

Một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian liền biểu mô ở mắt loét giác mạc khó hàn gắn được điều trị ghép màng ối thay thế

Influenced factors on epithelial healing time of corneal persistent epithelial defects treated by inlay amniotic membrane transplantation

Nguyễn Đình Ngân*, Lê Xuân Cung**

*Bệnh viện Quân y 103,

**Bệnh viện Mắt Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian liền biểu mô ở các mắt loét giác mạc khó hàn gắn được điều trị thành công với ghép màng ối thay thế. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả can thiệp lâm sàng, so sánh dọc trước và sau điều trị trên 89 mắt (87 bệnh nhân) loét giác mạc khó hàn gắn tại Bệnh viện Quân y 103 từ năm 2009 đến 2018. **Kết quả:** Nghiên cứu trên 87 mắt của 85 bệnh nhân (48 nam và 39 nữ), tuổi từ 17 - 85 tuổi ($63,7 \pm 20,9$). Thời gian liền biểu mô sau phẫu thuật ghép màng ối thay thế từ 4 đến 25 ngày ($16,3 \pm 10,1$ ngày). So sánh thời gian liền biểu mô theo các nhóm nguyên nhân, loét do nhiễm trùng có thời gian liền ngắn nhất, loét do bỏng và các yếu tố liên quan đến miễn dịch có thời gian liền biểu mô dài nhất ($p < 0,05$). Thời gian loét giác mạc tương quan thuận với thời gian liền biểu mô ($r = 0,57$, $p < 0,05$). Kích thước và độ sâu ổ loét hầu như không liên quan đến thời gian liền biểu mô ($r < 0,2$, $p > 0,05$). Trong các tổn thương phối hợp, chế tiết nước mắt, suy giảm chức năng tuyến Meibomius và cảm giác giác mạc có liên quan có ý nghĩa với thời gian liền biểu mô ($p < 0,05$). Tổn thương vùng rìa trên 180° có thời gian liền biểu mô kéo dài hơn các nhóm còn lại ($p < 0,05$). **Kết luận:** Ghép màng ối thay thế là phương pháp có hiệu quả trong điều trị loét giác mạc khó hàn gắn. Các yếu tố trước phẫu thuật như thời gian loét, tác nhân loét, khô mắt, suy giảm chức năng tuyến Meibomius và cảm giác giác mạc có giá trị tiên lượng kết quả phẫu thuật.

Từ khóa: Loét giác mạc khó hàn gắn, ghép màng ối thay thế, liền biểu mô.

Summary

Objective: To evaluate the factors that influenced on the epithelialization time of corneal persistent epithelial defect (PED) eyes treated by amniotic membrane transplantation (AMT). **Subject and method:** A retrospective study that described the clinical intervention with longitudinal comparison (before and after treatment) on 89 eyes (87 patients) with corneal PEDs from 2009 to 2018 at 103 Military Hospital. **Result:** The study included 87 eyes of 85 patients (48 males and 39 females), aged from 17 to 85 years (63.7 ± 20.9). The epithelialization times after inlay AMT were from 4 to 25 days (16.3 ± 10.1). Comparing epithelialization time among different causes, the PEDs caused by infection had the shortest epithelial healing time and the PEDs caused by burns and immune-related factors had the longest epithelial

Ngày nhận bài: 27/04/2020, ngày chấp nhận đăng: 05/05/2020

Người phản hồi: Nguyễn Đình Ngân, Email: ngan.ophtal@gmail.com - Bệnh viện Quân y 103

healing time ($p < 0.05$). The duration of corneal ulceration was positively correlated with the duration of epithelial healing ($r = 0.57$, $p < 0.05$). Ulcer size and depth were almost unrelated to epithelial healing time ($r < 0.2$, $p > 0.05$). In combination lesions, tear secretion, meibomian gland dysfunction (MGD) and corneal sensation were significantly associated with epithelial healing time ($p < 0.05$). The epithelial healing time was longer in group of limbal stem cell deficiency with 180 degrees or more than the remaining groups ($p < 0.05$). *Conclusion:* Inlay AMT was an effective treatment for corneal PED. Preoperative factors such as the duration of corneal ulcer, the cause of corneal ulcer, dry eye, MGD and corneal sensation were prognosis factors for surgical outcome.

Keywords: PED, inlay AMT, epithelial healing time.

1. Đặt vấn đề

Loét giác mạc khó hàn gắn là tình trạng ổ loét không biểu mô hoá sau khi đã điều trị tích cực loại trừ nguyên nhân gây bệnh. Ổ loét tồn tại kéo dài, tổn thương sâu dẫn trong nhu mô có thể gây loét thủng, là bệnh lý nan giải đối với các thầy thuốc nhãn khoa [1], [3].

