

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



DƯƠNG NGUYỄN VIỆT HƯƠNG

NGHIÊN CỨU GHÉP GIÁC MẠC ĐIỀU TRỊ
BẰNG MÔ GIÁC MẠC ĐƯỢC CHIẾU TIA GAMMA

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

DƯƠNG NGUYỄN VIỆT HƯƠNG

NGHIÊN CỨU GHÉP GIÁC MẠC ĐIỀU TRỊ
BẰNG MÔ GIÁC MẠC ĐƯỢC CHIẾU TIA GAMMA

NGÀNH: NHÃN KHOA

MÃ SỐ: 62720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS.TS. VÕ THỊ HOÀNG LAN

2. TS. VÕ QUANG MINH

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2024

MỤC LỤC

	Trang
Lời cảm ơn.....	i
Lời cam đoan	ii
Danh mục thuật ngữ Anh Việt.....	iii
Danh mục thuật ngữ viết tắt	v
Danh mục các bảng.....	vi
Danh mục các hình	viii
Danh mục các sơ đồ.....	x
Danh mục các biểu đồ	xi
ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU.....	3
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1 Đại cương thủng giác mạc do viêm loét.....	4
1.2 Phương pháp xác định tác nhân vi sinh gây viêm loét giác mạc.....	7
1.3 Phương pháp điều trị thủng giác mạc	8
1.4 Ghép giác mạc điều trị.....	12
1.5 Các loại giác mạc được sử dụng trong ghép giác mạc điều trị	16
1.6 Đặc điểm giác mạc chiếu tia gamma	17
1.7 Kết quả ghép giác mạc điều trị	21
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.1 Thiết kế nghiên cứu	34
2.2 Đối tượng nghiên cứu	34
2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu	35
2.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu	35
2.5 Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc	36
2.6 Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu	52
2.7 Quy trình nghiên cứu.....	55
2.8 Phương pháp phân tích dữ liệu.....	62
2.9 Đạo đức trong nghiên cứu	63

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	64
3.1 Đặc điểm trước, trong và sau mổ	64
3.2 Tính hiệu quả và tính an toàn của ghép giác mạc chiếu tia gamma.....	82
3.3 Các yếu tố liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma	84
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	92
4.1 Đặc điểm trước, trong và sau mổ	92
4.2 Tính hiệu quả và tính an toàn của ghép giác mạc chiếu tia gamma.....	114
4.3 Các yếu tố liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma	117
4.4 Ưu điểm và khuyết điểm của nghiên cứu	122
KẾT LUẬN	123
KIẾN NGHỊ	125
ĐỀ XUẤT	125
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến PGS. TS. BS. Võ Thị Hoàng Lan và TS. BS. Võ Quang Minh, những người đã tận tâm hướng dẫn tôi trong suốt quá trình xây dựng đề cương, phương pháp nghiên cứu và hoàn thiện luận án. Tôi đặc biệt trân trọng sự hỗ trợ từ GS. Anthony Aldave, người đã truyền cảm hứng và ý tưởng cho đề tài nghiên cứu, cùng với ngân hàng mắt CorneaGen đã cung cấp nguồn mô giác mạc chiếu tia gamma quý giá. Tôi cũng xin chân thành cảm ơn Ban Chủ nhiệm Bộ môn Mắt, Đại học Y Dược TP HCM, vì đã định hướng và tạo điều kiện thuận lợi để tôi thực hiện các bước trình luận án đúng theo quy định. Bên cạnh đó, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Ban Giám đốc, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, cùng các anh chị đồng nghiệp tại Khoa Giác Mạc, Bệnh viện Mắt TP HCM, vì đã hỗ trợ và tạo điều kiện cho tôi trong quá trình thu thập dữ liệu. Cuối cùng, tôi muốn dành sự tri ân đặc biệt đến cha mẹ và em gái – những người đã luôn là nguồn động viên và sức mạnh tinh thần to lớn, giúp tôi vượt qua mọi thử thách để hoàn thành hành trình học tập này.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 21 tháng 12 năm 2024

Tác giả

Dương Nguyễn Việt Hương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Dương Nguyễn Việt Hương, là Nghiên cứu sinh ngành/chuyên ngành Nhân Khoa, khóa 2017 – 2020, xin cam đoan:

- (1) Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS. TS. BS. Võ Thị Hoàng Lan và TS. BS. Võ Quang Minh;
- (2) Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ;
- (3) Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả của nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 21 tháng 12 năm 2024

Người hướng dẫn

Tác giả thực hiện

PGS. TS. BS. Võ Thị Hoàng Lan

Dương Nguyễn Việt Hương

TS. BS. Võ Quang Minh

DANH MỤC THUẬT NGỮ ANH VIỆT

TIẾNG ANH	VIẾT TẮT	TIẾNG VIỆT
Confidence Interval	CI	Khoảng tin cậy
Cross-linking		Phản ứng tạo liên kết chéo
Coronavirus disease 2019	COVID-19	Bệnh virus corona 2019
Eye Bank Association of America		Hiệp Hội Ngân Hàng Mắt Mỹ
Hazard Ratio	HR	Tỷ số nguy cơ
Herpes simplex virus	HSV	Vi-rút Herpes simplex
Herpes zoster virus	HZV	Vi-rút thủy đậu
Human cells, tissues, and cellular and tissue-based products	HCT/P	Tế bào, mô, sản phẩm có nguồn gốc từ tế bào và mô người
Interquartile range	IQR	Khoảng tứ phân vị
Keratocyte		Giác mạc bào
Logarithm of the Minimum Angle of Resolution	LogMAR	Đơn vị đo thị lực
The Lens Opacities Classification System III	LOCSIII	Hệ Thống Phân Loại Đục Thủy Tinh Thể III
Maximum	Max	Giá trị lớn nhất
Mean		Giá trị trung bình
Median		Giá vị trung vị
Minimum	Min	Giá trị nhỏ nhất
Mycotic Ulcer Treatment Trial	MUTT	Nghiên Cứu Thử Nghiệm Lâm Sàng Về Điều Trị Loét Giác Mạc Do Nấm
Odds ratio	OR	Tỷ số chênh
Polymerase Chain Reaction	PCR	Phản ứng khuếch đại gen
Severe acute respiratory syndrome coronavirus	SARS-CoV	Virus corona gây hội chứng suy hô hấp cấp tính nặng
Small incision lenticule extraction	SMILE	Phẫu thuật rút mảnh nhu mô qua đường mổ nhỏ

Standard Deviation	SD	Độ lệch chuẩn
Sterility assurance level	SAL	Tiêu chuẩn đảm bảo vô trùng
Tumor necrosis factor	TNF	Yếu tố hoại tử khối u
Varicella-zoster virus	VZV	Vi-rút Varicella-zoster

DANH MỤC THUẬT NGỮ VIẾT TẮT

TỪ VIẾT TẮT	DIỄN GIẢI
cs	Cộng sự
DNA	Deoxyribonucleic acid
kGy	KiloGray
KTC	Khoảng tin cậy
mm	Mi-li-mét
nm	Na-no-mét
μm	Mi-crô-mét

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1 Các tác nhân gây viêm loét giác mạc thường gặp tại Việt Nam	5
Bảng 1.2 So sánh đặc điểm các loại giác mạc	17
Bảng 1.3 Chỉ định và kỹ thuật ghép giác mạc chiếu tia gamma	17
Bảng 2.1 Các thời điểm tái khám chính	35
Bảng 2.2 Nguyên tắc xác định tác nhân vi sinh	41
Bảng 2.3 Danh sách bộ dụng cụ ghép giác mạc xuyên	53
Bảng 3.1 Yếu tố dịch tễ	64
Bảng 3.2 Bệnh sử và tiền căn bệnh lý tại mắt	65
Bảng 3.3 Tiền căn điều trị ngoại khoa.....	66
Bảng 3.4 Chẩn đoán tác nhân vi sinh trước và sau khi tham gia nghiên cứu	67
Bảng 3.5 Đặc điểm mắt trước mổ.....	68
Bảng 3.6 Chỉ định và thời điểm phẫu thuật.....	69
Bảng 3.7 Đặc điểm liên quan đến mảnh ghép	70
Bảng 3.8 Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu	72
Bảng 3.9 Đặc điểm mảnh ghép.....	74
Bảng 3.10 Đặc điểm mắt sau mổ.....	74
Bảng 3.11 Diễn tiến thị lực sau mổ	75
Bảng 3.12 Đặc điểm biến chứng nhiễm trùng sau mổ	78
Bảng 3.13 Tỷ lệ lành biểu mô	79
Bảng 3.14 Phương pháp điều trị khuyết biểu mô lâu lành	80
Bảng 3.15 Phương pháp và kết quả điều trị biến chứng tăng nhãn áp	80
Bảng 3.16 Đặc điểm biến chứng tân mạch giác mạc độ IV	81
Bảng 3.17 Phương pháp điều trị các biến chứng còn lại	82
Bảng 3.18 Tỷ lệ thành công.....	82
Bảng 3.19 Tỷ lệ an toàn.....	83
Bảng 3.20 Yếu tố liên quan đến biến chứng rách bao thủy tinh thể	85
Bảng 3.21 Yếu tố liên quan đến biến chứng xuất huyết tiền phòng.....	86
Bảng 3.22 Yếu tố liên quan đến biến chứng nhiễm trùng sau mổ.....	87
Bảng 3.23 Yếu tố liên quan đến biến chứng khuyết biểu mô lâu lành.....	87

Bảng 3.24 Yếu tố liên quan đến biến chứng tăng nhãn áp sau mổ.....	89
Bảng 3.25 Yếu tố liên quan đến biến chứng tân mạch giác mạc độ IV	89
Bảng 4.1 So sánh cỡ mẫu và thời gian theo dõi của các nghiên cứu ghép giác mạc chiếu tia gamma.....	92
Bảng 4.2 So sánh đặc điểm tuổi và giới của các nghiên cứu	93
Bảng 4.3 So sánh tỷ lệ tác nhân vi sinh của các nghiên cứu	95
Bảng 4.4 So sánh sang thương giác mạc trước mổ của các nghiên cứu.....	96
Bảng 4.5 So sánh thời gian chờ phẫu thuật của các nghiên cứu	98
Bảng 4.6 So sánh kích thước mảnh ghép của các nghiên cứu.....	100
Bảng 4.7 So sánh đặc điểm lỏng chỉ của các nghiên cứu.....	108

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1 Loét giác mạc thủng trước (a, c) và sau dán keo (b, d)	10
Hình 1.2 Ghép màng ối.....	10
Hình 1.3 Ghép mảnh nhu mô giác mạc	11
Hình 1.4 Ghép giác mạc xuyên (trái) và ghép giác mạc lớp trước sâu (phải).....	13
Hình 1.5 Các bước ghép giác mạc điều trị	14
Hình 1.6 Giác mạc chiếu tia gamma	18
Hình 1.7 Giác mạc chiếu tia gamma trong suốt sau ghép lớp trước sâu và đục sau ghép xuyên	20
Hình 2.1 Kết quả soi tươi và nuôi cấy	38
Hình 2.2 Danh sách tác nhân trong bộ PCR đa môi.....	39
Hình 2.3 Hình ảnh sợi tơ nấm trong tiêu bản giải phẫu bệnh.....	40
Hình 2.4 Sang thương viêm loét giác mạc do vi khuẩn	40
Hình 2.5 Sang thương viêm loét giác mạc do nấm	41
Hình 2.6 Sang thương viêm loét giác mạc do HSV	41
Hình 2.7 Lỗ thủng giác mạc	43
Hình 2.8 Hình ảnh test fluorescein	46
Hình 2.9 Mức độ đục của giác mạc được chiếu tia gamma theo phân độ Roper-Hall	47
Hình 2.10 Hệ Thống Phân Loại Đục Thủy Tinh Thở III (LOCS III).....	50
Hình 2.11 Lắng đọng canxi trên mảnh ghép giác mạc	51
Hình 2.12 Sinh hiển vi khám mắt kết nối với phần mềm chụp hình.....	53
Hình 2.13 Giác mạc chiếu tia gamma	55
Hình 2.14 Bộ dụng cụ ghép giác mạc xuyên.....	54
Hình 2.15 Hình ảnh test Seidel (+) do rò dịch từ chân chỉ (mũi tên màu vàng)	58
Hình 2.16 Nghiệm pháp van Herick đánh giá độ sâu tiền phòng vùng rìa	59
Hình 2.17 Hình ảnh viêm mủ nội nhãn trong siêu âm B.....	61
Hình 4.1 Độ chênh mảnh ghép – giác mạc nền 0,5 mm.....	101
Hình 4.2 Độ chênh mảnh ghép – giác mạc nền 1,0 mm.....	102
Hình 4.3 Hình ảnh biến chứng lỏng chỉ	108

Hình 4.4 Nhiễm trùng sau ghép giác mạc điều trị.....	109
Hình 4.5 Nhuyễn giác mạc sau mổ.....	111
Hình 4.6 Tân mạch giác mạc trước và sau mổ 4 tháng	113
Hình 4.7 Biến chứng đục thủy tinh thể sau mổ	113
Hình 4.8 Biến chứng canxi hoá mảnh ghép	114
Hình 4.9 Ghép giác mạc quang học thì 2 sau ghép giác mạc chiếu tia gamma	116

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1 Cơ chế thăng giáng mạc trong viêm loét.....	4
Sơ đồ 1.2 Quy trình xử lý giáng mạc chiếu tia gamma	19
Sơ đồ 2.1 Quy trình tiến hành nghiên cứu.....	55

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1 Đặc điểm tiền căn điều trị nội khoa	65
Biểu đồ 3.2 Phương pháp vô cảm.....	70
Biểu đồ 3.3 Phẫu thuật đồng thời	71
Biểu đồ 3.4 Đặc điểm biến chứng trong mổ.....	72
Biểu đồ 3.5 Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu	73
Biểu đồ 3.6 Tỷ lệ các biến chứng sau mổ.....	76
Biểu đồ 3.7 Thời điểm xuất hiện của các biến chứng sau mổ.....	77
Biểu đồ 3.8 Biểu đồ Kaplan-Meier thời gian lành biểu mô	79
Biểu đồ 3.9 Biểu đồ Kaplan-Meier tỷ lệ không có tân mạch giác mạc độ IV	81
Biểu đồ 3.10 Biểu đồ Kaplan-Meier tỷ lệ thành công.....	83
Biểu đồ 3.11 Biểu đồ Kaplan-Meier tỷ lệ an toàn.....	84
Biểu đồ 4.1 Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu của các nghiên cứu	105
Biểu đồ 4.2 Tỷ lệ mất có thị lực $\geq$ sáng tối (+) của các nghiên cứu.....	107
Biểu đồ 4.3 So sánh tỷ lệ khuyết biểu mô lâu lành của các nghiên cứu	109
Biểu đồ 4.4 So sánh biến chứng nhiễm trùng của các nghiên cứu.....	110
Biểu đồ 4.5 So sánh tỷ lệ tăng nhãn áp sau mổ của các nghiên cứu	112
Biểu đồ 4.6 Tỷ lệ thành công của các nghiên cứu.....	115

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm loét giác mạc là nguyên nhân gây mù lòa do giác mạc thường gặp nhất trên thế giới, đặc biệt là ở các quốc gia đang phát triển¹. Viêm loét giác mạc nếu không điều trị tốt sẽ diễn tiến đến thủng giác mạc, viêm mủ nội nhãn và thậm chí phải bóc nội nhãn. Trên thế giới, mỗi năm có khoảng 2 triệu trường hợp bị mù lòa một mắt do viêm loét giác mạc². Tại châu Á, tần suất mắc bệnh lên đến 799 người trên mỗi 100.000 người¹.

Viêm loét giác mạc kém đáp ứng điều trị nội khoa và diễn tiến đến thủng sẽ được phẫu thuật dán keo³, ghép màng ối⁴, ghép giác mạc điều trị⁵ để bảo tồn nhãn cầu. Trong đó, ghép giác mạc điều trị là phương pháp ngoại khoa triệt để nhất vì vừa giúp bảo tồn cấu trúc nhãn cầu và vừa loại bỏ mô nhiễm trùng; lại khắc phục được các khuyết điểm của dán keo (chỉ áp dụng cho lỗ thủng nhỏ ≤ 3 mm) và ghép màng ối (nhานh tan, phải ghép nhiều lần)^{3,4,6}. Trong ghép giác mạc điều trị, phản ứng miễn dịch rất mạnh dẫn đến tỷ lệ sống sót của mảnh ghép thấp, chỉ khoảng 32% sau 10 năm⁷. Do đó, sau khi ghép giác mạc điều trị 6 tháng, bệnh nhân thường được ghép giác mạc quang học để cải thiện thị lực⁸.

Từ sau đại dịch COVID-19, tình trạng thiếu hụt giác mạc tăng cao⁹. Theo báo cáo năm 2022 của Hiệp Hội Ngân Hàng Mắt Mỹ⁹, lượng giác mạc sử dụng trên thế giới giảm đến 21,4%. Hiện trên cả nước ta chỉ có một ngân hàng mắt hoạt động tại Bệnh viện Mắt Trung Ương. Báo cáo nội bộ ngân hàng mắt ghi nhận lượng giác mạc giảm đáng kể: chỉ còn trung bình 100 giác mạc hàng năm (2021 – 2022), so với trước dịch là trung bình 330 giác mạc hàng năm (2019 – 2020). Trong tình hình thiếu hụt gia tăng, việc sử dụng giác mạc cần được tối ưu hoá: ưu tiên giác mạc có chất lượng tốt hơn cho ghép quang học và giác mạc có chất lượng kém hơn cho ghép điều trị¹⁰.

Một trong các giải pháp cho tình hình thiếu hụt hiện nay là sử dụng giác mạc chiếu tia gamma^{11,12}. Giác mạc không đủ tiêu chuẩn ghép quang học sẽ được tận dụng bằng cách chiếu tia gamma và ngâm trong dung dịch albumin^{11,12}, có hạn sử dụng lên đến 2 năm, đồng thời bảo quản dễ dàng ở nhiệt độ phòng¹¹. Nhờ đó, giác mạc chiếu

tia gamma có thể được lưu trữ sẵn tại bệnh viện và mang ra sử dụng bất cứ lúc nào, vốn rất hữu ích trong điều trị viêm loét giác mạc thủng hoặc dọa thủng^{13,14}.

Đa số y văn cho thấy giác mạc chiếu tia gamma có nhiều đặc điểm gần tương đương với giác mạc tươi: cấu trúc đại thể, độ trong suốt, độ ngấm nước, độ dẻo cùng độ dễ dàng trong thao tác phẫu thuật^{13,15-17}. Ngoài tác dụng khử trùng, tia gamma còn làm giảm tính sinh miễn dịch của giác mạc và tăng đề kháng với tình trạng ly giải giác mạc. Từ đó giảm nguy cơ nhiễm trùng so với giác mạc tươi, cũng như giảm nguy cơ nhuyễn giác mạc do men collagenase của tác nhân vi sinh^{17,18}. Khuyết điểm của giác mạc chiếu tia gamma là không có tế bào nội mô, do đó mảnh ghép sẽ đục theo thời gian¹⁹. Dù vậy, điều này không ảnh hưởng đến mục tiêu bảo tồn nhãn cầu của ghép giác mạc điều trị⁵.

Hiện trên thế giới đã có một vài nghiên cứu lâm sàng về ghép giác mạc chiếu tia gamma trong điều trị viêm loét giác mạc^{11,18,20,21}. Chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu ghép giác mạc điều trị bằng mô giác mạc chiếu tia gamma” nhằm trả lời các câu hỏi: (1) Bệnh nhân viêm loét giác mạc nặng có những đặc điểm nào sẽ phù hợp với chỉ định ghép giác mạc chiếu tia gamma? (2) Hiệu quả và tính an toàn của phẫu thuật ghép giác mạc chiếu tia gamma trên bệnh nhân viêm loét giác mạc nặng? (3) Các yếu tố nào có liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma? Qua đó có thể tiên lượng kết quả hậu phẫu, đồng thời có các biện pháp cải thiện tính an toàn và hiệu quả của phẫu thuật, mang lại kết quả tốt nhất cho người bệnh.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Mô tả đặc điểm trước, trong và sau mổ của mắt viêm loét giác mạc có chỉ định ghép giác mạc chiếu tia gamma.
2. Đánh giá tính hiệu quả và tính an toàn của phương pháp ghép giác mạc chiếu tia gamma.
3. Khảo sát các yếu tố liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Đại cương thủng giác mạc do viêm loét

1.1.1 Sinh bệnh học thủng giác mạc trong viêm loét

Nguyên nhân phổ biến nhất gây thủng giác mạc là viêm loét giác mạc nhiễm trùng (24 – 55%), với các tác nhân thường gặp gồm vi khuẩn, nấm và vi-rút. Yếu tố nguy cơ phổ biến nhất dẫn đến viêm loét và thủng giác mạc là sự mất liên lạc mô giác mạc. Khi hàng rào này bị phá vỡ, vi sinh vật dễ dàng xâm nhập vào nhu mô và kích thích phản ứng viêm tại mắt: vi sinh vật xâm lấn trực tiếp vào mô giác mạc, kích hoạt hóa hướng động bạch cầu giải phóng collagenase, từ đó diễn tiến loét và thủng giác mạc²². Sơ đồ 1.1 tóm tắt các bước chính trong cơ chế thủng giác mạc do viêm loét.



Sơ đồ 1.1 Cơ chế thủng giác mạc trong viêm loét

(Nguồn: Honig và cộng sự, 2022)²²

1.1.2 Các tác nhân vi sinh gây viêm loét giác mạc

Vi khuẩn và nấm là các tác nhân gây thủng giác mạc thường gặp ở các nước đang phát triển. Trong khi đó, viêm giác mạc do vi-rút herpes tái phát diễn tiến hoại tử nhu mô là nguyên nhân chính gây thủng giác mạc ở các nước phát triển^{23,24}. Đa số nghiên cứu tại Việt Nam ghi nhận nấm là tác nhân hàng đầu gây viêm loét giác mạc, kế đến là vi khuẩn và vi-rút (Bảng 1.1).

Bảng 1.1 Các tác nhân gây viêm loét giác mạc thường gặp tại Việt Nam

Tác giả	Vi khuẩn	Nấm	Vi-rút	Nấm & Vi khuẩn
Lê Anh Tâm (2008) ²⁵	30,6%	50,8%	15,3%	-
Vũ Hoàng Việt Chi (2012) ²⁶	25,8%	68,0%	-	-
Nguyễn Thị Quỳnh Như (2014) ²⁷	16,7%	60,3%	-	23,0%
Trần Ngọc Huy (2020) ²⁸	34,6%	36,4%	1,8%	20,0%

1.1.3 Thủng giác mạc trong viêm loét giác mạc do nấm

Nấm gây bệnh tại mắt được chia làm hai nhóm lớn: nấm sợi (*Fusarium spp*, *Aspergillus spp*) và nấm men (*Candida spp*)²⁹. Trong đó, *Fusarium spp* (13 – 31%) và *Aspergillus spp* (8 – 30%) là hai tác nhân thường gặp nhất ở châu Á³⁰⁻³¹. *Microsporidia spp* (0,4%) trước đây được xếp vào nhóm ký sinh trùng hoặc protozoa (sinh vật đơn bào), nhưng gần đây đã được phân loại chính xác là nấm³².

Tốc độ tiến triển của viêm loét giác mạc do nấm chậm, nhưng liệu pháp kháng nấm hiện tại không tối ưu, chủ yếu là do khả năng xâm nhập vào mắt kém²³. Các loại nấm thường liên quan đến thủng giác mạc gồm *Fusarium solani*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium citrinum*, *Candida albicans*, *Cephalosporium* và *Curvularia*^{23,33,34}. Các tác giả báo cáo tỷ lệ thủng giác mạc trong viêm loét giác mạc do nấm dao động từ 4% đến 61%^{23,35}.

Nghiên cứu MUTT II (Mycotic Ulcer Treatment Trial II) của tác giả Prajna và cộng sự (2017) là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về viêm loét giác mạc do

nằm lớn nhất trên thế giới³⁶, ghi nhận một số đặc điểm giúp tiên lượng tình trạng viêm loét giác mạc nặng có nguy cơ phải ghép giác mạc điều trị: mũ tiền phòng; thâm nhiễm lan đến 1/3 sau nhu mô; và kích thước trung bình của thâm nhiễm (trung bình cộng của đường kính lớn nhất và đường kính vuông góc với đường kính đó) $\geq 6,63$ mm. Các yếu tố khác gồm không đáp ứng điều trị nội khoa tối đa, thâm nhiễm lan đến rìa, và thủng giác mạc³⁷.

1.1.4 Thủng giác mạc trong viêm loét giác mạc do vi khuẩn

Viêm giác mạc do vi khuẩn thường gây loét giác mạc dẫn đến thủng giác mạc. Khi biểu mô giác mạc mất sự liên lạc, vi khuẩn sẽ xâm nhập vào mô, các cytokine như interleukin-1 và yếu tố hoại tử khối u (tumor necrosis factor, TNF) được giải phóng, thu hút các tế bào đa nhân trung tính. TNF gây ra sự giải phóng các cytokine gây viêm từ đại thực bào, tế bào đa nhân trung tính và tế bào T từ biểu mô và nhu mô giác mạc. Trong trường hợp vi khuẩn có độc lực cao như *Pseudomonas*, sự giải phóng các enzym như collagenase sẽ đẩy nhanh quá trình thủng giác mạc. Hoại tử nhu mô tiến triển và nhiễm trùng lan sâu hơn vào giác mạc, cuối cùng gây ra thủng. Sự mất cân bằng cytokine tự nhiên góp phần làm nhuyễn giác mạc ngay cả khi vi khuẩn không còn tăng sinh nữa²³.

Viêm loét giác mạc do *Pseudomonas aeruginosa* thường có tiên lượng xấu và nhanh diễn tiến đến thủng giác mạc^{23,38}. Các vi khuẩn thường gặp khác gồm *Staphylococcus spp*, *Proteus spp*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella spp* và *Salmonella spp*^{23,39,40}. Một nghiên cứu từ miền bắc Ấn Độ cho thấy nghề nghiệp ngoài trời, chấn thương liên quan đến thực vật, vị trí loét trung tâm giác mạc, thiếu tân mạch giác mạc, đơn trị liệu bằng fluoroquinolone và không bắt đầu điều trị kịp thời có liên quan đến việc tăng nguy cơ thủng giác mạc trong viêm loét giác mạc. Trong nghiên cứu đó, *Staphylococcus epidermidis* là tác nhân vi sinh phổ biến nhất được phân lập từ các vết loét giác mạc thủng⁴¹.

1.1.5 Thủng giác mạc trong viêm loét giác mạc do vi-rút herpes

Trong viêm loét giác mạc do vi-rút herpes, cơ chế thủng giác mạc thường do phản ứng miễn dịch của mắt diễn tiến hoại tử nhu mô giác mạc, thông qua men metalloproteinase và collagenase từ tế bào đa nhân trung tính và đại thực bào. Các trường hợp herpes tái phát trên nền giác mạc mỏng sẵn cũng góp phần gây thủng giác mạc. Trong viêm giác mạc nhu mô hoại tử, loét biểu mô trên ổ thâm nhiễm sẽ tạo thành ổ loét tiến triển, diễn tiến đến mỏng giác mạc lộ màng Descemet và cuối cùng là thủng giác mạc. Cần theo dõi sát vì ổ loét có thể thủng bất cứ lúc nào nếu sử dụng quá nhiều thuốc nhỏ steroid hoặc thuốc mỡ kháng vi-rút trước đó^{23,42}.

1.1.6 Hậu quả của thủng giác mạc

Thủng giác mạc là cấp cứu ngoại khoa cần được can thiệp sớm để bảo tồn cấu trúc giác mạc và thị lực bệnh nhân, ngăn chặn các hậu quả nặng nề như: tăng nhãn áp thứ phát, xuất huyết hắc mạc, viêm mủ nội nhãn và phôi tổ chức nội nhãn⁴³⁻⁴⁵.

1.2 Phương pháp xác định tác nhân vi sinh gây viêm loét giác mạc

Các phương pháp xác định tác nhân nhiễm trùng thông dụng bao gồm: sang thương điển hình trên lâm sàng, soi tươi, nuôi cấy, phản ứng khuếch đại gen (Polymerase chain reaction, PCR) và giải phẫu bệnh.

1.2.1 Soi tươi

Đối với soi tươi, bệnh phẩm có thể được cố định bằng dung dịch KOH 10% hoặc nước muối sinh lý NaCl 0,9% trên lam và quan sát dưới kính hiển vi. Đây là một phương pháp dễ thực hiện, chi phí thấp. Nhược điểm của phương pháp này phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm của kỹ thuật viên và tỷ lệ dương tính giả với nấm men cao do ngoại nhiễm⁴⁶. Hiện nay, phương pháp soi tươi trực tiếp đạt tỷ lệ chẩn đoán nấm sợi là 78 – 93% tại Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh^{27,28,47}.

1.2.2 Nuôi cấy

Nuôi cấy là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán bệnh lý nhiễm trùng. Vi khuẩn thường mọc sau 45 giờ trên các môi trường tiêu chuẩn. Trong trường hợp kết quả nuôi cấy âm tính, bên cạnh việc kết luận là không có tác nhân vi sinh, cần xem xét những khả năng sau: ổ loét giác mạc vô trùng, đã điều trị kháng sinh trước đó, số lượng bệnh phẩm không đủ, môi trường canh cấy không phù hợp tác nhân gây bệnh thực sự và âm tính giả do quy trình xét nghiệm²⁸.

1.2.3 PCR

PCR là phương pháp nhân bản một đoạn vật chất di truyền (đoạn mồi) trong ống nghiệm dựa vào các chu kỳ nhiệt⁴⁸. Cho đến thời điểm hiện tại, PCR chủ yếu được sử dụng để chẩn đoán viêm loét giác mạc do vi-rút, ví dụ như *Herpes simplex virus* (HSV), *Cytomegalovirus* (CMV), *Varicella-zoster virus* (VZV)... Độ nhạy và độ đặc hiệu của PCR so với chẩn đoán lâm sàng lần lượt là 70 – 98% và 57 – 100%; lần lượt là 74 – 91% và 95 – 98% so với kết quả nuôi cấy⁴⁶.

1.2.4 Giải phẫu bệnh

Kết quả giải phẫu bệnh của vi khuẩn có hình ảnh loét biểu mô với sự phá hủy màng Bowman và nhu mô trước, với thâm nhiễm nhiều tế bào bạch cầu đa nhân trung tính lan toả. Hình ảnh của nấm là các sợi rộng với bờ kép song song, có thể thấy hình ảnh các sợi đứt đoạn hoặc mặt cắt của sợi tơ nấm⁴⁹.

1.3 Phương pháp điều trị thủng giác mạc

1.3.1 Các bước điều trị thủng giác mạc

Loét giác mạc là cấp cứu nội khoa cần điều trị càng sớm càng tốt. Trong trường hợp loét diễn tiến thủng, bệnh trở thành cấp cứu ngoại khoa. Mục tiêu chính của việc chọn lựa phương pháp cũng như thời điểm điều trị nhằm phòng ngừa các biến chứng nặng hơn có thể xảy ra với nhãn cầu, như viêm mủ nội nhãn, phôi tổ chức nội nhãn, bong hắc võng mạc^{50,51}.

Cơ chế chính trong loét giác mạc là sự mất liên lạc biểu mô giác mạc. Do đó, mục tiêu đầu tiên trong điều trị nội khoa là loại bỏ tác nhân nhiễm trùng bằng cách dùng thuốc kháng vi sinh tùy theo tác nhân gây bệnh. Mục tiêu thứ hai có tầm quan trọng tương đương là làm lành biểu mô với nước mắt nhân tạo, lý tưởng nhất là không có chất bảo quản. Nếu tình trạng viêm nhiễm không đáp ứng với thuốc hoặc diễn tiến thủng, sẽ cần can thiệp phẫu thuật. Có nhiều phương pháp ngoại khoa để điều trị thủng giác mạc và sẽ được chọn lựa tùy thuộc vào kích thước, độ sâu cũng như vị trí sang thương⁵².

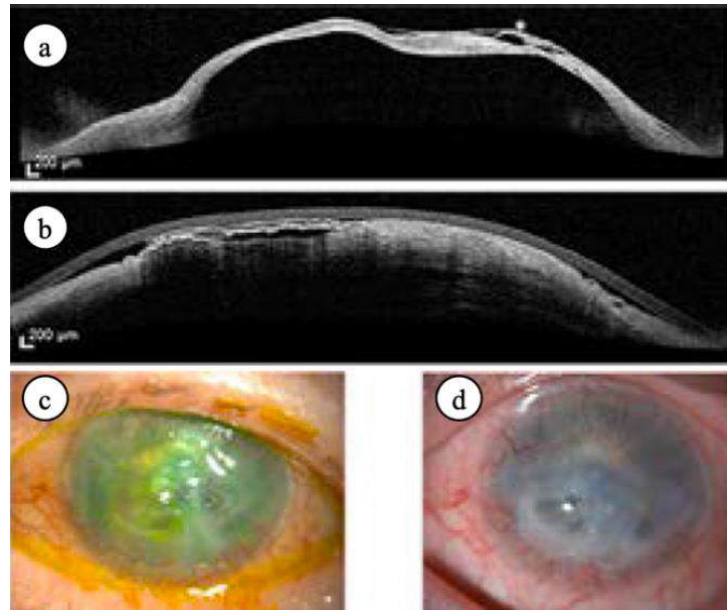
Thủng giác mạc nhỏ hoặc trung bình có thể được điều trị bằng dán keo, ghép màng ối, ghép giác củng mạc hoặc ghép giác mạc điều trị^{23,53-59}. Tuy nhiên, cần ghép giác mạc hoặc ghép giác củng mạc trong trường hợp lỗ thủng lớn, đặc biệt khi mô xung quanh có tình trạng nhuyễn và hoại tử^{23,53-58}.

1.3.2 Dán keo

Vào năm 1968, Webster và cộng sự báo cáo về phương pháp dán keo trong điều trị thủng giác mạc lần đầu tiên⁶⁰. Có 2 vật liệu keo: tổng hợp (cyanoacrylate và các polymer có nguồn gốc acrylic) và sinh học (keo fibrin, dendrimer, và hợp chất riboflavin – fibrinogen)⁵⁵. Trong đó, cyanoacrylate là loại keo chính được dùng để điều trị doạ thủng và thủng giác mạc với tỷ lệ thành công dao động trong khoảng 29 – 93% tùy thuộc vào nguyên nhân, kích thước và vị trí thủng⁶¹⁻⁶⁴. Trong luận án này, “keo” được dùng để chỉ keo cyanoacrylate. Dán keo được chỉ định cho các trường hợp doạ thủng hoặc đường kính thủng ≤ 3 mm^{61,64}; lý tưởng nếu < 1 mm và xa rìa với tỷ lệ thành công lên đến 93%^{63,64}. Hình 1.1 mô tả mắt trước và sau dán keo.

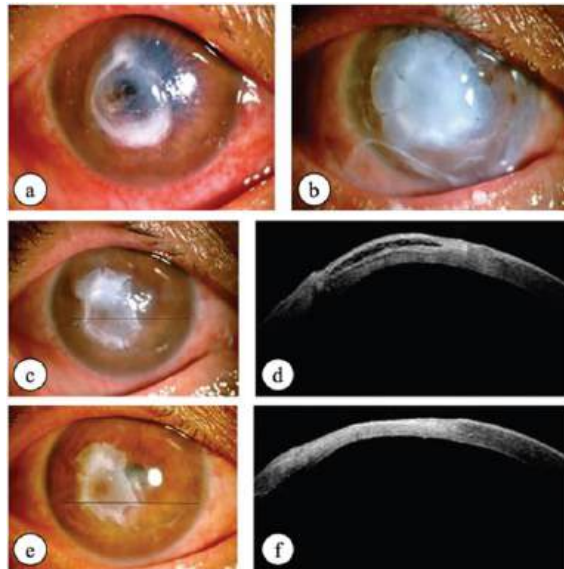
1.3.3 Ghép màng ối

Màng ối, là một màng vô mạch bán trong suốt mỏng 20 – 500 μm và có nhiều đặc tính sinh học như làm lành vết thương^{66,67}, kháng viêm, kháng khuẩn, chống tạo tân mạch⁵³. Lee và Tseng là các tác giả đầu tiên báo cáo về ghép màng ối trong điều trị viêm loét giác mạc vào năm 1997⁶⁸. Ghép màng ối đạt hiệu quả tốt nhất khi lỗ thủng nhỏ với đường kính ≤ 3 mm⁶⁹. Hình 1.2 mô tả mắt trước và sau ghép màng ối.



Hình 1.1 Loét giác mạc thủng trước (a, c) và sau dán keo (b, d)

(Nguồn: AlMaazmi và cộng sự, 2020)⁶⁵



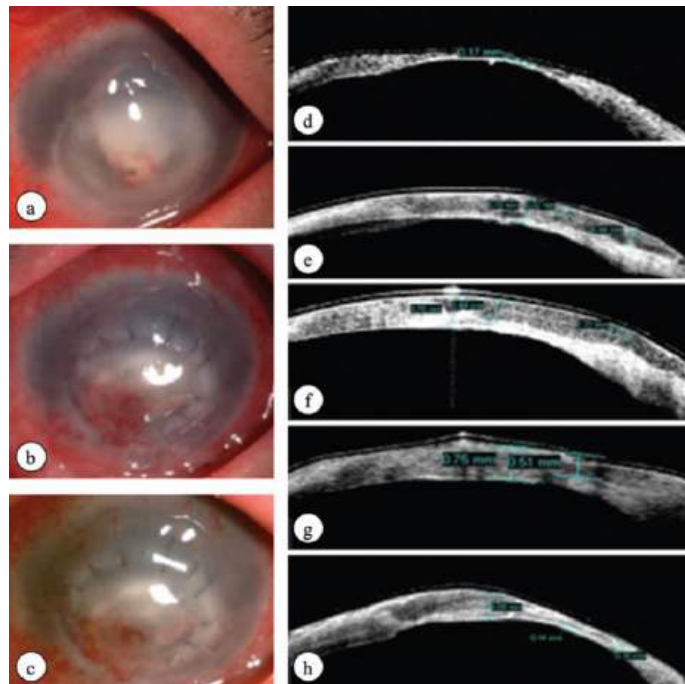
Hình 1.2 Ghép màng ối

(a) Loét giác mạc do vi khuẩn biến chứng thủng. (b) Màng ối còn nguyên sau 1 tuần. (c) Sau 3 tuần, màng ối tan bớt và (d) vẫn chưa hoà nhập vào mô giác mạc. Sau 36 ngày, mô màng ối hoà nhập vào mô giác mạc, vùng được ghép mỏng hơn mô xung quanh và không giữ được độ cong sinh lý (e, f).

(Nguồn: Fan và cộng sự, 2016)⁷²

1.3.4 Ghép mảnh nhu mô giác mạc

Mảnh nhu mô giác mạc được tách rời và lấy ra từ phẫu thuật rút mảnh nhu mô qua đường mổ nhỏ (small incision lenticule extraction, SMILE) có thể được sử dụng để ghép điều trị các trường hợp mỏng hoặc thủng giác mạc ở các khu vực thiếu mô giác mạc⁷⁰. Tại Việt Nam, tác giả Nguyễn Phát Trước Tiên và cộng sự (2023) thực hiện ghép mảnh nhu mô giác mạc ở bệnh nhân có lỗ thủng giác mạc ≤ 5 mm với tỷ lệ thành công 82,1%⁷¹.



Hình 1.3 Ghép mảnh nhu mô giác mạc

Loét giác mạc thủng (a, d) được ghép mảnh nhu mô sau 1 tuần (b, e); 1 tháng (c, f); 3 tháng (g) và 6 tháng (h). Độ dày giác mạc $17\ \mu\text{m}$ trước mổ và $350\ \mu\text{m}$ tại 6 tháng.

(Nguồn: Jiang và cộng sự, 2016)⁷³

1.3.5 Ghép giác củng mạc

Củng mạc có thành phần chính là mô liên kết và gần như vô mạch, được tận dụng sau các phẫu thuật cắt bỏ nhãn cầu, đặc biệt để ghép bảo tồn trong thủng giác mạc và được báo cáo cho các trường hợp lỗ thủng $\leq 4,5$ mm^{43,69}. Trên thế giới, hiện nay việc sử dụng mảnh ghép giác củng mạc ngày càng ít phổ biến⁴³.

1.3.6 Ghép giác mạc điều trị

Ghép giác mạc điều trị thường được chỉ định trong viêm loét giác mạc khi: không đáp ứng điều trị nội khoa tối đa; ổ loét kích thước lớn và doạ thủng/thủng; thâm nhiễm gần/đã lan ra củng mạc; thủng giác mạc do khuyết biểu mô lâu lành; thủng giác mạc tái phát dù đã can thiệp ngoại khoa trước đó^{21,22,45}. Y văn ghi nhận ghép giác mạc điều trị được thực hiện cho các lỗ thủng $\geq 3 \text{ mm}^{23}$.

1.4 Ghép giác mạc điều trị

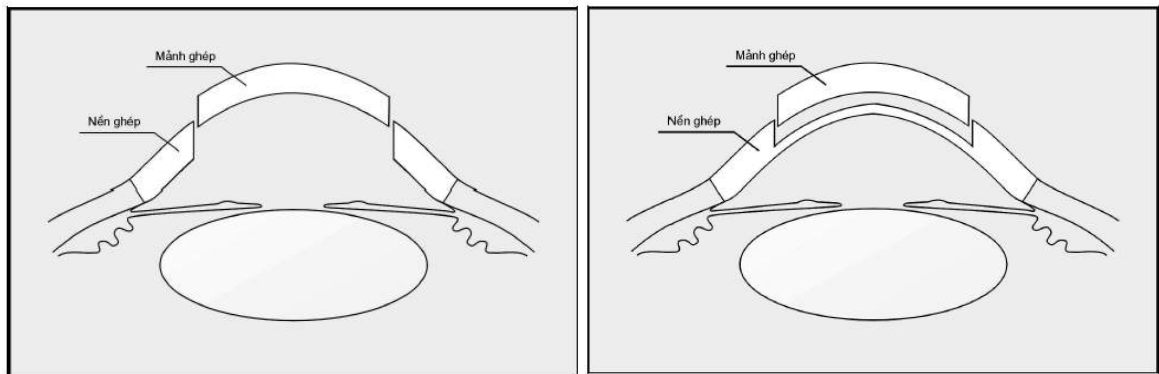
1.4.1 Các kỹ thuật ghép giác mạc điều trị

Có hai kỹ thuật chính trong ghép giác mạc điều trị: ghép lớp trước sâu và ghép xuyên; trong đó ghép xuyên phổ biến hơn^{22,74,75}.

Ghép lớp trước sâu là phương pháp thay thế một phần chiều dày của giác mạc, giữ lại màng Descemet và nội mô của bệnh nhân. Kỹ thuật này được chỉ định khi có tổn thương ở các lớp nông của giác mạc mà màng Descemet và lớp nội mô bình thường. Ưu điểm của ghép lớp trước sâu là hạn chế được tình trạng nhiễm trùng lan vào nội nhãn nếu giác mạc chưa thủng. Khuyết điểm là kỹ thuật này chỉ giải quyết được những trường hợp thâm nhiễm khu trú ở phần trước nhu mô giác mạc, giác mạc chưa thủng hoặc lỗ thủng nhỏ. Vì khuẩn vẫn có thể sót lại ở lớp nhu mô sau chưa được cắt bỏ. Ghép lớp trước sâu phức tạp hơn ghép xuyên và có 4,4 – 39% trường hợp thủng màng Descemet trong quá trình phẫu thuật, phải chuyển đổi thành ghép xuyên^{22,75}.

Ghép xuyên là phương pháp ghép giác mạc toàn chiều dày nhằm loại bỏ hoàn toàn hay một phần tình trạng nhiễm trùng hoạt động tại giác mạc, hoặc nhằm lấp mô giác mạc bị khuyết trong trường hợp viêm loét giác mạc doạ thủng hay thủng. Ưu điểm của ghép xuyên là loại bỏ được hoàn toàn mô nhiễm trùng. Khuyết điểm là nếu giác mạc chưa thủng, việc cắt bỏ toàn bộ chiều dày mô giác mạc tổn thương sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho tác nhân nhiễm trùng vào tiền phòng^{50,75}.

Kỹ thuật ghép lớp trước sâu và ghép xuyên được mô tả trong Hình 1.4.



Hình 1.4 Ghép giác mạc xuyên (trái) và ghép giác mạc lớp trước sâu (phải)

(Nguồn: Phạm Ngọc Đông và cộng sự, 2006)⁷⁴

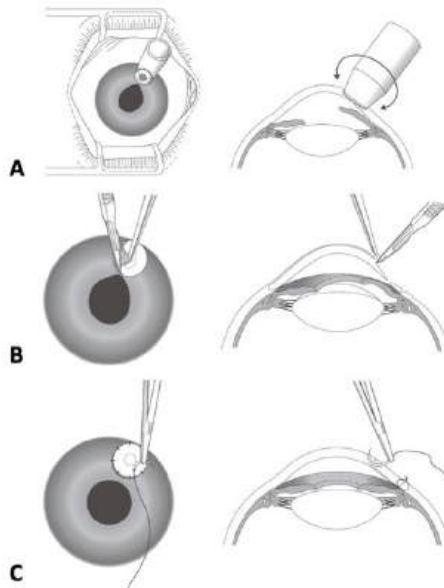
Trong luận án này, thuật ngữ “ghép giác mạc điều trị” được dùng để thay thế cho thuật ngữ “ghép giác mạc điều trị bằng kỹ thuật ghép giác mạc xuyên”.

1.4.2 Các bước ghép giác mạc điều trị

Trong ghép giác mạc điều trị, mô giác mạc thường nhuyễn, mỏng hoặc đã thủng nên phẫu thuật khó khăn hơn trong các trường hợp ghép khác. Vì vậy, kỹ thuật sẽ có đặc điểm riêng nhằm đạt được kết quả điều trị cao nhất và hạn chế biến chứng nhiều nhất⁵.

- **Vô cảm:** Có thể gây mê hoặc gây tê tại chỗ (tiêm tê cạnh cầu); các nghiên cứu thường khuyến khích gây mê do phẫu thuật có nguy cơ cao^{23,76,77}.
- **Khâu vòng cố định củng mạc:** Có thể khâu vòng Flieringa vào củng mạc để củng cố trương lực nhãn cầu⁵. Tuy nhiên, bước này có thể bỏ qua nếu tiền phòng xẹp hoặc nhãn cầu quá mềm vì rất khó thực hiện²².
- **Chọn kích thước mảnh ghép:** Đo kích thước sang thương bằng com-pa. Đường kính vùng khoan trên giác mạc bệnh nhân nên lớn hơn đường kính lớn nhất của sang thương 1 mm để đảm bảo loại bỏ mô nhiễm trùng. Ấn nhẹ khoan trên giác mạc bệnh nhân để đánh dấu vùng sang thương (Hình 1.5A)⁵.
- **Tái tạo tiền phòng:** Tiền phòng thường xẹp hoặc nông trước phẫu thuật. Bơm nhầy qua đường hầm phụ để tái tạo tiền phòng nếu có thể⁵.
- **Khoan mảnh ghép:** Đường kính mảnh ghép lớn hơn đường kính đánh dấu trên giác mạc từ 0,25 mm đến 0,5 mm⁵.

- **Khoan và cắt bỏ mô giác mạc tổn thương:** Không tạo áp lực lên nhãn cầu hoặc làm giảm áp lực nhãn đột ngột trong quá trình khoan, để tránh phôi tổ chức nội nhãn hoặc xuất huyết tống. Khoan sâu 90% chiều dày giác mạc (Hình 1.5A). Vị trí khoan có thể lệch so với tâm giác mạc tùy vào vị trí sang thương. Ví dụ trong trường hợp sang thương nằm sát vùng rìa, vẫn cần phải khoan sát rìa để đảm bảo nguyên tắc lấy hết mô tổn thương⁵. Cắt bỏ toàn bộ mô vừa khoan (Hình 1.5B). Trong quá trình phẫu thuật, càng can thiệp tối thiểu vào nội nhãn càng tốt. Nếu có thể, nên để lại thủy tinh thể nhằm duy trì hàng rào, ngăn vi sinh vật xâm nhập vào dịch kính gây viêm nội nhãn. Rửa sạch tiền phòng sau phẫu thuật để loại bỏ vi sinh vật trong tiền phòng^{8,78}.
 - **Khâu mảnh ghép:** Nên dùng mũi khâu rời vì sẽ đảm bảo chắc chắn hơn so với khâu liên tục (Hình 1.5C). Bên cạnh đó, khâu rời cho phép có thể cắt chỉ sớm khi có viêm nhiễm, tân mạch, lỏng chỉ hoặc nhiễm trùng tái phát¹⁷. Trước khi khâu 2 nốt cuối cùng, rửa sạch nhầy trong tiền phòng⁵.
 - **Vùi chỉ và kết thúc phẫu thuật:** Nốt chỉ được vùi trong nhu mô mảnh ghép để tránh gây kích thích, tạo tân mạch sau mổ. Khâu lại chỉ lỏng nếu có¹⁷.
- Các bước ghép giác mạc được tóm tắt trong Hình 1.5.



Hình 1.5 Các bước ghép giác mạc điều trị

(Nguồn: Honig và cộng sự, 2022)⁷³

1.4.3 Biến chứng của ghép giác mạc điều trị

Biến chứng sớm (trong 2 tuần đầu) gồm: hở vết mổ, tiền phòng nông, dính móng – giác mạc chu biên, loét biểu mô, viêm màng bồ đào trước, tăng nhãn áp và nhiễm trùng mảnh ghép. Biến chứng muộn (sau 2 tuần) gồm: đục thủy tinh thể, glaucoma thứ phát, phản ứng thải ghép, giãn phình và nhiễm trùng mảnh ghép^{5,79}.

- **Hở vết mổ** sau ghép giác mạc có thể được ngăn ngừa bằng việc khâu vết mổ cẩn thận. Khi được phát hiện, vết mổ hở cần được khâu kín lại ngay để tránh nguy cơ dính móng sau và glaucoma thứ phát⁷⁹.
- **Tiền phòng nông** có thể được ngăn ngừa bằng cách đảm bảo các vết mổ đều kín, và tiền phòng được tái tạo tốt vào cuối cuộc mổ. Nếu phát hiện tiền phòng nông sau mổ, cần phải tái tạo tiền phòng càng sớm càng tốt^{5,79}.
- **Dính móng – giác mạc chu biên** cần được tách dính sớm để tránh nguy cơ tăng áp thứ phát^{5,79}.
- **Xuất huyết tiền phòng** có thể do tổn thương móng mắt trong quá trình điều trị, và nếu gây ra tăng áp thứ phát thì phải rửa máu tiền phòng^{5,79}.
- **Viêm màng bồ đào trước** nhẹ – trung bình có thể gặp ở hầu hết trường hợp, và có thể được kiểm soát bằng việc sử dụng cẩn thận thuốc nhỏ steroids và liệt điều tiết. Viêm móng mắt nặng có thể tạo màng fibrin ở diện đồng tử^{5,79}.
- **Tăng nhãn áp** sau mổ xảy ra do phản ứng tiền phòng và có thể phải dùng thuốc hạ áp tại chỗ cũng như toàn thân, kết hợp với liệu pháp kháng viêm⁵.
- **Khuyết biểu mô giác mạc lâu lành sau mổ**⁵ có thể lên đến 44% với tác nhân viêm loét giác mạc là herpes.
- **Nhiễm trùng mảnh ghép** là một trong những biến chứng xấu nhất, và cần được điều trị tích cực với thuốc nhỏ đặc trị nồng độ cao cũng như ghép giác mạc lại nếu có chỉ định⁵.
- **Đục thủy tinh thể** có nguyên nhân thường gặp nhất do chấn thương trong quá trình ghép giác mạc, tần suất này đặc biệt cao hơn ở những ca ghép cho viêm loét giác mạc do vi-rút ở giai đoạn hoạt động⁵.
- **Thải ghép** là nguyên nhân thường gặp gây thất bại mảnh ghép⁵.

- **Các biến chứng khác** bao gồm dẫn phình giác mạc, kích thích mắt mạn tính và teo nhãn^{5,79}.

