

SỬ DỤNG DA ĐỒNG LOẠI TRONG ĐIỀU TRỊ BỎNG

Chu Anh Tuấn

Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

TÓM TẮT

Da đồng loại đã được sử dụng trong thực hành lâm sàng trong hơn một thế kỷ qua, là một trong những vật liệu thay thế da tốt nhất cho việc che phủ tạm thời vết thương bỏng do cấu trúc sinh học đặc biệt của chúng. Da đồng loại có thể thu hồi và bảo quản lạnh, bảo quản trong Glycerol, hoặc sử dụng da đồng loại tươi trong điều trị bệnh nhân bỏng nặng. Ghép da đồng loại tạo một môi trường vi mô tốt hơn giúp làm lành vết thương và cung cấp hàng rào sinh lý làm giảm đáng kể nước, chất điện giải, protein và mất nhiệt qua vết thương.

SUMMARY

Skin allografts have been used in medical practice for over a century, being one of the best skin replacement materials for the temporary covering of burn wounds due to their special biological structure. Skin allografts can be obtained in several preparations such as cryopreserved, preserved in glycerol, or using fresh skin allograft to treat patients with severe burns. Skin allografts transplants provide a better micro-environmental for wound healing and provide physiological barrier which greatly decreases water, electrolyte, protein and heat loss through the wound.

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Mở đầu

Tổn thương bỏng, đặc biệt là bỏng sâu là nguồn gốc gây ra các rối loạn tại chỗ và toàn thân tạo nên bệnh bỏng. Nguyên lý cơ bản trong điều trị bỏng là làm sạch hoại tử, che phủ sớm vết bỏng giúp cơ thể hồi phục nhanh, hạn chế các biến chứng do bệnh bỏng gây ra. Vật liệu thay thế da có tác dụng che phủ và bảo vệ vết thương, giảm đau, phục hồi được môi trường sinh học tốt nhất cho bề mặt vết thương, kích thích quá trình liền vết thương, cải thiện chất lượng sẹo da sau khi vết thương liền. Từ đó góp phần giảm tỷ lệ tử vong và tăng cường chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau bỏng. Trong số các loại vật liệu sinh học thay thế da, da đồng loại được coi là vật liệu thay thế da tạm thời lý tưởng nhất, mặc dù lớp

biểu bì da đồng loại kích thích sinh miễn dịch thải ghép, da đồng loại phù hợp hoàn toàn về cấu trúc giải phẫu và chức năng của da tự thân [20], [21], [22], [26].

Ứng dụng da đồng loại để che phủ vết bỏng đã được Pollock GD và Schareski G khởi xướng từ năm 1870, hiện đang được sử dụng rộng rãi trên thế giới [22]. Phát triển vật liệu thay thế da, trong đó có tạo nguồn dự trữ da đồng loại là hướng chủ yếu để tăng cường khả năng cứu sống bệnh nhân bỏng sâu diện rộng [21].

1.2. Lịch sử nghiên cứu ứng dụng da đồng loại

Một trong những mô đồng loại được sử dụng lâu đời nhất, rộng rãi nhất đó là da đồng loại. Năm 1869, Jacques-Louis Reverdin (1842-1929) đã sử dụng lớp thượng bì đồng loại để ghép cho bệnh nhân tại Thụy Sĩ. Trên cơ sở kết quả đạt được từ ca ghép đầu tiên này, Reverdin đã tiến hành ghép da dày toàn lớp lấy từ người hiến tặng (da của một bệnh nhân người Đức tử vong sau 6h được lấy và ghép cho một cháu bé 10 tuổi bị bỏng sâu vùng vai)

và báo cáo kỹ thuật này tại hội nghị ngoại khoa thế giới năm 1869, kết quả này đặt nền móng cho kỹ thuật ghép da tiến xa hơn nhờ những nghiên cứu phát triển của các tác giả Freshwater and Krizek (1878) và Hauben (1885).

Tại Mỹ, John Girdner (1881) lần đầu tiên mô tả kỹ thuật ghép da đồng loại lấy từ tử thi để điều trị bệnh nhân bỏng sâu. Tuy nhiên, việc ghép da đồng loại trong trường hợp này đã làm lây truyền bệnh đậu mùa từ người cho da sang người nhận da (04 người). Điều này được khẳng định bởi sau phẫu thuật, người cho da bị chết do đậu mùa và 3 trong số 4 bệnh nhân được nhận da bị nhiễm bệnh đậu mùa, trong đó một bệnh nhân tử vong. Từ đó vấn đề chống lây chéo từ nguồn cho da được chú trọng hơn [22], [42], [43]. Từ năm 1926, vấn đề kháng nguyên, kháng thể tương hợp mô đối với da đồng loại được đặt ra [22].

Hiện nay, da đồng loại vẫn được sử dụng khá rộng rãi trong điều trị bỏng ở nhiều nước trên thế giới. Các nghiên cứu đã cho thấy rằng da đồng loại có thể bám sống tạm thời trên nền vết thương bỏng nông từ 2 - 3 tuần và trên nền vết thương bỏng sâu sau cắt hoại tử từ 7 - 10 ngày. Da đồng loại có tác dụng che phủ vết thương làm hạn chế mất máu, mất huyết tương và các dịch thể qua vết thương, giảm đau, chống nhiễm khuẩn từ bên ngoài, tạo độ ẩm thích hợp cho nền vết thương, ngoài ra còn có tác dụng kích thích sự liền vết thương bỏng nông. Có thể nói da đồng loại là một trong những vật liệu tốt nhất cho việc che phủ tạm thời vết thương bỏng, tuy nhiên nguy cơ lây nhiễm một số bệnh qua đường máu như HIV, viêm gan B, C cũng đã được thông báo [22].

