

## **KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU CHẨN ĐOÁN DỊ ỨNG THUỐC BẰNG XÉT NGHIỆM ĐỘC TẾ BÀO MÁU TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG QUÂN ĐỘI 108**

**LÊ VĂN DON**  
*Bệnh viện TWQĐ 108*

### **TÓM TẮT:**

*Thử nghiệm độc tế bào máu được tiến hành trên 655 bệnh nhân nghi ngờ dị ứng thuốc, chúng tôi thấy có 409 bệnh nhân có phản ứng dương tính với kỹ thuật xét nghiệm này (tỷ lệ dương tính là 62,44%). Chưa thấy có sự khác biệt về lứa tuổi và giới. Trong số các bệnh nhân có phản ứng dương tính, có 40,31% dị ứng với 1 thuốc, 15,42% dị ứng với 2 thuốc, 5,04% dị ứng với 3 thuốc và 1,68% dị ứng với trên 3 thuốc. Các thuốc đều có thể gây dị ứng nhưng tần*

*xuất hay gặp hơn là các thuốc: vitamin 3B, các thuốc chống lao, thuốc đông y, kháng sinh, giảm đau...*

*Từ khoá: dị ứng thuốc, độc tế bào*

### **SUMMARY:**

*Preliminary results in diagnostic of drug allergy by blood cytotoxic assay At central military hospital 108*

*A blood cytotoxic assay was conducted in 655 patients with suspected drug allergy, we found that 409 patients were reactive with suspected drugs (reactive rate was 62,44%). No significant difference*

was observed about reactive rate in age and sex. Of patients who had reactive with drugs, there were 40,31% reactive with 1 drug, 15,42% reactive with 2 drugs, 5,04% reactive with 3 drugs and 1,68% reactive with more than 3 drugs. All drugs may be reactive, but some drugs which had higher reactive rate such as: vitamin 3B, drugs for tuberculosis therapy, traditional medicine, antibiotic, nonsteroidal anti-inflammatory drugs...

Key words: drug allergy, blood cytotoxic assay

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị ứng thuốc là một tai biến điều trị thường gặp trong lâm sàng. Chẩn đoán nguyên nhân dị ứng thuốc là một vấn đề tương đối khó khăn. Có nhiều kỹ thuật in vivo và in vitro ra đời nhưng hiện chưa có kỹ thuật nào đạt được độ nhạy và độ đặc hiệu lý tưởng. Kỹ thuật gây độc tế bào máu do nhóm tác giả Bạch mai, Đại học y Hải Phòng đề xuất là một kỹ thuật tương đối đơn giản, cho kết quả nhanh. Tuy nhiên, khi áp dụng trong lâm sàng, một số bác sĩ chưa thực sự hài lòng với kết quả xét nghiệm này. Sau một thời gian triển khai tại viện 108, chúng tôi tổng kết các kết quả xét nghiệm độc tế bào, đối chiếu với lâm sàng nhằm mục tiêu: đánh giá tần suất phản ứng dương tính của thử nghiệm độc tế bào ở bệnh nhân có biểu hiện dị ứng thuốc, tình trạng đa mẫn cảm và nhận định bước đầu một số thuốc hay gây dị ứng.

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân nội và ngoại trú có biểu hiện lâm sàng hoặc nghi ngờ dị ứng thuốc, số lượng là 655 ca, thời gian từ tháng 1 năm 2007 đến tháng 1 năm 2009.

#### 2. Phương pháp nghiên cứu

- Kết hợp hồi cứu và tiến cứu, mô tả cắt ngang, so sánh giữa lâm sàng và xét nghiệm độc tế bào.

- Thu thập số liệu: đăng ký theo mẫu

- Sử lý số liệu: sử dụng phần mềm STA-WIN.

#### 3. Kỹ thuật thử nghiệm độc tế bào

3.1 Nguyên lý. Khi dị nguyên vào máu kết hợp với kháng thể dị ứng gắn trên màng tế bào máu (bạch cầu, hồng cầu, tiểu cầu) tạo phức hợp kháng nguyên - kháng thể hoạt hoá bổ thể, bổ thể tham gia quá trình gây tổn thương và phá huỷ tế bào.

