

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Glôcôm là bệnh lý biểu hiện bằng tổn hại tiên triển đặc trưng của đầu dây thị giác, lớp sợi thần kinh quanh gai và những tổn thương thị trường tương ứng, đồng thời tiên triển mạn tính theo suốt cuộc đời người bệnh.

Tuy nhiên để xác định được chính xác bệnh có tiên triển nặng lên hay không vào tiêu chuẩn đánh giá tiên triển cụ thể. Hiện nay, phần mềm phân tích tiên triển GPA (Glaucoma Progression Analysis) được xem là công cụ tiên tiến nhất để đánh giá tiên triển bệnh glôcôm. Song song với việc phát hiện tiên triển bệnh thì việc xác định các yếu tố liên quan đến tiên triển bệnh cũng rất quan trọng. Với mong muốn bảo tồn chức năng thị giác của người bệnh glôcôm, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “*Đánh giá tiên triển bệnh glôcôm góc mở nguyên phát*” với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá tiên triển bệnh glôcôm góc mở nguyên phát sau điều trị.

2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến tiên triển bệnh glôcôm góc mở nguyên phát.

2. Tính cấp thiết của đề tài

Hiện nay, glôcôm đang là căn bệnh gây mù đứng hàng thứ hai trên thế giới. Những tổn hại mà bệnh gây ra không có khả năng hồi phục mà có xu hướng nặng hơn nếu không được theo dõi và điều trị kịp thời. Do đó, theo dõi tiên triển bệnh glôcôm, giúp ngăn chặn kịp thời tổn hại nặng lên của bệnh, giảm nguy cơ mù lòa do glôcôm. Cùng với đánh giá tiên triển, việc phát hiện các yếu tố nguy cơ và làm giảm thiểu các yếu tố này sẽ góp phần hạn chế tiên triển bệnh. Trong các yếu tố nguy cơ thì tăng nhãn áp là nguy cơ hàng đầu, tuy nhiên với mức nhãn áp bao nhiêu để đảm bảo bệnh không tiên triển hay giá trị nhãn áp đích phải đạt được như thế nào đang là vấn đề cần được làm

3. Những đóng góp mới của luận án

Lần đầu tiên tại Việt Nam, phần mềm phân tích tiến triển bệnh glôcôm GPA và tiêu chuẩn NTGS được áp dụng trong quá trình theo dõi, đánh giá tiến triển bệnh glôcôm. Kết quả của nghiên cứu đã chứng minh được vai trò của đánh giá tiến triển bệnh glôcôm trong việc phát hiện sớm tổn hại tiến triển cũng như dự đoán được tốc độ tiến triển bệnh. Từ kết quả này, người thầy thuốc có thể có những định hướng sớm trong điều trị để kịp thời ngăn chặn tiến triển bệnh, bảo tồn chức năng thị giác cho bệnh nhân.

Luận án đã chứng minh được mối liên quan rõ ràng của tiến triển bệnh với các như nhãn áp, giai đoạn bệnh. Từ đó, việc xác định được mức nhãn áp an toàn trong là vô cùng quan trọng giúp hạn chế tiến triển bệnh, đồng thời thái độ điều trị tích cực ở những giai đoạn bệnh muộn.

4. Bố cục luận án

Luận án gồm 135 trang, 4 chương, đặt vấn đề: 2 trang; chương 1: 33 24 trang, chương 3: 41 trang, chương 4: 31 trang; kết luận và hướng nghiên cứu những đóng góp mới: 1 trang.

Trong luận án có: 46 bảng, 3 biểu đồ, 11 hình, 2 sơ đồ, 90 tài liệu tham khảo (việt, 89 tài liệu tiếng anh).

Trong phần tóm tắt luận án, chúng tôi chỉ trình bày một số nội dung chính.

Chương 1: TỔNG QUAN

1.1. Những biến đổi trong tiến triển bệnh glôcôm

1.1.1. Những biến đổi cấu trúc trong tiến triển bệnh glôcôm

Biến đổi của đầu thị thần kinh: lõm đĩa rộng ra cũng tương ứng với vành thần kinh bị thu hẹp dần. Khi tỷ số lõm/đĩa

càng tăng dần, đĩa thị bạc màu dần, rồi teo gai thị thì tổn hại glôcôm càng nặng

Biến đổi của lớp sợi thần kinh quanh gai: nhiều nghiên cứu gần đây đã xác định tổn hại lớp sợi thần kinh là biểu hiện đầu tiên của bệnh lý thị thần kinh do glôcôm, tiếp sau đó là thu hẹp của vành thần kinh võng mạc. Sự tổn hại này thể hiện bằng sự mỏng đi của lớp sợi thần kinh.

Biến đổi của vùng chu biên gai thị: chu biên gai thị gồm 2 vùng anpha và bêta. Vùng anpha ở ngoài, bêta ở trong. Khi hai vùng này rộng ra, đặc biệt vùng bêta là dấu hiệu của glôcôm đang tiến triển. Teo chu biên gai thị là dấu hiệu của glôcôm ở giai đoạn muộn.

1.1.2. Những biến đổi chức năng trong bệnh glôcôm

Tổn thương TT ban đầu là những ám điểm cạnh tâm, nối với nhau tạo ám điểm hình cung, lan rộng ra phía mũi tạo tổn thương đặc trưng “hình bặc phía mũi”, tiếp đến là tổn hại ở cả hai phía trên và dưới của TT, tạo ám điểm hình vòng. Ở giai đoạn càng muộn, tổn hại thị trường diễn ra càng nhanh.

1.2. Những tiêu chuẩn và phần mềm đánh giá tiến triển bệnh glôcôm

1.2. 1. Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh glôcôm dựa trên tổn hại cấu trúc

Dựa vào sự giảm độ dày lớp sợi TK quanh gai: giảm ít nhất 20µm độ dày lớp sợi hoặc lớp sợi ở một cung giờ bất kỳ.

Dựa vào sự phân tích hồi quy tuyến tính độ dày lớp sợi TK quanh gai hoàng điểm: khi kết quả phân tích cho thấy đường đồ thị biểu diễn theo xu hướng tương quan có giá trị âm với độ tin cậy $p < 0,05$.

1.2.2. Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh glôcôm dựa trên tổn hại chức năng: n dù là rất nhỏ trên thị trường cũng là dấu hiệu để phát hiện tiến triển bệnh. Do đó, để tiến triển bệnh sớm và chính xác đòi hỏi phải dựa trên tiêu chuẩn đánh giá tiến triển các tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh dựa vào tổn thương thị trường khu trú như AGIS, CIGTS, EMGT, NTGS... Một số tiêu chuẩn khác dựa vào tổn hại thị trường chuẩn dựa vào biến đổi của các chỉ số MD, VFi.

1.2.2.1. Tiêu chuẩn của EMGT: khi có thêm ít nhất ba vị trí test (không bắt buộc liền nhau) tổn hại với $p < 5\%$ thì được coi là bệnh tiến triển.

1.2.2.2. Tiêu chuẩn của NTGS: khi có thêm ít nhất hai vị trí test liền nhau tổn hại nặng hơn ở mức 10dB trở lên thì được coi là bệnh tiến triển. Hai vị trí test này phải ở gần âm điểm.

