Ngoài ra, việc giảm nồng độ BCTT nước bọt còn được giải thích bởi sự giảm lở loét (giảm chảy máu khi thăm khám) ở lớp biểu mô bề mặt khe nướu, túi nha chu.

Sau điều trị VNC, nhóm KHTL giảm các chỉ số viêm nướu, chảy máu khi thăm khám, đặc biệt độ sâu túi nha chu và nồng độ BCTT nước bọt giảm liên tục qua các thời điểm đánh giá. Do vậy nghiên cứu cũng ghi nhận mối liên quan giữa độ sâu túi nha chu và nồng độ BCTT nước bọt ở nhóm KHTL, đã được nhiều tác giả báo cáo [2], [23].

#### **4.2.1.4. Sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm KHTL**

Nhóm KHTL có nồng độ MMP-8 dịch nướu vào thời điểm  $T_0$  từ 50512 (18383 – 76370) pg/ml giảm rất có ý nghĩa thống kê vào thời điểm  $T_3$  20064 (10632 – 30486) pg/ml với  $p < 0,01$ . Như vậy điều trị nha chu làm giảm đáng kể nồng độ men tiêu hủy collagen do MMP-8 trong dịch nướu tại vị trí lấy mẫu sau 3 tháng điều trị. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với hầu hết các nghiên cứu, nồng độ MMP-8 dịch nướu giảm đáng kể sau điều trị nha chu không phẫu thuật ở nhóm KHTL [15], [70]. Ngay cả sau 45 ngày điều trị, Mastromatteo-Alberga P và cs 2018 [73] cũng nhận thấy nồng độ MMP-8 dịch nướu ở bệnh nhân VNC mạn giảm đáng kể so với trước điều trị.

Sự giảm nồng độ MMP-8 dịch nướu chứng tỏ mô nha chu sau điều trị đã giảm nguy cơ bị phá hủy, nhóm KHTL đáp ứng tốt đối với điều trị.

#### **4.2.2. Sự cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng, mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu sau điều trị VNC ở nhóm HTL**

##### **4.2.2.1. Sự cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng của nhóm HTL tại các thời điểm sau điều trị VNC**

###### **Xét toàn miệng**

**Chỉ số PII:** nhóm HTL có PII trước điều trị là 1,24 (0,72-1,47), giảm rất có ý nghĩa thống kê sau 1 tháng ( $p < 0,01$ ), tiếp tục giảm vào thời điểm  $T_2$ , rồi tăng có ý

ngữ vào thời điểm  $T_3(0,58 (0,34-1,00))$  nhưng vẫn còn thấp hơn ban đầu. Như vậy ở nhóm HTL, điều trị nha chu làm giảm tích tụ mảng bám suốt quá trình nghiên cứu, tương đồng với kết luận của các nghiên cứu [48], [92] nhưng mảng bám tăng trở lại đáng kể vào cuối nghiên cứu. Điều này có thể do gần cuối nghiên cứu, bệnh nhân lo là vệ sinh răng miệng.

**Chỉ số GI:** chỉ số GI của nhóm HTL vào thời điểm  $T_0$  từ 1,07 (0,65-1,60) giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1 (0,53 (0,33-0,66))$ , tiếp tục giảm nhẹ không có ý nghĩa cho đến cuối nghiên cứu. Điều trị nha chu làm giảm tình trạng viêm nướu có ý nghĩa ở bệnh nhân HTL, tương đồng với nhiều nghiên cứu [25], [48], [82].

**Chỉ số BoP:** chỉ số BoP của nhóm HTL từ 0,44 (0,27-0,58) giảm rất có ý nghĩa sau 1 tháng điều trị 0,29 (0,11-0,40) và sau đó giảm nhẹ liên tục đến cuối nghiên cứu. Điều trị nha chu làm giảm tình trạng chảy máu khi thăm khám một cách có ý nghĩa ở bệnh nhân HTL. Kết quả tương đồng với nhiều nghiên cứu [19], [25], [48], [82].

**Chỉ số PD:** nhóm HTL có PD trung bình trước điều trị  $T_0$  là  $3,67 \pm 0,67$  mm, giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1 (3,06 \pm 0,50$  mm), tiếp tục giảm nhẹ không ý nghĩa tại thời điểm  $T_2 (3,02 \pm 0,44$  mm) và đến cuối nghiên cứu  $T_3 (2,97 \pm 0,45$  mm). Như vậy điều trị nha chu cũng làm giảm đáng kể độ sâu túi nha chu và liên tục mãi cho đến tháng thứ 3 ở nhóm HTL, tương đồng với kết luận của nhiều tác giả khác [48], [92], [95], [98].

**Bảng 4.4:** Sự thay đổi độ sâu túi và mức tăng bám dính lâm sàng toàn miệng ở nhóm HTL sau 3 tháng điều trị so với một số nghiên cứu khác

Nghiên cứu	PD ban đầu (mm)	Mức giảm PD (mm)	Mức tăng bám dính (mm)
Preber H 1995 [92]	$4,3 \pm 0,6$	$0,9 \pm 0,3$	
Grossi SG 1997 [48]	$3,1 \pm 0,1$	$0,33 \pm 0,04$	0,32
Rosalem W 2011 [98]	$4,0 \pm 1,2$	$0,7 \pm 0,4$	0,40
Đỗ Thu Hằng và Nguyễn Thị Kim Anh	$3,67 \pm 0,67$	$0,69 \pm 0,48$	0,43

*Báo cáo trung bình, độ lệch chuẩn*

Bảng 4.4 cho thấy PD trung bình ban đầu và mức giảm trung bình PD sau 3 tháng ở nhóm HTL trong nghiên cứu chúng tôi ( $3,67 \pm 0,67$  mm;  $0,69 \pm 0,48$  mm) gần giống kết quả của Rosalem W và cs [98] ( $4,0 \pm 1,2$  mm;  $0,7 \pm 0,4$  mm). Mức độ giảm PD ở nhóm HTL trong nghiên cứu này nằm giữa mức giảm PD trong nghiên cứu của Preber H và cs [92] và Grossi SG và cs [48]. Điều này cũng có thể giải thích như ở nhóm KHTL vì PD ban đầu trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn PD ban đầu của Preber H và cs nhưng cao hơn PD ban đầu của Grossi SG.

**Chỉ số CAL:** nhóm HTL có CAL trung bình trước điều trị từ  $4,10 \pm 0,77$  mm giảm còn  $3,67 \pm 0,80$  mm sau điều trị 3 tháng, sự giảm rất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,000$ ). Điều trị nha chu làm tăng bám dính ở nhóm HTL, tương đồng với kết luận của nhiều tác giả khác [19], [25], [27], [48]. Mức tăng bám dính lâm sàng trung bình đạt được trong nghiên cứu này là 0,43 mm, so với nghiên cứu của Grossi SG và cs [48] là 0,32 mm, của Rosalem W và cs [98] là 0,40 mm.

Trong nghiên cứu này mức giảm trung bình PD (0,69 mm) cao hơn mức giảm trung bình CAL (0,43 mm), chứng tỏ điều trị nha chu cũng dẫn đến tụt nướu nhẹ ở nhóm HTL.

Như vậy, điều trị nha chu không phẫu thuật cũng đem lại sự cải thiện lâm sàng đáng kể ở nhóm HTL. Việc giảm chỉ số GI, BoP, PD và CAL toàn miệng liên tục suốt 3 tháng sau điều trị cho thấy nhóm HTL có sự lành thương, tái tạo biểu mô ở túi nha chu kéo dài suốt quá trình nghiên cứu về mặt lâm sàng.

#### **Xét tại vị trí lấy mẫu**

**Chỉ số PII, GI:** chỉ số PII vị trí tại thời điểm  $T_0$  của nhóm HTL lần lượt là 1 (1-2) giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1$  1 (0-1), tiếp tục giảm nhẹ vào thời điểm  $T_2$ , song tăng nhẹ trở lại vào thời điểm  $T_3$  nhưng vẫn thấp hơn có ý nghĩa so với thời điểm  $T_0$ . Chỉ số GI tại thời điểm  $T_0$  2 (1-2) giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1$  1 (0-1) sau đó giảm nhẹ liên tục cho đến thời điểm  $T_3$ . Xu hướng thay đổi PII và GI ở nhóm HTL qua các thời điểm tại vị trí đánh giá tương tự như khi xét chung toàn miệng. Tuy nhiên vào thời điểm  $T_3$ , chỉ số PII tăng lên trong khi chỉ số GI lại giảm so với thời điểm  $T_2$ . Như vậy có thể ở người HTL, mối liên quan thuận giữa mảng

bám trên nướu và mức độ viêm nướu có thay đổi. Biểu hiện viêm nướu ở người HTL ít hơn người KHTL. Như vậy điều trị nha chu làm giảm chỉ số PII, GI tại vị trí lấy mẫu, tương đồng với kết quả của các nghiên cứu khác [27], [51], [112].

**Chỉ số BoP:** nhóm HTL có BoP tại vị trí lấy mẫu là 1 (1-1), giảm rất có ý nghĩa sau 1 tháng điều trị (1 (0-1)), tiếp tục giảm nhẹ vào tháng thứ 2 và sau đó tương đối ổn định vào tháng thứ 3. Xu hướng giảm dần chỉ số BoP của nhóm HTL sau điều trị chứng tỏ niêm mạc biểu mô túi nha chu đã giảm viêm, bớt lở loét và trải qua quá trình lành thương. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của [19], [27], [95], [98].

**Chỉ số PD:** nhóm HTL có PD trung bình tại vị trí lấy mẫu là  $5,75 \pm 0,49$  mm. Sau điều trị nha chu, PD trung bình giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm T<sub>1</sub> ( $4,52 \pm 1,18$  mm;  $p < 0,01$ ), tiếp tục giảm nhẹ không ý nghĩa tại thời điểm T<sub>2</sub> ( $4,35 \pm 1,37$  mm) và hầu như không thay đổi tại thời điểm T<sub>3</sub> ( $4,30 \pm 1,32$  mm). Điều trị nha chu làm giảm đáng kể độ sâu túi nha chu cho đến tháng thứ 3 ở nhóm HTL, tương đồng với kết luận của nhiều nghiên cứu khác [27], [70], [82], [112].

**Bảng 4.5:** Sự thay đổi độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng tại vị trí lấy mẫu ở nhóm HTL sau 3 tháng điều trị so với một số nghiên cứu

Nghiên cứu	PD ban đầu (mm)	PD sau 3 tháng (mm)	CAL ban đầu (mm)	CAL sau 3 tháng (mm)
Tomasi C [112] <sup>(1)</sup>	5-6			
Mantyla P [70] <sup>(1)</sup>	$4,9 \pm 1,7$	$3,6 \pm 1,6^*$	$4,3 \pm 2,9$	$3,3 \pm 2,6^*$
Darby IB [36] <sup>(1)</sup>	$5,9 \pm 1,5$	$4,9 \pm 1,4^*$		
Pucher JJ [95] <sup>(1)</sup>	$5,7 \pm 0,7$	$5,0 \pm 0,7^*$	$5,8 \pm 0,9$	$5,3 \pm 0,8^*$
Camargo GA [27] <sup>(2)</sup>	5 (5-5,23)	3,9 (3,3-4,3) *	6,9 (5,3-7,6)	5,4 (4-6,5) *
Oya Türkoglu [82] <sup>(2)</sup>	6 (5-7)	3 (2-5) *	7 (6-9)	6 (4-8) *
Đỗ Thu Hằng và Nguyễn Thị Kim Anh <sup>(1)</sup>	$5,7 \pm 0,5$	$4,3 \pm 1,3^*$	$6,1 \pm 1,2$	$5,2 \pm 2,1^*$

(1): báo cáo trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn; (2): báo cáo trung vị (khoảng tứ vị)

(\*): Khác biệt có ý nghĩa thống kê so với ban đầu

Bảng 4.5 cho thấy độ sâu túi và mất bám dính lâm sàng (ban đầu và sau 3 tháng) tại vị trí lấy mẫu của một số nghiên cứu. Mặc dù không thống nhất nhau trong cách trình bày kết quả song hầu hết các nghiên cứu đều kết luận điều trị nha chu làm giảm độ sâu túi và tăng bám dính lâm sàng tại vị trí đánh giá ở bệnh nhân HTL. Chỉ có một nghiên cứu của Guarnelli ME và cs [51] nhận thấy độ sâu túi ở nhóm HTL giảm không đáng kể sau điều trị.

**Chỉ số CAL:** nhóm HTL có CAL trung bình tại vị trí lấy mẫu trước điều trị là  $6,05 \pm 1,2$  mm, giảm còn  $5,17 \pm 2,07$  mm sau điều trị 3 tháng, sự giảm rất có ý nghĩa thống kê. Như vậy điều trị nha chu làm tăng bám dính ở nhóm HTL, tương đồng với kết luận của nhiều tác giả như Camargo GA và cs [27], Mantyla P và cs [70], Oya Türkoglu và cs [82], Tomasi C và cs [112] (bảng 4.5).

#### **4.2.2.2. Sự thay đổi mức độ phức hợp đở ở nhóm HTL sau điều trị VNC 1, 2 và 3 tháng**

Ở nhóm HTL, điểm số BANA vào các thời điểm  $T_0, T_1, T_2, T_3$  lần lượt là  $1,85 \pm 0,36; 1,15 \pm 0,66; 1,23 \pm 0,66; 1,32 \pm 0,57$ . Điểm số BANA giảm rất có ý nghĩa vào thời điểm  $T_1$ , nhưng sau đó tăng dần trở lại vào thời điểm  $T_2, T_3$  dù không có ý nghĩa. Vào thời điểm  $T_3$  điểm số BANA vẫn giảm có ý nghĩa so với  $T_0$ . Điều này cho thấy ở nhóm HTL, điều trị nha chu không phẫu thuật làm giảm đáng kể mức độ vi khuẩn phức hợp đở nhưng phức hợp này có khuynh hướng tái nhiễm ngay từ tháng thứ 2 sau điều trị dù cuối nghiên cứu vẫn còn ở mức thấp hơn ban đầu.

Tổng quan y văn về các nghiên cứu theo dõi hiệu quả điều trị không phẫu thuật trên đối tượng VNC mạn HTL bằng cách đánh giá sự thay đổi phức hợp đở bằng xét nghiệm BANA, chúng tôi chỉ tìm thấy nghiên cứu của Mascarenhas P và cs [72] sử dụng xét nghiệm BANA nhưng với mục đích đánh giá hiệu quả của Azithromycin hỗ trợ vào điều trị nha chu không phẫu thuật đối bệnh nhân VNC HTL. Tác giả nhận thấy điểm số BANA trung bình quay trở lại giá trị ban đầu sau 3 tháng điều trị ở nhóm chúng (không được hỗ trợ Azithromycin). Trong nghiên cứu chúng tôi, sau 3 tháng điều trị điểm số BANA vẫn thấp hơn có ý nghĩa so với ban đầu. Điều này có thể do hệ vi sinh của hai mẫu nghiên cứu khác nhau. Các nghiên cứu khác phát hiện phức

hợp đồ bằng kỹ thuật lai DNA-DNA hay PCR và có thời điểm đánh giá là sau 1 tháng hoặc sau 3 tháng, 6 tháng. Kết quả nghiên cứu chúng tôi phù hợp với kết quả của Rosalem W và cs [98], nhận thấy sau điều trị nha chu không phẫu thuật, lượng phức hợp đồ được phát hiện bằng kỹ thuật lai DNA-DNA ở nhóm HTL giảm đáng kể sau 3 tháng điều trị. Trong khi kết quả nghiên cứu của Bunaes DF và cs [25] thì lượng phức hợp đồ giảm không đáng kể. Với kỹ thuật DNA probe, Grossi SG và cs 2007 [50] cũng nhận thấy phức hợp đồ ở nhóm HTL không giảm sau 1 tháng điều trị. Bằng kỹ thuật PCR, Camargo GA và cs [27] nhận thấy vi khuẩn *Pg* và *Tf* ở nhóm HTL giảm không có ý nghĩa sau 3 tháng điều trị. Sự không thống nhất về kết quả của các nghiên cứu có thể do sự khác biệt giữa các nghiên cứu về đặc điểm vị trí lấy mẫu, loại xét nghiệm thử nghiệm, kỹ thuật lấy mẫu. Ngoài ra việc không phát hiện sự thay đổi của phức hợp đồ sau 3 tháng điều trị ở một số nghiên cứu còn có thể do sự tái nhiễm xảy ra sớm hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

#### **4.2.2.3. Sự thay đổi nồng độ BCTT nước bọt của nhóm HTL sau điều trị VNC**

Nhóm HTL có nồng độ BCTT nước bọt trước điều trị là  $1,78 (1,00-2,51) \times 10^6$  tế bào/ml, tăng đến  $1,98 (0,65-4,88) \times 10^6$  tế bào/ml vào thời điểm  $T_1$ , sau đó giảm dần vào thời điểm  $T_2 (1,78 (0,45-2,38) \times 10^6$  tế bào/ml),  $T_3 (1,29 (0,71-2,33) \times 10^6$  tế bào/ml). Sự thay đổi tại các thời điểm sau điều trị so với trước điều trị vẫn chưa có ý nghĩa thống kê. Như vậy ở nhóm HTL điều trị nha chu không làm giảm nồng độ BCTT nước bọt, thậm chí còn có xu hướng tăng sau điều trị 1 tháng dù chưa có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,13$ ). Sự gia tăng BCTT vào thời điểm  $T_1$  có thể giải thích như sau: sau 1 tháng điều trị, BCTT vẫn còn được tuyển mộ liên tục đến túi nha chu hay lượng BCTT apoptotic còn hiện diện nhiều ở túi (do rối loạn điều hòa quá trình chết theo lập trình hay đại thực bào giảm chức năng làm sạch) dẫn đến kéo dài giai đoạn viêm, do đó kéo dài quá trình sửa chữa, góp phần chậm lành thương, có thể phát triển vết thương mạn tính. Sự hiện diện nhiều quá mức BCTT ở mô nha chu cũng không có lợi vì chúng sẽ phóng vào môi trường ngoại bào những chất gây phá hủy mô, nhất là các gốc oxi hóa hay các protease gây phá hủy khuôn ngoại bào, dẫn đến chậm lành thương và ngăn cản đóng vết thương [118]. Sau tháng thứ 1, nồng độ BCTT nước bọt



nhóm HTL mới giảm dần. Vào thời điểm T<sub>2</sub>, nồng độ BCTT nước bọt giảm gần ngang trước điều trị và ở T<sub>3</sub> giảm nhẹ so với trước điều trị nhưng không có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy ở bệnh nhân VNC HTL, có thể sự lành thương ở túi nha chu xuất hiện chậm sau tháng thứ nhất.

