

GIÁ TRỊ CỦA TEST DA VÀ KẾT QUẢ GIẢM MẮN CẢM NHANH VỚI HUYẾT THANH KHÁNG DẠI TINH CHẾ SAR

Nguyễn Văn Hồng Quân✉, Nguyễn Văn Đoàn

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu nhằm xác định giá trị của test da và kết quả giảm miễn cảm nhanh với SAR, một huyết thanh kháng dại nguồn gốc từ ngựa sản xuất tại Việt Nam. 192 bệnh nhân (BN) có test da dương tính hoặc quá miễn nhanh với SAR ở cơ sở tiêm phòng được làm test nội bì ở 3 độ pha loãng (1:10, 1:100 và 1:1000) với chứng âm. Kỹ thuật được tiến hành theo hướng dẫn ENDA/EAACI 2015. Nếu kết quả dương tính, test kích thích được thực hiện và giảm miễn cảm khi có bất kì phản ứng dị ứng nào. Trong 184 bệnh nhân có test dương tính ở cơ sở tiêm phòng, chỉ 15,6% dương tính ở cùng nồng độ khi test tại Trung tâm Dị ứng. Giá trị dự đoán âm tính của test nội bì ở 3 nồng độ trên lần lượt là 97,3%, 96,2% và 89,3%. Giảm miễn cảm được tiến hành ở 27 bệnh nhân, có 1 trường hợp thất bại. Test da với SAR cần được chuẩn hóa để cải thiện giá trị dự đoán. Giảm miễn cảm là phương pháp có hiệu quả nếu bệnh nhân dị ứng SAR.

Từ khóa: Dị ứng huyết thanh kháng dại, SAR, giảm miễn cảm, test da.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh dại là một bệnh truyền nhiễm nguy hiểm lây truyền qua tiếp xúc với động vật bị dại. Mặc dù nước ta đã và đang nỗ lực phòng chống bệnh dại nhưng hàng năm vẫn có nhiều bệnh nhân mắc dại. Điều trị dự phòng sau phơi nhiễm dại với vaccin và huyết thanh kháng dại có ý nghĩa quan trọng do tỉ lệ tử vong khi phát bệnh gần như 100%. Ở các nước đang phát triển, huyết thanh kháng dại có nguồn gốc từ ngựa (ERIG) có hiệu quả tốt và giá thành thấp là lựa chọn hàng đầu cho BN có chỉ định.¹ Tuy nhiên ERIG có thể gây ra một số phản ứng dị ứng như phản vệ hay bệnh huyết thanh. Tỉ lệ dị ứng khác nhau tùy từng sản phẩm, phụ thuộc vào độ tinh khiết (< 1% với huyết thanh của Viện Pasteur Pháp, 4,02% với huyết thanh của Thụy Sĩ sản xuất).²

Test da (bao gồm test lấy da và test nội bì) từ

lâu đã được tiến hành với ERIG, chủ yếu ở các nước phải sử dụng ERIG số lượng lớn như Thái Lan, Ấn Độ, Braxin, tuy nhiên chưa có sự thống nhất trong cách thực hiện cũng như vai trò thực sự của test da. Các nghiên cứu của các tác giả như Sunitha,³ Sudarshan,⁴ Tantawichien⁵ khác nhau về nồng độ huyết thanh làm test, thời gian đọc kết quả, tiêu chuẩn test dương tính, và cũng không tuân theo các nguyên tắc cơ bản về test da trong dị ứng học như vai trò của nồng độ không kích ứng, chứng âm tính (Bảng 1). Trong khi đó, WHO gần đây đã không còn khuyến cáo làm test da với ERIG trước khi sử dụng.⁶ Ở Việt Nam, đã ghi nhận một số trường hợp phản vệ nghiêm trọng với huyết thanh kháng dại SAR, nhưng chưa có nghiên cứu nào đánh giá về giá trị của test da và độ an toàn của SAR, test da (chủ yếu là test nội bì mà không làm test lấy da) vẫn được làm thường quy tại cơ sở tiêm phòng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Trong một số trường hợp, khi bệnh nhân có biểu hiện dị ứng nhưng chưa dùng đủ liều huyết thanh kháng dại, giảm miễn cảm với SAR được tiến hành khi không có các lựa chọn thay thế như

Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Hồng Quân

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenvanhongquan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 19/03/2021

Ngày được chấp nhận: 24/05/2021

huyết thanh kháng đại nguồn gốc từ người hay huyết thanh kháng đại phân đoạn F(ab')₂ siêu tinh chế từ ngựa. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá giá trị của test da với huyết thanh kháng đại tinh chế SAR.
2. Đánh giá hiệu quả của giảm mẫn cảm với huyết thanh kháng đại tinh chế SAR.

