

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

DUƠNG NGUYỄN VIỆT HƯƠNG

NGHIÊN CỨU GHÉP GIÁC MẠC ĐIỀU TRỊ
BẰNG MÔ GIÁC MẠC
ĐƯỢC CHIẾU TIA GAMMA

Ngành: NHÃN KHOA

Mã số: 62720157

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, Năm 2024

Công trình được hoàn thành tại:
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:
PGS. TS. Võ Thị Hoàng Lan
TS. Võ Quang Minh

Phản biện 1:
Phản biện 2
Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường họp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:
- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học

TÓM TẮT LUẬN ÁN

1 Giới thiệu luận án

1.1 Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Viêm loét giác mạc là nguyên nhân gây mù lòa do giác mạc thường gặp nhất trên thế giới. Viêm loét giác mạc kém đáp ứng điều trị nội khoa và diễn tiến đến thủng sẽ được điều trị ngoại khoa. Trong đó, ghép giác mạc điều trị là phương pháp ngoại khoa triệt để nhất. Từ sau đại dịch COVID-19, tình trạng thiếu hụt giác mạc tăng cao, việc sử dụng giác mạc cần được tối ưu hoá, một trong các giải pháp cho tình hình thiếu hụt hiện nay là sử dụng giác mạc chiếu tia gamma.

1.2 Mục tiêu nghiên cứu

- Mô tả đặc điểm trước, trong và sau mô của mắt viêm loét giác mạc có chỉ định ghép giác mạc chiếu tia gamma.
- Đánh giá tính hiệu quả và tính an toàn của phương pháp ghép giác mạc chiếu tia gamma.
- Khảo sát các yếu tố liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma.

1.3 Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán viêm loét giác mạc có chỉ định phẫu thuật ghép giác mạc chiếu tia gamma.
- Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng hàng loạt ca không nhóm chứng.

1.4 Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu ghép giác mạc điều trị bằng mô giác mạc được chiếu tia gamma” nhằm trả lời các câu hỏi: (1) Bệnh nhân viêm loét giác mạc nặng có những đặc điểm nào sẽ phù hợp với chỉ định ghép giác mạc chiếu tia gamma? (2) Hiệu quả và tính an toàn của phẫu thuật ghép giác mạc chiếu tia gamma trên bệnh nhân viêm loét giác mạc nặng? (3) Các yếu tố nào có liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma? Qua đó tiên lượng kết quả và có các biện pháp cải thiện tính an toàn và hiệu quả của phẫu thuật.

1.5 Bố cục của luận án

Luận án gồm 125 trang (chưa kể phụ lục và tài liệu tham khảo) với 4 chương chính: Mở đầu: 03 trang; Chương 1 - Tổng quan tài liệu: 30 trang; Chương 2 – Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 30 trang; Chương 3 – Kết quả nghiên cứu: 28 trang; Chương 4 – Bàn luận: 31 trang; Kết luận và kiến nghị: 03 trang. Luận án có 38 bảng, 17 biểu đồ, 03 sơ đồ, 33 hình vẽ, 209 tài liệu tham khảo trong đó có 15 tài liệu tiếng Việt, 194 tài liệu tiếng Anh.

2. Tổng quan tài liệu

2.1 Ghép giác mạc điều trị

Viêm loét giác mạc không đáp ứng với thuốc hoặc diễn tiến thủng, sẽ cần can thiệp phẫu thuật. Thủng giác mạc kích thước nhỏ hoặc trung bình có thể được điều trị bằng dán keo, ghép màng ối, ghép tenon hoặc ghép giác mạc điều trị.

Ghép giác mạc điều trị là phương pháp ngoại khoa triệt để nhất vì vừa giúp bảo tồn cấu trúc nhãn cầu và vừa loại bỏ mô nhiễm trùng; lại khắc phục được các khuyết điểm của dán keo (chỉ áp dụng cho lỗ thủng nhỏ ≤ 3 mm) và ghép màng ối (nhanh tan, phải ghép nhiều lần). Trong nghiên cứu này, thuật ngữ “ghép giác mạc điều trị” được dùng để thay thế cho thuật ngữ “ghép giác mạc điều trị bằng kỹ thuật ghép giác mạc xuyên”.

Các bước chính trong ghép giác mạc điều trị gồm:

- Vô cảm: Gây mê hoặc gây tê tại chỗ.
- Khâu vòng cố định củng mạc và tái tạo tiền phòng.
- Khoan mảnh ghép với độ chênh 0 – 1,0 mm so với đường kính khoan giác mạc nền.
- Khoan sâu 90% chiều dày giác mạc nền và cắt bỏ mô giác mạc tổn thương.
- Khâu mảnh ghép bằng nôt chỉ rời.
- Vùi chỉ và kết thúc phẫu thuật.

2.2 Các loại mô sử dụng trong ghép giác mạc điều trị

Bảng 1.2 liệt kê các loại mô được sử dụng trong ghép giác mạc điều trị.

Bảng 1.2 So sánh đặc điểm các loại mô giác mạc

Giác mạc tươi	Giác mạc gamma	Giác mạc glycerin	Giác mạc đông khô	Giác mạc đông lạnh	Giác mạc heo
Cấu trúc					
Đầy đủ	Collagen Vô bào	Collagen Vô bào	Collagen Vô bào	Còn tế bào	Collagen Vô bào
Hạn sử dụng					
14 ngày	2 năm	5 – 23 năm	Dài hạn	Dài hạn	Dài hạn
Đặc điểm khác					
Nguy cơ nhiễm khuẩn	Đục khi ghép xuyên	Ít nghiên cứu. Không phổ biến	Đổi cấu trúc khi ngâm nước	Không phổ biến	

2.3 Đại cương giác mạc chiếu tia gamma

Trong tình hình thiếu hụt mô gia tăng, việc sử dụng giác mạc cần được tối ưu hoá: ưu tiên giác mạc có chất lượng tốt hơn cho ghép quang học và giác mạc có chất lượng kém hơn cho ghép điều trị. Một trong các giải pháp cho tình hình thiếu hụt hiện nay là sử dụng giác mạc chiếu tia gamma.

