

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**BỘ Y TẾ**



**BÙI THANH THỦY**

**ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA  
PHƯƠNG PHÁP GHÉP TỰ THÂN MẢNH  
XƯƠNG SỌ BẢO QUẢN LẠNH SÂU TRÊN  
THỰC NGHIỆM VÀ Ở NGƯỜI**

**Chuyên ngành: Mô phôi thai học  
Mã số: 62720103**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2015**

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS NGUYỄN KHANG SƠN  
PGS. TS NGUYỄN THẾ HÀO**

Phản biện 1:.....

Phản biện 2: .....

Phản biện 3: .....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Trường tại  
Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi.....giờ .....ngày.....tháng .....năm 2015

**CÓ THỂ TÌM HIỂU LUẬN ÁN TẠI:**

- Thư viện Quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Viện thông tin – Thư viện Y học Trung ương
- Thư viện Trường Đại học Y dược Thái Nguyên

## ĐẶT VẤN ĐỀ

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

Hộp sọ có chức năng bảo vệ não và có vai trò quan trọng về thẩm mỹ. Khuyết sọ là mất sự toàn vẹn của hộp sọ, có thể do nhiều nguyên nhân, nhưng thường gặp sau phẫu thuật mở hộp sọ để can thiệp thương tổn bên trong do chấn thương hoặc các bệnh lý ngoại khoa của não. Phẫu thuật tái thiết khuyết sọ nhằm tái tạo sự toàn vẹn hộp sọ để bảo vệ não, dự phòng và điều trị hội chứng khuyết sọ, khôi phục thẩm mỹ, sự tự tin, hoà nhập cuộc sống của bệnh nhân. Ở Việt Nam, tỷ lệ chấn thương sọ não do tai nạn giao thông thường ở mức rất cao, trong đó rất nhiều trường hợp phẫu thuật mở hộp sọ là người trẻ, đang ở độ tuổi lao động, do đó nhu cầu điều trị khuyết sọ ngày càng nhiều.

Vật liệu và phương pháp phẫu thuật có vai trò quan trọng trong sự thành công tái tạo hộp sọ. Các nhà phẫu thuật thần kinh thường ưu tiên lựa chọn ghép tự thân mảnh xương sọ do có ưu điểm: sẵn có, rẻ tiền, tránh được sự thải loại mảnh ghép và sự lây nhiễm các bệnh... Trong thời gian chờ được ghép lại, mảnh xương sọ phải được bảo quản tạm thời. Phương pháp được sử dụng nhiều hiện nay là bảo quản lạnh sâu (BQLS). Tuy nhiên, diễn biến quá trình liền sau ghép mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu ở mức vi thể và siêu vi thể, đến nay vẫn chưa có câu trả lời đầy đủ, Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này, nghiên cứu sẽ cung cấp thêm những thông tin mới cho chuyên ngành và các nhà lâm sàng có thêm cơ sở khi lựa chọn vật liệu nhằm nâng cao hiệu quả điều trị khuyết sọ cho bệnh nhân.

### 2. Mục tiêu của đề tài:

1. Nghiên cứu quá trình liền xương sau ghép tự thân mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu trên thỏ thực nghiệm.
2. Nghiên cứu sự biến đổi cấu trúc hình thái của các mảnh xương sọ người được bảo quản lạnh sâu theo thời gian.
3. Đánh giá hiệu quả ghép tự thân mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu ở bệnh nhân chấn thương sọ não.

**3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài:** Cho đến nay, tại Việt Nam chưa có đề tài nào nghiên cứu có hệ thống về quá trình liền xương sau ghép tự thân sau ghép tự thân mảnh xương sọ bảo quản

lạnh sâu trên thực nghiệm và trên người. Đặc điểm hình thái đại thể, vi thể, siêu vi thể đã được mô tả chi tiết thể hiện diễn biến quá trình liền xương sọ và qua đó cho thấy vai trò quan trọng của sự tiếp ráp xương ghép với xương chủ trong quá trình liền xương.

Những hình ảnh hệ thống Havers điển hình ở vùng xương xốp xương sọ người và sự thay đổi theo xu hướng giảm chất lượng mô xương sọ bảo quản lạnh sâu trên 5 năm lần đầu tiên được minh chứng rõ ràng. Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân khẳng định các mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu chiếu tia gamma là loại vật liệu phù hợp để tái thiết khuyết sọ, đạt tỷ lệ cao về độ vững chắc, thẩm mỹ, sự hài lòng.

Những kết quả thu được từ luận án là những đóng góp mới cho chuyên ngành mô học và phẫu thuật thần kinh, là những thông tin tham khảo rất đáng quan tâm để nâng cao chất lượng bảo quản xương sọ và hiệu quả phẫu thuật ghép tự thân điều trị khuyết sọ.

**4. Cấu trúc luận án:** Luận án được trình bày trong 113 trang chính (không kể tài liệu tham khảo và phần phụ lục). Luận án được chia làm 7 phần: Đặt vấn đề (2 trang). Chương 1: Tổng quan tài liệu (33 trang). Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang). Chương 3: Kết quả nghiên cứu (34 trang). Chương 4: Bàn luận (25 trang). Kết luận (1 trang). Khuyến nghị và hướng nghiên cứu tiếp theo (1 trang). Luận án có 41 hình và 14 bảng, 118 tài liệu tham khảo (tiếng Việt 24 tài liệu, tiếng Anh 94 tài liệu).

## Chương 1 TỔNG QUAN

### **1.4. Vật liệu và phương pháp bảo quản để ghép xương sọ tự thân**

#### **1.4.1. Vật liệu ghép xương sọ tự thân**

Để phục vụ cho việc ghép xương tự thân tái tạo hộp sọ, người ta có thể sử dụng: xương sọ, xương chậu, xương sườn, xương bả vai, xương ức, xương chày. Mỗi loại xương có những thuận lợi và hạn chế nhất định. Trong đó, xương sọ có độ cong và phù hợp với hình thái khuyết tổn nhất, không bị phản ứng, có tính thẩm mỹ cao, khả năng bảo vệ và tính chất sinh học tương đương xương sọ xung quanh, rẻ tiền, luôn sẵn có, không phải phẫu thuật lấy xương ở vùng khác do đó bệnh nhân không phải chịu nhiều vết mổ.

#### **1.4.2. Phương pháp bảo quản mảnh xương sọ để ghép tự thân**

Mảnh xương có thể được bảo quản bằng hoá chất, hấp nhiệt, bảo quản xương dưới da đầu, dưới da bụng, khử khoáng, bảo quản đông khô hoặc bảo quản lạnh sâu.

#### **1.4.3. Phương pháp BQLS mảnh xương sọ chiếu tia gamma**

Bảo quản lạnh sâu mảnh xương sọ là sử dụng nhiệt độ siêu lạnh nhằm ức chế tạm thời hoạt tính của các enzym mà không gây biến tính đáng kể protein của mô. Mảnh xương sọ được thu nhận để bảo quản đến khi được ghép lại, quy trình BQLS có chiếu tia gamma gồm: thu nhận mô, xử lý mô, đóng gói, chiếu xạ và bảo quản mô.

Trong số những nguyên tắc xử lý, bảo quản mô xương ghép, tính vô trùng là nguyên tắc quan trọng hàng đầu. Chiếu xạ bằng tia gamma phổ biến ở các ngân hàng mô với ưu điểm: loại trừ được mầm bệnh có trong mô, không phá huỷ mô ở liều phù hợp, giảm đáng kể tính kháng nguyên của mô.

### **1.5. Quá trình liền xương sau ghép tự thân mảnh xương sọ trên thế giới và ở Việt Nam.**

#### **1.5.1. Quá trình tái tạo hồi phục sau ghép xương tự thân**

Đối với mô ghép xương tự thân, sự tái tạo hồi phục thường diễn biến thuận lợi vì không bị cản trở của hàng rào miễn dịch. Quá trình này có thể chia làm hai bước cơ bản: thứ nhất là sự kết hợp giữa các cạnh của mảnh ghép vào các cạnh của xương chủ, thứ hai là tu sửa và hấp thu dần dần vật liệu ghép, đồng thời thay thế nó bằng xương mới.