Ghép màng ối là phương pháp mới được ứng dụng và chứng minh có hiệu quả trong điều trị loét giác mạc khó hàn gắn. Màng ối với đặc tính sinh học giống với màng đáy của kết giác mạc, giúp tăng liền biểu mô bề mặt nhãn cầu, có khả năng chống viêm, ức chế xơ hoá và ức chế tăng sinh tân mạch. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu sử dụng màng ối điều trị loét giác mạc khó hàn gắn, tuy nhiên kết quả rất dao động (từ 31% đến 91,7%) do đặc điểm ổ loét, cách thức sử dụng màng ối cũng như chất lượng màng ối sử dụng trong từng nghiên cứu [3], [2], [6], [7], [8]. Tại Việt Nam chỉ có một số nghiên cứu sử dụng ghép màng ối trong điều trị loét giác mạc khó hàn gắn với thời gian theo dõi ngắn, chất lượng màng ối chưa quy chuẩn và tập trung ở nhóm loét khó hàn gắn không có tổn thương tế bào gốc vùng rìa [3]. Gần đây chúng tôi đã công bố nghiên cứu đánh giá kết quả ghép màng ối điều trị 117 mắt loét giác mạc khó hàn gắn tại Bệnh viện Quân Y 103 cho tỷ lệ thành công tính chung 81% (95/117 mắt), trong đó ghép màng ối thay thế (inlay) là 83,5% (91/109) và ghép phủ màng ối (overlay) là 50% (4/8 mắt) [2]. Tuy nhiên đến nay hầu như ít có nghiên cứu đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả của phẫu thuật ghép màng ối trên nhóm bệnh nhân này. Vì

vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *"Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả ghép màng ối trong điều trị loét giác mạc khó hàn gắn"* để giúp cho các bác sỹ lâm sàng có các chỉ tiêu tiên lượng trong điều trị bệnh lý khó khăn này.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Các bệnh nhân loét giác mạc khó hàn gắn được ghép màng ối điều trị tại Khoa Mắt, Bệnh viện Quân y 103 từ 1/2009 đến 12/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được ghép màng ối thay thế (inlay) điều trị loét giác mạc khó hàn gắn với tiêu chuẩn đoán ổ loét khó hàn gắn gồm: nuôi cấy chất nạo ổ loét cho kết quả âm tính với vi khuẩn, nấm (với các trường hợp loét nhiễm trùng). Đã được điều trị nội khoa hết các dấu hiệu viêm cấp trên bề mặt nhãn cầu nhưng ổ loét có dấu hiệu khó hàn gắn với gờ cuộn biểu mô bờ ổ loét và không có biểu hiện biểu mô hoá trong vòng 2 tuần. Điều trị bằng các phương pháp nội khoa (dùng thuốc gây độc biểu mô, sử dụng các thuốc tăng liền biểu mô, đặt kính tiếp xúc...) nhưng không hiệu quả.

Tiêu chuẩn loại trừ: Loét thủng giác mạc đường kính $> 2\text{mm}$. Quặm, hở mi, biến dạng mi kèm theo. Bệnh nhân không có hồ sơ đầy đủ về bệnh sử cũng như các tổn thương phối hợp với loét giác mạc khó hàn gắn, hoặc không theo dõi được sau phẫu thuật

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả can thiệp lâm sàng, so sánh dọc trước và sau điều trị.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

Hồ sơ bệnh án và sổ theo dõi ngoại trú của bệnh nhân. Hình ảnh chụp tổn thương qua sinh hiển vi đèn khe và video phẫu thuật.

Màng ối được Ngân hàng Mắt - Bệnh viện Mắt Trung ương sản xuất, đáp ứng tiêu chuẩn cơ sở, được bảo quản trong dung dịch DMEM và Glycerin (tỷ lệ 1/1) ở nhiệt độ -70°C . Sử dụng trong vòng 6 tháng sau khi sản xuất.

2.2.3. Quy trình phẫu thuật

Ổ loét khó hàn gắn được gọt sạch hoại tử ở đáy, lấy bỏ bờ biểu mô phù, cuộn tới tổ chức giác mạc lành. Các trường hợp loét doạ thủng thì làm sạch bờ ổ loét là chính, có thể dùng spatula tách phần nhu mô giác mạc kém chất lượng quanh phần lõi màng Descemet để cắt bỏ. Tùy mức độ khuyết nhu mô giác mạc mà đặt 1 hoặc 2 lớp màng ối với mặt biểu mô quay lên trên với kích thước bằng diện ổ loét giác mạc đã làm sạch. Khâu cố định bằng chỉ 10/0 nylon mũi rời. Đặt kính tiếp xúc khi kết thúc phẫu thuật.