Tia gamma có ba cơ chế tác động lên giác mạc gồm: tiệt trùng; diệt tế bào và vật chất di truyền từ đó làm giảm phản ứng thải

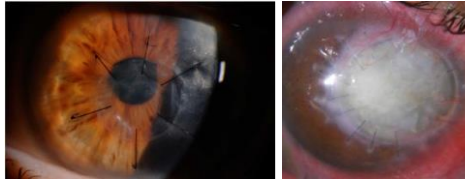
ghép; và cross-linking (tạo liên kết chéo) làm tăng độ cứng và chống men protease do vi sinh tiết ra làm nhuyễn và tiêu huỷ mô.

Giác mạc không đủ tiêu chuẩn ghép quang học sẽ được tận dụng bằng cách chiếu tia gamma và ngâm trong dung dịch albumin, có hạn sử dụng lên đến 2 năm, đồng thời bảo quản dễ dàng ở nhiệt độ phòng. Nhờ đó, giác mạc chiếu tia gamma có thể được lưu trữ sẵn tại bệnh viện và mang ra sử dụng bất cứ lúc nào, vốn rất hữu ích trong điều trị viêm loét giác mạc thủng/dọa thủng.



Hình 1.6 Giác mạc chiếu tia gamma

Giác mạc sau khi lấy khỏi lọ có thể sử dụng ngay mà không cần phải rửa hay xử lý lại, và có hạn sử dụng 2 năm. Sau ghép, giác mạc vẫn giữ được độ trong suốt nếu được ghép lớp trước và đục hoàn toàn nếu được ghép xuyên do thiếu tế bào nội mô.



Hình 1.7 Giác mạc chiếu tia gamma trong suốt sau ghép lớp trước sâu, và đục sau ghép xuyên

Hiện có 9 nghiên cứu trên thế giới về kết quả ghép giác mạc điều trị với giác mạc chiếu tia gamma. Trong đó có 1 nghiên cứu

tiến cứu, 4 nghiên cứu hồi cứu và 4 báo cáo ca đơn lẻ. Chỉ định phẫu thuật trong các nghiên cứu gồm viêm loét giác mạc, chấn thương, và một số bệnh lý khác. Chưa ghi nhận nghiên cứu nào về ghép giác mạc chiếu tia gamma tại Việt Nam.

3 Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

3.1 Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng hàng loạt ca không nhóm chứng.

3.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 11/2018 đến tháng 08/2023.

3.3 Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán viêm loét giác mạc có chỉ định phẫu thuật ghép giác mạc chiếu tia gamma.

- Tiêu chuẩn chọn vào: Bệnh nhân ≥ 18 tuổi; viêm loét giác mạc biến chứng thủng hoặc viêm loét giác mạc thủng đã được phẫu thuật bảo tồn (dán keo, ghép màng ồi, ghép mảnh nhu mô, ghép rìa giác củng mạc) nhưng nhiễm trùng tái phát hay thủng tái phát; theo dõi ít nhất 6 tháng.
- Tiêu chuẩn loại trừ: viêm loét giác mạc lan đến củng mạc; thị lực sáng tối âm tính.

3.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu ước lượng một tỷ lệ:

$$n \geq \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2(1-p)}{\varepsilon^2 p}$$

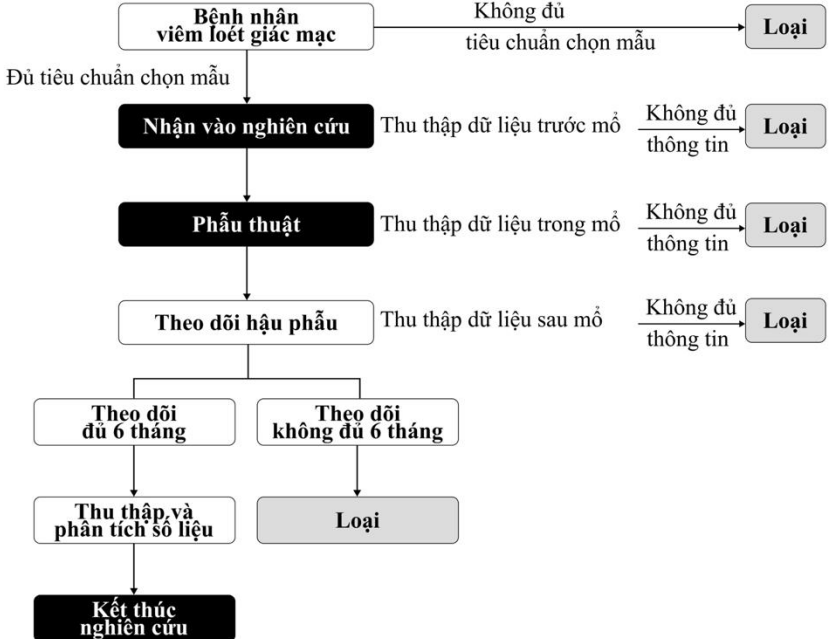
Thay vào công thức ta có:

$$n \geq \frac{1,96^2(1 - 0,955)}{0,07^2 0,955} = 37$$

Vậy cỡ mẫu cần có ít nhất là 37 mắt.

Tổng số mắt trong nghiên cứu này là 37 mắt.