Tuần đầu tiên, xung quanh mảnh ghép tập trung nhiều tế bào lympho, tương bào, huỷ cốt bào, một lớp mô sợi mỏng hình thành. Tuần thứ hai, số lượng mô sợi tăng lên, các đại thực bào xâm nhập vào các mảnh ghép. Một số vi mạch đã có thể được tân tạo và xâm nhập mảnh ghép trong giai đoạn này. Ở xương xốp, quá trình sinh xương mới sẽ được khởi phát trước. Các tạo cốt bào tạo ra chất căn bản xương, hình thành các lá xương mới lát lên vách của các hốc tủy cũ. Xương ghép hoại tử trở thành khu vực lõi bị bao bọc kín bởi xương mới. Trong mô ghép xương đặc, quá trình thay thế được bắt đầu bằng sự huỷ xương. Sự huỷ xương bắt đầu ở vùng ngoại vi mảnh ghép, sau đó xâm nhập cả vào vùng trung tâm,

#### **1.5.2. Tình hình nghiên cứu sau ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS:** Theo điều kiện từng nơi, có sự khác nhau trong việc lựa chọn

nhệt độ BQLS mảnh xương sọ ở các trung tâm bảo quản trên thế giới và ở Việt Nam. Tuy các nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy một phần nhu cầu ghép xương sọ tự thân đã được đáp ứng, nhưng hiệu quả của phương pháp này chưa được đánh giá hết. Ở Việt Nam, có rất ít nghiên cứu đánh giá khả năng liền xương sau khi bệnh nhân ra viện một thời gian dài thông qua độ vững chắc mảnh ghép, thẩm mỹ, cũng như sự hài lòng, hoà nhập cuộc sống.

Trên thực nghiệm những công bố về quá trình liền sau ghép tự thân xương sọ BQLS để tái tạo khuyết sọ là không nhiều. Nghiên cứu thực nghiệm ghép tự thân mảnh xương sọ chó sau bảo quản đông lạnh ở  $-70^{\circ}\text{C}$ , kết quả cho thấy: tại khu vực khiếm khuyết xương dù giảm số lượng tế bào tạo xương nhưng vẫn có khả năng tái tạo xương. Reuthr.T và cộng sự (2010) đã nghiên cứu trên cừ để so sánh ghép xương tươi, xương BQLS và sự tương thích của chúng. Kết quả cho thấy thành công của sự tương thích xương sau ghép, BQLS giữ được các tế bào tiềm năng tạo xương. Theo kết quả so sánh phương pháp BQLS  $-80^{\circ}\text{C}$  và lưu trữ dưới da mảnh xương sọ trên mô hình chuột của nhóm tác giả từ các trường đại học ở New York cho rằng: mảnh xương sau bảo quản 10 ngày khi được ghép lại, sự hợp nhất xương còn hạn chế.

Như vậy, diễn biến quá trình liền xương này như thế nào, số phận mảnh xương ghép có được thay thế bằng xương mới hay không thì vẫn chưa rõ ràng? Quá trình liền sau ghép xương sọ bảo quản lạnh sâu có chiếu tia gamma ở động vật khác và trên người diễn biến ra sao, hiện cũng chưa có câu trả lời, trong khi đây là vấn đề nhiều nhà khoa học, đặc biệt các nhà lâm sàng quan tâm vì nó ảnh hưởng đến quyết định lựa chọn vật liệu, phương pháp ghép phù hợp nhằm đem lại lợi ích cho bệnh nhân.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 25 thỏ đực, khoẻ mạnh, 3 tháng tuổi, trung tâm nghiên cứu dê và thỏ Sơn Tây cung cấp, nuôi theo chế độ thí nghiệm.

- Xương sọ của 15 bệnh nhân chấn thương sọ não có mở hộp sọ. Mỗi mẫu xương sọ bình thường không BQLS là những mảnh nhỏ. Các mẫu xương sọ đã gửi bảo quản lạnh sâu dưới 5 năm (4 năm 8

tháng) và trên 5 năm (6 năm) tại labo Bảo quản Mô – Bộ môn Mô – Phôi – Trường Đại học Y Hà Nội. Tất cả các mẫu xương này đã được xác định không thể ghép lại do bệnh nhân tử vong hoặc gia đình không đến lấy lại, đã được sự đồng ý cho phép sử dụng xương để phục vụ nghiên cứu khoa học của người nhà bệnh nhân, trường labo bảo quản.

- 30 bệnh nhân có mảnh xương sọ gửi BQLS tại labo Bảo quản Mô – Bộ môn Mô – Phôi, Trường Đại học Y Hà Nội và được ghép tự thân tại khoa phẫu thuật thần kinh bệnh viện Việt Đức Hà Nội trong thời gian từ năm 2011 đến năm 2012.

*\*Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:*

- + Đặc điểm mảnh xương sọ: 01 mảnh, không bị vỡ, không bị rạn nứt. Mảnh xương được đóng gói, vận chuyển đúng qui trình.
- + Không phân biệt giới tính
- + Độ tuổi: từ 18 đến 60.
- + Bệnh nhân có địa chỉ, số điện thoại để liên lạc hoặc gửi thư hẹn lịch khám lại nhằm thu thập thông tin theo dõi sau ghép.
- + Bệnh nhân hoặc người nhà được giải thích và đồng ý tham gia nghiên cứu.

*\*Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:*

- + Bệnh nhân mắc các bệnh mãn tính có thể ảnh hưởng đến quá trình liền xương: đái đường, lao, HIV...
- + Bệnh nhân chưa có chỉ định ghép tự thân
- + Bệnh nhân không có chỉ định ghép tự thân và được chỉ định sử dụng các vật liệu khác thay thế.
- + Không đồng ý tham gia nghiên cứu

## **2.2. Vật liệu – Phương tiện**

- Bộ dụng cụ phẫu tích vô khuẩn
- Máy khoan, tủ lạnh, tủ lạnh sâu – 85<sup>0</sup>C
- Kính hiển vi quang học Olympus CH20, Nhật Bản
- Kính hiển vi điện tử quét JSM – 5410 LV, hãng Jeol Nhật Bản.
- Bệnh án theo dõi bệnh nhân.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.3.1. Thực nghiệm ghép tự thân mảnh xương sọ thỏ BQLS**

- *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu thực nghiệm mô tả

- *Phân lô thực nghiệm*: 25 thỏ được chia thành 03 lô.
- + Lô 1 (Lô thỏ bình thường, ký hiệu BT): nhóm có 5 thỏ.
- + Lô 2 (Lô đối chứng, ký hiệu ĐC): nhóm gồm 5 thỏ. Các mảnh xương sọ được chiếu tia gamma liều 25kGy và BQLS ở -85°C trong 4 tuần.
- + Lô 3 (Lô thực nghiệm, ký hiệu TN): nhóm gồm 15 thỏ.
  - Các mảnh xương sọ được BQLS trong 4 tuần. Ghép tự thân các mảnh cho mỗi thỏ.
  - Chia 3 nhóm theo dõi. Cuối mỗi thời điểm theo dõi 4 tuần (nhóm TN1), 8 tuần (nhóm TN2), 16 tuần (nhóm TN3), lấy các mẫu xương sọ thỏ làm tiêu bản vi thể, siêu vi thể nhằm đánh giá quá trình liền xương về mặt hình thái mô học theo các khoảng thời gian sau ghép lại xương sọ.
- *Các kỹ thuật nghiên cứu*
  - + Kỹ thuật gây mê thỏ: thiopental với liều 25mg/kg cân nặng.
  - + Kỹ thuật khoan lấy xương sọ thỏ:



**Hình 2.1. Vùng xương sọ thỏ sau khi khoan lỗ (vùng khoanh tròn)**

- + Quy trình thu nhận, xử lý, BQLS: quy trình tại labo Bảo quản Mô – Bộ môn Mô – Phôi, Trường Đại học Y Hà Nội.
  - + Kỹ thuật ghép lại mảnh xương sọ thỏ:
  - + Kỹ thuật vi thể: Quan sát và chụp ảnh vi thể bằng kính hiển vi quang học.
  - + Kỹ thuật siêu vi: Lấy mẫu xương nhóm chứng và mẫu xương sọ vùng ranh giới mảnh ghép trong các nhóm thực nghiệm. Nghiên cứu mẫu trên kính hiển vi điện tử quét JSM - 5410LV.
- \* *Chỉ tiêu nghiên cứu*:
- + Đánh giá đại thể: Tổ chức xung quanh, tình trạng nhiễm trùng, sự thải ghép ở các nhóm thỏ thực nghiệm.



