ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là một bệnh rối loạn chuyển hóa ngày càng phổ biến ở Việt Nam cũng như trên thế giới và có tốc độ phát triển rất nhanh theo đà nâng cao mức sống. Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ước tính năm 2000 trên toàn thế giới có khoảng 171 triệu người mắc bệnh đái tháo đường và dự đoán đến năm 2030 số người mắc bệnh đái tháo đường trên toàn thế giới sẽ là 366 triệu người.

Tại Việt Nam tình hình mắc bệnh đái tháo đường đang có chiều hướng gia tăng. Theo điều tra dịch tễ học của Tạ Văn Bình (2003), tỷ lệ đái tháo đường cao nhất ở khu vực thành phố là 4,4% và tỷ lệ đái tháo đường chung cho cả nước là 2,7%. Theo điều tra năm 2010 của Bệnh viện Nội tiết Trung ương, tỷ lệ mắc đái tháo đường trên cả nước lên đến 8%.

Bệnh đái tháo đường gây ra nhiều biến chứng, trong đó có phù hoàng điểm do đái tháo đường. Phù hoàng điểm do đái tháo đường là bệnh lý thường gặp gây giảm thị lực ở giai đoạn sớm trên bệnh nhân đái tháo đường. Ở Hoa Kỳ năm 1994, trong số 5,8 triệu người mắc bệnh đái tháo đường, có tới 565.000 bệnh nhân bị phù hoàng điểm. Ở Việt Nam hiện nay chưa có nghiên cứu nào công bố về tình hình mắc bệnh, nhưng có lẽ số bệnh nhân bị phù hoàng điểm do đái tháo đường cũng tăng nhiều tương ứng với tốc độ tăng của bệnh đái tháo đường nói chung.

Phù hoàng điểm do đái tháo đường hay gặp ở giai đoạn sớm của bệnh đái tháo đường, nên việc chẩn đoán và điều trị sớm rất có hiệu quả trong việc phục hồi thị lực, phòng ngừa giảm thị lực cho nhóm bệnh nhân trong độ tuổi lao động, cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Việc can thiệp kịp thời còn ngăn ngừa tiến triển của bệnh sang các giai đoạn muộn, gây giảm thị lực nặng nề và không hồi phục.

Việc điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường bằng laser quang đông võng mạc đã được áp dụng từ giữa những năm 80 của thế kỷ trước tại nhiều nước, đặc biệt tại Hoa Kỳ đã có một nghiên cứu lớn – ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* Research Group) chứng minh hiệu quả của laser quang đông võng mạc vùng hoàng điểm đối với bệnh.

Tuy nhiên, đến thời điểm này, chưa có một nghiên cứu nào về chẩn đoán và điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường tại Việt Nam.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. ***Mô tả đặc điểm lâm sàng của phù hoàng điểm do đái tháo đường.***
2. ***Đánh giá kết quả điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường bằng laser võng mạc.***

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Lần đầu tiên ở Việt Nam, nghiên cứu có hệ thống laser quang đông võng mạc vùng hoàng điểm điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường, qua đó khẳng định hiệu quả tốt và bền vững cho đa số các trường hợp phù hoàng điểm do đái tháo đường.

- Nghiên cứu đã chỉ ra hình thái đáp ứng điều trị laser tốt nhất là thể phù khu trú.
- Nghiên cứu đã bước đầu so sánh mối tương quan giữa thay đổi thị lực với biến đổi độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT tại các thời điểm theo dõi.

BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 103 trang, ngoài phần đặt vấn đề, kết luận và luận án có bốn chương bao gồm: tổng quan: 34 trang, đối tượng phương pháp nghiên cứu 13 trang, kết quả 30 trang, bàn luận 22 trang. Luận án có 31 bảng, 16 biểu đồ, 26 hình. Tài liệu tham khảo có 138 tài liệu bao gồm tiếng Việt, tiếng Anh, tiếng Pháp.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. GIẢI PHẪU - SINH LÝ VÕNG MẠC VÙNG HOÀNG ĐIỂM

1.1.1. Cấu tạo giải phẫu chức năng của võng mạc và hoàng điểm

1.1.2. Vị trí hoàng điểm và phân bố tế bào vùng hoàng điểm

1.1.3. Mạch máu nuôi dưỡng võng mạc, hoàng điểm

1.1.4. Hàng rào máu mắt

- Hàng rào máu võng mạc trong: nội mô mạch máu võng mạc
- Hàng rào máu võng mạc ngoài: biểu mô sắc tố võng mạc

1.2. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BIẾN CHỨNG:

1.2.1. Đại cương về bệnh đái tháo đường

1.2.2. Tình hình bệnh đái tháo đường trên thế giới và Việt Nam

1.2.3. Các tổn thương do bệnh đái tháo đường

1.3. PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.3.1. Đại cương về phù hoàng điểm do đái tháo đường

Phù hoàng điểm do đái tháo đường là hiện tượng tích dịch ngoại bào trong võng mạc vùng hoàng điểm, là biến chứng của bệnh đái tháo đường.

1.3.2. Sinh lý bệnh của phù hoàng điểm

Là phù ngoại bào giải thích bằng định luật Starling

Áp lực thấm = Lp [(Phuyết tương- Pmô) - σ (πhuyết tương - πmô)]

1.3.3. Đặc điểm lâm sàng của phù hoàng điểm do đái tháo đường

Tiêu chuẩn chẩn đoán phù hoàng điểm theo ETDRS

1,Võng mạc dày lên trong vùng 500 m từ điểm trung tâm

2, Xuất tiết cứng trong vùng 500 m từ điểm trung tâm, kết hợp với phù võng mạc kế cận (phù có thể ngoài giới hạn 500 m)

3, Vùng võng mạc dày lên có kích thước 1 đường kính gai thị, cách trung tâm trong vòng 1 đường kính gai thị

1.3.4. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

Chụp cắt lớp võng mạc OCT (Optical Coherence Tomography)

Chụp mạch huỳnh quang với fluorescein

1.3.5. Các phương pháp điều trị phù hoàng điểm do ĐTĐ

Điều trị bằng thuốc: *steroid, các thuốc kháng VEGF* (pegaptanib (Macugen), ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin), aflibercept (Eylea)), PKC β

Điều trị bằng phẫu thuật

Điều trị bằng laser

1.4. LASER TRONG ĐIỀU TRỊ PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.4.1. Sơ lược lịch sử laser trong y học

Laser là viết tắt của *Light Amplification of Stimulated by Emission Radiation,* có nghĩa là khuyếch đại ánh sáng bằng phát xạ cưỡng bức.

1.4.2. Laser quang đông điều trị võng mạc vùng hoàng điểm

Laser điều trị vùng hoàng điểm cần có đặc điểm riêng về mặt hấp thụ (bước sóng) phù hợp riêng cho sắc tố xanthophil vùng hoàng điểm, cũng như các thông số kỹ thuật khác (thời gian xung, kích thước vết đốt và năng lượng vết đốt). Có 3 loại laser thường được sử dụng là laser Argon xanh lục (bước sóng 514 nm), laser Nd: Yag xanh lục (bước sóng 532 nm) và laser màu (bước sóng 540-640 nm). Các loại laser này vì lọc được các bước sóng xanh ngắn, ít bị sắc tố xanthophyll vùng hoàng điểm hấp thu, nên an toàn nhất trong điều trị quang đông vùng hoàng điểm.

Cơ chế tác dụng của Laser điều trị phù hoàng điểm

- Đóng trực tiếp các lỗ dò từ bất thường mạch máu, ví dụ như từ vi phình mạch, thông qua tác dụng của laser làm tắc mạch hoặc tác dụng quang nhiệt gây co thắt thành mạch.
- Cơ chế quang đông dạng lưới: có nhiều cơ chế và ít rõ ràng

+ Cơ chế cho oxy vào lớp võng mạc trong từ sẹo laser. Laser làm phá hủy lớp photoreceptor tiêu thụ nhiều oxy, sẹo laser gây ra hiện tượng tự hủy của photoreceptor, biểu mô sắc tố võng mạc và mao mạch hắc mạc. Thêm vào đó sẹo laser cho oxy thấm trực tiếp vào lớp võng mạc trong (bình thường oxy thấm từ mao mạch hắc mạc vào lớp võng mạc ngoài), do đó giải quyết được hiện tượng thiếu oxy của lớp võng mạc trong.

+ Trong bệnh võng mạc ĐTĐ nói chung và phù hoàng điểm nói riêng, hiện tượng thoát dịch khỏi lòng mạch tăng khi động mạch và tĩnh mạch võng mạc giãn. Quang đông làm nhánh mạch nhỏ co tới 20,2%, nhánh mạch lớn co 13,8%. Gottfredsdottir giả thiết cho rằng do cải thiện cung cấp oxy võng mạc mà dẫn tới hiện tượng tự điều hòa co mạch, qua đó dẫn tới kết quả giảm phù hoàng điểm.

+ Gây giảm diện tích vùng thoát dịch bất thường, Wilson chứng minh rằng laser đã làm giảm vùng thoát dịch và đưa ra giả thiết là diện tích vùng dò dịch bất thường giảm dẫn tới tổng lượng dò dịch giảm, theo đó vùng phù cũng được giải quyết.

+ Tái tạo lại hàng rào biểu mô sắc tố võng mạc. Tế bào biểu mô sắc tố có thể đáp ứng với tổn thương laser theo nhiều cách. Nếu tổn thương < 125 μm, biểu mô sắc tố bị khuyết sẽ bù đắp bằng cách lan rộng, nhưng nếu biểu mô sắc tố bị tổn thương rộng hơn, sẽ gây nên hiện tượng tăng sinh để trải ra phủ vùng khuyết, biểu mô sắc tố mới sẽ sản sinh ra cytokin (TGF-) đối kháng với VEGF, làm giảm phù hoàng điểm.