2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu

Các thông tin chỉ tiêu nghiên cứu được thu thập thông qua hồ sơ bệnh án trong thời gian nằm viện và sổ theo dõi ngoại trú sau khi ra viện, gồm có:

Đặc điểm bệnh nhân và ổ loét: Tuổi giới, nguyên nhân gây loét giác mạc, thời gian loét khó hàn gắn, diện tích và độ sâu của ổ loét.

Các tổn thương phối hợp: Chức năng chế tiết nước mắt (test Schirmer), suy giảm chức năng tuyến Meibomius (MGD -meibomian gland dysfunction), mù tiền phòng, cảm giác giác mạc, tình trạng vùng rìa.

Kết quả ghép màng ối: Thời gian biểu mô hóa hoàn toàn (ngày).

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đề cương của Bộ môn Mắt – Học Viện Quân Y. Các bệnh

nhân trong nhóm nghiên cứu được mời khám lại, ký cam kết tham gia nghiên cứu và cung cấp hồ sơ theo dõi ngoại trú.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân và kết quả sau phẫu thuật

Trong thời gian từ 1/2009 đến 12/2018, chúng tôi đã tiến hành phẫu thuật ghép màng ối cho 117 trường hợp loét giác mạc khó hàn gắn của 113 bệnh nhân theo cả hai phương pháp ghép màng ối thay thế (108 mắt) và ghép phủ (8 mắt). Tuy nhiên, để đánh giá chính xác được các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sau phẫu thuật, chúng tôi chỉ thu thập được số liệu đầy đủ của 87 mắt (85 bệnh nhân) được ghép màng ối thay thế thành công để tiến hành phân tích. Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu gồm 48 nam và 39 nữ, trong đó có 85 bệnh nhân mắc bệnh 1 mắt, 2 bệnh nhân mắc bệnh hai mắt. Các bệnh nhân có tuổi từ 17 đến 85 tuổi (trung bình $63,7 \pm 20,9$ tuổi), trong đó 76/85 bệnh nhân trên 40 tuổi.

Nguyên nhân loét giác mạc của nhóm nghiên cứu được chia thành các nhóm: nhiễm trùng (nhiễm virus, vi khuẩn, nấm) 48 mắt, chấn thương (chấn thương cơ học, phẫu thuật, xạ trị) 9 mắt, bỏng mắt (nhiệt, acid, base) 26 mắt, nguyên nhân miễn dịch (hội chứng Stevens Johnson, hội chứng Sjogren) 4 mắt.

Thời gian mắc bệnh (loét giác mạc) của nhóm nghiên cứu từ 25 ngày đến 110 ngày (trung bình là $40,4 \pm 28,3$ ngày). Thời gian khó hàn gắn (tính từ thời điểm bắt đầu có biểu hiện khó hàn gắn đến khi được phẫu thuật) từ 14 ngày đến 43 ngày ($19,6 \pm 16,2$ ngày).

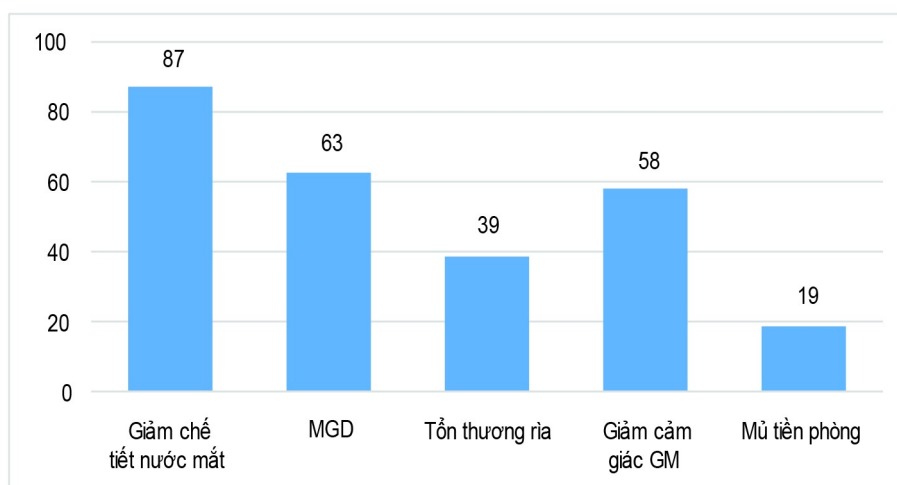
Mức độ tổn thương của ổ loét giác mạc được mô tả thông qua độ rộng và độ sâu của ổ loét. Độ rộng được tính theo phần trăm diện tích giác mạc căn cứ vào hình ảnh chụp ổ tổn thương được chụp ảnh trước khi phẫu thuật. Độ sâu được tính theo chiều dày giác mạc (CDGM). Đặc điểm ổ loét khó hàn gắn trong nghiên cứu được mô tả ở Bảng 1. Chúng tôi không thấy có tương quan giữa diện tích