- + Hình ảnh vi thể mảnh xương sọ BQLS sau ghép lại và tại vùng tiếp ráp mảnh xương ghép với xương chủ của các nhóm thỏ ở các thời gian theo dõi.
- + Hình ảnh khoáng hoá bề mặt của mảnh xương sọ thỏ BQLS ở các lô thực nghiệm so với lô bình thường, lô đối chứng dưới kính hiển vi điện tử quét pha khoáng.

### **2.3.2. Nghiên cứu hình thái các mảnh xương sọ người bảo quản lạnh sâu theo thời gian**

- *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả phân tích
- *Phân nhóm nghiên cứu:* 3 nhóm. Gồm nhóm bình thường không BQLS, nhóm BQLS dưới 5 năm (4 năm 8 tháng) và nhóm BQLS trên 5 năm (6 năm).

- *Kỹ thuật mô học, nhuộm H.E*

*\*Chỉ tiêu nghiên cứu*

- Đặc điểm đại thể, vi thể của các mảnh xương sọ người không BQLS.
- Sự thay đổi cấu trúc đại thể, vi thể của các mảnh xương sọ người sau BQLS nhóm dưới 5 năm và nhóm trên 5 năm.

### **2.3.3. Nghiên cứu kết quả sau ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS trên người**

- *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả phân tích
- *Cỡ mẫu:* Chủ đích 30 bệnh nhân theo tiêu chuẩn nghiên cứu
- *Kỹ thuật chọn mẫu:* Chọn mẫu thuận tiện theo thời gian.
- *Nội dung nghiên cứu:*
  - + Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu và vị trí ổ khuyết xương sọ
  - + Một số đặc điểm mảnh xương sọ và thời gian BQLS
  - + Thời gian theo dõi sau ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS
  - + Kết quả sau ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS có chiếu tia gamma liều 25kGy:
    - o Đặc điểm hình thái vùng ghép và khả năng bảo vệ não sau ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS.
    - o Độ vững chắc vùng ghép xương sọ tự thân
    - o Thẩm mỹ sau ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS.
    - o Sự hài lòng sau ghép ở các đối tượng nghiên cứu.

- *Kỹ thuật thu thập số liệu*
  - + Bước 1: Lựa chọn hồ sơ lưu tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ mô ghép – Trường Đại học Y Hà Nội.
  - + Bước 2: Đối chiếu thông tin bệnh nhân với thông tin trên hồ sơ lưu bệnh nhân tại khoa PTTK - Bệnh viện Việt Đức
  - + Bước 3: Liên hệ, giải thích để bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.
  - + Bước 4: Lập bệnh án
  - + Bước 5: Hẹn ngày khám tại phòng khám Ngoại TK -BVVD
  - + Bước 6: Tổ chức khám cho bệnh nhân
  - + Bước 7: Khi bệnh nhân không đến khám lại, thu thập thông tin (theo mẫu bệnh án nghiên cứu) qua điện thoại

\* *Tiêu chí đánh giá lâm sàng:*

- Hiện tượng tiêu xương: qua nhìn, sờ, phim X quang
- Độ vững chắc của mảnh xương ghép: Chúng tôi chia theo ba mức độ là: tốt, đạt, không đạt.
- Đánh giá chức năng bảo vệ não: thông qua kết quả tình trạng vết mổ và mảnh ghép, hiện tượng tiêu xương và tình trạng hội chứng khuyết sọ.
- Đánh giá về thẩm mỹ: mức độ: tốt, đạt, không đạt
- Đánh giá sự hài lòng sau ghép: Rất hài lòng, hài lòng, không hài lòng.

#### **2.4. Địa điểm nghiên cứu**

- Labo Bảo quản Mô – Bộ môn Mô – Phôi, Trường Đại học Y Hà Nội
- Khoa Phẫu thuật thần kinh Bệnh viện Việt Đức Hà Nội.
- Khoa Hình thái - Viện 69 Bộ tư lệnh Bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh

**2.5. Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 01/2012 đến tháng 6/2014.

**2.6. Phương pháp xử lý số liệu:** Phân tích số liệu bằng các thuật toán thống kê y học.

**2.7. Đạo đức trong nghiên cứu:** Đề tài tuân thủ chặt chẽ đạo đức nghiên cứu trong Y học.

## Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm

#### 3.1.1. Biểu hiện toàn thân của thỏ

Tất cả các thỏ ở các nhóm đều khoẻ mạnh, tăng cân, vết mổ khô, không có di lệch mảnh xương ghép, da đầu liền tốt sau 1 tuần.

#### 3.1.2. Đặc điểm đại thể, vi thể xương sọ thỏ các nhóm nghiên cứu

*\* Đặc điểm xương sọ thỏ sau ghép tự thân mảnh xương BQLS nhóm 4 tuần (nhóm TN1)*

Quan sát bằng mắt thường thấy: vùng xương ghép màu đỏ sẫm hơn xương xung quanh. Ranh giới giữa xương chủ, xương ghép rõ ràng, được gắn kết bởi mô liên kết chưa vững chắc. Khi bóc lộ mặt ngoài mảnh xương ghép có màu vàng, khá bằng phẳng, mật độ mềm; mặt trong của mảnh xương ghép hơi lõm, có những ổ khuyết nhỏ, sự gắn kết với xương chủ còn lỏng lẻo (Hình 3.4). Dưới kính hiển vi quang học: màng liên kết mặt ngoài vùng xương ghép dày lên. Có sự xuất hiện của các tế bào viêm như tương bào, bạch cầu. Mô liên kết – mạch tân tạo do tổ chức liên kết và mạch máu tăng sinh, xâm nhập vào vùng ranh giới giữa xương lành và xương ghép, xen kẽ với các mảnh xương ghép tồn tại dưới dạng các mảnh nhỏ (Hình 3.5).



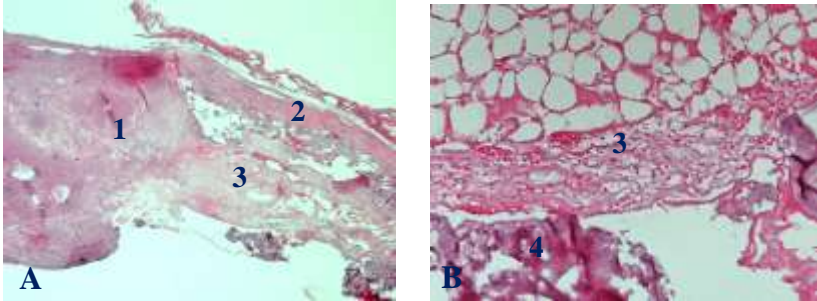
**Hình 3.4. Đại thể xương sọ thỏ lô thực nghiệm nhóm TN1**

(B): Mặt trong;  $\longrightarrow$  : Mảnh xương ghép

*\* Đặc điểm xương sọ thỏ sau ghép tự thân mảnh xương BQLS nhóm 8 tuần (nhóm TN2)*

Khi quan sát hình ảnh trên các tiêu bản vi thể, có hiện tượng tạo xương mới trùm lên các phần xương ghép cũ và đan xen trên nền mô liên kết xâm nhập vào trung tâm. Các mô liên kết và mạch máu tân

tạo xâm nhập vào mảnh ghép. Tạo cốt bào tạo thành dãy sát bề mặt lá xương. Các mô liên kết có xu hướng tạo các hốc tủy chứa tủy tạo huyết và tế bào mỡ (Hình 3.6).