3.5 Quy trình tiến hành nghiên cứu và thu thập dữ liệu



Sơ đồ 2.1 Quy trình tiến hành nghiên cứu

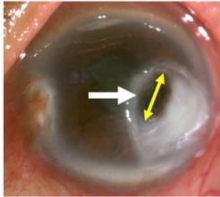
3.6 Phương tiện nghiên cứu

- Hành chính: hồ sơ bệnh án, phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu, phiếu thu thập dữ liệu.
- Phương tiện khám lâm sàng: bảng đo thị lực Snellen và hộp kính thử; sinh hiển vi khám mắt; máy và phần mềm chụp hình mắt.
- Cận lâm sàng: soi tươi, nuôi cấy, PCR, giải phẫu bệnh.

- Giác mạc chiếu tia gamma được cung cấp bởi ngân hàng mắt CorneaGen (Seattle, Washington, Mỹ).
- Kính hiển vi phẫu thuật và dụng cụ ghép giác mạc xuyên.

3.7 Định nghĩa các biến số quan trọng

- **Tác nhân vi sinh:** Biến định tính danh định được xác định dựa vào kết quả xét nghiệm vi sinh, giải phẫu bệnh hoặc dấu hiệu trên lâm sàng.
- **Đường kính lỗ thủng giác mạc (mm):** Biến định lượng được đo vào thời điểm phẫu thuật bằng com-pa với độ chính xác đến 0,5 mm. Đường kính lỗ thủng được xác định bởi khoảng cách xa nhất giữa hai bờ của lỗ thủng.

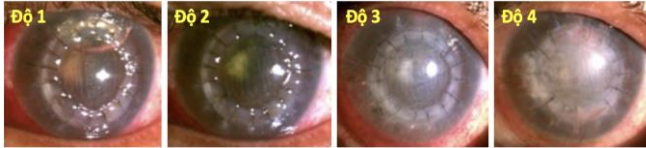


Hình 2.7 Lỗ thủng giác mạc

Mũi tên trắng: Lỗ thủng. Mũi tên vàng: Đường kính lỗ thủng.

- **Đường kính sang thương (mm):** Biến định lượng được đo vào thời điểm phẫu thuật bằng com-pa với độ chính xác đến 0,5 mm. Sang thương được định nghĩa là ổ thâm nhiễm giác mạc hoặc mảnh ghép bảo tồn trước đó. Đường kính sang thương được xác định bởi khoảng cách lớn nhất giữa hai bờ của sang thương.
- **Đục mảnh ghép:** mảnh ghép được xác định là đục khi đục độ III theo phân độ Roper-Hall (Hình 2.15). Độ I: Giác

mạc trong. Độ II: Giác mạc đục, vẫn thấy rõ chi tiết mỏng. Độ III: Giác mạc đục, không rõ chi tiết mỏng nhưng thấy lỗ đồng tử. Độ IV: Giác mạc đục hoàn toàn, không thấy lỗ đồng tử.



Hình 2.15 Mức độ đục của giác mạc chiếu tia gamma theo phân độ Roper-Hall

- **Bảo tồn nhãn cầu:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng sự toàn vẹn của nhãn cầu, thông qua việc không có chỉ định mức nội nhãn, cắt bỏ nhãn cầu, hoặc thay mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma bằng mảnh ghép khác.
- **Khuyết biểu mô lâu lành:** Biến định tính nhị giá được định nghĩa là tình trạng khuyết biểu mô > 4 tuần kể từ ngày phẫu thuật.
- **Nhuễn mảnh ghép:** Biến định tính nhị giá được định nghĩa là tình trạng khuyết biểu mô và mỏng nhu mô tiến triển, không kèm dấu hiệu thâm nhiễm và/hoặc xét nghiệm vi sinh âm tính.
- **Tăng nhãn áp:** Biến định tính nhị giá được xác định thông qua thăm khám bằng cách ước lượng bằng tay.
- **Thành công:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng tình trạng bảo tồn cấu trúc nhãn cầu; thị lực duy trì \geq sáng tối (+); không bong võng mạc hoặc teo nhãn; không có

biến chứng xẹp tiền phòng hoặc có biến chứng xẹp tiền phòng nhưng được điều trị khỏi.

- **An toàn:** Biến định tính nhị giá. An toàn: không tăng nhãn áp sau mổ hoặc có tăng nhãn áp nhưng nhãn áp được điều chỉnh với thuốc hoặc thủ thuật cắt mỏng chu biên. Không an toàn: tăng nhãn áp phải cắt bè củng mạc.

3.8 Vấn đề đạo đức: Đề cương nghiên cứu đã được chấp thuận về mặt y đức trong nghiên cứu y sinh học trong nghiên cứu y sinh học số 03/BVM-HĐĐ tại Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh.

4 Kết quả

Có 37 bệnh nhân (37 mắt) được nhận vào nghiên cứu từ 11/2018 đến 08/2023 tại Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh. Thời gian theo dõi trung bình $13,0 \pm 6,5$ tháng (1 – 30 tháng).