Tại các nước phát triển, da đồng loại được lấy từ tử thi trong vòng 12 giờ sau khi tử vong hoặc 24 giờ nếu xác được bảo quản lạnh. Tuy nhiên, mặc dù thủ tục hiến xác đơn giản và phong tục hiến mô tạng, tử thi không quá phức tạp nhưng nguồn da đồng loại vẫn không đáp ứng đủ cho điều trị. Tại các nước đang phát triển, nhất là các nước Châu Á, Châu Phi,... trong đó có Việt Nam, do phong tục tập quán và hệ thống pháp luật về lấy, hiến mô, tạng, tử thi chưa hoàn chỉnh đã cản trở việc lấy da đồng loại từ tử thi để điều trị cho bệnh nhân. Rất

nhều trường hợp ghép da đồng loại phải lấy từ người sống. Da đồng loại lấy từ người sống có hiệu quả điều trị cao nhất bởi tính tươi mới của mảnh da ghép. Tuy nhiên, hậu quả lấy da từ người sống rất nặng nề bởi sự đau đớn khi phẫu thuật và điều trị liền da sau khi hiến, đặc biệt gây chấn thương tâm lý suốt đời bởi sẹo sau lấy da. Do đó, lấy da đồng loại từ người sống chủ yếu nhất là các trường hợp bố mẹ hoặc anh chị em ruột của bệnh nhân cho da nhằm cứu sống tính mạng của con, em mình [21].

Cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, với sự ra đời của các ngân hàng đa mô, ngân hàng da, các sản phẩm từ da đồng loại ngày càng đa dạng, hoàn thiện hơn ở các dạng bảo quản khác nhau như lạnh sâu, trong Glycerol,... và đã trở thành các sản phẩm thương mại dùng trong y học. Ngân hàng mô Châu Âu đã khẳng định rằng, mặc dù hiện nay có sự bùng nổ trong nghiên cứu và sản xuất các vật liệu sinh học che phủ tạm thời vết bỏng, nhưng da đồng loại, nhất là da đồng loại bảo quản trong Glycerol với chi phí bảo quản thấp và kỹ thuật đơn giản tiện lợi, vẫn có vai trò hữu ích trong điều trị tổn thương bỏng trên lâm sàng.

2. NGUỒN DA ĐỒNG LOẠI, PHƯƠNG PHÁP THU HỒI VÀ BẢO QUẢN

2.1. Da đồng loại lấy từ người sống

Da được lấy từ người thân cùng huyết thống, từ người tự nguyện cho da hoặc các chi thể bị cắt đứt tự nhiên do tai nạn. Tuy nhiên, sẽ là tốt nhất khi có sự phù hợp kháng nguyên HLA giữa người cho và người nhận [2], [3], [5]. Da đồng loại lấy từ người sống có khả năng bám sống cao, tái lập tuần hoàn tốt, nhưng vẫn có sự thải loại mảnh ghép, trừ trường hợp sinh đôi cùng trứng. Da đồng loại có tác dụng che phủ tốt, kích thích sinh học quá trình biểu mô, cải thiện trạng thái toàn thân. Da đồng loại lấy từ người sống thường được ứng dụng trong điều trị bỏng sâu diện rộng ở trẻ em do diện tích che phủ thực tế ở trẻ em ít hơn đáng kể so với người lớn có cùng diện tích.

Theo Lê Thế Trung (1974), cắt lọc sớm, ghép da đồng loại cùng huyết thống, kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch đã góp phần cứu

sống 7/11(63,63%) bệnh nhân bỏng sâu trên 70% diện tích cơ thể [22].

Lê Năm, Nguyễn Ngọc Tuấn (2003) đã sử dụng da đồng loại lấy từ bố, mẹ hoặc người thân cùng huyết thống dùng làm vật liệu che phủ tạm thời mô hạt hoặc nền mô bỏng sau cắt hoại tử ở 40 bệnh nhi bỏng sâu diện tích rộng, kết quả cho thấy: Da đồng loại bám sống trung bình 19,3 ngày (4 - 41 ngày), đã giúp cải thiện các triệu chứng toàn thân: Phục hồi hàm lượng protein, số lượng hồng cầu và bạch cầu máu ngoại vi; giảm tình trạng nhiễm khuẩn, suy mòn và các biến chứng khác [12].

Sử dụng da đồng loại lấy từ người thân cùng huyết thống để che phủ tạm thời là một trong những biện pháp tích cực nhất góp phần cứu sống bệnh nhân bỏng sâu diện tích rộng do liệu pháp này có một số ưu thế như: Da đồng loại từ người cùng huyết thống là vật liệu che phủ lý tưởng nhất (chỉ sau da tự thân), thời gian bám sống kéo dài, kỹ thuật lấy da và phương pháp sử dụng đơn giản, sau khi lấy da đồng loại có thể thực hiện ghép da ngay tại buồng bệnh, tránh sự phức tạp của việc bảo quản, giảm khả năng lây nhiễm nếu người cho da đã được lựa chọn và kiểm tra sàng lọc kỹ trước khi tiến hành hiến tặng da [20], [21]. Ngoài ra, việc lấy da mảnh mỏng (dày khoảng 0,25mm ở người lớn) ảnh hưởng không lớn tới thẩm mỹ của người cho da do thời gian hồi phục vùng lấy da nhanh (khoảng 7 - 10 ngày), tương đương với bỏng độ 2. Tuy nhiên sử dụng da đồng loại từ người sống có khó khăn lớn nhất là nguồn cho rất hạn chế, liên quan đến nhiều yếu tố như sự sẵn sàng của người thân, phong tục tập quán, diện tích lấy da không được nhiều do vậy không phải lúc nào cũng thực hiện được. Đồng thời cũng cần phải lưu ý đến thời kỳ cửa sổ của các bệnh truyền nhiễm dẫn đến có thể bị bỏ qua trong quá trình sàng lọc [26], [32].

2.2. Da đồng loại từ tử thi

Da tử thi được lấy trong vòng từ 6 - 8 giờ sau khi chết, nếu tử thi được bảo quản trong môi trường đông lạnh có thể lấy từ khoảng 10 - 24 giờ sau chết. Da đồng loại lấy từ tử thi có thể được bảo quản dưới các dạng tươi, bảo

quản lạnh, lạnh sâu, đông khô, bảo quản trong Glycerol [21], [22].

Năm 1997, Eldad A. và cộng sự sử dụng da tử thi bảo quản lạnh sâu (30 - 48 tháng) để che phủ vết bỏng sâu nhận thấy da tử thi thúc đẩy nhanh sự liền vết thương, thời gian bám sống trung bình của da tử thi là 7 - 10 ngày, nếu dùng các biện pháp ức chế miễn dịch, thời gian bám và tồn tại của da đồng loại có thể tới vài tháng [21], [36].