1.2.3. Phần mềm phân tích tiến triển bệnh glôcôm (Glaucoma Progression Analysis – GPA)

Năm 2008, thế hệ mới nhất của phần mềm GPA (GPA II) ra đời. Phần mềm này đánh giá tiến triển bệnh glôcôm dựa trên tiêu chuẩn EMGT. Để có thể so sánh chính xác kết quả thị trường ở các lần đo, cần có hai lần đo thị trường ban đầu (*baseline*), nếu có tổn hại tiến triển cần khẳng định bằng ba lần đo theo dõi. Như vậy, để khẳng định bệnh có tổn hại tiến triển cần ít nhất năm lần đo thị trường. Các lần đo thị trường theo dõi tiếp theo sẽ được so sánh với hai lần đo ban đầu và các lần đo theo dõi trước đó.

1.2.4. Tình hình nghiên cứu về tiến triển bệnh glôcôm trên thế giới

Nhiều nghiên cứu cho thấy các tiêu chuẩn đều có độ nhạy, độ đặc hiệu khá cao. Tuy nhiên, khi áp dụng các tiêu chuẩn khác nhau thì tỷ lệ phát hiện tiến triển khác nhau. Kết quả các nghiên

cứu thấy rằng tiêu chuẩn EMGT có khả năng phát hiện tiến triển khi bệnh ở giai đoạn sớm còn tiêu chuẩn NTGS có ưu thế phát hiện tiến triển khi bệnh ở giai đoạn muộn.

Các nghiên cứu về phần mềm GPA cho kết luận là phần mềm này được coi là ưu việt nhất để đánh giá tiến triển, tiêu chuẩn đánh giá dựa trên tổn hại khu trú do đó ít bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi của tổn hại tỏa lan như đục thể thủy tinh, tật khúc xạ. Kết quả phân tích thị trường được thể hiện ngắn gọn nhưng có tính tổng hợp, cho biết một cách khái quát về sự biến đổi của thị trường. Hơn thế nữa, tốc độ tiến triển được thể hiện dạng đồ thị giúp tiên lượng bệnh.

1.3. Các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tiến triển bệnh

1.3.1. Nhãn áp

Hiện nay, nhãn áp đã được khẳng định rõ ràng là yếu tố nguy cơ hàng đầu trong nhiều yếu tố nguy cơ khác có vai trò trong tiến triển của bệnh glôcôm. Việc kiểm soát nhãn áp, dao động nhãn áp là cần thiết, được coi là quan trọng nhất trong quy trình theo dõi, quản lý bệnh nhân glôcôm. Sau những thời điểm nhãn áp cao mà không được phát hiện và điều trị sẽ gây tiến triển bệnh glôcôm. Ngoài dao động nhãn áp trong ngày, dao động nhãn áp giữa các lần khám cũng có ảnh hưởng đến tiến triển bệnh glôcôm. Mức độ dao động nhãn áp càng lớn thì nguy cơ tiến triển bệnh càng cao

Mọi phương pháp điều trị bệnh glôcôm đều nhằm hạ được nhãn áp. Tuy nhiên, nhãn áp hạ như thế nào và hạ được bao nhiêu là đủ để đảm bảo không có tổn hại tiến triển của bệnh vẫn đang là

vấn đề được nghiên cứu. Khái niệm nhãn áp đích được đưa ra, nhãn áp đích (*target pressure, goal pressure*) là mức nhãn áp mà ở đó không có sự tiếp tục tổn hại đầu thị thần kinh và thị trường. Mức nhãn áp này thay đổi ở từng bệnh nhân do mỗi bệnh nhân có mức chịu đựng nhãn áp khác nhau tùy thuộc vào sự nhạy cảm của đầu thị thần kinh với nhãn áp.

1.3.2. Các yếu tố nguy cơ khác

Một số yếu tố khác như bệnh toàn thân, giai đoạn bệnh, sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân cũng là nguy cơ gây tiến triển bệnh.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát được điều trị hạ nhãn áp tại khoa Glôcôm bệnh viện mắt trung ương từ tháng 10/2012 đến tháng 09/2014.

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

Glôcôm góc mở nguyên phát đã được điều trị thuốc hạ nhãn áp hoặc phẫu thuật hoặc phối hợp cả thuốc, phẫu thuật. Mức nhãn áp sau điều trị đạt ≤ 21 mmHg. Tuổi bệnh nhân ≥ 18 tuổi.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các hình thái glôcôm khác: bẩm sinh, nhãn áp không cao, thứ phát.

- Glôcôm giai đoạn tuyệt đối.

- Glôcôm phối hợp các bệnh khác của mắt: đục thủy tinh thể, bệnh lý dịch kính võng mạc, nhiễm trùng, tật khúc xạ (khúc xạ cầu hoặc khúc xạ trụ có giá trị tuyệt đối > 2 Diop), chấn thương. Glôcôm đã phẫu thuật phối hợp lấy thủy tinh thể.
- Bệnh nhân không đủ điều kiện hoặc từ chối tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả tiến cứu.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả tiến cứu, số mắt tối thiểu cần cho nghiên cứu tính được là: n=98 mắt.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu: lấy ngẫu nhiên tất cả các bệnh nhân tại khoa Glôcôm, bệnh viện Mắt trung ương đáp ứng đủ các tiêu chuẩn nêu trên.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu: trang thiết bị khám và điều trị bệnh glôcôm sẵn có tại Bệnh viện Mắt Trung ương.

2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.5.1. Đánh giá bệnh nhân tại thời điểm ban đầu:

- Hỏi bệnh để ghi nhận: tuổi, giới, tiền sử bệnh toàn thân, tại mắt

- Đo thị lực: theo hệ thống phân loại TL Snellen. Phân ra các mức:

TL \leq 20/200, 20/200 < TL \leq 20/60, 20/60 < TL \leq 20/30, TL > 20/30

- Đo nhãn áp: bằng nhãn áp kế Goldmann. Phân ra các mức theo WGA: $NA \leq 12\text{mmHg}$, $12\text{mmHg} < NA \leq 15\text{mmHg}$, $15\text{mmHg} < NA \leq 18\text{mmHg}$, $18\text{mmHg} < NA \leq 21\text{mmHg}$.

- Đo thị trường: bằng máy đo thị trường Humphrey, chiến lược SITA SWAP đầu (baseline) cách nhau tối đa 7 ngày. Đánh giá tổn hại tỏa lan và khu trú. Ghi 1 trong 2 lần đo ban đầu.

- Khám đáy mắt: soi đáy mắt và chụp OCT, đánh giá tỷ số C/D (lỗm/đĩa), độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình, các cung giờ, góc phần tư.

- Phân loại giai đoạn bệnh: theo phân loại giai đoạn bệnh của Mill (2006).

- Ghi nhận phương pháp, thời gian đã điều trị

2.2.5.2. Đánh giá đặc điểm bệnh nhân tại các thời điểm nghiên cứu
Bệnh nhân được khám lại ít nhất 3 tháng/ 1 lần từ lần khám đầu tiên cho đến hết 18 tháng. Tại mỗi lần khám, bệnh nhân được đánh giá như sau:

- ***Đo thị lực:*** phân mức thị lực như thời điểm ban đầu và đánh giá sự thay đổi TL (ổn định, tăng hay giảm).