- Chỉ định phương pháp laser điều trị phù hoàng điểm:

+ Trong phù khu trú: quang đông trực tiếp

+ Trong phù lan toả và phù dạng nang: quang đông dạng lưới

1.5. NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG LASER TRONG ĐIỀU TRỊ PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.5.1. Nghiên cứu của Gaudric và cộng sự năm 1984

1.5.2. Nghiên cứu của Olk và cộng sự từ năm 1986 - 1991

1.5.3. Nghiên cứu của Haut

1.5.4. Một số nghiên cứu khác

1.5.5. Nghiên cứu ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)

1.5.6. Nghiên cứu laser hoàng điểm năng lượng thấp (MMG – Mild Macular Laser Photocoagulation)

1.5.7. Laser quang đông vi xung dưới ngưỡng MPD (Subthreshold Micropulse Laser Photocoagulation)

1.5.8. Các nghiên cứu điều trị laser kết hợp với thuốc

1.5.9. Các nghiên cứu về laser hoàng điểm ở Việt Nam

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Là các bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường tại Khoa Nội tiết - Đái tháo đường (Bệnh viện Bạch Mai) hoặc Bệnh viện Nội tiết Trung ương, đến khám tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ 11/2007 đến 12/2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định là phù hoàng điểm theo tiêu chuẩn ETDRS, có thị lực ≥ 20/400

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Về tiêu chuẩn toàn thân: bệnh nhân đã được kiểm soát tốt toàn thân như HA, cholesterol máu, đặc biệt đường máu với HbA1c ≤ 10%.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Về toàn thân: bệnh nhân quá già yếu, khó hợp tác; bệnh nhân dị ứng hoặc nghi ngờ với fluoresceinb

- Tại mắt:

+ Bệnh nhân bị đục nhiều môi trường trong suốt của mắt ở mức độ cản trở soi đáy mắt, đồng tử không giãn sau tra thuốc

+ Bệnh nhân đã điều trị trước khi tham gia nghiên cứu:

Laser võng mạc hay cắt dịch kính, tiêm nội nhãn các thuốc kháng VEGF hoặc steroid trước khi tham gia nghiên cứu

+ Bệnh nhân có mắt không còn thể thủy tinh hay vừa mới phẫu thuật thay thể thủy tinh nhân tạo 3 tháng trước khi tham gia nghiên cứu

+ Bệnh nhân bị các viêm nhiễm mắt (viêm kết mạc cấp, chắp, lẹo) sẽ được điều trị viêm nhiễm ổn định mới được đưa vào nhóm nghiên cứu.

+ Bệnh lý võng mạc, hoàng điểm:

- Bệnh võng mạc ĐTĐ giai đoạn chưa tăng sinh nặng hoặc bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh.
- Thiếu máu vùng hoàng điểm, có dấu hiệu co kéo vùng hoàng điểm
- Có bệnh lý hoàng điểm khác kèm theo như thoái hóa hoàng điểm tuổi già, tắc tĩnh mạch võng mạc.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp thử nghiệm lâm sàng không có đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

Cỡ mẫu được tính theo công thức so sánh hai tỷ lệ trước và sau can thiệp:

$$n = Z^2_{(,\beta)} \frac{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}{(p_1-p_2)^2}$$

Trong đó:

$Z^2_{(,\beta)}$: hệ số tin cậy ở mức xác suất = 0,05; β=0,1 (=10,5)

p_1=0,29: ước tính tỷ lệ thị lực ≥ 20/40 trước can thiệp

p_2 = 0,50: ước tính tỷ lệ thị lực ≥ 20/40 sau can thiệp

Theo công thức trên, có cỡ mẫu nghiên cứu n = 108 mắt. Thực tế chúng tôi đã nghiên cứu tổng cộng 109 mắt

Cách chọn mẫu: tất cả các bệnh nhân thoả mãn điều kiện trên và lấy lần lượt đủ số lượng.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Bảng đo thị lực ETRDS, bộ kính thử
- Nhãn áp kế Goldmann
- Thuốc giãn đồng tử Mydrin-P
- Sinh hiển vi khám bệnh Inami
- Kính soi đáy mắt đảo ngược
- Kính tiếp xúc Goldman 1 mặt gương và 3 mặt gương
- Kính tiếp xúc Volk Centralis (sử dụng trong laser hoàng điểm)

2.2.4. Nội dung nghiên cứu

Thăm khám bệnh nhân:

Hỏi bệnh

Khám lâm sàng

Khám cận lâm sàng: OCT, chụp mạch hình quang, xét nghiệm ĐTĐ

Chẩn đoán xác định, phân thể phù hoàng điểm

Điều trị laser, Bệnh nhân sau khi được giãn đồng tử bằng Mydin-P, ngồi trước máy laser, được tra tê bề mặt bằng dicain 2%, tỳ cằm và trán vào đúng vị trí giá đỡ của máy. Bác sĩ ngồi phía đối diện của máy, kiểm tra vận hành và cài đặt các thông số của máy, để máy ở chế độ chờ, sau đó đặt kính laser có phủ dịch nhầy methyl cellulose hoặc chế phẩm Lacrinorm, đặt kính nhẹ nhàng tiếp xúc vào phần giác mạc của mắt cần làm laser. Đối chiếu lần nữa với hình ảnh chụp mạch huỳnh quang và OCT của bệnh nhân, sau đó chuyển máy sang chế độ hoạt động và bắt đầu tiến hành laser theo chỉ định kỹ thuật phù hợp.

- Phù khu trú: chiếu tia laser trực tiếp vùng phù
- Phù lan toả chiếu tia laser dạng lưới cải tiến
- Phù dạng nang: chiếu tia laser dạng lưới cải tiến
- Tổn thương phối hợp trong phù lan tỏa và phù dạng nang: bổ xung laser trực tiếp vào vùng có vi phình mạch gây dò dịch.

Đánh giá kết quả:

Dựa vào kết quả theo dõi, đánh giá kết quả về thị lực: là kết quả đánh giá chính

- Rất tốt: thị lực tăng ≥ 15 chữ sau 1 tháng
- Tốt: thị lực tăng từ 10- 15
- Trung bình: thị lực tăng từ 5 -10
- Không đạt: thị lực tăng < 5 tới giảm thị lực

Kết quả trên OCT

- Độ dày võng mạc trung tâm trên OCT giảm tính bằng µm (giá trị bình thường trên SD - OCT là 256 µm)

- Có đối chứng mối tương quan *r* giữa kết quả thị lực và độ dày võng mạc trung tâm trên OCT.

Biến chứng:

- Trợt giác mạc sau laser
- Đau nhức mắt sau laser không trợt giác mạc

- Quang đông vào fovea
- Sẹo laser lan đến fovea
- Tân mạch hắc mạc
- Xơ hóa dưới võng mạc

* Tiêu chí đánh giá:

- Kết quả điều trị được coi là thành công khi thị lực đạt mức trung bình, tốt, rất tốt.
- Thất bại điều trị khi thị lực tăng < 5 chữ tới giảm thị lực
- Biến chứng được ghi nhận: trợt giác mạc, đau nhức mắt sau laser không có trợt giác mạc, laser vào fovea, sẹo laser lan rộng vào fovea, tân mạch hắc mạc.

2.2.5. Xử lý số liệu

Chương trình SPSS để phân tích và đánh giá kết quả.

Thị lực được so sánh trước điều trị, sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng; so sánh bằng paired t-test.

Độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT được so sánh trước điều trị, sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng; so sánh bằng paired t-test.

Biến đổi thị lực và độ dày võng mạc trung tâm trên OCT được so sánh tương quan theo biến *r*.

Các biến định tính: tỷ lệ tuổi, giới, typ ĐTĐ, thời gian mắc ĐTĐ, biến chứng được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu

CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 109 mắt (64 bệnh nhân).

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Độ tuổi bệnh nhân từ 39 - 80 tuổi, trong đó 43,1% < 60 tuổi

3.1.2. Phân bố theo giới

Bệnh nhân nữ chiếm 40/64 bệnh nhân

3.1.3. Phân bố theo typ ĐTĐ

Đái tháo đường typ II chiếm ưu thế 62,5%

3.1.4. Phân bố theo thời gian phát hiện ĐTĐ

Bệnh nhân phù hoàng điểm phần lớn phát hiện bệnh ĐTĐ trong khoảng 5 - 10 năm (trung bình 9,6 năm)

3.1.5. Phân bố theo tỷ lệ HbA1c

Tỷ lệ HbA1c trung bình là 7,92%

Trong nhóm tỷ lệ HbA1c ≤ 7% đều là mắt ở nhóm phù khu trú, trong khi với thể phù lan tỏa và dạng nang thì đều nằm ở nhóm có tỷ lệ HbA1c cao

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA PHÙ HOÀNG ĐIỂM

3.2.1. Phân bố theo tình trạng thị lực bắt đầu nghiên cứu

Phân bố thị lực theo thể lâm sàng

Thị lực / Thể phù HĐ	24- <65		65- <80		≥80		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dạng nang	6	85,7	1	14,3	0	0	7	100
Lan tỏa	18	100	0	0	0	0	18	100
Khu trú	50	59,5	32	38,1	2	2,4	84	100
Tổng	74	67,9	33	30,3	2	1,8	109	100

3.2.2. Thời gian xuất hiện nhìn mờ

Bệnh nhân chủ yếu đến khám khi khi mắt có dấu hiệu nhìn mờ từ 1 – 6 tháng chiếm hơn đa số, trong đó chủ yếu là thể khu trú. Thời gian nhìn mờ trên 1 năm chỉ gặp ở nhóm phù khu trú và dạng nang.

3.2.3. Tình trạng thể thủy tinh và tình trạng bong dịch kính sau

Đặc điểm về tình trạng thể thủy tinh và dịch kính

Tình trạng thể thủy tinh – dịch kính sau			Tỷ lệ%

Đã đặt IOL		9	8,25
Đục thể thủy tinh	P1	32	29,36
	P2	37	33,95
	P3	19	17,43
	P4	0	0
Bong dịch kính sau	Còn TTT	8	7,34
	Đã đặt IOL	4	3,67
Tổng		109	100

3.2.4. Thể phù hoàng điểm:

Trong các thể lâm sàng, phù hoàng điểm thể khu trú cao nhất, chiếm 77,1% (84/109 mắt), phù lan tỏa 16,5%, còn lại là phù dạng nang 6,4%.

3.2.5. Phân bố theo mắt:

Đa số bệnh nhân đều bị phù hoàng điểm cả hai bên (70,3%)

3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÙ HOÀNG ĐIỂM BẰNG LASER QUANG ĐÔNG

3.3.1. Kết quả về thị lực

Kết quả về thị lực được tính bằng số chữ ETDRS, so sánh giữa thời điểm của từng tháng 1, tháng thứ 3, tháng thứ 6, tháng thứ 9, tháng thứ 12 với trước điều trị.

Sau 1 tháng điều trị, thị lực chung tăng 8,07 ± 7,62 chữ ETDRS, thị lực của nhóm phù khu trú tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê (8,81 ± 7,41 chữ) so với 2 nhóm còn lại (5,6 ± 7,95 chữ) ($p<0,0001$).

Sau 3 tháng, thị lực chung có tăng hơn so với thời điểm 1 tháng 8,52 ± 8,00 chữ ETDRS, thị lực của nhóm phù khu trú tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê (8,71 ± 7,81 chữ) so với 2 nhóm còn lại (7,88 ± 8,76 chữ) ($p<0,0001$).

