

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bong mắt, dù với bất kỳ tác nhân nào, đều là bệnh lý có nguy cơ cao gây mù lòa do các tổn thương nặng như biến dạng mi mắt, dính mi cầu trầm trọng, màng xơ mạch che phủ bề mặt nhãn cầu, sẹo đục giác mạc hay các tổn hại ở sâu như đục thủy tinh thể, viêm màng bồ đào, tăng nhãn áp. Trong đó các tổn hại bề mặt nhãn cầu là hay gặp nhất [1]. Với mục đích là mang lại một phần thị lực cho bệnh nhân, các phương pháp điều trị bong giai đoạn di chứng cần trải qua hai bước: trước tiên là tái tạo bề mặt nhãn cầu (hay còn được gọi là điều trị phục hồi bề mặt nhãn cầu), tiếp sau đó là ghép giác mạc.

Phục hồi lại bề mặt nhãn cầu bị tổn thương nói chung và giác mạc nói riêng do bong là một vấn đề phức tạp và khó khăn. Ngoài các phương pháp điều trị nội khoa kích thích quá trình biểu mô hóa giác mạc [2] thì còn có các phương pháp phẫu thuật. Phủ kết mạc, phủ bao Tenon hay ghép niêm mạc môi là những phẫu thuật được áp dụng sớm [3]. Tuy nhiên các phẫu thuật này chủ yếu để bảo vệ bề mặt nhãn cầu khỏi tiếp tục bị phá hủy bởi tác nhân bong mà ít có tác dụng hồi phục bề mặt nhãn cầu. Hiện nay trên thế giới phẫu thuật phục hồi bề mặt nhãn cầu chủ yếu là ghép màng ối, ghép kết mạc tự thân, ghép tấm biểu mô giác mạc nuôi cấy hay ghép tấm biểu mô niêm mạc miệng nuôi cấy. Trong các phẫu thuật hiện hành này thì ghép màng ối và ghép kết mạc rìa tự thân (riêng rẽ hoặc phối hợp) được áp dụng rộng rãi trên thế giới và Việt Nam [4],[5].

Sau khi bề mặt nhãn cầu đã được phục hồi thì phẫu thuật ghép giác mạc sẽ được tiến hành để loại bỏ phần giác mạc vẫn còn tổn thương để làm tăng thị lực cho bệnh nhân. Các phương pháp ghép giác mạc được áp dụng điều trị bong mắt là ghép xuyên, ghép lớp trước và ghép giác mạc nhân tạo. Tuy nhiên trên thế giới, số lượng các báo cáo về kết quả ghép giác mạc trên bệnh

nhân bồng mắt không nhiều. Lý do, có thể do bồng mắt là bệnh lý hiếm gặp ở các nước phát triển hoặc do tiên lượng ghép xấu hơn khi so sánh với các bệnh lý giác mạc khác.

Tại Việt Nam, từ cuối những năm 90 thế kỷ XX, điều trị bồng mắt giai đoạn di chứng đã có những tiên bộ đáng kể. Ghép kết mạc rìa tự thân đã được tiến hành thành công để phục hồi bề mặt nhãn cầu khi bị bồng một mắt [4]. Ghép màng ối khi bồng hai mắt cũng cho kết quả khích lệ [5]. Sau khi phục hồi bề mặt nhãn cầu, những bệnh nhân vẫn có thị lực thấp do sẹo giác mạc đã được ghép giác mạc với kết quả khả quan. Tuy nhiên với số lượng ghép còn hạn chế và chưa có báo cáo nào về ghép giác mạc trên bệnh nhân bồng, vì vậy đề tài "*Nghiên cứu phẫu thuật ghép giác mạc trên mắt đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu sau bồng*" được thực hiện với hai mục tiêu:

- 1. Đánh giá kết quả phẫu thuật ghép giác mạc trên mắt đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu sau bồng.**
- 2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật.**

## CHƯƠNG 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. CẤU TRÚC MÔ VÀ MÔ SINH LÝ CỦA GIÁC MẠC

Sự liên tiếp của các cấu trúc của bề mặt nhãn cầu và sự liên quan đến chức năng của chúng tạo thành một thể thống nhất. Trong đó, giác mạc chiếm 1/6 vỏ nhãn cầu và nằm phía trước của nhãn cầu, có đường kính 10-12mm, độ dày trung tâm khoảng 0,5mm, chu biên 0,7mm. Giác mạc có hình dạng như một gương cầu lõm với công suất hội tụ khoảng +40 đến +45 đi-ốp. Phía trước, giác mạc bộc lộ và tiếp xúc với môi trường ngoài, được mi mắt bảo vệ. Phía sau giác mạc là khoang tiền phòng chứa thủy dịch.

Về cấu trúc mô học, giác mạc có 5 lớp chính: biểu mô, màng Bowman, nhu mô, màng Descemet và nội mô. Trong đó màng Bowman liên kết chặt với nhu mô, màng Descemet gắn chặt với nội mô hơn là nhu mô, ngoài cùng là lớp phim nước mắt [6],[7].

##### 1.1.1. Lớp phim nước mắt

Bề mặt giác mạc được lợp bởi một màng nước mắt rất mỏng giúp cho giác mạc không bị khô. Với chiều dày khoảng 7  $\mu\text{m}$ , lớp này chia thành 3 lớp nhỏ:

- Lớp mỡ ở ngoài cùng có chiều dày 0,3 $\mu\text{m}$ , giúp hạn chế bốc hơi nước.
- Lớp nước: nằm ở giữa, dày nhất trong 3 lớp, kích thước khoảng 7 $\mu\text{m}$ .
- Lớp nhày (mucin) nằm trong cùng rất mỏng, tiếp xúc với lớp biểu mô.

Nước mắt chứa các thành phần quan trọng như các chất điện giải, glucose, albumin, các yếu tố miễn dịch IgA, lactoferin, lysosom. Vì vậy ngoài chức năng bôi trơn thì nước mắt còn là môi trường dinh dưỡng, miễn dịch giúp cho biểu mô hàn gắn khi tổn thương [8].

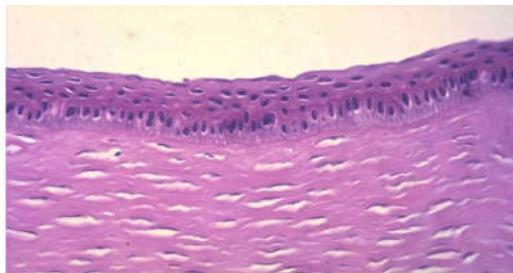
### 1.1.2. Biểu mô giác mạc

Biểu mô giác mạc là biểu mô lát tầng không sừng hóa gồm từ 5-7 lớp tế bào ở trung tâm và 8-10 lớp ở ngoại vi (Hình 1.1). Biểu mô giác mạc có chiều dày  $50\mu$ , chiếm 10% chiều dày giác mạc và được chia thành 3 lớp [9],[10]:

- Lớp các tế bào nông: gồm 2 - 3 lớp tế bào dẹt tiếp xúc trực tiếp với phim nước mắt. Lớp tế bào này được thay thế dần, chết, bong đi nhưng không sừng hóa.

- Lớp tế bào trung gian: khoảng 3 lớp nhỏ ở trung tâm và 4-5 lớp ở ngoại vi. Lớp này bao gồm các tế bào hình đa diện đều (thường là lục giác đều), mục đích tạo độ trong của biểu mô cho ánh sáng đi qua.

- Lớp tế bào nền: chỉ 1 lớp tế bào hình trụ, đây là lớp duy nhất của biểu mô giác mạc có quá trình gián phân, chúng nằm dựa trên một màng đáy ngăn cách lớp biểu mô và màng Bowman.



*Hình 1.1: Biểu mô giác mạc*

(Nguồn: <https://biologydictionary.net/stratified-squamous-epithelium>)

Tế bào biểu mô giác mạc không tồn tại vĩnh viễn mà có sự đổi mới (khoảng 7 ngày), các tế bào lớp nông bong đi, các lớp phía sâu dần đi ra nông để thay thế lớp nông. Có nhiều quan điểm giải thích quá trình đổi mới này:

- + Thuyết cổ điển: cho rằng quá trình đổi mới biểu mô giác mạc được đảm bảo bởi quá trình phát triển và tịnh tiến các tế bào từ lớp nền tới lớp bề

mặt của biểu mô để thay thế các tế bào già cỗi theo chiều từ sâu ra nông. Thuyết này đúng cho hầu hết các loại biểu mô lát tầng nhưng không hoàn toàn đúng với biểu mô giác mạc vì không giải thích được sự khác biệt về hoạt động gián phân giữa các vùng biểu mô cũng như hiện tượng di cư tế bào đi từ vùng rìa vào trung tâm giác mạc [7].

+ Thuyết chuyển biệt hóa: cho rằng sự biệt hóa thành tế bào biểu mô giác mạc có nguồn gốc từ tế bào kết mạc. Giả thuyết này được Thoft (1977) nêu ra. Tác giả cho rằng sự đổi mới hay hàn gắn vết thương biểu mô giác mạc là do sự di cư của tế bào biểu mô kết mạc tới giác mạc, các tế bào này sẽ có sự chuyển biệt hóa mất các đặc tính của tế bào biểu mô kết mạc để thành biểu mô giác mạc. Sự mất đi của tế bào biểu mô giác mạc lớp nông sẽ được bù lại bởi các tế bào đi từ chu biên tới và chúng tăng sinh ở lớp nền. Quá trình này được thể hiện bởi phương trình  $X + Y = Z$  [11].

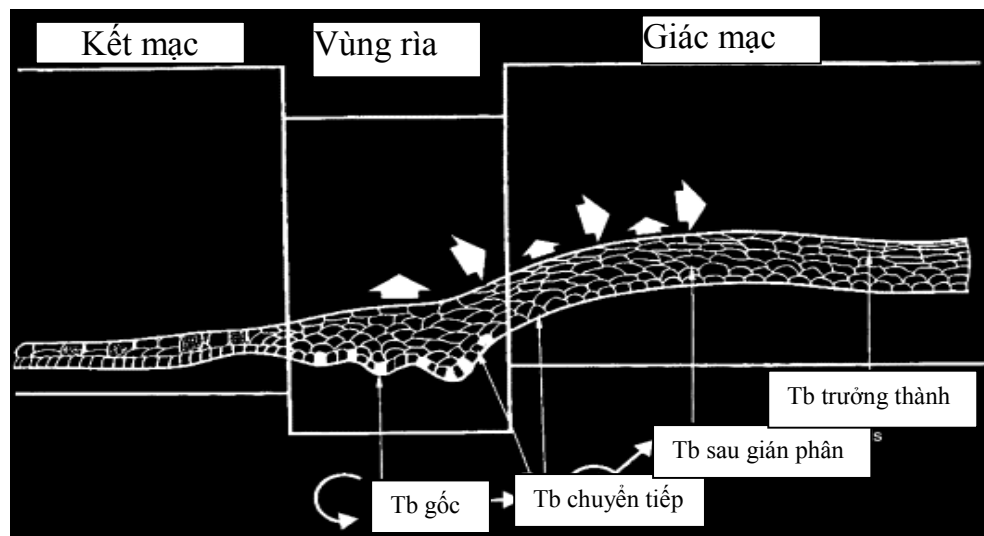
(X: là sự tăng sinh của lớp tế bào nền

Y: là sự di cư tế bào từ chu biên vào trung tâm

Z: là sự mất đi của tế bào lớp nông)

Tuy nhiên giả thuyết này bị Kruse (1993) và nhiều tác giả khác bác bỏ [12]. Bằng thực nghiệm dùng n-heptanol để bóc toàn bộ biểu mô giác mạc trong vòng 2 phút nhưng cho phép để lại lớp tế bào nền vùng rìa giác mạc vì chúng ở bình diện sâu hơn, các tác giả cho rằng giả thuyết trên được chấp nhận vì không loại bỏ hoàn toàn lớp nền của biểu mô vùng rìa. Thực tế cho thấy sau khi loại bỏ cả lớp nền vùng rìa thì việc tái tạo biểu mô giác mạc mới thực sự có nguồn gốc từ kết mạc, tuy nhiên việc tái lập này luôn mang theo mạch máu từ kết mạc và tế bào biểu mô giác mạc vẫn mang đặc tính của biểu mô kết mạc. Tương tự, Dua (1998) và Tseng (1989) cũng cho thấy biểu mô giác mạc mà được "biệt hóa" từ kết mạc thì mỏng mảnh, sắp xếp không đều, mang tân mạch và dễ tróc tái phát [13],[14].

+ Thuyết tế bào gốc của biểu mô giác mạc: Bằng quan sát lâm sàng, thực nghiệm, mô học, hóa miễn dịch mà các tác giả Tseng (1989), Kruse (1993) và nhiều tác giả khác trong thời kỳ này đã chứng minh được quần thể tế bào gốc thuộc lớp nền của biểu mô vùng rìa là tế bào gốc của biểu mô giác mạc, nơi đảm bảo quá trình đổi mới và hàn gắn biểu mô giác mạc. Quá trình biểu mô hóa giác mạc vẫn tuân thủ phương trình  $X + Y = Z$  chỉ khác nguồn gốc của quá trình này không phải từ kết mạc mà từ vùng rìa. Ra đời vào những năm 1980 và được ứng dụng cho đến nay, thuyết tế bào gốc của biểu mô giác mạc thuộc lớp nền của biểu mô vùng rìa là hoàn toàn đúng đắn [12],[15] (Hình 1.2).



Hình 1.2. Quá trình biểu mô hóa giác mạc từ tế bào gốc vùng rìa

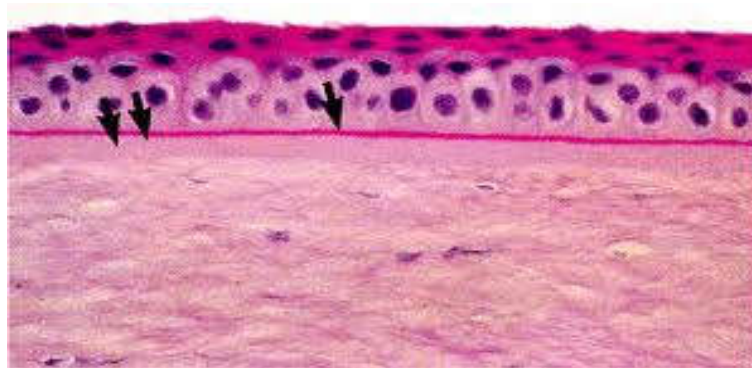
(Nguồn: [www.discoverymedicine.com](http://www.discoverymedicine.com))

### 1.1.3. Màng Bowman

Nằm giữa màng đáy của lớp biểu mô và nhu mô, màng Bowman dày khoảng 8 - 14µm, đồng nhất, có ranh giới rõ ràng với biểu mô nhưng không

rõ ràng với nhu mô. Phần chu vi của màng Bowman là giới hạn trong của vùng rìa. Vào tháng thứ 4 của phôi thai thì màng Bowman được các giác mạc bào ở lớp nông sinh ra, sau đó thì không được tái tạo nữa.

Bản chất của màng Bowman là do sự phát triển và biến đổi lớp trên cùng của nhu mô, đó là sự đặc lại của các sợi collagen và proteoglycan, các sợi collagen này thuộc type I, III và IV, có đường kính bằng 2/3 đường kính các sợi collagen ở nhu mô. Màng Bowman không có tế bào, khi tổn thương thì không được tái tạo nữa (Hình 1.3).



*Hình 1.3: Màng Bowman*

*(Nguồn: [https://www.slideshare.net/indiadentalacademy/structures of basement memberane](https://www.slideshare.net/indiadentalacademy/structures-of-basement-membrane))*

#### **1.1.4. Nhu mô giác mạc**

Nhu mô chiếm gần 90% chiều dày của giác mạc. Nhu mô giác mạc được cấu trúc bởi các lớp sợi collagen xen lẫn các giác mạc bào (keratocyte) và chất ngoại bào.

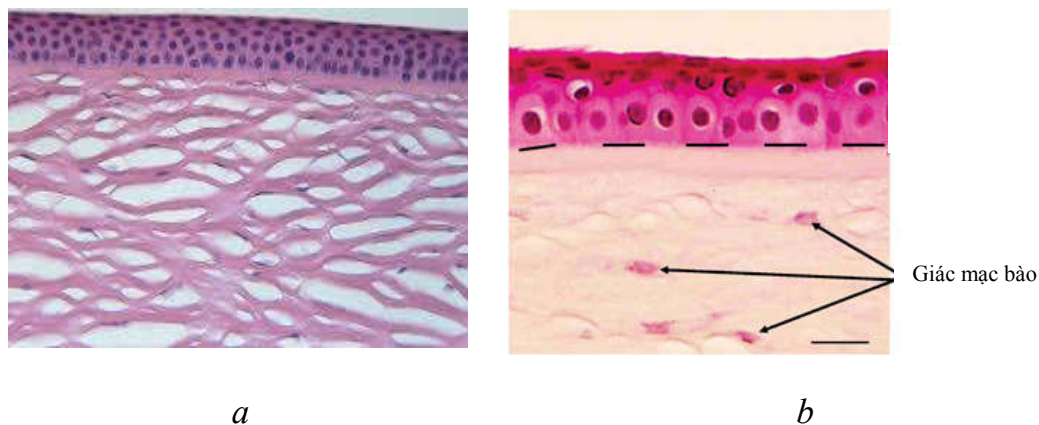
- Các lớp sợi collagen chiếm hơn 70% trọng lượng khô của giác mạc, có khoảng hơn 300 lớp sắp xếp song song với bề mặt giác mạc chạy từ rìa bên này sang bên kia. Collagen nhu mô chủ yếu là type I, ngoài ra có type III và IV, có đường kính khoảng 22-35 nm, dày hơn về phía chu biên. Các lớp sợi

này sắp xếp một cách đồng nhất, khoảng cách đều nhau và ổn định để đảm bảo độ trong giác mạc (Hình 1.4 a). Bất cứ lý do gì làm thay đổi cách sắp xếp này thì đều làm giác mạc đục. Sự đổi mới các sợi collagen diễn ra chậm, sau 2-3 năm.

- Giác mạc bào (keratocyte) (Hình 1.4 b) là các tế bào dẹt, bào tương nghèo nàn, ranh giới không rõ ràng, nằm xen lẫn giữa các lớp sợi collagen. Các giác mạc bào nằm cùng một bình diện có thể tạo ra các liên kết với nhau thành một phức hợp bền vững. Giác mạc bào tổng hợp nên các phân tử tiền chuỗi alpha collagen để tổng hợp collagen.

- Chất ngoại bào: gồm nhiều loại glycosaminoglycan mà hầu hết là keratan sulfat, ngoài ra còn có chondroitin và dermatan sulfat. Các glycosaminoglycan có tính giữ nước rất mạnh, đóng vai trò dinh dưỡng và tính trong suốt cho giác mạc.

Khả năng tái sinh của nhu mô rất kém do giác mạc bào hoạt động kém, các sợi collagen được tổng hợp chậm. Do đó, không như lớp biểu mô, khi tổn thương nhu mô khó tự hàn gắn mà cần các biện pháp điều trị can thiệp.



Hình 1.4. Cấu trúc nhu mô giác mạc

(a: Cấu trúc các sợi collagen song song với bề mặt, b: Giác mạc bào)

(Nguồn: <http://i-love-deai.info/listcnum-corneal-keratocyte.html>)



### 1.1.5. Màng Descemet

Màng Descemet là màng đáy của lớp nội mô, do lớp này tiết ra. Màng Descemet được hình thành vào tháng thứ 2 của thời kỳ bào thai và liên tục được tổng hợp dày lên, vì thế độ dày của màng tăng lên theo tuổi và thay đổi theo bệnh lý của tế bào nội mô, lúc mới sinh độ dày chỉ khoảng 2-3  $\mu\text{m}$ , đến tuổi già có độ dày lên đến 20-30 $\mu\text{m}$ . Cấu trúc của màng Descemet là collagen type IV, laminin, fibronectin, trong đó fibronectin có vai trò gắn kết màng Descemet chặt vào tế bào nội mô, ngược lại gắn kết rất lỏng lẻo với nhu mô. Màng Descemet rất dai nhưng dễ bong ra từ một vị trí bị tổn thương, có khả năng đề kháng với men tiêu protein nên ít bị tổn thương khi giác mạc bị loét. Khả năng tái tạo lại phụ thuộc vào lớp tế bào nội mô [10].

### 1.1.6. Nội mô giác mạc

Nội mô giác mạc có nguồn gốc trung bì phôi, được hình thành từ tuần thứ 7 thời kỳ bào thai cùng với nội mô vùng bè. Thời kỳ đầu các tế bào có hình lập phương sau đó dẹt dần ra. Vào tuần thứ 12 thời kỳ bào thai, mật độ tế bào nội mô khoảng 16000 tế bào/ $\text{mm}^2$ , và giảm dần còn 6000 tế bào/ $\text{mm}^2$  vào tuần thứ 40. Khi sinh ra tế bào nội mô dày khoảng 10 $\mu\text{m}$ , sau đó mỏng dần. Người trưởng thành, lớp tế bào nội mô là lớp tế bào lát đơn, có độ dày khoảng 4-6 $\mu\text{m}$ , có đường kính 20 $\mu\text{m}$ . Tế bào nội mô có phần bào tương rộng và chứa nhiều bào quan, nhiều ty thể (mitochondrie), lưới nội bào trơn và hạt, các ribosom tự do, bộ Golgi. Mặt tiếp giáp với màng Descemet chứa nhiều không bào vi ảm, nhiều mối liên kết khe có tác dụng làm tăng diện tích trao đổi chất lên 10 lần. Đỉnh của các tế bào kề nhau được liên kết theo kiểu khớp chữ Y tạo nên mạng lưới có liên quan chặt chẽ đến khung tế bào và đặc biệt đến vòng F-actin cấu thành cực đỉnh của tế bào, cấu trúc này như một hàng rào không cho thủy dịch đi tự do vào giác mạc, giúp giác mạc được trong suốt. Phía tiếp xúc với thủy dịch có các vi nhung mao làm tăng quá trình trao đổi chất, chuyển hóa và chế tiết [10].

Ở người trưởng thành lớp nội mô có mật độ kháng 3000-3500 tế bào/mm<sup>2</sup>, mật độ giảm dần theo tuổi. Do tế bào nội mô không có khả năng phân chia nên khi bị tổn thương và mất đi thì tế bào bên cạnh sẽ giãn to bù lại. Khi bệnh lý làm cho mật độ tế bào giảm thấp dưới 200/mm<sup>2</sup> thì nội mô giác mạc sẽ mất bù làm giác mạc bị phù [16].

## **1.2. CÁC TỔN THƯƠNG BỀ MẶT NHÃN CẦU DO BỎNG DI CHỨNG**

Theo Parrish và cộng sự (1998), quá trình bỏng diễn biến qua 3 giai đoạn: giai đoạn cấp tính, giai đoạn sửa chữa sớm, giai đoạn sửa chữa muộn và di chứng [17]. Theo đó, các tác nhân gây bỏng dù là kiềm, a-xít hay nhiệt đều gây ra hai nhóm tổn thương cho bề mặt nhãn cầu: nhóm tổn thương trực tiếp do tác nhân gây bỏng và nhóm tổn thương thứ phát do các đáp ứng của cơ thể đối với tác nhân gây bỏng. Theo Merle và cộng sự (2008), ở giai đoạn di chứng, đối với bỏng độ 1,2 thì bề mặt nhãn cầu có thể được hàn gắn tốt, đối với độ 3,4 thì nhiều trường hợp quá trình hàn gắn thất bại và nhiều rối loạn nặng nề ở bề mặt nhãn cầu [1].

### **1.2.1. Các tổn thương tiếp tục của tác nhân gây bỏng**

Mặc dù đã trải qua giai đoạn bỏng cấp, một số trường hợp chất gây bỏng chưa được loại trừ hoàn toàn ra khỏi bề mặt nhãn cầu thì các tổn thương do tác nhân bỏng vẫn còn tiếp tục. Các tổn thương này hay gặp do bỏng kiềm hơn là bỏng axit, ví dụ bỏng vôi, trên lâm sàng ở giai đoạn di chứng vẫn còn thấy các mảng vôi nằm trên bề mặt giác mạc và có thể ăn sâu vào nhu mô, hay các mảng vôi nằm dưới kết mạc bám vào củng mạc.

**Cơ chế bệnh sinh và tổn thương mô học:** Theo Parrish và cộng sự (1998), cơ chế gây bỏng của bỏng kiềm là phản ứng xà phòng hóa các axit ở màng tế bào làm tế bào chết, làm hủy hoại cấu trúc ngoại bào, chính ion OH<sup>-</sup> làm giảm hoặc mất các chất ngoại bào glycosaminoglycan, biến đổi sợi

collagen do bị giáng hóa bởi enzym. Các cơ chế này làm mất sự bền vững của màng lưới tế bào làm chất lỏng ngấm sâu hơn. Cơ chế gây lỏng của axit là làm đông vón và tủa protein, chính sự đông vón này lại ngăn chặn chất lỏng ngấm sâu [17]. Theo tác giả này, các dấu hiệu lâm sàng có thể thấy là các vùng thiếu máu ở kết mạc hoặc vùng rìa (tương ứng với vùng tồn đọng chất lỏng) hoặc giác mạc không được hàn gắn dưới dạng loét vô khuẩn.

Theo Berman và cộng sự (1980), nguyên nhân gây loét giác mạc và tiêu nhu mô giác mạc trong bỏng hóa chất do hiện tượng tiêu collagen của nhu mô giác mạc. Các yếu tố hoạt hóa plasminogen được sinh ra từ tế bào biểu mô giác mạc và tế bào bạch cầu đa nhân dưới tác dụng của tác nhân bỏng sẽ chuyển plasminogen thành plasmin. Đến lượt, plasmin sẽ hoạt hóa các men như collagenase, metaloproteinase có tác dụng tiêu protein nhu mô. Ngoài ra, plasmin làm giáng hóa sợi fibrine, fibronectin và laminin [18].

Hughes và cộng sự (1946) cho rằng, loét giác mạc thường xảy ra ở vùng nhu mô bị bỏng mà không có tân mạch đi tới. Tác giả cho rằng, trong máu có các thành phần ức chế các men tiêu protein. Do đó, tại các vùng có mạch máu tới thì giác mạc sẽ được hàn gắn tốt hơn so với các vùng vô mạch. Tại các vùng có ổ loét thì sự giáng hóa sẽ nhiều hơn sự tổng hợp collagen [19].

## **1.2.2. Các tổn thương kết mạc**

### ***1.2.2.1. Tổn thương biểu mô kết mạc***

Vị trí kết mạc hay bị tổn thương nhất do bỏng là kết mạc nhãn cầu và kết mạc mi. Parrish (1998) cho rằng, với khả năng phân chia mạnh của biểu mô kết mạc, các tổn thương nhẹ sẽ được hàn gắn trong vòng 24h. Đối với bỏng độ 1, 2 và thậm chí độ 3, đến giai đoạn sửa chữa muộn và di chứng thì về cơ bản biểu mô kết mạc đã được hàn gắn (ngoại trừ trường hợp còn chất gây bỏng). Đối với bỏng độ 4 thì ở giai đoạn đầu của thời kỳ này biểu mô kết mạc

có thể chưa được hàn gắn hoàn toàn nhưng những thời gian sau đó sẽ được hàn gắn hoàn toàn. Tuy nhiên việc hàn gắn biểu mô kết mạc luôn đi kèm tăng sinh xơ-mạch ở tổ chức liên kết dưới biểu mô [17].

**Cơ chế bệnh sinh và mô bệnh học:** Stewart (2015) cho rằng, tế bào gốc của biểu mô kết mạc tìm thấy ở bờ mi góc trong và ngoài, hoặc ở kết mạc cùng đồ [20]. Khi gặp tác nhân bỏng, các tế bào biểu mô kết mạc tiếp xúc trực tiếp bị chết, cùng với tổ chức liên kết phía dưới và bao Tenon biểu mô kết mạc dính thành một khối. Zhu và cộng sự (2016) đã đánh giá sự thay đổi biểu mô kết mạc trong bỏng di chứng bằng sử dụng tét áp (impression cytology). Các tác giả cho thấy, trên tiêu bản mô bệnh học, tế bào biểu mô kết mạc được tái sinh thường giãn rộng, nhân tế bào kiềm tính và tỷ lệ nhân/bào tương tăng lên. Một số vùng kết mạc, tế bào biểu mô bị sừng hóa, mật độ tế bào đài tiết nhầy giảm xuống. Đặc biệt các tác giả thấy sự có mặt của tế bào biểu mô kết mạc và tế bào đài tiết nhầy cùng với tân mạch trên bề mặt giác mạc. Điều này cho thấy có sự xâm lấn của tổ chức kết mạc (bao gồm tế bào biểu mô kết mạc, tế bào đài, tổ chức xơ và tân mạch) vào giác mạc [21].

Theo Parrish (1998), khi biểu mô kết mạc bị phá hủy thì các cấu trúc tuyến của kết mạc cũng bị ảnh hưởng. Ngoài mật độ tế bào đài bị giảm thì tuyến lệ phụ (Krause và Wolfring) hay ống tiết của tuyến lệ chính cũng bị bít tắc làm giảm chế tiết nước mắt. Do đó trên lâm sàng có thể thấy các nang nước ở cùng đồ trên bệnh nhân bỏng do nước mắt tiết ra không được thoát đi [17].

#### **1.2.2.2. Tăng sinh xơ mạch dưới kết mạc**

Trên lâm sàng có thể quan sát thấy kết mạc nhãn cầu dày lên, kết mạc cùng đồ ngấn lại, các cầu dính mi nhãn cầu, hay màng xơ mạch che phủ giác mạc, bề mặt nhãn cầu có màu đỏ hơn do có nhiều tân mạch.

**Cơ chế bệnh sinh và tổn thương mô bệnh học:** Bình thường tổ chức liên kết dưới kết mạc có nhiều nguyên bào sợi (fibroblast) và mạch máu. Khi bị bỏng, lớp biểu mô sẽ chủ động giải phóng yếu tố phát triển nguyên bào sợi (Basic Fibroblast Growth Factor: bFGF). Yếu tố này sẽ kích thích các tế bào xơ phát triển từ các vùng ít tổn thương hoặc các vùng lành để tới hàn gắn vùng tổn thương nặng. Trên tiêu bản, các tế bào lớp biểu mô kết mạc bị thay đổi như kích thước không đều, tổ chức liên kết phía dưới có nhiều tế bào xơ nhân to, xen lẫn xâm nhập tế bào lympho [5],[14].

Sari và cộng sự (2015) cho rằng cơ chế sinh tân mạch trên bề mặt nhãn cầu nói chung và do bỏng nói riêng khá phức tạp. Trên lâm sàng, tân mạch có thể là hậu quả của nhiều quá trình như viêm, thiếu máu, nhiễm trùng của bề mặt nhãn cầu bởi các tác nhân như bỏng mắt, viêm giác mạc, viêm kết mạc, phản ứng miễn dịch sau ghép... Các chất kích thích sinh tân mạch được giải phóng ra từ nơi tổn thương, trong đó yếu tố kích thích tăng sinh nội mạch (VEGF) là yếu tố chính thúc đẩy quá trình sinh tân mạch. Ngoài ra còn có sự tham gia của các chất hóa học trung gian như prostaglandin E1, histamine, serotonin, bradykinin, endotoxin, các interleukin (IL-1,2, 6) [22].

Sự kết hợp giữa tăng sinh xơ và mạch máu sẽ tạo các bó xơ mạch, khi phát triển về phía vùng rìa tạo các màng xơ-mạch đi vào giác mạc, đi vào cùng đồ làm cạn cùng đồ, đi vào những vị trí tiếp xúc giữa nhãn cầu và mi tạo các cầu dính. Khi màng xơ mạch đi đến đâu thì biểu mô kết mạc phát triển đến đó. Trong số các tổn thương của kết mạc do bỏng thì tăng sinh xơ -mạch là tổn thương chính gây nên nhiều rối loạn cho bề mặt nhãn cầu (Hình 1.5).



*Hình 1.5: Màng xơ mạch và dính mi cầu*  
(Nguồn: [www.angelarteaga.es/es/simblefaron](http://www.angelarteaga.es/es/simblefaron))

### **1.2.2.3. Dính mi cầu**

Dính mi cầu là hiện tượng mặt trong mi mắt (phần kết mạc mi mắt) dính vào nhãn cầu (phần kết mạc nhãn cầu, hoặc kết mạc cùng đồ), thậm chí dính vào giác mạc. Bản chất của dính mi cầu là hiện tượng tăng sinh xơ mạch dưới kết mạc kết hợp với sự tiếp xúc khi bị tổn thương giữa nhãn cầu và mi mắt. Bình thường mi mắt trượt dễ dàng và phân cách với bề mặt nhãn cầu bằng hai lớp kết mạc (kết mạc mi và kết mạc nhãn cầu), khi hai lớp này tổn thương và tiếp xúc nhau sẽ tạo cầu dính [14],[23].

Cấu trúc cầu dính bao gồm ở giữa là các bó xơ mạch, bao phủ xung quanh bởi kết mạc. Các bó xơ mạch bản chất là hiện tượng tăng sinh xơ từ các nguyên bào sợi (fibroblast) kèm theo các bó mạch.

**Phân loại dính mi cầu:** Theo Kheirkhah (2013), một trong những cách phân loại dính mi cầu là dựa vào vị trí của cầu dính lên trên nhãn cầu [24]. Theo đó, trên thiết đồ cắt đứng dọc qua nhãn cầu và mi mắt, từ bờ mi ra sau cho đến cùng đồ, dính mi cầu được chia thành 3 loại:

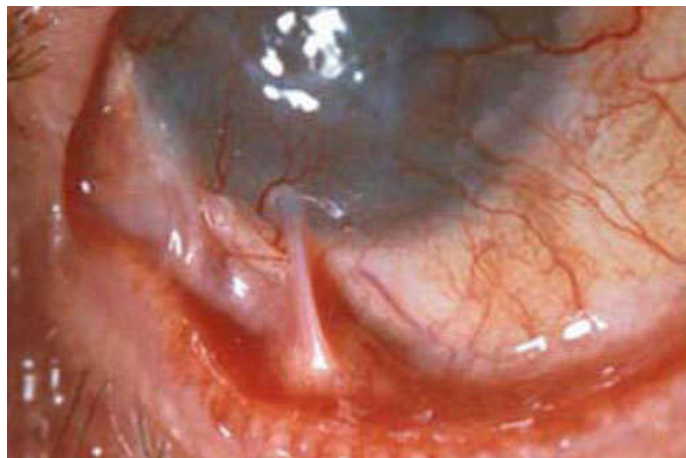
- Dính mi cầu trước: cầu dính được tính từ bờ mi cho đến hết chiều cao sụn mi. Như vậy vị trí dính phía mi mắt chủ yếu là phần kết mạc sụn mi, vị trí

trên nhãn cầu chủ yếu là vùng rìa hoặc giác mạc. Với vị trí dính như vậy thì cùng đồ vẫn còn, đây là loại dính mi cầu nhẹ kết quả phẫu thuật tốt.

- Dính mi cầu sau: bản chất là hiện tượng cận cùng đồ do xơ mạc. Khi kết mạc cùng đồ bị tổn thương cùng với quá trình phát triển xơ mạnh thì kết mạc cùng đồ dính vào nhau, tổ chức xơ phía dưới đẩy dần lên dính nhãn cầu vào mi, đẩy cùng đồ cận dần ra trước (Hình 1.6).

- Dính mi cầu toàn bộ: bao gồm 2 loại trên. Dính mi cầu sau và dính mi cầu toàn bộ có tiên lượng xấu vì khả năng điều trị phục hồi cùng đồ gặp nhiều khó khăn. Diện tích cầu dính được tính dựa vào chu vi vùng rìa, theo đó cầu dính chiếm bao nhiêu cung giờ hoặc bao nhiêu độ. Trên lâm sàng, nhiều trường hợp dính 360 độ, cùng đồ cận, thiếu kết mạc, đây là tiên lượng xấu cho phẫu thuật sửa chữa bề mặt nhãn cầu, cần ghép kết mạc tự thân từ mắt thứ 2 hoặc ghép màng ối [24],[25].

Dính mi cầu gây nhiều tác hại, nếu dính nặng thì mi và nhãn cầu thành một khối, mi bị ngấn một cách tương đối do không còn trượt trên bề mặt nhãn cầu được nữa, gây hở mi đe dọa khô, loét, thủng giác mạc. Dính mi cầu còn gây sụp mi cơ học, hạn chế vận nhãn.



*Hình 1.6: Dính mi cầu sau, diện tích <math>< 90^\circ</math>.*

### 1.2.3. Các tổn thương biểu mô vùng rìa

Thông qua tác dụng trực tiếp của chất gây bỏng và hiện tượng thiếu máu vùng rìa làm cho biểu mô vùng rìa bị phá hủy. Trên lâm sàng, tổn thương vùng rìa thể hiện bởi hội chứng suy giảm chức năng tế bào gốc. Theo Thoft (1989) và Lopez-Garcia (2007), khi mắc bỏng vùng rìa sẽ mất cấu trúc bình thường như mất đường xám ở rìa trên và dưới, mất cấu trúc lưới của hàng rào Vogt mà thay vào đó là màng xơ mạch đi từ kết mạc vào giác mạc, lúc này vùng rìa mất vai trò là rào chắn màng xơ mạch. Về cấu trúc vi thể, vì lớp nền của vùng rìa (nơi chứa tế bào gốc của biểu mô giác mạc) nằm ở bình diện sâu hơn so với bình thường nên các trường hợp bỏng nhẹ hoặc vừa thì lớp này có thể ít bị ảnh hưởng và chức năng của các tế bào gốc chưa mất hẳn mà chỉ bị suy giảm. Đối với bỏng nặng, biểu mô vùng rìa mất hoàn toàn [26],[27]. Trên lâm sàng biểu hiện biểu mô vùng rìa mất hình ảnh cấu trúc bình thường như mất sắc tố rìa, mạch máu phát triển từ kết mạc xâm lấn qua rìa vào giác mạc. Hai marker chính để chứng tỏ biểu mô vùng rìa chứa tế bào gốc còn hoạt động là marker P63 và marker biệt hóa tế bào 14-3-3 sigma. Dựa vào các marker này các tác giả có thể đánh dấu vùng hoạt động gián phân mạnh là vùng chứa tế bào gốc. Ngoài ra các marker này có tác dụng giúp phân loại các phẫu thuật tái tạo vùng rìa cũng như tái tạo biểu mô giác mạc. Theo đó, các phẫu thuật mang lại tế bào gốc cho biểu mô giác mạc là ghép biểu mô vùng rìa, ghép kết mạc rìa, ghép tấm biểu mô giác mạc nuôi cấy, ghép tấm biểu mô niêm mạc miệng nuôi cấy. Các phẫu thuật không mang lại tế bào gốc vùng rìa là ghép kết mạc nhãn cầu, ghép màng ôi. Moore và cộng sự (2002) công bố trên tạp chí DNA Cell Bio kết quả thực nghiệm ghép biểu mô giác mạc rìa trên mắt chuột đã được gây bỏng cho thấy: ở những vùng giác mạc được biểu mô hóa từ mảnh ghép thì tiếp tục có mặt marker P63, còn những vùng giác mạc bị kết mạc hóa thì không có mặt P63 [28].



## 1.2.4. Các tổn thương trên giác mạc

### 1.2.4.1. Tổn thương biểu mô giác mạc

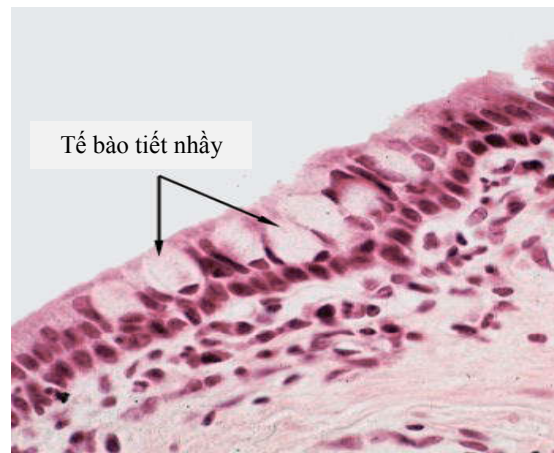
Tổn thương biểu mô giác mạc do 2 cơ chế: giai đoạn sớm do chất bỏng trực tiếp phá hủy cấu trúc biểu mô giác mạc (đối với bỏng nặng thì biểu mô giác mạc mất hoàn toàn). Ở giai đoạn di chứng thì tổn thương biểu mô giác mạc là do rối loạn quá trình hàn gắn. Bình thường quá trình hàn gắn biểu mô giác mạc được đảm bảo bởi biểu mô vùng rìa bằng tế bào gốc [29]. Khi vùng rìa tổn thương thì quá trình hàn gắn bị rối loạn, hay nói cách khác hội chứng suy giảm chức năng tế bào gốc do bỏng là nguyên nhân gây rối loạn bề mặt giác mạc [11].