1.5 Các loại giác mạc được sử dụng trong ghép giác mạc điều trị

Có ba loại giác mạc được sử dụng trong ghép giác mạc điều trị: giác mạc tươi; giác mạc có hạn sử dụng dài; và giác mạc khác loài^{15,19}.

Giác mạc tươi là loại mô được tách khỏi người hiến và lưu trữ trong dung dịch bảo quản (Optisol, Optisol-S, CorneaCold...) ở 2 – 8°C. Giác mạc tươi thường phải được sử dụng trong vòng 14 ngày sau khi tách khỏi người hiến¹².

Giác mạc không đủ tiêu chuẩn để ghép quang học sẽ được xử lý bằng các kỹ thuật khác nhau để kéo dài hạn sử dụng; hiện được dùng chủ yếu cho mục đích điều trị và một số ít trường hợp dùng trong ghép quang học¹⁹. Các loại giác mạc có hạn sử dụng dài bao gồm: giác mạc ngâm glycerin, giác mạc đông khô, và giác mạc chiếu tia gamma^{19,80,81}.

Giác mạc khác loài được nghiên cứu để thay thế giác mạc người ở các khu vực khan hiếm giác mạc, trong đó giác mạc heo được coi là một giải pháp tiềm năng⁸².

Đặc điểm các loại giác mạc được tóm tắt trong Bảng 1.2.

Bảng 1.2 So sánh đặc điểm các loại giác mạc¹⁹

Giác mạc tươi	Giác mạc gamma	Giác mạc glycerin	Giác mạc đông khô	Giác mạc đông lạnh	Giác mạc heo
Cấu trúc					
Đầy đủ cấu trúc & tế bào	Collagen Vô bào	Collagen Vô bào	Collagen Vô bào	Còn tế bào	Collagen Vô bào
Hạn sử dụng					
14 ngày	2 năm	5 – 23 năm	Dài hạn	Dài hạn	Dài hạn
Đặc điểm khác					
Nguy cơ nhiễm khuẩn	Đục khi ghép xuyên	Ít nghiên cứu. Không phổ biến	Đôi cấu trúc khi ngâm nước	Ít nghiên cứu. Không phổ biến	Ít nghiên cứu. Không phổ biến

1.6 Đặc điểm giác mạc chiếu tia gamma

1.6.1 Nguồn gốc giác mạc chiếu tia gamma

Giác mạc chiếu tia gamma (Hình 1.6) được nhắc đến đầu tiên năm 2019 và có nguồn gốc từ ngân hàng mắt Tissue Bank International, (Baltimore, Maryland, Mỹ); nay thuộc về ngân hàng mắt CorneaGen (Seattle, Washington, Mỹ)⁴. Các quy định và quy trình phân phối của mô này tương đương với giác mạc tươi¹⁷. Bảng 1.3 tóm tắt chỉ định và kỹ thuật ghép giác mạc chiếu tia gamma đã được công bố.

Bảng 1.3 Chỉ định và kỹ thuật ghép giác mạc chiếu tia gamma^{11,18,20,21}

Chỉ định	Kỹ thuật ghép
Loét giác mạc vô trùng/nhiễm trùng	Ghép lớp trước, ghép xuyên
Loạn dưỡng giác mạc di truyền	Ghép lớp trước sâu
Giác mạc chớp	Ghép lớp trước sâu
Mảnh ghép xuyên thất bại nhiều lần	Ghép giác mạc nhân tạo
U bì bề mặt nhãn cầu	Ghép lớp trước

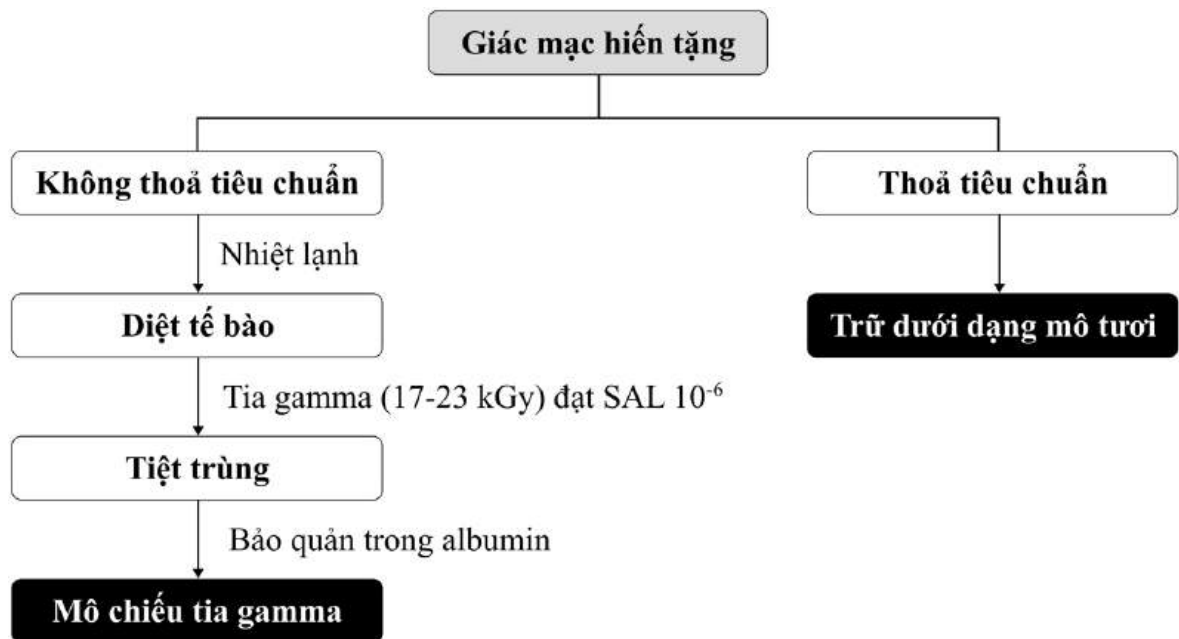


Hình 1.6 Giác mạc chiếu tia gamma

(Nguồn: Ngân hàng mắt CorneaGen)

1.6.2 Quy trình xử lý giác mạc chiếu tia gamma

Giác mạc tươi không đủ điều kiện để ghép do số lượng tế bào nội mô thấp (theo tiêu chuẩn của Hiệp Hội Ngân Hàng Mắt Mỹ – Eye Bank Association of America, chiếm khoảng 10% lượng mô giác mạc hiến⁴) sẽ được xử lý bằng nhiệt lạnh để giết chết các tế bào trong giác mạc (tế bào biểu mô, giác mạc bào, tế bào nội mô). Tiếp theo, giác mạc sẽ được xử lý tiếp bằng tia gamma (liều lượng 17 – 23 kGy) để đạt tiêu chuẩn đảm bảo vô trùng là 10^{-6} (sterility assurance level, SAL)¹³; có ý nghĩa là mỗi 1.000.000 thiết bị được tiệt trùng sẽ có ≤ 1 thiết bị nhiễm khuẩn⁸³. Sau đó, giác mạc chiếu tia gamma sẽ được lưu trữ trong lọ chứa chất bảo quản có thành phần chính là albumin. Giác mạc sau khi lấy khỏi lọ có thể sử dụng ngay mà không cần phải rửa hay xử lý lại, và có hạn sử dụng 2 năm^{13,19}. Sơ đồ 1.2 tóm tắt quy trình xử lý giác mạc chiếu tia gamma.



Sơ đồ 1.2 Quy trình xử lý giác mạc chiếu tia gamma

(Nguồn: Chae và cộng sự, 2015)¹³

1.6.3 Đặc điểm giác mạc chiếu tia gamma

Tia gamma có ba cơ chế tác động lên giác mạc gồm: tiệt trùng^{13,84}; diệt tế bào và vật chất di truyền từ đó làm giảm phản ứng thải ghép¹⁷; và cross-linking (tạo liên kết chéo) làm tăng độ cứng và chống men protease do vi sinh tiết ra làm nhuyễn và tiêu hủy mô giác mạc⁸⁵.

1.6.3.1 Tính vô trùng

Tia gamma có tác dụng kích hoạt chết tế bào theo chương trình và phá hủy màng plasma của vi sinh vật (vi khuẩn, vi-rút, nấm, và thậm chí prion) từ đó tiệt trùng mô giác mạc mà không làm ảnh hưởng đến tính trong suốt của mô^{16,84}. So với giác mạc tươi, giác mạc chiếu tia gamma có nguy cơ nhiễm vi sinh vật thấp hơn¹⁸. Trong bối cảnh đại dịch COVID-19, tác giả Feldmann và cộng sự (2019) ghi nhận tia gamma có thể bất hoạt SARS-CoV chỉ với liều lượng 10 kGy (trong khi liều lượng được sử dụng để xử lý giác mạc cao hơn, lên đến 17 – 23 kGy)^{13,86}.

1.6.3.2 Tính giảm sinh miễn dịch

Tác giả Stevenson và cộng sự ghi nhận giác mạc chiếu tia gamma có hiện tượng giảm rõ rệt số lượng giác mạc bào và lượng DNA (deoxyribonucleic acid) nội

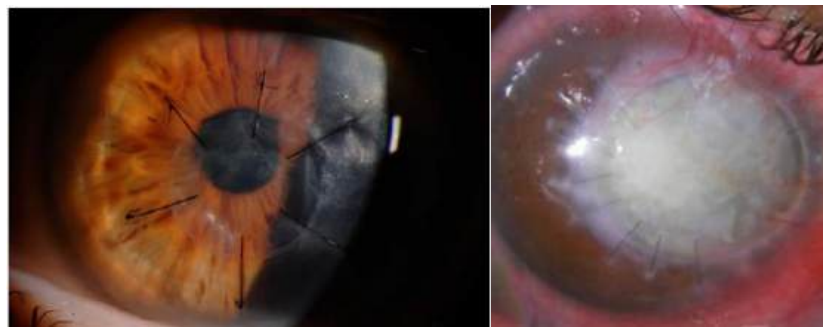
bào; cũng như các vật chất tham gia vào quá trình thải ghép: tế bào T, IFN- γ , IL17AA và IL-4. Điều này chứng tỏ rằng giác mạc chiếu tia gamma ít gây ra phản ứng miễn dịch hơn so với giác mạc tươi¹⁷, làm giảm phản ứng thải ghép khi ghép giác mạc chiếu tia gamma cũng như giảm thải ghép ở các mảnh ghép quang học sau đó^{17,21}.

1.6.3.3 Độ cứng và tính đề kháng với protease

Thành phần chính của giác mạc là collagen. Tia gamma tạo liên kết chéo trong cùng một sợi collagen và giữa các sợi collagen với nhau, cắt phân tử collagen thành nhiều mảnh, và tái cấu trúc sợi collagen⁸⁵. So với giác mạc thông thường, giác mạc được tạo liên kết chéo có độ cứng cao hơn giúp chống tình trạng giãn phình giác mạc; đồng thời có tính đề kháng cao hơn với men protease, giúp ngăn chặn hay giảm nhẹ tình trạng huỷ collagen trong viêm loét giác mạc^{87,88}.

1.6.3.4 Độ trong suốt

Chất nền của giác mạc là chất hydrogel trong suốt về mặt quang học, được tạo nên chủ yếu bởi collagen và proteoglycan⁸⁹. Tác giả Chae và cộng sự ghi nhận khi được xử lý bằng tia gamma ở liều lượng 17 – 23 kGy, giác mạc có tính ngấm nước, độ truyền ánh sáng (độ trong suốt) và độ đàn hồi tương tự như giác mạc tươi. Khi chưa ghép, giác mạc chiếu tia gamma có độ trong suốt và đàn hồi tương đương giác mạc tươi^{13,16}. Sau khi ghép, giác mạc vẫn giữ được độ trong suốt nếu được ghép lớp trước và đục hoàn toàn nếu được ghép xuyên do thiếu tế bào nội mô^{15,17}.



Hình 1.7 Giác mạc chiếu tia gamma trong suốt sau ghép lớp trước sâu và đục sau ghép xuyên

(Nguồn: Calhoun và cộng sự, 2015 và Sharma và cộng sự, 2024)^{16,90}

1.6.3.5 Đặc điểm lành biểu mô

Lành biểu mô là bước đầu tiên của quá trình lành vết thương giác mạc⁹¹. Dựa vào tốc độ tăng sinh tế bào biểu mô giác mạc, có thể đánh giá được tiềm năng của một vật liệu sinh học đối với việc tái lập cấu trúc của giác mạc. Tác giả Chae và cộng sự nghiên cứu trên thực nghiệm, ghi nhận không có sự khác biệt giữa tốc độ tăng sinh tế bào biểu mô giác mạc trên nền nhu mô giác mạc tươi hay trên nền giác mạc được xử lý bằng tia gamma¹³.

1.7 Kết quả ghép giác mạc điều trị

1.7.1 Kết quả ghép giác mạc điều trị trên thế giới

Trong 6 năm gần đây (từ 2018 đến 2024) có 20 nghiên cứu thực hiện ghép giác mạc điều trị ở mắt viêm loét giác mạc.

Tác giả Jain và cộng sự (2018, Ấn Độ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 28 mắt được ghép giác mạc điều trị dù có chỉ định mức nội nhãn với các đặc điểm chính: diện tích thâm nhiễm > 180 mm² và/hoặc nhiễm trùng lan đến hơn 2 góc tư vùng rìa⁵². Mắt viêm mủ nội nhãn bị loại khỏi nghiên cứu. Bệnh nhân được theo dõi trong 3 tháng và kết luận “thành công” nếu điều trị sạch nhiễm trùng, không tái phát, không còn chỉ định mức nội nhãn. Thành công được ghi nhận “hoàn toàn” nếu thị lực $\geq 6/24$ và “không hoàn toàn” nếu thị lực < 6/24. Kết luận “thất bại” nếu nhiễm trùng tái phát trên mảnh ghép hoặc có chỉ định mức nội nhãn. Thời gian chờ phẫu thuật trung bình từ lúc có triệu chứng đầu tiên là 28,6 ngày. Kết cục mức nội nhãn ở 2/28 mắt. Kết quả thành công ở 22/28 mắt (78,6%): thành công hoàn toàn ở 10/22 mắt và thành công không hoàn toàn ở 12/22 mắt. Thất bại ở 6/28 mắt. Kết cục mắt nhiễm nấm (n = 16) kém hơn ở mắt nhiễm vi khuẩn (n = 7).

Tác giả Raj và cộng sự (2018, Ấn Độ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 57 mắt ghép giác mạc điều trị⁹². Viêm loét giác mạc thủng chiếm 32 mắt (56,1%). Thành công về mặt giải phẫu đạt được ở 49 mắt (86,0%). Chỉ định, thị lực trước mổ, biến chứng sau mổ và độ trong của mảnh ghép tương quan có ý nghĩa thống kê với thành

công về mặt giải phẫu ($p < 0,05$). Tỷ lệ thành công về mặt giải phẫu và chức năng được ghi nhận lần lượt ở 51 mắt (89,5%) và 40 mắt (70,2%).

Tác giả Roozbahani và cộng sự (2018, Mỹ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 51 mắt ghép giác mạc điều trị⁹³. Chỉ định phẫu thuật gồm thủng giác mạc ở 28 mắt (54,9%); loét giác mạc không lành ở 16 mắt (31,4%), doạ thủng giác mạc ở 7 mắt (13,7%). Nhiễm trùng là nguyên nhân thường gặp nhất; chiếm 92,3% (47/51 mắt). Tác nhân vi sinh phổ biến nhất gồm vi khuẩn (24/47 mắt chiếm 44,7%) và nấm (15/47 mắt chiếm 31,9%). Yếu tố nguy cơ thường gặp nhất là kính tiếp xúc (32,7%). Thành công về mặt giải phẫu đạt được ở tất cả mắt với 33/51 mắt (64,7%) có mảnh ghép trong tại thời điểm tái khám cuối cùng. Thị lực cải thiện ở 33/47 mắt (70,2%). Thị lực LogMAR sau mổ ($1,14 \pm 0,88$) cải thiện có ý nghĩa so với trước mổ ($2,18 \pm 0,55$) ($p < 0,0001$). Biến chứng thường gặp nhất gồm đục thủy tinh thể ở 27/33 mắt còn thủy tinh thể (81,8%), mảnh ghép thất bại ở 24/51 mắt (47,1%) và glaucoma thứ phát ở 23/51 mắt (45,1%). Có 5 mắt bị nhiễm trùng mảnh ghép, 4 mắt khuyết biểu mô lâu lành và 2 mắt phải mức nội nhãn.

Tác giả Dogan và cộng sự (2019, Thổ Nhĩ Kỳ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 43 mắt (43 bệnh nhân) loét giác mạc thủng⁹⁴. Thời gian theo dõi $2,7 \pm 1,3$ năm. Biến chứng sau mổ gồm xuất huyết tiền phòng (8 mắt chiếm 18,6%), tăng nhãn áp (14 mắt chiếm 32,5%), dính mống sau (18 mắt chiếm 41,8%) và đục thủy tinh thể (22 mắt chiếm 51%). Kết quả bảo tồn nhãn cầu đạt được ở 42/43 mắt (97,6%). Mảnh ghép trong ở 35 mắt (83,3%) tại thời điểm 1 năm và 27 mắt (71,0%) tại 2 năm.

Tác giả Roozbahani và cộng sự (2019, Mỹ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu từ tháng 01/2009 đến tháng 02/2016 ghi nhận có 12/63 mắt (19%) nhiễm *Acanthamoeba* được ghép giác mạc điều trị⁹⁵. Chỉ định phẫu thuật gồm không đáp ứng thuốc ở 7 mắt (58%), thủng ở 3 mắt (25%) và doạ thủng ở 2 mắt (17%). Biến chứng sau mổ thường gặp gồm mảnh ghép thất bại (75%), đục thủy tinh thể và glaucoma không đáp ứng thuốc phải phẫu thuật (17%). Nhiễm trùng tái phát gặp ở 1 mắt (8%). Theo phân tích hồi quy đa biến, các yếu tố dự đoán phải ghép giác mạc điều trị bao gồm: bắt đầu điều trị thuốc kháng

Acanthamoeba sau 25 ngày kể từ lúc có triệu chứng đầu tiên (OR = 7,63; CI = 1,01 – 55,33; p=0,041); và thị lực trước mổ kém (OR = 5,42; CI = 1,91 – 15,36; p=0,002).

Tác giả Laurik và cộng sự (2019, Đức) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 23 mắt được chẩn đoán viêm loét giác mạc do *Acanthamoeba*, chia làm 2 nhóm dựa trên thời gian chờ ghép giác mạc điều trị trung vị: nhóm 1 có thời gian chờ ngắn hơn và nhóm 2 có thời gian chờ dài hơn⁹⁶. Thời gian chờ trung vị là 5,3 (0,66; 36) tháng và bệnh nhân được điều trị kháng *Acanthamoeba* trong 6 – 9 tháng hậu phẫu. Thị lực LogMAR chỉnh kính tối đa sau mổ ở nhóm 1 ($0,32 \pm 0,18$) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm 2 ($1,28 \pm 0,89$) với $p=0,015 < 0,05$. Khuyết biểu mô lâu lành xảy ra ở 5 mắt (50%) trong nhóm 1 và 10 mắt (77%) trong nhóm 2. Có 5 mắt (50%) trong nhóm 2 hoàn toàn không lành biểu mô. Sau 36 tháng, tỷ lệ sống sót Kaplan-Meier của mảnh ghép là 78% (18 mảnh ghép) cho toàn dân số nghiên cứu (90% ở nhóm 1 và 44% ở nhóm 2). Kết luận: Ghép giác mạc điều trị trong vòng 5,3 tháng sau khi có triệu chứng đầu tiên ở bệnh nhân viêm loét giác mạc do *Acanthamoeba* không đáp ứng thuốc cho kết quả thị lực sau mổ, lành biểu mô và tỷ lệ sống sót mảnh ghép tốt hơn.

Tác giả Mundra và cộng sự (2019, Ấn Độ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu ở 198 mắt nhiễm nấm được ghép giác mạc điều trị⁹⁷. Thời gian theo dõi trung bình 24 ± 17 tháng. 178 mắt (89,9%) sạch nhiễm trùng hoàn toàn, trong khi 20 mắt (10,1%) bị tái phát. Bảo tồn cấu trúc giải phẫu nhãn cầu đạt được ở 192 mắt (97,0%). Kích thước ổ thâm nhiễm càng lớn thì nguy cơ tái phát càng cao. Thời gian sống sót trung bình của mảnh ghép là 5,9 tháng. Tỷ lệ sống sót của mảnh ghép < 8 mm tốt hơn so với > 8 mm ($p=0,026 < 0,05$), không liên quan đến chủng loại nấm. Có 27 mắt phải ghép giác mạc điều trị lần 2: ghép xuyên ở 14 mắt và ghép nội mô ở 13 mắt.

Tác giả Bhandari và cộng sự (2020, Nepal) thực hiện nghiên cứu tiền cứu trên 50 bệnh nhân viêm loét giác mạc thủng và dọa thủng⁹⁸. Kết quả nuôi cấy dương tính ở 43 mắt và âm tính ở 7 mắt. Sau ghép giác mạc điều trị, 47 mắt (94%) bảo tồn được cấu trúc nhãn cầu. Trong đó, 25 bệnh nhân được phẫu thuật sớm trong vòng 4 tuần kể từ triệu chứng đầu tiên đều bảo tồn được cấu trúc nhãn cầu (100%). 3 mắt (6%) diễn tiến viêm mủ nội nhãn phải mức nội nhãn. Biến chứng sớm gồm xẹp tiền phòng

(6 mắt chiếm 12%), khuyết biểu mô lâu lành (4 mắt chiếm 8%) và thái ghép (3 mắt chiếm 6%). Biến chứng muộn gồm đục thủy tinh thể (44 mắt chiếm 88%), glaucoma (32 mắt chiếm 64%) và thất bại mảnh ghép (13 mắt chiếm 26%).

Tác giả Gumus và cộng sự (2020, Thổ Nhĩ Kỳ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 59 mắt viêm loét giác mạc được ghép giác mạc điều trị và theo dõi ít nhất 12 tháng⁹⁹. Tỷ lệ thành công về mặt giải phẫu là 98,3% (58/59 mắt), tỷ lệ thành công về mặt điều trị nhiễm trùng là 79,7% (47/59 mắt). Tỷ lệ thành công về điều trị tương quan có ý nghĩa với ghép giác mạc điều trị lần 2 ($p < 0,001$) và ghép giác mạc điều trị lần 2 sớm ($p < 0,001$). 32/59 mắt (54,2%) đạt thành công về mặt chức năng, tương quan có ý nghĩa với việc không có biến chứng hậu phẫu ($p=0,014 < 0,05$).

Tác giả Kasim và cộng sự (2020, Thổ Nhĩ Kỳ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 44 bệnh nhân ghép giác mạc điều trị¹⁰⁰. Yếu tố nguy cơ thường gặp của viêm loét giác mạc bao gồm chấn thương ($n = 17$ chiếm 38,6%) với hầu hết chấn thương liên quan đến thực vật ($n = 14$ chiếm 31,8%). Nhóm tác nhân vi sinh thường gặp gồm nấm ($n = 17$ chiếm 38,6%) và vi khuẩn ($n = 12$ chiếm 27,3%). Trong đó 26 trường hợp (59,1%) không xác định tác nhân do nuôi cấy âm tính. Tác nhân vi sinh thường gặp gồm *Staphylococcus spp.* ($n = 4$ chiếm 9,1%) và *Fusarium solanii* ($n = 3$ chiếm 6,8%). Thời gian theo dõi trung bình 42 tháng (12 – 54 tháng). Tại thời điểm tái khám cuối cùng, thành công giải phẫu đạt được ở 40 mắt (90,9%) và thị lực LogMAR chỉnh kính tối đa của hơn 50% bệnh nhân $> 1,0$. Biến chứng sau mổ thường gặp gồm glaucoma thứ phát ($n = 19$ chiếm 43,2%), đục thủy tinh thể ($n = 9$ chiếm 34,6%) và thái ghép ($n = 12$ chiếm 27,3%).

Tác giả Liu và cộng sự (2020, Đài Loan) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trong khoảng thời gian 20 năm với 62 bệnh nhân viêm loét giác mạc do *Acanthamoeba*¹⁰¹, trong đó 35,5% được ghép giác mạc điều trị. Biến chứng sau mổ ở bệnh nhân ghép giác mạc điều trị cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân ghép quang học (82,4% so với 40% với $p=0,04 < 0,05$). Kích thước mảnh ghép điều trị lớn hơn có ý nghĩa so với mảnh ghép quang học (8,56 mm so với 7,83 mm với $p=0,002 < 0,05$). Biến chứng

glaucoma sau mổ cao hơn ở mắt có kích thước mảnh ghép giác mạc lớn hơn ($p=0,02 < 0,05$) và ở mắt có đồng tử dẫn/teo mỏng ($p=0,01 < 0,05$).

Tác giả Tew và cộng sự (2020, Đài Loan) thực hiện nghiên cứu hồi cứu ở 107 mắt được ghép giác mạc điều trị từ năm 2001 đến năm 2014¹⁰², chia làm 3 nhóm: vi khuẩn, nấm và *Acanthamoeba* với thời gian theo dõi 1 năm. Nhiễm trùng khởi đầu ở 57/62 mắt nhiễm vi khuẩn (91,9%), 33/41 mắt nhiễm nấm (80,5%) và 9/10 mắt nhiễm *Acanthamoeba* (90,0%). Tại thời điểm 1 năm sau mổ, mảnh ghép còn trong ở 22/57 mắt nhiễm vi khuẩn (38,6%), 22/38 mắt nhiễm nấm (57,9%) và 5/10 mắt nhiễm *Acanthamoeba* (50,0%). Tỷ lệ sống sót của mảnh ghép khác biệt không có ý nghĩa giữa 3 nhóm. Nguyên nhân mảnh ghép thất bại hàng đầu là mắt bù nội mô và nhiễm trùng tái phát trên mảnh ghép. Mảnh ghép $< 8,5$ mm có tỷ lệ mảnh ghép trong cao hơn so với mảnh ghép kích thước lớn hơn (55,4% so với 31,4% với $p=0,025 < 0,05$). Ở 14 mắt viêm mủ nội nhãn trước mổ, 13 mắt khởi đầu nhiễm trùng và 1 mắt phải mức nội nhãn. Kết luận: Ghép giác mạc điều trị đóng vai trò quan trọng trong viêm loét giác mạc không đáp ứng thuốc, dù tỷ lệ sống sót của mảnh ghép tại thời điểm 1 năm chưa cao. Ghép giác mạc điều trị kết hợp với cắt dịch kính và kháng sinh nội nhãn giúp điều trị hiệu quả viêm mủ nội nhãn thứ phát gây ra bởi viêm loét giác mạc.

Tác giả Sourlis và cộng sự (2022, Đức) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 40 mắt (38 bệnh nhân) viêm loét giác mạc do nấm được ghép giác mạc điều trị¹⁰³. Chẩn đoán tác nhân vi sinh trước đó đúng ở 20 trường hợp (50%). Thời gian trung bình từ lúc khởi phát triệu chứng đến khi nhập viện là $46,8 \pm 68,0$ ngày (trung vị 28,5 ngày). Thời gian trung bình từ lúc nhập viện đến khi có chẩn đoán tác nhân vi sinh chính xác là 1 ngày nhờ sử dụng kính hiển vi đồng tiêu in vivo. 27/40 mắt (67,5%) được ghép giác mạc điều trị sau $4,2 \pm 3,9$ ngày nhập viện với kích thước mảnh ghép trung bình là $8,9 \pm 1,9$ mm. 3 mắt (7,5%) phải mức nội nhãn. Thị lực LogMAR chỉnh kính tối đa của toàn dân số trước mổ $2,0 \pm 1,2$ cải thiện lên đến $0,96 \pm 1,17$ sau mổ. Kết luận: Kính hiển vi đồng tiêu in vivo giúp chẩn đoán sớm tác nhân nấm trong viêm loét giác mạc. Ghép giác mạc điều trị sớm với kích thước mảnh ghép lớn giúp loại bỏ kịp thời tác nhân vi sinh, cho kết quả thị lực tốt và giảm tỷ lệ mức nội nhãn.

Tác giả Berger và cộng sự (2023, Đức) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 29 mắt được ghép giác mạc điều trị phối hợp phẫu thuật đục thủy tinh thể¹⁰⁴. 20 mắt (69,0%) đã có phẫu thuật trước đó, thường gặp nhất là ghép màng ối ở 11 mắt (37,9%) và ghép giác mạc quang học ở 9 mắt (31,0%). Chỉ định thường gặp nhất là viêm loét giác mạc (62,1%). 27 mắt (93,1%) được xé bao trước thủy tinh thể. Biến chứng trong mổ thường gặp nhất là tăng áp khoang dịch kính (24,1%). 2 mắt (6,9%) không đặt kính nội nhãn do bị rách bao sau. Thị lực LogMAR không chỉnh kính cải thiện từ trước mổ $2,2 \pm 0,6$ (3,0 – 0,7) lên đến $1,3 \pm 0,7$ (3,0 – 0,18) sau mổ ($p=0,001 < 0,005$). Biến chứng sau mổ thường gặp gồm lỏng chỉ (44,4%) và khuyết biểu mô giác mạc (33,3%). Ghép giác mạc lần 2 được thực hiện ở 14 mắt (51,9%). Thời gian sống sót trung bình của mảnh ghép là $12,2 \pm 17,9$ tháng (1 – 69 tháng). Kết luận: Có thể ghép giác mạc điều trị phối hợp phẫu thuật đục thủy tinh thể trong các trường hợp cấp cứu, tuy nhiên làm tăng tỷ lệ biến chứng trong và sau mổ.

Tác giả Christy và cộng sự (2023, Ấn Độ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 135 bệnh nhân (149 mảnh ghép) với thời gian theo dõi lên đến 3 năm¹⁰⁵. Chỉ định thường gặp nhất gồm loét giác mạc thủng (45,9%), loét giác mạc lâu lành (29,9%) và nhiễm trùng mảnh ghép (17,4%). Tác nhân vi sinh thường gặp nhất gồm nấm (61,2%) và vi khuẩn (17,4%). Hiệu quả điều trị đạt được ở 130 mắt (89%) ở thời điểm 1 tháng. Thành công về mặt giải phẫu đạt được lần lượt ở 130 bệnh nhân (98,5%) và 88 bệnh nhân (86,3%) vào thời điểm 1 tháng và 6 tháng. Tại thời điểm 6 tháng, 78 bệnh nhân (76,5%) có thị lực $\geq$ sáng tối (+).

Tác giả Kate và cộng sự (2023, Ấn Độ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 50 bệnh nhân viêm loét giác mạc do *Pythium insidiosum* được ghép giác mạc điều trị¹⁰⁶. Kích thước trung vị ổ thâm nhiễm là 5,6 mm (IQR 4,0 – 7,2 mm). Bệnh nhân được điều trị thuốc kháng *Pythium* trước phẫu thuật với thời gian trung vị là 35 ngày (IQR 25 – 56). Chỉ định ghép giác mạc điều trị thường gặp nhất là diễn tiến lâm sàng trở nặng (41/50 mắt chiếm 82%). Không ghi nhận nhiễm trùng tái phát sau mổ. Cấu trúc nhãn cầu duy trì được ở 49/50 mắt (98%). Thời gian sống sót trung vị của mảnh ghép là 2,4 tháng. Mảnh ghép duy trì trong suốt ở 10 mắt (20%) với thị lực cuối cùng trung vị là

20/125 với thời gian theo dõi trung vị là 18,4 tháng (IQR 11 – 26 tháng). Mảnh ghép đường kính < 10 mm (OR 5,824; CI 1,292 – 41,6; $p=0,02 < 0,05$) tương quan có ý nghĩa với kết quả mảnh ghép trong.

Tác giả Veugen và cộng sự (2023, Hà Lan) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 1111 mắt viêm loét giác mạc trong thời gian 11 năm (2007 – 2017)¹⁰⁷. Tác nhân thường gặp gồm vi-rút ($n = 437$), vi khuẩn ($n = 271$) và *Acanthamoeba* ($n = 121$). Tỷ lệ sống sót của mảnh ghép thấp hơn ($HR = 2,73$; $p=0,001 < 0,05$). Mảnh ghép đường kính > 8,5 mm có kết quả kém hơn có ý nghĩa so với $\leq 8,5$ mm ($HR = 2,062$; $p=0,010 < 0,05$). Tỷ lệ sống sót của mắt nhiễm *Acanthamoeba* kém hơn có ý nghĩa so với mắt nhiễm vi-rút ($HR = 2,36$; $p=0,008 < 0,05$).

Tác giả Yang và cộng sự (2023, Trung Quốc) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 82 mắt viêm loét giác mạc được ghép giác mạc điều trị theo kỹ thuật ghép xuyên phối hợp với đặt miếng nhựa trong trong tiền phòng ngay dưới ổ loét để tránh biến chứng phôi tổ chức nội nhãn trong quá trình phẫu thuật¹⁰⁸. Thời gian theo dõi 29 ± 16 tháng (13 – 45 tháng). Không ghi nhận phôi tổ chức nội nhãn, phải lấy thủy tinh thể hoặc xuất huyết dưới hắc mạc, và tránh được sự tiếp xúc trực tiếp của nội mô mảnh ghép với mô giác mạc nhiễm trùng.

Tác giả Zhang và cộng sự (2023, Trung Quốc) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 36 mắt nhiễm *Acanthamoeba* được ghép giác mạc điều trị theo kỹ thuật ghép xuyên¹⁰⁹. Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu là 91,7%. Thị lực cuối cùng $\geq 20/60$ ở 14 mắt (38,9%). Nhiễm trùng tái phát trên mảnh ghép ở 10 mắt (16,7%). Thời điểm tái phát trong 3 – 80 ngày sau mổ. Yếu tố nguy cơ của nhiễm trùng tái phát là việc sử dụng steroids trước mổ ($p=0,040 < 0,05$).

Tác giả Qi và cộng sự (2024, Trung Quốc) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 51 mắt nhiễm *Acanthamoeba* với 27 mắt ghép lớp trước sâu và 24 mắt ghép xuyên¹¹⁰. Tất cả mắt đều viêm loét giác mạc do *Acanthamoeba* giai đoạn 2 và 3, trong đó tỷ lệ mắt giai đoạn 3 cao hơn có ý nghĩa ở nhóm ghép xuyên ($p=0,003 < 0,05$). Thị lực chỉnh kính tối đa và tỷ lệ sống sót của mảnh ghép khác biệt không có ý nghĩa giữa 2 nhóm vào thời điểm 1 năm. Tuy nhiên vào thời điểm 3 năm hậu phẫu, tỷ lệ sống sót

của mảnh ghép ở nhóm ghép lớp trước sâu cao hơn có ý nghĩa so với nhóm ghép xuyên (89,5%; $p=0,046 < 0,05$). Nhiễm trùng tái phát ở 2 mắt nhóm ghép xuyên (8,3%) và ở 3 mắt nhóm ghép lớp trước sâu (11,1%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=1,000$). Ở nhóm ghép xuyên, ghi nhận phản ứng thải ghép miễn dịch ở 5 mắt và tăng nhãn áp ở 6 mắt.

1.7.2 Kết quả ghép giác mạc điều trị tại Việt Nam

Từ năm 1991 đến 2024 ghi nhận tại Việt Nam có 8 nghiên cứu về ghép giác mạc điều trị ở mắt viêm loét giác mạc.

Tác giả Hoàng Minh Châu và cộng sự (1991, Hà Nội) thực hiện nghiên cứu hồi cứu ở 50 mắt thủng giác mạc được ghép giác mạc điều trị nông – xuyên¹¹¹, trong đó có 21 mắt viêm loét giác mạc hoạt động do nấm, vi khuẩn hoặc vi-rút. Biến chứng trong mổ gồm vỡ thủy tinh thể, thoát dịch kính ở 1 mắt khi ghép với đường kính 10/8 mm. Biến chứng sau mổ gồm tăng nhãn áp (11 mắt chiếm 22%), nhiễm trùng mảnh ghép (3 mắt), tân mạch mảnh ghép (12 mắt), kết mạc xâm lấn biểu mô mảnh ghép (3 mắt), dính móng vào mặt sau giác mạc (3 mắt), loạn dưỡng biểu mô (3 mắt). Có 37 mảnh ghép (74%) trong tại thời điểm xuất viện và 24 mảnh ghép (63,16%) trong tại thời điểm 6 tháng hậu phẫu.

Tác giả Lê Minh Thông và cộng sự (1994, thành phố Hồ Chí Minh) thực hiện nghiên cứu tiền cứu trên 12 mắt thủng nhãn cầu được ghép giác mạc phiên tự thân với thời gian theo dõi trung bình 3 tháng (1 tháng – 1 năm)¹¹². Chỉ định phẫu thuật gồm chấn thương (10 mắt), long xiêu (1 mắt) và nhiễm trùng lậu cầu (1 mắt). Đường kính mảnh ghép giác mạc phiên tự thân gồm 2 mm (3 mắt), 3 mm (7 mắt) và 4 mm (1 mắt). Biến chứng sau mổ gồm viêm màng bồ đào (2 mắt), máu tiền phòng (2 mắt). Không có trường hợp nào bị xẹp tiền phòng hoặc tăng áp thứ phát.

Tác giả Hoàng Minh Châu và cộng sự (2004, Hà Nội) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 250 ca ghép giác mạc (235 bệnh nhân) với đường kính 8 – 15 mm⁷⁹. Trong đó có 192 mắt viêm loét giác mạc: 90 mắt nhiễm nấm, 61 mắt nhiễm vi khuẩn và 13 mắt không tìm thấy tác nhân. Các chỉ định còn lại gồm loạn dưỡng và thoái hoá giác mạc (21 mắt), sẹo giác mạc và các nguyên nhân khác (22 mắt). Tổn thương trước

mỏ có 94 mắt thủng và 10 mắt doạ thủng. Có 226/235 mắt (96,2%) bảo tồn được nhãn cầu. 5/9 mắt phải bỏ nhãn cầu trong vòng 1 tháng do nhiễm vi khuẩn tái phát hoặc nấm nội nhãn, 4 mắt còn lại phải bỏ nhãn cầu trong vòng 3 tháng đến 1 năm do tăng nhãn áp kéo dài nhưng bệnh nhân không đến điều trị. Tỷ lệ mảnh ghép trong tại thời điểm sau mổ 3 – 6 tháng là 53% (44 mắt), sau mổ 6 – 12 tháng là 51,5% (17 mắt) và sau mổ > 1 năm là 40,9% (9 mắt). Biến chứng sau mổ gồm lồi và kênh mép mỏ; hở và đứt chỉ bờ ghép; tăng nhãn áp; tái loét mảnh ghép; viêm mủ nội nhãn, tân mạch mảnh ghép và xuất huyết tiền phòng.

Tác giả Phạm Ngọc Đông và cộng sự (2006, Hà Nội) thực hiện nghiên cứu tiến cứu ở 38 mắt viêm loét giác mạc được ghép giác mạc điều trị và theo dõi trong 3 tháng hậu phẫu⁷⁴. Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu, loại trừ được nhiễm trùng là 97,38% (37/38 mắt). Thị lực sau mổ được bảo tồn hoặc cải thiện ở 35/38 mắt (92,11%). Biến chứng sau mổ chủ yếu là tăng nhãn áp (8 mắt), đục thủy tinh thể (7 mắt), nhiễm trùng tái phát (2 mắt) và viêm mủ nội nhãn (2 mắt). Phản ứng miễn dịch thải ghép gặp trong 8/23 (21,05%) mắt.

Tác giả Phạm Ngọc Đông và cộng sự (2008, Hà Nội) thực hiện nghiên cứu hồi cứu ở 127 mắt viêm loét giác mạc được ghép giác mạc điều trị và theo dõi trong 12 – 24 tháng¹¹³. Tỷ lệ thải ghép là 18,9% với thời gian theo dõi trung bình 24,7 tháng. Các dấu hiệu thải ghép gồm tua mắt sau giác mạc, đường thải ghép nội mô hoặc đường thải ghép biểu mô và phù nhu mô. Đường kính ghép lớn và ghép lệch tâm là yếu tố nguy cơ gây thải ghép. Sau điều trị, mảnh ghép trong phục hồi ở 45,8% số mắt có thải ghép.

Tác giả Phạm Ngọc Đông và cộng sự (2008, Hà Nội) thực hiện nghiên cứu hồi cứu ở 127 mắt viêm loét giác mạc được ghép giác mạc điều trị và theo dõi trong 12 – 24 tháng¹¹⁴. Tỷ lệ tăng nhãn áp là 33,1% với thời gian theo dõi trung bình 24,7 tháng. Yếu tố nguy cơ gây tăng nhãn áp gồm thời gian chờ ghép dài, đường kính ghép lớn, không có thủy tinh thể. Phần lớn các trường hợp nhãn áp điều chỉnh bằng thuốc và cắt bẻ; 23,8% số mắt điều trị bằng quang đông thể mi. Tỷ lệ mảnh ghép trong sau

điều trị tăng nhãn áp là 30,8%. Tăng nhãn áp chiếm 28,6% số nguyên nhân gây đục mắt ghép.

Tác giả Trần Công Anh và cộng sự (2022, thành phố Hồ Chí Minh) thực hiện nghiên cứu ghép giác mạc và viền giác củng mạc với kỹ thuật ghép xuyên trên 22 mắt viêm loét giác mạc có lỗ thủng ≥ 3 mm¹¹⁵. Các tác nhân gồm nấm (9 mắt chiếm 40,9%), vi khuẩn (7 mắt chiếm 31,8%) và vi-rút (2 mắt, 9,1%); có 4 mắt đồng nhiễm nấm và vi khuẩn (18,2%). Sau 3 tháng theo dõi, có 21/22 mắt (95,5%) bảo tồn được cấu trúc nhãn cầu, không có mảnh ghép nào còn trong, và 90,5% mắt đạt thị lực $\geq$ sáng tối (+). Đường kính mảnh ghép trung bình $8,21 \pm 1,35$ mm. Biến chứng thường gặp bao gồm khuyết biểu mô lâu lành (40,9%), tăng nhãn áp (54,5%), nhuyễn mảnh ghép (18,2%), nhiễm trùng tái phát (27,3%).

Tác giả Nguyễn Thế Hồng và cộng sự (2022, Hà Nội) thực hiện nghiên cứu ghép giác mạc theo kỹ thuật ghép lớp trước sâu trên 43 mắt viêm loét giác mạc do nấm (14,0%), vi khuẩn (25,6%), HSV (55,8%), và *Microsporidia* (4,7%)¹¹⁶. Sau 1 năm theo dõi, có 40/43 mắt (90,0%) bảo tồn được cấu trúc nhãn cầu, 19/43 mảnh ghép (44,2%) còn trong, và 90,0% mắt đạt thị lực $\geq$ sáng tối (+). Biến chứng sau mổ gồm thủng màng Descemet (16,7%), tiền phòng đôi (34,9%), khuyết biểu mô lâu lành (11,6%), viêm loét giác mạc tái phát (9,3%), tăng nhãn áp hoặc glaucoma (5,0%) và đục thủy tinh thể (7,5%). Không có mắt nào bị thải ghép trong 1 năm theo dõi.

Tác giả Nguyễn Thị Vân Quỳnh và cộng sự (2022, Hà Nội) thực hiện nghiên cứu ghép giác mạc theo kỹ thuật ghép xuyên trên 63 mắt nhiễm *Microsporidia*¹¹⁷. Thời gian theo dõi trung bình $33,5 \pm 10,1$ tháng. Có 62/63 mắt (98,4%) bảo tồn được cấu trúc nhãn cầu, 23/63 mảnh ghép (37,1%) còn trong, và 62/63 mắt (98,4%) bảo tồn được chức năng thị lực. Tỷ lệ nhiễm trùng sau ghép chiếm 15,9% (11 mắt). Biến chứng sau mổ gồm khuyết biểu mô lâu lành (32 mắt chiếm 50,8%), phản ứng thải ghép (25 mắt chiếm 39,7%) và tăng nhãn áp thứ phát (24 mắt chiếm 38,1%). Có 2 mắt cần ghép giác mạc xuyên lần 2 do thất bại nguyên phát (1 mắt) và phản ứng thải ghép (1 mắt).

1.7.3 Kết quả ghép giác mạc điều trị với giác mạc chiếu tia gamma

Hiện ghi nhận có 9 nghiên cứu trên thế giới về kết quả ghép giác mạc điều trị với giác mạc chiếu tia gamma. Trong đó có 1 nghiên cứu tiến cứu, 4 nghiên cứu hồi cứu và 4 báo cáo ca đơn lẻ. Chỉ định phẫu thuật trong các nghiên cứu gồm viêm loét giác mạc, chấn thương, và một số bệnh lý khác. Chưa ghi nhận nghiên cứu nào về ghép giác mạc chiếu tia gamma tại Việt Nam.

Tác giả Utine và cộng sự (2011, Mỹ) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 10 mắt doạ thủng ghép giác mạc chiếu tia gamma với kỹ thuật ghép lớp trước sâu¹⁸. Chỉ định phẫu thuật gồm nhuyễn giác mạc ở mắt có (n = 2) và không có (n = 6) ghép giác mạc nhân tạo Boston Kpro típ 1, và sang thương vùng rìa giác mạc không liên quan đến viêm (n = 2). Kết quả 9/10 mắt lành biểu mô trong vòng 13 ngày đầu. 1 mắt diễn tiến viêm giác mạc liên quan đến nhuyễn giác mạc ở bệnh nhân ghép giác mạc nhân tạo do bệnh nền hội chứng Sjogren. Mảnh ghép vẫn trong sau 7 đến 15 tháng. Không ghi nhận phản ứng miễn dịch, nhiễm trùng, đục đáng kể, hoặc tân mạch mảnh ghép. Mảnh ghép trong suốt khi lấy ra khỏi lọ, thao tác không khác biệt với giác mạc tươi, không gặp khó khăn khi khâu mảnh ghép và không có biến chứng trong mổ.

Tác giả Cernak và cộng sự (2015, Slovakia) báo cáo ghép giác mạc chiếu tia gamma với kỹ thuật ghép lớp trước sâu trên một ca đơn lẻ bị viêm loét giác nặng, tân mạch giác mạc nhiều¹¹⁸. Mảnh ghép có đường kính 9 mm và dày 300 μm . Thời gian lành biểu mô là 6 ngày và mảnh ghép trong trong 6 tháng đầu hậu phẫu. Không ghi nhận phản ứng thải ghép, nhiễm trùng hay đục giác mạc trong 6 tháng theo dõi. Có xuất hiện tân mạch ở diện tiếp xúc giữa giác mạc nền của bệnh nhân và mảnh ghép, tuy nhiên rất ít.

Tác giả Corrales và cộng sự (2015) báo cáo một trường hợp ghép giác mạc chiếu tia gamma với kỹ thuật ghép xuyên nhằm điều trị loét giác mạc do *Aspergillus flavus* không đáp ứng điều trị nội khoa²¹. Giữa giác mạc tươi và giác mạc chiếu tia gamma, phẫu thuật viên đề nghị ghép mô chiếu tia gamma do đặc tính vô khuẩn và giảm phản ứng miễn dịch. Kết quả ghi nhận bệnh nhân lành biểu mô sau ghép 10 ngày. Sau khi tình trạng nhiễm trùng khỏi hoàn toàn, bệnh nhân được ghép lần 2 với

giác mạc tươi, mảnh mô giác mạc chiếu tia gamma sau khi được cắt bỏ có kết quả giải phẫu bệnh không ghi nhận có sự thâm nhiễm của bạch cầu lẫn tế bào trình diện kháng nguyên, không quan sát thấy tình trạng phù mô kẽ.

Tác giả Wee và cộng sự (2015) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 15 bệnh nhân ghép giác mạc chiếu tia gamma theo kỹ thuật ghép lớp trước sâu phối hợp ghép màng ối¹¹. Chỉ định phẫu thuật gồm bỏng (3), viêm loét giác mạc do vi khuẩn (3) và HSV (3), đục giác mạc do hội chứng Stevens-Johnson (2), loét rìa Mooren (2), thoái hoá myxoid nhu mô nguyên phát (1), và bệnh lý giác mạc dải băng tái phát (1). Tất cả trường hợp đều lành biểu mô trong vòng 2 tuần sau mổ và bảo tồn được nhãn cầu. 12 bệnh nhân có kết quả tốt: không có dấu hiệu thải ghép, đục hay tân mạch giác mạc. 3 mảnh ghép còn lại bị đục và có tân mạch sau 8 tháng, và phải ghép giác mạc xuyên với mô giác mạc tươi. Khác với các trường hợp ghép xuyên với mô giác mạc tươi, không ghi nhận dấu hiệu thải ghép.

Tác giả Mathews và cộng sự (2019, Mỹ, Ấn Độ và Guatemala) thực hiện nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm ở 23 bệnh nhân ghép giác mạc chiếu tia gamma ở 3 trung tâm (Mỹ, Ấn Độ và Guatemala)²⁰. Bệnh nhân được chia làm 3 nhóm chỉ định: bệnh lý không viêm ($n = 9$), viêm loét giác mạc ($n = 9$) và nhuyễn giác mạc vô trùng ($n = 5$). 9 bệnh nhân thuộc nhóm bệnh lý không viêm được ghép lớp trước ($n = 7$) và ghép giác mạc nhân tạo Boston Kpro típ 1 ($n = 2$). Thời gian theo dõi trung vị là 24 tháng. 9 bệnh nhân viêm loét giác mạc được ghép xuyên. 6/9 mảnh ghép còn nguyên và lành biểu mô hoàn toàn trong suốt thời gian theo dõi (trung vị 30 tháng). 3/9 mảnh ghép bị nhiễm trùng tái phát phải ghép lại với giác mạc tươi và tiếp tục bị nhiễm trùng tái phát. 5 bệnh nhân nhuyễn giác mạc vô trùng được ghép lớp trước. 2/5 mảnh ghép còn nguyên và lành biểu mô hoàn toàn trong suốt thời gian theo dõi (trung vị 36 tháng). 2 bệnh nhân bị nhuyễn mảnh ghép trong vòng 1 tháng, phải ghép lại với giác mạc tươi và tiếp tục bị nhuyễn. Không có biến chứng liên quan đến mảnh ghép.

Tác giả Davis và cộng sự (2021, Mỹ) báo cáo ghép giác mạc chiếu tia gamma với kỹ thuật ghép xuyên một ca đơn lẻ rách giác củng mạc phức tạp do mình nổ¹¹⁹. Bệnh nhân được dán keo cyanoacrylate tạm thời để giữ nhãn cầu; ghép giác mạc nhân

tạo tạm thời để lấy dị vật nội nhãn, lấy thủy tinh thể và cắt dịch kính; sau đó được ghép giác mạc chiếu tia gamma. Biểu mô giác mạc lành hoàn toàn sau 5 ngày. Sau 1 tháng, mảnh ghép có tân mạch nông và sâu. Bệnh nhân được nhỏ bevacizumab và tiêm aflibercept tiền phòng để làm giảm tình trạng tân mạch. Thị lực chỉnh kính tối đa tháng thứ 1 hậu phẫu đạt 20/150.

Tác giả Al-Swailem và cộng sự (2023, Arab Saudi) báo cáo ghép giác mạc chiếu tia gamma với kỹ thuật ghép lớp trước sâu trên một ca đơn lẻ bị giác mạc chớp¹²⁰. Biểu mô bắt đầu ngưng lành vào ngày thứ 6 hậu phẫu, còn lại khuyết biểu mô 2 x 2 mm dai dẳng và ngày càng lan rộng dẫn đến nhuyễn mảnh ghép. Bệnh nhân được ghép màng ối vào ngày thứ 28 hậu phẫu. 5 tháng sau khi ghép giác mạc chiếu tia gamma, bệnh nhân được ghép lại với mô giác mạc tươi thông thường.

Tác giả Kechyants và cộng sự (2023, Armenia) thực hiện nghiên cứu hồi cứu trên 8 bệnh nhân viêm loét giác mạc do vi-rút (HSV-1, HSV-2 và HZV) giác mạc chiếu tia gamma với kỹ thuật ghép xuyên¹²¹. 6/8 mắt bảo tồn được cấu trúc nhãn cầu. 2 mắt còn lại bị nhiễm trùng tái phát, khuyết biểu mô lâu lành, mảnh ghép nhuyễn và không giữ được mảnh ghép. 2 bệnh nhân này có tiền căn nhiễm vi-rút viêm gan B. Tất cả mảnh ghép đục trong vòng 1 – 2 tháng.