và độ sâu ổ loét ở các mắt loét khó hàn gắn trong nhóm nghiên cứu ($r=0,21$, $p>0,05$, Pearson's test)

Bảng 1. Diện tích và độ sâu ổ loét

Độ sâu	Diện tích	< 30%	30% - 60%	≥ 60%	Tổng
< 1/3 CDGM		14	7	6	27
1/3 -< 2/3 CDGM		23	12	5	40
≥ 2/3 CDGM		12	6	2	20
Tổng		49	25	13	87

Các tổn thương phối hợp trong nghiên cứu được mô tả ở Biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Phân bố các tổn thương phối hợp

Sau ghép màng ối, thời gian liền biểu mô từ 4 đến 25 ngày (trung bình $16,3 \pm 10,1$ ngày).

3.2. Các yếu tố liên quan đến thời gian liền biểu mô

3.2.1. Các yếu tố liên quan đến tình trạng loét khó hàn gắn

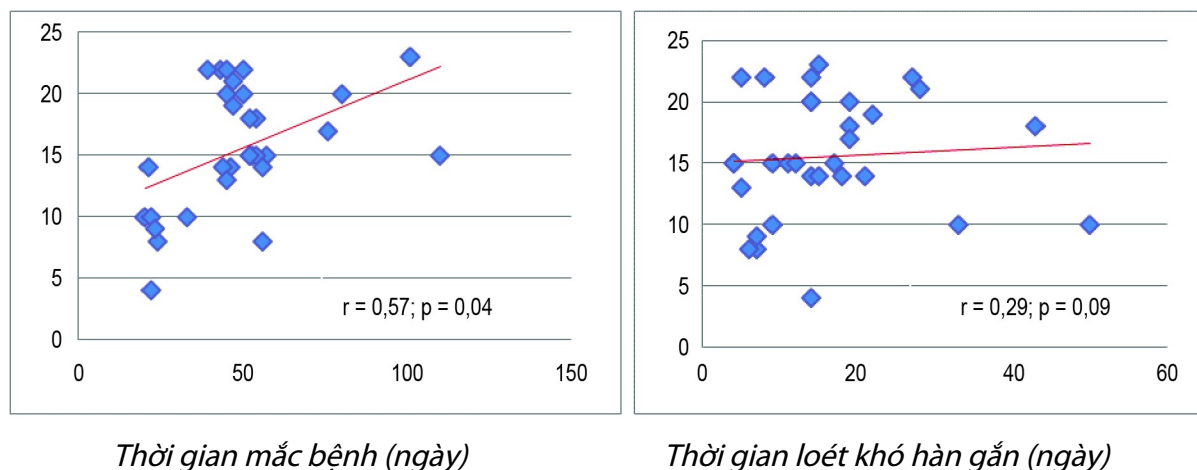
Đánh giá thời gian liền biểu mô sau phẫu thuật theo từng nhóm nguyên nhân được mô tả ở Bảng 2. Nhóm loét liên quan đến nhiễm trùng có thời gian liền biểu mô ngắn hơn so với tất cả các nhóm còn lại ($p<0,05$, test Wilcoxon-Mann-Whitney). Nhóm loét do nguyên nhân miễn dịch có thời gian liền biểu mô dài nhất, khác biệt so với nhóm chấn thương và nhiễm trùng ($p<0,05$), nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm bỏng mắt ($p>0,05$, test Wilcoxon-Mann-Whitney). Trong nhóm loét nhiễm trùng, thời gian liền biểu mô của loét do Herpes (31 mắt) là $13,5 \pm 4,7$ ngày, ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với các mắt còn lại ($p<0,05$).

