

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

DƯƠNG ĐÌNH TOÀN

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHẪU THUẬT NỘI SOI
TẠO TỖN THƯƠNG DƯỚI SỤN VÀ GHÉP KHỐI
TẾ BÀO GỐC TỦY XƯƠNG TỰ THÂN TRONG
ĐIỀU TRỊ THOÁI KHÓA KHỚP GỐI**

Người hướng dẫn khoa học :

1. PGS.TS. Đào Xuân Tích

2. PGS.TS. Nguyễn Thị Thu Hà

Chuyên ngành : Chấn thương Chỉnh hình và Tạo hình

Mã số : 62720129

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2015

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



DƯƠNG ĐÌNH TOÀN

**NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG PHẪU THUẬT NỘI SOI
TẠO TỔN THƯƠNG DƯỚI SỤN VÀ GHÉP KHỐI
TẾ BÀO GỐC TỬY XƯƠNG TỰ THÂN TRONG
ĐIỀU TRỊ THOÁI HÓA KHỚP GỐI**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2015

CHỮ VIẾT TẮT

BMI:	Body Mass Index (chỉ số khối cơ thể)
BC:	Bạch cầu
CFU-F:	Colony-Forming Unit – Fibroblast (Đơn vị tạo cụm nguyên bào sợi)
CHT:	Cộng hưởng từ
CD:	Cluster of Differentiation (Cụm biệt hóa)
CLCS:	Chất lượng cuộc sống
DBC:	Diện bánh chè
DCC:	Dây chằng chéo
DLC:	Diện lõi cầu
DTX	Dịch tủy xương
GF:	Growth Factors (yếu tố tăng trưởng)
HA:	Hyaluronic acid (Axít Hyaluronic)
HC:	Hồng cầu
HCL:	Hồng cầu lưới
HSC:	Hematopoietic Stem Cells (Tế bào gốc tạo máu)
HST:	Huyết sắc tố
KOOS:	Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (Thang điểm lượng giá chức năng khớp khớp gối)
LCNXĐ:	Lõi cầu ngoài xương đùi
LCTXĐ:	Lõi cầu trong xương đùi
MCN:	Mâm chày ngoài
MCT:	Mâm chày trong
MSC:	Mesenchymal Stem Cells (Tế bào gốc trung mô)
NSK:	Nội soi khớp
PRP:	Plate Rich Plasma (Huyết thanh giàu tiểu cầu)
TB:	Tế bào
TBG:	Tế bào gốc
TBGTX:	Tế bào gốc tủy xương

TC: Tiểu cầu
THKG: Thoái hóa khớp gối
VAS: Visual Analog Scale (Thước đo mức độ đau)
XQ: X-quang

DANH MỤC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1: Danh sách một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng.....	45
Bảng 3.1: Phân bố bệnh theo tuổi, giới, nghề nghiệp.....	69
Bảng 3.2: Phân bố bệnh theo chỉ số khối cơ thể (BMI).....	69
Bảng 3.3 : Bên khớp được phẫu thuật.....	70
Bảng 3.4: Các biểu hiện lâm sàng chính.....	70
Bảng 3.5: Điểm VAS trước mổ.....	71
Bảng 3.6: Phân bố bệnh nhân theo mức độ THKG trên phim Xquang..	72
Bảng 3.7: Vị trí, mức độ THKG theo điểm Noyes.....	72
Bảng 3.8: Mối liên quan giữa mức độ THKG với chỉ số BMI.....	73
Bảng 3.9: Mối liên quan giữa mức độ THKG với điểm KOOS.....	74
Bảng 3.10: Liên quan giữa mức độ THKG với nghề nghiệp.....	74
Bảng 3.11: Liên quan giữa mức độ THKG với tuổi.....	75
Bảng 3.12: Mối liên quan giữa mức độ THKG với giới.....	75
Bảng 3.13: Phân bố theo vị trí, diện tích và mức độ tổn thương sụn khớp trong mổ.....	76
Bảng 3.14: Các tổn thương kèm theo.....	79
Bảng 3.15: Đặc điểm TB máu ngoại vi trước và sau lấy DTX.....	79
Bảng 3.16: Phân bố thành phần tế bào tuỷ xương của nhóm nghiên cứu.....	80
Bảng 3.17: Phân bố tế bào tuỷ xương theo giới.....	80
Bảng 3.18: Phân bố tế bào tuỷ xương theo tuổi.....	81
Bảng 3.19: Phân bố tế bào tuỷ xương theo bệnh lý phối hợp.....	81
Bảng 3.20: Đặc điểm thành phần các tế bào và tế bào gốc tạo máu.....	82
Bảng 3.21: Số lượng tế bào tạo cụm CFU-F.....	83
Bảng 3.22: Điểm Noyes và thể tích sụn đo được sau mổ 12-24 tháng...	88
Bảng 3.23: Liên quan giữa cải thiện lâm sàng sau mổ 12 tháng với các yếu tố giới, chỉ số BMI, mức độ thoái hóa gối.....	88

Bảng 4.1:	So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả về số lượng, tỷ lệ tế bào CD34(+) của tủy xương.....	98
Bảng 4.2:	So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác về thành phần tế bào có nhân, đơn nhân và tiểu cầu trong khối TBGTX.....	101
Bảng 4.3:	So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác về thành phần tế bào CD34(+), số cụm CFU-F trong khối TBGTX.....	103

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

	Trang
Biểu đồ 3.1: Phân bố điểm KOOS trung bình trước mổ.....	71
Biểu đồ 3.2: Phân bố tỷ lệ % các mức độ tổn thương sụn trên CHT theo Noyes.....	73
Biểu đồ 3.3: Phân bố tỷ lệ % về mức độ tổn thương sụn khớp trong mổ	77
Biểu đồ 3.4: Phân bố diện tích tổn thương sụn độ III tại các vị trí của khớp gối.....	78
Biểu đồ 3.5: Phân bố diện tích tổn thương sụn độ II tại các vị trí của khớp gối.....	78
Biểu đồ 3.6: Tương quan giữa số lượng tế bào CD34(+) với số lượng tế bào có nhân.....	83
Biểu đồ 3.7: Mối tương quan giữa tuổi bệnh nhân và số lượng cụm CFU-F.....	84
Biểu đồ 3.8: Tương quan giữa số lượng tế bào đơn nhân với số lượng cụm CF-F.....	85
Biểu đồ 3.9: Cải thiện tình trạng đau theo điểm VAS.....	86
Biểu đồ 3.10: Cải thiện chức năng khớp gối theo KOOS.....	87
Biểu đồ 3.11: Điểm KOOS trung bình chung trước và sau mổ.....	87
Biểu đồ 3.12: Biểu đồ tương quan giữa điểm KOOS tăng và số lượng tế bào CD34(+) được tiêm vào khớp gối.....	89
Biểu đồ 3.13: Tương quan giữa điểm KOOS tăng và số lượng tế bào tạo cụm CFU-F được bơm vào khớp gối.....	90

DANH MỤC HÌNH ẢNH

	Trang
Hình 1.1:	Sụn khớp gối..... 4
Hình 1.2:	Các thành phần chính cấu tạo nên sụn..... 6
Hình 1.3:	Các lớp cấu trúc của sụn khớp..... 6
Hình 1.4:	Hình ảnh minh họa tổn thương đại thể sụn khớp..... 9
Hình 1.5:	XQ chụp gối theo các tư thế..... 13
Hình 1.6:	Hình ảnh XQ sau thay khớp gối bán phần và toàn phần..... 25
Hình 1.7:	Khả năng tự tái tạo và biệt hoá của TBG..... 27
Hình 1.8:	Hoạt động của TBG..... 29
Hình 1.9:	Biệt hoá TBG phôi và TBG người trưởng thành..... 30
Hình 1.10:	Quá trình tạo mô mới từ TBG của tủy xương..... 31
Hình 1.11:	Khả năng biệt hoá đa dòng của TBG trung mô..... 34
Hình 2.1:	Ảnh minh họa phân độ tổn thương sụn diện bánh chè của khớp chè đùi..... 55
Hình 2.2:	Tư thế bệnh nhân khi thu gom DTX..... 57
Hình 2.3:	Vị trí chọc hút dịch tủy xương từ xương chậu..... 58
Hình 2.4:	Dụng cụ chọc hút, kỹ thuật chọc hút DTX và thể tích DTX sau chọc hút..... 59
Hình 2.5:	Phòng tách chiết, xử lý DTX..... 59
Hình 2.6:	Tư thế BN trong mổ nội soi gối..... 60
Hình 2.7:	Dụng cụ tạo tổn thương dưới sụn của hãng Stryker..... 61
Hình 2.8:	Lỗ vào trước trong và trước ngoài trong thì nội soi gối... 61
Hình 2.9:	Ba khoang khớp gối..... 61
Hình 2.10:	Tạo tổn thương dưới sụn khi đang ga rô..... 62
Hình 2.11:	Bơm khối TBGTX vào khớp gối..... 63
Hình 2.12:	Mô phỏng mức độ đau trên thước đo VAS 65
Hình 4.1:	Sơ đồ biệt hóa tế bào gốc tủy xương..... 105

Hình 4.2:	Minh họa quá trình phục hồi sụn sau tạo tổn thương dưới sụn và ghép khối TBGTX.....	108
Hình 4.3:	Hình ảnh dị vật khớp gối và tổn thương sụn khớp.....	110
Hình 4.4:	Hình ảnh mô học của sụn khớp phục hồi sau tạo tổn thương dưới sụn.....	113
Hình 4.5:	Hình chụp vết mổ và sẹo sau mổ.....	120
Hình 4.6:	Hình ảnh trích dẫn tổn thương sụn trong mổ và phục hồi sau mổ.....	128
Hình 4.7:	Hình ảnh trích dẫn mẫu sinh thiết sụn sau mổ.....	128
Hình 4.8:	Hình ảnh trích dẫn mô bệnh học sụn mới phục hồi.....	128
Hình 4.9:	Hình ảnh trích dẫn phim Xquang trước và sau mổ.....	129
Hình 4.10:	Hình ảnh trích dẫn phim CHT trước và sau mổ.....	129

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp gối (THKG) là bệnh thường gặp trong nhóm bệnh lý mãn tính của người có tuổi, gây ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Ngày nay THKG đang trở thành mối quan tâm đặc biệt ở các nước có tuổi thọ trung bình cao, nền kinh tế phát triển. Trước những tác động của sự phát triển kinh tế xã hội, bệnh nhân THKG có xu hướng ngày càng tăng về số lượng và giảm về độ tuổi [1].

Tổn thương đặc trưng của THKG là sự bong gãy, mất dần sụn khớp do hậu quả của sự mất cân bằng giữa quá trình sinh tổng hợp và hủy hoại sụn khớp [2]. Khi sụn khớp bị tổn thương hay già hóa, sụn không có khả năng tự phục hồi do không có mạch nuôi, vì vậy, điều trị THKG ở giai đoạn đầu chỉ là điều trị triệu chứng. Khi THKG đã bước sang giai đoạn muộn, điều trị nội khoa không còn hiệu quả, chỉ định thay khớp cho đến nay là lựa chọn hàng đầu. Tuy nhiên, thay khớp là một phẫu thuật lớn, chi phí cao, tỷ lệ biến chứng nhiều, không phải tất cả bệnh nhân THKG đều có điều kiện để thay khớp. Theo Christopher, năm 2008 tại Mỹ có khoảng 4968 người chết, 2788 trường hợp tắc mạch phổi, 2908 trường hợp nhồi máu cơ tim và 4670 mắc các chứng về đường hô hấp liên quan đến tai biến và biến chứng của phẫu thuật thay khớp [3]. Mặt khác, bệnh nhân sau thay khớp phải đối mặt với những lần mổ thay lại (Revision) do khớp hết thời gian sử dụng, đặc biệt đối với bệnh nhân còn trẻ. Theo một nghiên cứu tại Mỹ khi theo dõi trên 10 nghìn khớp gối sau thay, số khớp gối bị hỏng dưới 10 năm gặp cao hơn gần 3 lần ở nhóm dưới 55 tuổi (15%) so với nhóm trên 70 tuổi (6%) [4, 5]. Đứng trước thực tế này, nghiên cứu một phương pháp điều trị giúp bảo tồn khớp hoặc đẩy lùi được thời gian thay khớp đã trở nên cấp thiết đối với các nhà lâm sàng, và liệu pháp

tế bào gốc (TBG) là một hướng nghiên cứu mới đã và đang được áp dụng trên thế giới, bước đầu có hiệu quả.

Với khả năng tự tái tạo và biệt hóa thành những tế bào chuyên biệt, đa dòng trong những điều kiện nhất định, TBG được xem như là một nguồn “nguyên liệu” dự trữ của cơ thể để sửa chữa, tái tạo, thay thế những mô, tổ chức bị tổn thương hay già hóa, trong đó có mô sụn [3]. Trên thế giới, đã có nhiều công trình nghiên cứu ở các giai đoạn tiền lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng, đã chứng minh khả năng tăng sinh, biệt hóa thành tế bào sụn từ TBG, giúp phục hồi mô sụn. Wakitani (1994) và cộng sự thông báo những trường hợp đầu tiên sử dụng TBG trung mô từ dịch tủy xương tự thân để điều trị THKG [6]. Đến năm 2011, ông thông báo 45 khớp gối thoái hóa tiên phát ở giai đoạn muộn, được điều trị bằng ghép TBG tủy xương (TBGTX) tự thân, thời gian theo dõi trung bình 75 tháng (xa nhất là 11 năm), triệu chứng lâm sàng được cải thiện rõ rệt, tại thời điểm thông báo, chưa có bệnh nhân nào trong lô nghiên cứu phải phẫu thuật thay khớp, không gặp biến chứng [7]. Một nghiên cứu tương tự của Centeno và cộng sự được tiến hành trên 339 khớp gối thoái hóa, với thời gian theo dõi xa nhất là 6 năm, kết quả tương tự, không có biến chứng [8].

Tại Việt Nam, trong lĩnh vực chấn thương chỉnh hình, Nguyễn Mạnh Khánh (2011) nghiên cứu trên 65 bệnh nhân khớp giả thân xương chày, được ghép khối TBGTX tự thân lấy từ xương chậu [9]. Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự báo cáo điều trị hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi cho 30 bệnh nhân bằng ghép TBGTX tự thân [10]. Ngoài ra, đề tài khoa học công nghệ cấp nhà nước: “nghiên cứu xây dựng qui trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị các tổn thương cơ, xương, khớp” do Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 chủ trì, đã được nghiệm thu 12/2011 [11]. Kết quả từ những nghiên cứu trên đây đã mở ra một hướng nghiên cứu ứng dụng mới trong điều trị một số

bệnh lý về xương khớp, trong đó có bệnh lý THKG. Tại Việt Nam, điều trị THKG bằng TBG cho đến nay chưa có một báo cáo nào được công bố. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành đề tài **“nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi tạo tổn thương dưới sụn và ghép khối tế bào gốc tủy xương tự thân trong điều trị thoái hóa khớp gối”** với hai mục tiêu:

1- Nghiên cứu đặc điểm một số chỉ số tế bào tủy xương và khối tế bào gốc tách từ dịch tủy xương của bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

2- Đánh giá kết quả điều trị thoái hóa khớp gối bằng nội soi tạo tổn thương dưới sụn và ghép khối tế bào gốc tủy xương tự thân.

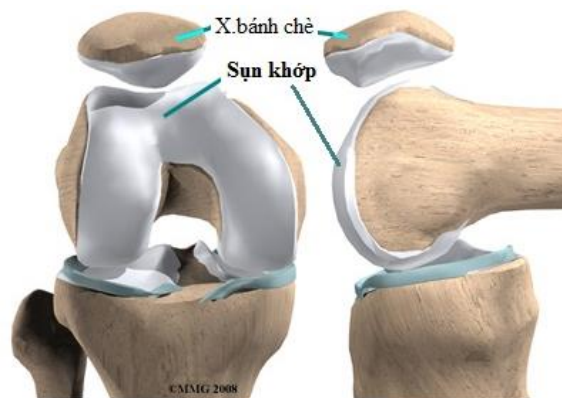
Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG SỤN KHỚP

Khớp gối là một khớp phức hợp, bao gồm 2 khớp: khớp lồi cầu (giữa xương đùi và xương chày) và khớp phẳng (giữa xương đùi và xương bánh chèo). Bao bọc quanh khớp gối là hệ thống dây chằng vững chắc. Cũng như những khớp khác, diện khớp của khớp gối được bao phủ bởi một lớp sụn, có bản chất là sụn trong (hyaline), có đặc tính trơn, nhẵn, đàn hồi, có khả năng chịu lực tốt [12].

Về cấu trúc, sụn khớp là một tổ chức liên kết đặc biệt che phủ toàn bộ diện khớp (Hình 1.1). Đại thể, sụn có màu trắng, trong, vi thể, sụn được cấu tạo bởi tế bào sụn và chất căn bản (gồm nước, collagen, proteoglycan, tế bào sụn và chất nền protein, lipid). Sụn khớp không có mạch máu, thần kinh và bạch huyết. Khi bị tổn thương sụn không có khả năng tự liền [13].



Hình 1.1. Sụn khớp gối

Nguồn: theo Miguel Angel Saavedra (2012) [14]

1.1.1. Thành phần của sụn khớp [13, 15].

- *Collagen typ II (10-20%):*

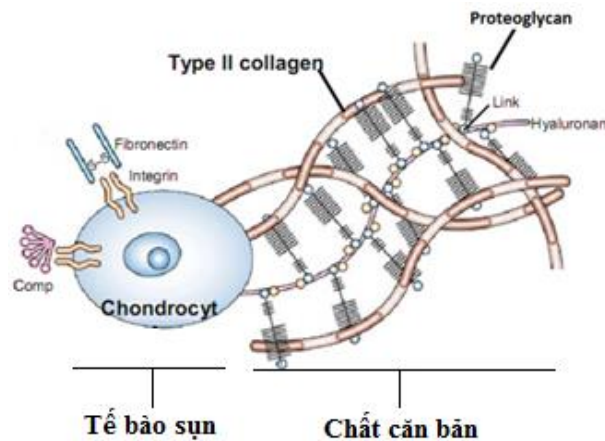
Các sợi collagen kiểm soát khả năng chịu đựng sức co giãn của sụn. Đặc trưng của sụn là collagen typ II chiếm 90% trong sụn thường và sụn thoái khớp. Collagen có cấu trúc phức tạp, gồm 3 dải polypeptid quấn vào nhau chằng chịt tạo bộ ba chân vịt. Chỉ có collagenase mới mới có khả năng phá hủy collagen tự nhiên trong môi trường có pH sinh học. Hoạt động của collagenase thường có trong sụn của khớp thoái hóa, không có ở sụn thường.

– ***Proteoglycan (4-7%):***

Proteoglycan (PG) tạo nên thành phần cơ bản thứ hai của sụn, chịu trách nhiệm về mức độ chịu đựng sức ép và giữ lại một lượng lớn dung môi. PG được tạo thành từ một protein với các giải bên glycosaminoglycan rất giàu tế bào sụn và keratane sulfate. Cấu trúc này tạo nên những đám lớn kết nối với nhau bằng một dải axit hyaluronic được cố định qua một protein liên quan. Số lượng các PG tăng lên từ trên bề mặt xuống đến đáy sụn.

– ***Tế bào sụn***

Tế bào sụn (chondrocytes): là tế bào trung mô chuyên biệt cao, cùng với collagen, PG, chất nền protein và lipit tạo nên sụn khớp. Tế bào sụn nằm rải rác khắp mô sụn. Trong quá trình phát triển của sụn, tế bào sụn không thay đổi về thể tích, có hình gần tròn. Tuy nhiên tế bào sụn có thể thay đổi hình thái tùy theo tuổi, tình trạng bệnh lý, vị trí chịu lực. Tế bào sụn thích hợp trong môi trường kỵ khí, được nuôi dưỡng bởi dịch khớp tiết ra từ bao hoạt dịch bằng hình thức khuếch tán. Tế bào sụn tổng hợp nên chất căn bản, dưới sự kích thích bởi các yếu tố hóa học (các cytokine và các yếu tố tăng trưởng) và yếu tố vật lý (lực tải, áp lực thủy tĩnh).



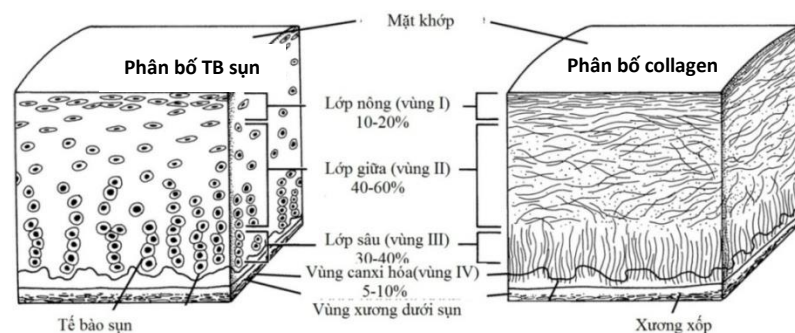
Hình 1.2: Các thành phần chính cấu tạo nên sụn

Nguồn: theo Justus Gille (2010) [13]

- Các thành phần khác:

Nước chiếm 65-80% chất căn bản (hay chất nền) của sụn. Ngoài ra, trong chất căn bản còn có aggrecan, collagen type (V, VI, IX, X, XI), protein, hyaluronate, fibronectin, và lipid, chiếm <5%. Cho đến nay, vai trò của các thành phần này vẫn chưa hiểu rõ.

1.1.2. Cấu trúc của sụn khớp: các thành phần cấu tạo nên sụn khớp được sắp xếp theo 4 lớp (vùng) từ nông đến sâu (Hình 1.3), gồm:



Hình 1.3. Các lớp cấu trúc của sụn khớp

Nguồn: theo Justus Gille (2010)[13]

+ **Lớp nông (vùng I):** có khả năng chống được lực trượt bởi các sợi collagen mảnh, nằm tiếp tuyến với bề mặt khớp, nhờ vậy, khớp vẫn giữ được

hình thái bình thường mặc dù diện khớp luôn trượt lên nhau mỗi khi vận động. Trong lớp nông, tế bào sụn có hình dẹt, tập trung nhiều sợi collagen và nước, trong khi proteoglycan lại có mật độ thấp.

+ **Lớp giữa (vùng II):** Đặc trưng bởi các sợi collagen có đường kính lớn, nằm bất chéo, đan xen và vây quanh tế bào sụn. Mật độ proteoglycan tăng lên. Vì vậy, lớp này có khả năng chịu được lực nén cao.

+ **Lớp sâu (vùng III):** Lớp sâu có mật độ proteoglycan cao nhất, ít nước nhất. Các sợi collagen có đường kính lớn, nằm theo hướng vuông góc với bề mặt khớp. Các tế bào sụn sắp xếp thành hình trụ .

+ **Vùng canxi hóa ((vùng IV):** Lớp này nằm giữa vùng sụn và xương dưới sụn, có vai trò như “mỏ neo” giữ chặt lớp sụn và lớp xương dưới sụn. Vùng này được đặc trưng bởi các sợi collagen sắp xếp theo hình nan hoa, mật độ proteoglycan thấp, tập trung nhiều muối canxi.

+ **Lớp xương dưới sụn:** Là lớp dưới tiếp giáp vùng IV, thuộc xương xốp.

1.1.3. Cơ sinh học của sụn khớp

Cấu trúc không gian ba chiều của collagen tạo nên chức năng và sức căng của sụn với sự hỗ trợ của mô khác. Mạng lưới collagen tác động đến sức căng bởi cấu trúc sợi của collagen, chúng cản trở sự biến dạng của mô theo chiều các sợi collagen. Cấu trúc không đồng nhất của sụn dẫn đến sự chuyển động không đồng đều của dịch kẽ, sự căng không đồng đều dưới tác động của tải trọng, phụ thuộc vào chiều sâu hình dạng tế bào và sự căng của sụn. cấu trúc không đồng nhất của sụn có lẽ được tạo thành bởi sự sắp xếp lại các sợi collagen trong quá trình trưởng thành và quá trình chịu tải... [16]

1.1.4. Vai trò của sụn khớp

- + Sụn có vai trò như lớp đệm bao bọc đầu xương của khớp, giúp khớp tránh được tổn thương do các lực va đập, lực nén.
- + Giảm ma sát giữa các thành phần của khớp do bề mặt của sụn nhẵn, nhót.
- + Phân phối đều lực tác động lên đầu xương, giúp đầu xương dưới sụn giảm thiểu lực tác động do trọng lượng cơ thể [17].

1.2. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH THOÁI HÓA KHỚP (THK)

1.2.1. Định nghĩa

THK là tình trạng suy giảm chức năng của sụn khớp, biểu hiện là sự mòn và rách dần sụn khớp, do hậu quả của sự mất cân bằng giữa hai quá trình tổng hợp và hủy hoại sụn và xương dưới sụn.

Bệnh có tính chất mạn tính, gây đau đớn và biến dạng khớp, không do viêm đặc hiệu, hay gặp ở khớp ngoại biên và những khớp chịu sức nặng của cơ thể như khớp gối, khớp háng [2, 18].

1.2.2. Cơ chế bệnh sinh và những biến đổi tại khớp của THK

1.2.2.1. Những biến đổi tại khớp trong bệnh THK

1.2.2.1.1. Biến đổi về sụn [19, 20]

Trong bệnh lý THK, sụn khớp là tổ chức chính bị tổn thương. Sự đánh giá những thay đổi cấu trúc sụn khớp là mấu chốt để tìm hiểu cơ chế bệnh sinh.

- *Biến đổi đại thể*: Sụn khớp khi bị tổn thương thoái hóa chuyển sang màu vàng nhạt hay nâu, mất tính đàn hồi, mỏng đi, khô và nứt. Khi bệnh tiếp tục tiến triển nặng lên sẽ xuất hiện những vết loét, mất dần tổ chức sụn làm trơ ra các đầu xương phía dưới, phần diềm xương, mọc thêm gai xương.



Hình 1.4. Hình ảnh minh họa các mức độ tổn thương sụn khớp

Nguồn: theo Linda (2001) [19, 20]

- *Biến đổi vi thể*: mô bệnh học bệnh thoái hóa khớp được phân thành 6 độ theo hội nghị cứu thoái hóa khớp quốc tế.

- Độ 1: mặt sụn khớp còn nguyên vẹn, bằng phẳng, tế bào còn sinh sản, xơ hóa ít, vùng giữa và vùng sâu của sụn khớp không ảnh hưởng.

- Độ 2: bề mặt diện khớp bị gián đoạn, xơ hóa kèm theo tăng sinh tế bào, chất cơ bản của mô sụn tăng khả năng bắt màu thuốc nhuộm và tế bào hoại tử ở vùng giữa của sụn khớp.

- Độ 3; có vết nứt đứng dọc kéo dài vào vùng giữa của sụn khớp. Xơ hóa của chất cơ bản lan vào vùng giữa của sụn khớp. Thoái hóa khớp tiến triển các vết nứt có thể tách ra các nhánh và kéo dài vào vùng sâu của sụn khớp, có các tế bào chết ở các vùng giáp với các vết nứt.

- Độ 4: sụn khớp bị chợt loét, mất chất cơ bản của mô sụn ở giai đoạn sớm biểu hiện bằng bong lá sụn mỏng khỏi vùng nông của sụn khớp, khi các vết chợt rộng hơn dẫn tới hình thành hố, nứt và tại đó mất chất cơ bản.

- Độ 5: diện khớp mất hết mô sụn trong bao phủ, sụn trong không lắng đọng khoáng chất bị loét trượt hoàn toàn.

- Độ 6: biến dạng khớp, gãy xương vi thể, biến đổi đường viền của diện khớp, mô sụn bị chợt loét hoặc mất, các gai xương hình thành ở bờ và trong

vùng trung tâm diện khớp.

1.2.2.1.2. Biến đổi mô dưới sụn

Mô xương dưới sụn dày lên trở nên xơ cứng và kém ngấm khoáng chất, xương có chất lượng kém hơn. Thiếu hụt các tạo cốt bào có thể là một phần cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp. Các khớp chịu lực có thể bị gãy xương vi thể ở lớp xương dưới sụn và phủ lên lớp sụn. Sự hình thành gai xương có thể là một cơ chế bù trừ bảo vệ sụn khớp khi có tác động của các lực lên khớp [19].

1.2.2.1.3. Biến đổi màng hoạt dịch

Tổn thương màng hoạt dịch là biểu hiện thứ phát và muộn hơn thường biến đổi xơ hoá màng hoạt dịch và bao khớp, đôi khi có viêm tràn dịch ổ khớp thứ phát do các mảnh sụn nhỏ bị bong trở thành các di vật nhỏ trong ổ khớp kích thích giống như viêm khớp do vi tinh thể [13].

1.2.2.2. Cơ chế bệnh sinh của THK

Quá trình THK có thể được chia làm 3 giai đoạn chủ yếu [2, 18-21]:

- *Giai đoạn 1*: các PG mất dần, các sợi collagen bị thoái hóa làm làm thay đổi cấu trúc và sự toàn vẹn chức năng của tổ chức. Các bằng chứng cho thấy, tế bào sụn đóng vai trò chủ yếu trong quá trình này, đó là làm tăng bất thường các enzyme proteolytic, đặc biệt là matrix metalloprotease (MMPs). Các enzyme này gây biến đổi thoái hóa các bó sợi làm nên thành phần của sụn. Trong THK, các enzym collagenase, stromelysin I và gelatinase xuất hiện là thoái hóa các phân tử lớn của chất căn bản, trong khi các phân tử kết dính trong đó có nhiều enzyme họ odamalysin có thể đóng vai trò trung tâm trong việc phá hủy cấu trúc của các phân tử kết dính. Các mảnh PG ít có hiệu quả giữ các phân tử nước hơn so với các phân tử PGs bình thường trong việc làm giảm tác động của các quá tải cơ học.

- *Giai đoạn 2*: bề mặt sụn bị bào mòn và xơ hóa, các mảnh vỡ rơi vào dịch khớp và bị các tế bào đại thực bào màng hoạt dịch thực bào, do vậy thúc đẩy quá trình viêm. Các yếu tố khác bào gồm các vi tinh thể và các neopeptid (là các kháng nguyên mới hình thành do các phân tử lớn của chất căn bản bị thoái hóa tạo ra) cũng có thể gây ra quá trình viêm.

- *Giai đoạn 3*: quá trình viêm lan rộng, do các tế bào màng hoạt dịch là các tế bào chủ yếu có tác dụng tiền viêm giải phóng ra protease và các cytoikines tiền viêm thúc đẩy quá trình dị hóa thoái hóa sụn và chất căn bản. quá trình này làm kích thích gây tăng phản ứng viêm: mô bệnh học màng hoạt dịch trong THK là hình ảnh không đồng nhất, từ biểu hiện tăng sinh rõ rệt lớp liên bào phủ và tập trung nhiều lympho và monocyct, đến màng xơ dày do thâm nhiễm các sợi xơ hóa mạnh. Các biểu hiện này gợi ý trong THK các tế bào bề mặt màng hoạt dịch giữ vai trò chủ yếu, như là các yếu tố kích thích tiền viêm. Nguyên nhân thực sự của THK vẫn chưa được xác định, có hai giả thiết được đưa ra có liên quan mật thiết với nhau:

+ *Các yếu tố cơ học*: khi con người di chuyển, mang vác... lực tải trọng tác động lên sụn khớp, xương dưới sụn và các cấu trúc xung quanh khớp, dưới ảnh hưởng của lực tải cơ học các vi gãy xương xuất hiện do suy yếu các đám collagen dẫn đến hư hỏng các PGs

+ *Thuyết tế bào*: cho rằng các yếu tố tấn công cơ học tác động trực tiếp lên mặt sụn gây ra sự hoạt hóa và giải phóng các enzyme làm thoái biến chất căn bản, dẫn đến phá hủy sụn khớp. Sự mất cân bằng giữa tổng hợp và thoái hóa của sụn khớp kéo theo sự tích nước tại mô sụn, do đó làm giảm độ chắc và độ đàn hồi của sụn. Các mảnh vỡ của sụn rơi vào trong ổ khớp sẽ dẫn tới viêm màng hoạt dịch. Hiện tượng mất cân bằng này lại càng gia tăng bởi các cytokines, đặc biệt là chất trung gian interleukin 1 (IL-1) có khả năng kích

thích các tế bào sụn tiết enzym, làm tăng cường sự tiêu hủy của sụn, ức chế tế bào sụn tổng hợp collagen và PGs, kết quả dẫn đến hủy hoại sụn không hồi phục.

1.2.3. Một số yếu tố nguy cơ liên quan đến THK

- Chấn thương và vi chấn thương có vai trò quan trọng làm thay đổi bề mặt sụn, những chấn thương lớn gây gãy xương, trật khớp kèm theo tổn thương sụn hoặc phân bố lại áp lực trên bề mặt sụn khớp.

- Yếu tố nội tiết và chuyển hoá: bệnh to đầu chi, suy chức năng tuyến giáp, phụ nữ sau mãn kinh.

- Các dị tật bẩm sinh, khớp lỏng lẻo.

- Viêm khớp nhiễm khuẩn cấp tính, hoặc mãn tính (viêm mủ khớp, lao khớp).

- Viêm khớp do các bệnh khớp mạn tính (viêm khớp dạng thấp).

- Thiếu máu, hoại tử xương.

- Loạn dưỡng xương.

- Rối loạn dinh dưỡng sau các bệnh thần kinh.

- Bệnh rối loạn đông chảy máu (Hemophilia), u máu [2].

1.2.4. Triệu chứng lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh của THKG

1.2.4.1. Triệu chứng lâm sàng.

- Đau khớp gối một bên hoặc hai bên, đau kiểu cơ giới: đau tăng khi đi lại, lên xuống cầu thang, ngồi xổm đứng lên, nghỉ ngơi, về đêm đỡ đau.

- Cứng khớp buổi sáng dưới 30 phút (dấu hiệu “phá gỉ khớp”). Cứng khớp sau nghỉ ngơi cũng thường xuất hiện.

- Giảm khả năng vận động (khó khăn với một vài động tác)

- Có tiếng lục cục trong gối khi cử động

- Tăng cảm giác đau xương
- Sờ thấy ụ xương
- Dấu hiệu “bào gổ”: di động xương bánh chè lên xuống nghe tiếng lạo xạo.
- Nhiệt độ da vùng khớp bình thường hoặc tăng nhiệt độ không đáng kể.

Trong các triệu chứng trên, đau khớp gối là dấu hiệu lâm sàng chính.

1.2.4.2. Chẩn đoán hình ảnh

1.2.4.2.1. X-quang (XQ) thường quy, 3 tư thế:

- Tư thế thẳng, chân chịu tải: đánh giá khe khớp mâm chày-lồi cầu ngoài và mâm chày-lồi cầu trong
- Tư thế nghiêng, gối gấp 30°: đánh giá diện khớp lồi cầu đùi và mâm chày
- Chụp tiếp tuyến bánh chè, gối gấp 45°: đánh giá khe khớp chè-đùi



Hình 1.5: XQ chụp gối theo các tư thế thẳng (A), nghiêng(B) và tiếp tuyến bánh chè (C)
 Nguồn: theo Brandt KD (1991)[22]

Có 3 dấu hiệu cơ bản trong THKG trên XQ:

- Hẹp khe khớp không đồng đều, không hoàn toàn
- Mọc gai xương ở phần tiếp giáp giữa xương và sụn
- Đặc xương dưới sụn

1.2.4.2.2. Chụp cắt lớp vi tính (CT-Scanner)

Chụp CT có thể phát hiện các tổn thương sớm của sụn và xương dưới sụn

1.2.4.2.3. Chụp bơm thuốc cản quang vào ổ khớp.

1.2.4.2.4. Chụp cộng hưởng từ khớp gối (CHT)[23-25]

Chụp CHT cho thấy hình ảnh và những biến đổi của các cấu trúc và tổ chức mô mềm rất chính xác. Đối với tổn thương sụn khớp, CHT có thể đánh giá chính xác độ dày, sự thay đổi hình thái bề mặt sụn, cũng như thay đổi tín hiệu bên trong sụn và lớp xương dưới sụn, qua đó xác định mức độ tổn thương sụn khớp trong THKG. Tổn thương điển hình của THKG trên CHT:

- Sụn khớp mỏng hoặc mất (khuyết)
- Gai xương rìa khớp
- Sụn chêm mất hoàn toàn hoặc hủy hoại rõ rệt
- Tổn thương một phần hoặc hoàn toàn dây chằng chéo
- Các dị vật trong khớp có xu hướng tụ tập thành đám ở túi cùng trên xương bánh chè hoặc kén Baker
- Tràn dịch khớp gối thường gặp
- Các kén dưới sụn hoặc các hốc dưới sụn biểu hiện là vùng tăng tín hiệu bao bọc bởi vùng vỏ mỏng giảm tín hiệu. Các gãy xương dưới sụn, đặc biệt các gãy xương mãn tính thấy dưới dạng những hốc dưới sụn giảm tín hiệu cả hai phía
- Phù xương là hình ảnh tăng tín hiệu trên T2 xóa mỡ, có viền không rõ nét.
- Quá phát hoặc dày màng hoạt dịch cũng thường gặp trong THK

Với sự hỗ trợ của phần mềm OsiriX, CHT đo được thể tích sụn còn lại.

1.2.4.2.5. Nội soi khớp gối (NSK) [26]

NSK là phương pháp chẩn đoán chính xác nhất, có thể nhìn thấy trực tiếp vị trí và những tổn thương của sụn ở các mức độ khác nhau. NSK có thể

kết hợp sinh thiết màng hoạt dịch làm xét nghiệm tế bào chẩn đoán phân biệt với các bệnh khác.

1.2.4.3. Vai trò của xét nghiệm trong chẩn đoán THKG

Theo nghiên cứu của nhiều tác giả nhận thấy, các xét nghiệm thường qui về máu và nước tiểu của bệnh nhân THKG ít bị thay đổi. Sự tăng nhẹ bạch cầu đa nhân trung tính trong máu có thể do phản ứng viêm không đặc hiệu. Tốc độ máu lắng thường dưới 40 mm/giờ, phản ứng tìm yếu tố thấp thường là âm tính [2].

1.2.4.4. Chẩn đoán THKG

Chẩn đoán THKG theo tiêu chuẩn của hội khớp học Hòa Kỳ (ACR) 1991[27]:

- *Theo tiêu chuẩn lâm sàng:*

1. Đau khớp
2. Lạo xạo khi cử động
3. Cứng khớp dưới 30 phút
4. Tuổi ≥ 40
5. Sờ thấy phì đại xương

Chẩn đoán xác định khi có các yếu tố 1, 2, 3, 4 hoặc 1, 4, 5.

- *Theo tiêu chuẩn lâm sàng và cận lâm sàng:*

1. Đau khớp gối
2. Gai xương ở rìa khớp (XQ)
3. Dịch khớp là dịch thoái hóa
4. Tuổi từ 40 trở lên
5. Cứng khớp dưới 30 phút buổi sáng
6. Lọc cục khi cử động khớp

Chẩn đoán xác định khi có các yếu tố 1, 2 hoặc 1, 3, 5, 6 hoặc 1, 4, 5, 6

1.2.5. Phân loại THKG

1.2.5.1. THKG tiên phát

Sự lão hóa là nguyên nhân chính. Bệnh thường xuất hiện muộn ở người trên 50 tuổi. Cùng với sự thay đổi tuổi tác, sự thích ứng của sụn khớp với các tác nhân tác động lên khớp ngày càng giảm. Nguyên nhân của sự thay đổi này có thể là số lượng máu đến nuôi dưỡng vùng khớp bị giảm sút, ảnh hưởng tới việc nuôi dưỡng sụn; sự phân bố chịu lực của khớp bị thay đổi thúc đẩy quá trình thoái hóa.

1.2.5.2. THKG thứ phát

Thường là hậu quả của các quá trình sau:

- Chấn thương: gãy xương nội khớp, can lệch, tổn thương sụn chêm, sau cắt sụn chêm, đứt dây chằng chéo, vi chấn thương liên tiếp, vẹo trục chi.
- Sau các bệnh lý xương sụn: hoại tử xương, hủy hoại sụn do viêm, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp nhiễm khuẩn, bệnh Paget
- Bệnh khớp vi tinh thể: Gút mạn tính, canxi hóa sụn khớp
- Bệnh Hemophilia
- Bệnh nội tiết: đái tháo đường, to viễn cực, cường giáp trạng, cường cận giáp, mãn kinh

1.2.6. Phân độ THKG

1.2.6.1. Phân độ THKG dựa trên tổn thương giải phẫu:

- Theo Outerbridge [28]
- + Độ 0: Sụn khớp bình thường
- + Độ I: Sụn khớp vùng thoái hóa trở nên mềm hơn, phù nề và có thể đổi màu vàng

- + Độ II: Khuyết một phần bề dày của sụn hoặc xuất hiện các vết nứt trên bề mặt sụn khớp
- + Độ III: Vết nứt của sụn sâu hơn nhưng ngang mức dưới sụn
- + Độ IV: Mất hoàn toàn bề dày của sụn, lộ xương dưới sụn
- *Theo ICRS (International Cartilage Repair Society classification)[29]*
 - + Độ 0: Sụn khớp bình thường
 - + Độ 1: Sụn gần như bình thường
 - + Sụn trở nên mềm hơn và mặt sụn lõm hơn so với bình thường
 - + Xuất hiện vết nứt, gãy ở nông
 - + Độ 2: Sụn tổn thương <50% bề dày sụn
 - + Độ 3: Sụn tổn thương >50% bề dày sụn nhưng chưa qua lớp xương dưới sụn. Sụn đang bong, rộp khỏi xương dưới sụn thuộc giai đoạn này.
 - + Độ 4: Tổn thương đã qua lớp xương dưới sụn

1.2.6.2. Phân độ THKG dựa trên XQ theo Kellgren-Lawrence (1987)[30]

Trên phim XQ chụp gối thẳng, có đờn trọng lượng (bệnh nhân đứng):

- + Độ I: khe khớp gần như bình thường, có thể có gai xương nhỏ.
- + Độ II: khe khớp hẹp nhẹ, có gai xương nhỏ.
- + Độ III: khe khớp hẹp rõ, có nhiều gai xương kích thước vừa, vài chỗ đặc xương dưới sụn, có thể có biến dạng đầu xương.
- + Độ IV: khe khớp hẹp nhiều, gai xương kích thước lớn, đặc xương dưới sụn, biến dạng rõ đầu xương.

1.2.6.3. Phân độ dựa trên cộng hưởng từ (CHT) theo Noyes [31]

- + Độ 0: bờ sụn khớp bình thường
- + Độ 1: đường viền của sụn bình thường nhưng sụn tổn thương tăng tín hiệu.

- + Độ 2: mặt sụn mòn hoặc loét <50% bề dày sụn
- + Độ 3: tổn thương phần lớn bề dày sụn, >50% nhưng <100%
- + Độ 4: tổn thương toàn bộ bề dày sụn

1.2.7. Điều trị THKG

Cho tới nay có nhiều phương pháp điều trị đã được áp dụng, bao gồm những phương pháp không dùng thuốc, dùng thuốc (nội khoa), và ngoại khoa.

1.2.7.1. Điều trị không dùng thuốc

- *Tập luyện, giảm cân:* Cơ quanh khớp gối có vai trò hấp thụ các lực tác động lên khớp khi gối. Khi cơ càng khỏe thì khả năng hấp thụ lực càng lớn, góp phần làm giảm được triệu chứng của thoái hóa khớp trên lâm sàng, cũng như ngăn ngừa sự tiến triển bệnh nhanh hơn. Vì vậy tập luyện nhằm mục đích làm tăng sức căng, độ khỏe của các cơ [32].

- *Vật lý trị liệu:* hỗ trợ rất tốt cho điều trị THKG là các phương pháp vật lý trị liệu như điện trị liệu (song ngắn), nhiệt trị (tia hồng ngoại, paraffin...), nước khoáng, bùn nóng... Vật lý trị liệu có vai trò tăng cường dinh dưỡng và sức khỏe cho cơ [33].

- *Đeo nẹp gối:* Nẹp gối thường được sử dụng trong trường hợp thoái hóa gối một khoang (thường gặp khoang trong), dẫn đến chân vẹo trong hoặc có xu thế vẹo trong (nếu thoái hóa khoang trong), hoặc chân vẹo ngoài hoặc có xu thế vẹo ngoài (nếu thoái hóa khoang ngoài). Khi đeo nẹp, lực tỳ lên gối, đặc biệt trên khoang thoái hóa sẽ được hạn chế, nhờ đó bệnh nhân sẽ giảm được triệu chứng đau, điều chỉnh được dáng đi [34]. Nẹp gối chỉ là giải pháp trước mắt, lâu dài phải điều trị bằng phẫu thuật.

1.2.7.2. Điều trị nội khoa:

Thuốc chống viêm không steroid [35]: có tác dụng điều trị triệu chứng

(chống viêm, giảm đau), không có khả năng làm chậm hoặc ngừng quá trình thoái hóa của sụn. Thuốc có thể dùng trong thời gian tiến triển của bệnh.

Thuốc chống viêm steroid [2]: có chỉ định trong một số trường hợp THK bằng đường tiêm trực tiếp vào khớp với số lần rất hạn chế hoặc đường uống. Việc lạm dụng thuốc chống viêm steroid dễ gây ra những biến chứng về toàn thân, hoặc tại đường tiêu hóa.

Thực phẩm chức năng (glucosamine, chondroitin, UC2): một số thực phẩm chức năng được sử dụng để điều trị hỗ trợ, được cho là làm tăng cường dinh dưỡng cho sụn khớp. Tuy nhiên, tác dụng thực sự của các loại thực phẩm chức năng đến nay vẫn còn nhiều tranh luận [36].

Dung dịch HA (Hyaluronic acid) [37]: HA được tiêm trực tiếp vào khớp nhằm tạo độ nhớt và tăng tính đàn hồi cho khớp, đã được thực hiện đầu tiên tại Nhật Bản năm 1987, và được thực hiện tại Việt Nam năm 2003. Liệu pháp HA có tác dụng trong điều trị hỗ trợ THKG ở mức độ vừa mà không đáp ứng với các phương pháp điều trị thông thường, không dung nạp được thuốc, đặc biệt là thuốc chống viêm không steroid.

Thuốc ức chế Interleukin-1(IL-1): Interleukin 1 thúc đẩy quá trình hình thành các men metalloproteinases, aggrecanases. Các men này là tác nhân gây phá hủy, và làm mất tính bền vững của sụn khớp, dẫn đến bệnh cảnh của THKG nguyên phát. Thuốc có tác dụng ức chế sản xuất và hoạt hóa IL-1 [2].

Huyết tương giàu tiểu cầu (Plate rich plasma-PRP)[38]. Huyết tương giàu tiểu cầu (PRP) tự thân là huyết tương có nồng độ tiểu cầu cao gấp nhiều lần so với huyết tương trong máu bình thường, được tách chiết từ máu của chính bệnh nhân. Khi tiểu cầu được hoạt hóa sẽ dẫn đến quá trình ly giải các hạt α chứa bên trong tiểu cầu, từ đó giải phóng ra nhiều loại protein là các cytokine chống viêm và hàng chục các yếu tố tăng trưởng (growth factors) có

vai trò quan trọng đối với quá trình làm lành vết thương. Các protein trên sẽ gắn vào các thụ thể (receptor) của các tế bào đích tương ứng như tế bào nguồn gốc trung mô, nguyên bào xương, nguyên bào sụn... Sự gắn kết này sẽ hoạt hóa một loại protein dẫn truyền tín hiệu nội bào để truyền thông tin tới gen đặc hiệu tương ứng, kết quả là tạo nên sự tăng sinh tế bào, hình thành chất căn bản, các sản phẩm dạng sụn, thúc đẩy tổng hợp collagen... tham gia sửa chữa, tái tạo tổ chức, mô tổn thương như sụn, xương, phần mềm. Điều trị THKG bằng huyết tương giàu tiểu cầu hiện tại đang tiếp tục được nghiên cứu.

1.2.7.3. Điều trị ngoại khoa

Chỉ định điều trị phẫu thuật được đặt ra khi điều trị nội khoa kết hợp vật lý trị liệu không mang lại hiệu quả. Những phẫu thuật can thiệp tối thiểu được quan tâm và ưu tiên thực hiện khi có chỉ định, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân còn tương đối trẻ. Đối với phẫu thuật xâm lấn, như đục xương sửa trục, thay khớp gối vẫn là phương pháp điều trị ngoại khoa phổ biến.

