



Y HỌC CHỨNG CỨ VỀ LIÊN QUAN GIỮA PHỔI NHIỄM DIOXIN VÀ DỊ TẬT BẨM SINH

TS. BS. Võ Minh Tuấn

Bộ môn Phụ Sản - Đại học Y Dược TPHCM

Từ 1962 đến 1971, quân đội Mỹ đã rải khoảng 19 triệu gallons hóa chất làm rụng lá trên diện rộng ở Việt nam, Lào và Campuchia. Mục đích nhằm làm rụng lá bao phủ mặt đất làm bộc lộ sự di chuyển của đối phương và diệt nguồn cung cấp ngũ cốc cho của quân đội họ (Kriebel et al., 1997), chiến dịch này gọi là Operation Rand Hand. Chất da cam là hóa chất cơ bản được sử dụng (trên 11 triệu gallons). Chất da cam là hỗn hợp 50:50 của 2,4-D và 2,4,5-T. Chất da cam là một trong nhiều chất diệt cỏ được sử dụng trong Operation Rand Hand. Các chất được sử dụng ít hơn là chất tím (2,4-D and 2,4,5-T), chất hồng (2,4,5-T), xanh lá cây (2,4,5-T), trắng (2,4-D plus picloram) and xanh nước biển (cacodylic acid). Trong đó 2,4,5-T trong chất tím, hồng, xanh và cam đều chứa dioxin với các nồng độ khác nhau.

2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) được người ta biết đến như một trong những chất kịch độc trong tất cả những hóa chất do con người tạo ra. TCDD chỉ là một trong 75 đồng phân của dioxin, có được do sự hoán đổi vị trí của nguyên tử chlorine xung quanh cấu

trúc dioxin, nhưng TCDD là có độc tính cao nhất. Đa số, hoạt động của TCDD là nhờ gắn kết trung chuyển vào arylhydrocarbon (Ah) receptor. Các đồng phân dioxin khác như polychlorinated hay polybrominated furan và biphenyl và polyaromatic hydrocarbons cũng gắn kết với receptor này nhưng với ái lực yếu hơn. Cơ chế hoạt động của các đồng phân này giống TCDD. Tất cả các hóa chất này đều có độc tính dựa vào việc gắn kết với Ah receptor, nên người ta thường có thói quen sử dụng một từ chung "dioxin" dùng cho cả TCDD và tất cả đồng phân khác hoạt động trên Ah receptor.

Sử dụng độc tính với mục đích làm rụng lá, nhưng dioxin là mối lo ngại trực tiếp tới sức khỏe con người bởi vì nó được chuyển hóa rất kém trong cơ thể. Đặc điểm ái lực với Lipid của dioxin làm nó có thể lưu lại trong mô cơ thể với thời gian bán hủy 7-12 năm (Kriebel et al., 1997). Các dioxin cũng tồn lưu trong môi trường rất lâu, có tác dụng sinh hóa tích lũy trong cá và động vật sau đó lây nhiễm qua người qua đường thực phẩm. Do đó người sống gần vùng có hàm lượng dioxin cao có nguy cơ tiếp tục nhiễm rất lớn cho dù sau nhiều năm dioxin



được rải ở đây. Nguyên nhân chủ yếu là do tiêu thụ cá và thịt từ vùng chứa nhiễm. Ngược lại với dioxin, các chất làm trụ lá khác sử dụng trong chiến tranh chỉ lưu trữ trong đất cát vài tuần (Buckingham, 1982), điều này không có nghĩa là chúng không sản sinh ra bệnh tật trong khoảng thời gian ngắn tồn lưu đó.

Có điều rõ ràng rằng nồng độ dioxin trong mô mỡ cao hơn hẳn so sánh giữa cư dân phía Nam và miền Bắc Việt nam (2,000 ppt với 142 ppt) (Phuong et al., 1990). Phân bố của chất da cam là chủ yếu, tuy vậy cả penta- và octa-chlorinated dioxins và furans cũng tìm thấy với nồng độ rất cao (Phuong et al., 1990). Nguồn gốc của những chất này có thể từ chất thải công nghiệp hoặc từ các đám cháy lớn. Thêm vào đó, số lượng đáng lưu tâm của polychlorinated biphenyls (PCBs) được báo cáo xuất hiện ở vùng trung của Ho Chi Minh City (Phuong et al., 1998), đây có thể là sản phẩm thứ phát từ chất thải công nghiệp. Do PCBs cũng có hoạt tính "lean Ah receptor", hàm lượng nhiễm PCB sẽ là yếu tố gây nhiễu cho các nghiên cứu về tác hại của dioxin, ngay cả khi cơ chế hoạt động của các PCB hoàn toàn khác biệt.