Ở bệnh nhân HTL, điều trị nha chu đem lại sự cải thiện về mặt lâm sàng (giảm chỉ số GI, BoP, PD rất đáng kể) sau 1 tháng nhưng ngược lại nồng độ BCTT nước bọt không giảm so với trước điều trị. Điều này cho thấy sự không thống nhất giữa biểu hiện lâm sàng và đáp ứng viêm ở người HTL. Vào thời điểm T<sub>2</sub> và T<sub>3</sub>, độ sâu túi giảm và bám dính lâm sàng tăng rất có ý nghĩa so với trước điều trị nghĩa là đã có sự tái lập, lành thương về mặt lâm sàng nhưng nồng độ BCTT chỉ giảm nhẹ và không khác biệt so với trước điều trị. Chúng tôi cho rằng ở bệnh nhân VNC HTL, đáp ứng miễn dịch của BCTT có thể đã thay đổi so với bệnh nhân KHTL. Tình trạng lâm sàng (độ sâu túi nha chu) không còn tương quan thuận với nồng độ BCTT nước bọt như ở người KHTL.

Cho đến hiện tại, chưa có công trình nghiên cứu nào đánh giá đáp ứng BCTT đối với điều trị nha chu trên nhóm đối tượng HTL. Nghiên cứu này lần đầu tiên phát hiện sự thay đổi về đáp ứng của BCTT đối với điều trị nha chu ở người hút thuốc lá sau 3 tháng điều trị. HTL làm chậm lành thương sau điều trị nha chu.

#### **4.2.2.4. Sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm HTL**

Nhóm HTL có nồng độ MMP-8 dịch nướu tại vị trí có độ sâu túi từ 5-7 mm (trung bình 6,07 mm) vào thời điểm T<sub>0</sub> từ 44336 (29790-76220) pg/ml giảm còn 24063 (15686-57420) pg/ml vào thời điểm T<sub>3</sub> nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,13$ . Như vậy đối với nhóm HTL, điều trị nha chu không làm giảm đáng kể nồng độ men tiêu hủy collagen do MMP-8 trong dịch nướu tại vị trí lấy mẫu sau 3 tháng điều trị. Điều này cho thấy nguy cơ phá hủy mô nha chu ở bệnh nhân HTL vẫn còn cao sau điều trị. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với kết quả của Mantyla P và cs [70] khi thấy nồng độ MMP-8 dịch nướu tại vị trí lấy mẫu có độ sâu túi  $\geq 4$  mm (trung bình 4,9 mm) giảm từ  $1268 \pm 2126$  ng/ml xuống  $0975 \pm 1171$  ng/ml với kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang (time – resolved immunofluorometric



assay) (sự khác biệt không có ý nghĩa). Ngược lại, Akbari G và cs [14] ghi nhận nồng độ MMP-8 dịch nướu tại vị trí túi có độ sâu  $\geq 5$  mm (trung bình 6,64 mm) ở nhóm VNC HTL giảm rất có ý nghĩa từ  $2008 \pm 861$  ng/ml xuống  $1314 \pm 676$  ng/ml sau 3 tháng điều trị với kỹ thuật ELISA ( $p < 0,001$ ). Sự không thống nhất về sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu sau điều trị có thể do đặc điểm của mẫu nghiên cứu (độ sâu túi, chủng tộc), kỹ thuật lấy mẫu và định lượng khác nhau giữa các nghiên cứu.

### **4.2.3. Hiệu quả cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng, mức độ vi khuẩn phức hợp đờ, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa 2 nhóm bệnh nhân VNC mạn HTL và KHTL sau điều trị VNC**

#### **4.2.3.1. Hiệu quả cải thiện các chỉ số nha chu lâm sàng giữa 2 nhóm bệnh nhân sau điều trị VNC**

##### **Tình trạng lâm sàng trước điều trị của hai nhóm**

##### **Xét toàn miệng**

**Chỉ số PII:** để việc đánh giá các chỉ số PD, CAL được chính xác, tất cả bệnh nhân được lấy mảng bám, cao răng trên nướu trước khi ghi nhận các chỉ số lâm sàng. Do đó theo quy trình nghiên cứu này, chỉ số PII trước điều trị được đánh giá sau khi bệnh nhân đã được HDVSRM và lấy sạch mảng bám trên nướu 1 tuần. Trung bình PII ở thời điểm  $T_0$  của nhóm KHTL là  $0,87 \pm 0,52$ , của nhóm HTL là  $1,27 \pm 0,66$ . Trung bình PII nhóm HTL cao hơn nhóm KHTL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,044$ ). Như vậy sau 1 tuần lấy sạch cao răng và mảng bám trên nướu, sự hiện diện mảng bám ở nhóm HTL nhiều hơn nhóm KHTL. Điều này có thể cho thấy HTL làm tăng nhanh tích tụ mảng bám trên bề mặt răng. Kết quả nghiên cứu chúng tôi phù hợp với kết luận của Kumar PS và cs 2011 [61] về sự hình thành và phát triển mảng bám ở người HTL khi nhóm nghiên cứu theo dõi sự hình thành mảng bám ở 6 răng cửa trước sau khi HDVSRM và lấy cao cứ mỗi 2 ngày cho đến 7 ngày. Tác giả đã cho rằng HTL tạo thuận lợi cho sự hình thành sớm và phát triển vi khuẩn gây bệnh trong mảng bám miệng.

**Chỉ số GI, BoP, PD và CAL:** chỉ số GI, BoP, PD và CAL của nhóm KHTL ( $0,96 \pm 0,52$ ;  $0,38 \pm 0,20$ ;  $3,38 \pm 0,41$  mm;  $3,90 \pm 1,10$  mm) đều hơi thấp hơn nhóm

HTL ( $1,12 \pm 0,63$ ;  $0,45 \pm 0,20$ ;  $3,67 \pm 0,67$  mm;  $4,09 \pm 0,77$  mm), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Như vậy trước khi điều trị nha chu, cả hai nhóm VNC mạn HTL và KHTL đều có tình trạng sức khỏe mô nha chu không khác biệt về chỉ số viêm nướu, chảy máu khi thăm khám, độ sâu túi nha chu và mất bám dính lâm sàng, nghĩa là tình trạng bệnh (viêm và mức độ phá hủy mô nha chu) của 2 nhóm tương đương nhau. Điều này giúp chúng tôi thuận lợi khi đánh giá so sánh kết quả sau điều trị.

### **Xét tại vị trí lấy mẫu**

Tiêu chuẩn chọn lựa vị trí đánh giá để lấy mảng bám và dịch nướu cho xét nghiệm BANA và định lượng nồng độ MMP-8 đều có độ sâu túi từ 5 đến 7mm. Chỉ số GI, BoP, PD và CAL tại vị trí lấy mẫu của nhóm KHTL và nhóm HTL không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sự khác biệt về tình trạng lâm sàng xét ở vị trí lấy mẫu cũng tương tự khi xét toàn miệng. Nghĩa là trước khi điều trị nha chu, tình trạng sức khỏe nha chu về viêm nướu, chảy máu khi thăm khám, độ sâu túi nha chu và mất bám dính lâm sàng của nhóm KHTL và nhóm HTL tại vị trí lấy mẫu tương đương nhau.

### **Sự thay đổi các chỉ số nha chu lâm sàng giữa hai nhóm tại các thời điểm sau điều trị**

**Chỉ số PII, GI, BoP:** xét toàn miệng cũng như tại vị trí lấy mẫu, tại tất cả các thời điểm sau điều trị, nghiên cứu ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm HTL và KHTL về các chỉ số PII, GI và BoP. Điều trị nha chu làm giảm tất cả các chỉ số mảng bám, viêm nướu và chảy máu khi thăm khám ở cả hai nhóm nhưng không có sự khác biệt giữa hai nhóm về đáp ứng của các chỉ số này đối với điều trị VNC. Kết quả này tương đồng với hầu hết các nghiên cứu [95], [112].

### **Chỉ số PD**

**Xét toàn miệng:** trước điều trị, PD trung bình giữa nhóm HTL cao hơn nhóm KHTL nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ). Sau điều trị, nhóm HTL có PD trung bình cao hơn nhóm KHTL một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) tại thời điểm T<sub>1</sub>. Sự khác biệt tăng dần đến rất có ý nghĩa vào thời điểm T<sub>3</sub> ( $p < 0,01$ ). Nghĩa

là vào cuối nghiên cứu, nhóm HTL có độ sâu túi nha chu cao hơn rất đáng kể so với nhóm KHTL. Với cách so sánh này, kết quả nghiên cứu này tương đồng với nhiều nghiên cứu [48], [82]. Tuy nhiên khi so về mức độ giảm PD sau 3 tháng thì nghiên cứu cho thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ); tương đồng với kết quả của Rosalem W và cs [98].

**Xét tại vị trí lấy mẫu:** trước điều trị, PD trung bình giữa nhóm HTL và KHTL không khác biệt có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ). Tại tất cả các thời điểm sau điều trị, nhóm HTL luôn có PD trung bình cao hơn rất đáng kể so với nhóm KHTL. Hơn nữa khi so về mức giảm PD thì nhóm KHTL giảm nhiều hơn đáng kể so với nhóm HTL ở mọi thời điểm sau điều trị (bảng 3.11). Kết quả này tương đồng với hầu hết các nghiên cứu khi chỉ xét đến những túi nha chu có độ sâu từ 5-7 mm [19], [25], [27], [36], [51], [95]. Như vậy mức giảm độ sâu túi ở nhóm KHTL chưa phát hiện nhiều hơn nhóm HTL khi xét toàn miệng nhưng khi xét ở vị trí lấy mẫu thì sự khác biệt này rõ rệt. Chúng tôi nghĩ rằng khi xét toàn miệng (trung bình tất cả các vị trí trong miệng), nhiều vị trí túi nông và khe nướu đã làm sự khác biệt về hiệu quả giảm độ sâu túi giữa hai nhóm không còn rõ rệt.

Như vậy, điều trị nha chu không phẫu thuật làm giảm độ sâu túi ở cả nhóm HTL và KHTL nhưng đáp ứng giảm độ sâu túi ở nhóm KHTL nhiều hơn nhóm HTL, đặc biệt ở những túi nha chu sâu (5-7 mm). HTL ảnh hưởng kém đến hiệu quả làm giảm độ sâu túi của điều trị nha chu không phẫu thuật.

### **Chỉ số CAL**

**Xét toàn miệng:** trước điều trị, chỉ số CAL trung bình giữa nhóm HTL và KHTL lần lượt là  $4,10 \pm 0,77$  mm và  $3,90 \pm 1,10$  mm. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sau điều trị 3 tháng, chỉ số CAL trung bình của nhóm HTL ( $3,67 \pm 0,80$  mm) cao hơn nhóm KHTL ( $3,18 \pm 0,97$  mm) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,09$ ). Song mức giảm CAL của nhóm HTL thấp hơn nhóm KHTL (bảng 3.11). Như vậy nếu xét toàn miệng, sau 3 tháng điều trị nha chu không phẫu thuật, sự gia tăng bám dính lâm sàng ở nhóm KHTL nhiều hơn nhóm HTL.



**Xét tại vị trí lấy mẫu:** trước điều trị, chỉ số CAL trung bình giữa nhóm HTL và KHTL lần lượt là  $(6,05 \pm 1,2 \text{ mm})$  và  $(6,07 \pm 1,09 \text{ mm})$ . Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Sau điều trị 3 tháng, trung bình CAL của nhóm HTL  $(5,17 \pm 2,07 \text{ mm})$  cao hơn đáng kể so với nhóm KHTL  $(4,33 \pm 1,32 \text{ mm})$  ( $p < 0,05$ ). Mức giảm CAL của nhóm KHTL  $(1,75 \pm 1,46 \text{ mm})$  cũng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm HTL  $(0,87 \pm 1,98 \text{ mm})$  với  $p = 0,03$ . Xét ở vị trí lấy mẫu, sự gia tăng bám dính lâm sàng ở nhóm KHTL nhiều hơn nhóm HTL một cách đáng kể. Kết quả tương đồng với nhiều nghiên cứu khác [27], [36], [82], [95]. Việc tăng bám dính lâm sàng ở nhóm HTL kém hơn nhóm KHTL sau điều trị chứng tỏ khả năng lành thương tái tạo kém ở người HTL, có thể do nicotine trong khói thuốc bám vào bề mặt chân răng cản trở sự tăng sinh và bám dính của tế bào sợi nướu và dây chằng nha chu vào bề mặt chân răng [110].

Như vậy, điều trị nha chu không phẫu thuật làm giảm chỉ số CAL ở cả nhóm HTL và KHTL. Nhóm KHTL cải thiện bám dính lâm sàng nhiều hơn nhóm HTL khi xét toàn miệng cũng như ở những túi nha chu sâu (5-7 mm).

#### **4.2.3.2. Hiệu quả giảm vi khuẩn phức hợp đồ sau điều trị VNC của nhóm HTL và KHTL**

##### **Mức độ phức hợp đồ của hai nhóm trước điều trị VNC ( $T_0$ )**

Nghiên cứu chúng tôi phát hiện tất cả vị trí lấy mẫu ở cả hai nhóm đều có sự hiện diện phức hợp đồ (ương tính với xét nghiệm BANA). Kết quả này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Kumar AJ và cs 2014 [59], 100% mẫu mảng bám dưới nướu từ túi nha chu 5-7 mm ở bệnh nhân VNC mạn KHTL dương tính với xét nghiệm BANA. Điều này cũng ủng hộ mối liên quan chặt chẽ giữa VNC mạn và phức hợp đồ. Tác giả Sreedevi M và cs [106] chỉ phát hiện phức hợp đồ bằng xét nghiệm BANA ở khoảng 38% vị trí đánh giá và không có sự khác biệt giữa nhóm hút và không hút. Tuy nhiên tiêu chuẩn chọn mẫu trong nghiên cứu của Sreedevi M và cs là HTL hoặc KHTL chứ không phải là VNC mạn, vị trí đánh giá có độ sâu túi cao nhất chứ không báo cáo là bao nhiêu hay có ngang nhau giữa 2 nhóm hay không. Các nhà nghiên cứu đã tìm thấy mối liên quan chặt chẽ giữa lượng phức hợp đồ với độ sâu túi

nha chu (túi càng sâu thì lượng phức hợp đồ càng cao) [55], vì vậy có thể nhiều mẫu mảng bám dưới nướu trong nghiên cứu của Sreedevi M được lấy từ vị trí có độ sâu túi nông hơn so với nghiên cứu chúng tôi. Điểm mới trong nghiên cứu này là bằng xét nghiệm BANA chúng tôi nhận thấy ở cùng tình trạng lâm sàng, mức độ vi khuẩn phức hợp đồ ở nhóm VNC HTL ( $1,85 \pm 0,36$ ) nhiều hơn đáng kể so với nhóm VNC KHTL ( $1,65 \pm 0,48$ ) ( $p = 0,04$ ), cũng như % vị trí dương tính mạnh ở nhóm HTL (85%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm KHTL (65%) ( $p = 0,04$ ). Như vậy HTL có thể đã gia tăng sự tạo khuẩn của phức hợp đồ trong túi nha chu. Điều này có thể do nguy cơ nhiễm *Tf* của nhóm VNC HTL cao gấp 2,3 lần so với nhóm VNC KHTL [119] hay HTL gây tăng tạo khuẩn vi khuẩn *Pg* trên tế bào biểu mô [33]. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với kết luận lượng vi khuẩn phức hợp đồ được phát hiện bởi kỹ thuật lai DNA (checkerboard DNA-DNA hybridization) ở nhóm VNC mạn HTL cao hơn đáng kể so với nhóm VNC mạn KHTL [98].

Tóm lại tại những vị trí túi có độ sâu từ 5-7 mm, cả nhóm HTL và KHTL đều có chứa mức độ phức hợp đồ được phát hiện bằng xét nghiệm BANA song nhóm HTL vẫn có mức độ và số vị trí nhiễm phức hợp đồ nhiều hơn đáng kể so với nhóm KHTL.

### **Sự thay đổi mức độ phức hợp đồ giữa hai nhóm tại các thời điểm sau điều trị**

Trước điều trị, nhóm HTL có điểm số BANA cao hơn nhóm KHTL một cách có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,04$ ). Sau điều trị 1 tháng, điểm số BANA của 2 nhóm không khác biệt có ý nghĩa ( $p = 0,731$ ) dù cả hai nhóm đều giảm rất có ý nghĩa so với ban đầu. Sau đó, mức phức hợp đồ tiếp tục giảm ở nhóm KHTL trong khi lại tăng ở nhóm HTL đến mức cao hơn đáng kể so với nhóm KHTL tại thời điểm 2 tháng sau điều trị với  $p = 0,012$ . Tại thời điểm 3 tháng sau điều trị, điểm số BANA ở cả hai nhóm đều tăng không đáng kể trở lại so với thời điểm trước đó ( $T_2$ ) nhưng nhóm HTL vẫn có điểm số BANA cao đáng kể hơn nhóm KHTL ( $p = 0,031$ ). Kết quả cũng tương tự tại tất cả các thời điểm khi phân tích sự khác biệt giữa 2 nhóm về % vị trí âm tính sau điều trị.