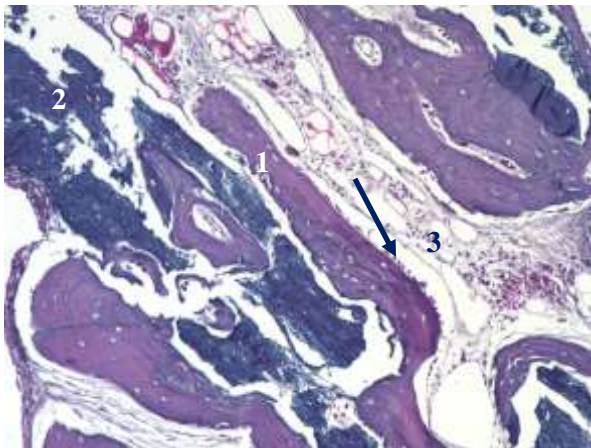
**Hình 3.5. Vi thể xương sọ thỏ lô thực nghiệm nhóm TN1 (H.E)**

A. Độ phóng đại x100 lần

B. Độ phóng đại x250 lần

1. Vùng xương chủ;
2. Màng liên kết phản ứng dày lên;
3. Mô liên kết – mạch;
4. Mảnh xương ghép;

Vùng xương lưới tiếp ráp xương chủ có các tế bào hình cầu, sáng màu dạng nguyên bào sụn nằm trên mô nền tiền cốt ưa màu eosin.



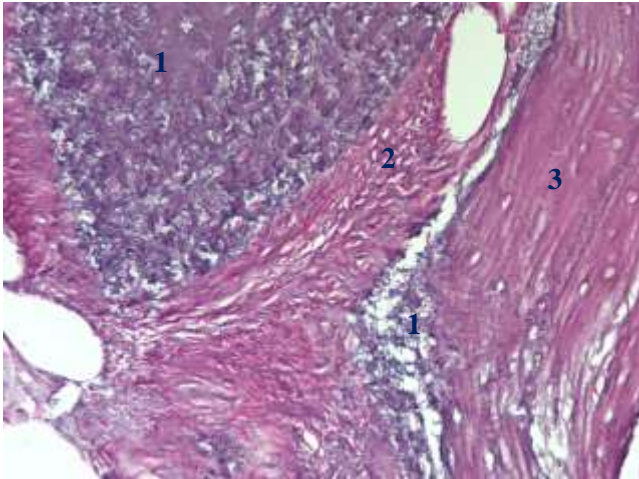
**Hình 3.6. Vi thể xương sọ thỏ lô thực nghiệm nhóm TN2(H.E x250)**

1. Xương mới;
2. Mảnh xương ghép;
3. Mô liên kết – mạch xâm nhập; —> : Dây tạo cốt bào.

*\* Đặc điểm xương sọ thỏ sau ghép tự thân mảnh xương BQLS nhóm 16 tuần (nhóm TN3).*

Quan sát đại thể thấy đường ghép đã khó xác định hơn. Mặt ngoài bản xương ghép khá bằng phẳng và chắc. Mặt trong bản xương lồi lõm nhưng rắn chắc, có một số ổ khuyết nhỏ, ranh giới mảnh xương ghép và xương chủ khá rõ; sự gắn kết chắc chắn.

Ở mức vi thể: Hiện tượng viêm, tăng sinh tân mạch giảm. Mảnh xương ghép chỉ còn dạng “hòn đảo”, không liên tục. Mô tân tạo dạng can xơ – sụn tăng sinh mạnh, được thay thế dần bằng mô xương mới, giàu tế bào xương vùi trong chất căn bản xương đang được khoáng hóa (Hình 3.10).



**Hình 3.10. Vi thể xương sọ thỏ lô thực nghiệm nhóm TN3 (H.E)**

Độ phóng đại x500 lần;

1. Mảnh xương ghép; 2. Mô xơ – sụn; 3. Xương mới.

### **3.1.3. Đặc điểm xương sọ thỏ dưới kính hiển vi điện tử quét**

#### **3.1.3.1. Lô bình thường và lô đối chứng**

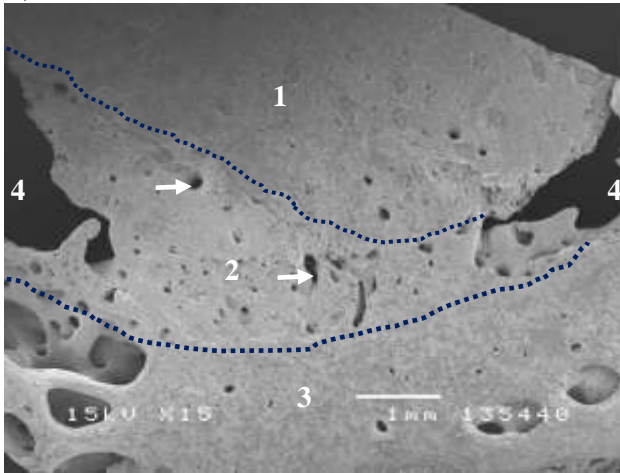
Với độ phóng đại 500 lần, ở lô đối chứng hình ảnh mô xương sọ cũng tương tự như lô bình thường, ô xương hình, chất khoáng xương dạng hạt hình trụ, khá đồng đều, xếp thành những chuỗi dọc hoặc xiên theo hướng của các sợi collagen trong xương.

#### **3.1.3.2. Lô thực nghiệm**

*\* Đặc điểm mô ghép tự thân xương sọ thỏ BQLS nhóm TN1*

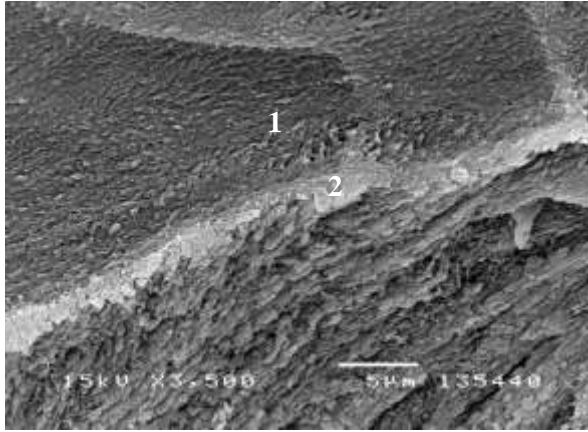
Ở độ phóng đại 15 lần, xuất hiện những vùng sáng có nhiều ống tròn nhỏ đó là hình ảnh của mạch máu; vùng này nằm nổi ở giữa mảnh xương ghép và xương chủ, là vùng cầu xương. Những nơi giữa mảnh xương ghép và xương chủ chỉ là các khoảng trống sẫm màu, mép rìa mảnh xương ghép và xương chủ còn ở cách xa nhau đó là nơi chưa liền nên không có hình ảnh cầu xương. Trên bề mặt mảnh xương ghép, các ổ xương lớn hơn, mảnh xương ghép so với xương chủ không có sự khác biệt nhiều (Hình 3.14).

Khi phóng đại 3500 lần, ở vùng bề mặt mảnh xương chủ các hạt khoáng hoá đồng đều xếp theo hướng nhất định, còn ở vùng mảnh xương ghép xuất hiện nhiều vết lõm đa dạng làm cho bề mặt chất nền nhám nhò, không bằng phẳng, phủ trên bề mặt có lớp sáng màu, dày mỏng không đều, lấm chấm dạng sương, đó là các tinh thể khoáng (Hình 3.15).



