

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN YẾN NGÀ

**TÁC ĐỘNG CỦA LASER CÔNG SUẤT THẤP
LÊN NGUYÊN BÀO SỢI NƯỚC NGƯỜI
VÀ ỨNG DỤNG LÂM SÀNG**

Ngành: RĂNG HÀM MẶT

Mã số: 62 72 06 01

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, năm 2021

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học: GS.TS. HOÀNG TỬ HÙNG

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
hợp tại Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

vào hồi giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP. HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP. HCM

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

a. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Viêm nha chu (VNC) là bệnh lý mạn tính gây mất răng. Ngày nay, việc điều trị hay kiểm soát VNC không chỉ để giữ răng mà còn mang ý nghĩa dự phòng bệnh toàn thân cũng như các biến chứng của chúng.

Trong điều trị VNC, lấy cao- xử lý mặt chân răng (LC-XLMCR) là điều trị cơ bản và là chuẩn vàng. Nhiều biện pháp hỗ trợ khác nhau đã được sử dụng nhằm nâng cao và kéo dài hiệu quả điều trị trong đó có laser. Lợi ích mong đợi nhiều ở laser là tác động diệt khuẩn, khuyến khích tạo bám dính mới, kích thích tái tạo mô và giảm tác dụng phụ sau điều trị.

Với laser, chọn lựa thông số làm việc là quan trọng vì cần thoả mãn các yêu cầu (i) giảm thiểu tương tác có hại, (ii) mang lại lợi ích điều trị. Do các chuẩn mực về thông số trong cả điều trị nha chu không phẫu thuật và phẫu thuật chưa được xác định cùng với sự đa dạng về thiết bị laser và thông số kỹ thuật riêng ở mỗi thiết bị nên việc tìm hiểu ý nghĩa tác động của các thông số là cần thiết để tìm minh chứng an toàn và có lợi cho ứng dụng vào lâm sàng.

Việt Nam đã có một số nghiên cứu về laser trong chuyên khoa Chữa răng - Nội nha (Phạm Văn Khoa, 2016), Chính hình răng mặt (Nguyễn Thị Hồng Ngọc, 2017), Phẫu thuật miệng (Lê Thái Thanh Hà, 2020), chưa có nghiên cứu cơ bản và còn ít nghiên cứu ứng dụng lâm sàng của laser trong chuyên khoa Nha chu.

b. Mục tiêu nghiên cứu

1. Đánh giá tác động của laser diode 810 nm với các thông số chiếu khác nhau lên sự tăng sinh và sự di cư của nguyên bào sợi nướu người.

2. So sánh hiệu quả lâm sàng giữa hai phương pháp điều trị phẫu thuật có và không kết hợp với laser laser diode 810 nm sau 3, 6, và 9 tháng.

c. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Công trình gồm hai nghiên cứu độc lập, bổ sung cho nhau, được tiến hành theo trình tự. Nghiên cứu thứ nhất là nghiên cứu *in vitro* với đối tượng nghiên cứu là 3 mẫu nguyên bào sợi nướu người nuôi cấy và phân lập từ bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật cắt nướu vùng răng trước trên vì lý do thẩm mỹ. Nghiên cứu thứ hai là nghiên cứu lâm sàng với đối tượng nghiên cứu là 20 bệnh nhân VNC đã qua giai đoạn điều trị không phẫu thuật có chỉ định phẫu thuật vật làm sạch.

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

Đóng góp trong giảng dạy và nghiên cứu

Đây là nghiên cứu tiên phong trong thực hiện nuôi cấy nguyên bào sợi (NBS) nướu người để làm phương tiện cho nghiên cứu *in vitro*. Nguồn tế bào này sẽ phục vụ cho các nghiên cứu cơ bản tương lai dùng đánh giá và giải thích cơ chế tác động của một tác nhân điều trị lên quá trình lành thương trong điều trị nha chu.

Kết quả của nghiên cứu cung cấp thêm bằng chứng về tác động của các thông số tác dụng điều trị khác nhau lên một loại tế bào tham gia vào quá trình lành thương góp phần làm cơ sở cho chọn thông số và lý giải kết quả lâm sàng. Các tác động tích cực lên tăng sinh và di cư tế bào là cơ sở thiết lập thông số có thể mang lại lợi ích trong lành thương sau điều trị nha chu.

Đóng góp trong thực tiễn điều trị

Nghiên cứu lâm sàng là nghiên cứu đầu tiên ứng dụng laser trong điều trị viêm nha chu bằng phương pháp phẫu thuật tại Việt Nam.

Kết quả nghiên cứu cung cấp số liệu cụ thể về sự thay đổi các chỉ số nha chu lâm sàng so sánh trong cùng nhóm và so sánh giữa hai nhóm tại các thời điểm 3, 6 và 9 tháng sau điều trị. Các chỉ số nha chu lâm sàng đã đánh giá bao gồm PII, GI, BOP, PD, CAL, cùng tỉ lệ phần trăm túi đóng và tỉ lệ phần trăm túi tồn tại theo Serino (2001). Theo đó, sau điều trị nếu độ sâu túi còn ≤ 3 mm gọi là túi đóng, độ sâu túi còn 4-5 mm gọi là túi tồn tại trung bình và độ sâu túi còn ≥ 6 mm gọi là túi tồn tại sâu. Thông tin kết quả dưới dạng này cho sự diễn giải về hiệu quả lâm sàng của một phương pháp điều trị thích hợp hơn và là công cụ tốt hơn cho nhà lâm sàng trong xem xét những nhu cầu điều trị tiếp theo cho các túi nha chu tồn tại so với kết quả độ sâu túi trình bày ở dạng trung bình và độ lệch chuẩn.

Kết quả so sánh giữa 2 nhóm phẫu thuật có và không kết hợp với laser theo độ sâu túi ban đầu và thói quen hút thuốc lá làm cơ sở đề xuất với nhà thực hành lâm sàng nên cân nhắc ứng dụng laser trên đối tượng túi nha chu 5-6mm và nên ứng dụng laser cho các túi nha chu ≥ 7 mm và cho đối tượng VNC có hút thuốc lá.

e. Bố cục của luận án

Luận án gồm 123 trang, gồm các phần Mở đầu (2 trang), Chương 1- Tổng quan (24 trang), chương 2 - Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (28 trang), Chương 3 - Kết quả (32 trang), Chương 4 - Bàn luận (34 trang) - Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang). Luận án có 27 bảng, 22 hình, 6 biểu đồ, 2 sơ đồ, 129 tài liệu tham khảo (8 tiếng Việt, 121 tiếng Anh).