- ***Đo nhãn áp:*** phân mức NA như thời điểm ban đầu. Ghi nhận những trường hợp có $NA > 21\text{mmHg}$, thời điểm có $NA > 21\text{mmHg}$. So sánh NA trung bình tại các thời điểm. Những trường hợp có $NA > 21\text{mmHg}$ được thay đổi điều trị và đo lại NA tối đa sau 1 tuần.

- ***Đo thị trường:*** so sánh giá trị MD, PSD, VFi trung bình tại các thời điểm. Nếu nghi ngờ có tiến triển, tiến hành đo tiếp TT lần 2, lần 3.

- **Khám đáy mắt:** đánh giá sự thay đổi tỷ số C/D. So sánh giá trị trung bình của độ dày lớp sợi TK quanh gai tại các thời điểm.

2.2.5.3. Đánh giá tiến triển bệnh tại các thời điểm nghiên cứu

- **Giai đoạn sơ phát, trung bình, tiến triển:** phát hiện tiến triển bệnh bằng phần mềm GPA, dựa trên tiêu chuẩn của EMGT: khi xuất hiện ít nhất ba vị trí test (không bắt buộc liền nhau) tổn hại với $p < 5\%$ lặp lại ở 3 lần đo TT liên tiếp thì được coi là bệnh tiến triển.

+ **Tiến hành:** hai lần đo thị trường ban đầu cách nhau < 7 ngày (*baseline*), đo thị trường tại mỗi thời điểm 3 tháng khám lại. Nếu có thêm ít nhất 3 điểm với mức độ tổn hại $p < 5\%$ ở một lần đo thị trường được coi là có dấu hiệu theo dõi tiến triển → tiến hành đo lại TT lần 2, nếu ít nhất 3 điểm tổn hại này lặp lại ở lần đo TT thứ 2 → tiến hành đo lại TT lần 3 (các lần đo TT cách nhau từ 1 đến 2 ngày).

+ **Dấu hiệu có tiến triển:** xuất hiện ít nhất ba điểm tổn hại $p < 5\%$ tại 3 lần đo TT liên tiếp, biểu hiện bằng 3 hình tam giác đen.

- **Giai đoạn trầm trọng:** ở giai đoạn này, TT đã tổn hại nhiều, ngoài chế độ đo 24-2 để đánh giá tốc độ tiến triển, chế độ đo 10-2 để phát hiện tiến triển. Dựa trên tiêu chuẩn của NTGS: khi xuất hiện ít nhất hai vị trí test liền nhau tổn hại thêm ít nhất 10dB, hai vị trí test này phải ở gần một âm điểm và tổn hại này lặp lại ở 3 lần đo TT liên tiếp.

+ *Tiến hành*: đo TT ban đầu và tại mỗi thời điểm 3 tháng. Trên kết quả thị trường 10-2, nếu xuất hiện ≥ 2 vị trí test liền nhau, ở gần một ám điểm có tổn hại thêm ít nhất 10dB \rightarrow đo TT lần 2, nếu ≥ 2 vị trí test này vẫn tồn tại \rightarrow đo TT lần 3 (các lần đo TT cách nhau từ 1 đến 2 ngày)

+ *Dấu hiệu có tiến triển*: nếu ≥ 2 vị trí test này lặp lại ở cả 3 lần đo thị trường liên tiếp.

- ***Đánh giá tốc độ tổn hại tiến triển***: được tính bằng phần mềm GPA, dựa trên phương trình hồi quy tuyến tính, đơn vị tính là VFi/năm. Tốc độ tổn hại tiến triển nhanh khi $\leq -36\%/năm$, chậm khi $> -36\%/năm$.

2.2.5.4. *Thay đổi điều trị*: khi NA $> 21\text{mmHg}$ hoặc bệnh có tổn hại tiến triển. Thay đổi điều trị bao gồm: thêm thuốc tra hạ NA hoặc đổi thuốc tra hạ NA hoặc can thiệp phẫu thuật. Sau mỗi thay đổi điều trị, thời gian đánh giá tiến triển là 1, 2, 3 tháng.

2.2.5.5. *Đánh giá các yếu tố liên quan đến tiến triển của bệnh glôcôm*

- ***Tuổi, giới, giai đoạn bệnh***: so sánh tỷ lệ bệnh tiến triển ở 2 giới, ở các nhóm tuổi, ở các giai đoạn bệnh.

- ***Nhãn áp***: so sánh NA trung bình của nhóm có và không tiến triển tại mỗi thời điểm

+ *Nhãn áp ở nhóm không tiến triển*: phân bố các mức NA ở mỗi thời điểm, giá trị NA cao nhất trong cả quá trình theo dõi ở các giai đoạn bệnh.

+ *Nhãn áp ở nhóm có tiến triển*: giá trị NA tại thời điểm tiến triển, xác định mức NA có tỷ lệ cao nhất trong

nhóm tiến triển bệnh. - **Dao động nhãn áp** : dao động NA dài hạn được tính bằng dao động lớn nhất giữa các lần tái khám. Dao động NA ngắn hạn được tính bằng dao động lớn nhất giữa các lần đo NA trong ngày (8 giờ, 11 giờ, 14 giờ, 16 giờ). Cả 2 loại dao động NA được chia làm 3 mức: < 3mmHg, 3mmHg - 5mmHg, >5mmHg. So sánh tỷ lệ tiến triển bệnh ở các mức dao động NA dài hạn. So sánh mức dao động NA ngắn hạn trước và sau thay đổi điều trị

- **Phương pháp điều trị**: so sánh tỷ lệ tiến triển bệnh ở nhóm điều trị thuốc đơn thuần và phẫu thuật, ở nhóm điều trị 1 thuốc và 2 thuốc trở lên.

- **Thời gian điều trị**: được tính từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm bắt đầu theo dõi. Chia các mức: < 3 năm, 3- 5 năm, > 5 năm. So sánh tỷ lệ bệnh tiến triển ở các mức thời gian điều trị.

- **Thời gian tiến triển**: được tính từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm phát hiện tiến triển. Chia các mức: < 3 năm, 3- 5 năm, > 5 năm. Phân bố mức thời gian tiến triển trong nhóm có tiến triển.

2.2.7. Xử lý số liệu

Số liệu thu được được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Sử dụng các thuật toán thống kê xác suất để kiểm định các giả thuyết về sự khác biệt và tìm mối tương quan.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành trên 121 mắt của 67 bệnh nhân

3.1. Đặc điểm bệnh nhân tại thời điểm ban đầu

3.1.1. Tuổi và giới

Tuổi trung bình của cả nhóm $48,2 \pm 13,9$ tuổi, nhóm từ 35 đến 50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (38,8%), chỉ có 19,4% bệnh nhân dưới 35 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân nữ là 55,2%, tỷ lệ bệnh nhân nam là 44,8%.

3.1.3. Thị lực

Mức thị lực $>20/30$ chiếm tỷ lệ cao nhất (51,2%). Thị lực $\leq 20/200$ chiếm tỷ lệ thấp nhất (1,7%).

3.1.4. Nhãn áp

Nhãn áp trung bình cả nhóm là $17,0 \pm 1,7$ mmHg. Mức NA từ trên 15mmHg đến 18 mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất (65,3%).