- Loét giác mạc là một tổn thương giác mạc của bỏng di chứng. Parrish (1998) cho rằng, quá trình hàn gắn thất bại làm cho ổ loét kéo dài. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình hàn gắn bao gồm: hội chứng suy giảm chức năng tế bào gốc, phản ứng viêm, hiện tượng tiêu collagen của nhu mô, tổn thương thần kinh cảm giác giác mạc [17]. Theo tác giả này, nếu ổ loét giác mạc không được hàn gắn hoặc không được điều trị kịp thời thì ổ loét sẽ đi sâu vào nhu mô, thậm chí gây thủng giác mạc.

Để sửa chữa, liền vết thương thì tế bào giác mạc và mạch máu có vai trò quan trọng. Sự hoạt hóa của các nguyên bào sợi có tác dụng trong việc tiết ra collagen mới cho quá trình hàn gắn vết thương. Trên gây bỏng thực nghiệm do nhiệt thì thấy giác mạc nhiều tân mạch nhưng rất ít khi loét, cả proteases huyết thanh và chất dinh dưỡng (ascorbate) đều được tiết ra từ mạch máu tại nơi tổn thương loét giác mạc [14].

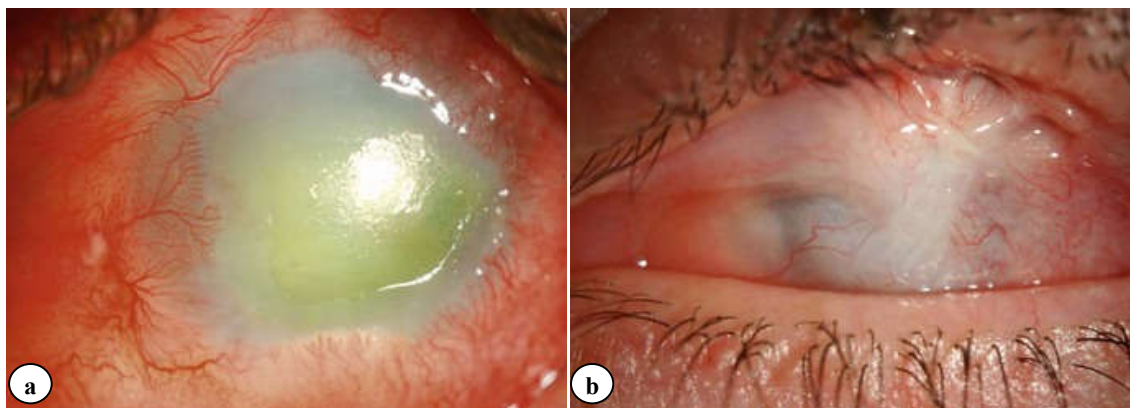
- Hiện tượng kết mạc hóa biểu mô giác mạc (màng xơ mạch giác mạc): Do xâm nhập biểu mô kết mạc và màng xơ mạch vào giác mạc khi vùng rìa mất tác dụng là rào chắn. Thoft (1977) với thuyết chuyển biệt hóa cho rằng biểu mô kết mạc sẽ chuyển biệt hóa thành biểu mô giác mạc sau bỏng [11]. Tuy nhiên, một thập kỷ sau, Tseng (1989) và nhiều tác giả khác đã bác bỏ

quan điểm này và cho rằng quá trình biểu mô hóa sau khi bị bỏng vẫn xuất phát từ kết mạc nhưng không biệt hóa thành biểu mô giác mạc, muốn biệt hóa thành biểu mô giác mạc cần biểu mô vùng rìa có chứa tế bào gốc [15]. Về cấu trúc mô học cho thấy, biểu mô giác mạc có nguồn gốc từ kết mạc thì mỏng hơn, các tế bào biểu mô không đồng đều, không chia thành 3 lớp như biểu mô giác mạc, đặc biệt luôn mang theo tế bào dài tiết nhầy [30] (Hình 1.7). Hơn nữa biểu mô kết mạc khi đi vào giác mạc không đi riêng rẽ mà luôn kèm theo xơ và mạch và tạo thành màng xơ mạch [14] (Hình 1.8 b).



Hình 1.7: Biểu mô kết mạc luôn kèm tế bào tiết nhầy (goblet cell)

(Nguồn: <https://www.memorangapp.com>)



Hình 1.8: Tổn thương biểu mô GM (a: loét GM, b: màng xơ mạch GM)

(nguồn: <https://entokey.com/chemical-and-thermal-injuries>)

#### **1.2.4.2. Tổn thương nhu mô giác mạc**

- Phù giác mạc: Giác mạc phù do mất sự toàn vẹn của biểu mô phía trước cũng như nội mô phía sau, hơn nữa một số tác nhân bỏng (bỏng kiềm) ưa nước làm cho giác mạc bị phù. Mất biểu mô giác mạc phía trước ít gây phù bằng tổn thương nội mô phía sau. Khi các tế bào nội mô bị tổn thương làm rối loạn quá trình vận chuyển các ion natri kéo theo rối loạn vận chuyển nước từ nhu mô ra ngoài thủy dịch. Mặt khác, bình thường giữa các tế bào nội mô liên kết với nhau thành hình chữ Y, tại đây các liên kết gian bào được thành lập ngăn cho nước không thể thẩm thấu tự do vào nhu mô. Nước tập trung ở các khoang gian bào giữa các lớp sợi collagen làm cho kích thước tế bào cũng như bó sợi collagen tăng lên [17].

- Sẹo và đục giác mạc: là hậu quả cuối cùng sau các rối loạn ở trên. Chất gây bỏng ngấm trực tiếp vào nhu mô giác mạc (đặc biệt bỏng kiềm) làm chết giác mạc bào (keratocyte), làm thay đổi sắp xếp các bó sợi collagen mất sự đồng đều trật tự của chúng, làm giáng hóa collagen. Các thay đổi này làm giác mạc bị đục. Mặt khác chất gây bỏng làm thay đổi mối liên kết giữa các lớp với nhau, ví dụ làm thay đổi mối liên kết màng Descemet vào nhu mô do làm thay đổi fibronectin [17].

- Tân mạch sâu giác mạc: quá trình thiếu máu vùng rìa cũng như tế bào nhu mô bị phá hủy đã sinh ra yếu tố tăng trưởng tân mạch. Tân mạch sâu ở dạng đơn độc không kết nối thành mạng với nhau. Ở giai đoạn thoái triển, tân mạch sâu mờ nhạt và được gọi là bóng ma tân mạch. Tân mạch sâu là một trong những yếu tố làm tăng nguy cơ tái ghép [31].

#### **1.2.4.3. Tổn thương nội mô và màng Descemet**

Với mức độ bỏng nhẹ thì nội mô và màng Descemet ít bị ảnh hưởng và cấu trúc này vẫn giữ được chức năng duy trì sự trong suốt cho nhu mô giác

mạc. Khi bong nặng, đặc biệt là bong kèm thì các tế bào nội mô sẽ bị chết, từ đó chức năng nội mô mất đi (hoạt động bơm Na/K bị ảnh hưởng), làm cho giác mạc phù dày. Bên cạnh đó chất ngoại bào ở lớp nhu mô cũng bị giảm glycosaminoglycan hay fibronectin, từ đó làm thay đổi các liên kết giữa các lớp đặc biệt giữa nội mô-màng Descemet với nhu mô. Hua và cộng sự (2007) đã báo cáo một trường hợp bong màng Descemet sau khi bong kèm [32].

### **1.3. CÁC PHẪU THUẬT TÁI TẠO BỀ MẶT NHÃN CẦU ĐIỀU TRỊ BONG DI CHỨNG**

Phẫu thuật sửa chữa hay tái tạo lại bề mặt nhãn cầu, theo quá trình phát triển của kỹ thuật được chia làm 3 giai đoạn chính:

- Các phẫu thuật ở thời kỳ đầu: như ghépmàng thận, niêm mạc môi hay là phủ kết mạc, phủ bao Tenon ở giai đoạn sớm của bong di chứng đều là các phương pháp có tính tạm thời với mục đích bảo tồn bề mặt nhãn cầu hơn là sửa chữa bề mặt nhãn cầu [25],[33].

- Các phẫu thuật được áp dụng từ những năm 90 của thế kỷ XX và được áp dụng rộng rãi đến nay: ghép màng ối, ghép biểu mô vũng rìa và ghép kết mạc rìa tự thân (autograft) hoặc đồng chủng (allograft).

- Các phẫu thuật mới bao gồm ghép tấm biểu mô giác mạc nuôi cấy [34] hay tấm biểu mô niêm mạc miệng nuôi cấy [35],[36],[37]. Cũng như các nước đang phát triển, ở Việt Nam các phương pháp này mới cho những kết quả bước đầu.

Trong nghiên cứu này chúng tôi đề cập đến hai phương pháp tái tạo bề mặt nhãn cầu được áp dụng phổ biến tại Việt Nam là ghép màng ối và ghép kết mạc rìa tự thân.

### 1.3.1. Ghép màng ối

#### 1.3.1.1. Cấu trúc và đặc điểm sinh học của màng ối.

Màng ối là lớp nội sản mạc, là thành phần tiếp giáp với buồng ối của màng rau thai. Cấu trúc bởi một lớp tế bào nội mô dẹt và màng cơ bản, phía dưới là tổ chức nhu mô không có mạch máu [38]:

- Lớp tế bào dẹt hình đa giác, sau khi màng ối được lấy ra khỏi cơ thể thì một thời gian sau lớp tế bào này mất đi. Trên lâm sàng lớp tế bào này không có ý nghĩa ứng dụng.

- Màng cơ bản của màng ối: là lớp dày nhất của màng ối, có cấu trúc gần giống với màng cơ bản của kết mạc, lớp này có nhiều ý nghĩa trong ứng dụng lâm sàng.

- Lớp nhu mô hay tổ chức liên kết phía dưới: không có mạch máu và thường bị bong ra hoặc bị tách bỏ trong quá trình sản xuất và bảo quản màng ối.

Màng ối có nhiều đặc tính sinh học mà qua đó cơ chế hoạt động của màng ối khi ghép lên bề mặt nhãn cầu được sáng tỏ. Đặc điểm quan trọng nhất là màng cơ bản của màng ối gần giống với màng cơ bản của kết mạc. Với đặc điểm này màng ối được ví như lớp nền cho quá trình phân chia, phát triển và biệt hóa tế bào. Các loại tế bào biểu mô ở kết mạc như tế bào biểu mô kết mạc hay tế bào tiết nhầy (goblet cell) đều có thể phân chia, tăng sinh, di cư, biệt hóa trên nền của màng ối. Đặc biệt, tế bào gốc của biểu mô giác mạc phát triển rất mạnh trên nền màng ối, đây là lý do để màng ối được ứng dụng vào quy trình nuôi cấy tế bào biểu mô giác mạc. Ngoài ra màng ối còn có khả năng ức chế quá trình tăng sinh xơ và tạo tân mạch từ các tế bào xơ non, ức chế phản ứng viêm và có nhiều yếu tố tăng trưởng biểu mô. Với 4 đặc tính sinh học đó, màng ối ngày càng được ứng dụng rộng rãi trong nhãn khoa.

### ***1.3.1.2. Lịch sử và các chỉ định ghép màng ối***

Ghép màng ối lần đầu tiên được de Roth (1946) nêu ra dưới khía cạnh màng ối có tác dụng như là miếng băng trên bề mặt nhãn cầu để thay thế kết mạc [39]. Cùng năm đó, Sorsby cũng áp dụng màng ối trong bỏng kiềm [40]. Tuy nhiên với tỷ lệ thành công thấp. Sau đó ghép màng ối dường như bị lãng quên cho đến khi Kim và Tseng (1995) quay trở lại thực nghiệm ghép màng ối điều trị bỏng nặng trên thỏ [41],[42]. Từ đó, phẫu thuật ghép màng ối ngày càng phổ biến, nhiều ứng dụng trên khắp thế giới, trong nhiều bệnh lý của bề mặt nhãn cầu. Màng ối được thu nhận và bảo quản ngày càng tốt hơn đáp ứng nhu cầu của phẫu thuật, từ việc sử dụng màng ối tươi chưa bóc lớp nhu mô phía dưới ở thời kỳ đầu, đến việc sử dụng màng ối đã được xử lý và bảo quản (sàng lọc loại bỏ yếu tố gây bệnh, tách mỏng chỉ còn lớp màng cơ bản, tiệt trùng, đặt lên giá đỡ và bảo quản lạnh), hiện nay có màng ối đông khô [43],[44].

Chỉ định ghép màng ối trong nhãn khoa hiện nay chủ yếu cho các bệnh lý bề mặt nhãn cầu:

- Kiến tạo lại kết mạc: Các bệnh lý gây tổn hại bề mặt nhãn cầu nói chung và kết mạc nói riêng (ví dụ bỏng mắt) thì kết mạc trong các bệnh lý này bị tổn thương (trong bỏng cấp), bị thiếu hụt hoặc dính mi cầu. Màng ối được sử dụng như là lớp nền để các tế bào kết mạc còn sống sót có thể phân chia phát triển để bù đắp phần kết mạc thiếu [45],[46],[47].

- Điều trị hội chứng suy giảm tế bào gốc biểu mô giác mạc: màng ối có tác dụng ở các khía cạnh sau:

- + Sau khi bề mặt giác mạc và vùng rìa được loại bỏ xơ mạch, chất gây bỏng, ổ loét thì màng ối được ghép lên bề mặt giác mạc và vùng rìa để tạo điều kiện cho biểu mô hóa lên bề mặt giác mạc. Nếu toàn bộ vùng rìa đã mất

(suy giảm tế bào gốc hoàn toàn) thì quá trình biểu mô hóa sẽ từ kết mạc. Nếu còn vùng rìa lành thì biểu mô hóa sẽ từ vùng rìa lên bề mặt màng ối [48].

+ Màng ối được sử dụng như lớp cơ bản để nuôi cấy tấm biểu mô giác mạc làm nguyên liệu ghép [46],[49],[50].

- Mộng thịt và các u kết mạc: áp dụng cho cả mộng thịt nguyên phát và tái phát. Sau khi loại bỏ mộng thịt thì màng ối được ghép vào diện mộng và quá trình biểu mô hóa sẽ diễn ra trên màng ối, có thể từ kết mạc hoặc từ vùng rìa tới. Có thể phối hợp ghép màng ối với áp mitomycin C hoặc ghép kết mạc rìa tự thân trong trường hợp mộng quá phát dính mi cầu [51].

- Điều trị loét giác mạc khó hàn gắn: Màng ối có tác dụng rất tốt đối với loét giác mạc khó liền. Sau khi làm sạch ổ loét, tùy theo độ dày còn lại của giác mạc mà ghép 1 hay nhiều lớp màng ối, sử dụng chỉ khâu 10/0 hay hiện nay sử dụng keo sinh học để cố định màng ối.

### ***1.3.1.3. Ghép màng ối điều trị các tổn thương bề mặt nhãn cầu do bỏng di chứng***

Các tổn thương chính ở bề mặt nhãn cầu giai đoạn di chứng chủ yếu là tăng sinh xơ mạch dưới kết mạc xâm lấn vào bề mặt giác mạc, dính mi cầu và có thể loét giác mạc khó hàn gắn. Đối với các tổn thương này, ghép màng ối được chỉ định thay thế hoặc tạo lớp nền để quá trình biểu mô hóa diễn ra thuận lợi, bản thân màng ối không thay thế hoàn toàn được kết mạc hay biểu mô giác mạc (hình 1.9).

#### **Kỹ thuật ghép màng ối**

- Chuẩn bị nền ghép: bề mặt nhãn cầu phải được xử lý từ thì mở kết mạc, tách bỏ xơ mạch dưới kết mạc, tách cầu dính với mi mắt, cầm máu kỹ cùng mạc và vùng rìa. Xem xét phần kết mạc còn lại để bảo tồn, cần chú ý bảo tồn tối đa vùng kết mạc hay vùng rìa còn lành. Trên bề mặt giác mạc, màng xơ

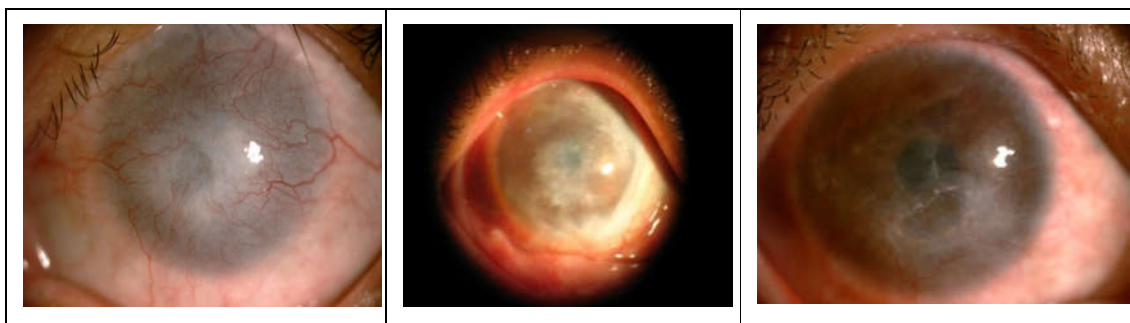
mạch cũng được gọt sạch, kể cả ổ loét. Nhận định vùng thiếu kết mạc và vị trí cũng như diện tích màng ối cần ghép. Nếu bong một phần thì có thể chỉ ghép màng ối lên củng mạc và củng đồ mà không cần ghép lên giác mạc. Nếu bong toàn bộ bề mặt giác mạc thì cần ghép phủ màng ối lên bề mặt giác mạc.

- Chuẩn bị màng ối: màng ối tươi thì cần được xử lý qua kháng sinh và bóc lớp nhu mô phía dưới, màng ối đã được xử lý và bảo quản thì kiểm tra nhu mô phía dưới đã bóc sạch chưa. Ước lượng diện tích ghép để chuẩn bị màng ối cho phù hợp.

- Ghép màng ối lên bề mặt nhãn cầu: Màng ối được trải lên bề mặt nhãn cầu theo diện tích cần ghép, mặt biểu mô quay lên trên, màng ối được dàn đều trên bề mặt, khâu cố định bằng chỉ 10/0 tiêu hoặc tiêu chậm, mũi rời hoặc khâu vát. Ngày nay có thể sử dụng keo dán sinh học để giảm bớt số lượng mũi khâu. Thông thường chỉ ghép 1 lớp trên bề mặt nhãn cầu.

- Màng ối có thể được ghép đơn thuần hay phối hợp với áp mitomycin C, hoặc kết hợp ghép kết mạc rìa hay biểu mô giác mạc rìa.

- Chăm sóc hậu phẫu và theo dõi quá trình biểu mô hóa: sử dụng kháng sinh phổ rộng tránh nhiễm trùng, thuốc tăng cường biểu mô hóa và nước mắt nhân tạo.



a

b

c

Hình 1.9: *BMNC được tái tạo bằng ghép màng ối (a: Còn tân mạch GM, b: Còn dính mi cầu phía dưới, c: BMNC được tái tạo tốt)*



### **1.3.2. Ghép kết mạc rìa tự thân điều trị bỏng di chứng**

#### ***1.3.2.1. Tế bào gốc của biểu mô giác mạc***

Tế bào gốc là những tế bào tìm thấy ở các mô sống có khả năng tự đổi mới. Những tế bào này có đời sống dài có khả năng sinh sản tạo ra những tế bào trưởng thành cùng dòng. Những tế bào trưởng thành có nhiệm vụ thay thế tế bào già cỗi, duy trì đặc điểm của mô.

Biểu mô giác mạc có khả năng tự đổi mới. Bằng quan sát lâm sàng, thực nghiệm hóa miễn dịch, nghiên cứu mô học mà các tác giả trên thế giới đã chứng minh tế bào gốc biểu mô giác mạc thuộc biểu mô vùng rìa, chính lớp nền của biểu mô vùng rìa là nơi chứa tế bào gốc [15]. Các tác giả cho rằng quá trình đổi mới hay hàn gắn vết thương của biểu mô giác mạc được đảm bảo bởi tế bào nguồn nằm ở vùng rìa giác mạc, quá trình biểu mô hóa vẫn tuân theo phương trình  $X+Y=Z$  nhưng nguồn gốc của quá trình này không phải từ kết mạc mà từ tế bào gốc vùng rìa [29].

#### ***1.3.2.2. Ghép kết mạc rìa tự thân***

Song song với sự ra đời của thuyết tế bào gốc của biểu mô giác mạc, các ứng dụng lâm sàng bắt đầu phát triển. Các phẫu thuật ghép tế bào gốc tự thân hoặc đồng chủng ra đời. Khởi đầu là các tác giả Mỹ như Kenyon và Tseng (1989), tác giả Đức như Kruse (1993), sau đó các tác giả Pháp như Muraine (2000), Moldovan (1999), của châu Á như Tan (1996) đều áp dụng lý thuyết tế bào gốc vào lâm sàng. Các tác giả đã thực hiện ghép biểu mô vùng rìa (Limbal epithelial transplantation) [52],[53],[54],[55].

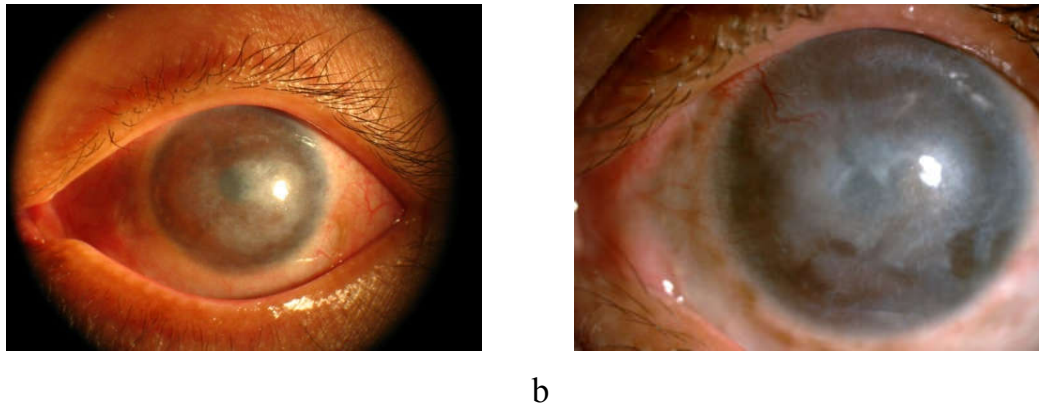
Phương pháp ghép biểu mô vùng rìa mà thực chất là ghép tế bào gốc biểu mô giác mạc đem lại kết quả tốt không những về chức năng giải phẫu mà còn đảm bảo chức năng sinh lý cho biểu mô giác mạc bởi vì đã mang lại lớp biểu mô giác mạc bình thường, không có tế bào đài tiết nhầy hay tân mạch đi

kèm. Tuy vậy, phương pháp này vẫn có nhược điểm là chỉ chú ý đến việc tái tạo lại biểu mô giác mạc, còn về phía kết mạc thì gần như không có tác dụng. Do đó phương pháp này hay phối hợp với ghép màng ối để tái tạo lại kết mạc. Nhược điểm thứ 2 là dễ gây hiện tượng suy giảm chức năng tế bào gốc của mắt lành do tại vị trí lấy mảnh ghép thì tế bào gốc mắt hoàn toàn. Nhược điểm thứ 3 là màng xơ mạch từ kết mạc dễ đi vào vị trí ở hai đầu mảnh ghép do hai đầu này không được che phủ bởi mảnh ghép mà phải chờ quá trình biểu mô hóa tới.

Để khắc phục các nhược điểm của phương pháp ghép biểu mô vùng rìa ở trên như mảnh ghép nhỏ không đủ rộng, nguy cơ mắc hội chứng suy giảm tế bào gốc thứ phát ở mắt lành, nguy cơ xâm nhập màng xơ mạch ở hai đầu mảnh ghép thì một số tác giả trên thế giới đã có những cải tiến cho phù hợp đó là phương pháp ghép kết mạc rìa tự thân. Thay vì lấy biểu mô vùng rìa như trên thì các tác giả chỉ lấy phần kết mạc có chứa tế bào gốc (được gọi là kết mạc rìa). Mảnh ghép kết mạc rìa có nhiều ưu điểm là có thể được lấy rộng hơn về phía kết mạc nhãn cầu (3-4mm) để bù đắp phần nào kết mạc bị thiếu hụt ở mắt bệnh, có độ dài dài hơn (có thể lên đến 120 độ cho mỗi mảnh, thay vì dưới 90 độ như phương pháp ghép biểu mô vùng rìa). Với độ dài như vậy thì khả năng che phủ vùng rìa ở mắt bị bệnh cao hơn, có thể che phủ gần hoàn toàn đến hoàn toàn, điều này đã hạn chế rất nhiều màng xơ mạch xâm lấn ở hai đầu mảnh ghép. Một ưu điểm nữa của phương pháp này là không lấy hết toàn bộ biểu mô vùng rìa mắt lành, phần giác mạc của biểu mô vùng rìa vẫn nguyên vẹn để có thể phân chia, do đó không có nguy cơ suy giảm chức năng tế bào gốc thứ phát của mắt lành.

Phương pháp ghép kết mạc rìa tự thân (Limbal conjunctival autograft transplantation) được Ronk và cộng sự (1994) báo cáo thực hiện trên bệnh

nhân bóng mắt [56]. Tại Việt Nam, Trần Khánh Sâm và cộng sự (2001) đã công bố kết quả của phương pháp ghép kết mạc rìa tự thân điều trị bóng mắt di chứng [4]. Tỷ lệ thành công của phương pháp đạt 92,46% (49/53 mắt). Với kết quả này, kết mạc rìa thực sự là rào chắn ngăn màng xơ mạch vào giác mạc, đem lại biểu mô giác mạc khỏe mạnh (Hình 1.10). Ngoài ứng dụng trong điều trị bóng thì phương pháp ghép kết mạc rìa còn được chỉ định điều trị mộng nguyên phát hoặc tái phát, kết hợp với áp mitomycin C hoặc không, chỉ định cho các u lành vùng rìa.



*Hình 1.10: BMNC được tái tạo bằng ghép kết mạc rìa tự thân*

*(a: BMNC được tái tạo tốt, b: sẹo GM dày)*

*(Nguồn: Trần Khánh Sâm, 2001, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội)*

## **1.4. GHÉP GIÁC MẠC TRÊN MẮT BÓNG DI CHỨNG**

### **1.4.1. Lịch sử của phẫu thuật ghép giác mạc**

Trong y văn, ghép giác mạc được nhắc đến vào năm 1824 bởi Franz Reisinger từ ý tưởng của người thầy là Karl Himly (1813). Sau đó phẫu thuật ghép giác mạc đã trải qua một quá trình phát triển dài với nhiều thí nghiệm được tiến hành trên động vật và trên người. Henry Power (1872) ở Luân Đôn đã làm thí nghiệm ghép giác mạc trên thỏ, chó mèo sau đó trên người [TDT 57].

Những năm đầu của thế kỷ XX, Edward Zirm (1906) đã tiến hành ghép giác mạc xuyên trên người. Plange (1908) đã tiến hành ghép giác mạc tự thân. Marriot và Morax (1913) đã ghép lớp giác mạc xoay cho một trường hợp bị sẹo nhỏ. Filatov (1935) đã tiến hành những trường hợp ghép giác mạc từ tử thi, tác giả là người đầu tiên sử dụng giác mạc từ những người mới chết và ứng dụng rộng rãi ghép giác mạc trong điều trị bệnh lý giác mạc. Những năm 60 của thế kỷ XX, phẫu thuật ghép giác mạc cơ bản đã được hoàn thiện. Các tác giả đã đưa ra chỉ định, chống chỉ định của ghép giác mạc, phương pháp bảo quản mảnh ghép. Tuy nhiên đến những năm cuối của thế kỷ XX, nhờ sự tiến bộ của vi phẫu thuật và miễn dịch học, các thuốc chống thải ghép thì phẫu thuật ghép giác mạc mới có những phát triển vượt bậc trở thành một trong những phương pháp hiệu quả điều trị các bệnh lý giác mạc. Đặc biệt với sự ra đời của Ngân hàng mắt để lưu trữ, xử lý, bảo quản và phân phối mảnh ghép, phẫu thuật ghép giác mạc trở thành phẫu thuật thường quy trên thế giới [57].

Tại Việt Nam, Nguyễn Đình Cát đã tiến hành trường hợp ghép giác mạc đầu tiên vào năm 1950, sau đó Nguyễn Duy Hòa, Nguyễn Trọng Nhân [58] phát triển kỹ thuật này rộng rãi hơn. Cùng với sự ra đời của Ngân hàng Mắt, nguồn giác mạc trở nên phong phú hơn, từ người hiến trong nước, giác mạc viện trợ từ nước ngoài. Hoàng Thị Minh Châu (1992) đã nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm phương pháp ghép giác mạc nông xuyên [59]. Tác giả đã có sáng kiến tạo bờ ghép để phù hợp với những trường hợp ghép giác mạc đường kính lớn. Đối với nhiễm trùng giác mạc, Phạm Ngọc Đông (2009) đã nghiên cứu ghép giác mạc xuyên điều trị các trường hợp viêm loét giác mạc nặng [60]. Đối với nhóm bệnh nhân loạn dưỡng giác mạc di truyền, Lê Xuân Cung (2010) đã nghiên cứu ghép giác mạc xuyên để điều trị nhóm bệnh lý này [57].

### **1.4.2. Ghép giác mạc xuyên điều trị bỏng di chứng**

Ghép giác mạc xuyên là phương pháp ra đời sớm và phổ biến nhất, được chỉ định rộng rãi trong đa số các bệnh lý của giác mạc. Trong ghép giác mạc xuyên, toàn bộ bề dày giác mạc được loại bỏ và được thay thế bằng giác mạc lành. Bên cạnh những ưu điểm như kỹ thuật và khả năng áp dụng rộng rãi thì ghép xuyên vẫn có một số nhược điểm so với ghép lớp như khi ghép xuyên phải mở nhãn cầu rộng, nội nhãn tiếp xúc với môi trường ngoài, khả năng thải ghép cao do tất cả các lớp của mảnh ghép đều có thể gây thải ghép đặc biệt là nội mô mảnh ghép. Ghép xuyên cho kết quả thành công cao khi được chỉ định cho bệnh nhân loạn dưỡng giác mạc di truyền hay bệnh giác mạc nón. Trong loại bệnh lý này, các yếu tố nguy cơ làm phẫu thuật thất bại như tân mạch, thiếu nước mắt hay các tổn thương mi sẽ ít gặp hơn.

#### ***1.4.2.1. Kỹ thuật ghép giác mạc xuyên***

- Chuẩn bị nền ghép: sau khi bề mặt nhãn cầu được bộc lộ, dùng khoan giác mạc khoan 2/3 đến 3/4 chiều dày giác mạc theo kích thước định sẵn, tiếp theo dùng dao 15° vào tiền phòng, bơm dịch nhầy vào tiền phòng, dùng kéo cắt bỏ giác mạc bệnh lý theo đường khoan.

- Chuẩn bị mảnh ghép: đặt mảnh giác mạc người hiến lên thớt silicon với mặt nội mô quay lên trên, dùng khoan có kích thước lớn hơn kích thước khoan tạo nền ghép từ 0,25 - 0,5mm khoan thủng giác mạc để lấy mảnh ghép.

- Khâu mảnh ghép: đặt mảnh ghép vào nền ghép, dùng chỉ 10/0 nylon khâu mảnh ghép vào nền ghép bằng các mũi rời hoặc khâu vắt.

- Phục hồi tiền phòng: rửa tiền phòng lấy sạch dịch nhầy, tiếp theo bơm phục hồi tiền phòng bằng dung dịch ringer lactat hoặc bom hơi.

#### ***1.4.2.2. Các nghiên cứu ghép giác mạc xuyên trên mắt bỏng di chứng***

Bỏng mắt là một bệnh lý nặng nề dù ở giai đoạn cấp tính hay di chứng. Trước thời kỳ thuyết tế bào gốc của biểu mô giác mạc ra đời (cuối những năm 80 của thế kỷ XX), phẫu thuật ghép giác mạc điều trị bỏng gặp nhiều khó khăn và tỷ lệ thất bại cao, nhiều trường hợp phải ghép giác mạc nhân tạo [61]. Vào những năm 60 và 70 của thế kỷ XX, một số tác giả đã thực hiện ghép xuyên điều trị bỏng. Older và cộng sự (1975) đã thực hiện một trường hợp ghép giác mạc xuyên trên mắt bỏng do nổ khí ga với thời gian theo dõi là 10 tháng. Sau 6 tháng, phản ứng thải ghép xảy ra nhưng đã đáp ứng điều trị bởi corticosteroid [62]. Panda (1984, Ấn Độ) đã thực hiện 16 phẫu thuật ghép giác mạc sau khi bề mặt nhãn cầu được hàn gắn để điều trị bỏng mắt do kiềm (vôi). Trong đó, 3 mắt thuộc nhóm nhẹ được ghép lớp và cho kết quả thành công tuy nhiên tân mạch tái phát mức độ nhẹ. Bốn mắt thuộc mức độ trung bình được ghép xuyên cho kết quả thành công (1 mắt mảnh ghép đục một phần). Đối với 9 mắt thuộc mức độ nặng, 3 mắt ghép lớp đều thất bại phải chuyển sang ghép xuyên, 6 mắt được ghép xuyên thì 5 mắt phải ghép lại lần 2. Như vậy khi bề mặt nhãn cầu chưa được tái tạo thì phẫu thuật ghép chỉ thành công khi bỏng nhẹ hoặc vừa (độ 2), khi bỏng nặng thì tỷ lệ thất bại cao và phải ghép lần 2 để bảo tồn nhãn cầu [63].

Sau khi thuyết tế bào gốc biểu mô giác mạc ra đời, nhiều phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu cũng phát triển như ghép tế bào gốc vùng rìa (limbal stem cell transplantation), ghép màng ối, ghép kết mạc rìa (conjunctival limbal stem cell transplantation) với nguyên liệu ghép tự thân (autograft) hoặc đồng chủng (allograft) từ người thân hoặc từ mắt tử thi trước 6 giờ) [64],[65]. Theng và cộng sự (1997) đã đưa ra quan điểm rằng trên mắt có hội chứng suy giảm tế bào gốc nói chung và bỏng mắt nói riêng thì khi ghép giác mạc sẽ cho tỷ lệ thất bại cao do thải ghép và tân mạch tái phát [66]. Sangwan và cộng sự

(2005, Ấn Độ) đã tiến hành ghép giác mạc xuyên cho 15 mắt trong số 115 trường hợp trwoscd đó được ghép tế bào gốc nuôi cấy điều trị hội chứng suy giảm tế bào gốc. Các mắt được tiến hành ghép xuyên sau khi đã được ghép tế bào gốc với khoảng thời gian trung bình 7 tháng và thời gian theo dõi sau ghép tối đa là 18 tháng. Các tác giả ghi nhận kết quả khá khả quan khi thị lực trước phẫu thuật thấp: 93% các trường hợp (14/15 mắt) có thị lực <20/200 nhưng sau phẫu thuật chỉ còn 2 mắt có thị lực <20/200, 5 mắt có thị lực từ 20/200-20/60, 8 mắt có thị lực >20/60 (mức thị lực đã được chỉnh kính tốt nhất). Các tác giả cũng ghi nhận hiện tượng nhược thị ở 1 mắt, hồng mảnh ghép nguyên phát ở 1 mắt, thải ghép ở 3 mắt [67].

Chernyst và cộng sự (2007, Nga) đã tiến hành ghép giác mạc xuyên cho 10 mắt bị bỏng phối hợp với ghép tế bào gốc (5 mắt ghép tế bào gốc tự thân, 5 mắt ghép đồng chủng). Các tác giả nhận thấy ở nhóm ghép tế bào gốc tự thân thì ghép giác mạc cho kết quả tốt hơn với mảnh ghép trong so với nhóm ghép tế bào gốc đồng chủng thì giác mạc bị mờ đục trở lại và tân mạch tái phát [68].

Baradaran (2010, Ấn Độ) đã ghép xuyên cho 4 mắt trong số 8 mắt bị bỏng trước đó được ghép tế bào gốc nuôi cấy. Ba mắt cho kết quả khả quan, 1 mắt hồng mảnh ghép do hở mi [69]. Basu và cộng sự (2011, Ấn Độ) đã ghép giác mạc xuyên cho 47 mắt mà trước đó đã được ghép tế bào gốc nuôi cấy tự thân từ mắt thứ hai, nghiên cứu tiến hành trong khoảng thời gian 10 năm (2001 -2010). Tuổi trung bình của bệnh nhân khá trẻ ( $18 \pm 11,4$  tuổi) với 76,6% là nam giới và 78,7% các trường hợp do bỏng kiềm. Kết quả ghi nhận 17/47 mắt (36,2%) đạt thị lực  $\geq 20/40$ , 24/47 mắt (51,1%) đạt  $\geq 20/200$ , 23/47 mắt đạt thị lực <20/200. Các tác giả ghi nhận các nguyên nhân gây thị lực thấp sau ghép là thải ghép không hồi phục, nhược thị, thâm nhiễm giác mạc, tái phát xơ mạch [70].

Gupta và cộng sự (2018, Ấn Độ) đã thực hiện ghép giác mạc xuyên cho 7 mắt bị bỏng mà trước đó đã được ghép tế bào gốc tự thân theo phương pháp ghép tế bào gốc đơn giản (simple limbal epithelial transplantation: SLET) cho tỷ lệ thành công 6/7 mắt (85,9%) [71].

Figueiredo và cộng sự (2018, Anh) đã thực hiện ghép xuyên cho 20 mắt của 20 bệnh nhân bị bỏng một mắt mà trước đó đã được ghép tế bào gốc nuôi cấy tự thân từ mắt lành ít nhất 6 tháng. Kết quả thị lực trung bình logMAR cải thiện từ 1,46 trước phẫu thuật về 0,74 sau phẫu thuật. Mảnh ghép giác mạc trong đạt 90,9% các trường hợp [72].

Như vậy trong y văn, các báo cáo về ghép giác mạc trên mắt bỏng chủ yếu thuộc về Ấn Độ - là một nước đông dân và tỷ lệ bệnh nhân mắc bỏng cao. Ngược lại rất ít báo cáo từ các nước phát triển.

### **1.4.3. Ghép giác mạc lớp trước sâu điều trị bỏng di chứng**

Ghép giác mạc lớp sâu (deep anterior lamellar keratoplasty: DALK) là kỹ thuật ghép lấy toàn bộ hoặc gần toàn bộ nhu mô và để lại lớp nội mô và Descemet hoặc một phần nhu mô sát Descemet. Về phía mảnh ghép thì ngược lại, giữ lại toàn bộ nhu mô chỉ loại trừ màng Descemet và nội mô, nội nhãn luôn kín khi phẫu thuật và phản ứng thải ghép nội mô được loại bỏ. Ghép giác mạc lớp sâu được áp dụng rộng rãi vào cuối thế kỷ XX, đầu thế kỷ XXI để điều trị nhiều bệnh lý giác mạc.

#### **1.4.3.1. Kỹ thuật ghép lớp trước sâu**

- Ghép lớp sâu hoàn toàn sử dụng kỹ thuật bơm bóng khí lớn (big air bubble DALK) của tác giả Anwar: Với đặc điểm màng Descemet có thể tách ra khỏi nhu mô, tác giả bơm bóng khí lớn tách màng Descemet ra khỏi nhu mô, sau đó loại bỏ nhu mô rồi ghép mảnh ghép tương ứng [73].

- Ghép lớp sâu không hoàn toàn để lại một phần nhu mô mỏng sát Descemet (Pre-descemetetic DALK) [74]:

- + Kỹ thuật Melles: Dùng dao rạch vào nhu mô đạt độ sâu 70-80% chiều dày giác mạc, từ vị trí này dùng dao tách lớp tách nhu mô phía trên ra khỏi



nhu mô phía dưới từ vị trí này, sau đó khoan bỏ giác mạc và ghép giác mạc như thường qui.