- *Nội soi làm sạch (Arthroscopic lavage and debridement)*

Rửa khớp gối là phương pháp dùng dung dịch nước muối sinh lý để bơm rửa khớp gối qua ống trocar. Rửa khớp gối được Burman thực hiện đầu tiên năm 1934 [39]. Về lý thuyết, rửa khớp có thể cải thiện lâm sàng nhờ loại bỏ được các mảnh dị vật nhỏ do quá trình bào mòn của sụn khớp gây ra, loại bỏ các cytokines gây viêm màng hoạt dịch. Tuy nhiên, theo nhiều nghiên cứu, tình trạng lâm sàng sau mổ chỉ cải thiện trong thời gian ngắn, vì bản thân tổn thương sụn không được giải quyết. Đến năm 1941, Magnuson thực hiện nội soi làm sạch, qua đó đồng thời với rửa khớp, cắt lọc tổ chức viêm của bao hoạt dịch, lấy bỏ các dị vật khớp gối do mảnh sụn vỡ bong ra (losse bodies), cắt bỏ các gai xương rìa khớp (osteophytes) và các kén khớp (kén Baker). Nội soi làm sạch khớp được chỉ định cho bệnh nhân thoái hóa gối giai đoạn 1-2,

điều trị nội khoa không kết quả nhưng chưa có chỉ định hoặc chưa thể phẫu thuật thay khớp [32]. Tuy nhiên, đến nay vẫn còn nhiều tranh luận về hiệu quả của nội soi làm sạch khớp, phần lớn tác giả đều nhận định, hiệu quả lâu dài của phương pháp này là không được chứng minh [40].

- *Nội soi kích thích tạo tổn thương dưới sụn (Microfractures-MF)*

Đây là một kỹ thuật kích thích tủy xương, được Steadman và cộng sự mô tả năm 1997. Qua nội soi gối, các vùng khuyết sụn được làm sạch, để lộ xương dưới sụn. Những phần sụn còn bám nhưng mất vững được lấy bỏ đến vùng sụn lành, dùng dùi đầu nhọn hoặc khoan tạo nhiều lỗ trên nền xương dưới sụn cho đến chảy máu và dịch tủy xương (Hình 1.18-A,B). Các lỗ này cách nhau 3-4 mm (3-4 lỗ trên một cm²), sâu khoảng 4 mm. Sau mổ, gối có thể tập gấp duỗi bình thường, nhưng không tỳ trong vòng 4-6 tuần [41].

Nhiều nghiên cứu đã tiến hành nội soi kiểm tra (second look) sau 8-12 tháng, qua đó sinh thiết làm mô bệnh học thấy rằng vùng sụn mới hình thành không giống với sụn bình thường của khớp (sụn trong-hyaline cartilage) mà bản chất là sụn xơ (fibrocartilage) [42]. Soi trên kính hiển vi, sụn xơ có mật độ tế bào sụn thưa thớt, chất căn bản xâm nhập nhiều sợi xơ, thành phần collagen typ II thấp, chính vì vậy sụn xơ kém bền vững, dễ bong gãy, bệnh nhân sau mổ thường đau tái phát sớm.

MF được áp dụng chủ yếu cho những thoái hóa khớp gối thứ phát sau chấn thương, có vùng khuyết sụn nhỏ (<4cm²), thường gặp ở người trẻ [43].

- *Ghép tế bào sụn tự thân (Autologous Chondrocyte Implantation-ACI)*

Phương pháp ACI được Brittberg mô tả đầu tiên vào năm 1994 [44]. Theo đó, tế bào sụn sau khi được lấy từ mô sụn của chính bệnh nhân qua nội soi khớp, được nuôi cấy trong môi trường nhân tạo giàu dinh dưỡng và giàu

các yếu tố tăng trưởng, trong thời gian 3-4 tuần để được tăng sinh. Khối tế bào sụn sau khi tăng sinh (khoảng 12 triệu tế bào) được trộn lẫn trong huyền dịch trung tính hoặc huyền dịch chứa nhiều collagen, được ghép trở lại vào vùng khuyết sụn qua mở khớp gối. Khối tế bào được cố định bằng màng xương lấy từ xương chày của bệnh nhân.

Cũng giống như MF, phương pháp này chỉ nên áp dụng cho những bệnh nhân trẻ tuổi, có tổn thương sụn mới và một vị trí với diện tích vùng khuyết sụn vừa.

Ưu điểm của phương pháp: phục hồi được lớp sụn mới có bản chất là sụn trong (hyaline cartilage), có tính chất cơ sinh học gần giống sụn lành.

Nhược điểm của phương pháp: bệnh nhân phải trải qua hai lần phẫu thuật, đặc biệt lần ghép tế bào sụn phải mở khớp gối. Mặt khác tế bào sụn phải nuôi cấy trong môi trường ngoài cơ thể phức tạp và làm tăng chi phí điều trị. Khối tế bào sụn được nhân lên từ các tế bào sụn trưởng thành nên nhanh lão hóa, thiếu ổn định.

- *Ghép xương sụn tự thân hoặc đồng loại (Osteochondral-Autograft/Allograft Transplantation - OAT)*

Nếu ghép phần sụn (hyaline cartilage) đơn thuần sẽ không tạo được sự liền sụn tại vị trí giáp ranh giữa mảnh ghép và sụn lành (do sụn không có mạch nuôi). Để khắc phục nhược điểm đó, ghép xương sụn-mảnh ghép bao gồm phần xương liền sụn, sẽ tạo được sự liền xương tại vị trí ghép, nhờ đó sụn ghép sống và vẫn đảm bảo được chức năng của sụn. OAT được Matsusue mô tả đầu tiên năm 1993. OAT được chỉ định cho những tổn thương sụn có diện tích nhỏ và vừa ($1-4\text{cm}^2$), đơn ổ. Sụn ghép được lấy từ sụn lành ở vị trí không tỳ đè của chính bệnh nhân (tự thân) hoặc của người cho (đồng loại) [45]. Mảnh ghép hình trụ, bao gồm phần xương liền sụn, được nẹp chặt vào

vị trí khuyết sụn, tạo ra bề mặt sụn giống sụn lành. OAT có thể được tiến hành qua nội soi hoặc mổ mở. Nhược điểm chính của OAT là tạo tổn thương mới tại vị trí lấy sụn đối với ghép tự thân. Nếu ghép đồng loại, liên quan đến vấn đề xử lý mảnh ghép và thải ghép. Trong thời gian chưa liền xương, mảnh ghép dễ rơi vào khớp gây kẹt khớp khi bệnh nhân vận động.

- *Đục xương chỉnh trục (Osteotomy).*

Mục đích của đục xương sửa trục là làm thay đổi trục cơ học hay trục chịu lực của chân, chuyển trọng tâm chịu lực của khớp gối từ khoang thoái hóa sang khoang lành theo trục sinh lý, làm giảm tải lên bề mặt khớp đã thoái hóa, giúp bệnh nhân giảm đau cho tới khi vùng sụn mới bị mòn [46]. Đục xương sửa trục thường được chỉ định để điều trị những thoái hóa khớp gối sớm, một khoang (khoang trong hoặc khoang ngoài của khớp), thường gặp ở bệnh nhân có biến dạng chân kiểu vẹo trong (chân chữ O) hay vẹo ngoài (chân chữ X-hai bên, chữ K-một bên). Vị trí đục xương có thể ở mâm chày hoặc trên lồi cầu đùi, đục theo hình thức “ V đóng ” hoặc “ V mở ”. Đối với chân vẹo trong (thoái hóa khoang trong), có thể đục xương kiểu “ V đóng ” ở phía ngoài hoặc kiểu “ V mở ” ở phía trong mâm chày. Theo kinh điển, thường đục kiểu “ V đóng ” phía ngoài mâm chày, đồng thời đục cả xương mác hoặc tạo hình lại khớp chày mác trên cùng bên. Tuy nhiên nhược điểm của kỹ thuật này là dễ gặp tai biến liệt thần kinh mác chung do tác động đến đầu trên xương mác. Theo Staubli (2003), tỷ lệ gặp tai biến này là 11% [47].

- *Phẫu thuật thay khớp*

- *Chỉ định thay khớp [5, 48].*

Phẫu thuật thay khớp được chỉ định phù hợp nhất cho bệnh nhân trên 70 tuổi, THKG giai đoạn 3, 4. Đối với nhóm bệnh nhân dưới 55 tuổi, cùng mức độ thoái hóa, chỉ định thay khớp cần phải cân nhắc. Theo một nghiên

cứu tại Mỹ, khi theo dõi trên 10 nghìn khớp gối được thay, thấy rằng số khớp gối bị hỏng sau thay dưới 10 năm gấp cao hơn gần gấp 3 lần ở nhóm tuổi dưới 55 (15%) so với nhóm tuổi trên 70 (6%) [4, 5]. Đứng trước thực tế như vậy, một phương pháp can thiệp phẫu thuật sớm nhằm bảo tồn khớp, giúp đẩy lùi được thời gian thay khớp, được các phẫu thuật viên ưu tiên lựa chọn như phẫu thuật nội soi khớp (làm sạch, kích thích tủy xương...), ghép tế bào sụn, ghép xương sụn tự thân hoặc đồng loại, ghép tế bào gốc v.v...

- *Thay khớp gối toàn phần*

Thay khớp gối toàn phần là thay toàn bộ đầu dưới xương đùi, mâm chày và có hoặc không xương bánh chè bằng chất liệu nhân tạo.

Mục đích của phẫu thuật thay khớp gối, về kỹ thuật phải đạt được là:

- + Lấy lại được trục cơ học của chi.
- + Giữ lại được mức khe khớp hợp lý.
- + Cân bằng phần mềm phải được đảm bảo.

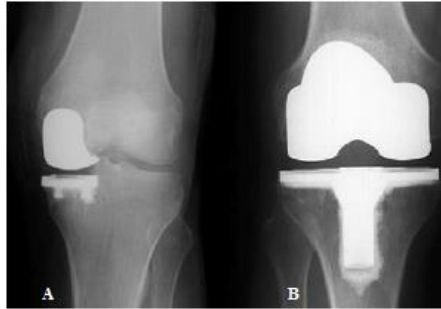
Trong những năm gần đây, với những tiến bộ về công nghệ và kỹ thuật trong phẫu thuật thay khớp gối toàn phần như phẫu thuật ít xâm lấn, lựa chọn khớp theo giới và sự trợ giúp của máy tính và hệ thống định vị (Navigation) trong quá trình phẫu thuật, đã góp phần nâng cao hiệu quả điều trị [49].

- *Thay khớp gối bán phần [50, 51]*

Khớp gối có ba phần (hay ba khoang) gồm khớp chày đùi trong, chày đùi ngoài và khớp chè đùi. Thay khớp gối bán phần là chỉ thay một hoặc hai trong ba phần trên bằng chất liệu nhân tạo.

Thay khớp bán phần ưu thế cho những bệnh nhân trẻ, thoái hóa khớp một khoang. Thay khớp bán phần cũng có thể chỉ định cho bệnh nhân lớn tuổi, thoái hóa khớp một bên, bên còn lại không có nguy cơ tiến triển nặng lên

nhánh chóng. Tuy nhiên, theo nhiều tài liệu, với người trẻ tuổi, mức độ hoạt động nhiều, có thoái hóa khớp một bên, phẫu thuật sửa trục xương mang lại kết quả tốt hơn là thay khớp bán phần.



Hình 1.6. Hình ảnh XQ sau thay khớp gối bán phần (A) và toàn phần (B)

Nguồn: Borus (2008) [50]

1.2.7.4. Điều trị bằng tế bào gốc

Sụn khớp khi bị tổn thương hay già hóa, phải đối mặt với một thách thức lớn là không có khả năng tự liền hay tái sinh, vì bản thân sụn không có mạch nuôi. Nhiều nghiên cứu đã nỗ lực tạo sự hàn gắn, phục hồi mô sụn, trong đó có nghiên cứu sử dụng tế bào gốc. Với khả năng tự tái tạo và biệt hóa thành những tế bào chuyên biệt, đa dòng, nhiều nghiên cứu cơ bản trên động vật thực nghiệm, cũng như nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên người, đã chứng minh tế bào gốc có khả năng tái tạo mô sụn, từ đó ứng dụng điều trị THKG trên người một cách an toàn và hiệu quả. Các công trình nghiên cứu của Christopher, Khay-Yong, Centeno và Wakitani v.v.. dựa trên ứng dụng tế bào gốc ở người trưởng thành lấy từ dịch tủy xương tự thân để điều trị THKG, đã chứng minh được tính an toàn và hiệu quả tạo sụn, hiệu quả cải thiện lâm sàng [3, 52-55].

1.3. SƠ LƯỢC VỀ TẾ BÀO GỐC (TBG)

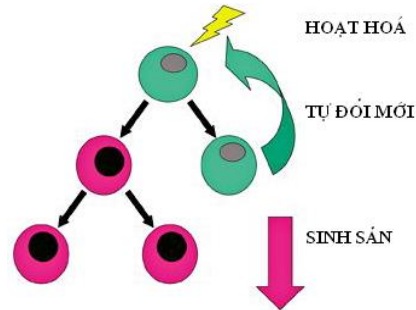
1.3.1. Khái niệm chung về TBG

TBG là thuật ngữ dùng để chỉ một loại tế bào đặc biệt, duy nhất có khả năng tự tái tạo mới và biệt hoá thành những tế bào chuyên biệt trong những điều kiện nhất định. TBG có đặc tính khác biệt là chúng không thể hiện một chức năng nào trước khi nhận được những tín hiệu kích thích để thoát khỏi tình trạng không hoạt động và phát triển thành những tế bào có chức năng chuyên biệt [56, 57].

TBG thể hiện khả năng tự tái tạo và biệt hoá bằng cách phát triển thành hai loại tế bào con khác nhau. Một loại tế bào sinh sản qua nhiều lần phân chia để tạo ra tế bào tiền thân (progenitors), những tế bào này biệt hóa để tạo thành mô trưởng thành. Còn loại tế bào con thứ hai vẫn ở trạng thái không hoạt động ban đầu, chúng giữ nguyên kiểu hình TBG và tất cả những khả năng của tế bào mẹ ban đầu cho tới khi có những tín hiệu hoặc hiện tượng kích hoạt mới xảy ra để đáp ứng tăng sinh biệt hoá. Quá trình này đặc biệt quan trọng vì nếu tất cả tế bào con đều trở thành tế bào tiền thân, nguồn TBG sẽ dần dần bị cạn kiệt sau mỗi lần hoạt hoá và nhanh chóng làm suy giảm số lượng TBG cần thiết để hỗ trợ quá trình đổi mới, hồi phục và sửa chữa mô trong suốt cuộc đời [11].

Khả năng phát triển của TBG có thể chia thành các mức độ khác nhau: toàn năng (totipotent), vạn năng (pluripotent) và đa năng (multipotent). TBG toàn năng có khả năng tạo ra mọi loại tế bào trong cơ thể và các tế bào của mô ngoài phôi cần phát triển trong thời kỳ bào thai, những TBG toàn năng thực sự bao gồm trứng thụ tinh và những tế bào phân chia trong quá trình phân bào ngay sau khi thụ tinh. Khi tiếp tục phân chia, các tế bào trở thành vạn năng duy trì khả năng tạo ra 3 loại tế bào chính của mô (nội bì, trung bì và ngoại bì) và bất cứ loại tế bào chuyên biệt nào trong cơ thể ngoại trừ những tế bào đòi hỏi quá trình phát triển bào thai. Khi các tế bào trở nên chuyên biệt hơn,

chúng được xem là tế bào đa năng, chúng vẫn duy trì khả năng tự đổi mới nhưng giới hạn trong các loại tế bào và mô biệt hoá [58].



Hình 1.7: Khả năng tự tái tạo và biệt hoá của TBG

Nguồn: Muscheler (2004) [59]

TBG với những đặc tính đặc trưng của nó có thể có nguồn gốc từ phôi, bào thai hoặc cá thể trưởng thành:

- TBG phôi người (human embryonic stem cell):

Năm 1998, James Thomson lần đầu tiên phân lập và duy trì được một loại tế bào TBG từ khối tế bào bên trong của túi phôi (blastocyst). TBG phôi người có khả năng biệt hoá thành hầu hết những tế bào chuyên biệt của cơ thể và tạo ra những tế bào thay thế ở các mô, cơ quan khác nhau như tế bào thần kinh, tế bào cơ tim, tế bào ò, tế bào tạo xương, tế bào sụn, tế bào gan, tế bào tiền thân tạo máu [60],[61].

- TBG bào thai:

Dòng TBG trung mô từ máu bào thai gồm những tế bào có quan hệ chặt chẽ có thể phân chia 20 đến 40 lần, có thể biệt hoá thành dòng trung mô xương và sụn cũng như tạo nên tế bào tạo máu và tế bào thần kinh.

- TBG người trưởng thành (adult stem cell):

TBG người trưởng thành cũng giống như những TBG khác, có khả năng tạo clon, tự đổi mới và biệt hoá thành những dòng tế bào khác nhau.

TBG người trưởng thành có ở nhiều mô, có khả năng duy trì, sinh sản và thay thế những tế bào chuyên biệt do quá trình thay thế mô sinh lý hoặc phá hủy mô do chấn thương. Chúng được thấy tồn tại ở mô não, tuỷ xương và máu, ngoài ra còn thấy ở mô tuỷ răng, tuỷ sống, mạch máu, cơ xương, biểu mô của da, mỡ, ống tiêu hoá, võng mạc, giác mạc, gan và tụy..

TBG người trưởng thành có thể sinh ra những loại tế bào chuyên biệt của mô mà mô đó chính là nguồn gốc nguyên uỷ của nó.

Khác với TBG bào thai người có thể tạo ra được trong phòng thí nghiệm với một số lượng rất phong phú và có thể tăng sinh nhưng vẫn giữ nguyên trạng thái chưa biệt hoá qua nhiều thế hệ, đối với TBG người trưởng thành rất khó tìm ra những điều kiện thích hợp trong phòng thí nghiệm để chúng có thể tăng sinh mà không biệt hoá. Những TBG tạo máu khi được tách ra khỏi máu ngoại vi hoặc tuỷ xương, nuôi cấy trong phòng thí nghiệm sẽ dẫn đến hoặc là mất khả năng tăng sinh hoặc là tăng sinh nhưng ở một mức độ rất thấp, ngược lại nếu ghép chúng trở lại thì lại có khả năng tăng sinh rất lớn [62]. Đây cũng là cơ sở để nhiều nghiên cứu ứng dụng ghép TBG trong điều trị nhằm thay thế, tái tạo các tế bào bị tổn thương do bệnh lý hoặc chấn thương.

1.3.2. Hoạt động của TBG

Hiểu biết chu kỳ sống và những yếu tố có thể ảnh hưởng đến hoạt động của TBG và tiền thân rất quan trọng để quyết định phương pháp ghép trong ứng dụng lâm sàng. Chu kỳ sống của TBG hoặc tế bào tiền thân là một quá trình được điều hoà bởi 5 hoạt động cơ bản: hoạt hoá, sinh sản, di chuyển, biệt hoá và tồn tại (hoặc chết theo chương trình) [10].

Quá trình hoạt hoá TBG và tiền thân từ tuỷ xương và các nguồn mô khác chịu ảnh hưởng bởi PDGF và EGF (yếu tố phát triển biểu bì-epidermal

growth factor) để cảm ứng và duy trì phát triển các quần thể tế bào tiền thân từ các tế bào tuỷ xương. Khi quá trình hoạt hoá xảy ra, có những bằng chứng cho thấy EGF, PDGF, FGF-2, VEGF (yếu tố phát triển nội mạc mạch-vascular endothelial growth factor) và giảm oxy máu mức độ trung bình thúc đẩy sinh sản tế bào tiền thân, [57, 63].

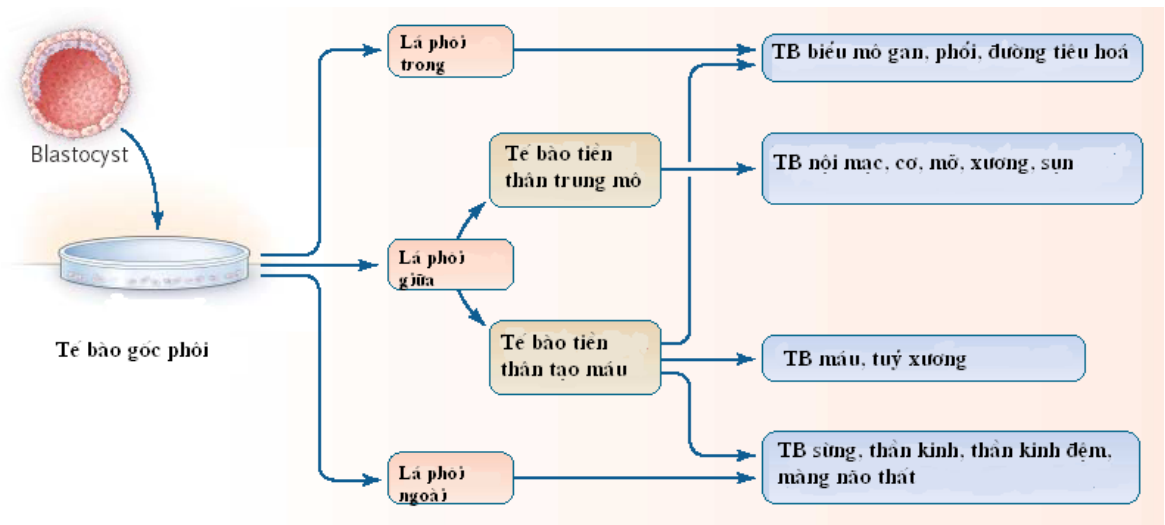


Hình 1.8: Hoạt động của TBG

Nguồn: Muscheler (2004)[59]

Sự di chuyển của TBG tại vết thương rất quan trọng đối với hiệu quả quá trình hoạt hoá tại mô. Quá trình di chuyển thường diễn ra thuận lợi bởi nhiều cytokine và phụ thuộc vào khả năng của chất nền hoặc đệm mà tế bào có thể gắn vào và di chuyển. Chất đệm này có thể là khối fibrin, mạng polyme hoặc hydrogel, chất đệm ngoại bào (ECM: extracellular matrix) hoặc vật liệu ceramic. Quá trình di chuyển TBG tại vùng cần tạo mô mới là yếu tố quan trọng, tạo nên sự liên tục giữa mô mới và nền mô tại chỗ và thành công của bất cứ phẫu thuật ghép nào.

Sự biệt hoá TBG chịu ảnh hưởng bởi những yếu tố sinh học quan trọng là áp lực oxy, độ pH của dịch kẽ, dinh dưỡng và các tác nhân kích thích cơ học cũng như bởi thành phần hoá học của ECM xung quanh, đặc biệt những vị trí gắn tế bào cũng như sự tiếp xúc với các tế bào tại chỗ, độ tập trung và gradient của những tín hiệu hoá học [59].



Hình 1.9: Biệt hoá TBG phôi và TBG người trưởng thành

Nguồn: theo Itskovitz Eldor (2000) [64]

1.3.3. Nguồn TBG sử dụng trong điều trị tái tạo mô, tổ chức [57, 58].

Hiện nay, các nguồn TBG chủ yếu sử dụng trong cấy ghép điều trị tái tạo mô, tổ chức gồm tủy xương, máu ngoại vi và máu cuống rốn. Nguồn tế bào này rất đa dạng: khi lấy được từ chính người nhận gọi là ghép tự thân (autologous), khi do người khác hiến tặng thì gọi là ghép đồng loại (allogeneic), trong đó người cho có thể là anh chị em sinh đôi một trứng (syngeneic), có quan hệ huyết thống (related) và không có quan hệ huyết thống với bệnh nhân [57].

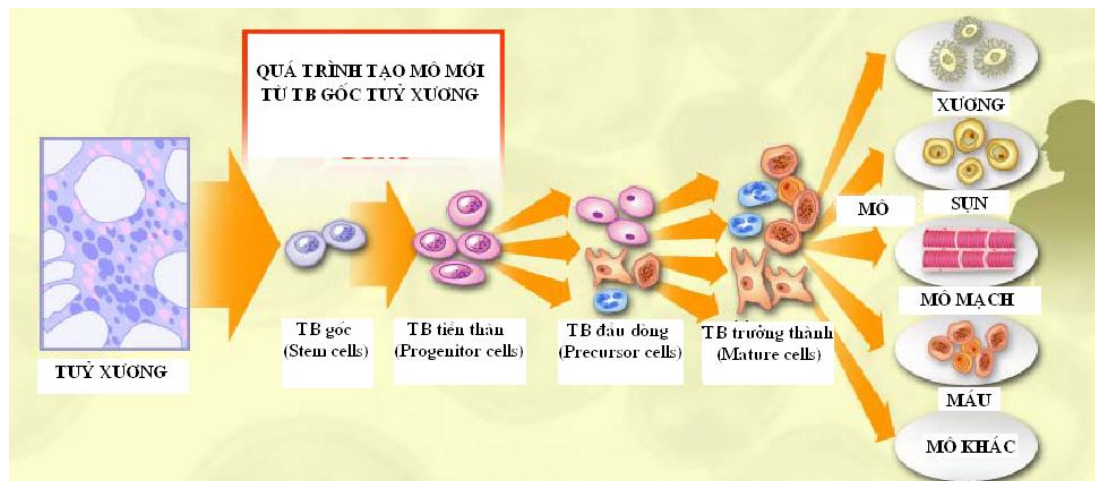
- *Tủy xương*: là các tổ chức chứa tủy, gồm các ống tủy của xương dài và hốc của xương dẹt. Tủy xương chứa nhiều loại TBG khác nhau. 3 loại TBG được công nhận rộng rãi và nghiên cứu ứng dụng trên lâm sàng, gồm:

- + TBG tạo máu: có thể tái tạo, biệt hóa để tạo thành các loại tế bào máu.
- + TBG trung mô: có thể tái tạo và biệt hóa thành nhiều loại tế bào như sụn, xương

+ Tế bào tiền thân nội mạc: sau khi ra khỏi tủy xương, tế bào tiền thân nội mạc lưu hành ở máu ngoại vi, định cư ở các mô khác nhau và tham gia tái tạo mạch máu.

TBG trung mô người trưởng thành có thể biệt hoá thành nguyên bào sụn, nguyên bào xương, tế bào mỡ, tế bào đệm tủy xương và các mô khác có nguồn gốc trung mô [9, 56].

Ưu điểm chính của tủy xương là nguồn lấy tương đối dễ dàng, có thể thu được một lượng lớn TBG. Những kỹ thuật để phân lập TBG từ tủy xương có thể dựa trên kích thước, tỷ trọng hay marker bề mặt tế bào [65, 66].



Hình 1.10: Quá trình tạo mô mới từ TBG của tủy xương

Nguồn: theo Jiang Y. (2007) [67]

- *Máu ngoại vi*: Vài thập kỷ trở lại đây, người ta biết rằng trong máu ngoại vi có chứa một số rất ít TBG và tế bào tiền thân tạo máu. Tuy nhiên, dưới tác dụng của một số tác nhân như yếu tố phát triển, G-CSF, GM-CSF, interleukin-3, thrombopoietin... có thể gia tăng huy động TBG di chuyển từ tủy xương ra máu ngoại vi. Những tế bào này có thể lấy được bằng cách tách tế bào (apheresis) [58].

- *Máu cuống rốn*: Vào đầu những năm 1990, người ta đã phát hiện thấy rằng máu từ cuống rốn và rau thai có nhiều TBG tạo máu. Các ưu điểm chính của máu dây rốn là có thể thu gom trong một thời gian ngắn, ít gặp biến chứng thải ghép. Tuy nhiên, số lượng tế bào thu gom được tương đối ít cho mỗi đơn vị máu dây rốn nên không đủ ghép cho người trưởng thành [57].
- *Mô mỡ*: gần đây, mô mỡ được phát hiện là tổ chức chứa nhiều TBG trung mô, là một trong những nguồn cung cấp TBG người trưởng thành trong các nghiên cứu ứng dụng. Tuy nhiên mức độ biệt hóa và hiệu quả sử dụng TBG từ mô mỡ trên lâm sàng vẫn đang còn được làm sáng tỏ. Để so sánh khả năng tạo xương của TBG trung mô lấy từ mỡ và TBG trung mô lấy từ dịch tủy xương, Philipp Niemeyer và cộng sự (2010) đã nghiên cứu thử nghiệm trên 3 nhóm cá thể cừu, mỗi nhóm có 5 cá thể được tạo vùng khuyết xương ở xương chày, nhóm 1 được ghép TBG trung mô lấy từ tủy xương, nhóm 2 ghép TBG trung mô lấy từ mô mỡ, nhóm 3 là nhóm đối chứng, theo dõi sự tạo xương ở cả 3 nhóm bằng chụp Xquang sau mỗi 2 tuần, cho đến tuần 26 sinh thiết làm mô học. Kết quả ở nhóm sử dụng TBG trung mô từ tủy xương có thời gian can xương nhanh hơn và chất lượng xương mới dường như tốt hơn [68].

1.4. TỦY XƯƠNG VÀ TẾ BÀO GỐC TỦY XƯƠNG (TBGTX)

1.4.1. Cấu trúc, chức năng và thành phần tế bào của tủy xương [69, 70]

Tủy xương là khoảng được lấp đầy bởi các ống tủy của xương dài và trong các hốc của xương dẹt. Tủy xương chứa nhiều TBG. Về cấu tạo mô, tủy xương gồm hệ thống những xoang mạch xen kẽ với những khoang tạo máu.

Khoang tạo máu của tủy xương có nền là mô võng gồm những tế bào hình sao có khả năng thực bào, sản xuất những yếu tố điều tiết quá trình sinh sản và biệt hoá các dòng tế bào máu, và thành phần gian bào gồm collagen, glycosaminoglycan và những glycoprotein cấu trúc.

Trong khoang tạo máu chứa một quần thể đa dạng các tế bào máu ở các giai đoạn phát triển và biệt hoá khác nhau. Có thể chia quần thể các tế bào máu trong mô tủy thành 4 nhóm chính :

- TBG vạn năng (pluripotent stem cells)
- TBG đa năng (multipotent stem cells)
- Tế bào tiền thân định hướng dòng (committed progenitor cells)
- Tế bào của các dòng HC, BC, TC ở các giai đoạn phát triển khác nhau.

1.4.2. TBG của tủy xương và ứng dụng

Tủy xương có 3 loại TBG nhưng hiện nay có hai loại TBG được nghiên cứu và ứng dụng trên lâm sàng nhiều nhất là TBG tạo máu (hematopoietic stem cells-HSC) và TBG trung mô (mesenchymal stem cells-MSK):

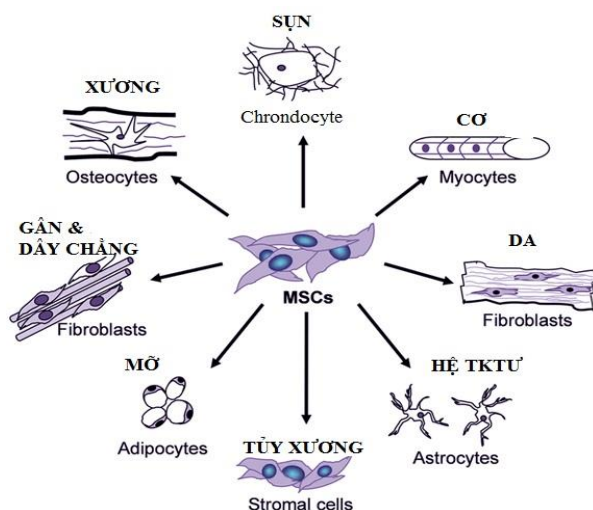
- **TBG tạo máu (HSC)**: có khả năng biệt hoá thành các tế bào của hệ thống miễn dịch và tuần hoàn, đảm nhiệm quá trình duy trì tái tạo máu hằng định, sản xuất ra hàng tỷ tế bào máu mỗi ngày. TBG tạo máu được sử dụng trong ghép TBG tạo máu để điều trị một số bệnh máu như: leukemia, lymphoma, myeloma, thalassemia và hỗ trợ điều trị ung thư bằng hóa chất, xạ trị liều cao... Năm 1988, Weissman và cộng sự đã xác định được những dấu ấn bề mặt (marker) của TBG tạo máu ở chuột và năm 1992 đã phát hiện ra những marker tương tự của TBG tạo máu ở người là CD34(+), CD59(+), CD90(±), CD38(±), C-kit(±). Những marker của TBG tạo máu có bản chất là các protein bề mặt có thể gắn những kháng thể đơn dòng đặc hiệu tương ứng. Hiện nay, phân tử CD34 là marker chủ yếu để xác định TBG tạo máu [56, 57].

Nhiều nghiên cứu đang tiến hành đã đưa ra một khái niệm mới là HSC, cũng như các loại tế bào gốc khác, có khả năng biệt hóa thành tế bào của nhiều loại mô khác rộng hơn là khả năng đã được biết đến trước đây. Tế bào tủy xương, sau khi khôi phục lại, có thể biệt hóa thành không chỉ các tế bào

máu mà cả các tế bào cơ (gồm cả tế bào cơ, tế bào cơ tim), tế bào xương, tế bào sụn khớp (chondrocyte), tế bào não, tế bào gan, tế bào da, tế bào phổi, tế bào thận, tế bào ruột và tế bào tụy [71, 72]. Khả năng biệt hóa của HSC thành nhiều loại tế bào thuộc các mô khác nhau như cơ, xương, sụn và biểu mô đã được tiến hành trên thực nghiệm với các tế bào gốc tạo máu tinh khiết hoàn toàn hoặc một phần. Các thí nghiệm này đã đưa ra một khái niệm mới là HSC có thể không phải hoàn toàn chỉ tạo máu mà trong những hoàn cảnh thích hợp có thể tái tạo hoặc sửa chữa các cơ quan tổ chức khác không thuộc cơ quan tạo máu [72].

- **TBG trung mô (MSC)**: là những tế bào đệm của tủy xương, có đặc tính của những TBG vạn năng, chúng được tìm thấy trong chất đệm của tủy xương không tạo máu. Ngoài tủy xương, TBG trung mô còn thấy ở cơ, màng hoạt dịch, dịch ối, rau thai, da, màng xương, máu ngoại vi và mô mỡ [67].

Khả năng của TBG trung mô nguồn gốc tủy xương rất đa dạng. Trong quá trình chu chuyển của tế bào hoặc đáp ứng với những kích thích nhất định, chúng có thể biệt hoá thành nhiều loại tế bào như nguyên bào xương, nguyên bào sụn, nguyên bào sợi, tế bào mỡ, tế bào cơ tim, tế bào beta của đảo tụy, tế bào thần kinh [67, 73]...



Hình 1.11: Khả năng biệt hoá đa dòng của TBG trung mô
 Nguồn: theo Grassel & Ahmed (2007)[67]

Đặc tính của MSC[74]

MSC của người thường được phân lập từ lớp tế bào đơn nhân (mononuclear cells (MNCs)) của tủy xương. Trong tủy xương, MSC cũng như những tế bào của tổ chức đệm không trực tiếp nhưng gián tiếp tham gia vào tạo máu bằng cách tạo ra vi môi thích hợp cho tạo máu.

Ủy ban tế bào gốc mô và trung mô của hiệp hội trị liệu tế bào (the Mesenchymal and Tissue Stem Cell Committee of International Society for Cellular Therapy-ISCT) đã chia ra 3 tiêu chuẩn tối thiểu xác định MSC của người: 1) khả năng bám dính vào bề mặt nhựa khi nuôi cấy, 2) biểu hiện những kháng nguyên bề mặt đặc hiệu và 3) khả năng biệt hóa in vitro thành osteoblasts, adipocytes và chondroblast.

1 - Khả năng bám dính vào bề mặt nhựa khi nuôi cấy.

MSC có nhiều đặc điểm khác với HSC và có thể dễ dàng phân biệt 2 nhóm tế bào này in vitro. Khi dịch tủy được lấy ra và nuôi cấy ở môi trường có tỷ trọng thấp, các MSC dính vào bề mặt đĩa nuôi cấy, trong khi HSC không có đặc tính này. Với môi trường nuôi cấy đặc biệt, MSC tạo được các cụm CFU-F (Colony forming units-Fibroblast). Trong môi trường invitro MSC có khả năng tăng sinh lớn hơn HSC, chúng có thể tăng sinh với 35 lần phân chia và tăng sinh rất nhanh khi có mặt các yếu tố kích thích phân bào có nguồn gốc từ tiểu cầu (platelet-driven growth factor (PDGF) và yếu tố giống insulin (insulin-like growfactor-1: IGF-1).

2 - Biểu hiện những kháng nguyên bề mặt đặc hiệu.

Bề mặt của MSC có các kháng nguyên CD105, CD73, CD90 và không có các kháng nguyên CD45, CD34 hoặc CD11b hoặc CD19, HLA-DR. HSC bộc lộ nhiều marker nhưng không có một marker riêng biệt nào là đặc hiệu cho MSC. Nhìn chung MCS người không có các marker của tế bào máu và

tạo máu như CD45, CD34, CD14, CD11 và cũng không có phân tử kết dính CD31 (phân tử bám dính của tiểu cầu/tế bào nội mạc [PECAM-1], CD18 (leukocyte function-associated antigen-1 [LFA-1]), hoặc CD56 (neuronal cell adhesion molecule-1) nhưng có bộc lộ CD105 (SH2), CD73 (SH3/4), CD44, CD90 (Thy-1), CD71, Stro-1, phân tử bám dính CD106 (vascular cell adhesion molecule [VCAM]-1), CD166 (activated leukocyte cell adhesion molecule [ALCAM], phân tử bám dính giữa các tế bào [ICAM-1] và CD29. Kiểu hình miễn dịch của MSC (được công nhận là MHC I⁺, MHC II⁻, CD40⁻, CD80⁻, CD86⁻) được coi là không gây miễn dịch và vì thế có thể cấy ghép vào vật chủ dị gen mà không cần ức chế miễn dịch [73].

3 - Khả năng biệt hóa *in vitro* thành osteoblasts, adipocytes và chondroblast.

Bên cạnh nhận biết MSC dựa trên hình thái và các đặc điểm kiểu hình, một cách khác để có thể nhận biết quần thể tế bào MSC là dựa vào đặc tính biệt hóa đa tiềm năng của chúng. Chúng có thể biệt hóa thành xương, mỡ, sụn trong môi trường nuôi cấy và ở một số động vật thực nghiệm. Để thúc đẩy sự biệt hóa tạo sụn, MSC được nuôi cấy trong môi trường với sự có mặt của các yếu tố tăng trưởng chuyển dạng-beta (transforming growth factor- β). Các khối tế bào này sẽ phát triển thành nhiều lớp, giàu chất đậm, và khi dùng các phương pháp phân tích mô học thấy chúng bắt màu mạnh với thuốc nhuộm toluidin blue, chứng tỏ chất đậm ngoại bào rất giàu glucosaminoglycan. Các tế bào này cũng sản xuất collagen t \acute{y} p II, một chất đặc trưng của sụn khớp [57, 74, 75].

MSC có khả năng ức chế miễn dịch, điều biến chức năng của tế bào T, B. Sự ức chế này xuất hiện độc lập với sự hòa hợp MHC giữa MSC và tế bào T và cần phải có sự tiếp xúc trực tiếp giữa tế bào-tế bào và sự có mặt của một số yếu tố dịch thể. MSC cũng có khả năng điều biến miễn dịch thông qua tác

dụng làm giảm sự trưởng thành và chức năng của các tế bào đuôi gai, ức chế in vitro sự tăng sinh, biệt hóa và hóa hướng động của tế bào B.

Do có ở nhiều nơi trong cơ thể, khả năng nuôi cấy invitro và biệt hoá đa dạng nên TBG trung mô tủy xương có vai trò ứng dụng lâm sàng trong chấn thương chỉnh hình rất lớn, đặc biệt là để tái tạo và sửa chữa mô sụn.

1.5. NGHIÊN CỨU VAI TRÒ CỦA TẾ BÀO GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH THOÁI HÓA KHỚP

1.5.1. Vai trò của TBG trong tái tạo sụn khớp

Thoái hóa khớp là tình trạng tổn thương sụn khớp không hồi phục do quá trình lão hóa hoặc chấn thương. Sụn khớp khi bị tổn thương hay già hóa, phải đối mặt với một thách thức lớn là không có khả năng tự liền hay tái sinh, vì bản thân sụn không có mạch nuôi. Nhiều nghiên cứu đã nỗ lực tạo sự hàn gắn, tái sinh, phục hồi sụn. Năm 1959, Pride mô tả kỹ thuật khoan kích thích tủy xương tại vị trí sụn tổn thương để tái tạo sụn mới [76]. Cũng thời điểm đó, Johnson tiến hành mài mòn lớp sụn tổn thương cho rớm máu (lấn dịch tủy xương) cũng đã tạo được lớp sụn xơ (fibrocartilage) lấp đầy vùng khuyết sụn do thoái hóa [42]. Steadman và cộng sự sau đó đã phát triển thành kỹ thuật nội soi tạo tổn thương dưới sụn, gọi là Microfracture gồm: mài lớp sụn bị tổn thương đến tổ chức xương dưới sụn, khoan tạo các hốc nhỏ (1-3mm) đến khi chảy dịch tủy xương [54]. Trên nghiên cứu trên thực nghiệm, Frederic (1993) thấy rằng khi khoan tạo tổn thương chảy máu, các tế bào gốc tủy xương (BMCs) và các yếu tố phát triển (growth factors) từ dịch tủy xương di chuyển vào vùng khuyết sụn, tại đó TBGTX thâm nhập và kết dính vào mạng lưới fibrin được tạo thành ở các hốc, dưới tác dụng của các yếu tố phát triển, các cytokines tại chỗ, TBGTX dần dần tăng sinh và biệt hóa thành các nguyên bào sụn và thành tế bào sụn trưởng thành [77]. Tế bào sụn trưởng thành tổng

hợp nên chất ngoại bào của sụn (Extracellular Matrix) bao gồm các sợi collagen cùng các chất căn bản khác và các hợp chất tạo chất nhờn cho khớp. Chất ngoại bào được xác định bằng hiện tượng bắt màu với thuốc nhuộm Safranin-O. Bằng phương pháp chụp xạ hình tự động có gắn H-thymidine và H-cytidine, người ta thấy rằng các tế bào sụn do TBGTX biệt hóa chỉ xuất hiện tại vùng sụn tổn thương cần phục hồi mà không có mặt tại vùng sụn lành [77]. Tuy nhiên khi quan sát trên kính hiển vi, sụn tân tạo chủ yếu là sụn xơ (fibrocartilage) trong khi sụn khớp bình thường là sụn trong (hyaline cartilage). So với sụn trong, tổ chức sụn xơ có số lượng tế bào sụn thưa thớt, tập trung nhiều tổ chức xơ [78]. Vậy bằng cách nào đó khi làm tăng mật độ tế bào sụn, liệu có tạo thành sụn hyaline? Để chứng minh khả năng tái tạo sụn hyaline từ TBG, nhiều công trình nghiên cứu từ trong phòng thí nghiệm cho đến các thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện thành công.

1.5.2. Những nghiên cứu trên thế giới

Kết quả nhiều nghiên cứu trên thế giới đã đưa ra các bằng chứng khẳng định tính an toàn của TBG tự thân khi tiêm vào khớp gối, cũng như khả năng làm giảm triệu chứng của THK, làm chậm quá trình thoái hóa và khả năng tái tạo mô sụn của TBG.

1.5.2.1. Nghiên cứu cho thấy, tiêm TBG tự thân vào khớp là an toàn

Báo cáo của các bác sĩ thú y năm 2007 về sử dụng tế bào đệm nguồn gốc mạch (stromal vascular fraction-SVF) lấy từ mô mỡ tiêm vào khớp ngựa. 2500 con ngựa được điều trị bằng tiêm SVF vào khớp, chỉ có 42 trường hợp có tác dụng phụ, chủ yếu là sưng đau tại chỗ, xảy ra trong thời gian ngắn, chiếm 0,73%. Không có biến chứng toàn thân [79]. Năm 2012 các bác sĩ thú y điều trị tiếp cho 5571 con ngựa, 5961 con chó, chỉ có 118 trường hợp có phản ứng tại chỗ (1,02%), không có trường hợp nào có biến chứng toàn thân.

Gimble (2010) thông báo 50 nghiên cứu được tiến hành trên cừu, dê, chuột, chó ngựa khi tiêm MSC vào khớp các động vật trên và không ghi nhận một trường hợp biến chứng đáng kể nào, và bắt đầu tiến hành nghiên cứu tiền lâm sàng [80].

Nghiên cứu trên người, Wakitani (1998-2009) thông báo không có trường hợp nào biến đổi ác tính trên người khi tiêm MSC (tế bào gốc trung mô) của tủy xương vào khớp gối sau khi theo dõi xa nhất 11 năm (6 tháng-11 năm) [55]. Centeno (2005-2011) tiến hành điều trị cho 339 bệnh nhân THKG bằng tiêm TBGTXTT, thời gian theo dõi trung bình 10 ± 7 tháng, có 2% trường hợp sưng đau tại chỗ (trong thời gian ngắn), một trường hợp viêm bao hoạt dịch, không có trường hợp nào nhiễm trùng hay biến đổi ác tính tại vị trí tiêm [8]. Rodrigeus và cộng sự (2012) cũng đã chứng minh tính an toàn khi tiêm TBG tủy xương vào khớp và truyền tĩnh mạch để điều trị viêm khớp dạng thấp khi theo dõi trong thời gian 13 tháng [81].

1.5.2.2. TBG có thể làm giảm triệu chứng đau trong bệnh lý THK

Các số liệu nghiên cứu đều cho thấy, TBG khi được tiêm vào khớp gối không những an toàn mà còn giúp giảm triệu chứng đau trong bệnh lý THK. Hai nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng của Black năm 2007 và 2008 khi tiêm TBGTX vào khớp khuỷu và háng của chó sau khi tạo tổn thương thoái hóa thực nghiệm tại khớp tương ứng, kết quả cho thấy giảm rõ rệt tình trạng đi khập khiễng và tăng số bước trên chó [79, 82].

Trên người, đã có ít nhất 6 bài báo cáo đã được đăng tải về vai trò giảm đau của TBG đối với bệnh THK. Nghiên cứu của nhóm tác giả Centeno đăng tải năm 2006 và 2008 liên quan đến hiệu quả điều trị THK gối và khớp háng bằng TBG tủy xương tự thân, triệu chứng đau khớp được giảm trung bình 3,7 điểm VAS [83]. Thuyết phục hơn là một nghiên cứu trên 339 bệnh nhân vào

năm 2011, trong đó 69% bệnh nhân là ứng cử viên của thay khớp, nhưng sau điều trị bằng tiêm TBGTX tự thân, chỉ còn lại 6,9% được chỉ định thay khớp. Trong 339 bệnh nhân đó, có 60% giảm đau trên 50% và 40% giảm đau trên 75% sau tiêm TBG 11 tháng [8]. Park (2011) báo cáo 4 trường hợp được tiêm TBG từ mô mỡ tự thân vào khớp thoái hóa (2 bệnh nhân THK gối, 2 bệnh nhân THK háng), sau thời gian theo dõi 3 tháng, chỉ số đau VAS giảm từ 7 xuống 2 [84]. Davachi điều trị cho 4 trường hợp THK gối bằng tiêm TBGTX vào khớp, chỉ số VAS cũng giảm từ 8,6 xuống còn 5,6 sau điều trị 12 tháng [85]. Kết quả tương tự trong báo cáo của Emadedin và cộng sự [86].

1.5.2.3. TBG làm chậm quá trình THK

Cho đến nay chưa có một báo cáo nào cho thấy TBG làm chậm quá trình thoái hóa khớp trên người. Tuy nhiên, đã có một số nghiên cứu trên nhiều loài động vật, đã chỉ ra rằng khi tiêm TBG vào khớp thoái hóa, TBG có thể làm chậm quá trình thoái hóa.

Trong chấn thương khớp gối, nếu dây chằng chéo bị đứt hoặc sụn chêm rách không được phẫu thuật tái tạo hoặc khâu phục hồi thì tình trạng thoái hóa khớp thứ phát tiến triển sẽ diễn ra do mất ổn định khớp gối. Nghiên cứu chỉ ra rằng, nếu một bệnh nhân bị rách bán phần sụn chêm không được khâu phục hồi thì hậu quả gây thoái hóa khớp thứ phát sẽ tăng 6,9% so với nhóm chứng, 60% trong nhóm này sẽ thoái hóa khớp sau 10 năm, trong khi nếu sụn chêm được khâu phục hồi thì tỷ lệ này chỉ 20%.