4.1 Đặc điểm trước, trong và sau mổ

4.1.1 Đặc điểm trước mổ

4.1.1.1 Đặc điểm mắt trước mổ

Bảng 3.5 Đặc điểm mắt trước mổ

		Giá trị trung bình (n = 37)*
Đường kính lỗ thủng (mm)	18	$3,4 \pm 2,0$ (1,0; 7,0)
Đường kính sang thương (mm)	37	$5,8 \pm 1,4$ (3; 9)

**mean* \pm *SD* (*min*; *max*)

4.1.1.2 Chỉ định và thời điểm phẫu thuật

Bảng 3.6 Chỉ định và thời điểm phẫu thuật

	Tỷ lệ (n = 37)*
Chỉ định phẫu thuật	
Loét giác mạc thủng	18 (48,6%)
Phẫu thuật bảo tồn thất bại	19 (51,4%)
Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh (tuần)	5,4 ± 3,9 (1; 20)**
Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc có chỉ định (ngày)	1,5 ± 1,0 (0; 4)**

*n (%); **mean ± SD (min; max)

4.1.2 Đặc điểm trong mổ

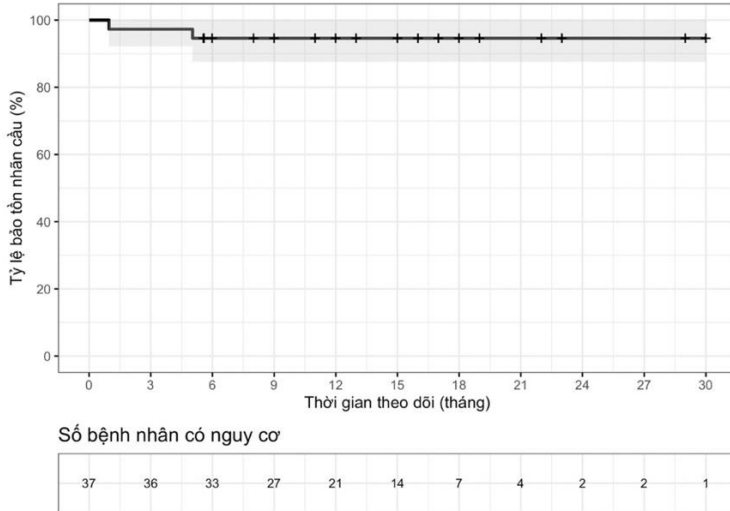
Bảng 3.7 Đặc điểm liên quan đến mảnh ghép

	Giá trị trung bình (n = 37)*
Đường kính mảnh ghép (mm)	7,5 ± 1,5 (4; 10,5)
Độ chênh khoan mảnh ghép – giác mạc nền (mm)	0,6 ± 0,2 (0; 1)
Độ chênh khoan giác mạc nền – sang thương (mm)	1,1 ± 0,5 (0,5; 2)
Soi tươi và nuôi cấy mảnh ghép – dung dịch bảo quản	
Âm tính	37 (100,0%)**
Dương tính	0 (0,0%)**

*mean ± SD (min; max); **n (%)

4.1.3 Đặc điểm sau mổ

4.1.3.1 Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu



Biểu đồ 3.5 Biểu đồ Kaplan-Meier của tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu

Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu tính theo phương pháp Kaplan Meier tại thời điểm 1 tháng là 97,0% (KTC95%: 92,0 – 100,0) do có 1 mắt nhiễm trùng mới sau mổ diễn tiến nhanh mạnh ghép được thay thế bằng mảnh ghép giác củng mạc vào tháng thứ 1 hậu phẫu, nhãn cầu sau đó nguyên vẹn. Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu tính theo phương pháp Kaplan Meier tại thời điểm 5 tháng là 95,0% (KTC95%: 88,0 – 100,0) do có 1 mắt nhuyễn mảnh ghép và viêm mù nội nhãn, có chỉ định mức nội nhãn. Tổng cộng có 2/37 mảnh ghép giác củng mạc chiếu tia gamma không bảo tồn được nhãn cầu.