+ Kỹ thuật tách từng lớp: Giác mạc từng lớp được loại bỏ cho đến khi đạt được độ sâu mong muốn. Kỹ thuật này có thể chủ động loại bỏ vùng nhu mô tổn thương cho đến lớp lành. Thực tế, kỹ thuật này dễ thực hiện và áp dụng cho nhiều bệnh lý giác mạc.

Theo Singh và cộng sự (2018), khi so sánh về khả năng thực hiện và kết quả giữa hai phương pháp ghép lớp sâu hoàn toàn (big-bubble DALK) và ghép lớp sâu không hoàn toàn (pre-descemetetic DALK), tác giả cho thấy kỹ thuật thực hiện big-bubble DALK thường khó khăn, tỷ lệ thành công thấp và khó triển khai rộng rãi. Vì vậy hiện nay nhiều tác giả ủng hộ kỹ thuật pre-descemetetic DALK của Melles [74]. Chỉ định ghép lớp sâu đối với bệnh lý bong mắt cần được xem xét kỹ lưỡng. Các chất gây bong đặc biệt khi bong nặng có thể ngấm sâu đến lớp Descemet làm thay đổi liên kết giữa nhu mô và Descemet nên kỹ thuật bơm bóng khí lớn khó thực hiện. Vì vậy có thể áp dụng kỹ thuật ghép lớp sâu không hoàn toàn nhưng cần loại bỏ càng nhiều nhu mô càng tốt vì lớp nhu mô ở sâu cũng có thể bị đục bởi chất bong.

#### ***1.4.3.2. Các nghiên cứu ghép giác mạc lớp trước sâu trên mắt bongdi chứng***

Yao và cộng sự (2002, Trung Quốc) đã tiến hành ghép giác mạc lớp sâu cho 34 mắt của 34 bệnh nhân bong một mắt do viêm và nhiệt, đồng thời ghép kết mạc rìa từ mắt lành. Kết quả cho thấy 2 mắt quá trình biểu mô hóa thất bại, 11/34 mắt đọng dịch giữa hai lớp (10 mắt dịch tiêu hết sau 10 ngày, 1 mắt đọng dịch tạo tiền phòng đôi kéo dài 28 tháng), 29/34 (85,3%) mắt mảnh ghép trong và thị lực cải thiện, 3 mắt giác mạc đục, 2 mắt biểu mô hóa thất bại phải chuyển ghép xuyên [75].

Fogla và cộng sự (2004, Ấn Độ) đã thực hiện 7 mắt ghép giác mạc lớp sâu phối hợp với ghép kết mạc rìa tự thân điều trị các bệnh nhân bong 1 mắt. Kết quả thành công là 85,7% (6/7 mắt), 1 mắt nhược thị. Thị lực trung bình (đã được chỉnh kính tốt nhất) đạt được khá cao là 20/50 sau 16 tháng theo dõi [76].

Qi và cộng sự (2013, Trung Quốc) đã tiến hành ghép lớp sâu cải tiến, khi sử dụng mảnh ghép đường kính rộng chứa tế bào gốc để đạt hai mục đích: vừa ghép tế bào gốc (allograft) vừa ghép giác mạc lớp (pre-descemetic DALK). Tác giả đã phẫu thuật cho 36 mắt của 35 bệnh nhân bị bong di chứng. Kết quả cho thấy 27 mắt (75%) mảnh ghép sống và duy trì độ trong sau 1 năm theo dõi, tuy nhiên tỷ lệ này giảm dần theo thời gian theo dõi (7 năm). Tác giả nhận thấy bệnh lý mi mắt, khô mắt là các yếu tố làm kết quả ghép thất bại, sử dụng cyclosporin (đặt dưới kết mạc) làm tăng tỷ lệ thành công nhờ bảo vệ mảnh ghép khỏi phản ứng thải ghép [77].

Các tác giả khi ghép lớp trước sâu điều trị bong mắt đều sử dụng kỹ thuật pre-descemetic DALK. Yếu tố để giải thích vấn đề này có thể do tổn thương giác mạc do bong thường ở mức độ nặng với quá trình tạo sẹo dày làm che lấp và cản trở việc quan sát tốt nếu tiến hành kỹ thuật big-bubble DALK.

#### **1.4.4. Ghép giác mạc nhân tạo điều trị bong di chứng**

Ghép giác mạc nhân tạo là phẫu thuật trong đó giác mạc bệnh lý được thay thế bởi giác mạc nhân tạo. Trước đây ghép giác mạc nhân tạo được áp dụng sau khi ghép giác mạc nhiều lần bị thất bại. Ngày nay ghép giác mạc nhân tạo được chỉ định rộng hơn bởi tính xâm lấn ít hơn so với trước đây cho các trường hợp giác mạc bị phá hủy nghiêm trọng mà ghép giác mạc thông thường cho tiên lượng kém như: bất thường bẩm sinh, chấn thương hay bong

mắt nặng. Giác mạc nhân tạo được làm từ chất liệu trong suốt có tính thích ứng với mô cao và mang các đặc tính quang học. Có nhiều thiết kế, kích cỡ khác nhau và cách cấy ghép khác nhau. Năm 1789, bác sĩ người Pháp Guillome Pellier de Quengsy đã đưa ra ý tưởng giác mạc nhân tạo đầu tiên. Năm 1855, Nussbaum đã thực nghiệm trên động vật. Năm 1900, von -Hippel và cộng sự đã ghép giác mạc nhân tạo trên người nhưng có nhiều biến chứng nặng [61]. Trải qua một thời gian dài, nhiều mẫu thiết kế và phương pháp ghép giác mạc nhân tạo khác nhau ra đời [78],[79],[80],[81].

Đối với bệnh nhân bị bỏng mắt, Philippe và cộng sự (2016) đã báo cáo kết quả ghép giác mạc nhân tạo trên bệnh nhân bỏng mắt nặng [82]. Nghiên cứu được thực hiện trên 9 mắt (7 mắt do bỏng kiềm, 1 mắt bỏng a-xít, 1 mắt bỏng nhiệt, với thời gian theo dõi 40,7 tháng (29-60 tháng). Thị lực với kính tốt nhất sau phẫu thuật trung bình là 20/60 (từ mức 20/15 đến mức mất phân biệt sáng tối). Các biến chứng nặng là 2 mắt viêm nội nhãn, 2 mắt bong võng mạc. Tác giả nhận thấy, bên cạnh một số trường hợp đạt thị lực cao thì các biến chứng nặng của phẫu thuật đã làm mất thị lực ở những bệnh nhân còn lại.

#### **1.4.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật ghép giác mạc điều trị bỏng di chứng**

Các yếu tố thuộc bệnh lý tại chỗ có thể ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật ghép giác mạc ở các mức độ khác nhau. Nếu bệnh lý là sẹo giác mạc đơn thuần thì khả năng ảnh hưởng thường thấp hơn khi bệnh lý ngoài sẹo giác mạc còn có các tổn thương phối hợp. Trong bỏng mắt giai đoạn di chứng, mặc dù bề mặt nhãn cầu đã được tái tạo và sửa chữa thì vẫn còn nhiều tổn thương mang tính đặc trưng và các đặc điểm bệnh nhân có thể ảnh hưởng đến kết quả ghép giác mạc (Hình 1.9 và 1.10).

#### ***1.4.5.1. Tuổi và thời gian mắc bỏng***

Bỏng mắt có thể gặp ở bất cứ lứa tuổi nào. Nếu trẻ em mắc bỏng, hơn nữa được xử trí ghép giác mạc muộn (trùng ứng thời gian mắc bệnh kéo dài) thì khả năng cao mắt bỏng sẽ bị nhược thị. Basu và cộng sự (2011) đã báo cáo, trong số 47 mắt được ghép giác mạc xuyên điều trị bỏng giai đoạn di chứng, 21 mắt giác mạc trong nhưng 5 mắt (chiếm 15,6%) bị nhược thị sau ghép. Tác giả cho rằng, nhược thị sau ghép giác mạc xảy ra khi bệnh nhân mắc bỏng từ nhỏ và đến tuổi trưởng thành mới được ghép giác mạc [70]. Singh và cộng sự (2017) đã tiến hành nghiên cứu ghép giác mạc lớp ở trẻ em bị bỏng một mắt và cho rằng, nguyên nhân gây thị lực kém ở bệnh nhân sau ghép mặc dù mảnh ghép trong là nhược thị [83]. Gupta và cộng sự (2018) đã ghép giác mạc xuyên cho 7 mắt bị bỏng giai đoạn di chứng. Các tác giả cho thấy 1 mắt bị nhược thị trong số 3 mắt thị lực thấp sau ghép. Đây là trường hợp bị bỏng khi 6 tuổi [71].

#### ***1.4.5.2. Tân mạch giác mạc***

Tân mạch nông (thường là màng xơ mạch nông) xâm lấn giác mạc là hiện tượng hay gặp. Mặc dù đã được loại bỏ ở thì phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu nhưng tân mạch có thể vẫn tái phát. Tân mạch sâu xuất hiện khi nhu mô giác mạc bị viêm (nhiễm trùng hoặc không nhiễm trùng hoặc còn chất bỏng) và giảm hoặc mất đi khi yếu tố gây viêm không còn. Hai loại tân mạch đều ảnh hưởng đến ghép giác mạc làm tăng nguy cơ thải ghép.

Di Zazzo (2017) cho rằng tân mạch giác mạc là yếu tố nguy cơ chính gây thải ghép giác mạc. Hệ thống mạch bạch huyết làm tăng khả năng nhận dạng của tế bào lympho T (T-cell) với kháng nguyên (mảnh ghép giác mạc). Hệ thống tân mạch cung cấp các tế bào miễn dịch đến bờ ghép để nhận dạng và đáp ứng miễn dịch. Tác giả cũng đưa ra cách đánh giá mức độ tân mạch

như sau: hoặc dựa vào cách phân loại của Khodadoust (mức độ nhẹ: 1-3 tân mạch, mức độ trung bình: 4-10 tân mạch, mức độ nặng: >10 tân mạch), hoặc dựa vào diện tích tân mạch xâm lấn giác mạc qua vùng rìa (nhẹ: 1/4 vùng rìa, trung bình: 2/4 vùng rìa, nặng: >2/4 vùng rìa). Khi tân mạch ở mức độ nặng thì 65% các trường hợp sẽ xảy ra thải ghép và cuối cùng là thất bại ghép dù được điều trị chống thải ghép [84].

#### ***1.4.5.3. Thời điểm phẫu thuật***

Một số tác giả đã tiến hành ghép giác mạc trên các mắt bỏng ở giai đoạn di chứng nhưng chưa được tái tạo bề mặt nhãn cầu. Older (1975) đã ghép giác mạc xuyên trên mắt bỏng do nổ khí ga. Sau 6 tháng theo dõi, phản ứng thải ghép đều xảy ra trên nhóm bệnh nhân được ghép [62]. Panda và cộng sự (1984) đã tiến hành ghép giác mạc cho 16 mắt bị bỏng vôi ở giai đoạn di chứng. Với các trường hợp bỏng nhẹ (độ 1,2), các tác giả đã thành công khi cải thiện được thị lực cho người bệnh. Tuy nhiên đối với các trường hợp bỏng nặng (9 mắt) đều thất bại, trong đó 8 mắt phải ghép giác mạc xuyên lần hai để bảo tồn nhãn cầu. Các tác giả cho rằng, thải ghép giác mạc với nguy cơ chính là tân mạch giác mạc chưa được loại bỏ là nguyên nhân chủ yếu làm thất bại ghép [63].

Khi bề mặt nhãn cầu được tái tạo thì nền ghép được chuẩn bị tốt hơn về mặt giải phẫu (như giảm tân mạch, giảm hiện tượng dính mi cầu...), giảm hiện tượng viêm ở bề mặt nhãn cầu, từ đó phẫu thuật ghép giác mạc sẽ mang lại kết quả cao hơn. Sangwan (2005) đã ghép xuyên cho 15 mắt đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu bằng ghép tế bào gốc vùng rìa, tác giả đã thành công 14/15 mắt [67]. Gupta (2018) đã ghép xuyên cho 7 mắt trước đó đã ghép kết mạc rìa tự thân, tác giả đã thành công 6/7 mắt [71]. Đối với phương pháp ghép lớp trước sâu, Yao (2002) đã thành công 29/34 mắt [75], Fogla (2004) thành công 6/7 mắt [76].

Basu (2011) đã tiến hành ghép xuyên cho 47 mắt bị bỏng ở giai đoạn di chứng. Tác giả chia số lượng bệnh nhân nghiên cứu thành 2 nhóm: nhóm ghép xuyên cùng một thì với ghép tấm biểu mô nuôi cấy (hay còn gọi là một thì) và nhóm ghép xuyên sau khi mắt bỏng đã được ghép tấm biểu mô nuôi cấy từ 4 đến 6 tháng (còn gọi là nhóm 2 thì). Tác giả nhận thấy tỷ lệ thành công ở nhóm 2 thì cao hơn nhóm 1 thì ( $80 \pm 6\%$  so với  $25 \pm 13\%$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các tác giả Basu và Fogla đều có cùng quan điểm, cho rằng thời điểm ghép giác mạc tốt nhất trên mắt bỏng là ở giai đoạn di chứng, đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu với khoảng thời gian ít nhất từ 4-6 tháng tính đến thời điểm ghép giác mạc [70].

#### ***1.4.5.4. Phản ứng thải ghép***

Phản ứng thải ghép giác mạc là kết quả của một loạt các hiện tượng phức tạp mà nhiều hiện tượng trong đó vẫn chưa được hiểu rõ. Theo quan điểm truyền thống, một phản ứng miễn dịch xảy ra phải có 2 yếu tố: yếu tố mang tính kháng nguyên (nguyên nhân gây ra đáp ứng miễn dịch) và yếu tố kháng thể (khả năng đáp ứng của cơ thể nơi nhận mảnh ghép). Glycoprotein trên bề mặt tế bào được biết là kháng nguyên tương thích mô chính (major histocompatibility antigen) hay còn gọi là kháng nguyên bạch cầu (HLA) là yếu tố trung gian chủ đạo trong phản ứng miễn dịch giữa mảnh ghép cho và giác mạc nhận. Các marker trên các tế bào này cho phép hệ thống miễn dịch nhận biết đâu là tế bào bình thường của giác mạc nhận và đâu là tế bào lạ từ giác mạc cho. Ngoài ra còn có kháng nguyên tương thích mô phụ (minor histocompatibility antigen). Trước đây, kháng nguyên tương thích mô phụ cũng được xem là một glycoprotein giống với kháng nguyên tương thích mô chính chỉ khác về độ mạnh, nhưng hiện nay khoa học đã chứng minh kháng nguyên tương thích mô phụ là các peptid của protein và được trình diện bởi kháng nguyên tương thích mô chính. Như vậy kháng nguyên tương thích mô

phụ tương tự với kháng nguyên xâm nhập từ bên ngoài -là các mảnh peptid được trình diện bởi kháng nguyên tương thích mô chính và gây ra đáp ứng miễn dịch thải ghép qua trung gian tế bào. Các loại kháng nguyên khác gây thải ghép là kháng nguyên đặc hiệu mô, kháng nguyên nhóm máu ABO...[85].

Kháng nguyên bạch cầu HLA trên bề mặt tế bào được quy định bởi các gen có nhiều a-len nằm trên cánh ngắn của nhiễm sắc thể số 6 tạo nên phức hợp kháng nguyên tương thích mô chính. Có các loại kháng nguyên tương thích mô chính HLA là HLA-A, HLA-B, HLA-C (thuộc nhóm 1) và HLA-D/DR (thuộc nhóm 2). Các HLA nhóm 1 tìm thấy ở hầu hết các tế bào trong cơ thể, ở giác mạc tìm thấy ở tế bào biểu mô giác mạc, nhu mô, nội mô. Chính các kháng nguyên này sẽ tương tác sớm với các tế bào lympho T - là loại lympho gây độc tế bào (cytotoxic T cells), từ đó gây ra đáp ứng miễn dịch sớm qua trung gian tế bào, hậu quả phá hủy tế bào và gây thải ghép. Ngược lại, kháng nguyên HLA nhóm 2 tuân thủ nghiêm ngặt với hệ thống miễn dịch tế bào như lympho B, lympho T hoạt hóa (activated T cells), các đại thực bào (macrophages), các tế bào đơn nhân (monocytes) và với các tế bào Langerhans của giác mạc. Các loại tế bào miễn dịch này có mật độ cao ở vùng rìa biểu mô giác mạc. Dưới một vài chất kích thích như gamma interferon thì các tế bào của giác mạc như giác mạc bào ở nhu mô, tế bào nội mô mảnh ghép sẽ bộc lộ kháng nguyên HLA nhóm 2. Các kháng nguyên HLA nhóm 2 này sẽ tương tác sớm với tế bào lympho T giúp đỡ (helper T cells), từ đó các tế bào T giúp đỡ tiết ra một loạt các hóa chất miễn dịch trung gian được gọi là các lymphokines. Đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào xảy ra muộn (quá muộn) so với các đáp ứng miễn dịch dịch thể. Thời gian để cơ thể miễn cảm được với kháng nguyên là sau 10 - 14 ngày. Do đó, việc chẩn đoán thải ghép giác mạc chỉ được đặt ra sau khi ghép 10-14 ngày và giác mạc ghép trong khoảng thời gian này phải trong. Hơn nữa với khoảng

thời gian này, phản ứng thải ghép sẽ được phân biệt với các nguyên nhân gây hỏng mảnh ghép khác (như hiện tượng hỏng mảnh ghép nguyên phát). Mặc dầu thời điểm xảy ra thải ghép cao nhất là trong năm đầu tiên sau ghép, nhưng hiện tượng này vẫn có thể xảy ra sau 10 năm [85].

Theo Khodadoust, có 3 loại phản ứng thải ghép. Thải ghép biểu mô xuất hiện dưới dạng các đường (line) gồ lên trên bề mặt biểu mô, bắt màu fluorescein hoặc rose bengal. Các đường thải ghép này thường xuất phát từ các vị trí có mạch máu hoặc từ bờ ghép nơi mảnh ghép và giác mạc nhận tiếp giáp nhau và tạo ra một vùng biểu mô thuộc mảnh ghép bị phá hủy. Nếu không được điều trị, các đường thải ghép này sẽ xâm lấn dần vào toàn bộ mảnh ghép và vùng tế bào biểu mô mảnh ghép bị phá hủy sẽ bị thay thế bởi biểu mô giác mạc người nhận. Tỷ lệ thải ghép biểu mô khoảng 10% trong thời gian theo dõi 1 năm và thời điểm xảy ra thải ghép trung bình là 3 tháng sau ghép. Như vậy, trong quá trình ghép, nếu lớp biểu mô mảnh ghép bị tổn thương mất đi thì sẽ không xảy ra phản ứng thải ghép biểu mô mà quá trình biểu mô hóa mảnh ghép sẽ diễn ra nhanh chóng từ giác mạc nhận. Nếu biểu mô mảnh ghép không bị tổn thương mất đi trong quá trình ghép thì phản ứng thải ghép mới xảy ra. Vì vậy trên lâm sàng một số tác giả khi ghép đã bóc bỏ lớp biểu mô mảnh ghép. Biểu hiện lâm sàng của thải ghép biểu mô không rầm rộ, có thể không biểu hiện triệu chứng. Điều trị bằng corticosteroid nhỏ mắt [86].

Thải ghép nhu mô đơn thuần được nhận biết một cách khó khăn do bị che lấp hoặc phối hợp với thải ghép nội mô. Tuy nhiên, thải ghép nhu mô đơn thuần là hiện tượng giác mạc bị mờ đục hết chiều dày, xảy ra trước tiên ở vùng ngoại vi mảnh ghép, đặc biệt ở nơi có mạch máu, kèm theo cương tụ kết mạc quanh rìa. Nếu không được điều trị thì phản ứng thải ghép sẽ lan vào trung tâm giác mạc.



Thải ghép nội mô là hình thái thải ghép quan trọng nhất vì hay gặp, biểu hiện lâm sàng rõ rệt, ảnh hưởng nhiều đến thị lực và có thể làm cho phẫu thuật ghép giác mạc thất bại. Tỷ lệ thải ghép nội mô thì thay đổi khá nhiều tùy theo bệnh lý giác mạc trước phẫu thuật và các yếu tố nguy cơ. Về lâm sàng, giảm thị lực là biểu hiện sớm và có ý nghĩa, đỏ mắt, chói mắt, nhức mắt và chảy nước mắt. Giác mạc tăng độ dày, phù, nếp gấp màng descemet. Đôi khi giác mạc dày lên là dấu hiệu duy nhất của thải ghép nội mô. Tủa mắt sau giác mạc tỏa lan hoặc dưới dạng các đường tủa (đường Khodadoust). Thải ghép nội mô cũng thường bắt đầu ở vùng chu biên mảnh ghép có tân mạch, hoặc vị trí có dính mỏng mắt vào giác mạc (dính trước). Nếu không được điều trị thì phản ứng thải ghép sẽ lan rộng vào trung tâm trong vài ngày. Tủa sau giác mạc do thải ghép là lắng đọng của các tế bào lympho và tế bào nội mô bị tổn thương. Khi tế bào nội mô bị tổn thương thì quá trình vận chuyển muối - nước vào giác mạc bị ảnh hưởng gây nên hiện tượng phù, phù tỏa lan hoặc chỉ khu trú tại vị trí thải ghép. Hiện tượng viêm trong tiền phòng kèm tăng nhãn áp là triệu chứng hay gặp [86].

#### ***1.4.5.5. Khô mắt***

Khô mắt có thể gặp trong bỏng mắt. Mức độ khô mắt phụ thuộc vào mức độ tổn thương của tế bào hình đài (nằm ở kết mạc cùng đồ), phụ thuộc vào mức độ tổn thương của tuyến meibomius ở bờ mi, phụ thuộc mức độ phá hủy các ống tuyến của tuyến lệ chính và tuyến lệ phụ. Cấu trúc bề mặt nhãn cầu bị thay đổi do bỏng làm cho phim nước mắt không được hình thành [87]. Khô mắt nặng làm chậm hoặc thất bại quá trình biểu mô hóa giác mạc, nuôi dưỡng giác mạc kém thậm chí gây nhuyễn và thủng giác mạc [2].

Yao và cộng sự (2002) khi lựa chọn bệnh nhân bị bỏng mắt vào nghiên cứu ghép giác mạc đã loại trừ những trường hợp khô mắt nặng (Schirmer I

<5mm) [75]. Tuy nhiên trong các nghiên cứu khác như nghiên cứu của Sangwan (2005), Basu (2012)... đều không đề cập đến vấn đề khô mắt khi ghép giác mạc sau bỏng.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân bỏng mắt giai đoạn di chứng đến khám và điều trị tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ 2005 - 2017.

##### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Các bệnh nhân có tiêu chuẩn sau:

- Bỏng mắt (do mọi nguyên nhân) ở giai đoạn di chứng đã được phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu bằng ghép màng ối hoặc ghép kết mạc rìa tự thân.
- Thời gian sau bỏng ít nhất 6 tháng.
- Thời gian sau phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu ít nhất 3 tháng.
- Thị lực: từ ST (+) đến  $\leq 20/200$ .

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp bỏng mà bề mặt nhãn cầu dù đã được phẫu thuật tái tạo vẫn còn màng xơ mạch dày, phản ứng viêm mạnh, hoặc có các bệnh lý về mi như hở mi nặng, cận cùng đồ, dính mi cầu nặng, khô mắt nặng, tăng nhãn áp.
- Các trường hợp đang mắc các bệnh lý cấp tính ở mắt như viêm kết mạc cấp, viêm màng bồ đào cấp...
- Trẻ em quá nhỏ hoặc người già yếu, người mắc bệnh toàn thân nặng.
- Bệnh nhân không hợp tác nghiên cứu.

#### 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

##### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

##### 2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

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

Trong đó:

n: là số mắt cần cho nghiên cứu

Z: độ tin cậy ở mức  $\alpha = 0,05$

$\alpha = 0,05$  thì  $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

p: tỷ lệ thành công hy vọng đạt được (chọn  $p = 0,9$ , Sangwan 2005 [88])

$\varepsilon$ : giá trị tương đối (có giá trị từ 0,1 đến 0,4), chọn  $\varepsilon = 0,1$

Thay các thông số vào công thức và cỡ mẫu được tính là:  $n = 42$

### 2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

#### *Phương tiện thăm khám*

- Bảng thị lực Snellen
- Bộ đo nhãn áp Maclakov hoặc nhãn áp Icare
- Sinh hiển vi đèn khe gắn máy chụp ảnh
- Thuốc nhuộm fluorescein
- Giấy thử test Schirmer

#### *Phương tiện phẫu thuật*

- Hiển vi phẫu thuật
- Bộ dụng cụ vi phẫu ghép giác mạc
- Khoan giác mạc
- Bộ dao tách lớp dùng cho ghép giác mạc lớp
- Dịch nhầy dùng trong phẫu thuật (Healon)
- Chỉ 7/0 cố định vòng củng mạc, chỉ nylon 10/0 để khâu mảnh ghép.

***Thuốc sau phẫu thuật***

- Thuốc nhỏ mắt:

+ Kháng sinh chống bội nhiễm: moxifloxacin (Vigamox 0,5%) hoặc levofloxacin (Cravit 0,5%).

+ Chống viêm corticosteroid: dexamethazone (Maxitrol 0,3%) hoặc prednisolon acetat (Predforte 1%), loteprednol (Lotemax 0,5%).

+ Giảm phù: muối 5%

+ Tăng cường biểu mô hóa: hyalorunat (Sanlein 0,1%, Vismed 0,18%), HP-Guar (systan ultra).

+ Thuốc hạ nhãn áp: Timolol 0,5% hoặc Combigan (gồm timolol và alphagan).

+ Thuốc ức chế miễn dịch nhỏ mắt cyclosporin A (Restasis 0,05%).

- Thuốc uống:

+ Kháng sinh phổ rộng: ceforuxim (Zinnat 0,25g)

+ Hạ nhãn áp: acetazolamit 0,25g.

+ Chống viêm: prednisolon 5 mg hoặc medrol 4mg/16mg.

+ Giảm đau: paracetamol (Efferalgan 0,5g).

+ Ức chế miễn dịch: cyclosporin A (Sandimum 100mg).

***Nguồn giác mạc***

Giác mạc ghép được lấy từ 2 nguồn chính:

- Từ giác mạc hiến trong nước: được Ngân hàng Mắt - Bệnh viện Mắt TW thu nhận, xử lý và bảo quản.

- Từ nguồn viện trợ nước ngoài: từ hai Ngân hàng mắt ở Mỹ (Ngân hàng mắt Sandiego và SightLife).

Tất cả các nguồn giác mạc được sử dụng trong nghiên cứu đều đáp ứng tiêu chuẩn của Hiệp hội Ngân hàng mắt Mỹ (loại trừ bệnh truyền nhiễm như HIV, viêm gan, bệnh dại, bệnh bò điên..., được bảo quản và niêm phong theo tiêu chuẩn của Ngân hàng mắt). Giác mạc ghép có số lượng tế bào nội mô  $\geq 2500\text{TB}/\text{mm}^2$ .

#### **2.2.4. Cách thức nghiên cứu**

##### **2.2.4.1. Hỏi bệnh**

- Tuổi, giới, nghề nghiệp
- Tiền sử bị bỏng, tác nhân gây bỏng: a-xít, kiềm, nhiệt, khí hydro...
- Hỏi bệnh kết hợp với hồ sơ và giấy ra viện để xác định:
- + Mức độ bỏng
- + Loại phẫu thuật kiến tạo bề mặt nhãn cầu: ghép kết mạc rìa tự thân hoặc ghép màng ối.

##### **2.2.4.2. Khám chức năng mắt**

- Thử thị lực: sử dụng bảng Snellen để đánh giá thị lực.
- Đo nhãn áp

##### **2.2.4.3. Khám tổn thương thực thể**

###### ***Tình trạng giác mạc:***

- Biểu mô giác mạc: nhuộm fluorescein để phát hiện giác mạc đã được biểu mô hóa hoàn toàn hay còn ổ loét.
- Nhu mô giác mạc:
- + Độ trong giác mạc: quan sát bằng sinh hiển vi đèn khe để đánh giá độ trong giác mạc.

***Tình trạng vùng rìa:***

+ Tân mạch nông hoặc sâu ở các mức độ

***Tình trạng kết mạc***

- Tình trạng dính mi cầu, cùng đồ.

***Tình trạng khô mắt***

- Test Schirmer 1: đánh giá tình trạng khô mắt.

***2.2.4.4. Các xét nghiệm trước phẫu thuật***

Cũng như các phẫu thuật nội nhãn khác, trước phẫu thuật ghép giác mạc, bệnh nhân sẽ được làm các xét nghiệm:

- Công thức máu
- Sinh hóa máu: đường, urê, can xi, men gan...
- Nước tiểu toàn phần
- HIV, HbsAg
- Chụp X-quang tim phổi
- Khám nội khoa để phát hiện các bệnh lý toàn thân nếu có
- Siêu âm mắt: để đánh giá tình trạng nội nhãn: dịch kính, võng mạc...



a

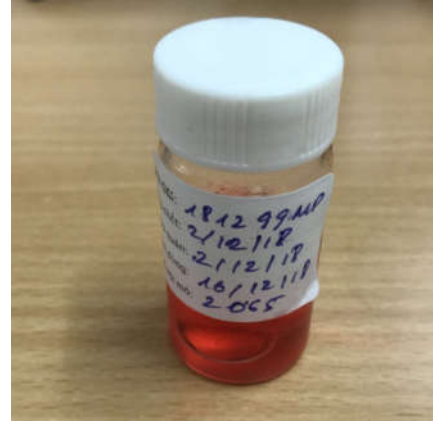


b

*Hình 2.1: Bộ dụng cụ phẫu thuật (a: bộ ghép xuyên, b: dụng cụ tách lớp)*



a



b

Hình 2.2: Giác mạc ghép (a: từ nước ngoài, b: từ người hiến trong nước)

#### 2.2.4.5. Phương pháp phẫu thuật

Hai phương pháp được sử dụng là ghép xuyên và ghép lớp sâu không hoàn toàn.

##### a, Ghép giác mạc xuyên

+ Chỉ định: các trường hợp bỏng có sẹo giác mạc dày, hoặc còn chất gây bỏng, hoặc tổn thương đến lớp sâu, hoặc khi ghép lớp sâu thất bại.

+ Chuẩn bị bệnh nhân:

Bệnh nhân và gia đình được giải thích về bệnh, phẫu thuật ghép giác mạc sẽ được tiến hành, những tai biến và biến chứng có thể xảy ra trong và sau phẫu thuật, những điều cần lưu ý về chăm sóc mắt và theo dõi sau phẫu thuật. Bệnh nhân và gia đình đồng ý phẫu thuật sẽ ký viết cam kết phẫu thuật.

- Bệnh nhân nếu mổ gây tê sẽ được uống thuốc an thần (seduxen 5mg x 1 viên), thuốc hạ nhãn áp (acetazolamit 0, 25g x 2 viên) trước phẫu thuật 30 phút đến một giờ. Nhỏ thuốc co đồng tử (pilocarpin 1%) để bảo vệ thể thủy tinh trong quá trình phẫu thuật.



- Vệ sinh mắt, bơm rửa lệ đạo trước phẫu thuật 1 ngày.

- + Các bước phẫu thuật:

- Vô cảm: Gây tê cạnh nhãn cầu bằng lidocain 2% phối hợp với hyaluronidasa 150 đơn vị, kèm theo nhỏ tê bề mặt nhãn cầu Dicain 2%. Đối với bệnh phối hợp kém, lo lắng ...thì áp dụng phương pháp gây mê.

- Vành mi hoặc đặt chỉ cơ trực để bộc lộ nhãn cầu

- Đặt vòng củng mạc cố định nhãn cầu, cố định vòng 4 mũi bằng chỉ 7/0 (hình 2,3).

- Chuẩn bị nền ghép:

- + Có thể đánh dấu trên giác mạc bằng dụng cụ đánh dấu (gồm 8 ngạnh), mục đích để thì khâu giác mạc đều hơn (hình 2.4).

- + Khoan giác mạc theo đường kính yêu cầu, tốt nhất khoan đến 70-80% chiều dày giác mạc. Nếu đường kính giác mạc  $\leq 11,5\text{mm}$  thì đường kính khoan là 7 hoặc 7,5mm. Nếu đường kính giác mạc  $\geq 12\text{mm}$  thì đường kính khoan là 8mm hoặc 8,5mm. Đặt khoan giác mạc sao cho tâm của khoan nằm giữa trung tâm giác mạc, khoan tốt nhất gần thủng giác mạc (hoặc 70-80% chiều dày). Tiếp tục dùng dao 15 độ vào tiền phòng tại đường khoan giác mạc, bơm dịch nhầy vào tiền phòng, dùng kéo cắt bỏ giác mạc bệnh lý (hình 2.5).

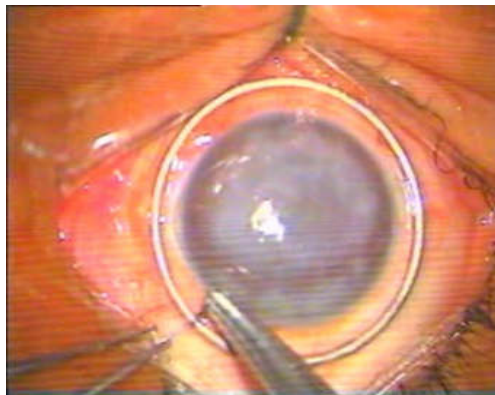
- Lấy mảnh ghép: mảnh ghép giác mạc đạt tiêu chuẩn sẽ được đưa vào sử dụng, đặt mảnh ghép lên thớt silicon, dùng khoan để cắt giác mạc theo đường kính thích hợp, thông thường lớn hơn đường kính khoan trên bệnh nhân từ 0,25-0,5mm (hình 2.6).

- Đặt mảnh ghép lên mắt bệnh nhân: sau khi cắt bỏ giác mạc bệnh lý, bơm dịch nhầy phủ lên mặt móng mắt và thể thủy tinh. Mảnh ghép được đặt

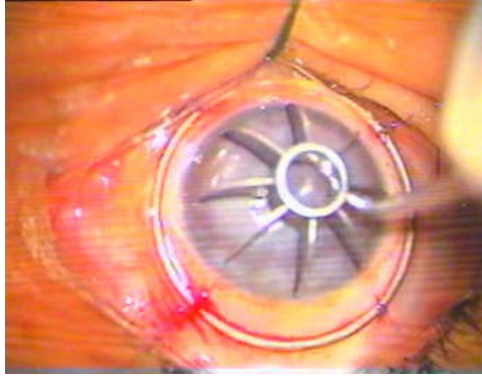
lên mắt bệnh nhân sao cho mặt nội mô vào trong, tránh các chấn thương vào mảnh ghép ở thì này đặc biệt chấn thương vào mặt nội mô.

- Khâu mảnh ghép: mảnh ghép được khâu bằng các mũi rời hoặc khâu vắt với chỉ nylon 10/0, trong quá trình khâu có thể bơm dịch nhầy vào tiền phòng để tạo khoảng phân ly giữa nội mô mảnh ghép và mống mắt, thể thủy tinh. Đầu tiên khâu vị trí 12 giờ, sau đó là mũi 6 h, mũi 3 h và 9 h, tiếp tục đặt các mũi khâu xen kẽ và khâu đối xứng, khoảng cách giữa các mũi khâu phải đều nhau để tránh loạn thị do chỉ khâu. Độ sâu của mũi chỉ càng sát màng descemet càng tốt (hình 2.6).

- Rửa chất nhầy ra khỏi tiền phòng, bơm bóng hơi hoặc nước tạo tiền phòng.
- Tiêm kháng sinh, corticoid cạnh nhãn cầu hoặc dưới kết mạc.
- Tra mỡ kháng sinh, băng mắt.



*Hình 2.3: Đặt vòng cố định củng mạc*



a

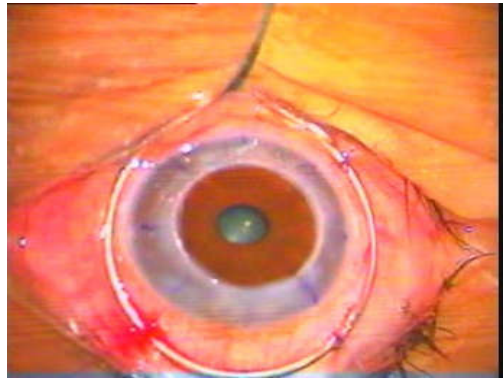


b

Hình 2.4: Đánh dấu GM (a: đặt dụng cụ đánh dấu, b: GM được đánh dấu)



a

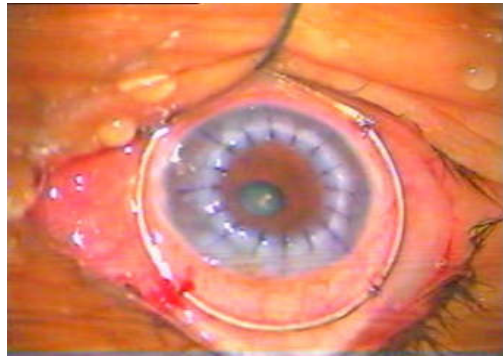


b

Hình 2.5: Khoan GM (a: đặt khoan GM, b: GM sau khi cắt bỏ phần bệnh lý)



a



b

Hình 2.6: Khoan và khâu mảnh ghép  
(a: khoan mảnh ghép, b: khâu mảnh ghép)

## **b, Ghép giác mạc lớp sâu không hoàn toàn**

+ Chỉ định: tổn thương giác mạc ở lớp nông hoặc không hết chiều dày giác mạc.

+ Các bước chuẩn bị bệnh nhân và phương pháp vô cảm tương tự với phương pháp ghép xuyên.

+ Kỹ thuật: sử dụng kỹ thuật ghép lớp sâu không hoàn toàn (pre-descemetetic DALK):

- Chuẩn bị nền ghép:

+ Đánh dấu trên giác mạc để thì khâu mảnh ghép được đều.

+ Khoan giác mạc: dùng khoan hoặc kết hợp với dao 15 độ tạo độ sâu đến 70% hoặc 80% chiều dày giác mạc, lưu ý tránh gây thủng giác mạc.

+ Tách lớp giác mạc: từ vị trí mà độ sâu đã tạo được ở trên, dùng dao tách lớp tách bỏ dần nhu mô tổn thương cho đến lớp giác mạc lành, để lại một lớp nhu mô sát màng descemet càng mỏng càng tốt. Tách giác mạc đến đâu thì dùng kéo cắt bỏ đến đấy và tránh gây thủng giác mạc. Đối với trường hợp giác mạc mỏng, tiến hành kỹ thuật tạo túi "pocket" bằng cách tách rộng giác mạc về phía chu biên để khi khâu giảm sự chênh lệch chiều dày giữa giác mạc chủ và giác mạc ghép.

- Chuẩn bị mảnh ghép: giác mạc ghép được đặt lên thớt silicon, mặt nội mô lên trên. Sử dụng hook và pince không răng để bóc màng descemet ra khỏi giác mạc, giữ lại nhu mô.

- Khoan lấy mảnh ghép: dùng khoan cắt mảnh ghép theo đường kính sao cho lớn hơn đường kính khoan trên giác mạc 0,25 - 0,5 mm.

- Khâu mảnh ghép: mảnh ghép được khâu mũi rời hoặc khâu vắt giống như khâu mảnh ghép trong ghép xuyên.

- Bơm hơi tiền phòng để tạo điều kiện cho phần nội mô và màng descemet của bệnh nhân áp vào mảnh ghép.

- Tiêm kháng sinh, chống viêm dưới kết mạc.

- Tra mỡ kháng sinh, băng mắt vô khuẩn.

#### **2.2.4.6. Điều trị sau phẫu thuật**

- Điều trị thường quy: sau phẫu thuật bệnh nhân được nhỏ mắt kháng sinh chống bội nhiễm, chống viêm corticoid (dexamethasone hoặc prednisolon), thuốc tăng cường biểu mô hóa, nước mắt nhân tạo, thuốc giảm đau (trong ngày đầu).

- Đề phòng biến chứng tăng nhãn áp sớm sau phẫu thuật: thuốc hạ nhãn áp đường uống hoặc nhỏ mắt.