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Ở các nước, cùng với nhiều loại hình nghiên cứu *in vitro* khác, đánh giá đáp ứng sinh học tế bào dưới tác động của laser là một cơ sở để thiết lập, chọn lựa các thông số an toàn và mang lại lợi ích

cho điều trị. Nguyên bào sợi (NBS) nướu là loại tế bào chiếm chủ yếu trong thành phần tế bào của mô liên kết nướu có vai trò quan trọng trong lành thương, duy trì và sửa chữa mô liên kết nướu. Một số các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến mức độ bệnh và kết quả lành thương sau điều trị nha chu như đái tháo đường và hút thuốc lá cũng tìm thấy có cơ chế liên quan đến hoạt động chức năng NBS. Do vậy, mô hình NBS nướu hiện vẫn là phương tiện giúp tìm hiểu cơ chế tác động và cung cấp bằng chứng có lợi hay có hại cho tiến trình lành thương của nhiều tác nhân và nhiều phương thức điều trị mới trong đó có laser. Các sự kiện tế bào và phân tử liên quan với tác động của laser lên NBS nướu đã được khảo sát bao gồm tăng sinh, di cư, khả năng tổng hợp collagen, khả năng tiết các yếu tố tăng trưởng, tiết các cytokine tiền viêm.

Hiệu quả ứng dụng lâm sàng của laser còn khác biệt giữa các nghiên cứu. Hiện nhiều ý kiến đồng thuận với nhận định chưa đủ bằng chứng để chứng tỏ ưu thế của lành thương sau điều trị không phẫu thuật và phẫu thuật có kết hợp với laser so với chỉ điều trị nha chu kinh điển. Gần đây là xu hướng kết hợp các tác dụng điều trị khác nhau của laser trong điều trị nha chu vì có thể mang lại lợi ích rõ hơn.

Vấn đề tồn tại ở các nghiên cứu in vitro là những ý kiến khác nhau về loại laser, giá trị mật độ năng lượng và cách chiếu để tạo ra và tối ưu hoá tác động tích cực của laser. Ở các nghiên cứu lâm sàng đối tượng được hưởng lợi từ điều trị laser vẫn đang tìm kiếm. Hiệu quả điều trị theo thói quen hút thuốc và theo độ sâu túi nha chu ban đầu bắt đầu được quan tâm.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Công trình gồm hai nghiên cứu độc lập, bổ sung cho nhau, được tiến hành theo trình tự.

Nghiên cứu thứ nhất

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu *in vitro*

Đối tượng nghiên cứu: nguyên bào sợi nướu người nuôi cấy và phân lập từ bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật cắt nướu vùng răng trước trên vì lý do thẩm mỹ.

Các biến số thu thập

Bảng 2.4 Tóm tắt các biến trong nghiên cứu *in vitro*

Tên biến	Loại biến	Giá trị biến
Tăng sinh tế bào	Liên tục	Mật độ quang OD
Di cư tế bào	Liên tục	Tỉ lệ phần trăm diện tích vùng vô bào

Bảng 2.5 Tóm tắt các thông số cài đặt cho các nhóm trong nghiên cứu *in vitro*

	Công suất chiếu (W)	Dạng sóng	Thời gian chiếu (giây)	Ứng dụng lâm sàng
Nhóm 1	0,8 Có kích hoạt đầu tip	Liên tục	20	Loại bỏ mô viêm và biểu mô túi
Nhóm 2	1,5	Xung	5	Khử nhiễm túi
Nhóm 3	0,1	Liên tục	15	Kích thích sinh học
Nhóm 4	Không chiếu			

Phương pháp thu thập

Sự tăng sinh tế bào được đánh giá bằng thử nghiệm MTT thông qua tương quan giữa mật độ quang (OD) đo ở bước sóng 595 nm với mật độ tế bào ở các thời điểm 1, 3, 5, 7 và 9 ngày sau chiếu.

Sự di cư tế bào được đánh giá bằng thử nghiệm lành thương *in vitro* qua các ảnh chụp quan sát tế bào di cư vào khoảng trống vùng vô bào dưới kính hiển vi đảo ngược và định lượng bằng phần mềm phân tích hình ảnh Image J 1.50i ở các thời điểm 24 và 48 giờ sau chiếu.

Các thử nghiệm được lặp lại 3 lần trên 3 đĩa khác nhau.

Kiểm soát sai lệch

- Một cử nhân thuộc Bộ môn Sinh lý học và Công nghệ sinh học động vật –Khoa Sinh học và Công nghệ sinh học Trường Đại học Khoa học tự nhiên– Đại học Quốc gia TP. Hồ Chí Minh phụ trách làm các thử nghiệm, chụp hình dưới kính hiển vi theo quy trình của phòng thí nghiệm. Người này không biết về các thông số chiếu ở mỗi nhóm. Tác giả luận án thực hiện chiếu laser theo trình tự thống nhất giữa các lần lặp lại.

- Đánh giá tăng sinh tế bào thực hiện bằng máy đo mật độ quang

- Các hình chụp đánh giá tăng sinh tế bào được chụp dưới cùng điều kiện và thông số. Thao tác phân tích hình bằng phần mềm được tùy chỉnh các thông số với mục đích nhìn thấy rõ hình ảnh nhất và các thông số gần như nhau giữa các lần phân tích để đảm bảo giảm thiểu sai lệch. Người phân tích hình không biết thông tin về nhóm hình chụp.

Nghiên cứu thứ hai: nghiên cứu lâm sàng

Thiết kế: thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng

Đối tượng nghiên cứu: 20 bệnh nhân VNC đã qua giai đoạn điều trị không phẫu thuật có chỉ định phẫu thuật vạt đến khám và điều trị VNC tại Khoa Răng Hàm Mặt ĐHYD - TP. Hồ Chí Minh.