Bảng 2. Thời gian liền biểu mô sau ghép màng ối theo từng nhóm nguyên nhân

Nguyên nhân	Thời gian BM hoá	Sớm nhất (ngày)	Muộn nhất (ngày)	Trung bình (ngày)
Nhiễm trùng (48)		4	19	$11,5 \pm 6,4$

Chấn thương (9)	6	21	13,1 ± 15,8
Bỏng (26)	8	25	19,9 ± 9,3
Nguyên nhân miễn dịch (4)	15	25	22,4 ± 8,7

Thời gian loét giác mạc tương quan thuận với thời gian liền biểu mô ($r = 0,57$, $p=0,04$, Pearson's test), nhưng thời gian khó hàn gắn không liên quan rõ đến thời gian liền biểu mô ($r = 0,29$, $p=0,09$, Pearson's test).

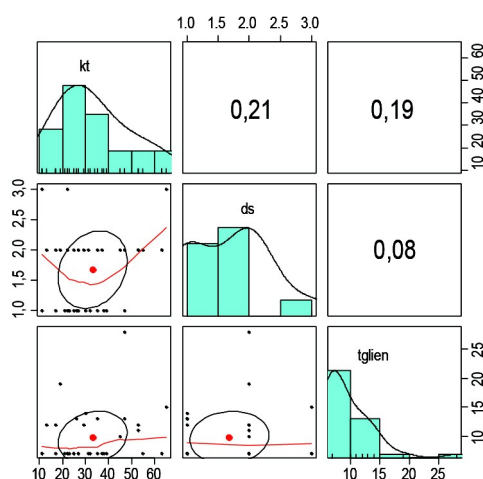


Biểu đồ 2. Tương quan giữa thời gian liền biểu mô với thời gian loét giác mạc và thời gian loét khó hàn gắn

3.2.2. Tổn thương loét giác mạc trước phẫu thuật

Diện tích ổ loét hầu như không có liên quan đến thời gian liền biểu mô ($r=0,19$, $p=0,08$, Pearson's test) (Biểu đồ 3). Thời gian liền biểu mô theo từng

nhóm độ sâu của ổ loét lần lượt là $15,3 \pm 8,7$ ngày (với ổ loét sâu dưới 1/3 chiều dày giác mạc), $17,1 \pm 11,5$ ngày (với ổ loét sâu từ 1/3 đến dưới 2/3 chiều dày giác mạc) và $16,6 \pm 10,3$ ngày (với ổ loét sâu trên 2/3 chiều dày giác mạc), khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$, test Wilcoxon-Mann-Whitney).



kt: kích thước ổ loét (tính theo % diện tích giác mạc)

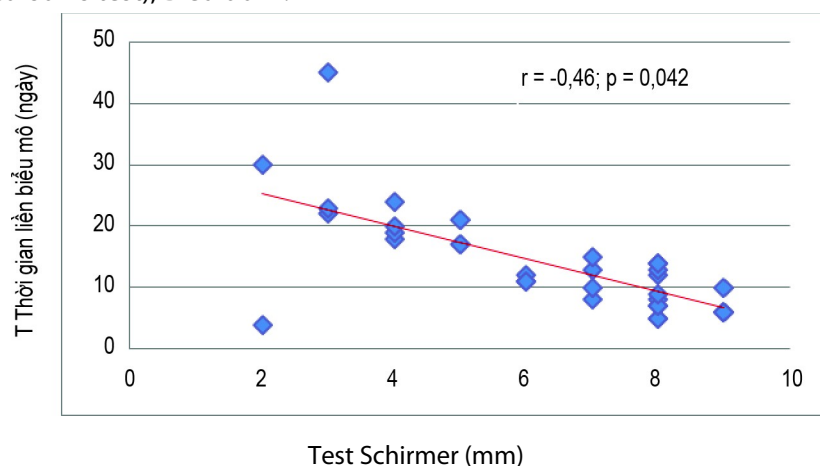
ds: độ sâu của ổ loét (tính theo 3 mức)

tglien: thời gian liền biểu mô ổ loét

Biểu đồ 3. Mối liên quan giữa thời gian biểu mô hoàn toàn và diện tích, độ sâu ổ loét

3.2.3. Các tổn thương phối hợp

Thời gian liền biểu mô hóa hoàn toàn và chế tiết nước mắt có tương quan nghịch có ý nghĩa thống kê ($r = -0,46$, $p = 0,042$, Pearson's test), Biểu đồ 4.



Biểu đồ 4. Mối liên quan thời gian liền biểu mô và chế tiết nước mắt

Thời gian liền biểu mô được tính ở nhóm bệnh nhân theo sự xuất hiện của từng tổn thương phổi hợp, kết quả cho thấy các bệnh nhân có tổn thương MGD, có giảm cảm giác giác mạc có thời gian liền biểu mô dài hơn nhóm còn lại (Bảng 3).