2.2.1. Da tử thi tươi

Da có khả năng bám sống tốt, da lấy xong dùng ngay, càng sớm càng tốt. Nhược điểm là nguy cơ mang mầm bệnh lây truyền, tính kháng nguyên cao, dễ thải loại mảnh ghép trong vòng 2 tuần [21].

2.2.2. Da bảo quản lạnh ở nhiệt độ 2 - 4°C

Da loại này đòi hỏi điều kiện vô khuẩn và lạnh như môi trường nuôi cấy tế bào với đặc điểm pH thấp để đảm bảo chức năng của tế bào sừng nhằm kéo dài thời gian sống của tế bào từ 1 - 4 tuần. Khi sử dụng điều trị cho bệnh nhân, thời gian tuần hoàn hóa mảnh ghép tốt có thể kéo dài trên 1 tháng sau khi ghép. Nếu được bảo quản bằng dung dịch chuyên biệt, sau 1 tuần, khả năng sống của da vẫn đạt 90% [21], [22].

2.2.3. Da bảo quản ở nhiệt độ lạnh sâu (- 160°C đến - 180°C)

Da đồng loại bảo quản lạnh sâu (Cryopreserved allograft: CPA) đã được ứng dụng lần đầu tiên để điều trị nạn nhân bỏng vào năm 1979 [35]. Mảnh da đồng loại được đựng trong các túi chuyên biệt, hạ nhiệt độ từ từ để không giết chết tế bào. Da loại này có thể được bảo quản trong thời gian dài hàng năm nhưng kỹ thuật bảo quản lạnh sâu cũng làm tổn thương phần nào tế bào của mảnh da. Khi sử dụng cần nâng nhiệt độ từ từ để đưa mảnh da trở lại ở nhiệt độ 37°C để phục hồi khả năng sống của tế bào không gây sốc và chết tế bào. Các nghiên cứu cho thấy mảnh ghép da đồng loại bảo quản lạnh sâu giảm tính kháng nguyên hơn so với mảnh ghép đồng loại tươi [21], [26].

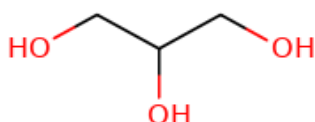
2.2.4. Da bảo quản đông khô

Kỹ thuật đông khô làm giảm tính kháng nguyên của da đồng loại nhưng cũng phá hủy tế bào của da đồng loại, da không còn sống nhưng tiêu diệt được virus. Các mảnh da dạng này có thể để ở nhiệt độ thường, sử dụng ngay, khi ghép trên nền nhận sẽ hút nước trở lại. Mảnh da có tính kháng nguyên phù hợp tổ chức thấp, đóng vai trò như một màng sinh học tạm thời, tác dụng che phủ đều, tác dụng kém hơn so với da đồng loại sống hoặc bảo quản lạnh sâu, nhưng thời gian bảo quản có thể kéo dài lâu hơn [21], [36].

Do mảnh da ghép không còn nguyên vẹn nên tác dụng che phủ, ngăn cản sự mất dịch, mất điện giải, mất huyết tương, cản trở việc xâm nhập của vi khuẩn rất thấp, do đó các tác giả khuyến cáo không nên che phủ quá 30% diện tích cơ thể trong một lần áp dụng, đồng thời cần thay thế da đông khô sau 1 - 2 tuần để duy trì tác dụng che phủ vết bỏng, nếu mảnh da tan rữa thì phải bóc ngay để tránh vi khuẩn phát triển [22], [28], [30].

2.2.5. Da đồng loại bảo quản bằng Glycerol (Glycerol-preserved allograft: GPA)

Glycerol là đường có 3 gốc rượu, bản chất là 1,2,3 - Propanetriol; Công thức hóa học: $C_3H_8O_3$;



Hình 1: Công thức, cấu trúc hóa học và mô hình phân tử của Glycerol

Trong điều kiện thường, Glycerol là chất lỏng sánh, không màu, không mùi, dễ tan trong nước. Glycerol có độc tính rất thấp với tế bào sống, được sử dụng trong nhiều lĩnh vực như y tế, dược phẩm và công nghiệp,... Glycerol đã được nhiều ngân hàng mô trên thế giới sử dụng trong bảo quản mô ghép như bảo quản xương, giác mạc, màng ối, da đồng loại, dị loại,... [6], [17], [22], [34], [38]. Glycerol đóng vai trò như một chất bảo vệ cho việc lưu trữ các mô đông lạnh, bởi vì nó liên kết mạnh mẽ với

nước và ngăn chặn sự hình thành các tinh thể nước đá làm hư hại tế bào [38].

Trong lĩnh vực nuôi cấy tế bào, Glycerol được sử dụng ở nồng độ 10 - 15% để chống sốc lạnh khi hạ nhiệt độ lạnh sâu. Nhiều tác giả như Cammisa và cộng sự (2004), Kang và cộng sự, Graham (2014)... đã sử dụng xương đồng loại bảo quản trong Glycerol, kết quả cho thấy tương đương với sử dụng xương đồng loại đông khô. Theo Tugrul Maral và cộng sự (1999), màng ối người bảo quản bằng Glycerol 98% tại nhiệt độ 4°C có thể lưu giữ trong thời gian dài (trên 1 năm), là màng sinh học có tác dụng che phủ vết bỏng, giá thành thấp, phù hợp với điều kiện các nước đang phát triển [72]. Tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia, đã nghiên cứu bảo quản trung bì da lợn bằng Glycerol 98%, ứng dụng trên lâm sàng, cho kết quả tốt [6], [7], [10], [17].