Bảng 1. Đặc điểm kĩ thuật test da của một số tác giả

Tác giả	Độ pha loãng	Thể tích test nội bì (ml)	Chứng âm	Thời gian đọc test (phút)	Tiêu chuẩn dương tính
Tantawichien (1995)	1:100	0,02	Có	10	Sẩn > 5mm
Sudarshan (2011)	1:10	0,1	Có	20	Sẩn > 10mm
Sunitha (2015)	1:10	0,1	Không	30	Sẩn > 10mm

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân có chỉ định tiêm SAR, có test nội bì dương tính ở cơ sở tiêm phòng nên chưa được tiêm SAR, hoặc test nội bì âm tính ở cơ sở tiêm phòng nên đã được tiêm một phần liều SAR, hoặc có tiền sử phản vệ nặng được chuyển thẳng lên trung tâm Dự ứng- Miễn dịch lâm sàng và có biểu hiện dị ứng. Những bệnh nhân được chẩn đoán xác định có dị ứng SAR nhưng vẫn có chỉ định tiêm SAR sẽ được giảm mẫn cảm.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang có tình trạng nặng hay cơn dị ứng cấp tính:
 - + Huyết áp < 90/60 mmHg, nhịp tim > 100 chu kì/phút khi nghỉ ngơi.
 - + Suy hô hấp: Thở nhanh > 20 chu kì/phút khi nghỉ ngơi, co kéo cơ hô hấp phụ, SpO₂ < 94%.
 - + Ban mào đầy toàn thân, phù quinke, đau bụng, co thắt đường thở.
- Bệnh nhân đang có tổn thương trên da tại các vị trí làm test.
- Bệnh nhân đang dùng các thuốc điều trị dị

ứng hoặc các thuốc ảnh hưởng đến quá trình làm test hay cấp cứu phản vệ (kháng histamine H1 thế hệ 1: không dùng trước test da ít nhất 1 ngày; kháng histamine H1 thế hệ 2: không dùng trước test da ít nhất 7 ngày; beta-blocker: không dùng trước test da ít nhất 5 lần thời gian bán thải của thuốc).

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 8/2019 đến tháng 9/2019.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Dự ứng – Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai.

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, tiền cứu.

Cỡ mẫu: mẫu lâm sàng thuận tiện. Chúng tôi đã chọn được 192 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu:

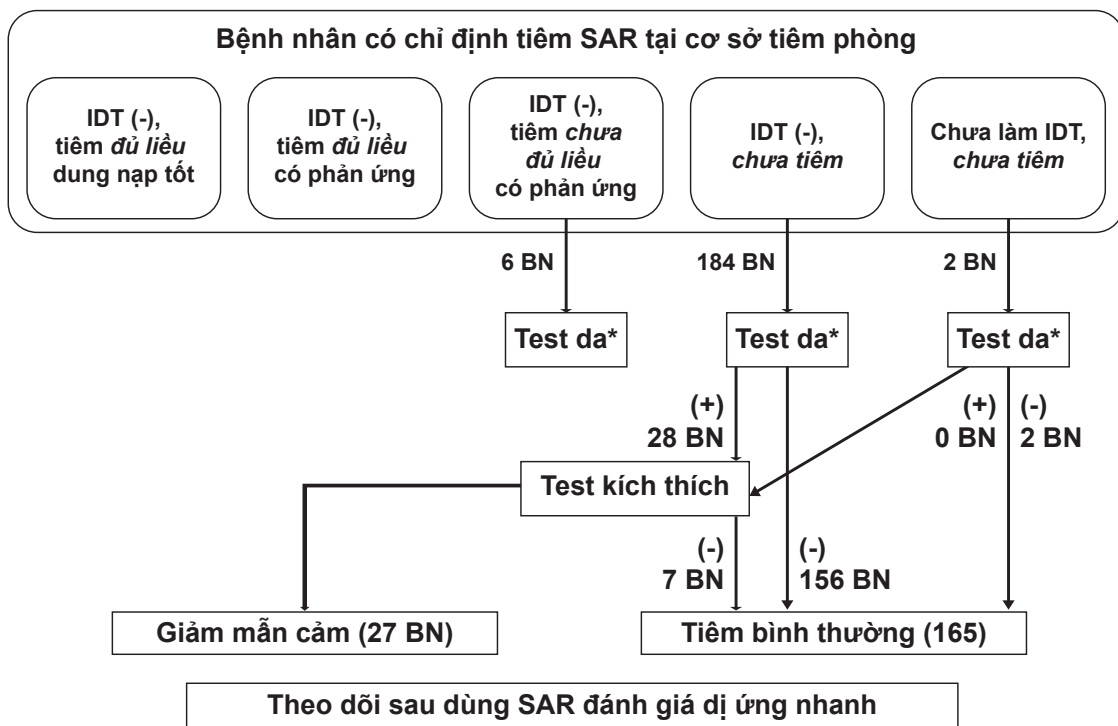
- Lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu theo các tiêu chuẩn đã đề ra.
- Tiến hành test da: test lấy da với SAR không pha loãng và test nội bì ở các độ pha loãng 1:10, 1:100 và 1:1000. Test kích thích khi test da dương tính.