Bảng 3. Thời gian liền biểu mô sau ghép màng ối theo từng tổn thương phổi hợp

Nhóm	Thời gian liền BM (ngày)	p
MGD (n = 63)	17,3 ± 6,1	0,0321
Các mắt còn lại (n = 74)	17,0 ± 5,1	
Tổn thương phổi (n = 30)	17,9 ± 9,5	0,223
Không tổn thương (n = 48)	15,1 ± 6,8	
Có mụn tiền phòng (n = 10)	18,1 ± 5,0	0,067
Không có mụn tiền phòng (n = 66)	15,7 ± 7,5	
Có giảm cảm giác GM (n = 58)	16,0 ± 7,2	0,0452
Không giảm cảm giác GM (n = 70)	14,7 ± 6,7	

4. Bàn luận

Đặc điểm bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu khá tương đồng với các nghiên cứu trước đây. Trong nghiên cứu tỷ lệ nam (56,4%), nữ (43,6%), cũng như độ tuổi trung bình $63,7 \pm 20,9$ tuổi, khá tương đồng với các nghiên cứu trước đây. Saw VP (2007) đánh giá hiệu quả của ghép màng ối trên 233 ca được áp dụng đầu tiên tại Anh cũng thấy có 60% bệnh nhân là nam giới và độ tuổi trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là 51,6 tuổi [7]. Nguyễn Đình

Ngân (2011) đánh giá đặc điểm bệnh nhân loét giác mạc khó hàn gắn tại Bệnh viện mắt Trung ương cũng thấy tỷ lệ nam/nữ là 2/1 và độ tuổi trung bình là 51,1 tuổi [1].

So sánh thời gian liền biểu mô theo từng nhóm nguyên nhân loét giác mạc, chúng tôi thấy nhóm loét do nhiễm trùng có thời gian ngắn nhất và nhóm loét liên quan đến miễn dịch có thời gian dài nhất (Bảng 2). Nhóm loét giác mạc khó hàn gắn có tổn thương tương đối khu trú (do nhiễm trùng, chấn thương) có thời gian liền biểu mô ngắn hơn hẳn so

với nhóm tổn thương nhiều tế bào biểu mô bề mặt nhãn cầu (bong mắt, hội chứng Stevens Johnson, hội chứng Sjogren) ($p < 0,05$). Sự khác biệt về thời gian biểu mô hoá hoàn toàn (sau ghép màng ối) giữa nhóm bong mắt và loét do miễn dịch khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) có thể do số lượng mắt trong nhóm loét miễn dịch quá ít (4 mắt). Trên thực tế, 4 mắt này đều có thời gian liền biểu mô rất chậm (2 mắt sau 2 tuần, 2 mắt sau 3 tuần). Những khác biệt trên theo chúng tôi xuất phát từ cơ chế hoạt động của ghép màng ối thay thế. Trong kỹ thuật này màng ối được sử dụng như màng đáy giác mạc, cũng với các yếu tố tăng trưởng và các cytokines bên trong màng ối sẽ giúp kích thích tế bào biểu mô bề mặt nhãn cầu phát triển trên nó. Vì vậy, với các trường hợp viêm mạn tính bề mặt nhãn cầu, tế bào biểu mô bị tổn thương diện rộng (hội chứng Sjogren), suy giảm tế bào gốc vùng rìa (bong mắt) hoặc dị sản (metaplasia), sừng hoá (keratinization) trong hội chứng Stevens Johnson sẽ làm giảm hiệu quả biểu mô hoá trên bề mặt màng ối, dẫn đến chậm liền biểu mô [6].

Khi đánh giá tương quan giữa thời gian liền biểu mô với thời gian loét giác mạc, chúng tôi thấy có tương quan thuận ở mức độ trung bình ($r = 0,57$) có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa thời gian khó hàn gắn với thời gian liền biểu mô ($r = 0,29$, $p > 0,05$) (Biểu đồ 2). Theo chúng tôi có đặc điểm này là do thời gian loét giác mạc càng dài thì các rối loạn viêm, loạn dưỡng trên bề mặt nhãn cầu càng nặng. Đồng thời yếu tố gây bệnh lúc đầu cũng phải nặng, tổn thương bề mặt nhãn cầu rộng mới dễ làm ổ loét giác mạc gặp khó khăn trong điều trị. Với các đặc điểm này, việc liền biểu mô ổ loét sau ghép màng ối chậm nhiều tổn thương cũng là phù hợp. Jeng và cộng sự (2009) [5] nghiên cứu sử dụng huyết thanh tự thân 50% nhỏ mắt cho 25 trường hợp loét giác mạc khó hàn gắn (do tổn thương thần kinh dinh dưỡng: do Herpes, sau ghép giác mạc) cũng thấy thời gian liền ổ loét có liên quan khá chặt chẽ với thời gian mắc bệnh ($r = 0,68$) và có thể lập mô hình tuyến tính để ước lượng thời gian liền ổ loét từ thời gian mắc bệnh. Trong khi đó thời gian biểu hiện khó hàn gắn