Sau 6 tháng, thị lực chung tăng 8,20 ± 8,13 chữ ETDRS, bắt đầu có xu hướng giảm nhẹ so với tháng thứ 3, thị lực của nhóm phù khu trú tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê (8,43 ± 7,82 chữ) so với 2 nhóm còn lại (7,44 ± 9,22 chữ) ($p<0,0001$).

Sau 9 tháng, thị lực chung tăng 7,44 ± 8,65 chữ ETDRS, tiếp tục giảm so với tháng thứ 6, thị lực của nhóm phù khu trú vẫn tăng cao hơn (7,83 ± 8,38 chữ) so với 2 nhóm còn lại (6,12 ± 9,58 chữ) (p<0,0001).

Sau 12 tháng, thị lực chung tăng 6,74 ± 8,86 chữ ETDRS, tiếp tục giảm nhẹ so với tháng thứ 9, thị lực của nhóm phù khu trú vẫn tăng cao hơn (7,40 ± 8,64 chữ) so với 2 nhóm còn lại (4,52 ± 9,41 chữ) (p<0,0001).

3.3.2. Kết quả cải thiện về thị lực phân theo các mức độ

Thị lực cải thiện tốt nhất ở tháng thứ nhất và thứ 3, sau đó giảm dần từ tháng thứ 6 trở đi; trong đó số mắt có thị lực cải thiện trên 5 chữ chiếm 50,5%, 53,2%, 52,1%, 47,7% và 44,1% tương ứng với các thời điểm sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng điều trị.

Thị lực của phân nhóm cải thiện tốt nhất vào tháng thứ 6, có tới 52% số mắt có thị lực tăng trên 5 chữ, trong khi đó tháng thứ 12 thị lực cải thiện ít nhất 36%. Đáng chú ý là số mắt có thị lực tăng ít hoặc không tăng ở nhóm này cao, chiếm 68% sau tháng thứ nhất, 52% sau tháng thứ 3, 48% sau tháng thứ 6, 60% sau tháng thứ 9 và 64% sau 12 tháng.

Thị lực của nhóm phù khu trú cải thiện tốt so với các nhóm còn lại. Thị lực cải thiện trên 5 chữ chiếm tới 56% ở tháng thứ nhất, 54,8% ở tháng thứ 3, 53,6% ở tháng thứ 6, 50% ở tháng thứ 9 và 46,4% vào tháng thứ 12. Thị lực cải thiện giảm dần theo thời gian.

Độ dày võng mạc trung tâm của phù khu trú thể hiện phù nhẹ hơn (327,58 ± 43,66 µm) so với phù lan tỏa và dạng nang (403,52 ± 61,27 µm). Kết quả chung giảm 50,92 ± 33,41 µm). Kết quả giảm phù của nhóm khu trú thấp hơn so với nhóm còn lại (50,92 ± 33,41 µm so với 77,48 ± 69,45 µm).

Thời điểm tháng thứ 3, kết quả võng mạc giảm phù tốt hơn so với tháng thứ nhất (60,8 ± 45,38 µm), trong đó nhóm khu trú giảm 54,4 ± 35,43 µm, 2 nhóm còn lại giảm 82,4 ± 66,55 µm.

3.3.3. Kết quả về độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT

Thời điểm tháng thứ 3, kết quả võng mạc giảm phù tốt hơn so với tháng thứ nhất (60,8 ± 45,38 µm), trong đó nhóm khu trú giảm 54,4 ± 35,43 µm, 2 nhóm còn lại giảm 82,4 ± 66,55 µm.

Thời điểm tháng thứ 6, kết quả võng mạc giảm phù có xu hướng tốt hơn so với tháng thứ 3 (61,31 ± 46,18 µm), trong đó nhóm khu trú giảm 56,4 8 ± 37,47 µm, 2 nhóm còn lại giảm 77,52 ± 66,23 µm. Kết quả giảm phù trên OCT không ổn định, trong khi ở nhóm phù khu trú võng mạc giảm

phù thì ở nhóm lan tỏa và dạng nang võng mạc lại có xu hướng dày lên so với tháng thứ 3 (326 so với 321,12)

Thời điểm tháng thứ 9, kết quả võng mạc giảm phù vẫn có xu hướng tốt hơn so với tháng thứ 6 (63,91 ± 44,22 µm), trong đó nhóm khu trú giảm 58,84 ± 36,90 µm, 2 nhóm còn lại giảm 80,92 ± 60,83 µm.

Thời điểm tháng thứ 12, kết quả võng mạc vẫn có xu hướng giảm phù (65,01 ± 45,05 µm), trong đó nhóm khu trú giảm 60,22 ± 37,50 µm, 2 nhóm còn lại giảm 81,12 ± 62,61 µm. Đáng chú ý là nhóm phù khu trú có kết quả về gần giá trị trung bình nhất: 267,36 ± 20,86 µm (giá trị trung bình của võng mạc trung tâm đo bằng OCT là 256 µm).

Từ tháng thứ 9 đến tháng thứ 12, độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT ở cả hai nhóm phù khu trú và lan tỏa-dạng nang gần như không thay đổi, như vậy kết quả sau điều trị từ tháng thứ 9 trở đi hầu như không thay đổi có ý nghĩa nữa.

3.3.4. Biến chứng laser

Biến chứng được tính trên số lượt làm laser, tổng số 109 mắt và 6 mắt cần làm laser bổ xung là 115 lượt. Chỉ gặp biến chứng ngay sau laser như trợt biểu mô giác mạc nhẹ chiếm 25/109 lượt laser, xử trí bằng tra các thuốc bôi trơn, dinh dưỡng giác mạc, biểu mô giác mạc sẽ phục hồi sau 2 – 5 ngày. Biến chứng nhẹ khác hay gặp là đau nhức mắt sau laser mà không có tổn thương bền mặt nhãn cầu gặp 12 trường hợp chiếm 10,4%.

Các biến chứng muộn được kiểm tra bằng chụp mạch huỳnh quang sau 6 tháng điều trị đều không gặp.

3.3.5. Kết quả về kỹ thuật, thông số laser và điều trị bổ xung laser

Trong 109 mắt, chúng tôi đã điều trị 115 lượt laser, trong đó có 6 mắt điều trị bổ xung.

Trong 109 mắt điều trị ban đầu, chúng tôi sử dụng kỹ thuật laser trực tiếp cho 84 mắt (phù khu trú), laser dạng lưới cải tiến cho 25 mắt (phù dạng nang và lan tỏa). Khi điều trị bổ xung 6 mắt, chúng tôi đều dùng kỹ thuật laser trực tiếp để điều trị vùng dò dịch mới.

Có 6 mắt phải điều trị bổ xung sau 3 tháng điều trị, là các mắt phát hiện điểm dò dịch qua vi phình mạch mới xuất hiện, trong đó có 4 mắt cải thiện thị lực (trên 5 chữ), đều là các mắt ở thể phù khu trú. 2 mắt thể phù lan tỏa mặc dù điều trị vùng vi phình mạch có hết dò dịch nhưng thị lực không cải thiện.

3.3.6. Mối tương quan giữa biến đổi về thị lực và độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT:

Mối tương quan giữa kết quả thị lực và OCT cho thấy không có mối tương quan chặt chẽ. Biến *r* cao nhất ở thời điểm trước điều trị 0,341 ($p<0,0001$), thấp nhất sau 1 tháng điều trị 0,193 ($p<0,044$).

CHƯƠNG 4
BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Về tuổi của bệnh nhân nghiên cứu, lứa tuổi từ 39 - 80, trong đó 45,4% bệnh nhân dưới 60 tuổi, nằm trong lứa tuổi lao động. Có thể nói đây là gánh nặng về mặt kinh tế - xã hội. Điều này cũng phù hợp với nhận định của Klein.

4.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới

Tỷ lệ nam/nữ là 24/40, cho thấy tỷ lệ nữ cao hơn, điều này cũng phù hợp với tỷ lệ ĐTĐ ở Việt Nam nói chung và trên thế giới nói chung. Tỷ lệ nam trên bệnh nhân ĐTĐ cao hơn ở nhóm bệnh nhân trẻ, nhưng tỷ lệ nữ lại chiếm ưu thế hơn ở lứa tuổi trên 60. Nhiều tác giả đặt giả thiết vai trò của yếu tố giới trong việc thúc đẩy bệnh võng mạc ĐTĐ. Theo Nielsen, vai trò của giới nữ dường như làm nặng thêm các tổn thương, có thể là vai trò của hormon nữ.

Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phù hoàng điểm của Klein R. và cộng sự ở nữ cũng chiếm ưu thế.

4.1.3. Phân bố theo thể ĐTĐ, thời gian phát hiện ĐTĐ và thời gian phát hiện phù hoàng điểm

Thời gian phát hiện ĐTĐ trong nhóm nghiên cứu là 9,6 năm (5-18 năm).

Thời gian phát hiện ĐTĐ trung bình trong nghiên cứu của Klein là 8,4 năm, điều này cho thấy tiến bộ trong điều trị kiểm soát đường máu và điều trị các biến chứng toàn thân.

Thời gian mắc ĐTĐ cũng là yếu tố quan trọng trong việc phát hiện phù hoàng điểm. Trong ĐTĐ typ I sớm (mắc trước 30 tuổi), gần như trong những năm đầu không xảy ra phù hoàng điểm. Trái lại, cần khám phát hiện ngay phù hoàng điểm trên bệnh nhân thể ĐTĐ muộn, đặc biệt typ I.

Thời gian phù hoàng điểm cũng là một yếu tố tiên lượng kết quả điều trị. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, việc khai thác thời gian phù hoàng điểm khó chính xác do nhiều yếu tố nhiễu, đặc biệt do bệnh nhân ĐTĐ chưa có thói quen khám mắt thường quy.

Thời gian phù hoàng điểm kéo dài hay xuất hiện ở nhóm phù lan tỏa và dạng nang, với 8/8 mắt phù kéo dài trên 12 tháng. Kết quả này cũng phù hợp với nhận định của Bresnick. Theo nghiên cứu của Pendergast cũng cho biết, dù không xác định được chính xác thời gian phù hoàng điểm, nhưng với thể phù lan tỏa thì phần lớn bệnh nhân có mô tả giảm thị lực từ một năm trở lên

4.1.4.Tình trạng HbA1c

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, những bệnh nhân có tỷ lệ HbA_1C thấp ≤ 7% thường mắc phù hoàng điểm thể khu trú, nhẹ hơn so với nhóm có tỷ lệ HbA_1C cao.