Từ những năm đầu 1980, Ngân hàng da Châu Âu đã nghiên cứu sử dụng Glycerol 85% trong bảo quản da đồng loại và chính thức sử dụng trên lâm sàng vào năm 1984 tại Trung tâm Bỏng, Bệnh viện Chử thập đở Beverwijk, Hà Lan [34], [35], [38]. Từ năm 1991, GPA trở thành "tiêu chuẩn vàng" trong che phủ tạm thời vết thương bỏng [35]. Glycerol làm mất nước tế bào, nước được chiết xuất và được thay thế bằng Glycerol, phần nước còn lại được phân phối tối ưu trên khắp các mô, do đó vẫn giữ nguyên cấu trúc mô và tế bào [46]. Các tế bào trong da đồng loại bảo quản Glycerol đã chết nhưng hình thái tế bào vẫn được bảo quản tốt, cấu trúc da vẫn nguyên vẹn so với da tươi mới, ngoại trừ sự co rút của tế bào sừng (Richters CD và cộng sự - 1996) [44].

Các nghiên cứu của Ngân hàng da Châu Âu đã khẳng định hiệu quả lâm sàng của da đồng loại bảo quản bằng Glycerol. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng nồng độ 85% được lựa chọn bởi Ngân hàng da Châu Âu là tối ưu để giảm thiểu các phản ứng phân hủy, duy trì tế bào lâu dài, đồng thời vẫn giữ được sự mềm mại và dễ dàng sử dụng trên lâm sàng [46]. Điều quan trọng là Glycerol phải được lấy ra khỏi da trước khi sử dụng lâm sàng. Thất bại

trong việc loại bỏ Glycerol có thể ảnh hưởng đến quá trình liền vết thương khi sử dụng trên vết thương hở. Điều này đạt được bằng cách liên tục rửa da trong dung dịch nước muối sinh lý và ít nhất từ 30 đến 60 phút để loại bỏ hầu hết Glycerol [38]. Sau khi loại bỏ Glycerol, da đồng loại được sử dụng trong che phủ vết bỏng nông, vết thương bỏng sâu sau cắt hoại tử và trong phẫu thuật ghép da mắt lưới (kiểu Sandwich) [35], [47]. Theo Kreis và cộng sự (1993), da đồng loại là một lớp phủ hiệu quả giúp tăng độ giãn rộng của mảnh da ghép tự thân lên 6 - 9 lần [37].

Mặc dù chưa có nhiều các nghiên cứu so sánh được công bố, tuy nhiên, kết quả sử dụng trên lâm sàng cho thấy, da đồng loại bảo quản bằng Glycerol 85% bảo tồn các chức năng da tương tự như da đồng loại bảo quản lạnh sâu. Thậm chí, da đồng loại bảo quản bằng Glycerol 85% gây phản ứng miễn dịch thải loại mảnh da ghép thấp hơn và chậm hơn khoảng 6 ngày so với da đồng loại bảo quản lạnh sâu vì các tế bào đuôi gai bao gồm các tế bào Langerhans đã bị bất hoạt không có khả năng di cư kích hoạt các tế bào T của cơ thể người ghép (Richters CD và CS - 2005) [45].

Da đồng loại bảo quản bằng Glycerol đang được sử dụng rộng rãi trên khắp Châu Âu trong việc điều trị bỏng, vết thương mạn tính và trong phẫu thuật tạo hình. Để hiểu rõ hơn về hiệu quả của GPA, Ngân hàng da Châu Âu đã tiến hành khảo sát bằng phiếu tại 62 trung tâm bỏng đã dùng GPA trong 5 năm. Kết quả cho thấy: 90% số trung tâm bỏng đã sử dụng GPA thường xuyên; nhìn chung GPA có tác dụng tốt trong thực hành lâm sàng [39].

Glycerol có tác dụng diệt khuẩn chậm nhưng hiệu quả; Theo David Mackie (2011), 97% số mẫu da bảo quản trong Glycerol trong vòng 3 tháng nuôi cấy vi sinh (-), trong suốt 12 năm (1984 - 1996) sản xuất da đồng loại bảo quản bằng Glycerol tại Ngân hàng Mô Châu Âu, chỉ duy nhất có một mẫu da phải bỏ đi vì cấy khuẩn dương tính dai dẳng [34]. Ngoài ra, vi khuẩn trên da còn được loại trừ bằng việc bổ sung các loại kháng sinh trong quá trình xử lý

da (giảm đến 70%). Glycerol còn có tác dụng bất hoạt vi rút, trong đó có CMV (Astegiano S và cộng sự - 2012) [25]. Các nghiên cứu của Van Baare và cộng sự (1994) chỉ ra rằng các thuộc tính kháng vi rút của Glycerol chủ yếu phụ thuộc vào nồng độ Glycerol, nhiệt độ và thời gian tiếp xúc [46]. Herpes simplex bị bất hoạt nhanh bởi Glycerol ở 37°C nhưng chậm hơn nhiều ở 4°C (Marshall L và cộng sự - 1995) [41]. Virut HIV-1 bị bất hoạt trong vòng 01 giờ ở 37°C với Glycerol 85%, ở 4°C sẽ ngừng hoạt động hoàn toàn sau năm ngày (Cameron PU và cộng sự - 2000) [32].

Trong điều kiện hiện nay, sự lây truyền của virut qua da đồng loại chưa thể loại trừ hoàn toàn, tuy nhiên, với việc lựa chọn nguồn cho da cẩn thận cùng với các kỹ thuật sử lý sau thu hồi cho nên nguy cơ lây truyền là rất thấp. Hàng năm trên 1.550.000cm² da đồng loại bảo quản trong Glycerol được sử dụng trên lâm sàng tại các trung tâm bỏng Châu Âu nhưng không ghi nhận các báo cáo nghi ngờ truyền bệnh [38].

Ngân hàng mô Châu Âu đã khẳng định rằng, mặc dù có sự bùng nổ trong nghiên cứu và sản xuất các vật liệu sinh học che phủ tạm thời vết bỏng, nhưng da đồng loại bảo quản bằng Glycerol 85% với chi phí bảo quản thấp và kỹ thuật đơn giản tiện lợi, vẫn có vai trò hữu ích trong điều trị tổn thương bỏng trên lâm sàng. Một trong những xu hướng mới hiện nay là sử dụng glycerol bảo quản lớp chân bì da không có tế bào (Glyaderm), do đó hoàn toàn không xảy ra phản ứng loại bỏ mảnh ghép. Glyaderm được sử dụng trong điều trị vết bỏng sâu, làm tăng chất lượng sẹo sau bỏng (Brusselsaers N và cộng sự - 2010) [31], (A. Pirayesh và cộng sự - 2011, 2015) [23], [24].