Người ta phân Dioxin là yếu tố sinh ung thư ở người và gây rối loạn các hệ thống nội tiết; nó cũng là nguyên nhân gây dị tật bẩm sinh ở loài gặm nhấm được báo cáo vào năm 1971 (Courtney and Moore). Tiếp xúc với TCDD trước và trong thời gian mang thai là một trong những nguyên nhân của dị dạng thai, bao gồm sứt môi chẻ vòm hầu (Abbott, 1995; Birnbaum, 1995). Peters et al. (1999) chỉ ra rằng hoạt động này phụ thuộc vào Ah receptor, họ phát hiện ra Ah receptor rất ít ở chuột bị dị dạng thai loại này.

Bằng chứng gây dị tật bẩm sinh ở người lại ít thuyết phục hơn (Hatch, 1984). Có nhiều nghiên cứu tại Mỹ cho những người phơi nhiễm do phục vụ trong quân đội, nghề nghiệp hay tại nạn nhiễm độc. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu này không đưa ra được bằng chứng thuyết phục cho mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa dị tật bẩm sinh và yếu tố phơi nhiễm này. Erickson et al. (1984) nghiên cứu con của các cựu chiến binh Việt nam về mối liên quan với phơi nhiễm chất da cam. Họ báo cáo rằng các cựu chiến binh là những người cha có phơi nhiễm sẽ có nhiều con bị tật chẻ đôi cột sống (spina bifida) và sứt môi có hay không có chẻ vòm hầu.

Năm 1996, the Institute of Medicine of the National Academy of Science ban hành một báo cáo của The Agent Orange Review Committee ghi nhận có bằng chứng của việc người cha phơi nhiễm liên quan tới việc có con bị dị tật về hệ ống thần kinh. Kết quả này là thông điệp cho the Agent Orange Benefits Act of 1996, được chính phủ Mỹ chu cấp sẵn sóc sức khỏe, bồi thường hàng tháng, trợ giúp và hướng nghiệp cho cựu chiến binh Việt nam có con bị tật chẻ đôi cột sống. Do đó có vài khuyến cáo, nhưng không phải kết luận ở Mỹ rằng có bằng chứng cho việc tăng tỉ lệ dị tật bẩm sinh, ít nhất là tật chẻ đôi cột sống, là con của các cựu chiến binh phục vụ tại Việt nam trước đây.

Ngược lại, nhiều nghiên cứu dành cho người Việt nam, những người đã sống trong vùng phơi nhiễm trong và sau thời gian chiến tranh chỉ ra sự tăng lên rõ rệt của tỉ lệ dị dạng thai trong vùng dân cư bị rải (Huong et al., 1989; Phuong et al., 1989; Hung et al., 2000). Cutting et al. (1970), có được số liệu từ hồ sơ bệnh án, và báo cáo rằng có tỉ suất tăng về thai lưu, thai trứng và dị dạng bẩm sinh, nghiên cứu tập trung vào các vùng bị rải nặng. Tuy nhiên, Kunststadter (1982), trong nghiên cứu phối hợp với the US National Academy of Sciences, sử dụng băng ghi HERBS, chỉ ra chi tiết vùng bị rải liên quan trong hồ sơ bệnh án, và họ không tìm ra mối liên hệ với chất độc màu da cam. Thông tin từ hồ sơ bệnh án thường không hoàn chỉnh, đây có thể là nguyên nhân làm sai lệch mối liên hệ cần tìm.