Tác giả Sharma và cộng sự (2024, Mỹ) thực hiện nghiên cứu tiền cứu trên 20 mắt ghép giác mạc chiếu tia gamma với 11 mắt ghép xuyên (viêm loét giác mạc không đáp ứng thuốc hoặc thủng ≥ 3 mm) và 9 mắt ghép lớp trước sâu (sẹo hoặc giác mạc chớp)⁹⁰. Thời gian theo dõi trung bình $8,32 \pm 2,31$ tháng. Thời gian lành biểu mô $6,2 \pm 2,58$ ngày. 11 mắt ghép xuyên (100%) bảo tồn được cấu trúc nhãn cầu. 9 mảnh ghép lớp trước sâu (100%) còn duy trì được độ trong suốt. Chỉ có 1 mắt viêm loét giác mạc do HSV (3,8%) trong nhóm ghép xuyên bị nhuyễn mảnh ghép vào thời điểm 3 tuần hậu phẫu. Không ghi nhận dấu hiệu thải ghép hoặc nhiễm trùng trong giai đoạn theo dõi hậu phẫu.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng hàng loạt ca không nhóm chứng.

2.2 Đối tượng nghiên cứu

2.2.1 Dân số mục tiêu

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm loét giác mạc.

2.2.2 Dân số chọn mẫu

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm loét giác mạc có chỉ định phẫu thuật ghép giác mạc chiếu tia gamma.

2.2.3 Kỹ thuật chọn mẫu

Bệnh nhân thỏa tất cả tiêu chuẩn chọn vào và không có tiêu chuẩn loại trừ nào sẽ được đưa vào nghiên cứu. Nghiên cứu viên giải thích cho bệnh nhân và người nhà về quy trình thực hiện, những lợi ích và nguy cơ khi tham gia nghiên cứu. Nếu bệnh nhân đồng ý sẽ ký vào giấy chấp thuận tham gia nghiên cứu (Phụ lục 1).

2.2.4 Tiêu chuẩn chọn vào

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu khi thỏa tất cả các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.
- Viêm loét giác mạc biến chứng thủng hoặc viêm loét giác mạc thủng đã được phẫu thuật bảo tồn (dán keo, ghép màng ối, ghép mảnh nhu mô, ghép rìa giác củng mạc) nhưng nhiễm trùng tái phát hay thủng tái phát.
- Thời gian theo dõi hậu phẫu ít nhất 6 tháng⁸.
- Bệnh nhân đồng ý ký tham gia nghiên cứu, được giải thích đầy đủ quyền lợi và nghĩa vụ.

2.2.5 Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bị loại ra khỏi nghiên cứu khi có ít nhất một trong các yếu tố sau:

- Viêm loét giác mạc lan đến củng mạc.
- Thị lực sáng tối (-).
- Mắc các bệnh toàn thân nặng và không đủ điều kiện phẫu thuật.

2.2.6 Kiểm soát sai lệch chọn lựa

Chọn đúng đối tượng tham gia nghiên cứu dựa trên các tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ. Các thời điểm tái khám chính được tính theo Bảng 2.1.

Bảng 2.1 Các thời điểm tái khám chính

Thời điểm	Khoảng thời gian cho phép
1 ngày	1 ngày $\pm$ 3 ngày
1 tuần	1 tuần $\pm$ 3 ngày
1 tháng	1 tháng $\pm$ 1 tuần
3 tháng	3 tháng $\pm$ 1 tháng
6 tháng	6 tháng $\pm$ 1 tháng
9 tháng	9 tháng $\pm$ 1 tháng
12 tháng	12 tháng $\pm$ 1 tháng

2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 11/2018 đến tháng 08/2023.

2.4 Cỡ mẫu của nghiên cứu

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu ước lượng một tỷ lệ:

$$n \geq \frac{Z^2_{1-\frac{\alpha}{2}(1-p)}}{\varepsilon^2 p}$$

n: Cỡ mẫu tối thiểu

Z: Giá trị từ phân phối chuẩn. Chọn $\alpha = 0,05$ ta có $Z = 1,96$

ε : Sai số ước tính tương đối. Chọn $\varepsilon = 0,07$

p: tỷ lệ ghép giác mạc thành công kỳ vọng đạt được. Chọn p=95,5% từ kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Công Anh và cộng sự (2021)¹¹⁵; với tiêu chuẩn thành công là bảo tồn cấu trúc nhãn cầu nguyên vẹn.

Thay vào công thức ta có:

$$n \geq \frac{1,96^2(1 - 0,955)}{0,07^2 0,955} = 37$$

Vậy cỡ mẫu cần có ít nhất là 37 mắt.

Tổng số mắt trong nghiên cứu này là 37 mắt.

2.5 Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

2.5.1 Đặc điểm trước mổ

2.5.1.1 Yếu tố dịch tễ

- **Tuổi tại thời điểm phẫu thuật (năm):** Biến định lượng được tính bằng hiệu số giữa năm bệnh nhân tham gia nghiên cứu và năm sinh.
- **Giới tính:** Biến định tính nhị giá được xác định bởi đặc điểm sinh học của bệnh nhân trên giấy tờ tùy thân. Các giá trị: 1 = nam; 2 = nữ.
- **Địa chỉ:** Biến định tính nhị giá được xác định bởi địa chỉ trên căn cước công dân của bệnh nhân. Các giá trị: 0 = ngoài thành phố Hồ Chí Minh; 1 = tại thành phố Hồ Chí Minh.

2.5.1.2 Bệnh sử

- **Cơ chế nhiễm trùng:** Biến định tính danh định gồm các cơ chế nhiễm trùng được xác định thông qua lời kể của bệnh nhân, người nhà và hồ sơ thăm khám trước đây.
- **Tiền căn bệnh lý tại mắt:** Biến định tính danh định gồm các bệnh lý tại mắt được xác định thông qua lời kể của bệnh nhân, người nhà và hồ sơ thăm khám trước đây.
- **Tiền căn chấn thương tại mắt:** Biến định tính danh định bằng việc bệnh nhân có từng bị chấn thương tại mắt hay không thông qua lời kể của bệnh nhân,

người nhà và hồ sơ thăm khám trước đây. Các giá trị: 0 = không; 1 = có; 2 = không rõ.

- **Tiền căn sử dụng kính tiếp xúc:** Biến định tính danh định bằng việc bệnh nhân có từng sử dụng kính tiếp xúc hay không thông qua lời kể của bệnh nhân, người nhà và hồ sơ thăm khám trước đây. Các giá trị: 0 = không; 1 = có; 2 = không rõ.

2.5.1.3 Tiền căn điều trị nội khoa: Biến định tính danh định gồm các loại thuốc sử dụng trước khi tham gia nghiên cứu, được xác định thông qua lời kể của bệnh nhân, người nhà và hồ sơ thăm khám. Các giá trị: 0 = không; 1 = kháng sinh; 2 = kháng nấm; 3 = kháng vi-rút; 4 = steroids.

2.5.1.4 Tiền căn điều trị ngoại khoa

- **Tiền căn phẫu thuật bảo tồn:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng việc bệnh nhân có phẫu thuật bảo tồn trước khi tham gia nghiên cứu hay không thông qua hồ sơ cũ. Các giá trị: 0 = không; 1 = có.
- **Loại phẫu thuật bảo tồn:** Biến định tính danh định gồm các loại phẫu thuật bảo tồn được thực hiện trước khi tham gia nghiên cứu. Các giá trị: 1 = dán keo; 2 = ghép màng ối; 3 = ghép mảnh nhu mô giác mạc; 4 = ghép rìa giác củng mạc.
- **Số lần phẫu thuật bảo tồn trước khi tham gia nghiên cứu:** Biến định lượng được xác định bằng số lần phẫu thuật bảo tồn được ghi nhận trong hồ sơ trước khi tham gia nghiên cứu.
- **Tiền căn phẫu thuật mắt khác:** Biến định tính danh định bằng việc bệnh nhân có phẫu thuật mắt khác trước đó hay không thông qua hồ sơ và thăm khám trên sinh hiển vi.

2.5.1.5 Chẩn đoán tác nhân vi sinh trước và sau khi tham gia nghiên cứu

- **Có thực hiện cận lâm sàng:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng việc bệnh nhân có được thực hiện cận lâm sàng không, thông qua hồ sơ thăm khám. Các giá trị: 0 = không thực hiện.

- **Kết quả soi tươi:** Biện định tính danh định được xác định bằng kết quả soi tươi thông qua hồ sơ thăm khám (Hình 2.1). Các giá trị: 0 = không thực hiện; 1 = âm tính; 2 = nấm sợi; 3 = nấm men.
- **Kết quả nuôi cấy:** Biện định tính danh định được xác định bằng kết quả nuôi cấy thông qua hồ sơ thăm khám (Hình 2.1). Các giá trị: 0 = không thực hiện; 1 = âm tính; 2 = dương tính. Nếu giá trị = 2, kết quả dương tính, tên của tác nhân vi sinh được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM VI SINH			
Họ tên:		Năm sinh:	Giới tính:
Địa chỉ:		Giờ chỉ định:	
Chẩn đoán:	MP Loét giác mạc	Giờ lấy mẫu:	
Người lấy mẫu:		Thời gian nhận mẫu:	
Người nhận mẫu:		Giờ in KQ lần đầu:	
Khoa:		Người yêu cầu: Bs.	
* YÊU CẦU VS: VI NẤM SOI TƯƠI			
- KẾT QUẢ SOI/NHUỘM NẤM SỢI VÁCH NGĂN(++++)			
* YÊU CẦU VS: VI KHUẨN NUÔI CẤY VÀ ĐỊNH DANH			
PHƯƠNG PHÁP: PHƯƠNG PHÁP THÔNG THƯỜNG			
KẾT QUẢ NUÔI CẤY: ÂM TÍNH 72 GIỜ			
* YÊU CẦU VS: VI KHUẨN KHÁNG THUỐC ĐỊNH TÍNH			
PHƯƠNG PHÁP: KHUYẾT TÂN KHÁNG SINH TRONG THẠCH			
- KẾT QUẢ KSD: KHÔNG THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM KHÁNG SINH ĐO			

Hình 2.1 Kết quả soi tươi và nuôi cấy

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

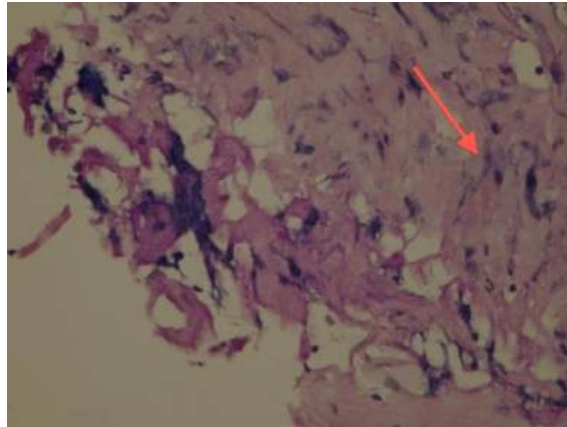
- **Kết quả PCR:** Biện định tính danh định được xác định bằng kết quả PCR đa môi thông qua hồ sơ thăm khám (Hình 2.2). Các giá trị: 0 = không thực hiện; 1 = âm tính; 2 = dương tính. Nếu giá trị = 2, kết quả dương tính, tên của tác nhân vi sinh được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

STT	Tác nhân	Ct	DU	STT	Tác nhân	Ct	DU
Tác nhân vi khuẩn cộng đồng				Tác nhân virus			
1	<i>S. pneumoniae</i>	(-)		1	Influenzavirus A	(-)	
2	<i>H. influenzae</i>	(-)		2	Influenzavirus B	(-)	
3	<i>M. catarrhalis</i>	(-)		3	Influenzavirus C	(-)	
4	<i>S. pyogenes</i> (GAS)	(-)		4	Parainfluenzavirus 1	(-)	
5	<i>S. agalactiae</i> (GBS)	(-)		5	Parainfluenzavirus 2	(-)	
6	<i>S. suis</i>	(-)		6	Parainfluenzavirus 3	(-)	
7	<i>H. influenzae</i> type b	(-)		7	Rhinovirus	(-)	
Tác nhân vi khuẩn không điển hình				8	RSV	(-)	
1	<i>M. pneumoniae</i>	(-)		9	hMPV	(-)	
2	<i>C. pneumoniae</i>	(-)		10	Measle virus	(-)	
3	<i>C. trachomatis</i>	(-)		11	Adenovirus	(-)	
4	<i>C. psittaci</i>	(-)		12	HSV 1	(-)	
5	<i>L. pneumophila</i>	(-)		13	HSV 2	(-)	
6	<i>B. pertussis</i>	(-)		14	VZV	(-)	
7	<i>B. parapertussis</i>	(-)		15	CMV	(-)	
Vi nấm				16	EBV	(-)	
1	<i>P. carinii</i>	(-)		Vi khuẩn bệnh viện			
2	<i>Aspergillus</i>	(-)		1	MRSA	(-)	
3	<i>A. fumigatus</i>	(-)		2	MRSE	(-)	
4	<i>A. flavus</i>	(-)		3	MSSA	(-)	
5	<i>A. niger</i>	(-)		4	MSSE	(-)	
6	<i>A. terreus</i>	(-)		5	MRSCN	(-)	
7	<i>C. albicans</i>	(-)		6	Có PVL	(-)	
8	<i>C. kefyr</i>	(-)		7	<i>E. faecalis</i>	(-)	
9	<i>C. tropicalis</i>	(-)		8	<i>E. faecium</i>	(-)	
10	<i>C. parapsilosis</i>	(-)		9	<i>E. cloacae</i>	(-)	
11	<i>C. krusei</i>	(-)		10	<i>E. coli</i>	(-)	
12	<i>C. glabrata</i>	(-)		11	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	
Tác nhân khác				12	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	
1	<i>Toxoplasma gondii</i>	(-)		13	<i>A. baumannii</i>	(-)	
2	<i>Toxocara canis</i>	(-)		14	<i>B. cepacia</i>	(-)	
3	<i>Toxocara cati</i>	(-)		15	<i>E. meningoseptica</i>	(-)	
4	<i>P. acnes</i>	(-)		16	<i>S. maltophilia</i>	(-)	
5	<i>P. granulosum</i>	(-)		17	<i>M. morganii</i>	(-)	
				18	<i>Citrobacter</i>	(-)	
				19	<i>Providencia</i>	(-)	
				20	<i>P. mirabilis</i>	(-)	

Hình 2.2 Danh sách tác nhân trong bộ PCR đa môi

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

- **Kết quả giải phẫu bệnh:** Biên định tính danh định được xác định bằng kết quả giải phẫu bệnh thông qua hồ sơ thăm khám (Hình 2.3). Các giá trị: 0 = không thực hiện; 1 = âm tính; 2 = dương tính. Nếu kết quả dương tính, tên của tác nhân vi sinh được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).



Hình 2.3 Hình ảnh sợi tơ nấm trong tiêu bản giải phẫu bệnh (mũi tên)

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

- **Đặc điểm lâm sàng điển hình:** Biến định tính danh định được xác định bằng bệnh sử và/hoặc hình ảnh sang thương giác mạc ghi nhận khi thăm khám trên sinh hiển vi. Các giá trị:

0 = Không có sang thương điển hình

1 = Bề mặt nhầy (Hình 2.4a) và/hoặc sang thương tròn, ô van và/hoặc bờ rõ (Hình 2.4b)

2 = Bờ lông vũ và/hoặc bề mặt gồ (Hình 2.5a) và/hoặc sang thương vệ tinh (Hình 2.5b)

3 = Sang thương cành cây (Hình 2.6a), bản đồ (Hình 2.6b) và/hoặc giảm cảm giác giác mạc

4 = Khác

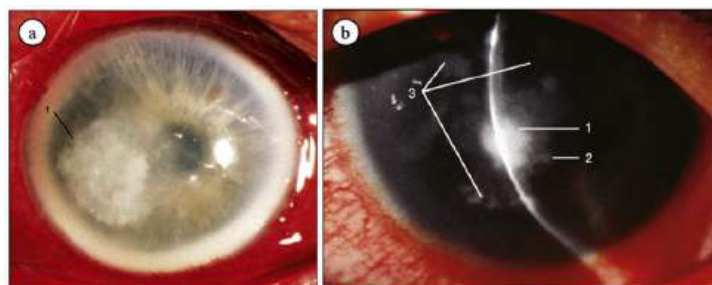
Nếu giá trị = 4, bệnh sử và/hoặc sang thương giác mạc điển hình khác, thông tin chi tiết được ghi nhận vào phiếu thu thập dữ liệu.



Hình 2.4 Sang thương viêm loét giác mạc do vi khuẩn

(a) *Pseudomonas aeruginosa*. (b) *Staphylococcus aureus*.

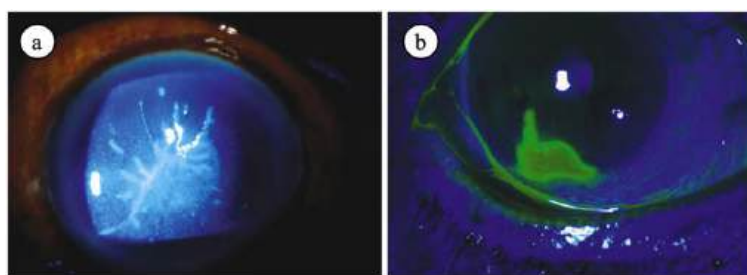
(Nguồn: Hong và cộng sự, 2022)¹²²



Hình 2.5 Sang thương viêm loét giác mạc do nấm

(a) Sang thương bờ lông vũ, bề mặt gồ. (b) Sang thương vệ tinh.

(Nguồn: Miller và cộng sự, 2022)¹²³



Hình 2.6 Sang thương viêm loét giác mạc do HSV

(a) Loét dạng cành cây. (b) Loét dạng bản đồ

(Nguồn: Holland và cộng sự, 2022)¹²⁴

- **Tác nhân vi sinh:** Biến định tính danh định được xác định theo nguyên tắc trong Bảng 2.2. Các giá trị: 1 = nấm; 2 = vi khuẩn; 3 = vi-rút; 4 = khác; 5 = đa tác nhân. Nếu giá trị = 4, tác nhân vi sinh khác, tên của tác nhân vi sinh được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

Bảng 2.2 Nguyên tắc xác định tác nhân vi sinh

Nấm	Vi khuẩn	Vi rút	Đa tác nhân
Soi tươi (+)	Nuôi cấy (+)	PCR (+)	Kết quả vi sinh (+)
và/hoặc	và/hoặc PCR (+)		2 tác nhân khác nhau
Giải phẫu bệnh (+)	và/hoặc Giải phẫu bệnh (+)		

- + Trong trường hợp kết quả vi sinh cho nhiều tác nhân, nếu phát hiện các vi khuẩn thường trú phổ biến như *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* và *Micrococcus* sẽ không tính là tác nhân gây bệnh¹²⁵.

- + Nếu tất cả xét nghiệm vi sinh đều âm tính, tác nhân vi sinh được xác định dựa trên đặc điểm bệnh sử và sang thương điển hình của tác nhân:
 - Vi khuẩn: Sang thương giác mạc trắng xám có bờ gọn, rõ, hình tròn hoặc ô-van, có thể xuất tiết nhiều (Hình 2.4)¹²².
 - Nấm: Tiền căn chấn thương liên quan đến thực vật, đau nhức nhiều về đêm. Sang thương giác mạc có bề mặt gồ, khô, bờ lông vũ, có thể có kèm sang thương vệ tinh (Hình 2.5)¹²⁶.
 - Vi-rút: Tiền căn tái phát nhiều lần, không/ít đau. Có tình trạng giảm cảm giác giác mạc. Sang thương giác mạc có dạng cành cây, bản đồ, hoặc hình đĩa (Hình 2.6)¹²⁴.
- **Phương pháp chẩn đoán tác nhân vi sinh:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng phương pháp chẩn đoán tác nhân vi sinh. Các giá trị: 1 = lâm sàng (dựa vào đặc điểm bệnh sử và sang thương điển hình); 2 = cận lâm sàng.

2.5.1.6 Đặc điểm mắt trước mổ

- **Thị lực trước mổ:** Bệnh nhân được đo thị lực kính lỗ với bảng thị lực Snellen. Thị lực đếm ngón tay ở một khoảng cách nào đó có thể chuyển đổi sang thị lực thập phân bằng cách cho rằng các ngón tay tương đương với cỡ chữ của bảng thị lực 5m mà người có thị lực 10/10 đọc được ở khoảng cách 50m. Công thức tổng quát:

$$\text{Đếm ngón tay } X_m \text{ (X tính bằng mét)} = x/50$$

Cụ thể:

$$\text{Đếm ngón tay 5m} = 5/50 = 0,1 \text{ (tương đương 1/10)}$$

$$\text{Đếm ngón tay 4m} = 4/50 = 0,08$$

$$\text{Đếm ngón tay 3m} = 3/50 = 0,06$$

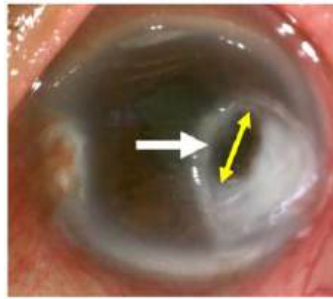
$$\text{Đếm ngón tay 2m} = 2/50 = 0,04$$

$$\text{Đếm ngón tay 1m} = 1/50 = 0,01$$

$$\text{Bóng bàn tay} = 0,0001$$

- **Phân nhóm thị lực trước mổ:** Biến định tính thứ hạng được phân nhóm dựa vào thị lực Snellen, chia làm 3 phân nhóm theo Tổ chức Y tế Thế giới¹²⁷.

- + Thị lực mù loà: Thị lực Snellen < 20/400
- + Thị lực thấp: Thị lực Snellen từ 20/400 đến 20/70
- + Không suy giảm thị lực: Thị lực Snellen > 20/70
- **Đường kính lỗ thủng giác mạc (mm):** Biến định lượng được đo vào thời điểm phẫu thuật bằng com-pa với độ chính xác đến 0,5 mm. Lỗ thủng giác mạc được xác định bởi vùng nhu mô bị mất mô hoàn toàn. Đường kính lỗ thủng giác mạc được xác định bởi khoảng cách xa nhất giữa hai bờ của lỗ thủng (Hình 2.7).



Hình 2.7 Lỗ thủng giác mạc

Mũi tên trắng: Lỗ thủng. Mũi tên vàng: Đường kính lớn nhất của lỗ thủng.

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

- **Đường kính sang thương (mm):** Biến định lượng được đo vào thời điểm phẫu thuật bằng com-pa với độ chính xác đến 0,5 mm. Sang thương được định nghĩa là ổ thâm nhiễm giác mạc hoặc mảnh ghép bảo tồn trước đó. Đường kính được xác định bởi khoảng cách lớn nhất giữa hai bờ của sang thương.
- **Khoảng cách đến rìa giác mạc (mm):** Biến định lượng được đo vào thời điểm phẫu thuật bằng com-pa với độ chính xác đến 0,5 mm; được tính bằng khoảng cách ngắn nhất từ rìa sang thương đến rìa giác mạc.
- **Phân độ tân mạch giác mạc:** Tân mạch được xác định dựa vào sự hiện diện của mạch máu đi từ vùng rìa vào trong mô giác mạc¹²⁸. Đây là biến định tính thứ tự được xác định dựa vào số góc phần tư vùng rìa giác mạc có sự hiện diện của tân mạch.
 - + Độ 0: Không có sự hiện diện của tân mạch.
 - + Độ I: Tân mạch hiện diện ở 1 góc phần tư vùng rìa.

- + Độ II: Tân mạch hiện diện ở 2 góc phần tư vùng rìa.
- + Độ III: Tân mạch hiện diện ở 3 góc phần tư vùng rìa.
- + Độ IV: Tân mạch hiện diện ở 4 góc phần tư vùng rìa.
- **Tình trạng thủy tinh thể:** Biến định tính danh định được xác định qua thăm khám trên sinh hiển vi hoặc tại thời điểm phẫu thuật. Các giá trị: 0 = không có thủy tinh thể; 1 = có thủy tinh thể; 2 = có kính nội nhãn.

2.5.1.7 Chỉ định và thời điểm phẫu thuật

- **Chỉ định ghép giác mạc chiếu tia gamma:** Biến định tính nhị giá được xác định bởi chỉ định phẫu thuật ghi nhận trong hồ sơ bệnh án vào ngày phẫu thuật. Các giá trị: 1 = loét giác mạc thủng; 2 = phẫu thuật bảo tồn trước đó thất bại.
- **Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh (tuần):** Biến định lượng được tính bằng hiệu số giữa thời điểm xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến thời điểm bệnh nhân phẫu thuật.
- **Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc có chỉ định (ngày):** Biến định lượng được tính bằng hiệu số giữa thời điểm xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến thời điểm bệnh nhân phẫu thuật.

2.5.2 Đặc điểm trong mổ

2.5.2.1 Phương pháp vô cảm: Biến định tính nhị giá được xác định dựa vào phương pháp vô cảm thực hiện trên bệnh nhân tại thời điểm phẫu thuật. Các giá trị: 1 = gây mê; 2 = gây tê cạnh cầu.

2.5.2.2 Đặc điểm liên quan đến mảnh ghép

- **Đường kính mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma (mm):** Biến định lượng được xác định bằng đường kính khoan dùng để khoan mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma.
- **Độ chênh khoan mảnh ghép – giác mạc nền (mm):** Biến định lượng được xác định bằng hiệu số giữa đường kính mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma và đường kính khoan giác mạc nền.

- **Độ chênh giữa khoan giác mạc nền – sang thương (mm):** Biến định lượng được xác định bằng hiệu số giữa đường kính khoan giác mạc nền và đường kính sang thương.
- **Kết quả soi tươi mảnh ghép:** Biến định tính danh định được xác định bằng kết quả soi tươi mẫu bệnh phẩm lấy từ mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma trong quá trình phẫu thuật. Các giá trị: 0 = âm tính; 1 = nấm sợi; 2 = nấm men.
- **Kết quả nuôi cấy mảnh ghép:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng kết quả nuôi cấy mẫu bệnh phẩm lấy từ mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma trong quá trình phẫu thuật. Các giá trị: 0 = âm tính; 1 = dương tính. Nếu dương tính, tên của tác nhân vi sinh được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
- **Kết quả soi tươi dung dịch bảo quản:** Biến định tính danh định được xác định bằng kết quả soi tươi mẫu bệnh phẩm lấy từ dung dịch bảo quản trong quá trình phẫu thuật. Các giá trị: 0 = âm tính; 1 = nấm sợi; 2 = nấm men.
- **Kết quả nuôi cấy dung dịch bảo quản:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng kết quả nuôi cấy mẫu bệnh phẩm lấy từ dung dịch bảo quản trong quá trình phẫu thuật. Các giá trị: 0 = âm tính; 1 = dương tính. Nếu dương tính, tên của tác nhân vi sinh được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

2.5.2.3 Phẫu thuật đồng thời: Biến định tính nhị giá, được xác định bằng việc có phẫu thuật được thực hiện đồng thời với ghép giác mạc chiếu tia gamma không. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, tên của phẫu thuật đồng thời được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

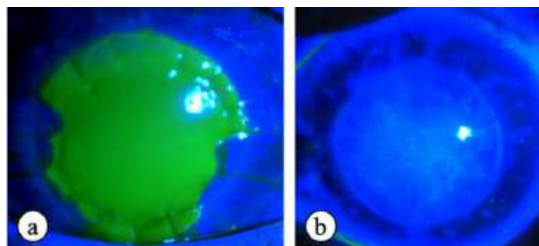
2.5.2.4 Biến chứng trong mổ: Biến định tính nhị giá, được xác định bằng có biến chứng được ghi nhận trong quá trình ghép giác mạc chiếu tia gamma không. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, tên của biến chứng được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

2.5.3 Đặc điểm sau mổ

2.5.3.1 Bảo tồn nhãn cầu: Biến định tính nhị giá được xác định bằng khả năng đảm bảo sự toàn vẹn nhãn cầu của giác mạc chiếu tia gamma; thông qua việc không có chỉ định mức nội nhãn, cắt bỏ nhãn cầu, hoặc phải thay thế mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma bằng một mảnh ghép khác (màng ối, mảnh nhu mô giác mạc, mảnh ghép giác củng mạc hoặc mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma khác). Các giá trị: 0 = nhãn cầu không được bảo tồn, 1 = nhãn cầu được bảo tồn. Nếu giá trị = 0, nguyên nhân không bảo tồn nhãn cầu và các thông tin về phẫu thuật xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

2.5.3.2 Đặc điểm mảnh ghép

- **Tình trạng lành biểu mô giác mạc:** Biến định tính nhị giá, được xác định bằng tình trạng test fluorescein âm tính. Các giá trị: 0 = chưa lành biểu mô giác mạc (test dương tính); 1 = đã lành biểu mô giác mạc (test âm tính). Cách thực hiện test: Làm ướt que thuốc fluorescein bằng một giọt thuốc tê hoặc nước muối sinh lý, chạm đầu que vào kết mạc mi dưới, yêu cầu bệnh nhân chớp mắt để dàn trải thuốc lên khắp bề mặt nhãn cầu. Các vùng bị khuyết mô giác mạc sẽ bắt màu fluorescein khi quan sát trên sinh hiển vi dưới ánh sáng lọc xanh cobalt, khi đó test dương tính. Test âm tính khi toàn bộ biểu mô lành và không bắt màu thuốc nhuộm¹²⁹ (Hình 2.8).



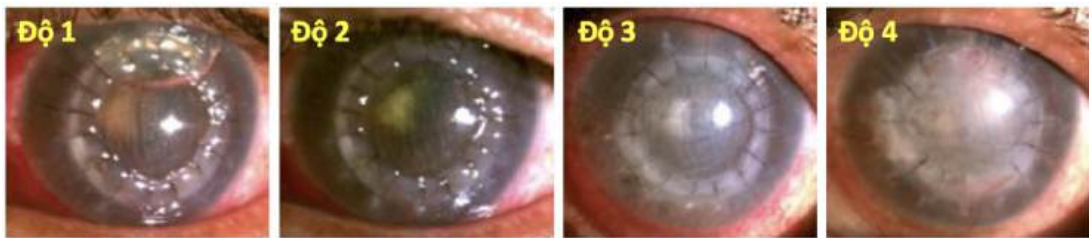
Hình 2.8 Hình ảnh test fluorescein

(a) Test fluorescein dương tính. (b) Test fluorescein âm tính

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

- **Thời gian lành biểu mô giác mạc (ngày):** Biến định lượng được xác định bằng khoảng thời gian từ ngày phẫu thuật đến ngày test fluorescein âm tính.

- **Tình trạng đục mảnh ghép:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng mức độ đục của mảnh ghép theo phân độ Roper-Hall¹³⁰. Các giá trị: 0 = mảnh ghép trong (độ I-II); 1 = mảnh ghép đục (độ III-IV). Phân độ Roper-Hall:
 - + Độ I: Giác mạc trong.
 - + Độ II: Giác mạc đục nhẹ, vẫn thấy rõ chi tiết móng.
 - + Độ III: Giác mạc đục, không rõ chi tiết móng nhưng thấy lỗ đồng tử.
 - + Độ IV: Giác mạc đục hoàn toàn, không thấy lỗ đồng tử.



Hình 2.9 Mức độ đục của giác mạc được chiếu tia gamma theo phân độ Roper-Hall¹³⁰

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

- **Thời gian đục mảnh ghép (ngày):** Biến định lượng được xác định bằng khoảng thời gian từ ngày phẫu thuật đến ngày mảnh ghép đục.

2.5.3.3 Đặc điểm mắt sau mổ

- **Tình trạng tiền phòng:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng tình trạng tiền phòng thông qua quan sát trên sinh hiển vi. Các giá trị: 0 = xẹp tiền phòng (hình ảnh móng mắt áp sát mặt sau giác mạc); 1 = không xẹp tiền phòng (có khoảng cách giữa móng mắt và mặt sau giác mạc). Nếu giá trị = 0, các thông tin liên quan đến xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
- **Tình trạng thủy tinh thể:** Biến định tính danh định được xác định bằng sự tồn tại của thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn qua thăm khám trên sinh hiển vi vào ngày 1 hậu phẫu. Các giá trị: 0 = không có thủy tinh thể; 1 = có thủy tinh thể; 2 = có kính nội nhãn.

2.5.3.4 Thị lực sau mổ: Biến định tính thứ hạng được phân nhóm dựa vào thị lực Snellen, chia làm 3 phân nhóm theo Tổ chức Y tế Thế giới¹²⁷ (xem thêm 2.5.1.6), tại các thời điểm sau mổ 1, 3, 6, 9 và 12 tháng.

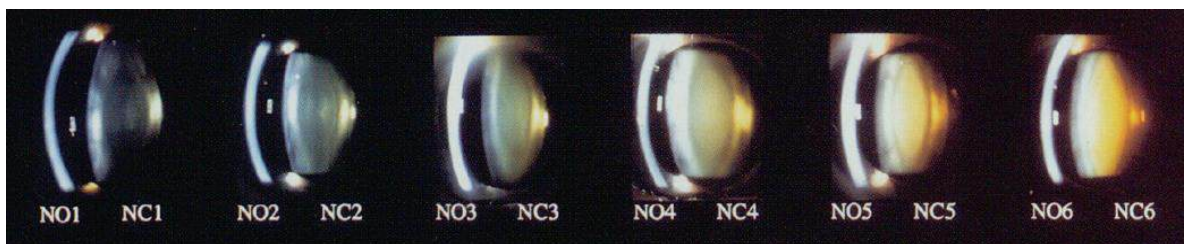
2.5.3.5 Biến chứng sau mổ

- **Lởng chỉ:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng tình trạng nốt chỉ khâu giác mạc bị lỏng, thông qua quan sát trên sinh hiển vi. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, các thông tin liên quan đến xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
- **Xẹp tiền phòng:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng hình ảnh mỏng mắt áp sát mặt sau giác mạc thông qua quan sát trên sinh hiển vi. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, các thông tin liên quan đến xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
- **Nhiễm trùng sau mổ:** Biến định tính danh định được xác định bằng tình trạng xuất hiện thâm nhiễm mới trên giác mạc nền, trên mảnh ghép hoặc nội nhãn, có kết quả xét nghiệm vi sinh dương tính. Các giá trị: 0 = không; 1 = nhiễm trùng tái phát (kết quả vi sinh tương tự với trước/trong mổ); 2 = nhiễm thêm tác nhân mới (kết quả vi sinh khác với trước/trong mổ).
 - + **Vị trí nhiễm trùng:** Biến định tính danh định được xác định bằng vị trí xuất hiện thâm nhiễm thông qua quan sát trên sinh hiển vi. Các giá trị: 1 = giác mạc nền; 2 = mảnh ghép; 3 = nội nhãn.
 - + **Tác nhân nhiễm trùng:** Biến định tính danh định được xác định bằng tên của tác nhân vi sinh phân lập từ mẫu bệnh phẩm, dựa trên kết quả vi sinh. Các giá trị: 1 = nấm; 2 = vi khuẩn; 3 = khác. Nếu giá trị = 3, tác nhân được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
 - + **Phương pháp điều trị:** Biến định tính danh định được xác định bằng phương pháp điều trị được chỉ định. Các giá trị: 1 = điều trị nội khoa; 2 = thủ thuật/phẫu thuật. Nếu giá trị = 2, phương pháp cụ thể được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
 - + **Kết quả điều trị:** Biến định tính nhị giá được đánh giá bằng kết quả điều trị nhiễm trùng. Các giá trị: 0 = thất bại; 1 = thành công. Thành công được định nghĩa bằng sự tiệt trừ hoàn toàn tác nhân nhiễm trùng thông qua quan sát trên sinh hiển vi: thâm nhiễm thu nhỏ và diễn tiến

lành sẹo, lành biểu mô giác mạc, giác mạc giảm phù, kết mạc giảm cương tụ, hết mủ tiền phòng. Thất bại được định nghĩa bằng việc tiết trờ không hoàn toàn tác nhân nhiễm trùng, phải thay mảnh ghép khác hoặc mức nội nhãn. Nếu giá trị = 0, nguyên nhân thất bại được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

- **Khuyết biểu mô lâu lành:** Biến định tính nhị giá được xác định bằng tình trạng khuyết biểu mô kéo dài > 4 tuần kể từ ngày phẫu thuật¹³⁹. Các giá trị: 0 = không; 1 = có.
 - + **Phương pháp điều trị:** Biến định tính danh định được xác định bằng pháp điều trị được chỉ định. Các giá trị: 1 = kính tiếp xúc; 2 = tăng liều nước mắt nhân tạo; 3 = thủ thuật/phẫu thuật. Nếu giá trị = 3, tên phương pháp được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
 - + **Kết quả điều trị:** Biến định tính nhị giá. Các giá trị: 0 = thất bại; 1 = thành công. Thành công được định nghĩa bằng tình trạng lành biểu mô giác mạc với test fluorescein âm tính. Nếu giá trị = 0, nguyên nhân thất bại được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
- **Tăng nhãn áp:** Biến định tính nhị giá được xác định thông qua thăm khám bằng cách ước lượng bằng tay. Bệnh nhân ngồi, mắt nhìn xuống, nghiên cứu viên dùng hai đầu ngón trỏ ấn nhẹ nhãn cầu vùng trên giác mạc để ước lượng nhãn áp bằng tay. Mắt có nhãn áp vừa sẽ tạo cảm giác như quả cà chua vừa chín, không cứng, không quá mềm. Mắt có nhãn áp cao sẽ có cảm giác căng và cứng hơn^{132,133}. Các giá trị: 0 = không; 1 = có.
 - + **Phương pháp điều trị:** Biến định tính danh định được xác định bằng pháp điều trị được chỉ định. Các giá trị: 1 = điều trị nội khoa; 2 = phẫu thuật. Nếu giá trị = 2, tên phương pháp được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

- **Tần mạch giác mạc:** Biến định tính thứ hạng được xác định bằng sự hiện diện của tần mạch trong giác mạc. Các giá trị:
 - + 0 = không có tần mạch
 - + I = tần mạch hiện diện ở 1 góc tư chu vi giác mạc
 - + II = tần mạch hiện diện ở 2 góc tư chu vi giác mạc
 - + III = tần mạch hiện diện ở 3 góc tư chu vi giác mạc
 - + IV = tần mạch hiện diện ở 4 góc tư chu vi giác mạc
- **Nhuỷn mẩn ghép:** Biến định tính nhị giá được định nghĩa là tình trạng khuyết biểu mô và mỏng nhu mô tiền triển, không kèm dấu hiệu thâm nhiễm và/hoặc xét nghiệm vi sinh âm tính¹³⁴. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, các thông tin liên quan đến xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
- **Đục thủy tinh thể tiền triển:** Biến định tính nhị giá được xác định nếu nhân thủy tinh thể từ độ 3 trở lên theo Hệ thống phân loại đục thủy tinh thể III (Lens Opacities Classification System III) (Hình 2.10) thông qua thăm khám trên sinh hiển vi¹³⁵. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, các thông tin liên quan đến xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).



Hình 2.10 Hệ Thống Phân Loại Đục Thủy Tinh Thể III (LOCS III)

(Nguồn: Chylack LT jr và cộng sự, 1993)¹³⁵

- **Bong võng mạc:** Biến định tính nhị giá được xác định thông qua hình ảnh trên siêu âm B: dải cản âm di động hình phễu chữ V dính vào gai thị và vùng ora serrata, hoặc tách hẳn khỏi thành nhãn cầu và bong vào khoang dịch kính¹³⁶. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, các thông tin liên quan đến xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

- **Viêm mủ nội nhãn:** Biến định tính nhị giá được xác định thông qua các triệu chứng đỏ, đau và phù mi mắt tăng lên, kèm mủ tiền phòng và vẩn đục dịch kính quan sát trên siêu âm B¹³⁷. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, các thông tin liên quan đến xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
- **Teo nhãn:** Biến định tính nhị giá được xác định thông qua dấu hiệu teo nhỏ và giảm trương lực nhãn cầu quan sát được trên sinh hiển vi^{138,139}. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, các thông tin liên quan đến xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).
- **Lắng đọng canxi trên mảnh ghép:** Biến định tính nhị giá được xác định bởi sự hiện diện của mảng canxi trên bề mặt mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma khi quan sát trên sinh hiển vi¹⁴⁰. Các giá trị: 0 = không; 1 = có. Nếu giá trị = 1, các thông tin liên quan đến xử trí được ghi nhận trong phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).



Hình 2.11 Lắng đọng canxi trên mảnh ghép giác mạc

(Nguồn: Li H và cộng sự, 1993)¹⁴¹

2.5.4 Tính hiệu quả và an toàn của phương pháp ghép giác mạc chiếu tia gamma

2.5.4.1 Tính hiệu quả

- **Thành công:** Biến định tính nhị giá. Các giá trị: 0 = thất bại; 1 = thành công. Thành công được xác định bằng tình trạng bảo tồn cấu trúc nhãn cầu (được định nghĩa tại 2.5.3.1); thị lực duy trì $\geq$ sáng tối (+); không bong vồng mạc hoặc teo nhãn; không có biến chứng xẹp tiền phòng hoặc có biến chứng xẹp tiền phòng nhưng được điều trị khỏi.

2.5.4.2 Tính an toàn

- **An toàn:** Biến định tính nhị giá. Các giá trị: 0 = không an toàn; 1 = an toàn. An toàn được xác định bằng tình trạng không tăng nhãn áp sau mổ hoặc có tăng nhãn áp nhưng nhãn áp được điều chỉnh với thuốc hoặc thủ thuật cắt mỏng chu biên. Không an toàn được xác định bằng tình trạng tăng nhãn áp phải phẫu thuật cắt bè củng mạc.

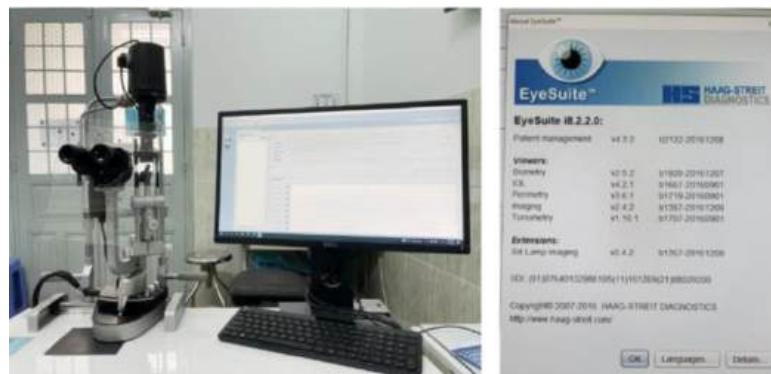
2.6 Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1 Phương tiện quản lý bệnh nhân và số liệu

- Hồ sơ bệnh án.
- Phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu (Phụ lục 1).
- Phiếu thu thập dữ liệu (Phụ lục 2).

2.6.2 Phương tiện khám lâm sàng

- Bảng đo thị lực Snellen và hộp kính thử.
- Sinh hiển vi khám mắt.
- Máy và phần mềm chụp hình (Hình 2.12).



Hình 2.12 Sinh hiển vi khám mắt kết nối với phần mềm chụp hình

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

2.6.3 Phương tiện cận lâm sàng xác định tác nhân vi sinh

- Soi tươi: Xác định được nấm sợi và nấm men thông qua hình ảnh sợi tơ nấm có vách ngăn (nấm sợi) và hạt men (nấm men).

- Nuôi cấy: Định danh được vi khuẩn sau 48h nuôi cấy.
- PCR: Định danh được vi khuẩn, nấm, vi-rút 1 ngày sau khi gửi mẫu.
- Giải phẫu bệnh: Xác định được nấm sợi và vi khuẩn thông qua hình ảnh tiêu bản bệnh phẩm giác mạc.

2.6.4 Phương tiện phẫu thuật

- Giác mạc chiếu tia gamma được cung cấp bởi ngân hàng mắt CorneaGen (Seattle, Washington, Mỹ) (Hình 2.13)⁴.
- Kính hiển vi phẫu thuật.
- Bộ dụng cụ ghép giác mạc xuyên (Bảng 2.3), Hình 2.14).



Hình 2.13 Giác mạc chiếu tia gamma

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

Bảng 2.3 Danh sách bộ dụng cụ ghép giác mạc xuyên

Dụng cụ		Công năng
1	Vành mi	Bộc lộ bề mặt nhãn cầu
2	Kẹp giác mạc	Kẹp giác mạc Pollack máu kép (trái) để kẹp giác mạc và khâu nốt chỉ đầu tiên Kẹp giác mạc máu đơn (phải) để kẹp giác mạc trong quá trình phẫu thuật
3	Kẹp chỉ	Kẹp chỉ trong quá trình phẫu thuật
4-5	Kéo Troutman-Castroviejo trái và phải	Cắt giác mạc theo đường khoan từ trái sang phải và từ phải sang trái
6	Thìa (Spatula)	Thìa vận chuyển giác mạc

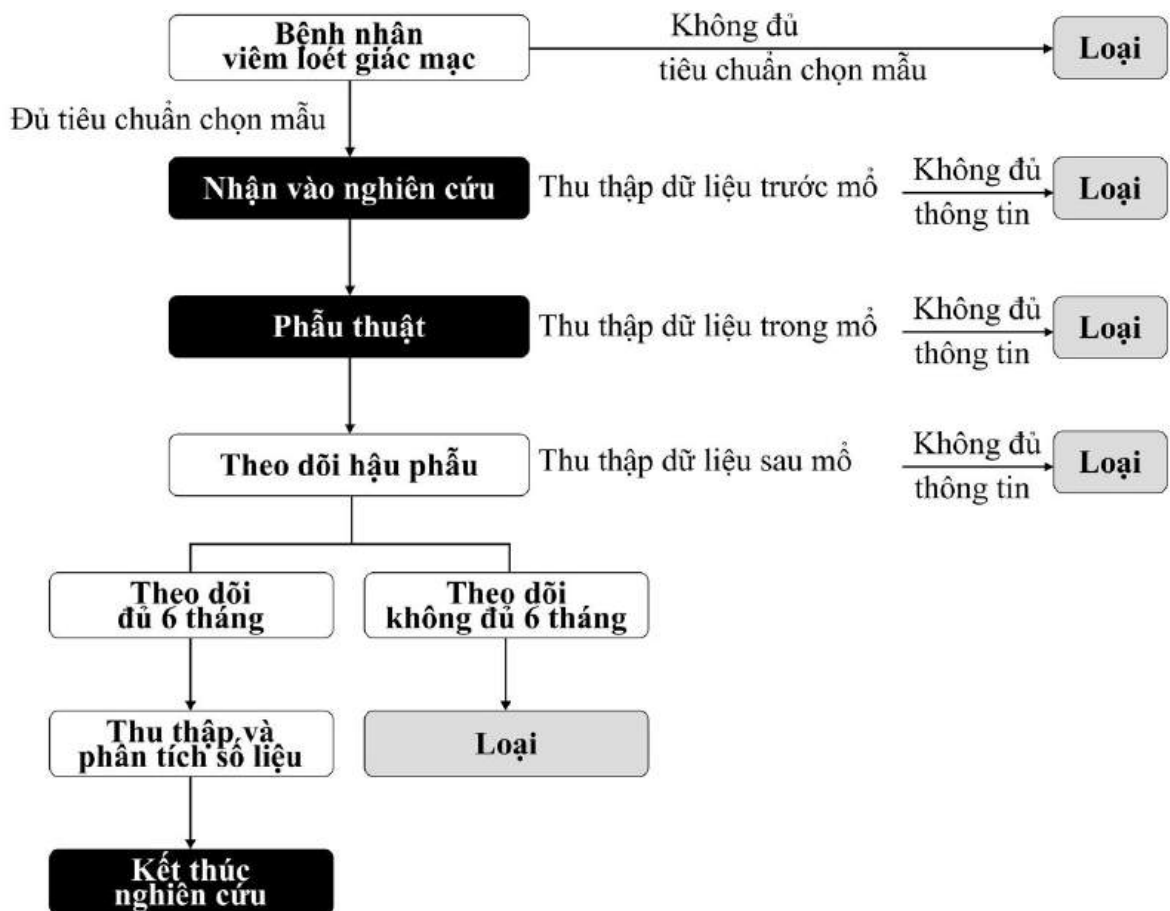
	Dụng cụ	Công năng
7	Kéo Castroviejo mini	Tỉa nhu mô giác mạc sau khi khoan
8	Đánh dấu giác mạc	Dụng cụ có khía hướng tâm đánh dấu các vị trí khâu trên giác mạc
9	Kềm mang kim	Kềm mang kim 10-0 để khâu giác mạc
10	Com-pa	Đo đường kính và đánh dấu
11	Khoan tay	Khoan mảnh ghép hoặc giác mạc nền, kích thước 1,75 – 12,5 mm
12	Khoan có hút chân không	Khoan mảnh ghép hoặc giác mạc nền, kích thước 6,0 – 12,5 mm



Hình 2.14 Bộ dụng cụ ghép giác mạc xuyên
(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

2.7 Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân thoả tất cả tiêu chuẩn chọn vào và không có tiêu chuẩn loại trừ nào sẽ được đưa vào nghiên cứu. Mỗi giai đoạn đều được thu thập dữ liệu theo mẫu Phiếu thu thập số liệu (Phụ lục 2). Các trường hợp không thu thập đủ dữ liệu theo danh sách biến số đều loại khỏi nghiên cứu. Bệnh nhân có thể ngưng tham gia nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào theo mong muốn, mà bị không ảnh hưởng đến việc chăm sóc và điều trị. Quy trình tiến hành nghiên cứu trên bệnh nhân viêm loét giác mạc được tóm tắt trong Sơ đồ 2.1.



Sơ đồ 2.1 Quy trình tiến hành nghiên cứu

2.7.1 Thu thập dữ liệu trước mổ

- Thu thập từ lúc nhận vào nghiên cứu đến trước mổ.
- Gồm các dữ liệu hành chính, bệnh sử, tiền căn, đặc điểm mắt.

- Nguồn dữ liệu: khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, hình chụp mắt, hồ sơ bệnh án và kết quả cận lâm sàng.

2.7.2 Tiến hành phẫu thuật và chăm sóc sau mổ

2.7.2.1 Chuẩn bị tiền phẫu

Cho bệnh nhân uống 2 viên acetazolamide 0,25 g và 1 viên KCl 0,6 g trước mổ 30 phút; và/hoặc truyền tĩnh mạch Osmofundin 20% 100 – 250 ml: 100 giọt/phút trước/trong mổ. Thay đồ, đánh dấu mắt phẫu thuật.

2.7.2.2 Lấy mẫu xét nghiệm vi sinh và giải phẫu bệnh

Trước khi sát trùng mắt, thu thập bệnh phẩm giác mạc để tìm tác nhân vi sinh: soi tươi (tìm nấm), nuôi cấy (tìm vi khuẩn), kháng sinh đồ, PCR và giải phẫu bệnh (tìm nấm hoặc vi khuẩn).

2.7.2.3 Thực hiện phẫu thuật

- Vô cảm: gây tê cạnh cầu, hoặc gây mê trong các trường hợp bệnh nhân yêu cầu, hoặc không hiểu tiếng Việt.
- Nhỏ Povidine 5% trong mắt và sát trùng da bằng Povidine 10%, dán mi.
- Vành mi, rửa mắt lại bằng nước muối sinh lý có pha Gentamycin.
- Khâu vòng cổ định củng mạc bằng 4 nốt chỉ Vicryl 6-0.
- Dùng khoan tay đánh dấu phần giác mạc nền sẽ bỏ đi và vị trí khâu.
- Trong trường hợp lỗ thủng nhỏ: tạo đường hầm giác mạc và bơm chất nhầy tiền phòng. Trong trường hợp lỗ thủng to: bơm chất nhầy lên trên bề mặt giác mạc và cấu trúc tiền phòng.
- Khoan giác mạc chiếu tia gamma với kích thước lớn hơn đường kính đánh dấu trên giác mạc nền từ 0,25 – 1 mm.
- Khoan giác mạc nền theo vị trí đã đánh dấu.
- Kết hợp cắt lọc mô hoại tử, tách dính móng, cắt móng chu biên, lấy thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn nếu bị phôi, và cắt dịch kính.
- Khâu cố định giác mạc được chiếu tia gamma vào giác mạc bệnh nhân với các nốt chỉ rời nylon 10-0 sâu 90% chiều dày giác mạc.
- Rửa chất nhầy và tái tạo tiền phòng.