Tiêu chí lựa chọn:

Bệnh nhân VNC đã qua giai đoạn điều trị không phẫu thuật ít nhất 4 tuần và có chỉ định phẫu thuật vạt cho các răng thuộc hai phần hàm đối bên, trong đó mỗi răng có ít nhất 2 vị trí túi sâu ≥ 5 mm và có biểu hiện chảy máu thăm khám, có ít nhất 16 răng thật không tính răng 8, không điều trị kháng sinh hay kháng viêm trên 10 ngày trong vòng 3 tháng trước, răng chọn nghiên cứu không có phục hồi dưới

nướu, xoang sâu, bệnh lý nội nha, lung lay độ III, chấn thương khớp cắn.

Tiêu chí loại trừ:

Bệnh nhân đang có thai hay cho con bú, có tình trạng toàn thân chống chỉ định phẫu thuật nha chu, đã hoặc đang điều trị xạ trị, thuốc ức chế miễn dịch, chỉnh hình, sâu nhiều răng, nhiễm nấm vùng miệng.

Cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu để kiểm định giả thuyết về hai số trung bình kỳ vọng giữa 2 phương pháp điều trị.

$$n = \frac{2\sigma^2[z_{(1-\alpha/2)} + z_{(1-\beta)}]^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Dựa vào nghiên cứu lâm sàng của Aena, 2015 chúng tôi chọn khác biệt về PD và CAL kỳ vọng giữa 2 phương pháp điều trị lần lượt là 0,74 mm và 0,94 mm. Kết quả áp dụng công thức trên, cỡ mẫu tối thiểu là 10 bệnh nhân nếu tính theo CAL và 17 bệnh nhân nếu tính theo PD. Giả sử 20% mẫu mất thì cỡ mẫu sẽ là 20 bệnh nhân.

Tiến trình thực hiện

Phân chia ngẫu nhiên các răng thuộc hai phần hàm đối bên vào hai nhóm theo phương pháp tung đồng xu. Mặt hình: phần hàm bên phải chọn làm nhóm chứng, phần hàm bên trái làm nhóm laser; mặt lưng: ngược lại phần hàm bên phải làm nhóm laser, bên trái làm nhóm chứng. Việc tung đồng xu do trợ thủ phẫu thuật thực hiện.

- Nhóm chứng: chỉ phẫu thuật vạt Widman biến đổi
- Nhóm laser: phẫu thuật vạt Widman biến đổi + chiếu laser

Ở nhóm laser: Việc chiếu laser thực hiện theo trình tự (1) chiếu loại bỏ mô bệnh còn sót ở mặt trong vạt và loại bỏ 5 mm biểu mô mặt ngoài vạt tính từ đường viền nướu theo kỹ thuật chiếu tiếp xúc với

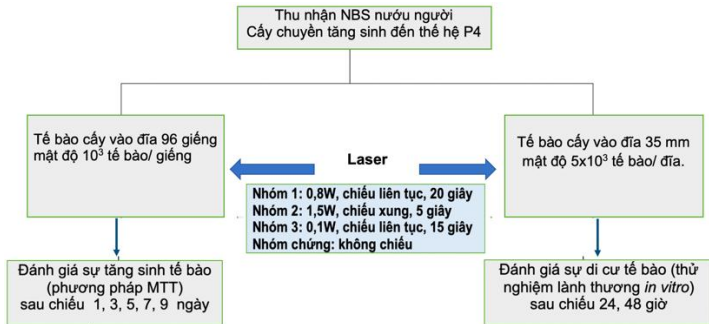
các thông số thuộc nhóm 1 trong nghiên cứu *in vitro* (2) chiếu laser kích thích lành thương theo kỹ thuật chiếu không tiếp xúc với các thông số thuộc nhóm 3 trong nghiên cứu *in vitro*.

Các biến số thu thập (Bảng 2.6)

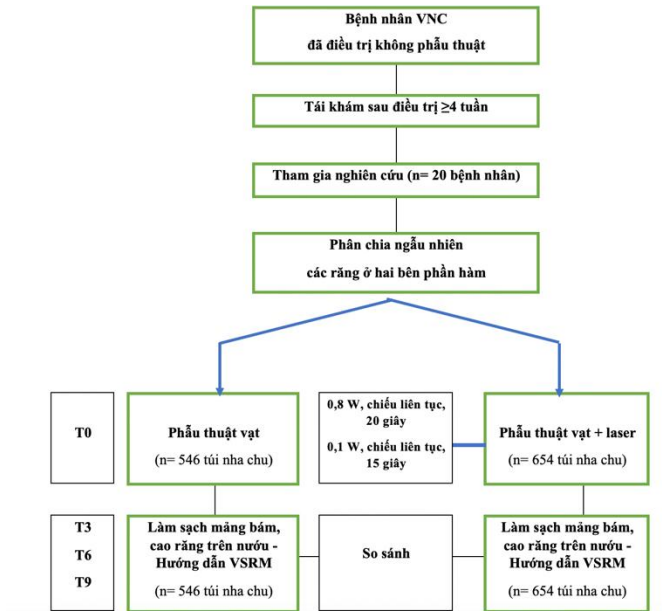
Bảng 2.6 Tóm tắt các biến trong nghiên cứu lâm sàng

Tên biến	Phân loại biến	Giá trị biến
Giới	Định danh	Có 2 giá trị: (1) Nam (2) Nữ
Hút thuốc	Thứ tự	Có 2 giá trị: 1. Có 2. Không
Chỉ số mảng bám (PII)	Liên tục	Có 4 giá trị: 0: Không có mảng bám 1: chỉ thấy khi dùng dụng cụ cạo trên bề mặt răng ở khe nướu 2: Mảng bám thấy được bằng mắt thường 3: Mảng bám, vụn thức ăn tích tụ nhiều
Chỉ số nướu (GI)	Liên tục	Có 4 giá trị: 0: Nướu bình thường 1: Nướu viêm nhẹ 2: Nướu viêm trung bình 3: Nướu viêm nặng
Chảy máu khi thăm khám (BOP)	Liên tục	Có 2 giá trị 1. Có 2. Không
Độ tụt nướu (GR)	Liên tục	Tính bằng mm khoảng cách từ đường nối men-xê răng đến bờ viền nướu
Độ sâu túi nha chu (PD)	Liên tục	Tính bằng mm khoảng cách từ bờ viền nướu đến đáy túi nha chu
Mất bám dính lâm sàng (CAL)	Liên tục	Tính bằng mm khoảng cách từ CEJ đến đáy túi nha chu
Phương pháp điều trị	Thứ tự	Có 2 giá trị: 1. Chỉ phẫu thuật vật = nhóm chứng 2. Phẫu thuật vật có kết hợp laser = nhóm laser
Loại túi sau điều trị	Thứ tự	Có 3 giá trị: 1. Túi đóng khi PD=1-3 mm 2. Túi tồn tại trung bình khi PD= 4-5 mm 3. Túi tồn tại sâu khi PD $\geq$ 6 mm

Tóm tắt các qui trình nghiên cứu



Nghiên cứu *in vitro*



Nghiên cứu lâm sàng

Phương pháp thu thập

Các chỉ số nha chu lâm sàng, gồm PII, GI, BOP, PD, CAL, GR được thu thập ở trước phẫu thuật (T0), sau phẫu thuật 3 tháng (T3), 6 tháng (T6), 9 tháng (T9).