3.1.5. Giai đoạn bệnh: Giai đoạn sơ phát chiếm tỷ lệ cao nhất (46,3%). Tiếp đến là giai đoạn trầm trọng (23,1%), giai đoạn trung bình chiếm 18,2%, giai đoạn tiến triển chiếm tỷ lệ thấp nhất (12,4%).

3.1.6. Phương pháp và thời gian điều trị

Số mắt được điều trị bằng thuốc tra hạ nhãn áp đơn thuần chiếm tỷ lệ cao nhất (94/121 mắt), điều trị phẫu thuật phải dùng thêm thuốc tra hạ NA bổ sung là 20/121 mắt, điều trị phẫu thuật đơn thuần là 7/121 mắt. Trường hợp được điều trị < 3 năm chiếm tỷ lệ cao nhất (52,9%).

3.2. Kết quả về tiến triển bệnh glôcôm

3.2.1. Tỷ lệ tổn hại tiến triển bệnh

Tỷ lệ phát hiện tổn hại tiến triển là 18/121 mắt (14,9%), bằng phần mềm GPA là 11/18 mắt, bằng tiêu chuẩn NTGS là 7/18 mắt. Có 5/18 mắt tiến triển đến mức chuyển sang giai đoạn bệnh nặng hơn. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ tổn hại tiến triển cao nhất (7/18 mắt). Tỷ lệ tổn hại tiến triển ở nửa thị trường dưới cao nhất (44,4%), tỷ lệ tổn hại nửa thị trường trên và cả hai nửa thị trường là bằng nhau (27,8%).

3.2.2. Tốc độ tổn hại tiến triển bệnh

Tốc độ tiến triển nhanh nhất là -81,5%/năm, chậm nhất là -0,1%/năm. Tỷ lệ tốc độ tiến triển nhanh là 3/18 mắt, chậm là 15/18 mắt. Sau thay đổi điều trị, các trường hợp này đều có giảm tốc độ tiến triển, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3. Tương quan giữa biến đổi độ dày lớp sợi TK quanh gai với biến đổi thị trường

3.2.3.1. *Tương quan giữa độ dày lớp sợi TK với chỉ số MD, VFi:* kết quả phân tích tương quan cho thấy hệ số tương quan R, R^2 của chỉ số MD và VFi với độ dày lớp sợi TK có giá trị như nhau ($R=0,8$). Chỉ số MD cứ giảm đi 1 dB thì độ dày lớp sợi TK giảm đi 1,6 μ m. Đối với chỉ số VFi, cứ giảm đi 1% thì độ dày lớp sợi TK giảm đi 0,5 μ m. Mọi liên quan này là thuận chiều. Hệ số α của MD lớn hơn của VFi, khi MD dần về 0 nghĩa là thị trường chưa có tổn hại thì độ dày lớp sợi thần kinh là 94,5 μ m, khi VFi dần về 0% nghĩa là thị trường tổn hại ở giai đoạn cuối thì RNFL là 38,2 μ m. Cả 2 chỉ số MD và VFi đều có mối liên quan đến độ dày lớp sợi TK, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê (kiểm định hồi quy đa biến với $p < 0,05$).

3.2.3.2. Biến đổi độ dày lớp sợi TK theo vị trí tổn hại của thị trường: theo vị trí tổn hại tiến triển của thị trường, độ dày lớp sợi TK ở thời điểm cuối đều giảm so với thời điểm ban đầu, tuy nhiên sự giảm độ dày lớp sợi TK có ý nghĩa thống kê chỉ có ở nhóm tổn hại tiến triển nửa thị trường phía dưới (kiểm định ghép cặp Wilcoxon, $p < 0,05$).

3.2.4. Tình hình thay đổi điều trị

Tổng số có 30/121(24,8%) mắt có NA > 21mmHg hoặc có tổn hại tiến triển được thay đổi điều trị, trong đó: có 12 mắt NA > 21mmHg và không có tổn hại tiến triển. Có 18 mắt có tổn hại tiến triển bao gồm: 6 mắt NA > 21mmHg và 12 mắt NA \leq 21mmHg. Ở nhóm không tiến triển, số mắt chuyển từ đơn trị liệu sang 2 loại thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (66,7%). Trong nhóm bệnh tiến triển và nhãn áp \leq 21mmHg, có 4/12 mắt chuyển thành 3 hoặc 4 thuốc hạ nhãn áp sau điều trị bổ sung. Trong nhóm bệnh tiến triển kèm nhãn áp >21mmHg, có 4/6 mắt đã phải can thiệp phẫu thuật bổ sung, trong đó 1 mắt phẫu thuật lần thứ ba.

3.3. Các yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh

3.3.1. Liên quan tuổi, giới với tiến triển bệnh

Tỷ lệ bệnh tiến triển cao nhất ở nhóm tuổi từ 18 đến 34 tuổi (38,5%), thấp nhất ở nhóm tuổi từ 51 đến 65 tuổi (9,5%). Tuổi trung bình 2 nhóm có tiến triển và không tiến triển khác nhau không có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, $p > 0,05$). Tỷ lệ bệnh tiến triển ở bệnh nhân nam (23,3%) cao hơn ở bệnh nhân nữ (10,8%), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher Exact, với $p > 0,05$).

3.3.2. Liên quan mức độ tổn hại ban đầu với tiến triển bệnh

3.3.2.1. *Liên quan giai đoạn bệnh với tiến triển bệnh:* tỷ lệ bệnh tiến triển ở nhóm giai đoạn bệnh tiến triển và trầm trọng (27,9%) cao hơn ở nhóm giai đoạn sơ phát và trung bình (7,7%). Nhóm giai đoạn bệnh tiến triển và trầm trọng có nguy cơ tiến triển gấp 4,6 lần nhóm giai đoạn bệnh sơ phát và trung bình (OR= 4,6; 95% CI: 1,6-13,5).

3.3.2.2. *Liên quan mức độ tổn hại thị trường và lớp sợi TK:* tổn hại của thị trường biểu hiện bằng chỉ số MD, VFi ở nhóm có tiến triển thấp hơn nhóm không có tiến triển có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, $p < 0,001$). Chỉ số PSD ở hai nhóm có tiến triển và không có tiến triển khác nhau không có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, $p > 0,05$). Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình ở nhóm có tiến triển thấp hơn nhóm không có tiến triển có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, $p < 0,01$).

3.3.3. Liên quan nhãn áp với tiến triển bệnh

3.3.3.1. *Liên quan nhãn áp trung bình ở các thời điểm theo dõi:* tại các thời điểm sau 3 tháng, 18 tháng, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, $p < 0,05$) giữa nhãn áp trung bình của 2 nhóm có và không có tổn hại tiến triển. Các thời điểm còn lại, nhãn áp trung bình của 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.3.2. *Nhãn áp của nhóm không tiến triển:* trong 103 mắt không có tổn hại tiến triển, mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất tại mọi thời điểm theo dõi. Có 12/103 mắt có NA cao trên 21 mmHg. Mức NA cao nhất là 29

mmHg, nhỏ nhất là 11 mmHg. Trong nhóm bệnh không tiến triển, ở từng trường hợp, lấy giá trị nhãn áp cao nhất trong cả quá trình theo dõi, những giá trị nhãn áp cao nhất này được xếp vào 5 mức nhãn áp ở từng giai đoạn bệnh. Với các mắt ở giai đoạn sơ phát, mức nhãn áp từ trên 18mmHg đến 21mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất (59,3%). Ở giai đoạn trung bình, mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg có tỷ lệ bằng mức nhãn áp từ trên 18 mmHg đến 21mmHg và chiếm tỷ lệ cao nhất (44,4%). Ở giai đoạn tiến triển, tỷ lệ mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg cao nhất (60,0%). Ở giai đoạn trầm trọng mức nhãn áp từ trên 12mmHg đến 15mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất (57,1%). Có 12 mắt nhãn áp cao trên 21mmHg, trong đó giai đoạn sơ phát chiếm tỷ lệ cao nhất (8/12 mắt).

