

TREATMENT OUTCOMES OF INFANTILE HEMANGIOMA USING PULSED DYE LASER COMBINED WITH TOPICAL TIMOLOL

Lo Dai Thuy^{1*}, Nguyen Thuy Linh², Tran Hau Thach Lam², Vu Huy Luong^{1,2}, Le Huu Doanh^{1,2}

¹Hanoi Medical University - 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi City, Vietnam

²National Hospital of Dermato-Venereology - 15A Phuong Mai, Kim Lien Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 11/08/2025

Revised: 25/08/2025; Accepted: 24/09/2025

ABSTRACT

Objective: To evaluate the outcomes of treating superficial infantile hemangiomas with pulsed dye laser combined with topical timolol at the National Hospital of Dermatology and Venereology from July 2024 to July 2025.

Subjects and Methods: An interventional comparative study was conducted on 69 patients with superficial hemangioma lesions, divided into two groups: Group I included 36 patients treated with pulsed dye laser combined with topical timolol; Group II included 33 patients treated with topical timolol alone. Outcomes were assessed at baseline and at weeks 4, 8, 12, and 16 after treatment.

Results:

Among the 69 patients, group I consisted of 36 patients receiving combination therapy; the rate of reduction in lesion area after 8 weeks was 41.85% and after 16 weeks was 76.04%. This difference was statistically significant with $p < 0.01$. In group II, which had 33 patients, after 8 weeks the reduction in lesion area was 29.64%, and after 16 weeks it was 52.03%; this difference was also statistically significant with $p < 0.01$.

Among the 36 children in group I, 20 patients underwent ultrasound measurement of lesion thickness. The average reduction in thickness on ultrasound after 8 weeks was 0.69 mm, and after 16 weeks was 1.39 mm. The difference between week 0 and week 16 was statistically significant with $p = 0.0026$. In group II, 27 patients underwent ultrasound, with an average thickness reduction after 8 weeks of 0.255 mm and after 16 weeks of 0.507 mm. The difference between weeks 0 and 8 and weeks 0 and 16 was not statistically significant ($p > 0.05$).

In group I, 4 out of 36 patients experienced mild blistering as a side effect after laser treatment, whereas in group II, no side effects were recorded.

Conclusion: The combination therapy of topical timolol maleate and pulsed dye laser is an effective and safe treatment option for superficial infantile hemangioma.

Keywords: Infantile hemangioma, pulsed dye laser (PDL), timolol.

*Corresponding author

Email: lodait Huy@gmail.com Phone: (+84) 967134332 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD16.3371>

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U MÁU THỂ NÔNG Ở TRẺ SƠ SINH BẰNG LASER MÀU XUNG KẾT HỢP BÔI TIMOLOL TẠI BỆNH VIỆN DA LIỄU TRUNG ƯƠNG

Lò Đại Thủy^{1*}, Nguyễn Thùy Linh², Trần Hậu Thạch Lâm², Vũ Huy Lượng^{1,2}, Lê Hữu Doanh^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội - 1 Tôn Thất Tùng, P. Kim Liên, Tp. Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Da liễu Trung ương - 15A Phương Mai, P. Kim Liên, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 11/08/2025

Chỉnh sửa ngày: 25/08/2025; Ngày duyệt đăng: 24/09/2025

ABSTRACT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị u máu thể nông ở trẻ nữ nhi bằng laser màu xung kết hợp bôi Timolol tại bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 7 năm 2024 đến tháng 7 năm 2025.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến cứu có đối chứng không ngẫu nhiên trên 69 bệnh nhân được chẩn đoán u máu sơ sinh thể nông đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 07/2024 đến tháng 07/2025. Phân nhóm điều trị dựa vào quyết định lâm sàng và/hoặc nguyện vọng của gia đình.

Kết quả: Trong số 69 bệnh nhân, nhóm I gồm 36 bệnh nhân điều trị kết hợp tỉ lệ giảm diện tích tổn thương sau 8 tuần là 41,85 % sau 16 tuần là 76,04%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Ở nhóm II, 33 bệnh nhân sau 8 tuần tỉ lệ giảm diện tích tổn thương là 29,64%, sau 16 tuần tỉ lệ giảm diện tích tổn thương là 52,03%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Trong 36 trẻ ở mục tiêu II nhóm I có 20 bệnh nhân được siêu âm đo độ dày tổn thương, độ dày trên siêu âm giảm trung bình sau 8 tuần là 0,69 mm, sau 16 tuần là 1,39mm, sự khác biệt giữa tuần 0 và tuần 16 có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0026 < 0,05$. Ở nhóm II có 27 bệnh nhân được siêu âm, độ dày trên siêu âm giảm trung bình sau 8 tuần là 0,255 mm sau 16 tuần là 0,507 mm, sự khác biệt giữa các tuần 0 và tuần 8, tuần 0 và tuần 16 không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Ở nhóm I có 4/36 bệnh nhân gặp tình tác dụng phụ phỏng nước sau bắn laser, ở nhóm II không có trường hợp nào ghi nhận tác dụng phụ.