- Khâu hoặc bơm phù mép mô đường hầm giác mạc.
- Kiểm tra sự kín của mép mô bằng Fluorescein.
- Tra thuốc mỡ kháng sinh và băng mắt.
- Kết thúc phẫu thuật.

2.7.2.4 Điều trị nội khoa sau ghép giác mạc

- **Thuốc kháng vi sinh:** Tiếp tục điều trị bằng các thuốc kháng vi sinh đặc hiệu với tác nhân gây bệnh, cụ thể như sau:
 - + **Vi khuẩn:** Thuốc uống kháng sinh phổ rộng và thuốc nhỏ kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ.
 - + **Nấm:** Thuốc uống và thuốc nhỏ kháng nấm.
 - + **Herpes:** Thuốc uống acyclovir.
- **Steroids:** Thuốc nhỏ mắt steroids được xem xét sử dụng trong trường hợp không tìm thấy nấm. Trong trường hợp nhiễm nấm xem xét sử dụng steroids nhỏ mắt khi tình trạng nhiễm trùng được kiểm soát, từ 2 tuần sau mổ trở đi.
- **Điều trị hỗ trợ:** Thuốc nhỏ giãn đồng tử để giảm đau và chống dính, thuốc nhỏ kháng sinh, nước mắt nhân tạo.

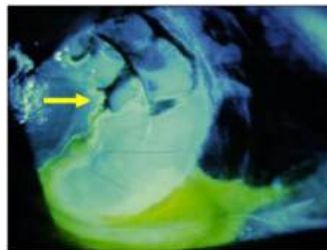
2.7.2.5 Chăm sóc hậu phẫu

- Khám hàng ngày trong vòng 3 – 7 ngày sau mổ; và tái khám ít nhất ở các thời điểm sau: sau mổ 1 tuần, 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 6 tháng. Các dấu hiệu cần đánh giá: tình trạng kín của mép mô, tình trạng lành biểu mô, tình trạng chỉ, độ sâu tiền phòng, tình trạng viêm nhiễm trên giác mạc và trong nội nhãn, tình trạng nhãn áp.
- Điều trị tác nhân nhiễm trùng theo kết quả vi sinh (soi tươi, nuôi cấy, kháng sinh đồ, PCR, giải phẫu bệnh).
- Điều trị hỗ trợ: giảm đau, liệt đồng tử, nước mắt nhân tạo.
- Có thể cắt chỉ từ tháng thứ 6 hậu phẫu.
- Theo dõi biến chứng.
- Sau khi xuất viện, bệnh nhân được hẹn tái khám sau mỗi 1 – 4 tuần trong 6 tháng đầu, và tái khám mỗi 1 – 3 tháng sau đó. Bệnh nhân được dặn dò phải

đến khám càng sớm càng tốt khi mắt có một trong các dấu hiệu như: mắt đỏ, chói, đau, chảy nước mắt hoặc các bất thường khác. Các thời điểm tái khám chính gồm sau mổ 1 ngày, 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 1 năm.

2.7.2.6 Xử trí biến chứng

- **Rò dịch từ chân chỉ hoặc từ mép mổ bị hở**
 - + Biểu hiện: Bên cạnh các dấu hiệu như tiền phòng nông, nhãn áp mềm, test Seidel là quan trọng để phát hiện tình trạng rò dịch từ chân chỉ hoặc từ mép mổ bị hở. Cách thực hiện: Dùng thuốc tê nhỏ lên bề mặt nhãn cầu, làm ướt que thuốc nhuộm fluorescein bằng một giọt thuốc tê hoặc nước muối sinh lý. Dùng que fluorescein quét lên bề mặt nhãn cầu, khi có rò dịch từ chân chỉ hoặc từ mép mổ bị hở, thủy dịch sẽ tràn ra ngoài tạo dòng chảy rửa trôi thuốc nhuộm, quan sát được trên sinh hiển vi dưới ánh sáng lọc xanh cobalt (Hình 2.15)^{142,143}.
 - + Nguyên nhân: Do chỉ khâu lỏng hoặc quá chặt¹⁴⁴.
 - + Xử trí: Đối với các trường hợp rò ít (dòng chảy chậm); có thể xử trí bằng băng ép hoặc đặt kính tiếp xúc. Trong trường hợp rò nhiều (dòng chảy nhanh, tiền phòng nông nhiều hoặc xẹp), cần cắt các nốt chỉ quá lỏng/chặt, hoặc các nốt chỉ vùng hở mép mổ để khâu lại^{143,144}.



Hình 2.15 Hình ảnh test Seidel (+) do rò dịch từ chân chỉ (mũi tên màu vàng)

(Nguồn: Chan C, 2022)¹⁴³

- **Dính mổ – giác mạc chu biên (dính góc)**
 - + Nguyên nhân: chưa tách dính hoàn toàn trong quá trình phẫu thuật (sớm), hoặc do phản ứng viêm sau mổ quá nhiều (muộn hơn)⁷⁴.
 - + Xử trí: đánh giá xem mức độ dính góc có gây bất thường về mặt chức năng không (tăng nhãn áp, tiến gần đến mặt nội mô của mảnh ghép gây

nguy cơ thái ghép...). Nếu không, có thể tiếp tục theo dõi sát và chưa cần can thiệp. Nếu có, cần cân nhắc giữa mức độ viêm tiền phòng và mức độ dính để quyết định ưu tiên điều trị viêm bằng nội khoa trước rồi mới thực hiện thủ thuật tách dính, hay thực hiện ngay. Việc tách dính có thể được thực hiện bằng canulla (nước, hoặc nhầy) đi qua đường rạch tiền phòng cũ của phẫu thuật ghép giác mạc điều trị trước đó⁷⁴.

- Tiền phòng nông

- + Đánh giá: Độ sâu tiền phòng vùng rìa được đánh giá theo nghiệm pháp van Herick, và được so sánh với độ sâu tiền phòng của mắt còn lại. Cách thực hiện nghiệm pháp van Herick: chỉnh khe sáng nhỏ nhất có thể trên sinh hiển vi, để chếch một góc 45° và soi trên giác mạc vùng rìa giác củng mạc¹⁴⁵. Tính tỷ lệ giữa độ sâu tiền phòng với bề dày của lát cắt giác mạc ngay vùng rìa, phân độ từ 1 đến 4. Độ 1: tỷ lệ $< \frac{1}{4}$. Độ 2: tỷ lệ $\frac{1}{4}$. Độ 3: tỷ lệ $\frac{1}{4}$ đến $\frac{1}{2}$. Độ 4: tỷ lệ ≥ 1 .
- + Xử trí: Trong trường hợp tiền phòng nông, cần đánh giá lại xem có hở vết mổ không, hoặc có dính móng – giác mạc chu biên (dính góc) không và có hướng xử trí phù hợp. Hình 2.16 mô tả cách chỉnh khe sáng để đánh giá độ sâu tiền phòng vùng rìa theo nghiệm pháp van Herick.



Hình 2.16 Nghiệm pháp van Herick đánh giá độ sâu tiền phòng vùng rìa

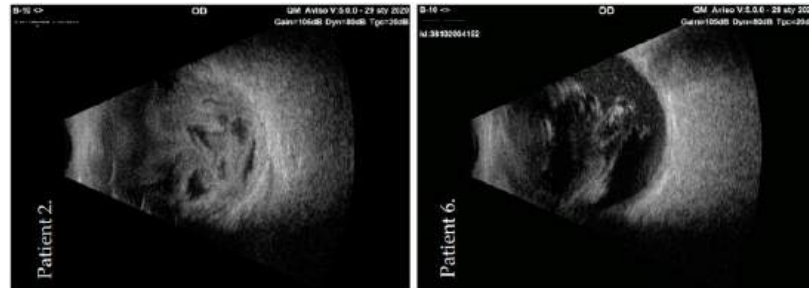
(Nguồn: Porporato N, 2021)¹⁴⁶

- Viêm màng bồ đào trước

- + Biểu hiện: Thường có dấu hiệu đau nhức mắt, nhìn mờ hơn, dấu ruồi bay, có thể có tăng nhãn áp đi kèm⁷⁴.

- + Xử trí: thuốc nhỏ steroids như prednisolone acetate 1%; loteprednol 0,5% hay flumetholon 0,1% với liều lượng tùy thuộc vào mức độ viêm và tác nhân gây bệnh (dùng liều lượng thấp hay trì hoãn nếu tác nhân vi sinh là nấm); kết hợp liệt điều tiết (atropin 1%)⁷⁴.
- **Tăng nhãn áp**
 - + Biểu hiện: đau nhức mắt, nhức đầu, nhìn mờ hơn, nhãn áp sờ tay căng... Nguyên nhân tăng nhãn áp thường do phản ứng viêm tiền phòng, hoặc do cơ học (sốt chất nhầy trong tiền phòng, chưa tách dính màng mắt – giác mạc hay màng mắt – thủy tinh thể tốt...)⁵.
 - + Xử trí: Đầu tiên, dùng thuốc hạ nhãn áp như acetazolamide, timolol maleate 0,5%, hay brimonidine tartrate/timolol maleate. Nếu nguyên nhân cơ học có thể giải quyết bằng phẫu thuật (rửa tiền phòng, tách dính...). Nếu chỉ do viêm, cân nhắc sử dụng thuốc nhỏ steroids như prednisolone acetate 1%; loteprednol 0,5% và flumetholon 0,1% (trì hoãn nếu tác nhân vi sinh là nấm). Cắt màng chu biên hoặc cắt bè củng mạc nếu không đáp ứng điều trị nội khoa⁷⁴.
- **Nhiễm trùng sau mổ**
 - + Biểu hiện: thâm nhiễm mới xuất hiện trên giác mạc bệnh nhân hoặc trên giác mạc được chiếu tia gamma, kết hợp với kết quả xét nghiệm vi sinh.
 - + Xử trí: Điều trị kháng vi sinh tùy vào tác nhân.
- **Khuyết biểu mô lâu lành**
 - + Biểu hiện: Được đánh giá bằng test fluorescein dương tính.
 - + Xử trí: tùy vào mức độ khuyết và thời gian khuyết, có thể xử trí bằng cách sử dụng nước mắt nhân tạo tích cực, đặt kính tiếp xúc, khâu cò mi hoặc ghép màng ối⁷⁴.
- **Viêm mủ nội nhãn**
 - + Biểu hiện: biểu hiện qua các dấu hiệu đau nhức mắt nhiều, mủ tiền phòng, thâm nhiễm trên giác mạc tiến triển, dấu hiệu vẩn đục pha lê thể gợi ý viêm mủ nội nhãn trên kết quả siêu âm B (Hình 2.17)¹⁴⁷.

- + Xử trí: bệnh nhân sẽ được cân nhắc soi tươi, nuôi cấy dịch pha lê thể; tiêm kháng sinh/kháng nấm pha lê thể; hoặc có thể phải cân nhắc mức nội nhãn / cắt bỏ nhãn cầu¹⁴⁷.



Hình 2.17 Hình ảnh viêm mủ nội nhãn trong siêu âm B

Vân đục pha lê thể với mật độ đồng nhất trong viêm mủ nội nhãn

(Nguồn: Pietras-Baczewska A, 2021)¹⁴⁷

2.7.3 Thu thập dữ liệu trong mổ

- Thu thập dữ liệu từ lúc bệnh nhân được đưa vào phòng mổ đến khi kết thúc phẫu thuật.
- Gồm các dữ liệu đặc điểm mắt, mảnh ghép và thao tác phẫu thuật.
- Nguồn dữ liệu: hồ sơ bệnh án, tường trình phẫu thuật, quan sát diễn biến trong quá trình phẫu thuật.

2.7.4 Thu thập dữ liệu sau mổ

- Thu thập từ lúc bệnh nhân ra khỏi phòng mổ và tại mọi buổi tái khám.
- Gồm các dữ liệu diễn tiến sau mổ, biến chứng, và điều trị sau mổ.
- Nguồn dữ liệu: khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, hồ sơ bệnh án, kết quả cận lâm sàng.

2.7.5 Kiểm soát sai lệch thông tin

2.7.5.1 Từ người tham gia nghiên cứu

- Nghiên cứu viên giải thích rõ ràng cho bệnh nhân về mục tiêu và ý nghĩa của ghép giác mạc chiếu tia gamma trong điều trị viêm loét giác mạc.

- Nghiên cứu viên phản hồi những thắc mắc, và cung cấp thông tin đầy đủ để quyết định đưa vào hoặc loại trừ khỏi mẫu nghiên cứu.
- Thông tin dịch tễ, bệnh sử, tiền căn do bệnh nhân cung cấp được nghiên cứu viên đối chiếu với văn bản và hồ sơ liên quan.

2.7.5.2 Từ nghiên cứu viên

- Hình chụp giác mạc và các đặc điểm thăm khám được ghi nhận trong phiếu thu thập thông tin được thực hiện bởi cùng một nghiên cứu viên.
- Bệnh nhân được phẫu thuật bởi các phẫu thuật viên được đào tạo cùng một phương pháp và hướng dẫn viên, sử dụng cùng một loại sinh hiển vi phẫu thuật, với cùng một bộ dụng cụ.
- Tất cả thành viên trong nhóm nghiên cứu có thái độ nghiêm túc, thăm khám lâm sàng và làm xét nghiệm cận lâm sàng cẩn thận, tránh sai sót xảy ra ảnh hưởng chất lượng phẫu thuật và kết quả nghiên cứu.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Sau khi thu thập dữ liệu, nghiên cứu viên rà soát, kiểm tra và loại ra những trường hợp bỏ tái khám và thống kê lại số lượng mẫu thu được. Dữ liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS phiên bản 20 (Armonk, New York).

2.8.1 Thống kê mô tả

- Biến số định lượng được mô tả bằng trung bình (mean) và độ lệch chuẩn (standard deviation, SD); trung vị (median) và khoảng tứ phân vị (interquartile range, IQR).
- Biến số định tính (bao gồm biến số nhị giá, biến số danh định, và biến số thứ tự) được mô tả bằng tần số, tỷ lệ phần trăm.
- Diễn tiến tỷ lệ tăng nhãn áp, khuyết biểu mô lâu lành sau mổ, độ đục của mảnh ghép, và tân mạch mảnh ghép được tính bằng phương pháp Kaplan-Meier và biểu thị bằng đường cong Kaplan-Meier.

2.8.2 Thống kê phân tích

- Kiểm định sự khác biệt của các giá trị giữa các nhóm bằng phép kiểm Fisher's Exact, Wilcoxon rank sum test và Welch Two Sample t-test. Phép kiểm chính xác Fisher được sử dụng thay thế nếu trên 20% tổng số ô có vọng trị < 5 hay có ô vọng trị < 1 . Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi trị số $p < 0,05$.
- Kiểm định mối liên hệ giữa các biến số độc lập và biến số phụ thuộc bằng tỷ số chênh OR (odds ratio) đối với các biến định tính nhị giá, và bằng hiệu số trung bình đối với các biến định lượng.

2.9 Đạo đức trong nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được chấp thuận về mặt y đức trong nghiên cứu y sinh học trong nghiên cứu y sinh học số 03/BVM-HDD tại Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh. Trên thế giới đã có những nghiên cứu chứng minh hiệu quả và sự an toàn của phẫu thuật ghép giác mạc chiếu tia gamma^{12,19,21,22,124,127,128,130,148}. Nghiên cứu mang lại lợi ích trực tiếp đến bệnh nhân khi điều trị được tình trạng viêm loét giác mạc nặng và có thể bảo tồn nhãn cầu cũng như thị lực.

Trước khi nhận vào nghiên cứu, bệnh nhân được giải thích kỹ về phương pháp phẫu thuật, các biến chứng có thể xảy ra và các phương pháp xử trí tốt nhất có thể. Bệnh nhân được giải thích rõ về quyền và nghĩa vụ của mình khi tham gia nghiên cứu. Khi bệnh nhân đồng ý tham gia mới được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân có thể từ chối hay ngừng tham gia trong quá trình nghiên cứu mà không ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật. Bệnh nhân trả lời tự do và không bị bất kỳ ai chi phối. Khi có biến chứng, bệnh nhân được điều trị để đạt được kết quả tối ưu.

Nghiên cứu giữ bí mật tuyệt đối thông tin bệnh nhân cung cấp, thực hiện đầy đủ và nghiêm ngặt quy trình. Nhóm nghiên cứu nghiêm túc trong thời gian lấy mẫu. Tất cả thông tin đều được giữ bí mật. Dữ liệu thu thập được mã hóa và lưu trữ trong máy tính cá nhân dưới dạng tập tin có đặt mật khẩu và chỉ có nghiên cứu viên mới được phép tiếp cận dữ liệu nghiên cứu. Ngoài ra, các bài viết liên quan đến kết quả nghiên cứu cũng không có những thông tin về danh tính liên quan đến bệnh nhân.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm trước, trong và sau mổ

Có 37 bệnh nhân (37 mắt) được nhận vào nghiên cứu từ tháng 11/2018 đến tháng 08/2023 tại Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh (11/2018 – 08/2023). Thời gian theo dõi trung bình là $13,0 \pm 6,5$ tháng; dao động từ 1 đến 30 tháng.

3.1.1 Đặc điểm trước mổ

3.1.1.1 Yếu tố dịch tễ

Các yếu tố dịch tễ bao gồm tuổi, giới và địa chỉ được mô tả trong Bảng 3.1.

Bảng 3.1 Yếu tố dịch tễ

	Tỷ lệ (n = 37)*
Tuổi tại thời điểm phẫu thuật (năm)	$54,9 \pm 13,6$ (34; 80)**
Giới	
Nam	28 (75,7%)
Nữ	9 (24,3%)
Địa chỉ	
Tại thành phố Hồ Chí Minh	7 (18,9%)
Ngoài thành phố Hồ Chí Minh	30 (81,1%)

*n (%); **mean $\pm$ SD (min; max)

Nhận xét: Độ tuổi trung bình là $54,9 \pm 13,6$ tuổi. Đa số bệnh nhân là nam giới (75,7%) và sống ngoài thành phố (81,1%).

3.1.1.2 Bệnh sử và tiền căn bệnh lý tại mắt

Các thông tin về bệnh sử và tiền căn bệnh lý tại mắt được mô tả trong Bảng 3.2.

Bảng 3.2 Bệnh sử và tiền căn bệnh lý tại mắt

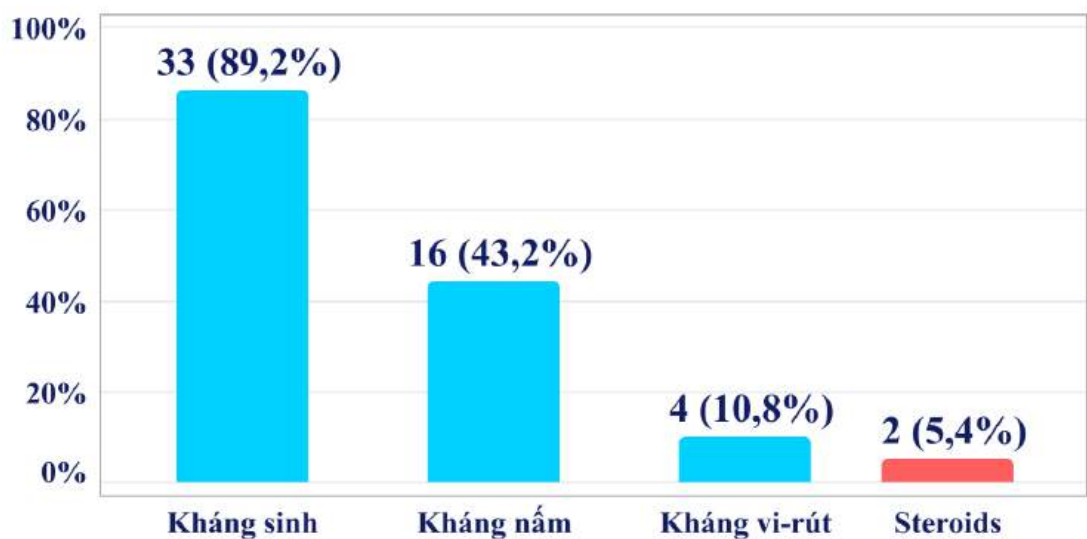
	Tỷ lệ (n = 37)*
Cơ chế nhiễm trùng	
Tự phát	27 (73,0%)
Chấn thương	10 (27,0%)
Tiền căn bệnh lý tại mắt	20 (54,1%)
Tăng nhãn áp	8 (21,6%)
Viêm loét giác mạc	12 (32,4%)
Chấn thương	3 (8,1%)
Sử dụng kính tiếp xúc	9 (24,3%)

*n (%)

Nhận xét: 10 mắt (27,0%) có cơ chế nhiễm trùng liên quan đến chấn thương. Đa số mắt (54,1%) có tiền căn; bao gồm: viêm loét giác mạc (32,4%), sử dụng kính tiếp xúc (24,3%), tăng nhãn áp (21,6%) và chấn thương (8,1%).

3.1.1.3 Tiền căn điều trị nội khoa

Tiền căn điều trị nội khoa bao gồm thuốc kháng vi sinh và steroids được mô tả trong Biểu đồ 3.1.



Biểu đồ 3.1 Đặc điểm tiền căn điều trị nội khoa

Nhận xét: 100,0% bệnh nhân đều đã được điều trị thuốc kháng vi sinh trước khi tham gia nghiên cứu; bao gồm: kháng sinh (89,2%); kháng nấm (43,2%) và kháng vi-rút (10,8%). Chỉ 2 bệnh nhân (5,4%) sử dụng steroids trước khi tham gia nghiên cứu.

3.1.1.4 Tiền căn điều trị ngoại khoa

Tiền căn điều trị ngoại khoa trước khi tham gia nghiên cứu bao gồm phẫu thuật bảo tồn và các phẫu thuật mắt khác được mô tả trong Bảng 3.3.

Bảng 3.3 Tiền căn điều trị ngoại khoa

	Tỷ lệ (n = 37)*
Tiền căn phẫu thuật bảo tồn	19 (51,4%)
Dán keo	8 (21,6%)
Ghép màng ối	6 (16,2%)
Ghép mảnh nhu mô giác mạc	3 (8,1%)
Ghép rìa giác củng mạc	5 (13,5%)
Số lần phẫu thuật bảo tồn	
0 lần	18 (48,7%)
1 lần	13 (35,1%)
2 lần	5 (13,5%)
3 lần	1 (2,7%)
Tiền căn phẫu thuật mắt khác	11 (29,7%)
Tiêm kháng nấm nhu mô	4 (10,8%)
Rửa – tái tạo tiền phòng	4 (10,8%)
Phẫu thuật hạ nhãn áp	2 (5,4%)
Ghép giác mạc xuyên	1 (2,7%)
Phẫu thuật mộng thịt	1 (2,7%)
Lấy thủy tinh thể ± đặt kính nội nhãn	6 (16,2%)

*n (%)

Nhận xét: 19 mắt (51,4%) đã phẫu thuật bảo tồn trước khi tham gia nghiên cứu; phổ biến nhất là dán keo (42,1%), ghép màng ối (31,9%) và ghép mảnh nhu mô (26,3%). Số lần phẫu thuật bảo tồn dao động từ 1 lần (35,1%), 2 lần (13,5%) đến 3 lần (2,7%). 11 mắt (29,7%) đã có phẫu thuật mắt khác; phổ biến nhất là lấy thủy tinh thể kèm hoặc không kèm đặt kính nội nhãn (54,5%), tiêm kháng nấm nhu mô (36,4%), rửa hoặc tái tạo tiền phòng (36,4%) và phẫu thuật hạ nhãn áp (18,2%).

3.1.1.5 Chẩn đoán tác nhân vi sinh

Các đặc điểm liên quan đến chẩn đoán tác nhân vi sinh trước và sau khi tham gia nghiên cứu được mô tả trong Bảng 3.4.

Bảng 3.4 Chẩn đoán tác nhân vi sinh trước và sau khi tham gia nghiên cứu

	Trước khi tham gia nghiên cứu (n = 37)*	Sau khi tham gia nghiên cứu (n = 37)*	p
Có thực hiện cận lâm sàng	21 (56,8%)	37 (100,0%)	<0,001**
Chẩn đoán dựa vào cận lâm sàng	19 (51,4%)	27 (73,0%)	0,055**
Chẩn đoán khác so với trước khi tham gia nghiên cứu		7 (18,9%)	
Tác nhân vi sinh			0,21***
Nấm	15 (40,6%)	22 (59,5%)	
Vi khuẩn	16 (43,2%)	10 (27,0%)	
Vi-rút	6 (16,2%)	5 (13,1%)	
Đa tác nhân	0 (0,0%)	2 (5,4%)	

*n (%); ** *Chi-squared test*; *** *Fisher's exact test*

Nhận xét: Sau khi tham gia nghiên cứu, tác nhân vi sinh được chẩn đoán gồm nấm (59,5%), vi khuẩn (27,0%) và vi-rút (13,1%). Trước khi tham gia nghiên cứu, chỉ có 21 mắt (56,8%) được thực hiện cận lâm sàng, ít hơn có ý nghĩa so với sau khi tham gia nghiên cứu ($p < 0,001$). Sau khi tham gia nghiên cứu, tất cả các mắt được thực hiện cận lâm sàng và 27 mắt (73,0%) được chẩn đoán dựa trên cận lâm sàng. 7 mắt (18,9%) có chẩn đoán sau mổ khác với trước mổ.

3.1.1.6 Đặc điểm mắt trước mổ

Đặc điểm mắt trước mổ bao gồm thị lực, các đặc điểm tại giác mạc và thủy tinh thể được mô tả trong Bảng 3.5.

Bảng 3.5 Đặc điểm mắt trước mổ

	n	Tỷ lệ*
Phân nhóm thị lực trước mổ (WHO)	37	
Thị lực mù loà		35 (94,6%)
Thị lực thấp		1 (2,7%)
Không suy giảm thị lực		1 (2,7%)
Đường kính lỗ thủng giác mạc (mm)	18	3,4 ± 2,0 (1,0; 7,0)**
Đường kính sang thương (mm)	37	5,8 ± 1,4 (3; 9)**
Khoảng cách đến rìa giác mạc (mm)	37	1,2 ± 0,8 (0; 3)**
Khoảng cách sát rìa ≤ 0,5 mm		14 (37,8%)
Có tân mạch giác mạc	37	28 (75,7%)
Độ I		15 (40,5%)
Độ II		7 (18,9%)
Độ III		32 (5,4%)
Độ IV		4 (10,8%)
Tình trạng thủy tinh thể	37	
Không có thủy tinh thể		5 (13,5%)
Có thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn		32 (86,5%)

*n (%); **mean ± SD (min; max)

Nhận xét: 35 mắt (94,6%) có thị lực trước mổ thuộc nhóm mù loà (WHO). Ở 18 mắt loét giác mạc thủng chưa ghép bảo tồn trước khi tham gia nghiên cứu, đường kính lỗ thủng trung bình là 3,4 ± 2,0 mm. Ở tất cả các mắt, đường kính sang thương trung bình là 5,8 ± 1,4 mm. Khoảng cách từ rìa sang thương đến rìa giác mạc trung bình là 1,2 ± 0,8 mm. 37,8% mắt có khoảng cách sát rìa. Đa số mắt có tân mạch giác mạc trước mổ (75,7%), trong đó phân độ IV chiếm 10,8%. Đa số mắt còn thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn (86,5%), chỉ có 5 mắt (13,5%) không có thủy tinh thể.

3.1.1.7 Chỉ định và thời điểm phẫu thuật

Các đặc điểm liên quan đến chỉ định và thời điểm phẫu thuật được mô tả trong Bảng 3.6.

Bảng 3.6 Chỉ định và thời điểm phẫu thuật

	Tỷ lệ (n = 37)*
Chỉ định phẫu thuật	
Loét giác mạc thủng	18 (48,6%)
Phẫu thuật bảo tồn trước đó thất bại	19 (51,4%)
Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh (tuần)	5,4 ± 3,9 (1; 20)**
Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc có chỉ định (ngày)	1,5 ± 1,0 (0; 4)**
0 ngày	3 (8,1%)
1 ngày	21 (56,8%)
2 ngày	6 (16,2%)
3 ngày	5 (13,5%)
4 ngày	2 (5,4%)

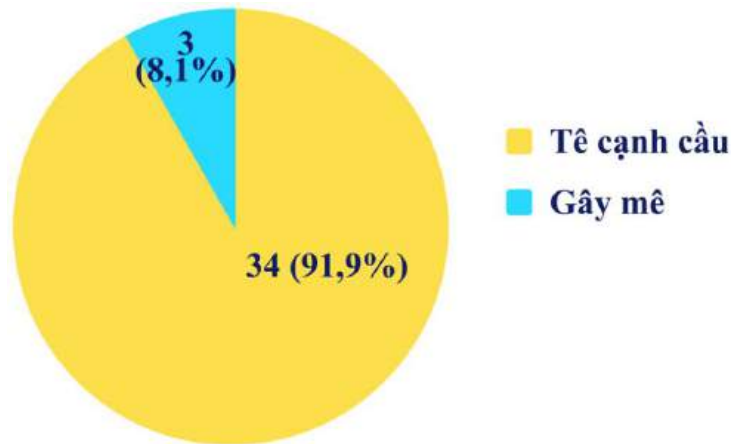
*n (%); **mean ± SD (min; max)

Nhận xét: Có 2 chỉ định phẫu thuật: loét giác mạc thủng chưa có tiền căn phẫu thuật bảo tồn (ghép giác mạc điều trị nguyên phát) ở 18 mắt (48,6%) và phẫu thuật bảo tồn trước đó thất bại (ghép giác mạc điều trị thứ phát) ở 19 mắt (51,4%). Thời gian chờ phẫu thuật trung bình từ lúc khởi bệnh là 5,4 ± 3,9 tuần và dao động từ 1 đến 20 tháng; từ lúc có chỉ định là 1,5 ± 1,0 ngày và dao động từ 0 đến 4 ngày. Đa số bệnh nhân được phẫu thuật 1 ngày sau khi có chỉ định (64,9%).

3.1.2 Đặc điểm trong mổ

3.1.2.1 Phương pháp vô cảm

Các phương pháp vô cảm được mô tả Biểu đồ 3.2.



Biểu đồ 3.2 Phương pháp vô cảm

Nhận xét: Phương pháp vô cảm chính là tê cạnh cầu (91,9%). Chỉ có 3 bệnh nhân (8,1%) được gây mê toàn thân.

3.1.2.2 Đặc điểm liên quan đến mảnh ghép

Đặc điểm liên quan đến mảnh ghép gồm đường kính mảnh ghép, độ chênh giữa các đường kính khoan và kết quả vi sinh của mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma được mô tả trong Bảng 3.7.

Bảng 3.7 Đặc điểm liên quan đến mảnh ghép

	Tỷ lệ (n = 37)*
Đường kính mảnh ghép (mm)	$7,5 \pm 1,5$ (4; 10,5)**
≤ 6,5	8 (21,6%)
> 6,5 và < 9	20 (54,1%)
≥ 9	9 (24,3%)
Độ chênh khoan mảnh ghép – giác mạc nền (mm)	$0,6 \pm 0,2$ (0; 1)**
Độ chênh khoan giác mạc nền – sang thương (mm)	$1,1 \pm 0,5$ (0,5; 2)**

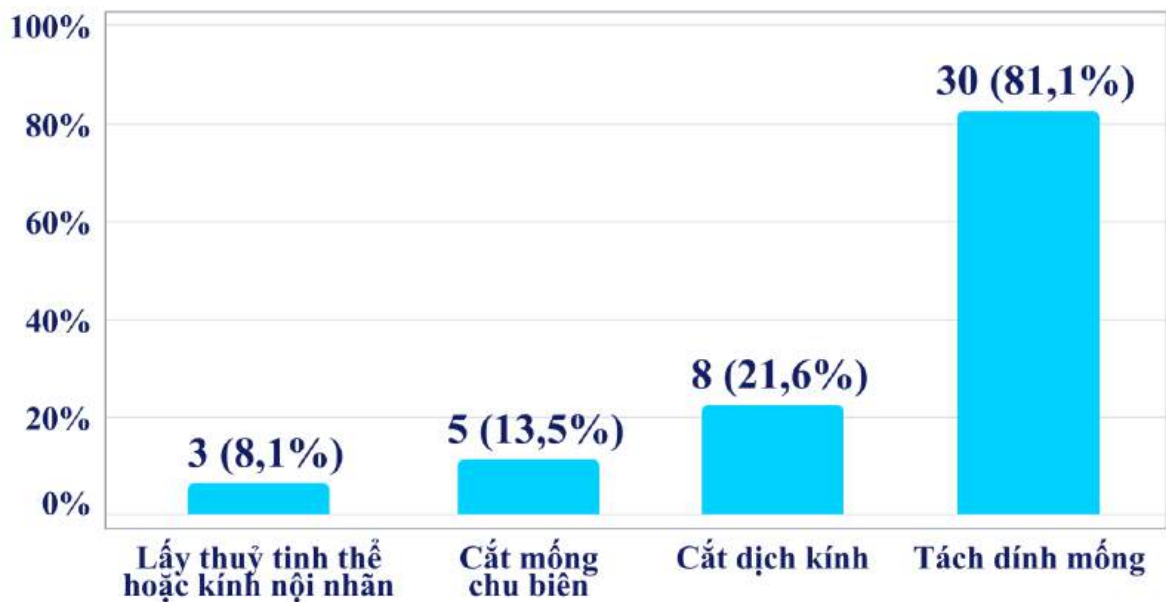
Tỷ lệ (n = 37)*	
Kết quả soi tươi và nuôi cấy mảnh ghép	
Âm tính	37 (100,0%)
Dương tính	0 (0,0%)
Kết quả soi tươi và nuôi cấy dung dịch bảo quản	
Âm tính	37 (100,0%)
Dương tính	0 (0,0%)

*n (%); **mean $\pm$ SD (min; max)

Nhận xét: Đường kính mảnh ghép trung bình $7,5 \pm 1,5$ mm. Đa số mảnh ghép có đường kính $> 6,5$ mm (75,7%). Độ chênh trung bình giữa đường kính mảnh ghép và giác mạc nền là $0,6 \pm 0,2$ mm; dao động từ 0 đến 1 mm. Tất cả các mảnh ghép và dung dịch bảo quản đều có kết quả soi tươi và nuôi cấy âm tính.

3.1.2.3 Phẫu thuật đồng thời

Các phẫu thuật đồng thời được thực hiện trong lúc ghép giác mạc chiếu tia gamma được mô tả trong Biểu đồ 3.3.

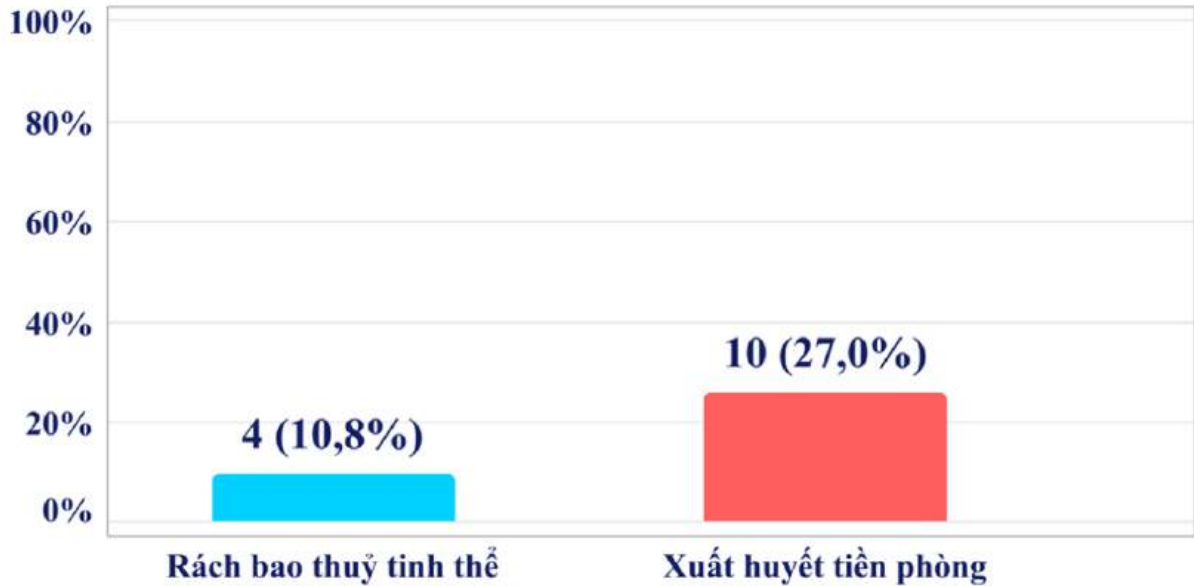


Biểu đồ 3.3 Phẫu thuật đồng thời

Nhận xét: Đa số mắt có phẫu thuật đồng thời (86,5%), bao gồm: tách dính móng (81,1%), cắt dịch kính (21,6%), cắt móng chu biên (13,5%), lấy thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn (8,1%).

3.1.2.4 Biến chứng trong mổ

Các biến chứng trong mổ được mô tả trong Biểu đồ 3.4.



Biểu đồ 3.4 Đặc điểm biến chứng trong mổ

Nhận xét: 14 mắt (37,8%) có biến chứng trong mổ; gồm rách bao thủy tinh thể (10,8%) và xuất huyết tiền phòng (27,0%).

3.1.3 Đặc điểm sau mổ

3.1.3.1 Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu

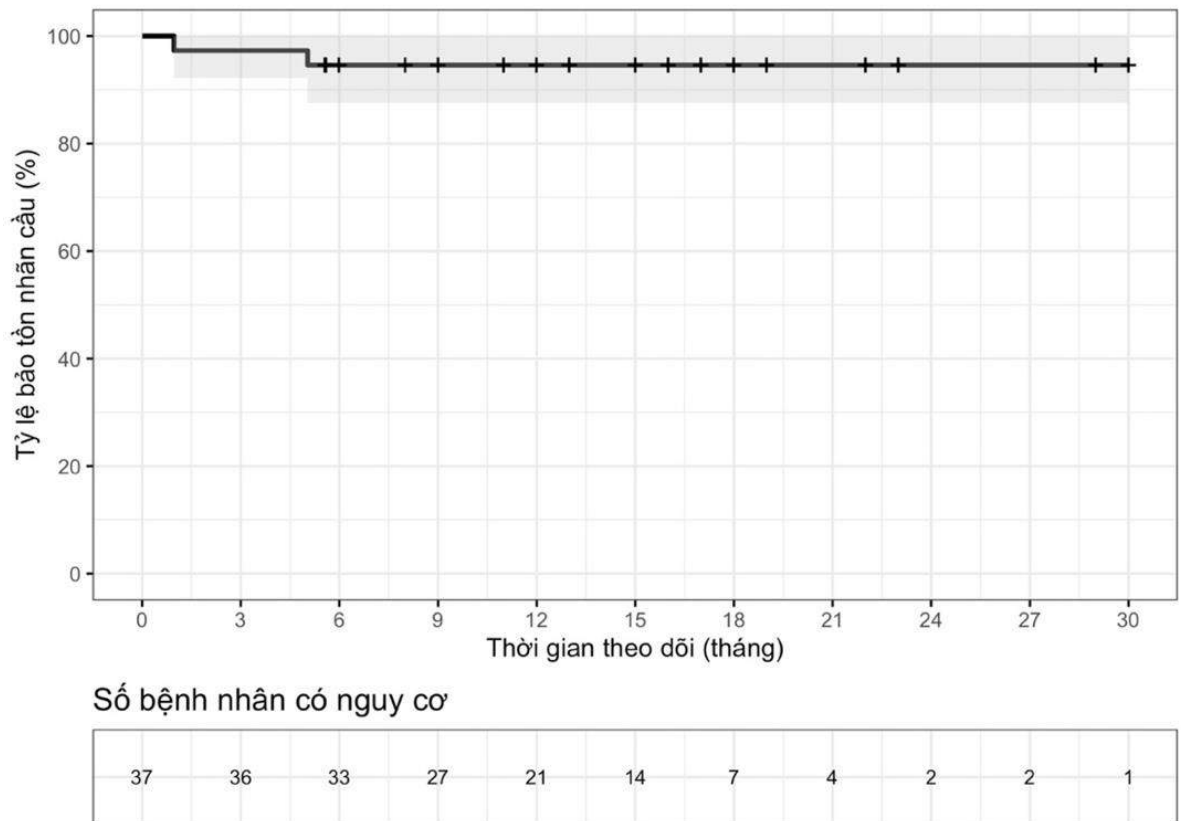
Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu tính theo phương pháp Kaplan-Meier được mô tả trong Bảng 3.8 và Biểu đồ 3.5.

Bảng 3.8 Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu

1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng
97 (92; 100)	97 (92; 100)	95 (88; 100)	95 (88; 100)
12 tháng	15 tháng	18 tháng	24 tháng
95 (88; 100)	95 (88; 100)	95 (88; 100)	95 (88; 100)

% (KTC95%)

Nhận xét: Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu tính theo phương pháp Kaplan Meier tại các thời điểm từ 1 tháng đến 6 tháng và từ 6 tháng đến 24 tháng lần lượt là 97,0% (KTC95%: 92,0 – 100,0) và 95,0% (KTC95%: 88,0 – 100,0).



Biểu đồ 3.5 Biểu đồ Kaplan-Meier của tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu

Nhận xét: Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu tính theo phương pháp Kaplan Meier tại thời điểm 1 tháng là 97,0% (KTC95%: 92,0 – 100,0) do có 1 mắt nhiễm trùng mới sau mổ diễn tiến nhuyễn mảnh ghép được thay thế bằng mảnh ghép giác củng mạc vào tháng thứ 1 hậu phẫu, nhãn cầu sau đó nguyên vẹn. Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu tính theo phương pháp Kaplan Meier tại thời điểm 5 tháng là 95,0% (KTC95%: 88,0 – 100,0) do có 1 mắt nhuyễn mảnh ghép và viêm mủ nội nhãn, có chỉ định mức nội nhãn. Tổng cộng có 2 mắt mảnh ghép giác củng mạc chiếu tia gamma không bảo tồn được nhãn cầu.

3.1.3.2 Đặc điểm mảnh ghép

Các đặc điểm liên quan đến mảnh ghép ở 35/37 mắt bảo tồn nhãn cầu được mô tả trong Bảng 3.9.

Bảng 3.9 Đặc điểm mảnh ghép

	Tỷ lệ (n = 35)*
Thời gian lành biểu mô (ngày)	78,4 ± 45,7 (11,0; 199,0)**
Thời gian đục mảnh ghép (ngày)	28,8 ± 9,1 (6; 47)**
Tỷ lệ mảnh ghép đục theo thời gian (tháng)	
≤ 1 tháng	21 (60,0%)
Từ > 1 tháng đến ≤ 2 tháng	14 (40,0%)

*n (%); **mean ± SD (min; max)

Nhận xét: Biểu mô lành sau trung bình 78,4 ± 45,7 ngày; dao động từ 11 đến 199 ngày. Mảnh ghép đục sau trung bình 28,8 ± 9,1 ngày; dao động từ 6 đến 47 ngày. Hầu hết mảnh ghép đục trong vòng 1 tháng (60,0%).

3.1.3.3 Đặc điểm mắt sau mổ

Đặc điểm mắt sau mổ được mô tả trong Bảng 3.10.

Bảng 3.10 Đặc điểm mắt sau mổ

	Tỷ lệ (n = 37)*
Tình trạng tiền phòng	
Có tiền phòng	29 (78,4%)
Xẹp tiền phòng	8 (21,6%)
Tình trạng thủy tinh thể ngay sau mổ	
Không có thủy tinh thể	8 (21,6%)
Có thủy tinh thể / đã đặt kính nội nhãn	29 (78,4%)

*n (%)

Nhận xét: 29 mắt (78,4%) có tiền phòng sau mổ. 8 mắt (21,6%) không còn thủy tinh thể sau mổ.

3.1.3.4 Thị lực sau mổ

Diễn tiến thị lực sau mổ được mô tả trong Bảng 3.11.

Bảng 3.11 Diễn tiến thị lực sau mổ

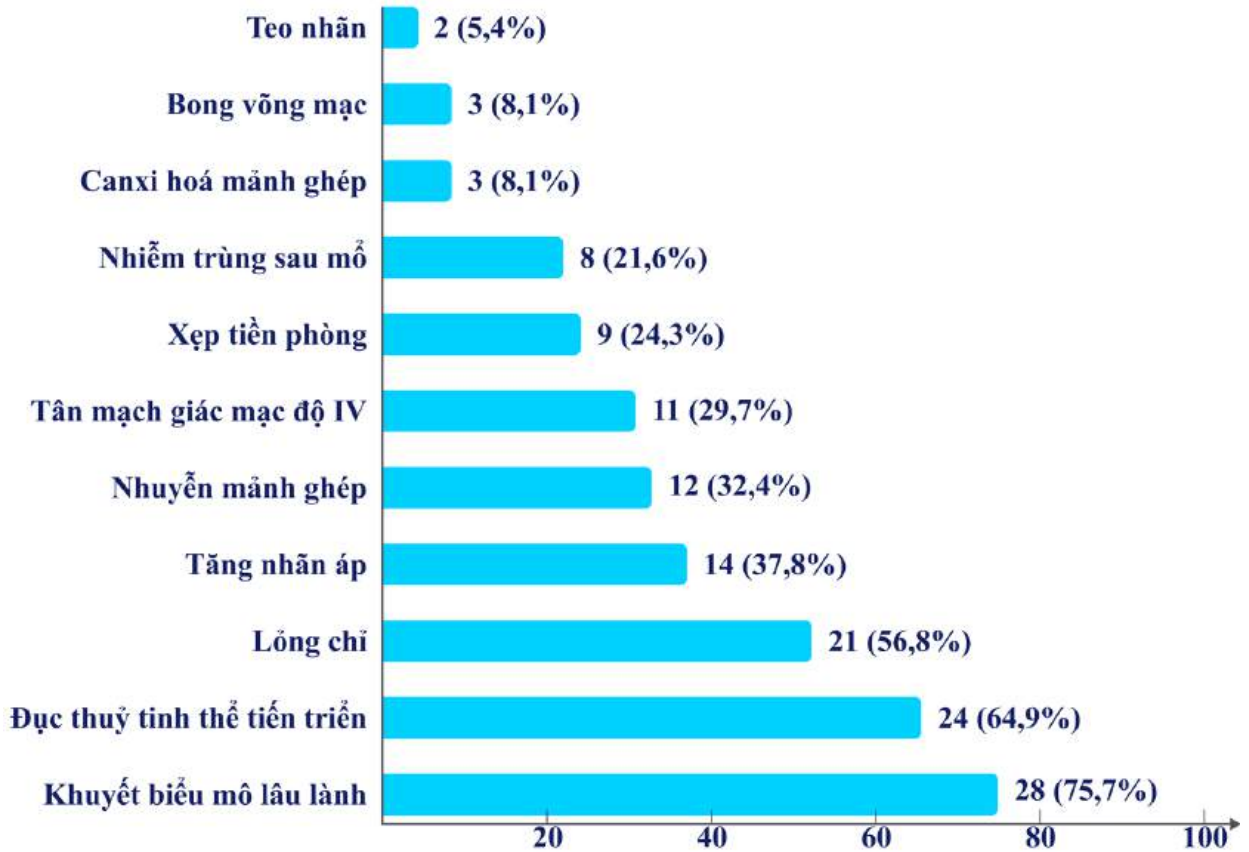
	Trước mổ n = 37	1 tháng n = 36	3 tháng n = 36	6 tháng n = 35	9 tháng n = 28	1 năm n = 26
Mù loà	35	34	34	32	26	23
Sáng tối (+) đến < 20/400	(94,6%)	(94,4%)	(94,4%)	(91,4%)	(92,9%)	(88,5%)
Thị lực thấp 20/400 đến ≤ 20/70	1 (2,7%)	2 (5,6%)	1 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Không suy giảm thị lực > 20/70	1 (2,7%)	0 (0,0%)	1 (2,8%)	3 (8,6%)	2 (7,1%)	3 (11,5%)

*KTC95% (%); **n(%)

Nhận xét: 100,0% mắt có thị lực $\geq$ sáng tối (+) sau mổ. Tỷ lệ mắt mù loà theo phân độ của WHO giảm từ 94,6% trước mổ còn 88,5% vào 1 năm sau mổ. Tỷ lệ mắt không suy giảm thị lực tăng từ 2,7% lên 11,5% vào 1 năm sau mổ.

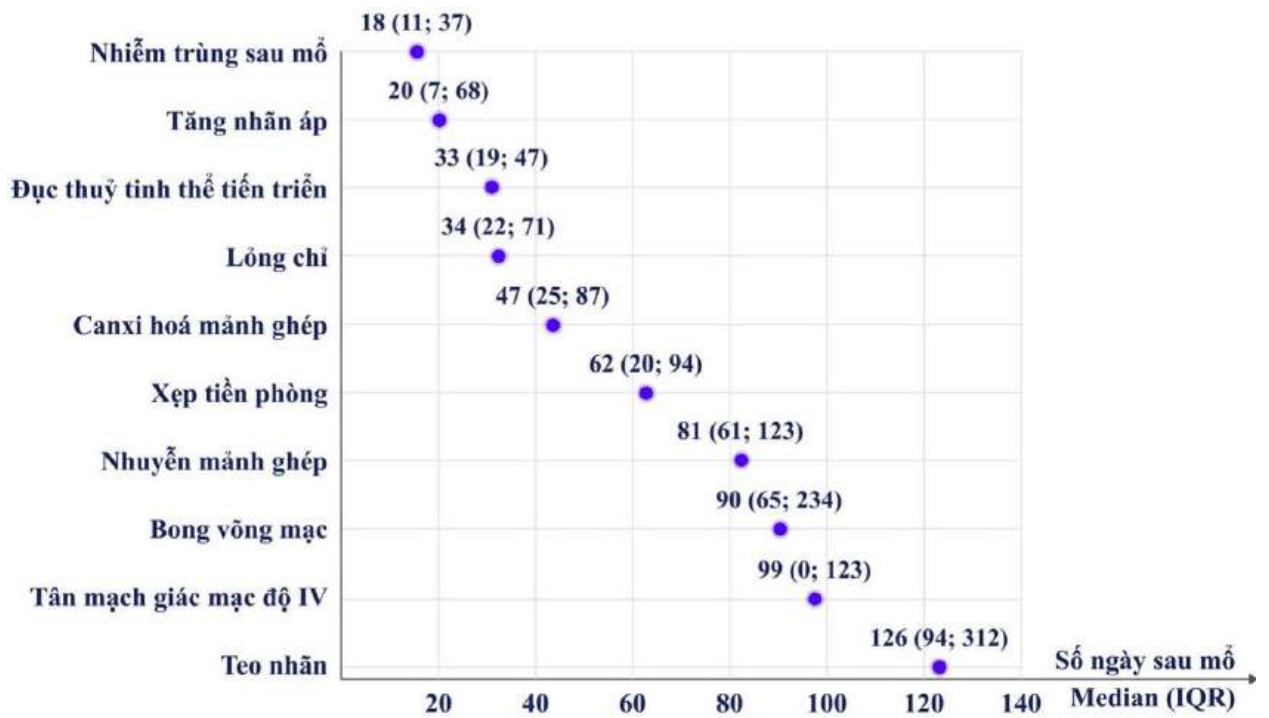
3.1.3.5 Biến chứng sau mổ

Tỷ lệ các biến chứng sau mổ được mô tả trong Biểu đồ 3.6. Thời điểm xuất hiện trung vị của các biến chứng được mô tả trong Biểu đồ 3.7.



Biểu đồ 3.6 Tỷ lệ các biến chứng sau mổ

Nhận xét: 36 mắt (97,3%) có biến chứng sau mổ; với các biến chứng thường gặp gồm khuyết biểu mô lâu lành (75,7%); đục thủy tinh thể tiền triển (64,9%); lở chỉ (56,8%); tăng nhãn áp (37,8%); xẹp tiền phòng (24,3%) và nhiễm trùng sau mổ (21,6%). Các biến chứng nặng có tần suất thấp, bao gồm bong võng mạc (8,1%) và teo nhãn (5,4%). Có 3 mắt có tình trạng canxi hoá mảnh ghép.