Tóm lại sau 1 tháng điều trị mức độ phức hợp đở và số vị trí âm tính ở mức ngang nhau giữa 2 nhóm nhưng sự tái nhiễm phức hợp này có thể xảy ra vào tháng thứ 2 đối với nhóm HTL trong khi vào tháng thứ 3 đối với nhóm KHTL. Sự tái nhiễm phức hợp đở sau điều trị ở nhóm HTL sớm hơn so với nhóm KHTL. Điều này có thể lý giải như sau: 1) HTL gây tăng tạo khúm vi khuẩn *Pg* trên tế bào biểu mô cũng như giúp *Pg* xâm nhập vào bên trong tế bào, giúp chúng có thể lẩn tránh sự bảo vệ của ký chủ [33] dẫn đến gây khó khăn trong việc loại bỏ chúng bằng biện pháp lấy cao – xử lý mặt chân răng và tăng khả năng tái phát bệnh. 2) Khả năng chống lại vi khuẩn gây bệnh nha chu ở người HTL bị suy giảm vì HTL ảnh hưởng lên hệ thống miễn dịch [15], [30], [33], [107].

Trong y văn, chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào sử dụng xét nghiệm BANA để so sánh hiệu quả làm giảm phức hợp đở của điều trị VNC ở bệnh nhân HTL và KHTL. Khi phân tích hệ vi khuẩn bằng kỹ thuật PCR, Darby IB và cs [36] nhận thấy sau 3 tháng điều trị không phẫu thuật, phần trăm vị trí có vi khuẩn *Pg*, *Td* giảm tương tự nhau ở cả 2 nhóm, phần trăm vị trí có vi khuẩn *Tf* tăng ở nhóm HTL trong khi giảm ở nhóm KHTL, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Với kỹ thuật lai DNA-DNA, Bunæs DF và cs [25] nhận thấy lượng phức hợp đở chỉ giảm đáng kể ở nhóm KHTL (không xảy ra đối với nhóm HTL). Vi khuẩn *Tf* giảm đáng kể ở nhóm HTL trong khi cả vi khuẩn *Tf* và *Pg* đều giảm đáng kể ở nhóm KHTL. Một nghiên cứu khác lại nhận thấy, lượng vi khuẩn *Tf* và *Pg* giảm đáng kể sau 3 tháng điều trị chỉ ở nhóm KHTL trong khi giảm đáng kể sau 6 tháng ở cả 2 nhóm [27]. Kết quả về hệ vi khuẩn phức hợp đở trong các nghiên cứu trên khác nhau có thể do sự khác nhau về kỹ thuật lấy mẫu, kỹ thuật xét nghiệm, đặc điểm mẫu mảng bám dưới nước, song các nhà nghiên cứu đều thống nhất rằng khả năng loại bỏ vi khuẩn trong phức hợp đở ở nhóm HTL kém hơn nhóm KHTL. Điều này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

#### **4.2.3.3. Sự thay đổi nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt sau điều trị của nhóm HTL và KHTL**

**Nồng độ BCTT nước bọt giữa hai nhóm trước điều trị VNC**



Trung vị (khoảng tứ vị) nồng độ BCTT nước bọt của nhóm VNC mạn HTL (1,78 (1,00 – 2,51)  $\times 10^6$  tế bào/ml) thấp hơn nhóm VNC mạn KHTL (2,89 (1,73 – 12,96)  $\times 10^6$  tế bào/ml) có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,012$ ). Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với kết quả của Pauletto NC và cs 2000 [87] khi tác giả thấy rằng đối với người KHTL, nồng độ BCTT nước bọt tăng cao ở nhóm VNC so với nhóm chứng (có mô nha chu khỏe mạnh) trong khi đối với người HTL, thì nồng độ BCTT nước bọt giữa nhóm chứng và nhóm VNC không khác biệt. Tác giả kết luận, HTL đã làm thay đổi, cụ thể là làm giảm số lượng BCTT nước bọt trong đáp ứng viêm. Nghiên cứu gần nhất năm 2016 [100] cũng cho thấy nồng độ BCTT nước bọt của người HTL thấp hơn người KHTL, song nghiên cứu lại không đánh giá tình trạng viêm của mô nha chu nên theo chúng tôi, kết luận của tác giả có phần bị giới hạn. Vì các nghiên cứu khác đều báo cáo nồng độ BCTT nước bọt dưới số liệu trung bình nên chúng tôi xin dùng số liệu trung bình để bàn luận với các nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của Landzberg M và cs [64], nồng độ BCTT nước bọt của nhóm VNC là  $5,54 \times 10^6$  tế bào/ml. Nồng độ này thấp hơn nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL ( $6,23 \times 10^6$  tế bào/ml) nhưng cao hơn nhóm HTL ( $2,29 \times 10^6$  tế bào/ml) trong nghiên cứu chúng tôi. Điều này cũng khá hợp lý vì mẫu nghiên cứu của Landzberg M và cs [64] có cả bệnh nhân HTL và KHTL, trong đó số người KHTL chiếm gần 83% mà nồng độ BCTT nước bọt của bệnh nhân KHTL cao hơn bệnh nhân HTL.

Đối với người KHTL, nhiều nghiên cứu đã kết luận có mối liên quan thuận giữa mức độ viêm của mô nha chu (đặc biệt là độ sâu túi nha chu) với nồng độ BCTT nước bọt vì tình trạng nhiễm trùng mô nha chu tương ứng với tốc độ di chuyển của BCTT vào xoang miệng [22], [64]. Ở cùng tình trạng nha chu (VNC nặng, túi nha chu  $> 6$  mm) Petropoulos G và cs 2004 [90] nhận thấy không có sự khác biệt về số lượng BCTT trong khe nướu ở người hút thuốc lá và không hút thuốc lá, nghĩa là số lượng BCTT từ khe nướu là như nhau. Khi xem xét kỹ kết quả nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy độ sâu túi nha chu ở nhóm HTL thậm chí còn hơi cao hơn nhóm KHTL (dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê) nhưng nồng độ BCTT nước bọt của nhóm HTL lại thấp hơn nhóm KHTL. Như vậy có thể tốc độ di chuyển của BCTT vào



khoang miệng của nhóm HTL kém hơn nhóm KHTL, nghĩa là ở người HTL lượng BCTT giảm trong đáp ứng viêm. Do vậy chúng tôi ủng hộ kết luận của Doni BR và cs [41], Srinivas M và cs [107] cho rằng HTL làm giảm khả năng di chuyển của BCTT.

### **Sự thay đổi nồng độ BCTT nước bọt giữa hai nhóm sau điều trị VNC**

Vì chưa có nghiên cứu nào thực hiện đánh giá đáp ứng BCTT nước bọt đối với điều trị nha chu trên bệnh nhân VNC HTL nên chúng tôi xin bàn luận trên chính kết quả nghiên cứu này. Đối với nhóm KHTL, nồng độ BCTT nước bọt giảm có ý nghĩa ngay sau 1 tháng điều trị và tiếp tục giảm liên tục vào các tháng sau đó. Trong khi ở nhóm HTL, nồng độ BCTT nước bọt lại tăng sau 1 tháng điều trị mặc dù sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,136$ ), sau đó giảm nhẹ vào tháng thứ 2 và 3 nhưng cũng không khác biệt so với ban đầu. Chúng tôi cho rằng đáp ứng BCTT nước bọt đối với điều trị VNC ở nhóm KHTL qua các thời điểm diễn ra một cách bình thường (giảm nồng độ BCTT nước bọt tương ứng với chiều hướng cải thiện dấu chứng lâm sàng như viêm nướu, độ sâu túi và bám dính lâm sàng), trong khi nhóm HTL đã có sự thay đổi. Sự gia tăng BCTT nước bọt vào thời điểm  $T_1$  chứng tỏ khả năng chậm lành thương ở nhóm HTL so với nhóm KHTL, biểu hiện là độ sâu túi ở nhóm KHTL thấp hơn nhóm HTL tại tất cả các thời điểm. Hơn nữa, sự suy giảm cung cấp BCTT nước bọt (do HTL làm giảm khả năng di chuyển của BCTT như bàn luận ở phần nồng độ BCTT nước bọt trước điều trị) có thể làm cho nhóm HTL có đáp ứng miễn dịch kém hơn nhóm KHTL, dẫn đến hiệu quả lâm sàng (giảm độ sâu túi nha chu và tăng bám dính lâm sàng) đạt được sau điều trị ở người HTL kém hơn.

Trước điều trị, nồng độ BCTT nước bọt của nhóm HTL thấp hơn nhóm KHTL có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,012$ ). Mức thay đổi BCTT nước bọt (so với ban đầu) tại các thời điểm  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_3$  của nhóm KHTL và HTL lần lượt là  $1,32 \times 10^6$  tế bào/ml;  $1,77 \times 10^6$  tế bào/ml;  $2,27 \times 10^6$  tế bào/ml và  $-0,3 \times 10^6$  tế bào/ml;  $0,3 \times 10^6$  tế bào/ml;  $0,38 \times 10^6$  tế bào/ml. Mức giảm nồng độ BCTT nước bọt ở nhóm KHTL nhiều hơn nhóm HTL có ý nghĩa ở tất cả thời điểm sau điều trị. Điều này cho thấy đáp ứng BCTT sau điều trị nha chu ở nhóm KHTL tốt hơn và sự khác biệt này xảy ra trước



khi có sự khác biệt về mức giảm độ sâu túi nha chu và mất bám dính toàn miệng giữa hai nhóm. Đây là điểm mới của nghiên cứu và chúng tôi cho rằng nồng độ BCTT nước bọt có thể là dấu ấn để nhận diện sớm bệnh nhân HTL có đáp ứng kém với điều trị.

#### **4.2.3.4. Sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu sau điều trị VNC của nhóm HTL và KHTL**

##### **Nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa hai nhóm trước điều trị VNC**

Trung vị (khoảng tứ vị) nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm KHTL (50513 (18383-76370) pg/ml) không khác biệt với nhóm HTL (44336 (29790-76220) pg/ml) ( $p > 0,05$ ). Như vậy nồng độ men tiêu hủy collagen (MMP-8) trong dịch nướu hay nguy cơ phá hủy mô nha chu của hai nhóm ngang nhau trước điều trị.

##### **Sự thay đổi nồng độ MMP-8 dịch nướu giữa hai nhóm sau 3 tháng điều trị**

Trước điều trị, nhóm KHTL có nồng độ MMP-8 dịch nướu cao hơn nhóm HTL dù sự khác biệt không ý nghĩa. Sau điều trị 3 tháng, nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm HTL (24063 (15686-57420) pg/ml) lại cao hơn nhóm KHTL (20064 (10632 – 30486) pg/ml) song sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,08$ ). Mức giảm nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm KHTL (26068 pg/ml) nhiều hơn so với nhóm HTL (9400 pg/ml) nhưng cũng chưa có ý nghĩa. Mặc dù chúng tôi không ghi nhận được sự khác biệt giữa hai nhóm tại từng thời điểm trước và sau điều trị cũng như mức giảm sau điều trị (có thể do số lượng mẫu dịch nướu trong nghiên cứu chúng tôi chưa đủ lớn) nhưng so với trước điều trị, nồng độ MMP-8 dịch nướu của nhóm KHTL giảm rất đáng kể ( $p = 0,000$ ) trong khi giảm không đáng kể đối với nhóm HTL ( $p = 0,126$ ). Như vậy nguy cơ phá hủy mô nha chu do MMP-8 ở nhóm KHTL giảm trong khi không giảm ở nhóm HTL. Sự thay đổi tương tự cũng xảy ra sau điều trị nha chu phẫu thuật khi các nhà nghiên cứu nhận thấy MMP-8 dịch nướu không giảm ở bệnh nhân HTL trong khi giảm có ý nghĩa ở bệnh nhân KHTL [89]. Điều này cho thấy đáp ứng kém đối với điều trị ở bệnh nhân HTL. Akbari G và cs [14] nhận thấy sau 3 tháng điều trị, nồng độ MMP-8 dịch nướu của cả hai nhóm đều giảm có ý nghĩa nhưng nồng

độ MMP-8 ở nhóm HTL vẫn cao hơn đáng kể so với nhóm KHTL. Điều này có thể do trong nghiên cứu này, độ sâu túi ban đầu (độ trầm trọng bệnh) của nhóm HTL ( $6,64 \pm 0,88$  mm) cao hơn nhóm KHTL ( $4,9 \pm 0,04$  mm) nên nguy cơ phá hủy mô nha chu do MMP-8 sau điều trị ở nhóm HTL vẫn còn cao hơn nhóm KHTL.

### **4.3. Ý NGHĨA ỨNG DỤNG VÀ HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI**

#### **4.3.1. Ý nghĩa ứng dụng**

Kết quả nghiên cứu này cho thấy có sự khác biệt về đáp ứng đối với điều trị viêm nha chu giữa bệnh nhân VNC HTL và KHTL, từ đó giúp chúng ta hiểu rõ hơn về ảnh hưởng của hút thuốc lá đến hiệu quả điều trị viêm nha chu, cần theo dõi chặt chẽ bệnh nhân HTL trong giai đoạn điều trị duy trì cũng như cần hỗ trợ lâm sàng một số xét nghiệm cận lâm sàng.

#### ***Về khoa học và giảng dạy***

Nghiên cứu này cung cấp thêm bằng chứng khoa học về đáp ứng đối với điều trị viêm nha chu của bệnh nhân hút thuốc lá: bệnh nhân HTL đáp ứng giảm độ sâu túi nha chu và tăng bám dính lâm sàng ít hơn bệnh nhân KHTL; hệ vi khuẩn phức hợp đồ ở bệnh nhân HTL tái phát sớm hơn bệnh nhân KHTL; nồng độ MMP-8 dịch nước (nguy cơ phá hủy mô nha chu) ở bệnh nhân HTL không giảm sau điều trị. Điểm mới của nghiên cứu là phát hiện bệnh nhân VNC HTL có nồng độ BCTT nước bọt thấp hơn bệnh nhân VNC KHTL và không giảm sau điều trị nha chu. Sự khác biệt giữa hai nhóm HTL và KHTL về đáp ứng BCTT nước bọt xảy ra trước biểu hiện dấu chứng lâm sàng. Sự lành thương kém ở bệnh nhân HTL là do sự xuất hiện nhiều BCTT làm cản trở, kéo dài quá trình lành thương mô nha chu.

#### ***Về ứng dụng thực tiễn lâm sàng***

Kết quả của nghiên cứu cho thấy bệnh nhân viêm nha chu hút thuốc lá có đáp ứng kém về giảm độ sâu túi hơn bệnh nhân không hút thuốc lá, có thể nhận diện ở vị trí túi có độ sâu từ 5 -7 mm sau 1 tháng điều trị. Đây là thời điểm qui định sớm nhất có thể tái đánh giá lâm sàng sau điều trị. Mức giảm trung bình độ sâu túi sau 1 tháng điều trị của nhóm KHTL là 1,82 mm, của nhóm HTL là 1,2 mm. Vì nghiên cứu này không đặt mục tiêu tìm mức giảm độ sâu túi sau điều trị ở túi độ sâu ban đầu 5-7 mm

nên cỡ mẫu có thể chưa đủ lớn để đưa đến kết luận chung nên chúng tôi cho rằng số liệu này có tính tham khảo giúp nhà lâm sàng nhận diện vị trí đáp ứng kém đối với điều trị.

Xét nghiệm BANA phát hiện khả năng tăng trở lại phức hợp đỏ vào tháng thứ 3 đối với bệnh nhân không hút thuốc lá, vào tháng thứ hai đối với bệnh nhân hút thuốc. Do đó ngoài các dấu chứng lâm sàng, chúng ta nên sử dụng xét nghiệm BANA (là xét nghiệm sử dụng tại ghế, đơn giản cho nhà lâm sàng) hỗ trợ trong giai đoạn điều trị duy trì viêm nha chu mạn để theo dõi hệ vi khuẩn phức hợp đỏ ở túi nha chu. Mặc dù kết quả xét nghiệm BANA chỉ mang tính định tính (ước lượng mức độ vi khuẩn) nhưng có thể được chụp hình, lưu hồ sơ và so sánh với các lần tái đánh giá. Đặc biệt đối với bệnh nhân HTL, cần theo dõi chặt chẽ hơn sau điều trị nhằm nhận diện sớm thời điểm tái phát hệ vi khuẩn trước khi các dấu chứng lâm sàng xuất hiện.

Nghiên cứu cũng cho thấy sự khác biệt rõ rệt sớm về mức thay đổi số lượng bạch cầu trung tính giữa bệnh nhân hút thuốc lá và không hút thuốc lá ở ngay sau 1 tháng điều trị (phát hiện mới trong nghiên cứu này) trong khi sự khác biệt về dấu chứng lâm sàng trễ hơn (mức giảm độ sâu túi và bám dính lâm sàng toàn miệng) sau 3 tháng. Như vậy chúng ta có thể sử dụng xét nghiệm nồng độ BCTT nước bọt để hỗ trợ nhận diện sớm bệnh nhân HTL đáp ứng kém đối với điều trị.

Nghiên cứu phát hiện nồng độ MMP-8 dịch nướu giảm không đáng kể sau điều trị đối với bệnh nhân HTL. Cho thấy nguy cơ phá hủy mô nha chu ở bệnh nhân HTL vẫn còn cao do đó chúng ta cần bổ sung những điều trị hỗ trợ như sử dụng kháng khuẩn tại chỗ hay liệu pháp laser, ánh sáng...cho các đối tượng này.