Kết luận: Điều trị kết hợp bôi timolol maleate kết hợp laser màu xung là một lựa chọn hiệu quả và an toàn trong điều trị u máu sơ sinh thể nông.

Từ khóa: U máu sơ sinh, laser màu xung (PDL), timolol.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tổn thương mạch máu ở trẻ sơ sinh được chia thành 2 nhóm chính: U mạch máu và dị dạng mạch máu. U mạch máu (còn gọi là u máu) là những khối u do sự tăng sinh tế bào nội mô quá mức, bao gồm u mạch máu sơ sinh (hay u mạch máu trẻ sơ sinh) và u mạch máu bẩm sinh. U mạch máu sơ sinh là những khối u mạch máu chưa phát triển đầy đủ khi trẻ mới sinh ra và phát triển nhanh trong những tháng đầu đời. U mạch máu bẩm sinh là u mạch máu đã phát triển đầy đủ khi mới sinh [1].

U mạch máu sơ sinh là khối u lành tính thường gặp nhất ở trẻ sơ sinh. Bệnh thường gặp ở người da trắng,

nữ thường gặp nhiều hơn nam (tỷ lệ 3/1). Một số yếu tố nguy cơ: Trẻ gái, da trắng, đẻ non, sinh đôi, sinh ba, tuổi của mẹ khi sinh cao, gia đình có tiền sử bị u máu[1].

Lâm sàng u máu có thể phân chia thành hai giai đoạn [2]:

- Giai đoạn tăng sinh (Từ sau sinh đến 6 tháng tuổi).
- Giai đoạn thoái lui (Sau 1 tuổi).

Sinh bệnh học của bệnh còn chưa được sáng tỏ đầy đủ. U máu phát triển từ hiện tượng tăng sinh

*Tác giả liên hệ

Email: lodaituy@gmail.com Điện thoại: (+84) 967134332 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD16.3371>

tế bào nội mô quá mức. Hiện nay, giả thiết về tình trạng thiếu oxy được cho là nguyên nhân gây tăng sinh các mạch máu, sự lưu hành của các tế bào gốc nguồn gốc nội mô (Endothelial progenitor cells - EPCs) trong tuần hoàn và sự hình thành các mạch máu mới để đáp ứng với tình trạng thiếu oxy tới da. Thông thường EPCs mất đi khi đứa trẻ ra đời, nhưng vẫn có thể tồn tại ở những đứa trẻ đẻ non hoặc có cân nặng thấp. Khi các tế bào này biến mất, u máu có thể thoái triển[2].

Dựa theo phân tầng nguy cơ, các biến chứng đe dọa tính mạng hoặc chức năng cũng như mong muốn ngăn ngừa đến mức tối đa biến dạng sau giai đoạn thoái triển hoặc sau điều trị, điều trị u máu có nhiều phương pháp bao gồm điều trị nội khoa (Chẹn beta giao cảm toàn thân và tại chỗ, corticoid toàn thân hoặc tại chỗ) và điều trị can thiệp (Laser, phẫu thuật và nút mạch).

Điều trị tại chỗ bằng thuốc chẹn beta giao cảm bôi, hay dùng nhất là timonol maleate. Timonol maleate được chỉ định điều trị các u mạch máu mỏng (<2mm), nông hoặc các vết loét nhỏ, giảm tái phát ở trẻ em đang dùng propranolol đường uống. Bôi lớp mỏng lên bề mặt tổn thương ngày 2-3 lần cho đến khi đạt hiệu quả[1].

Laser màu xung (bước sóng 585/595nm) được chỉ định cho các u mạch máu nhỏ, mỏng, nông sớm trong giai đoạn tăng sinh hoặc u mạch máu loét và ban đỏ sau thoái triển và giãn mạch. Điều trị tần suất mỗi 2-4 tuần cho tới khi tổn thương lành hẳn[1]. Gần đây, trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu laser màu xung kết hợp với timolol được chứng minh có hiệu quả tốt so với điều trị đơn độc trong điều trị các tổn thương u máu nông ở trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về phương pháp đánh giá hiệu quả điều trị của PDL kết hợp bôi timolol trong điều trị u máu nông ở trẻ sơ sinh, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu “Đánh giá kết quả điều trị u máu ở trẻ sơ sinh bằng laser màu xung kết hợp bôi timolol tại Bệnh viện Da liễu Trung Ương từ tháng 7/2024 đến tháng 7/2025”.

2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng tiến cứu có đối chứng.

2.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 07/2024 đến tháng 07/2025.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Da liễu Trung ương; Khoa Laser và Sản sóc da Bệnh viện Da liễu Trung ương.

2.4. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán u máu sơ sinh thể nông đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 07/2024 đến tháng 07/2025.

- *Tiêu chuẩn lựa chọn*

+ Bệnh nhân được chẩn đoán u máu sơ sinh thể nông, trong giai đoạn tăng sinh (tổn thương tăng kích thước trong 2-3 tháng gần đây, < 1 tuổi)

+ Bệnh nhân và người giám hộ đã được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- *Tiêu chuẩn loại trừ*

+ Bệnh nhân u máu thuộc các thể khác hoặc kèm theo các hội chứng như hội chứng PELVIS, hội chứng PHACE,...