- Chống viêm corticoid được dùng liều giảm dần rồi thay thế bằng các loại corticoid ít có tác dụng phụ gây đục thể thủy tinh hoặc tăng nhãn áp như flumetholon, loteprednol (Lotemax).

#### **2.2.4.7. Theo dõi sau phẫu thuật và xử trí biến chứng**

##### ***Thời điểm theo dõi:***

- Bệnh nhân trong thời gian nằm viện được theo dõi hàng ngày về tình trạng mảnh ghép, nhãn áp, tình trạng nhiễm trùng, quá trình biểu mô hóa. Sau khi ra viện, bệnh nhân được khám lại sau mỗi 2 tuần trong tháng đầu, sau đó khám lại hàng tháng trong 6 tháng, tiếp tục khám lại sau 9 tháng, 1 năm, 2 năm...

- Kết quả được ghi nhận để đánh giá là ở các thời điểm ra viện, sau phẫu thuật 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng và 2 năm.

##### ***Các tiêu chí theo dõi:***

- Chức năng mắt: thị lực được đánh giá sau khi mảnh ghép được biểu mô hóa hoàn toàn. Bệnh nhân được thử thị lực mỗi lần đến khám và ghi nhận ở

các mốc thời gian chính. Nhãn áp được đánh giá bằng nhãn áp Maclakop hoặc nhãn áp kế I-care.

- Tình trạng mép mổ: kín hay hở, bờ ghép phẳng hay gồ, chỉ khâu vừa đủ hay quá chặt quá lỏng, áp xe chân chỉ.

- Biểu mô mảnh ghép: đánh giá thời gian từ khi ghép đến khi mảnh ghép được biểu mô hóa hoàn toàn.

- Nhu mô mảnh ghép: đánh giá mức độ trong của mảnh ghép qua các thời điểm theo dõi. Độ trong mảnh ghép có thể dao động qua các thời điểm và chúng tôi ghi nhận độ trong giác mạc ở các mốc chính. Đối với nhóm ghép giác mạc lớp, chúng tôi theo dõi tình trạng áp của mảnh ghép, tình trạng đọng dịch hoặc máu giữa hai lớp, hiện tượng tiền phòng đôi, hiện tượng đục giữa hai lớp (interface opacity).

- Các biến chứng ghép giác mạc: nhiễm trùng, thải ghép, viêm màng bồ đào...

***Xử trí tai biến nếu có:***

- Đối với các trường hợp đe dọa tai biến trong phẫu thuật như phôi tổ chức nội nhãn trong mổ thì cần đóng ngay mép mổ bằng mảnh ghép hoặc mảnh giác mạc của chính bệnh nhân. Để tránh biến chứng này cần chuẩn bị tốt trước mổ về huyết áp, nhãn áp, cần vô cảm tốt, đặt vòng củng mạc.

- Đối với ghép giác mạc lớp sâu, nếu có biến chứng thủng giác mạc thì tùy thuộc độ rộng có thể tiếp tục kỹ thuật hoặc chuyển sang ghép xuyên.

***Xử trí các biến chứng:***

- Biến chứng nhiễm trùng: bước đầu dùng kháng sinh phổ rộng nhưng sau đó dựa vào xét nghiệm vi sinh để điều trị thích hợp.

- Hở mép mỗ, dò mép mỗ: thường xuất hiện sớm sau phẫu thuật, biểu hiện lâm sàng mắt mềm, tiền phòng nông. Nhuộm fluorescein để phát hiện vị trí dò mép mỗ. Hạ nhãn áp, băng ép hoặc đặt kính tiếp xúc là các biện pháp đầu tiên. Nếu các biện pháp này không kết quả thì tiến hành khâu lại mép mỗ. Dò thủy dịch do nốt chỉ khâu xuyên hết chiều dày giác mạc thì cần cắt bỏ mũi chỉ và khâu lại.

- Biến chứng tăng nhãn áp: cần xác định nguyên nhân tăng nhãn áp sau mổ là do kẹt bóng hơi sau mống mắt, tồn lưu nhiều chất nhầy trong tiền phòng, hay mất tiền phòng. Thuốc hạ nhãn áp đường uống axetazolamid kết hợp nhỏ mắt timolol 0,5%. Nếu nhãn áp không điều chỉnh thì bệnh nhân được chỉ định dùng dung dịch ưu trương đường tĩnh mạch (mannitol 20% x 100 ml).

- Mảnh ghép chậm biểu mô hóa: quá trình biểu mô hóa mảnh ghép chậm sẽ ảnh hưởng đến sự sống sót của mảnh ghép do làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, phù mảnh ghép kéo dài, thậm chí nguy hiểm mảnh ghép. Các biện pháp thúc đẩy quá trình biểu mô hóa bao gồm các thuốc tăng cường biểu mô hóa (ví dụ sanlein, vitamin A), nước mắt nhân tạo không có chất bảo quản, huyết thanh tự thân, đặt kính tiếp xúc và khâu cò mi.

- Điều trị thải ghép nếu có:

+ Corticoid được sử dụng khi thải ghép lần đầu và trên bệnh nhân không có hoặc có ít tân mạch giác mạc. Sử dụng dung dịch tra mắt prednisolon 1%, hay dexamethasone 0,3% 5-10 lần/ngày, kết hợp uống prednisolon 1mg/kg và giảm liều, tiêm dexamethasone 2mg dưới kết mạc hàng ngày.

+ Thuốc ức chế miễn dịch cyclosporin A: chỉ định khi thải ghép lần 2 hoặc trên bệnh nhân có nguy cơ thải ghép cao (như nhiều tân mạch nông,

sâu). Sử dụng cyclosporin A 200mg/ngày trong 5 đến 7 ngày sau đó giảm liều dần 50mg/5 ngày, kết hợp tra mắt dung dịch cyclosporin A 1% tra mắt 3 lần/ngày. Thuốc ức chế miễn dịch này có thể được sử dụng phối hợp với corticoid ở trên để điều trị thải ghép.

- Chấn thương mắt sau ghép giác mạc: thường gây đứt chỉ hờ mép mô gây phôi kẹt tổ chức nội nhãn qua mép ghép, gây xuất huyết nội nhãn và sa lệch thể thủy tinh. Khâu lại mép mô, phục hồi tiền phòng là các biện pháp cấp cứu đầu tiên, sau đó xử trí các biến chứng nội nhãn theo chuyên khoa.

## **2.2.5. Tiêu chí đánh giá kết quả phẫu thuật**

### **2.2.5.1. Thị lực:**

- Thị lực thực tế theo thang thị lực Snellen được chia các mức sau:

+ Từ ST(+) đến < ĐNT 3m

+ Từ ĐNT 3m đến <20/200

+ Từ 20/200 đến <20/80

+ Từ 20/80 đến 20/60

+Trên 20/60

- Thị lực quy đổi sang giá trị LogMAR (Logarithm of Minimum Angle of Resolution) của Viện thị giác Quốc gia Úc (1976).

**2.2.5.2. Tình trạng nhược thị sau ghép:** mặc dù mảnh ghép trong nhưng thị lực (đã được chỉnh kính) cải thiện ít < 1 hàng. Các nguy cơ nhược thị khi tuổi mắc bong <14 tuổi hoặc thời gian mắc bong từ 5 năm trở lên.

**2.2.5.3. Nhãn áp:** Maclakov: bình thường  $19 \pm 4$ mmHg, I-care:  $14 \pm 5$ mmHg



**2.2.5.4. Độ bỏng:** theo phân loại của Poliak: độ 1, 2, 3, 4.

- Độ 1: Tổn thương biểu mô giác mạc dạng chấm, không thiếu máu vùng rìa.

- Độ 2: Giác mạc mờ nhẹ, thiếu máu vùng rìa  $< 1/3$ .

- Độ 3: Mất biểu mô giác mạc rộng, giác mạc mờ đục, còn quan sát được mống mắt, thiếu máu vùng rìa  $1/3-1/2$  chu vi rìa.

- Độ 4: Giác mạc đục hoàn toàn, không quan sát được mống mắt, thiếu máu vùng rìa  $> 1/2$  chu vi.

**2.2.5.5. Mức độ tân mạch:** đánh giá tỷ lệ diện tích tân mạch so với chu vi vùng rìa và phân chia theo các mức độ:

- Không còn tân mạch

- Chiếm  $< 1/4$  chu vi rìa (hoặc 90 độ)

- Chiếm  $\leq 1/2$  chu vi rìa (hoặc 180 độ)

- Chiếm đến từ  $> 1/2$  chu vi rìa trở lên

**2.2.5.6. Thời gian biểu mô hóa:** là thời gian khi mảnh ghép được biểu mô hóa hoàn toàn:

- Bình thường:  $\leq 10$  ngày

- Chậm biểu mô hóa:  $> 10$  ngày

- Thất bại: khi mảnh ghép không được biểu mô hóa

**2.2.5.7. Độ trong giác mạc/mảnh ghép giác mạc:** theo các mức độ 1, 2, 3, 4

- Độ 1: mảnh ghép trong, quan sát được nếp nhăn mống mắt

- Độ 2: mảnh ghép mờ nhẹ, quan sát được mống mắt nhưng không rõ chi tiết

- Độ 3: mảnh ghép đục nhưng còn quan sát được diện đồng tử

- Độ 4: mảnh ghép trắng đục không quan sát được phía sau

**2.2.5.8. Bờ mảnh ghép:** đánh giá độ phẳng của bờ ghép, độ kín của mép mô (mép ghép kín hay rò thủy dịch ở mép mô hoặc rò ở chân chỉ khâu).

**2.2.5.9. Phản ứng thái ghép**

- Thái ghép biểu mô: là đường viền thái ghép giữa biểu mô mảnh ghép và biểu mô người nhận.

- Thái ghép nhu mô: nhu mô trở nên dày hơn, phù đục, mắt kích thích, cương tụ kết mạc.

- Thái ghép nội mô: giác mạc trở nên phù, nếp màng Descemet, tua sau giác mạc, đường miễn dịch nội mô, có thể có Tyndall tiền phòng, mắt đỏ kích thích.

**2.2.5.10. Test đánh giá khô mắt:** trong nghiên cứu này chúng tôi chẩn đoán khô mắt khi Schirmer I  $\leq$  5mm.

**2.2.5.11. Các tai biến và biến chứng**

- Phôi tổ chức nội nhãn: là hiện tượng tổ chức nội nhãn như mộng mắt, thể thủy tinh, dịch kính, thậm chí hắc võng mạc phôi qua mép mô ở thì khoan cắt giác mạc khi ghép xuyên

- Thủng giác mạc: trong quá trình tách lớp giác mạc khi tiến gần về phía màng Descemet thì giác mạc có thể bị thủng bởi dụng cụ tách lớp, thủy dịch sẽ thoát qua vết thủng và mắt tiền phòng.

- Nhiễm trùng: mắt ghép đau nhức, kết mạc cương tụ rìa, giác mạc mờ đục nhanh chóng, ổ loét trên giác mạc, phản ứng viêm tiền phòng như tua và xuất tiết hoặc mủ, ánh đồng tử vàng...

- Tăng nhãn áp: mắt đau nhức, một số trường hợp bệnh nhân buồn nôn và nôn, giác mạc phù, tiền phòng có thể nông, chỉ số nhãn áp cao.

- Rò mép mồm: nhuộm fluorescein để quan sát thủy dịch thoát ra ngoài (Seidel +) ở mép ghép hoặc ở chân chỉ.

- Hồng mảnh ghép nguyên phát: mảnh ghép phù đục ngay sau khi ghép và không hồi phục, nguyên nhân do chất lượng mảnh ghép kém hoặc tế bào nội mô bị tổn hại quá lớn trong khi ghép.

#### **2.2.5.12. Tiêu chuẩn đánh giá phẫu thuật:**

- Kết quả tốt: Thị lực tăng từ 1 dòng trở lên, mảnh ghép trong, không có hoặc phản ứng thải ghép được khống chế.

- Kết quả trung bình: Thị lực tăng dưới 1 dòng, mảnh ghép mờ nhẹ, có phản ứng thải ghép nhưng đáp ứng điều trị, hoặc có tăng nhãn áp nhưng đáp ứng điều trị.

- Kết quả xấu: Thị lực không cải thiện, mảnh ghép đục, thải ghép nặng, hoặc có các biến chứng nặng như nhiễm trùng, tăng nhãn áp không đáp ứng điều trị.

- Tỷ lệ thành công của phẫu thuật = tỷ lệ kết quả tốt + tỷ lệ kết quả trung bình.

- Tỷ lệ không thành công (thất bại) của phẫu thuật = tỷ lệ kết quả xấu.

#### **2.2.6. Tiêu chí đánh giá yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật**

Sử dụng tỷ suất chênh (OR) hoặc so sánh tỷ lệ với giá trị p (p-value) để đánh giá sự ảnh hưởng của các yếu tố đến kết quả phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

- Ảnh hưởng của tuổi và thời gian mắc bệnh đến kết quả phẫu thuật: đánh giá kết quả thị lực sau ghép ở những bệnh nhân bệnh mắt khi tuổi còn trẻ hoặc có thời gian mắc kéo dài để xác định sự ảnh hưởng của các yếu tố này đến kết quả ghép.

- Ảnh hưởng của độ bóng đến kết quả phẫu thuật: Đánh giá kết quả chức năng và thực thể sau ghép trên các bệnh nhân có độ bóng khác nhau để xác định mối liên quan của độ bóng và kết quả ghép.

- Ảnh hưởng của tân mạch giác mạc đến kết quả phẫu thuật: đánh giá kết quả chức năng và thực thể sau ghép trên những bệnh nhân có mức độ tân mạch giác mạc khác nhau để xác định mối liên giữa mức độ tân mạch và kết quả phẫu thuật.

- Ảnh hưởng của phản ứng thái ghép đến kết quả phẫu thuật: đánh giá kết quả chức năng và thực thể của bệnh nhân khi có phản ứng thái ghép để xác định mối liên quan giữa phản ứng thái ghép và kết quả phẫu thuật.

- Ảnh hưởng tình trạng khô mắt đến kết quả phẫu thuật: đánh giá kết quả sau ghép trên những bệnh nhân khô mắt với Schirmer I <5mm để xác định mối liên quan giữa khô mắt và kết quả phẫu thuật.

- Ảnh hưởng của phương pháp ghép đến kết quả phẫu thuật: So sánh kết quả sau ghép giữa hai nhóm kỹ thuật ghép để đánh giá ưu thế của kỹ thuật ghép.

### **2.2.7. Xử lý số liệu**

-Theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

- Các biến định lượng liên tục được khảo sát bằng giá trị trung bình.

- Các biến định tính, định danh được khảo sát bằng tỷ lệ %.

- Sử dụng xét "khi bình phương" để so sánh tỷ lệ và T-student cho giá trị trung bình. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0.05$ .

### **2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU**

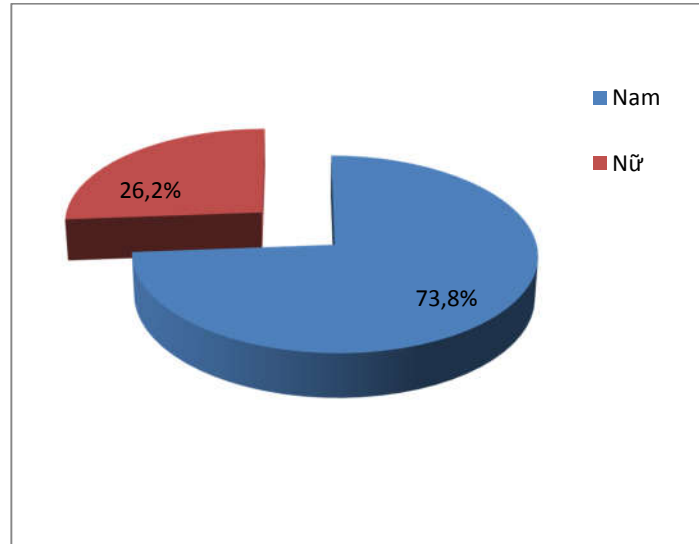
- Luận án đã được Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội thông qua
- Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã được giải thích về quá trình thực hiện nghiên cứu, quy trình phẫu thuật, các tai biến và biến chứng nếu có của phẫu thuật, thời gian theo dõi và phương pháp điều trị sau phẫu thuật. Tất cả bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu đã ký cam kết vào bản chấp nhận phẫu thuật.

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

##### 3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới



***Biểu đồ 3.1: Tỷ lệ nam/nữ***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm 73,8%, nữ giới chiếm 26,2% với tỷ lệ nam/nữ là 2,8/1 (biểu đồ 3.2). Lứa tuổi được ghép giác mạc điều trị bỏng tập trung nhiều nhất ở lứa tuổi lao động (18-40 tuổi) là 29 mắt, chiếm 65,9%, tiếp theo là lứa tuổi >40 gặp 9 mắt, chiếm 20,5%, sau đó là lứa tuổi 6-<18 (6 mắt chiếm 13,6%), không có trường hợp nào được phẫu thuật ghép giác mạc khi tuổi dưới 6. Không có sự khác biệt về tuổi giữa nam và nữ, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.1).

*Bảng 3.1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới*

Giới \ Tuổi	< 6		6- < 18		18-40		>40		Tổng		P
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nam	0	0,0	5	15,2	21	63,6	7	21,2	33	100,0	1,00
Nữ	0	0,0	1	9,1	8	72,7	2	18,2	11	100,0	
Tổng	0	0,0	6	13,6	29	65,9	9	20,5	44	100,0	
$\bar{X} \pm SD$	29,41 $\pm$ 12,46 (Min=14; Max=66)										

### 3.1.2. Tuổi mắc bỏng và thời gian mắc bỏng

*Bảng 3.2: Tuổi mắc bỏng theo giới*

Giới \ Tuổi	0-<14		14- 40		>40		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nam	9	27,3	21	63,6	3	9,1	33	100,0	0,752
Nữ	4	36,4	7	63,6	0	0,0	11	100,0	
Tổng	13	29,6	28	63,6	3	6,8	44	100,0	
TB	20,75 $\pm$ 12,1 (min=5, max =60)								

Trong số 44 trường hợp được ghép giác mạc, 13 trường hợp (29,6%) mắc bỏng ở lứa tuổi thiếu niên và nhi đồng (dưới 14 tuổi) do các tai nạn sinh hoạt, tuy nhiên không phải tất cả các trường hợp đều được phẫu thuật ghép giác mạc sớm mà thường đến tuổi trưởng thành mới được phẫu thuật. Còn lại là các trường hợp (31 mắt chiếm 70,4%) mắc bỏng ở tuổi thanh thiếu niên và tuổi lao động do các tai nạn lao động. Không có sự khác biệt về lứa tuổi mắc bỏng giữa nam và nữ, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.2).

Bảng 3.3: Thời gian mắc bồng theo giới

T.gian mắc Giới	< 5 năm		5-<10 năm		≥ 10 năm		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nam	14	42,4	10	30,3	9	27,3	33	100,0	0,129
Nữ	1	9,0	5	45,5	5	45,5	11	100,0	
Tổng	15	34,1	15	34,1	14	31,8	44	100,0	
TB	8,59 ± 7,23 (min =1, max =26)								

Thời gian mắc bồng là khoảng thời gian từ khi mắc bồng (tuổi mắc bồng) đến khi được phẫu thuật ghép giác mạc. Trong nghiên cứu này, phân bố thời gian mắc bồng khá đồng đều nhau ở các mức dưới 5 năm, từ 5 đến dưới 10 năm và từ 10 năm trở lên (lần lượt là 34,1%, 34,1% và 31,8%). Không có sự khác biệt về thời gian mắc bồng giữa nam và nữ, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.3).

Khi xem xét thời gian mắc bồng theo tuổi mắc bồng, chúng tôi thấy 12 trường hợp (27,3%) mắc bồng trước 14 tuổi đồng thời có thời gian mắc bồng kéo dài từ 5 năm trở lên (bảng 3.4). Khi mắc bồng sớm và thời gian mắc kéo dài thì nguy cơ nhược thị sau ghép cao.



*Bảng 3.4: Thời gian mắc bông theo tuổi mắc*

Tuổi mắc T.g mắc	0-<14		14- 40		>40		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<5 năm	1	6,7	14	93,3	0	0,0	15	100,0	>0,05
5-10 năm	5	33,3	8	53,3	2	13,4	15	100,0	
> 10 năm	7	50,0	6	42,8	1	7,2	14	100,0	
<b>Tổng</b>	13	29,6	28	63,6	3	6,8	44	100,0	

### 3.1.3. Tác nhân gây bông và độ bông

#### 3.1.3.1. Tác nhân gây bông

Bông kiềm (đặc biệt do vôi) chiếm đa số trong nghiên cứu với 34 mắt (77,3%), các nguyên nhân còn lại (a-xít, nhiệt, đất đèn hoặc không rõ nguyên nhân) chiếm thiểu số. Bông vôi chủ yếu gặp ở trẻ em do nghịch vôi và ở lứa tuổi lao động tiếp xúc với vôi trong ngành xây dựng. Bông axit có tỷ lệ thấp với hoàn cảnh xảy ra bông là do tiếp xúc với hóa chất công nghiệp trong sản xuất hoặc phòng thí nghiệm. Bông nhiệt hay gặp trong sản xuất công nghiệp gang thép. Bông khí hydro là một loại bông nhiệt khi khí hydrogen kết hợp với oxygen tạo phản ứng cháy nổ. Không có sự khác biệt về nguyên nhân gây bông ở hai giới, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.5).

Bảng 3.5: Tác nhân gây bỏng

Ng.nhân Giới	Kiềm		A-xít		Nhiệt		Đất đèn		Không rõ		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Nam	24	72,7	1	3,0	2	6,1	3	9,1	3	9,1	33	100,0	0,549
Nữ	10	90,9	1	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	11	100,0	
Tổng	34	77,3	2	4,5	2	4,5	3	6,8	3	6,8	44	100,0	

## 3.1.3.2. Độ bỏng

Bảng 3.6: Độ bỏng

Độ bỏng Ng.nhân	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Kiềm	0	0,0	2	5,9	24	70,6	8	23,5	34	100,0
A-xít	0	0,0	0	0,0	2	100,0	0	0,0	2	100,0
Nhiệt	0	0,0	0	0,0	1	50,0	1	50,0	2	100,0
Đất đèn	0	0,0	0	0,0	2	66,7	1	33,3	3	100,0
Không rõ	0	0,0	0	0,0	3	100,0	0	0,0	3	100,0
Tổng	0	0,0	2	4,6	32	72,7	10	22,7	44	100,0

Khi mắc bỏng độ 1, bề mặt nhãn cầu nói chung và giác mạc nói riêng ít bị ảnh hưởng bởi tác nhân gây bỏng, di chứng bỏng ít nặng nề, do đó trong nghiên cứu này không gặp trường hợp nào mắc bỏng độ 1. Bỏng độ 3 chiếm đa số với 32 mắt (72,7%), bỏng độ 4 với 10 mắt (chiếm 22,7%).

### 3.1.4. Thị lực trước phẫu thuật.

Bảng 3.7: Thị lực bệnh nhân trước phẫu thuật

Thị lực		ST (+) -		ĐNT 3m-		20/200 -		20/80 -		> 20/60		Tổng		p
		<Đnt 3m		< 20/200		<20/80		< 20/60						
Độ bồng		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Giới	Nam	29	87,9	2	6,1	2	6,1	0	0,0	0	0,0	33	100,0	1,0
	Nữ	10	90,9	1	9,1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	11	100,0	
Độ bồng	Độ 1	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,001
	Độ 2	0	0,0	1	50,0	1	50,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	
	Độ 3	29	90,6	2	6,2	1	3,1	0	0,0	0	0,0	32	100,0	
	Độ 4	10	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	10	100,0	

Thị lực trước phẫu thuật tập trung chủ yếu ở mức dưới ĐNT 3m với 39 mắt (88,6%), chỉ có 3 mắt (6,8%) ở mức từ ĐNT 3m - < 20/200 và 2 mắt (4,6%) ở mức 20/200. Không có sự khác biệt về mức độ thị lực trước phẫu thuật của hai giới, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Xét theo độ bồng, 29 mắt (90,6%) trong tổng số 32 mắt bồng độ 3 có thị lực thấp dưới ĐNT 3m, và tất cả các trường hợp (10 mắt) bồng độ 4 đều có thị lực thấp dưới ĐNT 3m. Sự khác biệt về thị lực theo độ bồng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.7).

### 3.1.5. Tình trạng bề mặt nhãn cầu

#### 3.1.5.1. Tân mạch giác mạc

Tân mạch giác mạc thường đi kèm với tổ chức xơ và biểu mô kết mạc, các thành phần này tạo nên màng xơ mạch xâm lấn qua vùng rìa vào giác mạc (bảng 3.8).

Bảng 3.8: Màng xơ mạch giác mạc

D.tích P.pháp	Không có		< 90 độ		90-180 độ		> 180 độ		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ghép xuyên	1	3,6	16	57,2	9	32,1	2	7,1	28	100,0	0,073
Ghép lớp	5	31,2	7	43,8	4	25,0	0	0,0	16	100,0	
Tổng	6	13,6	23	52,3	13	29,5	2	4,5	44	100,0	

Mức độ xơ mạch vùng rìa xâm lấn giác mạc chủ yếu tập trung ở mức độ nhẹ (với 23 mắt chiếm 52,35) và vừa (13 mắt chiếm 29,5%). Không có sự khác biệt về mức độ màng xơ mạch của hai nhóm phẫu thuật ghép xuyên và ghép lớp ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.5.2. Tình trạng giác mạc

Bảng 3.9: Độ trong giác mạc trước phẫu thuật

Độ trong P.pháp	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ghép xuyên	0	0,0	0	0,0	15	53,6	13	46,4	28	100,0	<0,001
Ghép lớp	0	0,0	8	50,0	7	43,8	1	6,2	16	100,0	
Tổng	0	0,0	8	18,2	22	50	14	31,8	44	100,0	

Mức độ trong (hoặc mức độ đục) của giác mạc trước phẫu thuật được đánh giá và phân chia thành 4 mức độ. Trong nghiên cứu này, mức độ trong giác mạc chủ yếu tập trung ở độ 3 (22 mắt chiếm 50%) và 4 (14 mắt chiếm 31,8%). Có 8 mắt (18,2%) giác mạc trước phẫu thuật còn khá trong và tất cả các trường hợp này đều thuộc nhóm ghép lớp. Sự khác biệt về mức độ trong của giác mạc trước phẫu thuật giữa hai nhóm ghép xuyên và ghép lớp có ý

nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.9). Như vậy giác mạc của bệnh nhân ở nhóm ghép xuyên có mức độ đục nhiều hơn so với nhóm ghép lớp.

Về tình trạng biểu mô giác mạc, tất cả các mắt trong nghiên cứu giác mạc đều đã được biểu mô hóa, không còn ổ loét, không còn chất bông trên giác mạc.

### 3.1.5.3. Các tổn thương phối hợp

*Bảng 3.10: Các tổn thương khác của BMNC*

<b>Tổn thương phối hợp</b>	<b>Số mắt</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Sụp mi</b>	7	15,9
<b>Dính mi cầu</b>	7	15,9
<b>Mất lông mi</b>	1	2,3
<b>Mi mắt đã ghép niêm mạc môi</b>	3	6,8

Những trường hợp sụp mi trong nghiên cứu có nguyên nhân là dính mi cầu. Hiện tượng cận cùng đồ phía trên do cầu dính là cơ chế làm cho mi mắt hạn chế biên độ vận động và mi bị sụp xuống. Chúng tôi không chọn các trường hợp bị hở mi hoặc biến dạng mi nhiều vào nghiên cứu.

### 3.1.6. Các phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu

*Bảng 3.11: Các phẫu thuật tái tạo BMNC*

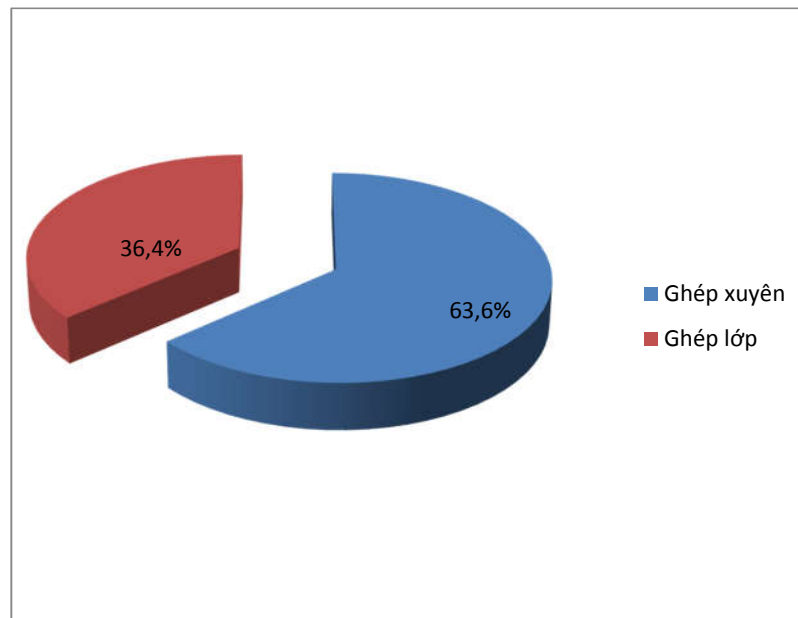
<b>Phương pháp tái tạo BMNC</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Ghép màng ối</b>	11	25,0
<b>Ghép KM rìa tự thân</b>	33	75,0
<b>Tổng</b>	44	100,0

Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân đã được phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu bằng ghép màng ối hoặc ghép kết mạc rìa tự thân hoặc phối hợp cả hai phương pháp. Nếu trường hợp phối hợp cả hai phương pháp trong đó ghép kết mạc rìa tự thân tái tạo vùng rìa và biểu mô giác mạc, màng ối tái tạo kết mạc và cùng đồ thì bệnh nhân được xếp vào nhóm ghép kết mạc rìa tự thân. Tỷ lệ bệnh nhân ghép kết mạc rìa tự thân chiếm đa số (75%) so với nhóm ghép màng ối (25%) (bảng 3.11).

### 3.2. ĐẶC ĐIỂM PHẪU THUẬT TRONG NGHIÊN CỨU

#### 3.2.1. Số lượng phẫu thuật đã thực hiện

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi đã phẫu thuật cho 44 trường hợp (31 mắt ở nam giới và 11 nữ giới), trong đó 2 bệnh nhân nam được phẫu thuật 2 mắt. Tất cả các trường hợp đều đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và đảm bảo thời gian theo dõi. Số mắt ghép xuyên là 28 mắt chiếm 63,6%, ghép lớp là 16 mắt chiếm 36,4% (biểu đồ 3.2 và bảng 3.12).



*Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ ghép GM xuyên và ghép GM lớp*

*Bảng 3.12: Số lượng phẫu thuật theo phương pháp và theo giới*

<b>Giới</b> <b>P.pháp ghép</b>	<b>Nam</b>	<b>Nữ</b>	<b>Tổng</b>	<b>Tỷ lệ</b>
<b>Số mắt ghép lớp</b>	15	1	16	36,4%
<b>Số mắt ghép xuyên</b>	18	10	28	63,6%
<b>Tổng</b>	33	11	44	100%
<b>Tỷ lệ</b>	75%	25%	100%	

### 3.2.2. Kích thước nền ghép và mảnh ghép

*Bảng 3.13: Kích thước nền ghép*

<b>Kích thước</b> <b>P.pháp</b>	<b>&lt;7 mm</b>	<b>7 mm</b>	<b>7,5 mm</b>	<b>&gt; 7,5mm</b>	<b>Tổng</b>
<b>Ghép xuyên</b>	0	26(92,8%)	2(7,2%)	0(0,0)	28(100%)
<b>Ghép lớp</b>	0	3(18,7%)	12(75%)	1(6,3%)	16(100%)
<b>Tổng</b>	0	29(65,9%)	14(31,8%)	1(2,3%)	44 (100%)

Đa số các trường hợp (29/44 mắt) có đường kính nền ghép là 7 mm, tương ứng đường kính mảnh ghép là 7,5 mm. Mười bốn mắt có đường kính nền ghép là 7,5 mm và tương ứng mảnh ghép có đường kính là 8 mm. Một mắt (nhóm ghép lớp) có đường kính ghép là 8 mm. Kích thước nền ghép là 7 mm là kích thước vừa đủ đảm bảo chức năng quang học và hạn chế phản ứng thải ghép.

### 3.2.3. Phẫu thuật ghép lại giác mạc lần 2

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 3 trường hợp thuộc nhóm ghép xuyên phải ghép lại giác mạc lần 2. Trường hợp 1: nguyên nhân gây mảnh ghép phù đục ở bệnh nhân này là phản ứng thải ghép mặc dù được điều trị nhưng không hồi phục và kết quả đạt loại xấu. Sau 2 năm theo dõi, bệnh nhân được ghép lại giác mạc lần 2 với đường kính nền ghép 8 mm, tuy nhiên mảnh ghép tiếp tục mờ đục.



*Hình 3.1: Bệnh nhân Nguyễn Văn T, 16 tuổi (trường hợp 1)*

Trường hợp 2: phẫu thuật ghép giác mạc xuyên đã được tiến hành trên mắt đục nhất. Sau 2 năm theo dõi, mảnh ghép bị đe dọa bởi phản ứng thải ghép, khô mắt và sự xâm lấn của tân mạch. Hậu quả mảnh ghép tiêu mỏng và thủng. Bệnh nhân đã được ghép giác mạc nhân tạo loại Boston Kpro type 1.

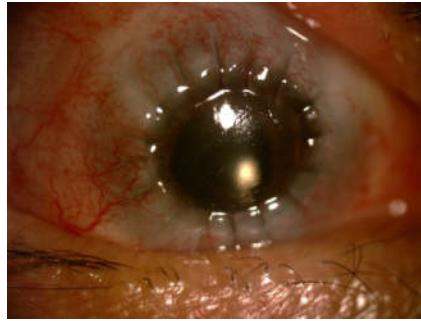
Trường hợp thứ 3 là hỏng mảnh ghép nguyên phát. Sau khi ghép, mảnh ghép phù kéo dài, quá trình biểu mô hóa thất bại, chỉ khâu nổi lỏng. Sau 4 tuần, bệnh nhân được ghép giác mạc lần 2.

### 3.2.4. Phẫu thuật thể thủy tinh

Trong nghiên cứu này có 1 bệnh nhân phải phẫu thuật thể thủy tinh phối hợp với ghép giác mạc trong cùng một thì phẫu thuật. Bệnh nhân tiền sử bị bong khí hydro ở 2 mắt với bong mức độ 4. Mắt bong đã được tái tạo bề



mặt nhãn cầu bằng ghép màng ối. Tại thời điểm ghép giác mạc xuyên, khi cắt bỏ giác mạc bệnh lý chúng tôi phát hiện thể thủy tinh đục chín trắng. Vì vậy bệnh nhân đã được lấy thể thủy tinh ngoài bao kết hợp đặt thể thủy tinh nhân tạo hậu phòng (hình 3.2).



*Hình 3.2: Bệnh nhân Lê Văn T: ghép giác mạc xuyên và thay thể thủy tinh*

Trường hợp thứ 2 được phẫu thuật thay thể thủy tinh do đục thể thủy tinh sau 3 năm theo dõi. Bệnh nhân được mổ thay thể thủy tinh bằng phương pháp phaco kèm đặt thể thủy tinh nhân tạo hậu phòng. Tuy nhiên, kết quả thị lực cải thiện kém do bệnh lý teo gai thị.

### **3.2.5. Phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu bổ sung**

Trong nghiên cứu này chúng tôi đã ghép màng ối bổ sung để tách dính mi cầu cho 1 mắt đồng thời với phẫu thuật ghép giác mạc. Trước đó bệnh nhân bị bong vôi 2 mắt và đã được phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu bằng ghép màng ối. Tuy nhiên ở mắt trái hiện tượng dính mi cầu còn tồn tại với diện tích <90 độ. Một bệnh nhân khác được ghép niêm mạc môi điều trị khuyết mi do bỏng nhiệt.

## **3.3. KẾT QUẢ CHỨC NĂNG**

### **3.3.1. Kết quả thị lực**

Thị lực sau phẫu thuật sẽ được thể hiện bằng giá trị thực tế và quy đổi sang LogMAR. Tại các thời điểm sớm sau phẫu thuật, thị lực được ghi nhận

qua thử kính lỗ. Tại các thời điểm xa sau phẫu thuật, bệnh nhân được chỉnh kính tốt nhất. Tại thời điểm theo dõi 2 năm, tổng số mắt là 43 vì một trường hợp chưa đủ thời gian theo dõi là 2 năm sau phẫu thuật.

*Bảng 3.14: Kết quả thị lực đã chỉnh kính ở các thời điểm*

Thị lực T.điểm	ST(+) - <ĐNT 3m		ĐNT 3m- <20/200		20/200 - <20/80		20/80- <20/60		> 20/60		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Trước PT</b>	39	88,6	3	6,8	2	4,5	0	0,0	0	0,0	44	100,0	
<b>Ra viện</b>	8	18,2	20	45,5	16	36,4	0	0,0	0	0,0	44	100,0	<0,001
<b>1 tháng</b>	6	13,6	13	29,5	22	50,0	3	6,8	0	0,0	44	100,0	<0,001
<b>3 tháng</b>	8	18,2	4	9,1	22	50,0	10	22,7	0	0,0	44	100,0	<0,001
<b>6 tháng</b>	6	13,6	7	15,9	16	36,4	13	29,5	2	4,5	44	100,0	<0,001
<b>12 tháng</b>	7	15,9	5	11,4	13	29,5	16	36,4	3	6,8	44	100,0	<0,001
<b>2 năm</b>	7	16,3	5	11,6	13	30,3	15	34,9	3	6,9	43	100,0	<0,001

Tại thời điểm ra viện, thị lực tăng so với trước phẫu thuật nhưng mức tăng không đáng kể. Ở thời điểm này thị lực tập trung chủ yếu ở mức từ ĐNT 3 m - <20/200 với tỷ lệ 45,5% các trường hợp. Từ các thời điểm về sau, thị lực tăng dần, ở thời điểm 6 tháng có 36,4% các trường hợp đạt mức thị lực từ 20/200-<20/80 và 29,5% đạt mức 20/80-<20/60. Đặc biệt một số trường hợp đạt thị lực 20/60. Ở điểm 1 năm sau phẫu thuật, 72,7% các trường hợp đạt thị lực từ 20/200 trở lên và 43,2% đạt từ 20/80 trở lên. Sự khác biệt về thị lực ở

các thời điểm sau phẫu thuật so với trước phẫu thuật có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.14). Mức tăng thị lực được thể hiện ở bảng 3.15 dưới đây.

*Bảng 3.15: Mức tăng thị lực sau phẫu thuật so với trước phẫu thuật.*

<b>Mức tăng Th.điểm</b>	<b>Giảm</b>	<b>Không tăng</b>	<b>&lt;1 dòng</b>	<b>1 dòng</b>	<b>2 dòng</b>	<b>3 dòng</b>	<b>≥4 dòng</b>	<b>Tổng</b>
<b>Ra viện</b>	0	2	23	5	14	0	0	44
<b>1 tháng</b>	0	0	19	4	13	7	1	44
<b>3 tháng</b>	0	0	21	3	7	16	7	44
<b>6 tháng</b>	0	0	10	6	6	12	10	44
<b>12 tháng</b>	0	1	9	2	8	11	13	44
<b>2 năm</b>	0	3	6	3	5	13	13	43

Tại thời điểm ra viện, đa số bệnh nhân đều tăng thị lực nhưng chủ yếu tập trung ở mức < 1 dòng (với 23 mắt chiếm 52,2%), tăng 2 dòng với 14 mắt chiếm 31,8%. Tại thời điểm 1 tháng và 3 tháng sau phẫu thuật, mức tăng vẫn tập trung nhiều ở mức < 1 dòng, tương ứng với 19 mắt (43,1%) và 21 mắt (47,7%). Tại thời điểm 6 tháng, 12 tháng và 2 năm, mức tăng thị lực từ 3 dòng trở lên tương ứng là 22 mắt (50%), 24 mắt (54,5%) và 26 mắt (60,5%). Tuy nhiên có 3 mắt ở thời điểm 2 năm ghép thất bại, thị lực trở về mức ban đầu.