Trên cơ sở đó, Murphy và cộng sự (2003) tiêm 10 triệu TBGTX vào khớp gối của chuột sau khi cắt bỏ một phần sụn chêm, qua theo dõi, thấy rằng không có hiện tượng thoái hóa khớp tiến triển sau đó. Bằng cách tương tự, Tograhie và cộng sự (2012) cũng đã chứng minh khả năng làm chậm quá

trình thoái hóa khớp trên thỏ khi tiêm TBG lấy từ mô mỡ, Deikman làm chậm quá trình thoái hóa khớp sau chấn thương trên chuột bằng TBGTX tự thân [87].

1.5.2.4. TBG có khả năng tái tạo sụn khớp

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh TGB có khả năng tái tạo sụn khớp bị tổn thương trong bệnh thoái hóa khớp.

- *Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm:*

Wakitan và cộng sự (1994) là nhóm đầu tiên thử nghiệm thành công khả năng phục hồi vùng khuyết sụn lõi cầu trong xương đùi ở thỏ bằng tiêm trực tiếp TBGTX vào khớp [6]. Bằng thử nghiệm tương tự, IM và cộng sự (2001) đã điều trị thành công ổ khuyết sụn khớp chèn đùi trên thỏ bằng TBGTX sau khi nuôi cấy trên giá đỡ sinh học (scaffold), TBG được cố định vào vùng khuyết sụn bằng màng xương [88]. Olivera và cộng sự (2010) cũng thông báo thành công khi tiến hành thử nghiệm tương tự trên dê [89]. Trên mẫu nghiên cứu lớn hơn, Mokbel và cộng sự (2011) đã tạo được sự liền sụn trên chó bằng một lần tiêm duy nhất TBGTX vào khớp. Điều đáng chú ý là khả năng liền sụn sẽ tốt hơn ở nhóm tiêm ngay sau lấy dịch tủy xương, so với nhóm tiêm sau 4 tuần. Các TBG được gắn chất nhận biết có bản chất là một protein huỳnh quang màu xanh (green fluorescent protein-GFP), GFP chỉ xuất hiện tại vùng khuyết sụn [90]. Lee và cộng sự (2007) tiến hành tiêm TBGTX vào khớp cừu (có khuyết sụn) trong 3 lần, mỗi lần cách nhau một tuần cùng với a xít hyaluronic, sau 12 tuần, 60% vùng khuyết sụn ở vị trí lõi cầu trong xương đùi được phục hồi [91]. Một số tổ chức sụn mới hình thành được sinh thiết xác định cấu trúc trên kính hiển vi quang học và điện tử. Mức độ biệt hóa của tế bào cũng được xác định bằng nhuộm hóa mô miễn dịch. Qua đó, sụn mới có cấu trúc của sụn hyaline.

Các tác giả từ Nhật Bản, thuộc trường đại học Tsukuba đã tái tạo thành

công sụn hyaline bằng bơm TBGTX tự thân vào khớp thỏ trắng sau khi gây thoái hóa thực nghiệm. 48 thỏ trắng được chia làm 4 nhóm: một nhóm được tiêm trực tiếp vào khớp khối TBGTX tự thân sau khi đã được tách chiết từ dịch tủy xương, một nhóm tiêm máu ngoại vi, một nhóm tiêm dung dịch giàu sợi fibrin vào khớp và một nhóm đối chứng. 3 tháng sau, có bằng chứng của sự hình thành sụn hyaline ở nhóm tiêm trực tiếp khối TBGTX khi làm hóa mô miễn dịch và quan sát dưới kính hiển vi điện tử. Khi nhuộm Safranin-O, tỷ lệ bắt màu với thuốc tại vị trí sụn tổn thương (có sụn tái tạo) cao hơn so với các nhóm khác. Nhóm nghiên cứu còn so sánh sự tái tạo sụn khi tiêm trực tiếp khối TBGTX (không qua nuôi cấy) vào khớp và tiêm sau khi nuôi cấy tăng sinh (culture-expanded). Xét về hiệu quả tạo sụn cho thấy, hai phương pháp này không có sự khác biệt. Qua đó các tác giả kết luận nên tiêm khối TBGTX trực tiếp vì an toàn, dễ áp dụng trên lâm sàng [92]. Tương tự, các nghiên cứu thử nghiệm của tổ chức Caring Medical cũng kết luận rằng khối TBGTX sau nuôi cấy gây hiệu quả tạo sụn không lớn hơn khối TBGTX tiêm ngay sau tách. TBGTX của con người (không nuôi cấy) có đủ số lượng để tìm đến vùng sụn tổn thương tăng sinh, biệt hóa và phục hồi vùng sụn thương tổn [92]. Các TBG còn có tính năng biệt hóa theo môi trường, nghĩa là TBG tìm đến những mô tổn thương để tăng sinh, biệt hóa theo môi trường tại mô đó.

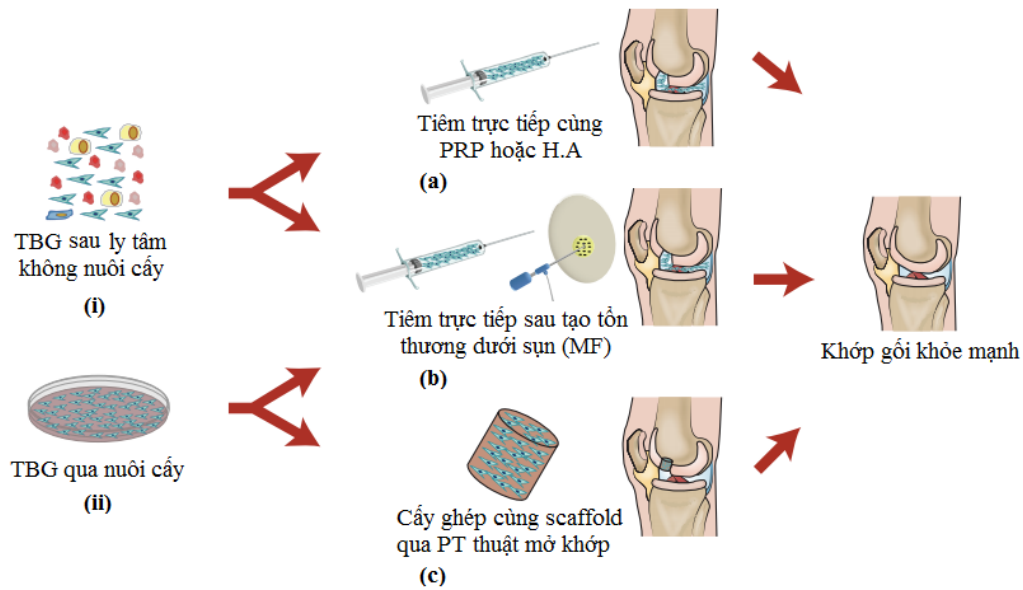
- *Trên người:*

Nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện thành công từ pha I-pha IV (nhiều nhất là pha là II và III), qua đó khả năng tái tạo sụn khớp có bản chất là sụn hyaline của tế bào gốc đã được chứng minh. Khi nghiên cứu ứng dụng TBG điều trị THKG, có hai chiến lược sử dụng TBG (Hình 1.12):

- (i) TBG sau khi thu gom được ly tâm, tách chiết tạo thành khối TBG đậm đặc, khối TBG được tiêm trực tiếp qua da vào khớp gối cùng với các yếu

tổ hoạt hóa như huyết thanh giàu tiểu cầu (PRP), Hyaluronic acid (HA) (ia) hoặc sau nội soi tạo tổn thương dưới sụn (Microfracture-MF) (ib). Ưu điểm của phương pháp là ít xâm lấn, dễ thực hiện, chi phí thấp. Phương pháp này áp dụng cho tổn thương sụn ở nhiều vị trí (thoái hóa khớp tiên phát)

- (ii) TBG sau khi thu gom từ dịch tủy xương được nuôi cấy trong môi trường đặc biệt để tăng sinh tế bào tiền thân trở thành tế bào đa năng có khả năng tạo sụn. Khối tế bào sau nuôi cấy hoặc là được cấy ghép vào vùng khuyết sụn cùng với sản phẩm tổng hợp có vai trò như giá đỡ sinh học (scaffold) qua phẫu thuật mở khớp gối, khối TBG được cố định bằng màng xương (iic); hoặc là tiêm trực tiếp khối TBG sau nuôi cấy vào khớp gối mà không cần giá đỡ (iib). Ưu điểm của mở khớp gối, ghép TBG có giá đỡ scaffold là cố định đúng khối TBG vào vùng khuyết sụn (trong trường hợp mở ổ khớp). Nhược điểm là phải trải qua hai lần phẫu thuật xâm lấn gồm mở khớp gối để ghép TBG và lấy màng xương để cố định TBG. TBG phải trải qua quá trình nuôi cấy tăng sinh ngoài cơ thể, tăng chi phí điều trị. Ngoài ra, sự tăng sinh của tế bào trong môi trường ngoài cơ thể khó kiểm soát mức độ tăng sinh và chiều hướng biệt hóa. Phương pháp này được chỉ định cho các tổn thương khuyết sụn khớp gối do chấn thương, thường tổn thương sụn một ổ đơn độc, diện tích nhỏ (thoái hóa khớp thứ phát sau chấn thương). Ở Việt Nam hiện nay không khuyến khích áp dụng trên lâm sàng bằng hình thức nuôi cấy tăng sinh.



Hình 1.12. Cách thức sử dụng TBG điều trị THKG: TBG sau khi tách chiết được tiêm trực tiếp vào khớp (i) cùng PRP hoặc H.A (ia), hoặc sau tạo tổn thương dưới sụn (ib). TBG được nuôi cấy tăng sinh (ii) hoặc là ghép vào vị trí khuyết sụn cùng scaffold qua phẫu thuật mở khớp gối (iic), hoặc tiêm trực tiếp không cần scaffold (iib).

Nguồn: theo Kristjánsson (2014) [93]

Những ưu điểm của phương pháp nội soi tạo tổn thương dưới sụn và tiêm trực tiếp khối TBG vào khớp ngay sau tách (ib) là:

- Tạo ra được hai điều kiện cần và đủ để TBG bám dính, tăng sinh và biệt hóa tại vị trí sụn tổn thương (homming):
 - + Giá đỡ sinh học tự nhiên để TBG bám dính tăng sinh, chính là mạng lưới fibrin được hình thành sau khi cục huyết khối tan
 - + Các yếu tố hoạt hóa TBG di chuyển, tăng sinh biệt hóa, được hình thành từ tổn thương mới theo cơ chế liền vết thương
- Chỉ tiến hành một lần phẫu thuật nội soi, ít xâm lấn
- Áp dụng cho những khớp gối có tổn thương sụn ở nhiều vị trí, diện tích rộng, đặc biệt tổn thương sụn ở diện khớp chèn đùi (tổn thương kiểu kissing) mà các phương pháp điều trị khác không thực hiện được.
- Tiêm khối TBG vào khớp dễ thực hiện

- Các tổn thương phối hợp như rách sụn chêm, viêm bao hoạt dịch, dị vật khớp...được xử lý phối hợp
- Giá thành điều trị thấp
- Tạo được sụn hyaline

Một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu ứng dụng đã được công bố:

Bảng 1.1. Một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu ứng dụng gần đây đã được công bố:

Tên tác giả và năm công bố	Cách thức sử dụng TBG	Số bệnh nhân	Hình thức đánh giá kết quả	Biến chứng	Quốc gia
Wakitani và Cs (2002) [94]	Nuôi cấy, mở khớp ghép TBG	24	Nội soi, sinh thiết	Không	Nhật Bản
Wakitani và Cs (2011) [95]	Nuôi cấy, mở khớp ghép TBG	41	Lysholm, MRI	Không	Nhật Bản
Nejadnik và Cs (2010) [65]	Nuôi cấy, mở khớp ghép TBG	72	SF-36	Không	Singapore
Centeno và Cs (2010) [96]	Tiêm trực tiếp TBG + PRP	277	KOOS, VAS, MRI	Không	Mỹ
Centeno và Cs (2011) [8]	Tiêm trực tiếp TBG + PRP	339	KOOS, VAS, MRI	Không	Mỹ
Saw và Cs (2011) [53]	Tiêm trực tiếp TBG + MF	180	Nội soi, sinh thiết	Không	Malaysia
Koh và Cs (2013) [97]	Tiêm trực tiếp TBG + MF	30	Lysholm, VAS, MRI	Không	Hàn Quốc
Wong và Cs (2013) [98]	Tiêm trực tiếp TBG + MF	28	IKDC, Lysholm, MRI	Không	Hàn Quốc
Kevin và Cs (2012) [99]	Tiêm trực tiếp TBG + MF	70	IKDC, SF-36, MRI	Không	Singapore

Các kết quả nghiên cứu đều kết luận TBG tủy xương tự thân khi tiêm hoặc ghép vào khớp gối đảm bảo an toàn, TBG có khả năng phục hồi sụn khớp tổn thương bằng sụn hyaline. Bệnh nhân thoái hóa khớp gối sau điều trị bằng TBG đều có cải thiện lâm sàng rõ rệt. Sự phục hồi sụn cũng thể hiện rõ trên phim chụp cộng hưởng từ và một số trường hợp nội soi kiểm tra (secondlook) và sinh thiết làm mô bệnh học.

Theo Tsukuba và tổ chức tổ chức Caring Medical, xét về hiệu quả tạo sụn, hai hình thức tiêm TBG trực tiếp và qua nuôi cấy không có sự khác biệt [92]

1.5.3. Những nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam, trong vài năm gần đây, đã có những nghiên cứu ứng dụng TBG trong điều trị một số bệnh. Trong lĩnh vực chấn thương chỉnh hình, Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự [11, 58] với đề tài khoa học công nghệ độc lập cấp nhà nước (MS:ĐTĐL.2008T/15) đã được nghiệm thu tháng 12/2011: “Nghiên cứu xây dựng qui trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị các tổn thương cơ, xương, khớp khó liền”. Nguyễn Thanh Bình (2011) và cộng sự báo cáo điều trị hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi cho 30 bệnh nhân bằng ghép TBG tủy xương tự thân, thời gian theo dõi trung bình 21,7 tháng, kết quả chức năng khớp háng được cải thiện từ $77,2 \pm 8,63$ lên $89,87 \pm 12,42$ ($p < 0,01$) theo thang điểm Harris [10]. Nguyễn Mạnh Khánh và cộng sự (2009) nghiên cứu trên 65 bệnh nhân khớp giả thân xương chày, được ghép khối TBG tủy xương tự thân lấy từ xương chày, sau thời gian theo dõi xa trên 12 tháng, tỷ lệ liền xương đạt 91,5%, với thời gian liền xương trung bình là 24,2 tuần, không có biến chứng liên quan đến TBG [9]. Đối với THKG, sau khi nghiên cứu này được tiến hành (tháng 11, năm 2011), Bùi Hồng Thiên Khanh và cộng sự (2013) báo cáo 21 trường hợp THKG giai đoạn II và III, được bơm TBG lấy từ mô mỡ tự thân vào khớp gối. Thời gian theo dõi trung

bình 8,5 tháng (6-18 tháng), chức năng khớp bước đầu được cải thiện, thể hiện qua thang điểm Lyshome trung bình từ 61 ± 11 trước mổ, tăng lên $82 \pm 8,1$ điểm sau mổ. Biểu hiện trên phim CHT: lớp sụn bị tổn thương dày lên. Không có các biến chứng liên quan đến thủ thuật như nhiễm trùng hay các biến chứng về thái ghép hay tạo khối u [100]. Mai Trọng Khoa và cộng sự (2015) điều trị 48 khớp gối thoái hóa giai đoạn II và III bằng tiêm vào khớp gối TBG trung mô lấy từ mô mỡ tự thân cùng dung dịch HA, thời gian đánh giá sau điều trị 6 tháng, điểm VAS trung bình giảm từ $6,8 \pm 0,7$ xuống $2,4 \pm 1,3$, điểm WOMAC trung bình giảm từ $45,1 \pm 7,8$ xuống $13,1 \pm 10,1$. Bề dày sụn khớp trung bình trên siêu âm tăng từ $2,02 \pm 0,3$ mm lên $2,3 \pm 0,4$ mm [101]

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Là những bệnh nhân có THKG tiên phát, được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của hội Khớp học Hoa Kỳ (ACR) 1991 [27], dựa trên triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, gồm:

1. Đau khớp gối
2. Gai xương ở rìa khớp (XQ)
3. Dịch khớp là dịch thoái hóa (dịch vàng nhạt, tế bào $\leq 2000/\text{mm}^3$, BC đa nhân trung tính $<25\%$)
4. Tuổi từ 40 trở lên
5. Cứng khớp dưới 30 phút buổi sáng
6. Lục cục khi cử động khớp

Chẩn đoán xác định khi có các yếu tố 1, 2 hoặc 1, 4, 5, 6

- Giai đoạn II và III (theo tiêu chuẩn của Kellgren-Lawrence [30]).
- Tuổi từ 40-70.
- Không phân biệt nghề nghiệp, giới.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ

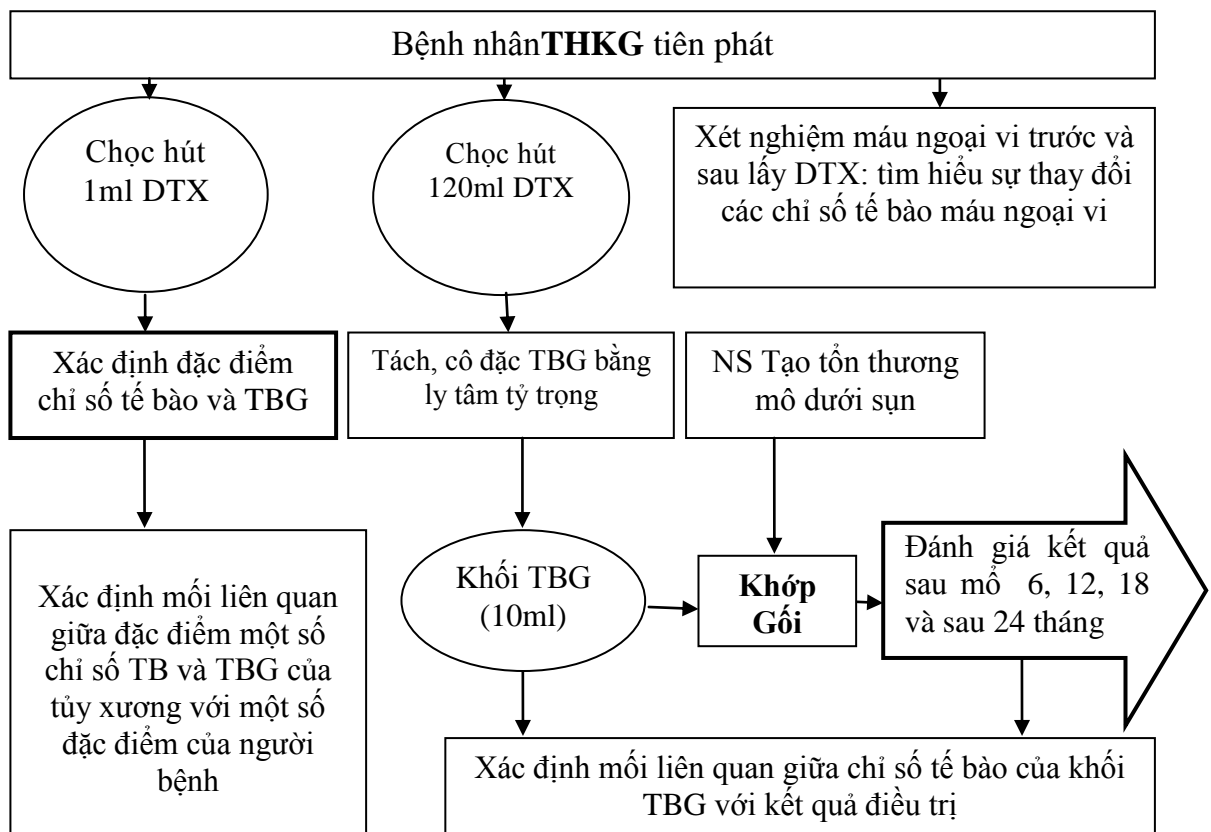
- THKG thứ phát sau chấn thương
- THKG tiên phát giai đoạn IV
- THKG tiên phát giai đoạn II và III, kèm theo:
 - + Vẹo trục chi
 - + Viêm khớp gối có nhiễm khuẩn, viêm khớp dạng thấp
 - + Có các tổn thương khác của khớp gối kèm theo do chấn thương như đứt dây chằng chéo, rách sụn chêm.

- + Có các bệnh lý khác kèm theo liên quan đến chống chỉ định gây tê, gây mê và cản trở việc tập luyện của bệnh nhân sau mổ.
- + Có bệnh lý về cơ quan tạo máu, bệnh nội khoa mạn tính
- + Có viêm nhiễm vùng xương chậu (vị trí lấy dịch tủy xương)
- + Bệnh nhân có thai, bệnh nhân có hội chứng suy giảm miễn dịch, ung thư.
- + Bệnh nhân không đồng ý tham gia vào nhóm nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: mô tả tiến cứu, can thiệp lâm sàng cắt ngang có theo dõi dọc

Sơ đồ nghiên cứu:



2.2.2. Cỡ mẫu: cỡ mẫu thuận tiện, gồm 46 bệnh nhân. Đây là một nghiên cứu ứng dụng, được thực hiện lần đầu tiên tại Việt Nam. Số lượng bệnh nhân

được chọn hạn chế, phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn. Bệnh nhân được đánh giá kết quả sau điều trị ít nhất 12 tháng, thời gian thực hiện đề tài 36 tháng. Vì vậy, chúng tôi chọn những bệnh nhân đủ điều kiện theo tiêu chuẩn lựa chọn trong suốt thời gian thực hiện đề tài.

2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- *Thời gian nghiên cứu:* Nghiên cứu này được tiến hành từ tháng 11 năm 2011 đến tháng 1 năm 2015.
- *Địa điểm nghiên cứu:* Viện Chấn thương Chính hình, Bệnh viện Việt Đức; khoa Huyết Học, khoa Chẩn Đoán Hình Ảnh, Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108.

2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

2.2.4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, bên gối can thiệp, chỉ số khối cơ thể (BMI), nghề nghiệp, bệnh lý phối hợp. Mối liên quan giữa một số đặc điểm trên với mức độ THKG.

2.2.4.2. Đặc điểm lâm sàng trước mổ: các biểu hiện lâm sàng chính của THKG (đau, cứng khớp buổi sáng, tiếng lục cục, dấu hiệu bào gỗ); thang điểm KOOS đánh giá chức năng khớp gối trước mổ; điểm VAS đánh giá riêng mức độ đau gối.

2.2.4.3. Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh trước mổ: mức độ thoái hóa khớp được đánh giá trên phim Xquang (theo Kellgren-Lawrence); bề dày sụn khớp được lượng hóa và bán định lượng hóa trên phim CHT trước mổ bằng đo thể tích sụn và tính điểm Noyes

2.2.4.4. Đặc điểm tổn thương trong mổ

2.2.4.5. Diễn biến trong mổ: thời gian lấy DTX; thời gian nội soi khớp gối; vị trí, diện tích và mức độ tổn thương sụn khớp trong mổ; các tổn thương kèm theo; tai biến trong mổ.

2.2.4.6. Đặc điểm tế bào máu ngoại vi và một số chỉ số của tế bào gốc của tủy xương

- Đặc điểm tế bào máu ngoại vi
- Số lượng tế bào có nhân
- Số lượng và tỷ lệ tế bào gốc tạo máu
- Mối liên quan giữa các thành phần tế bào có nhân, tế bào gốc tạo máu với tuổi, giới, bệnh phối hợp

2.2.4.7. Đặc điểm khối tế bào gốc được tách từ dịch tủy xương

- Đặc điểm thành phần các tế bào và tế bào gốc tạo máu
- Đặc điểm thành phần tế bào gốc trung mô
- Tương quan giữa số lượng TBG trung mô với tuổi, giới, và số lượng tế bào đơn nhân, tế bào CD34(+)
- Tương quan giữa số lượng tế bào gốc tạo máu với số lượng tế bào đơn nhân

2.2.4.8. Các thông số đánh giá kết quả điều trị

- Diễn biến trong mổ (tai biến)
- Diễn biến sau mổ (biến chứng)
- Điểm VAS sau mổ 1 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng và sau 24 tháng
- Điểm KOOS sau mổ 6 tháng, 12 tháng, 18 tháng và sau 24 tháng (Phụ lục 3).
- Điểm Noyes trên CHT sau mổ 12-24 tháng.
- Thở tích sụn đo được trên một diện khớp thoái hóa trên CHT sau mổ 12-24 tháng.
- Liên quan giữa kết quả cải thiện lâm sàng (KOOS) và số lượng tế bào gốc trung mô, số lượng tế bào gốc tạo máu, được tiêm vào khớp gối.

- Liên quan giữa kết quả cải thiện lâm sàng (KOOS) và tuổi, giới, BMI và mức độ thoái hóa khớp
- So sánh kết quả tạo sụn trên phim CHT trước mổ và sau mổ 12-24 tháng theo điểm Noyes và thay đổi thể tích sụn.

2.2.5. Y đức trong nghiên cứu

Áp dụng TBGTX tự thân trong điều trị một số bệnh lý, trong đó có bệnh THKG đã được FDA (Food and Drug Administration-Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ) chấp thuận [102].

Hàng trăm nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm, đa quốc gia đã được thực hiện (<http://www.clinicaltrials.gov>), qua đó tính an toàn và hiệu quả điều trị đã được khẳng định. Nhiều nghiên cứu ứng dụng đã công bố và thành công tại một số nước như Hoa Kỳ, Úc, Nhật Bản, Hàn Quốc, Singapore [8, 53, 65, 95, 97-99].

Tại Việt Nam, liên quan đến sử dụng TBG tủy xương tự thân trong điều trị bệnh (trong đó có lĩnh vực xương khớp), đã có những đề tài nghiên cứu độc lập cấp Nhà nước đã nghiệm thu, 2 luận án Tiến sỹ Y học đã bảo vệ thành công [9, 11, 103].

Điều trị THKG bằng tiêm TBG đã được hội đồng y đức của Bộ Y Tế phê duyệt.

Khi thực hiện đề tài này, chúng tôi tuân thủ đầy đủ các yêu cầu về đảm bảo đạo đức trong nghiên cứu sau đây:

- Thông qua hội đồng khoa học trước khi làm nghiên cứu
- Lựa chọn bệnh nhân là những đối tượng hoàn toàn tinh tảo về tinh thần, nhận thức được ý nghĩa của phương pháp điều trị cũng như chấp nhận những rủi ro có thể xảy ra.

- Bệnh nhân được giải thích rõ về mục đích của nghiên cứu, những lợi ích, rủi ro có thể có và những đóng góp cho khoa học của phương pháp điều trị.
- Bệnh nhân hoàn toàn tình nguyện tham gia nghiên cứu và có ký giấy cam kết, tình nguyện tham gia nghiên cứu (Phụ lục 4).
- Bệnh nhân có quyền rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào.
- Bệnh nhân được đảm bảo bí mật tuyệt đối nếu có yêu cầu.
- Bệnh nhân được hưởng một số quyền lợi khi tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân được thông báo về cam kết hợp tác nghiên cứu.
- Có cam kết rõ ràng đối với bệnh nhân về mục đích, qui trình, nội dung, lợi ích và trách nhiệm trong nghiên cứu.

2.2.6. Các qui trình và kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- ***Chuẩn bị bệnh nhân***

- Lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn lựa chọn. Loại trừ những bệnh nhân không nằm trong tiêu chuẩn lựa chọn.
- Bệnh nhân và gia đình được giải thích chi tiết về tình trạng bệnh, những lợi ích mang lại cho người bệnh, những tai biến, biến chứng có thể xảy ra của phương pháp điều trị và đồng ý tự nguyện tiến hành nghiên cứu theo mẫu cam kết (Phụ lục 3).
- Tất cả bệnh nhân đều được chụp phim CHT, chụp XQ khớp gối trước mổ và làm đầy đủ xét nghiệm thường qui.
- Đánh giá mức độ THKG theo tác giả Kellgren-Lawrence (1987) [30], dựa trên phim Xquang chụp hai tư thế thẳng nghiêng:
 - + Tư thế thẳng, chân chịu tỳ bởi trọng lực: đánh giá khe khớp mâm chày-lồi cầu ngoài và mâm chày-lồi cầu trong
 - + Tư thế nghiêng, gối gập 30°: đánh giá diện khớp lồi cầu đùi và mâm chày, khớp chèn-đùi.

Độ 1: khe khớp gần như bình thường, có thể có gai xương nhỏ.

Độ 2: khe khớp hẹp nhẹ, có gai xương nhỏ.

Độ 3: khe khớp hẹp rõ, có nhiều gai xương kích thước vừa, vài chỗ đặc xương dưới sụn, có thể có biến dạng đầu xương.

Độ 4: khe khớp hẹp nhiều, gai xương kích thước lớn, đặc xương dưới sụn, biến dạng rõ đầu xương.

- Đánh giá mức độ tổn thương sụn khớp dựa trên phim CHT 1.5 và 3.0 Testla [23, 24], được chụp tại Bệnh viện Tim Hà Nội (máy 1.5 Testla, ở thời điểm đầu), Bệnh viện Việt Đức (máy 1.5 Testla, ở thời điểm về sau) và Bệnh viện TUQĐ 108 (máy 3.0 Testla). Phân tích kết quả do cùng một Bác sỹ chuyên khoa Chẩn đoán Hình ảnh giàu kinh nghiệm tại mỗi đơn vị thực hiện

▪ *Kỹ thuật chụp CHT:*

- + Sử dụng các chuỗi xung T1W, T2W, PDW-SPAIR, PDW-TSE, DESS
- + Hướng các lát cắt: hướng cắt ngang (axial), đứng dọc (sagittal), đứng ngang (coronal)
- + Độ dày lát cắt 1,5-3,5 mm.
- + Vị trí khảo sát: Lồi cầu trong xương đùi (LCTXĐ), lồi cầu ngoài xương đùi (LCNXĐ), diện lồi cầu (DLC) khớp chèn đùi, diện bánh chèn (DBC) khớp chèn đùi, mâm chày trong (MCT), mâm chày ngoài (MCN).

▪ *Đánh giá phục hồi độ dày sụn khớp bằng chụp CHT:*

- + Xác định mức độ tổn thương sụn khớp tại 6 vị trí của khớp gối (LCTXĐ, LCNXĐ, DLC, DBC, MCT, MCN) theo phương pháp phân độ của Noyes [104]. Thang điểm Noyes được xác định với 5 mức điểm từ 0-4, tương ứng 5 mức độ. Tổng điểm (cả 6 vị trí) càng cao thì mức độ THKG càng nặng:

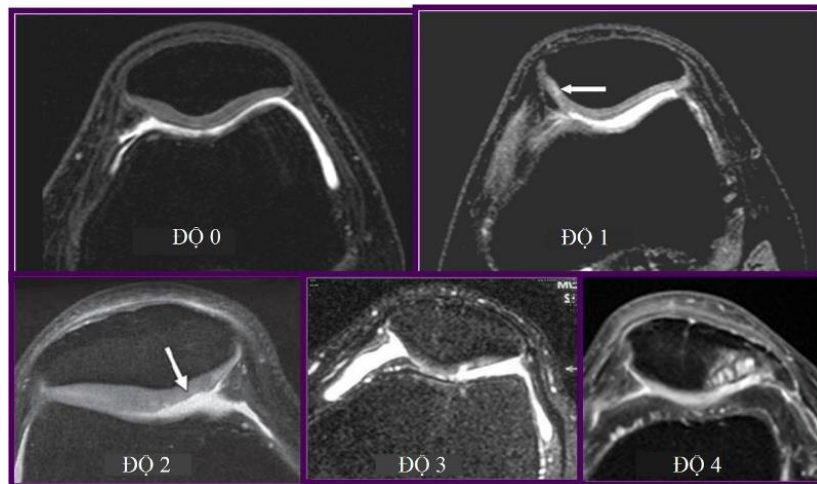
Độ 0: sụn khớp bình thường (0 điểm)

Độ 1: tăng tín hiệu không đồng nhất trên T2, bề mặt khớp vẫn bình thường (1 điểm)

Độ 2: khuyết một phần sụn khớp, nhưng <50% bề dày sụn (2 điểm)

Độ 3: khuyết >50% bề dày sụn (3 điểm)

Độ 4: khuyết toàn bộ bề dày sụn (4 điểm)



Hình 2.1. Ảnh minh họa phân độ tổn thương sụn trên CHT

Nguồn: Sylvain (2007) [104]

+ Xác định thể tích sụn còn lại của một diện khớp có mức độ tổn thương sụn nặng nhất, bằng phần mềm OsiriX [105], trên phim CHT 3.0 Tesla Achieva của hãng Philips (Hà Lan). Diện khớp có tổn thương sụn nặng nhất được chọn để đo ở cả thời điểm trước và sau điều trị. Nguyên lý đo thể tích của phần mềm OsiriX cũng giống như các phần mềm khác là dựa vào phép nội suy, suy ra thể tích căn cứ vào diện tích của vùng quan tâm trên từng lát cắt và bề dày lát cắt. Đường ranh giới càng chính xác và bề dày lát cắt càng mỏng thì thể tích đo được càng chính xác. Phần mềm OsiriX được cài đặt trên hệ thống MOS cung cấp hình ảnh có độ phân giải cao giúp cho việc đánh giá và xác định ranh giới vùng sụn tổn thương. Đồng thời phân

mềm này cũng có thanh công cụ nhiều chức năng dễ dàng cho việc đo thể tích. Các bước đo thể tích vùng khuyết sụn bằng phần mềm OsiriX:

- Chụp CHT khớp gối chuỗi xung PDW-SPAIR với độ dày lát cắt 1,5mm.
 - Xác định diện khớp cần đo (có mức độ tổn thương sụn nặng nhất), xác định vùng sụn còn lại trên từng lát cắt của diện khớp đó.
 - Vẽ tất cả các vùng sụn còn lại của diện khớp cần đo trên các lát cắt và đặt tên theo diện khớp tổn thương.
 - Máy tự động tính toán thể tích sụn còn lại của diện khớp cần đo
 - Các bước đánh giá độ tổn thương sụn khớp được thực hiện bởi một bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh có kinh nghiệm, phối hợp với nghiên cứu sinh cùng thực hiện.
- + Thông tin về đối tượng nghiên cứu được thu thập theo bệnh án nghiên cứu (Phụ lục 2).
- + Bác sĩ gây mê và phẫu thuật viên khám, đánh giá toàn diện bệnh nhân trước mổ.

• ***Quy trình kỹ thuật điều trị***

- Tổ chức phối hợp giữa các kíp phẫu thuật viên, bác sĩ gây mê, bác sĩ, kỹ thuật viên khoa Huyết học bệnh viện Trung ương quân đội 108.
- Quy trình kỹ thuật được chia làm 4 công đoạn: công đoạn thu gom dịch tủy xương và tách khối TBG; công đoạn nội soi gối tạo tổn thương mô dưới sụn; công đoạn tiêm khối TBG vào gối; cuối cùng là điều trị, tập phục hồi chức năng sau mổ.

Chọc hút dịch tủy xương và tách khối TBG:

- Nơi thực hiện: chọc hút DTX được tiến hành tại phòng mổ Bệnh viện Việt Đức (do ê kíp bệnh viện Việt Đức phối hợp Bác sĩ, KTV khoa Huyết học

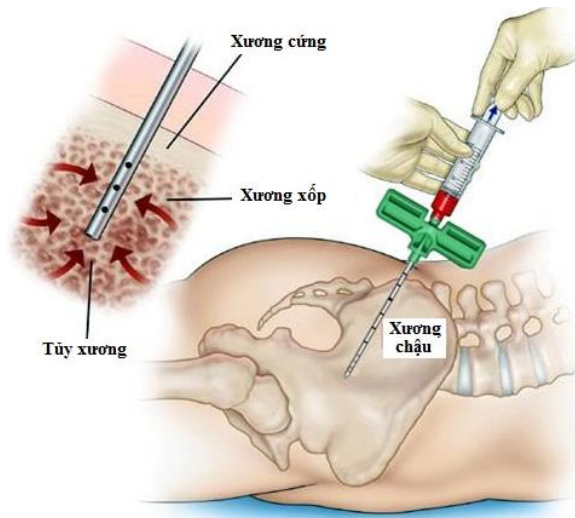
bệnh viện TƯQĐ 108 thực hiện); xử lý DTX, tách khối TBG được thực hiện tại khoa Huyết học Bệnh viện TWQĐ 108 (do ê kíp Bác sỹ, KTV khoa Huyết học bệnh viện TƯQĐ 108 thực hiện). Quá trình thu gom được tiến hành trong điều kiện vô trùng tuyệt đối.

- Trước khi thu gom: lấy 2 ml máu ngoại vi (chống đông bằng EDTA K₃) xét nghiệm huyết đồ.
- Phương pháp vô cảm: bệnh nhân được gây tê tuỷ sống bằng thuốc Marcain 0,5%-7 mg và Fentanyl 0,05 mg
- Tư thế bệnh nhân: nằm sấp trên bàn mổ (Hình 2.2)



Hình 2.2. Tư thế bệnh nhân khi thu gom DTX

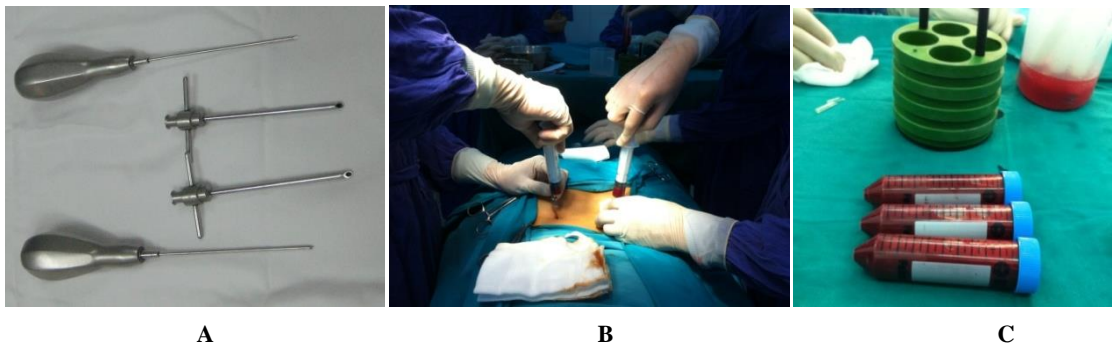
- Dụng cụ chọc hút: trocar có nòng, chiều dài 6-8cm, đường kính phần rộng bên trong 1,5mm (Hình 2.4-A)
- Vị trí lấy DTX: gai chậu sau trên hai bên (Hình 2.3): mốc để xác định vị trí chọc khi bệnh nhân nằm sấp là ngang mức đốt sống thắt lưng thứ 5, phía dưới điểm cao nhất của mào chậu 1 - 2 cm, phía ngoài khớp cùng - chậu hai bên, cách đường giữa sau cột sống 5 - 6 cm.



Hình 2.3: Vị trí chọc hút dịch tủy xương từ xương chậu

Nguồn: Bierman (1952) [106]

- Kỹ thuật chọc hút: trocar được chọc qua da bằng tay, qua lớp xương cứng của xương chậu, sao cho đầu kim nằm ở lớp xương xốp có chứa tủy xương (Hình 2.3). Dịch tủy xương được hút ra bằng bơm tiêm 20ml có tráng bằng dung dịch đệm PBS (phosphate-buffered saline) pha Heparin. Mỗi lần hút với lượng nhỏ 2 - 4ml DTX nhằm giảm mức độ hòa loãng bởi máu ngoại vi, hút cho đến khi đủ thể tích cần lấy.
- + Lấy 1 ml DTX hút đầu tiên làm xét nghiệm tủy đồ:
 - Xác định số lượng tế bào có nhân của tủy xương bằng máy huyết học tự động CELL-DYN 1800 (Abbot- Hoa Kỳ).
 - Phân loại tỷ lệ % các loại tế bào tủy và xem xét hình thái tế bào trên tiêu bản tủy dàn nhuộm Giemsa.
- + Lấy 120ml DTX để tách lấy khối TBG: 120 ml DTX được chọc hút vào 3 ống Falcon 50ml, mỗi ống đã có sẵn 10ml Natriclorua 9‰ pha sẵn 500 đ.v Heparin (Hình 2.4-B, C).



Hình 2.4. Dụng cụ chọc hút (A), chọc hút DTX (B) và thể tích DTX thu được (C)

- Sau khi lấy xong DTX, băng ép và cho bệnh nhân nằm ngửa để tránh chảy máu qua vị trí chọc. Ngay sau đó lấy 2 ml máu ngoại vi chống đông bằng EDTA K₃ để làm công thức máu nhằm đánh giá sự thay đổi của các chỉ số máu ngoại vi so với thời điểm trước khi lấy dịch tủy xương.
- Tách khối TBG từ DTX theo phương pháp ly tâm gradient tỷ trọng, cô đặc trong 10ml (Hình 2.5).
- Bảo quản: khối TBG được bảo quản ở nhiệt độ phòng 20-22° trong 6 giờ đầu.
- Quy trình thu gom, chiết tách DTX và bảo quản khối TBG được thực hiện trong điều kiện vô khuẩn, tại phòng Tế bào gốc, khoa Huyết học, Bệnh viện TƯQĐ108.



Hình 2.5. Xử lý DTX tại phòng TBG và khối TBG sau tách

- Các xét nghiệm tế bào máu và tủy xương:

+ *Huyết đồ và tủy đồ*: theo phương pháp tế bào học kinh điển kết hợp với phân tích tế bào bằng hệ thống phân tích huyết học tự động.

+ *Xác định số lượng TBGTX*:

TBG tạo máu: bằng phương pháp tế bào dòng chảy dựa vào các marker bề mặt đặc hiệu CD34(+) theo protocol của ISHAGE [107]

TBG trung mô: bằng kỹ thuật nuôi cấy tạo cụm CFU-F [108]

+ *Xác định tỷ lệ tế bào sống*: bằng phương pháp nhuộm xanh Trypan

- Nuôi cấy khối TBG xác định nấm, vi khuẩn.

Nội soi tạo tổn thương dưới sụn:

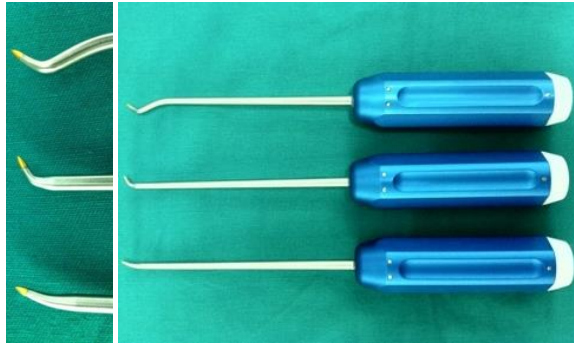
- Cùng một lần gây tê tủy sống.

- Tư thế bệnh nhân: Bệnh nhân nằm ngửa trên bàn mổ, tư thế như nội soi khớp gối bình thường (Hình 2.6)



Hình 2.6. Tư thế BN trong mổ nội soi gối

- Dụng cụ phẫu thuật: ngoài bộ dụng cụ nội soi khớp gối thông thường, còn có bộ dụng cụ tạo tổn thương dưới sụn gồm bào, curret và các dùi có đầu nhọn tạo với thân dùi các góc 30°, 45°, 90° của hãng Tryker. Mỗi đầu dùi có đánh dấu màu vàng, tương ứng độ sâu vừa đủ khi dùi (Hình 2.7).



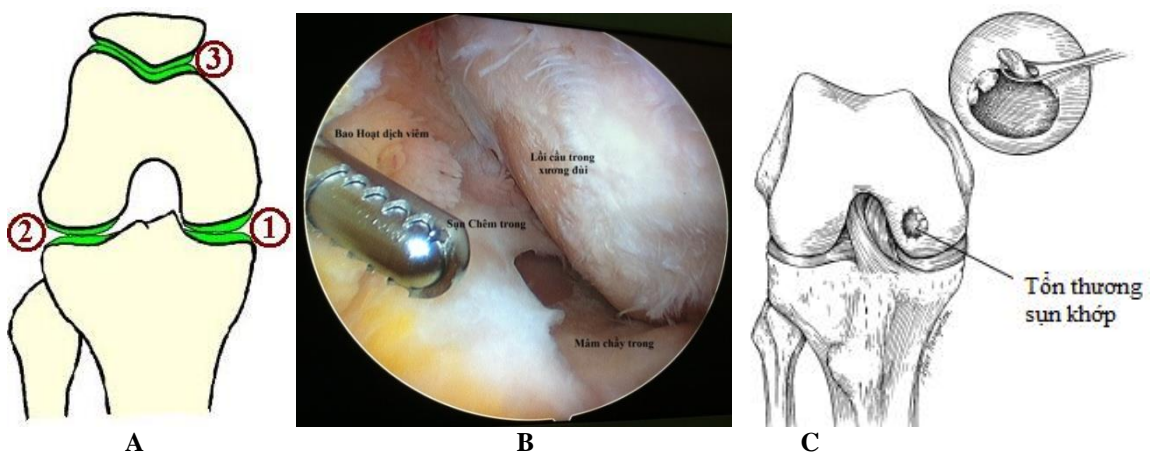
Hình 2.7: Dụng cụ tạo tổn thương dưới sụn của hãng Stryker

- Vào gối theo 2 lỗ vào: trước ngoài và trước trong (Hình 2.8).



Hình 2.8: Lỗ vào trước trong và trước ngoài trong thì nội soi gối.

- Giãn khớp bằng bơm huyết thanh tạo áp lực.
- Đánh giá tổng thể: dây chằng chéo trước (ACL), dây chằng chéo sau (PCL), sụn chêm, bao hoạt dịch và sụn khớp. Tìm các tổn thương sụn khớp tại 3 khớp: chèn đùi, mâm chày-lồi cầu trong, mâm chày-lồi cầu ngoài đùi (Hình 2.9).



Hình 2.9 Ba khoang khớp(A),khoang trong khớp gối trái(B), lấy bỏ sụn mất vững(C)

Nguồn: Ward (2013) [109]

- + Làm sạch khớp, lấy bỏ các dị vật (mảnh sụn vỡ bong...).
- + Xử lý sụn chêm nếu có tổn thương phối hợp
- + Cắt bỏ các gai xương nếu có.
- + Xác định vị trí, kích thước vùng sụn tổn thương, mức độ tổn thương sụn được đánh giá theo phân độ của Ourterbridge [28].
- + Diện tích vùng sụn tổn thương được ước lượng theo cm^2
- + Làm sạch vùng khuyết sụn đến tổ chức xương dưới sụn.
- + Lấy bỏ phần sụn tổn thương mất vững (Hình 2.9-C)
- + Rửa khớp bằng nước muối sinh lý (2 lít) trước khi tạo tổn thương dưới sụn
- + Dùng dùi tạo lỗ trên vùng khuyết sụn đã được xác định (Hình 2.10-A).
- + Tạo lỗ bắt đầu từ ngoại vi vào trung tâm vùng khuyết sụn, tránh vỡ xương dưới sụn. Các lỗ cách nhau 3-4mm, sâu 2-4mm (hết đoạn đánh dấu màu vàng trên dùi) (Hình 2.10-B).
- + Sau khi tạo lỗ xong, tháo ga rô kiểm tra: nếu máu lẫn DTX chảy ra từ các lỗ vừa tạo là đạt (Hình 2.10-C).



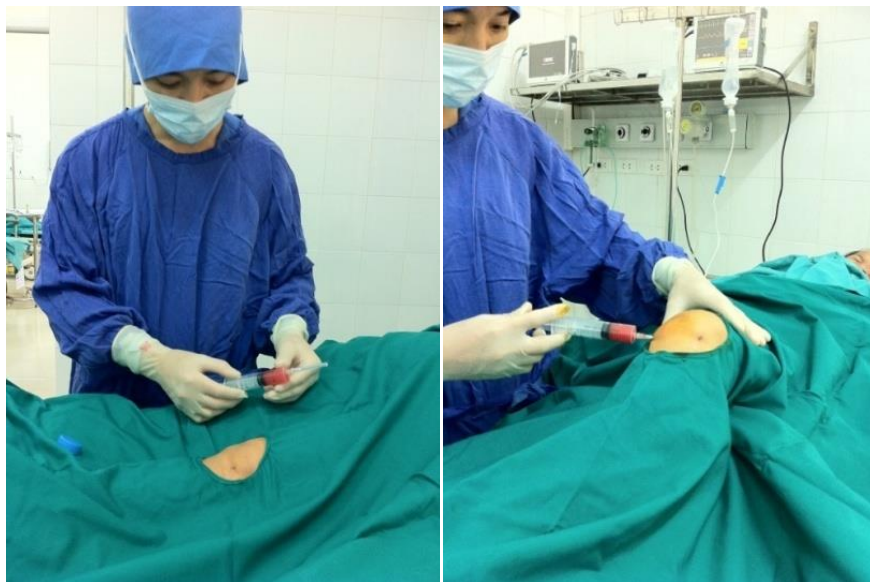
A B C
 Hình 2.10. Tạo tổn thương dưới sụn khi đang ga rô (A,B);
 sau tạo tổn thương dưới sụn và tháo ga-rô (C).