3.3.3.3. Nhãn áp của nhóm có tiến triển: trong 18/121 mắt tiến triển, tại thời điểm phát hiện tiến triển, không trường hợp nào có nhãn áp cao trên 21mmHg, nhãn áp có giá trị 17mmHg và 18mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất (33,3%). Độ nhạy của giá trị nhãn áp >14mmHg là 100% (18/18). Tất cả các trường hợp bệnh có tiến triển đều có nhãn áp > 14mmHg. Giá trị NA trung bình sau thay đổi điều trị 1 tháng và 2 tháng đều giảm thấp hơn so với NA tại thời điểm tiến triển có ý nghĩa thống kê (kiểm định ghép cặp Wilcoxon, với $p < 0,01$). Tất cả các trường hợp sau thay đổi điều trị đều có $NA \leq 17\text{mmHg}$.

3.3.3.4. Liên quan dao động nhãn áp với tiến triển bệnh: dao động NA dài hạn trung bình ở nhóm có tiến triển là $6,2 \pm 4,3$ mmHg cao hơn nhóm không có tiến triển ($2,2 \pm 1,8$ mmHg) có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,01$). Nếu chia dao động NA dài hạn theo

hai mức là $< 3\text{mmHg}$ và $\geq 3\text{mmHg}$ thì nhóm có dao động NA $\geq 3\text{mmHg}$ có nguy cơ tiến triển gấp 9,4 lần nhóm có dao động NA $< 3\text{mmHg}$ (OR =9,4; 95% CI: 2,8-30,9). Dao động nhãn áp ngắn hạn trung bình sau thay đổi điều trị thấp hơn trước điều trị có ý nghĩa thống kê (kiểm định Wilcoxon với $p < 0,01$).

3.3.4. Liên quan quá trình điều trị với tiến triển bệnh

3.3.4.1. Liên quan phương pháp điều trị với tiến triển bệnh: tỷ lệ tiến triển bệnh ở nhóm điều trị phẫu thuật (29,6%) cao hơn nhóm điều trị thuốc (10,6%). Nguy cơ tiến triển ở nhóm điều trị phẫu thuật cao gấp 3,5 lần nhóm điều trị thuốc (OR= 3,5; 95%CI: 1,2-10,2). Tỷ lệ bệnh tiến triển ở nhóm điều trị từ 2 loại thuốc trở lên (20,5%) cao hơn nhóm điều trị 1 loại thuốc (9,3%), sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.4.2. Liên quan thời gian điều trị với tiến triển bệnh: thời gian điều trị trung bình của nhóm có tiến triển và không tiến triển khác nhau không có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, với $p > 0,05$). Trong 18/121 mắt tiến triển, tỷ lệ phát hiện tiến triển sau điều trị trên 5 năm cao nhất (61,1%), không có trường hợp nào tiến triển được phát hiện trong 3 năm đầu điều trị.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.1.1. Tuổi và giới

Tỷ lệ bệnh nhân nữ (52,2%) tương đương với tỷ lệ bệnh nhân nam (47,8%). Kết quả này giống với một số nghiên cứu khác, đồng thời phù hợp với phân bố về giới của bệnh glôcôm hiện nay trên thế giới. Bệnh nhân có độ tuổi từ 35 đến 65 tuổi

chiếm tỷ lệ lớn trong nhóm nghiên cứu, tương đương nghiên cứu của Jukka N (tuổi tập trung từ 37 tuổi đến 75 tuổi) và Rao HL (tuổi tập trung hơn từ 48 tuổi đến 63 tuổi). Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với dịch tễ học của bệnh glôcôm đó là bệnh thường được phát hiện ở độ tuổi trên 35 tuổi.

4.1.2. Nhãn áp

Nhãn áp trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $17,0 \pm 1,7$ mmHg, cao hơn kết quả nghiên cứu của Lee JM ($15,3 \pm 5,0$ mmHg) và nghiên cứu của Caprioli J ($13,2 \pm 2,6$ mmHg), tuy nhiên vẫn dưới 18 mmHg. Sở dĩ có kết quả như trên là do đối tượng trong những nghiên cứu này cũng là những trường hợp glôcôm đã và đang được điều trị hạ nhãn áp.

4.1.3. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn sơ phát chiếm tỷ lệ cao nhất (46,3%). Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh dựa trên tổn hại thị trường. Những bệnh nhân có khả năng phối hợp tốt để làm thị trường thường ở giai đoạn sớm, do vậy mà giai đoạn bệnh sớm chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu của chúng tôi. Tương tự, giai đoạn sơ phát cũng chiếm tỷ lệ cao (54%) trong nghiên cứu của Jukka N.

4.2. Tiến triển bệnh glôcôm tại các thời điểm theo dõi

4.2.1. Tỷ lệ tổn hại tiến triển bệnh

Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng 2 phương pháp phát hiện tổn hại tiến triển tùy thuộc giai đoạn bệnh, đó là phần mềm phân tích tiến triển GPA và tiêu chuẩn NTGS, đã phát hiện được 18/121 mắt (14,9%) có tổn hại tiến triển. Tỷ lệ phát hiện tiến triển bằng phần mềm GPA trong nghiên cứu của chúng tôi (11,8%) thấp hơn của Rao HL (25%), của Casas L (16,7%), của Alison KU (13%). Kết quả này có thể do thời gian theo dõi của các nghiên cứu trên dài hơn (từ 2 năm đến 4,9 năm). Dựa vào tiêu chuẩn đánh giá tiến triển NTGS, tỷ lệ phát hiện tiến triển trong nghiên cứu của Mahdavi KN cao hơn nghiên cứu của chúng tôi và của Jukka N, kết quả này có thể do nghiên cứu của Mahdavi KN có thời gian theo dõi dài nhất (7 năm). Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tiến triển cao hơn nghiên cứu của Jukka N mặc dù thời gian theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn, kết quả này có thể do nghiên cứu của chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn NTGS cho nhóm giai đoạn trầm trọng. Tỷ lệ phát hiện tổn hại tiến triển khác nhau ở các nghiên cứu do mỗi nghiên cứu áp dụng các phương pháp đánh giá tiến triển khác nhau, đối tượng và thời gian theo dõi khác nhau. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ phát hiện tiến triển (7/18 mắt) cao hơn các thời điểm khác. Tuy nhiên, tính cả thời gian điều trị trước thời điểm bắt đầu nghiên cứu thì hầu hết các trường hợp tiến triển tại thời điểm này đều có tổng thời gian điều trị trên 5 năm, riêng có trường hợp trên 11 năm. Thời gian điều trị dài cũng có thể làm tăng tỷ lệ tiến triển bệnh. Trong 18 mắt tổn hại tiến triển, có 5 mắt tiến triển chuyển mức giai đoạn bệnh, trong đó 2/5 mắt chuyển từ giai đoạn trung bình sang giai đoạn tiến triển, 3/5 mắt chuyển từ giai đoạn tiến triển sang giai đoạn trầm trọng. Cả ba mắt chuyển từ giai