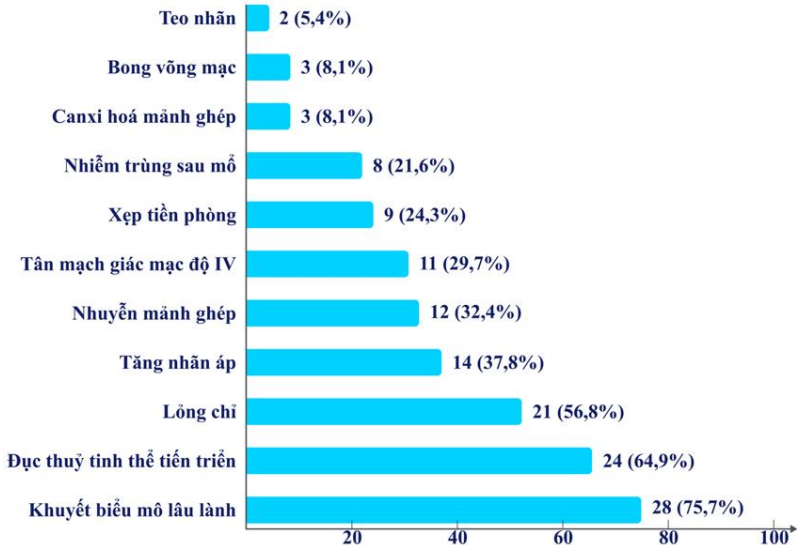
4.1.3.2 Đặc điểm mảnh ghép

Bảng 3.9 Đặc điểm mảnh ghép

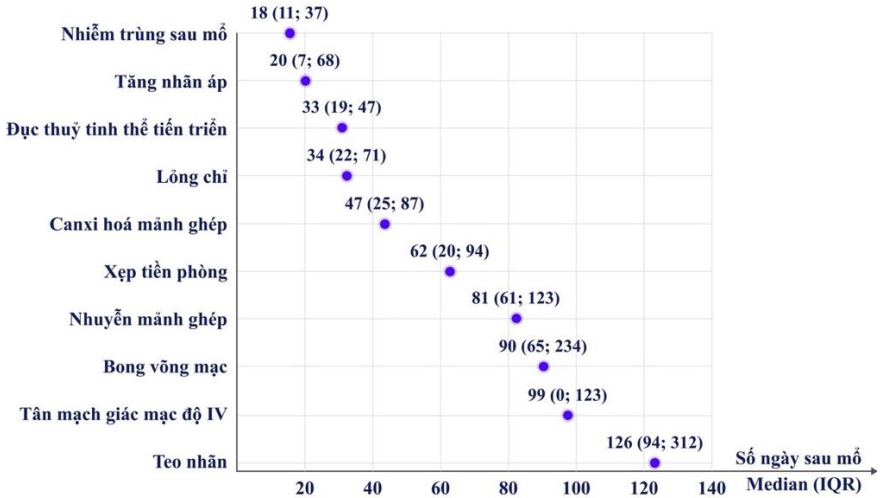
	Giá trị trung bình (n = 37)*
Thời gian lành biểu mô (ngày)	78,4 ± 45,7 (11,0; 199,0)
Thời gian đục mảnh ghép (ngày)	28,8 ± 9,1 (6; 47)

mean ± SD (min; max)

4.1.3.3 Đặc điểm biến chứng sau mổ



Biểu đồ 3.6 Tỷ lệ các biến chứng sau mổ



Biểu đồ 3.7 Thời điểm xuất hiện của các biến chứng sau mổ

4.2 Tính hiệu quả và tính an toàn của ghép giác mạc chiếu tia gamma

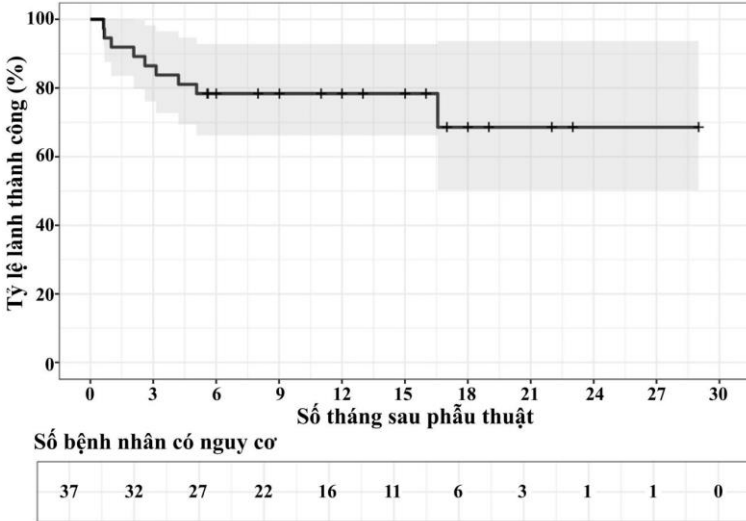
4.2.1 Tính hiệu quả của ghép giác mạc chiếu tia gamma

Bảng 3.18 Tỷ lệ thành công

1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng	18 tháng
92	86	78	78	69
(84; 100)	(76; 98)	(66; 93)	(66; 93)	(50; 94)

KTC95% (%)

Tỷ lệ thành công tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 18 tháng lần lượt là 92,0% (KTC95%: 84,0 – 100,0), 86,0% (KTC95%: 76,0 – 100,0), 78,0% (KTC95%: 66,0 – 93,0) và 69,0% (KTC95%: 50,0 – 94,0).



Biểu đồ 3.10 Biểu đồ Kaplan-Meier tỷ lệ thành công

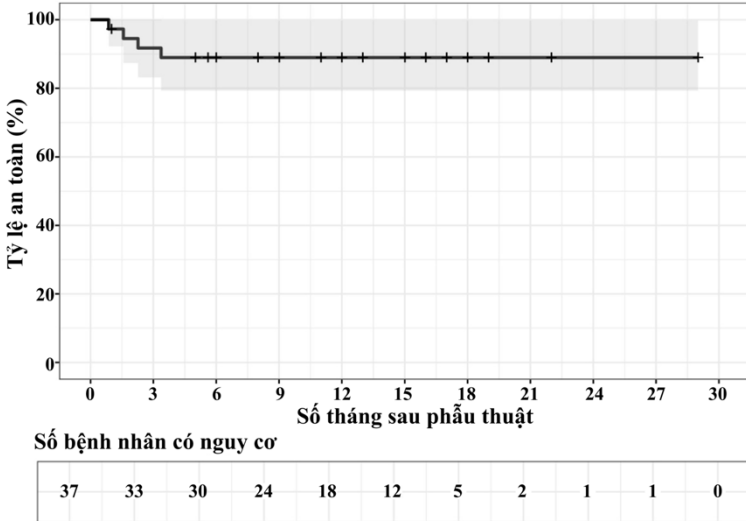
Từ tháng 17 sau mổ, tỷ lệ thành công là 69,0% (KTC95%: 50,0%; 94,0%) và duy trì cho đến 28 tháng sau mổ.

4.2.2 Tính an toàn của ghép giác mạc chiếu tia gamma

Bảng 3.19 Tỷ lệ an toàn

1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng	18 tháng
97	92	89	89	89
(92; 100)	(83; 100)	(79; 100)	(79; 100)	(79; 100)
KTC95% (%)				

Tỷ lệ mất được đánh giá an toàn tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng trở về sau lần lượt là 97,0% (KTC95%: 92,0 – 100,0), 92,0% (KTC95%: 83,0 – 100,0) và 89,0% (KTC95%: 79,0 – 100,0).



Biểu đồ 3.11 Biểu đồ Kaplan-Meier tỷ lệ an toàn

Sau 3,5 tháng, tỷ lệ mất được đánh giá an toàn là 89,0% (KTC95%: 79,0 – 100,0) và duy trì đến 29 tháng.