+ Bệnh nhân đã được điều trị bằng một trong các phương pháp điều trị toàn thân, tại chỗ, tiêm nội tổn thương hoặc can thiệp trước đây.

+ Bệnh nhân có chống chỉ định timolol bôi hoặc với laser màu xung.

2.5. Cỡ mẫu, chọn mẫu

- Cỡ mẫu:

Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

+ $n=n_1$: cỡ mẫu nhóm nghiên cứu (laser màu xung kết hợp bôi timolol 0.5%);

+ $n=n_2$: cỡ mẫu nhóm đối chứng (được điều trị bằng bôi timolol đơn thuần);

+ $Z_{1-\alpha/2}$ hệ số tin cậy 95% (=1.96);

+ $Z_{1-\beta}$ lực mẫu 69% (= 0,5);

+ p_1 : tỷ lệ bệnh nhân nhóm nghiên cứu đạt kết quả tốt: ước lượng 80%

+ p_2 : tỷ lệ bệnh nhân nhóm đối chứng đạt kết quả tốt: ước lượng 50%

$$p=(p_1 + p_2)/2$$

Kết quả tính toán cỡ mẫu cho mỗi nhóm $n_1, n_2 \geq 30$.

Theo công thức trên chúng tôi lấy nhóm nghiên cứu là 30 bệnh nhân và nhóm đối chứng là 30 bệnh nhân. Số bệnh nhân này được chọn theo phương pháp ngẫu nhiên.

Kết quả có tổng số 69 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu chia làm 2 nhóm. Nhóm I gồm 36 bệnh nhân điều trị kết hợp laser màu xung và bôi timolol, nhóm II gồm 33 bệnh nhân điều trị bôi timolol đơn thuần.

2.6. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.6.1. Trước nghiên cứu

- Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân.
- + Bệnh nhân được chẩn đoán xác định u máu sơ sinh thể nông, chẩn đoán xác định bằng lâm sàng và cận lâm sàng nếu cần thiết
- + Bệnh nhân đáp ứng theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.
- + Bệnh nhân được đề nghị tham gia nghiên cứu, được giải thích về phương pháp điều trị, ưu điểm, nhược điểm.
- + Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, người giám hộ ký cam kết điều trị theo mẫu.
- Bước 2: Nghiên cứu viên phỏng vấn, khám lâm sàng, hoàn thành mẫu bệnh án nghiên cứu.
- + Thu thập thông tin cá nhân, bệnh sử, tiền sử theo mẫu bệnh án nghiên cứu (xem Phụ lục 1).
- + Khám lâm sàng: đánh giá thể lâm sàng, màu sắc, hình thái, tính chất, kích thước, phân bố, xác định tuýp da theo Fitzpatrick.
- + Cận lâm sàng: Đánh giá độ dày tổn thương trên siêu âm (vị trí dày nhất)
- + Chụp ảnh tổn thương.
- Bước 3: Giải thích, tư vấn bệnh nhân và người giám hộ trước khi bắt đầu điều trị.

2.6.2. Tiến hành điều trị.

Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: điều trị bằng timolol maleate 0.5% và điều trị bằng laser màu xung kết hợp timolol maleate 0.5%.

Phác đồ điều trị bằng Laser màu xung kết hợp Timolol maleate 0.5%.

Mỗi bệnh nhân được điều trị trong vòng 16 tuần. Trong đó, bệnh nhân được can thiệp bằng laser màu xung vào tuần 0-4-8-12-16 và bôi dung dịch timolol 0.5%.

- Bước 1: Chuẩn bị.
- + Chuẩn bị bệnh nhân: Lau sạch, sát trùng vùng tổn thương bằng gạc sạch.
- + Đeo kính mắt bảo vệ với người tiến hành thủ thuật và bệnh nhân.
- Laser VBeam điều trị 1 tháng/lần. Hẹn tái khám sau mỗi 4 tuần.
- Chế độ tùy chỉnh: Sử dụng mật độ công suất 6 – 10J/cm², kích thước chùm tia 5-7 mm, độ rộng xung 0.45-1.5 ms.
- Khởi động máy laser.