Hatch (1984) và Constable and Hatch (1985) đã xem

xét các nghiên cứu chưa được công bố từ các nghiên cứu viên của Việt nam. Họ báo cáo nghiên cứu của Lang và cộng sự về tỉ lệ dị tật bẩm sinh của con cái những chiến sĩ từ Miền Bắc, tìm mối liên hệ với những người cha phục vụ trong những vùng bị rải ở phía Nam trong chiến tranh. Các tác giả cho thấy những người cha hoạt động trong vùng phơi nhiễm có nguy cơ sinh con dị tật gấp 5 lần. Một nghiên cứu khác của Can và cộng sự cho thấy sự gia tăng có ý nghĩa thống kê của sẩy thai tự nhiên trong số những người vợ của những người đàn ông phục vụ ở những vùng phơi nhiễm phía Nam.

Westing (1984), trong một hồi cứu tại thời điểm đó, đã kết luận rằng không đủ bằng chứng rõ rệt về tác hại lên sức khỏe sinh sản ở Việt nam, nhấn mạnh rằng cần nhiều nghiên cứu mở rộng hơn nữa với những số liệu có giá trị trong đó mức độ phơi nhiễm sẽ được ghi nhận bằng phân tích hóa học. Huong et al. (1989) báo cáo rằng tần suất thai lưu, thai trứng có hoặc không có choriocarcinoma và các dị tật bẩm sinh tăng rõ rệt trong các bệnh viện sản khoa tại thành phố Hồ Chí Minh sau chiến tranh 10 năm, và Phuong et al. (1989) đã đưa ra bằng chứng rằng phụ nữ có những thai kì bất thường kể trên có tỉ lệ tiếp xúc với chất độc da cam nhiều hơn so với phụ nữ sinh con bình thường. Dai et al. (1993) chỉ ra nguy cơ sinh con dị tật bẩm sinh tăng 1,73 đến 4,64 lần cho những cựu binh Việt nam phơi nhiễm cao. Mặc dù không có những nghiên cứu hệ thống về chi ngân hay di dạng chi, có nhiều hình ảnh ở Việt nam cho thấy nhiều trẻ em có loại dị dạng này, và phần lớn người ta quan niệm đây là loại dị dạng gây ra do phơi nhiễm với chất da cam.

Tóm lại các nghiên cứu được công bố về tần suất dị tật bẩm sinh đều chỉ ra mối liên quan với tình trạng phơi nhiễm dioxin. Không phải tất cả các nghiên cứu

đều được thực hiện với phương pháp nghiên cứu hoàn chỉnh. Có nhiều nghiên cứu không tiến hành xem xét nồng độ liên quan, nói một cách khác, không đo lường được mức độ phơi nhiễm thực thể.

Chúng ta biết rằng, khi các bệnh nhân nhận cùng liều lượng của một loại thuốc nào đó, sẽ hiệu quả tốt trên một số thời, một số không có hiệu quả, thậm chí một số còn bị ảnh hưởng nặng nề bởi tác dụng phụ. Lý luận tương tự cho dân số phơi nhiễm với cùng mức độ độc hại của môi trường—như là phơi nhiễm dioxin cho người Việt nam. Lí do biểu hiện cho triệu chứng lâm sàng khác nhau là do sự đáp ứng với thuốc hay hóa chất trong môi trường giữa các cá thể khác nhau, gene và bình chỉnh của gene với hóa chất thường được dùng để giải thích cho hiện tượng này. Nghiên cứu trong lãnh vực tác động giữa gene và thuốc gọi là “pharmacogenetics” và giữa gene và môi trường gọi là “ecogenetics.”

Tầm quan trọng của sự phơi nhiễm với các yếu tố môi trường và căn nguyên học của dị dạng thai đã được biết tới nhiều (Botto and Yang, 2000; Finnell et al., 2002). Ah receptor là yếu tố trung chuyển mang dioxin và là nguyên nhân gây biến đổi của toàn bộ 20% hệ thống gen (Puga et al., 2000). Đa số dioxin gây độc tính và ung thư trong thí nghiệm trên động vật, bao gồm tạo P450 enzymes, yếu tố được xác nhận là thành phần trung chuyển của Ah receptor (Poland and Knutson, 1982; Okey et al., 1994; Fernandez-Salguero et al., 1996).

Từ khi các bằng chứng tích lũy cho thấy rằng đa số, không phải là tất cả cơ chế tác động của dioxin đều thông qua sự hoạt hóa Ah receptor, và từ khi ít nhất 20 SNPs của Ah receptor được khám phá, người ta biết chắc dioxin là chất gây độc, ảnh hưởng đến nhiều hiện tượng, chắc chắn bao gồm nguy cơ gây dị dạng thai, mức độ có thể tùy thuộc vào cấu trúc của Ah receptor.