Nhận định này cũng phù hợp với nhận định của Klein cho rằng tỷ lệ đường máu cao kéo dài là nguyên nhân quan trọng gây ra phù hoàng điểm. Kết quả nghiên cứu của Klein cho biết giảm 1% tỷ lệ HbA_1C có thể giảm tỷ lệ phù hoàng điểm sau 10 năm xuống 25%

4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA PHÙ HOÀNG ĐIỂM

4.2.1.Tình trạng thể thủy tinh

Có 9 mắt đã mổ đặt thể thủy tinh nhân tạo hậu phòng, trong đó có 1 mắt ở thể phù lan tỏa, nhưng đều đã được phẫu thuật từ trước 6 tháng. Các tác giả có đề cập tới phù hoàng điểm nặng lên hoặc phù hoàng điểm dạng nang sau phẫu thuật thể thủy tinh.

Có 2 mắt đã được phẫu thuật thể thủy tinh sau 6 tháng theo dõi, tuy nhiên, là mắt có đục vỏ sau P4. Với phần lớn (68%) số mắt có tổn thương đục thể thủy tinh đặc trưng của ĐTĐ, là đục vỏ sau trung tâm. Vì thế, với thời gian theo dõi kéo dài (2 năm), cộng với tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu phần lớn trên 60 tuổi, vai trò của phẫu thuật thể thủy tinh trong các trường hợp này khá quan trọng, không những nhằm cải thiện thị lực và chức năng thị giác, mà còn tạo điều kiện thuận lợi cho việc theo dõi và can thiệp bổ xung nếu cần thiết. Cả 2 ca đều có thị lực cải thiện sau phẫu thuật, và không có biến chứng phù hoàng điểm tái phát bệnh cũng như tiến triển nặng thêm của bệnh võng mạc ĐTĐ qua theo dõi. Đây là biến chứng đã được nhiều tác giả nhắc đến trong y văn như của Pollack, Gaustaud. Mặc dù số ca phải can thiệp phẫu thuật thể thủy tinh trong nhóm nghiên cứu này rất ít, nhưng có thể giải thích rằng với việc kiểm soát tốt đường máu, laser hoàng điểm trước phẫu thuật, cùng với kỹ thuật phaco là kỹ thuật mổ thể thủy tinh ít gây tổn thương cấu trúc nhãn cầu nên không gây ra biến chứng.

Nhiều tác giả cũng nhấn mạnh rằng nhất thiết phải điều trị laser trước khi phẫu thuật thể thủy tinh nhằm tránh biến chứng phù hoàng điểm

4.2.2. Tình trạng bong dịch kính sau

Có 12 mắt phát hiện bong dịch kính sau, trong đó đó 4 mắt đã phẫu thuật thể thủy tinh. Tuy nhiên, vai trò của bong dịch kính sau, như là kết nối hoàng điểm – dịch kính vẫn còn đang tranh cãi. Hikichi thấy rằng bong dịch kính sau có liên quan với việc làm thoái triển phù hoàng điểm một cách tự nhiên. Trong khi Nasrallah ít thấy bong dịch kính sau trên phù hoàng điểm do ĐTĐ. Tình trạng bong dịch kính sau được một số tác giả trên cho là có liên hệ với phù hoàng điểm, trong khi đó nhiều nghiên cứu định lượng các cytokine như angiotensine II hay VEGF trong dịch kính của mắt phù hoàng điểm có bong hoặc không bong dịch kính sau đều cao hơn bình thường, nhưng lại không có sự khác biệt giữa hai nhóm trên.

4.2.3. Thể phù hoàng điểm

Hình thái phù hoàng điểm khu trú chiếm đa số, 77,1% (84/109 mắt) trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Điều này cũng phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu là những mắt mắc bệnh võng mạc ĐTĐ không tăng sinh giai đoạn sớm và vừa. Mặc dù phù hoàng điểm có phát triển ở giai đoạn bất kỳ của bệnh võng mạc ĐTĐ, nhưng phù hoàng điểm lan tỏa và dạng nang là chỉ dấu của giai đoạn nặng của bệnh. Phù lan tỏa chiếm 16,5%, còn lại là phù dạng nang chiếm 6,4%. Trong nghiên cứu của Klein, nhóm mắc ĐTĐ sớm có tỷ lệ phù hoàng điểm dạng nang 7% cao hơn so với nhóm mắc ĐTĐ muộn tỷ lệ phù hoàng điểm dạng nang là 2%. Nhận định về phù hoàng điểm dạng nang, nhiều tác giả cho là ít liên quan đơn thuần đến bệnh ĐTĐ, chỉ khoảng 20% số ca mắc. Tuy nhiên, phù hoàng điểm dạng nang được nhắc nhiều như là biến chứng sau phẫu thuật thể thủy tinh trên bệnh nhân ĐTĐ. Michini thấy rằng tỷ lệ phù hoàng điểm dạng nang sau phẫu thuật thể thủy tinh trên bệnh nhân ĐTĐ cao hơn hẳn so với nhóm chứng không mắc ĐTĐ, sau 3 tháng là 65% so với 33%, sau 1 năm là 24% so với 0%

4.2.4. Tính cân xứng của phù hoàng điểm giữa hai mắt trên cùng bệnh nhân

Tỷ lệ phù hoàng điểm ở cả 2 mắt trên cùng bệnh nhân chiếm tới 70,3%, đặc biệt 39 bệnh nhân có phù hoàng điểm cùng thể ở cả 2 mắt, cho thấy tính cân xứng của phù hoàng điểm do ĐTĐ.

Tính cân xứng ở hai bên mắt của phù hoàng điểm được nhiều tác giả nhắc đến, đặc biệt trong trường hợp phù hoàng điểm lan tỏa. Điều này cho thấy vai trò của bệnh toàn thân ảnh hưởng tới phù hoàng điểm cũng như các tổn thương võng mạc ĐTĐ khác, đặc biệt tính cân xứng

của phù hoàng điểm hay gặp ở bệnh võng mạc ĐTĐ giai đoạn tăng sinh, tức là giai đoạn nặng của bệnh lý toàn thân.

Trái lại, nghiên cứu của Klein lại cho kết quả tỷ lệ bị phù hoàng điểm ở cả hai bên thấp hơn, 17% ở nhóm mắc ĐTĐ sớm, 32% ở nhóm mắc ĐTĐ muộn. Có thể giải thích là Klein phát hiện bệnh sớm hơn, theo dõi ngay từ khi vừa biểu hiện bệnh, và do đó bệnh lý toàn thân cũng còn ở mức độ vừa và nhẹ để có thể ảnh hưởng gây biến chứng đến võng mạc nói chung và vùng hoàng điểm nói riêng.

4.2.5. Đặc điểm thị lực trước điều trị

Phần lớn mắt nằm trong nhóm thị lực thấp dưới 20/50. Số mắt có thị lực từ 20/50 đến dưới 20/25 nằm chủ yếu ở nhóm phù khu trú. Đặc biệt thị lực cao ≥ 20/25 rất ít (2 mắt), chỉ nằm ở nhóm phù khu trú. Những mắt thị lực cao điều trị sớm không chỉ nhằm phòng tiến triển giảm thị lực mà còn cải thiện chức năng như bớt lóa mắt.

Theo nghiên cứu ETDRS, thị lực của nhóm phù hoàng điểm với bệnh võng mạc ĐTĐ sớm còn cao hơn, 43% số mắt có thị lực ≥ 20/25, 41% số mắt thị lực trong khoảng 20/50 – 20/25, chỉ có 16% số mắt có thị lực < 20/50. Đây là nhóm bệnh nhân tương đương với nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, nhưng với phân bố thị lực có xu hướng cao hơn. Để giải thích sự khác biệt này, trước hết là do khả năng phát hiện bệnh sớm của các tác giả Hoa Kỳ so với điều kiện ở Việt Nam. Bệnh nhân ĐTĐ ở Việt Nam thường đến muộn, không theo dõi võng mạc định kỳ, không phát hiện ngay thời điểm mờ mắt và không được khám ngay bởi chuyên gia võng mạc ĐTĐ.

Cũng theo nghiên cứu ETDRS, can thiệp sớm ở mức thị lực tốt hơn từ 20/20 trở lên chiếm tới trên 50% số trường hợp. Chính vì lựa chọn thị lực ban đầu cao như vậy, nên chỉ có 16% số mắt trong nghiên cứu này cải thiện thị lực. Điều này chứng tỏ mục đích của laser trong ETDRS là giữ thị lực hiện tại. Các tác giả cho rằng ở nhóm mắt phù hoàng điểm có thị lực cao này, nếu đợi đến khi thị lực bắt đầu giảm sút thì khả năng phòng ngừa của laser hoàng điểm không còn nữa, thậm chí còn có khả năng mất thị lực.

4.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ LASER HOÀNG ĐIỂM TRONG PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐTĐ

4.3.1. Kết quả về thị lực

Thị lực cải thiện rõ rệt nhất sau 1 – 6 tháng, có xu hướng giảm dần từ 9 – 12 tháng. Điều này có thể lý giải là do tiến triển đục thể thủy tinh. Đục thể thủy tinh trên bệnh nhân ĐTĐ là biến

chứng thường gặp. Biến chứng đục thể thủy tinh còn gặp trong điều trị laser, đặc biệt laser quang đông toàn võng mạc (scatter). Tunc thấy thị lực cải thiện cao nhất vào 18 tuần sau điều trị

Về nhóm phù khu trú, thị lực tăng trên 5 chữ chiếm 56% sau 1 tháng. Kết quả này khả quan so với các thể phù còn lại, và sau 12 tháng là 46,4%. So sánh với kết quả nghiên cứu RESTORE, không có cải thiện thị lực trong nhóm phù khu trú được điều trị bằng laser đơn thuần. Có lẽ là do việc lựa chọn phân nhóm bệnh nhân ban đầu, các tác giả đã không chọn vào phân nhóm này các mắt có thị lực thấp, dẫn tới kết quả thị lực cải thiện ít.

Trong đó, với nhóm kết quả tốt được tính với thị lực cải thiện > 5 chữ, thị lực của nhóm phù lan tỏa và dạng nang được cải thiện tốt nhất vào tháng thứ 6, có tới 52% số mắt có thị lực tăng trên 5 chữ, trong khi đó tháng thứ 12 thị lực cải thiện ít nhất 36%. Đáng chú ý là số mắt có thị lực tăng ít hoặc không tăng ở nhóm này cao, chiếm 68% sau tháng thứ nhất, 52% sau tháng thứ 3,48% sau tháng thứ 6, 60% sau tháng thứ 9 và 64% sau 12 tháng. Thị lực của nhóm phù khu trú cải thiện tốt so với các nhóm còn lại. Thị lực cải thiện trên 5 chữ chiếm tới 56% ở tháng thứ nhất, 54,8% ở tháng thứ 3, 53,6% ở tháng thứ 6, 50% ở tháng thứ 9 và 46,4% vào tháng thứ 12.