- Bước 2: Điều trị bằng laser màu xung.
 - + Thực hiện trên tổn thương.
 - + Bệnh nhân được thực hiện laser màu xung vào tuần 0 – 4 – 8 – 12 – 16 của quá trình điều trị, bởi bác sĩ chuyên khoa da liễu có chuyên môn về laser.
 - + Thực hiện trên toàn bộ tổn thương, một pass, điểm end point trên lâm sàng là xuất huyết ngay tại tổn thương.
 - + Trong trường hợp không đạt end point thì đi thêm, nhưng không quá 3 pass trong 1 buổi (thường 1-2 pass, với chồng lấp 10 – 20%, theo dõi sát ban đỏ, phù, dừng ngay và chườm mát khi xuất hiện bầm tím)
 - + Chườm lạnh, đắp mặt nạ lạnh ngay sau thủ thuật.
 - + Hướng dẫn chăm sóc tại chỗ tại nhà. (Uống paracetamol nếu đau nhiều những ngày đầu, ghi nhận các tác dụng không mong muốn khác)
 - Bước 3: Điều trị timolol maleate 0.5%
 - + Bệnh nhân được kê đơn thuốc Timolol maleate 0.5%, sử dụng ngay ngày điều trị bằng laser.
 - + Thực hiện trên toàn bộ tổn thương.
 - + Cách sử dụng
 - Vệ sinh sạch vùng có u máu.
 - + Nhỏ timolol 0.5% trực tiếp lên vùng bị u máu. U máu kích thước nhỏ thì 1 giọt/ lần. U máu kích thước lớn thì 1 giọt cho vùng diện tích 4-5cm², nếu lớn thì cần nhiều giọt hơn.
 - + Không nên dùng tăm bông để thoa thuốc, vì thuốc thấm vào bông không còn liều lượng mong muốn.
 - + Tần suất bôi: 2 lần/ngày.
 - + Thời gian: 16 tuần.
 - Bước 4: Hướng dẫn bệnh nhân theo dõi và hẹn lịch tái khám.
 - Phác đồ điều trị bằng timolol Maleate 0.5% đơn thuần.
 - + Bước 1: Thăm khám, kê đơn điều trị Timolol maleate 0.5%
 - ++ Bệnh nhân được kê đơn thuốc timolol maleate 0.5%
 - ++ Thực hiện trên toàn bộ tổn thương.
 - ++ Cách sử dụng: tương tự như trên
 - + Bước 2: Hướng dẫn bệnh nhân theo dõi và hẹn lịch tái khám
- ### 2.6.3. Theo dõi điều trị
- Bệnh nhân được khám đánh giá trước điều trị vào tuần 0.

- Bệnh nhân được tái khám vào các tuần 4 – 8 – 12 – 16 (kết thúc điều trị). Mỗi lần tái khám, bệnh nhân được khám lâm sàng, chụp ảnh tổn thương, siêu âm đánh giá độ dày sau mỗi 8 tuần, (siêu âm là đánh giá bổ sung tự nguyện; tất cả bệnh nhân đều được mời tham gia và có thể từ chối mà không ảnh hưởng điều trị), ghi nhận tác dụng không mong muốn khi kết thúc điều trị.

- Đo diện tích ảnh bằng phần mềm ImageJ chuẩn hóa theo tỉ lệ các phần của cơ thể. Ảnh được mã hóa ngẫu nhiên và hai bác sỹ đo độc lập, nếu chênh lệch > 10%, một người thứ 3 giám định. (ICC[2,2] = 0,91; 95%CI 0,86 – 0,94). % diện tích còn lại được xác định là: %diện tích còn lại = $100 \times At/Ao$

- Chụp ảnh tổn thương: Bệnh nhân được chụp cùng một máy ảnh, tư thế, khoảng cách và cân bằng ánh sáng để đảm bảo độ thống nhất về màu sắc tổn thương.

2.7. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu.

Số liệu được mã hóa và xử lý theo chương trình SPSS 23.0.

Các số liệu định lượng được biểu hiện dưới dạng $\bar{X} \pm SD$.

Các biến định tính sẽ được biểu diễn dưới dạng số đếm (n) và tỷ lệ phần trăm (%).

- Kiểm định so sánh:

+ Đối với biến định tính sử dụng test so sánh χ^2 . Trong trường hợp có trên 20% số ô có tần số mong đợi nhỏ hơn 5 thì sử dụng Fisher's exact test.

+ Đối với biến định lượng so sánh các giá trị bằng T – test.

+ Sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$, độ tin cậy 95%.

2.8. Đạo đức trong nghiên cứu

Mọi số liệu thu được chỉ phục vụ cho công tác nghiên cứu, không sử dụng cho mục đích khác.

Tất cả các bệnh nhân đều được giải thích về mục tiêu nghiên cứu và ký vào bản thỏa thuận tham gia nghiên cứu. Thông tin về bệnh nhân đều được giữ bí mật.

Bệnh nhân dưới 18 tuổi phải được sự đồng ý của cha mẹ hoặc người giám hộ khi tham gia nghiên cứu.

Bệnh nhân được khai thác kỹ về tiền sử bệnh lý và được thực hiện các xét nghiệm (nếu cần) để loại trừ các chống chỉ định.

Theo dõi để kịp thời phát hiện và xử lý các tác dụng không mong muốn của thuốc trong quá trình điều trị.