Kiểm soát sai lệch

Tác giả luận án phụ trách điều trị phẫu thuật không biết về thông tin ghi nhận trước điều trị, chỉ biết độ sâu túi nha chu trong vùng điều trị, không tham gia đánh giá lâm sàng. Một Bác sĩ Răng hàm mặt thuộc chuyên khoa Nha chu đánh giá lâm sàng không biết phương pháp điều trị ở mỗi phần hàm.

Y đức

Đề cương được thông qua Hội đồng Khoa học và Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của ĐHYD TP. Hồ Chí Minh ngày 08 tháng 7 năm 2016, số 205 ĐHYD-HĐ.

Phương pháp phân tích số liệu

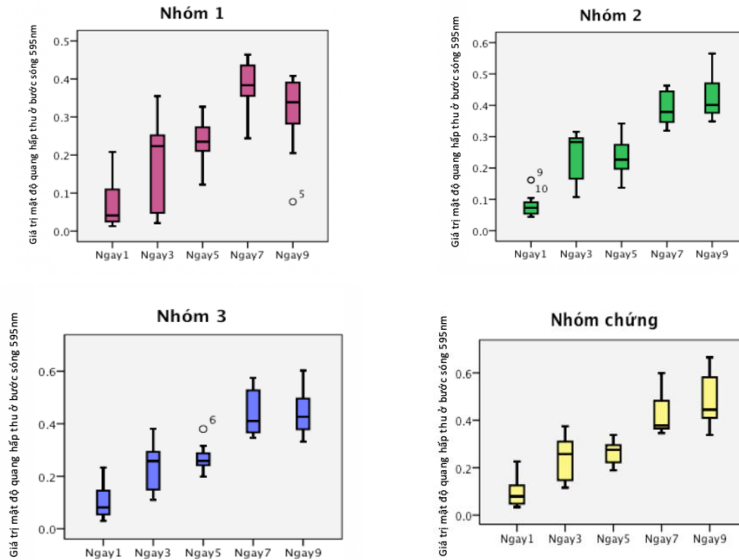
Ở cả 2 nghiên cứu, thông tin và số liệu thu thập được nhập và phân tích với phần mềm thống kê SPSS 23.0 (IBM, NY). Các phép kiểm được tiến hành với độ tin cậy ở mức xác suất $p=95\%$.

4. KẾT QUẢ

Nghiên cứu in vitro

Tác động của laser lên tăng sinh tế bào

Sau chiếu tế bào ở tất cả các nhóm đều thể hiện xu hướng tăng sinh tăng dần theo thời gian. Tế bào nhóm 1 tăng sinh cao nhất vào ngày 7. Tế bào ở các nhóm 2, 3 và nhóm chứng cùng tăng sinh cao nhất ở ngày 9 (Biểu đồ 3.1)



Biểu đồ 3.1 Tăng sinh ở mỗi nhóm thử nghiệm qua các mốc thời gian

Sau chiếu tế bào ở tất cả các nhóm đều thể hiện xu hướng tăng sinh tăng dần theo thời gian.

Bảng 3.7 So sánh giá trị mật độ quang giữa các thời điểm trong cùng nhóm

	N1 so với N3	N3 so với N5	N5 so với N7	N7 so với N9
Nhóm 1	0,002*	0,034*	0,002*	0,099
Nhóm 2	0,002*	0,108	0,002*	0,906
Nhóm 3	0,002*	0,034*	0,003*	0,937
Nhóm chứng	0,002*	0,224	0,002*	0,019*

Số liệu trình bày: Trung vị (Khoảng tứ vị)

* $p < 0,05$ khác biệt có ý nghĩa thống kê (Kiểm định Wilcoxon Signed Ranks).

Ở ngày 9, mật độ quang ở nhóm 1 giảm thấp hơn ngày 7 nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 ngày. Mật độ quang ở cả hai nhóm 2 và 3 cũng tăng cao hơn ngày 7 nhưng khác biệt không có ý

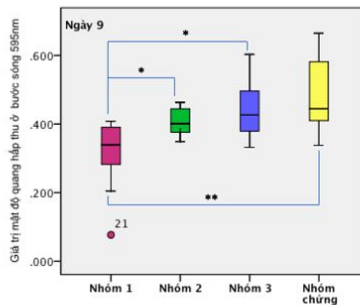
nghĩa. Riêng biệt nhóm chứng tăng sinh ở ngày 9 khác biệt có ý nghĩa ($p<0,05$) so với ngày 7 (Bảng 3.7).

Bảng 3.8 Giá trị mật độ quang của các nhóm tại mỗi thời điểm

Ngày	Nhóm 1	Nhóm 2	Nhóm 3	Nhóm chứng	p
1	0,041 (,025 -,109)	0,073 (,054 -,090)	0,081 (,054 -,145)	0,079 (,048 -,125)	0,416
3	0,223 (,048 -,252)	0,226 (,166 -,274)	0,242 (,149 -,260)	0,257 (,147 -,310)	0,469
5	0,235 (,211 -,273)	0,282 (,205 -,295)	0,274 (,255 -,301)	0,275 (,223 -,295)	0,316
7	0,383 (,355 -,435)	0,379 (,346 -,470)	0,410 (,367 -,527)	0,377 (,365 -,482)	0,559
9	0,339 (,282 -,390)	0,401 (,376 -,444)	0,426 (,379 -,496)	0,444 (,379 -,496)	0,001*

* $p<0,01$ khác biệt rất có ý nghĩa thống kê (Kiểm định Kruskal - Wallis test).