3.2 Các bước tiến hành: Lấy 3 ống nghiệm đánh dấu theo thứ tự.

\* Bước 1: Pha thuốc theo tỷ lệ nhất định, nồng độ ban đầu 1-10 mg/ml

Các thành phần	ống thử nghiệm tỷ lệ 1/10 (ống A1)	ống thử nghiệm tỷ lệ 1/100 (ống A2)	ống chứng (ống B)
Máu bệnh nhân	200 µl	200 µl	200 µl
Dung dịch thuốc 1/10	20 µl		
Dung dịch thuốc 1/100		20 µl	
Dung dịch NaCl 0.9%			20 µl

\* Bước 2: ủ 2 giờ ở nhiệt độ 37°C.

\* Bước 3:

Sau thời gian ủ, nhận định sơ bộ các ống nghiệm:

+ Có đông máu không?

+ Có tan máu không?

Sau đó, tiến hành ly giải hồng cầu:

- Hút 20 µl từ ống A1 sang ống a1.

- Hút 20 µl từ ống A2 sang ống a2.

- Hút 20 µl từ ống B sang ống b.

- Nhỏ 200 µl dung dịch acid acetic 3% vào các ống a1, a2 và b để phá vỡ hồng cầu.

\* Bước 4: Nhỏ vào buồng đếm với số lượng thích hợp.

Quan sát hình thái bạch cầu bằng kính hiển vi.

Mức độ tổn thương bạch cầu:

- Bạch cầu tương tự hơn bình thường, hình dạng méo mó.

- Vỡ bạch cầu, vỡ màng bào tương chỉ còn 1 đoạn nhân.

- Tiêu huỷ bạch cầu hoàn toàn.

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân dị ứng thuốc theo giới

Đối tượng nghiên cứu	Số bệnh nhân dị ứng thuốc	Tổng số bệnh nhân	Tỷ lệ
Số người dị ứng thuốc	409	655	62.44%
Nam	256	440	58.18%
Nữ	153	215	71.16%

Kết quả bảng 1 cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có phản ứng dương tính với thử nghiệm độc tế bào là 62.44%, tỷ lệ dương tính ở nữ cao hơn nam, song chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2. Phân bố các bệnh nhân có biểu hiện dị ứng thuốc theo tuổi.

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân xét nghiệm	Số bệnh nhân dương tính	Tỷ lệ dương tính (%)
< 20	60	30	50,0
20 - 30	60	44	73.33
31 - 40	108	47	43.52
41- 50	118	95	80.51
51- 60	107	80	74.77
> 60	202	113	55.94

Kết quả bảng 2 cho thấy tần suất thử nghiệm dương tính dao động rất nhiều giữa các nhóm tuổi.

Bảng 3. Số loại thuốc có phản ứng dương tính

Số thuốc dị ứng	Số bệnh nhân có phản ứng dương tính	Tỷ lệ
1 thuốc	264	64,54%
2 thuốc	101	24,69%
3 thuốc	33	8,06%
> 3 thuốc	11	2,69%

Bảng 4: Tần xuất một số nhóm thuốc có phản ứng dương tính cao

Nhóm thuốc	Số ca dương tính	Tỷ lệ (%)
Thuốc lao	85	20,78
Thuốc giảm đau	48	11,74
Sinh tố	43	10,51
Kháng sinh	41	10,02
Thuốc đông y	31	7,58
Các thuốc khác	161	39,36

Các thuốc chống lao là các thuốc có tần xuất phản ứng dương tính cao nhất, sau đó là các thuốc giảm đau, sinh tố, kháng sinh và thuốc đông y.

Bảng 5. Một số thuốc có tần xuất phản ứng dương tính cao.