Trong nghiên cứu trên phù hoàng điểm lan tỏa của Lam, thì không có sự cải thiện thị lực ở mọi thời điểm theo dõi khi điều trị đơn thuần laser dạng lưới, trong khi nhóm mắt điều trị phối hợp laser và tiêm triamcinolon nội nhãn thị lực có tăng nhẹ ở tuần thứ 2, 4 và 9 so với trước điều trị.

Kết quả thành công cao hơn so với các tác giả trước đó, được giải thích là do đối tượng nghiên cứu chọn ở giai đoạn sớm hơn, một phần do khả năng điều trị ĐTĐ đã có nhiều tiến bộ, ít gây ra các tổn thương thứ phát hoặc tiến triển tự nhiên của bệnh võng mạc ĐTĐ.

Trong nghiên cứu ETDRS, vì mục đích là duy trì thị lực, với 43% số mắt có thị lực ≥ 20/25, 41% số mắt thị lực trong khoảng 20/50 – 20/25, chỉ có 16% số mắt có thị lực < 20/50, nên kết quả cho thấy nhấn mạnh ở mức duy trì thị lực trên 50% số mắt, mức độ cải thiện so với nghiên cứu của chúng tôi thoạt nhìn không cao nhưng có thể được diễn giải là do yếu tố thị lực trước điều trị đã cao.

Trong nghiên cứu RESTORE, với phân nhóm phù khu trú, thị lực trung bình cải thiện sau 12 tháng điều trị đơn thuần bằng laser (52 mắt) không khả quan, dưới 5 chữ (ETDRS). Ở phân nhóm phù lan tỏa, điều trị bằng laser dạng lưới cũng cho kết quả cải thiện thị lực tương tự (0 chữ ETDRS).

Trong nhánh điều trị laser của nghiên cứu BOLT, 5,3% số mắt đạt kết quả tăng ≥ 15 chữ, với 7,9% tăng trên 10 chữ. Kết qủa này khả quan hơn so với nghiên cứu RESTORE, nhưng có hơi thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (11,9 và 11%).

Với kết quả của nghiên cứu READ2, 3,6% số mắt đạt kết quả tăng ≥ 15 chữ sau laser 6 tháng, sau 24 tháng là 2,9%. Nếu tính số mắt đạt kết quả tăng ≥ 5 chữ thì sau 24 tháng đạt tới 47%, gần với kết quả của nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu READ2 đã chỉ ra rằng kết quả điều trị laser theo thời gian vượt trội so với điều trị bằng tiêm nội nhãn ranibizumab.

Trong nghiên cứu DRCR-Net, với thời gian theo dõi từ 2 – 3 năm, cho thấy với điều trị laser đơn thuần, trong năm đầu cho kết quả 15% số mắt có thị lực cải thiện ≥ 15 chữ, sau 2 năm là 18%, sau 3 năm số mắt có thị lực cải thiện ≥ 10 chữ là 44%.

Nghiên cứu Da Vincy theo dõi trong 52 tuần, cho thấy tại tuần thứ 24, số mắt cải thiện thị lực ≥ 10 chữ sau điều trị laser là 32%, ≥ 15 chữ là 21% . Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 6 tháng điều trị kết quả tương ứng là 24,7% và 11,9%.

Trong một số nghiên cứu về laser khác, cho thấy xu hướng chung là tránh biến chứng giảm thị lực do phù hoàng điểm, với 50 -80% số mắt duy trì được thị lực

4.3.2. Kết quả thay đổi độ dày võng mạc trung tâm trên OCT

Với kỹ thuật theo dõi phù hoàng điểm bằng OCT, có thể phát hiện được thay đổi độ dày võng mạc trung tâm tới 5 µm. Với bản chất phù hoàng điểm khá ổn định, việc võng mạc tự giảm phù trong thời gian ngắn trên 30 µm rất hiếm xảy ra, nên việc quan sát thay đổi bề dày võng mạc trung tâm trên OCT có giá trị cao về độ nhậy. Ngay sau 1 tháng điều trị, có thể thấy độ dày võng mạc trung tâm giảm trên 50 µm.

Nhóm phù khu trú có kết quả về gần giá trị trung bình nhất 276,36 ± 20,86 µm (giá trị trung bình của võng mạc trung tâm đo bằng OCT là 256 µm). Đây là kết quả lý tưởng trong điều trị phù hoàng điểm, với hy vọng đưa võng mạc vùng hoàng điểm trở về trạng thái giải phẫu gần với bình thường.

Từ tháng thứ 9 đến tháng thứ 12, độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT ở cả hai nhóm gần như không thay đổi, điều này cho thấy kết quả điều trị giảm phù võng mạc đã ổn định sau 9 tháng.

Có 5 mắt trong nghiên cứu có chiều dày võng mạc giảm so với thông số bình thường, sau thời gian theo dõi 12 tháng. Có thể giả thuyết là tiến triển teo võng mạc vùng hoàng điểm trên mắt có phù mãn tính, kéo dài. Nhận định này cũng được đưa ra bởi Lam D. S. Tác giả khác cho rằng tuổi cao cũng là yếu tố gây ra teo võng mạc.

4.3.3. Biến chứng sau điều trị phù hoàng điểm bằng laser

Tuy laser võng mạc là kỹ thuật tương đối an toàn, nhưng không phải là kỹ thuật hoàn toàn vô hại.

Biến chứng trợt biểu mô giác mạc hay gặp trên bệnh nhân mắc ĐTĐ nói chung. Có thể giải thích vì đặc điểm lớp biểu mô giác mạc dễ bị tổn thương của bệnh nhân ĐTĐ, do biến đổi cấu trúc màng đáy và hình thái tế bào biểu mô, dẫn tới rất dễ tróc biểu mô giác mạc, đặc biệt dưới tác dụng của thuốc tê tra mắt và tác động trên bề mặt nhãn cầu.

Biến chứng đau nhức mắt sau laser mà không có tổn thương giác mạc chiếm không nhiều, chỉ có 12 trường hợp. Đau nhức này sẽ hết sau nghỉ ngơi, giải thích, tra nước mắt nhân tạo mà chưa có trường hợp nào phải dùng thuốc giảm đau. Biến chứng này hay được đề cập đến trong y văn, có thể là do kích thích thể mi khi đặt kính tiếp xúc để làm laser.

Không gặp các biến chứng nặng khác trong khi làm laser như chạm vào foveola, xuất huyết dịch kính - võng mạc.

4.3.4. Mối tương quan giữa thay đổi thị lực và độ dày võng mạc trung tâm trên OCT

Qua đánh giá biến r, mối tương quan giữa cải thiện thị lực và giảm độ dày võng mạc trung tâm trên OCT liên quan không chặt chẽ, cao nhất ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu r = 0,341. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Hee với r = 0,45.

Điều này cho thấy đánh giá kết quả điều trị vẫn phải dựa vào mức độ cải thiện thị lực là chủ yếu, kết quả đo độ dày võng mạc trung tâm trên OCT dùng để tham khảo.

4.3.5. Về kết quả điều trị bổ xung và các thông số trong điều trị laser

Có 6 mắt có chỉ định điều trị bổ xung laser, với 4/6 có kết quả. Tất cả 4 ca điều trị lại thành công đều ở thể phù khu trú, trong khi 2 ca phù lan tỏa mặc dù hết dò dịch ở vi phình mạch mới nhưng thị lực vẫn không cải thiện.

Chỉ định laser bổ xung sau 3 tháng về kết quả thị lực tăng < 5 chữ, tổn thương trên võng mạc vùng hoàng điểm không rút bớt hoặc còn phát triển thêm, ngoài ra có tham khảo kết quả OCT như độ dày võng mạc trung tâm có tăng thêm không. Việc laser bổ xung sau 3 tháng, nhằm tránh việc các vết đốt laser lần sau trùng vào các vết đốt trước, qua đó phòng ngừa được biến

chứng tân mạch hắc mạc. Nếu 6 tháng sau điều trị lần thứ 2 không đạt kết quả sẽ có kết luận là điều trị thất bại.

Một số tác giả khác lại dựa vào sự thay đổi chiều dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT như tiêu chuẩn để điều trị bổ xung laser ngay. Trong nghiên cứu PKC-DMES Study Group, nhóm tác giả đưa ra tiêu chuẩn là khi chiều dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT tăng từ 100 µm trở lên cần phải điều trị laser bổ xung ngay.

Trong khi đó, tiêu chuẩn để laser bổ xung trong nghiên cứu ETDRS là xuất hiện vùng dò dịch mới quanh hoàng điểm (3000 µm từ điểm trung tâm).

Về thông số điều trị laser, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng năng lượng laser khởi đầu cao hơn so với nghiên cứu của ETDRS và Olk (50 mW so với 10 mW). Có thể là do loại laser chúng tôi sử dụng là laser 532 nm, thông số khác với laser các tác giả khác sử dụng là laser argon hoặc krypton. Tuy vậy năng lượng trung bình của chúng tôi thấp hơn đa số các tác giả khác. Trong laser dạng lưới cải tiến, số vết đốt laser lưới của chúng tôi tương tự của Olk nhưng ít hơn nhiều so với số vết đốt trong quy trình chuẩn của ETDRS. Số vết đốt giảm đi do không bao phủ hết quanh hoàng điểm, mà chỉ tập trung tại vùng võng mạc phù. Ưu điểm của phương pháp là không những làm giảm tổn hại hắc võng mạc, mà còn là bảo tồn được bó sợi thần kinh gai thị - hoàng điểm. Số vết đốt trong laser khu trú lại phụ thuộc vào từng trường hợp cụ thể, số vùng vi phình mạch có dò dịch và kích thước của xuất tiết cứng.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng của phù hoàng điểm do đái tháo đường

- Tỷ lệ phù khu trú chiếm đa số 84/109 mắt (77,1%), phù dạng nang chiếm 7/109 mắt (6,4%) và phù lan tỏa chiếm 18/109 mắt (16,5%)

- Số bệnh nhân bị hai mắt chiếm 45/64 (70,3%); số bị một mắt chiếm 19/64 (29,7%), trong đó số bị bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh ở bên mắt còn lại chiếm 5/19, 2 mắt còn lại bị glôcôm tân mạch.

- Thị lực cao (từ 20/25) của bệnh nhân phù hoàng điểm chiếm 2/109 mắt (2,4%), chỉ ở nhóm phù khu trú. Thị lực trung bình (từ 20/50 – 20/25) chiếm 33/109 mắt (30.3%). Thị lực thấp (< 20/50) chiếm 74/109 mắt (67,9%).

- Độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT trung bình trên bệnh nhân phù hoàng điểm là 345 ± 57,69 µm, trong đó phù dạng nang và phù lan tỏa độ dày võng mạc trung bình là 403,52 ± 61,27 µm, phù khu trú độ dày võng mạc trung bình là 327,58 ± 43,66 µm

2. Kết quả điều trị phù hoàng điểm

- Laser có hiệu quả chung trong điều trị phù hoàng điểm: kết quả thị lực tăng trên 5 chữ chiếm 54%, kết quả giảm phù võng mạc trung tâm đo bằng OCT đạt trung bình 65,01 ± 45,05 µm.
- Kết quả tốt nhất trong nhóm phù hoàng điểm khu trú, thị lực tăng 15 chữ chiếm 14,3%, cao nhất ở tháng thứ 3 sau điều trị, độ dày võng mạc trung tâm giảm trung bình 60,22 ± 37,5 µm.
- Trong phù dạng nang và phù lan tỏa, kết quả thị lực không cải thiện chiếm 64% sau 12 tháng điều trị, độ dày võng mạc trung tâm giảm trung bình 81,12 ± 62,61 µm.
- Laser bổ xung cho 6 mắt, đạt hiệu quả trong 4/6 mắt.
- Điều trị có hiệu quả nhất ở nhóm bệnh nhân có thị lực cao trên 20/50, vì vậy nên khuyến cáo bệnh nhân đến khám và điều trị sớm
- Biến chứng hay gặp nhất là trợt nhẹ giác mạc sau laser chiếm 21,7%, đau nhức mắt không có tổn thương giác mạc sau laser chiếm 10,4%, đều khỏi hoàn toàn sau theo dõi và điều trị.
- Không có biến chứng laser vào foveola và không có biến chứng muộn như sẹo laser lan rộng vào vùng fovea, xơ hóa dưới võng mạc hay tân mạch hắc mạc.

INTRODUCTION

Diabetes is a metabolic disorder disease that very common in Vietnam and in the world. Incidence of this disease increases rapidly following to high living standard. WHO estimated at 2000, 171 million and at 2030, 366 million people have diabetes worldwide.

In Vietnam, incidence of diabetes is trend up rapidly. According to a survey of Ta Van Binh et al (2003), prevalence of diabetes is highest in urban area 4,4% and nationwide prevalence is 2,7%. According to another survey of NEH in 2010, nationwide prevalence of diabetes is 8%.

If left untreated, diabetes can cause many complications, especially diabetic macular edema. Diabetic macular edema is a complication of diabetic retinopathy and a leading cause of blindness. In USA (1994), among the overall diabetic population is 5,8 millions, the number of diabetic macular edema up to 565.000. In Vietnam, up to now, no data for diabetic macular edema, but the number of people with diabetic macular edema is likely to increase as diabetes becomes more common.

Diabetic macular edema may be present at any stage of diabetic retinopathy, but more common in the early stages, so that early diagnosis and treatment proved the effectiveness for vision restoration, visual impairment prevention especially laboring age patients, and improving life quality of the patients. The appropriate treatment prevent also disease evolution to late stages, that to have reduced the progression to severe visual loss.

Management of diabetic macular edema by laser photocoagulation has been applicated in 8^{th}decade of last century in the world. In USA, with a giant, multicenter research – ETDRS (***Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*** Research Group), have proved the effectiveness of laser photocoagulation for diabetic macular edema treatment.

However, up to now, in Vietnam, not have yet research on diabetic macular edema.

For that, we have conducted this research for two objectives:

- ***To descript clinical features of diabetic macular edema.***
- ***To evaluate results of diabetic macular edema treatment by laser photocoagulation.***

NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

- In Vietnam, it is the first research of diabetic macular edema treatment by laser photocoagulation, throughout proved that the effectiveness and sustainability of laser treatment for almost of eyes with diabetic macular edema.

- This research had found that the eyes with local diabetic macular edema have best response to laser treatment.

- This research had compared the correlation between the visual acuity improvement and central retina thicness by OCT changing.

STRUCTURE OF THE THESIS

The dissertation consists of 103 pages, in addition to the introduction, conclusions and recommendations, the thesis includes four chapters: overview in 34 pages, subject and methods in 13 pages, results in 30 pages, and discussion in 22 pages. Thesis has 31 tables, 16 charts, and 26 pictures. References include 138 Vietnamese, French and English documents.

CHAPITRE 1: OVERVIEW

1.1. ANATOMY – PHYSIOPATHOLOGY OF MACULA

1.1.1. Fonctional anatomy of retina and macula

1.1.2. Position of macular and the cell composition in macular area

1.1.3. Retinal and macular circulation

1.1.4. Hemato-ocular barrier

1.2. DIABETES MELLITUS AND HIS COMPICATIONS:

1.2.1. Overview of the diabetes mellitus

1.2.2. Diabetes situation in the world and Vietnam

1.2.3. Diabetes pathology

1.3. DIABETIC MACULAR EDEMA

1.3.1. Overview of diabetic macular edema

1.3.2. Physiopathology on diabetic macular edema

1.3.3. Clinical fearture of diabetic macular edema

1.3.4. Paraclinical diagnosis methods

1.3.5. Treatment methods for diabetic macular edema

1.4. LASER TREATMENT FOR DIABETIC MACULAR EDEMA *1.4.1. Brief history of medical laser*

1.4.2. Laser photocoagulation for treatment of macula

1.5. RESEARCHS ON LASER FOR TREATMENT OF DIABETIC MACULAR EDEMA

Chapter 2: SUBJECTS AND METHODS

- **Subjects**

Diabetic patients diagnosed by the Dept. of Diabetology, Bach Mai hospital or the National Hospital of Endocrinology, visited in the VNIO from 11/2007 to 12/2013

- *Inclusion criteria*
  - Patients who have been diagnosed diabetic macular edema from ETDRS criteria, with VA ≥ 20/400
  - Accept to paticipate in research
  - General conditions: patients who have been well controlled for HT, cholesterolemia, and glycemia with HbA1c ≤ 10%
- *Exclusion criteria*
  - General conditions: uncoporated patients, have allergic history with fluorescein
  - Ophthalmic conditions:

+ Opacity of ophthalmic transparent milieu

+ Have any previous treatment

+ Aphakia or cataract surgery ≤ 3 months

+ Acute infection of eyeball or of eye lid

+ Retina or macular pathology: NPDR at severe stade or PDR, ischemic maculopathy, macular lesion with traction, AMD, RVO, BRVO

- **Methods:**

2.2.1. Study design: interventional case series

2.2.2. Sample size and sample selection

sample size = 108 eyes, in reality, 109 eyes involved

2.2.3. Study equipment:

- ETDRS chart, trial set
- Goldmann tonometer
- Mydiatic drug: Mydrin-P
- Slit lapm Inami
- Indirect lens Volk
- Goldmann contact lenses 3 mirrors and 1 mirror
- Volk centralis contact lenses

2.2.4. Study implementation

Patients examination

- History
- Clinical exam
- Para clinical exam: OCT, FFA, glycemia test
- Diagnosis of DME and classify of DME form

Laser treatment. Pupil dilated by Mydin-P, seating in front of laser machine with front and chin rest, topical anesthesia by dicain 2%. The doctor sitting opposite, checking and setting of parameter of laser machine in standby mode. Laser contact lenses putting in cornea of treated eye through methylcellulose. Matched with FFA and OCT images of treated eye. Switched on laser machine in ready mode and perform macular photocoagulation following each form

- Local DME: focal direct technique
- Diffuse DME: modified grid technique
- Cystoid DME: modified grid technique

Data collect and Result assessment:

Collect of data: BCVA and OCT at time: 0 (baseline), 1 moth, 3 months, 6 months, 9 months, 12 months after treatment.

Assessment:

Following BCVA

- Excellent: BCVA improve $\geq$ 15 letters
- Verry good: BCVA improve 10-15 letters
- Good: BCVA improve 5-10 letters
- Fail: BCVA improve < 5 letters

OCT:

r : the correlation between BCVA and OCT at same time

Complications:

- Corneal erasion
- Ophthalplegia without corneal lesion
- Foveal burning
- Foveal scar
- Choroidal Neovaissaux
- Subretinal fibrosis

* Criteria of assessement:

- Treatment as sucessful result with BCVA at good, very good and excellent level.
- Treatment was fail with BCVA improve < 5 letters

- Complications were recognised as corneal erasion, ophthalplegia without corneal lesion, foveal burning, foveal scar, choroidal neovaissaux, subretinal fibrosis.

2.2.5. Data analysis

Results were analyzed and assessed by SPSS sofware.

BCVA were compared between 0 (baseline), 1 month, 3 months, 6 months, 9 months, 12 months after treatment; by paired t-test.

Central retinal thickness mesured by OCT were compared between 0 (baseline), 1 month, 3 months, 6 months, 9 months, 12 months after treatment; by paired t-test.

The changing of BCVA and central retinal thickness mesured by OCT were correlationally compared with *r* variable.

The qualified variables as age, gender, type of diabetes, duration of diabetes disease, complications were presented by percentage.

2.2.6. Ethics of research

CHAPTER 3: RESULTS

Research was conducted in 109 eyes (64 patients).

3.1. GENERAL FEATURES OF PATIENT GROUP

3.1.1. Age

Age of our group of patients from 39 - 80 years old, with 43,1% < 60 years old

3.1.2. Gender

Female 40/64 patients

3.1.3. Type of diabetes

Type II is predominant 62,5%

3.1.4. Duration of diabetes onset

Almost of DME patients having duration of diabetes onset from 5 - 10 years (medium 9,6 years)

3.1.5. HbA1c index

HbA1c index average is 7,92%

All of eyes in patient having HbA1c ≤ 7% were local DME, regarding the eyes of difuse and cystoid form were in patient group having HbA1c > 7%

3.2. CLINICAL FEATURES OF DME

3.2.1. BCVA at baseline

BCVA follows clinical form of DME

BCVA / Form of DME	24- <65		65- <80		≥80		Total	
	N	%	n	%	N	%	N	%
Cystoid	6	85,7	1	14,3	0	0	7	100
Diffuse	18	100	0	0	0	0	18	100
Local	50	59,5	32	38,1	2	2,4	84	100
Total	74	67,9	33	30,3	2	1,8	109	100

3.2.2. Duration of VA decreasing

Almost patients were visited when VA decreasing from 1 – 6 months, and local DME was in majority. VA decreasing more than 1 year occurred only in the eyes with diffuse and cystoid DME.

3.2.3. Lens and PVD status

Lens and PVD (posterior vitreous detachment) status

Lens – PVD			Percentage%
Pseudophakia		9	8,25
Cataract	P1	32	29,36
	P2	37	33,95
	P3	19	17,43
	P4	0	0
PVD	Lens	8	7,34
	Pseudophakia	4	3,67
Total		109	100

3.2.4. Forms of DME:

Local DME were in majority 77,1% (84/109 eyes), diffuse DME 16,5%, and cystoid DME 6,4%.