Nghiên cứu này được thông qua Hội đồng đạo đức

của Bệnh viện Da liễu Trung Ương và Hội đồng thông qua đề cương số 39/ HDDD – BVDLTW ngày 20/11/2024.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung	Nhóm I	%	Nhóm II	%	p
Nhóm tuổi					
< 3 tháng	6	16,67	11	33,33	0,73
3-6 tháng	20	55,56	12	36,36	
6-9 tháng	6	16,67	5	15,15	
9-12 tháng	1	2,78	4	12,12	
>12 tháng	3	8,33	1	3,03	
Trung bình	0,46 ± 0,28		0,41 ± 0,29		
Giới					
Nữ	24	66,67	20	60,60	0,63
Nam	12	33,33	13	39,39	
Vị trí phân bố					
Đầu mặt cổ	13	36,11	15	45,45	0,23
Chi trên	9	25	4	12,12	
Thân mình	10	27,78	6	18,18	
Chi dưới	4	11,11	8	24,24	
Biến chứng					
Có	0	0	1	3,03	0,48
Không	36	100%	32	96,97	

Nghiên cứu tiến hành trên 69 bệnh nhân được chẩn đoán u máu sơ sinh thể nông, nhóm I gồm 36 bệnh nhân điều trị kết hợp laser màu xung và timolol bôi, nhóm II điều trị timolol bôi đơn thuần đến khám tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 7/2024 đến tháng 7/2025.

- Về tuổi: Bảng 3.8 cho thấy độ tuổi trung bình ở nhóm I là $0,46 \pm 0,28$ và nhóm II là $0,41 \pm 0,29$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,73 > 0,05$. Độ tuổi đến khám nhiều nhất ở cả 2 nhóm là 3-6 tháng,

nhóm tuổi 9-12 tháng là nhóm tuổi đến khám ít nhất ở nhóm I và nhóm II độ tuổi đến khám ít nhất thuộc về nhóm tuổi > 12 tháng chỉ với 1/33 bệnh nhân.

- Về giới tính: ở cả 2 nhóm giới nữ chiếm chủ yếu với 66,67% ở nhóm I và 60,60% ở nhóm 2, tỉ lệ nữ/nam ở 2 giới lần lượt là 24/12 và 20/13. Sự khác biệt tỉ lệ nữ/nam giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p=0,63>0,05$.

- Về vị trí phân bố tổn thương: Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 69 tổn thương trong đó vị trí ở đầu mặt cổ chiếm nhiều nhất ở cả 2 nhóm lần lượt là 36,11% ở nhóm I và 45,45% ở nhóm II, ở nhóm I vị trí tổn thương ở chi dưới chiếm tỉ lệ ít nhất chiếm 11,11%, chỉ có 4 tổn thương ở vị trí chi trên ở nhóm II chiếm 12,12%. Sự khác biệt về vị trí tổn thương ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p=0,23$.

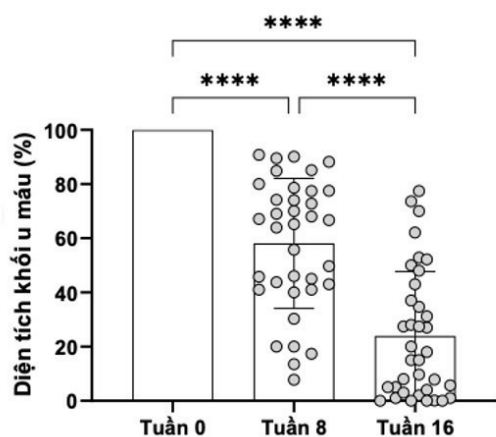
- Về biến chứng: chỉ có 1 bệnh nhân ở nhóm 2 gặp biến chứng loét và chảy máu trước khi đến điều trị. Ở nhóm II không có bệnh nhân nào gặp biến chứng được ghi nhận. Sự khác biệt về biến chứng ở 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p=0,48$.

3.2. Tỷ lệ giảm diện tích và độ dày tổn thương theo thời gian

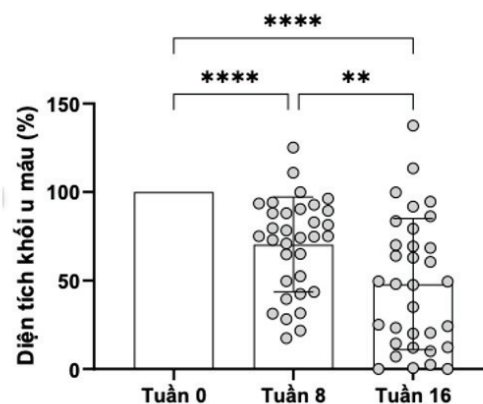
Trong số 69 bệnh nhân với tổn thương u máu thể nông tham gia vào nghiên cứu chia làm 2 nhóm, nhóm I điều trị bằng laser màu xung kết hợp bôi timolol, nhóm II điều trị bôi timolol đơn thuần.

Bảng 2. Kết quả điều trị (Thay đổi diện tích).