- + Không đặt dẫn lưu sau mổ

Tiêm khối TBG vào khớp:

Tiến hành tại phòng hồi tỉnh, bệnh viện Việt Đức.

- + Bệnh nhân nằm ngửa, gối gấp 90° và được sát trùng, trải toan vô khuẩn. PTV mặc áo, đi găng vô khuẩn, đeo khẩu trang.
- + Xác định vị trí tiêm vào khớp gối: ngay cạnh lỗ vào trước ngoài hoặc trước trong của đường vào nội soi khớp.
- + Chọc một bơm tiêm 10ml có gắn kim 18G đúng vị trí đã xác định, hút thử. Nếu hút dễ dàng ra dịch hồng (chắc chắn kim đã vào khớp gối), rút bơm tiêm, để lại kim.
- + Nối bơm tiêm chứa 10 ml khối TBGTX vào đốc kim, từ từ bơm vào khớp gối (Hình 2.8).
- + Sau khi tiêm, bệnh nhân được băng ép gối bằng băng chun, bất động gối bằng nẹp ORBE tư thế duỗi gối.



Hình 2.11. Bơm khối TBGTX vào khớp gối

Điều trị và tập phục hồi chức năng sau mổ:

- Bệnh nhân về buồng điều trị, kê chân cao, chườm lạnh vùng gối trong 2-3 ngày đầu.
- Kháng sinh: Cefotaxim 2g/ ngày (TM), Gentamycin 160 mg/ngày (TB), trong 3-5 ngày.
- Giảm đau (Perfalgan hoặc Feldene...) chỉ dùng trong tuần đầu sau mổ.
- Chống phù nề: alphachymotrypsin, ngày uống 4 viên trong 3-5 ngày đầu sau mổ.

• ***Chế độ tập luyện sau mổ***

Tập luyện sau mổ đóng vai trò quan trọng đến kết quả điều trị, tùy thuộc vị trí tổn thương của sụn khớp.

Vị trí tổn thương sụn là diện khớp lồi cầu đùi và mâm chày:

Lấy lại được biên độ vận động của gối và di động của bánh ché

Ngày đầu sau mổ, tập vận động thụ động khớp gối với biên độ gấp gối trong khoảng 30-70°, sau đó tăng dần thêm 10-20°, trong giới hạn mà bệnh nhân thấy thoải mái. Thời gian tập đảm bảo 4-6 lần, mỗi lần 10-15 phút. Dùng túi chườm lạnh trong 2-3 ngày đầu.

- Tập vận động xương bánh ché 2-3 lần trong ngày, mỗi lần 10-15 phút bằng cách đưa bánh ché lên trên, xuống dưới, vào trong, ra ngoài.
- Những ngày sau tiếp tục tập vận động thụ động khớp gối (gấp, duỗi) và đi lại bằng nạng, chân có thể chạm đất, không tỳ trong vòng 4 tuần đầu, sau đó tỳ chân tăng dần.
- Sau mổ 2 - 4 tuần bệnh nhân có thể đạp xe tại chỗ.
- Sau 8 tuần, bệnh nhân tập đứng lên ngồi xuống trên hai chân có tay vịn.
- Bệnh nhân có thể chơi thể thao trở lại sau mổ ít nhất 6 - 9 tháng tùy mức độ thương tổn của sụn và môn chơi thể thao bệnh nhân tham gia.

Vị trí tổn thương sụn diện khớp ché đùi :

Cơ bản giống như trên, chỉ khác :

- Bệnh nhân bắt buộc đeo nẹp bất động gối trong vòng 4-6 tuần
- Hàng ngày bỏ nẹp tập gấp gối từ 0-50° và tăng dần nhưng chậm hơn
- Sau 2 tuần bệnh nhân có thể đi lại có tỳ trong nẹp.

- ***Tiêu chuẩn đánh giá khi xuất viện***

- Toàn trạng ổn định
- Tại vị trí lấy DTX và vết mổ: tiến triển tốt, không có dấu hiệu phù nề, tấy đỏ
- Bệnh nhân đã được hướng dẫn và nắm rõ chương trình tập luyện sau mổ.

2.2.7. Đánh giá kết quả

Đánh giá kết quả gần:

Chúng tôi đánh giá kết quả gần trong thời gian nằm viện và từ khi ra viện đến lúc khám lại lần thứ nhất (thường sau mổ 3-4 tuần), dựa theo:

- Phản ứng toàn thân
- Diễn biến tại nơi lấy dịch tuỷ xương.
- Diễn biến tại khớp gối,
- Biên độ vận động chủ động của khớp gối.
- Mức độ đau gối ở trạng thái nghỉ ngơi và vận động, tại thời điểm sau mổ 4 tuần được đánh giá theo thang điểm VAS (Visual Analogue Scale) [110]:

Đánh giá kết quả xa:

Chúng tôi đánh giá kết quả xa tại các thời điểm theo dõi sau mổ 6, 12, 18 và sau 24 tháng

- Đánh giá tình trạng đau khớp gối dựa vào điểm VAS

VAS là thước đo mức độ đau của bệnh nhân, áp dụng cho người lớn. Trên thước đo có 10 mức độ đau từ 0-10, tương ứng mức độ đau từ nhẹ nhất là KHÔNG ĐAU đến nặng nhất là RẤT ĐAU (Hình 2.12):

0- Không đau.

1- Đau rất nhẹ, hầu như không cảm nhận và nghĩ đến nó..

2- Đau nhẹ, thỉnh thoảng đau mới dễ cảm nhận.

3- Đau làm người bệnh chú ý, mất tập trung trong công việc, có thể thích ứng với nó.

4- Đau vừa phải, bệnh nhân có thể quên đi cơn đau nếu đang làm việc.

5- Đau nhiều hơn, bệnh nhân không thể quên đau sau nhiều phút, bệnh nhân vẫn có thể làm việc.

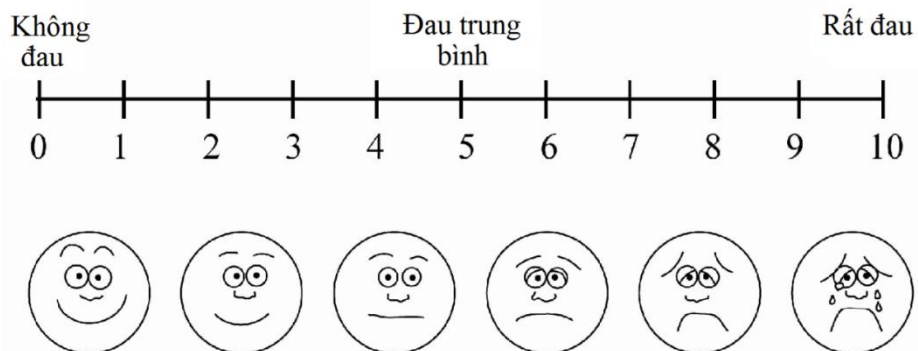
6- Đau nhiều, ảnh hưởng đến các sinh hoạt hàng ngày, khó tập trung.

7- Đau nặng, ảnh hưởng đến các giác quan và hạn chế nhiều đến sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân. Ảnh hưởng đến giấc ngủ.

8- Đau dữ dội, hạn chế nhiều hoạt động, cần phải nỗ lực rất nhiều.

9- Đau kinh khủng, kêu khóc, khó kiểm soát.

10- Đau không thể nói chuyện được, nằm liệt giường và có thể mê sảng.



Hình 2.12. Mô phỏng mức độ đau trên thước đo VAS

Nguồn: theo Gould D [110]

- Đánh giá chức năng khớp gối vào thang điểm KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) [111, 112] (Phụ lục 3).

- Cấu trúc thang điểm KOOS: là bộ câu hỏi (gồm 42 câu) phỏng vấn người bệnh về 5 nhóm biểu hiện lâm sàng liên quan đến chức năng của khớp gối, gồm đau gối (9 câu); các triệu chứng tại gối (7 câu); khả năng sinh hoạt hằng ngày (17 câu); khả năng chơi thể thao và các môn giải trí (5 câu); chất lượng cuộc sống (4 câu). Mỗi câu hỏi được chia làm 5 mức độ từ nhẹ đến nặng, tương ứng được tính điểm từ 0-4. Tổng điểm cho mỗi nhóm biểu hiện lâm sàng được qui thành điểm tối đa là 100, theo công thức sau:

1. Đau (Pain-P)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ P1-P9} \times 100}{36}$
2. Triệu chứng tại gối (Symptoms-S)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ S1-S7} \times 100}{28}$
3. Sinh hoạt hằng ngày (Activities of Daily Living-A)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ A1-A17} \times 100}{68}$
4. Thể thao (Sport -SP)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ SP1-SP5} \times 100}{20}$
5. Chất lượng cuộc sống (Quality of life-Q)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ Q1-Q4} \times 100}{16}$

- Theo đó, tổng số điểm càng cao chức năng khớp gối càng được cải thiện.
- Hình thức đánh giá: phỏng vấn trực tiếp, qua điện thoại, qua email.
- Đánh giá phục hồi sụn khớp dựa trên phim CHT chụp sau mổ 12-24 tháng: thay đổi bề dày sụn khớp (thay đổi điểm Noyes), thay đổi thể tích sụn (đo thể tích bằng phần mềm OsiriX) [25, 31]. Nhận định kết quả và đo thể

tích sụn trên phim CHT trước và sau điều trị được cùng một bác sĩ chuyên ngành Chẩn Đoán Hình Ảnh có kinh nghiệm thực hiện.

2.2.8. Phương pháp thu thập thông tin, xử lý số liệu

Các chỉ số nghiên cứu được thu thập theo các biểu mẫu thiết kế sẵn, tại các thời điểm trước mổ, diễn biến trong và sau mổ, tái khám định kỳ

Công cụ thu thập số liệu bao gồm:

- Phiếu thu thập thông tin từ bệnh án nghiên cứu (thông tin về bệnh nhân trước mổ, tình trạng tổn thương trong mổ, diễn biến sau mổ, kết quả chụp CHT sau mổ) (Phụ lục 2).
- Ghi nhận kết quả phân tích về huyết đồ, tủy đồ, đặc điểm tế bào và TBG của tủy xương lấy từ xương chậu, của thể tích 120ml DTX và của khối TBG sau khi tách từ 120ml DTX từ khoa Huyết học BV TƯQĐ 108.
- Các kết quả nghiên cứu được phân tích và xử lý bằng các thuật toán thống kê y học, sử dụng phần mềm Stata 12.0, gồm paired sample T-test (so sánh hai giá trị trung bình của một nhóm); t-student (so sánh hai giá trị trung bình của hai nhóm); ANOVA (so sánh ba giá trị trở lên). Kiểm định bằng test khi bình phương, test Fisher.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Sau khi tiến hành nghiên cứu trên 46 bệnh nhân TKHG tiên phát độ II và độ III, được điều trị bằng nội soi tạo tổn thương dưới sụn và ghép khối TBG tủy xương tự thân, chúng tôi thu nhận được những kết quả như sau:

3.1. ĐẶC ĐIỂM NHÓM ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, nghề nghiệp

Bảng 3.1. Phân bố bệnh theo tuổi, giới, nghề nghiệp

Đặc điểm đối tượng		n	%
Tuổi	40-49	8	17,4
	50-59	29	63,0
	60-70	9	19,6
Giới	Nam	15	32,6
	Nữ	31	67,4
Liên quan nghề nghiệp	Nông dân	25	54,3
	Công chức	21	45,7

Nhận xét:

Độ tuổi trung bình là 54,82 (46-69), nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 50-59, chiếm 63%. Nữ nhiều hơn nam, với tỷ lệ là 2:1. Liên quan nghề nghiệp, 54,3% là nông dân, 45,7% là công chức.

3.1.2. Chỉ số khối cơ thể (BMI)

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo chỉ số BMI

Phân loại	BMI (kg/m ²)	n	%
Thiếu cân	<18.5	0	0
Bình thường	18.5 – 22.9	9	19,6
Thừa cân	23 – 24.9	21	45,7
Béo phì độ I	25 – 29.9	15	32,6
Béo phì độ II	≥30	1	2,2

Nhận xét: Từ bảng 3.2 cho thấy, nhóm thừa cân và béo phì chiếm 80,5%, trong đó chủ yếu là thừa cân và béo phì độ I.

3.1.3. Bên khớp được phẫu thuật

Bảng 3.3. Bên khớp được phẫu thuật

Gối phẫu thuật	Số khớp	%
Gối phải	29	62,5
Gối trái	17	37,5
Hai gối	0	0

Nhận xét: trong số gối được phẫu thuật, có 62,5% là gối bên phải, 37,5% là gối trái. Không có trường hợp nào được phẫu thuật cả hai gối.

3.1.4. Những biểu hiện lâm sàng chính của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.4. Các biểu hiện lâm sàng chính

Triệu chứng	Số bệnh nhân	%
Đau gối	46	100,0
Cứng gối buổi sáng (<30 phút)	38	82,6
Tiếng lục cục khớp gối	42	91,3
Dấu hiệu bào gồ	11	23,9

Nhận xét: thống kê cho thấy, tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có triệu chứng đau gối. Triệu chứng “ tiếng lục cục khớp gối ” chiếm 91,3%. Dấu hiệu cứng khớp buổi sáng chiếm 82,6%. 11 trường hợp có dấu hiệu bào gồ, chiếm 23,9%.

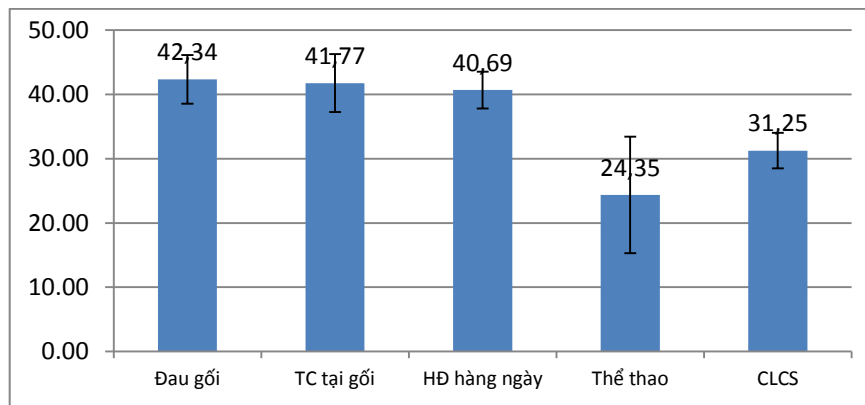
3.1.5. Điểm VAS trước mổ ở hai trạng thái vận động và nghỉ ngơi

Bảng 3.5. Điểm VAS trước mổ

Trạng thái	Điểm VAS trung bình
Vận động (n= 46)	5,68 ± 0,37
Nghỉ ngơi (n= 46)	2,77 ± 0,49

Nhận xét: Mức độ đau theo VAS khác nhau ở hai trạng thái vận động và nghỉ ngơi. Ở trạng thái vận động, điểm VAS trung bình là $5,68 \pm 0,37$, trong khi đó ở trạng thái nghỉ ngơi, điểm VAS trung bình là $2,77 \pm 0,49$

3.1.6. Chức năng khớp gối trước mổ theo KOOS



Biểu đồ 3.1. Phân bố điểm KOOS trung bình trước mổ

Nhận xét:

- Trong các hoạt động liên quan đến chức năng khớp gối, thì hoạt động thể thao bị ảnh hưởng nhiều nhất với điểm KOOS trung bình là $24 \pm 5,54$ điểm.
- Chất lượng cuộc sống bị ảnh hưởng không ít trước mổ, điểm KOOS trung bình chỉ đạt $31 \pm 3,95$ điểm.

- Triệu chứng đau gối, các triệu chứng khác tại gối và khả năng sinh hoạt hằng ngày có mức điểm gần ngang nhau, với mức điểm KOOS trung bình lần lượt: $42 \pm 2,88$; $42 \pm 2,76$ và $41 \pm 2,76$ điểm.

3.1.7. Mức độ THKG dựa trên phim XQ theo Kellgren-Lawrence

Bảng 3.6. Phân bố bệnh nhân theo mức độ THKG

Mức độ THKG	n	%
Độ I	0	0,0
Độ II	9	19,6
Độ III	37	80,4
Độ IV	0	0,0

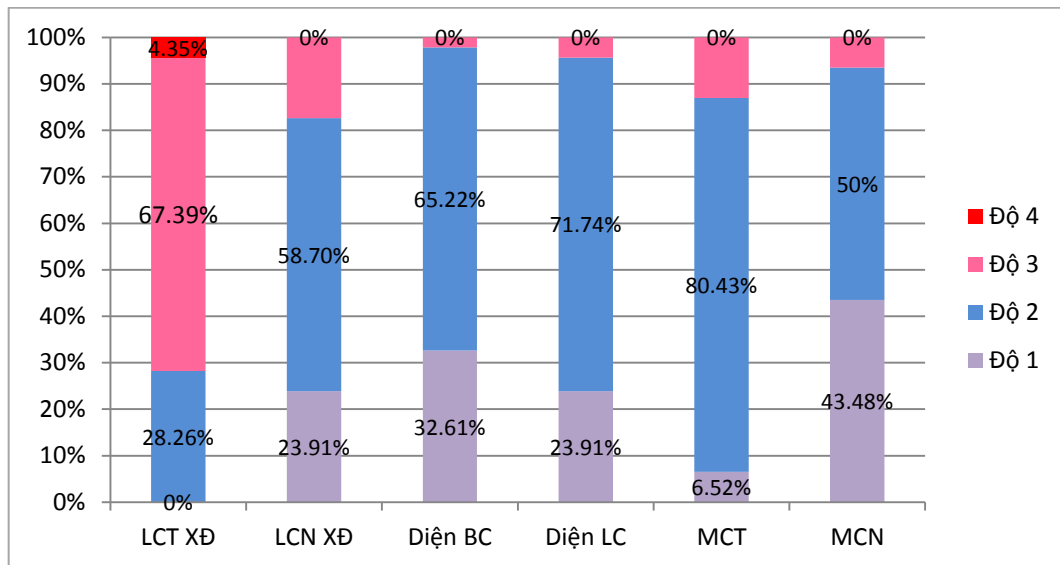
Nhận xét: trong nhóm nghiên cứu, phần lớn bệnh nhân là THKG độ III, chiếm tỷ lệ 80,4%. Trong khi đó, THKG độ II chỉ chiếm 19,6 %.

3.1.8. Mức độ THKG dựa trên phim CHT, theo điểm Noyes

Bảng 3.7. Vị trí, mức độ THKG theo điểm Noyes (n=46)

Vị trí tổn thương và điểm Noyes trung bình	Mức độ tổn thương sụn theo Noyes				
	1	2	3	4	Tổng
LCTXĐ ($3 \pm 0,50$)	0	13	31	2	46
LCNXĐ ($2 \pm 0,65$)	11	27	8	0	46
Diện BC ($2 \pm 0,51$)	15	30	1	0	46
Diện LC ($2 \pm 0,50$)	11	33	2	0	46
MCT ($2 \pm 0,44$)	3	37	6	0	46
MCN ($2 \pm 0,61$)	20	23	3	0	46
Tổng điểm trung bình	$12 \pm 1,46$				

Nhận xét: Điểm Noyes trung bình cao nhất (tổn thương nặng nhất) là $3 \pm 0,5$ ở vị trí LCTXĐ. Điểm Noyes trung bình cho toàn bộ khớp gối là $12 \pm 1,46$.



Biểu đồ 3.2. Phân bố mức độ tổn thương sụn trên CHT theo Noyes tại mỗi vị trí của khớp

Nhận xét:

- Tổn thương sụn nặng nhất tập trung ở LCT XĐ, trong đó có 67,39% tổn thương độ 3; 4,35% tổn thương độ 4.
- Mức độ tổn thương sụn phổ biến nhất ở các vị trí khác của khớp gọi là tổn thương độ 2, trong đó MCT và diện LC khớp chèn gối chiếm tỷ lệ cao nhất, tương ứng 80,43% và 71,74% .

3.1.9. Mối liên quan giữa mức độ THKG với chỉ số BMI

Bảng 3.8. Mối liên quan giữa mức độ THKG với chỉ số BMI

Mức độ thoái hóa	BMI				Tổng		p
	< 25		≥ 25				
	n	%	n	%	n	%	
Độ II	7	23,33	2	12,50	9	19,57	>0,05
Độ III	23	76,67	14	87,50	37	80,43	
Tổng	30	100	16	100	46	100	

Nhận xét: từ Bảng 3.8 cho thấy, nhóm bệnh nhân béo phì ($BMI \geq 25$) có mức độ thoái hóa khớp gối độ III chiếm 87,50% cao hơn nhóm bệnh nhân không béo phì ($BMI < 25$) là 76,67%. Tuy nhiên sự khác này không có ý nghĩa với $P > 0,05$.

3.1.10. Mối liên quan giữa mức độ THKG với điểm KOOS trước mổ

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa mức độ THKG với điểm KOOS

Các biểu hiện chức năng khớp gối	Điểm KOOS trung bình			p
	Độ II (n=9)	Độ III (n=37)	Chung (n=46)	
1. Đau gối	44 ± 2,58	42 ± 2,66	42 ± 2,88	<0,01
2. Triệu chứng khác	44 ± 3,47	41 ± 3,31	42 ± 3,44	<0,05
3. Hoạt động hằng ngày	43 ± 1,61	40 ± 2,71	41 ± 2,76	<0,01
4. Hoạt động thể thao	28 ± 4,41	24 ± 5,51	24 ± 5,54	<0,05
5. Chất lượng cuộc sống	34 ± 3,29	31 ± 3,84	31 ± 3,95	<0,05
Điểm KOOS chung	39 ± 2,54	35 ± 2,88	36 ± 3,07	<0,01

Nhận xét: Từ Bảng 3.9 cho thấy, điểm KOOS chung và điểm KOOS trung bình của các biểu hiện chức năng khớp gối thuộc nhóm THKG độ III thấp hơn nhóm THKG độ II ($p < 0,05$), có nghĩa là mức độ THKG càng nặng thì chức năng khớp gối càng giảm.

3.1.11. Mối liên quan giữa mức độ THKG với nghề nghiệp

Bảng 3.10. Liên quan giữa mức độ THKG với nghề nghiệp

Mức độ THKG	Nghề nghiệp						p
	Công chức		Nông dân		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Độ II	2	9,52	7	28,0	9	19,57	>0,05
Độ III	19	90,48	18	72,0	37	80,43	
Tổng	21	100	25	100	46	100	

Nhận xét: Từ Bảng 3.10 cho thấy, đối tượng là công chức có 90,48% THKG độ III, cao hơn đối tượng nông dân là 72%, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa với $p > 0,05$. Tuy vậy, trong bảng 2 x 2 này có một ô là 2 (< 5) nên kết quả kiểm định không có ý nghĩa.

3.1.12. Mối liên quan giữa mức độ THKG với tuổi

Bảng 3.11. Liên quan giữa mức độ THKG với tuổi

Mức độ THKG	Tuổi						p
	<55		≥55		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Độ II	7	26,92	2	10,00	9	19,57	>0,05
Độ III	19	73,08	18	90,00	37	80,43	
Tổng	26	100	20	100	46	100	

Nhận xét: Thống kê từ Bảng 3.11 cho thấy, mức độ THKG độ III ở nhóm ≥ 55 tuổi là 90%, trong khi nhóm < 55 tuổi là 73,08%, có nghĩa là tuổi càng tăng mức độ THKG càng nặng, tuy vậy do Bảng 3.11 có một ô là 2 (< 5) nên khi kiểm định giá trị vẫn $P > 0,05$.

3.1.13. Mối liên quan giữa mức độ THKG với giới

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa mức độ THKG với giới

Giới	Mức độ THKG						p
	Độ II		Độ III		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	
Nữ	5	55,56	26	70,27	31	67,39	>0,05
Nam	4	44,44	11	29,73	15	32,61	
Tổng	21	100	25	100	46	100	

Nhận xét: mức độ thoái hóa khớp gối giữa hai giới nam và nữ không khác nhau.

3.2. DIỄN BIẾN TRONG MỔ

3.2.1. Thời gian lấy DTX: trung bình là: $11 \pm 1,66$ phút

3.2.2. Thời gian nội soi khớp: trung bình là: $44 \pm 3,09$ phút

3.2.3. Tai biến trong mổ: không gặp trường hợp nào

3.2.4. Vị trí, diện tích và mức độ tổn thương sụn trong mổ

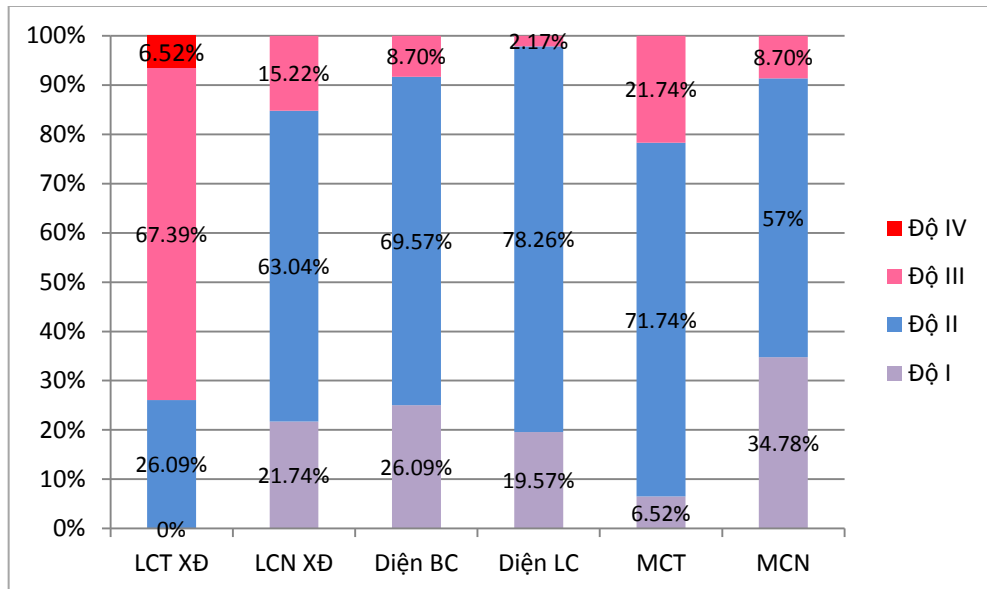
Bảng 3.13. Phân bố theo vị trí, diện tích và mức độ tổn thương sụn khớp trong mổ (theo Outerbrigde):

Vị trí	Tỷ lệ tổn thương độ III+IV		Mức độ tổn thương theo Outerbrigde											
			I			II			III			IV		
	n	%	$\leq 1\text{cm}^2$	1-4 cm^2	$> 4\text{cm}^2$	$\leq 1\text{cm}^2$	1-4 cm^2	$> 4\text{cm}^2$	$\leq 1\text{cm}^2$	1-4 cm^2	$> 4\text{cm}^2$	$\leq 1\text{cm}^2$	1-4 cm^2	$> 4\text{cm}^2$
LCT XĐ	34	73,9	0	0	0	0	4	8	1	13	17	0	2	1
LCN XĐ	7	15,2	0	2	8	2	12	15	0	3	4	0	0	0
Diện BC	4	8,7	2	9	1	9	22	1	0	2	2	0	0	0
Diện LC	1	2,2	0	5	4	5	24	7	0	1	0	0	0	0
MCT	10	21,7	0	1	2	2	23	8	2	6	2	0	0	0
MCN	4	8,7	0	8	8	11	13	2	1	3	0	0	0	0

Nhận xét:

- Tổn thương sụn nặng nhất là độ IV, gặp 3 trường hợp đều nằm ở vị trí LCTXĐ.
- Tổn thương sụn độ III gặp nhiều nhất cũng ở vị trí LCTXĐ, chiếm 73,9%. Tiếp đến là MCT, chiếm 17,5%, LCN XĐ chiếm 21,7%, diện BC và MCN cùng chiếm 8,7%. Diện LC tổn thương độ III chỉ chiếm 2,2%.

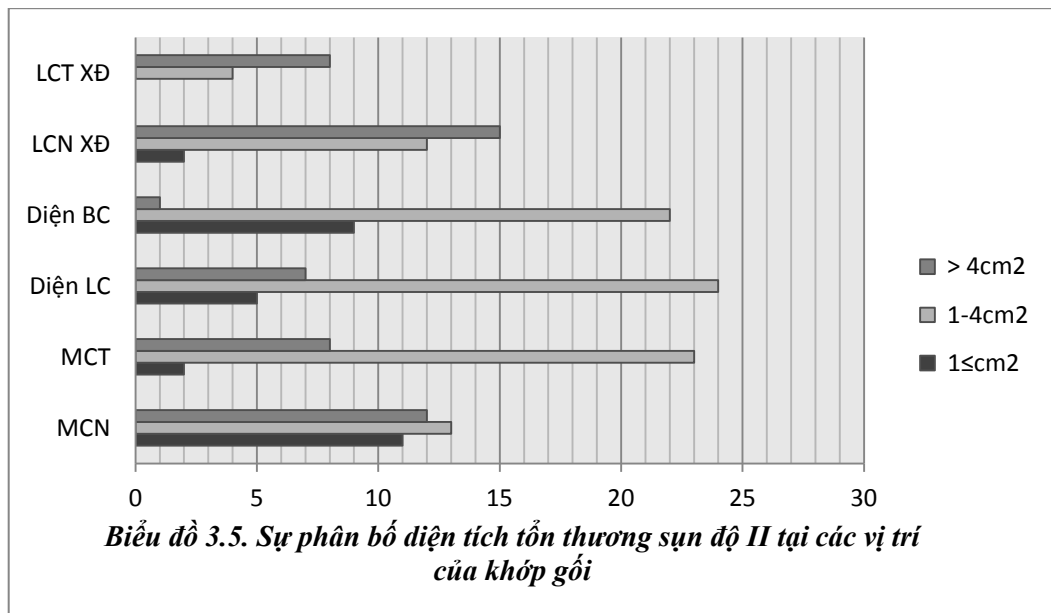
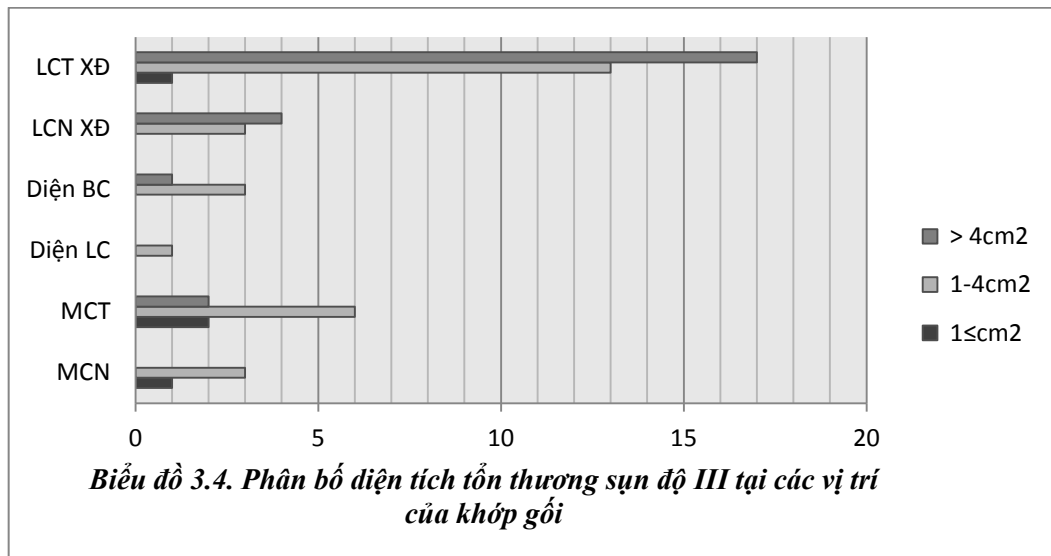
- Tổn thương sụn độ III chủ yếu với diện tích là 1- 4cm² và > 4cm², tập trung nhiều ở vị trí LCT XĐ.
- Tổn thương sụn độ II chủ yếu trên diện tích 1- 4cm², rải rác ở các vị trí



Biểu đồ 3.3. Phân bố tỷ lệ % về mức độ tổn thương sụn khớp trong mỏ theo Outerbridge

Nhận xét:

- Tổn thương sụn nặng nhất tập trung ở LCT XĐ, trong đó có 67,39% tổn thương độ III; 6,52% tổn thương độ IV.
- Mức độ tổn thương phổ biến nhất ở các vị trí khác của khớp gối là tổn thương độ II, trong đó diện LC khớp chèn đùi và MCT chiếm tỷ lệ cao nhất, tương ứng 78,26% và 71,74% .
- Sự phân bố về mức độ tổn thương trong mỏ theo Outerbridge khá tương đồng với sự phân bố mức độ tổn thương trước mỏ trên phim CHT theo Noyes (Biểu đồ 3.2)



Nhận xét:

- Với những tổn thương sụn độ III có diện tích khuyết sụn > 4cm² chủ yếu xuất hiện ở LCTXĐ. Tổn thương sụn hẹp (<1cm²) gặp rất ít, thỉnh thoảng thấy ở các vị trí MCT, MCN và LCTXĐ (Biểu đồ 3.4)
- Với những tổn thương sụn độ II có diện tích 1-4cm² gặp nhiều ở các vị trí LCNXĐ, diện BC, diện LC khớp chèn đùi, MCT. Với diện tích >4cm² gặp nhiều ở LCNXĐ, LCTXĐ và MCN (Biểu đồ 3.5)

3.2.5. Các tổn thương kèm theo

Bảng 3.14. Các tổn thương kèm theo

		n	%
Sụn chêm	Bình thường	3	6,5
	Thoái hóa	40	87,0
	Rách	3	6,5
Dây chằng chéo	Bình thường	9	19,6
	Thoái hóa	37	80,4
Gai xương		28	60,9
Kén		4	8,7
Viêm bao hoạt dịch		23	50,0
Dị vật		39	84,8

Nhận xét: Theo thống kê từ Bảng 3.14, phần lớn các trường hợp có thoái hóa sụn chêm và dây chằng chéo kèm theo. Có 3 trường hợp rách sụn chêm do thoái hóa. Dị vật khớp gối chiếm 84,8%, là các mảnh bong vỡ của sụn khớp. Gai xương chiếm 60,9%. 50% trường hợp có biểu hiện viêm bao hoạt dịch mức độ vừa và nhẹ. Kén khớp chỉ gặp 4 trường hợp, chiếm 8,7%.

3.2.6. Biến chứng trong mổ: không gặp trường hợp nào có biến chứng trong mổ.

3.3. ĐẶC ĐIỂM THÀNH PHẦN TẾ BÀO (TB) TỦY XƯƠNG

3.3.1. Đặc điểm TB máu ngoại vi trước và sau lấy dịch tủy xương (DTX)

Bảng 3.15. Đặc điểm TB máu ngoại vi trước và sau lấy DTX

Chỉ số	Trước (n=42)	Sau (n=45)	P
BC (G/L)	8,17 ± 2,13	7,69 ± 1,91	>0,05
HC (T/ L)	4,52 ± 0,36	4,25 ± 0,38	<0,01
HST (g/ L)	133,22 ± 13,16	125,21 ± 13,07	<0,01
TC (G/ L)	273,7 ± 62,02	267,07 ± 64,13	>0,05
HCL (%)	0,94 ± 0,28	0,80 ± 0,20	<0,01

Nhận xét: Sau khi lấy 120ml DTX các chỉ số máu ngoại vi của bệnh nhân như số lượng bạch cầu (BC), lượng huyết sắc tố (HST) và tỷ lệ hồng cầu lưới (HCL) giảm hơn so với trước lấy DTX ($p < 0,01$), nhưng vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Trước lấy DTX có 4 bệnh nhân và sau lấy DTX có 1 bệnh nhân có mẫu máu bị hỏng nên không có trong kết quả.

3.3.2. Đặc điểm TB tủy xương của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.16. Phân bố TB tủy xương của nhóm nghiên cứu (n=46)

Chỉ số TB	Đơn vị	Giá trị trung bình	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Số lượng TB có nhân	G/L	69,03 ± 49,86	20	255
Số lượng TB CD34(+)	G/L	0,56 ± 0,93	0,07	5,73
Tỷ lệ TB CD34(+)	%	0,71 ± 0,78	0,24	5,07

Nhận xét: thông kê từ bảng 3.16 cho thấy, số lượng tế bào có nhân tủy xương trung bình là 69,03 ± 49,86, tỷ lệ tế bào CD34(+) trung bình 0,71 ± 0,78 (%).

3.3.3. Đặc điểm TB tủy xương theo giới

Bảng 3.17. Phân bố TB tủy xương theo giới

Chỉ số TB	Đơn vị	Giới		p
		Nam (n=15)	Nữ (n=31)	
TB có nhân	G/L	71,68 ± 36,66	67,75 ± 55,64	>0,05
TB CD34(+)	G/L	0,50 ± 0,45	0,58 ± 0,11	>0,05
	%	0,64 ± 0,33	0,74 ± 0,92	>0,05

Nhận xét: thông kê ở bảng 3.17 cho thấy, không có sự khác biệt về số lượng tế bào có nhân và tỷ lệ tế bào CD34(+) giữa nam và nữ.

3.3.4. Đặc điểm TB tuỷ xương theo tuổi

Bảng 3.18. Phân bố TB tuỷ xương theo tuổi

Chỉ số TB	Đơn vị	Nhóm tuổi		p
		≤ 55 (n=26)	>55 (n=20)	
TB có nhân	G/L	77,28 ± 50,33	58,31 ± 48,37	>0,05
TB CD34(+)	G/L	0,52 ± 0,6	0,61 ± 0,13	>0,05
	%	0,61 ± 0,37	0,84 ± 1,1	>0,05

Nhận xét:

- Số lượng tế bào có nhân ở nhóm bệnh nhân trên 55 tuổi có xu hướng thấp hơn so với nhóm bệnh nhân dưới 55 tuổi, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.
- Tỷ lệ và số lượng tế bào CD34(+) giữa hai nhóm không có sự khác biệt.

3.3.5. Đặc điểm TB tuỷ xương theo bệnh lý phổi hợp

Bảng 3.19. Phân bố TB tuỷ xương theo bệnh lý phổi hợp

Chỉ số TB	Đơn vị	Bệnh lý phổi hợp		p
		Có (n=10)	Không (n=36)	
TB có nhân (G/l)	G/L	62,24 ± 19,64	70,92 ± 55,50	>0,05
CD34(+)	G/L	34,38 ± 23,29	62,0 ± 104,18	>0,05
	%	0,55 ± 0,34	0,75 ± 0,86	>0,05

Nhận xét: 10 bệnh nhân có bệnh lý phổi hợp là tăng huyết áp vô căn, đái tháo đường typ II, đã được điều trị ổn định. Từ bảng 3.19 thấy rằng, số lượng tế bào có nhân, tỷ lệ và số lượng tế bào CD34(+) giữa hai nhóm là như nhau ($p > 0,05$).

3.4. ĐẶC ĐIỂM KHỐI TBG TÁCH TỪ DTX

3.4.1. Đặc điểm thành phần các TB và TBG tạo máu

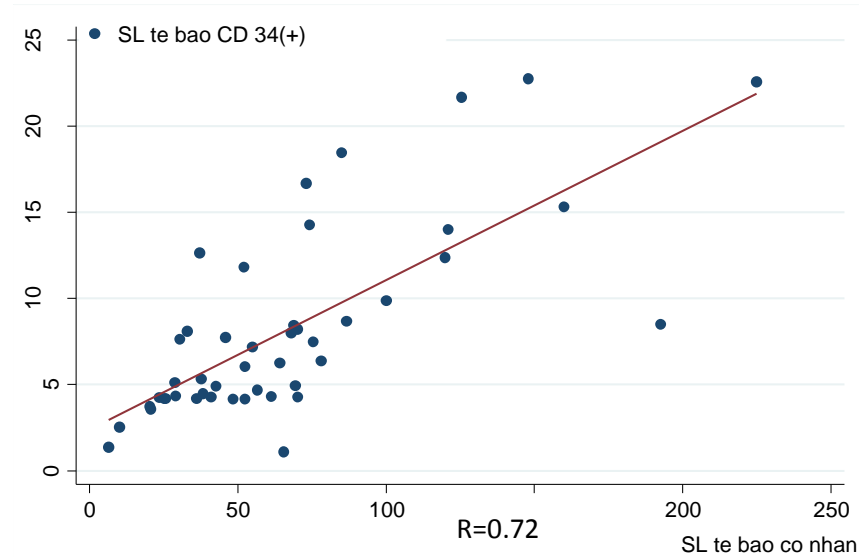
Bảng 3.20. Đặc điểm thành phần các TB và TBG tạo máu (n=46)

TB tủy xương	Đơn vị	Giá trị trung bình	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Số lượng TB có nhân	G/L	66,33 ± 46,12	6,4	225
Số lượng TB đơn nhân	%	60,05 ± 14,98	30,2	89,6
Tỷ lệ TB CD34(+)	%	1,44 ± 0,67	0,44	3,18
Số lượng TB CD34(+)	x10 ⁶	8,15 ± 5,5	1,1	22,78
Số lượng tiểu cầu	G/L	468,26 ± 306,24	30	1300
Tỷ lệ TB sống	%	95,67 ± 1,33	93	99

Nhận xét:

- Nồng độ tế bào có nhân trong khối TBG trung bình là 66,33 ± 46,12G/L.
- Tỷ lệ tế bào đơn nhân trong khối TBG trung bình là 60,05 ± 14,98 %
- Tỷ lệ tế bào CD34(+) trong khối TBG tăng cao hơn so với trước tách (trước tách 0,71 ± 0,78%, sau tách 1,44 ± 0,67%).
- Tổng số lượng tế bào gốc CD34(+) được bơm vào khớp gối trung bình là 8,15 ± 5,5 x 10⁶.
- Số lượng tiểu cầu (TC) trong khối TBG, được tiêm vào khớp gối trung bình là 468,26 ± 306,24G/L.
- Tỷ lệ tế bào sống đều trên 90%, trung bình là 95,67 ± 1,33%.

• **Tương quan giữa số lượng tế bào CD34(+) với số lượng TB có nhân**



Biểu đồ 3.6. Tương quan giữa số lượng tế bào CD34(+) với số lượng tế bào có nhân

Nhận xét: từ Biểu đồ 3.6 ta thấy, số lượng tế bào CD34(+) trong khối TBGTX sau tách có tương quan tỷ lệ thuận với số lượng tế bào có nhân, với $r = 0,72$.

3.4.2. Đặc điểm thành phần TBG trung mô

Bảng 3.21. Số lượng TB tạo cụm CFU-F (n=41)

	Giá trị trung bình	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Cụm CFU-F/ 10^6 TB	$43,17 \pm 25,23$	7	140
Cụm CFU-F/ml khối TBGTX	$3336,83 \pm 3996,59$	283,9	22698
TB tạo cụm CFU-F được bơm vào khớp gối	$33343,88 \pm 39984,11$	2838	226980

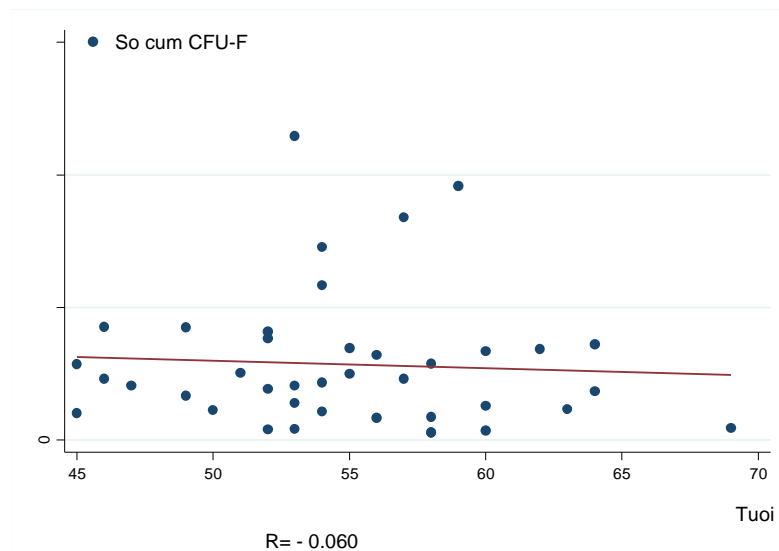
Nhận xét:

- Số lượng cụm CFU-F thu được khi nuôi cấy từ 1×10^6 tế bào trong khối TBGTX trung bình là $43,17 \pm 25,23$ (7-140).

- Số lượng cụm tế bào CFU-F thu được khi nuôi cấy từ 1 ml khối TBGTX trung bình là 3336,83 (284-22698)
- Số lượng tế bào tạo cụm CFU-F được bơm vào khớp gối trung bình là 33343,88 (2838-226980).
- Có 5 bệnh nhân thiếu hóa chất nên không tiến hành nuôi cấy CFU-F

3.4.3. Tương quan giữa số lượng TBG trung mô (số lượng cụm CFU-F) với tuổi và số lượng TB đơn nhân

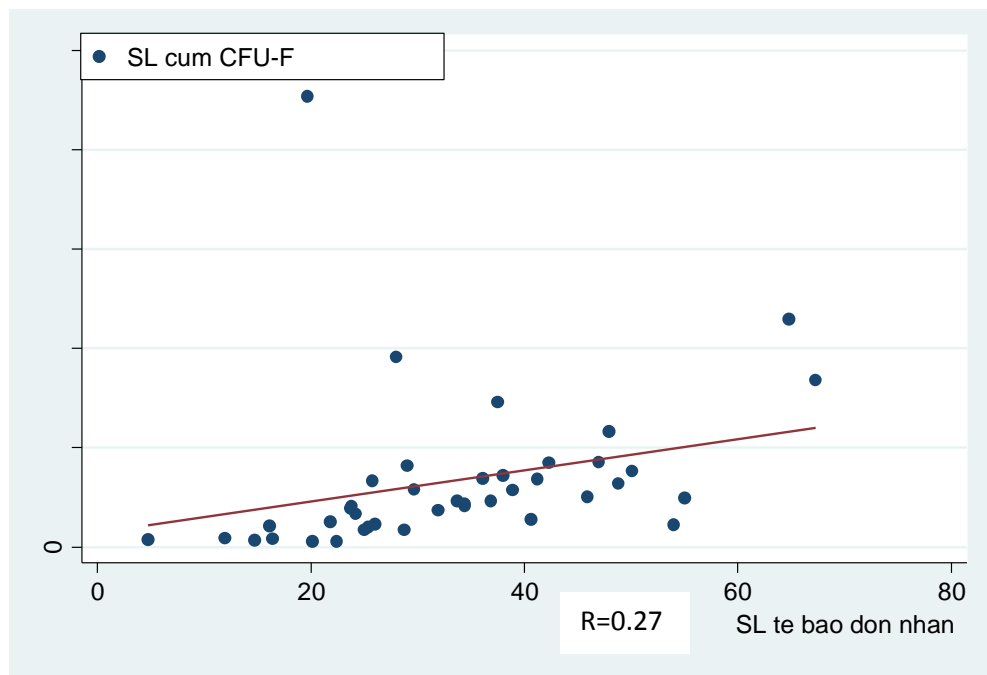
- Tương quan giữa số cụm CFU-F với tuổi



Biểu đồ 3.7. Mối tương quan giữa tuổi bệnh nhân và số lượng cụm CFU-F.

Nhận xét: số lượng TBG trung mô (số lượng cụm CFU-F) có xu hướng tương quan tỷ lệ nghịch với tuổi bệnh nhân, nghĩa là tuổi bệnh nhân càng cao thì số lượng TBG trung mô trong DTX có xu hướng càng giảm, tuy nhiên mối tương quan này rất yếu với $r = -0,06$

• **Tương quan giữa số lượng TB đơn nhân với số lượng cụm CFU-F**



Biểu đồ 3.8. Tương quan giữa số lượng TB đơn nhân với số lượng cụm CFU-F

Nhận xét: Từ biểu đồ 3.8 thấy, số lượng cụm CFU-F tương quan tỷ lệ thuận với số lượng tế bào đơn nhân của khối TBG sau tách. Trong khối tế bào gốc sau tách, số lượng tế bào đơn nhân càng lớn thì số lượng cụm CFU-F sau nuôi cấy càng tăng. Mối tương quan này yếu với $r=0,27$.