3.2.5. Bilateral feature:

Almost patients have bilateral DME (70,3%)

3.3. RESULTS OF TREATMENT OF DME BY PHOTOCOAGULATION LASER

3.3.1. Results on BCVA

Results of BCVA is calculated by ETDRS letters, comparing between the time of 1stmonth, 3rd month, 6th month, 9th month, 12nd month after treatment with baseline (0).

After 1 month of treatment, BCVA improves 8,07 ± 7,62 letters ETDRS, and BCVA in local DME group improves significally (8,81 ± 7,41 letters) better than other groups (5,6 ± 7,95 letters) ($p<0,0001$).

After 3 months of treatment, BCVA improves than point after 1 month (8,52 ± 8,00 letters ETDRS), BCVA in local DME group improves significally (8,71 ± 7,81 letters) better than other groups (7,88 ± 8,76 letters) ($p<0,0001$).

After 6 months of treatment, BCVA improves 8,20 ± 8,13 letters ETDRS, commencing to slighly decrease than point of 3 months, BCVA in local DME group improves significally (8,43 ± 7,82 letters) better than other groups (7,44 ± 9,22 letters) ($p<0,0001$).

After 9 months of treatment, BCVA improves 7,44 ± 8,65 letters ETDRS, continues to decrease than point of 6 months, BCVA in local DME group improves significally (7,83 ± 8,38 letters) better than other groups (6,12 ± 9,58 letters) ($p<0,0001$).

After 12 months of treatment, BCVA improves 6,74 ± 8,86 letters ETDRS, continues to slighly decrease than point of 9 months, BCVA in local DME group improves significally (7,40 ± 8,64 letters) better than other groups (4,52 ± 9,41 letters) ($p<0,0001$).

3.3.2. Results of BCVA improving levels

Best result of BCVA improving received in points of first and third month, and after that slighly decreases from 6th month; indeed the eyes that have been improved better than 5 letters (sucessful treatment)were 50,5%, 53,2%, 52,1%, 47,7% and 44,1% respectivement at points of first month, at points of first month, 3rdmonth, 6th month, 9th month and 12nd month after treatment.

Best result of BCVA of diffuse DME and cystoid DME group improving received in point of 6thmonth, with 52% of eyes have been improved better than 5 letters (sucessful treatment), regarding the worst point of 12ndmonth 36% of eyes have been improved better than 5 letters. Insisted that the proportion of failure of treatment of theses groups were higher, 68% at point of first month, 52% at point of 3rd month, 48% at point of 6th month, 60% at point of 9th month and 64% at point of 12nd month.

Result of BCVA of local DME group improving better than others, with 56% of eyes have been improved better than 5 letters at point of first month, 54,8% at point of 3rd month, 53,6% at point of 6th month, 50% at point of 9th month and 46,4% at point of 12nd month. BCVA improving decreases for time.

3.3.3. Results of CMT mesured by OCT

In point of 3rd month, CMT decreasing better than first month (60,8 ± 45,38 μm), local DME decreases 54,4 ± 35,43 μm, other groups decreases 82,4 ± 66,55 μm.

In point of 6th month, CMT decreasing better than 3rd month (61,31 ± 46,18 μm), local DME decreases 56,4 8 ± 37,47 μm, other groups decreases 77,52 ± 66,23 μm. CMT decreasing was not consist, wether CMT of local DME decreases, CMT of the other groups were slighly increases regarding in point of 3rd month (326 vs 321,12).

In point of 9th month, CMT decreasing was better than in point of 6th month (63,91 ± 44,22 μm), local DME decreases 58,84 ± 36,90 μm, other groups decreases 80,92 ± 60,83 μm.

In point of 12nd month, CMT decreasing continues (65,01 ± 45,05 μm), local DME decreases 60,22 ± 37,50 μm, other groups decreases 81,12 ± 62,61 μm. The remarkable point was that CMT of local DME returned asymtotic normal value: 267,36 ± 20,86 μm (normal CMT mesured by OCT is 256 μm).

From the 9th month to the 12nd month, CMT mesured by OCT of whole groups almost unchanged, such CMT values after treatment from the 9th month not significally changed.

3.3.4. Complications of laser photocoagulation

- With total 115 sessions of laser (109 eyes and 6 eyes needs additional second intervention), complications counted on interventions of laser. Shows only complication post-laser as corneal erosion with 25/115 interventions of laser, managed by lubricant eye drop, after that corneal lesions would epithelizated 2-5 days after. Other minor complication was ophthalplegia without corneal lesion shows 12 cases (10,4%).

The other complications were not showed.

3.3.5. Technique, laser parameters and additional laser

With total 109 eyes, we had been treat 115 laser sessions, 6 eyes received additional laser.

We were using focal direct technique in 84 eyes (local DME), modified grid technique in 25 eyes (cystoid and diffuse DME). With additional laser treatment for 6 eyes, we were using focal direct technique for new leakage.

6 eyes wich needs additional treatment 3 months after the first laser, whom detected new leakage from new microanevrysm. 4 eyes haves BCVA improving, were local DME. The 2 others were diffuse DME, also their new leakages were treated but BCVA were not improved.

3.3.6. The correlation between BCVA and CRT changing

The correlation between BCVA and CRT mesured by OCT results showed no strong correlation. The variable *r* was highest in the time before treatment 0.341 ($p < 0.0001$), the lowest after 1 month of treatment 0.193 ($p < 0.044$).

CHAPTER 4
DISCUSSION

4.1. GENERAL FEATURES OF PATIENTS RESEARCH GROUP

4.1.1. Age

The age of the study patients, ages 39-80, in which 45.4% of patients under 60 years of age, in the age of labor. Overall this is a burden on economic - social. This is also consistent with the statement of Klein.

4.1.2. Gender:

The proportion of male / female is 24/40, showed a higher proportion of women, which is consistent with the rate of diabetes in Vietnam and the world in general. The proportion of male patients with diabetes was higher in younger patients, but the percentage of women predominate over age 60. More on the author assumed the role of gender in the promotion of DR. According to Nielsen, the role of women seems to aggravate the disease, could be the role of female hormones.

Similar to our study, the rate of DME was dominant in female, according to R. Klein and colleagues.

4.1.3. Type of diabetes, duration of diabetes detection and time detection of macular edema

According to our research, diabetes detection time average of 9.6 years longer than Klein. In the study of Klein, duration of diabetes detected an average of 8.4 years, which suggests that improvements in glycemia control and the management of systemic complications.

Diabetes detection time is also an important factor in detecting macular edema. In diabetes type I early-onset (at age 30), almost in the early years did not happen macular edema. In contrast, should be examined immediately for detect macular edema in patients with diabetes late-onset, especially type I.

Duration of DME is also a predictor of treatment outcome. However, in this study, to determine the history of time of DME is difficult precisely because many confounding factors, especially diabetes do not have the habit of routine eye examination.

Longer duration of DME occurs in diffuse and cystoid DME group, with 8/8 eyes lasting over 12 months. This result is consistent with the statement of Bresnick. According to Pendergast, though not determine the exact time of macular edema, but be consistent, most patients with diffuse DME describe the loss of vision more than one year.

4.1.4. HbA1c

In the group of patients studied, patients with HbA1c $\leq$ 7% usually occur local DME, while the group with higher HbA1c trend consistent with diffuse and cystoid DME.

This observation is consistent with the statement of Klein that the prolonged hyperglycemia situation causes significant macular edema. The research of Klein said HbA1c decreased 1% may reduce the incidence of macular edema after 10 years to 25%.

4.2. CLINICAL FEATURES OF DME

4.2.1. Lens situation

9 eyes of pseudophakia, which one eye occurs diffuse DME, but all had been surgery 6 months before. The author refers to the worsening macular edema or cystoid macular edema after cataract surgery.

There were two eye which had been operated cataract to glass after 6 months follow-up, however, these eyes haves had posterior sub-capsule cataract P4. With the majority (68%) of eyes with typical cataract of diabetes, is posterior sub-capsule cataract. So, with prolonged follow-up period, plus age of most patients studied over 60 years, the role of cataract surgery to these cases is important, not only to improve visual acuity and visual function, but also create favorable conditions for the monitoring and additional interventions if necessary. Both two cases have improved vision after surgery, and no complications such recurrent macular edema and worsening of diabetic retinopathy. This is complication wich a number of authors have referred to in the literature as Pollack, Gaustaud. Although the number of cataract surgery in the study group was small, but it can be explained that with good control of glycemia, macular laser before surgery, along with the technical specifications phaco surgery can minimized structural damage to the eye should not cause complications.

Many authors also emphasize that necessarily laser treatment prior to cataract surgery to avoid complication of macular edema.

4.2.2. PVD status

There are 12 eye detection PVD, in which there were 4 pseudophakic eyes. However, the role of the PVD, as vitreous -macular connection is still controversial. Hikichi noticed that PVD associated with natural regression of macular edema. While Nasrallah observed uncommon PVD on DME. These authors assumed the status of PVD associated with macular edema, whereas many quantitative studies of cytokines such as angiotensine II or VEGF in the vitreous of the eye with macular edema with or without PVD are higher than normal, but there is no difference between the two groups (PVD- and PVD+).

4.2.3. Forms of DME

Morphology of focal DME is majority, 77.1% (84/109 eyes) in the group of studied patients. This is consistent with selection criteria of patients studied is the eye with non proliferative

diabetic retinopathy in early and moderate stages. Although macular edema may develop at any stage of diabetic retinopathy, but diffuse and cystoid DME is a sign of advanced stages of diabetic retinopathy. Diffuse DME accounted for 16.5%, rest can be accounted for 6.4% in cystoid DME.

In the study of Klein, the rate of cystoid DME in diabetes young- onset is 7%, higher than this rate in diabetes late-onset (2%). Comments on cystoid DME, many authors are less related to diabetes alone, only about 20% of cases. However, cystoid DME prompted much as possible postoperative complications of cataract surgery in diabetes patients. Michini found that the proportion of cystoid DME after cataract surgery in the diabetes patients significantly higher than the control group did not have diabetes, after 3 months was 65% compared with 33%, after 1 year was 24% compared with 0%.

4.2.4. Bilateral feature

Percentage of macular edema in both eyes on the same patient accounted for 70.3%, especially 39 patients with same form of DME in both eyes, showing symmetry of DME.

Symmetry on either side of the eye for macular edema are many authors mentioned, especially in the case of diffuse DME. This suggests that the role of systemic disease affecting the macular edema and other diabetic retinopathy lesions, particularly symmetry of macular edema is common in proliferative diabetic retinopathy, ie the period severe stages of systemic disease.