4.3 Các yếu tố liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma

Không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa các đặc điểm trước và trong mổ với tỷ lệ bảo tồn cấu trúc nhãn cầu, kết cục thành công và an toàn, biến chứng xẹp tiền phòng, nhuyễn mảnh ghép và đục thủy tinh thể tiến triển.

4.3.1 Nhiễm trùng sau mổ

Mắt có thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh trung bình $2,9 \pm 1,6$ tuần có nguy cơ nhiễm trùng sau mổ cao hơn có ý nghĩa so với mắt $6,0 \pm 4,0$ tuần ($p=0,002$). Với OR 0,6 (95% CI = 0,3

– 0,9), $p=0,002$, thời gian chờ phẫu thuật tăng 1 tuần thì giảm nguy cơ nhiễm trùng sau mổ 1,7 lần (1/0,6).

4.3.2 Khuyết biểu mô lâu lành

Mắt có thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh trung bình $5,9 \pm 4,3$ tuần có nguy cơ khuyết biểu mô lâu lành cao hơn có ý nghĩa so với mắt $3,8 \pm 1,5$ tuần ($p=0,035$). Với OR 1,2 (95% CI = 1,0 – 1,8), thời gian chờ phẫu thuật tăng mỗi 1 tuần thì nguy cơ tăng gấp 1,2 lần.

Với OR 7,5 (95% CI = 1,4 – 45,0), $p=0,023$, mắt có tân mạch giác mạc trước mổ có nguy cơ khuyết biểu mô lâu lành cao gấp 7,5 lần so với mắt không có tân mạch.

Mắt có đường kính sang thương trung bình $6,2 \pm 1,3$ mm có nguy cơ cao hơn có ý nghĩa so với mắt $4,5 \pm 1,2$ mm ($p=0,002$). Với OR 3,8 (95% CI = 1,6 – 13,8), đường kính sang thương cứ tăng mỗi 1,0 mm thì nguy cơ tăng gấp 3,8 lần.

Mắt có đường kính mảnh ghép trung bình $7,9 \pm 1,2$ mm có nguy cơ cao hơn có ý nghĩa so với mắt $6,3 \pm 1,7$ mm ($p=0,025$). Với OR 2,4 (95% CI = 1,3 – 6,2), đường kính mảnh ghép cứ tăng mỗi 1,9 mm thì nguy cơ tăng gấp 2,4 lần. Với OR 3,0 (95% CI = 0,5 – 17,8), $p=0,045$, mắt có phân nhóm đường kính $> 6,5$ mm có nguy cơ cao gấp 3,0 lần so với các phân nhóm còn lại.

4.3.3 Tăng nhãn áp sau mổ

Với OR 7,9 (95% CI = 1,5 – 62,1), $p=0,035$, mắt có tiền căn tăng nhãn áp có nguy cơ tăng nhãn áp sau mổ cao hơn 7,9 lần so với mắt không có tiền căn.

5 Bàn luận

5.1 Thời gian chờ phẫu thuật

Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là $5,4 \pm 3,9$ tuần; ngắn hơn so với thời gian chờ 2 – 10 tháng của các nghiên cứu gần đây tại Việt Nam.

Tác giả Stamate và cộng sự khuyến cáo nếu giác mạc thủng và tiền phòng xẹp, nên ghép giác mạc điều trị trong vòng 24 đến 48 giờ để giảm thiểu biến chứng. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành ghép giác mạc điều trị trong vòng 2 ngày ở 81,1% mắt. Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc có chỉ định trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 1,5 ngày; ngắn hơn so với các tác giả Christy (trung bình 5,1 ngày) và Trần Công Anh ($4,4 \pm 2,9$ ngày).

Giác mạc chiếu tia gamma giúp rút ngắn thời gian chờ phẫu thuật so với giác mạc tươi nhờ vào hạn sử dụng dài 2 năm, có thể lưu trữ sẵn tại bệnh viện và sử dụng ngay khi cần.

5.2 Đặc điểm kích thước mảnh ghép

Đường kính mảnh ghép trong nghiên cứu chúng tôi dao động từ 4,0 – 10,5 mm. Trong đó, 11 mắt (29,7%) đường kính 8,0 – 10,5 mm. Các nghiên cứu tại Việt Nam đa số có đường kính trung bình $\geq 8,0$ mm. Nên phẫu thuật sớm ở các trường hợp viêm loét giác mạc kháng trị để đảm bảo kích thước mảnh ghép nhỏ, hạn chế sang thương lan đến vùng rìa, giúp tăng tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu và bảo toàn cấu trúc bán phần trước.

Hầu hết các nghiên cứu có độ chênh giữa đường kính mảnh ghép và đường kính khoan giác mạc nên 0,25 – 0,5 mm. Chúng

tôi ghi nhận ở các mảnh ghép lớn $\geq 8,0$ mm và gàn rìa, nếu độ chênh là 0,5 mm thì mảnh ghép phẳng hơn bình thường và thao tác khâu khó khăn hơn. Khi tăng độ chênh lên 0,75 mm và 1,0 mm, độ cong mảnh ghép gần như bình thường và thao tác thuận tiện hơn. Trên thực tế khó tìm cặp khoan có độ chênh 0,75 mm nên độ chênh 1,0 mm là dễ áp dụng nhất.