Biểu đồ 3.7 Thời điểm xuất hiện của các biến chứng sau mổ

Nhận xét: Thời điểm xuất hiện trung vị của các biến chứng dao động từ 18 đến 126 ngày sau mổ. Các biến chứng có thời điểm xuất hiện trung vị trong 1 tháng đầu tiên gồm nhiễm trùng sau mổ, tăng nhãn áp, đục thủy tinh thể tiến triển và lông chỉ. Các biến chứng có thời điểm xuất hiện trung vị trong tháng thứ 2 sau mổ gồm canxi hoá mảnh ghép và xẹp tiền phòng. Các biến chứng có thời điểm xuất hiện trung vị trong tháng thứ 3 sau mổ gồm nhuỷn mảnh ghép và bong võng mạc. Biến chứng teo nhãn có thời điểm xuất hiện trung vị vào tháng thứ 4 sau mổ.

3.1.3.6 Biến chứng nhiễm trùng sau mổ

Đặc điểm về tác nhân vi sinh, vị trí nhiễm trùng, phương pháp và kết quả điều trị của 8 mắt có biến chứng nhiễm trùng sau mổ được mô tả trong Bảng 3.12.

Bảng 3.12 Đặc điểm biến chứng nhiễm trùng sau mổ

	Tỷ lệ (n = 8)*
Phân loại nhiễm trùng	
Nhiễm trùng tái phát	5 (62,5%)
Nhiễm trùng thêm tác nhân mới	3 (37,5%)
Vị trí nhiễm trùng	
Giác mạc nền	5 (62,5%)
Mảnh ghép	7 (87,5%)
Nội nhãn	1 (2,7%)
Tác nhân nhiễm trùng	
Nấm	6 (75,0%)
Vi khuẩn	2 (25,0%)
Phương pháp điều trị	
Điều trị nội khoa	8 (100%)
Tiêm kháng nấm nhu mô/dưới kết mạc	3 (37,5%)
Múc nội nhãn	1 (2,7%)
Kết quả điều trị	
Thành công	6 (75,0%)
Thất bại	2 (25,0%)

*n(%)

Nhận xét: Nhiễm trùng sau mổ gồm nhiễm trùng tái phát (62,5%) và nhiễm trùng thêm tác nhân mới (37,5%). Các vị trí nhiễm trùng sau mổ gồm: mảnh ghép (87,5%); giác mạc nền của bệnh nhân (62,5%) và nội nhãn (2,7%). Tác nhân nhiễm trùng sau mổ gồm nấm (75,0%) và vi khuẩn (25,0%). Phương pháp điều trị gồm thuốc (100,0%) và tiêm thuốc kháng nấm nhu mô hoặc dưới kết mạc (37,5%). Có 2 mắt (25,0%) điều trị thất bại: 1 mắt nhiễm trùng mới sau mổ diễn tiến nguy hiểm mảnh ghép

được thay thế bằng mảnh ghép giác củng mạc vào tháng thứ 1 hậu phẫu, nhãn cầu sau đó nguyên vẹn; 1 mắt nhuyễn mảnh ghép và viêm mủ nội nhãn, có chỉ định mức nội nhãn.

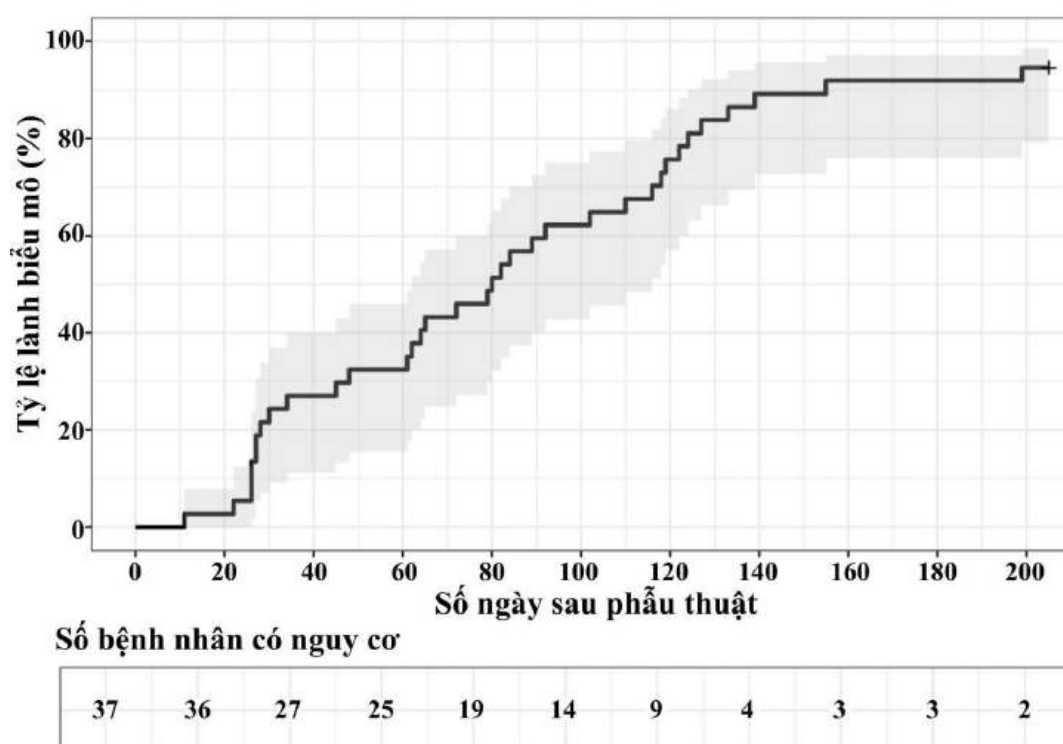
3.1.3.7 Đặc điểm biến chứng khuyết biểu mô lâu lành

Đặc điểm 28 mắt khuyết biểu mô lâu lành gồm biểu đồ Kaplan-Meier thời gian lành biểu mô, tỷ lệ lành biểu mô theo thời gian và phương pháp điều trị khuyết biểu mô lâu lành được lần lượt mô tả trong Bảng 3.13, Biểu đồ 3.8 và Bảng 3.14.

Bảng 3.13 Tỷ lệ lành biểu mô

30 ngày	60 ngày	90 ngày	120 ngày	150 ngày	180 ngày	200 ngày
24	32	59	76	89	92	95
(9,2; 37)	(16; 46)	(40; 73)	(57; 86)	(73; 96)	(76; 97)	(79; 99)
% (KTC95%)						

Nhận xét: Tại thời điểm 30 ngày sau mổ, chỉ có 24% mắt (KTC95%: 9,2 – 37,0) đã lành biểu mô. Tại thời điểm 150 ngày và 200 ngày sau mổ, có lần lượt 89% mắt (KTC95%: 73,0 – 96,0) và 95% mắt (KTC95%: 79,0 – 99,0) đã lành biểu mô.



Biểu đồ 3.8 Biểu đồ Kaplan-Meier thời gian lành biểu mô

Nhận xét: Có 50,0% mắt lành biểu mô vào ngày 80 sau mổ. Có 2 mắt hoàn toàn không lành biểu mô.

Bảng 3.14 Phương pháp điều trị khuyết biểu mô lâu lành

	Tỷ lệ (n = 28)*
Phương pháp điều trị	
Tăng liều nước mắt nhân tạo	28 (100%)
Kính tiếp xúc	20 (71,4%)
Ghép màng ối	2 (7,1%)
Kết quả điều trị	
Thành công	26 (92,9%)
Thất bại	2 (7,1%)

*n(%)

Nhận xét: 28 mắt có biến chứng khuyết biểu mô lâu lành được điều trị bằng tăng liều nước mắt nhân tạo (100,0%); kính tiếp xúc (71,4%) và ghép màng ối (7,1%). Hầu hết các mắt đều lành biểu mô (92,9%). Có 2 mắt không lành biểu mô (7,1%).

3.1.3.8 Biến chứng tăng nhãn áp

Phương pháp và kết quả điều trị ở 14 mắt có biến chứng tăng nhãn áp được mô tả trong Bảng 3.15.

Bảng 3.15 Phương pháp và kết quả điều trị biến chứng tăng nhãn áp

	Tỷ lệ (n = 14)*
Điều trị nội khoa	12 (85,7%)
Điều trị phẫu thuật	9 (64,3%)
Cắt mống chu biên	3 (21,4%)
Cắt bè củng mạc	4 (28,6%)
Lấy thủy tinh thể ± đặt kính nội nhãn	2 (14,3%)
Áp lạnh thể mi	1 (7,1%)

*n(%)

Nhận xét: 85,7% mắt được điều trị nội khoa với thuốc hạ nhãn áp và 64,3% mắt được điều trị phẫu thuật. Phẫu thuật gồm cắt mống chu biên (21,4%), cắt bè củng

mạc (28,6%), lấy thủy tinh thể kèm hoặc không kèm đặt kính nội nhãn (14,3%) và áp lạnh thể mi (7,1%).

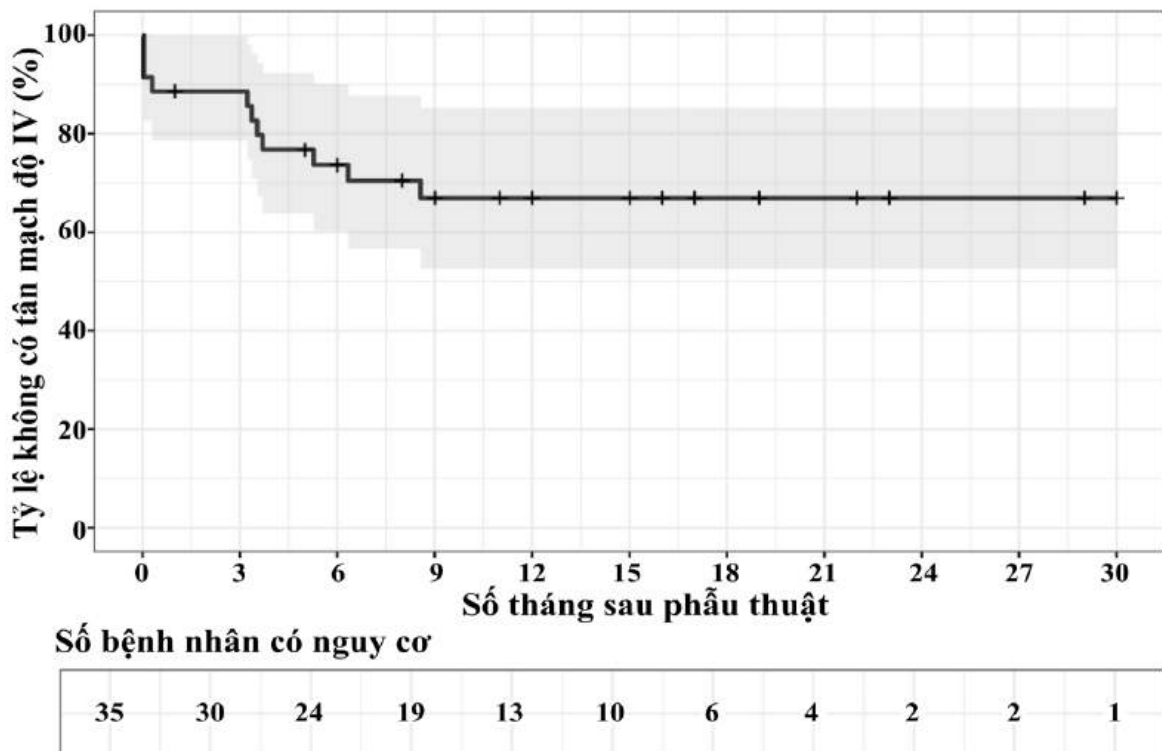
3.1.3.9 Đặc điểm biến chứng tân mạch giác mạc

Đặc điểm biến chứng tân mạch giác mạc độ IV được mô tả trong Bảng 3.16 và Biểu đồ 3.9.

Bảng 3.16 Đặc điểm biến chứng tân mạch giác mạc độ IV

1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
89	89	74	67	67	67	67
(79; 100)	(79; 100)	(60; 90)	(53; 85)	(53; 85)	(53; 85)	(53; 85)
KTC95% (%)						

Nhận xét: Tỷ lệ mắt không có tân mạch giác mạc độ IV tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 18 tháng lần lượt là 89,0% (KTC95%: 79,0 – 100,0), 74,0% (KTC95%: 60,0 – 90,0) và 67,0% (KTC95%: 53,0 – 85,0).



Biểu đồ 3.9 Biểu đồ Kaplan-Meier tỷ lệ không có tân mạch giác mạc độ IV

Nhận xét: Từ 8,5 tháng sau mổ, chỉ có 67,0% (KTC95%: 53,0%; 85,0%) mắt không có tân mạch giác mạc độ IV và duy trì cho đến 30 tháng sau mổ.

3.1.3.10 Phương pháp điều trị các biến chứng còn lại

Phương pháp và kết quả điều trị các biến chứng còn lại bao gồm xẹp tiền phòng, lỏng chỉ và tăng nhãn áp được mô tả trong Bảng 3.17.

Bảng 3.17 Phương pháp điều trị các biến chứng còn lại

Biến chứng	n	Phương pháp điều trị*	Thành công*
Xẹp tiền phòng	9	Tái tạo tiền phòng 5 (55,6%)	1 (20,0%)
Lỏng chỉ	21	Khâu lại chỉ lỏng 20 (95,2%)	19 (95,0%)
Nhuễn mảnh ghép	12	Doxycyclin 12 (100%)	10 (83,3%)
		Dán keo 8 (66,7%)	

*n(%)

Nhận xét: Trong số 9 mắt xẹp tiền phòng, 55,6% mắt được tái tạo tiền phòng với tỷ lệ thành công 20,0%. Trong 21 mắt lỏng chỉ, 95,2% mắt được khâu lại chỉ lỏng với tỷ lệ thành công 95,0%. Trong số 12 mắt nhuyễn mảnh ghép, 100,0% mắt được điều trị với thuốc uống Doxycyclin và 66,7% mắt được dán keo. Tỷ lệ thành công 83,3%.

3.2 Tính hiệu quả và tính an toàn của ghép giác mạc chiếu tia gamma

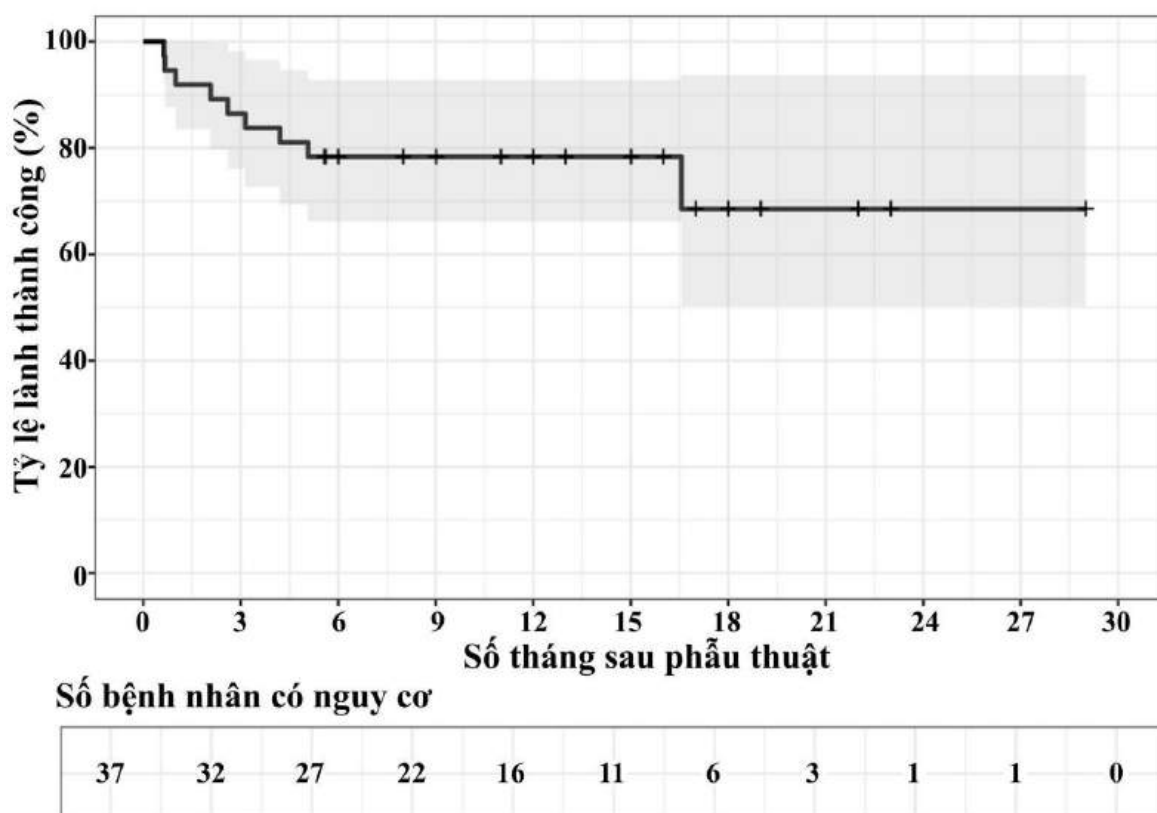
3.2.1 Tính hiệu quả của ghép giác mạc chiếu tia gamma

Tỷ lệ thành công theo phương pháp Kaplan-Meier của ghép giác mạc chiếu tia gamma được mô tả trong Bảng 3.18 và Biểu đồ 3.10.

Bảng 3.18 Tỷ lệ thành công

1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
92	86	78	78	78	78	69
(84; 100)	(76; 98)	(66; 93)	(66; 93)	(66; 93)	(66; 93)	(50; 94)
KTC95% (%)						

Nhận xét: Tỷ lệ thành công tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 18 tháng lần lượt là 92,0% (KTC95%: 84,0 – 100,0), 86,0% (KTC95%: 76,0 – 100,0), 78,0% (KTC95%: 66,0 – 93,0) và 69,0% (KTC95%: 50,0 – 94,0).



Biểu đồ 3.10 Biểu đồ Kaplan-Meier tỷ lệ thành công

Nhận xét: Từ tháng 17 sau mổ, tỷ lệ thành công là 69,0% (KTC95%: 50,0%; 94,0%) và duy trì cho đến 28 tháng sau mổ.

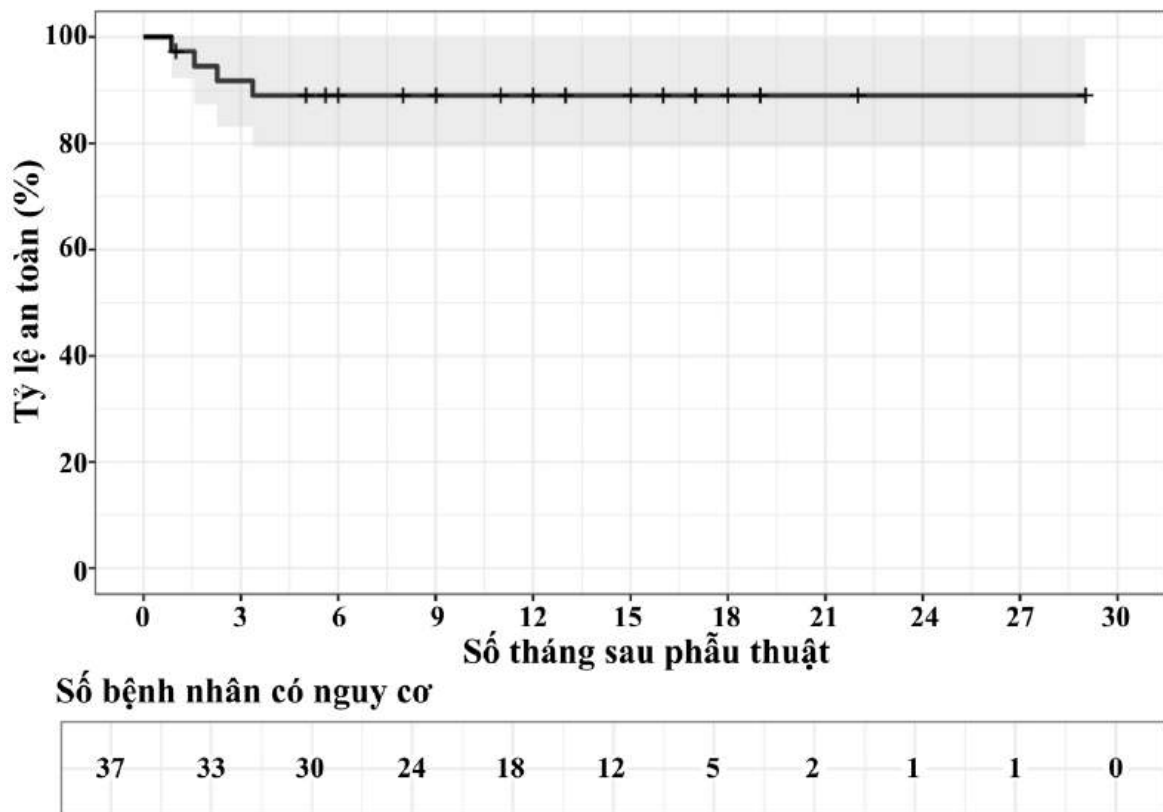
3.2.2 Tính an toàn của ghép giác mạc chiếu tia gamma

Tỷ lệ mất được đánh giá an toàn theo phương pháp Kaplan Meier được mô tả trong Bảng 3.19 và Biểu đồ 3.11.

Bảng 3.19 Tỷ lệ an toàn

1 tháng	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
97	92	89	89	89	89	89
(92; 100)	(83; 100)	(79; 100)	(79; 100)	(79; 100)	(79; 100)	(79; 100)
KTC95% (%)						

Nhận xét: Tỷ lệ mất được đánh giá an toàn tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng và từ 6 đến 18 tháng lần lượt là 97,0% (KTC95%: 92,0 – 100,0), 92,0% (KTC95%: 83,0 – 100,0) và 89,0% (KTC95%: 79,0 – 100,0).



Biểu đồ 3.11 Biểu đồ Kaplan-Meier tỷ lệ an toàn

Nhận xét: Sau 3,5 tháng, tỷ lệ mất được đánh giá an toàn là 89,0% (KTC95%: 79,0 – 100,0) và duy trì đến 29 tháng.

3.3 Các yếu tố liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma

Phép kiểm chính xác Fisher, phép kiểm t hai nhóm, và tỷ số chênh (Odds ratio, OR) được sử dụng để kiểm định mối liên quan giữa các đặc điểm trước và trong mổ với các kết cục thành công, an toàn và các biến chứng sau mổ. Không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa các đặc điểm trước và trong mổ với tỷ lệ bảo tồn cấu trúc nhãn cầu, kết cục thành công và an toàn, biến chứng xẹp tiền phòng, nhuễn mảnh ghép và đục thủy tinh thể tiến triển. Mối liên quan giữa các đặc điểm trước và trong mổ với các biến chứng trong mổ và sau mổ còn lại được mô tả bên dưới.

3.3.1 Yếu tố liên quan đến biến chứng rách bao thủy tinh thể

Các yếu tố liên quan đến biến chứng rách bao thủy tinh thể gồm đặc điểm sang thương và mảnh ghép, phẫu thuật đồng thời và đặc điểm thủy tinh thể ngay sau mổ được mô tả trong Bảng 3.20.

Bảng 3.20 Yếu tố liên quan đến biến chứng rách bao thủy tinh thể

	Không n = 13	Có n = 24	p	OR 95% CI
Đặc điểm sang thương và mảnh ghép				
Đường kính sang thương (mm)*	5,7 ± 1,4	7,1 ± 0,9	0,029***	2,3 (1,0 – 6,6)
Khoảng cách đến rìa giác mạc (mm)*	1,3 ± 0,8	0,5 ± 0,4	0,015***	0,2 (0,0 – 1,0)
Đường kính mảnh ghép (mm)*	7,3 ± 1,5	8,6 ± 0,8	0,029***	2,1 (0,9 – 5,9)
Phẫu thuật đồng thời				
Lấy thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn	0 (0,0%)	3 (75,0%)	<0,001**	
Đặc điểm thủy tinh thể ngay sau mổ			0,026**	
Không có thủy tinh thể	5 (15,2%)	3 (75,0%)		
Có thủy tinh thể / đã đặt kính nội nhãn	28 (84,8%)	1 (25,0%)		0,1 (0,0 – 0,6)

*mean ± SD (min; max); **Phép kiểm chính xác Fisher; ***Phép kiểm t hai nhóm

Nhận xét:

Mắt đường kính sang thương trung bình 7,1 ± 0,9 mm có nguy cơ rách bao thủy tinh thể cao hơn có ý nghĩa so với mắt 5,7 ± 1,4 mm (p=0,029). Với OR 2,3 (95% CI = 1,0 – 6,6), sang thương tăng mỗi 1,0 mm thì nguy cơ tăng gấp 2,3 lần.

Mảnh ghép cách rìa giác mạc trung bình $0,5 \pm 0,4$ mm có nguy cơ thấp hơn có ý nghĩa so với mảnh ghép cách rìa $1,3 \pm 0,8$ mm ($p=0,015$). Với OR 0,2 (95% CI = 0,0 – 1,0), khoảng cách giảm mỗi 1,0 mm thì nguy cơ giảm 5 lần (1/0,2).

Mảnh ghép đường kính trung bình $8,6 \pm 0,8$ mm có nguy cơ cao hơn có ý nghĩa so với mảnh ghép $7,3 \pm 1,5$ mm ($p=0,029$). Với OR 2,1 (95% CI = 0,9 – 5,9), đường kính mảnh ghép tăng mỗi 1,0 mm thì nguy cơ tăng gấp 2,1 lần.

Tóm lại, đường kính sang thương lớn, khoảng cách xa rìa giác mạc và đường kính mảnh ghép lớn liên quan có ý nghĩa với biến chứng rách bao thủy tinh thể.

Mắt có phẫu thuật đồng thời lấy thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn có nguy cơ rách bao thủy tinh thể cao hơn có ý nghĩa so với mắt không có phẫu thuật đồng thời này ($p<0,001$).

Với OR 0,1 (95% CI = 0,0 – 0,6), $p=0,026$, mắt có thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn làm giảm nguy cơ 10 lần (1/10,1) so với mắt không có thủy tinh thể.

3.3.2 Yếu tố liên quan đến biến chứng xuất huyết tiền phòng

Yếu tố liên quan đến biến chứng xuất huyết tiền phòng gồm phân độ tân mạch giác mạc trước mổ được mô tả trong Bảng 3.21.

Bảng 3.21 Yếu tố liên quan đến biến chứng xuất huyết tiền phòng

Phân độ tân mạch giác mạc trước mổ	Không n = 27	Có n = 10	p	OR 95% CI
Độ 0	7 (25,9%)	2 (20,0%)	0,018*	2,2
Độ I	13 (48,1%)	2 (20,0%)		1,2 – 4,5
Độ II	6 (22,2%)	1 (10,0%)		
Độ III	0 (0,0%)	2 (20,0%)		
Độ IV	1 (3,7%)	3 (30,0%)		

*Phép kiểm chính xác Fisher

Với OR 2,2 (95% CI = 1,2 – 4,5), $p=0,018$, cứ tăng một phân độ tân mạch thì nguy cơ có biến chứng xuất huyết tiền phòng tăng gấp 2,2 lần.

3.3.3 Yếu tố liên quan đến biến chứng nhiễm trùng sau mổ

Yếu tố liên quan đến biến chứng nhiễm trùng sau mổ gồm thời gian chờ phẫu thuật được mô tả trong Bảng 3.22.

Bảng 3.22 Yếu tố liên quan đến biến chứng nhiễm trùng sau mổ

	Không n = 29	Có n = 8	p	OR 95% CI
Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh (tuần)*	6,0 ± 4,0	2,9 ± 1,6	0,002**	0,6 (0,3 – 0,9)

*mean ± SD (min; max); **Phép kiểm t hai nhóm

Nhận xét: Mất có thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh trung bình 2,9 ± 1,6 tuần có nguy cơ nhiễm trùng sau mổ cao hơn có ý nghĩa so với mất 6,0 ± 4,0 tuần (p=0,002). Với OR 0,6 (95% CI = 0,3 – 0,9), p=0,002, thời gian chờ phẫu thuật tăng 1 tuần thì giảm nguy cơ nhiễm trùng sau mổ 1,7 lần (1/0,6).

3.3.4 Yếu tố liên quan đến biến chứng khuyết biểu mô lâu lành

Yếu tố liên quan đến biến chứng khuyết biểu mô lâu lành gồm thời gian chờ phẫu thuật, tân mạch giác mạc trước mổ, đường kính sang thương và đường kính khoan mảnh ghép được mô tả trong Bảng 3.23.

Bảng 3.23 Yếu tố liên quan đến biến chứng khuyết biểu mô lâu lành

	Không n = 9	Có n = 28	p	OR 95% CI
Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh (tuần)*	3,8 ± 1,5	5,9 ± 4,3	0,035***	1,2 (1,0 – 1,8)
Tân mạch giác mạc			0,023**	7,5
Không	5 (55,6%)	4 (44,4%)		(1,4 – 45,0)
Có	4 (14,3%)	24 (85,7%)		

	Không n = 9	Có n = 28	p	OR 95% CI
Đường kính sang thương (mm)*	4,5 ± 1,2	6,2 ± 1,3	0,002***	3,8 (1,6 – 13,8)
Đường kính mảnh ghép (mm)*	6,3 ± 1,7	7,9 ± 1,2	0,025***	2,4 (1,3 – 6,2)
Phân nhóm đường kính mảnh ghép (mm)*			0,045**	
≤ 6,5	4 (44,4%)	4 (14,3%)		
> 6,5 và < 9	5 (55,6%)	15 (53,6%)		3,0 (0,5 – 17,8)
≥ 9	0 (0,0%)	9 (32,1%)		

*mean ± SD (min; max); **Phép kiểm chính xác Fisher; ***Phép kiểm t hai nhóm

Nhận xét: Mắt có thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh trung bình $5,9 \pm 4,3$ tuần có nguy cơ khuyết biểu mô lâu lành cao hơn có ý nghĩa so với mắt $3,8 \pm 1,5$ tuần ($p=0,035$). Với OR 1,2 (95% CI = 1,0 – 1,8), thời gian chờ phẫu thuật tăng mỗi 1 tuần thì nguy cơ tăng gấp 1,2 lần.

Với OR 7,5 (95% CI = 1,4 – 45,0), $p=0,023$, mắt có tân mạch giác mạc trước mổ có nguy cơ khuyết biểu mô lâu lành cao gấp 7,5 lần so với mắt không có tân mạch.

Mắt có đường kính sang thương trung bình $6,2 \pm 1,3$ mm có nguy cơ cao hơn có ý nghĩa so với mắt $4,5 \pm 1,2$ mm ($p=0,002$). Với OR 3,8 (95% CI = 1,6 – 13,8), đường kính sang thương cứ tăng mỗi 1,0 mm thì nguy cơ tăng gấp 3,8 lần.

Mắt có đường kính mảnh ghép trung bình $7,9 \pm 1,2$ mm có nguy cơ cao hơn có ý nghĩa so với mắt $6,3 \pm 1,7$ mm ($p=0,025$). Với OR 2,4 (95% CI = 1,3 – 6,2), đường kính mảnh ghép cứ tăng mỗi 1,9 mm thì nguy cơ tăng gấp 2,4 lần. Với OR 3,0 (95% CI = 0,5 – 17,8), $p=0,045$, mắt có phân nhóm đường kính > 6,5 mm có nguy cơ cao gấp 3,0 lần so với các phân nhóm còn lại.

3.3.5 Yếu tố liên quan đến biến chứng tăng nhãn áp sau mổ

Yếu tố liên quan đến biến chứng tăng nhãn áp được mô tả trong Bảng 3.24.

Bảng 3.24 Yếu tố liên quan đến biến chứng tăng nhãn áp sau mổ

	Không n = 23	Có n = 14	p	OR 95% CI
Không có tiền	21	8	0,035*	7,9
căn tăng nhãn áp	(72,4%)	(27,6%)		1,5 – 62,1
Có tiền căn	2	6		
tăng nhãn áp	(25,0%)	(75,0%)		

*Phép kiểm chính xác Fisher

Nhận xét: Với OR 7,9 (95% CI = 1,5 – 62,1), $p=0,035$, thì mắt có tiền căn tăng nhãn áp có nguy cơ tăng nhãn áp sau mổ cao hơn 7,9 lần so với mắt không có tiền căn.

3.3.6 Yếu tố liên quan đến biến chứng tân mạch giác mạc độ IV

Yếu tố liên quan đến biến chứng tân mạch giác mạc độ IV được mô tả trong Bảng 3.25.

Bảng 3.25 Yếu tố liên quan đến biến chứng tân mạch giác mạc độ IV

	Không n = 24	Có n = 11	p	OR 95% CI
Thời gian chờ	4,1 ± 2,4	7,9 ± 5,3	0,040***	1,36
phẫu thuật từ lúc				1,08 – 1,86
khởi bệnh (tuần)*				
Tiền căn viêm			0,022***	
loét giác mạc**				
Không	19 (82,6%)	4 (17,4%)		-
Có	5 (41,7%)	7 (58,3%)		6,65
				1,45 – 35,6

	Không n = 24	Có n = 11	p	OR 95% CI
Tiền căn dùng kính tiếp xúc**			0,006***	
Không	22 (81,5%)	5 (18,5%)		-
Có	2 (66,7%)	1 (33,3%)		13,2
				2,31 – 112
Đường kính mảnh ghép*	7,2 ± 1,7	8,1 ± 0,8	0,038***	1,61
				0,94 – 3,12
Tình trạng thủy tinh thể sau mổ**			0,002***	
Không có	1 (14,3%)	6 (85,7%)		
Có thủy tinh thể / kính nội nhãn	23 (82,1%)	5 (17,9%)		0,04
				(0,00 – 0,27)

*mean ± SD; **n(%); ***Phép kiểm chính xác Fisher; Phép kiểm t hai nhóm

Nhận xét: Mắt có thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh $7,9 \pm 5,3$ tuần có nguy cơ tân mạch giác mạc độ IV cao hơn có ý nghĩa so với mắt có thời gian chờ $4,1 \pm 2,4$ tuần ($p=0,040$). Với OR 1,36 (95% CI = 1,08 – 1,86), mắt có thời gian chờ dài hơn có nguy cơ tân mạch giác mạc độ IV cao hơn gấp 1,36 lần so với mắt có thời gian chờ ngắn hơn.

Với OR 6,65 (95% CI = 1,45 – 35,6), $p=0,022$, mắt có tiền căn viêm loét giác mạc có nguy cơ tân mạch giác mạc độ IV cao gấp 6,65 lần so với mắt không có tiền căn viêm loét giác mạc.

Với OR 13,2 (95% CI = 2,31 – 112), $p=0,006$, mắt có tiền căn dùng kính tiếp xúc có nguy cơ tân mạch giác mạc độ IV cao hơn 13,2 lần so với mắt không có tiền căn dùng kính tiếp xúc.

Mắt có đường kính mảnh ghép $8,1 \pm 0,8$ mm có nguy cơ tân mạch giác mạc độ IV cao hơn có ý nghĩa so với mắt có đường kính $7,2 \pm 1,7$ ($p=0,038$). Với OR 1,61 (95% CI = 0,94 – 3,12), mắt có đường kính lớn hơn có nguy cơ tân mạch giác mạc độ IV cao hơn gấp 1,61 lần so với mắt có đường kính nhỏ hơn.

Với OR 0,04 (95% CI = 0,00 – 0,27), $p=0,022$, mắt còn thuỷ tinh thể và kính nội nhãn sau mổ có nguy cơ tân mạch giác mạc độ IV thấp hơn 25 lần (1/0,04) so với mắt không có thuỷ tinh thể.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm trước, trong và sau mổ

Cho đến thời điểm hiện tại có 10 nghiên cứu về ghép giác mạc chiếu tia gamma, bao gồm cả nghiên cứu của chúng tôi. Trong đó có 5 nghiên cứu thực hiện kỹ thuật ghép xuyên với 3 nghiên cứu có > 1 mắt viêm loét giác mạc trong mẫu^{21,90,119,121}, 5 nghiên cứu còn lại thực hiện kỹ thuật ghép lớp trước^{11,18,20,118,120}. Các nghiên cứu có 1 – 26 mắt cho toàn dân số, trong đó có 1 – 11 mắt viêm loét giác mạc^{10,11,18,20,90,118-121}. Nghiên cứu chúng tôi có 37 mắt và tất cả đều là mắt viêm loét giác mạc. Cỡ mẫu và thời gian theo dõi của các nghiên cứu được tóm tắt trong Bảng 4.1.

**Bảng 4.1 So sánh cỡ mẫu và thời gian theo dõi
của các nghiên cứu ghép giác mạc chiếu tia gamma**

Tác giả	Mẫu chung	Viêm loét	Kỹ thuật ghép	Thời gian theo dõi (tháng)*
Utine (2011) ¹⁸	n = 10	n = 2	Lớp	11,0 ± 3,2 (7; 15)
Cernak (2015) ¹¹⁸	n = 1	n = 1	Lớp	6 tháng
Mathews (2019) ²⁰	n = 23	n = 9	Lớp	46,0 ± 44,0 (5; 105)
Al-Swailem (2023) ¹²⁰	n = 1	n = 0	Lớp	5 tuần
Wee (2015) ¹¹	n = 15	n = 6	Lớp	16,16 ± 3,68
Corrales (2015) ²¹	n = 1	n = 1	Xuyên	5 tháng
Davis (2021) ¹¹⁹	n = 1	n = 0	Xuyên	3 tháng
Kechyants (2023) ¹²¹	n = 8	n = 8	Xuyên	Lên đến 1 năm
Sharma (2024) ¹¹⁶	n = 26	n = 11	Xuyên	8,32 ± 2,31 (5,5; 11)
Chúng tôi (2024)	n = 37	n = 37	Xuyên	13,0 ± 6,4 (2; 30)

*mean ± SD (min; max)

Chúng tôi chọn thời gian nghiên cứu tối thiểu là 6 tháng vì từ 6 tháng sau mổ, bệnh nhân có thể được ghép giác mạc quang học để cải thiện thị lực⁸. Thời gian theo

dôi trung bình của chúng tôi là $13,0 \pm 6,4$ tháng. Trong đó, có 2 mắt theo dõi dưới 6 tháng do 1 mắt kết thúc nghiên cứu vào tháng thứ 1 (thay mảnh ghép) và 1 mắt kết thúc vào tháng thứ 5 (mức nội nhãn). Các tác giả Utine, Wee và Kechyants có thời gian theo dõi tương đương chúng tôi^{11,18,121}. Tác giả Mathews và cộng sự ghi nhận cả giai đoạn ghép quang học nên thời gian theo dõi dài hơn đáng kể²⁰. Các nghiên cứu còn lại có thời gian theo dõi ngắn, dao động từ 5 tuần đến 8 tháng^{21,116,118-120}.

Trong nghiên cứu này, thuật ngữ “ghép giác mạc điều trị” được dùng để thay thế cho thuật ngữ “ghép giác mạc điều trị bằng kỹ thuật ghép giác mạc xuyên”.

4.1.1 Đặc điểm trước mổ

4.1.1.1 Yếu tố dịch tễ

Các nghiên cứu về ghép giác mạc điều trị ghi nhận tuổi và giới không ảnh hưởng đến tiên lượng phẫu thuật^{99,107,149}. Bảng 4.2 mô tả các đặc điểm về tuổi và giới của các nghiên cứu.

Bảng 4.2 So sánh đặc điểm tuổi và giới của các nghiên cứu

Tác giả	n	Tuổi	Nam : nữ
Ghép giác mạc chiếu tia gamma			
Chúng tôi (2024)	37	$54,9 \pm 13,6$ (34; 80)*	3 : 1
Ghép giác mạc tươi			
NTV Quỳnh (2022) ⁹³	63	$60,8 \pm 10,1$ (34; 86)*	3 : 1
TC Anh (2022) ⁹¹	22	$50,5 \pm 14,5$ *	3,4 : 1

**mean $\pm$ SD (min; max)*

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $54,9 \pm 13,6$ tương đương với tác giả Trần Công Anh và Nguyễn Thị Vân Quỳnh^{91,93}. Đây là độ tuổi lao động và là độ tuổi thường gặp của viêm loét giác mạc^{1,28,150}. Hậu quả giảm thị lực ở nhóm tuổi này làm giảm chất lượng cuộc sống, và tạo nên gánh nặng kinh tế do chi phí điều trị và mất ngày công làm việc¹. Trong nghiên cứu của chúng tôi và của các tác giả khác tại Việt Nam, tỷ lệ bệnh nhân nam gấp 3 – 3,4 lần so với nữ. Tỷ lệ này tương đương với các nghiên cứu về viêm loét giác mạc tại khu vực châu Á¹.

4.1.1.2 Bệnh sử và tiền căn bệnh lý tại mắt

Chấn thương: 2 cơ chế nhiễm trùng thường gặp nhất trong ghép giác mạc điều trị là chấn thương và kính tiếp xúc^{21,63,105,115,117,119}. Chấn thương là một trong các yếu tố nguy cơ gây thất bại và đục mảnh ghép¹⁵¹. Nghiên cứu chúng tôi có 10 mắt (27,0%) liên quan đến chấn thương: 4 do thực vật (10,8%), 1 do côn trùng (2,7%), 1 do phân heo (2,7%), 1 do bùn và có dị vật tiền phòng (2,7%), 3 do bụi hoặc dị vật không đặc hiệu (8,1%). Bên cạnh đó, còn có 3 mắt (8,1%) có tiền căn chấn thương trước đó và 12 mắt (32,4%) có tiền căn viêm loét giác mạc. Việc chấn thương lặp đi lặp lại và viêm loét giác mạc tái phát cho thấy cần có biện pháp phòng ngừa, thay đổi lối sống và thói quen làm việc để bảo vệ mắt trước các yếu tố nguy cơ tốt hơn¹⁵².

Kính tiếp xúc: Tỷ lệ bệnh nhân ghép giác mạc điều trị có tiền căn sử dụng kính tiếp xúc có thể lên đến 32,7% như trong nghiên cứu của các giả Roozbahani và cộng sự⁹³. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 9 mắt (24,3%) có tiền căn sử dụng kính tiếp xúc, tương quan có ý nghĩa với tình trạng tân mạch giác mạc độ IV ($p=0,006$).

Tăng nhãn áp: Tăng nhãn áp là yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng thất bại và đục mảnh ghép¹⁵¹. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 8 mắt (21,9%) có tiền căn tăng nhãn áp, tương quan có ý nghĩa với biến chứng tăng nhãn áp sau mổ ($p=0,035$).

4.1.1.3 Tiền căn điều trị nội khoa

Ghép giác mạc điều trị được thực hiện ở mắt viêm loét giác mạc kháng trị nên tất cả các mắt đều đã được điều trị thuốc kháng vi sinh trước đó^{97,98,105}. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 100,0% bệnh nhân đã điều trị với thuốc kháng nấm, kháng sinh hoặc kháng vi-rút trước phẫu thuật. Điều này dẫn đến hậu quả hạn chế tỷ lệ dương tính trong xét nghiệm vi sinh và giảm tính chính xác của chẩn đoán¹⁵³.

Steroids đã được ghi nhận là một trong các yếu tố nguy cơ dẫn đến viêm mù nội nhãn, nhiễm trùng tái phát sau ghép giác mạc điều trị^{109,122}. Riêng trong viêm loét giác mạc do nấm, steroids làm tình trạng nhiễm trùng nặng hơn, hoặc bội nhiễm thêm tác nhân mới⁴⁹. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp sử dụng steroids trước mổ, và không ghi nhận mối liên quan giữa steroids với các kết cục sau mổ.

4.1.1.4 Chẩn đoán tác nhân vi sinh

Nghiên cứu của chúng tôi có nấm chiếm tỷ lệ cao nhất (59,5%), sau đó đến vi khuẩn (27,0%) và vi-rút (13,1%). Trong 2 trường hợp đa tác nhân (5,4%), 1 mắt đồng nhiễm nấm và HSV; 1 mắt đồng nhiễm 2 vi-rút khác nhau gồm EBV và HSV. Tỷ lệ nấm chiếm ưu thế này tương tự các tác giả khu vực châu Á hay các nước đang phát triển^{90,105,115}. Ngược lại, các nghiên cứu khu vực phương Tây hay các nước phát triển, vi khuẩn lại chiếm đa số^{95,107}. Sự khác biệt về tác nhân vi sinh ưu thế trong các nghiên cứu góp phần tạo sự khác biệt cho tiên lượng phẫu thuật: bảo tồn cấu trúc và chức năng ở loét giác mạc do vi khuẩn tốt hơn do nấm^{40,52,154}. Tỷ lệ điều trị nhiễm trùng thành công của ghép giác mạc đối với nấm, vi khuẩn và HSV lần lượt là 69 – 90%; 90 – 100% và 44 – 100%³⁷. Bảng 4.3 mô tả tỷ lệ tác nhân vi sinh của các nghiên cứu.

Bảng 4.3 So sánh tỷ lệ tác nhân vi sinh của các nghiên cứu

Tác giả	Nấm	Vi khuẩn	Khác
Kechyants (2023) ¹²¹	-	-	100,0% vi-rút
Sharma (2024) ⁹⁰	45,5%	36,4%	18,2% HSV
Chúng tôi (2024)	59,5%	27,0%	13,1% vi-rút 5,4% đa tác nhân
Roozbahani (2019) ⁹⁵	31,9%	44,7%	11,8% <i>Acanthamoeba</i>
Christy (2023) ¹⁰⁵	61,2%	17,4%	0,8% <i>Acanthamoeba</i>
Veugen (2023) ¹⁰⁷	-	39,3%	24,4% vi-rút 10,9% <i>Acanthamoeba</i>
NTV Quỳnh (2022) ¹¹⁷	100,0%	-	- <i>Microsporidia</i>
TC Anh (2022) ¹¹⁵	73,3%	50,0%	9,1% vi-rút

Tác nhân vi sinh có thể được chẩn đoán dựa vào hình ảnh trên lâm sàng, hoặc dựa vào xét nghiệm vi sinh: soi tươi, nuôi cấy, PCR và giải phẫu bệnh^{28,93}. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhờ việc tăng tỷ lệ thực hiện xét nghiệm vi sinh từ 56,8% trước khi tham nghiên cứu lên 100,0% sau khi tham gia nghiên cứu; có 7 mắt (18,9%) được cải thiện tính chính xác trong chẩn đoán. Nguyên nhân quan trọng khiến điều

trị viêm loét giác mạc không hiệu quả là chẩn đoán sai tác nhân^{28,47,113,155,156}. Nghiên cứu của tác giả Jain và cộng sự ghi nhận ở 28 mắt viêm loét giác mạc có chỉ định mức nội nhãn, chỉ có 5/28 mắt được thực hiện xét nghiệm vi sinh⁵²; cho thấy tầm quan trọng của xét nghiệm vi sinh trong điều trị hiệu quả viêm loét giác mạc^{1,157,158}. Có thể phối hợp nhiều phương pháp để tăng tính chính xác trong chẩn đoán và điều trị¹⁵⁹.

Nghiên cứu chúng tôi có 10 mắt (27,0%) phải chẩn đoán dựa vào lâm sàng do tất cả các xét nghiệm đều âm tính. Trong ghép giác mạc điều trị, tất cả bệnh nhân đều đã sử dụng thuốc kháng vi sinh trước đó^{97,98,105}, tác nhân vi sinh chết hoặc bị ức chế tăng trưởng, gây kết quả âm tính^{28,160}. Ở bệnh nhân đã sử dụng kháng sinh trước đó, tỷ lệ nuôi cấy và PCR âm tính sẽ dao động từ 46,0% đến 77,0%¹⁶¹⁻¹⁶³. Nguyên nhân khác khiến kết quả âm tính có thể do ổ loét đã hoàn thành giai đoạn tăng sinh vi khuẩn và đang ở giai đoạn viêm nên tải lượng vi khuẩn giảm, khiến kết quả âm tính¹²².

4.1.1.5 Đặc điểm mắt trước mổ

Đường kính ổ thâm nhiễm lớn ($> 3,0$ mm đối với vi khuẩn; $> 6,0$ mm đối với nấm) và thủng/đoạ thủng giác mạc là yếu tố tiên lượng kết quả điều trị kém^{36,164-167}. Bảng 4.4 so sánh đặc điểm sang thương giác mạc trước mổ của các nghiên cứu.

Bảng 4.4 So sánh sang thương giác mạc trước mổ của các nghiên cứu

Tác giả	n	Đường kính sang thương (mm)*	Đường kính lỗ thủng (mm)*
Chúng tôi (2024)	37	$5,8 \pm 1,4$ (3,0; 9,0)	$3,4 \pm 2,0$ (1,0; 7,0)
Mundra (2019) ⁹⁷	198	$7,73 \pm 2,56$ (80% mắt $> 6,0$)	
Tew (2020) ¹⁰²	107	5,5 – 10,0	
TC Anh (2022) ¹¹⁵	22	$7,25 \pm 1,33$	$3,3 \pm 0,43$

*mean $\pm$ SD (min; max); **n(%)

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có đầy đủ các yếu tố tiên lượng kết quả kém: 100,0% mắt đều đã thủng giác mạc và có đường kính sang thương $\geq 3,0$ mm. Đường kính sang thương và đường kính trung bình lỗ thủng tương đồng với tác giả Trần Công Anh và cộng sự, tuy nhiên đường kính trung bình sang thương của chúng tôi nhỏ hơn¹¹⁵. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Vân Quỳnh và cộng sự có tỷ lệ

thủng/đoạ thủng khá thấp so với chúng tôi (9,6% so với 100,0%)¹¹⁷. Các nghiên cứu ghép giác mạc chiếu tia gamma khác, hầu hết các mắt chưa thủng, chỉ trừ một số ít thủng hoặc đoạ thủng^{18,20,119}.

4.1.1.6 Chỉ định phẫu thuật

Nghiên cứu của chúng tôi có 2 chỉ định phẫu thuật: 18 mắt ghép nguyên phát (mắt viêm loét giác mạc thủng chưa có tiền căn phẫu thuật bảo tồn) và 19 mắt ghép thứ phát (mắt đã có phẫu thuật bảo tồn trước đó). Trong 6 năm gần đây, có 23 nghiên cứu ghép giác mạc điều trị với mô giác mạc tươi hoặc chiếu tia gamma với mẫu nghiên cứu > 1 mắt và có đầy đủ thông tin tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu^{52,86,90,92-103,105,106,108,110,117,168}. Tỷ lệ này tương đương nhau giữa ghép nguyên phát (75,5 – 100,0%) và thứ phát (77,8 – 100,0%). Tuy nhiên trong đó chỉ ghi nhận 7 nghiên cứu có ghi nhận các ca ghép thứ phát, so với 16 nghiên cứu ghép nguyên phát hoàn toàn, cho thấy khuynh hướng ghép nguyên phát ngày càng chiếm ưu thế.

Khi sang thương giác mạc nhỏ, đặc biệt lỗ thủng ≤ 5 mm, có thể dán keo hay ghép màng ối trước nếu không có mô giác mạc, hoặc để trì hoãn ghép giác mạc nhằm tăng tỷ lệ thành công^{22,169}. Các tác giả Anchouche và Nobe cho rằng nên dán keo trì hoãn ghép giác mạc nếu có thể (lần lượt khuyến cáo sau 1 tháng và sau 3 tháng), giúp làm giảm tình trạng viêm tại mắt, tăng khả năng thành công của mảnh ghép^{168,170}. Tác giả Christy và cộng sự ghi nhận ghép giác mạc điều trị thực hiện sau dán keo trung bình 8,4 ngày¹⁰⁵. Các tác giả Hirst, Jhanji và Roozhabani ghi nhận mắt ghép thứ phát sau dán keo có tỷ lệ mức nội nhãn thấp hơn và kết cục tốt hơn mắt ghép nguyên phát^{23,93,171}. Tác giả Hoffmann và cộng sự khuyến cáo có thể ghép giác mạc điều trị sau ghép màng ối từ 3 tháng trở lên để tăng tỷ lệ thành công ghép giác mạc¹⁶⁹.