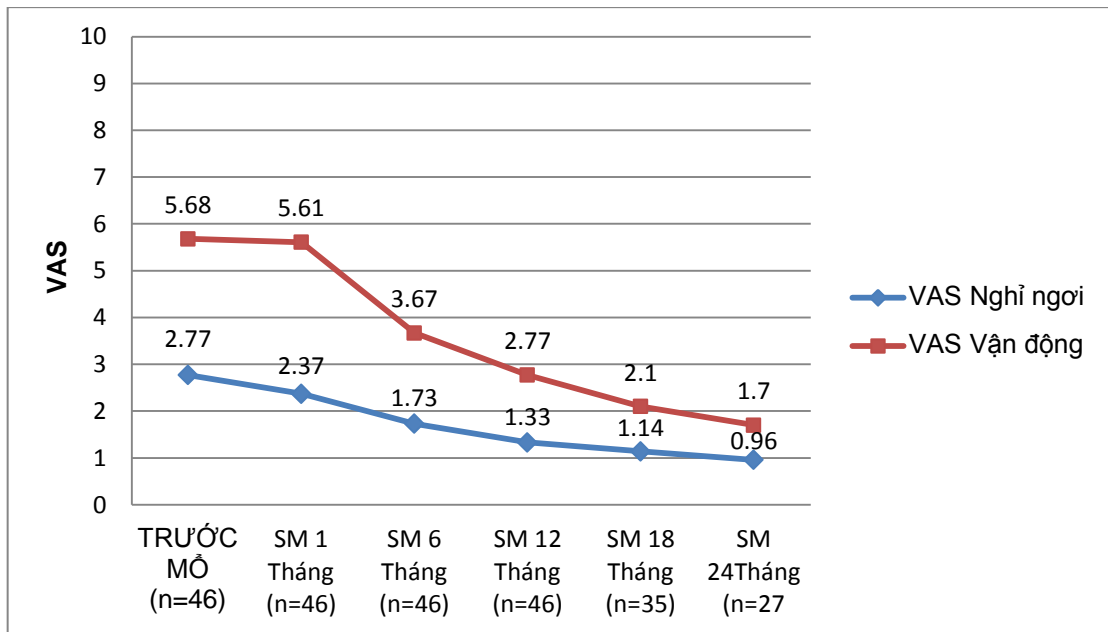
3.5. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.5.1. Các biến chứng

+ *Biến chứng sớm:* không gặp trường hợp biến chứng sớm nào trong thời gian sau mổ và nằm điều trị tại bệnh viện

+ *Biến chứng muộn:* trong thời gian theo dõi lâu nhất là 36 tháng, không có trường hợp nào được xác định là có biến chứng muộn.

3.5.2. Cải thiện tình trạng đau khớp

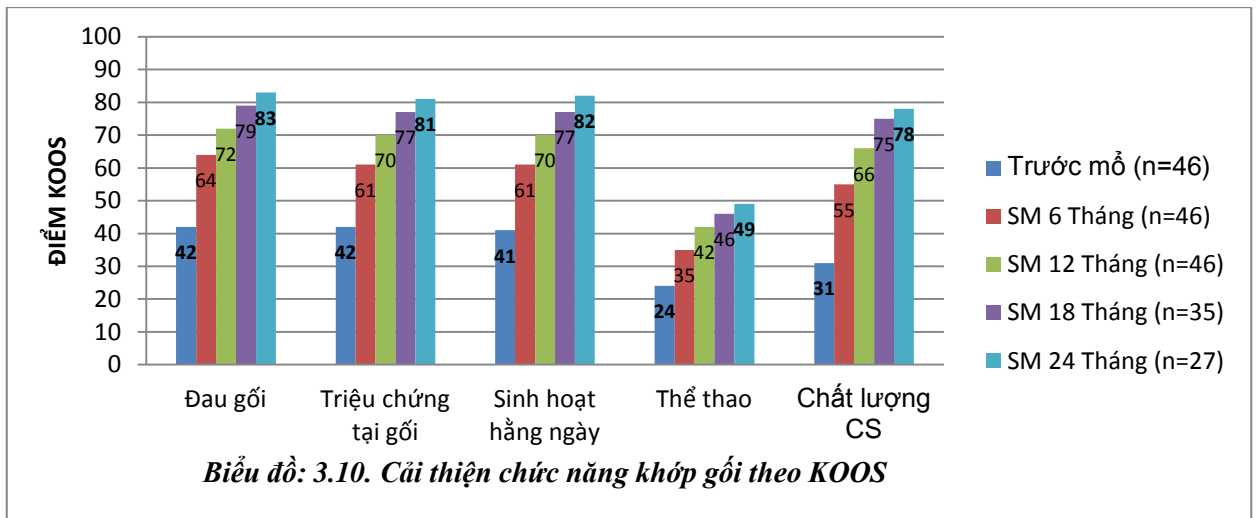


Biểu đồ 3.9. Cải thiện tình trạng đau theo điểm VAS

Nhận xét:

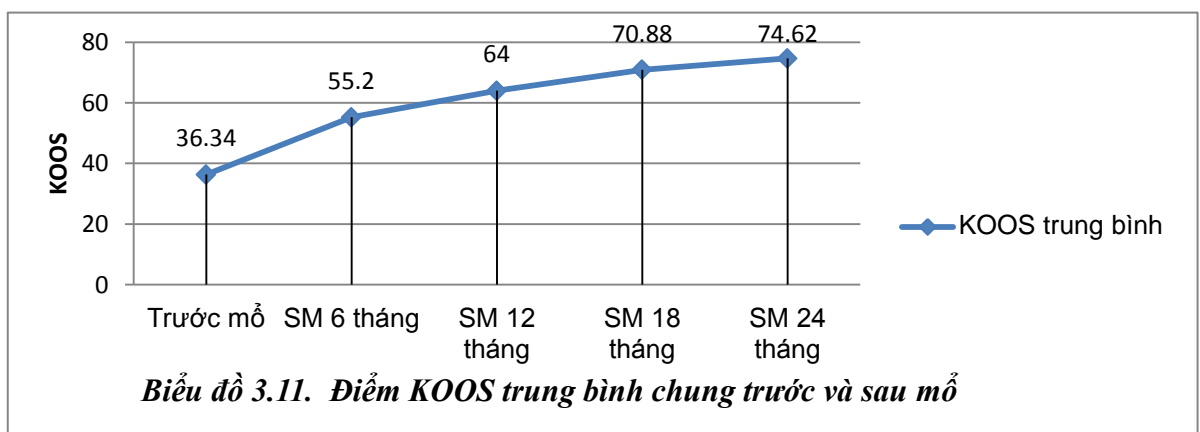
- Ở trạng thái vận động, sau mổ 4 tuần, điểm VAS gần như không thay đổi ($p > 0,05$). Tại các thời điểm theo dõi sau mổ 6, 12, 18 và 24 tháng, điểm VAS đều giảm có ý nghĩa so với trước mổ ($p < 0,05$), điều đó cho thấy tình trạng đau được cải thiện rõ rệt tại các thời điểm đánh giá. Tại thời điểm đánh giá sau, tình trạng đau cải thiện hơn so với lần đánh giá trước đó ($p < 0,05$).
- Ở trạng thái nghỉ ngơi, điểm VAS giảm ngay từ tháng đầu tiên sau mổ ($p < 0,05$), tại các thời điểm theo dõi tiếp theo, điểm VAS đều giảm có ý nghĩa. Điều đó cho thấy, tình trạng đau ở trạng thái nghỉ ngơi được cải thiện sớm sau mổ.

3.5.3. Cải thiện chức năng khớp gối



Nhận xét:

- Từ Biểu đồ 3.10 cho thấy, chức năng khớp gối được cải thiện rõ rệt sau mổ 6, 12, 18 và 24 tháng ($p < 0,05$).
- Trong các biểu hiện chức năng khớp gối, khả năng chơi thể thao có số điểm thấp nhất, và cải thiện chậm nhất, từ trung bình $24 \pm 5,54$ điểm ở thời điểm trước mổ, lên $49 \pm 5,11$ điểm ở thời điểm sau mổ 24 tháng.
- Triệu chứng đau gối cải thiện tốt nhất, với mức điểm trung bình $42 \pm 2,87$ trước mổ, lên $83 \pm 2,14$ điểm sau mổ 24 tháng.
- Chất lượng cuộc sống có mức độ cải thiện nhanh, với số điểm trước mổ trung bình là $31 \pm 3,95$ lên $78 \pm 4,01$ sau mổ trên 24 tháng.



Nhận xét: Điểm KOOS trung bình chung tăng dần sau mổ ($p < 0,001$).

3.5.4. Phục hồi sụn khớp trên phim CHT sau mổ 12-24 tháng

Bảng 3.22. Điểm Noyes và thể tích sụn trước mổ và sau mổ 12-24 tháng

	Trước mổ	Sau mổ 12-24 tháng	P
Điểm Noyes trung bình	$12 \pm 1,46$ (n = 46)	$7 \pm 1,50$ (n = 36)	<0,001
Thể tích sụn trung bình (cm ³)	$0,45 \pm 0,2629$ (n = 21)	$0,55 \pm 0,2901$ (n = 21)	<0,001

Nhận xét:

- Điểm Noyes trước mổ của 46 bệnh nhân trung bình $12 \pm 1,46$. Thể tích sụn trước mổ của 21 bệnh nhân trung bình là $0,45 \pm 0,2629$ cm³.
- Điểm Noyes sau mổ của 36 bệnh nhân trung bình là $7 \pm 1,50$. Thể tích sụn sau mổ của 21 bệnh nhân trung bình là $0,55 \pm 0,2901$ cm³.
- So với trước mổ, sau mổ điểm Noyes giảm, thể tích sụn tăng ở mức có ý nghĩa ($p < 0,001$).

3.5.5. Liên quan giữa cải thiện lâm sàng với một số đặc điểm bệnh

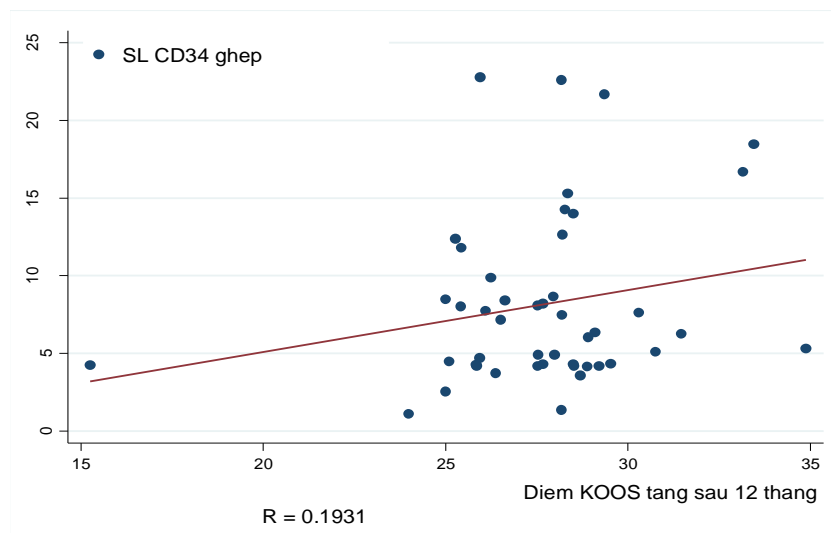
Bảng 3.23. Liên quan giữa cải thiện lâm sàng sau mổ 12 tháng với các yếu tố giới, chỉ số BMI, mức độ thoái hóa khớp

Đặc điểm \ KOOS		Trước mổ (n=46)	Sau mổ 12 tháng (n=46)	Điểm KOOS tăng
Giới	Nữ	$35 \pm 2,97$	$63 \pm 3,97$	$28 \pm 2,25$
	Nam	$38 \pm 2,68$	$65 \pm 3,17$	$28 \pm 2,41$
	p	0,01	0,08	0,66
BMI	≤ 25	$37 \pm 3,01$	$64 \pm 3,73$	$28 \pm 2,46$
	> 25	$35 \pm 2,94$	$63 \pm 3,99$	$28 \pm 1,94$
	p	0,077	0,315	0,506
Mức độ Thoái hóa	Độ II	$39 \pm 2,54$	$66 \pm 2,82$	$28 \pm 1,60$
	Độ III	$35 \pm 2,88$	$63 \pm 3,88$	$28 \pm 2,43$
	P	0,004	0,054	0,09

Nhận xét: Từ Bảng 3.23 cho thấy:

- Điểm KOOS trung bình trước mổ ở nữ thấp hơn nam ($p=0,01$), nhưng sau mổ 12 tháng điểm KOOS giữa nam và nữ như nhau ($p=0,08$).
- Ở nhóm béo phì, điểm KOOS trước mổ và sau mổ 12 tháng đều có xu hướng thấp hơn nhóm không béo phì, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Tổng điểm KOOS tăng sau mổ 12 tháng không khác biệt giữa hai nhóm này.
- Ở nhóm thoái hóa độ III, điểm KOOS trung bình trước mổ thấp hơn so với nhóm thoái hóa độ II ($p=0,04$). Sau mổ 12 tháng, điểm KOOS trung bình của nhóm thoái hóa độ III có xu hướng thấp hơn nhóm thoái hóa độ II ($p=0,54$). Tổng điểm KOOS tăng sau 12 tháng giữa nhóm không có sự khác biệt ($p=0,09$).

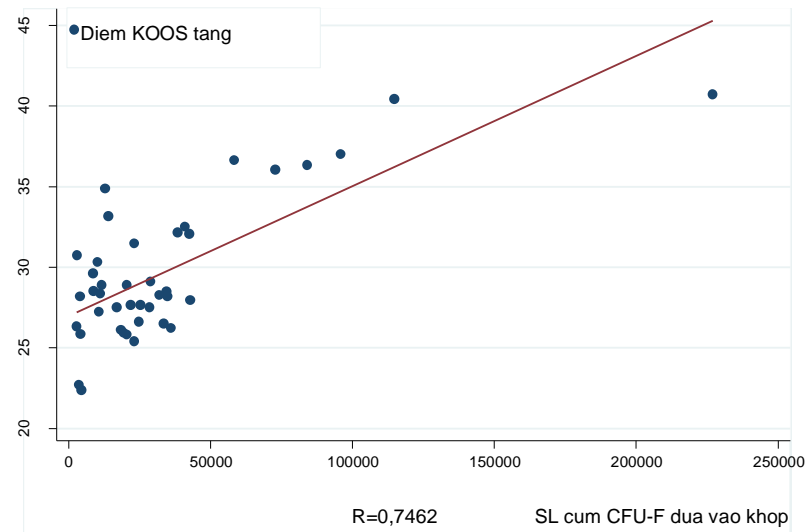
3.5.6. Liên quan giữa kết quả cải thiện lâm sàng với số lượng tế bào CD34(+) được bơm vào khớp gối (n=46)



Biểu đồ 3.12. Biểu đồ tương quan giữa điểm KOOS tăng và số lượng tế bào CD34(+) được tiêm vào khớp gối

Nhận xét: từ Biểu đồ 3.12 cho thấy, điểm KOOS tăng tỷ lệ thuận với số lượng tế bào CD34(+), nghĩa là tình trạng cải thiện lâm sàng tăng lên khi số lượng tế bào CD34(+) tăng lên, tuy nhiên sự tương quan này yếu với $r=0.19$.

3.5.7. Liên quan giữa kết quả cải thiện lâm sàng với số lượng cụm CFU-F được bơm vào khớp gối (n=41)



Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa điểm KOOS tăng và số lượng tế bào tạo cụm CFU-F được bơm vào khớp gối (n=41)

Nhận xét: từ Biểu đồ 3.13 cho thấy, có mối tương quan tỷ lệ thuận chặt chẽ giữa điểm KOOS tăng (cải thiện lâm sàng) và số lượng tế bào tạo cụm CFU-F, với $r = 0,75$, nghĩa là số lượng tế bào gốc trung mô được bơm vào khớp gối càng nhiều thì mức độ cải thiện lâm sàng càng tăng lên.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

4.1.1. Tuổi, giới, nghề nghiệp và chỉ số BMI

Theo nghiên cứu gần đây của Mỹ, bệnh nhân THKG có xu hướng ngày càng trẻ hóa, điều này được giải thích do tình trạng béo phì ngày càng gia tăng ở các nước phát triển [113]. Cùng với các yếu tố nguy cơ khác, tuổi càng cao tỷ lệ THKG càng tăng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, gồm 46 bệnh nhân, THKG độ II và độ III, tuổi trung bình là 54,8 (46-69), tập trung chủ yếu từ 50-59 tuổi (chiếm 63%). Tuổi từ 40-49 có 8 bệnh nhân. Điều này cho thấy, ở Việt Nam, THKG mức độ II và III (vừa và nặng) cũng đã xuất hiện ở nhóm tuổi còn khá trẻ.

Liên quan giữa THKG và giới, một nghiên cứu của Muraki và cộng sự, cũng như nhiều nghiên cứu khác đều thấy rằng, tỷ lệ THKG ở nữ giới luôn cao hơn nam giới, trong đó, tình trạng đau gối tăng lên rõ rệt theo tuổi đối với nữ, nhưng ít phụ thuộc vào tuổi đối với nam. Ở độ tuổi trên 55, mức độ tiến triển bệnh ở nữ giới nhanh hơn nam giới [114]. Sowers và cộng sự nghiên cứu tiến cứu tại thời điểm 1996, tỷ lệ THKG mức độ vừa và nặng của phụ nữ sau mãn kinh là 3,7%, với cùng đối tượng, đánh giá lại sau 11 năm, tỷ lệ này tăng lên 26,7% [115]. Bệnh THKG ở nữ gặp nhiều hơn nam về tỷ lệ và mức độ tiến triển của bệnh được giải thích có liên quan đến tình trạng thay đổi nội tiết tố của phụ nữ ở thời kỳ mãn kinh và tiền mãn kinh. Nhìn chung, tỷ lệ THKG khác nhau ở mỗi quốc gia tùy theo cấu trúc dân số cũng như mức độ béo phì của các quốc gia đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 3/2, đều phù hợp với các nghiên cứu trên.

Nghề nghiệp ảnh hưởng không nhỏ đến tình trạng THKG. Có nhiều ngành nghề gắn liền với tư thế lao động không thuận lợi cho khớp gối, làm gia tăng lực tải lên khớp gối, dẫn đến khớp nhanh thoái hóa. Theo Cyrus và cộng sự [116] khi đánh giá mối liên quan giữa nghề nghiệp và bệnh lý THKG thấy rằng, những người trung tuổi, có công việc liên quan đến tư thế ngồi xổm, hoặc quỳ gối với thời gian trên 30 phút mỗi ngày, hoặc lên xuống cầu thang trên 10 lượt mỗi ngày có nguy cơ THKG cao hơn nhóm chứng. Nghiên cứu về lực tải và ứng lực của khớp gối, Morrison thấy rằng, khi đi trên mặt phẳng, mặt khớp gối chịu một lực tải gấp 3 lần trọng lượng cơ thể. Khi lên dốc hoặc lên cầu thang, lực tải này tăng lên gấp 4 lần, khi ngồi xuống, đứng lên lực này tăng gấp 5-5,6 lần trọng lượng cơ thể [117]. Người dân sống vùng ngoại ô có tỷ lệ THKG cao hơn người sống vùng nội ô, là số liệu nghiên cứu của Muraki và cộng sự [114]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ THKG giữa hai đối tượng nông dân và công chức là như nhau ($p>0,05$) (Bảng 3.10), kết quả này được lý giải phải chăng mức độ THKG trong đối tượng nông thôn trên thực tế ở Việt Nam cũng nặng hơn, nhưng vì điều kiện khó khăn về tài chính, đi lại, đã khiến nhiều người trong số họ không đến khám và điều trị bệnh tại bệnh viện tuyến trung ương.

Tình trạng thừa cân, béo phì không chỉ ảnh hưởng xấu đến bệnh lý tim mạch, đái tháo đường... mà còn ảnh hưởng trực tiếp lên hệ xương khớp, trong đó có tình trạng THKG. Theo nghiên cứu của Greame và cộng sự khi tiến hành trên hai nhóm bệnh nhân, gồm 104 người có dấu hiệu THKG trên phim Xquang nhưng không có biểu hiện lâm sàng và 140 người THKG vừa có dấu hiệu trên phim Xquang vừa có biểu hiện lâm sàng, với các mức cân nặng khác nhau: cân nặng bình thường ($18,5 \leq \text{BMI} < 23$) thừa cân ($23 \leq \text{BMI} < 25$), béo phì độ I ($25 \leq \text{BMI} \leq 30$) và béo phì độ II ($\text{BMI} \geq 30$), trong đó thừa cân và béo phì chiếm 82%. Qua theo dõi trong thời gian 8 năm, thấy rằng tình trạng THKG

xuất hiện nhanh và tiến triển nặng hơn ở nhóm có chỉ số BMI ≥ 25 , đặc biệt những người có lệch trục chi (chân vẹo trong hoặc vẹo ngoài), ảnh hưởng này càng thấy rõ [118]. Nghiên cứu của chúng tôi có 80,5% là đối tượng thừa cân và béo phì độ I. Mức độ THKG có xu hướng tăng tỷ lệ thuận với mức độ tăng chỉ số BMI, tuy nhiên mối tương quan này không có ý nghĩa với $p > 0,05$ (Bảng 3.8). Ở Việt Nam, tình trạng thừa cân béo phì đang gia gia tăng với tốc độ nhanh, đặc biệt là người sống ở thành thị. Theo điều tra của Viện Dinh dưỡng Quốc gia năm 2013, có gần 7 triệu người bị thừa cân béo phì, chiếm hơn 8% dân số. Tại các thành phố lớn, tình trạng thừa cân béo phì lên tới 30%. Điều đáng lo ngại hơn là tuổi của người mắc thừa cân béo phì ngày càng trẻ hóa và mức độ béo phì nặng ngày càng tăng. Điều tra gần đây của Hội đồng các nhà khoa học quốc tế do Viện Đánh giá và Đo lường Sức khỏe (IHME) - Đại học Washington, nghiên cứu trên 188 quốc gia, cảnh báo Việt Nam là nước có tốc độ gia tăng nhanh chóng về số người thừa cân và béo phì ở tuổi trưởng thành [119]. Hậu quả của thừa cân béo phì đã tạo ra một gánh nặng cho bản thân, cho xã hội không chỉ bởi các bệnh về xương khớp mà còn dễ mắc các bệnh đái đường, tim mạch, ung thư v.v..

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh trước mổ và tổn thương trong mổ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ THKG bên phải gặp nhiều hơn bên trái, tương ứng là 62,5% và 37,5%. 100% bệnh nhân có triệu chứng đau gối. Cứng khớp buổi sáng, lục cục khớp gối và dấu hiệu bào gổ gặp với tỷ lệ tương ứng là 82,6%, 91,3% và 23,9% (Bảng 3.4). Tình trạng đau gối được đánh giá bằng điểm VAS. Điểm VAS trước mổ lúc vận động trung bình là 5,68. So với nghiên cứu của Skucket, Moseley và Steadman [21, 40, 43], điểm đau của chúng tôi cao hơn vì 80,4% bệnh nhân của chúng tôi là TKHG độ III, trong khi đó, đối tượng nghiên cứu của Steadman, Skucker, bệnh nhân

chủ yếu là THKG độ I và độ II. Cũng chính vì thế, điểm KOOS trung bình trước mổ của chúng tôi khá thấp, đều < 50 (Biểu đồ 3.1). Một xu thế thường thấy là ở các nước phát triển, nhu cầu về chất lượng cuộc sống của người bệnh được đề cao. Ngay từ khi mới có những phiền toái nhỏ do bệnh tật gây ra, họ đã sớm tìm đến các dịch vụ y tế. Ngược lại, với các nước nghèo, đang phát triển, người bệnh có xu hướng chịu đựng đến lúc vượt quá khả năng chịu đựng thì mới cần đến sự can thiệp phẫu thuật. Trong lô bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn khớp gối của họ bị đau đã lâu, chức năng khớp đã giảm nhiều, khi họ chấp nhận can thiệp phẫu thuật cũng là lúc bệnh đã ở giai đoạn nặng.

Chẩn đoán hình ảnh, chúng tôi dựa vào phim chụp XQ qui ước khớp gối để phân độ TKHG theo tiêu chuẩn Kellgren-Lawrence, dựa vào phim CHT để phân độ tổn thương sụn theo tiêu chuẩn Noyes, đo thể tích sụn khớp [25, 30, 31]. Theo đó, TKHG độ II chiếm 19,6%, độ III chiếm 80,4%, không có trường hợp nào thoái hóa độ I hay độ IV trên XQ. Đánh giá mức độ tổn thương sụn khớp trên phim CHT trước mổ, có 2 bệnh nhân tổn thương sụn khớp độ 4 (chiếm 4,35%) ở vị trí LCTXĐ, tổn thương sụn khớp độ 2 gặp phổ biến ở các diện khớp, tổn thương sụn độ 3 chiếm 67,39% tập trung chủ yếu LCTXĐ (Biểu đồ 3.2). Tổng điểm Noyes trước mổ trung bình $12 \pm 1,46$ (Bảng 3.7). Nghiên cứu về độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của phim CHT 1.5 và 3.0T đối với tổn thương sụn khớp, Reed và cộng sự khảo sát trên 288 diện khớp gối (gồm LCT, LCN xương đùi, MCT, MCN xương chày, DCĐ, DBC của khớp chèn đùi) bằng cách đối chiếu hình ảnh tổn thương sụn khớp trên phim CHT với tổn thương sụn (theo Outerbrigde) quan sát được trong nội soi khớp, kết quả cho thấy độ đặc hiệu, độ nhạy và độ chính xác của phim CHT tương ứng là 54%, 92% và 75% [120]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương sụn độ 4 trên CHT có 2 trường hợp, trong mổ có 3

trường hợp và trên phim XQ không có trường hợp nào được chẩn đoán là THKG độ IV theo Kellgren-Lawrence.

Nội soi khớp là phương pháp chẩn đoán tốt nhất đối với các tổn thương bên trong khớp gối [26]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, qua nội soi khớp gối, trước khi tạo tổn thương dưới sụn, tất cả thành phần trong khớp gối được đánh giá toàn diện, theo đó có 87,0% trường hợp có thoái hóa sụn chêm, 6,5% rách sụn chêm do thoái hóa, 80,4 % có thoái hóa dây chằng chéo (dây chằng còn sức căng), 60,9 % có gai xương, 84,8% có dị vật và 50% có biểu hiện viêm bao hoạt dịch (Bảng 3.14). Các tổn thương này được chúng tôi xử lý trong mổ theo một protocol thống nhất. Đánh giá tình trạng sụn khớp gồm: mức độ tổn thương sụn khớp theo Outerbridge, diện tích khuyết sụn được ước lượng bằng cm^2 , vị trí vùng khuyết sụn được ghi nhận trên 6 diện khớp, gồm LCTXĐ, LCNXĐ, DBC, DLC, MCT, MCN. Kết quả cho thấy, vị trí có mức độ tổn thương sụn nặng nhất (độ III, IV), trên diện rộng ($>4\text{cm}^2$), gặp nhiều nhất là LCTXĐ (Biểu đồ 3.3 và 3.4). Trong số tổn thương sụn độ II, diện tích tổn thương phổ biến từ 1-4 cm^2 , gặp nhiều ở MCT, DLC và DBC của khớp chèn đùi (Biểu đồ 3.5). Theo một nghiên cứu của Widuchowski và cộng sự [121] trên 25 nghìn trường hợp nội soi khớp gối, trong số 60% được phát hiện có tổn thương sụn khớp trong mổ thì có 29% do THKG tiên phát. Trong số tổn thương sụn do THKG tiên phát, vị trí tổn thương sụn gặp nhiều nhất là LCTXĐ, chiếm 54%, với mức độ tổn thương sụn phổ biến là độ III theo Outerbridge, chiếm 42%. Một nghiên cứu khác, Slauterbeck và cộng sự [122] khảo sát trong mổ trên 1209 bệnh nhân được phẫu thuật nội soi tái tạo dây chằng chéo trước khớp gối, trong số 43% phát hiện tổn thương sụn khớp thì 48% xuất hiện ở LCTXĐ, trong đó tuổi càng cao thì tỷ lệ này càng tăng. Vị trí tổn thương sụn khớp (khu vực trong hay khu vực ngoài) phụ thuộc vào trục của chi dưới. Khi chân vẹo trong hay vẹo ngoài, trọng tâm lực tác động lên

khớp gối sẽ dồn vào khoang trong hay khoang ngoài của khớp, gây nên tình trạng quá tải tại vị trí dồn lực, làm xuất hiện các vi gãy xương, suy yếu cấu trúc collagen, hư hỏng các sợi Proteoglycan của sụn khớp, hậu quả là sụn khớp tại vị trí quá tải nhanh chóng bị bào mòn, thoái hóa. Với những người có trục chi bình thường, theo Morrison, 60% lực tải tác động lên khớp gối phân bố ở khoang trong, 40% còn lại phân bố ở khoang ngoài [123]. Điều này giải thích rằng 63% tổn thương sụn nặng xuất hiện ở khoang trong [124]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 67,39% tổn thương sụn độ III (theo Outerbridge) gặp ở LCTXĐ (khoang trong). Các vị trí khác như LCNXĐ, DBC, DLC, MCT và MCN tổn thương sụn độ III gặp tương ứng 15,2%, 8,7%, 2,2%, 21,7% và 8,7% (Biểu đồ 3.3), kết quả này khá phù hợp với các nghiên cứu của Widuchowski và Slauterbeck, Won và Morrison .

4.2. ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ CHỈ SỐ TẾ BÀO TỬY XƯƠNG VÀ KHỐI TBG TÁCH TỪ DTX

4.2.1. Đặc điểm máu ngoại vi.

Tất cả đối tượng nghiên cứu của chúng tôi trước và sau khi lấy DTX đều được kiểm tra huyết đồ bằng phương pháp tế bào học kính hiển vi. Bảng 3.15 cho thấy các giá trị trung bình của một số chỉ số máu ngoại vi như số lượng BC, HC, lượng HST, số lượng tiểu cầu đều trong giới hạn bình thường của người Việt Nam trưởng thành [57]. Sau khi lấy 120 ml DTX, số lượng BC, lượng HST và tỷ lệ HCL giảm so với trước khi lấy DTX ($p < 0,01$), tuy nhiên sự thay đổi này vẫn nằm trong giới hạn bình thường, không có trường hợp nào thiếu máu hay ảnh hưởng đến toàn trạng, điều này nhấn mạnh tính an toàn khi hút 120ml DTX.

Theo kết quả nghiên cứu của các nhóm tác giả như Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự (2011) [103] khi điều trị hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi và khớp giả thân xương dài bằng ghép TBGTX cho

112 bệnh nhân; Nguyễn Mạnh Khánh, Nguyễn Tiên Bình và cộng sự (2011) [9] khi điều trị cho 65 bệnh nhân khớp giả thân xương chày bằng ghép TBGTX tự thân, thể tích DTX được lấy từ xương chậu là 250 ml, sau khi lấy DTX ngoài lượng HST trung bình giảm (giống nghiên cứu của chúng tôi) thì số lượng HC, số lượng TC trung bình và thể tích HCT trung bình cũng giảm theo ($p < 0,001$), sự thay đổi này đều nằm trong giới hạn bình thường và không ảnh hưởng đến toàn trạng người bệnh. Điều này có thể được giải thích do thể tích DTX được lấy ra từ xương chậu của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn, do vậy sự thay đổi chỉ số máu ngoại vi cũng ít hơn. Thông thường một người trưởng thành, khoẻ mạnh có thể hiến một đơn vị máu (250-350 ml) trong khoảng thời gian 10-15 phút vẫn bình thường, không ảnh hưởng đến lao động, sinh hoạt. Hơn nữa, dịch tủy xương nằm trong các khoang xương xốp của xương chậu nên càng ít ảnh hưởng đến khối lượng tuần hoàn, do đó khi lấy một thể tích DTX ≤ 350 ml không ảnh hưởng đến huyết động [11].

4.2.2. Đặc điểm thành phần TB của tủy xương và khối TBG tách từ DTX

- ***Đặc điểm số lượng TB của tủy xương***

Tế bào gốc (TBG) là một loại tế bào duy nhất có cả hai khả năng đặc biệt: có thể tự tái tạo mới, sinh ra những tế bào giống hệt chúng và có thể biệt hoá thành các loại tế bào chuyên biệt trong những điều kiện nhất định. Tuy nhiên, TBG khá giống bạch cầu cả về hình dáng và một số tính chất khi nuôi cấy vì thế rất khó phân biệt và nhận ra chúng bằng hình thái học [58]. Năm 1988, Weissman và cộng sự đã xác định được những marker bề mặt của TBG tạo máu ở chuột và năm 1992 đã phát hiện ra những marker tương tự của TBG tạo máu ở người [125]. Những marker này có bản chất là các protein bề mặt có thể gắn với những kháng thể đơn dòng đặc hiệu. Tính chất này được sử dụng làm nguyên lý để phát hiện TBG. Người ta tìm thấy 166 phân tử bề

mặt, được ký hiệu bằng chữ CD (Cluster of differentiation) và ghi số thứ tự từ 1 đến 166 liền sau chữ CD để xác định phân tử đó. Hiện nay, phân tử CD34 trên bề mặt tế bào là một marker chủ yếu để xác định TBG tạo máu. Trong tủy xương người trưởng thành khỏe mạnh, tế bào CD34(+) chiếm khoảng 1-4% số lượng tế bào. Trong những tế bào CD34(+) này, người ta thấy có các tế bào gốc tạo sụn, tạo xương [125].

Bằng phương pháp tế bào học kinh điển kết hợp với phân tích tế bào bằng hệ thống phân tích huyết học tự động, số lượng, thành phần và tỷ lệ các tế bào của tủy xương được xác định. Bảng 3.17 cho thấy giá trị trung bình của các chỉ số tế bào của tủy xương đều nằm trong giới hạn bình thường của người Việt Nam trưởng thành [73]. Khi so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Khánh, Nguyễn Thanh Bình và cộng sự [9, 103] thấy rằng, tỷ lệ và số lượng TBG tạo máu (tế bào CD34(+)) trong tủy xương của chúng tôi có sự chênh lệch so với các tác giả (xem Bảng 4.1), điều này có thể được giải thích do sự khác nhau về một số đặc điểm đối tượng nghiên cứu như tuổi, mặt bệnh, cỡ mẫu...

Bảng 4.1. So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số tác giả khác về số lượng, tỷ lệ tế bào CD34(+) của tủy xương

	Đơn vị	Nguyễn Mạnh Khánh (n=65)	Nguyễn Thanh Bình (n=112)	Chúng tôi(n=46)
Tế bào CD34(+)	G/L	0,4 ± 0,2	0,42 ± 0,31	0,56 ± 0,93
	%	0,6 ± 0,2	0,66 ± 0,27	0,71 ± 0,78

Nghiên cứu của Đỗ Trung Phần trên 79 người Việt nam trưởng thành cho thấy số lượng tế bào CD34(+) trung bình trong tủy xương là $1,22 \pm 0,79$ G/L [126]. Tuy nhiên, phương pháp xác định tế bào CD34(+) của nghiên cứu này hoàn toàn khác với chúng tôi: sử dụng kỹ thuật huỳnh quang trực tiếp, đếm trên kính hiển vi huỳnh quang. Mặt khác, tỷ lệ và số lượng các tế bào tủy xương còn phụ thuộc và kỹ thuật chọc hút DTX.

Theo nhiều tác giả khi nghiên cứu về đặc điểm tế bào tủy xương, ngoài đếm trực tiếp số lượng tế bào CD34(+) trong tủy xương thì tế bào có nhân tủy xương cũng được xác định và phản ánh gián tiếp số lượng tế bào gốc tạo sụn.

Nghiên cứu của Major cho thấy, trong mỗi 1 ml dịch tủy xương lấy từ xương chậu của người khoẻ mạnh, có 92 ± 65 triệu tế bào có nhân, trong 23.000 tế bào có nhân thì có 1 tế bào gốc tạo sụn [127]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, số lượng tế bào có nhân tủy xương trung bình là 69,03G/L (tương đương 69,03 triệu tế bào có nhân trong 1ml) (Bảng 3.16), trong đó, thành phần tế bào CD34(+) chiếm 0,71%. Theo Biểu đồ 3.6, số lượng tế bào CD34(+) tương quan tỷ lệ thuận với số lượng tế bào có nhân ($r = 0,72$, $P < 0,05$). Theo Đồ Trung Phần, số lượng tế bào có nhân tủy xương của người Việt Nam trưởng thành trung bình $57,4 \pm 15,5$ G/L [126]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Major, Đồ Trung Phần và một số tác giả khác.

Để tìm hiểu số lượng tế bào tủy xương có bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố liên quan hay không, chúng tôi đánh giá mối liên quan giữa số lượng tế bào tủy xương với tuổi, giới, và bệnh lý phối hợp. Từ Bảng 3.17 và 3.18 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ và số lượng tế bào CD34(+) cũng như tế bào có nhân tủy xương giữa hai giới nam và nữ, giữa nhóm có bệnh lý phối hợp và không có bệnh lý phối hợp ($p > 0,05$). Trong 10 bệnh nhân có bệnh lý phối hợp, gồm đái đường typ 2 và tăng huyết áp, đã được điều trị ổn định, do vậy những bệnh phối hợp này không ảnh hưởng đến khả năng sản sinh tế bào bình thường của tủy xương. Liên quan đến tuổi, chúng tôi chia ra hai nhóm “ >55 tuổi ” (20 bệnh nhân) và “ ≤ 55 tuổi ” (26 bệnh nhân) thấy rằng, số lượng và tỷ lệ tế bào CD34(+), số lượng tế bào có nhân ở nhóm “ > 55 tuổi ” thấp hơn so với nhóm “ ≤ 55 tuổi ” (Bảng 3.18), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhưng khi chia độ tuổi thành hai nhóm trên và

dưới 50 tuổi thấy có mối tương quan tỷ lệ nghịch giữa tuổi và số lượng tế bào có nhân tủy xương ($p < 0,05$), nghĩa là tuổi càng cao thì số lượng tế bào có nhân càng giảm. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Khánh, Nguyễn Thanh Bình [9, 103].

Mặc dù đã có một số nghiên cứu về số lượng tế bào tủy xương và tế bào gốc CD34(+) tủy xương của người Việt Nam khỏe mạnh, nhưng hầu như chưa có nghiên cứu nào được thực hiện trên bệnh nhân THKG và đánh giá mối liên quan với các yếu tố, cũng như góp phần tham khảo để đánh giá hiệu quả điều trị THKG khi bơm TBGTX vào khớp gối. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy số lượng tế bào có nhân tủy xương trung bình là $69,03 \pm 49,86$ G/L, số lượng tế bào gốc CD34(+) tủy xương trung bình là $0,56 \pm 0,93$ G/L, số lượng tế bào không có mối liên quan với giới, tuổi (trên và dưới 55 tuổi) và bệnh phối hợp (đái đường, tăng huyết áp). Số lượng tế bào CD34(+) tương quan tỷ lệ thuận với số lượng tế bào có nhân của tủy xương.

- ***Đặc điểm thành phần tế bào và chất lượng khối TBG tách từ DTX***

Sau quy trình chiết tách cô đặc, khối tế bào đơn nhân giàu TBG (được gọi là khối TBG) của tủy xương được huyền dịch trong 10 ml huyết thanh mặn đẳng trương và được bơm vào khớp gối trong vòng 1-2 giờ (đảm bảo việc gây tê tủy sống vẫn còn tác dụng). Trước khi ghép cho bệnh nhân, khối TBG được lấy mẫu để tiến hành các xét nghiệm kiểm tra vi khuẩn học. Kết quả 100% các mẫu khối TBG được cấy khuẩn cấy nấm đều âm tính, chứng tỏ các qui trình thu gom DTX, qui trình xử lý chiết tách cô đặc khối TBG được đảm bảo vô khuẩn tuyệt đối, khối TBG được bơm vào khớp gối đảm bảo an toàn về mặt vi khuẩn học. Trong thực tế điều trị, chúng tôi vẫn dùng kháng sinh như các trường hợp phẫu thuật nội soi khớp gối khác và kết quả là không gặp trường hợp nào bị nhiễm trùng sau mổ. Valérie Gangji và cộng sự (2004)

[128] báo cáo có 1/10 trường hợp khối TBGTX nuôi cấy vi khuẩn dương tính với coagulase-negative staphylococci. Các nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Khánh, Nguyễn Thanh Bình, không có trường hợp nào nhiễm khuẩn tại vị trí ghép TBG được ghi nhận [9, 103].

– *Số lượng tế bào có nhân, các thành phần tế bào và tỷ lệ tế bào sống trong khối TBG.*

Việc đếm số lượng tế bào giúp mang lại những thông tin hữu ích về nồng độ tế bào trong một mililitre, tổng số lượng tế bào thu được của quá trình chọc hút thu gom dịch tủy xương cũng như của khối tế bào đơn nhân thu được sau khi xử lý cô đặc. Kết quả ở Bảng 3.20 cho thấy, trong khối TBG thu được có nồng độ tế bào có nhân trung bình là $66,33 \pm 46,12$ G/l, trong đó tế bào đơn nhân chiếm đa số ($60,05 \pm 14,98\%$); nồng độ tiểu cầu trung bình là $468,26 \pm 306,24$ G/l, số tiểu cầu trong khối TBG có vai trò tham gia hoạt hóa sự tăng sinh, biệt hóa của TBG sau khi bơm vào khớp gối [38]. Khi đối chiếu với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Mạnh Khánh và cộng sự chúng tôi thấy kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng về số lượng tế bào có nhân, số lượng tiểu cầu và tỷ lệ thành phần tế bào đơn nhân trong khối tế bào gốc tủy xương sau tách (xem Bảng 4.2).

Bảng 4.2. So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số nhóm tác giả khác về thành phần tế bào có nhân, đơn nhân và tiểu cầu trong khối TBGTX

Thành phần tế bào	Đơn vị	Nguyễn Mạnh Khánh (n=65)	Nguyễn Thanh Bình (n=112)	Chúng tôi (n=46)
TB có nhân	G/L	$44,5 \pm 26,0$	$47,36 \pm 30,12$	$66,33 \pm 46,12$
TB đơn nhân	%	$59,0 \pm 13,8\%$	$58,31 \pm 14,18$	$60,05 \pm 14,98$
Tiểu cầu	G/L		$337,17 \pm 217,73$	$468,26 \pm 306,24$

Tỷ lệ tế bào sống trong khối TBG được ghép cho bệnh nhân là một chỉ tiêu quan trọng đánh giá chất lượng của khối TBG. Quá trình xử lý DTX ngoài cơ thể để tách chiết và thu gom các TBG có thể gây hư hại và làm chết một số tế bào. Do đó chúng tôi tiến hành xác định tỷ lệ tế bào sống trong khối TBG trước khi ghép cho bệnh nhân bằng phương pháp nhuộm xanh trypan, dựa trên nguyên lý các tế bào sống có màng còn nguyên vẹn nên không ngấm thuốc nhuộm xanh trypan và sáng màu khi soi tươi trên kính hiển vi quang học, trong khi các tế bào chết bị ngấm xanh trypan nên bắt màu xanh. Tiến hành kỹ thuật này chỉ mất 10 - 20 phút. Kết quả ở Bảng 3.20 cho thấy tỷ lệ tế bào sống trong khối TBG của chúng tôi trung bình là 95, 67% (93-99%). Tỷ lệ này cho thấy quá trình tách chiết cô đặc dịch tủy xương của chúng tôi đã đảm bảo được sự toàn vẹn và sống sót của tế bào trong khối TBG sản phẩm. Kết quả của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu khác của Nguyễn Thanh Bình, Nguyễn Mạnh Khánh và Hernandez [9, 10, 129].

– *Thành phần TBG tạo máu và TBG trung mô trong khối TBG*

TBG tạo máu (HSC) là loại TBG của tủy xương được nghiên cứu ứng dụng từ khá lâu trong điều trị các bệnh lý của cơ quan tạo máu và hỗ trợ điều trị một số bệnh ung thư của tổ chức rắn [57]. Gần đây, người ta đã phát hiện ra khả năng biệt hóa “mềm dẻo” của TBG tạo máu, đó là khả năng chuyển biệt hóa (transdifferentiation) [71], nhờ đó các nghiên cứu ứng dụng TBG tạo máu trong điều trị tái tạo các cơ quan tổ chức rắn bắt đầu được tiến hành. Nhiều nghiên cứu trên động vật thực nghiệm và thử nghiệm lâm sàng trên người đã chứng minh TBG tạo máu có khả năng chuyển biệt hóa thành các tế bào có nguồn gốc khác nhau như tế bào thần kinh, cơ tim, xương, sụn khớp [130]

Wakini và cộng sự đã chứng minh rằng trong quần thể tế bào chọn lọc CD34(+) từ tủy xương rất giàu các tế bào tiền thân chondroblast và những tế bào tiền thân này có thể biệt hóa trong môi trường nuôi cấy thành các chondroblast với đầy đủ chức năng của tiền thân tế bào sụn [55].

Để xác định số lượng các TBG tạo máu trong khối TBG chúng tôi sử dụng phương pháp đếm số lượng tế bào CD34(+) [107]. Theo Bảng 3.20, trong khối TBG thu được, tỷ lệ tế bào CD34(+) trung bình chiếm 1,44% (tăng gấp đôi so với trước tách), số tế bào CD34(+) trung bình bơm vào khớp gối là $8,55 (\pm 5,5) \times 10^6$ tế bào. Số lượng tế bào CD34(+) tương quan tỷ lệ thuận với số lượng tế bào có nhân với $r = 0,72$, $p < 0,05$ (xem Biểu đồ 3.6).

TBG trung mô (MSC) là những tế bào đệm của tủy xương, dưới các tác động kích thích của các yếu tố phát triển, TBG trung mô có thể biệt hóa thành các tế bào có nguồn gốc trung mô, trong đó có tế bào sụn khớp. Thành phần TBG trung mô được chúng tôi xác định bằng nuôi cấy cụm, theo đó mỗi TBG trung mô sau nuôi cấy trong 2 tuần sẽ mọc một cụm CFU-F [108]. Dựa vào số cụm CFU-F để xác định được số TBG trung mô được bơm vào khớp gối (xem Bảng 3.21).

Đối chiếu kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả Nguyễn Mạnh Khánh, Nguyễn Thái Bình và cộng sự thấy rằng tỷ lệ tế bào CD34(+), số cụm CFU-F/ 10^6 tế bào của khối TBG là tương đương. Số cụm CFU-F/ml khối TBG của chúng tôi gần gấp 3 lần so với Nguyễn Thanh Bình và Nguyễn Mạnh Khánh, điều này được lý giải vì thể tích cô đặc khối TBG của chúng tôi là 10ml, trong khi đó thể tích cô đặc khối TBG của Nguyễn Thanh Bình và Nguyễn Mạnh Khánh là 30ml [9, 103] (xem Bảng 4.3).