Hiện nay da tử thi được sử dụng rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới do các ngân hàng da cung cấp, tuy nhiên đã có một số thông báo về việc lây nhiễm bệnh qua việc sử dụng da đồng loại từ tử thi. Cần kiểm tra kỹ nguyên nhân chết, loại trừ các bệnh truyền nhiễm như HIV, virus viêm gan B, C, ung thư, giang mai, bệnh ngoài da và các bệnh lý liên quan trước khi chết [21].

3. CHỈ ĐỊNH VÀ KỸ THUẬT SỬ DỤNG DA ĐỒNG LOẠI

3.1. Chỉ định sử dụng da đồng loại

Da đồng loại được sử dụng ở các bệnh nhân bỏng nặng, thiếu hụt nguồn da ghép tự thân, hoặc để kích thích liền vết thương, chuẩn bị nền ghép cho các vật liệu sinh học khác (ví dụ như Integra), cụ thể trong các trường hợp sau:

- Che phủ tạm thời nền sau cắt bỏ hoại tử sớm hoặc mô hạt rộng, không đủ nguồn da tự thân che phủ ngay.
- Sử dụng như một băng sinh học để điều trị bỏng nông và vùng lấy da.
- Sử dụng trong phẫu thuật ghép da mất lưới (kiểu Sandwich).
- Chuẩn bị nền ghép cho nuôi cấy tế bào sừng.

3.2. Kỹ thuật ghép da đồng loại [21], [22]

- Ghép da đồng loại đơn thuần: Da đồng loại khi ghép được dùng dưới dạng mảnh lớn có khía mất lưới hoặc thành mảnh nhỏ kiểu tem thư, sau đó da đồng loại được thay thế dần bằng da tự thân.

- Ghép da đồng loại phối hợp với tự thân:
 - + Phương pháp Mowlem - Jackson: Mảnh da tự thân xen kẽ với mảnh da đồng loại.
 - + Ghép da mảnh lưới 2 lớp kiểu Sandwich: Mảnh da tự thân khía mất lưới theo tỉ lệ giãn rộng 1/2, 1/3, 1/6 hoặc rộng hơn đặt trực tiếp lên nền ghép sau đó đặt da đồng loại khía mất lưới với độ giãn rộng 1/1,5, 1/2 hoặc rộng hơn lên trên mảnh da tự thân.
 - + Phương pháp ghép da mảnh cực nhỏ kiểu Trung Quốc cho phép tăng diện tích che phủ lên gấp 7 - 10, thậm chí 15,5 lần so với diện tích lấy da. Kỹ thuật này nên áp dụng khi nguồn da lành còn rất ít, tuy nhiên kỹ thuật này phức tạp, thời gian phẫu thuật kéo dài và bị phê phán là kết quả sẹo xấu nên chưa được phổ biến rộng rãi.

4. TÍNH SINH MIỄN DỊCH THẢI GHÉP ĐỐI VỚI DA ĐỒNG LOẠI

Kháng nguyên phù hợp mô ở người lần đầu tiên được phát hiện vào năm 1958, các

nguyên cứu sau đó cho thấy trên bề mặt của các tế bào có nhân trong cơ thể đều có biểu hiện của hệ kháng nguyên này. Ở người, hệ kháng nguyên hòa hợp tổ chức ở trên bề mặt Lympo bào có ký hiệu HLA (Human Leucocyte Antigen) và có 2 lớp HLA gồm lớp 1 gồm những phân tử chuỗi nặng có ở mọi tế bào có nhân và HLA lớp 2 có ở các tế bào có thẩm quyền miễn dịch như đại thực bào, tiểu thực bào, các tế bào tua hay bạch cầu đa nhân trung tính. Da người có các tế bào sừng, tế bào sắc tố, tế bào sợi, có biểu hiện kháng nguyên HLA lớp 1 còn các tế bào Langerhans, tế bào nội mô có biểu hiện kháng nguyên HLA lớp 2 [1], [33].

Ghép da đồng loại thuộc vào loại ghép khác gen, tức là ghép không tương hợp, da ghép là mô lạ của cơ thể nhận, do đó dễ bị thải loại khỏi cơ thể qua cơ chế miễn dịch với vai trò chính của tế bào Langerhans của da đồng loại với biểu hiện của kháng nguyên HLA-D/DR. Phản ứng miễn dịch với da đồng loại là trực tiếp và trước hết là đối với các tế bào lớp biểu bì, nội mô [21].

Các biện pháp hạn chế thải ghép, tăng thời gian bám sống của da đồng loại:

Xác định tính tương thích chéo về miễn dịch giữa người nhận và người cho, xét nghiệm hệ thống HLA của HLA của mô để lựa chọn sự tương hợp mô giữa người cho và người nhận, để có lựa chọn phù hợp.

+ Sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch như Steroid có tác dụng ức chế sự giải phóng kháng nguyên từ mảnh ghép hoặc ức chế hệ võng nội mô của người nhận. Nghiên cứu ứng dụng Cyclosporin thấy có tác dụng ức chế chọn lọc tế bào Lympho T, không tác dụng tới chức năng của bạch cầu trung tính, không làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, không ảnh hưởng đến tái tạo mô hạt [21].

+ Sử dụng các chất sinh học, chống lympho bào, chống tế bào tuyến ức, các kháng thể đơn dòng, huyết thanh chống lympho bào là kháng thể tác dụng trực tiếp trên màng kháng nguyên liên quan hệ miễn dịch CD4, CD8, HLA phong tỏa hoạt động tế bào lympho [21].

+ Sử dụng một số phương pháp trong quá trình xử lý và bảo quản da để giảm tính sinh

miễn dịch của da đồng loại như ức chế hoặc loại bỏ tế bào Langerhans, xử lý mảnh ghép đồng loại bằng chiếu tia cực tím để làm giảm số lượng các tế bào có biểu hiện HLA/DR. Xử lý mảnh ghép da bằng cách ủ kháng thể đơn dòng kháng P2 -globulin làm thay đổi khả năng trình diện kháng nguyên. Bảo quản da đồng loại theo phương pháp đông khô hoặc bằng glycerol làm tế bào mất nước dẫn đến giảm tính kháng nguyên [20], [21]. Tính kháng nguyên thấp của GPA là do quá trình bảo quản bằng glycerol giúp loại bỏ các tế bào lympho T, đồng thời các tế bào đuôi gai bao gồm các tế bào Langerhans đã bị bất hoạt không có khả năng di cư kích hoạt các tế bào T của cơ thể người ghép [27], [29], [45].