- Bệnh nhân được xác định là có dị ứng với SAR nếu sau khi sử dụng SAR có ít nhất một trong các biểu hiện: mày đay, phù quinke, đau bụng, tụt huyết áp, co thắt đường thở.
- Giảm mẫn cảm nếu bệnh nhân được chẩn

đoán dị ứng với SAR nhưng vẫn có chỉ định dùng SAR.

- Tính toán độ nhạy, độ đặc hiệu của test da, tỉ lệ thành công của giảm mẫn cảm.

Quy trình tiến hành nghiên cứu (Hình 1):



Hình 1. Tóm tắt quy trình nghiên cứu

* Thực hiện tại Trung tâm Dị ứng và Miễn dịch lâm sàng, bao gồm test lấy da với SAR nguyên chất, test nội bì với SAR ở 3 độ pha loãng: 1:10, 1:100 và 1:1000.

IDT: test nội bì; BN: bệnh nhân

Các bệnh nhân được khai thác tiền sử dị ứng, các bệnh dị ứng – miễn dịch, kết quả test da và tiêm phòng đại tại cơ sở ban đầu. Sau đó những BN này được làm test lấy da với SAR nguyên chất, test nội bì ở 3 độ pha loãng 1:10, 1:100 và 1:1000. Các test này được thực hiện theo hướng dẫn của ENDA/EAACI 20157:

- Test lấy da: Nhỏ dị nguyên là SAR nguyên chất, chứng dương (histamin 1 mg/ml) và chứng âm (NaCl 0,9%) lên da vùng mặt trước cẳng tay, cách nhau ít nhất 3 cm. Lấy da bằng

kim lấy chuyên dụng và đọc kết quả sau 20 phút. Nếu vị trí lấy chứng dương và SAR tạo thành sẩn có đường kính ≥ 3 mm so với chứng âm thì kết luận test lấy da dương tính với SAR.

- Test nội bì: Tiêm trong da bằng kim 0,5 mm x 16 mm khoảng 0,02-0,05 ml SAR ở 3 độ pha loãng 1:10, 1:100 và 1:1000, cùng với chứng âm (NaCl 0,9%) vào da mặt trước cẳng tay, đảm bảo tạo thành các sẩn đường kính khoảng 3-5 mm, các vị trí cách nhau ít nhất 3 cm. Khoanh tròn theo chu vi của sẩn và ghi lại đường kính ban đầu. Đọc kết quả sau 20

phút, đo lại đường kính sẩn và so sánh với đường kính ban đầu. Nếu đường kính chứng âm không tăng lên, đường kính sẩn ở vị trí SAR ≥ 3 mm so với đường kính ban đầu thì kết luận dương tính ở nồng độ tương ứng.