Nhóm	Nhóm I	Nhóm II	p
N	36	33	
Tuần 0	100 %	100 %	
Tuần 8	58,15 %	70,36 %	0,28
Tuần 16	23,96 %	47,97 %	0,003

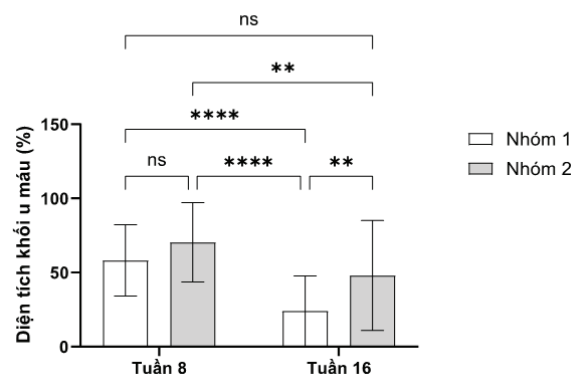


Nhóm I



Nhóm II

Fix_%Diện tích u máu_2 nhóm



So sánh 2 nhóm

Biểu đồ 1. Kết quả điều trị (Thay đổi diện tích)

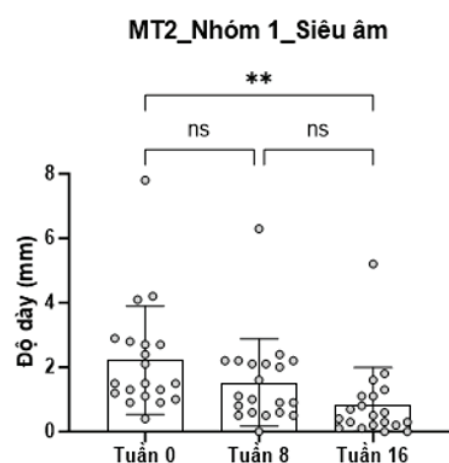
- Ở nhóm I: Kết quả cho thấy % thay đổi diện tích trung bình của tổn thương (diện tích tính theo đơn vị pixel) trước và sau điều trị còn lại 58,15% (giảm 41,85%) ở tuần thứ 8 và 23,96% (giảm 76,04%) ở tuần 16. Sự khác biệt giữa tuần 0 và tuần 8, giữa tuần 0 và tuần 16 có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

- Ở nhóm II: Kết quả cho thấy % thay đổi diện tích trung bình của tổn thương (diện tích tính theo đơn vị pixel) trước và sau điều trị lần lượt còn lại 70,36% (giảm 29,64%) ở tuần thứ 8 và 47,97% (giảm 52,03%) ở tuần 16. Ở nhóm này có 2 bệnh nhân kích thước tổn thương u máu không giảm mà tăng lên sau điều trị. Sự khác biệt giữa tuần 0 và tuần 8, giữa tuần 0 và tuần 16, có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

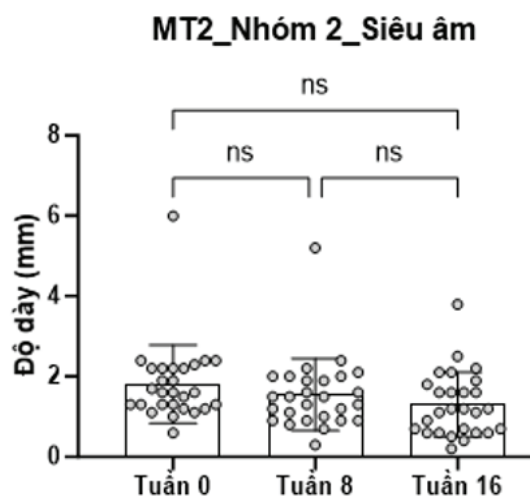
- So sánh 2 nhóm: Sau 8 tuần cải thiện về diện tích tổn thương ở nhóm điều trị kết hợp cao hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị bôi timolol đơn thuần với $p=0,26$. Tuy nhiên, sau 16 tuần tỉ lệ cải thiện về diện tích tổn thương cao hơn ở nhóm điều trị kết hợp so với nhóm bôi đơn thuần với $p=0,001$.

**Bảng 2. Kết quả điều trị
(Thay đổi độ dày trên siêu âm)**

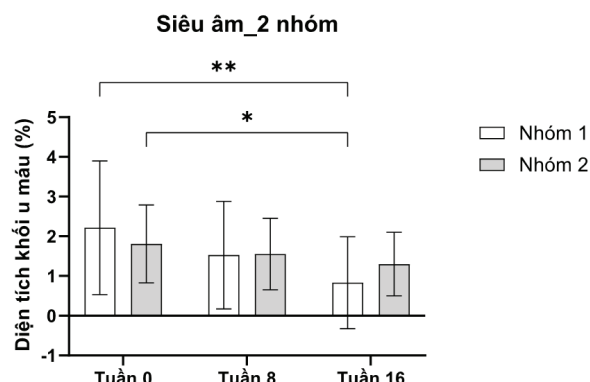
Nhóm Độ dày	Nhóm I	Nhóm II	p
N	20	27	
Tuần 0	2,215 ± 1,682	1,807 ± 0,978	
Tuần 8	1,525 ± 1,353	1,552 ± 0,900	0,99
Tuần 16	0,83 ± 1,157	1,3 ± 0,802	0,73



Nhóm I



Nhóm II



So sánh 2 nhóm

Biểu đồ 2 . Kết quả điều trị (Thay đổi độ dày)

Ở nhóm I: Trong số 36 bệnh nhân ở nhóm I, có 20 bệnh nhân được siêu âm đo độ dày tổn thương. Kết quả cho thấy độ dày trung bình của tổn thương (tính theo đơn vị mm) trước và sau điều trị ở nhóm điều trị kết hợp lần lượt là 1,525 (giảm 0,69 mm) ở tuần thứ 8 và 0,83 mm (giảm 1,39 mm) ở tuần 16. Sự khác biệt giữa tuần 0 và tuần 8 không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), giữa tuần 0 và tuần 16 có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0026$.