Đối với các trường hợp sang thương kích thước lớn hơn và/hoặc có mũ tiền phòng, nên ghép giác mạc điều trị càng sớm càng tốt (ghép nguyên phát) khi có chỉ định vì sẽ giúp hồi phục nhanh hơn và rút ngắn thời gian nằm viện ngắn hơn¹⁷². Tác giả Roozbahani và cộng sự khuyến cáo nên ghép giác mạc điều trị trước khi sang thương lan đến vùng rìa giác mạc để phòng ngừa nhiễm trùng lan đến vùng rìa, củng mạc hoặc thậm chí đi sâu vào nội nhãn⁸¹.

4.1.1.7 Thời điểm phẫu thuật

Bảng 4.5 mô tả thời gian chờ phẫu thuật của các nghiên cứu.

Bảng 4.5 So sánh thời gian chờ phẫu thuật của các nghiên cứu

Tác giả	n	Từ triệu chứng đầu tiên	Từ khi có chỉ định
Ghép giác mạc chiếu tia gamma			
Corrales (2015) ²¹	1	1 tháng	-
Chúng tôi (2024)	37	5,4 ± 3,9 tuần (1; 20)*	1,5 ± 1,0 ngày (0; 4)*
Ghép giác mạc tươi			
NT Hồng (2022) ¹¹⁶	43	71,5 ± 77,2 ngày (13; 140)*	32,6% mắt ≤ 3 ngày
NTV Quỳnh (2022) ¹¹⁷	63	10,1 ± 9,7 tháng*	-
TC Anh (2022) ¹¹⁵	22	57,64 ± 46,56 ngày*	4,4 ± 2,9 ngày*
Christy (2023) ¹⁰⁵	149	-	5,1 ngày*

*mean ± SD (min; max)

Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 5,4 ± 3,9 tuần; tương đương với thời gian chờ 1 tháng trong nghiên cứu của tác giả Corrales và cộng sự²¹, và ngắn hơn so với thời gian chờ 2 – 10 tháng của các nghiên cứu gần đây tại Việt Nam¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Tác giả Stamate và cộng sự khuyến cáo nếu giác mạc thủng và tiền phòng xẹp, nên ghép giác mạc điều trị trong vòng 24 đến 48 giờ để giảm thiểu biến chứng¹⁷³. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành ghép giác mạc điều trị trong vòng 2 ngày ở 81,1% mắt và trong vòng 1 ngày ở 64,9% mắt. Thời gian chờ phẫu thuật từ lúc có chỉ định trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 1,5 ngày; ngắn hơn so với các tác giả Christy (trung bình 5,1 ngày) và Trần Công Anh (4,4 ± 2,9 ngày)^{105,115}. Tác giả Nguyễn Thế Hồng và cộng sự ghi nhận có 32,6% mắt có thời gian chờ ≤ 3 ngày¹¹⁶, so với chúng tôi là 94,6% mắt.

Các kết quả trên cho thấy giác mạc chiếu tia gamma giúp rút ngắn thời gian chờ phẫu thuật so với giác mạc tươi nhờ vào hạn sử dụng dài 2 năm, có thể lưu trữ sẵn tại bệnh viện và sử dụng ngay khi cần^{11,13,14}. Bên cạnh đó, việc sử dụng giác mạc

chiếu tia gamma giúp tiết kiệm giác mạc tươi dành riêng cho ghép quang học, tối ưu hoá việc sử dụng giác mạc trong bối cảnh thiếu hụt mô¹⁰⁵.

4.1.2 Đặc điểm trong mổ

4.1.2.1 Phương pháp vô cảm

Các phương pháp vô cảm được báo cáo trong y văn gồm: gây mê toàn thân, gây tê hậu cầu, gây tê cạnh cầu và gây tê dưới bao tenon^{37,93,94,97,99}. Ghép giác mạc điều trị với kỹ thuật ghép xuyên thường được thực hiện dưới gây mê do gây tê có thể làm tình trạng thủng nhãn cầu nặng hơn³⁷, cũng như gây mê giúp giảm nguy cơ xuất huyết tổng và phôi tổ chức nội nhãn^{174,175}. Tại nước Anh trong giai đoạn 2015 đến 2020, chỉ có 10,4% trường hợp ghép xuyên được gây tê tại chỗ¹⁷⁴. Tuy nhiên với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, gây tê ngày càng trở nên phổ biến hơn và có thể đạt được tình trạng vô cảm lẫn mất vận động, vốn rất quan trọng để đảm bảo sự an toàn cho phẫu thuật ghép xuyên¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Các biến chứng có thể xảy ra do gây tê gồm: nhiễm độc cơ trực dưới, xuất huyết tổng, xuất huyết hậu cầu và rối loạn lo âu - loạn nhịp nhanh¹⁷⁴. Nghiên cứu của chúng tôi có đến 91,9% mất được tê cạnh cầu và không ghi nhận biến chứng xuất huyết tổng hay biến chứng trong mổ nguy hiểm nào khác.

4.1.2.2 Đặc điểm kích thước mảnh ghép

Trong ghép giác mạc điều trị, đường kính khoan giác mạc nên được khuyến cáo chênh từ 0,5 đến 1,0 mm so với đường kính lớn nhất của sang thương trên giác mạc^{37,48,177}; và độ chênh giữa đường kính mảnh ghép so với đường kính khoan giác mạc nên dao động từ 0,25 đến 1,0 mm^{93,100,177}. Các trường hợp mảnh ghép to, dính góc tiền phòng nhiều¹⁷⁸, có thể tăng độ chênh mảnh ghép – khoan giác mạc nên lên 1,0 mm. Trường hợp mảnh ghép nhỏ < 5 mm, có thể không cần có sự khác biệt về đường kính mảnh ghép – khoan giác mạc nên (độ chênh = 0 mm)¹⁷⁹. Bảng 4.6 mô tả đặc điểm kích thước mảnh ghép của các nghiên cứu ghép giác mạc điều trị.

Bảng 4.6 So sánh kích thước mảnh ghép của các nghiên cứu

Tác giả	n	Đường kính mảnh ghép (mm)*	Độ chênh mảnh ghép – giác mạc nền (mm)*	Độ chênh giác mạc nền – sang thương (mm)*
Ghép giác mạc chiếu tia gamma				
Kechyants (2023) ¹²¹	8	12,0	0,0	
Sharma (2024) ⁹⁰	11	6,5 – 9,0	0,5	
Chúng tôi (2024)	37	7,5 ± 1,5 (4; 10,5)*	0,6 ± 0,2 (0; 1)*	
Ghép giác mạc tươi				
Jain (2018) ⁵²	28	10,5 ± 0,3	1,0	
Roobahani (2018) ⁹³	51		0,5 – 1,0	
Dogan (2019) ⁹⁴	43	6,5 – 8,0	0,5	0,5
Laurik (2019) ⁹⁶	23	7,5 – 9,0	0,25	
Mundra (2019) ⁹⁷	198	10,5** (9,5 – 11,5)		0,5 – 1,0
Bhandari (2020) ⁹⁸	50		0,25 – 0,5	
Gumus (2020) ⁹⁹	59		0,25	0,5
Liu (2020) ¹⁰¹	17	8,56		1,0
Tew (2020) ¹⁰²	107		0,5 – 1,0	1,0
Berger (2023) ¹⁰⁴	27	7,0 – 9,5 9,5 – 14,0	0,0 – 0,25 0,5 – 1,0	
NTV Quỳnh (2022) ¹¹⁷	63,0	8,1 ± 0,8		
TC Anh (2022) ¹¹⁵	22	7,0 – 14,0		

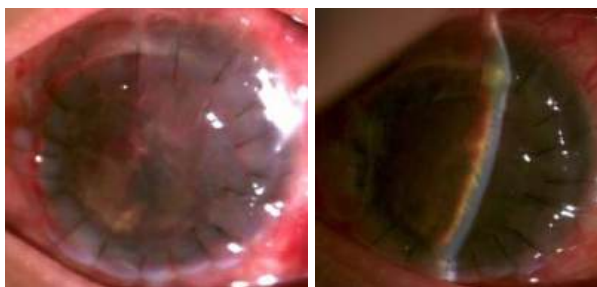
*mean ± SD (min; max); **median (25%; 75%)

Đường kính mảnh ghép trong các nghiên cứu dao động từ 4,0 – 12,0 mm. Nghiên cứu của chúng tôi có đường kính dao động từ 4,0 – 10,5 mm. Trong đó, 11 mắt (29,7%) đường kính 8,0 – 10,5 mm và 9 mắt (24,3%) đường kính 9,0 – 10,5 mm. Các

nghiên cứu tại Việt Nam đa số có đường kính trung bình $\geq 8,0$ mm^{79,115,117}. Nên phẫu thuật sớm ở các trường hợp viêm loét giác mạc kháng trị để đảm bảo kích thước mảnh ghép nhỏ, hạn chế sang thương lan đến vùng rìa, giúp tăng tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu và bảo toàn cấu trúc bán phần trước^{97,99,154}.

Về độ chênh giữa đường kính khoan giác mạc nền và sang thương giác mạc, nghiên cứu của chúng tôi có độ chênh $\geq 0,5$ mm như khuyến cáo^{48,177}. Các nghiên cứu ghép giác mạc chiếu tia gamma khác không báo cáo chỉ số này.

Về độ chênh giữa đường kính mảnh ghép và đường kính khoan giác mạc nền, hầu hết các nghiên cứu có độ chênh 0,25 – 0,5 mm và một số trường hợp lên đến 1,0 mm (Bảng 4.6). Nghiên cứu của chúng tôi có 4 trường hợp độ chênh giữa đường kính mảnh ghép và đường kính khoan giác mạc nền 1,0 mm; với đường kính mảnh ghép lần lượt là 8,0 mm; 9,0 mm; 10,0 mm; 10,5 mm. Các mắt đều cách rìa $\leq 1,0$ mm (chỉ có 1 mắt cách rìa 1,5 mm). Chúng tôi ghi nhận các trường hợp mảnh ghép lớn ≥ 8 mm và gần rìa, nếu độ chênh là 0,5 mm theo khuyến cáo thì mảnh ghép có tình trạng phẳng hơn bình thường và thao tác khâu khó khăn hơn (Hình 4.1). Do đó chúng tôi thử nghiệm tăng độ chênh lên 0,75 mm và 1,0 mm thì ghi nhận độ cong mảnh ghép gần như bình thường và thao tác thuận tiện hơn (Hình 4.2). Trên thực tế khó tìm cặp khoan có độ chênh 0,75 mm nên độ chênh 1,0 mm là dễ áp dụng nhất.



Hình 4.1 Độ chênh mảnh ghép – giác mạc nền 0,5 mm

Mảnh ghép đường kính 9,5 mm với độ chênh mảnh ghép – giác mạc nền 0,5 mm có mảnh ghép phẳng hơn bình thường.

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)



Hình 4.2 Độ chênh mảnh ghép – giác mạc nền 1,0 mm

Mảnh ghép đường kính 9,0 mm với độ chênh mảnh ghép – giác mạc nền 0,0 mm với mảnh ghép có độ cong sinh lý.

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

4.1.2.3 Kết quả xét nghiệm vi sinh mảnh ghép và dung dịch bảo quản

Tỷ lệ soi tươi và nuôi cấy âm tính của mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma và dung dịch bảo quản trong nghiên cứu chúng tôi là 100,0%. Xét nghiệm vi sinh mảnh ghép giác mạc và dung dịch bảo quản là bước thường quy trong phẫu thuật ghép giác mạc, giúp phát hiện các trường hợp nhiễm trùng mảnh ghép để phẫu thuật viên loại bỏ mảnh ghép, hoặc điều trị nhiễm trùng cho bệnh nhân sau khi đã ghép. Tác giả Kiatos và cộng sự thực hiện nghiên cứu phân tích gộp trên kết quả xét nghiệm vi sinh của 7870 mảnh ghép ghi nhận 954 (12,1%) có kết quả nuôi cấy dương tính¹⁸⁰. 12 bệnh nhân trong số đó diễn tiến viêm loét giác mạc hoặc viêm mủ nội nhãn (1,3%) với 3 trường hợp nhiễm vi khuẩn và 9 trường hợp nhiễm nấm. Sự vô khuẩn của mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma là ưu điểm lớn, đặc biệt khi dùng để ghép giác mạc điều trị ở mắt nhiễm trùng^{18,19}.

4.1.2.4 Phẫu thuật đồng thời

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa phẫu thuật đồng thời và tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu (lấy thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn, cắt móng chu biên, cắt dịch kính và tách dính móng). Tác giả Gumus và cộng sự cũng không ghi nhận mối liên quan giữa tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu (98,3%) và phẫu thuật đồng thời (lấy thủy tinh thể và đặt kính nội nhãn, cắt dịch kính, tiêm nhu mô, tiêm nội nhãn và tiêm dưới kết mạc)⁹⁹.

Tách dính móng: Tác giả Shiuey và cộng sự ghi nhận dính góc là yếu tố nguy cơ thất bại và đục mảnh ghép cũng như tăng nhãn áp sau mổ, do đó trong phẫu thuật cần tách dính móng để giảm thiểu các nguy cơ này¹⁸¹. Chúng tôi thực hiện tách dính móng ở 81,1% mắt.

Cắt móng chu biên: Trong trường hợp móng nhão, nên chủ động cắt móng³⁷. Các tác giả Berger, Roozbahani và Bhandari thậm chí cắt móng chu biên từ 1 đến 2 vị trí ở 100,0% mắt^{93,98,104}. Chúng tôi thực hiện cắt móng chu biên ở 13,5% mắt.

Lấy thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn và cắt dịch kính: Nên giữ lại thủy tinh thể hoặc kính nội nhãn để tạo hàng rào chắn nhiễm trùng lan ra bán phần sau. Nếu phải lấy thủy tinh thể hoặc phẫu thuật mắt không có thủy tinh thể, cần phải cắt dịch kính³⁷. Các tác giả Mundra và Nguyễn Thị Vân Quỳnh báo cáo tỷ lệ lấy thủy tinh thể ± cắt dịch kính lần lượt là 9,1% và 4,8%^{97,117}. Tác giả Berger và cộng sự thậm chí thực hiện nghiên cứu ghép giác mạc điều trị, lấy thủy tinh thể kèm đặt kính nội nhãn ở 100,0% mắt¹⁰⁴. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện lấy thủy tinh thể/ kính nội nhãn ± cắt dịch kính ở 8,1% tương đương với các tác giả Mundra và Gumus^{97,99}.

4.1.2.5 Biến chứng trong mổ

Biến chứng trong mổ nguy hiểm nhất là xuất huyết tổng do áp lực khoang dịch kính cao trong quá trình phẫu thuật. Phòng ngừa biến chứng bằng các phương pháp: hạ áp bằng mannitol hoặc thuốc uống trước phẫu thuật; dùng lượng thuốc tê tối thiểu; tránh để bệnh nhân ở tư thế Trendelenburg; đặt vành mi nhẹ nhàng; cắt khoé mi ngoài để mở rộng khẩu độ vành mi; vừa cắt giác mạc nền vừa khâu để tránh phôi cấu trúc nội nhãn¹⁸². Tác giả Berger và cộng sự báo cáo 24,1% mắt tăng áp lực dịch kính trong phẫu thuật nhưng không có biến chứng xuất huyết tổng, nhờ vào mở củng mạc để giải áp khoang dịch kính, và truyền mannitol tĩnh mạch¹⁰⁴. Các nghiên cứu gần đây không ghi nhận biến chứng này, cho thấy sự an toàn của kỹ thuật ghép giác mạc điều trị. Các biến chứng trong mổ thường gặp gồm rách bao thủy tinh thể và xuất huyết tiền phòng^{52,94,96,117}; chiếm lần lượt 10,0% và 29,0% trong nghiên cứu của chúng tôi.

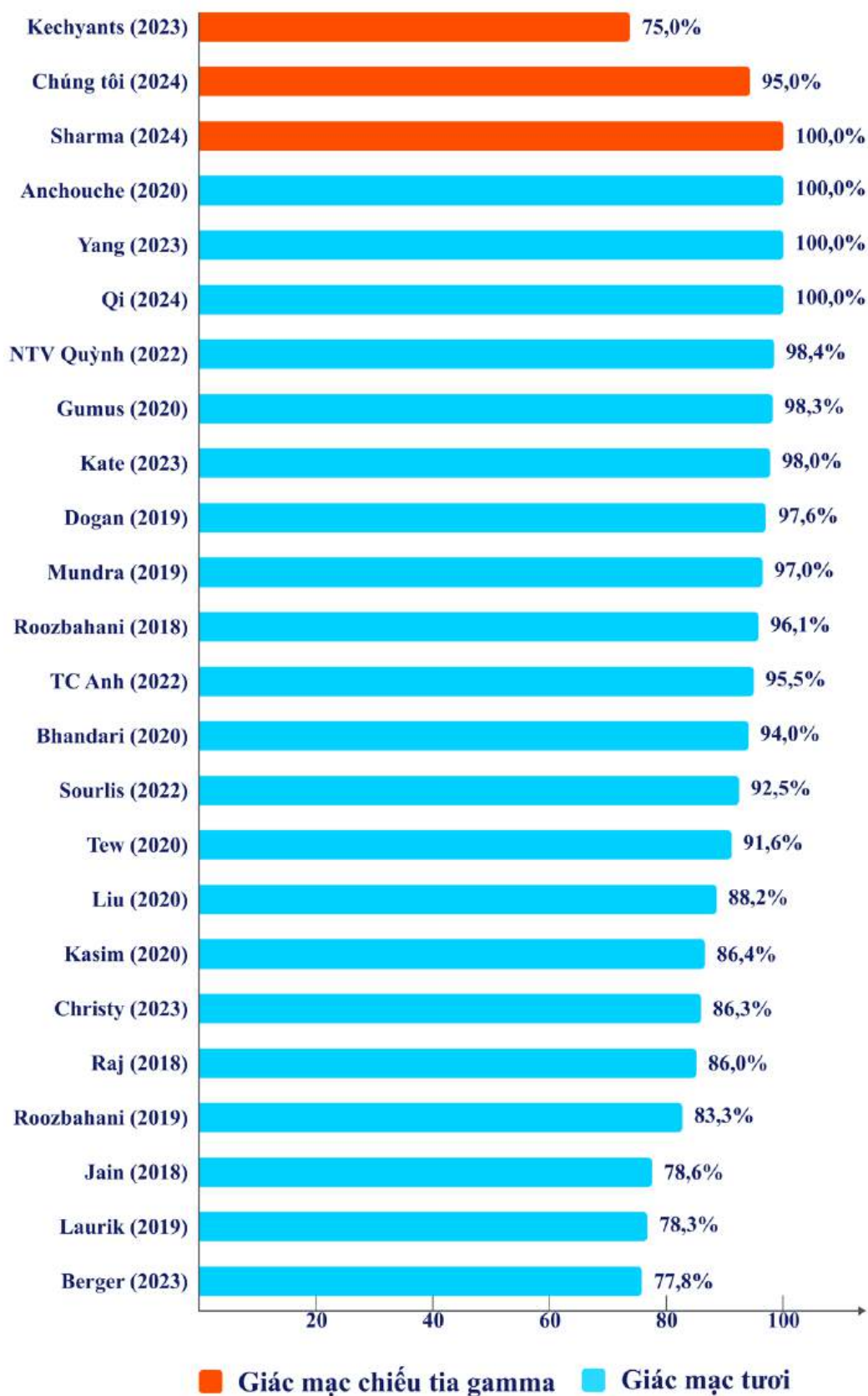
4.1.3 Đặc điểm sau mổ

4.1.3.1 Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu

Ghép giác mạc điều trị là phương pháp hữu hiệu giúp bảo tồn cấu trúc nhãn cầu ở mắt viêm loét giác mạc nặng hay đã có biến chứng thủng¹⁰⁵. Biểu đồ 4.1 mô tả tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu của các nghiên cứu ghép giác mạc điều trị.

Các nghiên cứu sử dụng giác mạc tươi có tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu cao dao động từ 77,8% đến 100,0% (Biểu đồ 4.1). Riêng nghiên cứu của tác giả Berger và cộng sự thực hiện ghép giác mạc xuyên, lấy thủy tinh thể, đặt thủy tinh thể nhân tạo đồng thời có tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu thấp (77,8%)¹⁰⁴. Tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của tác giả Jain và cộng sự thực hiện trên các mắt có chỉ định mức nội nhãn (78,6%)⁵². Điều này cho thấy nên hết sức cẩn thận với phẫu thuật thủy tinh thể đồng thời trong ghép giác mạc điều trị, và chỉ thực hiện cho những trường hợp thủy tinh thể phôi, đục thủy tinh thể quá nặng hoặc phòng có nguy cơ tăng nhãn áp¹⁰⁴.

Các nghiên cứu ghép giác mạc chiếu tia gamma có tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu dao động từ 75,0% đến 100,0% (Biểu đồ 4.1), tương đương với các nghiên cứu sử dụng giác mạc tươi. Nghiên cứu của chúng tôi đạt 95,0% vào thời điểm 18 tháng hậu phẫu. Tác giả Kechyants và cộng sự (75,0%) thực hiện mảnh ghép đường kính lớn 12,0 mm nên nguy cơ thất bại cao^{121,183}. Các nguyên nhân khác dẫn đến thất bại gồm: chẩn đoán tác nhân trễ và chưa chính xác, khuyết biểu mô giác mạc lâu lành diễn tiến nhuyễn mảnh ghép¹²⁰. Hai bệnh nhân thất bại bảo tồn nhãn cầu trong nghiên cứu của chúng tôi đều không được chẩn đoán chính xác tác nhân vi sinh từ trước phẫu thuật, một trường hợp tất cả các xét nghiệm vi sinh trong mô đều (-), và trường hợp còn lại kết quả giải phẫu bệnh (+) với nấm trong kết quả 1 tuần sau mổ. Việc áp dụng xét nghiệm vi sinh sớm từ lúc mới biểu hiện sẽ giúp chẩn đoán tác nhân chính xác; tránh dùng thuốc điều trị theo kinh nghiệm có nguy cơ gây kháng thuốc, tăng tỷ lệ âm tính giả của xét nghiệm vi sinh, và diễn tiến của bệnh ngày càng nặng hơn¹⁵⁹.



Biểu đồ 4.1 Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu của các nghiên cứu

4.1.3.2 Đặc điểm đục mảnh ghép sau mổ

Giác mạc chiếu tia gamma vốn không có tế bào¹⁹, nên cơ chế thất bại và đục mảnh ghép chính là mất bù giác mạc do thiếu tế bào nội mô⁷⁷. Sau khi ghép xuyên, mặc dù biểu mô bệnh nhân sẽ tái tạo và phủ lên trên bề mặt, sự thiếu vắng tế bào nội mô sẽ khiến giác mạc chiếu tia gamma ngấm nước dần và trở nên phù đục⁷⁷. Tất cả các nghiên cứu ghép giác mạc chiếu tia gamma với kỹ thuật ghép xuyên đều có kết cục đục mảnh ghép^{90,121}. Hầu hết mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma đục trong 1 tháng đầu hậu phẫu^{86,119}.

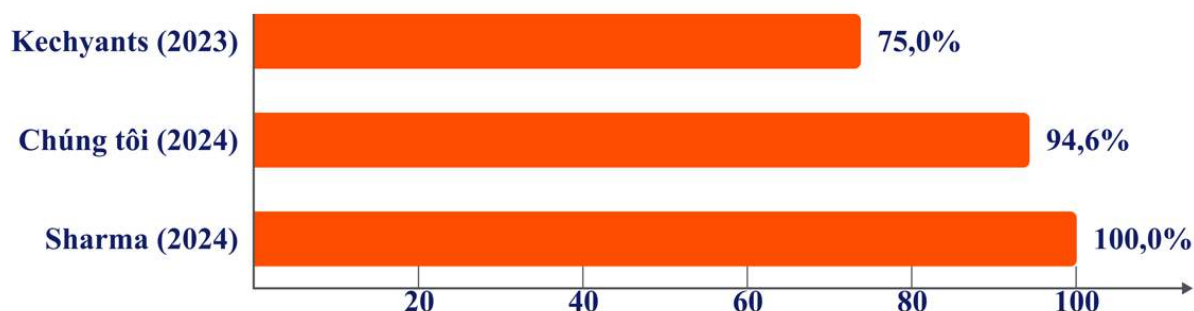
Bên cạnh nguyên nhân thiếu tế bào nội mô, còn có nhiều yếu tố nguy cơ khác thúc đẩy đục mảnh ghép: tuổi bệnh nhân cao, viêm loét giác mạc doạ thủng hoặc thủng, tác nhân herpes hoặc *Acanthamoeba*, tiền căn mảnh ghép giác mạc thất bại trước đó, mất bù giác mạc do tăng nhãn áp hoặc do nguyên nhân khác, tân mạch giác mạc (đặc biệt độ IV), dính góc tiền phòng, ghép giác mạc sát rìa, kính nội nhãn tiền phòng, mắt không có thủy tinh thể, tiền căn bệnh lý tại mắt (bong, chấn thương, bệnh lý bề mặt nhãn cầu nặng, tăng nhãn áp hoặc glaucoma, phẫu thuật bơm dầu silicone, phẫu thuật mắt khác) và tiền căn bệnh toàn thân (đái tháo đường, dị ứng cơ địa và bệnh tự miễn), bệnh nhân không tuân thủ điều trị và bệnh nhân trẻ em^{151,181}. Nghiên cứu của chúng tôi có 8 yếu tố nguy cơ sau: loét giác mạc thủng (100,0%), tân mạch giác mạc trước mổ (75,7%), dính góc tiền phòng phải tách dính trong phẫu thuật (75,7%), ghép giác mạc sát rìa (37,8%), nhiễm trùng liên quan với chấn thương (27,0%), mắt không còn thủy tinh thể sau mổ (21,6%), tiền căn tăng nhãn áp (21,6%) và tác nhân vi sinh herpes (13,1%). Trong đó 28 mắt (75,7%) có ≥ 2 yếu tố nguy cơ.

Mục tiêu của ghép giác mạc chiếu tia gamma là để bảo tồn nhãn cầu hơn là cải thiện thị lực, nên việc đục mảnh ghép không quá lo ngại. Tuy nhiên việc đục mảnh ghép gây khó khăn trong quá trình thăm khám và theo dõi hậu phẫu¹⁵¹. Do đó nếu nguồn mô đầy đủ, nên ghép giác mạc quang học sớm cho bệnh nhân để cải thiện thị lực, theo dõi tốt hậu phẫu và kịp thời xử trí biến chứng. Bệnh nhân có thể được ghép giác mạc quang học sau khi nhiễm trùng ổn định 2 đến 6 tháng^{9,119}.

4.1.3.3 Thị lực sau mổ

Sau khi ghép xuyên, sự thiếu vắng tế bào nội mô sẽ khiến giác mạc chiếu tia gamma ngấm nước dần và trở nên phù đục⁷⁷, cản trở thị lực. Do đó các nghiên cứu ghép giác mạc chiếu tia gamma không đặt nặng việc đánh giá thị lực sau mổ^{90,121}.

Nguyên nhân thường gặp nhất gây giảm thị lực sau ghép giác mạc điều trị là đục thủy tinh thể⁵². Bên cạnh đó, thị lực sau mổ còn phụ thuộc vào độ lực của tác nhân gây bệnh, độ đáp ứng của tác nhân với các liệu pháp điều trị, mức độ viêm, thời điểm phẫu thuật, loại mô ghép, kích thước mảnh ghép, bệnh lý bề mặt nhãn cầu sẵn có, và cách xử trí biến chứng sau mổ⁴⁹. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 35/37 mắt (94,6%) bảo tồn được thị lực $\geq$ sáng tối (+), tương đương với các nghiên cứu khác^{52,115}. Khả năng bảo tồn thị lực $\geq$ sáng tối (+) hứa hẹn cải thiện thị lực tốt hơn sau khi nhiễm trùng ổn định, thông qua phẫu thuật đục thủy tinh thể hay ghép giác mạc quang học. Biểu đồ 4.2 mô tả tỷ lệ mắt có thị lực $\geq$ sáng tối (+) của các nghiên cứu.



Biểu đồ 4.2 Tỷ lệ mắt có thị lực $\geq$ sáng tối (+) của các nghiên cứu

4.1.3.4 Đặc điểm biến chứng lỏng chỉ

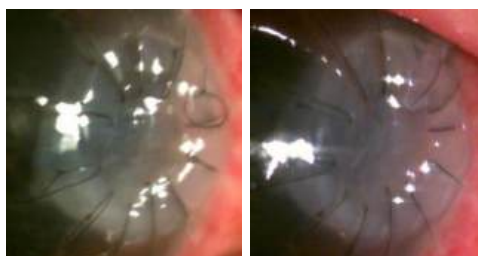
Y văn báo cáo từ 20,0% đến 50% trường hợp ghép giác mạc điều trị có biến chứng liên quan đến chỉ. Lỏng chỉ là một trong các yếu tố nguy cơ của nhiễm trùng sau mổ và xếp tiền phòng nên cần được xử trí triệt để^{98,184}. Bảng 4.7 mô tả đặc điểm lỏng chỉ của các nghiên cứu.

Bảng 4.7 So sánh đặc điểm lỏng chỉ của các nghiên cứu

	n	Lỏng chỉ*	Khâu lại chỉ lỏng*	Thành công*
Berger (2023)¹⁰⁴	27	12 (44,4%)	7 (58,3%)	5 (41,7%)
Khâu liên tục	4	3 (75,5%)	2 (66,7%)	0 (0,0%)
Khâu mũi rời	23	9 (39,1%)	5 (55,6%)	5 (100,0%)
Chúng tôi (2024)	37	21 (56,8%)	20 (95,2%)	19 (95,0%)

*n(%)

Chúng tôi thực hiện khâu mũi rời cho tất cả các mắt, có tỷ lệ lỏng chỉ là 56,8% và 95,0% trường hợp khâu lại thành công. 1 trường hợp không thành công do mảnh ghép nhuyễn, diễn tiến viêm mủ nội nhãn phải mức nội nhãn. Tác giả Berger và cộng sự thực hiện 2 kỹ thuật khâu khác nhau, trong đó tỷ lệ lỏng chỉ và khâu lại không thành công ở nhóm khâu liên tục cao hơn ở nhóm khâu mũi rời¹⁰⁴ (Bảng 4.7). Điều này gợi ý khâu mũi rời giúp xử trí lỏng chỉ tốt hơn so với khâu mũi liên tục.

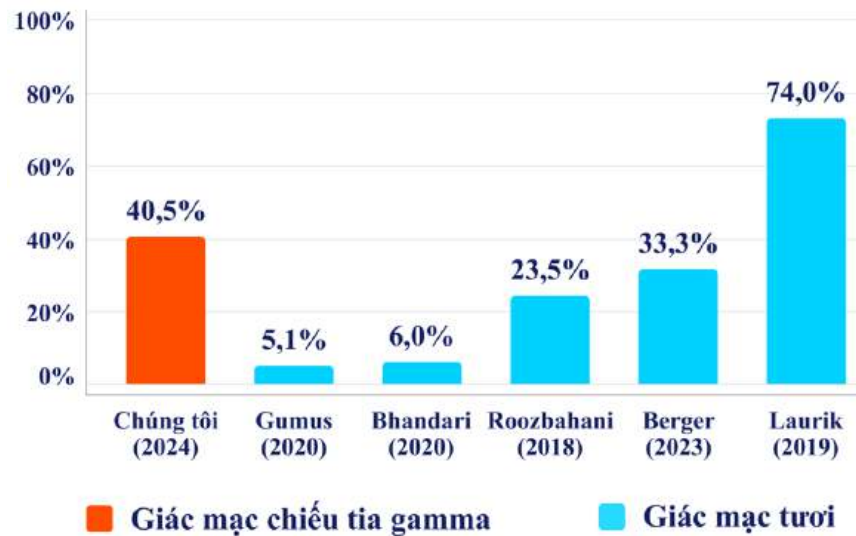
**Hình 4.3 Hình ảnh biến chứng lỏng chỉ**

Lỏng chỉ vào tuần thứ hai sau mổ, trước và sau khi khâu lại

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

4.1.3.5 Đặc điểm biến chứng khuyết biểu mô lâu lành

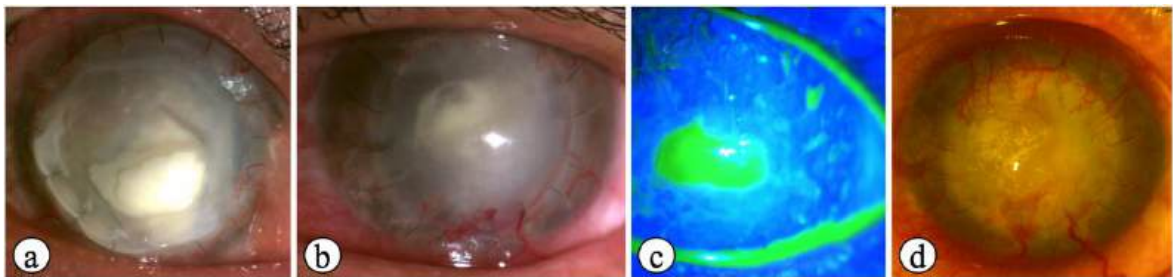
Khuyết biểu mô lâu lành được định nghĩa bằng tình trạng biểu mô chưa lành tại thời điểm 4 tuần sau mổ; hậu quả dẫn đến nhiễm trùng, nhuyễn và thủng giác mạc^{93,96,120}. Biểu đồ 4.3 mô tả tỷ lệ khuyết biểu mô lâu lành của các nghiên cứu. Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp điều trị không thành công: 1 mắt phải thay mảnh ghép; 1 mắt diễn tiến nhuyễn mảnh ghép và viêm mủ nội nhãn.



Biểu đồ 4.3 So sánh tỷ lệ khuyết biểu mô lâu lành của các nghiên cứu

4.1.3.6 Đặc điểm biến chứng nhiễm trùng sau mổ

Nhiễm trùng sau mổ có thể là nhiễm trùng tái phát hoặc nhiễm thêm tác nhân mới; cần điều trị kháng vi sinh tích cực, nếu không đáp ứng sẽ phải thay mảnh ghép mới^{18,20,95}. Hình 4.4 mô tả mắt nhiễm trùng tái phát và mắt nhiễm trùng mới trong nghiên cứu của chúng tôi.

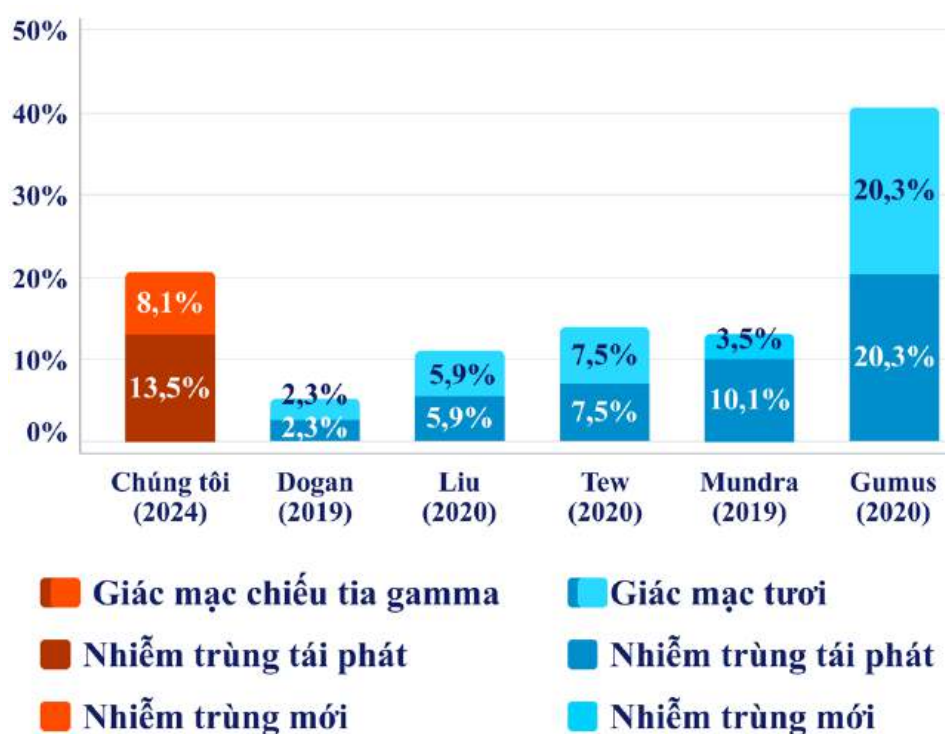


Hình 4.4 Nhiễm trùng sau ghép giác mạc điều trị

(a) Nhiễm trùng tái phát do chấn thương. (b),(c) Khuyết biểu mô lâu lành diễn tiến bội nhiễm vi khuẩn sau mổ 2,5 tháng, (d) điều trị khỏi sau 1 tháng.

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

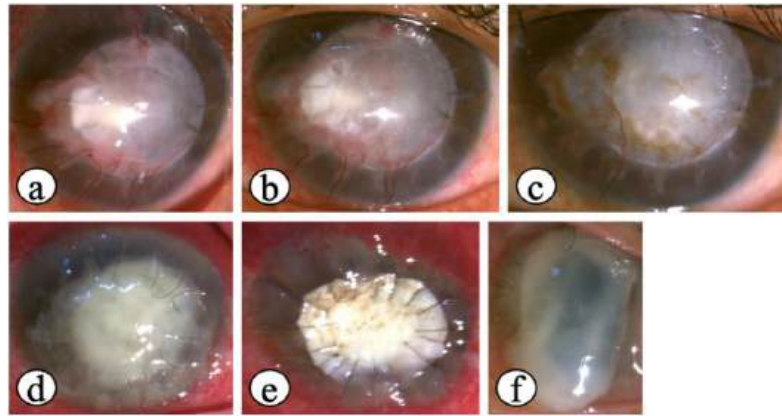
Tỷ lệ nhiễm trùng tái phát trong y văn dao động từ 7,3 – 31%; với tỷ lệ nhiễm trùng tái phát ở nấm cao hơn ở vi khuẩn, lần lượt là 10 – 31% và 0 – 10%^{37,100}. Biểu đồ 4.4 mô tả biến chứng nhiễm trùng sau ghép giác mạc điều trị. Tỷ lệ nhiễm trùng sau mổ của chúng tôi tương đối cao, nguyên nhân có thể do 100,0% mắt đều là viêm loét giác mạc, so với các nghiên cứu khác chỉ có một số mắt.



Biểu đồ 4.4 So sánh biến chứng nhiễm trùng của các nghiên cứu

4.1.3.7 Đặc điểm biến chứng nhuễn mảnh ghép

Nếu khuyết biểu mô lâu lành kéo dài có thể dẫn đến biến chứng nhuễn mảnh ghép¹²⁰. Nhuyễn mảnh ghép được xử trí bằng điều trị nội khoa từ doxycycline đến ngoại khoa như dán keo, ghép giác mạc tươi^{18,20,64,185}. Tác giả Berger và cộng sự ghi nhận 7,4% trường hợp ghép giác mạc điều trị có biến chứng nhuễn mảnh ghép¹⁰⁴. Tác giả Al-Swailem thực hiện nhỏ huyết thanh tự thân 50% mỗi 2 giờ, đặt kính tiếp xúc, sau đó ghép màng ối nhiều lớp. Tuy nhiên sau ghép màng ối 10 ngày, mảnh ghép giác mạc chiếu tia gamma bắt đầu tan và phải được thay bằng một mảnh ghép giác mạc tươi. Kết quả giải phẫu bệnh và nhuộm soi không ghi nhận vi khuẩn, cho thấy là tình trạng nhuễn giác mạc vô trùng¹²⁰. Nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp biến chứng nhuễn mảnh ghép: 1 mắt phải thay mảnh ghép, 1 mắt diễn tiến viêm mủ nội nhãn phải mức nội nhãn (Hình 4.5).



Hình 4.5 Nhuyễn giác mạc sau mổ

- (a) Nhuyễn giác mạc sau mổ 4 tháng, được (b) dán keo và (c) lành sau 2 tháng.
 (d) Nhuyễn giác mạc sau mổ 1 tháng, được (b) thay mảnh ghép giác củng mạc.
 (f) Nhuyễn giác mạc sau mổ 5 tháng, viêm mủ nội nhãn, chỉ định mức nội nhãn.

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

4.1.3.8 Đặc điểm biến chứng viêm mủ nội nhãn

Viêm mủ nội nhãn là biến chứng hiếm gặp, dao động từ 0,1 đến 6,0% các trường hợp ghép giác mạc điều trị^{98,99}. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 1 mắt (2,7%), tương đương với kết quả của các tác giả Gumus (1,7%), Dogan (2,3%) và Berger (3,7%); thấp hơn so với các tác giả Bhandari (6,0%) và Tew (6,5%)^{94,98,99,102,104}. Thời điểm xuất hiện viêm mủ nội nhãn sau mổ có thể sớm hoặc muộn, ví dụ như tác giả Bhandari và cộng sự ghi nhận viêm mủ nội nhãn xuất hiện từ 2 tuần đến 2 tháng sau mổ⁹⁸; chúng tôi ghi nhận xuất hiện vào tháng thứ 5.

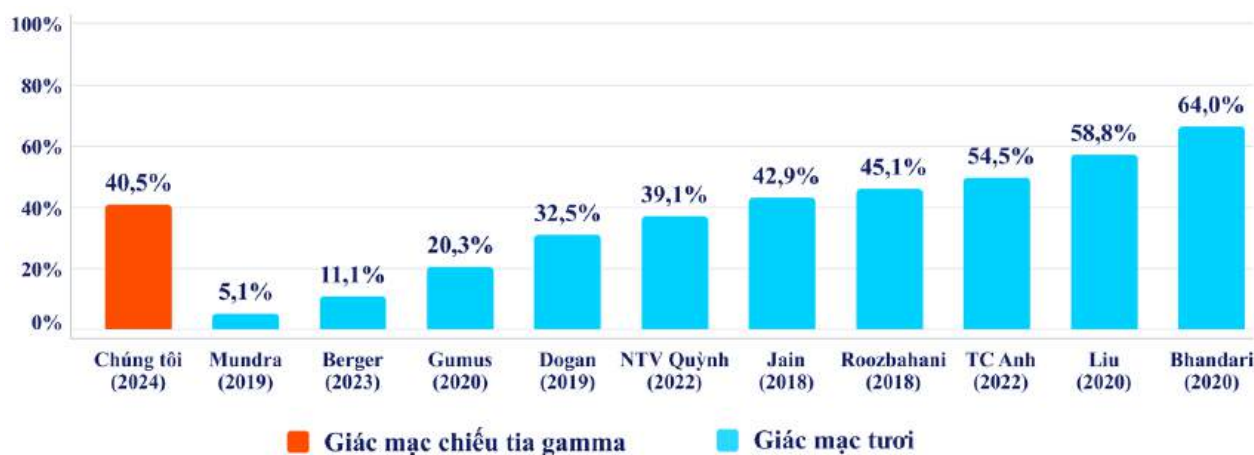
Nguyên nhân thường gặp nhất là do dây nhiễm từ mô giác mạc hiến và nhiễm trùng lan vào khoang dịch kính¹⁸⁶. Nghiên cứu 15 năm tại viện mắt Bascom Palmer báo cáo các yếu tố nguy cơ của viêm mủ nội nhãn gồm: steroids, viêm loét giác mạc do nấm, thủng giác mạc và viêm loét giác mạc sau phẫu thuật. Trong đó 30,6% mắt có kết cuộc mức nội nhãn¹⁸⁷.

Phương pháp điều trị viêm mủ nội nhãn là tiêm kháng vi sinh nội nhãn⁹⁹, hoặc mức nội nhãn trong trường hợp không kiểm soát được nhiễm trùng⁹⁸. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mắt viêm mủ nội nhãn có tình trạng khuyết biểu mô lâu lành, nhiễm trùng tái phát trên mảnh ghép, nhuyễn mảnh ghép và viêm mủ nội nhãn, kết

cục phải mức nội nhãn. Tác giả Tew và cộng sự báo cáo kết quả khả quan ghép giác mạc điều trị phối hợp tiêm nội nhãn và cắt dịch kính ở 14 mắt viêm loét giác mạc kèm viêm mủ nội nhãn, kết quả chỉ có 1 mắt (7,1%) phải mức nội nhãn¹⁰². Bên cạnh đó, sát trùng với povidone-iodine 5% đầu cuộc mổ giúp phòng ngừa viêm mủ nội nhãn, đặc biệt ở mắt đang nhiễm trùng^{104,188}.

4.1.3.9 Đặc điểm biến chứng tăng nhãn áp

Tăng nhãn áp sau ghép giác mạc được định nghĩa bằng nhãn áp > 21 mmHg hoặc tăng $\geq 20\%$ so với nhãn áp trước mổ, kèm hoặc không kèm các tổn thương thần kinh thị và thị trường. Biểu đồ 4.5 mô tả tỷ lệ tăng nhãn áp sau mổ của các nghiên cứu.



Biểu đồ 4.5 So sánh tỷ lệ tăng nhãn áp sau mổ của các nghiên cứu

Tỷ lệ tăng nhãn áp trong nghiên cứu chúng tôi khá cao, tương đương với các tác giả Roobahani, Jain và Trần Công Anh^{52,93,115}. Chỉ có một vài nghiên cứu có tỷ lệ thấp hơn, của các tác giả Mundra (5,1%), Berger (11,1%) và Gumus (20,3%)^{97,99,104}.

Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là nhãn áp được ước lượng bằng tay thay vì đo bằng nhãn áp kế. Đặc điểm này có thể được khắc phục bằng cách sử dụng nhãn áp kế hơi để tránh tiếp xúc bề mặt nhãn cầu, giúp hạn chế lây nhiễm¹⁸⁹.

4.1.3.10 Đặc điểm các biến chứng sau mổ khác

Tân mạch giác mạc: Nghiên cứu của chúng tôi có 2 nguyên nhân chính gây tân mạch gồm nhiễm trùng (100,0%) và tân mạch trước mổ (75,7%) với 10,8% mắt

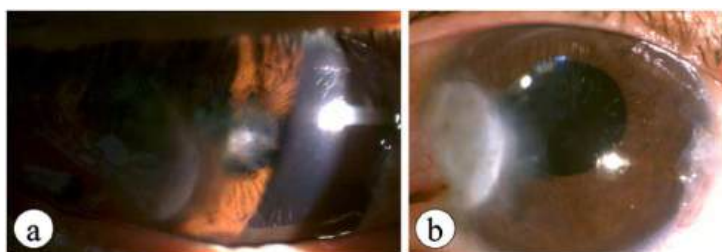
tân mạch độ IV^{190,191}. Tác giả Shiuey và cộng sự ghi nhận tân mạch giác mạc độ IV là yếu tố nguy cơ thất bại và đục mảnh ghép¹⁸¹.



Hình 4.6 Tân mạch giác mạc trước và sau mổ 4 tháng

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

Đục thủy tinh thể: là biến chứng thường gặp sau ghép giác mạc điều trị (15,3 – 88,0%)^{93,94,98,99}. Nguyên nhân thường gặp do viêm nội nhãn, tiền phòng nông hoặc xẹp và chấn thương trong phẫu thuật^{93-95,100}. Tác giả Kasim ghi nhận mối liên hệ giữa đục thủy tinh thể và glaucoma¹⁰⁰. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 5 mắt (5,4%) được phẫu thuật lấy thủy tinh thể ± đặt kính nội nhãn để hạ nhãn áp. Việc xử trí biến chứng đục thủy tinh thể không chỉ giúp cải thiện thị lực bệnh nhân, mà còn góp phần làm giảm nguy cơ tăng nhãn áp và glaucoma sau mổ¹⁰⁰.



Hình 4.7 Biến chứng đục thủy tinh thể sau mổ

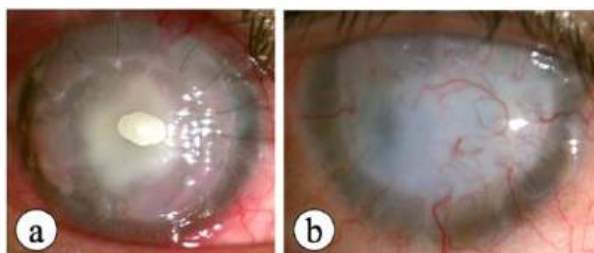
- (a) Đục thủy tinh thể tại thời điểm 4 tháng sau mổ, thị lực đếm ngón tay 4 m.
- (b) Sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể và đặt kính nội nhãn vào tháng thứ 9 sau mổ, thị lực chỉnh kính tối đa 7/10.

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

Bong võng mạc: gặp ở 0,02% đến 4,0% sau ghép giác mạc xuyên¹⁹². Các yếu tố nguy cơ của bong võng mạc sau ghép giác mạc xuyên gồm: bệnh nhân nam giới, tuổi trẻ, cắt dịch kính hoặc lấy thủy tinh thể đồng thời¹⁹³. Tác giả Gumus và cộng sự ghi nhận 1,7% trường hợp mắt bị bong võng mạc sau ghép giác mạc điều trị⁹⁹; so với

chúng tôi là 8,1%. Sự khác biệt có thể do nghiên cứu chúng tôi có nhiều yếu tố nguy cơ: thùng giác mạc (100,0%), cắt dịch kính (21,6%) và lấy thủy tinh thể/kính nội nhãn đồng thời (8,1%).

Can-xi hoá mảnh ghép: đây là biến chứng hiếm gặp, được báo cáo liên quan với khuyết biểu mô lâu lành, viêm, khô mắt, và thuốc nhỏ mắt chứa phosphate¹⁴¹.



Hình 4.8 Biến chứng canxi hoá mảnh ghép

(a) Canxi hoá mảnh ghép sau mổ 1 tháng. (b) Bệnh nhân được cạo mảnh canxi, điều trị tăng liều nước mắt nhân tạo cào kháng viêm, sau đó lành biểu mô hoàn toàn và không còn lắng đọng canxi. Hình ảnh sau mổ 5 tháng.

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

4.2 Tính hiệu quả và tính an toàn của ghép giác mạc chiếu tia gamma

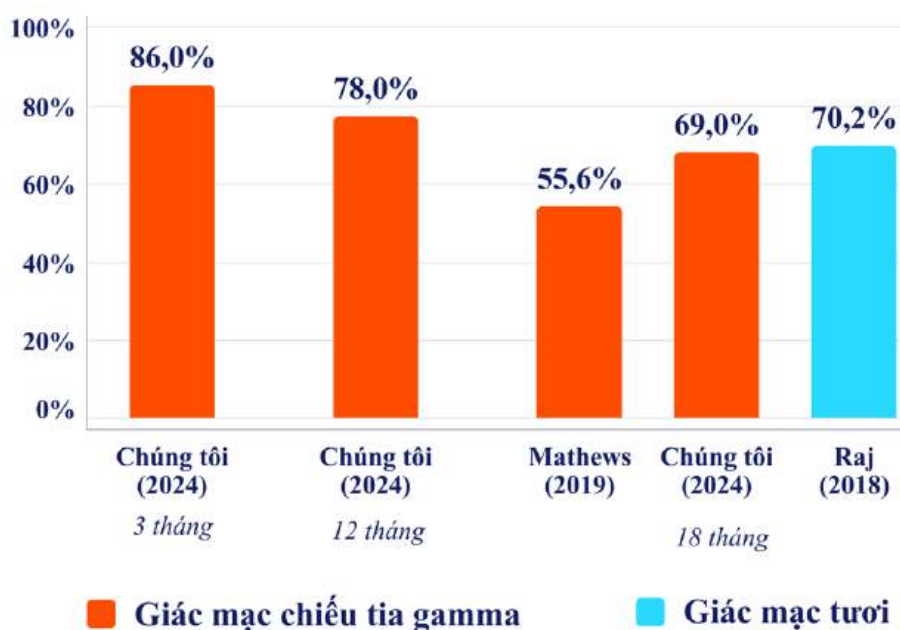
4.2.1 Tính hiệu quả của ghép giác mạc chiếu tia gamma

Mục tiêu chính của ghép giác mạc điều trị là loại trừ mô nhiễm trùng và bảo tồn nhãn cầu¹⁰⁵. Bệnh nhân có thể được ghép giác mạc quang học sau khi nhiễm trùng ổn định 2 đến 6 tháng để cải thiện thị lực^{8,119}. Sự toàn vẹn của bán phần trước rất quan trọng trong đảm bảo phẫu thuật ghép giác mạc quang học thì 2 thành công. Nếu cấu trúc bán phần trước biến đổi nhiều, không nên phẫu thuật thêm^{97,99}.