#### **4.3.2. Hạn chế của đề tài**

Đây là một nghiên cứu lâm sàng nên không thể tránh khỏi những hạn chế. Mặc dù chúng tôi cố gắng hạn chế các yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu từ cách chọn mẫu nhưng khó có thể kiểm soát tất cả. Trong việc kiểm soát bệnh lý toàn thân ảnh hưởng bệnh nha chu, chúng tôi chỉ chọn kiểm soát bệnh đái tháo đường bằng kết quả xét nghiệm đường huyết, còn các bệnh lý khác qua bảng câu hỏi. Đánh giá tình trạng HTL qua bảng câu hỏi thay vì tốt hơn là nên đo nồng độ nicotine trong

nước bọt. Mặc dù có điều tra việc sử dụng các loại thuốc (kháng sinh, kháng viêm hay các loại thuốc khác) trong suốt quá trình nghiên cứu nhưng cũng không thể kiểm soát được hoàn toàn sự hợp tác của bệnh nhân.

Ngoài ra, chúng tôi không đánh giá sự hiện diện phức hợp đồ ở những vị trí túi nha chu sâu >7 mm qua các thời điểm. Nếu khảo sát ở cả những túi nha chu sâu hơn, chúng tôi sẽ có kết luận toàn diện hơn về sự thay đổi vi khuẩn phức hợp đồ ở bệnh nhân HTL đối với điều trị.

Tuy kết quả nghiên cứu giúp chúng ta hiểu thêm sự lành thương kém ở bệnh nhân VNC HTL do sự xuất hiện nhiều BCTT làm cản trở, kéo dài quá trình lành thương nhưng nghiên cứu chưa đi sâu để đánh giá sự thay đổi về mặt chức năng của BCTT (khả năng sống, khả năng thực bào biểu hiện qua hoạt động ROS, hoạt động phóng thích các protein diệt khuẩn như lysozyme, myeloperoxidase, lactoferrin). Do đó nghiên cứu chỉ dừng ở mức nhận diện được đáp ứng kém ở bệnh nhân HTL có bị ảnh hưởng bởi vai trò của BCTT nhưng chưa lý giải cơ chế dẫn đến đáp ứng kém đối với điều trị.

Đối với xét nghiệm định lượng MMP-8 dịch nướu, mặc dù với số lượng mẫu nghiên cứu còn ít, kết quả nghiên cứu có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố trong quy trình thực hiện xét nghiệm như thời gian lưu trữ mẫu dịch nướu, sử dụng bộ kit ELISA khác nhau...nhưng kết quả nghiên cứu cũng bổ sung thêm thông tin khoa học về nguy cơ phá hủy mô nha chu cao ở bệnh nhân hút thuốc lá so với bệnh nhân không hút thuốc lá.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng (không nhóm chứng) đánh giá đáp ứng điều trị nha chu không phẫu thuật sau 1, 2, 3 tháng qua các chỉ số nha chu lâm sàng, thông số vi khuẩn và miễn dịch trên 40 bệnh nhân nam viêm nha chu mạn, tuổi từ 30 đến 60, được chia thành 2 nhóm: nhóm KHTL (20 bệnh nhân) và nhóm HTL (20 bệnh nhân), tại Khoa Răng Hàm Mặt, ĐHYD – TP. HCM, từ tháng 6/2016 đến tháng 12/2018 và phối hợp nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu để phân tích ảnh hưởng của hút thuốc lá trên hiệu quả điều trị viêm nha chu. Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi có thể kết luận:

### **Về sự cải thiện các dấu chứng lâm sàng, vi khuẩn phức hợp đỏ, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và MMP-8 dịch nướu sau điều trị của nhóm KHTL**

- Điều trị nha chu làm giảm rất có ý nghĩa thống kê các chỉ số GI, BoP, PD và CAL toàn miệng cũng như tại vị trí lấy mẫu suốt các thời điểm nghiên cứu ( $p < 0,01$ ).
- Điều trị nha chu làm giảm mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ cũng như tăng số vị trí âm tính với xét nghiệm BANA rất có ý nghĩa ngay sau 1 tháng điều trị ( $p < 0,01$ ). Mức độ phức hợp đỏ có khuynh hướng tái phát vào tháng thứ 3 sau điều trị.
- Nồng độ BCTT nước bọt giảm rất có ý nghĩa sau 1 tháng điều trị và giảm dần vào tháng thứ hai và tháng thứ ba ( $p < 0,01$ ). Sự thay đổi dấu chứng lâm sàng đi kèm song song với dấu chứng miễn dịch, cho thấy nhóm KHTL trải qua quá trình lành thương bình thường.
- Điều trị nha chu làm giảm rất có ý nghĩa nồng độ men tiêu hủy collagen (do MMP-8) trong dịch nướu (hay giảm nguy cơ phá hủy mô mềm nha chu do MMP-8) ( $p < 0,01$ ).

### **Về sự cải thiện các dấu chứng lâm sàng, vi khuẩn phức hợp đỏ, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và MMP-8 dịch nướu sau điều trị của nhóm HTL**

- Điều trị nha chu làm giảm rất có ý nghĩa thống kê các chỉ số GI, BoP, PD và CAL toàn miệng cũng như tại vị trí lấy mẫu suốt các thời điểm nghiên cứu ( $p < 0,01$ ).



- Điều trị nha chu làm giảm mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ đáng kể ngay sau 1 tháng điều trị ( $p < 0,01$ ). Mức độ phức hợp đỏ có khuynh hướng tái phát vào tháng thứ 2 sau điều trị.
- Nồng độ BCTT nước bọt giảm không có ý nghĩa vào tất cả các thời điểm sau điều trị ( $p > 0,05$ ), thậm chí còn có xu hướng tăng sau 1 tháng điều trị tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,08$ . Đáp ứng BCTT nước bọt đối với điều trị của bệnh nhân VNC HTL đã thay đổi (không tương ứng với biểu hiện lâm sàng).
- Điều trị nha chu không làm giảm nồng độ men tiêu hủy collagen (do MMP-8) trong dịch nướu ( $p > 0,05$ ).

**Về hiệu quả cải thiện các dấu chứng lâm sàng, vi khuẩn phức hợp đỏ, nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và MMP-8 dịch nướu sau điều trị giữa 2 nhóm HTL và KHTL**

- Nhóm bệnh nhân hút thuốc lá tích tụ mảng bám trên bề mặt răng nhiều hơn nhóm KHTL ở giai đoạn đầu sau 7 ngày lấy cao răng và mảng bám. Nhóm HTL giảm độ sâu túi nha chu và tăng bám dính lâm sàng kém hơn nhóm KHTL, điều này nhận thấy rõ tại vị trí túi nha chu 5-7 mm với  $p < 0,01$  nhưng không thấy khi xét toàn miệng ( $p \geq 0,05$ ).
- Cùng tình trạng nha chu lâm sàng trước điều trị ở túi 5-7 mm, nhóm HTL có mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ và số vị trí dương tính mạnh với xét nghiệm BANA nhiều hơn nhóm KHTL ( $p < 0,05$ ). Điều trị nha chu làm giảm mức độ vi khuẩn phức hợp đỏ cũng như tăng số vị trí âm tính với xét nghiệm BANA ở nhóm KHTL nhiều hơn nhóm HTL tại thời điểm 2, 3 tháng sau điều trị ( $p < 0,05$ ).
- Ở cùng tình trạng nha chu lâm sàng toàn miệng trước điều trị, nồng độ BCTT nước bọt của nhóm KHTL cao hơn nhóm HTL ( $p < 0,05$ ). Mức giảm nồng độ BCTT nước bọt sau điều trị của nhóm KHTL nhiều hơn nhóm HTL có ý nghĩa thống kê vào các thời điểm sau điều trị 1, 2 và 3 tháng ( $p$



$< 0,05$ ). Sự khác biệt này xảy ra trước khi có sự khác biệt về các chỉ số nha chu lâm sàng toàn miệng.

- Điều trị nha chu làm giảm rất có ý nghĩa nồng độ MMP-8 dịch nướu ( $p < 0,01$ ) ở nhóm KHTL tại vị trí lấy mẫu, trong khi giảm không có ý nghĩa ở nhóm HTL ( $p > 0,05$ ) sau 3 tháng điều trị.

**Nghiên cứu này cho thấy bệnh nhân VNC HTL có đáp ứng đối với điều trị nha chu không phẫu thuật kém hơn về mặt lâm sàng và vi khuẩn phức hợp đồ so với bệnh nhân KHTL. Nồng độ BCTT nước bọt của bệnh nhân HTL không thay đổi đối với điều trị nha chu. Nồng độ MMP-8 dịch nướu giảm rất đáng kể ở bệnh nhân VNC KHTL trong khi không giảm đáng kể ở bệnh nhân HTL sau điều trị.**

## KIẾN NGHỊ

Dựa trên kết quả nghiên cứu này chúng tôi xin có một số kiến nghị:

- ❖ Sử dụng xét nghiệm định lượng BCTT nước bọt đối với bệnh nhân VNC HTL để hỗ trợ lâm sàng, nhận diện sớm những bệnh nhân có đáp ứng kém với điều trị.
- ❖ Sử dụng xét nghiệm BANA trong các giai đoạn tái đánh giá, duy trì VNC để theo dõi sự tái phát vi khuẩn phức hợp đỏ, nhằm sớm có điều trị can thiệp trở lại hạn chế sự tấn công của vi khuẩn, đặc biệt là ở bệnh nhân hút thuốc lá.
- ❖ Tiếp tục nghiên cứu sử dụng xét nghiệm nồng độ BCTT nước bọt trên các đối tượng nguy cơ khác (bệnh nhân VNC có bệnh đái tháo đường, bệnh thận, béo phì..) để đánh giá đáp ứng nồng độ BCTT nước bọt đối với điều trị trên nhóm đối tượng này.
- ❖ Tiếp tục nghiên cứu đánh giá đáp ứng nồng độ BCTT nước bọt đối với điều trị nha chu ở những thời điểm ngắn hơn như 1, 2, 3 tuần trên bệnh nhân VNC HTL và KHTL, để xác định thời điểm sớm nhất có thể nhận diện sự khác biệt giữa 2 nhóm.
- ❖ Tiếp tục nghiên cứu đánh giá MMP-8 dịch nướu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.



## CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đỗ Thu Hằng, Trương Đình kiều Diễm, Nguyễn Thị Kim Anh (2019), “Sự khác biệt về mức độ phức hợp đồ và bạch cầu trung tính nước bọt giữa bệnh nhân viêm nha chu mạn hút thuốc lá và không hút thuốc lá”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 23 (2), tr 148-153.
2. Đỗ Thu Hằng, Trương Đình kiều Diễm, Nguyễn Thị Kim Anh (2019), “Đáp ứng của bạch cầu trung tính nước bọt đối với điều trị nha chu ở bệnh nhân viêm nha chu mạn hút thuốc lá”, *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 23 (2), tr 153-160.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TIẾNG VIỆT

1. Phạm Hồng Duy Anh (2004), “Kiến thức thái độ hành vi về hút thuốc lá của sinh viên khoa y, Đại học Y Dược TP. HCM, 2003”, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 8(1), tr. 1-5.
2. Đỗ Thu Hằng, Thị Hồng Tươi (2018), “Nồng độ bạch cầu trung tính nước bọt và tình trạng sức khỏe mô nha chu”, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 22(2), tr. 185-189.
3. Nguyễn Hồng Hoa (2014), “Tỷ lệ hút thuốc lá và các yếu tố liên quan ở nam từ 18 tuổi trở lên tại quận 6 - Thành phố Hồ Chí Minh”, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 18(6), tr. 415-421.
4. Phạm Lê Cẩm Linh, Đỗ Thu Hằng (2012), “Tình trạng bệnh nha chu và kiến thức, thái độ chăm sóc răng miệng trên bệnh nhân đái tháo đường từ 40-60 tuổi”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 16(1), tr. 122-128.
5. Đặng Hoàng Mai, Nguyễn Bích Vân (2014), “Mối liên quan giữa tình trạng nha chu và độ hoạt động bệnh viêm khớp dạng thấp DAS-28 – CPR”, *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 18(1), tr. 276-281.
6. Phan Đình Nhất, Trần Thị Thanh Loan, Phạm Anh Vũ Thụy (2017), “Tác động của dung dịch bơm rửa acid boric 0,5% lên tình trạng nha chu và bạch cầu nước bọt trong điều trị viêm nha chu mạn”, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 21(4), tr. 159-166.
7. Phạm Anh Vũ Thụy, Trần Huỳnh Trung (2015), “Tình trạng răng và nha chu trên bệnh nhân béo phì đến khám tại Viện Y Dược học dân tộc Thành phố Hồ Chí Minh”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 19(2), tr. 294-301.
8. Nguyễn Bích Vân, Hà Thị Bảo Đan, Trần Giao Hòa và cs, (2015), *Nha chu học tập I, tái bản lần thứ nhất*, Nhà xuất bản Y học, Thành phố Hồ Chí Minh.



9. Nguyễn Quốc Việt, Ngô Đồng Khanh (2009), “Hút thuốc lá và tình trạng nha chu ở nam giới 35 – 44 tuổi quận 5, TP. Hồ Chí Minh năm 2007”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, 13(2), tr. 88 – 94.
10. Nguyễn Thị Thụy Vũ, Hoàng Tử Hùng (2013), “Tình trạng nha chu của người bệnh động mạch vành”, *Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh*, 17(2), tr. 40-45.

## TIẾNG ANH

11. AAP. (2015), “American Academy of Periodontology Task Force Report on the Update to the 1999 Classification of Periodontal Diseases and Conditions”, *J Periodontol*, May, pp. 835-838.
12. Adriaens P.A., Adriaens L.M. (2004), “Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues”, *Periodontol* 2000, 36, pp. 121-145.
13. Ah M.K., Johnson G.K., Kaldahl W.B., et al. (1994), “The effect of smoking on the response to periodontal therapy” *J Clin Periodontol*, 21(2), pp. 91-97.
14. Akbari G., Prabhuji M.L.V., Karthikeyan B.V., et al. (2015), “Analysis of matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid and whole mouth fluid among smokers and nonsmokers using enzyme-linked immune-sorbent assay and a novel chair-side test”, *J Indian Soc Periodontol*, 19(5), pp. 525-530.
15. Al-Ghamdi H.S, Anil S. (2007), “Serum antibody levels in smoker and non-smoker saudi subjects with chronic periodontitis”, *J Periodontol*, 78(6), pp. 1043-1050.
16. Andrew D., Seokwoo L., Jason M., et al. (2013), “Principles of periodontology”, *Periodontology* 2000, 61, pp. 16–53.



17. Apatzidou D.A., Riggio M.P., Kinane D.F., et al. (2005), “ Impact of smoking on the clinical, microbiological and immunological parameters of adult patients with periodontitis”, *J Clin Periodontol*; 32(9), pp. 973-983.
18. Archana M.S., Bagewadi A., Keluskar V., et al. (2015) “Assessment and comparison of phagocytic function and viability of polymorphonuclear leukocytes in saliva of smokers and non-smokers”, *Arch Oral Biol*, 60(2), pp. 229-233.
19. Ardais Rodrigo (2014), “The effect of smoking on bleeding on probing after nonsurgical periodontal therapy: a quasi-experimental study”, *Braz Oral Res*, 28(1), pp. 1-7.
20. Armitage Gary C. (1999), “Development of a classification system for periodontal diseases and conditions”, *Ann Periodontol*, 4, pp.1-6.
21. Ashu Sharma (2010), “Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*”, *Periodontol 2000*, 54(1), pp. 106-116.
22. Bender J.S., Thang H., Glogauer M. (2006), “Novel rinse assay for the quantification of oral neutrophils and the monitoring of chronic periodontal disease”, *J Periodontal Res*, 41(3), pp. 214-220.
23. Bhadbhade S.J., Acharya A.B., Thakur S., et al. (2012) “Correlation between probing pocket depth and neutrophil counts in dental plaque, saliva, and gingival crevicular fluid”, *Quintessence Int.*, 43(2), pp. 111-117.
24. Bostanci N., Belibasakis G.N. (2012), “Porphyromonas gingivalis: an invasive and evasive opportunistic oral pathogen”, *FEMS Microbiol Lett*, 333(1), pp. 1-9.
25. Bunæs D.F., Lie S.A., Enersen M., et al. (2015), “Site-specific treatment outcome in smokers following non-surgical and surgical periodontal therapy”, *J Clin Periodontol*, 42, pp. 933–942.
26. Calsina G., Ramón J.M., Echeverría J.J. (2002), “Effects of smoking on periodontal tissues”, *J Clin Periodontol*, 29(8), pp. 771-776.

27. Camargo G.A., Abreu M.G., Cordeiro Rdos S., et al. (2016), “Prevalence of periodontopathogens and *Candida* spp. in smokers after nonsurgical periodontal therapy - a pilot study”, *Braz Oral Res*, 30(1), e92, pp 1-10.
28. Cavalla Franco, Hernández-Ríos P., Sorsa T., et al. (2017), “Matrix Metalloproteinases as Regulators of Periodontal Inflammation”, *Int. J. Mol. Sci*, 18(2), pp. 440-452.
29. Chambrone L., Preshaw P.M., Rosa E.F., et al. (2013), “Effects of smoking cessation on the outcomes of non-surgical periodontal therapy: a systematic review and individual patient data meta-analysis”, *J Clin Periodontol*, 40(6), pp. 607-615.
30. Charu S., Ashita U., Dilip N. (2014), “Impact of Smoking on Serum Immunoglobulin G Levels in Patients with Periodontitis”, *Open Journal of Immunology*, 4, pp. 61-67.
31. Chen H.Y., Cox S.W., Eley B.M., et al. (2000), “Matrix metalloproteinase-8 levels and elastase activities in gingival crevicular fluid from chronic adult periodontitis patients”, *Journal of Clinical Periodontology*, 27, pp. 366–369.
32. Christgau M., Palitzsch KD, Schmalz G., et al. (1998), “Healing response to non-surgical periodontal therapy in patients with diabetes mellitus: clinical, microbiological, and immunologic results”, *J Clin Periodontol*, 25(2), pp.112-124.
33. Cogo K., Calvi B.M., Mariano F.S., et al. (2009), “The effects of nicotine and cotinine on *Porphyromonas gingivalis* colonisation of epithelial cells”, *Archives of oral biology*, 54, pp. 1061-1067.
34. Dağ A., Firat E.T., Arikan S., et al. (2009), “The effect of periodontal therapy on serum TNF-alpha and HbA1c levels in type 2 diabetic patients”, *Aust Dent J*, 54(1), pp. 17-22.