Trong trường hợp test da âm tính, BN sẽ được dùng SAR theo hướng dẫn của WHO (thấm và tiêm tối đa có thể về mặt giải phẫu vào vùng xung quanh và miệng vết thương, phần còn lại tiêm bắp). Các BN có test da dương tính sẽ được test kích thích bằng cách tiêm theo phương pháp Besredka: tiêm bắp 0,1 ml, theo dõi trong 30 phút, nếu không có phản ứng tiêm bắp tiếp 0,25 ml, theo dõi trong 30 phút. Nếu không có phản ứng, BN được dùng SAR theo hướng dẫn WHO. Nếu tiêm thử theo phương pháp Besredka xuất hiện các phản ứng quá mẫn (ban mày đay, phù quinke, đau bụng, tụt huyết áp, rale rít ở phổi), BN sẽ được tiến hành giảm mẫn cảm nhanh. Phác đồ giảm mẫn cảm được tối ưu hóa cho từng bệnh nhân dựa trên nồng độ test da dương tính, mức độ phản ứng dị ứng đã xảy ra, liều cần tiêm. Nguyên tắc giảm mẫn cảm là tăng dần liều dùng cho bệnh nhân sau mỗi khoảng thời gian nhất định. Các BN đã tiêm ở tuyến trước và có phản ứng quá mẫn sẽ được giảm mẫn cảm mà không phụ thuộc kết quả test da.

Tất cả BN dùng SAR đều được theo dõi sát trong ít nhất 3 giờ sau khi tiêm và ghi lại phản ứng dị ứng nếu xảy ra. Các thông tin thu được sẽ được đưa vào phân tích, tính toán độ nhạy, độ đặc hiệu của mỗi test, kết quả của phương pháp giảm mẫn cảm.

3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo thuật toán thống kê

trên máy tính sử dụng phần mềm thống kê y học SPSS 20.0.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ chặt chẽ đạo đức y học. Người bệnh được giải thích chi tiết về sự cần thiết, lợi ích, nguy cơ của test da, test kích thích và sử dụng huyết thanh kháng đại SAR, có thể từ chối tham gia nghiên cứu bất kì lúc nào. Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi chặt chẽ trong và sau làm test, ở điều kiện sẵn sàng cấp cứu phản vệ. Nếu bệnh nhân dị ứng với huyết thanh kháng đại SAR, các lựa chọn thay thế như huyết thanh nguồn gốc từ người hay huyết thanh ngựa siêu tinh chế phân đoạn F(ab')₂ sẽ được ưu tiên. Trong trường hợp bắt buộc phải giảm mẫn cảm, phác đồ được xây dựng cá nhân hóa tối đa cho từng bệnh nhân nhằm hạn chế các nguy cơ có thể xảy ra.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu có 192 bệnh nhân bao gồm 184 bệnh nhân đã làm test nội bì cho kết quả dương tính với SAR tại các cơ sở tiêm phòng đại, 6 bệnh nhân có test âm tính đã tiêm một phần liều huyết thanh SAR và xuất hiện phản ứng quá mẫn (4 bệnh nhân bị mày đay được điều trị bằng kháng histamin H1 thế hệ 1, 1 bệnh nhân phản vệ độ 2 và 1 bệnh nhân phản vệ độ 3 được điều trị bằng adrenalin, kháng histamin H1 thế hệ 1 và corticoid tĩnh mạch), và 2 trường hợp có tiền sử phản vệ nguy kịch với kháng sinh. Những bệnh nhân được dùng thuốc kháng histamin H1 thế hệ 1 đều được chờ đủ 24 giờ trước khi làm lại test da.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Không dị ứng SAR (n = 162)	Dị ứng SAR (n = 31)	
Tuổi trung bình (năm)	40,73 ± 16,83	44,52 ± 9,68	p = 0,087
Tỉ lệ nam/nữ (%)	46,0/54,0	58,1/41,9	p = 0,217
Số bệnh nhân có tiền sử dị ứng thuốc (%)	6 (3,7%)	1 (3,2%)	
Tỉ lệ bệnh nhân có tiền sử bệnh lí dị ứng	7 (4,3%)	0	

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 31 bệnh nhân (16,15%) được chẩn đoán xác định quá mẫn nhanh với SAR, đặc biệt, ghi nhận 2 trường hợp sốc phản vệ với SAR. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính, độ tuổi trung bình, tiền sử bệnh lí dị ứng hay tiền sử dị ứng thuốc giữa nhóm dị ứng và không dị ứng với huyết thanh kháng đại SAR (Bảng 2).

2. Kết quả test da với huyết thanh kháng đại SAR.

Trong số 184 bệnh nhân có test nội bì dương tính ở cơ sở tiêm phòng, có 28 bệnh nhân (15,2%) có test nội bì dương tính ở cùng nồng độ 1:100 khi tiến hành tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai.