Ở ngày 1, 3, 5, 7 khác biệt về tăng sinh tế bào giữa các nhóm không đạt mức có ý nghĩa thống kê. Khác biệt về tăng sinh tế bào giữa các nhóm chỉ tìm thấy có ý nghĩa ở ngày 9 (Bảng 3.7).

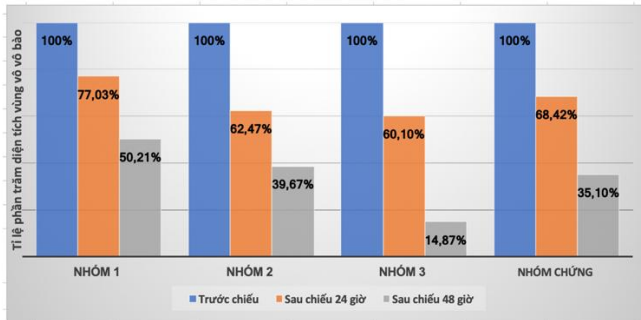


Biểu đồ 3.2 So sánh tăng sinh tế bào giữa các nhóm ở ngày 9

(* $p<0,05$, ** $p<0,01$)

Ở ngày 9, tế bào ở nhóm chứng tăng sinh cao nhất, kế đến tế bào nhóm 3 và 2. Nhóm 1 tăng sinh thấp nhất và khác biệt có ý nghĩa so với các nhóm còn lại (Biểu đồ 3.2).

Tác động của laser lên di cư tế bào



Biểu đồ 3.3 Tỉ lệ phần trăm diện tích vùng vô bào ở mỗi nhóm qua các mốc thời gian

Sau chiếu laser, tỉ lệ phần trăm diện tích vùng vô bào ở các nhóm đều giảm qua các mốc thời gian (Biểu đồ 3.3).

Bảng 3.10 So sánh tỉ lệ phần trăm diện tích vùng vô bào giữa từng cặp nhóm

	sau chiếu 24 giờ	sau chiếu 48 giờ
Nhóm 1 so với nhóm 2	0,031*	0,012*
Nhóm 1 so với nhóm 3	0,010*	0,000***
Nhóm 1 so với nhóm chứng	0,329	0,012*
Nhóm 2 so với nhóm 3	0,964	0,000***
Nhóm 2 so với nhóm chứng	0,638	0,863
Nhóm 3 so với nhóm chứng	0,359	0,001**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$: khác biệt có ý nghĩa thống kê

Kiểm định One way Anova (Post Hoc Tests Turkey HSD)

So sánh giữa các nhóm: ở 24 giờ sau chiếu, tỉ lệ phần trăm diện tích vùng vô bào nhóm 1 lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm 2 và nhóm 3 ($p < 0,05$). Ở 48 giờ sau chiếu, tỉ lệ phần trăm diện tích vùng vô bào nhóm 3 nhỏ hơn rất có ý nghĩa so với tất cả các nhóm, tỉ lệ phần trăm diện tích vùng vô bào của nhóm 1 lớn hơn có ý nghĩa so với cả ba nhóm còn lại (Bảng 3.10)

Nghiên cứu lâm sàng

Nghiên cứu có 20 bệnh nhân hoàn tất quy trình nghiên cứu. Mẫu có 7 bệnh nhân nam hiện đang hút thuốc, số điều hút 5 -10 điều trong ngày, thời gian hút ≤ 10 năm. Đơn vị nghiên cứu là vị trí túi nha chu hay túi nha chu.

Bảng 3.12 Đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu tại thời điểm trước phẫu thuật

Đặc điểm	Chứng (n=546)	Laser (n=654)	p¹
Chỉ số mảng bám (PII)[§]	1,00 (0,00-1,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,206
Chỉ số nướu (GI)[§]	1,00 (0,00-2,00)	1,00 (1,00-2,00)	0,152
Chảy máu khi thăm khám (BOP)[§]	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,050
Độ sâu túi nha chu (PD)[§]	5,00 (2,00-5,00)	4,00 (2,00-5,00)	0,942
Mất bám dính lâm sàng (CAL)[§]	5,00 (3,00-6,00)	5,00 (3,00-6,00)	0,928
Mức độ túi^ε			p²
1-4 mm	267 (48,9%)	336 (51,4%)	0,690
5-6 mm	223 (40,8%)	253 (38,7%)	
≥ 7 mm	56 (10,3%)	65 (9,9%)	

Số liệu trình bày: [§]Trung vị (Khoảng tứ vị); ^ε n (%)

p¹: Kiểm định Mann-Whitney U; p²: Kiểm định Chi bình phương

Trước điều trị, tất cả các chỉ số lâm sàng PII, GI, BOP, PD, CAL và tỉ lệ phần trăm các mức độ túi ở 2 nhóm đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3.12).

So sánh hiệu quả lâm sàng giữa hai phương pháp điều trị phẫu thuật có và không kết hợp với laser sau 3, 6, và 9 tháng

Bảng 3.13 Thay đổi các chỉ số nha chu lâm sàng trước và sau điều trị ở mỗi nhóm

	T3	p	T6	p	T9	p
PII						
C	1,00(0,00-1,00)	<0,001	1,00(0,00-1,00)	<0,001	0,00(0,00-1,00)	0,001
L	1,00(0,00-1,00)	<0,001	1,00(0,00-1,00)	<0,001	1,00(0,00-1,00)	<0,001
GI						
C	0,00(0,00-1,00)	<0,001	0,00 (0,00-1,00)	<0,001	0,00 (0,00-1,00)	<0,001
L	0,00(0,00-1,00)	<0,001	0,00(0,00-1,00)	<0,001	1,00(0,00-1,00)	<0,001
BOP						
C	0,00(0,00-0,00)	<0,001	0,00(0,00-0,00)	<0,001	0,00(0,00-0,00)	<0,001
L	0,00(0,00-0,00)	<0,001	0,00(0,00-0,00)	<0,001	0,00(0,00-0,00)	<0,001
PD						
C	2,00(2,00-3,00)	<0,001	2,00(2,00-3,00)	<0,001	2,00(2,00-3,00)	<0,001
L	2,00(2,00-3,00)	<0,001	2,00(2,00-3,00)	<0,001	2,00(2,00-4,00)	<0,001
CAL						
C	3,00(2,00-4,00)	<0,001	3,00(2,00-4,00)	<0,001	3,00(2,00-4,00)	<0,001
L	3,00(2,00-4,00)	<0,001	3,00(2,00-5,00)	<0,001	3,00(2,00-5,00)	<0,001

C: nhóm chứng, L: nhóm laser

p: Kiểm định Wilcoxon Signed Ranks.