phụ thuộc chủ yếu với các phương pháp điều trị nội khoa trước khi ghép màng ối cũng như phụ thuộc vào quyết định phẫu thuật của bác sĩ trực tiếp điều trị cho bệnh nhân. Vì vậy thông số này thường không đại diện cho mức độ nặng của tổn thương khó hàn gắn, và không tương quan với thời gian mắc bệnh. Kết quả trong nghiên cứu cho thấy thời gian loét giác mạc và thời gian khó hàn gắn không có tương quan ($r = 0,21$, $p > 0,05$). Nghiên cứu trước đây về đặc điểm loét giác mạc khó hàn gắn cũng cho kết quả tương tự [1].

Một đặc điểm rất quan trọng là diện tích và độ sâu của ổ loét khó hàn gắn hầu như không liên quan với thời gian liền biểu mô sau ghép màng ối ($r < 0,2$, $p > 0,05$) (biểu đồ 3). Điều này chứng tỏ đặc điểm về kích thước và độ sâu của ổ loét không phải là yếu tố tiên lượng cho thời gian hồi phục sau ghép màng ối. Theo chúng tôi hiện tượng này xuất phát từ cơ chế của loét giác mạc khó hàn gắn cũng như cơ chế ghép màng ối. Trong điều kiện bình thường, tốc độ di chuyển của tế bào biểu mô giác mạc trên bề mặt diện tổn thương khoảng $0,75\mu\text{m/phút}$. Khi loét khó hàn gắn xảy ra, tế bào biểu mô không thể đi vào che phủ ổ tổn thương do các rối loạn tại đáy ổ loét, hoặc tế bào biểu mô không tăng sinh, hoặc do tình trạng viêm bề mặt [4]. Ghép màng ối trong điều trị loét giác mạc khó hàn gắn tập trung vào các cơ chế liền biểu mô và chống viêm. Màng ối giúp tế bào biểu mô giác mạc xung quanh di cư vào ổ tổn thương tốt hơn, tăng sinh và liền kết tốt hơn. Đồng thời màng ối còn cung cấp các protein ngoại bào quyết định của quá trình liền biểu mô như laminin [5], keratan [6]. Vì vậy, khi ghép màng ối, biểu mô có thể phát triển rất nhanh trên màng ối mà không quá phụ thuộc và diện tích và độ sâu của ổ loét.

Đánh giá các tổn thương phối hợp, chúng tôi thấy tình trạng phim nước mắt đóng vai trò quan trọng trong kết quả phẫu thuật. Tổn thương phim nước mắt của bệnh nhân nhóm nghiên cứu được đánh giá thông qua chế tiết nước mắt (test Schirmer I) và chức năng tuyến Meibomius. Thời gian liền biểu mô có tương quan ở mức độ trung bình có ý nghĩa thống kê ($r = -0,46$, $p < 0,05$) với mức độ chế tiết nước mắt. So sánh thời gian liền biểu mô của 63 mắt rối