**Hình 3.14. Xương sọ thỏ ở lô thực nghiệm nhóm TN1 dưới kính HVĐTQ, (độ phóng đại x15 lần)**

1. Mảnh xương ghép; 2.Vùng cầu xương (giới hạn bởi đường đánh dấu....); —> : Mạch máu; 3.Xương chủ; 4.Vùng chưa liền xương.

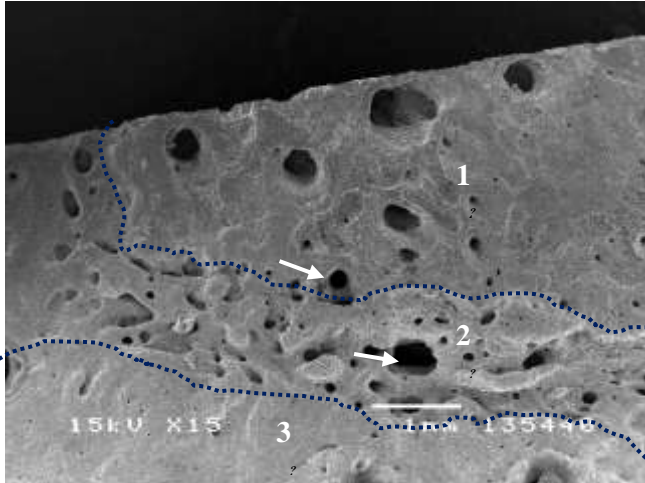


**Hình 3.15. Xương sọ thỏ lô thực nghiệm nhóm TN1 dưới kính HVĐTQ (Độ phóng đại x3500 lần)**

1. Vùng xương bị phá huỷ; 2. Vùng đang hình thành xương mới

\* **Đặc điểm mô ghép tự thân xương sọ thỏ BQLS nhóm TN2**

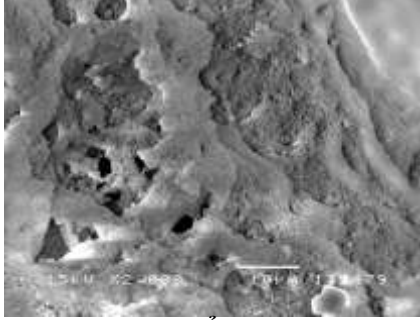
Vùng cầu xương và mảnh xương ghép có nhiều lỗ nhỏ hình tròn của các mạch máu hơn so với nhóm TN1 (Hình 3.16).



**Hình 3.16. Vùng ghép xương sọ thỏ ở lô thực nghiệm nhóm TN2 dưới kính HVĐTQ, độ phóng đại x15 lần.**

1. Mảnh xương ghép; 2. Vùng cầu xương (giới hạn bởi đường đánh dấu ....); 3. Xương chủ;  $\longrightarrow$  : Mạch máu

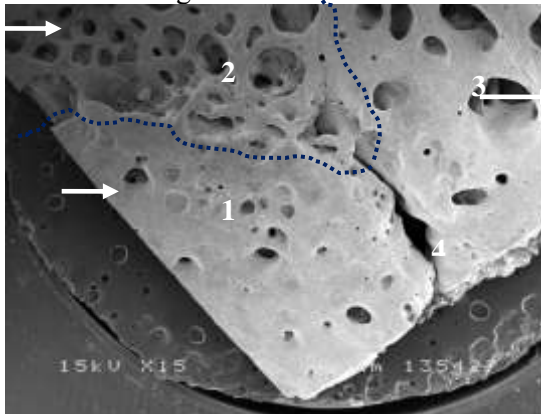
Độ phóng đại x500 lần, các lá xương ở xương chủ và xương ghép đều có hiện tượng phá hủy xương và có lắng đọng các hạt tinh thể khoáng mới hình thành với kích thước to nhỏ không đều tạo thành lớp sáng màu. Vùng cầu xương cũng có lắng đọng rất nhiều các tinh thể khoáng to nhỏ khác nhau, xếp theo nhiều hướng tạo thành các lớp chồng chất xung quanh các ổ xương (Hình 3.18).



**Hình 3.18.** Các hạt tinh thể khoáng mới hình thành ở vùng cầu xương, lô thực nghiệm nhóm TN2 dưới kính HVĐTQ, độ phóng đại x2000 lần.

\* Đặc điểm mô ghép tự thân xương sọ thỏ BQLS nhóm TN3

Cả ba vùng xương chủ, cầu xương và mảnh xương ghép đều có nhiều mạch máu (Hình 3.19). Vùng cầu xương có hiện tượng khoáng hoá và có cấu trúc lá xương mới hình thành.



**Hình 3.19.** Vùng ghép xương sọ thỏ ở lô thực nghiệm nhóm TN3 dưới kính HVĐTQ, độ phóng đại x15 lần

1. Mảnh xương ghép; 2.Vùng cầu xương 3.Xương chủ; 4. Khoảng trống chưa liền xương; → : Mạch máu



### 3.2. Sự thay đổi cấu trúc hình thái của các mảnh xương sọ người bảo quản lạnh sâu theo thời gian.

#### 3.2.1. Đặc điểm đại thể mảnh xương sọ theo thời gian BQLS

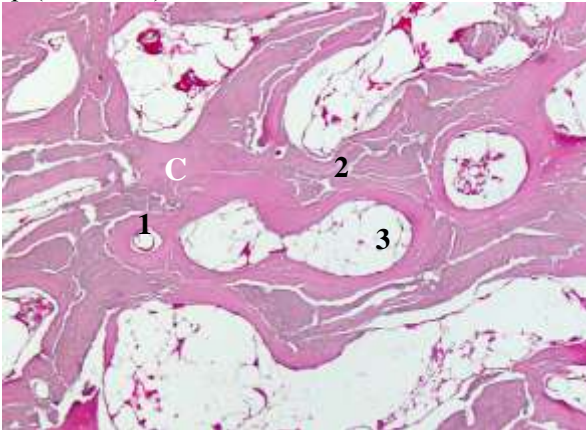
Ở nhóm xương sọ người được bảo quản 6 năm, cả mặt trong và mặt ngoài của các mảnh xương đều có màu vàng nhạt hoặc thâm đen, mật độ xương không còn chắc

##### 3.2.2.1. Đặc điểm các mảnh xương sọ không BQLS (nhóm N1)

Xương Havers xếp với các bè xương nằm xen các hốc tủy chứa tủy tạo huyết, rải rác cạnh các bè xương có hình ảnh hệ thống Havers điển hình.

##### 3.2.2.2 Đặc điểm các mảnh xương BQLS 4 năm 8 tháng (nhóm N2).

Cấu tạo vi thể xương sọ người BQLS có chiếu tia gamma liều 25kGy không có sự khác biệt so với nhóm không bảo quản, có nhiều các hệ thống Havers điển hình nằm xen với bè xương của vùng xương xốp (hình 3.27).

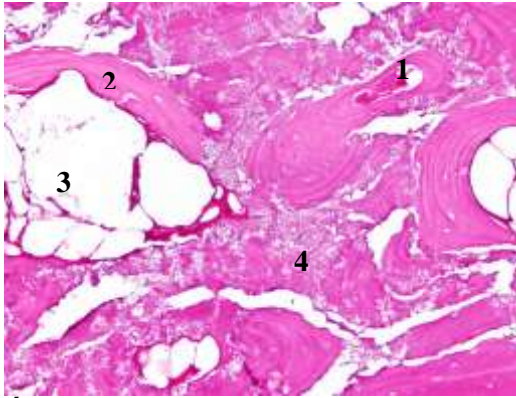


**Hình 3.27. Xương sọ người bảo quản lạnh sâu nhóm N2 (H.E x250)**

1. Hệ thống Havers điển hình; 2. Bè xương; 3. Hốc tủy.

##### 3.2.2.3. Đặc điểm các mảnh xương sọ BQLS 6 năm (Nhóm N3)

Nằm xen giữa những hệ thống Havers và các lá xương còn nguyên cấu trúc là những vùng xương không còn nguyên vẹn cấu trúc. Những nơi mất cấu trúc lá xương không rõ ràng và liên tục, chất nền xương bắt màu nhạt hơn (Hình 3.29).