So sánh trong cùng nhóm: Tại cả 3 thời điểm sau điều trị, tất cả các chỉ số PII, GI, BOP, PD, CAL ở cả 2 nhóm hầu hết đều giảm rất có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.14 Các chỉ số nha chu lâm sàng của hai nhóm sau 3, 6, 9 tháng điều trị

Chỉ số	T3			T6			T9		
	Chứng	Laser	p	Chứng	Laser	p	Chứng	Laser	p
Chỉ số mảng bám PI	1,00(0,00-1,00)	1,00(0,00-1,00)	0,069	1,00(0,00-1,00)	1,00(0,00-1,00)	0,450	0,00(0,00-1,00)	1,00(0,00-1,00)	0,328
Chỉ số nướu GI	0,0 (0,00-1,00)	0,00(0,00-1,00)	0,628	0,00 (0,00-1,00)	0,00(0,00-1,00)	0,957	0,00 (0,00-1,00)	1,00(0,00-1,00)	<0,001
Chảy máu khi thăm khám BOP	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-0,00)	0,730	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-0,00)	0,777	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-0,00)	0,448
Độ sâu túi PD	2,00(2,00-3,00)	2,00(2,00-3,00)	0,990	2,00(2,00-3,00)	2,00(2,00-3,00)	0,097	2,00(2,00-3,00)	2,00(2,00-4,00)	0,820
Mất bám dính lâm sàng CAL	3,00(2,00-4,00)	3,00(2,00-4,00)	0,127	3,00(2,00-4,00)	3,00(2,00-5,00)	0,015	3,00(2,00-4,00)	3,00(2,00-5,00)	0,043

Số liệu trình bày: Trung vị (Khoảng tứ vị)

p: Kiểm định Mann-Whitney U. Có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

So sánh giữa hai nhóm: Khác biệt giữa hai nhóm về các chỉ số lâm sàng hầu hết là không có ý nghĩa thống kê. Ngoại trừ, CAL ở nhóm chứng thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm laser ở T6 và T9 ($p < 0,05$) (Bảng 3.14).

Bảng 3.16 Các chỉ số GI, PD, GR, CAL trước và sau điều trị ở các túi ≥ 7 mm

	T3	p ¹	T6	p ¹	T9	p ¹
PD						
C	4,00(3,00-5,75)	<0,001	4,00(2,25-5,00)	<0,001	5,00(3,25-6,00)	<0,001
L	4,00(3,00-5,00)	<0,001	4,00(3,00-5,00)	<0,001	3,00(2,00-5,00)	<0,001
p ²	0,590		0,939		0,009	
GR						
C	1,00(0,00-2,75)	0,001	1,00(0,00-2,00)	0,007	1,00(0,00-2,00)	0,017
L	1,00(1,00-2,00)	<0,001	1,00(0,00-2,00)	<0,001	1,00(0,00-2,00)	<0,001
p ²	0,496		0,696		0,852	
CAL						
C	6,00(4,00-7,75)	<0,001	5,00(4,00-8,00)	<0,001	6,00(4,00-8,00)	<0,001
L	6,00(4,00-7,00)	<0,001	3500(4,00-7,00)	<0,001	5,00(3,00-6,50)	<0,001
p ²	0,585		0,763		0,056	

p¹ Kiểm định Wilcoxon Signed Ranks

p² Kiểm định Mann-Whitney U

Phân tích ở các túi có độ sâu ban đầu ≥ 7 mm cho thấy: Chỉ số GR cả hai nhóm cùng tăng có ý nghĩa so với trước điều trị. Tuy nhiên, khác biệt giữa hai nhóm ở cả 3 thời điểm sau điều trị là không có ý nghĩa thống kê. Ở T9, PD nhóm laser giảm nhiều hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) (Bảng 3.16).

Bảng 3.18 Tỷ lệ phần trăm các loại túi sau điều trị ở các túi có độ sâu ban đầu ≥ 7 mm

		Nhóm chứng	Nhóm laser	Tổng	p
T3	Túi 1-3 mm	20 (46,5)	23 (53,5)	43 (100)	0,488
	Túi 4-5 mm	22 (43,1)	31 (56,9)	53 (100)	
	Túi ≥ 6 mm	14 (56,0)	11 (44,0)	25 (100)	
	Tổng	56	65	121	
,	Túi 1-3 mm	22 (44,0)	28 (56,0)	50 (100)	0,881
	Túi 4-5 mm	24 (48,9)	25 (51,1)	51,1(100)	
	Túi ≥ 6 mm	10 (45,4)	12 (54,6)	54,6 (100)	
	Tổng	56	65	121	
T9	Túi 1-3 mm	14 (29,7)	33 (70,3)	47 (100)	0,012
	Túi 4-5 mm	26 (54,1)	22 (45,9)	48 (100)	
	Túi ≥ 6 mm	16 (61,5)	10 (38,5)	26 (100)	
	Tổng	56	65	121 (100)	

Số liệu trình bày: n (%). p: Kiểm định Chi bình phương

Kết quả điều trị các túi ≥ 7 mm cho thấy: nhóm laser cho tỉ lệ phần trăm túi đóng cao hơn có ý nghĩa ở T9 ($p < 0,05$) so với nhóm chứng (Bảng 3.18).

So sánh hiệu quả lâm sàng giữa hai phương pháp điều trị phẫu thuật có và không kết hợp với laser sau 3, 6, và 9 tháng trên đối tượng bệnh nhân hút thuốc

Bảng 3.19 Đặc điểm lâm sàng của nam hút thuốc lá tại thời điểm trước phẫu thuật

Đặc điểm	Chứng (n=198)	Laser (n=282)	p ¹
Chỉ số mảng bám (PII) [§]	1,00 (0,00-2,00)	1,00 (1,00-1,00)	0,797
Chỉ số nướu (GI) [§]	1,00 (0,00-2,00)	1,00 (1,00-2,00)	0,365
Chảy máu khi thăm khám (BOP) [§]	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,256
Độ sâu túi nha chu (PD)mm [§]	5,00 (2,00-5,00)	4,00 (2,00-5,00)	0,092
Mất bám dính lâm sàng (CAL)mm [§]	5,00 (3,00-7,00)	5,00 (3,00-6,00)	0,050
Mức độ túi ^ε 1- 4 mm	93 (47,0)	147 (52,1)	p²
≥ 5 mm	105 (53,0)	135 (47,9)	

