

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
VIỆN SÓT RẾT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

BỘ Y TẾ

-----*-----

NGUYỄN NGỌC VINH

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG,
TÁC NHÂN GÂY BỆNH VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM DA
DO *Demodex* spp. TẠI VIỆN SÓT RẾT - KÝ SINH TRÙNG -
CÔN TRÙNG QUY NHƠN (2019-2021)**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Chuyên ngành: Bệnh Truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới
Mã số: 972 01 09

Hướng dẫn Khoa học:

PGS.TS.BS. Đỗ Trung Dũng

TS.BS. Huỳnh Hồng Quang

HÀ NỘI - 2024

**Công trình được hoàn thành tại:
Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương**

**Chuyên ngành: Bệnh Truyền nhiễm và các bệnh nhiệt đới
Mã số: 972 01 09**

Hướng dẫn Khoa học:
PGS.TS.BS. Đỗ Trung Dũng
TS.BS. Huỳnh Hồng Quang

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp
tại Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng trung ương
Vào hồi giờ ngày tháng 12 năm 2024

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Hà Nội
- Thư viện Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Ngọc Vinh, Đỗ Trung Dũng, Huỳnh Hồng Quang, Nguyễn Thị Thanh Quyên (2024). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân viêm da do *Demodex* spp. *Tạp chí Y học Cộng đồng*, 65(6), 79-86.
2. Nguyễn Ngọc Vinh, Đỗ Trung Dũng, Huỳnh Hồng Quang, Nguyễn Thị Minh Trinh, Nguyễn Thị Liên Hạnh, Nguyễn Thị Thanh Quyên, Nguyễn Đức Chính (2024). Định loài phân tử và quan hệ phả hệ của ngoại ký sinh trùng trên bệnh nhân viêm da do *Demodex* spp. dựa trên 16s rDNA ty thể. *Tạp chí Y học Cộng đồng*, 65(6), 93-102.
3. Nguyễn Ngọc Vinh, Đỗ Trung Dũng, Huỳnh Hồng Quang, Nguyễn Thị Thanh Quyên, Nguyễn Đức Chính (2024). Đánh giá hiệu lực phác đồ phối hợp metronidazole-ivermectine trong điều trị viêm da *Demodex* spp. *Tạp chí Y học Cộng đồng*, 6(56), 103-109.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Demodex spp. lây qua đường tiếp xúc trực tiếp hoặc có thể là do bụi có chứa trứng bám vào da, hoặc sử dụng đồ dùng chung, hôn nhau, dùng khăn mặt, quần áo, mỹ phẩm chung và các yếu tố thuận lợi khác như da tiết bã nhờn nhiều, da mặt bần, thương tích xây sát, môi trường có độ ẩm cao, hiệu ứng thuốc bôi corticoides dùng dài ngày. *Demodex* spp. có thể làm tổn hại nặng ở da mặt, thường gặp ở tuổi trung niên và trên cơ địa có hệ miễn dịch suy yếu [4], [5]. *Demodex* spp. Có nhiều nhất ở da mặt. Xác định thành phần loài *Demodex* spp. thu được trên thương tổn da viêm bằng hình thái học và sinh học phân tử. Đề góp phần vào chẩn đoán sớm, giảm tái phát, rút ngắn thời gian điều trị, đề tài nghiên cứu: *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tác nhân gây bệnh và kết quả điều trị viêm da do Demodex spp. tại Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn (2019 - 2021)*, được thực hiện với các mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên người bệnh mắc viêm da do *Demodex* spp. và một số yếu tố liên quan đến nhiễm *Demodex* spp. tại Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn.

2. Xác định thành phần loài *Demodex* spp. gây viêm da phân lập từ người bệnh nghiên cứu bằng hình thái học và sinh học phân tử.

3. Đánh giá kết quả phác đồ metronidazole-ivermectin đường uống trong điều trị người bệnh viêm da do *Demodex* spp.

TÍNH CẤP THIẾT, TÍNH MỚI CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

Nghiên cứu về triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan bệnh viêm da. nhằm xác định tỷ lệ mắc, các yếu tố có vai trò y học với bệnh viêm da do ký sinh trùng *Demodex* spp từ đó có biện pháp phòng chống phù hợp. Kết quả định loài *Demodex* spp. bằng sinh học phân tử sẽ góp phần vào ngân hàng gen thế giới về loài *D. folliculorum* ở Việt Nam. Từ kết quả đạt được khi dùng kết hợp thuốc metronidazole với ivermectin điều trị viêm da do *Demodex* spp. có hiệu quả cao, ít tác dụng phụ và an toàn, nên có thể áp dụng phác đồ này bên cạnh các phác đồ cổ điển dùng đơn thuần từng loại thuốc, rút ngắn thời gian điều trị.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về ký sinh trùng *Demodex* spp.

Demodex spp. có 02 loài chính *D. folliculorum* và *D. brevis* gây bệnh ở người, hai loài này được tìm thấy đầu tiên trên da mặt của con người

như trên mũi, vùng gần mũi, vùng lông mày, lông mi, vùng quanh má, cằm, ngoài ra còn có thể tìm thấy nhiều vị trí khác trên da cơ thể người.

1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh viêm da do *Demodex* spp.

- Lâm sàng:

Demodex spp. có 02 loài chính *D. folliculorum* và *D. brevis* gây bệnh ở người, hai loài này được tìm thấy đầu tiên trên da mặt của con người như trên mũi, vùng gần mũi, vùng lông mày, lông mi, vùng quanh má, cằm, ngoài ra còn có thể tìm thấy nhiều vị trí khác trên da cơ thể người.

Người bệnh viêm da do *Demodex* spp. có một số triệu chứng đặc hiệu như: ngứa, làm cho cảm giác buồn buồn, ngứa ngứa, dạng châm chích, cảm giác có vật gì đó bò trườn, đang chạy và nhất là vào ban đêm, rụng tóc và ngứa da đầu, rụng lông mi và ngứa mi mắt [30].

Viêm da do *Demodex* spp. còn có triệu chứng không đặc hiệu như ngứa mặt kèm theo đỏ da, vảy da, mụn mủ ở nang lông, viêm da quanh miệng, viêm bờ mi, viêm da đầu hoặc giống mụn trứng cá. Các tổn thương do *Demodex* spp. gây ra các vùng đỏ da, mụn mủ, sẩn đỏ, giãn mạch, có thể gây rụng lông mày, lông mi, rụng tóc, hoặc viêm bờ mi. Người bệnh có thể có ít hoặc nhiều vết trầy xước trên khuôn mặt của mình mà họ không nhận ra. Rụng tóc có thể gặp trong một số trường hợp, rụng tóc sớm có thể liên quan với hoạt động *Demodex* spp. tại lỗ chân lông.

Cảm giác kiến bò trên da mặt: thường xuất hiện trên trán, mũi, má, đặc biệt là vào buổi tối và ban đêm, là giai đoạn khi chúng giao phối. Nhiều người bệnh không nhận thức được rõ mốc thời gian bị bệnh, nó bắt đầu một cách từ từ và trở thành một phản ứng tự động. Hiện nay, hầu hết các tác giả chia ra ba thể chính khi nhiễm *Demodex* spp:

+ Viêm nang lông dạng vảy phấn: Là thể nhẹ nhất, thương tổn đám da đỏ, bề mặt có vảy da, nút sừng ở nang lông

+ Viêm da *Demodex* spp. dạng trứng cá đỏ, người bệnh có biểu hiện lâm sàng như sẩn và sẩn mụn mủ, đỏ da, có vảy giống như trứng cá.

+ Trứng cá đỏ thể u hạt là thể này ít gặp hơn, nhưng thường gặp ở những người bị suy giảm miễn dịch.

- Cận lâm sàng:

Để xác định có nhiễm *Demodex* spp. hay chẩn đoán viêm da do *Demodex* spp. có thể dùng các phương pháp sau:

+ **Sinh thiết chuẩn trên bề mặt da** [35], [36], [37].

Sinh thiết da là một thủ thuật tương đối đơn giản, được áp dụng phổ biến trong việc chẩn đoán các rối loạn về da, viêm da, ung thư da. Phương pháp này được thực hiện bằng cách lấy một mẫu da có kích thước từ 2 -

5mm để đem đi xét nghiệm mô bệnh học. Thông qua sinh thiết da giúp bác sĩ chẩn đoán chính xác hoặc loại trừ một số bệnh về da và các bệnh lý khác. Có ba loại sinh thiết da hay dùng:

+ **Kiểm tra trực tiếp dưới kính hiển vi** [22], [38], [39].

Đối với bệnh phẩm là vảy da: Dùng lam kính đặt vuông góc với bề mặt da dưới vị trí nghi ngờ. Sử dụng dao cạo (song song với lam kính) cạo bệnh phẩm tại vị trí nghi ngờ và lấy vào bề mặt lam kính. Tập trung mẫu vào giữa lam kính, áp thêm 1 lam kính để giữ bệnh phẩm và dán 2 lam - lam kính lại với nhau tại mép lam. Cạo tìm *Demodex* spp. sâu hơn cạo nắm da.

Đối với bệnh phẩm là chất bã nhờn: Dùng hai ngón trỏ và ngón cái nặn chất bã vùng mặt, lưng, ngực. Dùng dao cùn gạt lượng chất bã vừa nặn trên bề mặt da. Dán mẫu bệnh phẩm lên bề mặt lam kính, nhỏ dung dịch KOH 10% rồi đặt lam kính và để bệnh phẩm ngấm hoá chất, hoặc nhỏ 1 - 2 giọt dầu thực vật để hòa chất bã vào giọt dầu này đến khi tan hoàn toàn, sau đó đặt lam kính và để bệnh phẩm ngấm hoá chất.