**Hình 3.30. Cấu trúc xương sọ bảo quản lạnh sâu 6 năm (H.E x500)**

1. Ống Havers; 2. Các bè xương; 3. Hốc tủy; 4. Vùng bất thường

### 3.3. Kết quả nghiên cứu trên người

#### 3.3.1. Một số đặc điểm của các bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1: Phân bố tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

Độ tuổi	X ±SD	n	Tỷ lệ
18-30	34,93± 12,65	13	43,34%
31-40		7	23,33%
41-50		4	13,33%
51- 60		6	20,00%
<b>Tổng</b>		<b>30</b>	<b>100%</b>

*Nhận xét:* tuổi trung bình là  $34,93 \pm 12,65$ , độ tuổi gặp nhiều nhất là 18 - 30 chiếm 43,33%

#### 3.3.2. Một số đặc điểm các mảnh xương sọ và thời gian BQLS

Thời gian bảo quản khoảng 3-6 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất 70%.

#### 3.3.3. Thời gian và số lần theo dõi sau ghép tự thân các mảnh xương sọ BQLS

Bảng 3.7: Thời gian theo dõi sau ghép

Thời gian theo dõi	X ± SD	n	Tỷ lệ
Dưới 12 tháng	16,93 ± 5,98	3	10%
12 –18 tháng		18	60%
Trên 18 – 24 tháng		1	3,33%
Trên 24 tháng		8	26,67%
<b>Tổng</b>		<b>30</b>	<b>100%</b>

*Nhận xét:* Thời gian theo dõi trung bình là  $16,93 \pm 5,98$  tháng.

### 3.3.4. Kết quả sau ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS

3.3.4.1. Đặc điểm hình thái và khả năng bảo vệ não sau ghép các mảnh xương sọ BQLS

Bảng 3.9: Biểu hiện thần kinh trước và sau ghép tự thân

Biểu hiện thần kinh	Trước ghép tự thân		Sau ghép tự thân	
	n	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ
Đau đầu	10/30	33,33%	3/30	10%
Co giật	3/30	10%	1/30	3,33%
Hay quên	9/30	30%	9/30	30%
Dễ bị kích động	3/30	10%	3/30	10%

*Nhận xét:* 10 bệnh nhân có đau đầu trước khi ghép tự thân, chiếm 33,33%, sau ghép tự thân mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu còn 3 bệnh nhân có xuất hiện đau đầu khi thay đổi thời tiết và chiếm 10%; các triệu chứng co giật, hoặc dễ kích động ít gặp hơn.

Bảng 3.10: Tình trạng vùng ghép

Tình trạng vùng ghép	n	Tỷ lệ
Có rò dịch, nhiễm khuẩn	2/30	6,67%
Bề mặt lồi lõm	16/30	53,33%
Mảnh xương không di lệch, bập bênh	28/30	93,33%
Mảnh xương ghép di lệch, bập bênh	2/30	6,67%

*Nhận xét:* xương bám chắc, không bập bênh xương chiếm tỷ lệ cao (93,33%); bề mặt vùng ghép: lồi lõm chiếm 53,33%.

Trên phim X quang chưa thấy biểu hiện liền xương, mật độ xương ghép khá tương đồng xương chủ.

3.3.4.2. Độ vững chắc, thẩm mỹ vùng ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS và sự hài lòng của bệnh nhân

Bảng 3.12: Kết quả sự vững chắc của mảnh xương ghép với xương chủ

Mức độ	n	Tỷ lệ
Tốt	20	66,67%
Đạt	8	26,67%
Không đạt	2	6,67%
<b>Tổng</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

*Nhận xét:* Sự vững chắc sau ghép mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu vào xương chủ có kết quả đạt yêu cầu là 26,67%, có 66,67% số trường hợp sự vững chắc tốt.

Bảng 3.13: Kết quả thẩm mỹ sau ghép tự thân mảnh xương sọ

Mức độ	n	Tỷ lệ
Tốt	5	16,67%
Đạt	21	70%
Không đạt	4	13,33%
<b>Tổng</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

*Nhận xét:* theo tiêu chí đánh giá thẩm mỹ, có 5 trường hợp đạt thẩm mỹ tốt chiếm 16,67%, đạt yêu cầu thẩm mỹ là 70% và không đạt yêu cầu là 13,33%.

Bảng 3.14: Kết quả sự hài lòng của bệnh nhân

Bệnh nhân	n	Tỷ lệ
Rất hài lòng	2	6,67%
Hài lòng	23	76,66%
Không hài lòng	5	16,67%
<b>Tổng</b>	<b>30</b>	<b>100%</b>

*Nhận xét:* Tỷ lệ bệnh nhân hài lòng với kết quả tái tạo hộp sọ là 76,66%, 2 bệnh nhân rất hài lòng chiếm 6,67%, 5 bệnh nhân không hài lòng chiếm tỷ lệ 16,67%.

## Chương 4 BÀN LUẬN

### **4.1. Kết quả thực nghiệm ghép xương sọ bảo quản lạnh sâu**

**4.1.1. Biểu hiện toàn thân và tại chỗ vết mổ ở các thời điểm theo dõi:** 100% thỏ sống sau thực nghiệm ghép tự thân mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu có chiếu tia gamma liều 25kGy. Trong quá trình theo dõi, chúng tôi không phát hiện trường hợp nào có hiện tượng mảnh xương sọ ghép bị di lệch khỏi ổ khuyết hoặc bập bênh so với xương chủ, không có trường hợp nào bị thải loại mảnh ghép. Như vậy có thể đánh giá mô hình thực nghiệm đã được tiến hành thành công.

### **4.1.2. Sự thay đổi cấu trúc hình thái sau ghép tự thân mảnh xương sọ thỏ bảo quản lạnh sâu chiếu tia gamma**

#### *4.1.2.1. Ở mức đại thể, ví thể*

Ngay khi bóc lộ da che phủ vùng ghép, chúng tôi quan sát rõ ràng ranh giới giữa vùng mô ghép và vùng mô lành (xương chủ). Ở tất cả các thỏ nhóm thực nghiệm đều có sự khác biệt về màu sắc lớp mô liên kết mặt ngoài, cũng như màu sắc mặt trong mảnh xương ghép so với xương chủ, nhưng mức độ khác biệt ngày càng giảm dần ở các nhóm theo dõi lâu hơn. Đồng thời ban đầu giữa xương chủ và xương ghép sự gắn kết còn lỏng lẻo, có những nơi còn ổ khuyết mặt trong của mảnh xương ghép hơi lõm so với xương lành, có những ổ khuyết nhỏ, nhưng theo thời gian được cố định vào xương chủ ngày càng chặt chẽ hơn. Trong nghiên cứu, chúng tôi chỉnh ổ khuyết vừa khít chặt với mảnh xương ghép không cần khâu cố định, sự tiếp giáp càng chặt chẽ thì càng thuận lợi cho quá trình tái tạo xương.

Ở nhóm sau ghép 4 tuần, hình thành mô liên kết nằm ở vùng ranh giới giữa xương ghép và xương chủ (theo hình 3.5). Sau sự can thiệp ổ khuyết phù hợp kích thước để đặt mảnh xương sọ thỏ bảo quản lạnh sâu, gây chảy máu vùng rìa và tổn thương một phần xương chủ, kích hoạt quá trình viêm, làm tăng sinh các mô sợi và mạch máu tân tạo, vì vậy hiện tượng mô liên kết - mạch tăng sinh mạnh ở khu vực màng xương và vùng rìa mảnh ghép, làm cho màu sắc ở vùng diện ghép sẫm màu hơn so với các mô xương chủ lân cận. Mô liên kết tăng sinh này dần lấp đầy khoảng trống đường ghép và có tác dụng giữ cố định tạm thời mảnh xương ghép tại chỗ vào xương chủ, ngày càng chặt chẽ hơn. Sau đó, mô liên kết – mạch mô lan dần vào vùng xương ghép và là khởi nguồn sự xâm nhập của xương chủ vào

tổ chức vùng mô xương ghép và có vai trò khởi động sự cốt hóa tại vùng xương ghép trong quá trình liền xương.