Phân bố thị lực ở thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật theo nhóm phẫu thuật cho thấy thị lực ở nhóm ghép lớp tốt hơn, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,026$ . Tương tự ở thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 1 năm sau phẫu thuật thì thị lực nhóm ghép lớp đều tốt hơn với  $p < 0,05$  (bảng 3.16, 3.17, 3.18).

Bảng 3.16: Phân bố thị lực sau phẫu thuật 1 tháng theo phương pháp ghép

Thị lực P.pháp	ST(+)- <ĐNT 3m		ĐNT 3m- <20/200		20/200- <20/80		≥ 20/80		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ghép xuyên	8	28,6	13	46,4	7	25,0	0	0,0	28	100,0	0,026
Ghép lớp	0	0,0	7	43,8	9	56,2	0	0,0	16	100,0	

Bảng 3.17: Phân bố thị lực sau phẫu thuật 3 tháng theo phương pháp ghép

Thị lực P.pháp	ST (+) - <ĐNT3m		ĐNT3m- <20/200		20/200- <20/80		20/80- <20/60		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ghép xuyên	8	28,6	3	10,7	13	46,4	4	14,3	28	100,0	0,045
Ghép lớp	0	0,0	1	6,2	9	56,2	6	37,5	16	100,0	

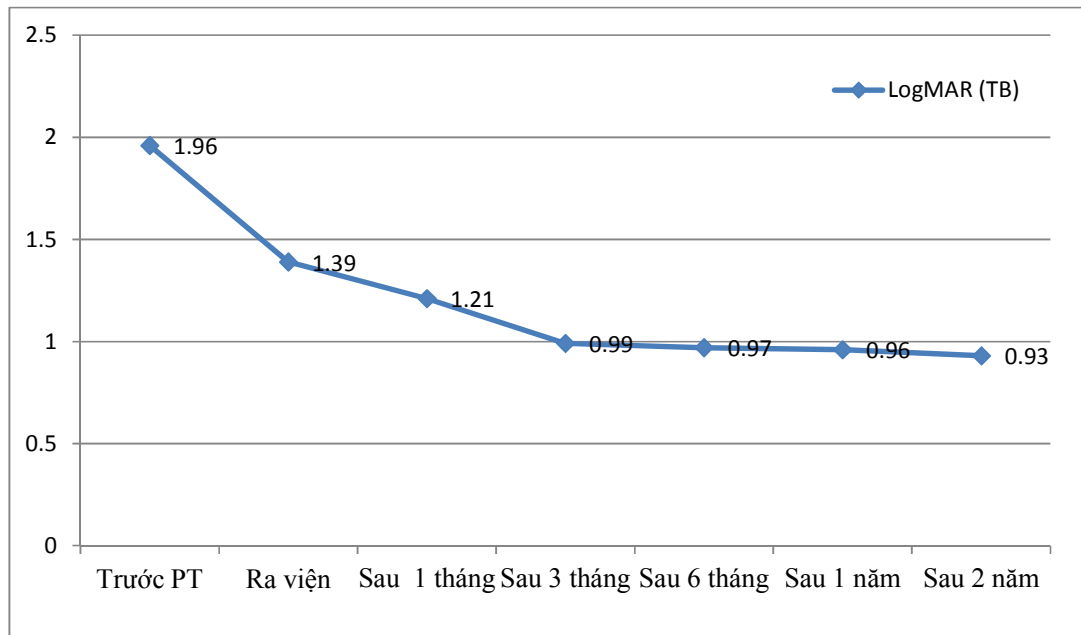
Bảng 3.18: Phân bố thị lực sau phẫu thuật 1 năm theo phương pháp ghép

Thị lực P.pháp	ST (+) - <ĐNT3m		ĐNT3m- <20/200		20/200- <20/80		20/80- <20/60		>20/60		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Ghép xuyên	7	25,0	5	17,9	7	25,0	7	25,0	2	7,1	28	100,0	0,025
Ghép lớp	0	0,0	0	0,0	6	37,5	9	56,2	1	6,2	16	100,0	

Như vậy, ở tất cả các thời điểm sau phẫu thuật, thị lực đạt được ở nhóm ghép lớp đều cao hơn nhóm ghép xuyên, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Khi quy đổi thị lực từ giá trị thực tế theo bảng thị lực Snellen sang giá trị LogMAR, nghiên cứu cho thấy, giá trị LogMAR trung bình thay đổi từ

thời điểm trước phẫu thuật là 1,96 về 1,39 ở thời điểm ra viện, về 1,21 sau 1 tháng theo dõi, về 0,99 sau 3 tháng, về 0,96 sau 1 năm theo dõi. Khi giá trị LogMAR càng thấp thì thị lực đạt được càng cao (biểu đồ 3.3).



*Biểu đồ 3.3: Diễn biến thị lực qua các thời điểm theo giá trị quy đổi LogMAR*

### **3.3.2. Kết quả nhãn áp sau phẫu thuật**

Theo tiêu chuẩn lựa chọn, trước phẫu thuật không có trường hợp nào tăng nhãn áp được đưa vào nghiên cứu. Sau phẫu thuật, 2 mắt (4,54%) có biến chứng tăng nhãn áp. Trường hợp thứ 1, bệnh nhân có biểu hiện tăng nhãn áp cấp tính trong ngày đầu sau ghép do tổn động quá mức dịch nhầy trong tiền phòng. Bệnh nhân đã được xử trí hạ nhãn áp bằng thuốc uống, nhỏ mắt và truyền dung dịch thẩm thấu Mannitol 20%. Sau ngày thứ 1 nhãn áp đã được kiểm soát, tuy nhiên mắt ghép có biểu hiện giãn liệt đồng tử kéo dài. Trường hợp thứ 2, hiện tượng tăng nhãn áp xảy ra sau ghép 6 tháng và được xác định là biến chứng tăng nhãn áp do sử dụng corticoid nhỏ mắt kéo dài sau ghép. Bệnh nhân đã được chỉ định thuốc hạ nhãn áp nhỏ mắt và nhãn áp hoàn toàn được kiểm soát đồng thời thay đổi thuốc nhỏ mắt sang loteprednol (Lotemax).

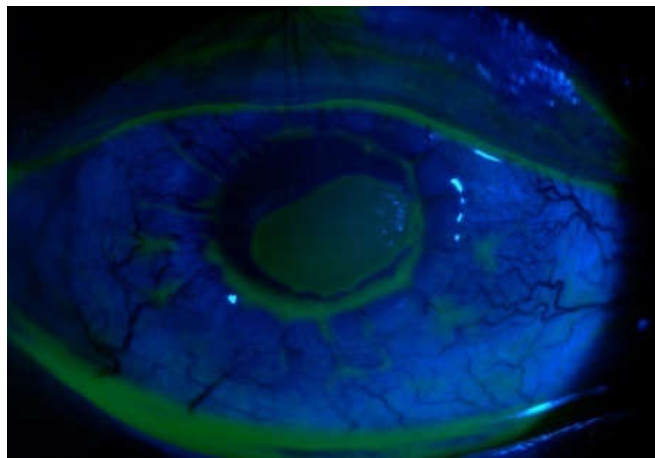
### 3.4. KẾT QUẢ VỀ MẢNH GHÉP GIÁC MẠC

#### 3.4.1. Quá trình biểu mô hóa

Tất cả các trường hợp giác mạc đều được biểu mô hóa đều hoàn toàn với khoảng thời gian trung bình là  $6,09 \pm 3,06$  ngày (từ 4-20 ngày). Thời gian biểu mô hóa tương tự nhau giữa hai nhóm ghép xuyên và ghép lớp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.19). Trong nhóm ghép xuyên có 1 mắt quá trình biểu mô hóa diễn ra chậm (20 ngày). Đây là trường hợp bong 2 mắt do khí hydro và trước đó đã được ghép màng ối tái tạo bề mặt nhãn cầu, tuy nhiên còn nhiều tân mạch trên giác mạc và khô mắt. Không có trường hợp nào quá trình biểu mô hóa thất bại.

*Bảng 3.19: Thời gian biểu mô hóa trung bình chung và riêng cho từng nhóm*

<b>T.gian b.mô hóa (ngày)</b>	<b>Chung 2 nhóm</b>	<b>Ghép xuyên</b>	<b>Ghép lớp</b>	<b>p</b>
$\bar{X} \pm SD$	$6,09 \pm 3,06$	$6,29 \pm 3,70$	$5,75 \pm 1,44$	0,583
<b>Min - Max</b>	4 – 20	4 – 20	4 – 10	



*Hình 3.3: Quá trình biểu mô hóa chậm (BN Lê Văn T, ghép xuyên)*

### 3.4.2. Độ trong mảnh ghép

Độ trong mảnh ghép là một tiêu chí về thực thể quan trọng nhất để đánh giá sự sống sót của mảnh ghép. Mức độ trong của mảnh ghép được thể hiện dưới đây (bảng 3.20).

*Bảng 3.20: Độ trong mảnh ghép ở các thời điểm sau phẫu thuật*

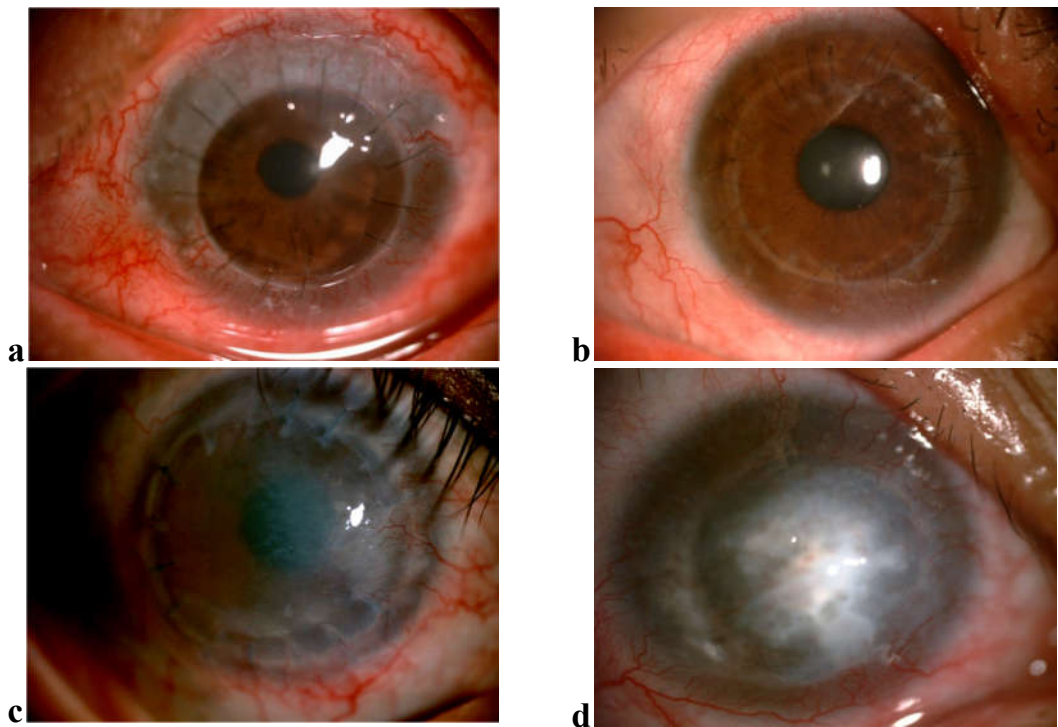
Độ trong Th.điểm	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4		Tổng	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
<b>Trước PT</b>	0	0,0	8	18,2	22	50,0	14	31,8	44	-
<b>Sau 1 tháng</b>	22	50,0	20	45,5	2	4,5	0	0,0	44	<0,001
<b>Sau 3 tháng</b>	26	59,1	14	31,8	4	9,1	0	0,0	44	<0,001
<b>Sau 6 tháng</b>	30	68,2	6	13,6	7	15,9	1	2,3	44	<0,001
<b>Sau 1 năm</b>	32	72,7	4	9,1	6	13,6	2	4,5	44	<0,001
<b>Sau 2 năm</b>	30	69,8	6	13,9	5	11,6	2	4,7	43	<0,001

Độ trong giác mạc tăng dần theo thời điểm theo dõi, từ thời điểm 6 tháng độ trong giác mạc khá ổn định, tuy nhiên có 2 mắt (4,5%) giác mạc đục trở lại mức độ 4. Khi xét theo nhóm phẫu thuật, so sánh độ trong giác mạc giữa ghép xuyên và ghép lớp ở thời điểm 6 và 12 tháng theo dõi chúng tôi thấy không có sự khác biệt với  $p > 0,05$  (bảng 3.21). Trong nhóm ghép lớp, hiện tượng đục giữa hai lớp giác mạc (interface opacity) xảy ra ở 2 mắt ở tháng thứ 3 và 6, tuy nhiên giác mạc vẫn giữ độ trong ở mức độ 2.

*Bảng 3.21: Độ trong mảnh ghép theo nhóm phẫu thuật ở thời điểm 6 và 12 tháng theo dõi*

Độ trong P.pháp	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	p
	<b>Sau 6 tháng</b>				
<b>Ghép xuyên</b>	17 (60,7%)	3 (10,7%)	7 (25%)	1 (3,6%)	0,125
<b>Ghép lớp</b>	13 (81,2%)	3 (18,8%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
<b>Tổng</b>	30 (68,2%)	6 (13,6%)	7 (15,9%)	1 (2,3%)	
<b>Sau 12 tháng</b>					
<b>Ghép xuyên</b>	19 (67,9%)	1 (3,6%)	6 (21,4%)	2 (7,1%)	0,055
<b>Ghép lớp</b>	13 (81,2%)	3 (18,8%)	0(0,0%)	0(0,0%)	
<b>Tổng</b>	31 (70,5%)	4 (13,6%)	6 (13,6%)	2 (4,5%)	

Mức độ trong của mảnh ghép sau phẫu thuật được minh họa dưới đây (Hình 3.4).



*Hình 3.4: Độ trong giác mạc sau phẫu thuật ghép giác mạc (a và b: giác mạc trong độ 1, c: giác mạc trong độ 3, d: giác mạc trong độ 4)*



### 3.4.3. Bờ ghép và chỉ khâu

*Bảng 3.22: Tình trạng bờ ghép*

<b>Bờ ghép</b> <b>P.pháp</b>	<b>Kín</b>	<b>Rò mép mỏ</b>	<b>Tổng</b>
<b>Ghép xuyên</b>	27	1	28
<b>Ghép lớp</b>	16	0	16
<b>Tổng</b>	43	1	44

Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp duy nhất 1 mắt bị rò mép mỏ sau phẫu thuật 3 tháng ở nhóm ghép xuyên (bảng 3.22). Nguyên nhân được phát hiện là giác mạc tại vị trí rò bị mỏng. Bệnh nhân đã được xử trí cắt chỉ và khâu lại bờ ghép kết hợp ghép màng ối và thuốc hạ nhãn áp. Tại các thời điểm theo dõi sau đó, giác mạc tại vị trí rò làm sẹo, đường rò được bít lại, mảnh ghép vẫn giữ được độ trong ở vùng trung tâm.

Khâu mũi rời là chủ yếu trong nghiên cứu với 38 mắt (86,4%), trong đó 100% các trường hợp ghép xuyên và 62,5% các trường hợp ghép lớp được khâu mũi rời. Nhóm ghép lớp có 6 mắt (37,5%) được khâu vắt, đây là những trường hợp giác mạc ít tân mạch. Kỹ thuật khâu vắt đơn kết hợp 4 mũi rời được áp dụng trong nghiên cứu (bảng 3.23).

Tỷ lệ áp xe chân chỉ và lỏng chỉ khá cao chiếm 81,8% các trường hợp (Hình 3.5). Trong đó, 89,3% các trường hợp ghép xuyên và 68,7% các trường hợp ghép lớp bị lỏng chỉ và áp xe chân chỉ. Các trường hợp khâu mũi rời bị lỏng chỉ thì sẽ được cắt chỉ sớm và khâu bổ sung nếu cần thiết. Trong số 6 mắt ghép lớp được khâu vắt, có 1 mắt bị lỏng chỉ. Đối với trường hợp này, thời gian đầu chỉ được dòn và buộc lại, sau đó được cắt bỏ sớm ở thời điểm 3 tháng sau phẫu thuật. Vị trí áp xe chân chỉ và lỏng chỉ đều tương ứng với vị trí

có tân mạch giác mạc. Chúng tôi đã gạt bỏ các khối áp xe nhỏ ở chân chỉ đồng thời tăng cường thuốc kháng viêm corticoid nhỏ mắt và uống.

*Bảng 3.23: Phương pháp khâu và tỷ lệ áp xe chân chỉ, lỏng chỉ*

P.pháp ghép		Ghép xuyên	Ghép lớp	Tổng
<b>P.pháp khâu</b>				
<b>Khâu mũi rời</b>		28 (100%)	10(62,5%)	38 (86,4%)
<b>Khâu vắt</b>		0 (0,0%)	6 (37,5%)	6 (13,6%)
<b>Tổng</b>		28 (63,6%)	16 (36,4%)	44 (100%)
<b>Áp xe chân chỉ và lỏng chỉ</b>	Có	25 (89,3%)	11 (68,7%)	36 (81,8%)
	Không	3 (10,7%)	5 (31,3%)	8(18,2%)



*Hình 3.5: Áp xe chân chỉ (BN Nguyễn Đức N)*

#### **3.4.4. Phản ứng thải ghép**

Phản ứng thải ghép hay phản ứng loại mảnh ghép là một diễn biến sau phẫu thuật ghép giác mạc cần được phát hiện sớm và điều trị tích cực mục đích để phục hồi sự trong suốt của mảnh ghép. Những trường hợp không hồi phục được xem là phẫu thuật ghép thất bại do thải ghép.

### 3.4.4.1. Tỷ lệ phản ứng thái ghép

Bảng 3.24: Tỷ lệ phản ứng thái ghép theo phương pháp ghép

P/ư thái ghép	Không	Có	Tổng	Tỷ lệ (%)	p
<b>PP ghép</b>					
<b>Ghép xuyên</b>	11	17	28	63,6	0,277
<b>Ghép lớp</b>	9	7	16	36,4	
<b>Tổng</b>	20	24	44	100,0	
<b>Tỷ lệ %</b>	45,4	54,6	100,0		

Tỷ lệ mắt có phản ứng thái ghép là 54,6% (24 mắt), trong đó ghép xuyên 17 mắt (70,8%), ghép lớp 7 mắt (29,2%). Xét riêng từng nhóm, tỷ lệ phản ứng thái ghép của nhóm ghép xuyên là 60,7% (17/28 mắt), nhóm ghép lớp là 43,7% (7/16 mắt). Như vậy tỷ lệ phản ứng thái ghép ở nhóm ghép xuyên cao hơn nhóm ghép lớp, tuy nhiên sự khác biệt về phản ứng thái ghép giữa hai phương pháp ghép xuyên và ghép lớp không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.24).

### 3.4.4.2. Hình thái phản ứng thái ghép

Hình thái phản ứng thái ghép phụ thuộc vào phản ứng của giác mạc người nhận đối với từng lớp của mảnh ghép. Tỷ lệ về hình thái thái ghép được mô tả dưới đây (bảng 3.25):

Bảng 3.25: Hình thái phản ứng thái ghép theo phương pháp ghép

Hình thái	Không	Thái ghép biểu mô	Thái ghép nhu mô	Thái ghép nội mô	Tổng
<b>P.Pháp</b>					
<b>Ghép xuyên</b>	11 (39,3%)	0 (0%)	5 (17,8%)	12 (42,9%)	28 (100%)
<b>Ghép lớp</b>	9 (56,2%)	0 (0%)	7 (43,8%)	0 (0%)	16 (100%)
<b>Tổng</b>	20 (45,4%)	0 (0%)	12 (27,3%)	12 (27,3%)	44 (100%)

Trong nghiên cứu này chúng tôi không gặp trường hợp nào phản ứng thải ghép biểu mô, ngược lại chúng tôi gặp 12 trường hợp phản ứng thải ghép nhu mô (5 mắt thuộc nhóm ghép xuyên và 7 mắt thuộc nhóm ghép lớp), 12 mắt phản ứng thải ghép nội mô (các trường hợp đều thuộc nhóm ghép xuyên). Về bản chất, nhóm ghép lớp chỉ có phản ứng thải ghép biểu mô hoặc nhu mô bởi vì nội mô giác mạc không bị thay thế nên không xảy ra thải ghép. Vì lý do này mà không thể so sánh về hình thái phản ứng thải ghép giữa 2 nhóm kỹ thuật ghép được.

#### 3.4.4.3. Số lần phản ứng thải ghép

*Bảng 3.26: Số lần phản ứng thải ghép*

<b>Số lần</b> <b>P.pháp</b>	<b>1 lần</b>	<b>2 lần</b>	<b>3 lần</b>	<b>4 lần</b>	<b>5 lần</b>	<b>Tổng</b>	<b>TB</b>
<b>Ghép xuyên</b>	4	5	5	2	1	17	2,47
<b>Ghép lớp</b>	4	1	2	0	0	7	1,7
<b>Tổng</b>	8	6	7	2	1	24	
<b>TB</b>	2,25						

Số lần phản ứng thải ghép tập trung chủ yếu ở mức 2 hoặc 3 lần, tuy nhiên một số trường hợp phản ứng thải ghép xảy ra 4 hoặc 5 lần. Trung bình số lần phản ứng thải ghép là 2,25 lần, trong đó ghép xuyên có số lần phản ứng thải ghép cao hơn với 2,47 lần so với ghép lớp là 1,7 lần.

#### 3.4.4.4. Các yếu tố liên quan đến phản ứng loại mảnh ghép

Tân mạch được xem là nguyên nhân làm tăng phản ứng thải ghép do làm tăng sự mẫn cảm của giác mạc chủ với mảnh ghép lạ. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy mức độ màng xơ mạch càng nhiều thì khả năng xảy ra phản ứng thải ghép càng cao. Đặc biệt, trong nghiên cứu có 2 mắt với màng xơ mạch >180 độ vùng rìa thì đều xảy ra phản ứng thải ghép. Sự khác biệt giữa

có hay không xảy ra phản ứng thải ghép đối với mức độ mảng xơ mạch có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.27).

*Bảng 3.27: Mối liên quan giữa mức độ mảng xơ mạch GM với phản ứng thải ghép*

Xơ mạch P/r thải ghép	Mức độ mảng xơ mạch GM				p
	Không có	< 90 độ	90-180 độ	>180 độ	
Không	6 (30,0)	13 (65,0)	1 (5,0)	0	< 0,001
Có	0	10 (41,7)	12 (50,0)	2 (8,3)	

Khảo sát về phương pháp phẫu thuật ảnh hưởng đến phản ứng thải ghép cho thấy tỷ lệ thải ghép ở nhóm ghép xuyên là 63,6% (17/28 mắt), ở nhóm ghép lớp là 36,4% (7/16 mắt), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.24).

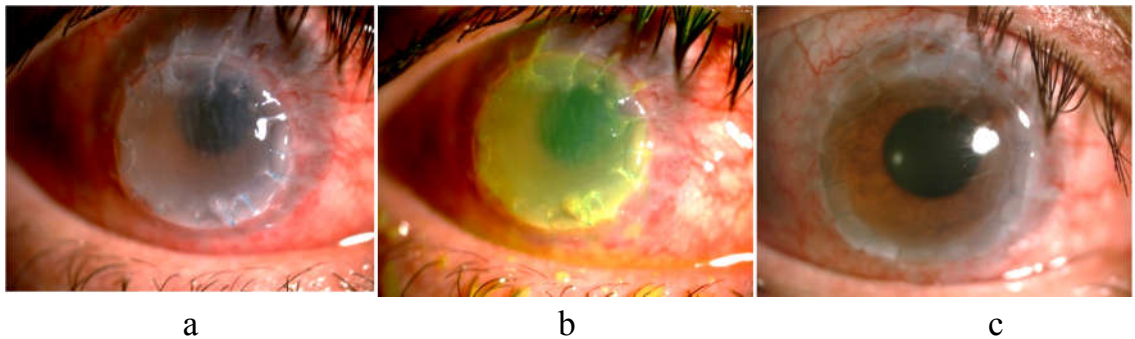
Đường kính mảnh ghép có thể là yếu tố ảnh hưởng đến phản ứng thải ghép. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, chúng tôi không thấy có sự ảnh hưởng của kích thước mảnh ghép đến phản ứng thải ghép. Sự khác biệt về kích thước mảnh ghép đối với phản ứng thải ghép không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.28).

*Bảng 3.28: Mối liên quan của đường kính ghép đến phản ứng thải ghép*

P/r thải ghép Đường kính	Có		Không		p
	n	%	n	%	
7 cm	16	55,2	13	44,8	0,908
7,5 hoặc 8 cm	8	53,3	7	46,7	
Tổng	24	54,6	20	45,4	

### 3.4.5. Hồng mạch ghép nguyên phát

Chúng tôi gặp 1 mắt (2,3%) hồng mạch ghép nguyên phát. Bệnh nhân nam 26 tuổi bị bỏng đất đèn và đã được ghép kết mạc rìa tự thân từ mắt lành. Bệnh nhân được ghép giác mạc xuyên với nguồn giác mạc lấy từ người hiến trong nước và đường kính ghép là 7,5mm. Sau phẫu thuật, mảnh ghép phù kéo dài, không được biểu mô hóa. Bệnh nhân đã được ghép lại lần 2 sau khoảng thời gian 4 tuần. Nguồn giác mạc ghép lần thứ 2 được lấy từ người hiến là ông nội của bệnh nhân (Hình 3.6).



Hình 3.6: Hồng mạch ghép nguyên phát (a: giác mạc phù, kết mạc cương tụ, lỏng lẻo, b: hình ảnh nhuộm fluorescein, c: hình ảnh sau ghép GM lần 2)

### 3.5. TAI BIẾN VÀ BIẾN CHỨNG PHẪU THUẬT

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 1 trường hợp bị tai biến thủng giác mạc khi ghép lớp. Tuy nhiên kích thước lỗ thủng nhỏ vì vậy chúng tôi đã tiếp tục tiến hành phẫu thuật. Trong thời gian theo dõi hậu phẫu chúng tôi nhận thấy mảnh ghép vẫn áp tốt. Nghiên cứu không gặp biến chứng nhiễm trùng nào sau phẫu thuật. Đối với biến chứng tăng nhãn áp, chúng tôi gặp 2 mắt (4,54%) và đáp ứng với điều trị. Biến chứng đục thể thủy tinh do thuốc corticoid gặp 3 mắt chiếm 6,8%, trong đó 1 mắt đã được phẫu thuật thay thể thủy tinh, 2 mắt còn lại đục nhẹ dưới bao sau ít ảnh hưởng thị lực. Teo thị thần kính gặp 1 mắt và có thể không phải biến chứng của phẫu thuật. Chúng tôi không gặp trường hợp nào bị chấn thương vào mắt sau khi ghép.

### 3.6. CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY THỊ LỰC THẤP

Sau 2 năm theo dõi, số mắt có kết quả thị lực ở mức  $<20/200$  là 12 mắt chiếm 27,3% và toàn bộ đều thuộc nhóm ghép xuyên. Có thể gặp nhiều nguyên nhân gây thị lực thấp trên một mắt. Các nguyên nhân được cho là gây nên thị lực thấp ở nhóm bệnh nhân này được thể hiện ở bảng sau:

*Bảng 3.29: Nguyên nhân gây thị lực thấp*

Nguyên nhân	Sau PT 1 năm	Sau PT 2 năm
Nhược thị	5	5
Tân mạch tái phát xâm lấn mảnh ghép	3	5
Khô mắt nặng	4	6
Thải ghép không hồi phục	4	6
Teo thị thần kinh	1	1

### 3.7. KẾT QUẢ CHUNG

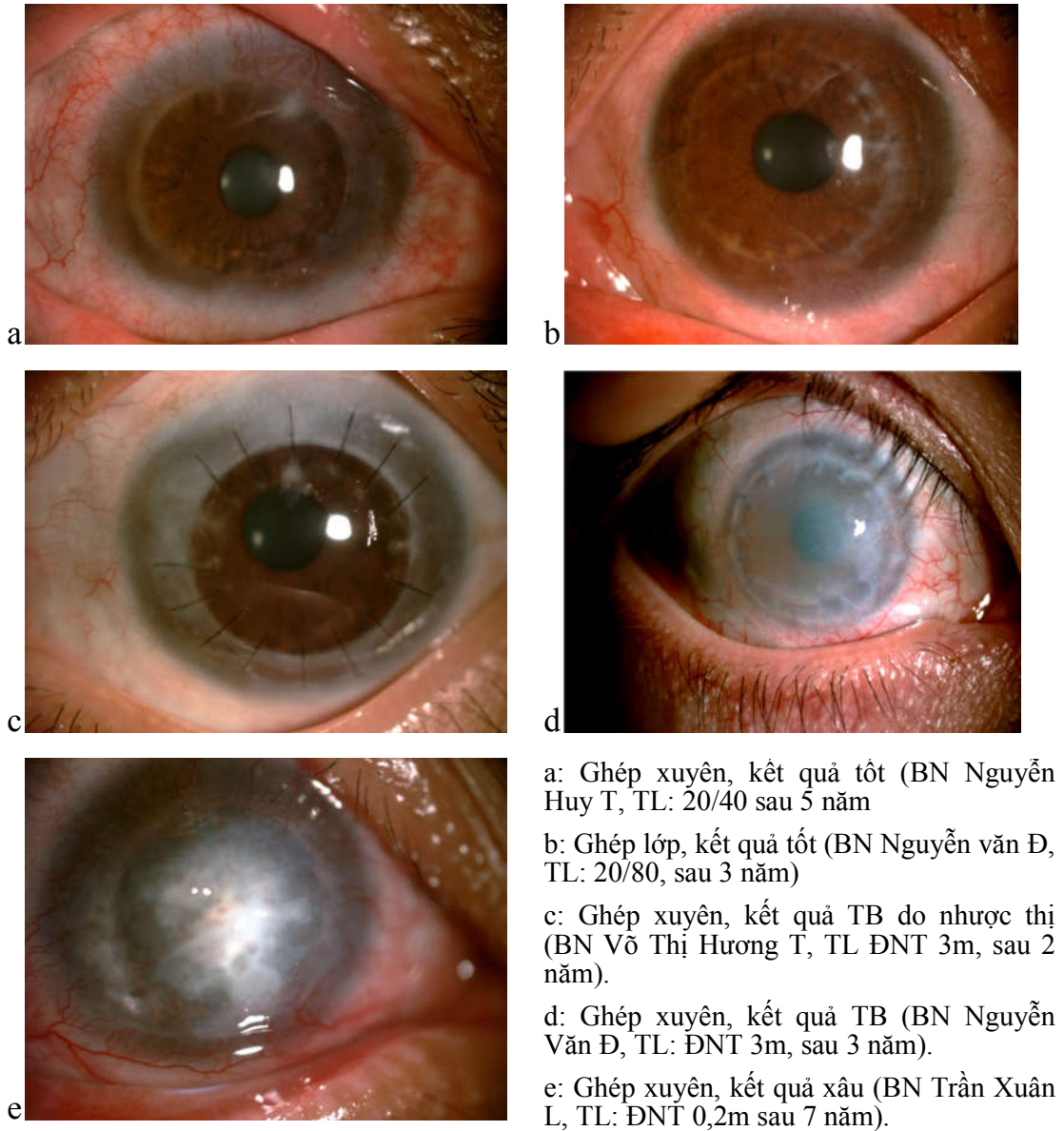
Theo tiêu chí đặt ra, kết quả phẫu thuật được xếp loại như sau (bảng 3.30)

*Bảng 3.30: Phân loại phẫu thuật*

Kết quả Th.điểm	Thành công		Thất bại	Tổng
	Tốt	Không tốt		
		TB	Xấu	
Sau 1 năm	32 (72,7%)	8 (18,2%)	4 (9,1%)	44 (100%)
Sau 2 năm	31 (72,1%)	7 (16,3%)	5 (11,6%)	43 (100%)

Sau 1 năm theo dõi, tỷ lệ thành công của phẫu thuật ghép giác mạc trên mắt đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu là 90,9%, thất bại là 9,1%. Trong đó kết

quả tốt là 72,7%, không tốt là 27,3% (bao gồm trung bình là 18,2%, xấu là 9,1%). Sau 2 năm theo dõi tỷ lệ thành công là 88,4%, thất bại là 11,6% (bảng 3.30). Kết quả phẫu thuật được minh họa dưới đây (Hình 3.7).



*Hình 3.7: Hình ảnh về kết quả phẫu thuật*



### 3.8. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ PHẪU THUẬT

#### 3.8.1. Ảnh hưởng của tuổi mắc bệnh và thời gian mắc bệnh

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 5/44 mắt (11,3%) mặc dù mảnh ghép trong nhưng thị lực cải thiện ở mức độ thấp kể cả khi được chỉnh kính tốt nhất. Đây là các trường hợp vừa mắc bệnh sớm (< 14 tuổi) đồng thời có thời gian mắc bệnh kéo dài  $\geq 10$  năm.

Khi khảo sát mối liên quan giữa tuổi mắc bệnh, thời gian mắc bệnh và kết quả phẫu thuật chúng tôi nhận thấy không có sự ảnh hưởng của tuổi mắc và thời gian mắc bệnh đến tỷ lệ thành công và thất bại của phẫu thuật, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.31).

Tuy nhiên khi xét mối liên quan giữa tuổi mắc, thời gian mắc bệnh và mức độ kết quả tốt và không tốt (bao gồm kết quả trung bình và xấu), nghiên cứu cho thấy có sự ảnh hưởng của tuổi mắc và thời gian mắc đến kết quả tốt và không tốt của phẫu thuật. Trong đó, khi tuổi mắc bệnh tăng lên 1 tuổi thì kết quả không tốt (mức trung bình và xấu) giảm đi 0,83 lần, khi tuổi mắc bệnh tăng lên 1 năm thì kết quả không tốt cũng tăng lên 1.1 lần (bảng 3.32).

*Bảng 3.31: Mối liên quan giữa tuổi mắc và thời gian mắc bệnh đến kết quả phẫu thuật*

Kết quả PT		Thành công		Thất bại		p
		n	%	n	%	
Tuổi	0-<14	10	76,9	3	23,1	0,137
	14-40	27	96,4	1	3,6	
	>40	3	100,0	0	0,0	
Th.gian mắc	<5	14	93,3	1	6,7%	0,302
	5-10	12	80,0	3	20,0	
	>10	14	100,0	0	0,0	

*Bảng 3.32: Mối liên quan giữa tuổi mắc và thời gian mắc đến kết quả tốt và không tốt của phẫu thuật*

Các yếu tố	OR	95 % CI	p
Tuổi mắc bỏng	0,833	0,725 – 0,957	0,01
Thời gian mắc bỏng	1,109	1,007 – 1,221	0,035

Như vậy thời gian mắc bỏng càng sớm (đặc biệt trước 14 tuổi) và thời gian mắc bỏng càng lâu thì khả năng nhược thị càng lớn làm cho thị lực sau mổ cải thiện ít. Mối liên quan này cũng phù hợp với thực trạng bệnh lý bỏng tại Việt Nam khi nhiều bệnh nhân mắc bỏng từ khi còn trẻ nhưng đến tuổi trưởng thành mới được phẫu thuật.

### 3.8.2. Ảnh hưởng của độ bỏng đến kết quả phẫu thuật

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 2 mắt (4,5%) bỏng độ 2 và 32 mắt (72,7%) bỏng độ 3. Tất cả các trường hợp này đều đạt kết quả tốt và trung bình. Bỏng độ 4 gặp 6 mắt (13,6%) trong đó 4 mắt ghép thất bại, 2 mắt còn lại đạt kết quả trung bình. Độ bỏng ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả phẫu thuật, độ bỏng càng nặng thì kết quả xấu càng cao, sự khác biệt về mức độ bỏng với kết quả phẫu thuật có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.33).

*Bảng 3.33: Mối liên quan của độ bỏng đến kết quả phẫu thuật*

Kết quả PT \ Độ bỏng	Thành công		Thất bại		p
	n	%	n	%	
Độ 1	0	0,0	0	0,0	0,001
Độ 2	2	100,0	0	0,0	
Độ 3	32	100,0	0	0,0	
Độ 4	6	60,0	4	40,0	

### 3.8.3. Ảnh hưởng của tân mạch đến kết quả phẫu thuật

Tân mạch giác mạc là một trong những nguy cơ gây phản ứng thải ghép. Nếu phản ứng thải ghép không hồi phục thì mảnh ghép đục. Tân mạch càng nhiều thì tỷ lệ thành công càng thấp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.34).

Bảng 3.34: Mối liên quan giữa mức độ tân mạch GM và kết quả phẫu thuật

Kết quả PT Độ xơ mạch	Thành công		Thất bại		p
	n	%	n	%	
< 90	23	100,0	0	0,0	< 0,001
90-180	11	84,6	2	15,4	
>180	0	0,0	2	100,0	
Không có	6	100,0	0	0,0	

### 3.8.4. Ảnh hưởng của phản ứng thải ghép đến kết quả phẫu thuật

Phản ứng thải ghép là một trong những nguy cơ làm hỏng mảnh ghép dẫn đến phẫu thuật ghép thất bại. Khi xét mối liên quan giữa phản ứng thải ghép và tỷ lệ thành công và thất bại của phẫu thuật, chúng tôi thấy không có sự khác biệt giữa phản ứng thải ghép với kết quả thành công hay thất bại của phẫu thuật, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.35). Mặc dù tỷ lệ phản ứng thải ghép cao 24/44 mắt (54,5%) nhưng đa số các trường hợp đáp ứng điều trị, chỉ có 4 mắt không hồi phục và đạt kết quả kém (Hình 3.8).

Tuy nhiên khi xét mối liên quan giữa phản ứng thải ghép và mức độ kết quả (tốt và không tốt) thì chúng tôi thấy có sự ảnh hưởng của phản ứng thải ghép đến kết quả trung bình và xấu của phẫu thuật, khi có phản ứng thải ghép thì tỷ lệ kết quả đạt mức trung bình và xấu tăng lên 5,714 lần (bảng 3.36).

Bảng 3.35: Mối liên quan giữa phản ứng thái ghép và kết quả phẫu thuật

Kết quả PT \ Thái ghép	Thành công		Thất bại		p
	n	%	n	%	
<b>Có</b>	20	83,3	4	16,7	0,114
<b>Không</b>	20	100,0	0	0,0	

Bảng 3.36: Mối liên quan giữa phản ứng thái ghép và kết quả tốt/không tốt của phẫu thuật

Kết quả \ Thái ghép	Tốt		Không tốt (TB và xấu)		OR (95% CI)	p
	n	%	n	%		
<b>Không</b>	18	90,0	2	10,0	5,714 (1,07-30,63)	0,03
<b>Có</b>	14	58,3	10	41,7		



a, Phản ứng thái ghép nội mô GM



b, Thái ghép không hồi phục

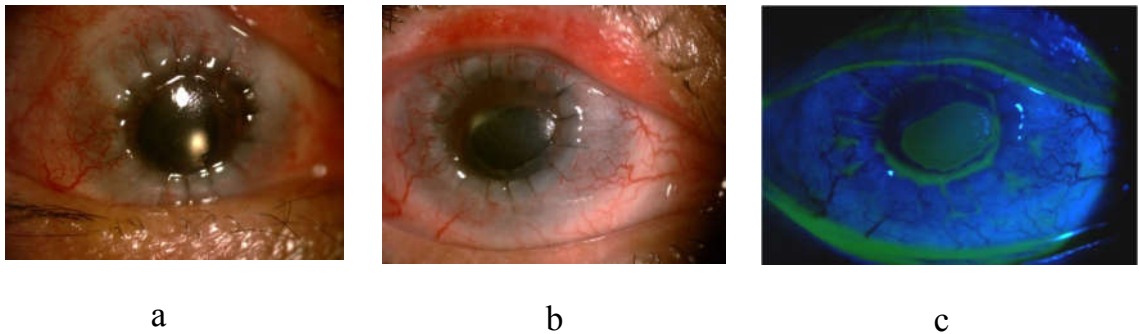
Hình 3.8: Phản ứng thái ghép (bệnh nhân Nguyễn Văn T)

### 3.8.5. Ảnh hưởng khô mắt đến kết quả phẫu thuật

Khô mắt trong bóng mắt là quá trình phức tạp, có sự tham gia nhiều yếu tố. Trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ khảo sát những trường hợp bóng với giá trị mốc Shirmer I <5mm. Theo tiêu chí này, khô mắt gặp 6/44 mắt (13,6%) trong đó 4 mắt kết quả xấu và 2 mắt kết quả trung bình. Khô mắt là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.37). Khô mắt làm cho bề mặt mảnh ghép mắt tính trong bóng, chậm biểu mô hóa hoặc tróc biểu mô tái phát (Hình 3.9).