+ **Đọc kết quả:** Vật kính X10 nhìn sơ bộ hình thái, đếm số lượng, độ tập trung *Demodex* spp. Vật kính X40 nhận định rõ hình thái, cấu tạo của từng loại *Demodex* spp.

+ **Định loài *Demodex* spp. bằng sinh học phân tử** [40], [41], [42].

Các mẫu bệnh phẩm được tách DNA và khuếch đại 16S ribosomal RNA trên hệ gen ty thể với các mẫu phân lập được lấy trên người bệnh. Khuếch đại các trên mẫu phân lập, phân tích phân tử, giải trình tự và so sánh với dữ liệu trên ngân hàng gen (GenBank database/ *Demodex* spp.) với bộ gen hoàn chỉnh được so sánh giữa hai loài *D. brevis* và *D. folliculorum*. Phân tích cây phả hệ di truyền theo đề cương

1.3. Chẩn đoán, điều trị và phòng bệnh viêm da do *Demodex* spp.

1.3.1. Chẩn đoán nhiễm và bệnh viêm da do *Demodex* spp.

Ở người khoẻ mạnh tỷ lệ nhiễm *Demodex* spp. khoảng 25 - 50% tùy số liệu báo cáo, nhưng phát triển thành viêm da do *Demodex* spp. chỉ chiếm 2,1% tổng số các bệnh da [45]. Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm và bệnh viêm da do *Demodex* spp. theo Hướng dẫn của Bộ Y tế [12], [38]: Đánh giá độ tập trung của *Demodex* spp. Nếu độ tập trung của *Demodex* spp. ≥ 5 con/vi trường ở độ phóng đại thấp (100): *Demodex* spp. Phải điều trị bệnh. Nếu độ tập trung của *Demodex* spp. < 5 /vi trường ở độ phóng đại thấp (100) thì *Demodex* spp. chưa phải điều trị.

Xét nghiệm thường không xâm lấn nhiều và không đau, trong đó các kỹ thuật viên chỉ dùng dụng cụ vô trùng nạo, cạo từ vùng da nghi ngờ nhiễm

Demodex spp. và quan sát dưới kính hiển vi. Phương pháp này vừa định tính, vừa định lượng ký sinh trùng *Demodex* spp.

1.3.2. Điều trị bệnh viêm da do *Demodex* spp.

Nguyên tắc điều trị: Loại bỏ sinh vật *Demodex* spp. càng sớm càng tốt, chống nhiễm trùng. Nếu loại bỏ hết *Demodex* spp., nhiễm trùng sẽ dừng lại và làn da sẽ mịn màng và mềm mại trở lại, lỗ chân lông sẽ trở nên nhỏ hơn và chất dầu sẽ giảm tiết hơn.

Một số thuốc điều trị Demodex spp. hiện nay:

Điều trị toàn thân: Metronidazole viên nén 250mg, ivermectin viên nén 3-6 mg đường uống [26], [28] [50].

Điều trị tại chỗ (bôi): bằng các thuốc diệt *Demodex* spp. [49].

1.3.3. Phòng bệnh viêm da do *Demodex* spp.

Một số biện pháp phòng nhiễm trùng da *Demodex* spp. có thể thực hiện tại gia đình [2], [3], [56] bao gồm: Rửa da mặt ít nhất 3 lần mỗi ngày bằng các dung dịch rửa nhẹ nhàng, nhớ rửa cả mi mắt bằng xà phòng trẻ em hay dùng; Tránh các dung dịch tẩy rửa bằng chất dầu và hạn chế trang điểm khi đã phát hiện nhiễm *Demodex* spp. vì khi đó càng tạo điều kiện và tạo thức ăn dầu nhờn cho *Demodex* spp; Luôn giữ cho da mặt sạch, khô cũng như điều trị và quản lý tốt các bệnh lý nền sẵn có như đái tháo đường, viêm da dầu, trứng cá, vảy phấn; Tẩy lớp da chết 1-2 lần mỗi tuần, nhằm làm giảm bớt số lượng *Demodex* spp.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên người bệnh mắc viêm da do *Demodex* spp. tại Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn.

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Người nhiễm *Demodex* spp. và người bệnh viêm da do *Demodex* spp. theo tiêu chuẩn chẩn đoán Bộ Y tế [12], [38].

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Tất cả người bệnh không phân biệt giới tính, nhóm tuổi, có và không có bệnh lý nền mạn tính, cấp tính đến khám có triệu chứng viêm da nghi do *Demodex* spp. thỏa mãn tiêu chí chọn bệnh:

- Yếu tố dịch tễ: Có thể có người xung quanh hay tiếp xúc gần gũi, hay thành viên trong gia đình cùng bị nhiễm *Demodex* spp.

- Tổn thương cơ bản đặc biệt khi viêm da trên các vị trí có nang lông, tuyến bã khác nhau (vùng mặt, da đầu, ngực);

- Vị trí đặc hiệu: lông mi, lông mày, hai bên cánh mũi, ống tai ngoài, quanh miệng, vùng cằm râu, gò má, trán, da đầu và nơi tiết bã nhờn nhiều.

- Cảm giác ngứa, châm chích, kiến bò trên da, đôi khi kèm ngứa rất và nhiễm trùng;

- Soi tươi bệnh phẩm vấy da dưới KHV ở độ phóng đại 100, phát hiện mật độ: *Demodex* spp. ≥ 5 con/vi trường là tác nhân gây bệnh viêm da do *Demodex* spp.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu, trả lời phỏng vấn khi được đặt câu hỏi (theo mẫu bệnh án nghiên cứu).

Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh đồng thời hoặc có nhiễm ghẻ *Sarcoptes scabiei*. đơn lẻ ở da được chẩn đoán xác định qua xét nghiệm; Nhiễm trùng da do nguyên nhân khác: *Herpes simplex virus-1*, *Varicella zoster virus*, nhiễm tụ cầu, liên cầu, người bệnh bị dị ứng các chất khác như mỹ phẩm, thức ăn, hóa chất...

- Người bệnh mắc các bệnh tâm thần và nhiễm trùng toàn thân nặng;

2.1.2. Thời gian và địa điểm

- Thời gian: Từ tháng 3/2019 đến tháng 12/2021;

- Phòng khám Chuyên khoa, Khoa Ký sinh trùng và Khoa Xét nghiệm-Sinh học phân tử thuộc Viện Sốt rét - KST - CT Quy Nhơn.

2.1.3. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu ngang mô tả.

- Cỡ mẫu: **Áp dụng công thức tính cỡ mẫu mô tả một tỷ lệ hiện mắc** [72].

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu. $Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy, ứng với độ tin cậy 95%, $\alpha = 0,05$ thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$. p: tỷ lệ viêm da do *Demodex* spp. ước tính, chọn $p = 0,297$ (theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh do ký sinh trùng tại Viện Sốt rét-Ký sinh trùng-Côn trùng Quy Nhơn, năm 2018) [73]. d: Độ chính xác mong muốn, chọn $d = 0,05$; Tính toán cỡ mẫu cần thiết là 323. Trên thực tế, nghiên cứu thực hiện ở 363 người bệnh.

2.1.4. Nội dung nghiên cứu

Mô tả tỷ lệ nhiễm *Demodex* spp. phân tích đặc điểm tuổi, giới tính, nơi ở và khu vực sinh sống, nhóm dân tộc, số người chung sống trong gia đình, nghề nghiệp, tiền sử gia đình có người bị viêm da do *Demodex* spp. Triệu chứng lâm sàng, thương tổn cơ bản, vị trí tổn thương, tính chất thương tổn và các thể lâm sàng viêm da. Phân tích yếu tố liên quan đến nhiễm và số ca bị viêm da do *Demodex* spp.

2.1.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật thăm khám lâm sàng phát hiện viêm da do *Demodex* spp.
- Kỹ thuật soi tươi bệnh phẩm vảy da dưới KHV ở độ phóng đại 100, phát hiện mật độ: *Demodex* spp. ≥ 5 con/vi trường là tác nhân gây bệnh viêm da do *Demodex* spp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2: Xác định thành phần loài *Demodex* spp. gây viêm da phân lập từ người bệnh nghiên cứu bằng hình thái học và sinh học phân tử.

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Các mẫu bệnh phẩm sinh thiết cạo da và chất bã nhờn trên người bệnh nhiễm *Demodex* spp.

- Bệnh phẩm phải lấy được chất tiết từ nang lông, tuyến bã vùng da viêm; Mẫu bệnh phẩm cho lên lam kính không được quá dày hoặc quá mỏng. Phải nhìn thấy được chữ mờ hoặc đọc được chữ ở dưới lam;

- Vị trí chọn để lấy mẫu trên các tổn thương viêm là nang lông, tuyến bã (lông mi, lông mày, hai bên cánh mũi, ống tai ngoài, quanh miệng, vùng cằm râu, gò má, trán, da vùng ngực và nơi tiết bã nhờn);

- Người bệnh không bôi thuốc diệt ký sinh trùng (gel hay kem metronidazole, ivermectin) ít nhất 5 ngày trước khi lấy mẫu bệnh phẩm.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh phẩm lẫn nhiều chất bã và vảy da;
- Bệnh phẩm quá dày hoặc quá mỏng hoặc không lấy được bệnh phẩm ở sâu; Người bệnh đang dùng thuốc diệt *Demodex* spp. đường uống hoặc thoa tại chỗ (gel metronidazole, kem ivermectin, thuốc nhũ dịch lindane,...).