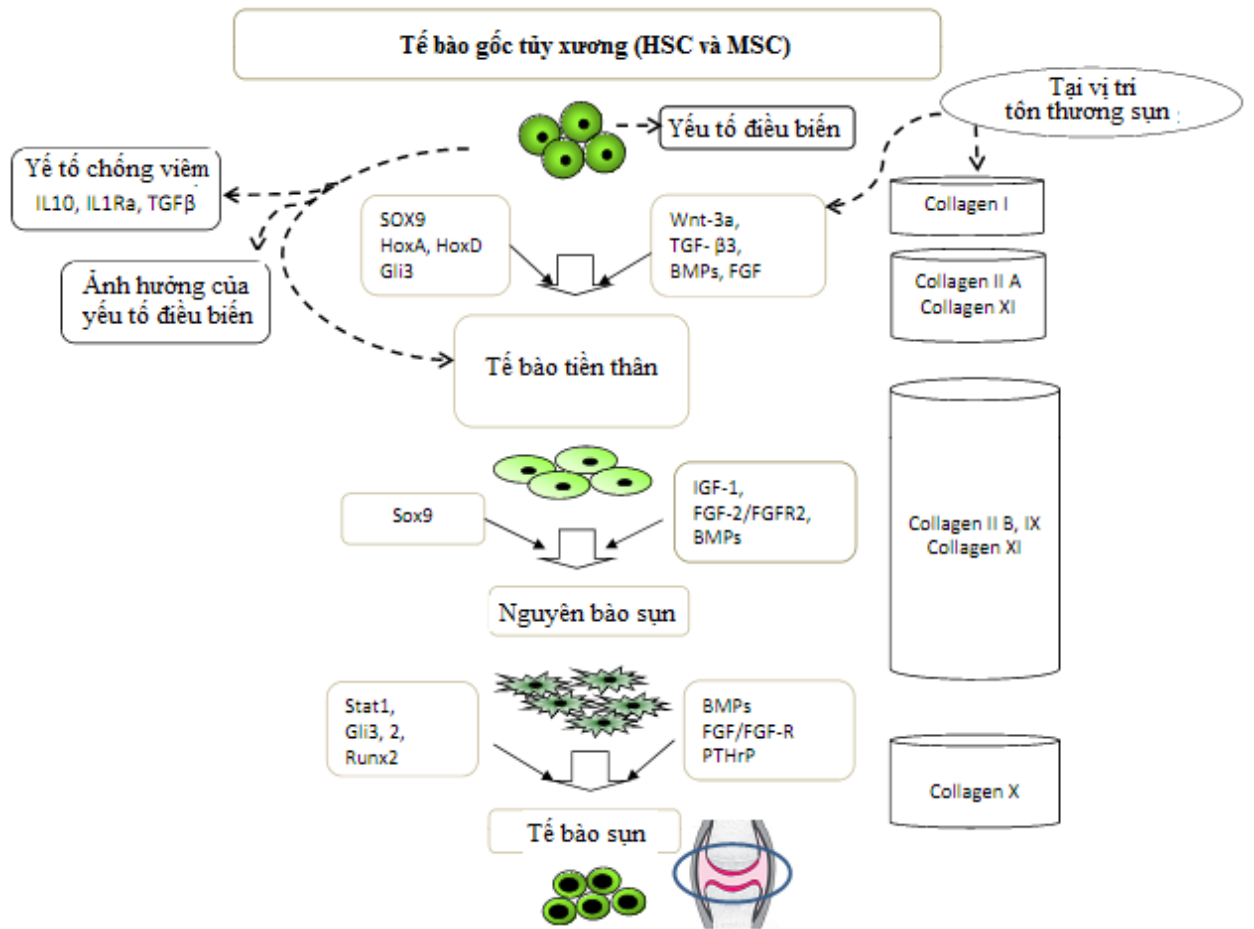
Bảng 4.3. So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số nhóm tác giả khác về thành phần tế bào CD34(+), số cụm CFU-F trong khối TBGTX

TB \ NC	Nguyễn Thanh Bình [115]	Nguyễn Mạnh Khánh [8]	Chúng tôi
Tỷ lệ TB CD34(+)	$1,23 \pm 0,69\%$	$1,3 \pm 0,5\%$	$1,44 \pm 0,67\%$.
Cụm CFU-F/ 10^6 TB	53,43 (11-112)	25 (15-39)	43,17 (7-140)
Cụm CFU-F/ml khối TBGTX	1746,99 (96,8-5946,6)	1026 (364-1996)	3336,8 (283,9-22698)

Liên quan giữa số lượng tế bào tạo cụm CFU-F và tuổi, Biểu đồ 3.7 cho thấy, số cụm CFU-F có xu hướng tương quan tỷ lệ nghịch với tuổi bệnh nhân, tuy nhiên mối tương quan này không chặt chẽ ($r = -0,06$, $p > 0,05$). Đồng thời qua Biểu đồ 3.8 cho thấy số cụm CFU-F có xu hướng tương quan tỷ lệ thuận với số lượng tế bào đơn nhân ($r = 0,27$). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác.

4.2.3. Khả năng tạo sụn của TBG tủy xương (TBGTX)

Quá trình tăng sinh, biệt hóa và tham gia tái tạo sụn khớp của TBGTX trong cơ thể người diễn ra dưới sự tương tác của nhiều yếu tố hoạt hóa, chuyển hóa tế bào, yếu tố tăng trưởng và cơ chế dẫn truyền tín hiệu phức tạp. Khả năng biệt hóa nội tại của TBGTX chịu sự điều khiển của yếu tố sox-9, runx-2, trong khi đó các yếu tố tăng sinh chuyển dạng TGF (transforming growth factor) như TGF- β 3 có vai trò thúc đẩy biệt hóa thành tế bào sụn [131]. Gần đây, Weiss và cộng sự [132] chứng minh rằng, hormone parathyroid và yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi nền (basic fibroblast growth Factor) đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh mức độ biệt hóa của TBGTX, bằng cách ngăn chặn collagen tít X (một yếu tố thúc đẩy quá trình tăng sinh quá mức tế bào sụn, thúc đẩy tạo xương, tạo xơ), trong khi vẫn duy trì sự hiện diện của chất nền protein khác, do vậy ngăn ngừa được sự tăng sinh quá mức của TBGTX.



Hình 4.1. Sơ đồ biệt hóa thành tế bào sụn từ tế bào gốc tủy xương dưới tác động của các yếu tố. Nguồn: theo Gupta (2012)[133]

Nghiên cứu về đặc điểm sinh học của TBGTX, người ta thấy rằng, ngoài khả năng biệt hóa đa dòng, TBG tủy xương còn được biết đến là có khả năng ưu tiên tích lũy và di chuyển tập trung tại vùng sụn tổn thương. Yếu tố dẫn hướng SDF1/CXCR (xuất hiện tại vùng sụn tổn thương mới) giữ vai trò quan trọng trong việc điều hướng sự di chuyển của TBG đến vùng sụn tổn thương [134]. Các TBGTX còn có khả năng tiết ra một số lớn các yếu tố tăng trưởng (growth factor), các cytokines, chemokines... gọi chung là yếu tố điều biến, để thực hiện các vai trò khác nhau như chống viêm, chống hủy hoại tổ chức, chống tạo xơ, tạo xương và tăng tạo mạch [135]. Sự tương tác phức tạp của những yếu tố trung gian do TBG tiết ra được chứng minh là có vai trò

quan trọng trong sự điều chỉnh sự tăng sinh, tái tạo của một loạt các cơ quan bị tổn thương hoặc bệnh lý của cơ thể, mặc dù cơ chế này cần được tiếp tục làm sáng tỏ. Tình trạng thiếu oxy trong khớp gối (sụn khớp vốn phù hợp môi trường kỵ khí) góp phần ngăn chặn collagen type X; bản thân tế bào sụn là yếu tố ngăn chặn quá trình tạo xương, tạo xơ, do đó quá trình tạo sụn được thúc đẩy, trong khi quá trình tạo xương, tạo xơ được ngăn chặn [136].

Hiệu quả tạo sụn của TBGTX sau ghép đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu tiền lâm sàng trên thoái hóa khớp thực nghiệm. Trong một nghiên cứu của Murphy và cộng sự [137] khi tiêm TBGTX vào khớp dê sau khi gây thoái hóa thực nghiệm cùng với dung dịch hyaluronic, mặc dù TBG được đánh dấu không xuất hiện đều ở tất cả các vị trí tổn thương của sụn khớp nhưng đã có bằng chứng rõ ràng của quá trình sửa chữa, phục hồi mô sụn tổn thương khi đối chiếu với nhóm chứng. Tương tự như vậy, khi TBGTX được nuôi cấy không biệt hóa hoặc biệt hóa trên giá đỡ sinh học (scaffolds) trước khi ghép vào vùng sụn tổn thương đều gây hiệu quả phục hồi sụn trên thỏ và cừu [138]. Từ những nghiên cứu này cho thấy, TBGTX một mình hoặc kết hợp trên nền giá đỡ sinh học đều có thể tăng sinh, biệt hóa thành tế bào sụn và các chất ngoại bào của mô sụn, từ đó có thể ứng dụng trong điều trị bệnh thoái hóa khớp.

Nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và ứng dụng trên người đã khẳng định vai trò của TBG trong tái tạo sụn khớp, cũng như tính an toàn của TBG tự thân khi tiêm hoặc ghép vào khớp gối, mở ra triển vọng mới cho điều trị bệnh thoái hóa khớp gối nói chung và thoái hóa khớp nói riêng (xem Bảng 1.1). Trong số đó, có nghiên cứu của Saw K.Y và cộng sự [53] đã chứng minh khả năng phục hồi sụn hyaline bằng nội soi khớp kiểm tra (secondlook) và sinh thiết làm mô bệnh học. Sụn khớp được phục hồi không chỉ được quan sát

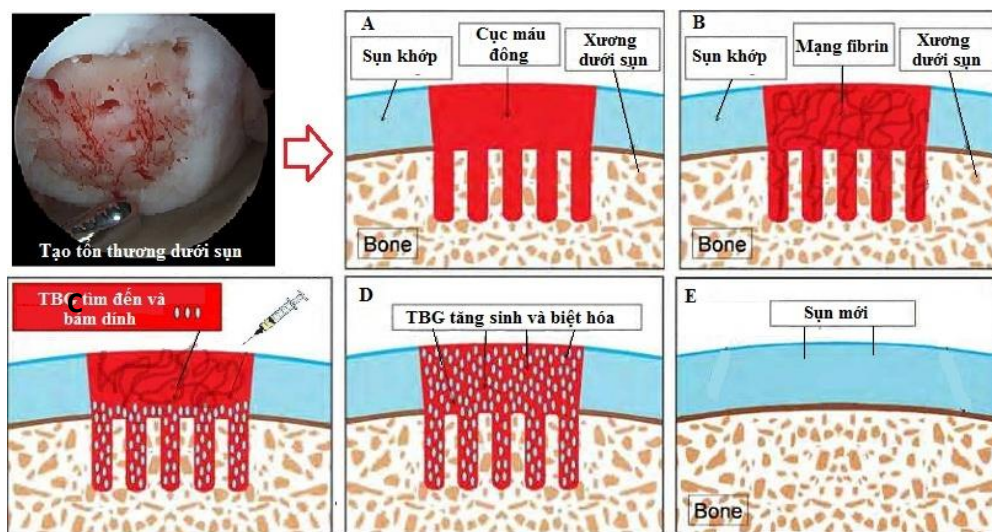
rõ qua nội soi, qua cấu trúc mô học mà còn thể hiện trên phim CHT được chụp đánh giá sau mổ.

4.3. VAI TRÒ CỦA PHẪU THUẬT NỘI SOI TẠO TỔN THƯƠNG DƯỚI SỤN

Sụn khớp không có mạch máu nuôi dưỡng nên khi tổn thương, sụn không có khả năng tự liền và tái lập cấu trúc bình thường. Bằng cách kích thích tạo ra những tổn thương mới vùng dưới sụn (các kỹ thuật Pride drill, microfracture), các tác giả đã tạo được sự liền sụn bằng một cấu trúc không hoàn toàn giống cấu trúc sụn bình thường (sụn hyaline), gọi là sụn xơ (fibrocartilage). Trên mô bệnh học, cấu trúc này giàu chất xơ, ngược lại, các thành phần chính tạo nên tính đặc trưng của sụn hyaline lại nghèo nàn, thưa thớt đó là tế bào sụn và sợi collagen typ II, do đó cấu trúc sụn xơ kém bền vững về cơ sinh học [76, 139]. Các tác giả đồng thời đã chứng minh rằng, khi tạo ra những tổn thương dưới sụn, dịch tủy xương chảy ra, mang theo một lượng nhỏ các TBG, tiểu cầu, các cytokines và các yếu tố tăng trưởng khác (growth factor), cùng mạng lưới fibrin có vai trò như giá đỡ sinh học (scaffold), tạo một môi trường vi môi thuận lợi cho TBG bám dính (vào mạng lưới fibrin), tăng sinh, biệt hóa thành tế bào sụn theo cơ chế liền vết thương [140]. Trong đó, sự xuất hiện của SDF1/CXCR tại vùng sụn tổn thương mới được xem như là một yếu tố điều biến giúp TBG di chuyển tới vùng sụn tổn thương [124]. Tế bào sụn được biết đến với vai trò tổng hợp nên collagen typ II và các thành phần ngoại bào khác của mô sụn (dưới tác động của các yếu tố tăng trưởng, các cytokine và sự kích thích cơ học). Sự thiếu vắng tế bào sụn trong sụn xơ là giả thiết cho là nguyên nhân dẫn đến sự thiếu vắng collagen typ II và các thành phần ngoại bào khác. Khi phối hợp tạo tổn thương dưới sụn và ghép tế bào gốc tự thân, các tác giả như Saw, Koh, Wong, Kevin và cộng sự đã tạo ra được sự phục hồi sụn bằng sụn hyaline [53, 97-99].

Nghiên cứu về phương pháp ghép TBG để tái tạo sụn khớp, các tác giả nhận thấy rằng quá trình tăng sinh, biệt hóa và di chuyển của TBG phụ thuộc vào các cytokine, các yếu tố tăng trưởng (GF) và chất nền (chất đệm) mà TBG có thể gắn vào. Các chất đệm ở đây có thể là khối fibrin, hydrogen, chất đệm ngoại bào (ECM) hoặc giá đỡ sinh học. Cytokine cùng các yếu tố tăng trưởng được tạo ra từ các hạt α sau khi tiểu cầu được ly giải hoặc từ tổn thương mới. Tiểu cầu được cho rằng chứa các protein là các các yếu tố tăng trưởng có vai trò hoạt hóa hoạt động của TBG, thúc đẩy quá trình liền vết thương, bao gồm VEGF (platelet derived growth factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) và TGF (transforming growth factor) [38, 141]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, TBG được hoạt hóa bởi tiểu cầu tại chỗ (tạo tổn thương mới) và tiểu cầu có mặt trong khối TBGTX, với số lượng trung bình $468,26 \pm 306,24\text{G/L}$ (Bảng 3.20).

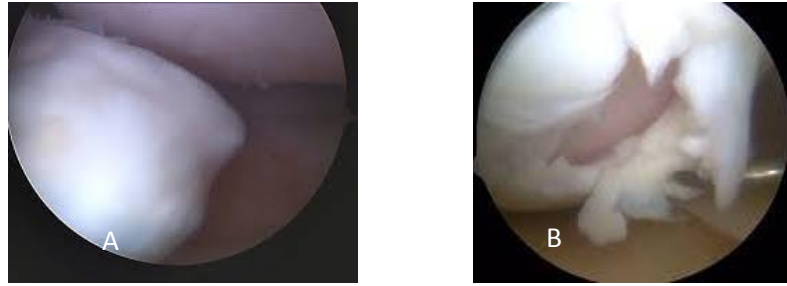
Nội soi tạo tổn thương dưới sụn là tạo một tổn thương mới tại vùng khuyết sụn, một mặt làm xuất hiện các yếu tố hoạt hóa, điều biến đổi với hoạt động di chuyển, tăng sinh, biệt hóa của TBG, mặt khác tạo ra khối giá đỡ sinh học cho TBG bám dính bằng mạng lưới fibrin được hình thành tại các vùng dưới sụn vừa tạo tổn thương sau khi cục huyết khối tan (Hình 4.2).



Hình 4.2 Minh họa vai trò làm giá đỡ sinh học cho TBG của mạng fibrin sau tạo tổn thương dưới sụn và quá trình biệt hóa của TBG: (A) Cục máu đông xuất hiện tại vùng dưới sụn vừa tạo tổn thương; (B) mạng fibrin hình thành sau khi tan cục máu đông; (C) khối TBG được tiêm vào khớp gối, các TBG di chuyển và bám dính lên mạng fibrin; (D) tại vùng tạo tổn thương, TBG tăng sinh và biệt hóa thành tế bào sụn. (E) Sụn khớp tổn thương đã được phục hồi bằng mô sụn hoàn chỉnh. (Nguồn: theo Saw K.Y (2011)[53]

Một nghiên cứu của Kevin và cộng sự khi so sánh hai lô bệnh nhân thoái hóa khớp gối độ II và III (đồng nhất về tuổi, giới, diện tích vùng khuyết sụn), trong đó một lô (n=35) được điều trị bằng nội soi tạo tổn thương dưới sụn và tiêm vào khớp TBG lấy từ tủy xương tự thân và một lô (n=35) được điều trị bằng cấy ghép TBG từ tủy xương tự thân được nuôi cấy trên giá đỡ sinh học tổng hợp (scaffold), khối scaffold có TBG được cấy ghép vào vùng khuyết sụn và được cố định bằng màng xương qua mở ổ khớp. Đánh giá kết quả cải thiện lâm sàng bằng các thang điểm SF-36, IKDC, đánh giá phục hồi sụn bằng chụp phim CHT sau một năm, thời gian theo dõi trung bình 24,5 tháng kết quả cả hai nhóm đều có sự cải thiện lâm sàng rõ rệt, và không có sự khác biệt về mức độ cải thiện lâm sàng giữa hai nhóm. Qua đó nhóm tác giả thấy rằng, khác với phương pháp ghép TBG trên scaffold tổng hợp, phải trải qua hai phẫu thuật là lấy màng xương và mở khớp để ghép và cố định scaffold có chứa TBG, thì phương pháp nội soi tạo tổn thương dưới sụn và tiêm TBG vào khớp gối ít xâm lấn hơn và thời gian nằm viện ngắn hơn, chi phí điều trị thấp hơn [99]

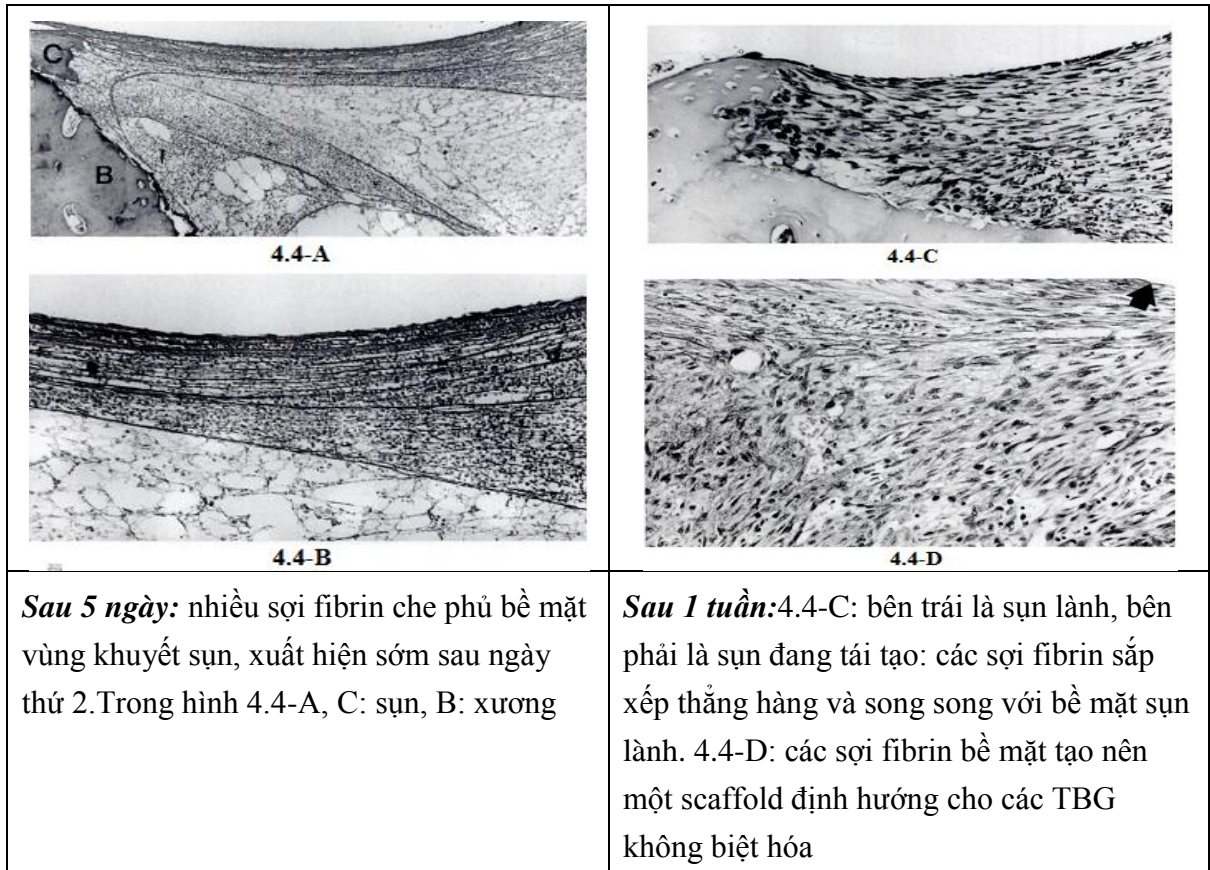
Ngoài ra, nội soi khớp gối còn cho phép “làm sạch” khớp gối, lấy bỏ các dị vật khớp là các mảnh sụn khớp bong gãy rơi vào khớp, rửa sạch các cytokine gây viêm. Những phần sụn khớp tổn thương mất vững được lấy bỏ.

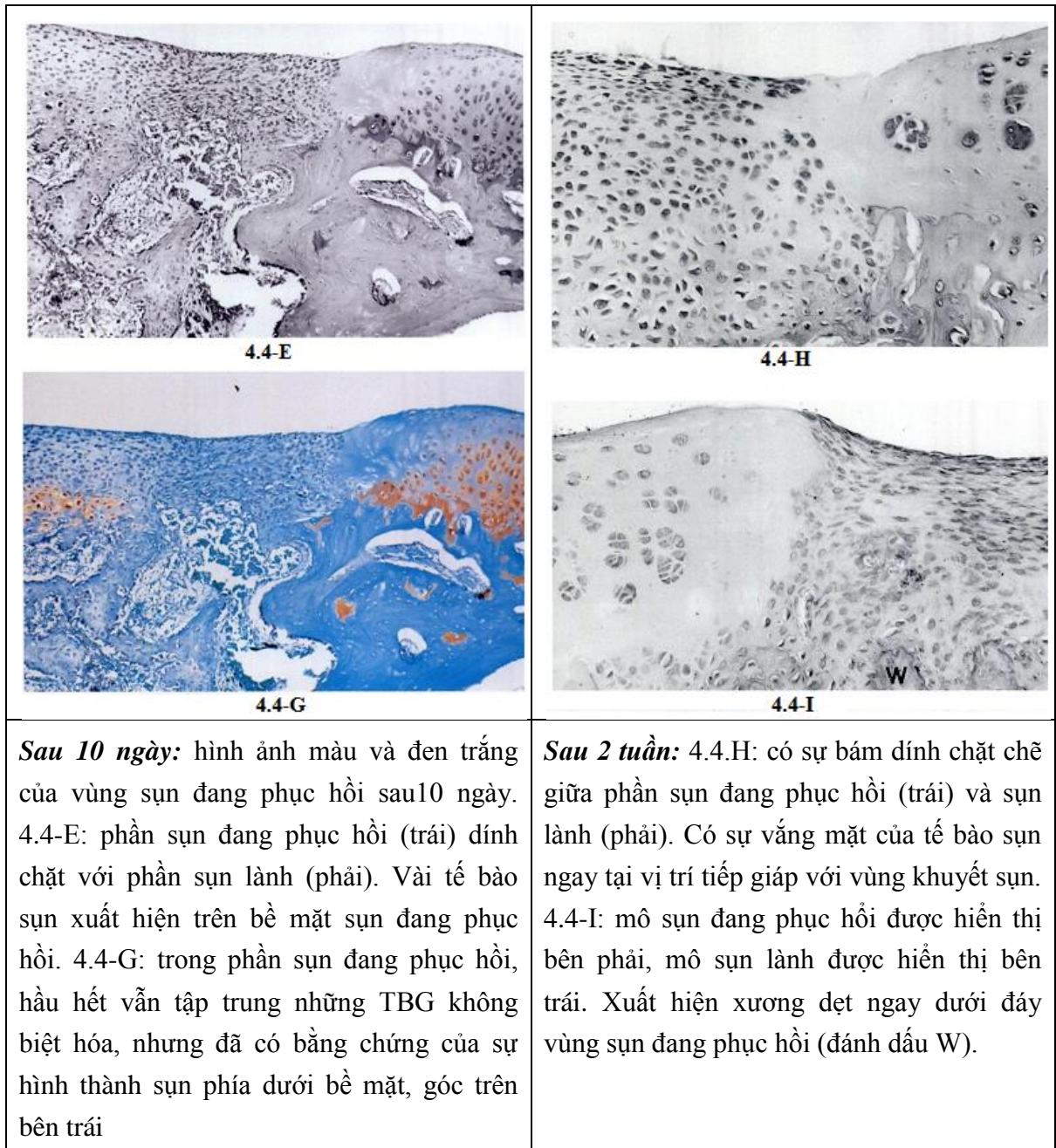


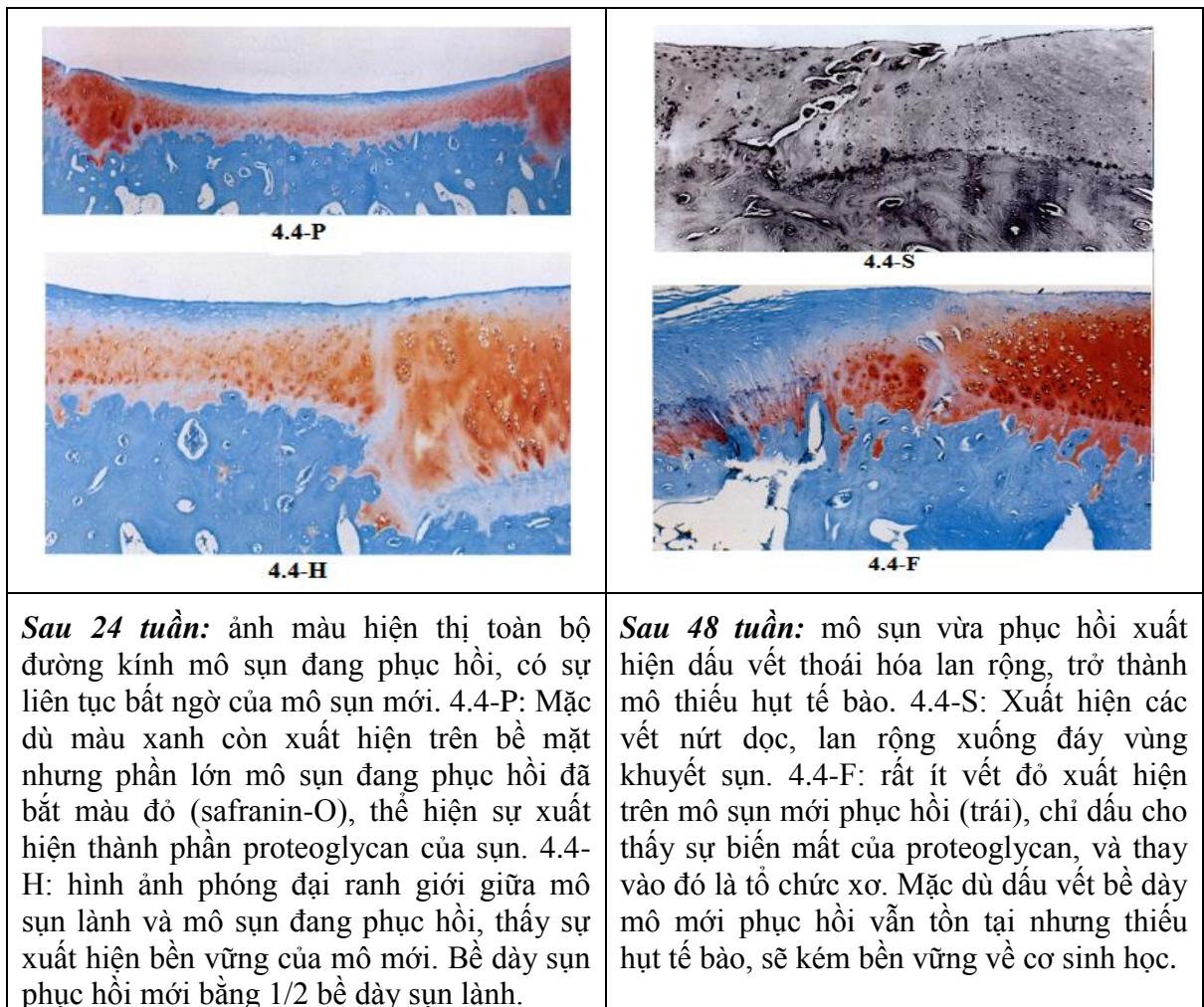
Hình 4.3. Dị vật khớp (A) và tổn thương sụn mắt vừng (B).
 Nguồn: *Linschoten N.J (1997) [142]*

Để làm rõ vai trò của fibrin và cơ chế phục hồi sụn sau tạo tổn thương dưới sụn, Shapiro, Frederic và cộng sự [77], [143] nghiên cứu trên 112 cá thể thỏ được gây tổn thương dưới sụn, diễn biến quá trình tạo sụn được đánh giá tại nhiều thời điểm. Chất đệm ngoại bào của sụn mới hình thành được nhận biết bằng phương pháp nhuộm safranin-O, sự xuất hiện nguyên bào sụn và tế bào sụn được nhận biết bằng chụp xạ hình tự động có gắn H-thymidine và H-cytidine. Kết quả cho thấy, vài ngày đầu sau gây tổn thương dưới sụn, cục huyết khối tan dần, để lại các fibrin được sắp xếp song song với về mặt vùng khuyết sụn, phủ đầy vùng khuyết sụn, định hướng cho TBG bám dính và di chuyển. Một vài TBG chưa biệt hóa bám dính theo trục sợi fibrin và di chuyển hướng tâm trên vùng khuyết sụn. Tại đáy của vùng khuyết sụn xuất hiện các nguyên bào xương (Hình 4.4-A, 4.4-B, 4.4-C, 4.4-D). Bằng chứng đầu tiên của sự phục hồi sụn mới là sự xuất hiện chất ngoại bào của mô sụn bằng hiện tượng bắt màu thuốc nhuộm safranin-O (màu đỏ) ở ngày thứ 10, bên cạnh là những TBG không biệt hóa (Hình 4.4-E, 4.4-G). Sang tuần thứ 2, mô sụn mới bám dính chặt chẽ với mô sụn lành, nhưng có sự vắng mặt của tế bào sụn ngay tại vị trí tiếp giáp với vùng khuyết sụn. Tại đáy của vùng khuyết sụn, xuất hiện những tấm xương dẹt (Hình 4.4-H,I). Từ tuần thứ 24 có sự liên tục bất ngờ của mô sụn mới, thể hiện bằng sự bắt màu đỏ khi nhuộm safranin-O của proteoglycan. Bề dày sụn mới bằng 1/2 bề dày sụn lành (hình 4.4-P, 4.4-H). Từ tuần thứ 48 (sau 12 tháng), sụn mới phục hồi bắt đầu thoái hóa. Bề

mặt sụn mới xuất hiện các vết nứt rộng, kéo sâu xuống tận đáy vùng khuyết sụn. Xuất hiện nhiều tổ chức xơ, proteoglycan dần biến mất (Hình 4.4-S, 4.4-F). Đây là chỉ dấu cho thấy, mô sụn mới hình thành kém bền vững về cơ sinh học do nghèo tế bào sụn, giàu tổ chức xơ.







Hình 4.4. Hình ảnh mô học của mô sụn được phục hồi sau tạo tổn thương dưới sụn, được chụp tại các thời điểm. *Nguồn: Shapiro F (1993) [143]*

Như vậy, phẫu thuật tạo tổn thương dưới sụn tạo ra một cơ chế hàn gắn tổn thương sụn, trong đó có vai trò quan trọng của khối fibrin làm giá đỡ để TBG bám dính, tại đó, dưới tác động của các yếu tố hoạt hóa như tiểu cầu, các yếu tố tăng trưởng, cytokines (xuất hiện tại vị trí tạo tổn thương), TBG có thể tăng sinh, biệt hóa thành tế bào sụn. Nếu chỉ có TBG từ vị trí tạo tổn thương tham gia hàn gắn sụn, tổ chức sụn mới nghèo tế bào nhưng giàu sợi xơ, gọi là sụn xơ (fibrocartilage), kém bền vững về cơ sinh học, bắt đầu thoái hóa và bong gãy sau 48 tuần như thí nghiệm của Shapiro và cộng sự đã thực hiện như trên. Khi ghép (tiêm) số lượng lớn TBG từ dịch tủy xương vào khớp gối sau tạo tổn thương dưới sụn, Saw, Koh, Wong, Kevin và Cs đã tạo sự phục hồi sụn tổn thương bằng sụn hyaline, giúp cải thiện chức năng khớp gối lâu dài (xem Hình 4.8) [99, 100, 101].

4.4. KỸ THUẬT GHÉP KHỐI TBGTX TỰ THÂN ĐIỀU TRỊ THKG

4.4.1. Kỹ thuật lấy dịch tủy xương (DTX)

- Tư thế bệnh nhân và vị trí lấy DTX:

Để lấy DTX có thể để bệnh nhân ở tư thế nằm sấp hoặc nằm ngửa trên bàn mổ tùy theo vị trí định lấy DTX. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí lấy DTX là gai chậu sau trên hai bên nên tư thế bệnh nhân là nằm sấp. Một số tác giả lấy DTX từ gai chậu trước trên hai bên nên tư thế bệnh nhân là nằm ngửa. Theo chúng tôi, mặc dù tư thế bệnh nhân nằm ngửa thuận lợi hơn vì không phải thay đổi tư thế bệnh nhân nhiều lần, tư thế nằm ngửa cũng là tư thế phẫu thuật nội soi khớp gối sau đó, và thực tế lấy DTX từ gai chậu trước trên khó khăn hơn khi chọc kim do đa phần xương chậu của bệnh nhân không to, phần gai chậu trước trên không dày nên rất khó lấy. Connolly (1997) lấy tủy xương từ mào chậu sau hai bên và bệnh nhân được đặt ở tư thế nằm sấp [144]. Hernigou (2005) lấy tủy xương ở gai chậu trước trên hai bên, bệnh nhân được gây mê toàn thân và ở tư thế nằm ngửa [145]. Hauser lấy 8ml DTX từ đầu trên xương chày, tiêm trực tiếp vào khớp gối, bệnh nhân chỉ cần gây tê tại chỗ [146].

Tư thế nằm sấp gặp khó khăn hơn khi trừ đau bằng phương pháp gây mê toàn thân. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều được gây tê tủy sống nên không gặp khó khăn khi đặt bệnh nhân ở tư thế nằm sấp. Gây tê tủy sống có nhiều ưu điểm như thời gian thực hiện thủ thuật nhanh, chuyển tư thế bệnh nhân khi chọc tủy sống từ nằm nghiêng sang nằm sấp dễ dàng, thời gian giảm đau có thể kéo dài tới 2 – 3 giờ, đủ để nội soi khớp gối tạo tổn thương dưới sụn và tách cô đặc TBGTX. Chúng tôi không gặp biến chứng nào trong quá trình lấy DTX với gây tê tủy sống và bệnh nhân ở tư thế nằm sấp. Theo dõi sau mổ chúng tôi không thấy trường hợp nào chảy

máu hay tụ máu dưới da. Đặc biệt một biến chứng được các tác giả cảnh báo là có thể gây tổn thương các tạng trong ổ bụng liên quan đến chọc kim. Chúng tôi không gặp tai biến này.

- Tổng thể tích dịch tuỷ xương được lấy:

Một số tác giả khi lấy DTX để điều trị THKG hay các bệnh lý khác với những thể tích DTX khác nhau, đều có kết quả điều trị được thông báo là tốt. Hauser hút 8ml DTX từ đầu trên xương chày tiêm trực tiếp vào khớp gối [146]. Healey (1990) ghép trung bình 50 ml tuỷ xương để điều trị bệnh nhân bị khớp giả sau lấy u xương chày [147], Connolly (1991) ghép từ 100-150 ml tuỷ xương cho 20 trường hợp khớp giả xương chày [144]. Michiko cho rằng, trong thể tích 100-150 ml DTX có đủ số lượng TBG cần thiết cho phục hồi sụn khớp thoái hóa [92].

Chúng tôi thấy thông thường một người trưởng thành, khoẻ mạnh có thể cho một đơn vị máu (250, 350 ml) trong khoảng thời gian 10-15 phút sức khỏe vẫn bình thường. Hơn nữa, DTX nằm trong các khoang xương xốp của xương chày nên càng ít ảnh hưởng đến khối lượng tuần hoàn, do đó không ảnh hưởng nhiều đến huyết động. Vì vậy, mỗi bệnh nhân chúng tôi lấy một thể tích DTX vừa đủ vào 3 ống Falcon 50ml, mỗi ống đã có sẵn 10ml Natriclorua 9‰ pha sẵn 500 đơn vị Heparin. Sau các qui trình chiết tách cô đặc chúng tôi hy vọng sẽ có đủ số lượng tế bào gốc cần thiết cho quá trình tạo sụn. Sau lấy 120ml DTX, số lượng bạch cầu, lượng HST và tỷ lệ hồng cầu lưới (HCL) giảm so với trước khi lấy DTX ($p < 0,01$), tuy nhiên sự thay đổi này vẫn nằm trong giới hạn bình thường (Bảng 3.15) và thực tế qua theo dõi trong và sau khi lấy DTX, chúng tôi không gặp trường hợp nào bị tai biến như sốc hay tụt huyết áp và không bệnh nhân cần phải truyền máu. Khi lấy 250ml, Nguyễn Thanh Bình và Nguyễn Mạnh Khánh thấy tỷ lệ tế bào lympho, tỷ lệ

bạch cầu hạt là không thay đổi nhưng số lượng hồng cầu, lượng huyết sắc tố, Hematocrit, số lượng tiểu cầu giảm có ý nghĩa thống kê so với trước lấy dịch tủy xương [9, 103]. Khác với Nguyễn Mạnh Khánh, Nguyễn Thanh Bình và những tác giả khác, chỉ lấy DTX đơn thuần, nghiên cứu của chúng tôi ngoài lấy DTX chúng tôi còn tiến hành phẫu thuật nội soi khớp gối tạo tổn thương dưới sụn trong cùng một lần gây tê tủy sống nên chúng tôi chỉ lấy thể tích 120ml DTX góp phần rút ngắn thời gian từ khi lấy DTX đến khi bơm khối TBGTX vào khớp.

- ***Thể tích dịch tủy xương trong mỗi lần hút:*** chúng tôi hút mỗi lần không quá 4 ml DTX. Với thể tích này, vừa đảm bảo thu được nhiều tế bào gốc có khả năng tạo sụn, hạn chế sự pha loãng DTX bởi máu ngoại vi, vừa hạn chế phải thay đổi vị trí chọc kim trên xương cánh chậu. Thực tế cho thấy, với mục tiêu cần 120ml DTX chúng tôi lấy đồng thời hai bên mào chậu, mỗi bên chỉ cần 1-2 lần thay đổi vị trí chọc kim, với thời gian lấy trung bình chỉ $11 \pm 1,66$ phút (Nguyễn Thanh Bình thời gian lấy DTX mất từ 15 - 30 phút [115]).

4.4.2. Tiêm khối TBG

- ***Thể tích khối TBG tiêm vào khớp gối:*** Theo nghiên cứu về động học của khớp gối thấy rằng, trong điều kiện bình thường, ở người lớn, nếu tiêm vào khớp với một thể tích dung dịch từ 10ml trở xuống sẽ không ảnh hưởng tới động học của khớp, người bệnh không cảm thấy sự căng tức khó chịu. Nhưng khi tiêm vào khớp gối với thể tích dung dịch trên 10ml người bệnh bắt đầu cảm thấy tăng áp lực trong khớp, và thể tích càng tăng thì cảm giác khó chịu của người bệnh càng tăng [86, 117]. Vì thế, trong nghiên cứu của chúng tôi, khối TBG tiêm vào khớp gối được chúng tôi cô đặc ở thể tích 10ml nên hầu như không ảnh hưởng nhiều đến triệu chứng cơ năng tại khớp sau mổ. Hauser tiêm trực tiếp 8ml DTX lấy từ đầu trên xương chày vào khớp gối [146].

- **Số lần tiêm khối TBG vào khớp gối:** tiêm một lần hay tiêm nhắc lại đều có những ưu và nhược điểm riêng, tùy theo điều kiện cụ thể mà bác sĩ có thể lựa chọn.

Tiêm nhắc lại có ưu điểm tăng số lượng TBG được tiêm vào khớp gối. Nhược điểm là tăng số lần can thiệp, tăng thời gian và chi phí điều trị. Để có nguồn TBG tiêm nhắc lại, hoặc là phải chọc hút DTX nhiều lần khi tiêm trực tiếp; hoặc là phải bảo quản TBG trong thời gian dài ở trạng thái không hoạt động; hoặc phải nuôi cấy tăng sinh tế bào trong môi trường và điều kiện phức tạp. Với những TBG đã qua bảo quản, khi sử dụng phải hoạt hóa bằng các yếu tố vật lý (như ánh sáng đơn sắc) thì TBG mới có khả năng sống và hoạt động tăng sinh, biệt hóa khi tiêm vào khớp gối. Với những TBG qua nuôi cấy tăng sinh, hiện nay tại Việt Nam chưa được khuyến khích ứng dụng điều trị bệnh trên người vì tính an toàn.

Tiêm nhắc lại được áp dụng khi TBG được tiêm vào khớp đơn thuần (không kết hợp nội soi tạo tổn thương dưới sụn). Một số tác giả cho rằng, nếu tiêm một lần, số lượng TBG bám dính được vào vùng sụn cần sửa chữa bị hạn chế do thiếu chất nền (hay chất đệm), trong khi nếu không thực hiện chức năng biệt hóa, TBG sẽ chết theo chương trình. Do vậy để đảm bảo số lượng TBG tham gia hàn gắn, sửa chữa sụn khớp cần phải tiêm nhắc lại [148]. Tuy vậy, có giả thiết cho rằng, tiêm nhiều lần có thể sẽ gây ra hiện tượng tế bào chết hàng loạt theo phản ứng dây chuyền, dẫn đến vừa làm giảm số lượng TBG, vừa gây ra phản ứng viêm tại khớp [86].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phẫu thuật nội soi tạo tổn thương dưới sụn đã tạo một chất nền tại đúng vị trí sụn tổn thương, tạo môi trường vi môi cho TBG bám dính, tăng sinh và biệt hóa, đó là là khối fibrin, các yếu tố tăng trưởng, các cytokine và cả tiểu cầu [140]. Trên cơ sở đó, chúng tôi chỉ

tiêm một lần duy nhất thể tích 10 ml khối TBG sau khi tách từ DTX trong thời gian dưới 2 giờ. Theo Michiko (2010), số lượng TBG trong 100-150ml DTX của người trưởng thành đủ để hàn gắn, sửa chữa những vùng sụn tổn thương trong bệnh THKG [92]. Tiêm một lần duy nhất giúp giảm được thời gian điều trị, giảm chi phí, giảm số lần can thiệp nên giảm nguy cơ nhiễm trùng và tăng tính an toàn cho người bệnh. Mokbel và cộng sự (2011) đã tạo được sự liền sụn trên chó bằng một lần tiêm duy nhất TBGTX vào khớp. Điều đáng chú ý là khả năng liền sụn sẽ tốt hơn ở nhóm tiêm ngay sau lấy dịch tủy xương, so với nhóm tiêm sau 4 tuần [90]. Lee và cộng sự (2007) tiến hành tiêm TBGTX vào khớp cừu (có khuyết sụn), trong đó một cá thể cừu được tiêm 3 lần, mỗi lần cách nhau một tuần cùng với a xít hyaluronic (HA), một cá thể tiêm một lần duy nhất sau khi tạo tổn thương dưới sụn, sau 12 tuần, kết quả tạo sụn giữa hai cá thể cừu không có sự khác biệt [91]. Trên người, Nasser (2014) và cộng sự tiến hành tiêm TBGTX vào khớp gối cho hai nhóm bệnh nhân THKG, một nhóm tiêm hai lần (lần hai nhắc lại sau 12 tuần), một nhóm tiêm một lần duy nhất sau nội soi làm sạch khớp và tạo tổn thương dưới sụn. Kết quả theo dõi sau 9 tháng, không có sự khác biệt giữa hai nhóm về mức độ cải thiện triệu chứng lâm sàng [149].

- **Tiêm trực tiếp khối TBG hay tiêm sau nuôi cấy:** Có hai chiến lược sử dụng TBG trong điều trị THKG là tiêm trực tiếp khối TBG sau khi tách chiết từ DTX và tiêm khối TBG sau khi đã qua nuôi cấy tăng sinh. Một số tác giả người Nhật thuộc trường đại học Tsukuba đã so sánh hai nhóm tiêm trực tiếp khối TBG và tiêm TBG sau khi nuôi cấy tăng sinh (culture-expanded) trên 48 thỏ trắng, xét về hiệu quả tạo sụn, hai phương pháp này cho kết quả tương đương. Qua đó các tác giả kết luận nên tiêm khối TBGTX trực tiếp vì an toàn, dễ áp dụng, không mất thêm chi phí nuôi cấy tăng sinh [92]. Tương tự, các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của tổ chức Caring Medical cũng kết

luận rằng, khối TBGTX sau nuôi cấy gây hiệu quả tạo sụn không lớn hơn khối TBGTX tiêm ngay sau tách. TBGTX của người trưởng thành, bình thường (không nuôi cấy) có đủ số lượng để tìm đến vùng sụn tổn thương, tăng sinh, biệt hóa và phục hồi vùng sụn khớp [92]. Ở Việt Nam, cho đến thời điểm hiện nay, các chuyên gia đầu ngành Y sinh học khuyến cáo chỉ nên sử dụng nguồn TBG tự thân cấy ghép trực tiếp sau tách trong điều trị một số bệnh, đảm bảo tính an toàn và giảm chi phí điều trị.

4.5. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Diễn biến sau mổ, không có trường hợp nào bị các biến chứng như tụ máu, chảy máu tại vị trí lấy DTX, hay nhiễm trùng tại khớp gối. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của các tác giả khác [6, 9, 53, 65, 85, 86, 103, 134]. Mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi có 10 bệnh nhân (21,73%) có bệnh phối hợp, chủ yếu là bệnh tăng huyết áp (6 bệnh nhân) và đái tháo đường typ II (4 bệnh nhân), tuy nhiên những bệnh nhân này đã được điều trị nội khoa ổn định nên không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Mặt khác trong quá trình lựa chọn bệnh nhân, chúng tôi đã loại trừ những bệnh nhân có bệnh lý viêm nhiễm toàn thân hoặc tại chỗ, bệnh nhân có bệnh lý mạn tính làm suy giảm sức đề kháng. Đặc biệt trong tất cả các khâu của qui trình từ chọc hút lấy DTX, tách chiết khối TBG, nội soi khớp và tiêm TBG vào khớp gối đều được đảm bảo vô trùng tuyệt đối. Khối TBG trước khi tiêm vào khớp chúng tôi đều cho cấy khuẩn, cấy nấm. Thời gian chọc hút DTX và nội soi khớp kéo dài đều là yếu tố nguy cơ nhiễm trùng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian lấy DTX trung bình $11 \pm 1,66$ phút, thời gian nội soi khớp gối trung bình $44 \pm 3,09$ phút, so với các nghiên cứu khác, thời gian của chúng tôi đã rút ngắn hơn một phần vì thể tích DTX cần lấy của chúng tôi ít hơn [9, 103].

Diễn biến sau tiêm TBG vào khớp gối, chúng tôi không gặp trường hợp nào bị phản ứng toàn thân hay tại chỗ sau tiêm TBG vào khớp. Đây cũng là một ưu điểm của ghép khối TBGTX tự thân do tránh được các nguy cơ của

phản ứng thái ghép. Mặt khác, tiêm khối TBGTX vào khớp phần nào an toàn hơn tiêm vào tổ chức trong cây ghép ở các cơ quan khác của cơ thể.

Thời gian đánh giá kết quả xa sau mổ gần nhất là 12 tháng (100%), xa nhất trên 24 tháng (58,7%), thấy rằng không có bệnh nhân nào có dấu hiệu đau hay bất kỳ một than phiền nào tại vị trí lấy DTX cũng như tại vết mổ nội soi khớp gối. Nguyễn Mạnh Khánh, Nguyễn Thanh Bình ghi nhận kết quả tương tự sau khi lấy DTX trên 65 và 112 bệnh nhân [9, 103]. Cao Thị chỉ gặp 1/29 trường hợp đau tại chỗ lấy tủy, giảm dần và hết sau hai tuần [150].

Đánh giá tình trạng khớp gối khi theo dõi xa, không có trường hợp nào có biểu hiện nhiễm trùng, viêm rò, xơ dính hay u cục tại khớp gối. Hai vết sẹo mổ nhỏ vài milimet không ảnh hưởng đến chức năng và thẩm mỹ của khớp (Hình 4.5). Kết quả của chúng tôi tương tự các nghiên cứu của Kevin, Centeno, Davatchi [8, 85, 140].



Hình 4.5. Vết mổ (A) và sẹo sau mổ 4 tuần (B) (Bệnh nhân Vũ Thị T, MHS: M17-36913)

Như vậy, có thể khẳng định nội soi tạo tổn thương dưới sụn và ghép khối TBGTX điều trị THKG là phương pháp an toàn và ít xâm lấn.