Bảng 3.37: Mối liên quan giữa khô mắt và kết quả phẫu thuật

Kết quả PT \ Khô mắt	Thành công		Thất bại		p
	n	%	n	%	
Không	38	100,0	0	0,0	< 0,001
Có	2	33,3	4	66,7	



Hình 3.9: Tình trạng khô mắt trên mắt ghép GM do bóng (BN Lê Văn T)

(a: Biểu mô mắt tính trong bóng, b: Tróc biểu mô, c: Hình ảnh nhuộm fluorescein)

### 3.8.6. Ảnh hưởng phương pháp phẫu thuật đến kết quả phẫu thuật

Bảng 3.38: Mối liên quan giữa phương pháp ghép và kết quả phẫu thuật

Kết quả P. pháp	Thành công	Thất bại	P	Tốt	Không tốt		p
					TB	Xấu	
Ghép lớp	16 (100%)	0 (0%)	0,28	16 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0,01
Ghép xuyên	24 (85,7%)	4 (14,3%)		16 (57,1%)	8 (28,6%)	4 (14,3%)	
Tổng	40 (90,9%)	4 (9,1%)		32 (72,7%)	8 (18,2%)	4 (9,1%)	

Tất cả các trường hợp ghép lớp đều thành công. Đối với ghép xuyên, 24/28 mắt thành công, 4 mắt ghép thất bại. Như vậy tất cả các trường hợp thất bại đều thuộc nhóm ghép xuyên. Không có sự khác biệt về phương pháp ghép đến sự thành công và thất bại của phẫu thuật, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tuy nhiên có sự khác biệt về phương pháp ghép đến kết quả tốt và không tốt (bao gồm kết quả trung bình và xấu) của phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  (bảng 3.38).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

##### 4.1.1. Tuổi và giới

Bỏng mắt là một chấn thương mắt có nguyên nhân hoặc do tai nạn sinh hoạt hoặc do tai nạn lao động. Đối với tai nạn sinh hoạt, lứa tuổi mắc bỏng hay gặp ở trẻ em, đặc biệt trẻ nam do thói quen nghịch vui. Đối với tai nạn lao động, lứa tuổi mắc hay gặp ở thanh niên, trung niên ở tuổi lao động. Khi xét về tuổi mắc bỏng, các bệnh nhân bị bỏng ở lứa tuổi khá trẻ (trung bình là  $20,75 \pm 12,1$ ) với thời gian mắc bỏng kéo dài (trung bình là  $8,59 \pm 7,23$  năm). Khi xét về tuổi phẫu thuật ghép giác mạc, tuổi trung bình là  $29,41 \pm 12,46$ . Như vậy có nhiều bệnh nhân sau một thời gian dài bị bỏng mới được phẫu thuật ghép giác mạc. Những bệnh nhân này bị bỏng khi các kỹ thuật điều trị di chứng bỏng ở giai đoạn đó như các kỹ thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu (ghép màng ối, ghép tế bào gốc tự thân hoặc nuôi cấy) chưa phát triển. Tại Việt Nam các kỹ thuật này được áp dụng bắt đầu vào cuối những năm 90 thế kỷ XX. Hơn nữa bệnh lý bỏng mắt là loại bệnh lý phức tạp, tổn thương nặng nề bề mặt nhãn cầu, trong khi đó chỉ một số ít trung tâm nhãn khoa trên cả nước có khả năng điều trị được bệnh lý này.

Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu là 2,8/1, tỷ lệ bỏng do vui là 77,3% (34/44 mắt). Như vậy xu hướng nam giới mắc bỏng nhiều hơn. Điều này hoàn toàn phù hợp với thực tế là trẻ nam hay bị bỏng do tai nạn sinh hoạt như ném vui hay nghịch vui, nam giới là lực lượng lao động chính trong nghề nghiệp xây dựng nơi mà công nhân xây dựng dễ mắc bỏng vui hay xỉ mǎng. Trong nghiên cứu của Basu và cộng sự (2011) trên số lượng bệnh nhân khá tương đồng (47 mắt) trong 9 năm (2001-2010) cho thấy tuổi phẫu thuật ghép của

bệnh nhân còn trẻ hơn ( $18 \pm 11,4$ ), trong đó có bệnh nhân 3 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của tác giả là 3,3/1 [70]. Như vậy, đặc điểm tuổi và giới trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với một số nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, điều này phản ánh bỏng mắt hay gặp ở lứa tuổi trẻ và ưu thế gặp ở nam giới do liên quan đến nghề nghiệp và thói quen trong sinh hoạt.

#### **4.1.2. Nguyên nhân gây bỏng**

Bỏng kiềm chiếm đa số trong nghiên cứu (77,3%), còn lại là do các nguyên nhân khác như a-xít, nhiệt, bỏng đất đèn và không rõ nguyên nhân. Trong nghiên cứu của Basu và cộng sự (2011) thì tỷ lệ bỏng kiềm là 78,7% và một số trường hợp không xác định được nguyên nhân [70]. Trong nghiên cứu của Trần Khánh Sâm và cộng sự (2001), bỏng kiềm chiếm 81,13% các trường hợp bỏng được ghép kết mạc rìa [4]. Kiềm là chất hóa học hay được sử dụng trong sản xuất công nghiệp, xây dựng và có mặt trong các chất tẩy rửa. Đặc biệt tại Việt Nam, vôi được sử dụng rộng rãi trong xây dựng. Trước đây, vôi được sản xuất một cách thủ công tại nhà ở các vùng nông thôn. Tai nạn do vôi bắn vào mắt hay gặp ở trẻ em đùa nghịch vôi hoặc ở công nhân xây dựng không được trang bị bảo hộ lao động đầy đủ. Loại tai nạn này hay gặp ở các nước đang phát triển nơi mà nghề nghiệp xây dựng phát triển mạnh nhưng công nhân không được trang bị phòng hộ tốt. Bỏng a-xít ít gặp hơn, nếu gặp thường do tai nạn lao động ở phòng thí nghiệm, nơi sản xuất hóa chất...[23]. Bỏng khí hydro là một đặc điểm của bệnh nhân bỏng ở Việt Nam khi bệnh nhân sử dụng bình nén tạo khí hydro để bơm bóng bay. Tai nạn hay xảy ra ở thanh niên trẻ và gây tổn hại cả 2 mắt. Javadi và cộng sự (2007) đã báo cáo các trường hợp bỏng mắt do khí lưu huỳnh mù tạt (mustard gas), đây là loại hóa chất được sử dụng rộng rãi trong thế chiến thứ 2 [89]. Đất đèn là hóa chất giúp trái cây nhanh chín cũng là một nguyên nhân gây bỏng mắt và được ghi nhận trong y văn [23]. Như vậy trong số các nguyên nhân gây bỏng mắt, kiềm (đặc biệt là vôi) là nguyên nhân hàng đầu.



### 4.1.3. Độ bóng

Mức độ nặng của bóng (độ bóng) được phân loại dựa theo phân loại của Poliak từ độ 1 đến độ 4, từ nhẹ đến nặng. Trong nghiên cứu này, độ bóng được nhận biết thông qua hồi cứu từ hồ sơ của bệnh nhân trước đó đã được phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu. Mức độ bóng nặng độ 3 và độ 4 chiếm đa số, trong đó độ 3 chiếm 72,7% và độ 4 chỉ chiếm 22,7%. Trên thực tế, nhiều trường hợp bóng độ 4 với tổn thương bề mặt nhãn cầu và mi mắt quá nặng không còn khả năng để phẫu thuật tái tạo lại bề mặt nhãn cầu. Phẫu thuật ghép giác mạc hoàn toàn phụ thuộc vào khả năng và kết quả của phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu trước đó. Bóng độ 3 là mức độ bóng mà bề mặt nhãn cầu còn có khả năng phục hồi. Vì vậy trong nghiên cứu của chúng tôi bóng độ 3 chiếm đa số. Các nghiên cứu trên thế giới không sử dụng độ bóng để đánh giá mà dựa vào mức độ tổn thương của giác mạc (độ đục), mức độ tổn thương vùng rìa, mức độ xơ mạch xâm lấn giác mạc. Trong nghiên cứu của Gupta và cộng sự, suy giảm hoàn toàn chức năng vùng rìa gặp 4/7 mắt [71]. Trong nghiên cứu của Basu, tất cả các trường hợp đều mất hoàn toàn chức năng vùng rìa [70].

### 4.1.4. Mức độ đục giác mạc

Mức độ đục (hoặc trong) của giác mạc là một tiêu chí để đánh giá tình trạng giác mạc trước ghép và tình trạng mảnh ghép sau ghép. Trước phẫu thuật, mức độ đục giác mạc là tiêu chí để lựa chọn phương pháp ghép. Ghép xuyên được thực hiện khi giác mạc đục độ 3 hoặc độ 4 khi sẹo toàn bộ chiều dày giác mạc. Ghép lớp được chỉ định khi giác mạc đục ở phía trước (thường tương ứng với độ đục giác mạc là độ 2). Trong nghiên cứu của chúng tôi, đục giác mạc độ 3 và 4 chiếm đa số với 36/44 mắt (81,8%), kết quả này khá tương đồng với độ bóng nặng khi bóng độ 3 và độ 4 cũng chiếm đa số trong nghiên cứu với 42/44 mắt (95,5%).

Về tiêu chí để phân loại mức độ đục (trong) của giác mạc, tiêu chí chúng tôi đưa ra khá tương đồng với một số tác giả trên thế giới.

*Bảng 4.1: Tiêu chí phân loại mức độ đục (trong) của GM*

<b>Tác giả</b> <b>Độ bồng</b>	<b>Gupta et al (2018) [71]</b>	<b>Trần Khánh Sâm và cs</b>
Độ 0	GM trong	-
Độ 1	GM mờ khu trú dạng đốm, quan sát MM rõ	GM, quan sát được nếp nhăn MM
Độ 2	GM mờ nhẹ lan tỏa, còn quan sát được MM, TTT	GM mờ nhẹ, không quan sát rõ chi tiết MM
Độ 3	GM mờ như mây, còn nhận biết được diện đồng tử	GM đục nhưng còn nhận biết được diện đồng tử
Độ 4	GM đục, không nhận biết được MM và đồng tử	GM trắng đục, không quan sát được phía sau

#### **4.1.5. Tân mạch và màng xơ mạch giác mạc**

Phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu có mục đích loại bỏ màng xơ mạch trên giác mạc, tách dính mi cầu, tái tạo biểu mô vùng rìa và biểu mô giác mạc, chống viêm [31],[42],[47],[90],[91]. Trong đó ghép màng ôi chủ yếu có tác dụng tái tạo kết mạc, chống dính mi cầu. Ghép tế bào gốc (tự thân hoặc đồng chủng) có tác dụng tái tạo biểu mô vùng rìa và biểu mô giác mạc. Tùy theo mức độ thành công của phẫu thuật mà tình trạng bề mặt nhãn cầu hết màng xơ mạch hay còn nhưng ở các mức độ khác nhau. Tân mạch giác mạc hay màng xơ mạch giác mạc là yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật.

Để đánh giá mức độ tân mạch hay màng xơ mạch trên giác mạc, các tác giả trên thế giới đều thống nhất dựa vào diện tích của vùng có tân mạch chiếm bao nhiêu độ (hoặc cung giờ) của 360 độ chu vi vùng rìa [87],[92]. Trong

nguyên cứu này chỉ có 6/44 mắt hết tân mạch, 23/44 mắt có tân mạch <90 độ, 13/44 mắt có tân mạch đến 180 độ và 2 mắt >180 độ. Hai trường hợp còn tân mạch nhiều >180 độ là những trường hợp bong 2 mắt và phương pháp tái tạo bề mặt nhãn cầu là ghép màng ối.

## **4.2. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM PHẪU THUẬT**

### **4.2.1. Lựa chọn thời điểm phẫu thuật**

Bong mắt là bệnh lý nặng, kéo dài, trải qua giai đoạn bong cấp tính, giai đoạn sửa chữa, giai đoạn di chứng. Thời điểm phẫu thuật ghép giác mạc cần được lựa chọn: ở giai đoạn cấp hay giai đoạn di chứng, trước hay sau phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu. Một số tác giả tiến hành ghép giác mạc ở giai đoạn sớm của bong với mục đích bảo tồn nhãn cầu. Iyer và cộng sự (2016) đã ghép giác mạc với đường kính rộng để điều trị biến chứng của bong ở giai đoạn sớm với mục đích bảo tồn nhãn cầu (tectonic graft) [93]. Tác giả đã phải đối mặt với các vấn đề như quá trình biểu mô hóa giác mạc khó khăn, mảnh ghép dễ bị tiêu hủy, phản ứng viêm mạnh. Tác giả ủng hộ lựa chọn thời điểm ghép giác mạc nên ở giai đoạn di chứng khi bề mặt nhãn cầu đã được chuẩn bị tốt.

Một số tác giả khác đã ghép giác mạc cho mắt bong ở giai đoạn di chứng khi bề mặt nhãn cầu chưa được sửa chữa. Panda và cộng sự (1984) đã ghép giác mạc cho 16 mắt bong. Tác giả đã tiến hành ghép xuyên và ghép lớp. Đối với bong nhẹ và trung bình, kết quả khá khả quan với 60% mảnh ghép trong. Tuy nhiên các trường hợp nặng, kết quả hạn chế do màng xơ mạch tái phát, mảnh ghép đục do thải ghép, do thâm nhiễm và khô mắt. Nhiều trường hợp phải ghép lại lần 2 [63]. Như vậy phẫu thuật ghép giác mạc khi bề mặt nhãn cầu chưa được sửa chữa thì cho kết quả hạn chế.

Sau khi thuyết tế bào gốc giác mạc ra đời (những năm 80s của thế kỷ XX), phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu ứng dụng nguyên lý tế bào gốc phát triển mạnh [94],[95]. Từ đó nhiều tác giả đặt vấn đề ghép giác mạc đồng thời

với ghép tế bào gốc (single stage) hoặc sau khi ghép tế bào gốc (2-stage). Basu (2011) đã phẫu thuật ghép giác mạc kết hợp ghép tế bào gốc trong 1 thì cho 12 mắt và ghép giác mạc thì 2 sau khi bề mặt nhãn cầu đã được tái tạo cho 35 mắt. Kết quả cho thấy tỷ lệ mảnh ghép sống sót ở nhóm 1 thì (single-stage) chỉ là  $25 \pm 13\%$  so với  $80 \pm 6\%$  ở nhóm 2 thì (2-stage). Tác giả kết luận rằng nên ghép giác mạc sau khi bề mặt nhãn cầu đã được tái tạo tốt [70]. Gupta (2018) ủng hộ việc ghép giác mạc sau khi bề mặt nhãn cầu đã được tái tạo bằng kỹ thuật ghép tế bào gốc đơn giản (Simple Limbal Eepithelial Transplantation) khi tiến hành trên 7 mắt từ 2011-2017 [71]. Tương tự, Sangwan (2005) đã ghép giác mạc xuyên cho 15 mắt trước đó đã được ghép tế bào gốc [88]. Tuy nhiên một số tác giả khác lại tiến hành phẫu thuật ghép giác mạc đồng thời với ghép tế bào gốc hoặc các phương pháp tái tạo bề mặt nhãn cầu khác. Năm 2009, Mitra đã báo cáo kết quả ghép giác mạc xuyên đồng thời ghép kết mạc rìa tự thân từ mắt thứ 2 cho một bệnh nhân bong kiềm. Kết quả cho thấy, quá trình biểu mô hóa diễn ra chậm, tân mạch giác mạc tuy không vượt qua bờ mảnh ghép nhưng xâm lấn giác mạc vùng rìa khá nhiều [96].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã chỉ định ghép giác mạc trên mắt bong giai đoạn di chứng và đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu là hoàn toàn hợp lý, việc lựa chọn đúng thời điểm phẫu thuật sẽ làm tăng tỷ lệ thành công, tăng khả năng sống sót của mảnh ghép.

#### **4.2.2. Lựa chọn phương pháp ghép giác mạc**

Trong tất cả các loại phẫu thuật ghép giác mạc, ghép giác mạc nhân tạo là lựa chọn cuối cùng khi các phẫu thuật ghép giác mạc khác thất bại hoặc khi tổn thương bề mặt nhãn cầu quá nặng [97]. Do đó hai phương pháp ghép giác mạc được áp dụng trong điều trị bong mắt là ghép xuyên và ghép lớp trước. Tác nhân bong gây tác hại lên bề mặt nhãn cầu nói chung và giác mạc nói

riêng từ nông vào sâu, từ bề mặt giác mạc vào nhu mô và nội mô, một số tác nhân như kiềm có thể ngấm vào tiền phòng và thể thủy tinh. Mức độ sẹo của giác mạc có tính chất quyết định đến việc lựa chọn kỹ thuật ghép.

Ghép xuyên có lợi ích loại bỏ hoàn toàn mô giác mạc bệnh lý, qua phẫu thuật ghép xuyên có thể kết hợp xử lý các tổn thương sâu như các can thiệp vào mống mắt, thể thủy tinh. Nhược điểm lớn nhất của ghép giác mạc xuyên là làm tăng nguy cơ phản ứng thải ghép nội mô. Ngược lại ghép lớp trước có tác dụng loại bỏ các tổn thương nhu mô phía trước, một lớp nhu mô sát màng descemet và nội mô được bảo toàn. Vì vậy ghép lớp trước loại bỏ nguy cơ phản ứng thải ghép nội mô. Trong nghiên cứu của Basu (2011), tất cả các trường hợp đều được phẫu thuật ghép xuyên và sau đó mảnh giác mạc được xét nghiệm giải phẫu bệnh nhằm đánh giá nội mô của giác mạc bỏng. Kết quả cho thấy nhiều trường hợp nội mô giác mạc bình thường [70]. Sau khi tác giả công bố công trình nghiên cứu trên tạp chí AJO (American Journal of Ophthalmology) thì Clarifi (2012) đã có những nhận xét về nghiên cứu của tác giả Basu [98]. Theo đó, Clarifi đánh giá cao đây là một nghiên cứu công phu trong nhiều năm trên một loại bệnh lý phức tạp cần trải qua nhiều giai đoạn phẫu thuật. Với bằng chứng là có nhiều trường hợp nội mô giác mạc bình thường thì không nên tất cả các trường hợp phải ghép xuyên, khi tổn thương giác mạc ở nông thì có thể tiến hành ghép giác mạc lớp. Hamdi và cộng sự (2017) đã so sánh kết quả thị lực giữa phẫu thuật ghép xuyên và ghép lớp trước sâu để điều trị bệnh giác mạc chóp cho thấy không có sự khác biệt về mức độ cải thiện thị lực giữa hai nhóm [99].

Kỹ thuật ghép lớp hoàn toàn bằng bơm bóng khí lớn (big-bubble DALK) là kỹ thuật có thể loại bỏ hoàn toàn nhu mô chỉ giữ lại nội mô. Trong trường hợp thành công thì kỹ thuật này có nhiều ưu điểm. Theo Singh và Dua, đây là kỹ thuật có nhiều thách thức đối với các phẫu thuật viên ghép giác mạc khi

không thể nắm chắc được khả năng thành công khi tách lớp giác mạc bằng bóng khí lớn. Hơn nữa tỷ lệ thủng màng Descemet lên đến 20% - 25% [100], nhiều trường hợp phải chuyển sang ghép xuyên. Trong nghiên cứu hồi cứu của Huang và cộng sự trong hơn 10 năm (2004-2015) trên tổng số 547 mắt được ghép lớp trước sâu bằng kỹ thuật bơm bóng khí lớn, tỷ lệ thủng màng Descemet là 18,7% [101]. Trải qua nhiều thập kỷ từ khi Anwar đề xuất phương pháp này (1974), tỷ lệ ghép lớp trước bằng bơm bóng khí lớn chiếm tỷ lệ không cao trong tổng số các chỉ định ghép giác mạc [74]. Trong khi đó kỹ thuật ghép lớp trước sâu không hoàn toàn để lại một lớp nhu mô mỏng sát màng Descemet (pre-descemetetic DALK) được áp dụng khá rộng rãi bởi kỹ thuật dễ thực hiện và độ an toàn cao. Kỹ thuật tách lớp bằng dao tách lớp do Melles đề xuất là khá phổ biến. Baradaran và cộng sự (2013) đã so sánh kết quả phẫu thuật giữa nhóm áp dụng kỹ thuật tách lớp hoàn toàn big-bubble của Anwar và nhóm áp dụng kỹ thuật tách lớp bằng dao tách lớp của Melles cho thấy mức cải thiện thị lực là giống nhau, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, chỉ khác ở nhóm kỹ thuật Anwar bệnh nhân có thị lực tương phản tốt hơn [102].

Từ phân tích dựa vào lý thuyết và thực tiễn ở trên, chúng tôi nhận thấy, chỉ định phương pháp ghép giác mạc cho bệnh nhân bong mắt cần phải dựa vào tổn thương của giác mạc, nếu sẹo mức độ nặng chiếm hết chiều dày thì bệnh nhân được chỉ định ghép xuyên, nếu sẹo ở lớp nông không hết chiều dày thì bệnh nhân được chỉ định ghép lớp trước sâu. Đối với kỹ thuật ghép lớp có thể lựa chọn kỹ thuật tách lớp không hoàn toàn bằng dao tách lớp của Melles hoặc kỹ thuật tách dần từng lớp, đây là kỹ thuật hoàn toàn phù hợp với điều kiện và khả năng phẫu thuật ghép ở nước ta.

Đối với phương pháp ghép lớp trước sâu, chúng tôi đã sử dụng kỹ thuật tách dần từng lớp bằng dao tách lớp. Tỷ lệ tai biến thủng giác mạc thấp (1/16

mắt). Chúng tôi nhận thấy mặc dù cần nhiều thời gian hơn nhưng kỹ thuật tách từng lớp có độ an toàn cao bởi phẫu thuật viên hoàn toàn có thể quan sát một cách rõ ràng từng bước tách lớp giác mạc.

### **4.2.3. Đường kính ghép**

Đối với ghép điều trị hoặc bảo tồn, đường kính ghép phải đủ để loại trừ tổn thương trên giác mạc. Đối với ghép quang học, đường kính ghép phụ thuộc vào đường kính của giác mạc (nếu đường kính giác mạc  $< 11,5$  mm thì đường kính ghép khoảng 7-7,5mm), nếu đường kính giác mạc  $> 12$  mm thì đường kính ghép là 8 hoặc 8,5 mm). Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa đường kính ghép với phản ứng thải ghép, khi đường kính ghép càng lớn thì làm tăng phản ứng thải ghép [57]. Trong nghiên cứu của Basu, tất cả các trường hợp đều có đường kính ghép từ 8mm trở lên, điều này phù hợp với kích thước giác mạc của chúng người Ấn Độ [70]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 29/44 mắt có đường kính ghép là 7 mm, 14/44 mắt có đường kính ghép là 7,5 mm, 1 mắt (thuộc nhóm ghép lớp) có đường kính ghép là 8 mm. Việc lựa chọn đường kính ghép hoàn toàn phù hợp với khuyến cáo chung, phù hợp với kích thước giác mạc ở người châu Á.

## **4.3. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT**

### **4.3.1. Thị lực**

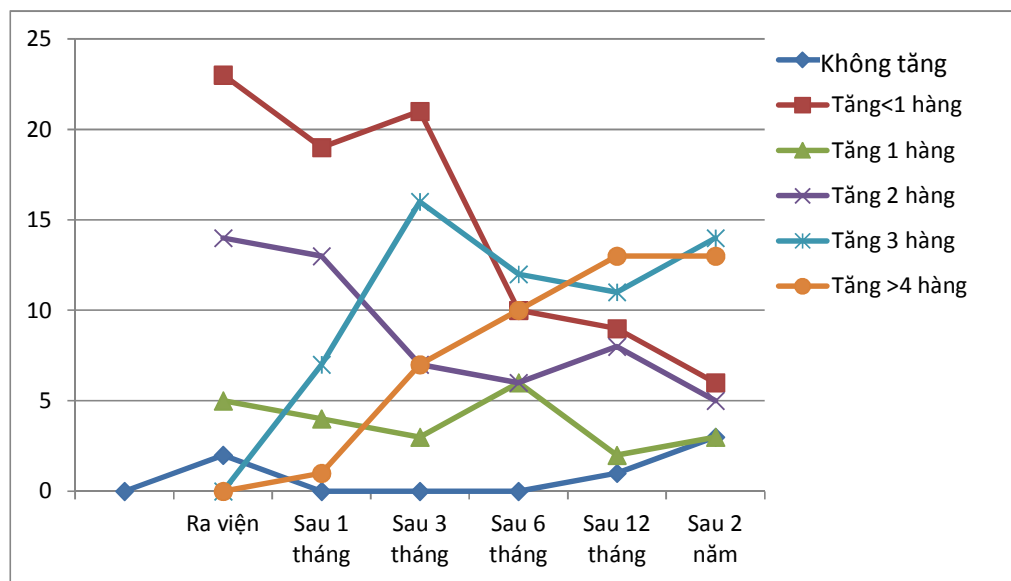
#### ***4.3.1.1. Đặc điểm thị lực trước phẫu thuật***

Thị lực là tiêu chí chức năng quan trọng nhất của phẫu thuật ghép giác mạc. Trước phẫu thuật thị lực của 44 mắt đều thấp ở mức từ ST (+) đến 20/200. Thị lực thấp do sẹo giác mạc dày hoặc do loạn thị không đều của bề mặt giác mạc. Trong nghiên cứu có 2 mắt thị lực trước mổ là 20/200, đây là những trường hợp có độ bóng nhẹ nhất trong nghiên cứu. Khám trên sinh hiển vi, giác mạc của 2 trường hợp này còn khá trong ở vùng chu biên, chỉ có

seo mỏng ở trung tâm và bề mặt giác mạc không đều. Ngược lại, nhiều trường hợp tuy đã được phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu nhưng seo giác mạc dày, còn tân mạch nên thị lực trước phẫu thuật kém. Tiêu chí lựa chọn mức thị lực  $\leq 20/200$  để đưa vào nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với tiêu chí lựa chọn của các tác giả khác trên thế giới như Sangwan, Basu, Fogla [67],[70],[76]. Bông mắt có tính chất phá hủy cấu trúc nên khi bông mức độ vừa và nặng thì thị lực thường giảm trầm trọng kèm theo nhiều tổn thương phối hợp. Một số trường hợp còn thị lực cao do bông nhẹ và được điều trị phục hồi bề mặt nhãn cầu tốt. Những trường hợp này cần cân nhắc khi ghép giác mạc vì phải đối mặt với các nguy cơ cao sau ghép như thái ghép hay khô mắt. Vì vậy các tác giả không chọn mức thị lực quá cao để đưa vào phẫu thuật cho những mắt bông.

#### 4.3.1.2. Thị lực sau phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào thị lực sau phẫu thuật giảm hơn so với trước phẫu thuật. Mức tăng thị lực được thể hiện ở biểu đồ 4.1.



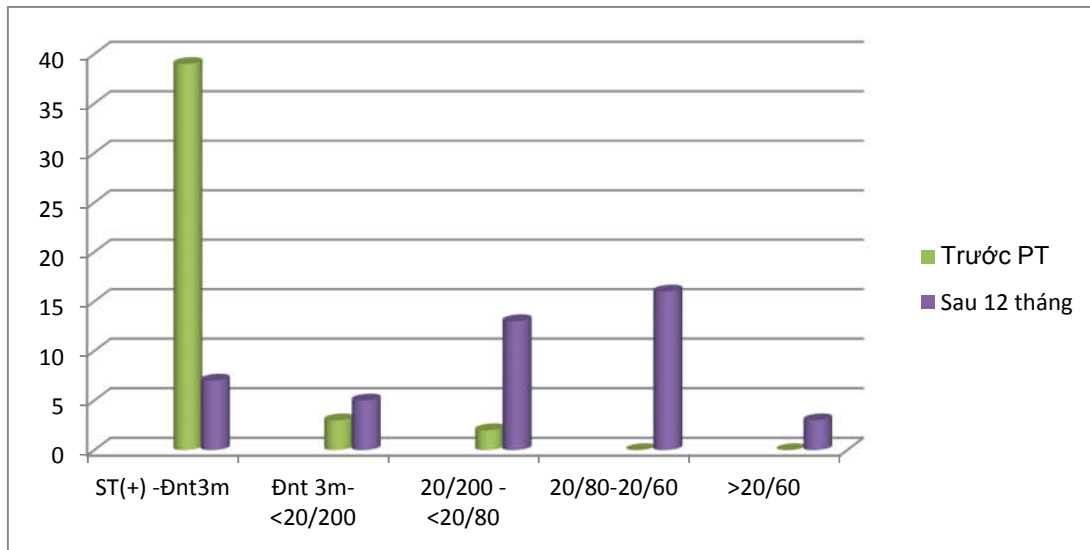
Biểu đồ 4.1: Mức tăng thị lực ở các thời điểm



Tại thời điểm ra viện, thị lực được cải thiện ít, mức tăng chủ yếu tập trung ở mức < 1 dòng, sau đó tỷ lệ này giảm dần theo các mốc thời gian. Mảnh ghép tại thời điểm ra viện chỉ mới được biểu mô hóa hoàn toàn, nhu mô có thể còn phù, loạn thị mép mờ còn cao vì vậy mức tăng hạn chế.

Tại thời điểm 1 tháng sau ghép, thị lực bắt đầu tăng cao hơn. Xuất hiện các trường hợp tăng 2 hoặc 3 dòng. Tại thời điểm này nếu không có các biến chứng của phẫu thuật như nhiễm trùng, tăng nhãn áp... thì mảnh ghép bắt đầu ổn định và thị lực tăng. Mức tăng 1 dòng ít thay đổi qua các mốc thời gian, nhóm bệnh nhân này thị lực tăng khiêm tốn nhưng bền vững. Trên lâm sàng đây là nhóm bệnh nhân nhược thị sau ghép, trong đó thị lực ít cải thiện mặc dù mảnh ghép trong.

Tại thời điểm 3 tháng, mức tăng 3 và 4 dòng tiếp tục tăng lên, tương ứng mức tăng 1 và 2 dòng sẽ giảm xuống. Tại thời điểm 6 tháng, thị lực bị dao động trong đó nhóm có thị lực tăng tốt từ giai đoạn đầu tiếp tục tăng, nhóm có mức tăng trung bình thì thị lực dao động (mức tăng 2 và 3 dòng giảm xuống). Khoảng thời gian xung quanh thời điểm 6 tháng sau ghép là thời điểm hay xảy ra thải ghép nhất. Theo nghiên cứu của Lê Xuân Cung khi ghép xuyên trên bệnh nhân loạn dưỡng giác mạc di truyền cho thấy thời điểm 3 đến 4 tháng sau ghép thì phản ứng thải ghép bắt đầu xuất hiện [57].



*Biểu đồ 4.2: Thị lực trước PT và sau PT 12 tháng*

Tại thời điểm 12 tháng và 2 năm sau ghép, thị lực ít dao động và thể hiện đồ thị đi ngang. Tuy nhiên ở thời điểm 2 năm, có 2 trường hợp thị lực giảm và trở về bằng mức thị lực trước phẫu thuật. Các tác giả trên thế giới đã công bố kết quả thị lực ở thời điểm đánh giá cuối cùng, tuy nhiên có sự khác nhau giữa các tác giả (bảng 4.2). Trong nghiên cứu của Basu và cộng sự, 55,3% các trường hợp vẫn còn mức thị lực thấp <20/200, ngược lại 31,9% các trường hợp đạt thị lực cao >20/40. Theo nhóm tác giả này, nguyên nhân gây thị lực thấp sau ghép là do phản ứng thải ghép nội mô xảy ra nhiều lần. Sangwan và cộng sự lại cho kết quả khả quan khi 13/15 mắt (86,7%) đạt thị lực từ 20/200 trở lên và 8/15 mắt đạt thị lực từ 20/60 trở lên. Tuy nhiên nhóm tác giả này thực hiện phẫu thuật với số lượng hạn chế. Trong nghiên cứu của chúng tôi thị lực được đánh giá khi được chỉnh kính tốt nhất hoặc qua kính lỗ. Nhóm đạt thị lực cao (>20/60) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả khác, tuy nhiên nhóm thị lực trung bình và khá (20/200 - 20/60) lại cao hơn các tác giả khác. Dụng cụ phẫu thuật và chất lượng mảnh ghép đóng vai trò quan trọng ảnh hưởng đến kết quả ghép khi điều kiện ở nước ta chưa được

trang bị khoan cắt giác mạc dùng một lần và nguồn giác mạc trước đây còn phụ thuộc nhiều vào Ngân hàng Mắt nước ngoài.

*Bảng 4.2: Kết quả thị lực đã được chỉnh kính tốt nhất của các tác giả trên thế giới.*

<b>Mức TL</b> <b>Tác giả</b>	<b>≤20/200</b>	<b>20/200- &lt;20/80</b>	<b>20/80- &lt;20/60</b>	<b>20/60- 20/40</b>	<b>&gt;20/40</b>	<b>Tổng (n)</b>
Basu	26	6			15	47
Sangwan	2	5		8		15
Yao	4	7		23		34
T.K.Sâm	12	13	16	3	0	44

#### **4.3.2. Nhãn áp**

Trong tiêu chí lựa chọn, các trường hợp tăng nhãn áp sẽ bị loại ra khỏi nghiên cứu. Sau phẫu thuật, chúng tôi gặp 2 mắt bị biến chứng tăng nhãn áp. Bệnh nhân thứ 1 được ghép giác mạc xuyên với đường kính ghép 7,5 mm, khâu mũi rời và sử dụng dịch nhầy hyaluronat trong phẫu thuật. Ngày thứ 1 sau phẫu thuật, bệnh nhân đau nhức, nhãn áp tăng cao, mảnh ghép phù, đồng tử giãn. Mặc dù đã được xử trí hạ nhãn áp kịp thời nhưng đồng tử giãn liệt. Hội chứng Urrets-Zavalila được mô tả từ 1963 trên nhưng bệnh nhân ghép giác mạc xuyên điều trị bệnh giác mạc chóp. Đặc trưng của hội chứng là tăng nhãn áp, đồng tử giãn liệt không hồi phục. Nhiều nguyên nhân được các tác giả trên thế giới thừa nhận gây nên hội chứng này bao gồm bất thường về chi phối mạch máu của mống mắt, do sử dụng quá mức thuốc liệt điều tiết giãn đồng tử kèm theo dính mống mắt chu biên, do tồn lưu dịch nhầy trong tiền phòng và hội chứng nhiễm độc bán phần trước (toxicity of anterior segment syndrom: TASS) [103]. Hội chứng Urrets-Zavalila không chỉ gặp sau ghép xuyên mà còn xảy ra khi ghép lớp trước hoặc ghép lớp sau [104]. Mặc dù với tỷ lệ thấp nhưng hội chứng này ảnh hưởng nhiều đến kết quả ghép. Foroutan

và cộng sự đã nghiên cứu trên 263 trường hợp ghép giác mạc (nghiên cứu đa trung tâm với nhiều phương pháp ghép) và cho thấy 8 mắt mắc hội chứng Urrets-Zavalía, trong đó 5 mắt sau ghép giác mạc lớp trước sâu, 1 mắt sau ghép lớp nội mô, 2 mắt sau ghép xuyên [103]. Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nguyên nhân được cho là tổn động dịch nhầy quá mức trong tiền phòng. Chúng tôi đã rửa tiền phòng kết hợp thuốc hạ nhãn áp và nhãn áp đã được kiểm soát.

Bệnh nhân thứ 2 bị tăng nhãn áp sau khi ghép giác mạc lớp 6 tháng kèm đục thể thủy tinh dưới bao. Nguyên nhân được cho là sử dụng corticosteroid kéo dài. Trong báo cáo của Huang và cộng sự (2016) trên những bệnh nhân được ghép giác mạc lớp trước sâu, tỷ lệ biến đổi nhãn áp do corticosteroid khá cao với 37/44 mắt chiếm 84,1% [105] sau khoảng thời gian trung bình 10 tháng sử dụng. Erdurmus và cộng sự (2009) cũng báo cáo các nguyên nhân gây tăng nhãn áp trên bệnh nhân ghép xuyên, trong đó corticosteroid gây tăng nhãn áp ở 72% các trường hợp (nếu lấy mức tăng là 5mm Hg) hoặc 24% (nếu lấy mức tăng là 10 mmHg) [106]. Trong nghiên cứu của Lê Xuân Cung (ghép xuyên điều trị loạn dưỡng giác mạc di truyền), biến chứng tăng nhãn áp gặp ở 10 mắt (11,1%), trong đó 2 mắt do sử dụng corticosteroid kéo dài. Trong các nghiên cứu ở nước ngoài, sự tuân thủ theo dõi và chế độ dùng thuốc của bệnh nhân được kiểm soát tốt. Hơn nữa ở giai đoạn sớm của phản ứng tăng nhãn áp cũng được ghi nhận. Do đó tỷ lệ phát hiện tăng nhãn áp khá cao. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ gặp 1 mắt tăng nhãn áp do corticosteroid và nhãn áp được kiểm soát bằng thuốc hạ nhãn áp nhỏ mắt. Mặc dù bệnh nhân sau ghép giác mạc phải dùng corticosteroid, nhưng tỷ lệ biến chứng tăng nhãn áp do corticosteroid thấp do chỉ những thời điểm ngay sau ghép hoặc khi có phản ứng thải ghép thì bệnh nhân mới được chỉ định thuốc liều cao với loại kháng viêm mạnh như dexamethazone, prednisolon acetat 1%. Để duy trì độ

trong của mảnh ghép, chúng tôi chỉ định bệnh nhân sử dụng loteprednol 0,5% hoặc fluorometholon 0,1%, đây là các loại corticosteroid ít gây biến chứng tăng nhãn áp.

#### **4.3.3. Thời gian biểu mô hóa giác mạc**

Quá trình biểu mô hóa giác mạc nói chung và mảnh ghép nói riêng thể hiện sự hàn gắn của lớp biểu mô. Sau ghi ghép giác mạc, biểu mô của mảnh ghép (có thể bị bong trong quá trình ghép) sẽ được thay thế và mảnh ghép được che phủ bởi biểu mô giác mạc của người nhận. Biểu mô hóa mảnh ghép nếu diễn ra thuận lợi và hoàn toàn thì sẽ giúp cho sự hàn gắn của mảnh ghép vào giác mạc chủ, duy trì độ trong của giác mạc, chống viêm và nhiễm trùng. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian biểu mô hóa trung bình là  $6,09 \pm 3,06$  ngày. Đối với nhóm ghép lớp, thời gian biểu mô hóa nhanh hơn so với nhóm ghép xuyên nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Không có trường hợp nào quá trình biểu mô hóa bị thất bại. Điều này chứng tỏ sau khi được tái tạo bề mặt nhãn cầu thì lớp biểu mô giác mạc của người nhận có chức năng tốt. Trong nghiên cứu của Lê Xuân Cung, nhóm loạn dưỡng lưới có thời gian biểu mô hóa chậm nhất là 7,3 ngày, còn lại là từ 3-4 ngày. Trong nghiên cứu của Yao trên 34 mắt ghép lớp trước sâu điều trị bong mắt, tác giả cho thấy 32/34 mắt có thời gian biểu mô hóa từ 5 đến 7 ngày, 2 mắt quá trình biểu mô hóa thất bại [75]. Như vậy thời gian biểu mô hóa giác mạc trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các tác giả trên.