2.2.2. Thời gian và địa điểm

- Thời gian: Từ tháng 3/2019 đến tháng 12/2023.

- Khoa Xét nghiệm - Sinh học phân tử của Viện Sốt rét - KST - CT Quy Nhơn.

2.2.3. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu mô tả thực nghiệm tại phòng thí nghiệm.

2.2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu là tất cả người bệnh xác định nhiễm *Demodex* spp. trong tổng số ca bệnh nghiên cứu với mật độ *Demodex* spp. ≥ 1 con/ vi trường trở lên; Khi định loài bằng hình thái học dưới KHV, nếu có hình ảnh không rõ ràng, chưa thể định danh chính xác loài *Demodex* spp. thì được chuyển qua la bê xét nghiệm - sinh học phân tử phân tích.

- *Kỹ thuật chọn mẫu và lưu mẫu*

+ Tất cả các mẫu xác định nhiễm *Demodex* spp. được định loài bằng hình thái học và thực hiện sinh học phân tử khi chưa định loài trên KHV, các mẫu đều được đánh số thứ tự;

+ Nếu mẫu chưa phân tích kịp, lưu giữ mẫu trong tủ âm -20°C (lưu giữ vài ngày) hoặc trong tủ âm -85°C (nếu thời gian cần phân tích dài hơn).

2.2.5. Nội dung nghiên cứu

Xác định tỷ lệ, thành phần loài *Demodex* spp. bằng kỹ thuật hình thái và sinh học phân tử.

2.2.6. Kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật khám lâm sàng

- Kỹ thuật soi tươi tìm và định loại bằng hình thái của *Demodex* spp.

2.2.7. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Định loài bằng hình thái qua soi trực tiếp dưới kính hiển vi

- Định loài *Demodex* spp. bằng sinh học phân tử, gồm các kỹ thuật: Kỹ thuật tách chiết DNA tổng số; Kỹ thuật PCR thu nhận gen 16S của *Demodex* spp. Cặp môi dùng trong nhân bản DNA được sử dụng để xác định gen 16S rDNA gen ty thể theo quy trình Pawan Prasher và cộng sự (2021) [40].

Bảng 2.2 Các cặp môi được sử dụng để xác định gen 16S với *Demodex* spp.

Môi	Trình tự môi 5' đến 3'
Xuôi	CTGTGCTAAGGYAGCGAAGTC
Ngược	TCAAAGGCCAACAKCGAGGTAA

+ Kỹ thuật tinh sạch sản phẩm PCR trước khi giải trình tự

+ Kỹ thuật giải trình trình tự định loài *Demodex* spp.

+ Kỹ thuật giải trình tự trực tiếp Sanger

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ĐỐI VỚI MỤC TIÊU 3: Đánh giá kết quả phác đồ metronidazole-ivermectin đường uống trong điều trị người bệnh viêm da do *Demodex* spp.

2.3.1. Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh viêm da do *Demodex* spp.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Tất cả người bệnh không phân biệt giới tính, tuổi từ 5 trở lên, không có bệnh lý nền mạn tính, cấp tính thỏa mãn tiêu chí chọn bệnh như (mục tiêu 1) và viêm da do *Demodex* spp. ≥ 5 con/ vi trường. Người bệnh không

có tiền sử dị ứng với thuốc điều trị metronidazole, ivermectine, đồng ý tham gia nghiên cứu và chấp nhận phỏng vấn.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đồng nhiễm ghẻ *Sarcoptes scabiei*. ở da; Nhiễm trùng da do nguyên nhân khác như *Herpes simplex virus-1*, *Varicella zoster virus*, nhiễm trùng tụ cầu-liên cầu, viêm da dị ứng, tiếp xúc hóa chất; Phụ nữ đang mang thai hoặc đang cho con bú; Người bệnh mắc các bệnh tâm thần kinh và nhiễm trùng toàn thân nặng;

2.3.2. Thời gian và địa điểm

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2019 đến tháng 12/2021;
- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Khám bệnh của Viện Sốt rét-KST-CT Quy Nhơn.

Quy Nhơn.

2.3.3. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu can thiệp không ngẫu nhiên, không đối chứng, so sánh trước - sau.

2.3.4. Cỡ mẫu

Tất cả người bệnh mắc viêm do *Demodex* spp. được áp dụng phác đồ điều trị khi đủ tiêu chuẩn chọn bệnh (≥ 5 *Demodex* spp./1 vi trường).

2.3.5. Vật liệu, thuốc nghiên cứu

Phòng lưu bệnh, theo dõi tình trạng người bệnh sau uống thuốc nghiên cứu, có đầy đủ trang thiết bị cần thiết theo tiêu chuẩn phòng lưu bệnh điều trị. Hồ sơ bệnh án và các giấy tờ liên quan cho việc theo dõi người bệnh sau khi uống thuốc.

Thuốc nghiên cứu: Thuốc metronidazole viên nén 250mg (Inceptazole[®]) dùng đường uống, do công ty Dược phẩm Incepta Pharmaceutical., Ltd (Bangladesh) sản xuất, lô 20018, số VISA:VN-18262-14, NSX:10/2018, HSD:10/2022. Thuốc **Ivermectin (IVM)**; Thuốc IVM diệt ký sinh trùng được lựa chọn cho viêm da do *Demodex* spp. IVM viên nén 3 mg và 6 mg (Pizar[®]) dùng đường uống do công ty CPDP Đạt Vi Phú sản xuất, lô thuốc 18004, SĐK:VD18099-12, NSX: 12/2018, HSD: 12/2021.

2.3.6. Phác đồ phối hợp thuốc áp dụng trong nghiên cứu

Áp dụng phác đồ kết hợp thuốc metronidazole-ivermectin trong điều trị viêm da do *Demodex* spp. theo hướng dẫn chẩn đoán, điều trị một số bệnh do ký sinh trùng và bệnh nội tiêu hóa tại Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn năm 2018 [73]. Với liều như sau:

Metronidazole viên nén 250mg dùng đường uống, liều 7,5 mg/kg cân nặng, uống 2 lần mỗi ngày, cách nhau 6 - 8 giờ/ngày x 10 ngày liên tiếp;

Ivermectin viên 6mg dùng đường uống, liều 200 µg/kg cân nặng, một lần uống trong ngày đầu, liều thứ hai lặp lại liều đầu sau 7 ngày.

2.3.7. **Đánh giá kết quả điều trị**

Đánh giá hiệu quả dựa trên sự thay đổi các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước và sau điều trị phác đồ phối hợp thuốc MTZ-IVM;

Đánh giá kết quả điều trị dựa trên các tiêu chí lâm sàng và xét nghiệm ký sinh trùng *Demodex* spp. [75], [76], [77], như sau: Tốt: Thương tổn sạch, hết sẩn đỏ, vảy da, mụn, ngứa, triệu chứng kiến bò, châm chích, da mịn màng hơn; *Demodex* spp < 5 con/vi trường hoặc zero ở độ phóng đại thấp ở mẫu bệnh phẩm soi tươi. Trung bình: Thương tổn sạch, diễn tiến phục hồi da còn vài sẩn đỏ, vảy da, ngứa, cảm giác kiến bò có thể còn nhưng xuất hiện thưa hơn; *Demodex* spp. <5 con/vi trường ở độ phóng đại thấp ở mẫu bệnh phẩm soi tươi. **Thất bại điều trị:** Thương tổn cải thiện nhưng còn nhiều sẩn đỏ, vảy da, còn ngứa, cảm giác kiến bò, châm chích trên da; Mật độ *Demodex* spp. không đổi so với trước điều trị hoặc vẫn còn ≥ 5 con/vi trường ở độ phóng đại thấp đối với mẫu bệnh phẩm soi tươi.

Đánh giá tính dung nạp thuốc đường uống và ghi nhận một số tác dụng không mong muốn của phối hợp thuốc trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

2.4. **Phương pháp xử lý số liệu**

Các số liệu được nhập bằng phần mềm Excel và phân tích bằng phần mềm Stata 20.0. Đánh giá mối yếu tố liên quan với viêm da do *Demodex* spp. dựa trên giá trị tỷ số tỷ lệ hiện mắc (prevalence ratio-PR). Tỷ số tỷ lệ hiện mắc (PR) = $a/(a+b) : c/(c+d)$. PR #1, $p < 0,05$ có liên quan giữa yếu tố nguy cơ và bệnh

2.5. **Sai số và cách khắc phục sai số**

Sai số có thể gặp là sai số ngẫu nhiên, sai số hệ thống. Cần tuân thủ các nguyên tắc lựa chọn, sàng tuyển người bệnh, đảm bảo cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu theo tính toán, trước khi triển khai nghiên cứu, các thành viên trong nhóm đã được tập huấn về quy trình thực hiện và các bước trong nghiên cứu (SOPs); tập huấn kỹ năng phỏng vấn; Bộ câu hỏi/phiếu điều tra đã được thử nghiệm trước khi tiến hành, sau đó điều chỉnh cho phù hợp, sau đó chỉnh sửa phiếu điều tra cuối cùng.