Tài liệu tham khảo chính

Abbott BD (1995) Review of the interaction between TCDD and glucocorticoids in embryonic palate. *Toxicology* 105: 365-373.

Birnbaum LS (1995) Developmental effects of dioxins. *Environ Health*



Perspect 103 (Suppl 7): 89-94.

Buckingham WA (1982) Operation Ranch Hand: The Air Force and herbicides in Southeast Asia 1961-1971. Washington, DC. U.S. Air Force Office of Air Force History.

Courtney KD and Moore JA (1971) Teratology studies with 2,4,5-T and 2,3,7,8-TCDD. Toxicol Appl Pharmacol 20: 396-403.

Dai LC, Quynh HT, Phong DN et al. (1993) An investigation on the reproductive abnormalities in family of North Vietnam veterans exposed to herbicides during wartime. In: Herbicides in War: The long-term effects on man and nature. 2nd International Symposium, Hanoi, Vietnam, p. 240-244.

Fernandez-Salguero PM, Hilbert DM, Rudikoff S et al. (1996) Aryl-hydrocarbon receptor-deficient mice are resistant to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced toxicity. Toxicol Appl Pharmacol 140: 173-179.

Finnell RH, Waes JG, Eudy JD et al. (2002) Molecular basis of environmentally induced birth defects. Annu Rev Pharmacol Toxicol 42:181-208.

Finnell RH, Gelineau-van Waes J, Bennett GD et al. (2000) Genetic basis of susceptibility to environmentally induced neural tube defects. Ann NY Acad Sci 919: 261-277.

Ha MC, Cordier S, Bard D et al. (1996) Agent Orange and the risk of gestational trophoblastic disease in Vietnam. Arch environ Health 51: 368-374.

Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E et al. (2000) Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. Lancet 355: 1858-1863.

Mocarelli Pk, Needham LL, Marocchi A et al. (1991) Serum concentrations of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and test results from selected residents of Severso, Italy. J Toxicol Environ Health 32: 357-366.

National Research Council, Assembly of Life Sciences. (1974) The Effects of Herbaceous in South Vietnam. Washington, DC. National Academy of Sciences.

Phuong NTN, Hung BS, Schechter A and Vu DQ (1990) Dioxin levels in adipose tissues of hospitalized women living in the south of Vietnam in 1984-1989 with a brief review of their clinical histories. Women & Health 16: 79-93.

Phuong PK, Son CPN, Sauvain JJ et al. (1998) Contamination by PCBs, DDTs and heavy metals in sediments of Ho Chi Minh Citys canals, Vietnam. Bull Environ Contam Toxicol 60: 347-354.

Weisglas-Kuperus N, Sas TCJ, Koopman-Esseboom C et al (1995) Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in Dutch infants. Pediatr Res 38: 404-410.

Westing AH (1984) Reproductive epidemiology: an overview. In: Herbicides in War: The long-term ecological and human consequences. AH Westing, ed. Taylor & Francis, London. pp 141-149.

Ban biên tập:

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng
(*Chủ biên*)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

Ban Thư ký:

ThS. BS. Hồ Mạnh Tường
BS. Võ Thị Mộng Điệp
Trần Hữu Yến Ngọc

Văn phòng HOSREM

84T/8 Trần Đình Xu, phường Cô Giang, quận 1,
TP. HCM

ĐT: (08) 35079308 - 0933 456 650

(Thảo Nguyên - Thư ký văn phòng)

Fax: (08) 39208788

Email: hosremhcm@yahoo.com.vn

hosrem@hosrem.vn

Website: www.hosrem.org.vn

“Y học sinh sản” là nội san chuyên ngành, lưu hành nội bộ, của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) được nhiều bác sĩ sản phụ khoa đón đọc.

Các thông tin của “Y học sinh sản” mang tính cập nhật, tham khảo cho hội viên và các đối tượng quan tâm. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tham khảo thêm y văn có liên quan.

“Y học sinh sản” xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết và những góp ý của hội viên cho nội san.

Nội dung tài liệu này thuộc quyền sở hữu của HOSREM.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

© HOSREM 2010