Thành công trong nghiên cứu chúng tôi được định nghĩa bằng các đặc điểm giúp đảm bảo ghép giác mạc quang học thành công^{97,99}: tình trạng bảo tồn cấu trúc nhãn cầu, thị lực duy trì $\geq$ sáng tối (+), không bong vồng mạc hoặc teo nhãn, không có biến chứng xẹp tiền phòng hoặc có biến chứng xẹp tiền phòng nhưng được điều trị khỏi. Xẹp tiền phòng giai đoạn sớm thường do hở mép mổ và có thể xử trí bằng cách khâu lại mảnh ghép⁹⁸. Tác giả Bhandari và cộng sự (2020)⁹⁸ ghi nhận tỷ lệ

12,0%. Chúng tôi ghi nhận có 8 mắt (21,6%) xếp tiền phòng và hồi phục được tiền phòng ở 2 mắt, còn lại 6 mắt (16,2%) không hồi phục được.

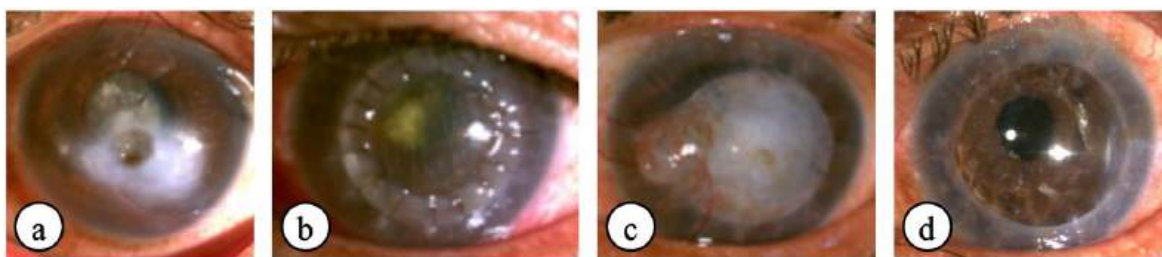
Hiện trong y văn không ghi nhận các nghiên cứu có biến số thành công với định nghĩa tương tự chúng tôi, do đó chúng tôi so sánh với các biến số có tên khác nhưng định nghĩa gần giống, ví dụ như “thành công về mặt chức năng”⁹². Biểu đồ 4.6 mô tả tỷ lệ thành công của các nghiên cứu, trong đó nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ thành công tương đương với ghép giác mạc điều trị với mô tươi.



Biểu đồ 4.6 Tỷ lệ thành công của các nghiên cứu

Tác giả Sharma và cộng sự ghi nhận mảnh ghép $< 9,0$ mm làm tăng có ý nghĩa tỷ lệ thành công về mặt giải phẫu và chức năng (thị lực)^{99,154}. Việc ghép giác mạc điều trị sớm hơn khi sang thương còn kích thước nhỏ và chưa thủng giúp tăng khả năng thành công của phẫu thuật^{105,194}.

Hình 4.9 mô tả một trường hợp mắt ghép thành công với cấu trúc tiền phòng không thay đổi, được ghép giác mạc quang học và phẫu thuật đục thủy tinh thể để cải thiện thị lực.



Hình 4.9 Ghép giác mạc quang học thì 2 sau ghép giác mạc chiếu tia gamma

(a) Viêm loét giác mạc thủng do vi khuẩn, thị lực bóng bàn tay. Sau ghép giác mạc chiếu tia gamma đường kính 7,5mm (b) 1 tuần và (c) 8 tháng. (d) Sau ghép giác mạc quang học thì 2, phẫu thuật đục thủy tinh thể và đặt kính nội nhãn. Thị lực chỉnh kính tối đa 3/10, giảm còn đếm ngón tay sau 3 năm do bệnh lý lỗ hoàng điểm.

(Nguồn hình ảnh bệnh nhân tham gia nghiên cứu)

4.2.2 Tính an toàn của ghép giác mạc chiếu tia gamma

Ở bệnh nhân có tăng nhãn áp hoặc glaucoma, cho dù được ghép giác mạc quang học, thị lực của bệnh nhân vẫn không được tối ưu¹⁹⁵. Bên cạnh đó, tăng nhãn áp cũng làm tăng nguy cơ thải ghép, đục và thất bại mảnh ghép^{105,196}. Trong nghiên cứu chúng tôi, an toàn được xác định bằng tình trạng không tăng nhãn áp sau mổ hoặc có tăng nhãn áp nhưng nhãn áp được điều chỉnh với thuốc hoặc thủ thuật cắt mỏng chu biên. Không an toàn khi phải phẫu thuật cắt bè cứng mạc.

Tỷ lệ tăng nhãn áp trong nghiên cứu chúng tôi khá cao (40,5%), tương đương với các tác giả Roozbahani (45,1%), Jain (42,9%) và Trần Công Anh (54,5%)^{52,93}. Nguyên nhân có thể vì các nghiên cứu đều trên bệnh nặng: tác giả Jain và cộng sự ghép giác mạc ở các mắt đã có chỉ định mức nội nhãn; hoặc nghiên cứu của các tác giả Roozbahani và Trần Công Anh có tỷ lệ thủng cao, lần lượt là 45,1% và 100,0%. Riêng nghiên cứu của chúng tôi có rất nhiều yếu tố nguy cơ đã được chứng minh có liên quan đến tăng nhãn áp sau ghép giác mạc điều trị: tăng nhãn áp (21,9%), chỉ định ghép là viêm loét giác mạc (100,0%), thủng giác mạc (100,0%), dính góc tiền phòng (81,8%), kích thước mảnh ghép lớn (54,1% mắt có mảnh ghép > 6,5 mm) và trì hoãn dùng steroids ở mắt nhiễm nấm (59,5%)^{4,97,115,195}.

Chỉ có một vài nghiên cứu có tỷ lệ thấp hơn. Tỷ lệ 11,1% của tác giả Berger và cộng sự có thể do tất cả các mắt đều được lấy thủy tinh thể và đặt kính nội nhãn¹⁰⁴. Nhóm tác giả cũng mô tả cách giúp giảm tác động lên góc tiền phòng trong trường hợp mảnh ghép lớn hoặc sang thương sát rìa: trong quá trình cắt bỏ mô giác mạc bệnh lý, đi lười kéo theo chiều ngang thay vì chiều dọc như thông thường để tăng diện tiếp xúc của mô nền và mảnh ghép, đồng thời giảm áp lực và co kéo lên góc tiền phòng khi khâu mảnh ghép¹⁰⁴. Tác giả Kasim và cộng sự ghi nhận mối liên hệ giữa đục thủy tinh thể và glaucoma¹⁰⁰. Các tác giả Mundra và Gumus có tỷ lệ thấp, lần lượt là 5,1% và 20,3%, có thể nhờ vào một số đặc điểm giúp giảm nguy cơ tăng nhãn áp: tỷ lệ viêm loét giác mạc và thủng giác mạc thấp, không có tiền căn tăng nhãn áp, độ chênh giữa mảnh ghép và giác mạc nền $\geq 0,5$ mm^{93,97,99,194,195,197}.

Trong viêm loét giác mạc do nấm, mảnh ghép $\geq 8,0$ mm có nguy cơ thải ghép và glaucoma thứ phát cao hơn có ý nghĩa so với các mảnh ghép nhỏ hơn¹⁸³. Tác giả Sharma và cộng sự ghi nhận mảnh ghép $\geq 9,0$ mm làm tăng có ý nghĩa tỷ lệ nhiễm trùng tái phát và glaucoma sau mổ^{99,154}. Việc ghép giác mạc điều trị sớm hơn khi sang thương còn kích thước nhỏ, chưa thủng, chưa dính góc tiền phòng lan rộng có thể giúp giảm nguy cơ biến chứng tăng nhãn áp sau mổ^{93,194}. Tác giả Shree và cộng sự ghi nhận độ chênh giữa mảnh ghép và giác mạc nền $\geq 0,5$ mm giúp giảm nguy cơ tăng nhãn áp¹⁹⁵. Các biện pháp phòng ngừa tăng nhãn áp sau ghép giác mạc gồm: khâu nốt chỉ giác mạc đủ độ sâu trong nhu mô, phẫu thuật đồng thời tách dính góc, tạo hình móng trong trường hợp móng nhão, rửa sạch nhầy cuối cuộc mổ, khâu kín mép mô để hạn chế dò vết mổ, sử dụng steroids và thuốc dẫn dòng từ sau mổ¹⁹⁷.

4.3 Các yếu tố liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma

4.3.1 Yếu tố liên quan đến biến chứng trong mổ

Nên đảm bảo độ chênh trung bình giữa đường kính khoan giác mạc nền và đường kính ổ thâm nhiễm $\geq 0,5$ mm theo khuyến cáo để giảm nguy cơ biến chứng trong mổ^{48,177}. Tuy nhiên có một số trường hợp không thể đảm bảo được, ví dụ như mảnh ghép lớn từ rìa đến rìa, hoặc sang thương ngay sát rìa⁸².

Nếu giác mạc thủng và tiền phòng xẹp, nên ghép giác mạc điều trị trong vòng 24 đến 48 giờ để giảm thiểu biến chứng¹⁷³. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành ghép giác mạc điều trị trong vòng 48 giờ ở 81,1% mắt.

Đường kính lỗ thủng càng lớn, số lượng biến chứng trong và sau mổ càng nhiều⁹⁴. Biến chứng trong mổ thường gặp gồm rách bao thủy tinh thể và xuất huyết tiền phòng^{52,94,96,117}; chiếm tỷ lệ lần lượt 10,0% và 29,0% trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.2 Yếu tố liên quan đến biến chứng khuyết biểu mô lâu lành

Các tác giả Wilson và Bhandari ghi nhận mắt có mảnh ghép > 9,0 mm có nguy cơ khuyết biểu mô lâu lành cao hơn mắt có mảnh ghép kích thước nhỏ hơn^{98,198}. Các nguyên nhân khác gồm mảnh ghép > 9,0 mm, độc tính của thuốc trên bề mặt nhãn cầu, viêm mạn tính, bệnh lý toàn thân như đái tháo đường hay viêm khớp dạng thấp^{93,95,98,198}.

Nguyên nhân chính do thần kinh giác mạc bị cắt đứt trong quá trình khoan, và mật độ thần kinh giảm trong viêm loét giác mạc^{104,199}. Mô giác mạc chiếu tia gamma chỉ có thành phần chính là collagen, trong khi quá trình lành thương cần sự hiện diện của màng đáy biểu mô lẫn các hoạt chất trung gian tiết ra từ tế bào biểu mô và nhu mô giác mạc; Hậu quả dẫn đến kéo dài thời gian lành biểu mô^{16,17,84,200,201}.

Phương pháp điều trị gồm tăng liều nước mắt nhân tạo, huyết thanh tự thân, đặt kính tiếp xúc, khâu cò hoặc ghép màng ối^{11,18,20,21,93,120}. Nếu mắt hờ mi hoặc có tiền căn khiếm dưỡng thần kinh giác mạc, nên chủ động khâu cò đồng thời^{104,202}.

Các tác giả Wee và Seitz kết hợp ghép màng ối đồng thời với ghép giác mạc điều trị và hoàn toàn ghi nhận biến chứng^{11,140}. Có thể xem xét áp dụng để giảm nguy cơ khuyết biểu mô lâu lành. Tuy nhiên, màng ối có khuyết điểm đục nên khó phát hiện một số biến chứng trong đó có nhiễm trùng⁵⁴. Có thể khắc phục bằng cách tái khám thường xuyên và phát hiện thông qua các dấu hiệu gián tiếp: tăng cương tụ kết mạc, đau và nhìn mờ²⁰³. Một số phương pháp mới bao gồm: thuốc nhỏ yếu tố tăng trưởng thần kinh cenergermin với giá thành rất cao^{104,204}; và thuốc nhỏ insulin với giá thành hợp lý hơn, đã được chứng minh tăng lành biểu mô trong viêm loét giác mạc²⁰⁵.

4.3.3 Yếu tố liên quan đến biến chứng nhiễm trùng sau mổ

Tác giả Mundra và cộng sự ghi nhận đường kính sang thương lớn và đường kính mảnh ghép lớn là yếu tố nguy cơ của nhiễm trùng tái phát sau mổ ($p=0,007$ và $p=0,02$)⁹⁷. Tác giả Hood và cộng sự ghi nhận 22,7% trường hợp nhiễm trùng tái phát liên quan đến lỏng chỉ¹⁸⁴.

Nhiễm trùng tái phát có thể xảy ra trên mảnh ghép hoặc trên giác mạc nền của bệnh nhân^{115,116,117} do tác nhân vi sinh tồn đọng trong giác mạc nền và các cấu trúc nội nhãn¹⁰⁰. Tác nhân tái phát thường gặp nhất là nấm^{94,97,102}. Thời điểm tái phát có thể sớm hay muộn, dao động từ 2 đến 4 tuần sau mổ^{97,99,102}.

Nhiễm trùng mới có yếu tố nguy cơ quan trọng là khuyết biểu mô lâu lành⁹². Tác giả Berger và cộng sự ghi nhận 25,9% trường hợp khuyết biểu mô lâu lành diễn tiến nhiễm trùng¹⁰⁴. Tác giả Mundra và cộng sự ghi nhận thời điểm nhiễm trùng mới phát sinh trong vòng 1 tháng sau mổ⁹⁷. Tác nhân nhiễm trùng mới thường gặp là vi khuẩn⁹⁷. Cần tích cực điều trị khuyết biểu mô lâu lành, cũng như dùng kháng sinh phòng ngừa cho đến khi lành biểu mô hoàn toàn để phòng ngừa nhiễm trùng thêm tác nhân vi sinh mới sau mổ⁹³.

4.3.4 Yếu tố liên quan đến biến chứng tăng nhãn áp sau mổ

Cơ chế tăng nhãn áp sau ghép giác mạc điều trị gồm viêm và mũ tiền phòng làm dính và biến dạng góc tiền phòng²¹. Việc trì hoãn steroids làm tăng phản ứng viêm, có thể dẫn đến sự thay đổi cấu trúc tiền phòng do dính góc hoặc dính mỏng vào thủy tinh thể; từ đó gây phù giác mạc và tăng nhãn áp⁹⁷. Các yếu tố nguy cơ của tăng nhãn áp sau ghép giác mạc gồm: bệnh nhân lớn tuổi, thùng giác mạc, dính góc tiền phòng, chấn thương, kích thích mảnh ghép lớn và tình trạng glaucoma của mắt còn lại^{4,101,115,195}. Tác giả Goldberg và cộng sự báo cáo 71,0% bệnh nhân có tiền căn tăng nhãn áp sẽ có tăng áp ở giai đoạn đầu sau mổ^{195,206}.

Tác giả Li và cộng sự ghi nhận trong viêm loét giác mạc do nấm, mảnh ghép ≥ 8 mm có nguy cơ thải ghép và glaucoma thứ phát cao hơn có ý nghĩa so với các mảnh ghép nhỏ hơn¹⁸³. Tác giả Sharma và cộng sự ghi nhận tần suất glaucoma cao hơn ở mắt có mảnh ghép lớn và ở mắt loét giác mạc thùng^{102,154}.

Tỷ lệ tăng nhãn áp trong nghiên cứu chúng tôi khá cao, tương đương với các tác giả Roozbahani, Jain và Trần Công Anh^{52,93,115}. Nguyên nhân có thể vì các nghiên cứu đều trên bệnh nặng: tác giả Jain và cộng sự ghép giác mạc ở các mắt đã có chỉ định mức nội nhãn; hoặc nghiên cứu của các tác giả Roozbahani và Trần Công Anh có tỷ lệ thủng cao, lần lượt là 45,1% và 100,0%. Riêng nghiên cứu của chúng tôi có rất nhiều yếu tố nguy cơ đã được chứng minh có liên quan đến tăng nhãn áp sau ghép giác mạc điều trị: tăng nhãn áp (21,9%), chỉ định ghép là viêm loét giác mạc (100,0%), thủng giác mạc (100,0%), dính góc tiền phòng (81,8%), kích thước mảnh ghép lớn (54,1% mắt có mảnh ghép > 6,5 mm) và trì hoãn dùng steroids ở mắt nhiễm nấm (59,5%)^{4,97,115,195}.

Chỉ có một vài nghiên cứu có tỷ lệ thấp hơn. Tỷ lệ 11,1% của tác giả Berger và cộng sự có thể do tất cả các mắt đều được lấy thủy tinh thể và đặt kính nội nhãn¹⁰⁴. Nhóm tác giả cũng mô tả cách giúp giảm tác động lên góc tiền phòng trong trường hợp mảnh ghép lớn hoặc sang thương sát rìa: trong quá trình cắt bỏ mô giác mạc bệnh lý, đi lười kéo theo chiều ngang thay vì chiều dọc như thông thường để tăng diện tiếp xúc của mô nền và mảnh ghép, đồng thời giảm áp lực và co kéo lên góc tiền phòng khi khâu mảnh ghép¹⁰⁴. Tác giả Kasim và cộng sự ghi nhận mối liên hệ giữa đục thủy tinh thể và glaucoma¹⁰⁰. Các tác giả Mundra và Gumus có tỷ lệ thấp, lần lượt là 5,1% và 20,3%, có thể nhờ vào một số đặc điểm giúp giảm nguy cơ tăng nhãn áp: tỷ lệ viêm loét giác mạc và thủng giác mạc thấp, không có tiền căn tăng nhãn áp, độ chênh giữa mảnh ghép và giác mạc nền $\geq 0,5$ mm^{93,97,99,194,195,197}.

Việc ghép giác mạc điều trị sớm hơn khi sang thương còn kích thước nhỏ, chưa thủng, chưa dính góc tiền phòng lan rộng có thể giúp giảm nguy cơ biến chứng tăng nhãn áp sau mổ^{93,194}. Tác giả Shree và cộng sự ghi nhận độ chênh giữa mảnh ghép và giác mạc nền $\geq 0,5$ mm giúp giảm nguy cơ tăng nhãn áp¹⁹⁵. Các biện pháp phòng ngừa tăng nhãn áp sau ghép giác mạc được báo cáo trong y văn gồm: khâu nốt chỉ giác mạc đủ độ sâu trong nhu mô, phẫu thuật đồng thời tách dính góc, tạo hình móng trong trường hợp móng nhão, rửa sạch nhầy cuối cuộc mổ, khâu kín mép mổ để hạn chế dò vết mổ, sử dụng steroids và thuốc dẫn đồng tử sau mổ¹⁹⁷.

4.3.5 Yếu tố liên quan đến biến chứng tân mạch giác mạc sau mổ

Tác giả Yu và Shiuey ghi nhận các đặc điểm sau liên quan có ý nghĩa với thất bại và đục mảnh ghép sau mổ: tuổi bệnh nhân cao ($60,2 \pm 20,5$ tuổi), viêm loét giác mạc doạ thủng hoặc thủng, tiền căn mảnh ghép giác mạc thất bại trước đó, mất bù giác mạc do tăng nhãn áp hoặc do nguyên nhân khác, tân mạch giác mạc độ IV, dính góc tiền phòng, kính nội nhãn tiền phòng, mắt không có thủy tinh thể, tiền căn bệnh lý tại mắt (bong, chấn thương, tăng nhãn áp hoặc glaucoma, phẫu thuật bơm dầu silicone, phẫu thuật mắt khác) và tiền căn bệnh toàn thân (đái tháo đường, dị ứng cơ địa và bệnh tự miễn)^{151,181}. Các yếu tố nguy cơ khác gồm: tân mạch giác mạc, ghép giác mạc sát rìa, bệnh lý bề mặt nhãn cầu nặng, tác nhân vi sinh là herpes hoặc *Acanthamoeba*, tăng nhãn áp không kiểm soát, bệnh nhân không tuân thủ điều trị và bệnh nhân trẻ em¹⁵¹.

Giác mạc vốn không có mạch máu¹⁹⁰. Nguyên nhân chính gây ra tân mạch giác mạc gồm nhiễm trùng, đeo kính tiếp xúc thời gian dài, và phản ứng mạch máu với mảnh ghép giác mạc^{190,191}. Nghiên cứu của chúng tôi có 2 trong 3 nguyên nhân này, gồm nhiễm trùng (100,0%) và tân mạch trước mổ (75,7%) với 10,8% mất tân mạch độ IV. Tác giả Shiuey và cộng sự ghi nhận tân mạch giác mạc độ IV là yếu tố nguy cơ thất bại và đục mảnh ghép¹⁸¹.

Hiện nay thuốc nhỏ steroids là phương pháp chính để ức chế tạo tân mạch giác mạc. Việc trì hoãn dùng steroids sau ghép giác mạc điều trị, đặc biệt ở các mắt nhiễm nấm, có nguy cơ làm tăng tân mạch sau mổ^{49,97}. Các loại thuốc giúp ức chế tạo tân mạch khác bao gồm cyclosporine và thuốc kháng viêm không steroids, tuy nhiên chưa có nhiều bằng chứng²⁰⁷. Y văn đã có các báo cáo kết quả điều trị tân mạch thành công với thuốc chống yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (anti-vascular endothelial growth factor, VEGF) dạng thuốc nhỏ hoặc tiêm dưới kết mạc. Tuy nhiên cần nhiều bằng chứng hơn về phương pháp này^{37,190,208}. Màng ối cũng có tác dụng chống tân mạch²⁰⁹. Khuyết điểm của các phương pháp trên là chỉ có tác dụng trên các tân mạch đang tăng sinh, còn đối với các tân mạch đã có sẵn cần can thiệp phẫu thuật để điều trị triệt để, như: laser argon, đốt điện và liệu pháp quang động²⁰⁷.

4.4 Ưu điểm và khuyết điểm của nghiên cứu

Trước tình hình thiếu hụt mô giác mạc trên thế giới⁹, việc sử dụng các loại mô thay thế giác mạc tươi là điều tất yếu¹⁰, trong đó có giác mạc chiếu tia gamma^{11,12}. Đây là nghiên cứu về ghép giác mạc chiếu tia gamma với cỡ mẫu lớn hơn các nghiên cứu đã được công bố ($n = 37$ so với mẫu dao động từ 1 đến 26 mắt) và tập trung vào một nhóm bệnh lý là viêm loét giác mạc thủng^{11,18,20,21,90,118-121}. Với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi ít nhất 6 tháng, chúng tôi có thể mô tả chi tiết hơn các đặc điểm của bệnh nhân, kết quả điều trị, và thực hiện một số phép kiểm thống kê để tìm các mối tương quan. Tất cả các phẫu thuật viên đều được đào tạo từ cùng một người hướng dẫn nên có kỹ thuật và quy trình phẫu thuật giống nhau, tránh sai lệch do quá trình thực hiện.

Khuyết điểm của nghiên cứu là chưa có nhóm chứng để so sánh nên chưa đánh giá khách quan được hiệu quả của ghép giác mạc được chiếu tia gamma so với các phương pháp hiện tại. Bệnh nhân đến từ một trung tâm duy nhất nên chưa có tính đại diện cho cộng đồng. Trong tương lai, có thể tiến hành nghiên cứu với mẫu lớn hơn và đa trung tâm, có nhóm chứng so sánh với ghép rìa giác cùng mạc, ghép mảnh nhu mô để đánh giá hiệu quả điều trị.

KẾT LUẬN

Đây là nghiên cứu can thiệp lâm sàng hàng loạt ca không nhóm chứng thực hiện trên 37 mắt (37 bệnh nhân) tại Bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh.

1 Đặc điểm trước, trong và sau mổ của mắt viêm loét giác mạc có chỉ định ghép giác mạc chiếu tia gamma

- Bệnh nhân trung bình $54,9 \pm 13,6$ tuổi (34; 80); nam giới chiếm 75,7%; được theo dõi trung bình $13,0 \pm 6,5$ tháng (1; 30).
- Thời gian chờ phẫu thuật trung bình từ lúc khởi bệnh là $5,4 \pm 3,9$ tuần (1; 20) và từ lúc có chỉ định là $1,5 \pm 1,0$ ngày (0; 4).
- Trong 37 mắt, có 19 mắt (51,4%) đã phẫu thuật bảo tồn trước đó và 18 mắt (48,6%) chưa; với 37 mắt (100,0%) đã dùng thuốc kháng vi sinh trước đó.
- Đường kính mảnh ghép trung bình $7,5 \pm 1,5$ mm (4; 10,5). 100,0% mảnh ghép có kết quả soi tươi và nuôi cấy âm tính. Độ chênh khoan mảnh ghép – giác mạc nền trung bình $0,6 \pm 0,2$ mm (0; 1); trong đó các mảnh ghép $\geq 8,0$ mm có độ chênh 0,75 – 1,0 mm duy trì được độ cong sinh lý giác mạc.
- Tỷ lệ bảo tồn nhãn cầu theo phương pháp Kaplan Meier tại các thời điểm từ 1 tháng đến 6 tháng và từ 6 tháng đến 24 tháng lần lượt là 97,0% (KTC95%: 92,0 – 100,0) và 95,0% (KTC95%: 88,0 – 100,0).
- 100,0% mắt có thị lực $\geq$ sáng tối (+) sau mổ. Tỷ lệ mất mù loà theo phân độ của WHO giảm từ 94,6% trước mổ còn 88,5% vào 1 năm sau mổ.
- Biến chứng sau mổ thường gặp gồm khuyết biểu mô lâu lành (75,7%); đục thủy tinh thể tiến triển (64,9%); lỏng chỉ (56,8%); tăng nhãn áp (37,8%); nhuyễn mảnh ghép (32,4%) và nhiễm trùng sau mổ (21,6%). Đa số biến chứng có thời điểm xuất hiện trung bình trong vòng 3 tháng hậu phẫu.

2 Tính hiệu quả và tính an toàn của phương pháp ghép giác mạc chiếu tia gamma

- Tỷ lệ thành công tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, và từ 17 đến 28 tháng sau mổ lần lượt là 92,0% (KTC95%: 84,0 – 100,0), 86,0% (KTC95%: 76,0 – 100,0), 78,0% (KTC95%: 66,0 – 93,0) và 69,0% (KTC95%: 50,0 – 94,0).
- Tỷ lệ mắt được đánh giá an toàn tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng, và từ 3,5 đến 29 tháng lần lượt là 97,0% (KTC95%: 92,0 – 100,0), 92,0% (KTC95%: 83,0 – 100,0) và 89,0% (KTC95%: 79,0 – 100,0).

3 Các yếu tố liên quan đến kết quả ghép giác mạc chiếu tia gamma

- Biến chứng nhiễm trùng sau mổ liên quan có ý nghĩa với thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh ($p = 0,002$).
- Biến chứng loét biểu mô lâu lành liên quan có ý nghĩa với thời gian chờ phẫu thuật từ lúc khởi bệnh ($p = 0,035$), tân mạch giác mạc trước mổ ($p = 0,023$), đường kính sang thương ($p = 0,002$) và đường kính mảnh ghép ($p = 0,025$).
- Biến chứng tăng nhãn áp sau mổ liên quan có ý nghĩa với tiền căn tăng nhãn áp ($p = 0,035$).

KIẾN NGHỊ

- Ghép giác mạc điều trị sớm để giảm biến chứng và tăng khả năng thành công.
- Giác mạc chiếu tia gamma đường kính $\geq 8,0$ mm nên có chên khoan mảnh ghép – giác mạc nền 0,75 – 1,0 mm để đảm bảo độ cong giác mạc sinh lý.
- Phối hợp ghép màng ối đồng thời với ghép giác mạc chiếu tia gamma để giảm tỷ lệ biến chứng khuyết biểu mô lâu lành.
- Tái khám thường xuyên trong 3 tháng đầu để phát hiện sớm biến chứng.

ĐỀ XUẤT

- Tiến hành nghiên cứu ghép giác mạc chiếu tia gamma với mẫu lớn hơn, có nhóm chứng so sánh với các phương pháp hiện tại (ghép màng ối, ghép rìa giác củng mạc, ghép mảnh nhu mô) để đánh giá hiệu quả điều trị.
- Tiến hành nghiên cứu ghép giác mạc quang học ở các bệnh nhân đã ghép giác mạc chiếu tia gamma để đánh giá hiệu quả bảo tồn cấu trúc tiền phòng và hiệu quả cải thiện thị lực.
- Chuyển giao công nghệ xử lý mô giác mạc với tia gamma để tận dụng nguồn giác mạc trong nước.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. **Dương Nguyễn Việt Hương**, Nguyễn Tiến Đạt, Phạm Nguyên Huân, cs. Đặc điểm các tác nhân vi sinh ở bệnh nhân ghép giác mạc được chiếu tia Gamma. *Tạp chí Y học Việt Nam*. (2024);536(1B):142-144.
2. **Dương Nguyễn Việt Hương**, Nguyễn Thị Trúc Mai, Phạm Nguyên Huân, cs. Khảo sát các phương pháp xét nghiệm vi sinh ở bệnh nhân ghép giác mạc được chiếu tia Gamma. *Tạp chí Y học Việt Nam*. (2024);536(1B):290-292.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, Said DG, Dua HS. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance [published correction appears in Eye (Lond). 2021 Oct;35(10):2908]. *Eye (Lond)*. 2021;35(4):1084-1101. doi:10.1038/s41433-020-01339-3
2. Whitcher JP, Srinivasan M, Upadhyay MP. Corneal blindness: a global perspective. *Bull World Health Organ*. 2001;79(3):214-221.
3. Sharma A, Kaur R, Kumar S, et al. Fibrin glue versus N-butyl-2-cyanoacrylate in corneal perforations. *Ophthalmology*. 2003;110(2):291-298. doi:10.1016/S0161-6420(02)01558-0.
4. Hanada K, Shimazaki J, Shimmura S, Tsubota K. Multilayered amniotic membrane transplantation for severe ulceration of the cornea and sclera. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(3):324-331. doi:10.1016/s0002-9394(00)00825-4.
5. Verdier DD, Rosenberg ED, Donnenfeld ED. Therapeutic keratoplasty. In: Mannis M, Holland E, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. 5th ed. Saunders/Elsevier; 2022:1431-1444.
6. Gheorghe A, Pop M, Burcea M, Serban M. New clinical application of amniotic membrane transplant for ocular surface disease. *J Med Life*. 2016;9(2):177-179.
7. Williams KA, Lowe M, Bartlett C, Kelly TL, Coster DJ; All Contributors. Risk factors for human corneal graft failure within the Australian corneal graft registry. *Transplantation*. 2008;86(12):1720-1724. doi:10.1097/TP.0b013e3181903b0a
8. Yao YF, Zhang YM, Zhou P, Zhang B, Qiu WY, Tseng SC. Therapeutic penetrating keratoplasty in severe fungal keratitis using cryopreserved donor corneas. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(5):543-547. doi:10.1136/bjo.87.5.543
9. Eye Bank Association of America. *2022 Eye Banking Statistical Report*. Eye Bank Association of America; 2023.

10. Eye Bank Association of America. *Eye Bank Association of America Medical Standards 2022*. Eye Bank Association of America; 2022.
11. Wee SW, Choi SU, Kim JC. Deep anterior lamellar keratoplasty using irradiated acellular cornea with amniotic membrane transplantation for intractable ocular surface diseases. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(2):79-85. doi:10.3341/kjo.2015.29.2.79
12. Pels E, Beele H, Claerhout I. Eye bank issues: II. Preservation techniques: warm versus cold storage. *Int Ophthalmol*. 2008;28(3):155-163. doi:10.1007/s10792-007-9086-1
13. Chae JJ, Choi JS, Lee JD, et al. Physical and Biological Characterization of the Gamma-Irradiated Human Cornea. *Cornea*. 2015;34(10):1287-1294. doi:10.1097/ICO.0000000000000555
14. Ekici F, Moster MR, Cvintal V, Hu WD, Waisbourd M. Tube shunt coverage with gamma-irradiated cornea allograft (VisionGraft). *Clin Ophthalmol*. 2015;9:751-755. Published 2015 May 4. doi:10.2147/OPTH.S78803
15. Daoud YJ, Smith R, Smith T, Akpek EK, Ward DE, Stark WJ. The intraoperative impression and postoperative outcomes of gamma-irradiated corneas in corneal and glaucoma patch surgery. *Cornea*. 2011;30(12):1387-1391. doi:10.1097/ICO.0b013e31821c9c09
16. Calhoun WR, Akpek EK, Weiblinger R, Ilev IK. Evaluation of broadband spectral transmission characteristics of fresh and gamma-irradiated corneal tissues. *Cornea*. 2015;34(2):228-234. doi:10.1097/ICO.0000000000000323
17. Stevenson W, Cheng SF, Emami-Naeini P, et al. Gamma-irradiation reduces the allogenicity of donor corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(11):7151-7158. Published 2012 Oct 1. doi:10.1167/iovs.12-9609
18. Utine CA, Tzu JH, Akpek EK. Lamellar keratoplasty using gamma-irradiated corneal lenticules. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(1):170-174.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.08.007

19. Chaurasia S, Das S, Roy A. A review of long-term corneal preservation techniques: Relevance and renewed interests in the COVID-19 era. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(7):1357-1363. doi:10.4103/ijo.IJO_1505_20
20. Mathews PM, Fogla R, Samayoa E, VanCourt S, Akpek EK. Long-term clinical outcomes of keratoplasty using gamma-irradiated corneal lenticules. *BMJ Open Ophthalmol.* 2019;4(1):e000396. Published 2019 Nov 10. doi:10.1136/bmjophth-2019-000396
21. Corrales GA, S SJ, Kallakury B. Therapeutic Penetrating Keratoplasty Using Full-Thickness Gamma-Irradiated Sterile Cornea Tissue (VisionGraft®). *OW-011 Rev A.* 2015.
22. Honig MA, Rapuano CJ. Management of corneal perforations. In: Mannis M, Holland E, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management.* 5th ed. Saunders/Elsevier; 2022:1414-1430.
23. Jhanji V, Young AL, Mehta JS, Sharma N, Agarwal T, Vajpayee RB. Management of corneal perforation. *Surv Ophthalmol.* 2011;56(6):522-538.
24. Moorthy S, Jhanji V, Constantinou M, Beltz J, Graue-Hernandez EO, Vajpayee RB. Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in corneal perforations secondary to herpetic keratitis. *Cornea.* 2010;29(9):971-975. doi:10.1097/ICO.0b013e3181cbfa13
25. Lê Anh Tâm. Nghiên cứu tình hình viêm loét giác mạc tại Bệnh viện Mắt Trung ương trong 10 năm (1998 – 2007). Luận văn thạc sĩ Y học chuyên ngành Nhãn khoa. Trường Đại học Y Hà Nội. 2008.
26. Vũ Hoàng Việt Chi. Viêm loét giác mạc nhiễm trùng tại bệnh viện Mắt Trung Ương: Đặc điểm lâm sàng và vi sinh. *Tạp chí Nhãn khoa Việt Nam.* 2012;29: tr. 28-34.
27. Nguyễn Thị Quỳnh Như. Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh viêm loét giác mạc do nấm và vi khuẩn. *Luận văn thạc sĩ Y học chuyên ngành Nhãn khoa.* Trường Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh. 2014.

28. Trần Ngọc Huy. Khảo sát tác nhân viêm loét giác mạc nhiễm trùng tại bệnh viện Mắt Thành phố Hồ Chí Minh. *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú chuyên ngành Nhân khoa*. Trường Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh. 2020.
29. Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the Management of Infectious Keratitis. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1678-1689. doi:10.1016/j.ophttha.2017.05.012
30. Ung L, Bispo PJM, Shanbhag SS, Gilmore MS, Chodosh J. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(3):255-271. doi:10.1016/j.survophthal.2018.12.003
31. Khor WB, Prajna VN, Garg P, et al. The Asia Cornea Society Infectious Keratitis Study: A Prospective Multicenter Study of Infectious Keratitis in Asia. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:161-170. doi:10.1016/j.ajo.2018.07.040
32. Moshirfar M, Somani SN, Shmunes KM, et al. A Narrative Review of Microsporidial Infections of the Cornea. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(2):265-278. doi:10.1007/s40123-020-00243-z
33. Xie L, Zhai H, Dong X, Shi W. Primary diseases of corneal perforation in Shandong Province, China: a 10-year retrospective study. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(4):662-666. doi:10.1016/j.ajo.2007.12.020
34. Xie L, Zhai H, Shi W. Penetrating keratoplasty for corneal perforations in fungal keratitis. *Cornea*. 2007;26(2):158-162. doi:10.1097/01.ico.0000248381.24519.0d
35. Lalitha P, Prajna NV, Kabra A, Mahadevan K, Srinivasan M. Risk factors for treatment outcome in fungal keratitis. *Ophthalmology*. 2006;113(4):526-530. doi:10.1016/j.ophttha.2005.10.063
36. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, et al. Predictors of Corneal Perforation or Need for Therapeutic Keratoplasty in Severe Fungal Keratitis: A Secondary Analysis of the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(9):987-991. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.2914

37. Sharma N, Sachdev R, Jhanji V, Titiyal JS, Vajpayee RB. Therapeutic keratoplasty for microbial keratitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(4):293-300. doi:10.1097/ICU.0b013e32833a8e23
38. Batta P, Goldstein MH. Severe pseudomonal keratitis in an infrequent daily disposable contact lens wearer. *Eye Contact Lens*. 2010;36(3):181-182. doi:10.1097/ICL.0b013e3181da2339
39. Chen WL, Wu CY, Hu FR, Wang IJ. Therapeutic penetrating keratoplasty for microbial keratitis in Taiwan from 1987 to 2001. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):736-743. doi:10.1016/j.ajo.2003.11.010
40. Killingsworth DW, Stern GA, Driebe WT, Knapp A, Dragon DM. Results of therapeutic penetrating keratoplasty. *Ophthalmology*. 1993;100(4):534-541. doi:10.1016/s0161-6420(13)31631-5
41. Titiyal JS, Negi S, Anand A, Tandon R, Sharma N, Vajpayee RB. Risk factors for perforation in microbial corneal ulcers in north India. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(6):686-689. doi:10.1136/bjo.2005.079533
42. Foster CS, Duncan J. Penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Am J Ophthalmol*. 1981;92(3):336-343. doi:10.1016/0002-9394(81)90522-5
43. Sabater-Cruz N, Figueras-Roca M, González Ventosa A, Padró-Pitarch L, Tort J, Casaroli-Marano RP. Current clinical application of sclera and amniotic membrane for ocular tissue bio-replacement. *Cell Tissue Bank*. 2020;21(4):597-603. doi:10.1007/s10561-020-09848-x
44. Deshmukh R, Stevenson LJ, Vajpayee R. Management of corneal perforations: An update. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(1):7-14. doi:10.4103/ijo.IJO_1151_19
45. Khanna RC, Garg P, Rao GN. Corneal diseases in the developing world. In: Mannis M, Holland E, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*.
46. Sharma S, Kunitomo DY, Gopinathan U, Athmanathan S, Garg P, Rao GN. Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis: a survey of eight years of laboratory

- experience. *Cornea*. 2002;21(7):643-647. doi:10.1097/00003226-200210000-00002
47. Nguyễn Ngọc Anh Tú. Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của viêm loét giác mạc do vi nấm. *Luận văn Thạc sĩ Y khoa*. Trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2016.
 48. Kaye S, Tuft S, Neal T, et al. Bacterial susceptibility to topical antimicrobials and clinical outcome in bacterial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(1):362-368. doi:10.1167/iovs.09-3933
 49. Vemuganti GK, Murthy SI, Das S. Update on pathologic diagnosis of corneal infections and inflammations. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2011;18(4):277-284. doi:10.4103/0974-9233.90128
 50. Stamate AC, Tătaru CP, Zemba M. Update on surgical management of corneal ulceration and perforation. *Rom J Ophthalmol*. 2019;63(2):166-173.
 51. Singh R, Umapathy T, Abedin A, Eatamadi H, Maharajan S, Dua HS. Choroidal detachment in perforated corneal ulcers: frequency and management. *Br J Ophthalmol*. 2006 Sep;90(9):1111-4. doi: 10.1136/bjo.2005.088732.
 52. Jain R, Bhutia KL, Mohan N, Gupta CKC, Ghai A. Outcome of Therapeutic Keratoplasty in Hopeless Microbial Keratitis Cases Otherwise Advised Evisceration. *Cornea*. 2018;37(2):151-155. doi:10.1097/ICO.0000000000001432
 53. Dua HS, Gomes JA, King AJ, Maharajan VS. The amniotic membrane in ophthalmology. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(1):51-77. doi:10.1016/j.survophthal.2003.10.004.
 54. Krysik K, Dobrowolski D, Wylegala E, Lyssek-Boron A. Amniotic Membrane as a Main Component in Treatments Supporting Healing and Patch Grafts in Corneal Melting and Perforations. *J Ophthalmol*. 2020;2020:4238919. Published 2020 Feb 14. doi:10.1155/2020/4238919
 55. Bouazza M, Bensemlali AA, Elbelhadji M, et al. Perforations cornéennes non traumatiques: modalités thérapeutiques. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(5):395-402.

56. Kusano M, Mohamed YH, Uematsu M, Inoue D, Harada K, Tang D, Kitaoka T. Whole Corneal Descemetocoele. *Medicina*. 2023; 59(10):1780. doi:10.3390/medicina59101780
57. Rozycki R, Nowak-Gospodarowicz I, Bialas D, Pawlik R, Rekas M. Sclerokeratoplasty as the Therapy for Corneal Perforation due to Exposure and Neurotrophic Keratopathy. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2014;2014:467249. doi:10.1155/2014/467249.
58. Vanathi M, Sharma N, Titiyal JS, Tandon R, Vajpayee RB. Tectonic grafts for corneal thinning and perforations. *Cornea*. 2002;21(8):792-797. doi:10.1097/00003226-200211000-00013
59. Kate A, Vyas S, Bafna RK, Sharma N, Basu S. Tenon's Patch Graft: A Review of Indications, Surgical Technique, Outcomes and Complications. *Semin Ophthalmol*. 2022;37(4):462-470. doi:10.1080/08820538.2021.2017470
60. Webster RG Jr, Slansky HH, Refojo MF, Boruchoff SA, Dohlman CH. The use of adhesive for the closure of corneal perforations. Report of two cases. *Arch Ophthalmol*. 1968;80(6):705-709. doi:10.1001/archopht.1968.00980050707004
61. Sharma A, Sharma N, Basu S, et al. Tissue Adhesives for the Management of Corneal Perforations and Challenging Corneal Conditions. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:209-223. Published 2023 Jan 15. doi:10.2147/OPTH.S394454
62. Yin J, Singh RB, Al Karmi R, Yung A, Yu M, Dana R. Outcomes of Cyanoacrylate Tissue Adhesive Application in Corneal Thinning and Perforation. *Cornea*. 2019;38(6):668-673. doi:10.1097/ICO.0000000000001919
63. Lekskul M, Fracht HU, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Nontraumatic corneal perforation. *Cornea*. 2000;19(3):313-319. doi:10.1097/00003226-200005000-00011
64. Raj A, Dhasmana R, Bahadur H. Morphological and functional outcome of N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive application in corneal perforations. *Nepal J Ophthalmol*. 2020;12(23):56-65. doi:10.3126/nepjoph.v12i1.25003

65. AlMaazmi A, Said DG, Messina M, AlSaadi A, Dua HS. Mechanism of fluid leak in non-traumatic corneal perforations: an anterior segment optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(9):1304-1309. doi:10.1136/bjophthalmol-2019-315098
66. Lacorzana, J. Amniotic membrane, clinical applications and tissue engineering. Review of its ophthalmic use. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* 2020, 95, 15–23.
67. Lacorzana J, Campos A, Brocal-Sánchez M, et al. Visual Acuity and Number of Amniotic Membrane Layers as Indicators of Efficacy in Amniotic Membrane Transplantation for Corneal Ulcers: A Multicenter Study. *J Clin Med.* 2021;10(15):3234. Published 2021 Jul 22. doi:10.3390/jcm10153234
68. Lee SH, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for persistent epithelial defects with ulceration. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(3):303-312. doi:10.1016/s0002-9394(14)70125-4.
69. Sharma A, Mohan K, Sharma R, Nirankari VS. Scleral Patch Graft Augmented Cyanoacrylate Tissue Adhesive for Treatment of Moderate-Sized Noninfectious Corneal Perforations (3.5-4.5 mm). *Cornea.* 2013;32(10):1326-1330.
70. Min Klimesova Y, Nemcokova M, Netukova M, et al. Corneal stromal lenticule transplantation for the treatment of corneal ulcers. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2024;168(1):55-61. doi:10.5507/bp.2023.004
71. Nguyễn Phát Trước Tiên, Đinh Hữu Vân Quỳnh, Đỗ Quốc Hiệp, Diệp Hữu Thắng, Đoàn Kim Thành, Lê Minh Tuấn. Nghiên cứu ghép mảnh nhu mô giác mạc trong điều trị biến chứng thủng do viêm loét giác mạc. *Tạp Chí Y Học Việt Nam.* 2023;532(1b):214-218.
72. Fan J, Wang M, Zhong F. Improvement of Amniotic Membrane Method for the Treatment of Corneal Perforation. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1693815. doi:10.1155/2016/1693815
73. Jiang Y, Li Y, Liu XW, Xu J. A Novel Tectonic Keratoplasty with Femtosecond Laser Intrastromal Lenticule for Corneal Ulcer and Perforation. *Chin Med J (Engl).* 2016;129(15):1817-1821. doi:10.4103/0366-6999.186639

74. Phạm Ngọc Đông, Hoàng Minh Châu, Phạm Thị Khánh Vân. Kết quả bước đầu điều trị viêm loét giác mạc nặng bằng phẫu thuật ghép giác mạc. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*. 2006;45(5):51-55.
75. Goweida MB, Mahmoud S, Sobhy M, Liu C. Deep Anterior Lamellar Keratoplasty with Large Descemet's Membrane Perforation: Should We Stop Conversion to Penetrating Keratoplasty?. *J Curr Ophthalmol*. 2021;33(2):171-176. Published 2021 Jul 5. doi:10.4103/2452-2325.303199
76. Muraine M, Calenda E, Watt L, et al. Peribulbar anaesthesia during keratoplasty: a prospective study of 100 cases. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(1):104-109. doi:10.1136/bjo.83.1.104
77. Vajpayee RB, Melki SA, Sharma N. Technique of penetrating keratoplasty. In: Corneal Transplantation. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd.; 2002:56-67.
78. Zhang C, Xu J. Indications for penetrating keratoplasty in East China, 1994-2003. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(10):1005-1009. doi:10.1007/s00417-005-1167-0
79. Hoàng Minh Châu, Nguyễn Xuân Hiệp, Lê Ngọc Lân, Phạm Ngọc Đông. Ghép giác mạc điều trị: 250 trường hợp ghép với đường kính lớn. *Y học thực hành*. 2004;480 (5):51-54.
80. Rovere MR, Ouillon C, Salmon D, Haftek M, Damour O, Auxenfans C. Development and characterization of Lyophilized Transparized Decellularized stroma as a replacement for living cornea in deep anterior lamellar keratoplasty. *Cell Tissue Bank*. 2019;20(1):49-59. doi:10.1007/s10561-018-9742-x
81. Quantock AJ, Verity SM, Schanzlin DJ. Organization of collagen in the lyophilized cornea. *J Refract Surg*. 1997;13(2):167-170. doi:10.3928/1081-597X-19970301-14
82. Kim MK, Hara H. Current status of corneal xenotransplantation. *Int J Surg*. 2015;23(Pt B):255-260. doi:10.1016/j.ijsu.2015.07.685

83. Watsky MA, McDermott ML, Edelhauser HF. In vitro corneal endothelial permeability in rabbit and human: the effects of age, cataract surgery and diabetes. *Exp Eye Res.* 1989;49(5):751-767. doi:10.1016/s0014-4835(89)80036-3
84. Miekka SI, Forng RY, Rohwer RG, et al. Inactivation of viral and prion pathogens by gamma-irradiation under conditions that maintain the integrity of human albumin. *Vox Sang.* 2003;84(1):36-44. doi:10.1046/j.1423-0410.2003.00256.x
85. Gouk SS, Lim TM, Teoh SH, Sun WQ. Alterations of human acellular tissue matrix by gamma irradiation: histology, biomechanical property, stability, in vitro cell repopulation, and remodeling. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2008;84(1):205-217. doi:10.1002/jbm.b.30862
86. Feldmann F, Shupert WL, Haddock E, Twardoski B, Feldmann H. Gamma Irradiation as an Effective Method for Inactivation of Emerging Viral Pathogens. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(5):1275-1277. doi:10.4269/ajtmh.18-0937
87. Chan TC, Agarwal T, Vajpayee RB, Jhanji V. Cross-linking for microbial keratitis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(4):348-352. doi:10.1097/ICU.0000000000000271
88. Garg P, Das S, Roy A. Collagen Cross-linking for Microbial Keratitis. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2017;24(1):18-23. doi:10.4103/meajo.MEAJO_305_16
89. Griffith M, Jackson WB, Lagali N, Merrett K, Li F, Fagerholm P. Artificial corneas: a regenerative medicine approach. *Eye (Lond).* 2009;23(10):1985-1989. doi:10.1038/eye.2008.409
90. Sharma A, Sharma R, Aggarwal S, Nirankari VS. Gamma-irradiated corneas for therapeutic penetrating keratoplasty, anterior lamellar keratoplasty, and sclera for glaucoma valve surgery. *IHOPE J Ophthalmol.* 2024;3:3-9. doi:10.25259/IHOPEJO_12_2022
91. Chae JJ, Ambrose WM, Espinoza FA, et al. Regeneration of corneal epithelium utilizing a collagen vitrigel membrane in rabbit models for corneal stromal wound

- and limbal stem cell deficiency. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(1):e57-e66. doi:10.1111/aos.12503
92. Raj A, Bahadur H, Dhasmana R. Outcome of therapeutic penetrating keratoplasty in advanced infectious keratitis. *J Curr Ophthalmol.* 2018;30(4):315-320. Published 2018 Apr 26. doi:10.1016/j.joco.2018.04.001
93. Roozbahani M, Hammersmith KM, Nagra PK, Ma JF, Rapuano CJ. Therapeutic Penetrating Keratoplasty: A Retrospective Review. *Eye Contact Lens.* 2018;44 Suppl 2:S433-S441. doi:10.1097/ICL.0000000000000522
94. Doğan C, Arslan OŞ. Outcomes of Therapeutic and Tectonic Penetrating Keratoplasty in Eyes with Perforated Infectious Corneal Ulcer. *Turk J Ophthalmol.* 2019;49(2):55-60. doi:10.4274/tjo.galenos.2018.06937
95. Roozbahani M, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Nagra PK, Zhang Q. Therapeutic penetrating keratoplasty for acanthamoeba keratitis: a review of cases, complications and predictive factors. *Int Ophthalmol.* 2019;39(12):2889-2896. doi:10.1007/s10792-019-01137-1
96. Laurik KL, Szentmáry N, Daas L, Langenbucher A, Seitz B. Early Penetrating Keratoplasty À Chaud May Improve Outcome in Therapy-Resistant Acanthamoeba Keratitis. *Adv Ther.* 2019;36(9):2528-2540. doi:10.1007/s12325-019-01031-3
97. Mundra J, Dhakal R, Mohamed A, et al. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty in 198 eyes with fungal keratitis. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(10):1599-1605. doi:10.4103/ijo.IJO_1952_18
98. Bhandari S, Gurung R, Bajracharya L. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty. *Postgrad Med J NAMS.* 2020;20(2):46-50.
99. Gümüş G, Kırgız A, Yıldırım Y, et al. Prognostic Factors Affecting Graft Survival in Patients Undergoing Penetrating Keratoplasty for Infectious Keratitis. *Turk J Ophthalmol.* 2020;50(6):324-331. doi:10.4274/tjo.galenos.2020.35305

100. Kasım B, Koçluk Y. Long-term outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty for microbial keratitis in a tertiary care center in Turkey. *Int Ophthalmol.* 2020;40(12):3513-3519. doi:10.1007/s10792-020-01538-7
101. Liu HY, Chu HS, Wang IJ, Chen WL, Hou YC, Hu FR. Clinical features and outcomes of Acanthamoeba keratitis in a tertiary hospital over 20- year period. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(1 Pt 2):211-217. doi:10.1016/j.jfma.2019.04.011
102. Tew TB, Chu HS, Hou YC, Chen WL, Wang IJ, Hu FR. Therapeutic penetrating keratoplasty for microbial keratitis in Taiwan from 2001 to 2014. *J Formos Med Assoc.* 2020;119(6):1061-1069. doi:10.1016/j.jfma.2019.09.016
103. Sourlis C, Seitz B, Roth M, Hamon L, Daas L. Outcomes of Severe Fungal Keratitis Using in vivo Confocal Microscopy and Early Therapeutic Penetrating Keratoplasty. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:2245-2254. Published 2022 Jul 12. doi:10.2147/OPTH.S358709
104. Berger T, Seitz B, Flockerzi E, Suffo S, Daas L. Indications and Results of Emergency Penetrating Keratoplasty With Simultaneous Cataract Surgery ("Triple-PKP à Chaud"). *Cornea.* 2023;42(3):272-279. doi:10.1097/ICO.0000000000003035
105. Christy JS, Mathews P, Ravisankar R, Akpek EK. Long-term outcomes of therapeutic corneal transplants performed in a tertiary eye care hospital in South India. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(9):3171-3177. doi:10.4103/IJO.IJO_1344_23
106. Kate A, Thigale U, Ponnampati LP, et al. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty in *Pythium insidiosum* keratitis managed with a combination of antibiotics. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(5):1868-1874. doi:10.4103/IJO.IJO_2862_22
107. Veugen JMJ, Dunker SL, Wolffs PFG, et al. Corneal Transplantation for Infectious Keratitis: A Prospective Dutch Registry Study. *Cornea.* 2023;42(11):1414-1421. doi:10.1097/ICO.0000000000003218
108. Yang Y, Kang Q, Lian H, Qi W, Cao D, Yao X. A novel technique of penetrating keratoplasty to prevent intraocular contents extrusion for infectious keratitis. *BMC*

- Ophthalmol.* 2023;23(1):323. Published 2023 Jul 17. doi:10.1186/s12886-023-03025-w
109. Zhang T, Xie L, Dong Y, Cheng J. Therapeutic keratoplasty for severe Acanthamoeba keratitis: risk factors, clinical features, and outcomes of postoperative recurrence. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2023;261(5):1299-1309. doi:10.1007/s00417-022-05883-4
 110. Qi X, Mao H, Liu J, et al. Comparison of therapeutic effects between big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for medically unresponsive Acanthamoeba keratitis. *BMC Infect Dis.* 2024;24(1):276. Published 2024 Mar 4. doi:10.1186/s12879-024-09147-w
 111. Hoàng Minh Châu. Nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm phương pháp ghép giác mạc nông-xuyên. Đại Học Y Hà Nội; 1992.
 112. Lê Minh Thông. Ghép giác mạc phần tự thân để điều trị lỗ thủng giác mạc nhỏ do loét gây ra (nghiên cứu qua 12 trường hợp). *Tài liệu y dược học.* 1994: tr. 21-23.
 113. Phạm Ngọc Đông, Hoàng Minh Châu. Thái ghép sau ghép giác mạc điều trị. *Y học Việt Nam.* 2008;1(6):16-19.
 114. Phạm Ngọc Đông, Hoàng Thị Minh Châu. Tăng nhãn áp sau ghép giác mạc điều trị. *Y học Việt Nam.* 2008;5(1):34-38.
 115. Trần Công Anh. Đánh giá hiệu quả điều trị ghép giác mạc bảo tồn trên bệnh nhân viêm loét giác mạc thủng tại bệnh viện Mắt TPHCM. *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú chuyên ngành Nhãn khoa.* Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch. 2021
 116. Nguyễn Thế Hồng. Nghiên cứu điều trị viêm loét giác mạc nhiễm trùng bằng phẫu thuật ghép giác mạc lớp trước sâu. *Luận văn Tiến sĩ Y học chuyên ngành Nhãn Khoa.* Trường Đại Học Y Hà Nội. 2022.
 117. Nguyễn Thị Vân Quỳnh, Lê Xuân Cung, Trần Khánh Sâm, Dương Mai Nga. Kết quả điều trị viêm loét giác mạc do Microsporidia bằng phẫu thuật ghép giác mạc xuyên. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022;521(1):281-286.