2.6. **Khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu**

Đề cương đề tài luận án được thông qua Hội đồng phê duyệt đề cương và Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn với số Quyết định 178/HĐĐĐ-VSR ngày 28/2/2019 trước khi triển khai nghiên cứu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu ở 363 người bệnh viêm da nghi do *Demodex* spp kết quả:

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên nhóm người bệnh nghiên cứu - Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.3 Soi tươi tìm *Demodex* spp. trên người bệnh viêm da (n=363)

Kết quả soi tươi	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tìm thấy <i>Demodex</i> spp.	135	37,2
Không tìm thấy <i>Demodex</i> spp.	228	62,8
Tổng số	363	100

Trong số 363 trường hợp được chẩn đoán viêm da, đã được soi tươi tìm thấy 135 ca (37,2%) nhiễm *Demodex* spp.

Bảng 3.7 Triệu chứng cơ năng người bệnh viêm da *Demodex* spp. (n = 93)

Triệu chứng cơ năng viêm da do <i>Demodex</i> spp.	Số lượng	Tỷ lệ(%)
Ngứa, mào đay	81	87,1
Kiến bò	78	83,9
Châm chích	73	78,5
Rát	0	0
Đau	0	0

Triệu chứng cơ năng viêm da do *Demodex* spp. nhiều nhất là ngứa, mào đay 81 ca (87,1%), kiến bò 78 ca (83,9%), châm chích 73 ca (78,5%)

Bảng 3.8 Dạng tổn thương cơ bản người bệnh viêm da *Demodex* spp. (n=93)

Tổn thương da	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1. Thương tổn cơ bản đơn thuần		
Sần đỏ, sần cục	72	77,4
Ban đỏ, dát đỏ	69	74,2
Vảy da	59	63,4
Đường hầm dưới da	58	62,4
Mụn nước	22	23,7
Mụn mủ	0	0
Giãn mạch	0	0
2. Thương tổn cơ bản kết hợp		
Vết xước do gãi + mụn nước	29	31,2
Ban đỏ + mụn mủ + sần cục	17	18,3
Ban đỏ + đường hầm dưới da	12	12,9
Viêm nang lông + trứng cá	9	9,7

Tổn thương cơ bản thường gặp nhất là sẩn đỏ, sẩn cục 72 ca (77,4%) và ban đỏ, dát đỏ 69 ca (74,2%), mụn nước thấp nhất chiếm 22 ca (23,7%).

Bảng 3.9 Biểu chứng viêm da do *Demodex* spp. ở người bệnh (n=93)

Biểu chứng viêm da do <i>Demodex</i> spp.	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Mụn mủ bội nhiễm	38	40,9
Sạm da trên nền thương tổn viêm	4	4,2
Rụng tóc da đầu	3	3,2
Rụng lông mi, lông mày	1	1,1

Biểu chứng viêm da do *Demodex* spp. mụn mủ bội nhiễm 38 ca (40,9%), ít gặp trường hợp rụng lông mi, lông mày 1 ca (1,1%).

Bảng 3.10 Vị trí tổn thương da do *Demodex* spp. trên người bệnh (n=93)

Vị trí thương tổn trên da	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đầu, mặt, cằm, cổ, tai	84	90,3
Ngực (tam giác cổ áo), lưng (giữa 2 vai)	7	7,5
Bờ mi mắt - lông mi	2	2,2

Vị trí tổn thương cơ bản thường gặp nhất ở người bệnh viêm da do *Demodex* spp. là ở vùng da mặt, đầu, cằm, cổ và tai là 84 ca (90,3%), bờ mi mắt ít gặp nhất 2 ca (2,2%).

- Đặc điểm cận lâm sàng trên người bệnh viêm da do *Demodex* spp.

Bảng 3.14 Mật độ nhiễm *Demodex* spp. trên người bệnh viêm da (n=93)

Mật độ <i>Demodex</i> spp. ở người bệnh	Số lượng	Tỷ lệ (%)
5 - < 10 con <i>Demodex</i> spp./ vi trường	75	80,7
10 - < 15 con <i>Demodex</i> spp./ vi trường	13	13,9
15 - < 20 con <i>Demodex</i> spp./ vi trường	3	3,3
≥ 20 con <i>Demodex</i> spp./ vi trường	2	2,1

Trong số 93 người bệnh viêm da, mật độ *Demodex* spp. từ 5 - <10 con/ vi trường chiếm tỉ lệ cao nhất 80,7%.

Bảng 3.16 Số lượng bạch cầu ái toan tuyệt đối trên nhóm người bệnh (n=93)

Bạch cầu ái toan tuyệt đối (G/L) máu	Số lượng, tỷ lệ %
Bình thường < 0,5 G/L	64 (68,8%)
Tăng nhẹ (0,5 - <1,5 G/L)	18 (19,4%)
Tăng vừa (1,5 - <5,0 G/L)	11 (11,8%)
Tăng nặng (≥ 5 G/L)	0

Số lượng BCAT giới hạn bình thường 68,8% (64/93), số ca tăng nhẹ là 19,4% (18/93) và 11 ca có lượng BACT tăng mức độ vừa 11,8% (11/93).

Bảng 3.17 Hoạt độ enzyme AST và ALT trên nhóm người bệnh viêm da do *Demodex* spp. (n=93)

Enzyme AST (UI/L)	Số lượng, tỷ lệ %
Trung bình ± SD	37,17 ± 9,05
Bình thường (<40 UI/L)	82 (88,2%)
Tăng (≥ 40 UI/L)	11 (11,8%)
Enzyme ALT (UI/L)	Số lượng, tỷ lệ %
Trung bình ± SD	36,35 ± 11,26
Bình thường (< 40 UI/L)	85 (91,4%)
Tăng (≥ 40 UI/L)	8 (8,6%)

Trong số 93 người bệnh viêm da do *Demodex* spp., các enzyme AST, ALT lần lượt 37,17 ± 9,05 (UI/L) và 36,35 ± 11,26 (UI/L); hầu hết ca có AST, ALT trong giới hạn bình thường lần lượt 82 ca (88,2%) và 85 (91,4%). Số ca có tăng enzyme AST và ALT lần lượt là 11 ca (11,8%) và 8 ca (8,6%).

3.1.6. Một số yếu tố liên quan với nhiễm ký sinh trùng *Demodex* spp.

Bảng 3.18 Liên quan giữa nhóm tuổi và nhiễm *Demodex* spp. (n=363)

Nhóm tuổi	<i>Demodex</i> spp.		Tổng	PR, 95%CI	Giá trị p
	(+)	(-)			
<5	0	2	2	-	-
5 - < 15	1	13	14	Tham chiếu	
15 - < 25	15	85	100	2,10 (0,3 - 14,693)	0,428
25 - < 35	28	30	58	6,75 (1,003 - 45,521)	0,005
35 - < 45	38	47	85	6,25 (1,033 - 41,989)	0,008
45 - ≤ 55	53	51	104	7,13 (1,069 - 47,609)	0,002

Các nhóm tuổi (25 - <34); (35 - <45); (45 - ≤55) có nguy cơ nhiễm cao hơn lần lượt gấp 6,75; 6,25; 7,13 lần so với nhóm (5 - <14), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p < 0,05.

Bảng 3.19 Môi liên quan giữa giới tính với nhiễm *Demodex* spp. (n=363)

Giới tính	<i>Demodex</i> spp.		Tổng	PR, 95%CI	Giá trị p
	(+)	(-)			
Nữ	106	178	284	1,017 (0,734-1,409)	0,920
Nam	29	50	79		

Nhiễm *Demodex* spp. ở nữ giới cao hơn gấp 1,017 lần so với nhóm nam giới, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.21 Liên quan giữa sống chung với nhiễm *Demodex* spp. (n=363)

Số nhân khẩu sống chung	<i>Demodex</i> spp.		Tổng	PR, 95%CI	Giá trị p
	(+)	(-)			
1-4 người	68	164	232	Tham chiếu	
5-7 người	31	7	38	2,78 (2,166 - 3,576)	0,000
8-10 người	20	24	44	1,55 (1,06 - 2,269)	0,035
Trên 10	16	33	49	1,11 (0,711 - 1,745)	0,642

Nguy cơ nhiễm *Demodex* spp. ở gia đình có số nhân khẩu từ 5-7 người và 8-10 người cao hơn gấp 2,78 và 1,55 so với gia đình có từ 1-4 nhân khẩu. Sự khác biệt về nhiễm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.22 Môi liên quan giữa nghề nghiệp với nhiễm *Demodex* spp. (n=363)

Nghề nghiệp	<i>Demodex</i> spp.		Tổng	PR, 95%CI	Giá trị p
	(+)	(-)			
Học sinh các cấp	30	66	96	2,65 (1,184 - 5,959)	0,009
SV cao đẳng trở lên	23	7	30	6,51 (2,996 - 14,175)	0,000
Kinh doanh-mua bán	30	11	41	6,22 (2,868 - 13,488)	0,000
Nội trợ, nông dân	15	37	52	2,45 (1,033 - 5,82)	0,031
Công-viên chức	27	31	58	3,95 (1,777 - 8,812)	0,000
Công nhân xây dựng	6	45	51	Tham chiếu	
Nghề nghiệp khác	4	25	29	1,17 (0,36 - 3,816)	0,792

Nhóm học sinh các cấp, sinh viên cao đẳng trở lên, kinh doanh mua bán, nội trợ -nông dân, công chức-viên chức có nguy cơ nhiễm cao hơn lần lượt gấp 2,65; 6,51; 6,22; 2,45 và 3,95 lần so với với nhóm công nhân xây dựng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.23 Môi liên quan giữa loại da với nhiễm *Demodex* spp. (n=363)