Bảng 3. Giá trị chẩn đoán của test nội bì ở các độ pha loãng (Phân kết quả)

IDT	Se (%)	Sp (%)	NPV (%)	PPV (%)	AC
1:10	87,1	89,4	97,3	61,4	89,1
1:100	80,6	95,0	96,2	75,8	92,7
1:1000	38,7	98,8	89,3	85,7	89,1

IDT: intradermal test, test nội bì; Se: sensitivity: độ nhạy; Sp: specificity: độ đặc hiệu

NPV: negative predictive value, giá trị tiên lượng phản ứng âm tính

PPV: positive predictive value, giá trị tiên lượng phản ứng dương tính

Ac: accuracy: độ chính xác

Chỉ có 1 trường hợp test lấy da dương tính trong tổng số 192 bệnh nhân được làm test, đây là bệnh nhân đã được tiêm một phần SAR ở cơ sở tiêm phòng và có biểu hiện mày đay. Bệnh nhân này sau đó được làm test nội bì có kết quả dương tính ở độ pha loãng 1/10, âm tính ở độ pha loãng 1:100 và 1:1000. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị phản ứng âm tính, dương tính của test nội bì ở các độ pha loãng 1:10, 1:100 và 1:1000 được mô tả trong Bảng 3.

3. Kết quả giảm mẫn cảm

Bảng 4. Các trường hợp có phản ứng trong giảm mẫn cảm (Phần kết quả)

Bệnh nhân	Phản ứng	Thời điểm	Nồng độ tối đa có IDT (-)	Điều trị	Kết cục GMC (về dị ứng)
BN 1	Tụt huyết áp, ban mào đay toàn thân	Sau giảm mẫn cảm 1 giờ	1/100.000	Adrenalin truyền TM liên tục. Ổn định sau 2 ngày.	Thất bại (đã xảy ra sốc PV)
BN 2	Ban mào đay	Bước 9	1/10.000	Kháng histamine. Không phải dùng GMC	Thành công (Không có thêm phản ứng dị ứng)
BN 3	Ban mào đay, buồn nôn	Bước 8	1/10.000	Kháng histamine. Không phải dùng GMC	Thành công
BN 4	Đau đầu, đau bụng nhẹ	Bước 12	1/10.000	Tự cải thiện sau 30 phút	Thành công

GMC: giảm mẫn cảm

IDT: test nội bì

BN: Bệnh nhân

Có 27 bệnh nhân được giảm mẫn cảm, trong đó có 6 trường hợp do đã tiêm một phần liều và có biểu hiện dị ứng ở cơ sở tiêm phòng, 21 bệnh nhân do xuất hiện phản ứng dị ứng khi thử thách theo phương pháp Besredka (chủ yếu là ban mào đay). Thời gian giảm mẫn cảm trung bình là 4 giờ 45 phút, với trung bình $19,85 \pm 2,71$ bước. Kết cục giảm mẫn cảm có 1 bệnh thất bại khi xảy ra sốc phản vệ sau khi kết thúc giảm mẫn cảm 1 giờ, 3 bệnh nhân xảy ra phản ứng dị ứng nhẹ trong quá trình giảm mẫn cảm nhưng vẫn hoàn thành giảm mẫn cảm, 23 bệnh nhân hoàn thành giảm mẫn cảm mà không có phản ứng dị ứng nào. Các trường hợp có phản ứng khi giảm mẫn cảm được mô tả chi tiết trong Bảng 4.

IV. BÀN LUẬN

Nhóm bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu của chúng tôi bao gồm các bệnh nhân đã làm test nội bì với huyết thanh kháng đại SAR tại tuyến dưới cho kết quả dương tính, hoặc đã tiêm ở tuyến dưới và xuất hiện phản ứng dị ứng, hoặc có tiền sử dị ứng nặng nề. Những bệnh nhân này được xếp vào nhóm có nguy cơ dị ứng cao hơn so với quần thể dân số chung và không đại diện cho quần thể bệnh nhân có chỉ định tiêm huyết thanh kháng đại. Đó cũng

là lí do tỉ lệ bệnh nhân dị ứng nhanh với huyết thanh kháng đại SAR của chúng tôi (16,15%) cao hơn nhiều so với tỉ lệ chung mà WHO đưa ra (tỉ lệ phản vệ ở tất cả mức độ khoảng 1/150.000 lần tiêm).⁸

Các trường hợp phản vệ nặng với huyết thanh kháng đại nguồn gốc từ ngựa rất hiếm gặp trên y văn thế giới, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi đã gặp 2 trường hợp (biểu hiện tụt huyết áp, ban mào đay toàn thân).