5. ƯU ĐIỂM VÀ NHƯỢC ĐIỂM CỦA DA ĐỒNG LOẠI

Da đồng loại có tác dụng che phủ vết bỏng, giảm mất nước điện giải, hạn chế mất nhiệt, thoát protein, kích thích mô hạt và quá trình biểu mô, hạn chế vi khuẩn phát triển, giảm đau tại vết thương, che phủ vùng lộ gân, gân, mạch máu, thần kinh. Da đồng loại được lấy từ tử thi hoặc từ người thân là vật liệu tốt nhất nếu ghép ngay sau khi da được lấy ra khỏi cơ thể. Lớp biểu bì sẽ bị thải ghép sau 3 - 4 tuần, lớp trung bì sẽ được tuần hoàn hoá và có khả năng gắn kết vào nền ghép. Tuy nhiên da đồng loại có nguy cơ lây bệnh truyền nhiễm cao, khả năng cung cấp rất hạn chế vì nguồn cho da không có sẵn và giá thành cao.

6. ỨNG DỤNG DA ĐỒNG LOẠI TRONG ĐIỀU TRỊ BỎNG Ở VIỆT NAM

Da đồng loại cũng đã được đề cập và sử dụng tại nước ta từ khá lâu. Khoa Bỏng - Bệnh viện Quân y 103 từ những năm 1964 - 1965 đã thực hiện ghép da đồng loại lấy từ người thân cùng huyết thống để điều trị bệnh nhi bỏng sâu diện tích 20 - 30% diện tích cơ thể; sau đó sử dụng da tử thi trẻ em để che phủ diện tích bỏng sâu ngay sau khi cắt hoại tử. Đỗ Quang, Slesinger M tại Bệnh viện Việt Tiệp - Hải Phòng đã sử dụng da thai nhi mới chết điều trị bỏng sâu có hiệu quả [15].

Tại Thành phố Hồ Chí Minh, Đồng Quang Duyên đã thông báo ứng dụng cắt bỏ hoại tử

sớm ghép da ngay cho 138 bệnh nhân, với ghép da đồng loại theo phương pháp Mowlem - Jackson [22]. Nguyễn Thống ở Bệnh viện Saint - Paul đã sử dụng da đồng loại điều trị bỏng sâu sau khi cắt bỏ hoại tử sớm [16]; Phạm Đình Phú thông báo cứu sống 1 trường hợp bỏng lửa diện tích 60% nhờ sử dụng da đồng loại [14].

Trong những năm qua, tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia đã phát triển và mở rộng sử dụng ghép da đồng loại lấy từ người thân góp phần cứu sống nhiều bệnh nhân bỏng nặng.

Năm 1993, Lê Thế Trung, Phạm Quang Ngọc và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu thu lấy da đồng loại từ tử thi, từ chi thể bị cắt đoạn, xử lý bằng tia gamma để che phủ vết thương, vết bỏng. Năm 2001, Nguyễn Gia Tiến và cộng sự đã sử dụng da đồng loại từ người thân kết hợp với da tự thân của bệnh nhân để điều trị bệnh nhi bỏng sâu diện rộng theo kiểu ghép da 2 lớp, đạt kết quả tốt [18]. Kỹ thuật này đã được ứng dụng khá rộng rãi trong điều trị tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia, góp phần cứu sống nhiều bệnh nhân bỏng sâu diện rộng, đặc biệt là trẻ em. Khi đó, việc sử dụng da đồng loại mới chỉ lấy từ người sống và ghép ngay trong cuộc mổ mà không qua xử lý, bảo quản, kiểm soát và phân phối. Tuy nhiên, nguồn da này thực tế không đủ đảm bảo nhu cầu điều trị và còn ảnh hưởng đến sức khỏe và tâm lý của người cho [11].

Từ năm 2004 đến nay, Bệnh viện Bỏng Quốc gia đã sử dụng da đồng loại từ tử thi và người sống cho da để điều trị cho hàng trăm trẻ em bỏng sâu diện rộng (Lê Năm, Nguyễn Ngọc Tuấn, Đặng Quốc Hùng,...). Kết quả nghiên cứu của Lê Năm, Nguyễn Ngọc Tuấn và cộng sự (2003) cho thấy: Ghép da đồng loại lấy từ người thân để điều trị bỏng sâu diện rộng cho 40 bệnh nhân có tỷ lệ thành công 93,5% [21]. Đặng Quốc Hùng (2005) nghiên cứu ghép da đồng loại lấy từ người thân để điều trị bỏng sâu diện rộng cho 45 bệnh nhân với tỷ lệ thành công 93,8% [9].

Năm 2014, Lê Năm và cộng sự đã hoàn thành xây dựng quy trình thu nhận, xử lý và bảo quản, tiêu chuẩn cơ sở một số loại mô ghép, trong đó có da đồng loại bảo quản lạnh sâu [13].

Theo Nguyễn Như Lâm, Nguyễn Tiến Dũng và cộng sự (2014), da đồng loại bảo quản lạnh sâu có tác dụng che phủ vết bỏng, giảm nguy cơ nhiễm khuẩn, kích thích hình thành tổ chức hạt, quá trình biểu mô hóa,..., góp phần cứu sống nhiều bệnh nhân bỏng sâu diện rộng tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia [4].

Năm 2012, Đinh Văn Hân đã nghiên cứu ban đầu về sử dụng Glycerol 85% bảo quản da đồng loại để điều trị vết thương bỏng sâu. Tác giả nhận thấy, hình thái cấu trúc mô của da bảo quản trong Glycerol 85% không bị thay đổi trong thời gian bảo quản; sau 3 tháng bảo quản thì xét nghiệm vi khuẩn đều trở nên âm tính; khi ghép da đồng loại bảo quản bằng Glycerol 85% cho 9 bệnh nhân bỏng nặng, đạt kết quả tốt về khả năng che phủ bảo vệ và an toàn cho người bệnh [8].