Loại da	<i>Demodex</i> spp.		Tổng	PR, 95%CI	Giá trị p
	(+)	(-)			
Bình thường	106	111	217	2,45 (1,728-3,501)	0.000
Da dầu	29	117	146		

Liên quan giữa đặc tính da người bệnh với nhiễm *Demodex* spp. cho thấy nhóm có da bình thường nhiễm *Demodex* spp. cao hơn gấp 2,45 lần so với nhóm có da dầu, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Bảng 3.24 Liên quan giữa tần suất rửa mặt với nhiễm *Demodex* spp. (n=363)

Tần suất rửa mặt	<i>Demodex</i> spp.		Tổng	PR, 95%CI	Giá trị p
	(+)	(-)			
< 3 lần/ngày	99	132	231	1,57 (1,146-2,155)	0,003
≥ 3 lần/ngày	36	96	132		

Nhóm người bệnh rửa mặt ít hơn 3 lần mỗi ngày có nguy cơ nhiễm *Demodex* spp. cao hơn gấp 1,57 lần so với người có thói quen rửa mặt hơn 3 lần mỗi ngày. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. Kết quả xác định loài *Demodex* spp. bằng hình thái và sinh học phân tử

Bảng 3.27 Định loài *Demodex* spp. bằng hình thái qua kính hiển vi (n=135)

Loài <i>Demodex</i> spp.	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Kích thước chiều dài, chiều rộng và đuôi (mm)
<i>Demodex brevis</i>	37	27,4	Dài: 0,15 - 0,2 mm Rộng: 0,004- 0,045 mm Đuôi: ngắn
<i>Demodex folliculorum</i>	86	63,7	Dài: 0,3 - 0,4 mm Rộng: 0,004- 0,045 mm Đuôi: dài
<i>Demodex</i> spp.	12	8,9	0,22 mm ≤ [dài] < 0,28 mm Kích thước chiều dài trong khoảng giữa của hai loài <i>D. brevis</i> và <i>D.folliculorum</i>

Ghi nhận 37 mẫu đơn nhiễm *D. brevis* (27,4%), 86 mẫu đơn nhiễm *D. folliculorum* (63,7%), tỷ lệ hai loài *D. folliculorum/D. brevis* là 2,3/1. Có 12 mẫu (8,9%) chưa xác định loài bằng hình thái.

Bảng 3.30 Phân tích định loài *Demodex* spp. lại bằng sinh học phân tử những mẫu nghi ngờ (n=12)

TT	Mã mẫu	Tuổi	Giới tính	Vị trí lấy mẫu (vảy da, chất bã nhờn)	Định loại hình thái nghi ngờ
1	De30	31	Nữ	Cánh mũi - gò má	<i>D. folliculorum</i>
2	De28	42	Nữ	Tam giác cổ áo	<i>D. brevis</i>
3	De27	47	Nam	Trán - gò má	<i>D. folliculorum</i>
4	De24	55	Nữ	Trán - cánh mũi	<i>D. folliculorum</i>
5	De23	19	Nam	Cánh mũi - cằm	<i>D. folliculorum</i>

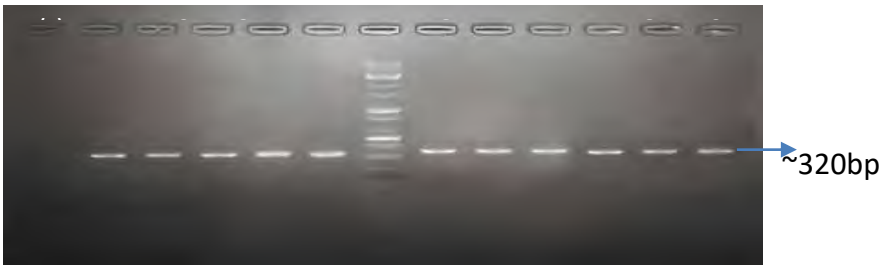
6	De38	14	Nam	Tam giác cổ áo	<i>D. folliculorum</i>
7	De37	16	Nữ	Lông mi - lông mày	<i>D. brevis</i>
8	De35	52	Nữ	Vành tai - thái dương	<i>D. folliculorum</i>
9	De34	48	Nam	Cằm - quanh miệng	<i>D. brevis</i>
10	De33	22	Nam	Lông mi - Quanh mắt	<i>D. folliculorum</i>
11	De32	11	Nữ	Cằm - quanh miệng	<i>D. folliculorum</i>
12	De04	9	Nam	Gò má - quanh miệng	<i>D. folliculorum</i>

De04, De38....: Demodex ca số 4 và ca số 38....

Trong số 12 mẫu phân tích hình thái chỉ ra có 9 mẫu *D. folliculorum* và 3 mẫu *D. brevis*, chưa thấy mẫu nào đồng nhiễm 2 loài.

3.2.2. Xác định loài *Demodex spp.* bằng sinh học phân tử

Có trên 12/135 mẫu của người bệnh viêm da đa dạng hình thái lâm sàng, được tách chiết DNA tổng số và thực hiện phản ứng PCR gen 16S để định loài *Demodex spp.* Một số kết quả phân tích cho thấy:



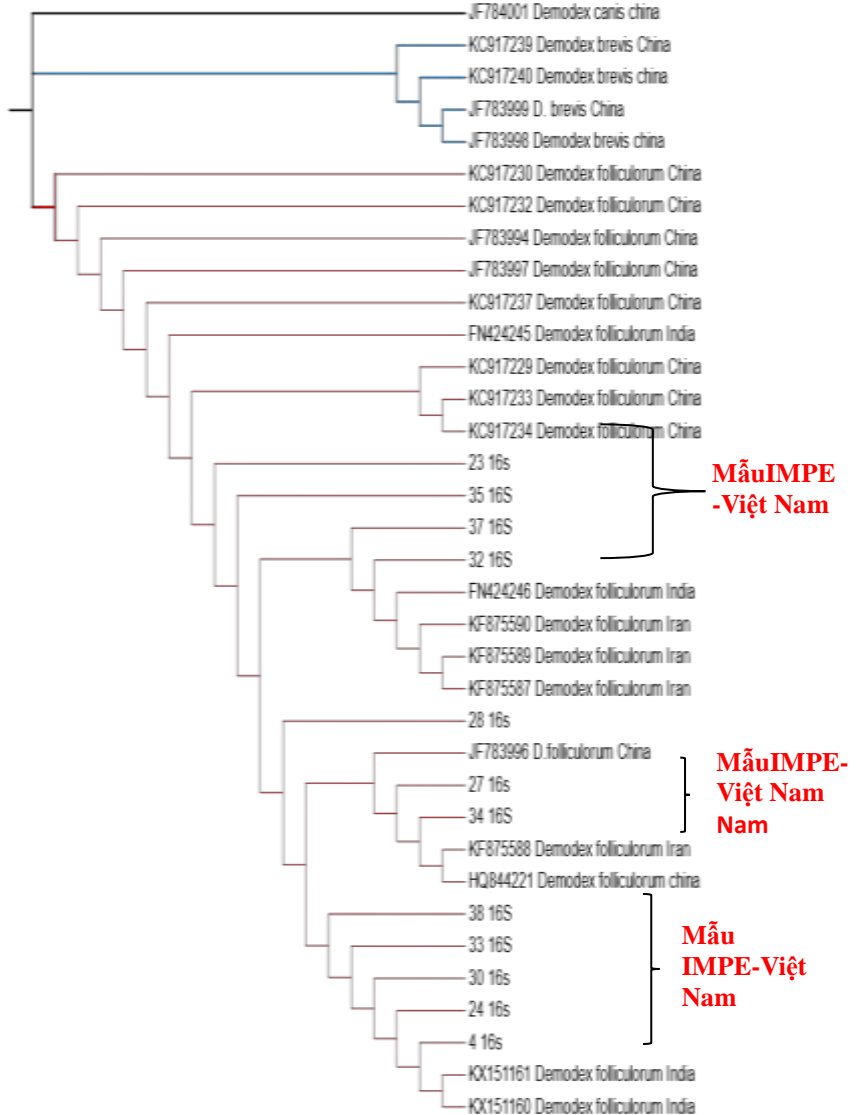
Hình 3.2 Kết quả điện di sản phẩm PCR gen 16S các mẫu *Demodex spp.*

(-) Chứng âm; 1: Chứng dương của *D. folliculorum* (320bp); Mẫu 1-12 là thu thập trên các bệnh nhân.

Qua phân tích, kết quả xác định loài *Demodex spp.* bằng PCR cho thấy tất cả mẫu đã thu nhận sản phẩm PCR của gen 16S có độ dài dự kiến khoảng 320bp. Như vậy, cặp mỗi dùng để tiến hành phản ứng PCR thu nhận gen 16S là đặc hiệu, sản phẩm PCR thu được có kích thước đúng mong muốn khoảng 320bp. Vậy kết quả xác định bằng kỹ thuật sinh học phân tử các mẫu *Demodex spp.* thu được tại các điểm trên da viêm xác định toàn bộ 12 mẫu đều nhiễm loài *D. folliculorum*.

- Phân tích mối quan hệ phả hệ của *Demodex spp.* dựa trên gen 16S

Phân tích trình tự gen 16S của loài ký sinh trùng *D. folliculorum* thu nhận tại điểm nghiên cứu cùng với trình tự 16S của một số loài *Demodex* spp. trong ngân hàng gen được dùng để phân tích mối quan hệ phả hệ theo phương pháp Neighbor Joining trong Mega 6.0.