Tình trạng đau gối ở trạng thái nghỉ ngơi được cải thiện sớm sau mổ 1 tháng, với điểm VAS trung bình từ 2,77 xuống 2,37 ($p < 0,05$). Ở trạng thái vận động, sau mổ 1 tháng, điểm VAS giảm không đáng kể, từ 5,68 xuống 5,61 ($p > 0,05$). Dấu hiệu đau gối ở trạng thái nghỉ ngơi được cải thiện sớm sau

mô có thể do vai trò của rửa khớp qua nội soi. Theo Brett Levine và cộng sự, rửa khớp có thể cải thiện lâm sàng nhờ loại bỏ được các mảnh dị vật nhỏ do quá trình bào mòn của sụn khớp gây ra, loại bỏ các cytokines gây viêm màng hoạt dịch, xử lý các gai xương, màng hoạt dịch viêm [32, 142]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có dị vật khớp gối chiếm 84,8 %, gai xương chiếm 60,9% và viêm bao hoạt dịch chiếm 50% (xem Bảng 3.14).

Từ tháng thứ 6 sau mô, tình trạng đau gối được cải thiện rõ rệt so với trước mô ở cả hai trạng thái vận động và nghỉ ngơi. Tại các thời điểm đánh giá sau mô 6, 12, 18 và sau 24 tháng, điểm VAS đều giảm có ý nghĩa ($p < 0,05$) (xem Biểu đồ 3.9). Theo nghiên cứu của Shapiro và cộng sự, nếu nội soi tạo tổn thương sụn đơn thuần, sau 12 tháng, sụn mới phục hồi bắt đầu thoái hóa và mất tính bền vững về cơ học, phù hợp với thực tế lâm sàng, ở thời điểm này, tình trạng đau gối đã xuất hiện trở lại [143]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau gối tiếp tục được cải thiện sau 12 tháng theo dõi cho thấy vai trò của TBG trong phục hồi sụn tổn thương bằng sụn hyaline bền vững.

Đánh giá chức năng khớp gối, chúng tôi sử dụng thang điểm KOOS [111, 112], theo đó điểm KOOS càng tăng chức năng khớp gối càng được cải thiện. Biểu đồ 3.11 cho thấy, điểm KOOS trung bình chung tăng theo thời gian, trong đó tăng mạnh nhất sau mô 6 tháng ($p < 0,001$), các thời điểm sau mô 12, 18 và sau 24 tháng điểm KOOS tiếp tục tăng ($p < 0,01$). Chúng tôi có thể giải thích rằng, sau mô 6 tháng, chức năng khớp gối được cải thiện rõ rệt nhất so với trước mô vì trong thời điểm này tình trạng đau gối được cải thiện do hai tác động là nội soi làm sạch khớp và phục hồi sụn khớp. Sau mô 12, 18 và sau 24 tháng, tình trạng đau gối tiếp tục được cải thiện chứng tỏ có vai trò của sụn khớp mới phục hồi. Đồng thời với cải thiện triệu chứng đau do hiệu quả phục hồi sụn khớp, sự tăng cường tập luyện, vận động gối của người bệnh

giúp chức năng khớp gối của họ ngày càng được cải thiện. Như vậy trong thời gian theo dõi xa hơn, chức năng khớp gối có thể vẫn duy trì ở mức cải thiện tốt.

Khi xét riêng rẽ từng biểu hiện chức năng khớp gối, các điểm số đều tăng ở mức có ý nghĩa, trong đó mức độ cải thiện chậm nhất là khả năng chơi thể thao. Các biểu hiện khác, mức độ cải thiện khá dĩ hơn (xem Biểu đồ 3.10). Chất lượng cuộc sống (CLCS) được đánh giá trước mổ có điểm số trung bình khá thấp là $31 \pm 3,95$, điều này cho thấy bệnh THKG ở giai đoạn II và III đã ảnh hưởng lớn đến CLCS của người bệnh. Sau mổ 6 tháng điểm CLCS tăng lên $55 \pm 5,15$, sau đó tiếp tục tăng cùng với mức độ cải thiện tăng dần của chức năng khớp gối. Tuy vậy, đánh giá ở thời điểm sau mổ sau 24 tháng (27 bệnh nhân), điểm số về CLCS vẫn chỉ dừng ở mức 78/100 điểm, có nghĩa sự hài lòng của người bệnh chưa đạt mức cao nhất. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu của Emadedin (2012), Kevin (2012) và Emérito (2014) [86, 140, 148, 151].

Theo Linschoten và cộng sự, nội soi làm sạch khớp gối đơn thuần ở bệnh nhân THKG mức độ vừa và nặng có kết quả hạn chế, tình trạng đau gối chỉ được cải thiện một phần, chủ yếu ở trạng thái nghỉ ngơi, trong vòng 12 tháng. Sau đó triệu chứng đau gối, đặc biệt ở trạng thái vận động sớm quay lại [142]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau mổ 6 tháng, tình trạng đau gối được cải thiện cả lúc vận động và lúc nghỉ ngơi. Chức năng khớp gối cũng được cải thiện dần theo thời gian (Biểu đồ 3.10). Điều này cho thấy, TBG có vai trò trong cải thiện lâm sàng sau điều trị, do khả năng phục hồi sụn khớp. Khi sụn khớp được phục hồi, vùng mất sụn được che phủ bởi mô sụn mới thì bệnh nhân sẽ được cải thiện tình trạng đau ở trạng thái vận động, đặc biệt là vận động chịu tải [91]. Theo chúng tôi, vai trò của nội soi làm sạch khớp, tạo tổn thương dưới sụn không chỉ tạo môi trường vi môi để TBG bám dính, tăng sinh, biệt hóa, mà còn phần nào giúp giảm triệu chứng đau gối trong thời gian

đầu, tạo cơ hội cho người bệnh tập luyện sớm, tăng cường sức khỏe cho cơ đùi và cơ quanh gối, cùng với sự phục hồi của sụn khớp theo thời gian (vai trò của TBG), đã góp phần thúc đẩy sự hồi phục và duy trì chức năng khớp gối lâu dài hơn.

Tìm hiểu mối liên quan giữa kết quả điều trị với một số đặc điểm người bệnh trong nhóm nghiên cứu, thấy rằng đánh giá ở thời điểm sau mổ 12 tháng, mức độ cải thiện chức năng khớp gối ở nữ giới có xu hướng thấp hơn nam giới, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,08$). Với nhóm tăng cân và béo phì ($BMI > 25$) và nhóm THKG độ III, mặc dù điểm KOOS trung bình có xu hướng thấp hơn so với nhóm không tăng cân béo phì ($BMI \leq 25$) và nhóm THKG độ II, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa với $p=0,315$ và $0,054$ (xem Bảng 3.23). Theo Kevin và cộng sự, bệnh nhân có chỉ số BMI càng tăng, mức độ THKG càng tăng và kết quả điều trị càng hạn chế [140]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ số BMI và mức độ THKG có xu hướng tỷ lệ nghịch với điểm KOOS, tuy nhiên mối tương quan này không có ý nghĩa có thể vì số lượng bệnh nhân chưa đủ lớn, phân bố mức độ THKG cũng như chỉ số BMI chưa đồng đều nên không thấy sự khác biệt. Mặt khác, những bệnh nhân có mức độ THKG nặng thường có ý thức tập luyện sau mổ tốt hơn dẫn đến kết quả điều trị có thể cao hơn. Ngược lại những bệnh nhân THKG mức độ vừa và nhẹ thường chủ quan, ít tích cực hơn trong tập luyện do vậy kết quả điều trị có thể chưa hẳn đã cao hơn bệnh nhân THKG mức độ nặng. Cân nặng của nhóm nghiên cứu chủ yếu tập trung ở mức thừa cân và béo phì độ I (BMI từ 23-29,9), chỉ có 1 bệnh nhân béo phì độ II ($BMI \geq 30$), đây cũng là điều may mắn cho bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi khi cân nặng tác động không lớn lên tình trạng THKG và kết quả điều trị, trong khi đó trong các nghiên cứu của hầu hết các tác giả trên thế

giới, chỉ số BMI của bệnh nhân chủ yếu ≥ 30 , là một trong những trở ngại lớn cho quá trình điều trị.

Liên quan giữa số lượng tế bào CD34(+) (tế bào gốc tạo máu) và số lượng tế bào tạo cụm CFU-F (tế bào gốc trung mô) tiêm vào khớp gối với kết quả cải thiện lâm sàng sau mổ 12 tháng thấy rằng, số lượng tế bào CD34(+) và số lượng cụm CFU-F có tương quan tỷ lệ thuận với số điểm KOOS tăng (xem Biểu đồ 3.12 và 3.13), nghĩa là số lượng TBG tạo máu và TBG trung mô càng tăng, mức độ cải thiện lâm sàng càng cao, trong đó mối tương quan giữa điểm KOOS với TBG trung mô là tương quan chặt chẽ, với $r = 0,75$, $p < 0,05$. Điều này cho thấy, TBG trung mô và TBG tạo máu có vai trò trong cải thiện chức năng khớp gối.

Đánh giá khả năng và mức độ phục hồi sụn khớp trên phim chụp CHT khớp gối, theo hệ thống phân độ và tính điểm của Noyes, và bằng phương pháp đo thể tích sụn trên phần mềm OsiriX, thấy rằng trước mổ điểm Noyes trung bình là $12 \pm 1,46$ điểm, thể tích sụn trung bình đo được tại một diện khớp có mức độ tổn thương sụn nặng nhất là $0,45 \pm 0,2629 \text{ cm}^3$. Sau mổ 12-24 tháng, điểm Noyes trung bình giảm xuống là $7 \pm 1,5$ điểm, thể tích sụn đo được trung bình là $0,55 \pm 0,2901 \text{ cm}^3$, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (xem Bảng 3.22). Kết quả này cho thấy có sự phục hồi bề dày sụn khớp tại vị trí tổn thương sau điều trị. Tuy nhiên cách đánh giá trên phim CHT bằng thang điểm Noyes và đo thể tích sụn mới chỉ dừng lại ở khả năng đánh giá hình thái (thay đổi bề dày sụn khớp), mà chưa đánh giá được đầy đủ cấu trúc sinh học của sụn mới.

Để đánh giá đầy đủ cấu trúc sinh học của sụn mới, bệnh nhân phải được chụp CHT có tiêm gadolinium trì hoãn (delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC)), với chuỗi xung T1 ρ sẽ nhận biết được độ tập trung

của glycosaminoglycan, với chuỗi xung T2 sẽ nhận biết được thành phần collagen. Đây là 2 trong những thành phần chính cấu tạo nên sụn khớp [120]. Trong nghiên cứu này chúng tôi không thể sử dụng dGEMRIC để đánh giá cấu trúc sụn mới vì thời gian khảo sát cho mỗi bệnh nhân kéo dài nhiều giờ, hơn nữa phương pháp chụp chưa được áp dụng phổ biến ở Việt Nam.

Có nhiều cách để đánh giá khả năng phục hồi sụn khớp như nội soi khớp (secondlook), mở mổ, chụp CHT... trong đó chụp CHT là một phương pháp đánh giá không xâm lấn, an toàn, có hiệu quả, cho đến bây giờ vẫn được ứng dụng rộng rãi trên thế giới [24]. Nhìn chung, các nghiên cứu đều khẳng định vai trò quan trọng của CHT trong chẩn đoán tổn thương sụn khớp với độ nhạy và giá trị dự báo âm tính khá cao, có thể trên 90%, riêng độ đặc hiệu khoảng 60-70% [120]. Tuy nhiên khi tổn thương sụn khớp ở giai đoạn I, giá trị chẩn đoán của CHT còn hạn chế, đặc biệt ở diện khớp chèn đùi [152]. Theo nghiên cứu của Tống Thị Thu Hằng, Lâm Khánh khi đối chiếu hình ảnh tổn thương sụn khớp trên phim CHT 3.0T với hình ảnh tổn thương sụn khớp trong mổ nội soi trên 26 bệnh nhân thấy rằng, có sự tương đồng về mức độ tổn thương sụn khớp trên phim CHT và mức độ tổn thương sụn khớp được quan sát trong mổ nội soi tại các vị trí như lồi cầu trong, lồi cầu ngoài xương đùi, mâm chày trong ($p>0,05$), nhưng có sự khác biệt tại các vị trí là diện khớp mâm chày ngoài và diện khớp chèn-đùi ($p<0,05$) [105]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương sụn tại vị trí mâm chày ngoài và diện khớp chèn đùi chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ nên hy vọng ít ảnh hưởng đến kết quả chung khi khảo sát trên phim CHT.

Có 3 chuỗi xung CHT thường được sử dụng để đánh giá hình thái sụn khớp bao gồm PDW1, T2-FSE và FS T1-3D GRE hoặc 3D-DESS. Trên các chuỗi xung này, sụn khớp là vùng có tín hiệu trung bình so với các cấu trúc lân cận của khớp gối như tăng tín hiệu của dịch khớp và giảm tín hiệu của

xương dưới sụn [152]. Trong thực tế lâm sàng, chuỗi xung PDW và T2-FSE thường được sử dụng vì ngoài đánh giá tổn thương sụn khớp, còn có giá trị cao trong chẩn đoán tổn thương các cấu trúc khác của khớp gối như sụn chêm, dây chằng... Các chuỗi xung 3D cho hình ảnh có độ phân giải không gian cao nhưng thời gian khảo sát kéo dài và có nhiều nhiễu ảnh nên ít được ứng dụng [25]. Ngoài đánh giá hình thái, CHT còn có thể ước lượng thể tích sụn tại một diện khớp nào đó bằng phần mềm OsiriX cài đặt trên hệ thống MOS, cho phép lượng hóa được thể tích sụn khớp trước và sau điều trị, như chúng tôi đã áp dụng cho 27 bệnh nhân [105].

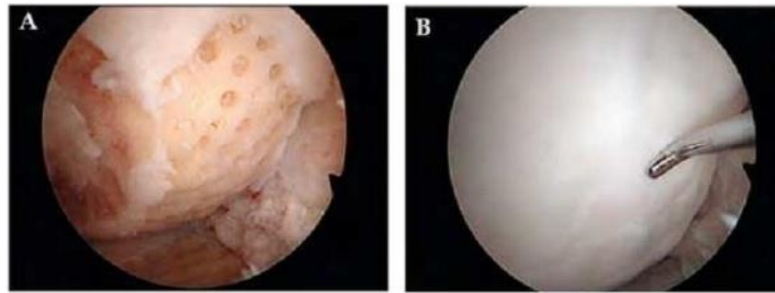
Để bán định lượng hóa mức độ tổn thương sụn khớp theo hình thái, qua đó đánh giá kết quả phục hồi bề dày sụn khớp sau điều trị, có nhiều phương thức tính điểm khác nhau trên CHT được ứng dụng như MOCART (Magnetic Resonance Observation of Cartilage Repair Tissue), MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score), WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score), Noyes [104, 153]. Khác với MOCART, MOAKS và WORMS (ngoài đánh giá sụn khớp, còn đánh giá cả dây chằng chéo, bao hoạt dịch, gai xương, xương dưới sụn), Noyes chỉ đánh giá đơn thuần bề dày sụn khớp nên chúng tôi lựa chọn là phương tiện đánh giá khách quan kết quả của nghiên cứu, phù hợp với mục đích là đánh giá sự phục hồi bề dày sụn khớp sau điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 46 bệnh nhân được chụp CHT trước mổ, trong đó cả 46 bệnh nhân được đánh giá mức độ tổn thương sụn khớp tại 6 vị trí của khớp theo bảng điểm Noyes, 21 bệnh nhân được đo thể tích sụn tại một diện khớp có mức độ tổn thương sụn nặng nhất (chủ yếu là vị trí lồi cầu trong xương đùi). Sau mổ 12-24 tháng, 36 bệnh nhân được chụp CHT đánh giá lại chiều dày sụn khớp theo bảng điểm Noyes, trong đó 21 bệnh nhân được đo lại thể tích sụn khớp tại đúng diện khớp đã đo trước mổ.

Kết quả thể tích sụn tại diện khớp khảo sát tăng và điểm Noyes giảm có ý nghĩa (xem Bảng 3.25). Ngoài ra, các tổn thương phù nề xương dưới sụn gần như mất hoàn toàn sau mổ 12-24 tháng.

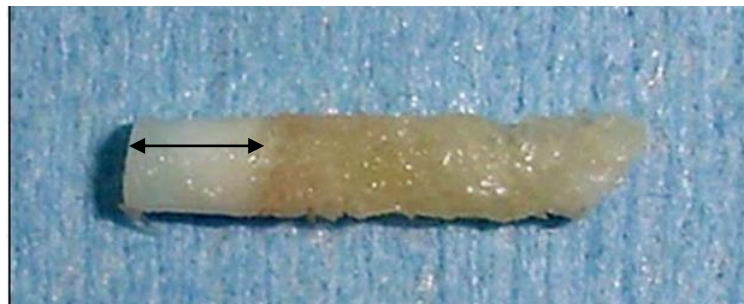
Dù biết rằng đánh giá sự phục hồi sụn khớp, tiêu chuẩn vàng là nội soi khớp hoặc mổ khớp kiểm chứng, qua đó sinh thiết làm mô bệnh học. Trong điều kiện nghiên cứu này, chúng tôi không có cơ hội nội soi hay mổ khớp bệnh nhân, mà chỉ đánh giá dựa vào sự cải thiện lâm sàng và thay đổi bề dày và thể tích sụn khớp qua chụp CHT. Mặt khác, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu ứng dụng dựa trên các nghiên cứu tiền lâm sàng và thử nghiệm lâm sàng trước đó, đã chứng minh khả năng tái tạo sụn hyaline của phương pháp.

Nghiên cứu của nhóm tác giả Saw K.Y và cộng sự điều trị cho 180 khớp gối thoái hóa độ từ độ II-IV bằng nội soi tạo tổn thương dưới sụn và tiêm TBG tạo máu, 5 bệnh nhân tình nguyện nội soi khớp kiểm tra và làm sinh thiết sau mổ 20 tháng. Kết quả sụn mới hình thành có bề mặt nhẵn, mịn, không nhìn thấy ranh giới giữa sụn mới phục hồi và sụn lành (Hình 4.6). Qua mẫu sinh thiết với đường kính 2mm, thấy rõ lớp sụn mới có chiều dày >2mm và hòa hợp tốt với lớp xương dưới sụn (Hình 4.7). Khi nhuộm hóa mô miễn dịch với thuốc nhuộm hematoxylin, eosin (H&E) và Safranin-O cho thấy cấu trúc sụn khớp mới là sụn hyaline (Hình 4.8). Trên phim Xquang và CHT, khe khớp tăng so với trước mổ (Hình 4.9), phần khuyết sụn đã được phục hồi (Hình 4.10) [53].



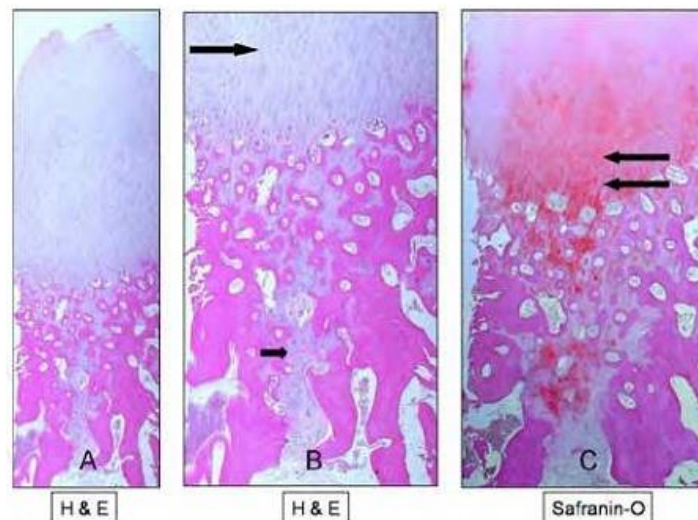
Hình 4.6. Sụn Tỏ thương trong mỡ (A) và sụn phục hồi sau mỡ 20 tháng (B) qua nội soi khớp

Nguồn: theo Saw K.Y (2011)[53].



Hình 4.7. Mẫu sinh thiết từ vùng sụn mới tái tạo: thấy ranh giới rõ rệt giữa phần sụn mới (mũi tên) và xương dưới sụn

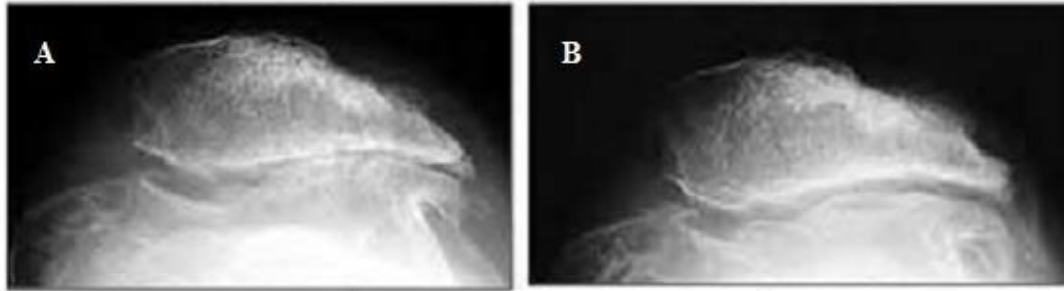
Nguồn: theo Saw K.Y [53].



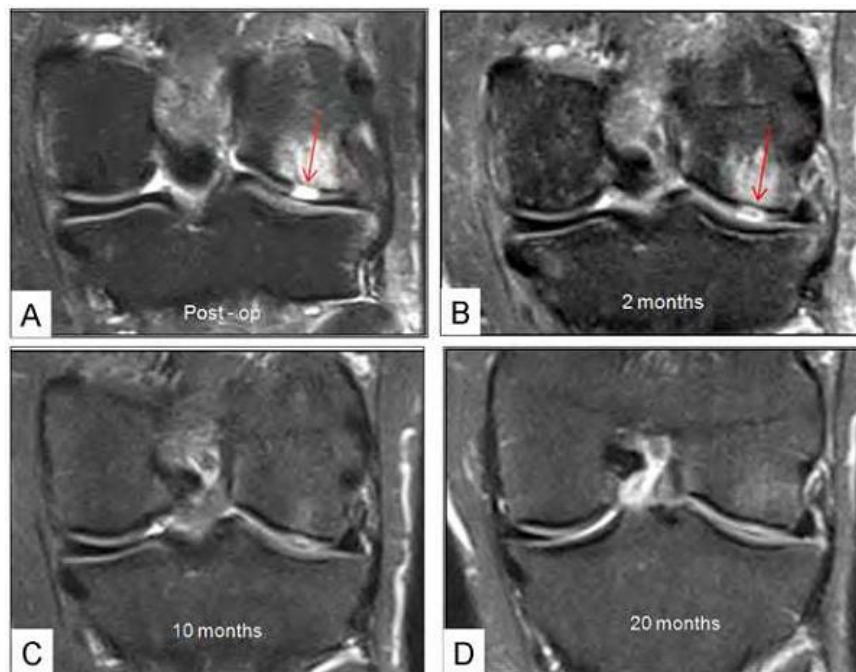
Hình 4.8. Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy cấu trúc sụn khớp mới là sụn hyaline: (A) mẫu nhuộm H&E được lấy tại vị trí tổn thương sụn trước mỡ. (B) mẫu nhuộm H&E được lấy tại vị trí sụn mới phục hồi sau 20 tháng, thấy các tế bào sụn chưa trưởng thành xuất hiện ở lớp sâu (mũi tên ngắn), càng lên gần bề mặt diện khớp, các tế bào sụn

càng trưởng thành (mũi tên dài). (C) trên mẫu nhuộm safranin-O cho thấy độ tập trung cao của thành phần proteoglycans, hiển thị bằng màu đỏ (hai mũi tên)

Nguồn: theo Saw K.Y [53].



Hình 4.9. Thay đổi khe khớp trước (A) và sau điều trị (B) trên phim Xquang thường
Nguồn: theo Saw K.Y [53].



Hình 4.10. Hình ảnh CHT trước điều trị (A) và thay đổi bề dày sụn sau điều trị 2 tháng (B), 10 tháng (C) và 20 tháng (D)

Nguồn: theo Saw K.Y [53].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu ứng dụng điều trị cho 46 bệnh nhân THKG độ II và độ III bằng nội soi tạo tổn thương dưới sụn và ghép khối tế bào gốc tủy xương tự thân tại Viện Chấn thương Chỉnh hình, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, với sự phối hợp của khoa Huyết Học và khoa Chẩn đoán Hình ảnh, Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm một số chỉ số tế bào tủy xương và khối tế bào gốc tách từ dịch tủy xương của 46 bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

- Số lượng tế bào có nhân tủy xương trung bình là $69,03 \pm 49,86$ G/L
- Số lượng tế bào gốc CD34(+) tủy xương trung bình là $0,56 \pm 0,93$ G/L, tỷ lệ tế bào gốc CD34(+) tủy xương trung bình chiếm $0,71 \pm 0,78\%$.
- Số lượng tế bào đơn nhân tương quan tỷ lệ nghịch với tuổi bệnh nhân. Số lượng và tỷ lệ tế bào CD34(+) không có sự khác biệt giữa hai nhóm trên và dưới 55 tuổi, ở hai nhóm tuổi trên và dưới 50 tuổi, có sự tương quan tỷ lệ nghịch giữa tuổi và số lượng, tỷ lệ tế bào CD34(+), nghĩa là tuổi càng cao, tỷ lệ và số lượng tế bào gốc CD34(+) càng thấp.
- Trong khối tế bào gốc tủy xương tự thân sau khi tách và cô đặc từ 120ml dịch tủy xương, tỷ lệ tế bào gốc CD34(+) tăng so với trước khi tách, chiếm $1,44 \pm 0,67\%$. Tổng số lượng tế bào gốc CD34(+) được tiêm vào khớp gối bệnh nhân trung bình là $8,15 \pm 5,5 \times 10^6$ tế bào. Số lượng tiểu cầu trong khối tế bào gốc, được tiêm vào khớp gối trung bình là $468,26 \pm 306,24$ G/L.
- Có mối tương quan tỷ lệ thuận giữa số lượng tế bào CD34(+) và số lượng tế bào có nhân ($r = 0,72, p < 0,05$).
- Số lượng cụm CFU-F thu được khi nuôi cấy từ 1×10^6 tế bào trong khối tế bào gốc tủy xương trung bình là $43,17 \pm 25,23$ cụm, số lượng tế bào tạo

cụm CFU-F được tiêm vào khớp gối trung bình là 33343,88 (2838-226980) cụm.

- Có mối tương quan tỷ lệ thuận giữa số lượng tế bào tạo cụm CFU-F với số lượng tế bào đơn nhân trong khối tế bào gốc tủy xương ($r = 0,27$), và tỷ lệ nghịch giữa số lượng tế bào tạo cụm CFU-F với tuổi bệnh nhân ($r = -0,06$).

2. Kết quả điều trị thoái hóa khớp gối bằng nội soi tạo tổn thương dưới sụn và ghép khối tế bào gốc tủy xương tự thân.

- Đây là một phương pháp điều trị ít xâm lấn, phục hồi sụn khớp, an toàn, không gặp các biến chứng.
- Triệu chứng lâm sàng được cải thiện sau mổ, trong đó mức độ đau gối ở trạng thái nghỉ ngơi được cải thiện sớm sau mổ 1 tháng, cụ thể điểm VAS trung bình từ 2,77 xuống 2,37 ($p < 0,05$). Ở trạng thái vận động, đánh giá ở các thời điểm sau mổ 6, 12, 18 và 24 tháng, mức độ đau gối đều giảm, với điểm VAS trung bình tương ứng là 3,67; 2,77; 2,1 và 1,7.
- Chức năng khớp gối được cải thiện sau mổ, cụ thể điểm KOOS tăng dần tại các thời điểm đánh giá sau mổ. Điểm KOOS trung bình chung trước mổ là 36,34, sau mổ 6, 12, 18 và 24 tháng, điểm KOOS trung bình chung lần lượt là 55,2; 64; 70,88 và 74,62.
- Điểm KOOS tăng tỷ lệ thuận với tế bào tạo cụm CFU-F, nghĩa là số lượng tế bào tạo cụm CFU-F càng tăng thì mức độ cải thiện chức năng khớp gối càng tăng.
- Có sự phục hồi bề dày sụn khớp trên phim CHT sau mổ 12-24 tháng, cụ thể điểm Noyes trước mổ trung bình là $12 \pm 1,46$ điểm, sau mổ 12-24 tháng, điểm Noyes trung bình là $7 \pm 1,5$ điểm. Thể tích sụn tăng từ trung bình $0,45 \pm 0,2629 \text{ cm}^3$ trước mổ, lên trung bình $0,55 \pm 0,2901 \text{ cm}^3$ sau mổ 12-24 tháng.

KIẾN NGHỊ

Dựa trên các kết quả thu được từ nghiên cứu này, chúng tôi có một số kiến nghị:

- Tiếp tục nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn.

- Tiến tới áp dụng kỹ thuật chụp cộng hưởng từ đánh giá cấu trúc sinh học sụn khớp, giúp làm rõ hơn vai trò của tế bào gốc tủy xương trong quá trình tái tạo sụn khớp

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Vĩnh Ngọc, Trần Ngọc Ân, Nguyễn Thu Hiền (2002). Đánh giá tình hình bệnh khớp tại Khoa xương khớp-bệnh viện Bạch Mai trong 10 năm 1991-2000. *NXB Y học*
2. Trần Ngọc Ân (1995). Hư khớp và hư cột sống, bệnh thấp khớp. 193-209.
3. Christopher J (2011). The Use of Mesenchymal Stem Cells in Orthopedics: Review of the Literature, Current Research, and Regulatory Landscape. *Journal of American Physicians and Surgeons*, 16(2).
4. John C, Richmond M (2008). Surgery for Osteoarthritis of the Knee. *Rheum Dis Clin N Am*, 34, 815–825.
5. Richmond J.C (2013). Surgery for osteoarthritis of the knee. *Rheum Dis Clin North Am*, 39(1), 203-11
6. Wakitani S, Goto T, Pineda S.J et al (1994). Mesenchymal cell-based repair of large, full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am*, 76(4), 579-92.
7. Wakitani S, Okabe T, Horibe S et al (2011). Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months. *J Tissue Eng Regen Med*, 5(2), 146-50.
8. Centeno C.J, Schultz J.R, Cheever M et al (2011). Safety and complications reporting update on the re-implantation of culture-expanded mesenchymal stem cells using autologous platelet lysate technique. *Curr Stem Cell Res Ther*, 6(4), 368-78.
9. Nguyễn Mạnh Khánh (2011). *Nghiên cứu ứng dụng ghép tế bào gốc tủy xương tự thân điều trị chậm liền xương, khớp giả thân xương chày*. Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân Y.
10. Nguyễn Thanh Bình , Nguyễn Thị Thu Hà, Lý Tuấn Khải và Cs (2011) Điều trị hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi bằng ghép tế bào gốc tủy xương tự thân. *Tạp chí nghiên cứu Y học*, 73(2), 12-18.
11. Nguyễn Thị Thu Hà (2011). *Nghiên cứu xây dựng qui trình sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân để điều trị các tổn thương cơ, khớp, xương khó liền*. Đề tài Độc lập cấp Nhà nước, mã số ĐTĐL.2008 T/15, Bệnh viện TWQĐ 108 chủ trì, đã nghiệm thu tháng 12/ 2011

12. Trịnh Văn Minh (199). Giải phẫu người. *NXB YHoc*, tập 1, 264-270.
13. Justus G, Julius K, Luer B (2010). Articular Cartilage Defects : A Histological and Biomechanical Study in Sheep Cell-Laden and Cell-Free Matrix-Induced Chondrogenesis versus Microfracture for the Treatment of.
14. Miguel Ángel Saavedra (2012). Clinical Anatomy of the Knee. *Reumatol Clin*.
15. Hirokawa S (2010). Biomechanics of the knee joint: a critical review. *21(2)*, 79-135.
16. Lu X.L, Mow V.C (2008). Biomechanics of articular cartilage and determination of material properties. *Med Sci Sports Exerc*, 40(2), 193-9.
17. Anne C, Bay Jensen (2012). Role of hormones in cartilage and joint metabolism: understanding an unhealthy metabolic phenotype in osteoarthritis. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 20(5), 578-586.
18. Nguyễn Thị Ái (2006). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thoái hóa khớp gối*. Luận văn Thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội.
19. Horton W.E, Bennion J.P, Yang L et al (2006). Cellular, molecular, and matrix changes in cartilage during aging and osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 6(4), 379-381.
20. Linda J, Sandell, Thomas Aigner (2001). Articular cartilage and changes in arthritis An introduction: Cell biology of osteoarthritis Articular cartilage and changes in arthritis An introduction: Cell biology of osteoarthritis. *Arthritis Res*, 3, 107–113.
21. Shuckett R, Malesud C.J, Goldberg V.M (1988). Changes in proteoglycans of human osteoarthritic cartilage maintained in explant culture: implications for understanding repair in osteoarthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*, 77, 7-12.
22. Brandt K.D, Fife R.S (1991). Radiographic grading of the severity of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 34, 1381–1386.
23. Colton CL (1988). Magnetic Imaging of the knee. *J Bone Joint Surg*, 70-B, 859.
24. Recht M.P, Resnick D (1994). MR imaging of articular cartilage: current status and future directions. *AJR*, 163, 283-290.

25. Lâm Khánh, Tống Thị Thu Hằng, Phạm Đình Sáng và Cs (2011). Đánh giá độ chính xác của phép đo thể tích của phần mềm 3D-Doctor trên mô hình thực nghiệm và xây dựng khoảng tin cậy để đánh giá kỹ năng của người sử dụng phần mềm. *Tạp chí Y Dược học quân sự*, (4), 55-57.
26. Nguyễn Mai Hồng (2001). *Nghiên cứu giá trị của nội soi trong chẩn đoán và điều trị thoái hóa khớp gối*. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp 2, Đại học Y Hà Nội.
27. Altman R (1986). ACR Clinical Classification Criteria for Osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* **29**(1039), 1986
28. Radrigo Campos (2011). Assessment of reproducibility of the Outerbridge and FSA classifications for chondral lesions of the knee. *Rev Bras Ortop*, 46(3), 266-69.
29. Mainil-Varlet¹ T, Aigner A, Brittberg M (2002). The International Cartilage Repair Society (ICRS) -Histological Visual Scale. *European Cells and Materials*, 4(1), 10.
30. Kellgren J.H, Lawrence J.S (1957). Radiologic assessment of osteoarthritis. *Rheum Dis*, 16, 494–501.
31. Sylvain R, Duc M.D, Christian W.A (2007). Articular Cartilage Defects Detected with 3D Water-Excitation True FISP: Prospective Comparison with Sequences Commonly Used for Knee Imaging. *RSNA*, 245(1), 218.
32. Brett Levine M (2003). Treatment Options for Osteoarthritis of the Knee. *Clinician's Guide, AHRQ Pub*, 09-EHC0, 10-3.
33. Robert T, Bashaw P (2005). Rehabilitation of the Osteoarthritic Patient: Focus on the Knee. *Clin Sports Med*, 24, 101 – 131.
34. Giori N.J (2004). Load-shifting brace treatment for osteoarthritis of the knee: a minimum 1/2-year follow-up study. *J Rehabil Res Dev*, 41(2), 187-94.
35. Rockville, M.D (2005). *Choosing Pain Medicine for Osteoarthritis: A Guide for Consumers*, in *Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Consumers*.
36. Wang Y, Prentice L.F, Vitetta L et al (2004). The effect of nutritional supplements on osteoarthritis. *Altern Med Rev*, 9(3), 275-96.
37. Cianflocco A.J (2013). Viscosupplementation in patients with osteoarthritis of the knee. *Postgrad Med*, 125(1), 97-105.

38. Burnouf T, Goubran H.A, Chen T.M (2013). Blood-derived biomaterials and platelet growth factors in regenerative medicine. *Blood Rev*, 27(2), 77-89.
39. Chang R.W, Stulberg S.D (1993). A randomised controlled trial of arthroscopic surgery versus closed needle joint lavage for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis and Rheumatism*, 36, 289–96.
40. Moseley J.B, Petersen N.J, Menke T.J (2002). A controlled trial of arthroscopic surgery for osteoarthritis of the knee. *Engl J Med*, 347(2), 81-8.
41. Steadman J.R, Rodkey W.G, Rodrigo J.J (2001). Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res*, 391, 362-9.
42. Mithoefer K, Williams R.J, Warren R.F (2005). The microfracture technique for the treatment of articular cartilage lesions in the knee. A prospective cohort study. *J Bone Joint Surg Am*, 87(9), 1911-20.
43. Steadman J.R, Rodkey W.G, Rodrigo J.J (2001). Microfracture: surgical technique and rehabilitation to treat chondral defects. *Clin Orthop Relat Res*, 391, 362-9
44. Brittberg M (2008). Autologous chondrocyte implantation--technique and long-term follow-up. *Injury*, 39 Suppl, S40-9.
45. Matsusue Y, Kotake T, Nakagawa Y (2001). Arthroscopic osteochondral autograft transplantation for chondral lesion of the tibial plateau of the knee. *Arthroscopy*, 17(6), 653-9.
46. Coventry M.B (1989). Osteotomy of the upper portion of the tibia for degenerative arthritis of the knee. A preliminary report. *Clin Orthop Relat Res*, (248), 4-8.
47. Pfahler M, Lutz C, Anetzberger H et al (2013). Long-term results of high tibial osteotomy for medial osteoarthritis of the knee. *Acta Chir Belg*, 103(6), 603-6.
48. Ruxanda A, Grecu D, Surlin V et al (2005). Lower limb varicosity in patients, with indication for total knee arthroplasty. *Chirurgia (Bucur)*, 100(3), 251-4.
49. Bauwens K, Matthes G, Wich M et al (2007). Navigated total knee replacement. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am*, 89(2), 261-9.
50. Borus, T, Thornhill T (2008). Unicompartmental knee arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg*, 16(1), 9-18.

51. Sisto D.J, Mitchell I.L (2005). UniSpacer arthroplasty of the knee. *J Bone Joint Surg Am*, 87(8), 1706-11.
52. Centeno C, Christopher J (2008). Increased Knee Cartilage Volume in Degenerative Joint Disease using Percutaneously Implanted, Autologous Mesenchymal Stem Cells. *Pain Physician*, 11(3), 343-353
53. Saw K.Y, Anz A, Tay et al (2011). Articular Cartilage Regeneration with Stem Cells. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 27(4), 493-506.
54. Steadman J.R, Rodkey W.G, Briggs K.K (2002). Microfracture to treat full-thickness chondral defects: surgical technique, rehabilitation, and outcomes. *J Knee Surg*, 15(3), 170-6.
55. Wakitani S, Mitsuoka T, Nakamura N et al (2004). Autologous bone marrow stromal cell transplantation for repair of full-thickness articular cartilage defects in human patellae: two case reports. *Cell Transplant*, 13(5), 595-600.
56. Nguyễn Thị Thu Hà (2004). Tế bào gốc và khả năng sử dụng tế bào gốc trong điều trị. *Y học Việt nam*, 302(9), 320.
57. Nguyễn Thị Thu Hà (2004). Tế bào gốc và ứng dụng trong y sinh học. *Tạp chí Nghiên cứu Y Học, phụ bản*, 32(6), 13-26.
58. Nguyễn Thị Thu Hà (2006). Tế bào gốc tạo máu. *Tạp chí Y Dược lâm sàng BV 108*, 1(1), 13-17.
59. Muschler G.F, Nakamoto C, Griffith L.G (2004). Engineering principles of clinical cell-based tissue engineering. *J Bone Joint Surg Am*, 86-A(7), 1541-58.
60. Itskovitz-Eldor J (2000). Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies compromising the three embryonic germ layers. *Mol Med*, 6(2), 88-95.
61. Thomson J.A, Itskovitz-Eldor J, Shapiro S.S et al (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282(5391), 1145-7.
62. Grompe M (2002). Adult versus embryonic stem cells: it's still a tie. *Mol Ther*, 6(3), 303-5.
63. Korbiling M, Estrov Z (2003). Adult stem cells for tissue repair - a new therapeutic concept? *N Engl J Med*, 349(6), 570-82.

64. Itskovitz-Eldor M, Schuldiner D, Karsenti A (2000). Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies.
65. Nejadnik H, Hui J.H, Feng Choong, E.P et al (2010). Autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cells versus autologous chondrocyte implantation: an observational cohort study. *Am J Sports Med*, 38(6), 1110-6.
66. Mareschi K, Biasin E, Piacibello W et al (2001). Isolation of human mesenchymal stem cells: bone marrow versus umbilical cord blood. *Haematologica*, 86(10), 1099-100.
67. Tuan R.S, Boland G, Tuli R (2003). Adult mesenchymal stem cells and cell-based tissue engineering. *Arthritis Res Ther*, 5(1), 32-45.
68. Philipp Niemeyer, Katharina Fechner, Stefan Milz et al (2010). Comparison of mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue for bone regeneration in a critical size defect of the sheep tibia. *Biomaterials*, 31, 3572–3579.
69. Clarke B (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3 Suppl 3, S131-9.
70. Currey JD (2002). Bones: Structure and Mechanics. *Princeton University Press*.
71. Frisén J (2002). Stem cell plasticity? *Neuron*, 35(3), 415-8.
72. Krause D.S, Theise N.D, Collector M.I et al (2001). Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell. *Cells*, 105(3), 369-77.
73. Nguyễn Thị Thu Hà (2010). Hiệu quả ghép tế bào gốc tủy xương lên quá trình liền xương trong điều trị khớp giả thân xương chày. *Kỹ yếu hội thảo nghiên cứu ứng dụng tế bào gốc trong Y học*, 47-56.
74. Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Thanh Bình, Lý Tuấn Khải và Cs (2010). Hiệu quả sử dụng tế bào gốc tủy xương tự thân trong điều trị khớp giả, hoại tử vô khuẩn chỏm xương đùi và kéo dài chi. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 405 (Số đặc biệt), 33-40.
75. Pittenger M.F, Jaiswal RK, Jaiswal N et al (2000). Adult human mesenchymal stem cell differentiation to the osteogenic or adipogenic lineage is regulated by mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 275(13), 9645-52.
76. Pride HK (1959). A method of resurfacing osteoarthritic knee joint. *J Bone Joint Surg Br*, 40B, 618-9.

77. Frederic M.D, Shapiro F, Koide S et al (1993). Cell Origin and Differentiation in the Repair of Full-Thickness Defects of Articular Cartilage. *Journal of bone and joint Surgery*, 75-A(4).
78. Jean C.B, Marc (2010). Mesenchymal stem cells for cartilage repair. *European project ADIPOA 2010-2013*.
79. Black L.L, Gaynor J, Gahring D et al (2007). Regenerative Cells on Lameness in Dogs with Chronic Osteoarthritis of the Coxofemoral Joints: A Randomized, Double-Blinded, Multicenter Controlled Trial. *Veterinary*, 1–13.
80. Gimble J, Gullak F, Bunnell B (2010). Clinical and preclinical translation of cell-based therapies using adipose tissue-derived cells. *Stem Cell Res Ther*, 1-8.
81. Rodriguez J.P, Murphy M.P, Hong S et al (2012). Autologous stromal vascular fraction therapy for rheumatoid arthritis: rationale and clinical safety. *Int Arch Med*, 5.
82. Black L.L, Gaynor J, Adams C et al (2008). Effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem and regenerative cells on clinical signs of chronic osteoarthritis of the elbow joint in dogs. *Vet Ther*, 9(3), 192-200.
83. Centeno C.J, Kisiday J (2006). Partial regeneration of the human hip via autologous bone marrow nucleated cell transfer: A case study. *Pain Physician*, 9, 253–6.
84. Pak J (2011). Regeneration of human bones in hip osteonecrosis and human cartilage in knee osteoarthritis with autologous adipose-tissue-derived stem cells: a case series. *J Med Case Rep*, 5, 296.
85. Davatchi F, Abdollahi B.S, Mohyeddin M. et al (2011). Mesenchymal stem cell therapy for knee osteoarthritis. Preliminary report of four patients. *Int J Rheum Dis*, 14(2), 211-5.
86. Emadedin M, Aghdami N, Taghiyar L et al (2012). Intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in six patients with knee osteoarthritis. *Arch Iran Med*, 15(7), 422-8.
87. Murphy J.M Aghdami N, Taghiyar L et al (2003). Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 48(12), 3464-74.
88. Im G.I, Kim D.Y, Shin J.H et al (2001). Repair of cartilage defect in the rabbit with cultured mesenchymal stem cells from bone marrow. *J Bone Joint Surg Br*, 83(2), 289-94.

89. Oliveira J.T (2010). Injectable gellan gum hydrogels with autologous cells for the treatment of rabbit articular cartilage defects. *J Orthop Res*, 28(9), 1193-9.
90. Mokbel A, Shamaa A.A, Sabry D et al (2011). Homing and efficacy of intra-articular injection of autologous mesenchymal stem cells in experimental chondral defects in dogs. *Clin Exp Rheumatol*, 29(2), 275-84.
91. Lee K.B, Hui J.H, Song I.C et al (2007). Injectable mesenchymal stem cell therapy for large cartilage defects--a porcine model. *Stem Cells*, 25(11), 2964-71.
92. Michiko Hirose (2010). Generation of Induced Pluripotent Stem Cells in Rabbits. *Journal of Biological Chemistry*, 285, 31362-31369.
93. Kristjansson B, Honsawek S (2014). Current perspectives in mesenchymal stem cell therapies for osteoarthritis. *Stem Cells Int*, 2014, 194318.
94. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T et al (2002). Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage*, 2002. 10(3), 199-206.
95. Wakitani S, Okabe T, Horibe S et al et al (2011). Safety of autologous bone marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation for cartilage repair in 41 patients with 45 joints followed for up to 11 years and 5 months. *J Tissue Eng Regen Med*, 5(2), 146-50.
96. Centeno C.J (2010). Safety and complications reporting on the re-implantation of culture-expanded mesenchymal stem cells using autologous platelet lysate technique. *Curr Stem Cell Res Ther*, 5(1), 81-93.
97. Koh Y.G, Jo S.B, Kwon O.R et al (2013). Mesenchymal stem cell injections improve symptoms of knee osteoarthritis. *Arthroscopy*, 29(4), 748-55.
98. Wong K.L, Lee K.B, Tai B.C et al (2013). Injectable cultured bone marrow-derived mesenchymal stem cells in varus knees with cartilage defects undergoing high tibial osteotomy: a prospective, randomized controlled clinical trial with 2 years' follow-up. *Arthroscopy*, 29(12), 2020-8.
99. Kevin BL Lee, Victor TZ Wang, Yiong Huak Chan (2012). A Novel, Minimally-Invasive Technique of Cartilage Repair in the Human Knee Using Arthroscopic Microfracture and Injections of Mesenchymal Stem

Cells and Hyaluronic Acid—A Prospective Comparative Study on Safety and Short-Term Efficiency. *Med Singapore J*, 41(11), 511-517.

100. Bùi Hồng Thiên Khanh (2013). Điều trị thoái hóa khớp gối bằng tế bào gốc lấy từ mỡ tự thân. *Tạp chí Chấn thương Chính hình Việt Nam*, 2013. Số Đặc biệt, 135-137.
101. Mai Trọng Khoa, Nguyễn Thị Ngọc Lan, Nguyễn Mai Hồng và Cs (2015), Đánh giá kết quả phục hồi sụn khớp và cải thiện triệu chứng trên 48 khớp gối thoái hóa nguyên phát điều trị bằng liệu pháp tế bào gốc mô mỡ tự thân sau 6 tháng. *Y học Việt nam*. 429(Số Đặc biệt), 218-224
102. Youwei i Wang (2012). Safety of Mesenchymal Stem Cells for Clinical Application. *Stem Cells International*, 2012(652034), 4.
103. Nguyễn Thanh Bình (2011). *Nghiên cứu đặc tính và hiệu quả của khối tế bào gốc tự thân từ tuỷ xương trong điều trị một số tổn thương xương, khớp*. Luận án Tiến sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
104. Sylvain R, Duc M.D, Christian W.A (2007). Articular Cartilage Defects Detected with 3D Water-Excitation True FISP: Prospective Comparison with Sequences Commonly Used for Knee Imaging. *Radiology*, 245(1), 218.
105. Lâm Khánh, Tống Thị Thu Hằng, Dương Đình Toàn và Cs (2014). Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh cộng hưởng từ tổn thương sụn khớp trong thoái hóa khớp gối và dùng phần mềm OsiriX để lượng hóa tổn thương. *Tạp chí Y Dược học lâm sàng 108*, Số đặc biệt (1859-2872), 202-207.
106. Bierman H.R (1952). Bone marrow aspiration the posterior iliac crest, an additional safe site. *Calif Med*, 77(2), 138-9.
107. Sutherland D (1996). The ISHAGE guidelines for CD 34+ cell determination by flow cytometry. *J.Hematotherapy*, 5, 213-136.
108. Emer Clarke (2005). Culture of Human and Mouse Mesenchymal Cells. *Methods in Molecular Biology. Third Edition ed. Methods in Molecular Biology*, 290. 2005.
109. Ward B.D, Lubowitz J.H (2013). Basic knee arthroscopy part 1: patient positioning. *Arthrosc Tech*, 2(4), e497-9.
110. Gould D (2001). Visual Analogue Scale (VAS). *Journal of Clinical Nursing*, 2001(10), 697±706.