Năm 2019, Chu Anh Tuấn và cộng sự đã xây dựng quy trình lấy, bảo quản da đồng loại bằng Glycerol 85% và ứng dụng có hiệu quả trong điều trị vết bỏng sâu. Kết quả nghiên cứu cho thấy, da đồng loại bảo quản trong Glycerol 85% có tác dụng che phủ, kích thích mô hạt,... tương đương da đồng loại bảo quản lạnh sâu [19]. Hàng năm, đã có hàng ngàn đơn vị da đồng loại bảo quản lạnh sâu và bằng Glycerol 85% được sử dụng trong điều trị bỏng sâu tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia.

Hiện nay, Luật hiến và ghép mô tạng của Việt Nam có hiệu lực từ năm 2007, cũng như Thông tư số 28/2012/TT-BYT ngày 04 tháng 12 năm 2012 của Bộ Y tế quy định “Danh mục bệnh mà người mắc bệnh đó không được lấy mô, bộ phận cơ thể để ghép cho người bệnh” là cơ sở để các nhà nghiên cứu và lâm sàng có thể lấy nguồn da từ tử thi, từ người hiến mô và ứng dụng rộng rãi trong điều trị bỏng và vết thương trong cả nước.

Tuy nhiên, trên thực tế, việc hiến xác hoặc hiến mô vẫn chưa được phổ biến, do đó, trong điều kiện khó khăn về nguồn da thu hồi hiện nay, nguồn lấy da tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia bao gồm: Từ tử thi, từ nguồn mô đã cắt rời khỏi cơ thể (chi thể cắt cụt, phần da thừa sau phẫu thuật thẩm mỹ), trong đó phần lớn là từ nguồn da thừa sau phẫu thuật thẩm mỹ. Các nguồn mô này cũng có thể được coi như mô lấy từ tử

thi về khía cạnh khoa học. Mặt khác, việc thuyết phục bệnh nhân hiến phần mô có da sau phẫu thuật cắt cụt, phẫu thuật thẩm mỹ dễ dàng hơn. Tại nhiều quốc gia trên thế giới, như Ấn Độ, Ai Cập,... việc lấy da tử thi vẫn chưa được hợp pháp hóa, các bác sỹ đã sử dụng da đồng loại lấy các trường hợp phẫu thuật cắt bỏ da bụng thừa, thu gọn vú hai bên,... bảo quản bằng Glycerol 85% để điều trị các bệnh nhân bỏng sâu, vết thương mất da rộng và vết thương mạn tính cho kết quả tốt. Các tác giả khuyến cáo đây là một nguồn cung cấp khá dồi dào cho các ngân hàng da, đặc biệt tại các quốc gia mà việc lấy da tử thi chưa được hợp pháp hóa [48].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Triệu An và Homberg JC (1997), *Miễn dịch học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Trịnh Bình, Phạm Phan Địch, Đỗ Kính (2002), *Mô học*, NXB Y học, Hà Nội.
3. Bộ môn Mô phôi - HVQY (2006), *Bài giảng mô học*, Nhà xuất bản QĐND, Hà Nội.
4. Nguyễn Tiến Dũng, Nguyễn Như Lâm và Đinh Văn Hân (2014), “Nghiên cứu tác dụng che phủ và bảo vệ vết thương bỏng sâu diện rộng của da đồng loại bảo quản”, *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*.3: 32-39.
5. Trần Văn Hanh (1998), “Nghiên cứu quy trình công nghệ nuôi cấy tế bào sừng để điều trị bỏng”, Báo cáo tổng kết đề tài cấp Bộ quốc phòng.
6. Đinh Văn Hân, Khuất Duy Thái (2008), “Bảo quản trung bì da lợn trong glycerol để điều trị vết thương bỏng”, *Tạp chí Y học thẩm họa và bỏng*, số 4, tr. 51-58.
7. Đinh Văn Hân (2012), “Thành tựu bảo quản mô và công nghệ mô trong định hướng cho việc thành lập ngân hàng đa mô tại Viện Bỏng Lê Hữu Trác”, *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*.2: 1-6.
8. Đinh Văn Hân (2012), “Nghiên cứu ban đầu về bảo quản da đồng loại trong glycerol 85% để điều trị vết thương bỏng sâu” *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*.4: 28-34.
9. Đặng Quốc Hùng (2005), “Nghiên cứu cắt hoại tử sớm ghép da đồng loại lấy từ người thân trong điều trị bỏng sâu diện tích rộng ở trẻ em”, *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*.4: 93-98.