Hình 3.4 Mối quan hệ phá hệ giữa các trình tự acid amin gen 16S của *D. folliculorum* và các loài *Demodex* spp. trên ngân hàng gen.

3.3. Kết quả điều trị viêm da do *Demodex* spp. trên người bệnh bằng phối hợp thuốc metronidazole với ivermectine đường uống.

Trong nghiên cứu này, có 80/93 người bệnh điều trị phù hợp theo từng đối tượng cụ thể, có hẹn tái khám định kỳ.

3.3.1. Sự thay đổi triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị

Bảng 3.32 Triệu chứng ngứa, mày đay trước và sau điều trị 1, 2 tháng (n=80)

Triệu chứng ngứa, mày đay	Trước điều trị ⁽¹⁾ (n ₁ = 80)		Sau ĐT 1 tháng ⁽²⁾ (n ₂ = 76)		Sau ĐT 2 tháng ⁽³⁾ (n ₃ = 71)		Giá trị p
	SL	%	SL	%	SL	%	
Có	76	95,0	23	30,3	7	9,9	p ⁽¹⁾⁽²⁾ < 0,05
Không	4	5,0	53	69,7	64	90,1	p ⁽¹⁾⁽³⁾ < 0,05

Ngứa mày đay giảm từ 95% (76/80) xuống 30,3% (23/76) sau 1 tháng và 9,9% (7/71) sau 2 tháng. Khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Bảng 3.37 Triệu chứng ban đỏ, dát đỏ trước và sau điều trị 1, 2 tháng (n=80)

Triệu chứng Ban đỏ, dát đỏ	Trước điều trị ⁽¹⁾ (n ₁ = 80)		Sau ĐT 1 tháng ⁽²⁾ (n ₂ = 76)		Sau ĐT 2 tháng ⁽³⁾ (n ₃ = 71)		Giá trị p
	SL	%	SL	%	SL	%	
Có	65	81,3	34	44,7	12	16,9	p ⁽¹⁾⁽²⁾ < 0,05
Không	15	18,7	42	55,3	59	83,1	p ⁽¹⁾⁽³⁾ < 0,05

Sau 1 tháng điều trị phối hợp thuốc MTZ+IVM chỉ còn lại 34 ca (44,7%) và sau 2 tháng điều trị, triệu chứng này giảm còn chỉ còn 12 ca (16,9%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

3.3.2. Thay đổi mật độ ký sinh trùng *Demodex* spp. trước và sau điều trị

Bảng 3.39 Thay đổi mật độ *Demodex* spp. trước và sau điều trị 1, 2 tháng (n=80)

Mật độ <i>Demodex</i> spp. (X±SD)	Trước điều trị ⁽¹⁾ (n ₁ = 80)	Sau ĐT 1 tháng ⁽²⁾ (n ₂ = 76)	Sau ĐT 2 tháng ⁽³⁾ (n ₃ = 71)	Giá trị p
	8,8 ± 4,5	1,5 ± 1,2	0,6 ± 0,2	p ⁽¹⁾⁽²⁾ < 0,05 p ⁽¹⁾⁽³⁾ < 0,05

Trước điều trị, mật độ *Demodex* spp. trung bình là 8,8 ± 4,5 con/vi trường. Sau 1 và 2 tháng điều trị phối hợp thuốc MTZ+IVM đã giảm lần lượt

còn mật độ $1,5 \pm 1,2$ con/vi trường và $0,6 \pm 0,2$ con/vi trường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.3. Đáp ứng điều trị chung sau dùng metronidazole-ivermectin

Bảng 3.40 Kết quả đáp ứng điều trị viêm da sau 1 và 2 tháng (n=80)

Kết quả điều trị	Sau 1 tháng (n ₂ =76)		Sau 2 tháng (n ₃ =71)	
	SL	%	SL	%
Đáp ứng tốt	61	80,3	63	88,7
Đáp ứng trung bình	10	13,2	4	5,6
Đáp ứng kém	3	3,9	1	1,4
Không đáp ứng	2	2,6	3	4,3

Sau 1 tháng điều trị MTZ+IVM, tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình và kém lần lượt 80,3; 13,2%; 3,9%. Sau 2 tháng, tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình, đáp ứng kém lần lượt là 88,7%; 5,6% và 1,4%.

3.3.4. Tác dụng không mong muốn sau dùng metronidazole-ivermectin

Bảng 3.41 Một số tác dụng không mong muốn sau khi dùng MTZ+IVM (n=80)

Biểu hiện triệu chứng	Thời gian đánh giá tác dụng không mong muốn		
	Ngày D ₀ - D ₁₀ (n ₁ = 80)	Ngày D ₃₀ (n ₂ = 76)	Ngày D ₆₀ (n ₃ = 71)
Ngứa, rất tại chỗ	2 (2,5)	0	2 (2,8)
Mệt mỏi	6 (7,5)	1 (1,3)	0
Hoa mắt, chóng mặt	2 (2,5)	0	0
Đau bụng	3 (3,8)	0	0
Buồn nôn	3 (3,8)	0	0

Tỷ lệ người bệnh có tác dụng không mong muốn trong 10 ngày đầu, mệt mỏi 6 ca (7,5%), hoa mắt, chóng mặt 2 ca (2,5%), đau bụng 3 ca (3,8%) và buồn nôn 3 ca 3,8%.

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trẻ mắc tiêu chảy kéo dài

- Đặc điểm lâm sàng

Thời gian từ khi biểu hiện triệu chứng lâm sàng trên da đến khi chẩn đoán xác định bệnh dao động từ dưới 7 ngày đến trên 45 ngày. Theo nghiên cứu của Akilov O.E và cộng sự (2005) thời gian mắc bệnh trung bình là $5,4 \pm 1,4$ năm [88] cao hơn so với nghiên cứu này, có thể thấy viêm da do

Demodex spp. nếu không được chẩn đoán và điều trị sẽ dẫn đến bệnh kéo dài, dai dẳng.

Về triệu chứng cơ năng viêm da do *Demodex* spp. trên người bệnh đa dạng gồm ngứa có thể kèm mày đay hoặc không 81 ca (87,1%), kiến bò 78 ca (83,9%), cảm giác châm chích 73 ca (78,5%), chưa thấy bệnh nhân có triệu chứng rát da, bỏng rát hay đau trên da.

Tổn thương cơ bản thường gặp nhất là sẩn đỏ, sẩn cục 72 ca (77,4%); ban đỏ, dát đỏ 69 ca (74,2%); vảy da 59 ca (63,4%); đường hầm dưới da 58 ca (62,4%); mụn nước chiếm tỉ lệ thấp nhất 22 ca (23,7%), giãn mạch không có trường hợp nào. Ngoài ra người bệnh có thể có thương tổn kết hợp như vết xước da kèm mụn nước thường gặp nhất 29 ca (31,2%); ban đỏ kèm mụn mủ-sẩn cục 17 ca (18,3%); ban đỏ, đường hầm dưới da 12 ca (12,9%). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Bùi Thị Hồng Nhụy (2017) trên người bệnh nữ giới tại thành phố Quy Nhơn tỉnh Bình Định: những loại thương tổn thường gặp nhất là sẩn đỏ, dát đỏ và vảy da lần lượt chiếm tỷ lệ 82,1%, 78,3% và 30,2% [24]. Nghiên cứu của Forton và cộng sự (2005) nhận thấy triệu chứng vảy da chiếm tỷ lệ cao nhất (71%), sau đó là giãn mạch (63%), sẩn (40%), dát đỏ (35%) [4]. Nghiên cứu của Huỳnh Bạch Cúc (2016) cũng cho kết quả tương tự, theo đó triệu chứng ngứa chiếm cao nhất (83,4%), cảm giác kiến bò (35,3%), sang thương sẩn (77,6%), đỏ da cũng thường gặp (63,4%), da khô tróc vảy (35,8%), trứng cá đỏ (5,2%), viêm da quanh miệng (4,48%) [63].

Về vị trí xuất hiện các thương tổn cơ bản đơn thuần hay nhiều thương tổn cơ bản phối hợp phân bố khắp các vị trí từ trên đầu, trán xuống đến trên thượng vị và trên thắt lưng của cơ thể người bệnh, nhất là vị trí có nang lông, tuyến bã cho thấy phần lớn thương tổn ở vùng da trán, da mặt, đầu, cằm, hai má và vành tai là 84 ca (90,3%), ngực (vùng tam giác cổ áo) và lưng (giữa hai vai) 7 ca (7,5%) và bờ mi mắt 2 ca (2,2%). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Bùi Thị Hồng Nhụy (2017) trên những phụ nữ mắc viêm da do *Demodex* spp. với vị trí thường gặp nhất là má (98,1%), rãnh mũi má (85,8%) và trán (76,4%) [24]; nghiên cứu của Trần Đình Trung (2017) về tỷ lệ nhiễm *Demodex* spp. trên những người nữ trưởng thành tại thành phố Đà Nẵng cũng cho thấy má là vị trí hay gặp nhất (35,7%), trán (14,1%) [64].