Do các trường hợp bệnh nhân đã làm test da dương tính đều được chuyển đến Trung tâm Dự ứng - Miễn dịch lâm sàng ngay trong ngày, thời gian giữa 2 lần test da là rất ngắn nên sẽ không đủ thời gian để tạo mẫn cảm mới trong trường hợp kết quả ở cơ sở tiêm phòng là dương tính giả.

Khi phân tích về tuổi, giới, tiền sử bệnh lý dị ứng (hen phế quản, viêm mũi dị ứng, viêm da cơ địa, viêm kết mạc mùa xuân), tiền sử dị ứng thuốc trước đây giữa 2 nhóm dị ứng và không dị ứng với SAR, chúng tôi không nhận thấy mối liên quan nào. Các yếu tố này không có ý nghĩa thống kê cho tiền lượng dị ứng với huyết thanh kháng đại SAR trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi – một quần thể có nguy cơ cao hơn thông thường.

Trong dị ứng học, test lấy da là một xét nghiệm cần phải làm trước khi chỉ định test nội bì, do nguy cơ gây phản vệ và dương tính giả ở test nội bì cao hơn so với test lấy da.⁹ Tuy nhiên với huyết thanh kháng đại SAR, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy test lấy da không có ý nghĩa trong tiền lượng dị ứng, do đó, có thể không cần làm test lấy da trước khi làm test nội bì.

Việc chọn lựa nồng độ làm test mẫn cảm trên da là tùy thuộc vào nhà sản xuất hay từng quốc gia mà không có bất kỳ một bằng chứng khoa học hay nghiên cứu thực nghiệm nào để dựa vào, có thể dẫn đến kết quả test không phản ánh chính xác tình trạng dị ứng.¹⁰ Tuy nhiên từ trước đến nay, các nghiên cứu tiến hành test da với huyết thanh kháng đại có nguồn gốc từ ngựa như đã đề cập phía trên đều không tập trung đến nồng độ không kích ứng. Việc hầu hết các nghiên cứu này được thực hiện bởi các tác giả ở lĩnh vực y tế dự phòng, y tế công cộng, bệnh truyền nhiễm hay dược sĩ, ở các nước mà chuyên ngành Dự ứng chưa thực sự được chú trọng vào thời điểm đó có thể là một nguyên nhân mấu chốt. Đó là lí do chúng tôi

tiến hành nghiên cứu ở cả 3 độ pha loãng 1:10, 1:100, 1:1000.

Độ nhạy và độ đặc hiệu của test nội bì với huyết thanh kháng đại ở độ pha loãng 1:10 trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu lần lượt là 87,1% và 89,4%. Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt với kết quả trong nghiên cứu của Sudarshan, khi độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 41,9% và 73,9%.⁴ Có khác biệt này có thể là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân được xếp vào nhóm có nguy cơ cao hơn, trong khi Sudarshan chọn tất cả các bệnh nhân có phơi nhiễm độ 3 đến tiêm phòng (N=2008 bệnh nhân).

So với test nội bì ở độ pha loãng 1:10, test nội bì ở độ pha loãng 1:100 có độ nhạy thấp hơn nhưng độ đặc hiệu cao hơn; tỉ lệ dương tính giả cũng thấp hơn đáng kể (24,2% so với 38,6%, $p < 0,01$). Kết quả này của chúng tôi có sự khác biệt lớn với nghiên cứu của Tantawichien và cộng sự tiến hành trên dân số Thái Lan với sản phẩm huyết thanh kháng đại tinh chế nguồn gốc từ ngựa do Pháp sản xuất.⁵ Trong nghiên cứu của Tantawichien, không có bệnh nhân nào trong số 150 bệnh nhân có test da dương tính có phản ứng phản vệ với huyết thanh kháng đại mà họ sử dụng. Rõ ràng, có sự khác biệt trong tỉ lệ dị ứng giữa huyết thanh kháng đại tinh chế SAR và sản phẩm từ viện Pasteur Paris.