đoạn tiến triển sang trầm trọng có thời gian điều trị trên 5 năm, riêng một mắt có thời gian điều trị trên 8 năm. Có 3/5 mắt có tổn hại tiến triển ở cả hai nửa thị trường. Tất cả 5/18 mắt này đều có tốc độ tiến triển cao hơn số mắt còn lại. Hầu hết những trường hợp này có nhãn áp cao, dao động nhãn áp ngắn hạn và dài hạn lớn, giai đoạn bệnh muộn, thời gian mắc bệnh dài.

4.2.2. Vị trí tổn hại tiến triển

Trong nhóm có tổn hại tiến triển, tỷ lệ tổn hại tiến triển TT phía dưới là cao nhất (8/18 mắt). Nghiên cứu của Alison KU cũng thấy rằng nửa TT dưới hay xuất hiện tổn hại tiến triển hơn nửa TT trên [82]. Cho đến nay vẫn chưa có kết luận về tổn hại tiến triển ở nửa TT nào hay gặp hơn. Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng tổn hại tiến triển thường xuất hiện nhiều hơn ở nửa thị trường có mức độ tổn hại lớn hơn nửa thị trường còn lại. Điều này được giải thích do khu vực có lớp sợi TK chi phối nửa TT tổn hại nhiều sẽ mỏng hơn các vùng khác nên càng dễ tiếp tục tổn hại và biểu hiện bằng tổn hại tiến triển ở nửa TT tương ứng.

4.2.3. Tốc độ tổn hại tiến triển

Trong nghiên cứu của chúng tôi, xét riêng nhóm có tiến triển, tỷ lệ tốc độ tiến triển cao là 16,7%, thấp hơn trong nghiên cứu của Lee JM (28,9%). Mặc dù đối tượng trong nghiên cứu của Lee JM có tổn hại ban đầu tương đương với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên, nghiên cứu của Lee JM có thời gian theo dõi dài hơn, đồng thời tuổi bệnh nhân cũng cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Thời gian theo dõi càng dài, khả năng phát hiện thêm nhiều trường hợp có tốc độ tiến triển cao tăng lên, quan trọng hơn nữa là tuổi càng cao thì quá trình tổn hại đầu thị thần

kinh và lớp sợi TK quanh gai càng nhanh, điều này đã góp phần làm tăng cao hơn tốc độ tiến triển. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có ba trường hợp có tốc độ tiến triển xếp ở mức nhanh có giá trị là -81,5%/năm, -40,6%/năm và -38,9%/năm. Cả ba trường hợp này đều ở giai đoạn tiến triển gần sang giai đoạn trầm trọng, độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình đều còn dưới 60 μ m, thời gian điều trị đều trên 5 năm, có một trường hợp nhãn áp tăng cao (26mmHg). Có thể tất cả các yếu tố nhãn áp, giai đoạn bệnh, thời gian điều trị đã làm tăng tốc độ tiến triển bệnh.

4.2.4. Môi tương quan giữa biến đổi độ dày lớp sợi TK quanh gai với biến đổi của thị trường

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến đổi các chỉ số đo TT và độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai có môi tương quan chặt chẽ và hợp lý ($R=0,8$). Naka M cũng khẳng định mối liên quan chặt chẽ giữa tổn hại TT với lớp sợi TK, đặc biệt ở giai đoạn muộn, hệ số tương quan R tăng lên, tương ứng từ giai đoạn sơ phát đến tiến triển là $R = 0,2$ và $R= 0,8$ với $p < 0,001$. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như một số nghiên cứu khác, những trường hợp có tổn hại tiến triển TT đều không có biểu hiện tổn hại tiến triển của lớp sợi TK. Điều này được lý giải bởi tổn hại tiến triển dựa trên TT trong những nghiên cứu này đều được phát hiện sớm, khi mà tổn hại lớp sợi TK chưa thể hiện được ở các phép đo độ dày mặc dù mối liên quan giữa tổn hại TT và lớp sợi TK đã được khẳng định. Xét riêng ở từng góc phần tư, độ dày lớp sợi thần kinh giảm nhiều nhất ở góc phần tư dưới, gặp ở nhóm có tổn hại tiến triển ở nửa TT trên, kết quả này cho thấy

mức độ giảm độ dày lớp sợi TK rõ rệt hơn ở góc phần tư dưới đồng thời có sự phù hợp giữa vị trí tổn hại lớp sợi TK với vùng TT chi phối tương ứng. Nghiên cứu của Grewal DS cũng áp dụng tiêu chuẩn đánh giá tiến triển như nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên, kết quả cho thấy mức độ tổn hại lớp sợi thần kinh phía trên nhiều hơn phía dưới. Cho đến nay các nghiên cứu vẫn cho kết quả khác nhau về mức độ tổn hại lớp sợi TK cũng như thị trường ở hai nửa trên và dưới.

4.3. Các yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh

4.3.1. Liên quan tuổi và giới với tiến triển bệnh

Mặc dù, từ trước đến nay trên thế giới, trong nhiều nghiên cứu, tuổi đã được chứng minh là yếu tố có ảnh hưởng đến tiến triển bệnh, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm có tiến triển và không tiến triển khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này có thể do thời gian nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ dài, đồng thời còn nhiều yếu tố khác cũng ảnh hưởng đến tiến triển bệnh đã chi phối mối liên quan giữa tuổi với tiến triển bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều tác giả khác không thấy có mối liên quan của giới với tiến triển bệnh.

4.3.2. Liên quan giai đoạn bệnh với tiến triển bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn bệnh có mối liên quan rõ rệt với tiến triển bệnh, giai đoạn bệnh muộn (tiến triển, trầm trọng) có nguy cơ tiến triển gấp 4,6 lần giai đoạn bệnh sớm (sơ phát, trung bình), (OR=4,6; 95% CI: 1,6-13,5). Kết quả này tương đương với kết quả của các nghiên cứu của Leskes MC

(OR=1,46), Loukil I (OR=4) và Wesselink C (OR=2,72). Tổng hại thị trường tỏa lan thể hiện bằng hai chỉ số MD và VFi có khác biệt rõ rệt giữa nhóm có tiến triển và không tiến triển với $p < 0,001$, đặc biệt là chỉ số VFi. Nghiên cứu của chúng tôi thấy không có sự khác biệt của chỉ số PSD giữa hai nhóm có tiến triển và không tiến triển. Ở giai đoạn sớm hoặc muộn, chỉ số PSD thấp do chênh lệch tổn hại giữa các điểm trên TT thấp, ở giai đoạn bệnh tiến triển, chênh lệch tổn hại giữa các điểm tăng lên thì chỉ số này cũng tăng lên. Có thể do sự thay đổi theo quy luật trên của chỉ số PSD nên chỉ số này không có liên quan đến tiến triển bệnh.