- Xét nghiệm cận lâm sàng

Kết quả soi tươi bệnh phẩm tìm *Demodex* spp. trên tổn thương viêm da của 363 người bệnh được chẩn đoán theo dõi viêm da do, đã phát hiện 135 người bệnh (37,2%) nhiễm *Demodex* spp. đơn thuần. Phân loại mật độ

nhiễm *Demodex* spp. theo quy định tác nhân gây bệnh và không phải tác nhân gây bệnh chỉ ra trong 135 ca dương tính với *Demodex* spp., nhưng số ca có mật độ *Demodex* spp. ≥ 5 con/ vi trường được xác định như tác nhân gây bệnh là 93 ca (25,6%) và số ca dương tính nhưng mật độ thấp hơn, trong khoảng (1 con/ vi trường \leq mật độ *Demodex* spp. < 5 con/ vi trường) là 42 ca (11,6%). Trong nhóm 93 người bệnh viêm da do *Demodex* spp. thì số ca có mật độ (5 - < 10 con/ vi trường) chiếm tỉ lệ cao nhất 80,7%; mật độ (10 - < 15 con/ vi trường) chiếm 13,9%; mật độ (15 - < 20 con/ vi trường) và mật độ ≥ 20 con/ vi trường chiếm tỉ lệ thấp là lượt là 3,3% và 2,1%. Tương tự các nghiên cứu trong và ngoài nước, nghiên cứu này lấy tiêu chuẩn mật độ ≥ 5 con/vi trường được xem là mức bệnh cần điều trị, nếu chỉ số đó dưới 5 thì xếp vào nhóm nhiễm *Demodex* spp.

Về chỉ số bạch cầu ái toan (BCAT) trên 93 người bệnh viêm da *Demodex* spp. thấy phần lớn có số BCAT trong ngưỡng bình thường với 64 ca (68,8%). Về xét nghiệm sinh hóa, trong số 93 người bệnh viêm da *Demodex* spp., các enzyme gan như AST (aspartate aminotransferase) và ALT (alanin transaminase) có giá trị trung bình lần lượt là $(37,17 \pm 9,05)$ UI/L và $(36,35 \pm 11,26)$ UI/L, hầu hết người bệnh có trị số enzyme AST, ALT nằm trong giới hạn bình thường lần lượt 82 ca (88,2%) và 85 ca (91,4%). Chỉ có một số ít người bệnh tăng enzyme AST và ALT lần lượt là 11 ca (11,8%) và 8 ca (8,6%).

- Một số yếu tố liên quan đến nhiễm *Demodex* spp. ở người

Mối liên quan giữa nhiễm *Demodex* spp.

Phân tích mối liên quan giữa nhiễm *Demodex* spp. với số lượng nhân khẩu đang chung sống trong một gia đình hoặc phòng tập thể cho thấy tỷ lệ nhiễm ở các hộ gia đình hay chung phòng có từ 1-4 nhân khẩu có tỷ lệ nhiễm 29,3% thấp nhất. Nguy cơ nhiễm ở các hộ này thấp hơn so với các gia đình, phòng tập thể có số nhân khẩu từ 5-7 người; từ 8-10 người và trên 10 người như các khu ký túc xá sinh viên lần lượt 2,78 lần; 1,55 lần và 1,11 lần và khác biệt về nhiễm trên các nhóm người bệnh sống trong môi trường có nhiều hay số thành viên ít là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Nghề nghiệp và môi trường làm việc của người bệnh có thể có mối liên quan với nhiễm *Demodex* spp. Số liệu phân tích cho thấy các nhóm nghề nghiệp khác như học sinh-sinh viên; sinh viên cao đẳng trở lên; kinh doanh mua bán; nội trợ và nông dân; công chức-viên chức và nghề nghiệp khác có nguy cơ nhiễm cao hơn lần lượt gấp 2,65 lần; 6,51 lần; 6,22 lần; 2,45 lần; 3,95 lần và 1,17 lần so với với nhóm người bệnh đang là công nhân xây dựng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Phân tích số liệu cho thấy

nhóm người bệnh có da bình thường nhiễm *Demodex* spp. là 106 ca (48,8%) cao hơn gấp 2,45 lần so với nhóm da dầu (19,9%). Phân tích tần suất rửa da mặt hàng ngày với tình trạng nhiễm *Demodex* spp. cho thấy trên nhóm người bệnh có thói quen rửa mặt ít hơn 3 lần mỗi ngày nhiễm *Demodex* spp. là 99 ca (42,9%) cao hơn so với nhóm người bệnh có thói quen rửa mặt hơn 3 lần mỗi ngày 1,57 lần và sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

4.2. Thành phần loài *Demodex* spp. trên người bệnh viêm da

Kết quả định danh bằng hình thái cho thấy 37 mẫu đơn nhiễm *D. brevis* và 86 mẫu đơn nhiễm *D. folliculorum* và tỷ lệ hai loài thường gặp (*D. folliculorum* và *D. brevis*) là 2,3/1. Sử dụng thước đo trên kính hiển vi cho thấy chiều dài *D. folliculorum* là 0,3 - 0,4 mm và *D. brevis* là 0,15 - 0,2 mm và các con cái ngắn hơn, tròn bầu hơn con đực. Chiều rộng trung bình của hai loài trên khoảng 0,004 - 0,045 mm. Vì kích thước nhỏ và chỉ có thể nhìn thấy dưới kính hiển vi và nó dạng bán trong suốt màu trắng vàng, thân hình thon dài. Hai loài *D. folliculorum* và *D. brevis* có cấu trúc giống nhau, chỉ khác nhau độ dài phần đuôi, đuôi *D. folliculorum* dài hơn so với *D. brevis*, dạng trưởng thành *Demodex* spp. gồm phần đầu, ngực và đuôi.

Đặc biệt, có 12 mẫu (8,9%) chưa xác định loài chính xác dựa trên phân tích hình thái, nên gọi chung là *Demodex* spp.

Sau khi soi lại trực tiếp dưới kính hiển vi 12 mẫu phân tích hình thái có 9 mẫu nghiêng về nhiễm *D. folliculorum* và 3 mẫu nghiêng về loài *D. brevis*, chưa có mẫu đồng nhiễm 2 loài *D. folliculorum* và *D. brevis*. Phân tích sinh học phân tử đối với các mẫu định loài *Demodex* spp. Nghiên cứu trên chỉ ra các mẫu phân lập có trình tự 16S rDNA ty thể bảo tồn với sự sai khác nhỏ cùng loài. Các phân lập đều là *D. folliculorum* dựa trên phân tích phân tử và giải trình tự, 3 mẫu khác loài *D. brevis* so với phân tích đặc điểm hình thái dù về mặt lý thuyết *D. folliculorum* dài 0,3 - 0,4 mm và *D. brevis* dài 0,15 - 0,2 mm có thể phân biệt được nhưng có thể hình thái bị thay đổi khi cạo sinh thiết và tiêu bản soi tươi. Ngoài ra, nghiên cứu di truyền phủ hệ cho thấy các phân lập kết cụm với trình tự khác của *D. folliculorum* khi tham chiếu dữ liệu ngân hàng gen có sự khác biệt tính đa hình đơn nucleotide nhỏ. Các phân lập có tần suất A+T nucleotide hơn G+C nucleotide và ước tính sai số chuyển (transition bias R) là 0,93 tương tự các nghiên cứu khác dùng các đoạn gen ty thể cho tần số A+T nucleotide cao hơn G+C [40], [42], [43].

4.3. Kết quả điều trị viêm da do ký sinh trùng *Demodex* spp. bằng phối hợp thuốc metronidazole với ivermectin đường uống

- *Kết quả điều trị*

Tổng số 80 người bệnh được thu tuyển theo tiêu chuẩn chọn bệnh, áp dụng phác đồ kết hợp thuốc metronidazole-ivermectin trong điều trị viêm da do *Demodex* spp. theo hướng dẫn chẩn đoán, điều trị một số bệnh do ký sinh trùng và bệnh nội tiêu hóa tại Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Quy Nhơn năm 2018 [73].

Về lâm sàng, trước điều trị, có 76 người bệnh (95%) xuất hiện triệu chứng ngứa, sau điều trị một tháng chỉ còn 23 ca (30,3%) có ngứa và sau 2 tháng số ca có ngứa chỉ còn 7 (9,9%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Bên cạnh triệu chứng ngứa thường gặp ở người bệnh viêm da *Demodex* spp., thì triệu chứng châm chích và kiến bò cũng được coi là phổ biến. Trước điều trị, có 68 ca (85%) có triệu chứng châm chích, theo dõi sau 1 tháng điều trị thì triệu chứng này chỉ còn trên 21 ca (27,6%) và sau 2 tháng châm chích chỉ còn 7 ca (9,9%), diễn tiến giảm triệu chứng lâm sàng có sự khác biệt ý nghĩa ($p < 0,05$). Trước điều trị, có 73 ca (91,3%) có triệu chứng kiến bò, sau 1 tháng điều trị phối hợp MTZ+IVM chỉ còn 18 ca (23,7%) còn triệu chứng và sau 2 tháng số ca còn châm chích chỉ 5 ca (7,1%), sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,01$).

Bên cạnh giảm triệu chứng thì mật độ *Demodex* spp. cũng giảm đáng kể. Trước điều trị, mật độ trung bình *Demodex* spp. là $8,8 \pm 4,5$ con/vi trường. Sang đến tháng 1 và 2 sau điều trị phối hợp thuốc đã giảm lần lượt còn $1,5 \pm 1,2$ con/vi trường và $0,6 \pm 0,2$ con/vi trường và sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$). Hiệu quả phác đồ thuốc phối hợp MTZ+IVM trong việc làm giảm *Demodex* spp. trong nghiên cứu này tương đương với một số nghiên cứu đã được thực hiện trước đây tại Colombia của Avila MY và cộng sự (2020) đánh giá hiệu quả của phối hợp hai thuốc MTZ+IVM dạng kem/gel thoa trên 60 người bệnh viêm bờ mi do *Demodex* spp. Đối tượng tham gia được dùng ivermectin 0,1% và metronidazole 1% bôi tại chỗ trong 2 tuần, đánh giá hiệu quả phác đồ sau 2 và 4 tuần, kết quả đem lại tích cực sau 2 tuần, số lượng *Demodex* spp. trung bình giảm từ 8,1 xuống còn 3 con/vi trường. Sau 4 tuần có 96,7% người bệnh hết hoàn toàn *Demodex* spp, triệu chứng mẫn đỏ giảm đáng kể, không có tác dụng phụ xảy ra [106].