Số liệu trình bày: [§]Trung vị (Khoảng tứ vị); ^εn (%)

p¹: Kiểm định Mann-Whitney U; p²: Kiểm định Chi bình phương

**Bảng 3.20 Thay đổi các chỉ số nha chu lâm sàng trước và sau điều trị
trên đối tượng nam hút thuốc lá**

	T3	p	T6	p	T9	p
PII						
C	0,00(0,00-1,00)	<0,001	0,00(0,00-2,00)	0,069	0,00(0,00-2,00)	0,217
L	1,00(0,00-1,00)	0,092	1,00(0,00-2,00)	0,006	1,00(1,00-2,00)	0,008
GI						
C	0,00 (0,00-1,00)	<0,001	1,00 (0,00-1,00)	<0,001	1,00 (0,00-1,00)	<0,001
L	0,00(0,00-1,00)	<0,001	0,00(0,00-1,00)	<0,001	1,00(0,00-1,00)	<0,001
BOP						
C	0,00(0,00-0,00)	<0,001	0,00(0,00-0,00)	0,101	0,00(0,00-0,00)	0,004
L	0,00(0,00-0,00)	<0,001	0,00(0,00-0,00)	<0,001	0,00(0,00-0,00)	<0,001
PD						
C	2,00(2,00-4,00)	<0,001	2,00(2,00-4,00)	<0,001	3,00(2,00-4,00)	<0,001
L	2,00(2,00-3,00)	<0,001	2,00(2,00-3,00)	<0,001	2,00(2,00-4,00)	<0,001
CAL						
C	3,00(3,00-5,00)	<0,001	4,00(2,00-6,00)	<0,001	4,00(3,00-6,00)	<0,001
L	4,00(3,00-5,00)	<0,001	4,00(3,00-5,00)	<0,001	4,00(3,00-5,00)	<0,001

p: Kiểm định Wilcoxon Signed Ranks.

So sánh trong cùng nhóm: So với T0, chỉ số PII nhóm chứng giảm có ý nghĩa chỉ ở T3 ($p<0,001$), PII nhóm laser tăng có ý nghĩa ở T6 và T9 ($p<0,05$). Các chỉ số GI, BOP, PD và CAL tại các thời điểm sau điều trị ở cả hai nhóm hầu hết đều giảm rất có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$) (Bảng 3.20).

So sánh giữa hai nhóm: Chỉ số PD ở nhóm laser thấp hơn nhóm chứng ở cả 3 thời điểm. Khác biệt về PD giữa hai nhóm tìm thấy có ý nghĩa thống kê ở T3 ($p<0,05$) (Bảng 3.21).

Bảng 3.21 Các chỉ số nha chu lâm sàng của hai nhóm sau 3, 6, 9 tháng điều trị trên đối tượng nam hút thuốc lá

Chỉ số	T3			T6			T9		
	Chứng	Laser	p	Chứng	Laser	p	Chứng	Laser	p
Chỉ số mảng bám PI	0,00(0,00-1,00)	1,00(0,00-1,00)	< 0,001	0,00(0,00-2,00)	1,00(0,00-2,00)	< 0,001	0,00(0,00-2,00)	1,00(0,00-2,00)	0,217
Chỉ số nước GI	0,00 (0,00-1,00)	0,00(0,00-1,00)	0,039	1,00 (0,00-1,00)	0,00(0,00-1,00)	0,061	1,00 (0,00-1,00)	1,00(0,00-1,00)	0,479
Chảy máu khi thăm khám BOP	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-0,00)	0,038	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-0,00)	0,002	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-0,00)	0,836
Độ sâu túi PD	2,00(2,00-4,00)	2,00(2,00-3,00)	0,037	2,00(2,00-4,00)	2,00(2,00-3,00)	0,842	3,00(2,00-4,00)	2,00(2,00-4,00)	0,063
Mất bám dính lâm sàng CAL	3,00(3,00-5,00)	4,00(3,00-5,00)	0,344	4,00(2,00-6,00)	4,00(3,00-5,00)	0,778	4,00(3,00-6,00)	4,00(3,00-5,00)	0,556

Số liệu trình bày: Trung vị (Khoảng tứ vị)
 p: Kiểm định Mann-Whitney U. Có ý nghĩa thống kê khi p<0,05

Bảng 3.23 Tỷ lệ phần trăm các loại túi sau điều trị ở các túi có độ sâu ban đầu ≥ 5 mm

		Nhóm chứng	Nhóm laser	Tổng	p
T3	Túi 1-3 mm	66 (43,1)	87 (56,9)	153 (100)	0,036
	Túi 4-5 mm	22 (34,9)	41 (65,1)	63 (100)	
	Túi ≥ 6 mm	17 (70,8)	7 (29,2)	24 (100)	
	Tổng	105	135	240	
T6	Túi 1-3 mm	60 (41,3)	85 (58,7)	145 (100)	0,123
	Túi 4-5 mm	33 (42,8)	44 (57,2)	77 (100)	
	Túi ≥ 6 mm	12 (66,6)	6 (33,4)	18 (100)	
	Tổng	105	135	240	
T9	Túi 1-3 mm	52 (45,2)	63 (54,8)	115 (100)	0,177
	Túi 4-5 mm	36 (37,8)	59 (62,2)	95 (100)	
	Túi ≥ 6 mm	17 (56,6)	13 (43,4)	30 (100)	
	Tổng	105	135		

Số liệu trình bày: n(%). p: Kiểm định Chi bình phương

Kết quả phân tích ở các túi có độ sâu ban đầu ≥ 5 mm trên đối tượng nam hút thuốc lá ghi nhận: ở cả 3 thời điểm sau điều trị, nhóm laser có tỉ lệ phần trăm túi ≥ 6 mm ít hơn so với nhóm chứng. Khác biệt về tỉ lệ phần trăm túi ≥ 6 mm giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ở T3 ($p < 0,05$).