35. Darby I.B., Hodge P.J., Riggio M.P., et al. (2001), “Microbial comparison of smoker and non-smoker adult and early-onset periodontitis patients by polymerase chain reaction”, *J Clin Periodontol*, 27, pp. 417–424.
36. Darby I.B., Hodge P.J., Riggio M.P., et al. (2005), “Clinical and microbiological effect of scaling and root planing in smoker and non-smoker chronic and aggressive periodontitis patients”, *J Clin Periodontol*, 32(2), pp. 200-206.
37. David E. (2016), “Scaling and root planing vs. conservative surgery in the treatment of chronic periodontitis”, *Periodontology 2000*, 71, pp. 128–139.
38. De Barros F.C., Braga F.F., Fischer R.G., et al. (2014), “Effects of nonsurgical periodontal treatment on the alveolar bone density” *Braz Dent J*, 25(2), pp. 90-95.
39. De David S.C., Mário T.G., De Freitas G.C., et al. (2018), “Correlation between plaque control and gingival health using short and extended oral hygiene intervals”, *Clin Oral Investig*, 22(7), pp. 2593-2597.
40. Dhalla N., Patil S., Chaubey K.K., et al. (2015), “The detection of BANA micro-organisms in adult periodontitis before and after scaling and root planing by BANA-Enzymatic™ test kit: An in vivo study”, *J Indian Soc Periodontol*, 19(4), pp. 401-405.
41. Doni B.R., Patil S., Peerapur B.V., Kadaganchi H., et al. (2013), “Estimation and comparison of salivary immunoglobulin A levels in tobacco chewers, tobacco smokers and normal subjects”, *Oral Health Dent Manag*, 12(2), pp.105-111.
42. Eggert F.M., McLeod M.H., Flowerdew G (2001), “ Effects of smoking and treatment status on periodontal bacteria: evidence that smoking influences control of periodontal bacteria at the mucosal surface of the gingival crevice”, *J Periodontol*, 72(9), pp. 1210-1220.
43. Emingil G., Han B., Gürkan A., et al. (2014), “Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and tissue inhibitor of MMP-1 (TIMP-1) gene polymorphisms in

- generalized aggressive periodontitis: gingival crevicular fluid MMP-8 and TIMP-1 levels and outcome of periodontal therapy”, *J Periodontol*, 85(8), pp. 1070-1080.
44. Ghousia A., Prabhuji M.L., Karthikeyan B.V., et al. (2015), “Analysis of matrix metalloproteinase-8 levels in gingival crevicular fluid and whole mouth fluid among smokers and nonsmokers using enzyme-linked immune-sorbent assay and a novel chair-side test”, *Journal of Indian Society of Periodontology*, 19(5), pp. 525-530.
  45. Goutoudi P., Diza E., Arvanitidou M. (2012), “Effect of Periodontal Therapy on Crevicular Fluid Interleukin-6 and Interleukin-8 Levels in Chronic Periodontitis”, *Int J Dent*, pp. 1-8.
  46. Graswinckel J.E., Van der Velden U., Van Winkelhoff A.J., et al. (2004), “Plasma antibody levels in periodontitis patients and controls”, *J Clin Periodontol*, 31(7), pp. 562-568.
  47. Grisi D.C., Salvador S.L., Figueiredo L.C., et al. (2002) “Effect of a controlled-release chlorhexidine chip on clinical and microbiological parameters of periodontal syndrome”, *J Clin Periodontol*, 29(10), pp. 875-881.
  48. Grossi S.G., Zambon J., Machtei E.E., et al. (1997), “Effects of smoking and smoking cessation on healing after mechanical periodontal therapy”, *JADA*, 128(5), pp. 599-607.
  49. Grossi S.G., Zambon J.J., Ho A.W., et al. (1994), “Assessment of risk for periodontal disease. I. Risk indicators for attachment loss”, *J Periodontol*, 65(3), pp. 260-267.
  50. Grossi S.G., Goodson J.M., Gunsolley J.C., et al. (2007), “Mechanical therapy with adjunctive minocycline microspheres reduces red-complex bacteria in smokers”, *J Periodontol*, 78(9), pp. 1741-1750.
  51. Guarnelli M.E., Farina R., Cucchi A., et al. (2010), “Clinical and microbiological effects of mechanical instrumentation and local

- antimicrobials during periodontal supportive therapy in aggressive periodontitis patients: smoker versus non-smoker patients”, *J Clin Periodontol*, 37, pp. 998–1004.
52. Guntch A., Erler M., Preshaw P.M., et al. (2006), “Effect of smoking on crevicular polymorphonuclear neutrophil function in periodontally healthy subjects”, *J Periodont Res*, 41, pp. 184–188.
  53. Gupta N., Gupta N.D., Gupta A., et al. (2015), “Role of salivary matrix metalloproteinase-8 (MMP-8) in chronic periodontitis diagnosis”, *Front Med*, 9(1), pp. 72-76.
  54. Haffajee A.D., Socransky S.S. (2001), “Relationship of cigarette smoking to the subgingival microbiota”, *J Clin Periodontol*, 28(5), pp. 377-388.
  55. Holt S.C., Ebersole J.L. (2005), “*Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*: the ‘red complex’, a prototype polybacterial pathogenic consortium in periodontitis”, *Periodontology 2000*, (38), pp. 72–122.
  56. Huda S., Doering H., Tenenbaum H.C., et al (2015), “Oral neutrophil levels: a screening test for oral inflammatory load in pregnancy in a medical setting”, *J Periodontol*, 86(1), pp. 72-81.
  57. Jin L., Wong K.Y., Leung W.K., et al (2000), “Comparison of treatment response patterns following scaling and root planing in smokers and non-smokers with untreated adult periodontitis”, *J Clin Dent*, 11(2), pp. 35-41.
  58. Kinane D.F., Radvar M. (1997), “The effect of smoking on mechanical and antimicrobial periodontal therapy”, *J Periodontol*, 68(5), pp. 467-472.
  59. Kumar A.J., Ramesh Reddy B.V., Chava V.K, et al. (2014), “Effect of chlorhexidine chip in the treatment of chronic periodontitis”, *J Nat Sci Biol Med*, 5(2), pp. 268-272.

60. Kumar A.K., Reddy N.R., Babu M., et al. (2013), “Estimation of prostaglandin E2 levels in gingival crevicular fluid in periodontal health, disease and after treatment.” *Contemp Clin Dent*, 4(3), pp. 303-306.
61. Kumar P.S., Matthews C.R., Joshi V., et al. (2011), “Tobacco smoking affects bacterial acquisition and colonization in oral biofilms”, *Infection and immunity*, 79(11), pp. 4730–4738.
62. Kunjappu J.J., Mathew V.B., Hegde S., et al. (2012), “Assessment of the alkaline phosphatase level in gingival crevicular fluid, as a biomarker to evaluate the effect of scaling and root planing on chronic periodontitis: An in vivo study”, *J Oral Maxillofac Pathol*, 16(1), pp. 54-57.
63. Labriola A., Needleman I., Moles D.R. (2005), “Systematic review of the effect of smoking on nonsurgical periodontal therapy”, *Periodontol 2000*, 37, pp. 124-137.
64. Landzberg M., Doering H., Aboodi G.M., et al. (2015), “Quantifying oral inflammatory load: oral neutrophil counts in periodontal health and disease”, *J Periodontal Res*, 50(3), pp. 330-336.
65. Lanza E., Fernandez A.M., Bermejo B., et al. (2016), “Complementary clinical effects of red complex bacteria on generalized periodontitis in a caucasian population”, *Oral diseases*, 22, pp. 430–437.
66. Leppilahti J.M., Hernandez-Rios P.A., Gamonal J.A., et al. (2014), “Matrix metalloproteinases and myeloperoxidase in gingival crevicular fluid provide site-specific diagnostic value for chronic periodontitis”, *J Clin Periodontol*, 41, pp. 348–356.
67. Löe Harald (1967), “The Gingival Index, the Plaque Index and the Retention Index Systems”, *J Periodontol*, 38(6), pp. 610-616.
68. Loesche W.J., Bretz W.A., Kerschensteiner D., et al. (1990), “Development of a diagnostic test for anaerobic periodontal infections based on plaque hydrolysis of benzoyl-DL-arginine-naphthylamide.”. *J Clin Microbiol*, 28(7), pp. 1551-1559.

69. Loesche W.J., Lopatin D.E., Giordano J., et al. (1992), “Comparison of the benzoyl-DL-arginine-naphthylamide (BANA) test, DNA probes, and immunological reagents for ability to detect anaerobic periodontal infections due to *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Bacteroides forsythus*”, *J Clin Microbiol*, 30(2), pp. 427-433.
70. Mantyla P., Stenman M., Kinane D., et al. (2006), “Monitoring periodontal disease status in smokers and nonsmokers using a gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8-specific chair-side test”, *J Periodont Res*, 41, pp. 503–512.
71. Marcaccini A.M., Meschiari C.A., Zuardi L.R., et al. (2010), “Gingival crevicular fluid levels of MMP-8, MMP-9, TIMP-2, and MPO decrease after periodontal therapy”, *J Clin Periodontol*, 37(2), pp.180-190.
72. Mascarenhas P., Gapski R., Al-Shammari K., et al. (2005), “Clinical response of azithromycin as an adjunct to non-surgical periodontal therapy in smokers”, *J Periodontol*, 76(3), pp. 426-436.
73. Mastromatteo-Alberga P., Escalona L.A., Correnti M. (2018), “Cytokines and MMPs levels in gingival crevicular fluid from patients with chronic periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy”, *J Oral Res*, 7(3), pp. 98-101.
74. Mauramo M., Ramseier A.M., Mauramo E., et al. (2017), “Associations of oral fluid MMP-8 with periodontitis in Swiss adult subjects”, *Oral Dis*, 24(3), pp. 449-455.
75. Moosani A., Sigal M.J., Glogauer M., et al. (2014), “Evaluation of periodontal disease and oral inflammatory load in adults with special needs using oral neutrophil quantification”, *Spec Care Dentist*, 34(6), pp. 303-312.
76. Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., et al. (2012), *Carranza’s Clinical Periodontology* Saunders Elsevier Inc., Philadelphia, 11<sup>th</sup> edition, chapter 1, 21, 23, 25.



77. Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., et al. (2015), "Periodontal Pathogenesis", *Carranza's Clinical Periodontology*, Saunders Elsevier Inc., Philadelphia, 12<sup>th</sup> edition, chapter 5, pp. 76 - 100.
78. Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., et al. (2015), "Rationale for Periodontal Treatment", *Carranza's Clinical Periodontology*, Saunders Elsevier Inc., Philadelphia, 12<sup>th</sup> edition, chapter 34, pp. 404 - 407.
79. Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., et al. (2015), "Smoking and Periodontal Disease", *Carranza's Clinical Periodontology*, Saunders Elsevier Inc., Philadelphia, 12<sup>th</sup> edition, chapter 10, pp. 178 - 185.
80. Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., et al. (2015), Clinical diagnosis, *Carranza's Clinical Periodontology*, Saunders Elsevier Inc., Philadelphia, 12<sup>th</sup> edition, chapter 29, pp. 357 - 374.
81. Nguyen T.T., Ngo L.Q., Promsudthi A., et al. (2016), "Salivary lipid Peroxidation in Patients with generalized chronic periodontitis and acute coronary syndrome", *J Periodontol*, 87(2), pp. 134-141.
82. Oya Türkoglu, Eren G., Emingil G., et al. (2016), "Does smoking affect gingival crevicular fluid IL-37 levels following non-surgical periodontal treatment in chronic periodontitis?" *Archives of Oral Biology*, 61, pp. 98–105.
83. Ozçaka O, Biçakci N., Pussinen P., et al. (2011), "Smoking and matrix metalloproteinases, neutrophil elastase and myeloperoxidase in chronic periodontitis", *Oral Disease*, 17(1), pp. 68-76.
84. Papantonopoulos G.H. (1999), "Smoking influences decision making in periodontal therapy: a retrospective clinical study", *J Periodontol*; 70(10), pp. 1166-1173.
85. Papantonopoulos G.H. (2004), "Effect of periodontal therapy in smokers and non-smokers with advanced periodontal disease: results after maintenance therapy for a minimum of 5 years", *J Periodontol*, 75(6), pp. 839-843.



86. Papapanou P.N, Sanz M., Buduneli N., et al. (2018 ), “Periodontitis: Consensus report of work group2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions”, *J Periodontol*, 89(Suppl 1), pp. S173–S182.
87. Pauleto N.C., Liede K., Nieminen A., et al. (2000), “Effect of cigarette smoking on oral elastase activity in adult periodontitis patients”, *J Periodontol*, 71(1), pp. 58-62.
88. Persson L., Bergström J., Ito H., et al. (2001), “Tobacco smoking and neutrophil activity in patients with periodontal disease”, *J Periodontol*, 72(1), pp. 90-95.
89. Persson L., Bergström J., Gustafsson A. (2003), “Effect of tobacco smoking on neutrophil activity following periodontal surgery”, *J Periodontol*, 74(10), pp. 1475-1482.
90. Petropoulos G., McKay I.J., Hughes F.J. et al (2004), “The association between neutrophil numbers and interleukin-1a concentrations in gingival crevicular fluid of smokers and non-smokers with periodontal disease”, *J Clin Periodontol*, 31, pp. 390–395.
91. Preber H., Bergstrom J. (1985), “The effect of non-surgical treatment on periodontal pockets in smokers and non-smokers”, *J Clin Periodontol*, 13, pp. 319-323.
92. Preber H., Linder L., Bergström J. et al. (1995), “Periodontal healing and periopathogenic microflora in smokers and non-smokers”, *J Clin Periodontol* 22(12), pp. 946-952.
93. Preber H., Bergström J., Linder L.E. (1992), “Occurrence of periopathogens in smoker and non-smoker patients”, *J Clin Periodontol*, 19, pp. 667-671.
94. Preshaw P.M., Hefti A.F., Novak M.J., et al. (2004) “Subantimicrobial dose doxycycline enhances the efficacy of scaling and root planing in



- chronic periodontitis: a multicenter trial.”, *J Periodontol*, 75(8), pp. 1068-1076.
95. Pucher J.J., Shibley O., Dentino A.R., et al. (1997), “Results of limited initial periodontal therapy in smokers and non-smokers”, *J Periodontol*, 68(9), pp. 851-856.
  96. Renvert S., Dahlén G., Wikström M., et al. (1998), “The clinical and microbiological effects of non-surgical periodontal therapy in smokers and non-smokers”, *J Clin Periodontol*, 25(2), pp. 153-157.
  97. Rosa E.F., Corraini P., Inoue G., et al. (2014), “Effect of smoking cessation on non-surgical periodontal therapy: results after 24 months”, *J Clin Periodontol*, 41(12), pp. 1145-1153.
  98. Rosalem W., Rescala B., Teles R.P., et al. (2011), “Effect of non-surgical treatment on chronic and aggressive periodontitis: clinical, immunologic, and microbiologic findings”, *J Periodontol*, 82(7), pp. 979-989.
  99. Sachin Malagi (2012), “Chairside diagnostic test kits in periodontics - a review”, *JADA*, 3(3), pp. 99-103.
  100. Saleh G.M., Najim S.S., Hindal A.S., et al. (2016), “Comparative Study of Oral Bacterial Composition and Neutrophil Count between Smokers and Non-Smokers” *World J Exp Biosci* 4, pp. 20 – 24.
  101. Sbordone L., Ramaglia L., Gulletta E., et al. (1990), “Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis”, *J Periodontol*, 61(9), pp. 579-584.
  102. Shchipkova A.Y., Nagaraja H.N., Kumar P.S. (2010), “Subgingival microbial profiles of smokers with periodontitis” *J Dent Res*; 89(11):1247-1253.
  103. Singh N., Chandel, S., Singh, H., et al. (2017), “Effect of scaling & root planing on the activity of ALP in GCF & serum of patients with gingivitis, chronic and aggressive periodontitis: A comparative study”, *J Oral Biol Craniofac Res*, 7(2), pp. 123-126.