loạn chức năng tuyến Meibomius ($17,3 \pm 6,1$ ngày) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân còn lại ($12,9 \pm 5,4$ ngày) ($p < 0,05$, test Wilcoxon-Mann-Whitney) (Bảng 3). Thời gian liền biểu mô của nhóm có giảm cảm giác giác mạc là $16,9 \pm 7,3$ ngày, dài hơn có ý nghĩa thống kê so với các mắt còn lại ($p < 0,05$, test Wilcoxon-Mann-Whitney), chứng tỏ vai trò của yếu tố thần kinh cảm giác trong quá trình liền biểu mô (Bảng 3). Tsubota (1999) cũng thấy rằng ở các bệnh nhân loét giác mạc khó hàn gắn có giảm cảm giác giác mạc (đo bằng máy đo cảm giác đau Cochet & Bonnet) tốc độ liền biểu mô chậm hơn các trường hợp cảm giác bình thường khi điều trị bằng huyết thanh tự thân [9]. Cơ chế của hiện tượng này là do các chất trung gian thần kinh cảm giác có vai trò kích thích tăng sinh, phân chia tế bào. Các chất thuộc nhóm này, đặc biệt là acetylcholine, kích thích quá trình gián phân tế bào thông qua tăng nồng độ GMP vòng (cyclic guanosine monophosphate) trong nhân tế bào. Trong các trường hợp giảm cảm giác giác mạc, lượng acetylcholine giảm thấp sẽ làm giảm sự phát triển của các tế bào biểu mô [1], [4]. Các yếu tố còn lại như tổn thương vùng rìa, mũ tiền phòng không có ảnh hưởng rõ đến thời gian liền biểu mô (Bảng 3). Nhưng khi phân tích sâu hơn 39 mắt tổn thương rìa, chúng tôi thấy thời gian liền biểu mô của 12 mắt có xơ mạch rìa trên 180° là $20,2 \pm 14,1$ ngày, dài hơn có ý nghĩa so với nhóm tổn thương rìa dưới 180° ($17,1 \pm 9,7$ ngày) và nhóm không tổn thương rìa ($15,1 \pm 6,8$ ngày). Điều này chứng tỏ tình trạng của các tế bào gốc vùng rìa có vai trò quan trọng trong kết quả thành công của phẫu thuật cũng như thời gian phục hồi sau phẫu thuật.

5. Kết luận

Nghiên cứu đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian liền biểu mô của 87 mắt (85 bệnh nhân) loét giác mạc khó hàn gắn được điều trị thành công bằng ghép màng ối thay thế cho thấy:

Loét do nhiễm trùng có thời gian liền biểu mô nhanh nhất, loét do bỏng và các yếu tố liên quan đến miễn dịch có thời gian liền biểu mô dài nhất, khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Thời gian loét giác mạc tương quan thuận với thời gian liền biểu mô ($r = 0,57$, $p < 0,05$).

Kích thước và độ sâu ổ loét hầu như không liên quan đến thời gian liền biểu mô ($r < 0,2$).

Trong các tổn thương phối hợp, chế tiết nước mắt, MGD và cảm giác giác mạc có liên quan có ý nghĩa với thời gian liền biểu mô ($p < 0,05$). Tổn thương vùng rìa và mũ tiền phòng không có tác động rõ ràng đến kết quả phẫu thuật. Tuy nhiên, nhóm tổn thương vùng rìa trên 180° có thời gian liền biểu mô kéo dài hơn các nhóm còn lại ($p < 0,05$).

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Đình Ngân, Hoàng Thị Minh Châu (2013) *Nghiên cứu đặc điểm loét giác mạc khó hàn gắn được điều trị tại khoa Kết Giác mạc Bệnh viện mắt Trung ương năm 2011*. Tạp chí Y Dược học Quân sự. 6, tr. 137-145.
2. Nguyễn Đình Ngân (2020) *Đánh giá kết quả ghép màng ối điều trị các trường hợp loét giác mạc khó hàn gắn tại bệnh viện Quân Y 103 trong 10 năm (2009 – 2018)*. Y học Việt Nam, 488(1), tr. 204-209
3. Nguyễn Hữu Lê (2002) *Nghiên cứu phương pháp ghép màng ối điều trị loét giác mạc khó hàn gắn*. Luận văn thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. MA Dahlgren, A Dhaliwal, AJ Huang (2008) *Persistent epithelial defect*, in *Albert & Jakobiec's Principles & Practice of Ophthalmology* (Albert D.M., Miller J.W., Azar D.T., Blodi B.A. ed., 3rd edition), chapter 55: 49 -759, Elsevier - Health Sciences Division.
5. BH Jeng, Dupps WJ (2009) *Autologous serum 50% eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects*. Cornea 28: 1104-1108.
6. J Liu, H Sheha, Y Fu, L Liang, Tseng S (2010) *Update on amniotic membrane transplantation*. Expert Rev Ophthalmol 5(5): 645-661.
7. VPJ Saw, D Minassian, JKJ Dart et al and the Amniotic Membrane Tissue User Group (2007) *Amniotic membrane transplantation for ocular disease: A review of the first 233 cases from the UK user group*. Br J Ophthalmol 91: 1042-1047.
8. B Seitz, S Das, S Sauer, D Mena, C Hofmann-Rummelt (2009) *Amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defects in eyes after penetrating keratoplasty*. Eye (London) 23: 840-848.

9. K Tsubota, E Goto, S Shimmura, J Shimazaki (1999)
*Treatment of persistent corneal epithelial defect
by autologous serum application.* Ophthalmology
106: 1984-1989.