Ở nhóm II: Trong số 33 bệnh nhân ở nhóm II, có 27 bệnh nhân được siêu âm đo độ dày tổn thương. Kết quả cho thấy độ dày trung bình của tổn thương (tính theo đơn vị mm) trước và sau điều trị lần lượt là 1,552 mm (giảm 0,26 mm) ở tuần thứ 8 và 1,3 mm (giảm 0,51 mm) ở tuần 16. Sự khác biệt giữa tuần 0 và tuần 8, giữa tuần 0 và tuần 16 không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

So sánh 2 nhóm: Sự thay đổi độ dày trên siêu âm ở thời điểm 8 tuần và thời điểm 16 tuần cao hơn không có ý nghĩa thống kê ở nhóm điều trị kết hợp so với nhóm bôi đơn thuần.

3.2.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 7 cho thấy không ghi nhận tác dụng phụ ở các bệnh nhân điều trị timolol đơn thuần, các tác dụng phụ trong quá trình điều trị gặp ở các bệnh nhân điều trị kết hợp laser màu xung và timolol gặp ở 4 bệnh nhân (11,4%) (phồng nước sau điều trị laser). Các tác dụng phụ này giảm dần trong các tuần tiếp theo. Không có tác dụng phụ toàn thân nào ghi nhận.

Bảng 4s. Tác dụng không mong muốn

	n	%
Nhóm 1	4	11,4
Nhóm 2	0	0



Hình 1. Trường hợp u máu sơ sinh sau điều trị laser màu xung kết hợp bôi timolol

4. BÀN LUẬN

Về điều trị u máu sơ sinh bằng laser màu xung kết hợp bôi timolol, laser màu xung có bước sóng 585/595nm có tác dụng trong điều trị u máu do có tác dụng phá hủy mạch máu thông qua thuyết quang nhiệt chọn lọc làm thu nhỏ thể tích khối u, ngoài ra còn làm giảm biểu hiện VEGF làm thúc đẩy quá trình chết theo chương trình của tế bào nội mô [3,4]. Timolol maleate là thuốc chẹn beta không chọn lọc. Mặc dù cơ chế hoạt động chính xác trong việc giảm u mạch máu vẫn chưa rõ ràng, nhưng nó được cho là làm giảm lưu lượng máu qua u mạch máu bằng cách ngăn chặn các thụ thể beta-adrenergic do đó làm cho các mạch máu thắt chặt. Các tế bào gây ra sự phát triển của u mạch máu cũng bị ảnh hưởng bởi timolol, do đó u mạch máu bắt đầu giảm kích thước. Nó ức chế yếu tố tăng trưởng chịu trách nhiệm cho giai đoạn tăng sinh. Thêm vào đó, nó hỗ trợ quá trình chết theo chương trình dẫn đến sự thoái triển của u mạch máu [5,6,7,8]. Trong các nghiên cứu gần đây, liệu pháp laser màu xung 595 nm phối hợp với dung dịch timolol 0,5% tại chỗ đã được đánh giá là an toàn và hiệu quả đối với u máu thể nông. Ví dụ, Shi và cộng sự (2021) theo dõi 167 bệnh nhi và ghi nhận tỷ lệ đáp ứng lên tới 95,5% ở nhóm điều trị sớm và 86,1% ở nhóm muộn (mốc 2 tuổi). Một nghiên cứu nhỏ hơn tại Mỹ cũng ghi nhận rằng đa số bệnh nhi đáp ứng tích cực khi thêm PDL sau khi điều trị timolol đơn độc không hiệu quả. Nghiên cứu của Asilian A và cộng sự (2015) khi so sánh PDL kết hợp với timolol so với PDL đơn thuần, kết quả thu được giảm 71,08% ở nhóm điều trị kết hợp và 54,59% ở nhóm điều trị PDL đơn thuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ngoài ra, tổng quan hệ thống và phân tích meta cho thấy hiệu quả chung của laser PDL đạt ~89% và càng nâng cao khi kết hợp với beta blocker [9,10,11]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng timolol bôi đơn thuần là liệu pháp hiệu quả và an toàn cho u máu sơ sinh dạng nông. Pope & Chakkittakandiyil (2010) ghi nhận cải thiện ~85% trên 25 bệnh nhi dùng gel 0,1% trong 6 tháng, trong khi Chan và cộng sự (2013) – một nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi – khẳng định sự cải thiện đáng kể về màu sắc và thể tích u sau 24 tuần điều trị với gel 0,5% (đánh giá lâm sàng phù hợp, tỉ lệ tác dụng phụ rất thấp). Một nghiên cứu hồi cứu lớn với 731 bệnh nhi tại 9 trung