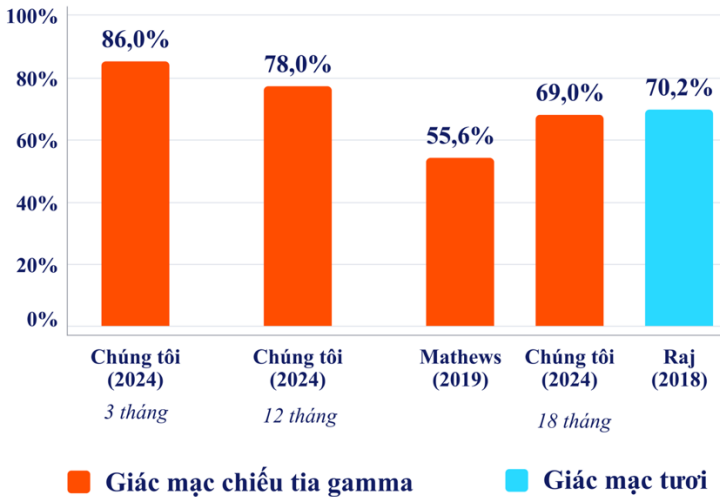
5.3 Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu

Các nghiên cứu sử dụng giác mạc tươi và giác mạc chiếu tia gamma có tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu tương đương nhau: từ 75,0% đến 100,0%. Nghiên cứu chúng tôi đạt 95,0% vào 18 tháng hậu phẫu. Hai bệnh nhân thất bại bảo tồn nhãn cầu trong nghiên cứu của chúng tôi đều không được chẩn đoán chính xác tác nhân vi sinh từ trước phẫu thuật, một trường hợp tất cả các xét nghiệm vi sinh trong mô đều (-), trường hợp còn lại kết quả giải phẫu bệnh (+) với nấm trong kết quả 1 tuần sau mổ. Việc áp dụng xét nghiệm vi sinh sớm từ lúc mới biểu hiện sẽ giúp chẩn đoán tác nhân chính xác; tránh dùng thuốc điều trị theo kinh nghiệm có nguy cơ gây kháng thuốc, tăng tỷ lệ âm tính giả của xét nghiệm vi sinh, và diễn tiến của bệnh ngày càng nặng hơn.

5.4 Tính hiệu quả

Mục tiêu chính của ghép giác mạc điều trị là loại trừ mô nhiễm trùng và bảo tồn nhãn cầu. Bệnh nhân có thể được ghép giác mạc quang học sau khi nhiễm trùng ổn định 2 đến 6 tháng để cải thiện thị lực. Thành công trong nghiên cứu chúng tôi được định nghĩa bằng các đặc điểm giúp đảm bảo ghép giác mạc quang học

thành công: tình trạng bảo tồn cấu trúc nhãn cầu, thị lực duy trì \geq sáng tối (+), không bong võng mạc hoặc teo nhãn, không có biến chứng xẹp tiền phòng hoặc có biến chứng xẹp tiền phòng nhưng được điều trị khỏi. Biểu đồ 4.6 mô tả tỷ lệ thành công của các nghiên cứu, trong đó nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thành công tương đương với ghép giác mạc điều trị với mô tươi.



Biểu đồ 4.6 Tỷ lệ thành công của các nghiên cứu

5.5 Tính an toàn

Ở bệnh nhân có tăng nhãn áp hoặc glaucoma, cho dù được ghép giác mạc quang học, thị lực của bệnh nhân vẫn không được tối ưu. Trong nghiên cứu chúng tôi, không an toàn được xác định khi phải phẫu thuật cắt bè cùng mạc.

Tỷ lệ tăng nhãn áp trong nghiên cứu chúng tôi khá cao (40,5%), tương đương với các tác giả Roozbahani (45,1%), Jain

(42,9%) và Trần Công Anh (54,5%). Bệnh nhân chúng tôi có rất nhiều yếu tố nguy cơ đã được chứng minh có liên quan đến tăng nhãn áp sau ghép giác mạc điều trị: tăng nhãn áp (21,9%), chỉ định ghép là viêm loét giác mạc (100,0%), thủng giác mạc (100,0%), dính góc tiền phòng (81,8%), kích thước mảnh ghép lớn (54,1% mắt có mảnh ghép > 6,5 mm) và trì hoãn dùng steroids ở mắt nhiễm nấm (59,5%).

Tỷ lệ thấp 11,1% của tác giả Berger và cộng sự có thể do tất cả các mắt đều được lấy thủy tinh thể và đặt kính nội nhãn. Tác giả Kasim và cộng sự ghi nhận mối liên hệ giữa đục thủy tinh thể và glaucoma. Các tác giả Mundra và Gumus có tỷ lệ thấp, lần lượt là 5,1% và 20,3%, có thể nhờ vào một số đặc điểm giúp giảm nguy cơ tăng nhãn áp: tỷ lệ viêm loét giác mạc và thủng giác mạc thấp, không có tiền căn tăng nhãn áp, độ chênh giữa mảnh ghép và giác mạc nền $\geq 0,5$ mm.

Tác giả Sharma và cộng sự ghi nhận mảnh ghép $\geq 9,0$ mm làm tăng có ý nghĩa tỷ lệ nhiễm trùng tái phát và glaucoma sau mổ. Việc ghép giác mạc điều trị sớm hơn khi sang thương còn kích thước nhỏ, chưa thủng, chưa dính góc tiền phòng lan rộng có thể giúp giảm nguy cơ biến chứng tăng nhãn áp sau mổ. Tác giả Shree và cộng sự ghi nhận độ chênh giữa mảnh ghép và giác mạc nền $\geq 0,5$ mm giúp giảm nguy cơ tăng nhãn áp.

Các biện pháp phòng ngừa tăng nhãn áp khác gồm: khâu nốt chỉ giác mạc đủ độ sâu trong nhu mô, phẫu thuật đồng thời tách dính góc, tạo hình móng trong trường hợp móng nhão, rửa sạch

nhầy cuối cuộc mổ, khâu kín mép mổ để hạn chế dò vết mổ, sử dụng steroids và dẫn đồng tử sau mổ.