Stt	Tên thuốc	Số lần thử phản ứng	Số lần dương tính	Tỷ lệ dương tính
1	Vitamin 3B	100	37	37,0
2	Rifampicin	58	27	46,55
3	Paracetamol	49	25	51,02
4	Rimifon	78	21	21,92
5	Thuốc Đông Y	47	17	36,17
6	Ethambutol	57	15	26,32
7	Viên số II	38	14	36,84
8	Boganic	36	14	38,89
9	Rotunda	28	14	50,0
10	Pyrazinamid	64	13	20,31
11	Omeprazol	41	11	26,83
12	Streptomycin	70	9	12,86
13	Fortec	20	8	40,0
14	Cefotaxim	30	7	23,33
15	Vastarel	20	7	23,33
16	Flagyl	10	6	60,0
17	Vitamin C	26	6	23,08
18	Nystatin	7	5	71,43
19	Diclofenac	11	5	45,45
20	Triflucan	10	5	50,0
21	Dopegyt	16	5	31,25
22	Fenbrat	8	5	62,50
23	Duxil	8	4	50,0
24	Efferalgan	20	4	20,0
25	Fotalcix	16	4	25,0
26	Metronidazol	9	4	44,44
27	Piracetam	11	4	36,36
28	Salbutamol	9	4	44,44
29	Amoxicillin	20	4	20,0
30	Ampixilin	18	3	16,67
31	Cefolecin	17	3	17,65
32	Azythromycin	10	2	20,0
33	Chlophenizamin	10	2	20,0
34	Telfast	10	2	20,0
35	Vacomycin	4	2	50,0

Trong số các thuốc có phản ứng dương tính, vitamin 3B do Việt nam sản xuất có tần xuất dị ứng cao nhất.

## BÀN LUẬN:

Tỷ lệ phản ứng độc tế bào dương tính là 62,44% trong số các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng dị ứng hoặc nghi ngờ dị ứng thuốc.

Đây là tỷ lệ chưa cao. Theo Lê Văn Khang, tỷ lệ bệnh nhân dị ứng thuốc có phản ứng độc tế bào dương tính là 70,29%, Phạm Lê Tuấn, tỷ lệ có phản ứng dương tính với kỹ thuật độc tế bào là 90,48%. Tỷ lệ của chúng tôi hơi thấp hơn các tác giả trên có thể do nhiều nguyên nhân:

Thứ nhất là việc chỉ định của bác sĩ lâm sàng tương đối tràn lan, nhiều khi chỉ định xét nghiệm mang tính bao vây để bác sĩ lâm sàng yên tâm hơn khi dùng thuốc. Chính vì vậy, nhiều bệnh nhân có một số các biểu hiện tác dụng phụ của thuốc là được các bác sĩ lâm sàng cho xét nghiệm độc tế bào và đương nhiên kết quả sẽ là âm tính. Theo chúng tôi đây là nguyên nhân đầu tiên và cũng là nguyên nhân quan trọng để tỷ lệ có phản ứng dương tính của xét nghiệm độc tế bào ở bệnh nhân dị ứng thuốc hoặc nghi ngờ dị ứng không cao.

Thứ hai cũng phải kể đến là do hạn chế của kỹ thuật xét nghiệm và do trình độ kỹ thuật viên, bởi vì cùng một bệnh nhân nhưng các kỹ thuật viên khác nhau thực hiện sẽ cho kết quả khác nhau. Để khắc phục tình trạng này, chúng tôi chỉ chọn các kỹ thuật viên có năng lực nhất và khi đọc kết quả dương tính đều được người có chuyên môn cao nhất kiểm tra.

Thứ 3 là nguyên nhân về cơ chế của phản ứng dị ứng thuốc: hiện nay, các phản ứng dị ứng thuốc vẫn được phân thành 4 type (I, II, III, IV) theo phân loại của Gell- Coombs. Trong 4 type trên, chỉ có type II là có phản ứng độc tế bào dương tính. Tuy nhiên, khi phản ứng dị ứng thuốc xảy ra, thường có sự kết hợp giữa các type với nhau. Chính vì vậy, tỷ lệ phản ứng dương tính của các tác giả có khác nhau, nhưng không bao giờ có tỷ lệ chẩn đoán tuyệt đối của một kỹ thuật thử nghiệm.

Tuy nhiên, theo Tổ chức y tế thế giới, một xét nghiệm có độ nhạy (Se) > 50% và độ đặc hiệu (Sp) > 80% là có thể chấp nhận sử dụng trong lâm sàng. Như vậy, xét nghiệm độc tế bào chẩn đoán dị ứng thuốc là một xét nghiệm nên áp dụng trong lâm sàng.