104. Sorsa T., Gursoy U.K., Nwhator S., et al. (2016), “Analysis of matrix metalloproteinases, especially MMP-8, in gingival crevicular fluid, mouthrinse and saliva for monitoring periodontal diseases”, *Periodontology* 2000, 70(1), pp. 142–163.
105. Sorsa T., Uitto V.J., Suomalainen K., et al. (1988), “Comparison of interstitial collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes”, *J Periodontal Res*, 23, pp. 386–393.
106. Sreedevi M., Ramesh A., Dwarakanath C (2012), “Periodontal status in smokers and nonsmokers: a clinical, microbiological, and histopathological study”, *Int J Dent*, pp. 571-590.
107. Srinivas M., Chethana K.C., Padma R., et al. (2012), “A study to assess and compare the peripheral blood neutrophil chemotaxis in smokers and non smokers with healthy periodontium, gingivitis, and chronic periodontitis”, *J Indian Soc Periodontol*, 16(1), pp. 54-58.
108. Suzuki N., Yoneda M., Hirofuji T., et al. (2013), “Mixed red-complex bacterial infection in periodontitis”, *Int J Dent*, Article ID 587279, pp. 6.
109. Tanur E., McQuade M.J., McPherson J.C., et al. (2000), “ Effects of nicotine on the strength of attachment of gingival fibroblasts to glass and non-diseased human root surfaces”, *J Periodontol*, 71(5), pp. 717-722.
110. Tervonen T. (1997), “Periodontal disease related to diabetic status: A Pilot study of the response to periodontal therapy in type 1 diabetes”, *J Clin Periodontol*, 24(7), pp. 505-510.
111. Tomasi C., Leyland A.H., Wennström J.L. (2007), “Factors influencing the outcome of non-surgical periodontal treatment: a multilevel approach”, *J Clin Periodontol*, 34(8), pp. 682-690.
112. Tomasi C., Wennström J.L. (2004), “Locally delivered doxycycline improves the healing following non-surgical periodontal therapy in smokers”, *J Clin Periodontol*, 31(8), pp. 589-595.

113. Trombelli, L., Rizzi, A., Simonelli, et al. (2010), “Age-related treatment response following non-surgical periodontal therapy”, *Journal of Clinical Periodontology*, 37(4), pp. 346–352.
114. Van der Weijden G.A., Timmerman M.F. (2002), “A systematic review on the clinical efficacy of subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis”, *J Clin Periodontol*, 29(3), pp. 55-71.
115. Van Minh, H., Giang, K.B., Ngoc, N.B. et al. (2017), “Prevalence of tobacco smoking in Vietnam: findings from the Global Adult Tobacco Survey 2015”, *Int J Public Health*, 62, pp. 121–129.
116. Vishakha G., Ranjan M., Anoop K., et al. (2016), “Correlation of alkaline phosphatase activity to clinical parameters of inflammation in smokers suffering from chronic periodontitis”, *Journal of Indian Society of Periodontology*, 20 (3), pp. 254-259.
117. Vittorio Checchi and Gaia Pascolo (2018), “microbiological response to periodontal therapy: A retrospective study”, *Open Dent J*; 12, pp. 837–845.
118. Wilgus T.A., Roy S., McDaniel J.C. (2013), “Neutrophils and wound repair: Positive actions and negative reactions”, *Advances In Wound Care*, 2 (7), pp. 379-388.
119. Zambón J.J., Grossi S.G., Machtei E.E., et al. (1996), “Cigarette smoking increases the risk for subgingival infection with periodontal pathogens”, *J Periodontol*, 67, pp. 1050-1054.
120. <http://pocketdentistry.com/3-periodontal-epidemiology/> Access on 15/12/2017.



## PHỤ LỤC 1. TRANG THÔNG TIN CHO NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU

- Tên nghiên cứu:** “Ảnh hưởng của hút thuốc lá lên hiệu quả điều trị viêm nha chu”

**Họ và tên chủ nhiệm đề tài:** Đỗ Thu Hằng

**Đơn vị:** Khoa Răng Hàm Mặt – Đại học Y Dược TP HCM

**Điện thoại:** 0919174341

**Tên đơn vị chủ trì đề tài:** Đại học Y Dược TP HCM

Trường Đại học Y Dược TP HCM mời ông tham gia nghiên cứu này. Trước khi ông quyết định về việc liệu có nên tham gia vào nghiên cứu này không. Mời ông tìm hiểu các thông tin liên quan đến nghiên cứu và ông có thể thảo luận với những người thân trước khi quyết định có tham gia nghiên cứu hay không. Ông có thể hỏi chúng tôi nếu không rõ hoặc muốn biết thêm thông tin. Hãy dành thời gian suy nghĩ kỹ trước khi đồng ý hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2. Mục đích nghiên cứu

- Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ của bệnh nha chu, không những làm gia tăng tỉ lệ và mức độ trầm trọng bệnh nha chu mà còn ảnh hưởng kém đến đáp ứng điều trị viêm nha chu; được xác nhận là nguyên nhân chính đưa đến tình trạng mất răng do đó ảnh hưởng chức năng ở miệng ( ăn nhai, phát âm, thẩm mỹ..). Khả năng chống lại vi khuẩn gây bệnh nha chu của bạch cầu đa nhân trung tính cũng như hệ miễn dịch ở người hút thuốc lá bị suy giảm. Chính vì vậy, tìm hiểu hút thuốc lá ảnh hưởng như thế nào đến kết quả điều trị qua bằng chứng lâm sàng, miễn dịch và sinh học phân tử sẽ giúp bác sĩ Răng Hàm Mặt hiểu biết thấu đáo về tác động của hút thuốc lá lên hệ vi khuẩn gây bệnh nha chu và đáp ứng miễn dịch của ký chủ đối với viêm nha chu, từ đó nâng cao trách nhiệm tư vấn bỏ thuốc khi điều trị viêm nha chu cho bệnh nhân

Theo cuộc khảo sát toàn cầu về tình trạng sử dụng thuốc lá (Global Adult Tobacco Survey: GATS, 2012) ở Việt Nam, tỉ lệ nam hiện hút thuốc lá khá cao chiếm 47,4%. Với tỉ lệ nam hút thuốc lá cao, có thể sẽ làm tăng tỉ lệ, mức độ trầm trọng viêm nha chu, bác sĩ Răng Hàm Mặt sẽ gặp nhiều khó khăn trong điều trị cho người hút thuốc lá. Với những lý do nêu trên, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này, nhằm đánh giá ảnh hưởng của hút thuốc lá lên điều trị viêm nha chu qua các bằng chứng về lâm sàng, vi khuẩn, miễn dịch và sinh học phân tử.

### 4. Ông/bà có bắt buộc phải tham gia nghiên cứu không?

Không, ông hoàn toàn tự quyết định có tham gia nghiên cứu hay không. Nếu ông tham gia vào nghiên cứu, chúng tôi sẽ gửi cho ông bản thông tin và ông ký vào giấy



tự nguyện đồng ý tham gia. Kể cả khi ông đã ký vào tờ giấy đồng ý tham gia, ông vẫn có quyền từ chối không tham gia nữa và không cần giải thích gì thêm. Việc tham gia nghiên cứu không bất kỳ ảnh hưởng nào đến chất lượng chăm sóc sức khoẻ của ông .

#### **5. Các hoạt động sẽ diễn ra như thế nào khi ông tham gia nghiên cứu?**

Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu đều được hướng dẫn, giải thích cụ thể mục đích nghiên cứu và các bước thực hiện nhằm tránh sai sót trong quá trình thực hiện:

- Khám lâm sàng – phân loại bệnh
- Chọn đối tượng thỏa tiêu chuẩn mẫu
- Tiếp cận đối tượng và giải thích nghiên cứu
- Tiến hành phỏng vấn theo bảng câu hỏi
- Tiến hành điều trị trên bệnh nhân có bệnh viêm nha chu
- Thu thập số liệu lâm sàng
- Bệnh nhân quay trở lại tái khám 2 lần (sau 4 và 8 tuần điều trị)
- Đối tượng tự chi trả các chi phí điều trị viêm nha chu theo qui định của cơ sở điều trị nhưng không trả thêm bất kỳ khoản chi phí nào cho các xét nghiệm nước bọt, mảng bám và dịch nước.

#### **6. Có bất lợi và rủi ro nào khi ông tham gia nghiên cứu?**

Không có rủi ro về thể chất và tinh thần khi tham gia nghiên cứu.

#### **7. Lợi ích có thể khi tham gia vào nghiên cứu?**

Từ những thông tin chúng tôi cung cấp, ông có thể mở mang hiểu biết về mối liên hệ giữa bệnh nha chu và hút thuốc lá.

Được hướng dẫn chăm sóc răng miệng và tặng quà bàn chải, kem đánh răng khi bắt đầu và kết thúc nghiên cứu.

Được tư vấn đầy đủ về bệnh viêm nha chu.

#### **8. Việc ông đồng ý tham gia vào nghiên cứu sẽ được giữ bí mật**

Mọi thông tin liên quan đến ông trong suốt quá trình nghiên cứu sẽ được giữ bí mật tuyệt đối. Mọi thông tin cá nhân như tên, địa chỉ sẽ được xoá khỏi các thông tin khác để mọi người không biết ông là ai.

#### **9. Cách thức sử dụng kết quả nghiên cứu**

Sau khi hoàn thành thu thập số liệu, chúng tôi sẽ phân tích số liệu và viết báo cáo chi tiết. Nếu ông muốn có kết quả tóm tắt của nghiên cứu, chúng tôi đảm bảo ông sẽ nhận được tài liệu mà ông yêu cầu. Một lần nữa, nhóm nghiên cứu xin đảm bảo với người tham gia nghiên cứu rằng trong báo cáo của nghiên cứu này và các ấn phẩm khác có liên quan sẽ không ghi họ tên của người tham gia nghiên cứu.

#### **Địa chỉ liên hệ khi cần thiết**

Nếu ông/bà muốn biết thêm thông tin hoặc có câu hỏi gì liên quan thì có thể hỏi trực tiếp tôi ngay bây giờ hoặc liên hệ với:



1. Nghiên cứu viên: Đỗ Thu Hằng - Địa chỉ: 373/65/2 Lý Thường Kiệt, P9, Q Tân Bình, TP. Hồ Chí Minh. Điện thoại: 0919174341
2. Hội đồng đạo đức – Đại học Y Dược TP HCM. Địa chỉ: 217 - Hồng Bàng - Quận 5 - TP.HCM. Điện thoại: 083. 8558411.
3. Phòng sau đại học – Đại học T Dược TP HCM. Địa chỉ: 217 - Hồng Bàng - Quận 5 - TP.HCM. Điện thoại: 083. 8573461.

**Xin chân thành cảm ơn ông đã tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi.**

## PHỤ LỤC 2. PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

**Đề tài:** “Ảnh hưởng của hút thuốc lá lên hiệu quả điều trị viêm nha chu”

### **Giới thiệu về nghiên cứu**

Đây là nghiên cứu do Trường Đại học Y Dược TP HCM phối hợp với Bệnh viên Răng Hàm Mặt Thành phố nhằm thu thập thông tin về lâm sàng, cận lâm sàng, cũng như kết quả của điều trị viêm nha chu trên bệnh nhân có và không có hút thuốc lá. Sự đóng góp của ông góp phần quan trọng vào việc xác định ảnh hưởng của hút thuốc lá lên điều trị viêm nha chu.

Các thủ thuật thực hiện trong nghiên cứu hoàn toàn theo phát đồ điều trị chuẩn viêm nha chu (hướng dẫn VSRM, cao vôi-xử lý mặt gốc răng-tái đánh giá). Lấy mẫu nước bọt và dịch nướu là thủ thuật không xâm lấn. Nghiên cứu không ảnh hưởng thời gian khám chữa bệnh, không gây tổn hại đến sức khỏe. Người tham gia tốn thêm 15 phút để trả lời phỏng vấn, khám răng và thu thập mẫu nước bọt, dịch nướu, mảng bám; không chi trả thêm chi phí cho xét nghiệm nước bọt, mảng bám và dịch nướu.

### **Sự tham gia là tự nguyện**

Việc tham gia vào nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, sự hợp tác của các ông là hết sức quan trọng để đưa ra kết quả chính xác của nghiên cứu. Nếu ông thấy câu hỏi nào khó khăn trong việc đưa ra câu trả lời, phải nói với chúng tôi để chúng tôi có hướng giải quyết, chứ không trả lời thiếu chính xác vì có ảnh hưởng đến kết quả sau cùng của nghiên cứu.

Để đảm bảo tính riêng tư, thông tin của ông sẽ được tổng hợp với thông tin của người tham gia nghiên cứu khác và không ghi tên người tham gia trong nghiên cứu.

### **Địa chỉ liên hệ khi cần thiết**

Nếu ông/bà muốn biết thêm thông tin hoặc có câu hỏi gì liên quan thì có thể hỏi trực tiếp tôi ngay bây giờ hoặc liên hệ với:

1. Nghiên cứu viên: Đỗ Thu Hằng - Địa chỉ: 373/65/2 Lý Thường Kiệt, P9, Q Tân Bình, TP. Hồ Chí Minh. Điện thoại: 0919174341
2. Hội đồng đạo đức – Đại học Y Dược TP HCM. Địa chỉ: 217 - Hồng Bàng - Quận 5 - TP.HCM. Điện thoại: 083. 8558411.
3. Phòng sau đại học – Đại học T Dược TP HCM. Địa chỉ: 217 - Hồng Bàng - Quận 5 - TP.HCM. Điện thoại: 083. 8573461.

Ông đồng ý tham gia vào nghiên cứu này chứ?

{ } Đồng ý

{ } Từ chối

Tên điều tra viên: .....

Chữ ký điều tra viên:.....

(Chữ ký điều tra viên khẳng định rằng người tham gia nghiên cứu đồng ý bằng miệng việc trả lời phỏng vấn và khám răng)

Ngày .....tháng.....năm.....

(ký và họ tên)



BỘ Y TẾ  
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH

Số: 92 /ĐHYD-HĐ

V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH

TP Hồ Chí Minh, ngày 21 tháng 3 năm 2016

**CHẤP THUẬN (CHO PHÉP) CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG  
NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH**

Căn cứ quyết định số 1863/QĐ-BYT ngày 27 tháng 5 năm 2009 của Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động của Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh;

Căn cứ quyết định số 5129/QĐ-BYT ngày 19 tháng 12 năm 2002 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế về tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 415/QĐ-ĐHYD-TC ngày 12 tháng 04 năm 2012 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược ngày 21/3/2016,

Nay Hội đồng đạo đức **chấp thuận (cho phép)** về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Ảnh hưởng của hút thuốc lá trên hiệu quả điều trị viêm nha chu.*
- Mã số: 1663 - ĐHYD
- Chủ nhiệm đề tài: *Đỗ Thu Hằng - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Bệnh viện Răng Hàm Mặt Tp. Hồ Chí Minh và Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: *từ tháng 3/2016 đến tháng 8/2017.*
- Phương thức xét duyệt: *Qui trình rút gọn.*

**Ngày chấp thuận (cho phép):** Ngày 21/3/2016.

**Lưu ý:** HĐĐĐ có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu

TM. HỘI ĐỒNG  
KT. Chủ tịch Hội đồng  
Thường trực Hội đồng  
ĐẠI HỌC Y DƯỢC  
TP. HỒ CHÍ MINH  
PGS.TS. Đỗ Văn Dũng



## PHỤ LỤC 4. ĐỊNH CHUẨN ĐÁNH GIÁ ĐỘ KIÊN ĐỊNH

### 1. Các chỉ số nha chu lâm sàng

#### 1.1. Tập huấn khám mô nha chu

Ths. Bác sĩ chuyên khoa II. Nguyễn Mẹo, cán bộ giảng bộ môn Nha Chu khám đánh giá tất cả các chỉ số nha chu lâm sàng trên 2 bệnh nhân mẫu để định chuẩn trước khi đánh giá độ kiên định.

#### 1.2. Đánh giá độ kiên định

Đánh giá độ kiên định của người khám bằng cách khám răng cho 10 đối tượng trong cùng 1 buổi, so sánh kết quả giữa 2 lần khám (cách nhau 20 phút).

Đối tượng khám	Số răng khám	Số vị trí giống nhau giữa 2 lần khám		
		PII	GI	BoP
SV1	18	61	54	65
SV2	22	69	63	79
SV3	17	58	51	63
SV4	20	65	57	73
SV5	25	81	72	88
BN6	28	90	80	100
BN7	24	78	71	86
BN8	21	68	65	78
BN9	12	42	39	46
BN10	18	60	55	69
Tổng cộng	205	672	607	747

$$\text{Tỉ lệ \% nhất trí} = \frac{\text{Số trường hợp nhất trí quan sát được}}{\text{Tổng số trường hợp khám}} \times 100\%$$

$$\text{Độ kiên định đối với chỉ số PII: } \frac{672}{205 \times 4} \times 100\% = 82\%$$

$$\text{Độ kiên định đối với chỉ số GI: } \frac{607}{205 \times 4} \times 100\% = 74\%$$

$$\text{Độ kiên định đối với chỉ số BoP: } \frac{747}{205 \times 4} \times 100\% = 91\%$$

<b>Đối tượng khám</b>	<b>Trung bình PD lần 1 (mm)</b>	<b>Trung bình PD lần 2 (mm)</b>	<b>Trung bình CAL lần 1 (mm)</b>	<b>Trung bình CAL lần 2 (mm)</b>
BN1	3,15	3,01	3,14	3,16
BN2	3,73	3,63	4,12	4,16
BN3	3,37	3,40	3,88	3,88
BN4	3,53	3,49	4,38	4,36
BN5	5,00	5,42	5,10	5,50
BN6	3,57	3,58	3,91	3,97
BN7	4,15	4,60	5,61	5,63
BN8	4,06	4,02	4,35	4,54
BN9	3,84	3,90	3,84	3,87
BN10	5,14	5,22	5,14	5,30

Kết quả độ tin cậy của nghiên cứu viên qua kiểm định ICC:

<b>Chỉ số</b>	<b>Hệ số tương quan nội lớp</b>	<b>Khoảng tin cậy 95%</b>	<b>p</b>
PD	0,96	0,86 – 0,99	< 0,001
CAL	0,98	0,90 – 0,99	< 0,001

Hệ số tương quan nội lớp đối với chỉ số PD là 0,96 với khoảng tin cậy 95% là (0,86 ; 0,99).

Hệ số tương quan nội lớp đối với chỉ số CAL là 0,98 với khoảng tin cậy 95% là (0,90 ; 0,99).