Đặc biệt, test nội bì ở độ pha loãng 1:100 được khuyến cáo là test mẫn cảm trong hướng dẫn sử dụng của Huyết thanh kháng đại tinh chế SAR. Do đó đây cũng là nồng độ được tiến hành tại các cơ sở tiêm phòng khi test da với huyết thanh kháng đại tinh chế SAR. Lí do đa số bệnh nhân được chuyển đến Trung tâm Dự ứng - Miễn dịch lâm sàng là do có test nội bì dương tính (184 bệnh nhân). Tuy nhiên khi thực hiện lại test nội bì ở cùng độ pha loãng 1:100 tại Trung tâm Dự ứng - Miễn dịch lâm sàng, trong số 184 bệnh nhân này chỉ có 28 bệnh nhân có

kết quả dương tính, chiếm 15,2%. Sự khác biệt rất lớn này có thể do các nguyên nhân sau:

- Có sự khác biệt trong cách thức tiến hành test nội bì khi các cơ sở tiêm phòng thường không có chứng âm và không được đào tạo chuyên sâu về kĩ thuật làm test nội bì, dễ gây nên các phản ứng kích ứng da khi thực hiện test.

- Chưa có sự thống nhất trong nhận định kết quả dương tính ở các tuyến cơ sở và tại trung tâm Dự ứng - Miễn dịch lâm sàng. Thực tế cho thấy, trong số 184 bệnh nhân có test da dương tính tại cơ sở tiêm phòng chỉ có 25 bệnh nhân thực sự có dị ứng nhanh với SAR, tỉ lệ dương tính giả của test nội bì ở các cơ sở này lên đến 86,4%.

Với kết quả này, test nội bì với huyết thanh kháng đại tinh chế SAR được làm lâu nay tại các cơ sở tiêm phòng theo hướng dẫn của nhà sản xuất IVAC thực sự có rất ít ý nghĩa trong dự đoán phản ứng quá mẫn nhanh. Kết hợp với việc không dự đoán được mức độ nghiêm trọng của phản ứng dị ứng nhanh, khi không thể chuẩn hóa và đảm bảo kĩ thuật test chính xác, ý nghĩa thực tiễn và sự cần thiết của test da với huyết thanh SAR ở cơ sở tiêm phòng cần phải được đánh giá kĩ hơn.

Khi tiến hành test nội bì ở độ pha loãng 1:1000, chỉ có 14 trường hợp dương tính, chiếm 7,29% tổng số bệnh nhân làm test. Trong đó, có 9 bệnh nhân dương tính nhẹ và 5 bệnh nhân dương tính vừa hoặc mạnh.

Có thể thấy theo nồng độ huyết thanh làm test giảm dần, độ nhạy của test nội bì cũng giảm dần. Ngược lại, độ đặc hiệu của các test lại tăng lên và đều ở mức cao.

Tỉ lệ thành công của phương pháp giảm mẫn cảm nhanh với huyết thanh kháng đại tinh chế SAR là 96,30%. Trường hợp thất bại duy nhất là bệnh nhân Trần Văn P., nam, 42 tuổi. BN có test nội bì ở độ pha loãng 1:100.000 cho kết quả dương tính 1+. Bệnh nhân sau đó đã

được giảm mẫn cảm với độ pha loãng ban đầu 1/1.000.000, phác đồ 25 bước tiêm trong thời gian 6 giờ. Tuy nhiên, 1 giờ sau khi hoàn thành giảm mẫn cảm, bệnh nhân xuất hiện khó thở, huyết áp 90/60 mmHg (trước giảm mẫn cảm là 130/80 mmHg). Bệnh nhân sau đó đã phải nhập viện điều trị nội trú. Xét về mặt Dự ứng học, đây là một trường hợp thất bại do bệnh nhân xảy ra sốc sau khi giảm mẫn cảm; nhưng nếu xét về khía cạnh dự phòng bệnh dại, bệnh nhân đã thành công khi dùng đủ liều huyết thanh.