Mảnh xương sọ ghép ở thỏ không tồn tại vĩnh viễn mà có xu hướng tiêu dần khi xương mới được hình thành. Sự xuất hiện ngày càng nhiều tạo cốt bào chứng tỏ vùng tổn thương đang được cốt hóa. Có hiện tượng tạo xương mới trùm lên các phần xương ghép cũ và đan xen mô liên kết xâm nhập vào trung tâm, các mạch máu tân tạo cũng theo đó xâm nhập vào mảnh ghép, chứng tỏ có sự phát triển từ vùng cầu xương vào mảnh xương ghép để tạo xương mới. Trong vùng đang tái tạo xương, chúng tôi quan sát thấy các đám tế bào hình cầu, sáng màu, đó chính là các nguyên bào sụn do mô liên kết - mạch giàu tế bào trung mô đã tăng sinh, biệt hóa thành. Các tế bào này trương to, mạch máu tân tạo đi từ màng xương vào sâu trong tổ chức giống can xơ - sụn, làm vùng này giàu oxy hơn, độ co giãn xương ít, làm tăng sinh tạo cốt bào, do đó các tế bào nguyên bào sụn không còn xuất hiện nữa. Ở nhóm 16 tuần sau ghép, tổ chức mô xơ - sụn được thay thế dần bằng mô xương mới giàu tế bào xương, vùi trong chất căn bản xương đang được khoáng hóa.

Từ kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi đánh giá mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu sau chiếu tia gamma khi ghép tự thân có tính kích tạo xương và dẫn tạo xương, chính nó đã thu hút mô liên kết xơ - mạch, các tế bào trung mô, hủy cốt bào vào vùng ghép, cùng với các yếu tố kích thích tại chỗ và thúc đẩy nhanh quá trình tái tạo.

#### 4.1.2.2. Ở mức siêu vi thể

Khi quan sát dưới kính hiển vi điện tử quét với độ phóng đại 15 lần, chúng tôi thấy: Những nơi xương chủ và mảnh xương ghép nằm sát nhau có hình ảnh đang hình thành xương mới - hình ảnh cầu xương - được nhận thấy ngày càng rõ qua các thời điểm nghiên cứu. Hình ảnh những khoảng tối màu đen làm cho cầu xương không liên tục khi quan sát dưới kính hiển vi điện tử quét (theo hình 3.14 và 3.19) là nơi mảnh xương ghép không tiếp ráp sát với xương chủ tạo ra những khoảng trống này, có thể cầu xương sẽ xuất hiện muộn hoặc không xuất hiện, do vậy có thể sẽ ảnh hưởng đến độ vững chắc của mảnh ghép với xương chủ.

Ở nhóm sau ghép tự thân 4 tuần, sự xuất hiện của tổ chức mới thể hiện bởi sự xuất hiện hình ảnh những ống mạch máu, chất nền xung quanh các mạch máu cũng có sự lắng đọng hình thành các tinh

thể khoáng vào khoảng ranh giới giữa xương chủ và mảnh xương ghép. Mạch máu ở vùng này tăng lên ở thời điểm 8 tuần và 16 tuần sau ghép tự thân các mảnh xương sọ BQLS, chất nền xung quanh các mạch máu cũng có sự thay đổi, các tinh thể khoáng được hình thành ở dạng hạt, chứng tỏ có sự tiến triển của quá trình khoáng hoá để tạo xương. Đến thời điểm 16 tuần sau ghép tự thân mảnh xương sọ thỏ BQLS, chúng tôi thấy đã xuất hiện các lá xương mới và các ổ chứa tế bào xương. Sự tiến triển của quá trình khoáng hoá để tạo xương ở vùng cầu xương theo tiến trình thời gian thực nghiệm, phù hợp với sự tiến triển tạo xương thể hiện trên hình ảnh vi thể và cũng theo tiến trình quá trình liền xương. Sau ghép tự thân 16 tuần, vùng xương ghép vẫn đang ở trong diễn biến quá trình liền xương sau ghép. Sự tiếp ráp mảnh ghép với xương chủ càng gần nhau thì càng thuận lợi cho việc tăng sinh mô liên kết – mạch và hình thành cầu xương, nhờ đó sẽ càng cố định tốt mảnh xương ghép, độ vững chắc của mảnh xương cũng như quá trình liền xương sẽ diễn ra tốt hơn. Những thông tin này góp phần giúp các nhà lâm sàng lựa chọn khi thực hiện kỹ thuật ghép để đảm bảo tốt nhất sự vững chắc mảnh ghép xương sọ tự thân. Hiện tượng phá hủy xương đã chứng tỏ mảnh xương ghép có xu hướng tiêu dần để hình thành xương mới, việc tiêu xương bởi hủy cốt bào tại mảnh xương ghép góp phần cung cấp nguyên liệu tại chỗ trong quá trình khoáng hóa vùng ghép, hình ảnh lắng đọng tinh thể khoáng ở mảnh xương ghép cho thấy chính mảnh xương ghép tạo thành khung để chất khoáng lắng đọng giúp thúc đẩy nhanh quá trình tái tạo xương.

#### **4.2. Đặc điểm cấu trúc hình thái của các mảnh xương sọ người sau BQLS theo thời gian**

Vùng xương xấp của xương sọ người, chúng tôi thấy tại vị trí các bề xương giao nhau có hệ thống Havers điển hình. Hình ảnh này hầu như còn ít được nghiên cứu, ngay cả trong các tài liệu mô học của các tác giả trong nước và nước ngoài mà chúng tôi có được cũng rất ít thông tin đề cập đến đặc điểm hình thái này. Theo chúng tôi, đây là một trong những đặc điểm cấu trúc hình thái cần lưu ý và tiếp tục nghiên cứu, từ đó có thể bổ sung, làm tăng sự phong phú các tài liệu học tập và tham khảo về tính đa dạng trong cách tổ chức cấu trúc của mô xương.

Đánh giá đặc điểm hình thái của các mảnh xương sọ người BQLS trong khoảng thời gian 4 năm 8 tháng khi không được sử dụng để ghép tự thân và so sánh với nhóm xương sọ bình thường không bảo quản, chúng tôi không thấy có sự khác biệt cấu trúc xương sọ trong hai nhóm này ở cả mức độ đại thể và vi thể. Do đó, theo chúng tôi phương pháp bảo quản lạnh sâu  $-85^{\circ}\text{C}$  có chiếu tia gamma liều  $25\text{kGy}$  có thể đảm bảo chất lượng mô xương sọ người trong 5 năm để phục vụ ghép tự thân. Ở nhóm xương được BQLS có chiếu tia gamma với thời gian bảo quản 6 năm, chúng tôi thấy màu sắc xương nhạt hơn hoặc xám đen lại. Dưới kính hiển vi quang học, chúng tôi thấy có sự không đồng nhất của các lá xương ở các bản xương đặc. Chứng tỏ có biểu hiện giảm chất lượng xương ở mức vi thể. Kết quả nghiên cứu phù hợp với khuyến cáo của Tomfor W.W và ARCTS: Nhiệt độ bảo quản từ  $-60^{\circ}\text{C}$  đến  $-100^{\circ}\text{C}$  có thể bảo quản xương được trong 5 năm.