tâm cho thấy thời gian điều trị dài, u mỏng (< 1 mm) và dạng nông là các yếu tố tiên lượng tốt nhất. Dữ liệu tổng hợp từ 31 nghiên cứu (691 bệnh nhân) cho thấy timolol tại chỗ tăng khả năng cải thiện gần 9 lần so với trước điều trị.[8, 10, 12,13, 14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ giảm diện tích sau 4 tháng điều trị là 76,04% ở nhóm điều trị kết hợp và 52,03% ở nhóm điều trị thuốc bôi đơn thuần, sự khác biệt giữa các tuần 0 và tuần 8, tuần 0 và tuần 16 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu đã được công bố trước đó. Hơn nữa tác dụng phụ chỉ gặp ở 4/36 bệnh nhân ở nhóm điều trị kết hợp còn nhóm điều trị bôi đơn thuần chúng tôi không ghi nhận tác dụng phụ tại chỗ cũng như toàn thân nào. Ngoài ra, mức độ giảm độ dày tổn thương cũng khác nhau ở 2 nhóm, ở nhóm điều trị kết hợp có 20 bệnh nhân được siêu âm đo độ dày tổn thương, độ dày trên siêu âm giảm trung bình sau 8 tuần là 0,69 mm, sau 16 tuần là 1,39mm, sự khác biệt giữa tuần 0 và tuần 8 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên sự khác biệt giữa giữa tuần 0 và tuần 16 có ý nghĩa thống kê với $p = 0,0026 < 0,05$. Ở nhóm 2 có 27 bệnh nhi được siêu âm, độ dày trên siêu âm giảm trung bình sau 8 tuần là 0,255 mm sau 16 tuần là 0,507 mm, sự khác biệt giữa tuần 0 và tuần 8, giữa tuần 8 và tuần 16 không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

5. KẾT LUẬN

Điều trị kết hợp bôi Timolol maleate kết hợp laser màu xung là một lựa chọn hiệu quả và an toàn điều trị u máu sơ sinh thể nông.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Hướng Dẫn Chẩn Đoán và Điều Trị Các Bệnh Da Liễu. Accessed June 4, 2024.
- [2] Nguyễn Văn Thường. Hình Ảnh Lâm Sàng, Chẩn Đoán và Điều Trị Trong Chuyên Ngành Da Liễu. Vol 2. Nhà xuất bản Y học; 2019. Accessed June 4, 2024.
- [3] Lê Hữu Doanh. Ứng dụng laser, ánh sáng và các thiết bị phát năng lượng trong chuyên ngành da liễu.; 2023.
- [4] Cao Y, Wang F, Jia Q, et al. One Possible Mech-

- anism of Pulsed Dye Laser Treatment on Infantile Hemangioma: Induction of Endothelial Apoptosis and Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) Level Changes. *J Lasers Med Sci*. 2014;5(2):75-81.
- [5] Bhat YJ, Yaseen A, Hassan I. Topical timolol maleate: An effectual and safe recourse for infantile hemangiomas. *Indian Dermatol Online J*. 2016;7(2):124-125. doi:10.4103/2229-5178.178076.
- [6] Ni N, Langer P, Wagner R, Guo S. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. 2011;129(3):377-379. doi:10.1001/archophthalmol.2011.24.
- [7] Khunger N, Pahwa M. Dramatic response to topical timolol lotion of a large hemifacial infantile haemangioma associated with PHACE syndrome. *Br J Dermatol*. 2011;164(4):886-888. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.10177.x
- [8] Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol*. 2010;146(5):564-565. doi:10.1001/archdermatol.2010.67
- [9] Shi L, Xu Z, An J, Yang L, Jiang H, Liu W, et al. Timing and efficacy of 595-nm pulsed-dye laser combined with 0.5% timolol maleate solution for superficial infantile hemangiomas: a retrospective study of 167 cases. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:1667-73. doi:10.2147/CCID.S333245.
- [10] Zhuang L, Liao Y, Li X, Liu Y. Novel combination: topical timolol and pulsed dye laser therapy for early, effective, safe treatment of infantile hemangiomas. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2016;7(4):1000410. doi:10.4172/2155-9554.1000410.
- [11] Li Y, Wang S, Zhou J, Liu X, Xu Y. Efficacy and safety of pulsed dye laser treatment for infantile hemangiomas: a meta-analysis. *QJM*. 2015;108(6):473-8. doi:10.1093/qjmed/hcu227.
- [12] Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. Topical timolol for infantile hemangiomas: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol*. 2013;169(2):304-10. doi:10.1111/bjd.12348.
- [13] Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol for treatment of superficial hemangiomas of infancy. *Clin Exp Dermatol*. 2013;38(2):143-6. doi:10.1111/j.1365-2230.2012.04362.x.
- [14] Yu Z, Li X, Liu Y, Li Y, Zhang J, Zhang L. Topical timolol therapy for superficial infantile hemangiomas: analysis of efficacy and safety in 101 cases. *J Dermatol Treat*. 2013;24(3):202-6. doi:10.3109/09546634.2012.677022.