Bằng các phẫu thuật sửa chữa bề mặt nhãn cầu như ghép tế bào gốc (tự thân, đồng chủng hay nuôi cấy), ghép tế bào niêm mạc miệng nuôi cấy hoặc ghép màng ối thì vùng rìa giác mạc đã được tái tạo và đây là nguồn gốc của quá trình biểu mô hóa sau ghép giác mạc. Để đánh giá tình trạng biểu mô phủ lên mảnh ghép, có thể dùng tét áp (impression cytology) để nhận biết tế bào

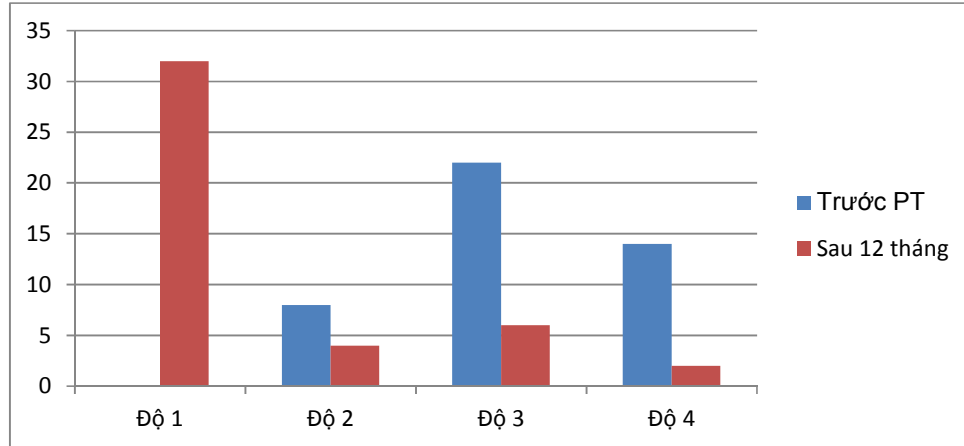
về mặt hình thái (là tế bào biểu mô giác mạc hay kết mạc, có mặt tế bào đài tiết nhầy hay không), đánh giá hiện tượng dị sản tế bào (đặc biệt khi ghép tấm biểu mô nuôi cấy). Tuy nhiên trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa có điều kiện để thực hiện kỹ thuật này.

#### **4.3.4. Độ trong mảnh ghép**

Sự trong suốt của mảnh ghép để đảm bảo thị lực của bệnh nhân, đồng thời thể hiện khả năng sống sót của mảnh ghép khi được cấy ghép và là yếu tố đánh giá sự thành công của phẫu thuật. Đặc biệt trong nghiên cứu này, ghép giác mạc được thực hiện với mục tiêu quang học. Sự trong suốt của mảnh ghép bị ảnh hưởng bởi rất nhiều yếu tố ở biểu mô như mảnh ghép không được biểu mô hóa, màng xơ mạch tái phát, lắng đọng lipid sau ghép, khô mắt hoặc của nhu mô và nội mô (như nhiễm trùng, phản ứng thải ghép hay mất bù nội mô giác mạc). Trong bảng phân độ về sự trong suốt của giác mạc, Gupta chia 5 mức độ từ 0 - 4 theo tiêu chí từ trong đến đục. Đối với nghiên cứu này, chúng tôi chia 4 mức độ 1-4 và độ 1 của chúng tôi bao gồm độ 0 và độ 1 theo phân độ của Gupta, theo đó độ 1 trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm mức giác mạc trong nhất (giác mạc bình thường) và mức độ giác mạc mờ hơn nhưng vẫn quan sát được chi tiết mống mắt (bảng 4.1).

Chúng tôi nhận thấy, ở thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật tỷ lệ mảnh ghép trong (độ 1) tăng lên chiếm 50% với 22 mắt, độ 2 chiếm 45,5% với 20 mắt. Tỷ lệ mảnh ghép trong tiếp tục duy trì đến thời điểm 3 đến 6 tháng sau đó giảm chậm ở những thời điểm sau. Độ trong mảnh ghép giảm do bắt đầu xuất hiện phản ứng thải ghép, tân mạch tái phát, khô mắt. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ giác mạc trong độ 1 là 72,7% và độ 2 là 9,1 %. Như vậy tỷ lệ giác mạc trong và khá trong (tương ứng độ 1 và 2) là 81,8%. Gupta và cộng sự báo cáo tỷ lệ thành công giải phẫu 85,7%, Basu là 80%, Singh và cộng sự là 72% [83].

Như vậy xét chung cả 2 nhóm, tỷ lệ mảnh ghép sống sót cũng tương tự các tác giả trên thế giới.



*Biểu đồ 4.3: Độ trong giác mạc trước PT và sau PT 12 tháng*

Khi so sánh độ trong mảnh ghép giữa hai nhóm ghép ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật, chúng tôi thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,125$ . Tuy nhiên ở thời điểm này, tất cả các trường hợp thuộc nhóm ghép lớp độ trong mảnh ghép đều là độ 1 và 2, trong khi đó ở nhóm ghép xuyên có 2 mắt độ 4 và 7 mắt độ 3. Tổn thương bề mặt nhãn cầu trước ghép nặng nề hơn, tỷ lệ thải ghép và khô mắt cao hơn ở nhóm ghép xuyên là lý do giải thích tỷ lệ mảnh ghép đục cao hơn ở nhóm ghép xuyên.

Hiện tượng đục giữa 2 lớp (trong nhóm ghép lớp) chỉ xảy ra ở 2 mắt (12,5%) với mức độ nhẹ. Theo Fogla và cộng sự cho rằng, khi ghép lớp không hoàn toàn để lại một lớp mỏng nhu mô sát màng Descemet thì không gây ảnh hưởng đến kết quả thị lực [76].

#### **4.3.5. Phản ứng thải ghép**

Ghép giác mạc là một trong số kỹ thuật ghép mô tạng có tỷ lệ thành công cao. Đối với giác mạc không có tân mạch thì tỷ lệ mảnh ghép sống lên đến trên 90%. Thất bại ghép do nhiều nguyên nhân trong đó có vấn đề thải ghép.

Các nguyên nhân khác không phải thải ghép đã được khắc phục như vấn đề bảo quản mảnh ghép, tiêu chuẩn mảnh ghép tốt, kỹ thuật ghép được nâng cao và chăm sóc sau mổ tốt hơn, do đó phản ứng thải ghép giác mạc trở thành nguyên nhân hàng đầu gây hỏng mảnh ghép thứ phát. Nhìn chung, khoảng 25% các trường hợp bị phản ứng thải ghép ít nhất một lần và 20% trong số đó không hồi phục [107].

Tỷ lệ thải ghép trong nghiên cứu của chúng tôi là 54,5% với 24/44 mắt, trong đó không có trường hợp nào thải ghép biểu mô, 12 mắt thải ghép nhu mô (50%), 12 mắt thải ghép nội mô (50%). Trong số 12 mắt thải ghép nhu mô có 5 mắt thuộc nhóm ghép xuyên và 7 mắt thuộc nhóm ghép lớp. Như vậy tỷ lệ phản ứng thải ghép ở nhóm ghép xuyên là 17/28 mắt (70,8%), nhóm ghép lớp là 7/16 mắt (43,6%). Trong một nghiên cứu khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu của Basu và cộng sự. Theo nghiên cứu của Basu, 15/47 mắt xảy ra phản ứng thải ghép chiếm 31,9%. Tuy nhiên tác giả lại gặp 26/47 mắt mảnh ghép bị đục. Như vậy ngoài nguyên nhân do thải ghép, giác mạc đục còn do nhiễm trùng (7 mắt), tái phát xơ mạch (4 mắt).

Về hình thái thải ghép, chúng tôi không gặp trường hợp nào thải ghép biểu mô vì trong quá trình ghép, biểu mô mảnh ghép đều bị bong hoàn toàn. Các tác giả trên thế giới cũng không đề cập đến thải ghép biểu mô do không gặp trường hợp nào trong nghiên cứu. Thải ghép nhu mô bản chất khó phát hiện khi dễ nhầm lẫn với thải ghép nội mô. Tuy nhiên đối với nhóm ghép lớp trước sâu, phản ứng thải ghép nhu mô dễ phát hiện khi nhu mô mảnh ghép bị phù ở vị trí sát ranh giới giữa hai lớp, hoặc ở bờ ghép dọc theo mạch máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 7/16 mắt ghép lớp có phản ứng thải ghép và tất cả đều đáp ứng với điều trị corticoid tại chỗ kết hợp với cyclosporin nhỏ mắt.



Thải ghép nội mô là hình thái nặng nhất trong các loại thải ghép do làm tổn thương tế bào nội mô, gây nguy cơ mất bù của loại tế bào này. Bốn mắt trong số 12 mắt thải ghép nội mô ở nhóm ghép xuyên diễn biến không hồi phục gây đục màng ghép. Các yếu tố khác như khô mắt, tân mạch tái phát cũng xảy ra trên những trường hợp này. Trong nghiên cứu của Sangwan, tác giả chỉ gặp 1/15 mắt thải ghép nội mô, Basu là 15/47 mắt. Đối với thải ghép nội mô cần phải phát hiện sớm với các dấu hiệu đau nhức, nhìn mờ, kết mạc cương tụ, khi khám trên hiển vi đèn khe có thể thấy giác mạc phù dày, nếp gấp màng descemet kèm theo tua sau giác mạc, điển hình tua tập trung theo đường Khodadoust. Chúng tôi đã điều trị phản ứng thải ghép bằng dexamethazone 0,3% hoặc prednisolon acetat 1% nhỏ mắt 8-10 lần/ngày kết hợp uống medrol 32 mg/ngày sau đó giảm liều. Đối với các trường hợp nguy cơ tái phát, chúng tôi sử dụng nhỏ mắt cyclosporin A 0,05% kéo dài 3 tháng. Bốn mắt trong số 12 mắt phản ứng thải ghép nội mô đã được chỉ định sử dụng cyclosporin A (Sandimum 100mg/ngày) đường uống. Tuy nhiên phản ứng thải ghép ở tất cả 4 mắt đều không hồi phục. Năm 1996, Reinhard đã sử dụng cyclosporin trên những mắt có nguy cơ thải ghép cao [108]. Trên thế giới hiện nay, ngoài cyclosporin A dự phòng thải ghép, một số tác giả sử dụng chất ức chế yếu tố tăng sinh nội mạch (anti- VEGF) dưới dạng nhỏ mắt hoặc tiêm dưới kết mạc [109]. Tuy nhiên với điều kiện ở nước ta hiện nay, giá thành thuốc còn khá cao nên chúng tôi chưa thực hiện được phương pháp này và đây là hướng nghiên cứu mới trong tương lai tại Việt Nam.

#### **4.4. BÀN LUẬN VỀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI KẾT QUẢ PHẪU THUẬT**

##### **4.4.1. Ảnh hưởng của tuổi mắc bệnh và thời gian mắc bệnh đến kết quả phẫu thuật.**

Nghiên cứu này xác định có sự ảnh hưởng của tuổi mắc và thời gian mắc bệnh đến kết quả tốt và không tốt của phẫu thuật ghép giác mạc, theo đó tuổi

mắc càng sớm và thời gian mắc càng dài sẽ làm tăng kết quả trung bình và xấu của phẫu thuật. Tuy nhiên nghiên cứu cho thấy không có sự ảnh hưởng của tuổi mắc và thời gian mắc đến sự thành công hay thất bại của phẫu thuật.

Khác với các nghiên cứu về ghép giác mạc khác, tuổi mắc bệnh và thời gian mắc lại được nghiên cứu và đánh giá kỹ trong nghiên cứu này. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam về ghép giác mạc trên mắt bỏng đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu. Từ trước đến nay, bệnh nhân bị bỏng mắt thường chỉ được xử lý qua giai đoạn cấp tính bảo tồn nhãn cầu mà chưa được điều trị về phục hồi chức năng thị lực. Do đó, nhiều trường hợp mắc bỏng từ lứa tuổi trẻ em nhưng đến tuổi trưởng thành mới được ghép giác mạc. Thời gian mắc bỏng kéo dài, đặc biệt ở trẻ em là yếu tố nguy cơ gây nhược thị sau ghép. Nhược thị là tình trạng thị lực kém trên mắt không có tổn thương thực thể. Một số tác giả lấy mốc 14 tuổi hoặc 16 tuổi là thời điểm nếu bệnh nhân ở dưới mốc tuổi này có thị lực thấp mà không được điều trị thì sẽ bị nhược thị [110]. Các phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu chỉ làm tăng thị lực cho 16% đến 54% các trường hợp (tùy theo nghiên cứu). Do đó, ở trẻ em sau khi đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu thì nên chỉ định ghép giác mạc sớm phục hồi thị lực để tránh nhược thị [111].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 mắt được xác định nhược thị sau ghép bởi mảnh ghép trong nhưng thị lực chỉ cải thiện ít, các trường hợp này cũng đã được loại trừ nguyên nhân gây thị lực thấp do khúc xạ. Tất cả các trường hợp nhược thị đều có tuổi mắc bỏng sớm (<14 tuổi) và thời gian mắc >10 năm. Ở thời điểm sau ghép giác mạc 1 năm, tất cả các trường hợp này đều đạt kết quả về giải phẫu như mảnh ghép trong, tân mạch không tái phát, nhưng kết quả về chức năng chỉ đạt ở mức trung bình.

#### **4.4.2. Ảnh hưởng của độ bong đến kết quả phẫu thuật**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ bong ảnh hưởng rõ rệt đến tỷ lệ thành công và thất bại của phẫu thuật, độ bong càng nặng thì tỷ lệ thành công thấp, sự khác biệt về sự ảnh hưởng của mức độ bong đến kết quả phẫu thuật có ý nghĩa thống kê với  $p=0,001$  (bảng 3.24). Tuy nhiên trong nghiên cứu này chúng tôi chưa chỉ ra được tỷ suất chênh (OR) của mức độ bong đối với kết quả phẫu thuật vì trong bảng 3.33 có mặt những tần số  $n=0$ .

Trong các nghiên cứu khác trên thế giới, các tác giả đã không đề cập đến mức độ bong mà chỉ đề cập đến mức độ suy giảm tế bào gốc vùng rìa. Theo chúng tôi, mức độ bong không chỉ thể hiện ở mức độ suy giảm tế bào gốc vùng rìa (trên lâm sàng biểu hiện của màng xơ mạch xâm lấn giác mạc) mà còn thể hiện mức độ tổn thương của nhu mô, nội mô giác mạc, các tổn thương tiền phòng, thể thủy tinh hay tình trạng mi mắt, khô mắt. Do đó, muốn đánh giá mức độ nghiêm trọng của bong ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật thì chúng tôi dựa vào độ bong.

#### **4.4.3. Ảnh hưởng của tân mạch giác mạc đến kết quả phẫu thuật**

Tân mạch giác mạc bao gồm tân mạch nông và sâu. Tân mạch nông có nguồn gốc từ kết mạc. Vùng rìa mất chức năng, trên lâm sàng sẽ biểu hiện dưới dạng hội chứng suy giảm chức năng tế bào gốc bao gồm hiện tượng tăng sinh tân mạch, tăng sinh xơ cùng với biểu mô kết mạc (bao gồm cả tế bào đài tiết nhầy) tạo thành màng xơ mạch xâm lấn vào giác mạc. Diện tích màng xơ mạch đi vào giác mạc theo mức độ tổn thương vùng rìa (ví dụ chiếm bao nhiêu phần trăm chu vi rìa hoặc bao nhiêu cung giờ). Màng xơ mạch sẽ tồn tại lâu dài trên bề mặt giác mạc nếu không được phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu. Tân mạch sâu có nguồn gốc từ hệ thống mạch sâu của củng mạc rìa. Tân mạch sâu đi vào giác mạc khi giác mạc bị viêm, nhiễm trùng, thiếu oxy... Tân

mạch sâu đi vào giác mạc dưới hình thức rải rác tùy theo vị trí viêm nhiễm ở nhu mô. Sự tồn tại của tân mạch sâu phụ thuộc vào tình trạng viêm nhiễm của giác mạc, khi hiện tượng viêm, nhiễm trùng giảm thì tân mạch sâu cũng giảm và thoái triển dưới hình ảnh bóng ma tân mạch [87]. Đây là lý do tại sao các phương pháp phẫu thuật ghép giác mạc nên thực hiện ở giai đoạn di chứng khi hiện tượng viêm đã giảm.

Tân mạch giác mạc nói chung và tân mạch giác mạc trên mắt bỏng nói riêng được xem là yếu tố nguy cơ cao ảnh hưởng đến sự sống sót của mảnh ghép [112]. Mặc dù đã được tái tạo, bề mặt nhãn cầu vẫn có thể còn tân mạch ở các mức độ khác nhau. Ngoài tân mạch còn có các thành phần khác tạo nên màng xơ mạch trên giác mạc như hiện tượng tăng sinh xơ và biểu mô kết mạc. Theo nghiên cứu của Fatima và cộng sự (2008), mặc dù đã được ghép tế bào gốc hoặc màng ối nhưng bề mặt giác mạc vẫn có màng xơ mạch, trong đó hiện tượng dị sản tế bào gặp 62%, tăng sinh xơ gặp 66%, tế bào khổng lồ gặp 28%, tế bào tiết nhầy 68% các trường hợp [92]. Những bất lợi khi giác mạc có tân mạch là tăng phản ứng viêm, làm mờ đục giác mạc bởi bản thân tân mạch và các yếu tố gây viêm, lắng đọng lipid thoát ra từ nội mạch, làm tăng phản ứng thải ghép (do tăng khả năng miễn cảm của giác mạc chủ đối với mảnh ghép, tăng khả năng tái phát phản ứng thải ghép). Do đó sự có mặt của tân mạch sẽ ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật ghép giác mạc. Belgmaidi và cộng sự (2016) cho rằng tân mạch giác mạc là một yếu tố có tính tiên lượng đến kết quả ghép giác mạc nói chung và đặc biệt trên mắt chấn thương do bỏng nói riêng. Tác giả cũng đưa ra phương pháp điều trị giảm tân mạch giác mạc trước khi tiến hành phẫu thuật ghép giác mạc bằng corticosteroid và bevacizumab (tiêm dưới kết mạc và tiêm nhu mô giác mạc) [113],[114].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi khảo sát mối tương quan giữa mức độ tân mạch giác mạc với kết quả phẫu thuật cho thấy có sự ảnh hưởng của

mức độ tân mạch đến kết quả phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Mức độ tân mạch trước phẫu thuật càng nhiều kết quả càng thấp. Đối với mức độ tân mạch nhẹ ( $< 90$  độ), phản ứng thải ghép xuất hiện ở 10 trong tổng số 23 mắt. Đối với mức độ trung bình (90-180 độ) phản ứng thải ghép gặp ở 12/13. Đối với mức độ nặng ( $> 180$  độ) tất cả 2 mắt có phản ứng thải ghép và không hồi phục. Theo Di Zazzo, tân mạch là một trong những nguy cơ cao nhất làm cho phẫu thuật ghép thất bại thông qua phản ứng thải ghép, khi mức độ tân mạch  $> 90$  độ thì tỷ lệ thải ghép tăng lên, khi mức độ tân mạch nặng ( $> 180$  độ) thì 65% các trường hợp xảy ra thải ghép và đa số không hồi phục mặc dù được điều trị thải ghép. Tác giả cũng cho rằng khi tân mạch giác mạc  $> 180$  độ thì trường hợp đó được xếp vào nhóm nguy cơ cao khi ghép giác mạc [84].

#### **4.4.4. Ảnh hưởng của phản ứng thải ghép đến kết quả phẫu thuật**

Thải ghép giác mạc là hiện tượng giác mạc chủ phản ứng chống lại mảnh ghép khi mảnh ghép đồng chủng (allograft). Khi quá trình thải ghép ở giai đoạn phản ứng mảnh ghép (graft reaction) thì các biện pháp điều trị chống thải ghép có thể làm mảnh ghép hồi phục. Khi điều trị chống thải ghép thất bại thì mảnh ghép lúc đó thực sự bị thải loại (graft rejection). Vì vậy không phải tất cả các trường hợp bị phản ứng mảnh ghép đều làm cho phẫu thuật ghép thất bại mà chỉ những trường hợp phản ứng mảnh ghép nhưng không hồi phục thì mới ảnh hưởng xấu đến phẫu thuật ghép.

Các yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ thải ghép bao gồm: không phù hợp về kháng nguyên bạch cầu HLA giữa người nhận và mảnh ghép, tân mạch giác mạc, đường kính mảnh ghép, tình trạng viêm của bề mặt nhãn cầu, các phẫu thuật trước hoặc kết hợp với ghép giác mạc (ví dụ phẫu thuật glôcôm, thay thể thủy tinh, phẫu thuật dịch kính võng mạc) [115]. Trong nghiên cứu

này, chúng tôi chỉ đánh giá được hai yếu tố có thể làm tăng tỷ lệ thải ghép là đường kính mảnh ghép (bảng 3.28) và tân mạch giác mạc (bảng 3.34), trong đó tân mạch là yếu tố làm tăng phản ứng thải ghép.

Basu và cộng sự (2011) cho rằng thải ghép không hồi phục (graft rejection) là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật, làm cho tỷ lệ thất bại tăng cao [70]. Tác giả đã gặp 15 trường hợp trong tổng số 47 mắt ghép xuyên (chiếm 31,9%) bị thải ghép không hồi phục và được xếp vào nhóm thất bại. Tất cả các trường hợp này đều do thải ghép nội mô gây nên. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù tỷ lệ phản ứng thải ghép khá cao với 24/44 mắt (54,5%) nhưng chỉ có 4 mắt (9,09%) thải ghép không hồi phục. Chúng tôi cũng không thấy có sự ảnh hưởng ở mức độ có ý nghĩa thống kê của phản ứng thải ghép đến sự thành công và thất bại của phẫu thuật, sự ảnh hưởng lại ở khía cạnh làm tăng tỷ lệ kết quả trung bình và xấu (bảng 3.36). Theo chúng tôi, tỷ lệ thải ghép không hồi phục cao trong nghiên cứu của Basu được cho là tác giả đã ghép xuyên cho tất cả các trường hợp. Ghép xuyên làm tăng tỷ lệ phản ứng thải ghép nội mô - là loại thải ghép nặng và khó điều trị, từ đó dẫn đến thất bại ghép. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài phẫu thuật ghép xuyên còn có ghép lớp với tỷ lệ là 36,3%. Do đó tỷ lệ phản ứng thải ghép nội mô trong nghiên cứu đã giảm xuống. Vì vậy tỷ lệ thải ghép không hồi phục dẫn đến thất bại ghép trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của Basu. Quan điểm của chúng tôi cũng phù hợp với Clarifi (2012) khi cho rằng không nên tiến hành ghép xuyên cho tất cả các trường hợp, tùy mức độ tổn thương giác mạc để lựa chọn phương pháp ghép phù hợp [98].

Khi phản ứng thải ghép không hồi phục, mảnh ghép trở nên phù, đục, mất tính trong suốt, thị lực giảm thậm chí mù lòa. Mặc dù được điều trị chống thải ghép, giảm phù, dinh dưỡng mảnh ghép tích cực nhưng độ trong của

mảnh ghép không hồi phục. Trên lâm sàng, nhiều trường hợp mảnh ghép phù ộc nhưng tình trạng mắt không đau nhức, không kích thích. Do đó, cần phát hiện sớm phản ứng thải ghép [84], điều trị tân mạch giác mạc [113], dự phòng thải ghép trên những trường hợp có nguy cơ thải ghép cao và điều trị thải ghép tích cực [116].

#### **4.4.5. Ảnh hưởng của khô mắt đến kết quả phẫu thuật**

Trong các rối loạn bề mặt nhãn cầu do bỏng, khô mắt là một vấn đề quan trọng đặt ra nhiều thách thức đối với điều trị bởi khô mắt thường nặng, cơ chế gây bệnh đa dạng và khó đánh giá. Tác nhân gây bỏng trực tiếp phá hủy các tuyến lệ phụ và tế bào đài tiết nhầy ở kết mạc. Sẹo kết mạc do bỏng làm tắc các ống tiết nước mắt của tuyến lệ. Các tổn thương của mi mắt cũng góp phần vào cơ chế gây khô mắt ở bệnh nhân bỏng như hiện tượng xơ cứng các lỗ tuyến meibomius, hiện tượng hở hay biến dạng mi làm cho bề mặt nhãn cầu bị khô [25]. Các phương pháp để chẩn đoán và đánh giá khô mắt thường quy như đánh giá phim nước mắt hoặc chỉ số nhuộm bề mặt nhãn cầu không còn chính xác khi bề mặt nhãn cầu bị tổn thương nặng do bỏng, do đó các tác giả trên thế giới sử dụng test Schirmer I để đánh giá khô mắt và giá trị mốc là 5 mm [117].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khô mắt là một yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật khi khô mắt làm tăng tỷ lệ thất bại ghép (bảng 3.37). Tại thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật, 4 mắt trong số 6 trường hợp khô mắt (với giá trị test Schirmer I < 5mm) là những trường hợp thất bại ghép. Tại thời điểm sau 2 năm theo dõi, tất cả 6 trường hợp khô mắt đều thuộc nhóm kết quả xấu, trong đó 3 trường hợp đã được đóng điểm lệ. Chúng tôi nhận thấy, những trường hợp khô mắt đều mắc bỏng nặng, nhiều tân mạch giác mạc và tỷ lệ thải ghép cao. Khô mắt nặng làm quá trình biểu mô hóa giác mạc chậm hoặc

tróc biểu mô, nuôi dưỡng giác mạc kém, tăng phản ứng viêm trên bề mặt nhãn cầu từ đó tăng sinh tân mạch và sừng hóa biểu mô kết giác mạc.

#### **4.4.6. Ảnh hưởng của phương pháp ghép giác mạc đến kết quả phẫu thuật**

Nghiên cứu của chúng tôi không xác định được sự ảnh hưởng của phương pháp ghép đến kết quả thành công và thất bại của phẫu thuật ghép giác mạc trên mắt bỏng đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu (bảng 3.38). Tuy nhiên kết quả nghiên cứu cho thấy tất cả các trường hợp ghép lớp đều đạt kết quả trung bình hoặc tốt, không có trường hợp nào cho kết quả xấu. Trong khi đó, 4 trường hợp ghép thất bại đều thuộc nhóm ghép xuyên.

Trên thế giới nhiều tác giả cho rằng ghép giác mạc lớp trước sâu thì an toàn, tỷ lệ mảnh ghép sống sót cao hơn so với ghép xuyên [74]. Trong y văn, khi tiến hành phẫu thuật ghép giác mạc trên mắt bỏng, các tác giả mà có số lượng phẫu thuật khá lớn thì lại chọn hoặc ghép xuyên hoặc ghép lớp cho đối tượng bệnh nhân của mình. Sangwan (2005) chọn ghép xuyên cho 15 mắt, Basu (2011) cũng đã tiến hành ghép xuyên cho 47 mắt, Yao lại chọn ghép lớp cho 39 mắt. Các tác giả không đưa ra nhận định ghép xuyên hay ghép lớp đem lại kết quả tốt hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, dường như ghép lớp có kết quả tốt hơn nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Theo chúng tôi, số lượng ghép lớp trong nghiên cứu còn thấp nên chưa đánh giá được sự ảnh hưởng của phương pháp ghép đến sự thành công và thất bại của phẫu thuật. Vì vậy cần có nghiên cứu trên số lượng bệnh nhân lớn hơn.



## **KẾT LUẬN**

Nghiên cứu phương pháp ghép giác mạc bằng hai kỹ thuật (ghép xuyên và ghép lớp trước không hoàn toàn) trên 44 mắt đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu sau bỏng, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

### **1. Kết quả của phẫu thuật ghép giác mạc**

- Phẫu thuật ghép giác mạc trên mắt đã tái tạo bề mặt nhãn cầu sau bỏng là phẫu thuật có kết quả tốt đem lại thị lực cho bệnh nhân bị bỏng di chứng với tỷ lệ thành công là 90,9% ở thời điểm 12 tháng sau phẫu thuật, trong đó kết quả tốt đạt 72,7%, trung bình là 18,2%, xấu là 9,1%.

- Phẫu thuật ghép giác mạc đã mang lại thị lực (đã được chỉnh kính) cho bệnh nhân bỏng với 72,7% các trường hợp đạt mức  $\geq 20/200$ , 43,2% đạt mức  $\geq 20/80$ .

- Tỷ lệ mảnh ghép trong và khá trong đạt 81,8%.

- Phản ứng thái ghép xảy ra với tần suất cao ở 54,5% các trường hợp và trung bình có 2,25 lần thái ghép. Đa số các trường hợp phản ứng thái ghép đều đáp ứng điều trị, 16,7% trong số đó không hồi phục.

- Tỷ lệ hồng mảnh ghép nguyên phát thấp (2,3%). Phẫu thuật ít gặp tai biến và biến chứng trong đó tai biến thủng giác mạc khi ghép lớp là 2,3%, tăng nhãn áp sau ghép là 6,8%, đục thể thủy tinh thứ phát 4,6%. Phẫu thuật không gặp biến chứng nhiễm trùng mảnh ghép hay viêm nội nhãn.

### **2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật**

Nghiên cứu đã xác định được các yếu tố sau ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật:

- Độ bỏng là một yếu tố ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả phẫu thuật, bỏng càng nặng thì kết quả phẫu thuật càng xấu.

- Tân mạch giác mạc trước ghép làm tăng phản ứng thái ghép đặc biệt làm tăng tỷ lệ thái ghép không hồi phục qua đó ảnh hưởng không tốt đến kết quả phẫu thuật khi làm tăng kết quả xấu sau ghép.

- Khô mắt trong bóng mắt giai đoạn di chứng có cơ chế phức tạp. Khô mắt làm tăng tỷ lệ kết quả xấu, từ đó làm tăng tỷ lệ thất bại.

Trong nghiên cứu này, các yếu tố như tuổi và thời gian mắc, phản ứng thải ghép, phương pháp ghép không ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật.

## **ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN**

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam về phẫu thuật ghép giác mạc trên bệnh nhân bỏng mắt ở giai đoạn di chứng đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu mà trước đây chưa được nghiên cứu. Đây là một tình trạng bệnh lý nặng khả năng gây mù lòa cao. Tuy vậy với số lượng bệnh nhân vừa đủ và tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới, kết quả của nghiên cứu cho thấy phẫu thuật ghép giác mạc đã đem lại ánh sáng cho người bệnh bị bỏng mắt ở giai đoạn di chứng.

Nghiên cứu cũng cho thấy khả năng áp dụng một cách đa dạng các kỹ thuật ghép giác mạc, đặc biệt kỹ thuật ghép lớp trước sâu không hoàn toàn cho bệnh nhân bị bệnh lý về giác mạc.

## CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. **Trần Khánh Sâm, Hoàng Thị Minh Châu**, (2014), "*Đánh giá hiệu quả của phương pháp ghép kết mạc rìa tự thân điều trị bỏng mắt*", Tạp chí Nhân khoa Việt Nam, số 34, trang 28-35.
2. **Trần Khánh Sâm, Hoàng Thị Minh Châu**, (2018), "*Đặc điểm lâm sàng và kết quả phẫu thuật ghép giác mạc trên mắt bỏng đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu*", Tạp chí Y học Việt Nam, số 2, tháng 9, trang 160-164.
3. **Trần Khánh Sâm, Hoàng Thị Minh Châu**, (2018), "*Kết quả và các yếu tố ảnh hưởng đến phẫu thuật ghép giác mạc trên mắt bỏng đã được tái tạo bề mặt nhãn cầu*", Tạp chí Y học thực hành, số 1085, trang 16-19.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Merle H., Gerard M., Schrage N. (2008), "[Ocular burns]". *J Fr Ophtalmol.* 31(7): p. 723-34.
2. Hoang-Xuan T., Hannouche D. (2004), "[Medical treatment of ocular burns]". *J Fr Ophtalmol.* 27(10): p. 1175-8.
3. Kuckelkorn R., Redbrake C., Kottek A., et al. (1995), "[Tenon-plasty and early keratoplasty in severe chemical eye burns]". *Ophthalmologie.* 92(4): p. 439-44.
4. Trần Khánh Sâm. (2001), "Hiệu quả phương pháp ghép kết mạc rìa tự thân điều trị bỏng mắt", Luận Văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Vũ Thị Tuệ Khanh. (2003), "Hiệu quả phương pháp ghép phủ màng ối điều trị bỏng mắt", Luận văn tốt nghiệp Thạc sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Nguyễn Xuân Nguyên., Phan Dẫn., Thái Thọ. (1996), "Giải phẫu ứng dụng lâm sàng và sinh lý thị giác". Nhà xuất bản Y học.
7. Trịnh Bình., Phan Đình Địch., Đỗ Kính (2002), "Mô học". Nhà xuất bản Y học.
8. Hoàng Thị Phúc (2012), "Giải phẫu và sinh lý thị giác, Nhãn khoa tập I". Nhà xuất bản Y học.
9. Rigal D, ed. "L' épithelium cornéen". *Anatomie de l' épithelium cornéen.*, 1993, Rapport de la S.F.O, Masson, Paris, 8-12.
10. Klyce S.D. (1998), "Structure and function of the cornea", *The Cornea*, Second edition, Butterworth Heinemann, Washington, p: 3-45.
11. Thoft R.A. (1977), "Conjunctival transplantation". *Arch Ophthalmol.* 95(8): p. 1425-7.
12. Kruse F.E (1993), "Stem cells and cornea epithelial regeneration". *Eye.* 8: p. 170-183.

13. Kruse F.E., Chen J.J., Tsai R.J., et al. (1990), "Conjunctival transdifferentiation is due to the incomplete removal of limbal basal epithelium".*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 31(9): p. 1903-13.
14. Dua H.S. (1998), "The conjunctiva in corneal epithelial wound healing".*Br J Ophthalmol.* 82(12): p. 1407-11.
15. Tseng S.C.G (1989), "Concept and application of limbal stem cells".*Eye.* 3: p. 141-157.
16. Laule A., Cable M.K., Hoffman C.E., et al. (1978), "Endothelial cell population changes of human cornea during life".*Arch Ophthalmol.* 96(11): p. 2031-5.
17. Parrish C.M. C.J.W. (1998), "Cornea trauma". *The Cornea.* Washington: Butterworth-Heinemann.
18. Berman M., Leary R., Gage J. (1980), "Evidence for a role of the plasminogen activator--plasmin system in corneal ulceration".*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 19(10): p. 1204-21.
19. Hughes W.F., Jr. (1946), "Alkali burns of the eye; clinical and pathologic course".*Arch Ophthal.* 36: p. 189-214.
20. Stewart R.M., Sheridan C.M., Hiscott P.S., et al. (2015), "Human Conjunctival Stem Cells are Predominantly Located in the Medial Canthal and Inferior Forniceal Areas".*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 56(3): p. 2021-30.
21. Zhu Y.F., Zheng L.B., Yao Y.F. (2016), "Impression cytological study for ocular surface disorders of late stage eye burns".*Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 20(4): p. 605-12.
22. Sari E.S., Yazici A., Aksit H., et al. (2015), "Inhibitory effect of sub-conjunctival tocilizumab on alkali burn induced corneal neovascularization in rats".*Curr Eye Res.* 40(1): p. 48-55.

23. Blackburn J., Levitan E.B., MacLennan P.A., et al. (2012), "The epidemiology of chemical eye injuries".*Curr Eye Res.* 37(9): p. 787-93.
24. Kheirkhah A., Ghaffari R., Kaghazkanani R., et al. (2013), "A combined approach of amniotic membrane and oral mucosa transplantation for fornix reconstruction in severe symblepharon".*Cornea.* 32(2): p. 155-60.
25. Shi W., Wang T., Gao H., et al. (2009), "Management of severe ocular burns with symblepharon".*Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 247(1): p. 101-6.
26. Thoft R.A., Wiley L.A., Sundarraj N. (1989), "The multipotential cells of the limbus".*Eye (Lond).* 3 ( Pt 2): p. 109-13.
27. Lopez-Garcia J.S., Rivas Jara L., Garcia-Lozano I., et al. (2007), "Histopathologic limbus evolution after alkaline burns".*Cornea.* 26(9): p. 1043-8.
28. Moore J.E., McMullen C.B., Mahon G., et al. (2002), "The corneal epithelial stem cell".*DNA Cell Biol.* 21(5-6): p. 443-51.
29. Thoft R.A. (1989), "The role of the limbus in ocular surface maintenance and repair".*Acta Ophthalmol Suppl.* 192: p. 91-4.
30. Le Q.H., Wang W.T., Hong J.X., et al. (2010), "An in vivo confocal microscopy and impression cytology analysis of goblet cells in patients with chemical burns".*Invest Ophthalmol Vis Sci.* 51(3): p. 1397-400.
31. Lim P., Fuchsluger T.A., Jurkunas U.V. (2009), "Limbal stem cell deficiency and corneal neovascularization".*Semin Ophthalmol.* 24(3): p. 139-48.
32. Hua M.T., Betz P. (2010), "Descemet membrane detachment after alkali ocular surface burn".*Bull Soc Belge Ophthalmol,* (316): p. 85-6.

33. Kuckelkorn R., Kottek A., Schrage N., et al. (1995), "[Long-term results of Tenon-plasty in treatment of severe chemical eye burns]".*Ophthalmologe*. 92(4): p. 445-51.
34. Rama P., Ferrari G., Pellegrini G. (2017), "Cultivated limbal epithelial transplantation".*Curr Opin Ophthalmol*. 28(4): p. 387-389.
35. Sotozono C., Inatomi T., Nakamura T., et al. (2014), "Cultivated oral mucosal epithelial transplantation for persistent epithelial defect in severe ocular surface diseases with acute inflammatory activity".*Acta Ophthalmol*. 92(6): p. e447-53.
36. Satake Y., Higa K., Tsubota K., et al. (2011), "Long-term outcome of cultivated oral mucosal epithelial sheet transplantation in treatment of total limbal stem cell deficiency".*Ophthalmology*. 118(8): p. 1524-30.
37. Liu J., Sheha H., Fu Y., et al. (2011), "Oral mucosal graft with amniotic membrane transplantation for total limbal stem cell deficiency".*Am J Ophthalmol*. 152(5): p. 739-47.e1.
38. Dua H.S., Gomes J.A., King A.J., et al. (2004), "The amniotic membrane in ophthalmology".*Surv Ophthalmol*. 49(1): p. 51-77.
39. A d.R. (1940), "Plastic repair of conjunctival defects with fetal membrane".*Arch Ophthalmol*. 23: p. 522-522.
40. Sorsby A S.H.M. (1946), "Amniotic membrane graft in caustic burn of the eye".*Br J Ophthalmol*. 30: p. 337-345.
41. Tseng S.C. (2001), "Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction".*Biosci Rep*. 21(4): p. 481-9.
42. Kim J.C., Tseng S.C. (1995), "Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severely damaged rabbit corneas".*Cornea*. 14(5): p. 473-84.



43. Solomon A., Pires R.T., Tseng S.C. (2001), "Amniotic membrane transplantation after extensive removal of primary and recurrent pterygia". *Ophthalmology*. 108(3): p. 449-60.
44. Shimazaki J Y.H., Tsubota K, (1997), "Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patient with chemical and thermal burn". *Ophthalmology*. 104: p. 2068-2076.
45. Shimazaki.J S.N., Tsubota.K, (1998), "Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patient with pterygium associated with symblephron". *Br J Ophthalmol*. 82: p. 235-240.
46. Sharma N., Mohanty S., Jhanji V., et al. (2018), "Amniotic membrane transplantation with or without autologous cultivated limbal stem cell transplantation for the management of partial limbal stem cell deficiency". *Clin Ophthalmol*. 12: p. 2103-2106.
47. Azuara-Blanco A., Pillai C.T., Dua H.S. (1999), "Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction". *Br J Ophthalmol*. 83(4): p. 399-402.
48. Mimura T., Yamagami S., Usui T., et al. (2008), "In vivo confocal microscopy of human cornea covered with human amniotic membrane". *Jpn J Ophthalmol*. 52(6): p. 493-496.
49. Koizumi N., Inatomi T., Quantock A.J., et al. (2000), "Amniotic membrane as a substrate for cultivating limbal corneal epithelial cells for autologous transplantation in rabbits". *Cornea*. 19(1): p. 65-71.
50. Tseng S.C., Li D.Q., Ma X. (1999), "Suppression of transforming growth factor-beta isoforms, TGF-beta receptor type II, and myofibroblast differentiation in cultured human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix". *J Cell Physiol*. 179(3): p. 325-35.