118. Černák A, Kakoulidis K, Černák M. Anterior lamellar keratoplasty using gamma-irradiated corneal graft: An innovative approach regarding ALK. *South-East European Journal of Ophthalmology*. 2015;1(1):4-6.
119. Davis BM, Clabeaux C, Vlasov A, Houghtaling P. Gamma-Irradiated Cornea in Combat-related Ocular Trauma. *Mil Med*. 2021;186(7-8):e840-e842. doi:10.1093/milmed/usaa479
120. Al-Swailem SA, AlHilali S, Maktabi AMY. Acute Sterile Keratolysis After Deep Anterior Lamellar Keratoplasty in a Patient With Keratoconus: A Case Report. *Cornea*. 2023;42(9):1183-1186. doi:10.1097/ICO.0000000000003271
121. Kechyants S, Ginoyan O, Kambulyan L, Hambardzumyan A, Hovakimyan A. Our experience of gamma-irradiated sterile cornea allograft surgery. *Armenian Journal of Health & Medical Sciences*. 2023;3(1):61-66. doi:10.54235/27382737-2023.v3.1-61.
122. Hong AR, Zhao H, Huang AJW. Bacterial keratitis. In: Mannis M, Holland E, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. 5th ed. Saunders/Elsevier; 2022:802-824.
123. Miller D, Galor A, Alfonso EC. Fungal Keratitis. In: Mannis M, Holland E, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. 5th ed. Saunders/Elsevier; 2022:880-895.
124. Holland E, Vislisel JM, Schwartz GS. Herpes simplex keratitis. In: Mannis M, Holland E, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. 5th ed. Saunders/Elsevier; 2022:832-860.
125. Petrillo F, Pignataro D, Lavano MA, et al. Current Evidence on the Ocular Surface Microbiota and Related Diseases. *Microorganisms*. 2020;8(7):1033. Published 2020 Jul 13. doi:10.3390/microorganisms8071033
126. Nofal N, Darvish-Zargar M. Nontuberculous mycobacteria keratitis. In: Mannis M, Holland E, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management*. 5th ed. Saunders/Elsevier; 2022:825-831.

127. Yong GY, Mohamed-Noor J, Salowi MA, Adnan TH, Zahari M. Risk factors affecting cataract surgery outcome: The Malaysian cataract surgery registry. *PLoS One*. 2022;17(9):e0274939. Published 2022 Sep 21. doi:10.1371/journal.pone.0274939
128. Lai SC, Loh EW, Chiou DI, Hong CT. Efficacy and safety of anti-vascular endothelial growth factor agents on corneal neovascularization: A meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2023;11(30):7337-7349. doi:10.12998/wjcc.v11.i30.7337
129. Arbabi EM, Kelly RJ, Carrim ZI. Corneal ulcers in general practice. *Br J Gen Pract*. 2018;68(666):49-50. doi:10.3399/bjgp17X694385
130. Roper-Hall MJ. Thermal and chemical burns. *Trans Ophthalmol Soc U K (1962)*. 1965;85:631-653.
131. Seitz B, Das S, Sauer R, Mena D, Hofmann-Rummelt C. Amniotic membrane transplantation for persistent corneal epithelial defects in eyes after penetrating keratoplasty. *Eye (Lond)*. 2009;23(4):840-848. doi:10.1038/eye.2008.140
132. Xue CC, Li SS, Miao JH, Wu SF, Tian XL, Zhang C. A pilot study of the precision of digital intraocular pressure measurement during vitrectomy. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(10):1574-1579. Published 2020 Oct 18. doi:10.18240/ijo.2020.10.10
133. Wolvaardt E, Stevens S. Measuring intraocular pressure. *Community Eye Health*. 2019;32(107):56-57.
134. Rigas B, Huang W, Honkanen R. NSAID-induced corneal melt: Clinical importance, pathogenesis, and risk mitigation. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(1):1-11. doi:10.1016/j.survophthal.2019.07.001
135. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(6):831-836. doi:10.1001/archopht.1993.01090060119035

136. Aironi VD, Gandage SG. Pictorial essay: B-scan ultrasonography in ocular abnormalities. *Indian J Radiol Imaging*. 2009;19(2):109-115. doi:10.4103/0971-3026.50827
137. Kernt M, Kampik A. Endophthalmitis: Pathogenesis, clinical presentation, management, and perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:121-135. Published 2010 Mar 24. doi:10.2147/opth.s6461
138. Tripathy K, Chawla R, Temkar S, et al. Phthisis Bulbi-a Clinicopathological Perspective. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(6):788-803. doi:10.1080/08820538.2018.1477966
139. Vijayan A, Aggarwal A, S Khurana PR, Sinha T. Rehabilitation of Phthisis Bulbi using Thick Scleral Shell Prosthesis. *Int J Appl Basic Med Res*. 2022;12(3):217-219. doi:10.4103/ijabmr.ijabmr_699_21
140. Seitz B, Das S, Sauer R, Hofmann-Rummelt C, Beckmann MW, Kruse FE. Simultaneous amniotic membrane patch in high-risk keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(3):269-272. doi:10.1097/ICO.0b013e3181eae8ea
141. Li H, Dong M, Zhou Q, et al. Corneal calcification of acellular porcine corneal stroma following lamellar keratoplasty. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(2):164-174. doi:10.1111/aos.14665
142. Mártonyi CL. Chapter 7: Slit Lamp Examination and Photography. In: Mannis M, Holland E, eds. *CORNEA Fundamentals, Diagnosis and Management*. 5th edition. Saunders/Elsevier; 2022:53-80.
143. Chan CC, Velasquez MAP, Verdier DD. Chapter 111: Penetrating Keratoplasty: The Fundamentals. In: Mannis M, Holland E, eds. *CORNEA Fundamentals, Diagnosis and Management*. 5th edition. Saunders/Elsevier; 2022:1162-1173.
144. Asim V, Farooq, Kathryn A. Colby. Chapter 114: Postoperative Management. In: Mannis M, Holland E, eds. *CORNEA Fundamentals, Diagnosis and Management*. 5th edition. Saunders/Elsevier; 2022:1187-1206.

145. Van Herick W, Shaffer RN, Schwartz A. Estimation of width of angle of anterior chamber. Incidence and significance of the narrow angle. *Am J Ophthalmol.* 1969;68(4):626-629. doi:10.1016/0002-9394(69)91241-0
146. Porporato N, Bell KC, Perera SA, Aung T. Non-optical coherence tomography modalities for assessment of angle closure. *Taiwan J Ophthalmol.* 2021;12(4):409-414. Published 2021 Dec 10. doi:10.4103/tjo.tjo_41_21
147. Pietras-Baczewska A, Jasińska E, Toro MD, et al. Urgent Vitrectomy with Vancomycin Infusion, Silicone Oil Endotamponade, and General Antibiotic Treatment in Multiple Cases of Endophthalmitis from a Single Day of Intravitreal
148. Ozcan AA, Ulas B, Ciloglu E. Tarsorrhaphy with Sutureless Amnion Transplantation: Practical Management of Ocular Surface Pathologies. *Beyoglu Eye J.* 2022;7(4):313-319. Published 2022 Nov 15. doi:10.14744/bej.2022.10327
149. Krysik K, Wroblewska-Czajka E, Lyssek-Boron A, Wylegala EA, Dobrowolski D. Total Penetrating Keratoplasty: Indications, Therapeutic Approach, and Long-Term Follow-Up. *J Ophthalmol.* 2018;2018:9580292. Published 2018 Apr 19. doi:10.1155/2018/9580292
150. Lâm Vĩnh Niên. Chẩn đoán nhanh bệnh lý mắt do vi khuẩn, vi nấm bằng kỹ thuật PCR. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh.* 2016;1:28-34.
151. Yu AL, Kaiser M, Schaumberger M, Messmer E, Kook D, Welge-Lussen U. Donor-related risk factors and preoperative recipient-related risk factors for graft failure. *Cornea.* 2014;33(11):1149-1156. doi:10.1097/ICO.0000000000000225
152. Prajna NV, Radhakrishnan N, Sharma S. Prevention in the Management of Infectious Keratitis. *JAMA Ophthalmol.* 2024;142(3):241-242. doi:10.1001/jamaophthalmol.2023.6784
153. Bajracharya L, Gurung R. Outcome of therapeutic penetrating keratoplasty in a tertiary eye care center in Nepal. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:2299-2304. Published 2015 Dec 7. doi:10.2147/OPTH.S92176

154. Sharma N, Jain M, Sehra SV, et al. Outcomes of therapeutic penetrating keratoplasty from a tertiary eye care centre in northern India. *Cornea*. 2014;33(2):114-118. doi:10.1097/ICO.0000000000000025
155. Kim E, Chidambaram JD, Srinivasan M, et al. Prospective comparison of microbial culture and polymerase chain reaction in the diagnosis of corneal ulcer. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(5):714-723.e1. doi:10.1016/j.ajo.2008.06.009
156. Eleinen KG, Mohalhal AA, Elmekawy HE, et al. Polymerase chain reaction-guided diagnosis of infective keratitis - a hospital-based study. *Curr Eye Res*. 2012;37(11):1005-1011. doi:10.3109/02713683.2012.698357
157. Robaei D, Chan UT, Khoo P, et al. Corneal biopsy for diagnosis of recalcitrant microbial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(8):1527-1533. doi:10.1007/s00417-018-3981-1
158. Hudson J, Al-Khersan H, Carletti P, Miller D, Dubovy SR, Amescua G. Role of corneal biopsy in the management of infectious keratitis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2022;33(4):290-295. doi:10.1097/ICU.0000000000000852
159. Cabrera-Aguas M, Khoo P, Watson SL. Infectious keratitis: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(5):543-562. doi:10.1111/ceo.14113
160. Zemba M, Dumitrescu OM, Dimirache AE, et al. Diagnostic methods for the etiological assessment of infectious corneal pathology (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(2):137. doi:10.3892/etm.2021.11060
161. Atta S, Singh RB, Samanthapudi K, et al. Clinical Characterization and Outcomes of Culture- and Polymerase Chain Reaction-Negative Cases of Infectious Keratitis. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(15):2528. Published 2023 Jul 29. doi:10.3390/diagnostics13152528
162. Bhadange Y, Das S, Kasav MK, Sahu SK, Sharma S. Comparison of culture-negative and culture-positive microbial keratitis: cause of culture negativity, clinical features and final outcome. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1498-1502. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-306414

163. Yarımada S, Barut Selver Ö, Palamar M, et al. Comparison of Culture-Positive and -Negative Microbial Keratitis. *Turk J Ophthalmol.* 2022;52(1):1-5. doi:10.4274/tjo.galenos.2021.98046
164. Kodali S, Khan B, Zong AM, et al. Prognostic indicators of corneal ulcer clinical outcomes at a tertiary care center in the Bronx, New York. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2024;14(1):18. Published 2024 Apr 24. doi:10.1186/s12348-024-00392-3
165. Ting DSJ, Cairns J, Gopal BP, et al. Risk Factors, Clinical Outcomes, and Prognostic Factors of Bacterial Keratitis: The Nottingham Infectious Keratitis Study. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:715118. Published 2021 Aug 11. doi:10.3389/fmed.2021.715118
166. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, et al. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(4):422-429. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.1497
167. Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, et al. Adjunctive Oral Voriconazole Treatment of Fusarium Keratitis: A Secondary Analysis From the Mycotic Ulcer Treatment Trial II. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):520-525. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.0616
168. Anchouche S, Harissi-Dagher M, Segal L, Racine L, Darvish-Zargar M, Robert MC. Cyanoacrylate Tissue Adhesive for the Treatment of Corneal Thinning and Perforations: A Multicenter Study. *Cornea.* 2020;39(11):1371-1376. doi:10.1097/ICO.0000000000002436
169. Hoffmann S, Szentmáry N, Seitz B. Amniotic Membrane Transplantation for the Treatment of Infectious Ulcerative Keratitis Before Elective Penetrating Keratoplasty. *Cornea.* 2013;32(10):1321-1325. doi:10.1097/ICO.0b013e318298de10
170. Nobe JR, Moura BT, Robin JB, Smith RE. Results of penetrating keratoplasty for the treatment of corneal perforations. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(7):939-941. doi:10.1001/archopht.1990.01070090041035

171. Hirst LW, Smiddy WE, De Juan E. Tissue adhesive therapy for corneal perforations. *Aust J Ophthalmol*. 1983;11(2):113-118.
172. Seng-Ei T et al. Therapeutic Keratoplasty for Advanced Suppurative Keratitis. *American Journal of Ophthalmology*. 2007; 143(5):755-762.
173. Stamate AC, Tătaru CP, Zemba M. Emergency penetrating keratoplasty in corneal perforations. *Rom J Ophthalmol*. 2018;62(4):253-259.
174. Bizrah M, Ching G, Yusuf AM, et al. Local anaesthesia as a standard of care for penetrating keratoplasty?. *Eye (Lond)*. 2022;36(7):1486-1493. doi:10.1038/s41433-021-01618-7
175. Bandivadekar P, Gupta S, Sharma N. Intraoperative Suprachoroidal Hemorrhage After Penetrating Keratoplasty: Case Series and Review of Literature. *Eye Contact Lens*. 2016;42(3):206-210. doi:10.1097/ICL.0000000000000164
176. Jaichandran V. Ophthalmic regional anaesthesia: A review and update. *Indian J Anaesth*. 2013;57(1):7-13. doi:10.4103/0019-5049.108552
177. Chen Y, Gao M, Duncan JK, et al. Excisional keratectomy combined with focal cryotherapy and amniotic membrane inlay for recalcitrant filamentary fungal keratitis: A retrospective comparative clinical data analysis. *Exp Ther Med*. 2016;12(5):3014-3020. doi:10.3892/etm.2016.3699
178. Vajpayee RB, Dada T, Ray M, Tandon R, Sethi A, Turaka K. Oversized corneal grafts for corneal opacities with iridocorneal adhesions. *Ophthalmology*. 2001;108(11):2026-2028. doi:10.1016/s0161-6420(01)00772-2
179. Kim JG, Jun JH. Therapeutic and tectonic keratoplasty with simple cryopreserved remnants of donor corneas: an 11 year retrospective case series. *Sci Rep*. 2022;12(1):7331. Published 2022 May 5. doi:10.1038/s41598-022-10994-3
180. Kiatos E, Armstrong JJ, Hutnik CM, Tsioros SM, Malvankar-Mehta MS, Hodge WG. The value of corneoscleral rim cultures in keratoplasty: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:459-474. Published 2017 Aug 9. doi:10.2147/CEOR.S139949

181. Shiuey EJ, Zhang Q, Rapuano CJ, et al. Development of a Nomogram to Predict Graft Survival After Penetrating Keratoplasty. *Am J Ophthalmol*. 2021;226:32-41. doi:10.1016/j.ajo.2021.01.030
182. Alkharashi M, AlAbdulhadi HA, Otaif W, et al. Incidence, Pathophysiology, Complications, and Management of Positive Vitreous Pressure During Penetrating Keratoplasty: A Literature Review. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:583-590. Published 2023 Feb 14. doi:10.2147/OPTH.S382502
183. Li C, Zhao GQ, Che CY, et al. Effect of corneal graft diameter on therapeutic penetrating keratoplasty for fungal keratitis. *Int J Ophthalmol*. 2012;5(6):698-703. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2012.06.09
184. Hood CT, Lee BJ, Jeng BH. Incidence, occurrence rate, and characteristics of suture-related corneal infections after penetrating keratoplasty. *Cornea*. 2011;30(6):624-628. doi:10.1097/ICO.0b013e3182041755
185. McElvanney AM. Doxycycline in the management of pseudomonas corneal melting: two case reports and a review of the literature. *Eye Contact Lens*. 2003;29(4):258-261. doi:10.1097/01.icl.0000086490.38331.58
186. Kloess PM, Stulting RD, Waring GO 3rd, Wilson LA. Bacterial and fungal endophthalmitis after penetrating keratoplasty [published correction appears in Am J Ophthalmol 1993 Apr 15;115(4):548]. *Am J Ophthalmol*. 1993;115(3):309-316. doi:10.1016/s0002-9394(14)73580-9
187. Henry CR, Flynn HW Jr, Miller D, Forster RK, Alfonso EC. Infectious keratitis progressing to endophthalmitis: a 15-year study of microbiology, associated factors, and clinical outcomes. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2443-2449. doi:10.1016/j.ophtha.2012.06.030
188. Ferguson AW, Scott JA, McGavigan J, et al. Comparison of 5% povidone-iodine solution against 1% povidone-iodine solution in preoperative cataract surgery antisepsis: a prospective randomised double blind study. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(2):163-167. doi:10.1136/bjo.87.2.163

189. Hashemi H, Khabazkhoob M, Nabovati P, et al. Distribution of IOP measured with an air puff tonometer in a young population. *J Curr Ophthalmol*. 2017;30(1):35-41. Published 2017 Apr 2. doi:10.1016/j.joco.2016.11.002
190. Chang JH, Garg NK, Lunde E, Han KY, Jain S, Azar DT. Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(5):415-429. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.007
191. Lee P, Wang CC, Adamis AP. Ocular neovascularization: an epidemiologic review. *Surv Ophthalmol*. 1998;43(3):245-269. doi:10.1016/s0039-6257(98)00035-6
192. Sternberg P Jr, Meredith TA, Stewart MA, Kaplan HJ. Retinal detachment in penetrating keratoplasty patients. *Am J Ophthalmol*. 1990;109(2):148-152. doi:10.1016/s0002-9394(14)75979-3
193. Aiello LP, Javitt JC, Canner JK. National outcomes of penetrating keratoplasty. Risks of endophthalmitis and retinal detachment. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(4):509-513. doi:10.1001/archophth.1993.01090040101041
194. Baltaziak M, Chew HF, Podbielski DW, Ahmed IIK. Glaucoma after corneal replacement. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(2):135-148. doi:10.1016/j.survophthal.2017.09.003
195. Shree N, Gandhi M, Dave A, Mathur U. Incidence and risk factors for post-penetrating keratoplasty glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(4):1239-1245. doi:10.4103/ijo.IJO_1470_21
196. Limaïem R, Chebil A, Baba A, Ben Youssef N, Mghaieth F, El Matri L. Pediatric penetrating keratoplasty: indications and outcomes. *Transplant Proc*. 2011;43(2):649-651. doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.055
197. Ayyala RS. Penetrating keratoplasty and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2000;45(2):91-105. doi:10.1016/s0039-6257(00)00141-7
198. Wilson SE, Kaufman HE. Graft failure after penetrating keratoplasty. *Surv Ophthalmol*. 1990;34(5):325-356. doi:10.1016/0039-6257(90)90110-h

199. Cruzat A, Witkin D, Baniyasi N, et al. Inflammation and the nervous system: the connection in the cornea in patients with infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(8):5136-5143. Published 2011 Jul 11. doi:10.1167/iovs.10-7048
200. Wilson SE, Torricelli AAM, Marino GK. Corneal epithelial basement membrane: Structure, function and regeneration. *Exp Eye Res.* 2020;194:108002. doi:10.1016/j.exer.2020.108002
201. Wilson SE. Corneal wound healing. *Exp Eye Res.* 2020;197:108089. doi:10.1016/j.exer.2020.108089
202. Trinh T, Mimouni M, Santaella G, Cohen E, Chan CC. Surgical Management of the Ocular Surface in Neurotrophic Keratopathy: Amniotic Membrane, Conjunctival Grafts, Lid Surgery, and Neurotization. *Eye Contact Lens.* 2021;47(3):149-153. doi:10.1097/ICL.0000000000000753
203. Hazlett L, Suvas S, McClellan S, Ekanayaka S. Challenges of corneal infections. *Expert Rev Ophthalmol.* 2016;11(4):285-297. doi:10.1080/17469899.2016.1203254
204. Zwingelberg SB, Bachmann BO, Cursiefen C. Real Life Data on Efficacy and Safety of Topical NGF Eye Drops (Cenegermin). Real-Life-Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von topischen NGF-Augentropfen (Cenegermin). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020;237(12):1455-1461. doi:10.1055/a-1274-3675
205. Wang AL, Weinlander E, Metcalf BM, et al. Use of Topical Insulin to Treat Refractory Neurotrophic Corneal Ulcers. *Cornea.* 2017;36(11):1426-1428. doi:10.1097/ICO.0000000000001297
206. Goldberg DB, Schanzlin DJ, Brown SI. Incidence of increased intraocular pressure after keratoplasty. *Am J Ophthalmol.* 1981;92(3):372-377. doi:10.1016/0002-9394(81)90527-4
207. Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol.* 2001;12(4):242-249. doi:10.1097/00055735-200108000-00002

208. Meng T, Zheng J, Shin CS, et al. Combination Nanomedicine Strategy for Preventing High-Risk Corneal Transplantation Rejection. *ACS Nano*. Published online July 29, 2024. doi:10.1021/acsnano.4c06595
209. Röck T, Bartz-Schmidt KU, Landenberger J, Bramkamp M, Röck D. Amniotic Membrane Transplantation in Reconstructive and Regenerative Ophthalmology. *Ann Transplant*. 2018;23:160-165. Published 2018 Mar 6. doi:10.12659/AOT.906856.

PHỤ LỤC 1

GIẤY ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

“NGHIÊN CỨU GHÉP GIÁC MẠC ĐIỀU TRỊ

BẰNG MÔ GIÁC MẠC ĐƯỢC CHIẾU TIA GAMMA”

Trong văn bản dưới đây, danh xưng “Anh/chị” dùng đại diện cho bệnh nhân tham gia nghiên cứu hoặc người giám hộ. Anh/chị sẽ được hướng dẫn về việc đồng ý tham gia nghiên cứu bởi BS Dương Nguyễn Việt Hương (Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, Bệnh Viện Mắt Thành Phố Hồ Chí Minh) và cộng sự. Anh/chị được đề nghị tham gia vào nghiên cứu này là vì tình trạng viêm loét giác mạc nặng của bạn cần được phẫu thuật ghép giác mạc bảo tồn bằng mô giác mạc được chiếu tia gamma (VisionGraft). Chúng tôi hi vọng có khoảng 30 bệnh nhân viêm loét giác mạc nặng được điều trị bằng phương pháp này sẽ tham gia nghiên cứu tại bệnh viện Mắt thành phố Hồ Chí Minh.

Việc tham gia vào nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện. Anh/chị cần đọc kỹ thông tin trong văn bản này, và trao đổi những thông tin mà Anh/chị chưa hiểu với chúng tôi trước khi quyết định tham gia vào nghiên cứu hay không.

• THÔNG TIN CÔNG KHAI VỀ NGHIÊN CỨU

Bác sĩ điều trị của Anh/chị cũng có thể sẽ là nghiên cứu viên; do đó bác sĩ điều trị sẽ quan tâm đến tình hình sức khỏe của Anh/chị, cũng như việc tiến hành nghiên cứu. Trước khi tham gia nghiên cứu hoặc vào bất kỳ thời điểm nào trong khi tiến hành nghiên cứu, Anh/chị có thể tham khảo ý kiến từ bác sĩ khác không thuộc nghiên cứu này. Anh/chị không có nghĩa vụ phải tham gia vào bất kỳ nghiên cứu nào khác của bác sĩ điều trị.

• MỤC ĐÍCH NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này nhằm xác định tỉ lệ phần trăm bệnh nhân viêm loét giác mạc nặng có thể tránh được phẫu thuật mức nội nhãn (là phẫu thuật nhằm loại bỏ toàn bộ cấu trúc bên trong nhãn cầu) và bảo tồn được nhãn cầu nhờ phương pháp loại bỏ ổ loét giác mạc bằng mô giác mạc được chiếu tia gamma (VisionGraft). Dữ liệu thu thập được từ nghiên cứu nhằm đánh giá tỉ lệ thành công và biến chứng liên quan đến phương pháp ghép giác mạc điều trị bằng mô giác mạc được chiếu tia gamma (VisionGraft), trong đó bao gồm cả tình trạng thị lực sau phẫu thuật.

• CÁC BƯỚC CHÍNH TRONG NGHIÊN CỨU

Nếu Anh/chị tình nguyện tham gia nghiên cứu này, chúng tôi đề nghị Anh/chị cho phép chúng tôi thu thập thông tin nghiên cứu bao gồm (nhưng không giới hạn) tình trạng bệnh lý và phẫu thuật tại mắt trước đây, thị lực trước và sau điều trị, các chi tiết về phẫu thuật và tất cả các tác dụng không mong muốn nào xảy ra sau khi phẫu thuật.

• CÁC NGUY CƠ VÀ TRIỆU CHỨNG KHÓ CHỊU

Mục đích của nghiên cứu này là thu thập các dữ liệu liên quan đến tình trạng sức khỏe của Anh/chị sau phẫu thuật với mô giác mạc được chiếu tia Gamma (VisionGraft). Trên nguyên tắc, việc tham gia vào nghiên cứu này sẽ không tăng thêm bất kỳ nguy cơ nào cho sức khỏe của Anh/chị. Ghép giác mạc điều trị với mô giác mạc được chiếu tia Gamma (VisionGraft) là một phần trong phác đồ điều trị của Anh/chị, và những yếu tố nguy cơ cũng như cảm giác khó chịu từ phương pháp điều trị này không khác biệt đáng kể so với phương pháp phẫu thuật ghép giác mạc điều trị thông thường. Những yếu tố nguy cơ và triệu chứng khó chịu có thể gặp phải bao gồm (nhưng không giới hạn): cảm giác khó chịu hoặc đau nhức, nhiễm trùng nội nhãn (nhiễm trùng các cấu trúc bên trong mắt), tăng nhãn

áp (bệnh cườm nước/glaucoma), bong võng mạc, phản ứng phụ do phương pháp vô cảm (gây mê, gây tê). Khi xảy ra các biến chứng không mong muốn, bác sĩ sẽ có những điều trị cần thiết để bảo tồn nhãn cầu. Tất cả những yếu tố nguy cơ sẽ được đánh giá, theo dõi sát, và điều trị kịp thời theo phác đồ bệnh viện.

• LỢI ÍCH ĐỐI VỚI NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU VÀ CỘNG ĐỒNG

Anh/chị có thể không có được lợi ích trực tiếp từ việc kết quả của nghiên cứu được chia sẻ với các phẫu thuật viên trong ngành. Tuy nhiên, thông tin từ việc phân tích các kết quả phẫu thuật với mô giác mạc được chiếu tia Gamma (VisionGraft) có thể giúp ích cho Anh/chị và các bệnh nhân viêm loét giác mạc nặng diễn tiến biến chứng (ví dụ như biến chứng thủng giác mạc).

Nếu kết quả nghiên cứu cho thấy việc sử dụng mô giác mạc được chiếu tia Gamma (VisionGraft) giúp giảm gánh nặng kinh tế - xã hội do mù lòa gây ra thông qua việc giảm tỷ lệ bệnh nhân phải phẫu thuật mức nội nhãn, thì việc áp dụng phương pháp phẫu thuật trong nghiên cứu sẽ có ích cho cộng đồng.

• SỰ TỰ NGUYỆN THAM GIA

Việc tham gia vào nghiên cứu là tự nguyện. Anh/chị có thể chọn không tham gia.

• THÔNG TIN TÀI TRỢ

Mẫu mô VisionGraft và xét nghiệm PCR sẽ được tài trợ cho Anh/chị nếu Anh/chị tham gia vào nghiên cứu này.

• NGHĨA VỤ CHI TRẢ

Anh/chị sẽ không phải tốn bất cứ chi phí nào để tham gia nghiên cứu.

- **TÍNH BẢO MẬT**

Chỉ có các nghiên cứu viên được biết rằng Anh/chị là người tham gia nghiên cứu. Thông tin thu thập bao gồm tiền căn bệnh lý mắt, diễn tiến phẫu thuật về sau phẫu thuật. Tất cả thông tin về Anh/chị, hoặc được Anh/chị cung cấp trong quá trình nghiên cứu, sẽ không được tiết lộ với người khác nếu như không được sự đồng ý bằng văn bản của Anh/chị, ngoại trừ các trường hợp sau:

- Nếu cần thiết để bảo vệ quyền lợi hoặc phúc lợi của Anh/chị (ví dụ khi bạn bị tai nạn hay trong tình trạng cấp cứu); hoặc
- Nếu luật pháp yêu cầu.

Khi kết quả nghiên cứu được công bố hoặc thảo luận trong các hội nghị, tất cả thông tin nhận dạng cá nhân của bạn sẽ được bảo mật. Trong trường hợp hình ảnh, video, hoặc bản ghi âm được sử dụng với mục đích giáo dục, danh tính của bạn sẽ được bảo mật hoặc thay thế, trừ khi bạn đồng ý cho phép nghiên cứu viên chính có quyền sử dụng hình ảnh khuôn mặt bạn trong công bố khoa học hoặc buổi thuyết trình.

- **THAM GIA NGHIÊN CỨU VÀ RÚT LUI**

Việc tham gia vào nghiên cứu của Anh/chị là hoàn toàn TỰ NGUYỆN. Việc Anh/chị không tham gia vào nghiên cứu sẽ không ảnh hưởng đến mối quan hệ giữa Anh/chị và Bệnh viện Mắt Thành Phố Hồ Chí Minh, cũng như quyền được chăm sóc sức khỏe của Anh/chị và các dịch vụ khác mà Anh/chị được hưởng. Nếu Anh/chị đồng ý tham gia nghiên cứu, Anh/chị có quyền rút lại giấy đồng thuận tham gia và ngưng tham gia bất kỳ lúc nào mà không ảnh hưởng đến quá trình điều trị sau này của Anh/chị tại Bệnh viện Mắt Thành Phố Hồ Chí Minh.

• HẬU QUẢ KHI RÚT LUI

Anh/chị có thể quyết định không tiếp tục nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không bị bất lợi gì, hay mất bất kỳ lợi ích nào Anh/chị đang được hưởng. Nếu Anh/chị quyết định ngừng tham gia nghiên cứu, Anh/chị sẽ vẫn cần được theo dõi sát sao sau mổ. Nếu không tuân thủ chế độ theo dõi hậu phẫu thích hợp có thể dẫn đến mất thị lực và mù lòa.

• THÔNG TIN NGHIÊN CỨU VIÊN

Nghiên cứu viên chính

Thạc sĩ, Bác sĩ Dương Nguyễn Việt Hương
Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh
Khoa Giác Mạc, Bệnh viện Mắt Thành Phố Hồ Chí Minh
dnvhuong@gmail.com

Nghiên cứu viên

Thạc sĩ, Bác sĩ Diệp Hữu Thắng
Khoa Giác Mạc, Bệnh viện Mắt Thành Phố Hồ Chí Minh
diephuuthang65@yahoo.com

Nghiên cứu viên

Thạc sĩ, Bác sĩ Phạm Nguyên Huân
Khoa Giác Mạc, Bệnh viện Mắt Thành Phố Hồ Chí Minh
huan.pham@gmail.com

Nghiên cứu viên

Thạc sĩ, Bác sĩ Lâm Minh Vinh
Khoa Giác Mạc, Bệnh viện Mắt Thành Phố Hồ Chí Minh
vinh772004@gmail.com

Nghiên cứu viên

Tiến sĩ, Bác sĩ Võ Thị Hoàng Lan
Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh
vinhlan04@yahoo.com

Nghiên cứu viên

Tiến sĩ, Bác sĩ Võ Quang Minh
Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh
minhvoq60@yahoo.com

• QUYỀN CỦA NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU

Anh/chị có thể rút lại giấy đồng thuận bất kỳ lúc nào và ngừng tham gia nghiên cứu mà không bị phạt gì. Anh/chị không bị bất lợi về mặt luật pháp, bị mất quyền lợi hay bị ảnh hưởng chế độ điều trị khi tham gia nghiên cứu.

CHỮ KÝ CỦA NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc (hoặc được đọc bởi người giám hộ) về thông tin trên. Tôi đã trao đổi và được giải đáp tất cả thắc mắc của tôi về nghiên cứu. Tôi đã nhận một bản sao của giấy đồng thuận tham gia nghiên cứu.

TÔI, NGƯỜI KÝ TÊN DƯỚI ĐÂY, TỰ NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU.

Họ và tên của người tham gia nghiên cứu

Chữ ký của người tham gia nghiên cứu

Ngày ký

Họ và tên của người giám hộ

Ngày ký

Chữ ký của người giám hộ

Ngày ký

CHỮ KÝ CỦA NGHIÊN CỨU VIÊN

Tôi đã giải thích nội dung nghiên cứu và đã trả lời tất cả những thắc mắc về nghiên cứu cho người tham gia nghiên cứu. Tôi hiểu rằng Anh/chị hiểu rõ thông tin nói trên và tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Họ và tên của nghiên cứu viên

Chữ ký của nghiên cứu viên

Ngày ký

PHỤ LỤC 2
PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU

A. PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU TRƯỚC MỔ

Mã số:.....**Ngày:**..... **Mắt nghiên cứu:** 1. MP 2. MT

I	HÀNH CHÍNH VÀ DỊCH TỄ	
1	Họ và tên (viết tắt tên)	
2	Năm sinh	
3	Giới tính	1. Nam 2. Nữ
4	Địa chỉ	1. Tại TP.HCM 2. Ngoài TP.HCM Tên tỉnh thành:
II	BỆNH SỬ	
1	Cơ chế nhiễm trùng	
2	Tiền căn bệnh lý tại mắt	
3	Tiền căn chấn thương tại mắt	0. Không 1. Có 2. Không rõ Loại chấn thương:
4	Tiền căn dùng kính tiếp xúc	0. Không 1. Có 2. Không rõ
III	TIỀN CĂN ĐIỀU TRỊ	
1	Tiền căn điều trị nội khoa	0. Không 1. Kháng sinh 2. Kháng nấm 3. Kháng vi-rút 4. Steroids
2	Tiền căn phẫu thuật bảo tồn	0. Không 1. Có
3	Loại phẫu thuật bảo tồn	1. Dán keo 3. Ghép mảnh nhu mô 2. Ghép màng ối 4. Ghép giác củng mạc
4	Số lần phẫu thuật bảo tồn trước đó	0. 1. 2. 3.

5	Tiền căn phẫu thuật mắt khác	0. Không 1. Có Loại phẫu thuật:
IV	ĐẶC ĐIỂM MẮT TRƯỚC MỒ	
1	Thị lực trước mổ	Thị lực không kính: Thị lực kính lỗ: Thị lực kính lỗ chuyển đổi: Phân nhóm thị lực (WHO): 1. Thị lực mù loà: < 20/400 2. Thị lực thấp: từ 20/400 đến 20/70 3. Không suy giảm thị lực: > 20/70
2	Kích thước lỗ thủng	x mm
3	Kích thước sang thương	x mm
4	Khoảng cách đến rìa	mm
5	Phân độ tân mạch giác mạc	I II III IV
6	Tình trạng thủy tinh thể	0. Không có thủy tinh thể 1. Có thủy tinh thể 2. Có kính nội nhãn
V	CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT	
1	Chỉ định phẫu thuật	1. Loét giác mạc thủng 2. Phẫu thuật bảo tồn trước đó thất bại
2	Ngày xuất hiện triệu chứng	
3	Ngày chỉ định phẫu thuật	
4	Ngày phẫu thuật	

B. PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU TÁC NHÂN VI SINH

Mã số:.....Ngày:..... Mắt nghiên cứu: 1. MP 2. MT

I		TRƯỚC KHI THAM GIA NGHIÊN CỨU	
1	Thực hiện cận lâm sàng	0. Không thực hiện	1. Có thực hiện
2	Soi tươi	0. Không thực hiện 2. Nấm sợi	1. Âm tính 3. Nấm men
3	Nuôi cấy	0. Không thực hiện 2. Dương tính:	1. Âm tính
4	PCR	0. Không thực hiện 2. Dương tính:	1. Âm tính
5	Giải phẫu bệnh	0. Không thực hiện 2. Dương tính	1. Âm tính
6	Kết luận về tác nhân	1. Nấm 2. Vi khuẩn 3. Vi-rút 4. Khác: 5. Đa tác nhân	
7	Phương pháp chẩn đoán	1. Cận lâm sàng	2. Lâm sàng
II		CẬN LÂM SÀNG SAU KHI THAM GIA NGHIÊN CỨU	
BỆNH PHẨM: GIÁC MẠC BỆNH NHÂN			
1	Soi tươi	0. Không thực hiện 2. Nấm sợi	1. Âm tính 3. Nấm men
2	Soi tươi	0. Không thực hiện 2. Nấm sợi	1. Âm tính 3. Nấm men
3	PCR	0. Không thực hiện 2. Dương tính:	1. Âm tính
4	Giải phẫu bệnh	0. Không thực hiện 2. Dương tính	1. Âm tính

5	Đặc điểm lâm sàng điển hình	0. Không 1. Bề mặt nhầy và/hoặc sang thương tròn, ô van và/hoặc bờ rõ 2. Bờ lông vũ và/hoặc bề mặt gồ và/hoặc sang thương vệ tinh và/hoặc đau về đêm 3. Sang thương cành cây, bản đồ và/hoặc giảm cảm giác giác mạc 4. Khác:
6	Dự đoán tác nhân dựa trên đặc điểm lâm sàng	1. Nấm 2. Vi khuẩn 3. Vi-rút 4. Khác:
7	Kết luận về tác nhân	1. Nấm 2. Vi khuẩn 3. Vi-rút 4. Khác: 5. Đa tác nhân
8	Phương pháp chẩn đoán	1. Cận lâm sàng 2. Lâm sàng
III	CẬN LÂM SÀNG SAU KHI THAM GIA NGHIÊN CỨU BỆNH PHẪM: GIÁC MẠC CHIẾU TIA GAMMA	
1	Soi tươi mảnh ghép	0. Âm tính 1. Nấm sợi 2. Nấm men
2	Nuôi cấy mảnh ghép	0. Âm tính 1. Dương tính Tác nhân:
3	Soi tươi dung dịch bảo quản	0. Âm tính 1. Nấm sợi 2. Nấm men
4	Nuôi cấy dung dịch bảo quản	0. Âm tính 1. Dương tính Tác nhân:

C. PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU TRONG MÔ

Mã số:.....Ngày:.....Mắt nghiên cứu: 1. MP 2. MT

I	PHƯƠNG PHÁP VÔ CẢM	
1	Phương pháp vô cảm	1. Gây mê 2. Gây tê cạnh cầu
II	ĐẶC ĐIỂM MẢNH GHÉP	
1	Đường kính khoan giác mạc nền	mm
2	Đường kính khoan mảnh ghép	mm
3	Độ chênh khoan giác mạc nền - sang thương	mm
4	Độ chênh khoan giác mạc nền - mảnh ghép	mm
III	PHẪU THUẬT	
1	Phẫu thuật đồng thời	0. Không 1. Có:
2	Biến chứng trong mô	0. Không 1. Có:

D. PHIẾU THU THẬP DỮ LIỆU SAU MỔ

Mã số:.....Ngày:..... Mắt nghiên cứu: 1. MP 2. MT

I	BẢO TỒN NHÂN CẦU	
1	Bảo tồn nhân cầu	0. Không bảo tồn 1. Bảo tồn Nguyên nhân: Phẫu thuật xử trí: Ngày phẫu thuật: Kết quả:
II	THỊ LỰC	
1	Thị lực	Thị lực không kính: Thị lực kính lỗ: Thị lực kính lỗ chuyển đổi: Phân nhóm thị lực (WHO): 1. Thị lực mù loà: < 20/400 2. Thị lực thấp: từ 20/400 đến 20/70 3. Không suy giảm thị lực: > 20/70
III	ĐẶC ĐIỂM MÃNH GHÉP	
1	Lành biểu mô	0. Chưa lành 1. Đã lành Xử trí: Ngày thực hiện: Kết quả:
2	Mức độ đục mảnh ghép	I. II. III. IV.
IV	ĐẶC ĐIỂM MẮT	
1	Tình trạng tiền phòng	0. Xẹp tiền phòng 1. Không xẹp tiền phòng Xử trí: Ngày thực hiện: Kết quả:

2	Tình trạng thủy tinh thể	0. Không có thủy tinh thể 1. Có thủy tinh thể 2. Có kính nội nhãn
3	Nhãn áp	1. Mềm 2. Bình thường 3. Cao
V	BIẾN CHỨNG	
1	Lỗng chỉ	0. Không Xử trí: 1. Có Ngày thực hiện: Kết quả:
2	Xẹp tiền phòng	0. Không Xử trí: 1. Có Ngày thực hiện: Kết quả:
3	Nhiễm trùng sau mổ	0. Không 1. Nhiễm trùng tái phát 2. Nhiễm thêm tác nhân mới
3.1	Vị trí nhiễm trùng	1. Giác mạc nền 2. Mảnh ghép 3. Nội nhãn
3.2	Tác nhân nhiễm trùng	Kết quả soi tươi: Kết quả nuôi cấy: Kết quả PCR: Kết luận tác nhân: 1. Nấm 2. Vi khuẩn 3. Khác:
3.3	Phương pháp điều trị	1. Điều trị nội khoa 2. Thủ thuật/phẫu thuật Phương pháp: Ngày thực hiện:
3.4	Kết quả điều trị	0. Thất bại 1. Thành công Nguyên nhân thất bại:

4	Khuyết biểu mô lâu lành	0. Không 1. Có
4.1	Phương pháp điều trị	1. Kính tiếp xúc 2. Tăng liều nước mắt nhân tạo 3. Thủ thuật/phẫu thuật Phương pháp: Ngày thực hiện:
4.2	Kết quả điều trị	0. Thất bại 1. Thành công Nguyên nhân thất bại:
5	Tăng nhãn áp	0. Không 1. Có
5.1	Phương pháp điều trị	1. Điều trị nội khoa 2. Thủ thuật/phẫu thuật Phương pháp: Ngày thực hiện:
6	Tân mạch giác mạc	0. Không 1. Có
7	Nhuỷn mảnh ghép	0. Không Xử trí: 1. Có Ngày thực hiện: Kết quả:
8	Đục thủy tinh thể tiến triển	0. Không Xử trí: 1. Có Ngày thực hiện: Kết quả:
9	Bong võng mạc	0. Không Xử trí: 1. Có Ngày thực hiện: Kết quả:
10	Viêm mủ nội nhãn	0. Không Xử trí: 1. Có Ngày thực hiện: Kết quả:

11	Teo nhãn	0. Không 1. Có	Xử trí: Ngày thực hiện: Kết quả:
12	Lắng đọng canxi trên mảnh ghép	0. Không 1. Có	Xử trí: Ngày thực hiện: Kết quả:

PHỤ LỤC 3
DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Mã số bệnh nhân	Họ tên	Năm sinh	Giới tính	Mắt bệnh	Ngày nhập viện
1	18188115	Rơ Mah T.	1983	Nam	Mắt trái	29/10/2018
2	18567140	Phạm Văn H.	1984	Nam	Mắt phải	06/11/2018
3	18232043	Nguyễn Thị S.	1959	Nữ	Mắt phải	02/11/2018
4	18153511	Nguyễn Văn P.	1947	Nam	Mắt phải	09/11/2018
5	18214513	Huỳnh Văn D.	1966	Nam	Mắt trái	14/11/2018
6	18234863	Nguyễn Tấn T.	1985	Nam	Mắt phải	10/11/2018
7	18695144	Nguyễn Tiến D.	1963	Nam	Mắt trái	28/11/2018
8	18650636	Bùi Thanh D.	1973	Nam	Mắt phải	29/11/2018
9	18246640	Ngô Quang T.	1974	Nam	Mắt trái	02/12/2018
10	18593114	Nguyễn Văn A.	1970	Nam	Mắt phải	11/12/2018
11	19014915	Lê Thị Bích Đ.	1985	Nữ	Mắt phải	11/02/2019
12	22183958	Hồ Minh H.	1984	Nam	Mắt phải	30/05/2022
13	22231072	Nguyễn Văn C.	1984	Nam	Mắt trái	27/05/2022
14	22186131	Lê Hoàng Tấn V.	1964	Nam	Mắt phải	30/05/2022
15	22236008	Trần Thị C.	1975	Nữ	Mắt phải	30/05/2022
16	22175626	Nguyễn Thị Hiếu T.	1975	Nữ	Mắt trái	01/06/2022
17	22246789	Phan Văn T.	1957	Nam	Mắt phải	06/06/2022
18	21287076	Nguyễn Thị Bé B.	1958	Nữ	Mắt phải	07/06/2022
19	22001172	Phan Thanh T.	1977	Nam	Mắt trái	06/06/2022
20	22223900	Trần Hoàng L.	1958	Nam	Mắt phải	13/06/2022
21	22262721	Nguyễn Văn T.	1959	Nam	Mắt trái	22/06/2022
22	22235153	Nguyễn Thị Bích T.	1975	Nữ	Mắt phải	08/07/2022
23	22355813	Võ Văn T.	1944	Nam	Mắt trái	08/08/2022
24	22430947	Phan Văn P.	1970	Nam	Mắt phải	19/09/2022
25	22485200	Phạm Minh T.	1973	Nam	Mắt trái	08/11/2022
26	18170988	Nguyễn Thị T.	1946	Nữ	Mắt trái	08/11/2022

27	22613314	Đặng Ngô Hoàng M.	1989	Nam	Mắt trái	20/12/2022
28	22532939	Võ Văn K.	1956	Nam	Mắt trái	26/12/2022
29	22625850	Nguyễn X.	1948	Nam	Mắt phải	28/12/2022
30	22607910	Lê Quốc H.	1971	Nam	Mắt trái	22/12/2022
31	22629967	Nguyễn Văn T.	1985	Nam	Mắt trái	28/01/2023
32	23152956	Trần Văn Đ.	1956	Nam	Mắt phải	03/04/2023
33	23358489	Đoàn Thị H.	1943	Nữ	Mắt trái	31/07/2023
34	17049861	Lê Văn M.	1951	Nam	Mắt phải	01/08/2023
35	23326931	Lê Văn B.	1983	Nam	Mắt phải	02/08/2023
36	23256288	Phạm Thị Ngọc T.	1984	Nữ	Mắt trái	04/08/2023
37	23336820	Bùi Văn H.	1980	Nam	Mắt phải	07/08/2023

Xác nhận của
 Chủ nhiệm Bộ môn Mắt
 Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh



TS BS Trịnh Xuân Trang

TP.HCM ngày 17... tháng 5.... năm 2024

Xác nhận của
 Trưởng Phòng Kế Hoạch Tổng Hợp
 Bệnh viện Mắt TP. Hồ Chí Minh



BS CKII Nguyễn Thị Diệu Thơ



Số: 03 /BVM-HĐĐĐ
V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH

TP. Hồ Chí Minh, ngày 15 tháng 10 năm 2021

**CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG
NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC BỆNH VIỆN MẮT**

Căn cứ Thông tư số 04/2020/TT-BYT ngày 05/3/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc quy định việc thành lập, chức năng, nhiệm vụ và quyền hạn của hội đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 422/QĐ-BVM ngày 21 tháng 06 năm 2021 của Giám đốc Bệnh viện Mắt về việc kiện toàn Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở;

Căn cứ Quyết định số 449/QĐ-BVM ngày 25 tháng 06 năm 2021 về việc thành lập Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học xét duyệt đề tài “Ghép giác mạc điều trị bằng mô giác mạc được chiếu tia Gamma”;

Căn cứ biên bản họp số 01/BB-HĐĐĐ ngày 09/07/2021 và số 02/BB-HĐĐĐ ngày 15/10/2021 của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Nay Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học bệnh viện chấp thuận về khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

1. Tên đề tài: Ghép giác mạc điều trị bằng mô giác mạc được chiếu tia Gamma.
2. Mã số: CS/BVM/21/04.
3. Chủ nhiệm đề tài: ThS.BS. Dương Nguyễn Việt Hương.
3. Đơn vị chủ trì: Bệnh viện Mắt.
4. Địa điểm triển khai nghiên cứu: Bệnh viện Mắt.
5. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10/2021 đến tháng 10/2022.
6. Phương thức xét duyệt: Quy trình đầy đủ.

Ngày chấp thuận: Ngày 15/10/2021

Lưu ý: Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Bệnh viện Mắt có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu.

**KT. GIÁM ĐỐC
PHÓ GIÁM ĐỐC**

BSCKII. Nguyễn Trí Dũng

**TM. HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG**


TS.BS. Phạm Thị Thủy Tiên