10. Nguyễn Đức Khánh (2008), *Nghiên cứu tác dụng của trung bì da lợn bảo quản bằng glycerin 98% điều trị vết thương bỏng*, Luận văn Chuyên khoa II Ngoại bỏng, Hà Nội.
11. Nguyễn Viết Lượng, Nguyễn Hồng Thái (2009), "Đánh giá tác dụng của trung bì da lợn bảo quản lạnh sâu trong điều trị tại chỗ tổn thương bỏng trung bì và bỏng sâu toàn bộ lớp da tại Viện Bỏng Quốc gia", *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*, 1, tr 23-9.
12. Lê Năm (2003) *Nghiên cứu sử dụng ghép da đồng loại lấy từ người thân điều trị bệnh nhân bỏng sâu diện tích rộng*, Báo cáo Tổng kết đề tài cấp Bộ Quốc Phòng.
13. Lê Năm (2014), *Nghiên cứu xây dựng quy trình thu nhận, xử lý và bảo quản một số loại mô ghép*; Báo cáo Tổng kết đề tài độc lập cấp Nhà nước.
14. Phạm Đình Phú (1994), "Ghép da đồng loại 3 lần góp phần cứu sống 1 bệnh nhân bỏng sâu diện rộng", *Thông tin Bỏng*, 2: 12-17.
15. Đỗ Quang, Slesinger M (1959), "Trên đường xây dựng khoa phẫu thuật tạo hình tại bệnh viện Tiệp Khắc Hải Phòng", *Y học Việt Nam*. 11: 15-17.
16. Nguyễn Thống (1998) "Nhận xét 52 trường hợp cắt bỏ hoại tử và ghép da sớm", *Thông tin Bỏng*. 4: 21-27.
17. Nguyễn Thống (2014), "Áp dụng trung bì da lợn bảo quản trong glycerol để điều trị vết thương bỏng". *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*, số 5, tr. 32 - 37.
18. Nguyễn Gia Tiến, Trần Ngọc Tuấn, Lê Năm và cs (2001), "Sử dụng ghép da đồng loại lấy từ bố mẹ kết hợp với da tự thân trong điều trị bỏng sâu diện rộng ở trẻ em", *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*. 2: 60-65.
19. Chu Anh Tuấn (2019), *Xây dựng quy trình lấy, bảo quản da đồng loại bằng glycerol 8% và ứng dụng trong điều trị vết bỏng sâu*, Báo cáo Tổng kết đề tài cấp Bộ Quốc Phòng.
20. Nguyễn Ngọc Tuấn, Lê Năm, Nguyễn Văn Huệ (2002), "Sử dụng da đồng loại điều trị bỏng sâu diện tích rộng ở trẻ em", *Thông tin Y Dược*. 12: 139-146.
21. Nguyễn Ngọc Tuấn (2012), "Ghép da đồng loại", *Tạp chí Y học thẩm họa và Bỏng*, 1: 32-36.
22. Lê Thế Trung (2003), *Bỏng - những kiến thức chuyên ngành*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
23. Ali Prayesh, Henk Hoeksema, Cornelia Richter et al (2015), "Glyaderm® dermal substitute: clinical application and long-term result in 55 patients", *Burns*; 41(1):132-44.
24. Ali Prayesh, Cornelia Richter, Henk Hoeksema et al (2011), "*Clinical application of Glyaderm, a dermal Based on Glycerinized Donor Skin*", In: *Skin Grafts - Indication, Application and Current Resaerch*; Publisher InTech.
25. Astegiano S, Alotto D, Castagnoli C et all (2012), "In vitro CMV-infection model in fresh and glycerolized skin graft", *New Microbiol*. 2012 Jan; 35 (1): 67-71.
26. Balasubramani M., Kumar T. R. and Babu M. (2001), "Skin substitutes: a review". *Burns*. 27 (5): 534-544.
27. Ben-Bassat H. (2005), "Performance and safety of skin allografts". *Clin Dermatol*; 23, pp. 365-375.
28. Billingham R. E. and Medawar P. B. (1952), "The freezing, drying and storage of mammalian skin". *Journal of Experimental Biology*. 29 (3): 454-468.
29. Blome-Eberwein S., Jester A., Kuentscher M.. et al (2002), "Clinical practice of glycerol preserved allograft skin coverage". *Burns*. 28: 10-12.
30. Bondoc C. and Burke J. (1971), "Clinical experience with viable frozen human skin and a frozen skin bank". *Annals of surgery*. 174 (3): 371.
31. Brusselaers N., Pirayesh A., Hoeksema H.. et al (2010), "Skin replacement in burn wounds", *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 68 (2): 490-501.
32. Cameron P. U., Pagnon J. C., van Baare J.. et al (2000), "Efficacy and kinetics of glycerol inactivation of HIV-1 in split skin grafts", *Journal of medical virology*. 60 (2): 182-188.
33. Converse J. M. and Bemod C. (1982), "Experimental human skin allografts, the HLA complex, and a Nobel Prize", *Plastic and reconstructive surgery*, 70 (2): 255-261.
34. David P. Mackie (2011), "*The Euro Skin Bank: Development and Application of Glycerol-Preserved Allografts*", In: *Skin Grafts - Indication, Application and Current Resaerch*; Publisher InTech.
35. D. Druecke, L. Steintraesser, H.H Homann et al (2002), "Current indications for glycerol-preserved allografts in the treatment of burn injuries", *Burns*, 28, pp. 26-30.

36. Eldad A., Din A.-E., Weinberg A.. et al (1997), "Cryopreserved cadaveric allografts for treatment of unexcised partial thickness flame burns: clinical experience with 12 patients", *Burns*.23 (7-8): 608-614.
37. Kreis R., Mackie D., Vloemans A.. et al (1993), "Widely expanded postage stamp skin grafts using a modified Meek technique in combination with an allograft overlay", *Burns*.19 (2): 142-145.
38. Liangpeng Ge, Zhenggen Huang and Hong Wei (2011), "Skin Grafts Preservation", In: Skin Grafts - Indication, Application and Current Resaerch; Publisher InTech.
39. Mackie D. (2002), "Postal survey on the use of glycerol-preserved allografts in clinical practice", *Burns*, 28 suppl 1: S40-44.
40. Maral T., Borman H., Arslan H.. et al (1999), "Effectiveness of human amnion preserved long-term in glycerol as a temporary biological dressing", *Burns*.25 (7): 625-635.
41. Marshall L., Ghosh M., Boyce S.. et al (1995), "Effect of glycerol on intracellular virus survival: implications for the clinical use of glycerol-preserved cadaver skin", *Burns*.21 (5): 356-361.
42. Mericka P. (2006), "Current trends in safety assurance for tissue grafts used in burn treatment", *Acta Chir Plast*; 48 (2): 51-8.
43. Pianigiani E et all (2005), "Skin bank organization", *Clin Dermatol*, 23(4): 353-6.
44. Richters C., Hoekstra M., Van Baare J.. et al (1996), "Morphology of glycerol-preserved human cadaver skin", *Burns*.22 (2): 113-116.
45. Richters C., Hoekstra M., Du Pont J.. et al (2005), "Immunology of skin transplantation", *Clinics in dermatology*.23 (4): 338-342.
46. Van Baare J., Buitenwerf J., Hoekstra M.. et al (1994), "Virucidal effect of glycerol as used in donor skin preservation", *Burns*.20: S77-S80.
47. Vloemans AF, Scheinmanchers MC, Middelkoop E, Kreis RW (2002), "The use of glycerol-preserved allografts in Beverwijk Bern Center: a retrospective study", *Burns*; 28 Suppl1: pp 2-9.
48. Zidan SM, Eleowa SA (2014), "Banking and use of glycerol preserved full-thickness skin allograft harvested from body contouring procedures", *Burns*, 40 (4): 641-7.