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

1. Tác động của laser diode 810nm với các thông số chiếu khác nhau lên sự tăng sinh và sự di cư của nguyên bào sợi nướu người

Nghiên cứu *in vitro* thực hiện trên 3 mẫu nguyên bào sợi nướu phân lập và nuôi cấy từ mô nướu người lành mạnh. Laser tác động lên tế bào theo 4 nhóm thông số chiếu:

- Nhóm 1: công suất 0,8 W, chế độ chiếu liên tục, thời gian chiếu 20 giây, tác dụng loại bỏ mô viêm và biểu mô túi.
- Nhóm 2: công suất 1,5 W, chế độ chiếu xung, thời gian chiếu 5 giây, tác dụng khử nhiễm túi nha chu.
- Nhóm 3: công suất 0,1 W, chế độ chiếu liên tục, thời gian chiếu 15 giây, tác dụng kích thích sinh học.
- Nhóm chứng: không chiếu.

Thử nghiệm MTT đánh giá tăng sinh tế bào ở 5 thời điểm ngày 1, 3, 5, 7, 9 sau chiếu. Thử nghiệm lành thương *in vitro* đánh giá di cư ở 3 thời điểm trước chiếu, 24 và 48 giờ sau chiếu. Kết quả từ 2 thử nghiệm cho thấy các thông số có tác dụng điều trị khác nhau ảnh hưởng khác nhau lên sự tăng sinh và sự di cư nguyên bào sợi nướu người. Thông số loại bỏ mô viêm và biểu mô túi cho tăng sinh và di cư tế bào kém hơn so với các nhóm chiếu và nhóm chứng. Khác biệt giữa các nhóm về tăng sinh tế bào chỉ tìm thấy ở ngày 9. Thông số tác dụng khử nhiễm túi nha chu ít làm thay đổi tăng sinh và di cư tế bào so với nhóm chứng không chiếu. Thông số tác dụng kích thích sinh học cho tăng sinh và di cư tế bào mạnh nhất. Kết quả tác động tích cực lên tăng sinh và di cư tế bào này là cơ sở để chọn thông số

và lý giải tiềm năng mang lại lợi ích của laser trong lành thương sau điều trị nha chu.

2. So sánh hiệu quả lâm sàng giữa hai phương pháp điều trị phẫu thuật có và không kết hợp với laser sau 3, 6, và 9 tháng

So với trước điều trị, tất cả các chỉ số nha chu lâm sàng ở 2 nhóm phẫu thuật có và không kết hợp laser đều cải thiện rất có ý nghĩa và hiệu quả cải thiện kéo dài đến 9 tháng. Sau điều trị, nhóm phẫu thuật có kết hợp laser cho kết quả cải thiện tương đương với nhóm chỉ phẫu thuật về hầu hết các chỉ số lâm sàng như PII, GI, BOP, PD. Riêng với chỉ số mất bám dính lâm sàng CAL, nhóm chỉ phẫu thuật chứng tỏ cải thiện tốt hơn có ý nghĩa thống kê ở 6 tháng và 9 tháng.

Ở các túi có độ sâu ban đầu 5-6 mm, nhóm chỉ phẫu thuật cải thiện tốt hơn về độ sâu túi PD và mất bám dính lâm sàng CAL. Ở các túi có độ sâu ban đầu ≥ 7 mm, nhóm phẫu thuật có kết hợp laser cải thiện tốt hơn độ sâu túi PD, tỉ lệ phần trăm túi đóng sau điều trị.

Trên đối tượng bệnh nhân có hút thuốc lá, ngoại trừ chỉ số mảng bám PII, hầu hết các chỉ số lâm sàng sau điều trị ở hai nhóm có và không kết hợp với laser đều giảm rất có ý nghĩa thống kê. Nhóm phẫu thuật có kết hợp laser cho thấy giảm độ sâu túi PD nhiều hơn và tỉ lệ phần trăm túi tồn tại sâu thấp hơn.

Các kết quả thay đổi theo độ sâu túi ban đầu và theo thói quen hút thuốc này là cơ sở đề xuất với các nhà lâm sàng nên ứng dụng laser kết hợp với phẫu thuật vạt cho các túi nha chu ≥ 7 mm và cho đối tượng VNC có hút thuốc lá.

KIẾN NGHỊ

Cần thêm các nghiên cứu với mô hình *in vitro* có kích thích ngoài và đánh giá thêm các chức năng khác ngoài chức năng tăng sinh và di cư tế bào, đặc biệt là các chức năng điều tiết các cytokin tiền viêm để làm rõ vai trò điều tiết đáp ứng viêm của ký chủ của laser trong điều trị viêm nha chu,

Cần phát triển các mô hình *in vivo* cho đánh giá sự khác biệt về đặc điểm quang học và mức năng lượng laser thâm nhập vào mô để giải thích cơ chế tạo ra sự khác biệt trong đáp ứng với điều trị laser. Về phương diện lâm sàng, cải thiện mắt bám dính lâm sàng là chuẩn vàng trong đánh giá hiệu quả của điều trị VNC do vậy mô hình *in vivo* cũng giúp tìm kiếm bằng chứng mô học về hiệu quả tạo bám dính mới của laser.

Các nghiên cứu ứng dụng lâm sàng trong tương lai cần tập trung cho đối tượng có túi nha chu $\geq 7\text{mm}$, có tiến trình lành thương bị ảnh hưởng chuyên biệt hơn như hút thuốc lá nặng, đái tháo đường với cỡ mẫu đủ lớn, thời gian theo dõi đủ dài, đánh giá thêm nhiều phương diện khác ngoài các thông số lâm sàng để có kết luận xác đáng và bằng chứng thuyết phục hơn về đối tượng được hưởng lợi từ điều trị có kết hợp laser và khả năng laser có thể trở thành phương tiện điều trị "nhắm đích".

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

1. Trần Yến Nga, Nguyễn Thị Thu Hảo, Trần Lê Bảo Hà (2017).
" Nuôi cấy và nhận diện nguyên bào sợi nướu người" *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, chuyên đề Răng Hàm Mặt, 21 (2), tr 18-24.
2. N.Y Tran, H.T.T Nguyen, H.B.L Tran , "Effect of 810nm diode-laser on human gingival fibroblast proliferation and migration" Poster presentation in 31st International Association for Dental Research, South-East Asia Division 2017. Abstract in Abstract Book of the conference, p. 264.
3. Trần Yến Nga (2020), "Hiệu quả lâm sàng của phẫu thuật vạt Widman biến đổi có kết hợp với laser trong điều trị túi nha chu". *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, chuyên đề Răng Hàm Mặt, 24 (2), tr 166-170.