In contrast, the study of Klein results incidence of macular edema in both side lower, 17% in early-onset diabetes group, 32% in the group with late-onset diabetes. A possible explanation is Klein had earlier disease detection, tracking since the disease has manifested, and therefore also the general disease was in mild to moderate and may affect retinal complications to the general and macular complications in particular.

4.2.5. BCVA at baseline

Most eyes in the group have BCVA less than 20/50. The number of eyes with BCVA from 20/50 to 20/25 is mainly local DME. Especially number of eyes with BCVA $\geq$ 20/25 is very rare (2 eyes), is only local DME. The eyes with good vision are highly recommended early treatment not only in order to prevent progression of vision loss, but also improve the function as less dazzled.

According to ETDRS, BCVA of macular edema group with early diabetic retinopathy was higher, 43% of eyes with ≥ 20/25, 41% of eye sight in about 20/50 - 20/25, only 16% of eyes with BCVA < 20/50. This group of patients is equivalent to patients in our study, but the distribution of vision tends better. To explain this difference, primarily due to early detection of the American authors compared the conditions in Vietnam. Patients with diabetes in Vietnam often visited late, no periodic monitoring of the retina, not discovered at right time and by right specialist.

Also according to the ETDRS, early intervention at a good vision of 20/20 or higher accounted for 50% of cases. Therefore the choice of the initial vision of treatment so high, so only 16% of eyes in this study to improve BCVA. This proves that the purpose of the laser in ETDRS visual acuity is kept current vision. The authors suggest that in the group of eyes with macular edema with high vision, if wait until eyesight began to decline, the ability of prevention of macular laser no longer even have the ability to vision loss.

4.3. RESULTS OF TREATMENT OF DME BY PHOTOCOAGULATION LASER

4.3.1. Results on BCVA

BCVA improvement was most pronounced after 1-6 months, decreasing from 9-12 months. This can be explained by the progressive cataract. Cataract in patients with diabetes are common complications. Complications of cataract was found in laser treatment, especially retinal scatter laser. Tunç see the highest vision improved in 18 weeks after treatment.

Regarding the focal DME group, BCVA improves ≥ 5 letters after 1 month 56%. This positive result compared to the rest can match, and after 12 months was 46.4%. Compared with the results of RESTORE study, no improvement in visual acuity consistent focal group treated with laser alone. Probably due to the selection of initial patient subgroups, the authors did not choose in this subgroup of eyes with low vision, resulted in improved visual acuity less.

In particular, the group of diffuse and cystoid DME, best improvement on BCVA at 6^{th} months, up to 52% of eyes, while the 12^{nd} month, BCVA improved at least 36% of eyes. Notably, increased acuity of eyes with little or no increase in this group is high, accounting for 68% after the first month, 52% after the first month 3.48% after 6 months, 60% after 9 months and 64% after 12 months. Consistent BCVA of local DME group improved compared with the

other groups. Visual acuity improved ≥ 5 letters accounted for 56% in the first month, 54.8% at 3rd month, 53.6% at 6th month, 50% at 9th months and 46.4% at 12nd months.

In studies of diffuse macular edema of Lam, there is no improvement in sight at all times to monitor the laser treatment alone grid, while the combination of laser eye treatment with intraocular triamcinolone injections, BCVA has increased slightly in week 2, 4 and 9 than before treatment.

Our successful outcome compared with the previous authors, is explained by the study subjects selected at an earlier stage, partly due to the treatment of diabetes has made progress, causing little damage secondary or natural progression of diabetic retinopathy.

In the ETDRS, because the purpose is to maintain eyesight, with 43 % of eyes with BCVA ≥ 20/25, 41% of eye with BCVA in about 20/50 - 20/25, only 16% of eyes haves BCVA < 20/50, the results show that the emphasis in maintaining visual acuity in 50% of eyes, the degree of improvement compared with our study is not high at first glance but can be interpreted as due to weak factors vision before treatment was also high.

In the RESTORE study, consistent with local DME subgroup, mean BCVA improved after 12 months of treatment with laser alone (52 eyes) is not satisfactory, less than 5 letters (ETDRS). In accordance diffuse DME subgroup, grid laser treatment also resulted similary in improved BCVA (0 ETDRS letters)

In laser treatment arms of the BOLT study, 5.3% of eyes achieving ≥ 15 letters increase, with 7.9% increase over 10 letters. The result is better than the RESTORE study, but slightly lower than in our study (11.9 and 11%).

With the results of the READ2 study, 3.6% of eyes achieved results increases ≥ 15 letters after laser 6 months and 24 months is 2.9%. If we increase the number of eyes achieving ≥ 5 letters, after 24 months was 47%, close to the results of our study. READ2 Research has shown that laser treatment results over time superior to treatment with intraocular injection ranibizumab.

In the DRCR – Net study, the follow-up period of 2-3 years, shows with laser treatment alone, in the first year to 15% of the eye results have improved vision ≥ 15 letters, after 2 years is 18%, after 3 years of improving eye vision was 44% ≥ 10 letters.

Research Da Vincy follow-up for 52 weeks, showed that at 24 weeks, improve eye vision of ≥ 10 letters after laser treatment was 32 %, 21% ≥ 15 letters. This result is higher than in our study, after 6 months of treatment results was 24.7% respectively and 11.9%.

In some other studies of laser, showing the general trend is to avoid complications due to macular edema, with 50 -80% of the eyes to maintain eyesight.

4.3.2. Results of CRT mesured by OCT

With technical diagnosis for macular edema by OCT, can detect changes central retinal thickness to 5 μm. Given the relatively stable macular edema, retinal order to reduce swelling in the short time of 30 μm is rare, so the observed change central retinal thickness on OCT with high value of sensitivity. Shortly after 1 month of treatment, may see the central retinal thickness reduction of 50 μm.

Local DME group in line with results close to the average value of 276.36 ± 20.86 μm (the average value of the central retina measured by OCT was 256 μm). This is the ideal results in the treatment of macular edema, hoping macular region of the retina taken back to the state close to the normal anatomy.

From 9thmonth to 12nd month, the CRT measured by OCT in both groups almost unchanged, which suggests that treatment results reduce swelling of the retina was stable after 9 months.

There are 5 eyes in the study retinal thickness decreased compared with normal parameters, the following follow-up period of 12 months. It can be hypothesized that the progressive retinal atrophy in the eye macular edema with chronic prolonged. This observation was also made by other authors Lam DS that advanced age is also a factor causing retinal atrophy.

4.3.3. Laser complications

Although retinal laser technique is relatively safe, but the technique is not entirely harmless.

Complication common is corneal epithelium erosion in patients with diabetes in general. Can explain the characteristics of corneal epithelium vulnerability of people with diabetes, because structural changes basement membrane and epithelial cell morphology, leading to easy peeling corneal epithelium, especially under the influence use of anesthetic eyedrops and impact on the ocular surface.

Complications after laser such eye pain without corneal accounted for no more, only 12 cases. Soreness will go away after resting, explain, investigate artificial tears that no case shall analgesia. This complication or referred to in the literature, can be stimulated ciliary putting contact lenses for laser.

No other serious complications encountered while working as touching laser foveola, vitreo – retinal hemorrhage.

4.3.4. The correlation between BCVA and CRT changing

Through evaluating the variable *r*, the correlation between improving visual acuity and reduced central retinal thickness mesured by OCT are not closely related, the highest at the start of the study r = 0.341. This result is similar to the study of Hee with r = 0.45.

This suggests evaluating of treatment outcome remains to be based on the level of visual improvement, results based on measured central retinal thickness on OCT for reference.

4.3.5. Laser parameters and additional treatment

Indication for additional laser if results after 3 months of increased visual acuity < 5 letters, lesions in the macula of the retina does not shrink or even develop, in addition to reference results as central retinal thickness have not increased. The laser additional 3 months, in order to avoid the next time the laser sting insect bites in advance, thereby preventing complications choroidal neovascularization. If 6 months after 2nd treatment results will not reach a conclusion as treatment failures.

Some other authors based on changes in retinal thickness measured by OCT as the central criterion for additional laser treatment immediately. In the study PKC - DMES Study Group, the author sets the standard when the central retinal thickness measured by OCT increased from 100 micrometers or more need additional laser treatment immediately.

Meanwhile, additional standards for laser research is ETDRS appear newer leakages around the macula (3000 micrometers from the center point).

About laser treatment parameters, our study uses start laser energy is higher than of the ETDRS Research and Olk (50 mW compared to 10 mW). May be the lasers we use the 532 nm laser, laser parameters different from other authors using argon or krypton laser. However, the our average energy lower than most other authors. In modified grid laser, grid laser shoots of

ours and Olk are similar but much less than the number of shoots in the ETDRS standard procedure. Reduced number of shoots by not covering all around the macula, which focused on the edema area of retina.

The advantage of this method is not only reduces chorio- retinal damage, but also preserve the nerve fiber bundles papilledema - macula. Number of shoots in focal laser in turn depends on the specific circumstances, some regions of the aneurysm with the size of the detector and service hard exudates.

CONCLUSIONS

1. Clinical feature of diabetic macular edema

- 77,1% of eyes with local form of diabetic macular edema (84/109 eyes), 6,4% of eyes with cystoid form (7/109 eyes) and 16,5% of eyes with diffuse form (18/109 eyes).

- 70,3% of patient who have bilateral diabetic macular edema (45/64 patients); 29,7% unilateral (19/64 patients).

- 2,4% of eyes with excellent VA (visual acuity) – ≥20/25 (2/109 eyes), only in local form group. 30.3% of eyes with good VA (from 20/50 to under 20/25) (33/109 eyes). 67,9% of eyes with poor VA (under 20/50) (74/109 eyes).

- Retinal central thickness (RCT) measured by OCT is 345 ± 57,69 μm per average, RCT in group of cystoid form and diffuse form is 403,52 ± 61,27 μm, RCT in group of local form is 327,58 ± 43,66 μm per average.

2. Results of diabetic macular edema treatment by laser photocoagulation

- Laser photocoagulation proved the effectiveness for diabetic macular edema treatment: number of eye with VA improved more than 5 letter ETDRS haves 54%, RCT measured by OCT reduced 65,01 ± 45,05 μm by average.

- Best results for treatment in local diabetic macular edema group, number of eye with VA improved more than 15 letter ETDRS haves 14,3% in the third month after treatment, RCT measured by OCT reduced 60,22 ± 37,5μm by average.

- In the cystoid and diffuse form group, number of eye with not improved VA haves 64%, RCT measured by OCT reduced 81,12 ± 62,61 μm by average.

- Most common complication is corneal erosion after laser session (21,7%), eye pain without corneal erosion after laser session haves 10,4%, all of them were recovered completely after several days. Not found any severe complication as laser burn in foveola, subretinal fibrosis, chorio-neovacularization.