## **2. Xét nghiệm BANA**

2.1. Nghiên cứu sinh tập huấn cách đọc kết quả xét nghiệm BANA, đối chiếu với bảng hướng dẫn đọc kết quả của nhà sản xuất nhiều lần để đạt chuẩn trước khi đánh giá độ kiên định.

2.2. Đánh giá độ kiên định

Đánh giá độ kiên định của người thực hiện xét nghiệm BANA bằng cách thực hiện lấy mảng bám dưới nướu của 10 bệnh nhân VNC trong cùng 1 buổi, so sánh kết quả giữa 2 lần đọc (cách nhau 20 phút).

Bệnh nhân	Số vị trí lấy mảng bám	Số vị trí giống nhau giữa 2 lần đánh giá
1	4	4
2	4	4
3	4	4
4	4	3
5	4	4
6	4	4
7	4	4
8	4	4
9	4	3
10	4	4
<b>Tổng cộng</b>	<b>40</b>	<b>38</b>

$$\text{Tỉ lệ \% nhất trí} = \frac{\text{Số trường hợp nhất trí quan sát được}}{\text{Tổng số trường hợp khám}} \times 100\%$$

$$\text{Độ kiên định đối với xét nghiệm BANA: } \frac{38}{40} \times 100\% = 95\%$$

### 3. Xét nghiệm định lượng BCTT nước bọt

3.1. Cử nhân Trương Đình Kiều Diễm thực hiện quy trình định lượng nồng độ BCTT nhiều lần để đạt chuẩn trước khi đánh giá độ kiên định.

3.2. Đánh giá độ kiên định

Đánh giá độ kiên định của người thực hiện xét nghiệm định lượng BCTT bằng cách thực hiện việc đếm số lượng BCTT nước bọt trong 4 ô buồng đếm của 10 bệnh nhân trong cùng 1 buổi, so sánh kết quả giữa 2 lần đếm (cách nhau 20 phút). Độ tin cậy của kết quả định lượng nồng độ BCTT nước bọt được kiểm định bằng hệ số tương quan nội lớp ICC.

Bệnh nhân	Số BCTT trong buồng đếm lần 1	Số BCTT trong buồng đếm lần 2
1	23	22
2	58	60
3	22	22
4	106	108
5	69	69
6	40	41
7	16	16
8	32	31
9	76	78
10	46	47

Kết quả độ tin cậy của nghiên cứu viên qua kiểm định ICC:  
Hệ số tương quan nội lớp ICC là 0,99 với khoảng tin cậy 95% là (0,96; 0,99).

#### 4. Xét nghiệm định lượng MMP-8 dịch nước

Thạc sĩ Lương Bắc An thực hiện xét nghiệm định lượng MMP-8 dịch nước với kỹ thuật ELISA. Thực hiện lặp lại 10 mẫu dịch nước.

Mẫu dịch nước	[MMP-8]/DN (pg/ml) lần 1	[MMP-8]/DN (pg/ml) lần 2
1	23953	26486
2	15687	16820
3	104287	111953
4	30420	32353
5	75220	80153
6	57420	60020
7	69753	73086
8	32753	34153
9	84386	86086
10	1976	1927

Hệ số biến thiên trung bình của các mẫu là 3,8%.

## NGHIÊN CỨU PILOT

Thực hiện nghiên cứu Pilot tính cỡ mẫu trên 8 bệnh nhân ở mỗi nhóm.

### 1. Điểm số BANA

Bệnh nhân KHTL	Điểm số BANA trước điều trị		Điểm số BANA sau điều trị	
	Vị trí 1	Vị trí 2	Vị trí 1	Vị trí 2
1	2	2	1	2
2	2	2	2	2
3	2	2	1	2
4	1	1	1	1
5	1	1	1	1
6	2	2	2	2
7	1	1	0	1
8	2	2	2	1

Tỉ lệ % vị trí giảm điểm số BANA sau điều trị của nhóm KHTL:  $4/16 = 25\%$

Bệnh nhân HTL	Điểm số BANA trước điều trị		Điểm số BANA sau điều trị	
	Vị trí 1	Vị trí 2	Vị trí 1	Vị trí 2
1	2	2	1	2
2	2	2	1	1
3	2	2	1	1
4	2	2	0	2
5	2	2	1	1
6	2	2	2	1
7	2	2	2	1
8	2	2	1	2

Tỉ lệ % vị trí giảm điểm số BANA sau điều trị của nhóm HTL:  $11/16 = 68,75\%$

## 2. Nồng độ BCTT nước bọt

Bệnh nhân KHTL	[BCTT]/NB ( $\times 10^6$ tb/ml) trước điều trị	[BCTT]/NB ( $\times 10^6$ tb/ml) sau điều trị
1	1,46	3,43
2	1,04	0,32
3	2,06	0,35
4	8,33	1,97
5	16,2	1,48
6	2,4	5,74
7	1,99	0,53
8	3,5	8,6

Tỉ lệ % bệnh nhân giảm nồng độ BCTT nước bọt sau điều trị của nhóm KHTL:  $5/8 = 62,5\%$

Bệnh nhân HTL	[BCTT]/NB ( $\times 10^6$ tb/ml) trước điều trị	[BCTT]/NB ( $\times 10^6$ tb/ml) sau điều trị
1	1,34	2,41
2	3,61	9,33
3	1,96	4,88
4	2,51	2,97
5	7,18	1,58
6	7,45	11,78
7	1,91	3,13
8	4,53	7,65

Tỉ lệ % bệnh nhân giảm nồng độ BCTT nước bọt sau điều trị của nhóm HTL:  $1/8 = 12,5\%$



## PHỤ LỤC 5. BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU BẢNG CÂU HỎI

HỌ VÀ TÊN: (CHỮ IN)

Năm sinh:.....Giới tính: Nam      Nữ

Nơi cư ngụ:.....

Điện thoại: .....

### 1. Tiền sử y khoa và tình trạng sử dụng thuốc

Bệnh tim mạch	Không Có	
Bệnh đái tháo đường	Không Có	
Bệnh thận	Không Có	
Ung thư	Không Có	
Viêm họng, mũi, xoang cấp	Không Có	
Tình trạng dinh dưỡng	Cân nặng Chiều cao	
Ông có hiện hay đã sử dụng thuốc kháng sinh trong vòng 3 tháng gần đây không?	Không Có	
Ông có hiện hay đã sử dụng thuốc kháng viêm trong vòng 3 tháng gần đây không?	Không Có	
Ông có hiện hay đã sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trong vòng 3 tháng gần đây không?	Không Có	

### 2. Tiền sử bệnh nha chu và tình trạng vệ sinh răng miệng

Ông có từng bị bệnh nha chu chưa?	Không Có	
Nếu có, lần chữa trị gần nhất khi nào?		
Ông chải răng ngày mấy lần?	≤ 1 lần/ngày ≤ 2 lần/ngày > 2 lần	
Ông có sử dụng chỉ nha khoa không?	Không Có	
Ông có sử dụng bàn chải kẽ răng không?	Không Có	

### 3. Tình trạng hút thuốc lá

Ông có đang hút thuốc lá không?	Không Có	
Nếu có: hút dưới dạng nào (thuốc điếu, thuốc lòn, tẩu hay xì gà..)	.....	
Nếu đang hút thuốc điếu: Đã hút bao nhiêu năm (hay từ năm bao nhiêu tuổi) Ngày hút trung bình bao nhiêu điếu	..... .....	



## PHỤ LỤC 6. BỆNH ÁN NHA CHU

### I. PHẦN HÀNH CHÍNH:

- Họ & Tên bệnh nhân (viết tắt):.....Nam, Nữ Năm sinh.....
- Địa chỉ:(thành phố/tỉnh) .....
- Nghề nghiệp:.....Ngày khám đầu tiên:.....
- Tình trạng gia đình: .....  
 Độc thân     Có chồng/vợ     Số con     Ly dị/Ly thân     Triệt sản     Góa
- Trình độ văn hóa: Cấp I  Cấp II  Cấp III  Đại học    Sau đại học

### II. KHÁM:

- Lý do chính đến xin khám và điều trị:
- Tiền sử chung:
- Tiền sử răng miệng:
- Tình trạng trước khi điều trị:

Mô mềm:

- Niêm mạc miệng:
- Nướu dính:
- Nướu viền:
- Thắng:
- Hạch đầu mặt cổ:

A. Răng:

Sơ đồ R (ghi nhận R sâu, mất, trám, p ục hình, còn chân R, R mòn)

8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

B. Khớp cắn:

- Xếp hạng Angle: P  T  Cấn phải:.....mm Cấn chìa: .....mm
- Khám chức năng:

- Lồng mũi tối đa: Có  Không
- Tiếp xúc lui sau:Có  Không





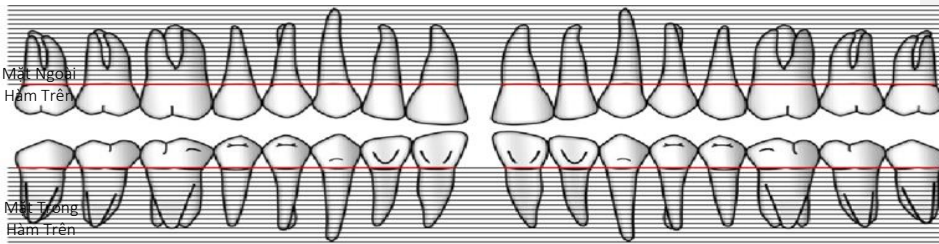
**SƠ ĐỒ NHA CHU**

Khám lần đầu

Tái đánh giá

C/S mảng bám TB =

Độ lung lay	Tên								Ngày							
	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8
PII																
GI																
PD																
CAL																
BOP																

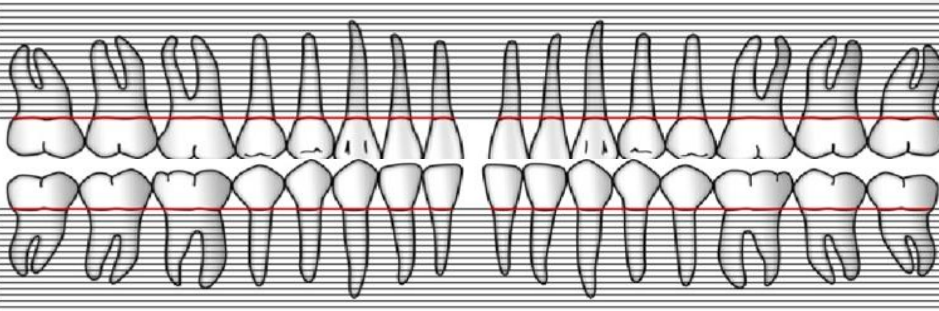


C/S nướu TB = .....; Độ sâu túi TB = .....mm, Mất bám dính TB = .....mm;

PII																
GI																
PD																
CAL																
BOP																
PII																
GI																
PD																
CAL																
BOP																

Commented [TĐTH1]:

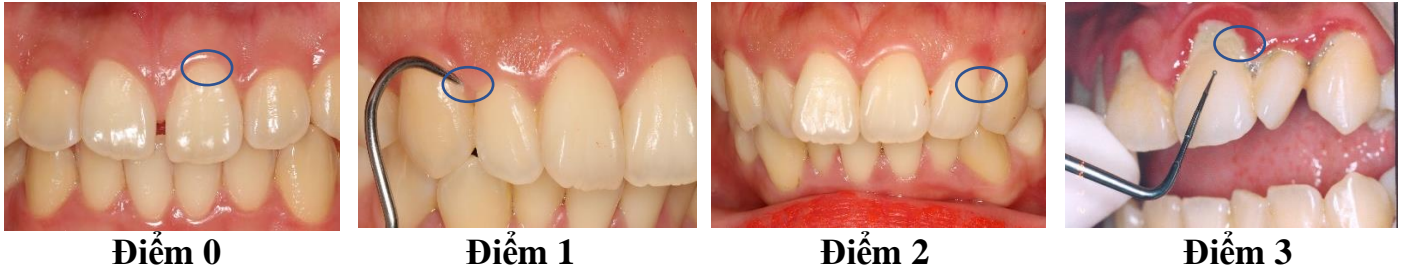
Mặt Trong  
Hàm Dưới



Mặt Ngoài  
Hàm Dưới

PII																
GI																
PPD																
CAL																
BOP																
Độ lung lay	8	7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7	8

## PHỤ LỤC 7. HÌNH ẢNH TRONG NGHIÊN CỨU



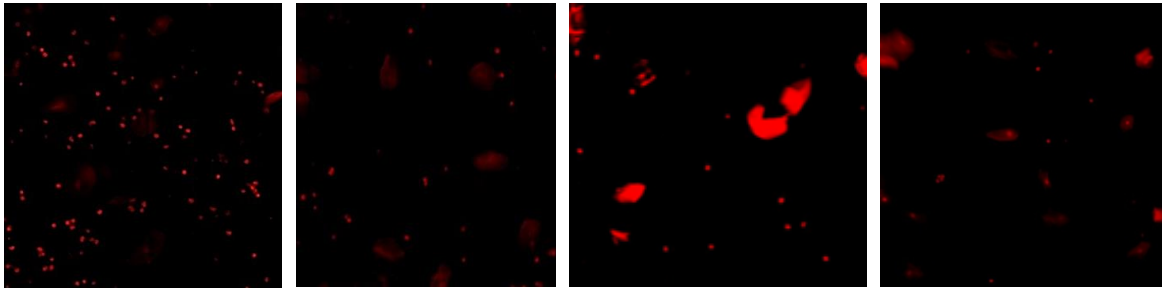
**Tiêu chuẩn chỉ số mảng bám PII theo Loe và Silness (1967)**



**Tiêu chuẩn chỉ số nướu GI theo Loe và Silness (1967)**



Lâm sàng trước – sau điều trị nha chu 3 tháng



BCTT trước, sau điều trị nha chu 1,2,3 tháng



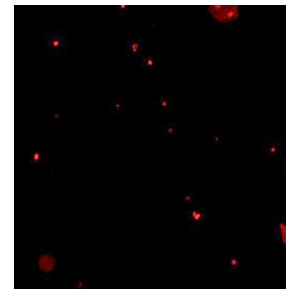
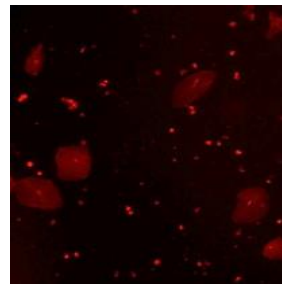
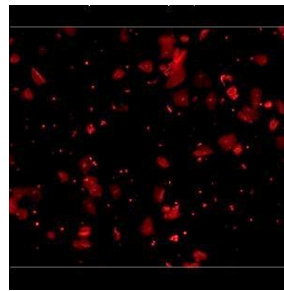
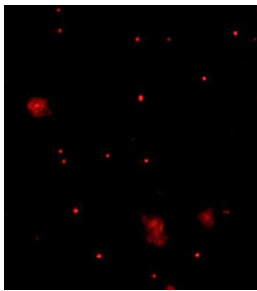
Kết quả xét nghiệm BANA trước, sau điều trị nha chu 1,2,3 tháng

Bệnh nhân: Vũ Quốc V. (Mã số 27 - Nhóm KHTL)

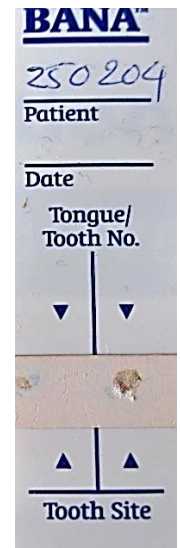
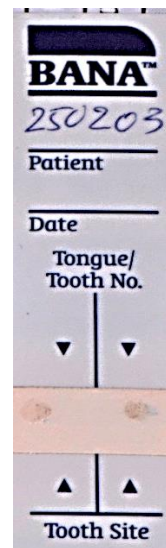
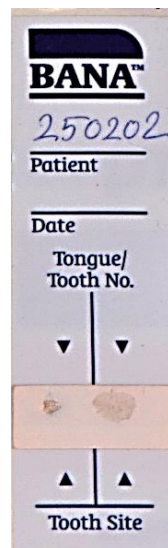
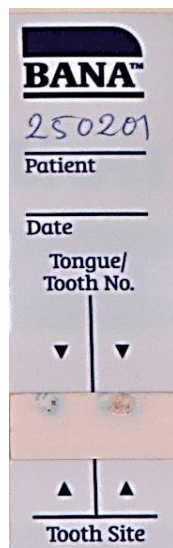




**Lâm sàng trước – sau điều trị nha chu 3 tháng**



**BCTT trước, sau điều trị nha chu 1,2,3 tháng**



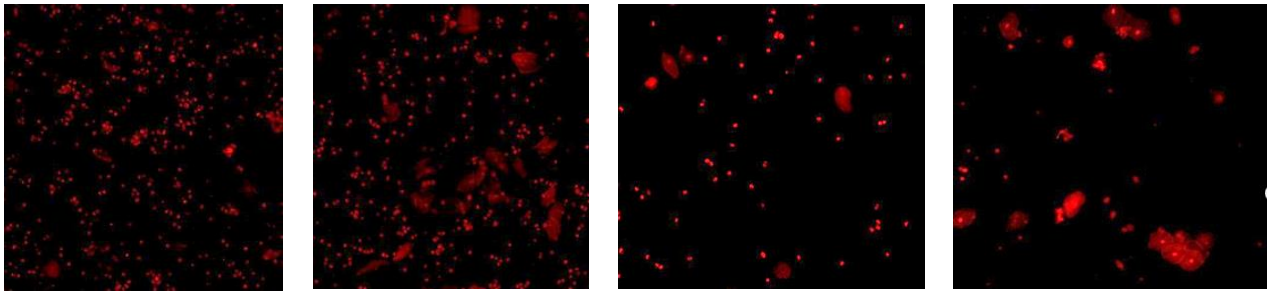
**Kết quả xét nghiệm BANA trước, sau điều trị nha chu 1,2,3 tháng**