Với những kết quả này, có thể thấy đây là một phương pháp hiệu quả và khả thi nhất để dùng huyết thanh kháng đại tinh chế SAR cho bệnh nhân bị dị ứng, trong bối cảnh các sản phẩm huyết thanh kháng đại nguồn gốc từ người hay huyết thanh kháng đại nguồn gốc từ ngựa phân đoạn F(ab')₂ rất khó mua được ở nước ta.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ dị ứng với huyết thanh kháng đại tinh chế SAR trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có nguy cơ cao của chúng tôi là 16,15%, và không đại diện cho quần thể bệnh nhân thông thường. Đã có 2 trường hợp sốc phản vệ với SAR. Trong 184 bệnh nhân có test nội bì dương tính ở cơ sở tiêm phòng, có 28 bệnh nhân có test nội bì dương tính khi thực hiện lại ở Trung tâm Dự ứng - Miễn dịch lâm sàng. Test nội bì ở độ pha loãng 1:10 có giá trị tiên đoán của phản ứng âm tính cao nhất (97,3%). Test nội bì ở độ pha loãng 1:100 có độ chính xác cao nhất (92,7%). Giảm mẫn cảm có thể thực hiện khi bệnh nhân bị dị ứng với SAR để hạn chế tối đa các phản ứng dị ứng nghiêm trọng (tỉ lệ thành công 96,3%). Có một trường hợp sốc phản vệ sau giảm mẫn cảm đã được cấp cứu và ổn định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shelke PV, Rachh PR. Equine Rabies Immunoglobulin: A Review. *J Drug Deliv Ther.* 2019;9(4-s):730-735. doi:10.22270/jddt.

v9i4-s.3388

2. Wilde H, Chomchey P, Prakongsri S, Puyaratabandhu P, Chutivongse S. Adverse effects of equine rabies immune globulin. *Vaccine*. 1989;7(1):10-11. doi:10.1016/0264-410X(89)90003-0

3. Sunitha AM. Post Exposure Passive Immunization with Purified Equine Rabies Immunoglobulin – Is Skin Sensitivity Test Needed? *Int J Sci Res Publ*. 2015;5(5).

4. Sudarshan MK, Ashwath Narayana DH, Ravish HS. Is the skin sensitivity test required for administering equine rabies immunoglobulin? *Natl Med J India*. 2011;24(2):80-82.

5. Tantawichien T, Benjavongkulchai M, Wilde H, et al. Value of skin testing for predicting reactions to equine rabies immune globulin. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*.

1995;21(3):660-662.

6. WHO. WHO Expert Consultation on Rabies, Third Report. World Health Organization; 2018.

7. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs - an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68(6):702-712. doi:10.1111/all.12142

8. WHO. WHO Expert Consultation on Rabies: Second Report. Geneva: World Health Organization; 2013.

9. Nguyễn Văn Đoàn. Một Số Kỹ Thuật Trong Chẩn Đoán Bệnh Dị Ứng và Tụ Miễn. *Nhà Xuất bản Y Học*; 2018.

10. The Current Practice of Skin Testing for Antibiotics in Korean Hospitals. *Korean J Intern Med*. doi:10.3904/kjim.2010.25.2.207

Summary

THE VALUE OF SKIN TESTS AND RAPID DESENSITIZATION WITH EQUINE RABIES IMMUNOGLOBULIN "SAR"

This study evaluates the value of skin tests and clinical outcomes of patients desensitized with SAR – an equine rabies immunoglobulin (ERIG) manufactured in Vietnam. One hundred ninety-two patients who had positive results to skin tests or immediate hypersensitivity reactions (IHRs) with partial dose SAR at several preventive medicine institutes/centers; SAR intradermal test in 3 levels of dilution (1:10, 1:100, 1:1000) were performed with the negative control. The procedures followed ENDA/EAACI 2015 guideline. If the results were positive, SAR would be injected as a provocation method. Desensitization, then, was conducted if patients had any allergic reactions. Others were administered SAR normally under tight observations. Among 184 patients who had positive test results at other preventive medicine institutes, only 15.6% had the same results as at The Center of allergology and clinical immunology of Bach Mai Hospital. The negative predictive value of 3 dilutions mentioned are 97.3%, 96.2% and 89.3%, respectively. Twenty-seven patients were performed desensitizations. Twenty-six were successful and 1 undergone anaphylaxis (hypotension, urticaria, dyspnea). The latter was treated with continuous adrenaline infusion and stabilized after two days without any sequelae. The IHRs rate of SAR is significantly higher than other ERIGs. We recommend that patients administered SAR require strict controls. The skin test should be standardized to improve diagnosis value. Desensitization is an effective therapy for patients at high risk of anaphylaxis.

Keywords: hypersensitivity ERIG, SAR, skin test with ERIG, desensitization ERIG.