### **4.3. Bàn về kết quả sau ghép lại mảnh xương sọ trên người**

#### **4.3.1. Bàn về một số đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu**

Kết quả ở bảng 3.1 cho thấy thường gặp nhất là độ tuổi từ 18 đến 30, chiếm 43,34%. Đây là nhóm tuổi lao động, học tập, tham gia nhiều vào các hoạt động xã hội nhưng do việc nhận thức, ý thức chấp hành luật giao thông còn kém nên thường có tỷ lệ cao bị chấn thương sọ não do tai nạn giao thông. Đây cũng là nhóm tuổi có sự quan tâm đến thẩm mỹ nhiều nhất nên nhu cầu tái tạo khuyết sọ cao, có sự quan tâm và tích cực đến khám, kiểm tra lại sau phẫu thuật ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS nhiều hơn so với các nhóm tuổi khác.

#### **4.3.2. Về một số đặc điểm của các mảnh xương sọ BQLS**

Theo các nhà lâm sàng, thời điểm từ khi mở sọ đến khi ghép lại có thể khác nhau tùy thuộc tình trạng và điều kiện của bệnh nhân. Thường là khi bệnh nhân ở giai đoạn đã ổn định về tổn thương não sau mổ can thiệp hộp sọ lần 1 và tình trạng toàn thân tốt, không có bệnh toàn thân chống chỉ định cho việc ghép sọ...Do vậy, thời gian BQLS mảnh xương sọ thường là 3 – 6 tháng là có thể ghép lại; một số trường hợp có thể ghép sớm hơn khi có đủ điều kiện; với những trường hợp bệnh nhân có biến chứng nhiễm trùng, tình trạng toàn thân nặng thường phải chờ sau 6 tháng, thậm chí hàng năm mới có thể ghép sọ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả của



tác giả Nguyễn Kim Chung (2000), Nguyễn Công Tô và cộng sự (2009) và một số tác giả khác.

#### **4.3.3. Về thời gian và số lần đến khám theo dõi sau ghép tự thân mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu chiếu tia gamma.**

Các bệnh nhân đến khám lại khoảng thời gian 12 tháng đến 24 tháng chiếm 63,27%. Thời gian theo dõi trung bình  $16,93 \pm 5,98$  tháng, tương tự kết quả của Liang W và cộng sự (2007), Kriegel RJ và cộng sự (2007). Sự chậm hoặc không thay đổi hình thái và chức năng não chính là lý do số lượng bệnh nhân đến khám giảm dần.

#### **4.3.4. Về kết quả sau ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS chiếu tia gamma.**

Kết quả của chúng tôi mảnh xương sọ BQLS sau khi được ghép lại làm giảm triệu chứng thần kinh. Mảnh xương ghép che phủ bảo vệ não góp phần làm giảm hội chứng khuyết sọ. Số bệnh nhân có mảnh xương bám chắc, không bập bênh xương, không có rò dịch chiếm tỷ lệ cao (93,33%), chứng tỏ sự cố định giữa mảnh xương ghép và xương chủ, sự vô khuẩn tốt nên hiện tượng nhiễm trùng ít xảy ra.

Trên phim X quang, 100% bệnh nhân còn khoảng tiếp ráp xương ghép và xương chủ, chứng tỏ diễn biến quá trình liền xương chậm, ở khoảng thời điểm này vẫn đang diễn ra quá trình phá hủy xương cũ để tạo xương mới, đặc biệt sau chiếu tia xạ các tế bào xương bị chết làm giảm tiềm năng tạo xương, chúng tôi cho rằng đây có thể là một trong những nguyên nhân tiêu xương nhất là những trường hợp bệnh nhân có ổ khuyết xương lớn.

Theo kết quả bảng 3.12 đánh giá sự vững chắc sau ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS vào xương chủ, đạt yêu cầu là 93,34%. Từ thực nghiệm cho thấy việc cố định sẽ hiệu quả hơn khi sự tiếp ráp giữa mảnh xương ghép và xương chủ càng sát càng tốt.

Thẩm mỹ là một trong những lý do các bệnh nhân khuyết sọ mong muốn được phẫu thuật để tái tạo hộp sọ. Theo các tiêu chí hình thái đánh giá về thẩm mỹ của chúng tôi, kết quả đạt là 86,67%. Tỷ lệ bệnh nhân hài lòng là 76,67%, 2 bệnh nhân (6,67%) đã thay mảnh xương bảo quản bằng titan do có tiêu xương, thẩm mỹ không đạt, đây là những bệnh nhân còn trẻ tuổi.

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp ghép tự thân mảnh xương sọ BQLS tiệt trùng bằng tia gamma liều 25kGy trên động vật thực nghiệm và ở người, chúng tôi rút ra được những kết luận sau:

1. Quá trình liền xương trên thỏ thực nghiệm có đặc điểm:

- Mô ghép được dung nạp tốt, không có hiện tượng đào thải mảnh ghép.

- Quá trình liền xương ban đầu theo hướng tăng sinh mô liên kết mạch và tạo can xơ - sụn. Sau đó, sự cốt hóa xảy ra theo cách cốt hóa trực tiếp từ mô liên kết – mạch và cốt hóa từ can xơ - sụn.

- Sự cốt hóa vùng ghép thể hiện bằng hình ảnh cầu xương nối giữa xương chủ với xương ghép và hiện tượng khoáng hoá nền xương vùng ghép. Sự lắng đọng các chất khoáng trong mô nền xương vùng ghép ngày càng rõ và hoàn chỉnh dần theo thời gian.

- Trong diễn biến quá trình liền xương sau ghép, mảnh xương ghép bị tiêu dần và được thay thế bằng mô xương tái tạo.

2. Cấu trúc vi thể xương sọ người có các hệ thống Havers, đặc biệt ở vách xương của vùng xương xốp. Với thời gian BQLS dưới 5 năm ở nhiệt độ -85°C, hình thái vi thể của mảnh xương sọ người bảo quản chưa có biểu hiện thay đổi, nhưng khi thời gian bảo quản kéo dài trên 5 năm có biểu hiện chất lượng mô xương giảm, các lá xương không còn nguyên vẹn, mất cấu trúc chất nền.

3. Với vật liệu là mảnh xương sọ BQLS có chiếu tia gamma liều 25kGy để điều trị khuyết sọ ở 30 bệnh nhân chấn thương sọ não, thời gian theo dõi sau ghép trung bình  $16,93 \pm 5,98$  tháng, kết quả độ vững chắc đạt 93,34%, thẩm mỹ đạt 86,67%; 83,33% bệnh nhân hài lòng sau phẫu thuật tái tạo khuyết sọ. Trên phim X quang, mảnh xương ghép có biểu hiện giảm mật độ so với xương chủ, chưa thể hiện sự liền xương.

## KHUYẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi có một số khuyến nghị sau:

1. Mảnh xương sọ sau mổ giải áp nên được giữ bảo quản lạnh sâu theo đúng quy trình với thời gian bảo quản không quá 5 năm để sẵn sàng cho việc ghép để tái tạo hộp sọ.

2. Ghép tự thân mảnh xương sọ sau bảo quản lạnh sâu là phương pháp nên được sử dụng rộng rãi ở các cơ sở có điều kiện phẫu thuật sọ não.

3. Kỹ thuật ghép tự thân mảnh xương sọ bảo quản lạnh sâu cần chú ý để bờ mảnh xương ghép tiếp xúc càng sát với bờ xương chủ càng tốt.

## **NHỮNG CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

**1. *Bùi Thanh Thủy, Nguyễn Khang Sơn, Nguyễn Thế Hào,*** Biến đổi hình thái mô ghép tự thân mảnh xương sọ thỏ bảo quản lạnh sâu. Tạp chí Y Học Việt Nam, số 2/2014, tập 415, Trang 23 -27.

**2. *Bùi Thanh Thủy, Nguyễn Khang Sơn,*** Siêu cấu trúc bề mặt pha khoáng vùng ghép tự thân mảnh xương sọ thỏ bảo quản lạnh sâu dưới kính hiển vi điện tử quét, Tạp chí Y Học Việt Nam, số đặc biệt tháng 11/2014, tập 424, Trang 170-176.