**Bệnh nhân: Bùi Hùng Đ. (Mã số 25 – Nhóm HTL)**

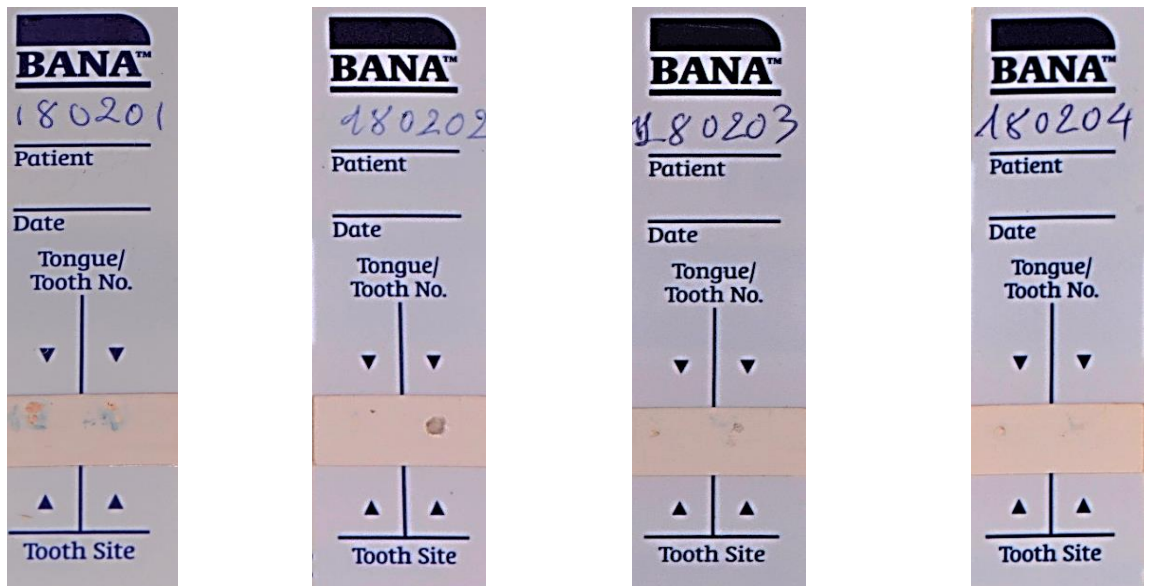




**Lâm sàng trước – sau điều trị nha chu 3 tháng**



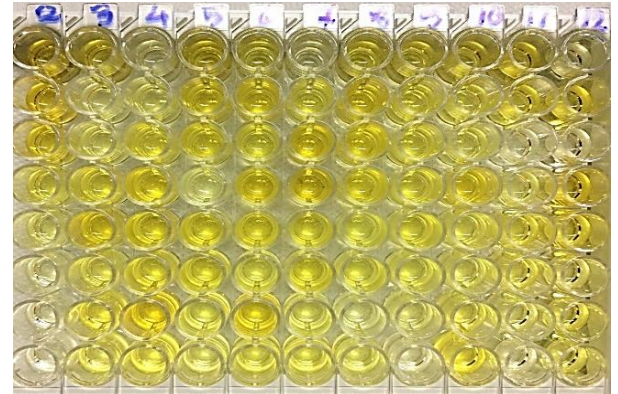
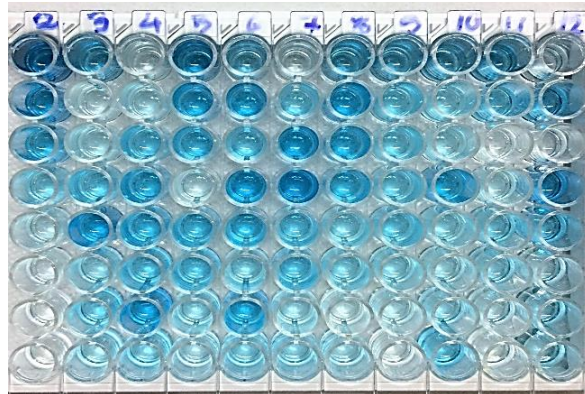
**BCTT trước, sau điều trị nha chu 1,2,3 tháng**



**Kết quả xét nghiệm BANA trước, sau điều trị nha chu 1,2,3 tháng**

**Bệnh nhân: Phạm Hùng C. (Mã số 18 - Nhóm HTL)**

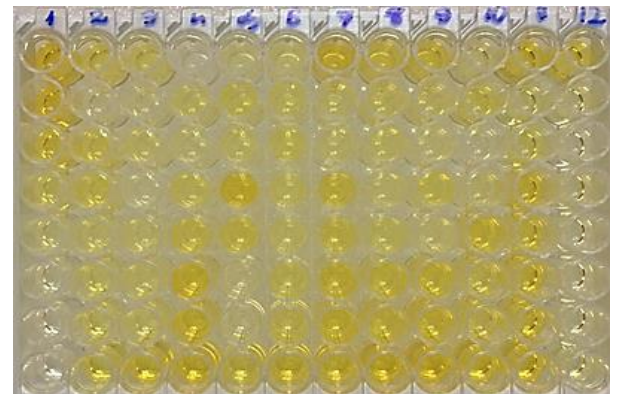
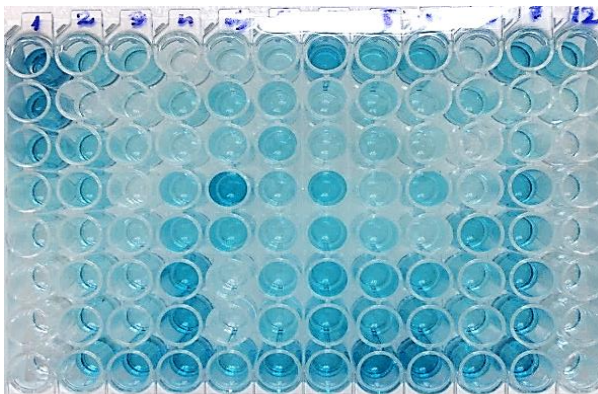




02	03	04	05	06
SMP002	SMP003	SMP004	SMP005	SMP006
4.6800	1.7801	0.8704	2.4804	1.1009
SMP104	SMP105	SMP106	SMP107	SMP108
4.8014	0.4015	0.5916	2.0908	2.0009
SMP206	SMP207	SMP208	SMP209	SMP210
1.9115	0.6108	1.0011	1.6002	1.1702
SMP308	SMP309	SMP310	SMP311	SMP312
1.0106	1.2309	1.4409	0.4507	2.0407
SMP410	SMP411	SMP412	SMP413	SMP414
0.5505	2.7503	1.7503	1.6000	1.6502
SMP512	SMP513	SMP514	SMP515	SMP516
0.3700	0.0000	1.3104	1.3403	0.8604
SMP614	SMP615	SMP616	SMP617	SMP618
0.3204	1.1508	0.5706	0.8107	2.1700
SMP716	SMP717	SMP718	SMP719	SMP720
0.8806	0.7402	0.9404	0.6009	1.9003

07	08	09	10	11
SMP007	SMP008	SMP009	SMP010	SMP011
0.3701	1.4804	1.0001	1.0300	1.7004
SMP109	SMP110	SMP111	SMP112	SMP113
1.0709	2.3103	1.1108	0.8700	1.3404
SMP211	SMP212	SMP213	SMP214	SMP215
2.3403	1.0002	1.0007	0.6704	0.2905
SMP313	SMP314	SMP315	SMP316	SMP317
4.7400	1.6004	1.0405	2.1006	0.5007
SMP415	SMP416	SMP417	SMP418	SMP419
1.2505	0.8004	1.1408	0.5509	1.0009
SMP517	SMP518	SMP519	SMP520	SMP521
0.6607	0.9008	0.8009	0.6702	0.8001
SMP619	SMP620	SMP621	SMP622	SMP623
0.8709	0.4000	0.0706	0.7000	0.0000
SMP721	SMP722	SMP723	SMP724	SMP725
0.0001	0.6002	0.0003	1.2004	0.0005

**Kết quả ELISA (MMP-8) của một số mẫu dịch nước ở đĩa thứ 2**



01	02	03	04	05	06
SMP001	SMP002	SMP003	SMP004	SMP005	SMP006
4.4001	0.9505	0.7400	0.6004	0.2705	0.4206
SMP103	SMP104	SMP105	SMP106	SMP107	SMP108
2.9605	0.1102	0.1700	0.5206	0.7105	0.5004
SMP205	SMP206	SMP207	SMP208	SMP209	SMP210
1.4005	0.0206	0.4007	0.2008	0.3009	0.6000
SMP307	SMP308	SMP309	SMP310	SMP311	SMP312
0.6307	0.8300	0.0009	0.9309	2.0407	0.4009
SMP409	SMP410	SMP411	SMP412	SMP413	SMP414
0.2700	0.4100	0.0004	0.8004	0.9003	0.3703
SMP511	SMP512	SMP513	SMP514	SMP515	SMP516
0.6601	0.5002	0.4003	1.7004	0.6005	0.6006
SMP613	SMP614	SMP615	SMP616	SMP617	SMP618
0.8700	0.5704	0.4205	1.8006	0.1107	0.6700
SMP715	SMP716	SMP717	SMP718	SMP719	SMP720
0.0005	0.9006	1.5007	1.9008	1.6009	1.5000

07	08	09	10	11	12
SMP007	SMP008	SMP009	SMP010	SMP011	SMP012
2.5007	1.2709	1.4907	0.2008	1.7006	1.4206
SMP109	SMP110	SMP111	SMP112	SMP113	SMP114
0.0109	0.5400	0.4001	0.0003	0.3005	0.2004
SMP211	SMP212	SMP213	SMP214	SMP215	SMP216
0.0104	0.0000	0.2003	0.0004	0.5009	0.0006
SMP313	SMP314	SMP315	SMP316	SMP317	SMP318
0.4003	0.2002	0.7005	0.2006	1.6007	0.4008
SMP415	SMP416	SMP417	SMP418	SMP419	SMP420
0.8404	0.4005	0.2007	1.0104	1.1009	0.6000
SMP517	SMP518	SMP519	SMP520	SMP521	SMP522
1.2009	1.0002	1.2107	0.6002	1.4003	0.1100
SMP619	SMP620	SMP621	SMP622	SMP623	SMP624
0.6709	1.0701	1.2001	0.6003	1.4000	0.1004
SMP721	SMP722	SMP723	SMP724	SMP725	SMP726
1.4102	2.2006	0.5004	1.5009	2.2005	0.2007

**Kết quả ELISA (MMP-8) của một số mẫu dịch nước ở đĩa thứ 3**



## PHỤ LỤC 8. DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Họ và tên	Năm sinh	Số hồ sơ	Khu điều trị	Ghi chú
01	Bùi Hùng Đ	1977	2367/2017	4	
02	Bùi Tấn T	1969	2645/2018	3	
03	Đặng Viết T	1975	0263/2018	3	
04	Đặng Xuân T	1969	2698/2017	3	
05	Đào Kim D	1972	0977/2018	3	L (Loại)
06	Đỗ Minh H	1989	0891/2018	3	
07	Đỗ Thành N	1959	1667/2018	4	
08	Đỗ Thế H	1965	4927/2016	3	L
09	Đoàn Quốc H	1959	4726/2015	3	
10	Hà Nguyên H	1963	1247/2017	4	
11	Lâm V	1966	4695/2016	3	
12	Lê H	1959	5481/2017	3	
13	Lê Huy B	1979	6635/2016	3	
14	Lê Văn T	1959	3683/2016	3	
15	Lương Văn L	1980	1979/2018	3	
16	Lương Văn M	1965	5686/2017	4	
17	Ngô Lê Q	1965	6450/2016	3	L
18	Nguyễn Cẩm T	1966	3742/2017	3	
19	Nguyễn Đức H	1978	0656/2017	3	
20	Nguyễn Đức Huỳnh A	1984	4142/2017	3	L
21	Nguyễn Duy T	1965	5837/2016	3	L
22	Nguyễn Hoàng A	1981	6025/2017	3	
23	Nguyễn Huỳnh Đ	1978	1666/2018	3	
24	Nguyễn Minh N	1956	6536/2016	3	
25	Nguyễn Phi K	1958	6259/2016	3	
26	Nguyễn Thanh B	1976	2190/2018	3	
27	Nguyễn Trường T	1962	3728/2016	3	L
28	Nguyễn Văn B	1969	4386/2017	3	L
29	Nguyễn Văn C	1966	3452/2015	3	L
30	Nguyễn Văn Đ	1976	0431/2017	3	L
31	Nguyễn Văn H	1957	4491/2016	3	
32	Nguyễn Văn N	1960	4936/2016	3	
33	Nguyễn Văn N	1986	4159/2017	3	
34	Nguyễn Văn T	1970	5889/2017	3	





35	Nguyễn Vũ T	1990	1826/2017	3	L
36	Phạm Đặng Q	1982	1658/2018	3	
37	Phạm Đức H	1970	1475/2017	4	
38	Phạm Đức V	1973	1978/2018	3	
39	Phạm Hồng P	1964	1662/2017	4	
40	Phan Hùng C	1968	1505/2017	4	
41	Phan Hoàng T	1972	873/2017	4	L
42	Sầm Minh H	1981	1482/2017	4	L
43	Sỹ Văn T	1971	3599/2017	3	
44	Tiêu Anh K	1968	7426/2013	3	
45	Trần Đặng Trung H	1978	2870/2018	4	
46	Trần Đức T	1979	5789/2017	4	
47	Trần Tân Đ	1983	7007/2016	3	
48	Trần Văn H	1972	1841/2018	3	
49	Trần Văn M	1977	2573/2017	4	
50	Vũ Đình H	1986	4993/2017	3	L
51	Vũ Đình T	1964	1792/2017	3	
52	Vũ Quốc V	1980	2550/2017	3	
53	Vũ Trọng P	1975	6648/2016	3	

TP. Hồ Chí Minh, ngày 10 tháng 08 năm 2020

Xác nhận của Trưởng Phòng khám

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 20 tháng 12 năm 2018

**ĐƠN ĐỀ NGHỊ**  
**V/v xác nhận việc thực hiện xét nghiệm**

Kính gửi: Trung tâm Y Sinh học Phân tử- Đại học Y Dược TPHCM

Họ và tên Nghiên cứu sinh: **ĐỖ THU HẰNG**

Đơn vị công tác: Bộ môn Nha chu, Khoa RHM, ĐHYD, TP. HCM

Điện thoại: 0919174341

Tên đề tài: Ảnh hưởng của hút thuốc lá lên hiệu quả điều trị viêm nha chu

Cơ quan quản lý đề tài: Phòng Sau đại học, Đại học Y Dược, TP. HCM

(Bậc đào tạo: Tiến sĩ  Thạc sĩ  Chuyên khoa 2  BSNT  ĐH )

Đã thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ bạch cầu trung tính (BCTT) trong nước bọt tại Trung tâm Y Sinh học Phân tử, ĐHYD, TP. HCM trong thời gian từ 9/2016 đến 9/2018.

Các kết quả nghiên cứu chính của đề tài:

Cùng tình trạng nha chu lâm sàng, nồng độ BCTT nước bọt của nhóm viêm nha chu (VNC) hút thuốc lá (HTL) thấp hơn nhóm VNC không hút thuốc lá (KHTL).

Đáp ứng giảm BCTT nước bọt đối với điều trị VNC ở nhóm KHTL xảy ra nhanh hơn và nhiều hơn so với nhóm HTL sau 1, 2 và 3 tháng.

**Trung tâm Y Sinh học Phân tử**

PGS.TS. Hoàng Anh Vũ

**Người thực hiện xét nghiệm**

(Ký tên, họ và tên)

Cử nhân Trương Đình Kiều Diễm

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

Thành phố Hồ Chí Minh, ngày 20 tháng 5 năm 2019

**ĐƠN ĐỀ NGHỊ**  
**V/v xác nhận việc thực hiện xét nghiệm**

Kính gửi: Trung tâm Y Sinh học Phân tử- Đại học Y Dược TPHCM

Họ và tên Nghiên cứu sinh: **ĐỖ THU HẰNG**

Đơn vị công tác: Bộ môn Nha chu, Khoa RHM, ĐHYD, TP. HCM

Điện thoại: 0919174341

Tên đề tài: Ảnh hưởng của hút thuốc lá lên hiệu quả điều trị viêm nha chu

Cơ quan quản lý đề tài: Phòng Sau đại học, Đại học Y Dược, TP. HCM

(Bậc đào tạo: Tiến sĩ  Thạc sĩ  Chuyên khoa 2  BSNT  ĐH )

Đã thực hiện xét nghiệm định lượng nồng độ MMP-8 dịch nước bằng kỹ thuật ELISA tại Trung tâm Y Sinh học Phân tử, ĐHYD, TP. HCM trong thời gian từ 12/2018 đến 4/2019.

Kết quả nghiên cứu chính của đề tài:

Điều trị viêm nha chu làm giảm đáng kể nồng độ MMP-8 dịch nước ở nhóm không hút thuốc lá, trong khi giảm không đáng kể ở nhóm hút thuốc lá.

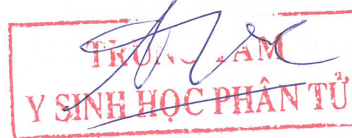
**Người thực hiện xét nghiệm**

**Nghiên cứu sinh**

Thạc sĩ Lương Bắc An

Đỗ Thu Hằng

**Trung tâm Y Sinh học phân tử**



Hoàng Anh Vũ