Sau 1 tháng điều trị phối hợp thuốc MTZ+IVM, tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình và kém lần lượt 80,3; 13,2%; 3,9%. Sau đó, thời điểm 2 tháng, tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình, kém lần lượt là 88,7%; 5,6% và 1,4%. Tỷ lệ người bệnh không đáp ứng hoặc thất bại điều trị vào thời điểm sau 1 và 2 tháng lần lượt 2,6% và 4,3%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Salem DA (2013) với tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn sau 4 tuần bằng hai liều IVM 200 μ g/kg là 45%, thấp hơn so với nghiên cứu khi phối hợp hai thuốc MTZ+IVM ở đây

[59]. Sở dĩ có sự khác biệt này với kết quả của Salem DA do tác giả đưa vào nghiên cứu những người bệnh viêm da do *Demodex* spp. đã kháng trị hay không đáp ứng với các liệu trình điều trị trước đó, còn nghiên cứu này áp dụng cho tất cả người bệnh viêm da do *Demodex* spp. đủ tiêu chuẩn lựa chọn, không xét tới khía cạnh đáp ứng điều trị trước đó.

Gần đây, nghiên cứu của Filho PA (2011) trên 19 người bệnh viêm bờ mi mạn tính nhận thấy IVM không chỉ làm giảm số lượng *Demodex* spp. mà còn cải thiện triệu chứng ở 84,3% số ca, thuốc an toàn, tiện lợi do liệu trình ngắn ngày, không gây độc cho gan [108]. Nghiên cứu của Lam NS (2018) thấy IVM không chỉ làm giảm lượng *Demodex* spp. mà còn có tác dụng chống viêm, điều hòa miễn dịch, cải thiện nhanh trên lâm sàng khi kết hợp thuốc MTZ+IVM đường uống [54]. Theo nghiên cứu của Đặng Thu Hương (2005) trên 30 người bệnh có viêm da do *Demodex* spp., tỷ lệ khỏi hoàn toàn khi dùng MTZ nồng độ 1% bôi đơn thuần chỉ 53,3% [12].

- Tác dụng không mong muốn khi dùng phối hợp thuốc metronidazole-ivermectin đường uống

Trong số 80 người bệnh dùng phối hợp thuốc MTZ+IVM, tỷ lệ người bệnh gặp tác dụng không mong muốn thấp trong khoảng thời gian dùng 10 ngày cả MTZ+IVM, biểu hiện ngứa, rát tại thương tổn 2 ca (2,5%), mệt mỏi 6 ca (7,5%), hoa mắt, chóng mặt 2 ca (2,5%), đau bụng 3 ca (3,8%) và buồn nôn 3 ca (3,8%). Thời điểm sau 1 tháng không biểu hiện triệu chứng trên, ngoại trừ mệt mỏi còn 1 ca (1,3%) và đặc biệt sang ngày D₆₀ có 2 ca xuất hiện lại ngứa, rát da, đồng thời không xuất hiện triệu chứng mới. Điều này có thể 2 ca đang theo dõi đã xuất hiện ngứa và rát da trở lại và có mặt *Demodex* spp. có thể là tái phát triệu chứng do quần thể *Demodex* spp. tại chỗ, hoặc do người bệnh tái nhiễm là chưa thể loại trừ trên các ca bệnh này. Như vậy có thể thấy phối hợp thuốc MTZ+IVM là tương đối an toàn, gây tác dụng không mong muốn với tỷ lệ thấp, không nghiêm trọng và tự chấm dứt khi không còn dùng thuốc. Số liệu này cũng tương tự như ghi nhận từ các nghiên cứu của Filho PA và cộng sự (2011), Holzchuh FG và cộng sự (2011), Hirsch-Hoffmann và cộng sự (2015) là hiệu quả, liệu trình ngắn ngày, tác dụng phụ ít, không gây độc cho gan [48], [49], [108].

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên người bệnh viêm da do *Demodex* spp. và một số yếu tố liên quan đến nhiễm *Demodex* spp. ở người

Nhóm 45 - ≤55 tuổi chiếm 28,7%. Tỷ lệ nhiễm ở nữ cao hơn nam (78,2% so với 21,8%). Sống vùng thành phố, thị xã 61,2% cao hơn so với nông thôn, miền núi 38,8%. Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi có chẩn đoán xác định từ (30 - <45 ngày) chiếm 70,9%, thời gian dưới 7 ngày là thấp nhất 2,2%. Triệu chứng viêm da *Demodex* spp. gồm: ngứa 87,1%, cảm giác kiến bò 83,9%, cảm giác châm chích (78,5%). Tổn thương cơ bản ban đỏ-dát đỏ 74,2% sẩn đỏ-sẩn cục 77,4%, vảy da 63,4%, đường hầm dưới da 62,4%; Biên chứng thường gặp mụn mủ bội nhiễm 40,9%; Vị trí thương tổn da thường gặp ở mặt, cằm, cổ, tai 90,3%, ngực-lưng 7,5%. Thể lâm sàng hay gặp viêm da dạng trứng cá 48,4%, viêm da dầu-sẩn cục 33,3%, viêm nang lông dạng vảy phấn 25,8%. Mức độ viêm da nhẹ và trung bình lần lượt chiếm 51,6% và 45,2%. Tỷ lệ nhiễm *Demodex* spp. là 37,2%, mật độ *Demodex* spp. trung bình là $8,8 \pm 4,5$ con/ vi trường, trong đó từ 5 - <10 con/vi trường chiếm tỉ lệ cao nhất 80,7%. Kết quả phân tích đa biến các yếu tố có liên quan giữa nhiễm *Demodex* spp. với: nhóm tuổi (25 - < 34), (35 - <45), (45- ≤55) nhiễm *Demodex* spp. cao hơn lần lượt gấp 6,75; 6,25; 7,13 lần so với nhóm (5 - <14). Số nhân khẩu trong gia đình từ 5 - 7 người có tỉ lệ nhiễm *Demodex* spp. cao hơn gấp 2,78 lần với nhóm từ 1 - 4 người. Nhóm người bệnh có tần suất rửa mặt < 3 lần/ngày có tỉ lệ nhiễm *Demodex* spp. cao gấp 1,57 lần so với nhóm có tần suất rửa mặt ≥3 lần/ngày.

2. Thành phần loài *Demodex* spp. bằng hình thái học, sinh học phân tử

Trong số 135 mẫu *Demodex* spp., phân tích hình thái có 37 mẫu đơn nhiễm *D. brevis* 27,4%, 86 mẫu *D. folliculorum* 63,7%, tỷ lệ 2 loài *D. folliculorum*/ *D. brevis* là 2,3/1. Có 12 mẫu 8,9% chưa rõ loài theo phân tích hình thái được định loài sinh học phân tử phát hiện được tất cả 12 mẫu đều là *D. folliculorum*.

3. Kết quả điều trị viêm da do *Demodex* spp. bằng metronidazole - ivermectin đường uống

Tỷ lệ đáp ứng tốt, trung bình và kém tại thời điểm sau 1 và 2 tháng lần lượt là 80,3; 13,2%; 3,9% và 88,7%; 5,6%; 1,4%. Tỷ lệ người bệnh không đáp ứng hoặc thất bại vào thời điểm sau 1 và 2 tháng lần lượt 2,6% và 4,3%; Tác dụng không mong muốn mệt mỏi 6/80 (7,5%), đau bụng 3/80(3,8%), buồn nôn 3/80(3,8%), hoa mắt, chóng mặt 2/80(2,5%), ngứa rát tại chỗ 2/80 (2,5%). Các biểu hiện này hết sau 10 ngày, không cần điều trị.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Ngọc Vinh, Đỗ Trung Dũng, Huỳnh Hồng Quang, Nguyễn Thị Thanh Quyên (2024). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân viêm da do *Demodex* spp. *Tạp chí Y học Cộng đồng*, 65(6), 79-86.
2. Nguyễn Ngọc Vinh, Đỗ Trung Dũng, Huỳnh Hồng Quang, Nguyễn Thị Minh Trinh, Nguyễn Thị Liên Hạnh, Nguyễn Thị Thanh Quyên, Nguyễn Đức Chính (2024). Định loài phân tử và quan hệ phả hệ của ngoại ký sinh trùng trên bệnh nhân viêm da do *Demodex* spp. dựa trên 16s rDNA ty thể. *Tạp chí Y học Cộng đồng*, 65(6), 93-102.
3. Nguyễn Ngọc Vinh, Đỗ Trung Dũng, Huỳnh Hồng Quang, Nguyễn Thị Thanh Quyên, Nguyễn Đức Chính (2024). Đánh giá hiệu lực phác đồ phối hợp metronidazole-ivermectine trong điều trị viêm da *Demodex* spp. *Tạp chí Y học Cộng đồng*, 6(56), 103-109.