4.3.3. Liên quan nhãn áp với tiến triển bệnh

4.3.3.1. Liên quan nhãn áp trung bình ở các thời điểm theo dõi: sự khác biệt ở thời điểm 3 tháng có thể do tại thời điểm ban đầu nhãn áp ở nhóm có tiến triển thực sự cao hơn nhóm không tiến triển và đó chính là nguyên nhân gây ra tiến triển bệnh. Sự khác biệt nhãn áp ở thời điểm 18 tháng có thể do nhóm tiến triển đã được thay đổi điều trị, sau thay đổi điều trị nhãn áp hạ thấp hơn.

4.3.3.2. Nhãn áp ở nhóm không tiến triển: Ở nhóm không có tiến triển, mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg luôn chiếm tỷ lệ cao nhất tại mọi thời điểm. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ giai đoạn bệnh sơ phát và trung bình chiếm tỷ lệ cao (64,5%), có thể vì vậy mà bệnh ổn định với mức NA này, tương ứng với khuyến cáo mức nhãn áp đích của WGA. Mặc dù có 12/103 mắt có nhãn áp > 21 mmHg, nhưng bệnh vẫn ổn định, có thể do những trường hợp này đã được phát hiện và thay đổi điều trị kịp thời để hạ thấp NA, đảm bảo mức nhãn áp an toàn. Đồng thời, phần lớn những trường hợp này ở giai đoạn sơ phát (8/12 mắt), không có

trường hợp nào ở giai đoạn trầm trọng nên nguy cơ tiến triển cũng thấp hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh không tiến triển, xét giá trị nhãn áp cao nhất ở từng trường hợp, so sánh phân bố các mức NA cao nhất này ở mỗi giai đoạn, khi đó mức nhãn áp chiếm tỷ lệ cao nhất sẽ gần với giá trị nhãn áp đích. Kết quả cho thấy, ở giai đoạn sơ phát, NA đích dưới 21mmHg, ở giai đoạn trung bình và tiến triển, NA đích dưới 18mmHg, ở giai đoạn trầm trọng, NA đích dưới 15mmHg. Kết quả này phù hợp với khuyến cáo về NA đích ở các giai đoạn của hội Glôcôm thế giới.

4.3.3.3. Nhãn áp ở nhóm có tiến triển: xét tại thời điểm phát hiện tiến triển, không có trường hợp nào có $NA > 21\text{mmHg}$. Tuy nhiên, có 6 trường hợp tiến triển được phát hiện sau thời điểm tăng nhãn áp. Có thể chính những lần tăng NA mặc dù đã được thay đổi điều trị nhưng vẫn chưa đạt được giá trị NA đích là nguyên nhân gây bệnh tiến triển. Từ kết quả trên cho thấy nếu chỉ dựa vào chỉ số đo NA hiện thời mà không đánh giá thị trường, thị TK thì nhiều trường hợp tiến triển sẽ bị bỏ sót. Sau thay đổi điều trị, NA thấp hơn trước ($p < 0,01$), với kết quả này, trong nhóm có tiến triển không có trường hợp nào tiếp tục tiến triển nặng hơn. Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, ở nhóm có tiến triển, tất cả các trường hợp đều có $NA > 14\text{mmHg}$, không có trường hợp nào $NA \leq 14\text{mmHg}$, kết quả này có thể đưa ra mức NA đích của nghiên cứu là $\leq 14\text{mmHg}$. Nghiên cứu của AGIS đưa ra tỷ lệ tiến triển bệnh ở mức $NA > 18\text{mmHg}$ cao hơn mức NA từ 14mmHg đến 18mmHg và ở mức $NA < 14\text{mmHg}$ thì hầu như không có tổn hại tiến triển. Mức NA đích khuyến cáo của mỗi

nghiên cứu đều mang tính tương đối, vì mỗi nghiên cứu có nhóm đối tượng khác nhau, hơn nữa, NA đích mang tính cá thể, phải cân nhắc giá trị NA đích cho từng đối tượng cụ thể trong thực tế lâm sàng.

4.3.3.4 . Liên quan dao động nhãn áp với tiến triển bệnh: nghiên cứu của chúng tôi cũng như của Mahdavi KN và Loukil I đều cho kết quả là dao động NA dài hạn ở nhóm có tiến triển cao hơn nhóm không tiến triển có ý nghĩa thống kê . Trong nghiên cứu của chúng tôi dao động nhãn áp dài hạn ở ở nhóm dao động nhãn áp từ trên 3mmHg có nguy cơ gấp 9,4 lần nhóm có dao động nhãn áp dưới 3mmHg (OR =9,4; 95%CI: 2,8-30,9). Dao động nhãn áp ngắn hạn trung bình sau thay đổi điều trị thấp hơn trước thay đổi điều trị có ý nghĩa thống kê, đồng thời tỷ lệ mức dao động nhãn áp trên 3mmHg cũng thấp hơn so với trước điều trị, điều này chứng tỏ thay đổi điều trị có hiệu quả không những về chỉ số đo nhãn áp mà còn hạn chế dao động nhãn áp trong ngày.

4.3.4. Liên quan phương pháp điều trị với tiến triển bệnh

Nguy cơ tiến triển ở nhóm phẫu thuật cao gấp 3,5 lần nhóm điều trị thuốc (OR=3,5, 95%CI: 1,2-10,2). Kết quả này có thể do nhóm điều trị phẫu thuật chủ yếu bệnh đã ở giai đoạn muộn, nhãn áp đã không điều chỉnh với thuốc, do đó những trường hợp này đã có những thời điểm nhãn áp tăng cao, không đáp ứng với thuốc hạ nhãn áp. Chính những lý do trên mà những trường hợp điều trị phẫu thuật có nguy cơ tiến triển cao hơn nhóm dùng thuốc.

KẾT LUẬN

1. Tiến triển của bệnh glôcôm góc mở nguyên phát sau điều trị:

Mặc dù tất cả các trường hợp đều được điều trị hạ nhãn áp từ dưới 21mmHg nhưng vẫn phát hiện được 18/121 mắt (14,9%) có tổn hại tiến triển. Trong đó, tỷ lệ phát hiện tiến triển bằng phần mềm GPA là 11/18 mắt, bằng tiêu chuẩn NTGS là 7/18 mắt. Có 5/18 mắt tiến triển chuyển sang giai đoạn bệnh nặng hơn, trong đó có 3 mắt có tốc độ tiến triển nhanh. Có 6/18 mắt có tiến triển kèm theo có NA > 21mmHg, 12/18 mắt còn lại có tiến triển mặc dù NA được duy trì < 21mmHg trong suốt quá trình theo dõi. Trong nhóm có tiến triển: tỷ lệ tổn hại tiến triển ở nửa TT dưới là cao nhất, (44,4%), tốc độ tiến triển ở mức nhanh chiếm tỷ lệ 16,7%. Mối tương quan giữa tổn hại TT và lớp sợi thần kinh khá chặt chẽ với hệ số tương quan của chỉ số MD và VFi với độ dày lớp sợi thần kinh bằng nhau ($R= 0,8$).