111. Bekkers J.E, Raijmakers N.J, Dhert W.J et al (2009). Validation of the Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) for the treatment of focal cartilage lesions. *Osteoarthritis Cartilage*, 17(11), 1434-9.
112. Roos E.M, Roos H.P (1988). Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure. *J Orthop Sports Phys Ther*, 28(2), 88-96.
113. Behzad Heidari (2011). Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features. *Caspian J Intern Med*, 2(2), 205-212.
114. Muraki S, Oka H, Akune T et al (2009). Prevalence of radiographic knee osteoarthritis and its association with knee pain in the elderly of Japanese population-based cohorts: the ROAD study. *Osteoarthritis Cartilage*, 17(9), 1137-43.
115. Sowers M, Jacobson, J.A, Jiang Y et al (2011). Associations of anatomical measures from MRI with radiographically defined knee osteoarthritis score, pain, and physical functioning. *J Bone Joint Surg Am*, 93(3), 241-51.
116. Cyrus s Cooper (1994). Occupational activity and osteoarthritis of the knee. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 53, 90-93
117. Morrison J.B (1970). The mechanics of the knee joint in relation to normal walking. *J Biomech*, 3, 51-61.
118. Graeme T, Harding, Cheryl L et al (2012). Body mass index affects knee joint mechanics during gait differently with and without moderate knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 20(11), 1234-1242.
119. Phùng Đức Nhật (2014). Thừa cân béo phì ở trẻ mẫu giáo quận 5 thành phố Hồ Chí Minh và hậu quả giáo dục sức khỏe. Luận án Tiến sỹ Y học.
120. Reed M.E, Villacis D.C, Hatch G.F et al (2013). 3.0-Tesla MRI and arthroscopy for assessment of knee articular cartilage lesions. *Orthopedics*, 36(8), e1060-4.
121. Widuchowsk K, Trzaska T (2007). Articular cartilage defects: Study of 25,124 knee arthroscopies. *The Knee*, 14(3), 177-182.
122. Slauterbeck J.R (2009). Geographic mapping of meniscus and cartilage lesions associated with anterior cruciate ligament injuries. *J Bone Joint Surg Am*, 91(9), 2094-103.

123. Morrison, J.B (1970). The mechanics of the knee joint in relation to normal walking. *J Biomech*, 3(1), 51-61.
124. Won C, Bae, Ph.D, Melanie M et al (2010). Topographic Patterns of Cartilage Lesions in Knee Osteoarthritis. *Cartilage*, 1(1), 10–19.
125. Takafumi Yokota, Kenji Oritani, Stefan Butz (1998). Markers for Hematopoietic Stem Cells: Histories and Recent Achievements. *Blood Rev*, 95, 2813-2820.
126. Đỗ Trung Phần (2009). Các giá trị sinh học về huyết học và miễn dịch huyết học (giai đoạn 1995-2005). Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng 2009. *Nhà xuất bản Y Học*.
127. Muschler G.F Boehm, Easley K et al (1979). Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg Am*, 79(11), 1699-709.
128. Valérie Gangji, J.P, Matos, C, De Maertelaer, V et al (2004). Treatment of osteonecrosis of the femoral head with implantation of autologous bone-marrow cells. *A pilot study. J Bone Joint Surg Am*, 86-A(6), 1153-60.
129. Hernandez P, Cortina L (2007). Autologous bone-marrow mononuclear cell implantation in patients with severe lower limb ischaemia: A comparison of using blood cell separator and Ficoll density gradient centrifugation. *Atherosclerosis*, 194, e52-e56.
130. Kanji S, Pompili V.J, Das H (2011). Plasticity and maintenance of hematopoietic stem cells during development. *Recent Pat Biotechnol*, 5(1), 40-53.
131. Barry F, Boynton R. E, Liu B et al (2001). Chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells from bone marrow: differentiation-dependent gene expression of matrix components. *Exp Cell Res*, 268(2), 189-200.
132. Weiss S, Hennig T, Bock R, Steck E et al (2010). Impact of growth factors and PTHrP on early and late chondrogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *J Cell Physiol*, 223, 84-93.
133. Gupta P.K, Das A. K, Chullikana A et al (2012). Mesenchymal stem cells for cartilage repair in osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther*, 3(4), 25.
134. Wynn RF, Hart CA, Corradi-Perini C (2004). A small proportion of mesenchymal stem cells strongly expresses functionally active CXCR4 receptor capable of promoting migration to bone marrow. *Blood*, 104, 2643-2645.

135. Caplan AI (2007). Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *J Cell Physiol*, 213, 341-347.
136. Lin Sun, Michaela R, Reagan (2010). Role of cartilage-forming cells in regenerative medicine for cartilage repair. *Orthopedics Research and Reviews*, 2, 88.
137. Murphy J.M, Fink D.J (2003). Stem cell therapy in a caprine model of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*, 48, 3464-3474.
138. Alfaqeh H, Norhamdan MY (2008). Cell based therapy for osteoarthritis in a sheep model: gross and histological assessment. *Med J Malaysia*, 63, 37-38.
139. Ahmed T.A, Hincke M.T (2010). Strategies for articular cartilage lesion repair and functional restoration. *Tissue Eng Part B Rev*, 16(3), 305-29.
140. Kevin BL Lee, Victor TZ Wang (2012). A Novel, Minimally-Invasive Technique of Cartilage Repair in the Human Knee Using Arthroscopic Microfracture and Injections of Mesenchymal Stem Cells and Hyaluronic Acid—A Prospective Comparative Study on Safety and Short-Term Efficiency. 41, 11.
141. Catacchio I, Berardi S, Reale A et al (2013). Evidence for bone marrow adult stem cell plasticity: properties, molecular mechanisms, negative aspects, and clinical applications of hematopoietic and mesenchymal stem cells transdifferentiation. *Stem Cells Int*, 2013, 589139.
142. Linschoten N.J, Johnson C.A (1997). Arthroscopic debridement of knee joint arthritis: effect of advancing articular degeneration. *J South Orthop Assoc*, 6(1) 25-36.
143. Shapiro F, Koide S, Glimcher M.J (1993). Cell origin and differentiation in the repair of full-thickness defects of articular cartilage. *J Bone Joint Surg Am*, 75(4), 532-53.
144. Chen J.L, Hunt P, McElvain M e. al (1997). Osteoblast Precursor Cells are found in CD34+ Cells from Human Bone Marrow. *Stem Cells Int*, 15, 368-377.
145. Hernigou P, Zilber S (2008). Bone marrow injection in hip osteonecrosis. *Tech Orthop*, 23, 18-25.
146. Hauser R.A. Orlofsky A (2013). Regenerative injection therapy with whole bone marrow aspirate for degenerative joint disease: a case series. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*, 6, 65-72.

147. Healey J.H, Zimmerman P. A, McDonnell J. M et al (1990). Percutaneous bone marrow grafting of delayed union and nonunion in cancer patients. *Clin Orthop Relat Res*, (256), 280-5.
148. Koh Y-G, Jo S.B, Kwon O.R (2013). Mesenchymal Stem Cell Injections Improve Symptoms of Knee Osteoarthritis. *The Journal of Arthroscopic and Related Surgery*, 1-8.
149. Nasser Aghdami, Maede Ghorbani Liastani, Mohsen Emadedin (2014). Repeated injection of autologous mesenchymal stem cells in patients with knee osteoarthritis: Randomized double blind clinical trial Royan Institute (RIMRO-TriaL). *J Stem Cell Res Ther*, 4, 9.
150. Cao Thi (2007). So sánh thời gian liền xương các gãy hở xương chày giữa có và không có ghép tủy xương tự thân vào ổ gãy. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 11(3), 163-168.
151. Emérito (2014). Intra-Articular Injection soft Mesenchymal Stem Cells for Knee Osteoarthritis. *The American Journal of Orthopedics*, (E285).
152. Henrik Gudbergesen (2012). MRI in Knee Osteoarthritis-Application in diet intervention. *Danish Medical Journal*, 1-13.
153. Guermazi A, Roemer F.W, Haugen I.K et al (2013). MRI-based semiquantitative scoring of joint pathology in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 9(4), 236-51.

Phụ lục 1

BỆNH ÁN MINH HỌA

BỆNH ÁN 1

Bệnh nhân Phan Thị Thu H, nữ, 60 tuổi, Hải Phòng, MHS: M17-2544.

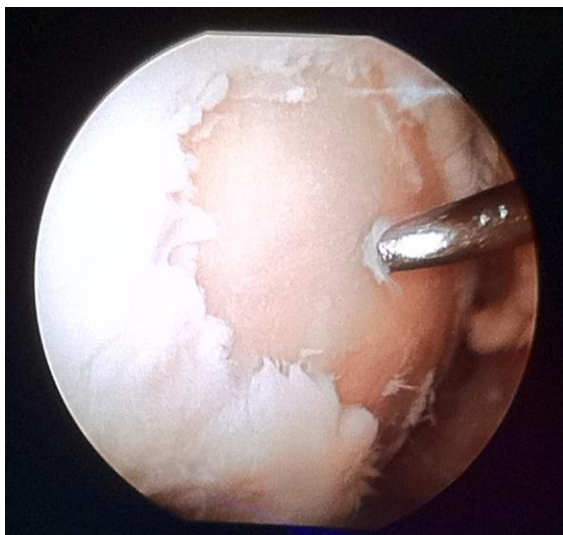
- Chẩn đoán: thoái hóa khớp gối trái tiên phát, độ III.

Điểm VAS đánh giá mức độ đau khớp gối trước mổ lúc vận động là 6 điểm, lúc nghỉ ngơi là 2,5 điểm. Điểm KOOS đánh giá chức năng khớp gối trước mổ là 37,37 điểm. Mức độ tổn thương sụn khớp đánh giá trên CHT theo thang điểm Noyes trước mổ là 14 điểm. Thể tích sụn diện khớp lồi cầu trong xương đùi (vị trí tổn thương sụn nặng nhất) đo được trước mổ là $0,3225\text{cm}^3$.



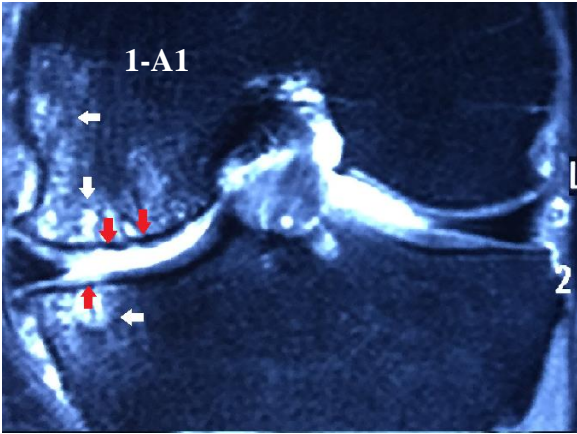
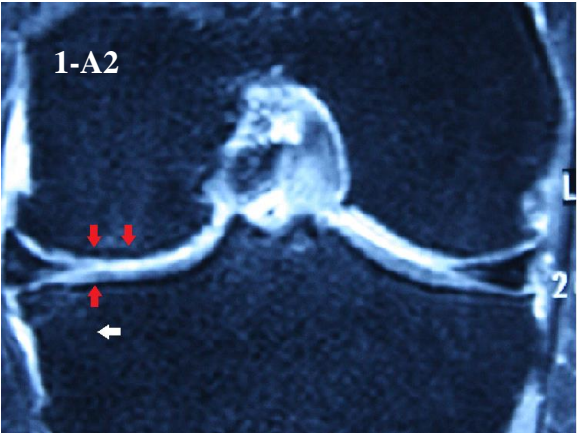
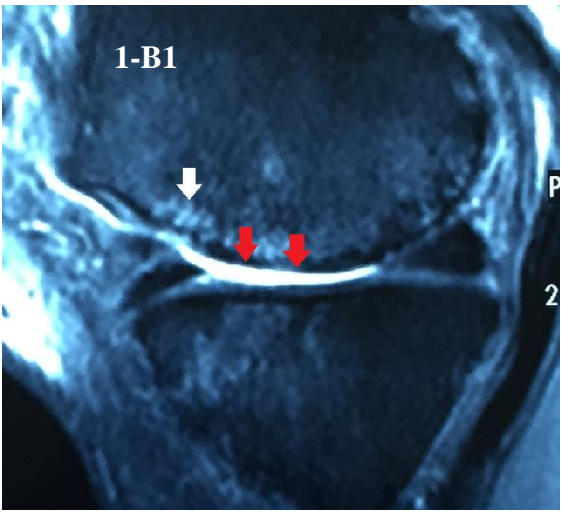
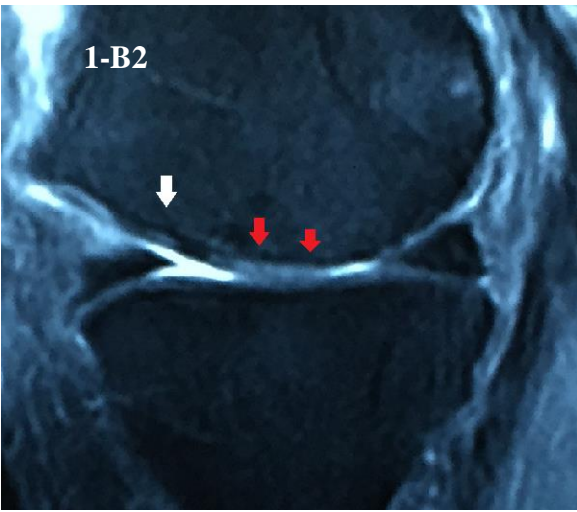
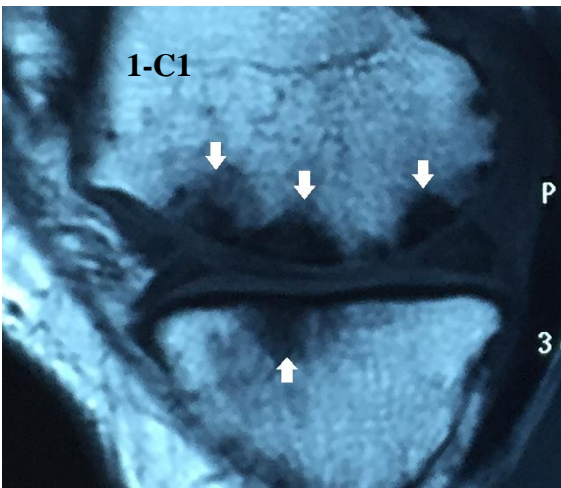
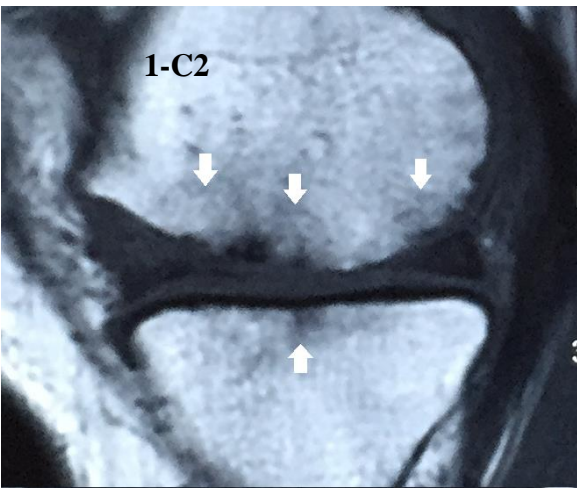
Hình phụ lục 1.1. Hình ảnh trên phim Xquang khớp gối cho thấy, hẹp khe khớp khoang trong rõ, có gai xương rìa khớp, đặc xương dưới sụn (được đánh giá là thoái hóa khớp độ III theo phân loại của Kellgren-Lawrence).

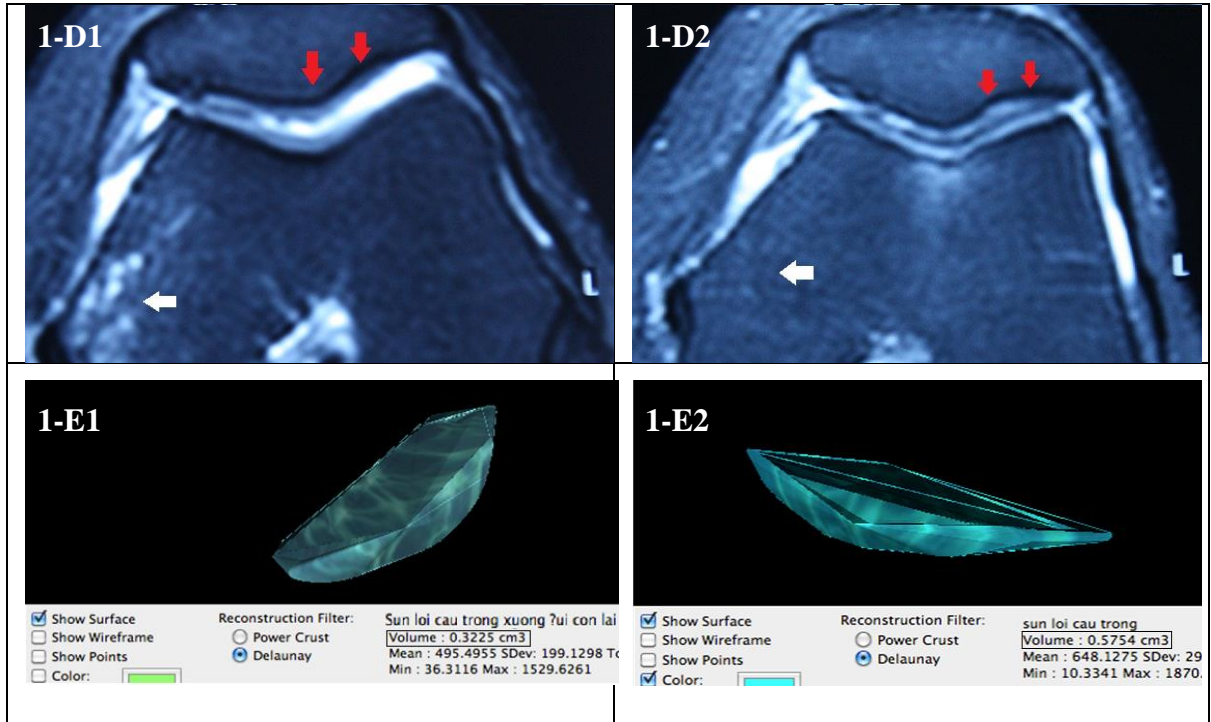
- Tổn thương sụn khớp trong mổ:



Hình phụ lục 1.2. Hình ảnh tổn thương sụn khớp quan sát được trong mổ nội soi khớp gối: diện khớp lồi cầu trong xương đùi mất toàn bộ bề dày sụn khớp, trên diện tích $>4\text{cm}^2$, để lộ hoàn toàn lớp xương dưới sụn (được đánh giá là độ IV theo Outerbridge)..

- Kỹ thuật:
 - Lấy dịch tủy xương: thể tích dịch tủy xương được thu gom là 120ml
 - Nội soi khớp: tổn thương sụn khớp nặng nhất là diện khớp lồi cầu trong xương đùi (độ IV), các diện khớp khác chủ yếu độ II. Có nhiều dị vật nhỏ là các mảnh vỡ của sụn khớp được lấy bỏ. Bơm rửa khớp gối, tạo tổn thương dưới sụn tại vị trí khuyết sụn của lồi cầu trong xương đùi.
 - Trong khối TBG được tiêm vào khớp gối gồm có: $2,539 \times 10^6$ tế bào CD34(+); $24,80 \times 10^3$ tế bào tạo cụm CFU-F và 59×10^9 tiểu cầu .
- Đánh giá kết quả sau mổ 18 tháng:
 - *Lâm sàng*: điểm VAS lúc vận động giảm còn 2 điểm, lúc nghỉ ngơi còn 1 điểm. KOOS tăng lên 71,71 điểm.
 - *Trên phim CHT*: điểm Noyes giảm còn 10 điểm. Thể tích sụn tại diện khớp lồi cầu trong xương đùi tăng lên $0,5754\text{cm}^3$.

Trước mổ	Sau mổ 18 tháng
<p>1-A1</p> 	<p>1-A2</p> 
<p>1-B1</p> 	<p>1-B2</p> 
<p>1-C1</p> 	<p>1-C2</p> 



Hình phụ lục 1.3. Hình ảnh trên phim CHT khớp gối trước và sau mổ 18 tháng: trước mổ, mất hết toàn bộ bề dày sụn khớp tại diện khớp lồi cầu trong xương đùi trên phim chụp đứng ngang (mũi tên đỏ, hình 1-A1) và đứng dọc (mũi tên đỏ, hình 1-B1), tương ứng độ 4 (theo phân độ của Noyes). Tổn thương một phần bề dày sụn trên diện khớp mâm chày ngoài, mâm chày trong, chèn đùi (mũi tên đỏ, hình 1-D1), tương ứng độ 1, 2 và độ 3 theo Noyes. Tổn thương phù tủy lan xuống đến lớp xương dưới sụn của lồi cầu đùi, mâm chày trong (mũi tên trắng, hình 1-A1, 1-B1, 1-C1 và 1-D1). Sau mổ 18 tháng, lớp sụn khớp đã được phục hồi một phần bề dày tại các diện khớp nói trên, thể hiện trên phim chụp ở cả ba bình diện đứng dọc, đứng ngang và cắt ngang (mũi tên đỏ, hình 1-A2, 1-B2 và 1-D2), chỉ còn độ 1 và 2 theo Noyes. Đồng thời phù tủy xương dưới sụn cũng mất dần tín hiệu (mũi tên trắng, hình 1-A2, 1-B2, 1-C2 và 1-D2). Thể tích sụn khớp đo được trước mổ là $0,3225\text{cm}^3$ (hình 1-E1), sau mổ đo được $0,5754\text{cm}^3$ (hình 1-E2).

BỆNH ÁN 2

Bệnh nhân Đặng Thị M, nữ, 45 tuổi, Hà Nội, MHS: M17-34597.

- Chẩn đoán: thoái hóa khớp gối trái tiên phát, độ II.

Điểm VAS đánh giá mức độ đau khớp gối trước mổ lúc vận động là 5 điểm, lúc nghỉ ngơi là 2 điểm. Điểm KOOS đánh giá chức năng khớp gối trước mổ là 38,95 điểm. Mức độ tổn thương sụn khớp đánh giá trên CHT theo điểm thang điểm Noyes, trước mổ là 12 điểm. Thể tích sụn diện khớp lồi cầu trong xương đùi đo được trước mổ là $0,8664\text{cm}^3$.



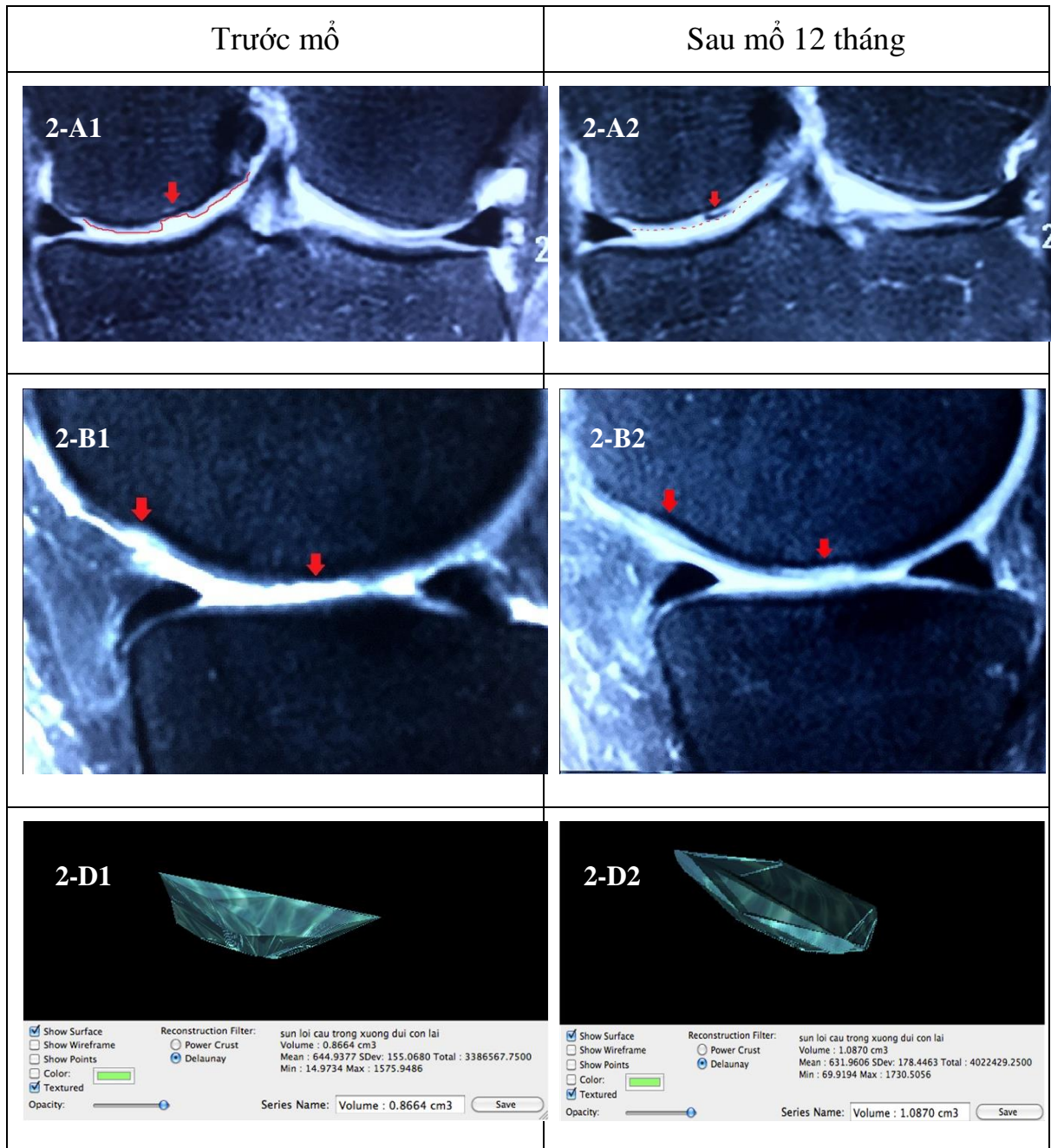
Hình phụ lục 2.1. Hình ảnh trên phim Xquang khớp gối cho thấy: hẹp nhẹ khe khớp khoang trong, có gai xương nhỏ rìa khớp (được đánh giá là độ II theo Kellgren-Lawrence).

- Tổn thương sụn khớp trong mổ:



Hình phụ lục 2.2. Hình ảnh tổn thương sụn khớp quan sát được trong: tại diện khớp lồi cầu trong xương đùi, sụn khớp tổn thương gần hết bề dày sụn, với diện tích 2-4cm² (được đánh giá là độ III theo Outerbridge).

- Kỹ thuật:
 - Lấy dịch tủy xương: thể tích dịch tủy xương được thu gom là 120ml
 - Nội soi khớp: tổn thương sụn khớp nặng nhất là diện khớp lồi cầu trong xương đùi (độ III), các diện khớp khác chủ yếu độ I và độ II. Bơm rửa khớp gối, tạo tổn thương dưới sụn tại vị trí khuyết sụn của lồi cầu trong xương đùi.
 - Khối TBG được tiêm vào khớp gối gồm: 7,618 x 10⁶ tế bào CD34(+); 10,07 x 10³ tế bào tạo cụm CFU-F và 95 x 10⁹ tiểu cầu.
- Sau mổ 12 tháng:
 - *Lâm sàng*: điểm VAS lúc vận động giảm còn 2 điểm, lúc nghỉ ngơi còn 1 điểm. KOOS tăng lên 69,68 điểm.
 - *Trên phim CHT*: điểm Noyes giảm còn 8 điểm. Thể tích sụn tại diện khớp lồi cầu trong xương đùi tăng lên 1,0870cm³.



Hình phụ lục 2.3. Hình ảnh phim CHT khớp gối trước và sau mổ 12 tháng: trước mổ, sụn khớp tổn thương hết bề dày sụn trên phim chụp đứng ngang và đứng dọc (mũi tên đỏ, hình 2-A1, 2-B1), tương ứng độ 4 theo phân độ của Noyes. Sau mổ 12 tháng, lớp sụn khớp tại vị trí nói trên đã được phục hồi một phần bề dày, tương ứng độ 2, thể hiện trên phim chụp ở cả hai bình diện đứng dọc, đứng ngang (mũi tên đỏ, hình 2-A2 và 2-B2). Thể tích sụn khớp đo được trước mổ là $0,8664\text{cm}^3$ (hình 2-D1), sau mổ đo được $1,0870\text{cm}^3$ (hình 2-D2).

Phụ lục 2:

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Số NC

Mã số B.A

I. HÀNH CHÍNH

1.1 Họ và tên: 1.2. Tuổi:

1.3. Giới:(1:Nam , 2: Nữ) 1.4. Nghề nghiệp:.....

1.5. BMI: (cân nặng.....kg; chiều cao.....m.).....

1.6. Địa chỉ:

Xóm, số nhà:..... Thôn, phố:.....

Xã, phường:..... Huyện, quận:.....

Tỉnh, thành phố:ĐT cố định:.....DD:.....

Email:.....

Địa chỉ người thân:

ĐT cố định: Di động:..... Email:.....

1.7. Ngày vào viện:..... 1.8. Ngày ra viện:.....

II. CHUYÊN MÔN

2.1. Triệu chứng lâm sàng trước mổ

2.1.1. Dấu hiệu lâm sàng chính:

Đau gối	<input type="checkbox"/>
Cứng gối buổi sáng (<30 phút)	<input type="checkbox"/>
Tiếng lục cục khớp gối	<input type="checkbox"/>
Dấu hiệu bào gổ	<input type="checkbox"/>

2.1.2. Mức độ đau (VAS) tại gối tổn thương:

Trạng thái	VAS
Vận động	
Nghỉ ngơi	

2.1.3. Gói phẫu thuật:

Phải	<input type="checkbox"/>
Trái	<input type="checkbox"/>
Hai bên	<input type="checkbox"/>

2.1.4. Đánh giá chức năng gối theo KOOS qua các biểu hiện lâm sàng:

Tiêu chí	Công thức tính	Tổng điểm
1. ĐAU (Pain)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ P1-P9} \times 100}{36}$	
2. TRIỆU CHỨNG KHÁC (Symptoms)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ S1-S7} \times 100}{28}$	
3. CÁC HOẠT ĐỘNG HẰNG NGÀY (Activities of Daily Living)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ A1-A17} \times 100}{68}$	
4. KHẢ NĂNG THỂ THAO (Sport & Rec)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ SP1-SP5} \times 100}{20}$	
5. CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG (Quality of life)	$100 - \frac{\text{Tổng điểm từ Q1-Q4} \times 100}{16}$	

2.1.5. Bệnh phối hợp:

Đái đường	<input type="checkbox"/>
Cao huyết áp	<input type="checkbox"/>
Khác	<input type="checkbox"/>
Không	<input type="checkbox"/>

2.2. Chẩn đoán hình ảnh trước mổ:

2.2.1. Phân độ thoái hóa khớp gối trên phim X-quang (theo Kellgren và Lawrence):

Độ I	<input type="checkbox"/>
Độ II	<input type="checkbox"/>
Độ III	<input type="checkbox"/>
Độ IV	<input type="checkbox"/>

2.2.2. Phân độ tổn thương sụn khớp trên MRI 1.5T (theo Noyes):

Vị trí tổn thương sụn	Mức độ tổn thương theo Noyes			
	1	2	3	4
LCTXĐ				
LCNXĐ				
Diện BC khớp chèn-đùi				
Diện LC khớp chèn-đùi				
MCT				
MCN				

2.2.3. Phân độ tổn thương sụn khớp trên MRI 3.0T (theo Noyes):

Vị trí tổn thương sụn	Mức độ tổn thương theo Noyes			
	1	2	3	4
LCTXĐ				
LCNXĐ				
Diện BC khớp chèn-đùi				
Diện LC khớp chèn-đùi				
MCT				
MCN				

2.2.4. Thể tích vùng khuyết sụn lớn nhất được đo bằng phần mềm OsiriX

	Vị trí đo thể tích vùng khuyết sụn			
	LCTXĐ	LCNXĐ	MCT	MCN
Thể tích vùng khuyết sụn ($X \pm SD$) (cm^3)				

2.3. Đặc điểm trong mô

2.3.1. Thời gian lấy DTX:

2.3.2. Thời gian nội soi khớp:

2.3.3. Thời gian từ khi lấy DTX đến khi bơm vào khớp gối:

2.3.4. Tai biến trong mổ:

2.3.5. Vị trí, diện tích và mức độ tổn thương sụn trong mổ

Vị trí	Diện tích và mức độ tổn thương theo Outerbridge											
	I			II			III			IV		
	≤ 1cm ²	1-4 cm ²	> 4cm ²	≤ 1cm ²	1-4 cm ²	> 4cm ²	≤ 1cm ²	1-4 cm ²	> 4cm ²	≤ 1cm ²	1-4 cm ²	> 4cm ²
LCT XĐ												
LCN XĐ												
Diện BC khớp C-Đ												
Diện LC khớp C-Đ												
MCT												
MCN												

2.3.6. Các tổn thương kèm theo:

Sụn chêm	Bình thường	<input type="checkbox"/>
	Thoái hóa	<input type="checkbox"/>
	Rách	<input type="checkbox"/>
Dây chằng chéo	Bình thường	<input type="checkbox"/>
	Thoái hóa	<input type="checkbox"/>
Gai xương		<input type="checkbox"/>
Kén		<input type="checkbox"/>
Viêm BHD		<input type="checkbox"/>
Dị vật		<input type="checkbox"/>

2.4. Đặc điểm tế bào tủy xương (TBTX) của BN

2.4.1. Đặc điểm tế bào tủy xương

Chỉ số TB	Đơn vị	Giá trị
Số lượng TB có nhân	G/L	

TB đơn nhân	G/L	
	%	
TB đa nhân	G/L	
	%	
Tỷ lệ TB CD34(+)	G/L	
	%	

2.4.2. Số lượng TBTX trước tách (150ml)

Chỉ số	Đơn vị	Giá trị
Tế bào có nhân tủy xương	G/L	
Tế bào đơn nhân	G/L	
	%	
Tế bào đa nhân	G/L	
	%	
Tế bào CD34(+) tủy xương	%	

2.4.3. Số lượng TBTX sau tách

Tế bào tủy xương	Số lượng (G/L)	Tỷ lệ %	Tổng số lượng TB ghép
Tế bào có nhân			
Tế bào đơn nhân			
Tế bào gốc CD34(+)			

2.4.4. Số tế bào trung mô (MSC) tủy xương (số tế bào tạo cụm CFU-F)

	Số lượng
Cụm CFU-F/10 ⁶ tế bào	
Cụm CFU-F/ml khối TBGTX	
Tế bào tạo cụm CFU-F được bơm vào khớp gối	

2.5. Diễn biến sau mổ

2.5.1. Thời gian hậu phẫu:

2.5.2. Thời gian nằm viện:

2.5.3. Thời gian bắt đầu tập phục hồi chức năng:

2.5.4. Các biến chứng sớm sau mổ:

Chảy máu vết mổ	<input type="checkbox"/>
Chảy máu tại vị trí lấy DTX	<input type="checkbox"/>
Phản ứng tại chỗ (vị trí lấy DTX)	<input type="checkbox"/>
Phản ứng tại chỗ (vị trí tiêm TBG)	<input type="checkbox"/>
Phản ứng toàn thân	<input type="checkbox"/>
Nhiễm trùng vết mổ nội soi gói	<input type="checkbox"/>
Nhiễm trùng tại vị trí lấy DTX	<input type="checkbox"/>
Khác	<input type="checkbox"/>
Không	<input type="checkbox"/>

2.6. Tình trạng lúc ra viện

Toàn thân	Sốt	<input type="checkbox"/>
	Không sốt	<input type="checkbox"/>
Tại gói	Tấy đỏ	<input type="checkbox"/>
	Bình thường	<input type="checkbox"/>
Tại vị trí lấy DTX	Tấy đỏ	<input type="checkbox"/>
	Bình thường	<input type="checkbox"/>

2.7. Kết quả điều trị

2.7.1. Biến chứng muộn sau mổ:

Biến chứng	<input type="checkbox"/>
Viêm khớp gói	<input type="checkbox"/>
Dính khớp	<input type="checkbox"/>
Khác	<input type="checkbox"/>
Không	<input type="checkbox"/>

2.7.2. Cải thiện tình trạng đau theo VAS

Trạng thái	VAS				
	SM 4 tuần	SM 6 tháng	SM 12 tháng	SM 12 tháng	SM >24 tháng
Vận động					
Nghỉ ngơi					

2.7.3. Kết quả cải thiện lâm sàng (theo KOOS)

Tiêu chí	Tổng điểm			
	SM 6 tháng	SM 12 tháng	SM 12 tháng	SM >24 tháng
1. Đau				
2. Triệu chứng tại gối				
3. Khả năng hoạt động hằng ngày				
4. Khả năng chơi thể thao				
5. Chất lượng cuộc sống				

2.7.4. Kết quả chụp MRI (1.5T) kiểm tra sau mổ

Vị trí tổn thương sụn	Mức độ tổn thương theo Noyes			
	1	2	3	4
LCTXĐ				
LCNXĐ				
Diện BC khớp chèn-đùi				
Diện LC khớp chèn-đùi				
MCT				
MCN				

2.7.5. Kết quả chụp MRI (3.0T) kiểm tra:

Vị trí tổn thương sụn	Mức độ tổn thương theo Noyes			
	1	2	3	4
LCTXĐ				
LCNXĐ				
Diện BC khớp chèn-đùi				

Diện LC khớp chèn-đùi				
MCT				
MCN				

2.7.6. Thể tích vùng khuyết sụn lớn nhất được đo bằng phần mềm OsiriX sau mổ..... tháng

	Vị trí đo thể tích vùng khuyết sụn			
	LCTXĐ	LCNXĐ	MCT	MCN
Thể tích vùng khuyết sụn ($X \pm SD$) (cm^3)				

Phụ lục 3:

BỘ CÂU HỎI ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG KHỚP GỐI THEO KOOS

Ngày đánh giá: / / (Thời điểm.....)

Họ tên bệnh nhân: Chữ ký.....

Họ tên người đánh giá: Chữ ký.....

(Ông/Bà hãy đánh dấu “ ✓ ” vào một ô (□) trả lời mà bạn cho là đúng. Một câu hỏi chỉ đánh dấu một ô. Trong trường hợp phân vân giữa các ý trả lời, ông/bà hãy đánh dấu vào ô trả lời cho là đúng nhất)

I. Các triệu chứng (Symptoms): Bạn hãy trả lời câu hỏi dựa vào cảm nhận của bạn về gối của mình trong một tuần trở lại đây.

S1: Gối bạn có bị sưng không?

Không bao giờ	Rất ít	Thỉnh thoảng	Rất hay	Thương xuyên
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

S2: Bạn có cảm nhận tiếng lục cục hay có sự cọ xát trong khớp gối khi vận động không?

Không bao giờ	Rất ít	Thỉnh thoảng	Rất hay	Thương xuyên
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

S3: Bạn có thấy gối bị kẹt hay bứt rứt khi vận động không?

Không bao giờ	Rất ít	Thỉnh thoảng	Rất hay	Thương xuyên
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

S4: Bạn có thể duỗi thẳng gối hết mức được không?

Không bao giờ	Rất ít	Thỉnh thoảng	Rất hay	Thương xuyên
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

S5: Bạn có thể gấp gối tối đa (ngồi xổm) được không?

Không bao giờ	Rất ít	Thỉnh thoảng	Rất hay	Thương xuyên
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

II. Cứng khớp (Stiffness):

S6: Mức độ cứng khớp gối buổi sáng sau ngủ dậy?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

S7: Mức độ cứng khớp gối sau khi ngồi, nằm, nghỉ ngơi?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

III. Đau gối (Pain):

P1: Bạn có hay bị đau gối không?

Không bao giờ	Hằng tháng	Hằng tuần	Hằng ngày	Thường xuyên
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

Mức độ đau của bạn trong một tuần gần đây như thế nào khi làm các động tác:

P2: Khi xoay gối (chéo chân)?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

P3: Khi duỗi gối tối đa?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

P4: Khi gấp gối tối đa?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

P5: Khi bước trên mặt phẳng?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

P6: Khi lên xuống cầu thang?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

P7: Khi đi ngủ (nằm trên giường)?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

P8: Khi ngồi hoặc nằm?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

P9: Khi đứng thẳng?

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

IV. Khả năng sinh hoạt hằng ngày (ADL)

A1. Khó khăn khi lên cầu thang

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A2. Khó khăn khi xuống cầu thang

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A3. Khó khăn khi đứng dậy sau khi ngồi

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A4. Khó khăn khi đứng

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A5. Khó khăn khi cúi (nhặt vật trên nền nhà)

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A6. Khó khăn khi bước trên nền phẳng

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A7. Khó khăn khi bước lên hoặc bước xuống xe ô tô

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A8. Khó khăn khi đi chợ

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
-------	-----	-----	------	------------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A9. Khó khăn khi đi tắt

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A10. Khó khăn khi bước xuống giường

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A11. Khó khăn khi cởi tất

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A12. Khó khăn khi nằm trở mình

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A13. Khó khăn khi vào buồng tắm

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A14. Khó khăn khi ngồi

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A15. Khó khăn khi vào hoặc ra nhà vệ sinh

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A16. Khó khăn khi làm việc nội trợ nhẹ (di chuyển vật dụng, lau sàn nhà...)

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

A17. Khó khăn khi làm việc nội trợ nặng (nấu ăn, quét bụi...)

Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	Trầm trọng
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

V. Khả năng thể thao giải trí (Sports and Recreational Activities): mức độ khó khăn khi thực hiện một số động tác

SP1: Ngồi xổm

Không khó	Hơi khó	Khó vừa	Rất khó	Không thể
-----------	---------	---------	---------	-----------

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

SP2: Chạy:

Không khó	Hơi khó	Khó vừa	Rất khó	Không thể
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

SP3: Nhảy:

Không khó	Hơi khó	Khó vừa	Rất khó	Không thể
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

SP4: Xoay gối:

Không khó	Hơi khó	Khó vừa	Rất khó	Không thể
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

SP5: Quỳ gối:

Không khó	Hơi khó	Khó vừa	Rất khó	Không thể
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

VI. Chất lượng cuộc sống (Quality of Life):

Q1: Bạn có thường cảm thấy khớp gối của mình có vấn đề không?

Không	Hàng tháng	Hàng tuần	Hàng ngày	Triền miên
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

Q2: Bạn có từng phải thay đổi cách sống để thích nghi với tình trạng gối của mình không?

Không	Ít	Vừa	Nhiều	Toàn bộ
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

Q3: Mức độ lo lắng của bạn về khớp gối của mình?

Không	Ít	Vừa	Nhiều	Tồi tệ
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

Q4: Nhìn chung mức độ gặp khó khăn rắc rối của bạn về gối của mình?

Không	Ít	Vừa	Nhiều	Tồi tệ
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4

Cảm ơn quý vị đã hoàn thành bộ câu hỏi khảo sát!

----- HẾT -----

Phụ lục 4:

PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên đối tượng tham gia nghiên cứu (hoặc người đại diện):.....

Tuổi:.....

Địa chỉ:.....

Điện thoại (nếu có):.....

Sau khi được Cán bộ nghiên cứu thông báo về mục đích, quyền lợi, nghĩa vụ, những nguy cơ tiềm tàng và các thông tin chi tiết của nghiên cứu liên quan đến đối tượng tham gia vào nghiên cứu, tôi (hoặc người đại diện trong gia đình) đồng ý tình nguyện tham gia vào nghiên cứu này.

Tôi xin tuân thủ các qui định của nghiên cứu.

Hà nội, ngày tháng năm

Họ, tên của đối tượng (hoặc người đại diện)

(Ký và ghi rõ họ, tên)

Phụ lục 2:

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ tên bệnh nhân	Ngày vào	Ngày ra	Mã hồ sơ
1.	Nguyễn Thị D	2/11/2011	9/11/2011	M17-32712
2.	Vũ Thị T	8/12/2011	14/12/2011	M17-36913
3.	Vũ Xuân V	25/12/2011	30/12/2011	M17-38754
4.	Trần Thị Nh	01/03/2012	07/03/2012	M17-5033
5.	Lê thị H	06/03/2012	12/03/2012	M17-5572
6.	Lê thị K	07/03/2012	15/03/2012	M17-5744
7.	Bùi Thị Th	8/3/2012	14/3/2012	M17-5790
8.	Chu Thị Th	15/3/2012	17/03/2012	M17-6437
9.	Trần thị D	19/3/2012	26/3/29012	M17-6909
10.	Trương T. Ngọc D	22/03/2012	27/03/2012	M17-7380
11.	Đặng Văn T	29/03/2012	03/04/2012	M17-8081
12.	Vũ Thị H	16/04/2012	22/04/2012	M17-10118
13.	Trương thị D	17/04/2012	22/04/2012	M17-10260
14.	Nguyễn Xuân Đ	19/04/2012	23/04/2012	M17-10480
15.	Hà Thị L	03/05/2012	09/05/2012	M17-11992
16.	Nguyễn Thị Th	06/05/2012	12/05/2012	M17-12260
17.	Cao thị Th	23/05/2012	28/05/2012	M17-14384
18.	Nguyễn Mạnh H	24/05/2012	30/05/2012	M17-14498
19.	Phạm văn N	07/06/2012	13/06/2012	M17-16365

20.	Nguyễn Văn C	11/07/2012	18/07/2012	M17-20797
21.	Đặng Thị H	31/07/2012	04/08/2012	M17-23187
22.	Nguyễn Văn L	06/08/2012	13/08/2012	M17-23873
23.	Phan Đức H	07/08/2012	10/08/2012	M17-24114
24.	Phan Thị Th	09/08/2012	13/08/2012	M17-24443
25.	Đình Gia M	13/08/2012	17/08/2012	M17-24846
26.	Hoàng Thị H	03/09/2012	08/09/2012	M17-27462
27.	Phạm văn Th	6/9/2012	12/09/2012	M17-2573
28.	Phan T.Thu H	25/01/2013	01/02/2013	M17-2544
29.	Phạm Diên H	20/02/2013	25/02/2013	M17-4598
30.	Nguyễn Văn Ú	14/03/2013	18/03/2013	M17-7157
31.	Trương Thị D	14/03/2013	18/03/2013	M17-7166
32.	Trương thị Kh	28/03/2013	03/04/2013	M17-8942
33.	Nguyễn Thị Th	28/03/2013	03/04/2013	M17-8938
34.	Nguyễn Sỹ Ch	08/04/2013	12/04/2013	M17-10237
35.	Lê thị Y	16/04/2013	22/04/2013	M17-11131
36.	Chu Thị Ph	06/05/2013	10/05/2013	M17-13365
37.	Nguyễn Văn Ch	09/05/2013	15/05/2013	M17-13848
38.	Nguyễn T.Thanh V	13/5/2013	17/5/2013	M17-14092
39.	Lê thị L	10/06/2013	14/06/2013	M17-17897
40.	Vũ Thị H	11/07/2013	17/07/2013	M17-22138
41.	Trần Thị Th	08/08/2013	12/08/2013	M17-25922

42.	Nguyễn Văn Đ	13/08/2013	18/08/2013	M17-26557
43.	Trần Bá L	15/08/2013	19/08/2013	M17-25741
44.	Nguyễn Thị K	09/10/2013	12/10/2013	M17-33980
45.	Đặng thị M	14/10/2013	17/10/2013	M17-34597
46.	Đỗ thị Th	31/10/2013	02/11/2013	M17-36758

**Xác nhận của
Bệnh viện HN Việt Đức**

**Xác nhận của
Cán bộ hướng dẫn**

PGS.TS. Đào Xuân Tích