6 Kết luận

Đây là nghiên cứu can thiệp lâm sàng hàng loạt ca không nhóm chứng thực hiện ghép giác mạc chiếu tia gamma trên 37 mắt (37 bệnh nhân).

6.1 Đặc điểm trước, trong và sau mổ của mắt viêm loét giác mạc có chỉ định ghép giác mạc chiếu tia gamma

- Bệnh nhân trung bình $54,9 \pm 13,6$ tuổi (34; 80); nam giới chiếm 75,7%; theo dõi trung bình $13,0 \pm 6,5$ tháng (1; 30).
- Thời gian chờ phẫu thuật trung bình từ lúc khởi bệnh là $5,4 \pm 3,9$ tuần (1; 20) và từ lúc có chỉ định ghép giác mạc chiếu tia gamma là $1,5 \pm 1,0$ ngày (0; 4).
- Trong 37 mắt, có 19 mắt (51,4%) đã phẫu thuật bảo tồn trước đó và 18 mắt (48,6%) chưa; với 37 mắt (100,0%) đã dùng thuốc kháng vi sinh trước đó.
- Đường kính mảnh ghép trung bình $7,5 \pm 1,5$ mm (4; 10,5). 100,0% mảnh ghép có kết quả soi tươi và nuôi cấy âm tính. Độ chênh khoan mảnh ghép – giác mạc nền trung bình $0,6 \pm 0,2$ mm (0; 1); các mảnh ghép $\geq 8,0$ mm có độ chênh 0,75 – 1,0 mm duy trì được độ cong sinh lý giác mạc.
- Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu theo phương pháp Kaplan Meier tại các thời điểm từ 1 tháng đến 6 tháng và từ 6 tháng đến 24 tháng lần lượt là 97,0% (KTC95%: 92,0 – 100,0) và 95,0% (KTC95%: 88,0 – 100,0).

- 100,0% mắt có thị lực \geq sáng tối (+) sau mổ. Tỷ lệ mất mù loà theo phân độ của WHO giảm từ 94,6% trước mổ còn 88,5% vào 1 năm sau mổ.
- Biến chứng sau mổ thường gặp gồm loét biểu mô lâu lành (75,7%); đục thủy tinh thể tiến triển (64,9%); lỏng chỉ (56,8%); tăng nhãn áp (37,8%); nhuyễn nhãn áp (32,4%) và nhiễm trùng sau mổ (21,6%). Đa số biến chứng có thời điểm xuất hiện trung bình trong vòng 3 tháng hậu phẫu.

6.2 Tính hiệu quả và tính an toàn của phương pháp ghép giác mạc chiếu tia gamma

- Tỷ lệ thành công tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, và từ 17 đến 28 tháng sau mổ lần lượt là 92,0% (KTC95%: 84,0 – 100,0), 86,0% (KTC95%: 76,0 – 100,0), 78,0% (KTC95%: 66,0 – 93,0) và 69,0% (KTC95%: 50,0 – 94,0).
- Tỷ lệ mắt được đánh giá an toàn tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng, và từ 3,5 đến 29 tháng lần lượt là 97,0% (KTC95%: 92,0 – 100,0), 92,0% (KTC95%: 83,0 – 100,0) và 89,0% (KTC95%: 79,0 – 100,0).

6.3 Các yếu tố liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma

- Biến chứng nhiễm trùng sau mổ liên quan có ý nghĩa với thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh ($p = 0,002$).
- Biến chứng loét biểu mô lâu lành liên quan có ý nghĩa với thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh ($p = 0,035$),

tân mạch giác mạc trước mổ ($p = 0,023$), đường kính sang thương ($p = 0,002$) và đường kính mảnh ghép ($p = 0,025$).

- Biến chứng tăng nhãn áp sau mổ liên quan có ý nghĩa với tiền căn tăng nhãn áp ($p = 0,035$).

7 Kiến nghị và đề xuất

7.1 Kiến nghị

- Ghép giác mạc điều trị sớm để giảm biến chứng và tăng khả năng thành công.
- Giác mạc chiếu tia gamma đường kính $\geq 8,0$ mm nên có chên khoan mảnh ghép – giác mạc nền $0,75 - 1,0$ mm để đảm bảo độ cong giác mạc sinh lý.
- Phối hợp ghép màng ối đồng thời với ghép giác mạc chiếu tia gamma để giảm biến chứng khuyết biểu mô lâu lành.
- Tái khám thường xuyên trong 3 tháng đầu để phát hiện sớm biến chứng.

7.2 Đề xuất

- Tiến hành nghiên cứu ghép giác mạc chiếu tia gamma với mẫu lớn hơn, có nhóm chứng so sánh với các phương pháp hiện tại (ghép màng ối, ghép rìa giác cùng mạc, ghép mảnh nhu mô) để đánh giá hiệu quả điều trị.
- Tiến hành nghiên cứu ghép giác mạc quang học ở các mắt đã ghép giác mạc chiếu tia gamma để đánh giá hiệu quả bảo tồn cấu trúc tiền phòng và hiệu quả cải thiện thị lực.
- Chuyển giao công nghệ xử lý mô giác mạc với tia gamma để tận dụng nguồn giác mạc trong nước.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Dương Nguyễn Việt Hương, Nguyễn Tiến Đạt, Phạm Nguyên Huân, cs (2024), “Đặc điểm các tác nhân vi sinh ở bệnh nhân ghép giác mạc được chiếu tia Gamma”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 536(1B), tr.142-144.
2. Dương Nguyễn Việt Hương, Nguyễn Thị Trúc Mai, Phạm Nguyên Huân, cs (2024), “Khảo sát các phương pháp xét nghiệm vi sinh ở bệnh nhân ghép giác mạc được chiếu tia Gamma”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 536(1B), tr. 290-292.