51. Shimazaki J., Shinozaki N., Tsubota K. (1998), "Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patients with recurrent pterygium associated with symblepharon". *Br J Ophthalmol.* 82(3): p. 235-40.
52. Tan D.T (1996), "Limbal transplation". *Ophthalmology.* 104: p. 2068-2076.
53. Rao S.K., Rajagopal R., Sitalakshmi G., et al. (1999), "Limbal autografting: comparison of results in the acute and chronic phases of ocular surface burns". *Cornea.* 18(2): p. 164-71.
54. Kenyon K.R T.S.C.G. (1989), "Limbal aurograft transplantattion for ocular surface disorders". *Ophthalmology.* 96: p. 709-723.
55. Frucht-Pery J., Siganos C.S., Solomon A., et al. (1998), "Limbal cell autograft transplantation for severe ocular surface disorders". *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 236(8): p. 582-7.
56. Ronk J.F., Ruiz-Esmenjaud S., Osorio M., et al. (1994), "Limbal conjunctival autograft in a subacute alkaline corneal burn". *Cornea.* 13(5): p. 465-8.
57. Lê Xuân Cung. (2010), "Nghiên cứu phẫu thuật ghép giác mạc xuyên điều trị bệnh loạn dưỡng giác mạc di truyền", Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
58. Nguyễn Trọng Nhân. (2006), "Tuyển tập các công trình nghiên cứu, Tập 1". Nhà xuất bản Y học.
59. Hoàng Thi Minh Châu. (1992), "Nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm phương pháp ghép giác mạc nông xuyên", Luận án Phó tiến sĩ khoa học y dược
60. Phạm Ngọc Đông. (2008), "Nghiên cứu điều trị viêm loét giác mạc nặng bằng phẫu thuật ghép giác mạc xuyên", Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

61. Dohlman C.H., Schneider H.A., Doane M.G. (1974), "Prosthokeratoplasty". *Am J Ophthalmol.* 77(5): p. 694-70.
62. Older J.J., Allansmith M.R. (1975), "Penetrating keratoplasty in a patient with 75% third degree burns". *Ann Ophthalmol.* 7(2): p. 309-11.
63. Panda A., Mohan M., Gupta A.K., et al. (1984), "Keratoplasty in alkali burned corneas". *Indian J Ophthalmol.* 32(5): p. 441-6.
64. Moldovan S.M., Borderie V., Baudrimont M., et al. (1999), "[Treatment of unilateral limbal stem cell deficiency syndrome by limbal autograft]". *J Fr Ophthalmol.* 22(3): p. 302-9.
65. Dua H.S., Azuara-Blanco A. (1999), "Allo-limbal transplantation in patients with limbal stem cell deficiency". *Br J Ophthalmol.* 83(4): p. 414-9.
66. Theng J.T., Tan D.T. (1997), "Combined penetrating keratoplasty and limbal allograft transplantation for severe corneal burns". *Ophthalmic Surg Lasers.* 28(9): p. 765-8.
67. Sangwan V.S., Matalia H.P., Vemuganti G.K., et al. (2005), "Early results of penetrating keratoplasty after cultivated limbal epithelium transplantation". *Arch Ophthalmol.* 123(3): p. 334-40.
68. Chernysh V.F., Boiko E.V., Dolgikh V.M. (2007), "[Penetrating keratoplasty in combination with limbic transplantation in the rehabilitation of patients with total corneal leukomas of burn genesis]". *Vestn Oftalmol.* 123(1): p. 14-7.
69. Baradaran-Rafii A., Ebrahimi M., Kanavi M.R., et al. (2010), "Midterm outcomes of autologous cultivated limbal stem cell transplantation with or without penetrating keratoplasty". *Cornea.* 29(5): p. 502-9.
70. Basu S., Mohamed A., Chaurasia S., et al. (2011), "Clinical outcomes of penetrating keratoplasty after autologous cultivated limbal epithelial transplantation for ocular surface burns". *Am J Ophthalmol.* 152(6): p. 917-924.e1.

71. Gupta N., Farooqui J.H., Patel N., et al. (2018), "Early Results of Penetrating Keratoplasty in Patients With Unilateral Chemical Injury After Simple Limbal Epithelial Transplantation".*Cornea*. 37(10): p. 1249-1254.
72. Figueiredo G.S., Salvador-Culla B., Baylis O.J., et al. (2018), "Outcomes of Penetrating Keratoplasty Following Autologous Cultivated Limbal Epithelial Stem Cell Transplantation".*Stem Cells*. 36(6): p. 925-931.
73. Anwar D.S., Kruger M.M., Mootha V.V. (2014), "Blunt scissors stromal dissection technique for deep anterior lamellar keratoplasty".*Clin Ophthalmol*. 8: p. 1849-54.
74. Singh N.P., Said D.G., Dua H.S. (2018), "Lamellar keratoplasty techniques".*Indian J Ophthalmol*. 66(9): p. 1239-1250.
75. Yao Y.F., Zhang B., Zhou P., et al. (2002), "Autologous limbal grafting combined with deep lamellar keratoplasty in unilateral eye with severe chemical or thermal burn at late stage". 2002/11/05 ed. *Ophthalmology*. Vol. 109. 2011-7.
76. Fogla R., Padmanabhan P. (2005), "Deep anterior lamellar keratoplasty combined with autologous limbal stem cell transplantation in unilateral severe chemical injury".*Cornea*. 24(4): p. 421-5.
77. Qi X., Xie L., Cheng J., et al. (2013), "Clinical results and influential factors of modified large-diameter lamellar keratoplasty in the treatment of total limbal stem cell deficiency".*Cornea*. 32(5): p. 555-60.
78. Gu J., Zhai J., Zhou S., et al. (2016), "Boston Keratoprosthesis Outcomes in Severe Ocular Chemical Burns in Southern China: A Retrospective Study".*Adv Ther*. 33(5): p. 760-73.

79. Shanbhag S.S., Saeed H.N., Paschalis E.I., et al. (2018), "Boston keratoprosthesis type 1 for limbal stem cell deficiency after severe chemical corneal injury: A systematic review". *Ocul Surf.* 16(3): p. 272-281.
80. Narayanan V., Nirvikalpa N., Rao S.K. (2012), "Osteo-odonto-keratoprosthesis - a maxillofacial perspective". *J Craniomaxillofac Surg.* 40(8): p. e426-31.
81. Tan A., Tan D.T., Tan X.W., et al. (2012), "Osteo-odonto keratoprosthesis: systematic review of surgical outcomes and complication rates". *Ocul Surf.* 10(1): p. 15-25.
82. Phillips D.L., Hager J.L., Goins K.M., et al. (2014), "Boston type 1 keratoprosthesis for chemical and thermal injury". *Cornea.* 33(9): p. 905-9.
83. Singh D., Vanathi M., Gupta C., et al. (2017), "Outcomes of deep anterior lamellar keratoplasty following autologous simple limbal epithelial transplant in pediatric unilateral severe chemical injury". *Indian J Ophthalmol.* 65(3): p. 217-222.
84. Di Zazzo A., Kheirkhah A., Abud T.B., et al. (2017), "Management of high-risk corneal transplantation". *Surv Ophthalmol.* 62(6): p. 816-827.
85. Chandler J.W. (1988), "Immunologic consideration in cornea transplantation". *The Cornea.* New York: Churchill Livingstone.
86. Khodadoust A.A., Silverstein A.M. (1969), "Transplantation and rejection of individual cell layers of the cornea". *Invest Ophthalmol.* 8(2): p. 180-95.
87. Eslani M., Baradaran-Rafii A., Movahedan A., et al. (2014), "The ocular surface chemical burns". *J Ophthalmol.* 2014: p. 196827.
88. Sangwan V.S., Fernandes M., Bansal A.K., et al. (2005), "Early results of penetrating keratoplasty following limbal stem cell transplantation". *Indian J Ophthalmol.* 53(1): p. 31-5.

89. Javadi M.A., Yazdani S., Kanavi M.R., et al. (2007), "Long-term outcomes of penetrating keratoplasty in chronic and delayed mustard gas keratitis".*Cornea*. 26(9): p. 1074-8.
90. Canturk S., Akova Y., Oner V. (2010), "Limbal stem cell transplantation with amniotic membrane for the treatment of unioocular chemical burn in children".*J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 47 Online: p. e1-5.
91. Cheung A.Y., Sarnicola E., Govil A., et al. (2017), "Combined Conjunctival Limbal Autografts and Living-Related Conjunctival Limbal Allografts for Severe Unilateral Ocular Surface Failure".*Cornea*. 36(12): p. 1570-1575.
92. Fatima A., Iftekhhar G., Sangwan V.S., et al. (2008), "Ocular surface changes in limbal stem cell deficiency caused by chemical injury: a histologic study of excised pannus from recipients of cultured corneal epithelium".*Eye (Lond)*. 22(9): p. 1161-7.
93. Iyer G., Srinivasan B., Rishi E., et al. (2016), "Large lamellar corneoscleral grafts: tectonic role in initial management of severe ocular chemical injuries".*Eur J Ophthalmol*. 26(1): p. 12-7.
94. Morgan S., Murray A. (1996), "Limbal autotransplantation in the acute and chronic phases of severe chemical injuries".*Eye (Lond)*. 10 ( Pt 3): p. 349-54.
95. Muraine M., Salessy P., Watt L., et al. (2000), "[Limbal autograft transplantation, eight consecutive cases]".*J Fr Ophtalmol*. 23(2): p. 141-50.
96. Mitra S. (2009), "Combined autologous and allograft limbal cell transplantation with penetrating keratoplasty in a case of chemical corneal burn patient".*Oman J Ophthalmol*. 2(3): p. 126-9.
97. Jasinskas V., Rudalevicius P., Miliauskas A., et al. (2013), "Keratoprosthesis surgery as an alternative to keratoplasty".*Medicina (Kaunas)*. 49(6): p. 291-9.

98. Carifi G. (2012), "Clinical outcomes of penetrating keratoplasty after autologous cultivated limbal epithelial transplantation for ocular surface burns".*Am J Ophthalmol.* 153(4): p. 782-3; author reply 783-4.
99. Hamdi I.M., Hamdi M.M. (2017), "Quality of Vision after Deep Anterior Lamellar Keratoplasty (Fluid Dissection) Compared to Penetrating Keratoplasty for the Treatment of Keratoconus".*J Ophthalmol.* 2017: p. 4507989.
100. Ziaei M., Ormonde S.E. (2017), "Descemet's membrane macroperforation during interface irrigation in big bubble deep anterior lamellar keratoplasty".*Oman J Ophthalmol.* 10(3): p. 241-243.
101. Huang O.S., Htoon H.M., Chan A.M., et al. (2018), "Incidence and Outcomes of Intraoperative Descemet Membrane Perforations During Deep Anterior Lamellar Keratoplasty".*Am J Ophthalmol.*
102. Baradaran-Rafii A., Eslani M., Sadoughi M.M., et al. (2013), "Anwar versus Melles deep anterior lamellar keratoplasty for keratoconus: a prospective randomized clinical trial".*Ophthalmology.* 120(2): p. 252-9.
103. Foroutan A., Tabatabaei S.A., Soleimani M., et al. (2016), "Urrets-Zavalía syndrome in different methods of keratoplasty".*Int J Ophthalmol.* 9(9): p. 1358-60.
104. Sarezky D., Orlin S.E. (2017), "Bilateral Urrets-Zavalía Syndrome After Descemet Stripping Automated Endothelial Keratoplasty".*Cornea.* 36(1): p. 113-115.
105. Huang O.S., Mehta J.S., Htoon H.M., et al. (2016), "Incidence and Risk Factors of Elevated Intraocular Pressure Following Deep Anterior Lamellar Keratoplasty".*Am J Ophthalmol.* 170: p. 153-160.

106. Erdurmus M., Cohen E.J., Yildiz E.H., et al. (2009), "Steroid-induced intraocular pressure elevation or glaucoma after penetrating keratoplasty in patients with keratoconus or Fuchs dystrophy".*Cornea*. 28(7): p. 759-64.
107. Price F.W., Jr., Whitson W.E., Collins K.S., et al. (1993), "Five-year corneal graft survival. A large, single-center patient cohort".*Arch Ophthalmol*. 111(6): p. 799-805.
108. Reinhard T., Sundmacher R., Heering P. (1996), "Systemic ciclosporin A in high-risk keratoplasties".*Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 234 Suppl 1: p. S115-21.
109. Vassileva P.I., Hergeldzhieva T.G. (2009), "Avastin use in high risk corneal transplantation".*Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 247(12): p. 1701-6.
110. Mocanu V., Horhat R. (2018), "Prevalence and Risk Factors of Amblyopia among Refractive Errors in an Eastern European Population".*Medicina (Kaunas)*. 54(1).
111. Baylis O., Figueiredo F., Henein C., et al. (2011), "13 years of cultured limbal epithelial cell therapy: a review of the outcomes".*J Cell Biochem*. 112(4): p. 993-1002.
112. Jabbehdari S., Raffi A.B., Yazdanpanah G., et al. (2017), "Update on the Management of High-Risk Penetrating Keratoplasty".*Curr Ophthalmol Rep*. 5(1): p. 38-48.
113. Belghmaidi S., Hajji I., Ennassiri W., et al. (2016), "[Management of corneal neovascularization prior to corneal transplantation: Report of 112 cases]".*J Fr Ophtalmol*. 39(6): p. 515-20.
114. Agarwal S., Angayarkanni N., Iyer G., et al. (2014), "Clinico-biochemical correlation of the effect of subconjunctival bevacizumab for corneal neovascularization".*Cornea*. 33(10): p. 1016-21.



115. Boisjoly H.M., Tourigny R., Bazin R., et al. (1993), "Risk factors of corneal graft failure".*Ophthalmology*. 100(11): p. 1728-35.
116. Wacker K.,Reinhard T. (2016), "[Immunosuppression after corneal transplantation : Clinical standards and novel approaches]".*Ophthalmologe*. 113(5): p. 432-4.
117. Chen J.Q., Zhai J.J., Gu J.J., et al. (2012), "[Preliminary study of Boston keratoprosthesis in treatment of severe late stage ocular chemical burns]".*Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 48(6): p. 537-41.

**PHỤ LỤC 2**  
**MẪU BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

**I. Hành chính:**

- Họ và tên.....Nam / nữ:.....
- Tuổi:.....
- Địa chỉ:.....
- Điện thoại liên lạc:.....
- Họ tên BỐ/mẹ (nếu là trẻ em).....
- Ngày vào viện:.....
- Ngày phẫu thuật ghép giác mạc:.....
- Số hồ sơ bệnh án: .....

**II. Tiền sử:**

2.1. Tuổi mắc bọng:

2.2. Thời gian mắc bọng:

2.3. Hoàn cảnh bị bọng:.....

.....

.....

2.4. Nguyên nhân gây bọng:

- Kiểm:	Vôi	Xi măng	Xút	Khác
---------	-----	---------	-----	------

- A -xít:	HCl	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Khác	
-----------	-----	--------------------------------	------	--

- Nhiệt:	Nhiệt	Nổ khí Hydro	Khác	
----------	-------	--------------	------	--

- Đắt đèn

- Không rõ nguyên nhân

2.5. Độ bọng:

- Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
--------	------	------	------

2.6. Phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu:

- Loại phẫu thuật:	Ghép KM rìa tự thân	Ghép màng ối
--------------------	---------------------	--------------

- Năm phẫu thuật: .....

### III. Tình trạng trước phẫu thuật ghép giác mạc

3.1. Mắt phẫu thuật:      MP                      MT

3.2. Thị lực:.....

3.3. Nhãn áp:.....

3.4. Tình trạng mi mắt:

- Nhắm kín
- Nhắm không kín
- Khuyết mi
- Sụp mi
- Mất lông mi
- Đã ghép niêm mạc môi

3.5. Kết mạc:

- Không còn dính mi cầu
- Còn dính mi cầu: mức độ.....

3.6. Giác mạc:

- Màng xơ mạc: + Không có  
+ <90 độ  
+ 90-180 độ  
+ >180 độ
- Độ đục GM: Độ 1                      Độ 2                      Độ 3                      Độ 4
- Tổn thương biểu mô: Không loét biểu mô                      Loét biểu mô

3.7. Tình trạng nội nhãn (nếu đánh giá được):

- Tiền phòng:.....
- Thể thủy tinh:.....

3.8. Tình trạng khô mắt: Test Schirmer 1: .....

### IV. Phẫu thuật ghép giác mạc

4.1. Ngày phẫu thuật:.....

4.2. Loại phẫu thuật: Ghép xuyên Ghép lớp trước sâu

4.3. Phương pháp vô cảm: Gây mê Gây tê

4.4. Đường kính ghép: 7 mm 7,5 mm 8mm

4.5. Phẫu thuật phối hợp:

- Thay thể thủy tinh
- Tách dính mi cầu
- Khác

4.6. Tai biến PT:

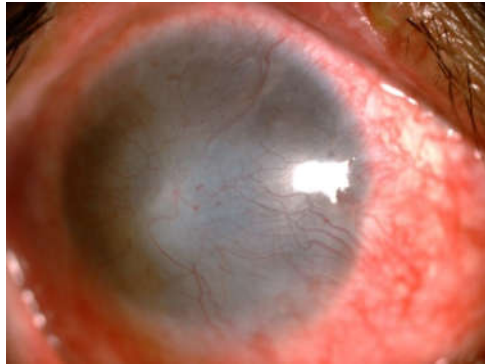
- Thoát dịch kính - Xuất huyết tổng khứ
- Tổn thương MM - Tổn thương thể thủy tinh

#### V. Theo dõi sau mổ

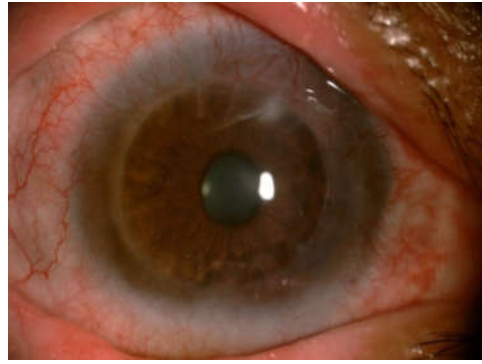
Tiêu chí	Hậuphẫu	Ra viện	1 tháng	3 tháng	6 tháng	1 năm	2 năm
<b>Thị lực</b>							
<b>Nhãn áp</b>							
<b>Nhiễm trùng</b>							
<b>Bờ ghép</b>							
<b>Rò mép mổ</b>							
<b>Lông chỉ</b>							
<b>Áp xe chân chỉ</b>							
<b>Biểu mô hóa</b>							
<b>Độ trong mảnh ghép</b>							
<b>Đục GM giữa 2 lớp</b>							
<b>Tiền phòng</b>							
<b>Mông mắt</b>							

<b>Thử TTT</b>							
<b>P/tr thử ghép BM</b>							
<b>P/tr thử ghép nhu mô</b>							
<b>P/tr thử ghép nội mô</b>							
<b>Schirmer 1</b>							
<b>Các điều trị bổ sung</b>							

PHỤ LỤC 1  
MỘT SỐ HÌNH ẢNH VỀ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT

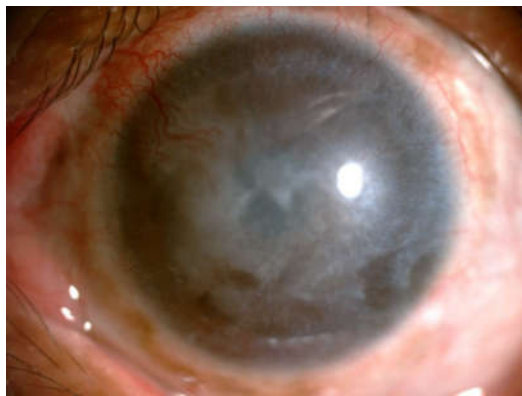


*Trước phẫu thuật*

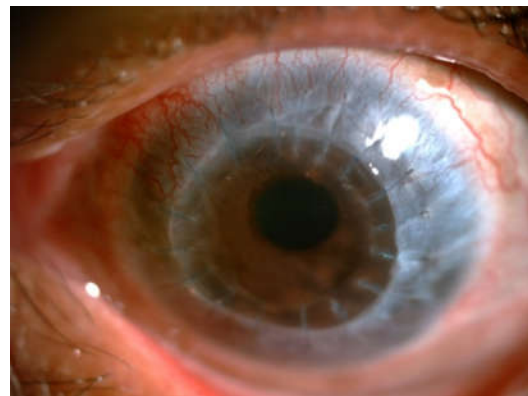


*Sau phẫu thuật 5 năm*

Bệnh nhân: Nguyễn Huy T. bông nhiệt, tái tạo BMNC bằng ghép KM rìa tự thân, ghép xuyên, thị lực 20/40, đạt kết quả tốt

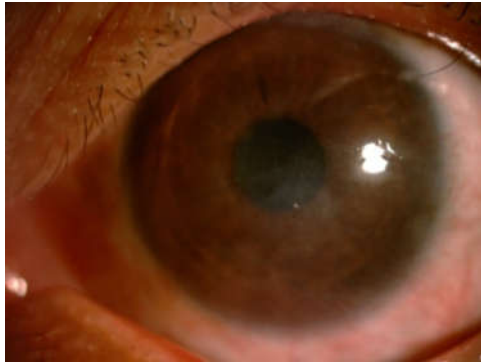


*Trước phẫu thuật*

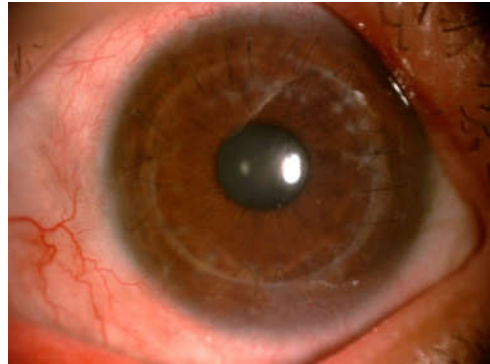


*Sau phẫu thuật*

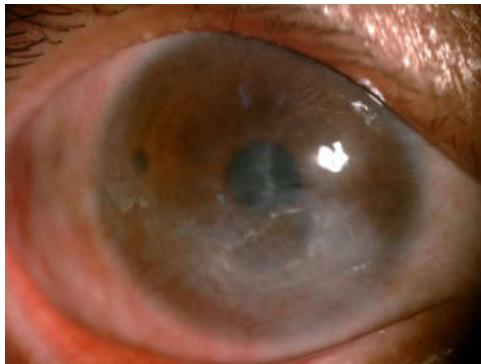
Bệnh nhân: Đặng Như V, bông vôi, tái tạo BMNC bằng ghép KM rìa tự thân, ghép xuyên, Thị lực 20/200, nhược thị, kết quả TB



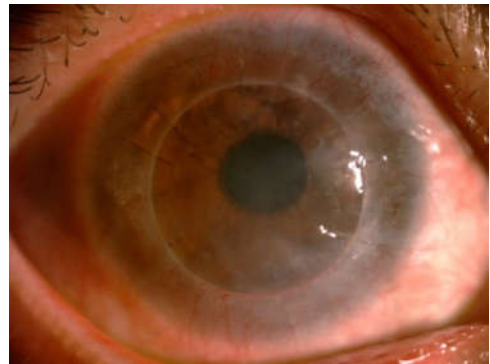
*MT: trước phẫu thuật*



*MT: Sau phẫu thuật*



*MP: trước phẫu thuật*

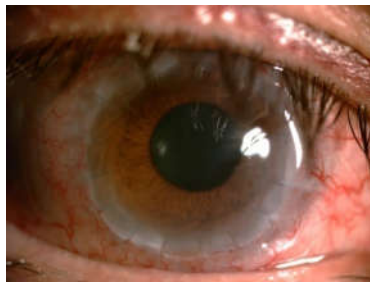


*MP: sau phẫu thuật*

Bệnh nhân: Nguyễn Văn Đ, bong 2 mắt, tái tạo BMNC bằng ghép màng ối, 2 mắt được ghép lớp, TL MT: 20//70, MP: 20/80



*Trước PT*

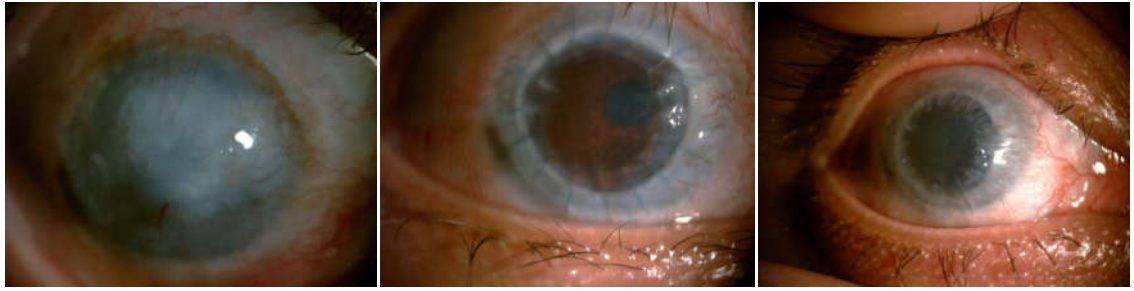


*Sau phẫu thuật 1 năm*



*Sau PT 2 năm: thái ghép*

BN Nguyễn Văn Đ, bong đất đèn, phản ứng thái ghép sau 2 năm, kết quả TB

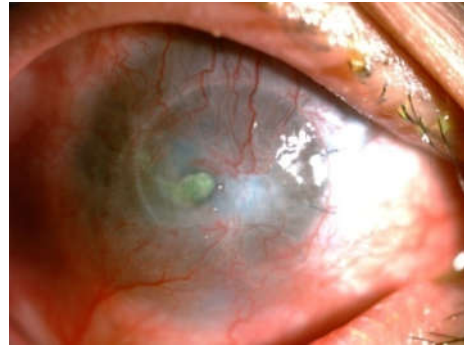


*Trước phẫu thuật*

*Sau PT 6 tháng*

*Sau PT 1 năm: thái ghép*

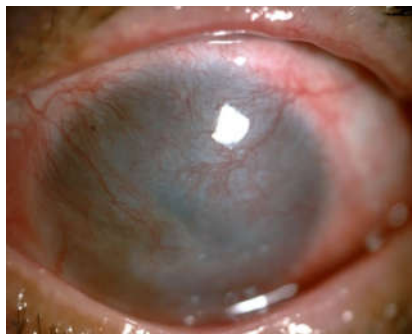
BN Nguyễn Văn T, bóng vôi, tái tạo BMNC bằng ghép Km rìa tự thân, ghép xuyên, sau 1 năm phản ứng thái ghép, kết quả xấu



*Trước phẫu thuật*

*Sau phẫu thuật 1 năm*

BN Đặng Văn P, bóng vôi 2 mắt, tái tạo BMNC bằng ghép màng ối, sau ghép thái ghép và tân mạch tái phát, khô mắt, xếp loại xấu



BN Lê Văn T, bóng khí hydro 2 mắt, ghép màng ối. Sau Ghép GM tân mạch tái phát, khô mắt nặng, thái ghép. xếp loại xấu





*Trước phẫu thuật*

*Lồng chỉ ghép khâu vết*

*Sau PT 1 năm*

BN Nguyễn Thế T, bong vôi, lồng chỉ khâu vết sau ghép.

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



TRẦN KHÁNH SÂM

**NGHIÊN CỨU PHẪU THUẬT GHÉP GIÁC MẠC  
TRÊN MẮT ĐÃ ĐƯỢC TÁI TẠO BỀ MẶT NHÃN CẦU  
SAU BỎNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRẦN KHÁNH SÂM

**NGHIÊN CỨU PHẪU THUẬT GHÉP GIÁC MẠC  
TRÊN MẮT ĐÃ ĐƯỢC TÁI TẠO BỀ MẶT NHÃN CẦU  
SAU BỎNG**

Chuyên ngành : Nhãn khoa

Mã số : 62720157

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

**PGS.TS. Hoàng Thị Minh Châu**

**HÀ NỘI - 2019**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Trần Khánh Sâm, nghiên cứu sinh khóa 34 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhãn khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Hoàng Thị Minh Châu.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 02 tháng 02 năm 2019*

**Người viết cam đoan**

**Trần Khánh Sâm**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Bề mặt nhẵn cầu	BMNC
Bệnh nhân	BN
Đếm ngón tay	ĐNT
Ghép giác mạc lớp trước sâu	DALK
Giác mạc	GM
Kết mạc	KM
Logarithm Minimum Angle of Resolution	LogMAR
Mắt phải	MP
Mắt trái	MT
Mống mắt	MM
Nhãn áp	NA
Phẫu thuật	PT
Phương pháp	P.P
Sáng tối	ST
Thị lực	TL

## MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ .....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN .....	3
1.1. CẤU TRÚC MÔ VÀ MÔ SINH LÝ CỦA GIÁC MẠC .....	3
1.1.1. Lớp phim nước mắt.....	3
1.1.2. Biểu mô giác mạc .....	4
1.1.3. Màng Bowman .....	6
1.1.4. Nhu mô giác mạc .....	7
1.1.5. Màng Descemet.....	9
1.1.6. Nội mô giác mạc.....	9
1.2. CÁC TỔN THƯƠNG BỀ MẶT NHÃN CẦU DO BỎNG DI CHỨNG	10
1.2.1. Các tổn thương tiếp tục của tác nhân gây bỏng .....	10
1.2.2. Các tổn thương kết mạc .....	11
1.2.3. Các tổn thương biểu mô vùng rìa.....	16
1.2.4. Các tổn thương trên giác mạc .....	17
1.3. CÁC PHẪU THUẬT TÁI TẠO BỀ MẶT NHÃN CẦU ĐIỀU TRỊ BỎNG DI CHỨNG .....	20
1.3.1. Ghép màng ối .....	21
1.3.2. Ghép kết mạc rìa tự thân điều trị bỏng di chứng .....	25
1.4. GHÉP GIÁC MẠC TRÊN MẮT BỎNG DI CHỨNG .....	27
1.4.1. Lịch sử của phẫu thuật ghép giác mạc .....	27
1.4.2. Ghép giác mạc xuyên điều trị bỏng di chứng .....	29
1.4.3. Ghép giác mạc lớp trước sâu điều trị bỏng di chứng .....	32
1.4.4. Ghép giác mạc nhân tạo điều trị bỏng di chứng .....	34
1.4.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật ghép giác mạc điều trị bỏng di chứng .....	35
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	43
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	43
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	43
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	43

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	43
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	43
2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	43
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu .....	44
2.2.4. Cách thức nghiên cứu .....	46
2.2.5. Tiêu chí đánh giá kết quả phẫu thuật.....	56
2.2.6. Tiêu chí đánh giá yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật.....	59
2.2.7. Xử lý số liệu .....	60
2.3. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU .....	61
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	62
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN .....	62
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới .....	62
3.1.2. Tuổi mắc bệnh và thời gian mắc bệnh .....	63
3.1.3. Tác nhân gây bệnh và độ bệnh .....	65
3.1.4. Thị lực trước phẫu thuật.....	67
3.1.5. Tình trạng bề mặt nhãn cầu.....	67
3.1.6. Các phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu .....	69
3.2. ĐẶC ĐIỂM PHẪU THUẬT TRONG NGHIÊN CỨU .....	70
3.2.1. Số lượng phẫu thuật đã thực hiện.....	70
3.2.2. Kích thước nền ghép và mảnh ghép .....	71
3.2.3. Phẫu thuật ghép lại giác mạc lần 2 .....	72
3.2.4. Phẫu thuật thể thủy tinh .....	72
3.2.5. Phẫu thuật tái tạo bề mặt nhãn cầu bổ sung.....	73
3.3. KẾT QUẢ CHỨC NĂNG .....	73
3.3.1. Kết quả thị lực .....	73
3.3.2. Kết quả nhãn áp sau phẫu thuật.....	77
3.4. KẾT QUẢ VỀ MẢNH GHEP GIÁC MẠC .....	78
3.4.1. Quá trình biểu mô hóa .....	78
3.4.2. Độ trong mảnh ghép .....	79

3.4.3. Bờ ghép và chỉ khâu .....	81
3.4.4. Phản ứng thải ghép .....	82
3.4.5. Hồng mảnh ghép nguyên phát.....	86
3.5. TAI BIẾN VÀ BIẾN CHỨNG PHẪU THUẬT.....	86
3.6. CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY THỊ LỰC THẤP .....	87
3.7. KẾT QUẢ CHUNG .....	87
3.8. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KẾT QUẢ PHẪU THUẬT.....	89
3.8.1. Ảnh hưởng của tuổi mắc bỏng và thời gian mắc bỏng.....	89
3.8.2. Ảnh hưởng của độ bỏng đến kết quả phẫu thuật.....	90
3.8.3. Ảnh hưởng của tân mạch đến kết quả phẫu thuật .....	91
3.8.4. Ảnh hưởng của phản ứng thải ghép đến kết quả phẫu thuật .....	91
3.8.5. Ảnh hưởng khô mắt đến kết quả phẫu thuật.....	93
3.8.6. Ảnh hưởng phương pháp phẫu thuật đến kết quả phẫu thuật.....	94
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....	95
4.1. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN.....	95
4.1.1. Tuổi và giới .....	95
4.1.2. Nguyên nhân gây bỏng .....	96
4.1.3. Độ bỏng.....	97
4.1.4. Mức độ đục giác mạc.....	97
4.1.5. Tân mạch và màng xơ mạc giác mạc .....	98
4.2. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM PHẪU THUẬT.....	99
4.2.1. Lựa chọn thời điểm phẫu thuật.....	99
4.2.2. Lựa chọn phương pháp ghép giác mạc.....	100
4.2.3. Đường kính ghép .....	103
4.3. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT.....	103
4.3.1. Thị lực .....	103
4.3.2. Nhãn áp .....	107
4.3.3. Thời gian biểu mô hóa giác mạc .....	109
4.3.4. Độ trong mảnh ghép .....	110
4.3.5. Phản ứng thải ghép .....	111



4.4. BÀN LUẬN VỀ CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG TỚI KẾT QUẢ PHẪU THUẬT .....	113
4.4.1. Ảnh hưởng của tuổi mắc bệnh và thời gian mắc bệnh đến kết quả phẫu thuật.....	113
4.4.2. Ảnh hưởng của độ bệnh đến kết quả phẫu thuật.....	115
4.4.3. Ảnh hưởng của tân mạch giác mạc đến kết quả phẫu thuật .....	115
4.4.4. Ảnh hưởng của phản ứng thải ghép đến kết quả phẫu thuật .....	117
4.4.5. Ảnh hưởng của khô mắt đến kết quả phẫu thuật.....	119
4.4.6. Ảnh hưởng của phương pháp ghép giác mạc đến kết quả phẫu thuật	120
KẾT LUẬN.....	121
ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN	
CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1:	Số lượng phẫu thuật theo phương pháp và theo giới .....	71
Bảng 3.2:	Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới .....	63
Bảng 3.3:	Tuổi mắc bọng theo giới .....	63
Bảng 3.4:	Thời gian mắc bọng theo giới .....	64
Bảng 3.5:	Thời gian mắc bọng theo tuổi mắc .....	65
Bảng 3.6:	Tác nhân gây bọng .....	66
Bảng 3.7:	Độ bọng .....	66
Bảng 3.8:	Thị lực bệnh nhân trước phẫu thuật .....	67
Bảng 3.9:	Màng xơ mạch giác mạc .....	68
Bảng 3.10:	Độ trong giác mạc trước phẫu thuật .....	68
Bảng 3.11:	Các tổn thương khác của BMNC .....	69
Bảng 3.12:	Các phẫu thuật tái tạo BMNC .....	69
Bảng 3.13:	Kích thước nền ghép .....	71
Bảng 3.14:	Kết quả thị lực đã chỉnh kính ở các thời điểm .....	74
Bảng 3.15:	Mức tăng thị lực sau phẫu thuật so với trước phẫu thuật .....	75
Bảng 3.16:	Phân bố thị lực sau phẫu thuật 1 tháng theo phương pháp ghép ...	76
Bảng 3.17:	Phân bố thị lực sau phẫu thuật 3 tháng theo phương pháp ghép ...	76
Bảng 3.18:	Phân bố thị lực sau phẫu thuật 1 năm theo phương pháp ghép	76
Bảng 3.19:	Thời gian biểu mô hóa trung bình chung và riêng cho từng nhóm	78
Bảng 3.20:	Độ trong mảnh ghép ở các thời điểm sau phẫu thuật .....	79
Bảng 3.21:	Độ trong mảnh ghép theo nhóm phẫu thuật ở thời điểm 6 và 12 tháng theo dõi .....	80
Bảng 3.22:	Tình trạng bờ ghép .....	81
Bảng 3.23:	Phương pháp khâu và tỷ lệ áp xe chân chỉ, lỏng chỉ .....	82
Bảng 3.24:	Tỷ lệ phản ứng loại mảnh ghép theo phương pháp ghép .....	83
Bảng 3.25:	Hình thái phản ứng thải ghép theo phương pháp ghép .....	83

Bảng 3.26:	Số lần phản ứng loại mảnh ghép .....	84
Bảng 3.27:	Mối liên quan giữa mức độ màng xơ mạch GM với phản ứng thải ghép .....	85
Bảng 3.28:	Mối liên quan của đường kính ghép đến phản ứng thải ghép .	85
Bảng 3.29:	Nguyên nhân gây thị lực thấp .....	87
Bảng 3.30:	Phân loại phẫu thuật .....	87
Bảng 3.31:	Mối liên quan giữa tuổi mắc và thời gian mắc bóng đến kết quả phẫu thuật .....	89
Bảng 3.32:	Mối liên quan giữa tuổi mắc và thời gian mắc đến kết quả tốt và không tốt của phẫu thuật.....	90
Bảng 3.33:	Mối liên quan của độ bóng đến kết quả phẫu thuật .....	90
Bảng 3.34:	Mối liên quan giữa mức độ tân mạch GM và kết quả phẫu thuật .	91
Bảng 3.35:	Mối liên quan giữa phản ứng thải ghép và kết quả phẫu thuật.	92
Bảng 3.36:	Mối liên quan giữa phản ứng thải ghép và kết quả tốt/không tốt của phẫu thuật.....	92
Bảng 3.37:	Mối liên quan giữa khô mắt và kết quả phẫu thuật.....	93
Bảng 3.38:	Mối liên quan giữa phương pháp ghép và kết quả phẫu thuật .	94
Bảng 4.1:	Tiêu chí phân loại mức độ đục (trong) của GM .....	98
Bảng 4.2:	Kết quả thị lực đã được chỉnh kính tốt nhất của các tác giả trên thế giới. ....	107

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Tỷ lệ ghép GM xuyên và ghép GM lớp.....	70
Biểu đồ 3.2:	Tỷ lệ nam/nữ .....	62
Biểu đồ 3.3:	Diễn biến thị lực qua các thời điểm theo giá trị quy đổi LogMAR.....	77
Biểu đồ 4.1:	Mức tăng thị lực ở các thời điểm .....	104
Biểu đồ 4.2:	Thị lực trước PT và sau PT 12 tháng .....	106
Biểu đồ 4.3:	Độ trong giác mạc trước PT và sau PT 12 tháng.....	111

## DANH MỤC ẢNH, HÌNH

Hình 1.1.	Biểu mô giác mạc .....	4
Hình 1.2.	Quá trình biểu mô hóa giác mạc từ tế bào gốc vùng rìa .....	6
Hình 1.3.	Màng Bowman .....	7
Hình 1.4.	Cấu trúc nhu mô giác mạc .....	8
Hình 1.5.	Màng xơ mạch và dính mi cầu .....	14
Hình 1.6.	Dính mi cầu sau, diện tích <90 độ.....	15
Hình 1.7.	Biểu mô kết mạc luôn kèm tế bào tiết nhầy .....	18
Hình 1.8.	Tổn thương biểu mô GM .....	18
Hình 1.9.	BMNC được tái tạo bằng ghép màng ối.....	24
Hình 1.10.	BMNC được tái tạo bằng ghép kết mạc rìa tự thân .....	27
Hình 2.1.	Bộ dụng cụ phẫu thuật .....	47
Hình 2.2.	Giác mạc ghép .....	48
Hình 2.3.	Đặt vòng cố định củng mạc .....	50
Hình 2.4.	Đánh dấu GM .....	51
Hình 2.5.	Khoan GM .....	51
Hình 2.6.	Khoan và khâu mảnh ghép .....	51
Hình 3.1.	Bệnh nhân Nguyễn Văn T, 16 tuổi .....	72
Hình 3.2.	Bệnh nhân Lê Văn T: ghép giác mạc xuyên và thay thể thủy tinh ....	73
Hình 3.3.	Quá trình biểu mô hóa chậm .....	78
Hình 3.4.	Độ trong giác mạc sau phẫu thuật ghép giác mạc .....	80
Hình 3.5.	Áp xe chân chỉ .....	82
Hình 3.6.	Hồng mảnh ghép nguyên phát .....	86
Hình 3.7.	Hình ảnh về kết quả phẫu thuật.....	88
Hình 3.8.	Phản ứng thải ghép .....	92
Hình 3.9.	Tình trạng khô mắt trên mắt ghép GM do bỏng .....	93