*Các ca có phản ứng độc tế bào dương tính đều phù hợp với lâm sàng*

Đối chiếu giữa mức độ phù hợp của các bệnh nhân có phản ứng độc tế bào dương tính với lâm sàng, chúng tôi thấy đều có sự phù hợp. Như vậy, có thể thấy rằng, nếu bệnh nhân có phản ứng độc tế bào dương tính với một thuốc nào đó thì có thể khẳng định là bệnh nhân có phản ứng dị ứng với thuốc đó và trong điều trị nên chọn thuốc khác thay thế. Nếu bệnh nhân có âm tính thì cần phải cân nhắc thêm về lâm sàng hoặc tiến hành các thử nghiệm khác để xác định nguyên nhân.

*Có tình trạng đa mẫn cảm ở bệnh nhân dị ứng thuốc*

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, có 35,46%

số bệnh nhân bị dị ứng với 2 thuốc trở lên. Đây là một thực tế ở các bệnh nhân dị ứng thuốc do tình trạng đa mẫn cảm. Tỷ lệ đa mẫn cảm trên mới được đánh giá thông qua các bệnh nhân có phản ứng độc tế bào dương tính, còn một số đáng kể các bệnh nhân có dị ứng thuốc nhưng thử nghiệm độc tế bào lại âm tính. Do đó, tỷ lệ thực tế bệnh nhân có tình trạng đa mẫn cảm còn cao hơn nhiều. Do đó, khi điều trị cho các bệnh nhân dị ứng thuốc cần hết sức thận trọng.

#### *Các thuốc hay gây dị ứng*

Các thuốc hay gây dị ứng phải kể đến là các thuốc chống lao, các thuốc giảm đau, sinh tố, kháng sinh và thuốc đông y. Trong các thuốc sinh tố, vitamin B3 do Việt nam sản xuất có tần xuất gây dị ứng cao. Một số bệnh nhân bị dị ứng với thuốc nội nhưng lại không bị dị ứng với thuốc ngoại cùng nhóm và ngược lại. Theo chúng tôi, thành phần gây dị ứng gồm 2 phần: hoạt chất của thuốc và tá dược. Nếu bệnh nhân bị dị ứng với hoạt chất chính thì các thuốc nội, ngoại, biệt dược đều bị dị ứng. Nếu bệnh nhân bị dị ứng với tá dược thì khi dùng thuốc của hãng khác sẽ không xảy ra dị ứng.

#### **KẾT LUẬN:**

Nghiên cứu giá trị của thử nghiệm độc tế bào chẩn đoán nguyên nhân dị ứng thuốc, chúng tôi thấy tỷ lệ

phản ứng độc tế bào dương tính ở các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng dị ứng hoặc nghi ngờ dị ứng là 62,44%. Các ca có phản ứng độc tế bào dương tính đều phù hợp với lâm sàng. Có tình trạng đa mẫn cảm ở bệnh nhân dị ứng thuốc thông qua thử nghiệm độc tế bào là 35,46%. Các thuốc hay gây dị ứng là các thuốc chống lao, các thuốc giảm đau, sinh tố, kháng sinh và thuốc đông y.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

1. Nguyễn Năng An: *"Tình hình dị ứng do thuốc ở nước ta đề xuất những biện pháp can thiệp"*. Đề tài cấp nhà nước - nghiệm thu năm 2002.
2. Nguyễn Năng An, Lê Văn Khang, Phan Quang Đoàn: *"Tình hình dị ứng do thuốc và hoá chất ở Hà Nội, Hà Tây đề xuất những biện pháp có hiệu quả để phát hiện sớm và hạn chế hậu quả"*. Đề tài cấp Bộ y tế - nghiệm thu năm 1998.
3. Lê Văn Don: *"Hướng dẫn qui trình chăm sóc người bệnh theo chuyên khoa"* Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 – 2008, trang 85 – 86.
4. Ngô Xuân Nguyệt: *"Cảnh báo dị ứng thuốc"* – Báo sức khỏe và đời sống, số 104 ngày 1/7/ 2009.
5. Nguyễn Bá Huy Cường: *"Những lưu ý về dị ứng thuốc"* [www.suckhoedoisong.vn](http://www.suckhoedoisong.vn) - 2009.