2. Một số yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh:

Nhóm giai đoạn bệnh tiến triển và trầm trọng có nguy cơ tiến triển gấp 4,6 lần nhóm giai đoạn bệnh sơ phát và trung bình, (OR= 4,6; 95% CI: 1,6-13,5). Tổn hại ban đầu của các chỉ số MD, VFi, độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai có liên quan với tiến triển bệnh.

Trong nhóm không tiến triển, mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg luôn chiếm tỷ lệ cao nhất tại các thời

điểm. Nhãn áp dưới 14mmHg là mức nhãn áp an toàn cho cả nhóm đối tượng nghiên cứu.

Dao động nhãn áp dài hạn ≥ 3 mmHg có nguy cơ tiến triển gấp 9,4 lần dao động nhãn áp < 3 mmHg (OR =9,4; 95% CI: 2,8-30,9).

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Nguyễn Thị Hà Thanh, Đào Thị Lâm Hường (2012). Đánh giá tổn thương thị trường của bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát bằng thị trường kế tự động bước sóng ngắn. *Tạp chí Y học thực hành*, 5 (821), tr. 134-135.
 2. Nguyễn Thị Hà Thanh (2014). Comparison of treated mean intraocular pressure in stable glaucoma with different severity in Vietnam. *Journal of Current Glaucoma Practice*, Volume 8, Issue 1, Page No 7-9.
 3. Nguyễn Thị Hà Thanh, Vũ Thị Thái (2014). Ứng dụng phần mềm GPA (Glaucoma Progression Analysis) trong đánh giá tiến triển bệnh glôcôm. *Tạp chí Y học thực hành*, 10 (937), tr. 16-18.
- Nguyễn Thị Hà Thanh, Vũ Thị Thái (2014).

4. Xác định chỉ số nhãn áp đích dựa trên đánh giá tiến triển bệnh glôcôm bằng phần mềm GPA (Glaucoma Progression Analysis). *Tạp chí Y học thực hành*, 10 (938), tr. 16-19.

INTRODUCTION OF THESIS

1. Introduction

Glaucoma is progressive defect of optic nerve, retinal nerve fiber layer and corresponding in visual field. It is chronic disease that follows at the end of patients' s life.

But to confirm glaucoma progression really or not we must have detail criteria. Now, Glaucoma Progression Analysis software is the most advanced method to detect glaucoma progression. Beside follow up progression, find out risk factor of glaucoma progression is very important. We hope for maintain visual function of glaucoma patients, we carry out project: "*Evaluation glaucoma progression of primary open angle glaucoma*" with 2 purposes:

1. *Evaluation glaucoma progression of primary open angle glaucoma after treatment*
2. *Analysis risk factors of primary open angle glaucoma*

2. Necessary of thesis

Today, glaucoma is the second reason causes blindness in the world as well as in Viet Nam. Defect of glaucoma is irreversible and more serious if no follow up and stop progression on time. It is very important to follow up patients that stop progression on time and prevent blindness.

Find out risk factors and decrease influence of these, the progression will be inhibited. Intraocular pressure is the most important factor, but which value of intraocular pressure that keep stable glaucoma or how target intraocular pressure must be achieved that is necessary to answer.

3. New contribution of thesis

The first time in Vietnam, Glaucoma Progression Analysis software and Normal Tension Glaucoma Study criterion are applied in follow up glaucoma patients. Results of research demonstrated role of evaluation in detection glaucoma progression early and estimated rate of progression. With these results clinicians have intent in treatment to stop progression and maintain visual function.

Beside, the research demonstrated closed relation of progression and some risk factors that are intraocular pressure, glaucoma severity. Therefore, defined level of intraocular pressure that keep glaucoma stabilization is very important and excessive treatment must be performed in late stages.

4. Structure of thesis

The thesis includes 135 pages, 4 chapters; introduction, the first chapter: 33 pages, the second chapter: 24 pages, the third chapter: 41 pages, the fourth chapter: 31 pages, conclusion and intended research: 3 pages, new contribution: 1 page. There are 46 tables, 3 graphs, 11 pictures, 2 outlines, 90 references (1 vietnamese, 89 english).

In summary, we present main content only.

Chapter 1: SURVEY RESEARCH

1.1. Changes in glaucoma progression

1.1.1. Changes of structure in glaucoma progression

Change of optic nerve: cup of disc is larger correspond rim is smaller, C/D ratio increase, optic nerve pale, atrophy of optic nerve that is late stage glaucoma.

Change of retinal nerve fiber layer: there is proof that change of retinal nerve fiber layer is the first symptom in progression, following rim is narrow. Retinal nerve fiber layer is thinner.

Change of peripheral optic nerve: include α zone and β zone, α zone is outside, β zone is inside. When both of them are larger, especially β zone is sign of glaucoma progression. Atrophy of peripheral optic nerve occurs in late stage glaucoma.

1.1.2. Changes of function in glaucoma progression

At the beginning, there is paracentral scotoma that connect together become arch scotoma, spread out in nasal side have nasal step defect, then at the superior and inferior of visual field make circle scotoma. At the late stage, progression is faster.

1.2. Criteria and software to evaluate glaucoma progression

1.2.1. Criteria and software to evaluate glaucoma progression based on structure

Reduction of retinal nerve fiber layer thickness: reduces at least 20 μ m of averaged retinal nerve fiber layer or any clock hour.

Linear regression analysis of retinal nerve fiber layer thickness or macular thickness: regression line with minus relation ratio significantly ($p < 0,5$) in result.

1.2.2. Criteria to evaluate glaucoma progression based on function

Any small scotoma in visual field is sign to detect glaucoma progression. So to confirm early and exactly progression must be based on detail criteria.

Almost of criteria based on local defect such as criteria of Advanced Glaucoma Intervention Study (EMGT), Normal Tension Glaucoma Study (NTGS), Collaborative Intervention Glaucoma Trial Study (CIGTS), Early Manifest Glaucoma Treatment (EMGT)...some based on total defect such as criteria of Visual Field, Mean Deviation.

1.2.1.1. Criterion of Early Manifest Glaucoma Trial:

Progression is defined if have at least 3 test points (not continuous) with $p < 5\%$ in visual field.

1.2.1.2. Criterion of Normal Tension Glaucoma Study

Progression is defined if have at least 2 continuous test points reduce more than 10dB in visual field. These test points near the scotoma.

1.2.3. Glaucoma progression analysis software

In 2008, the newest version of software (new GPA or GPA II) was invented. This software based on Early Manifest Glaucoma Trial criterion. To evaluate exactly must have two visual field tests at the beginning (baseline) and three visual field tests in follow up when confirm progression. So there are at least five visual field tests to define progression. Following visual field tests are compared to two baseline and following previous tests.

1.2.4. Study of glaucoma progression in the world

Many studies showed that specific and sensitive of criteria rather high. But corresponding each criterion have different ratio

of progression. Result of studies realized Early Manifest Glaucoma Trial criterion is eligible for early stage, inversely Normal Tension Glaucoma Study criterion is eligible for late stage.

Research in Glaucoma Progression Analysis have conclusion that Glaucoma Progression Analysis software is the most dominant method to evaluate glaucoma progression. This software based on local defect so that there is no influence of total defect such as cataract, refractive error...

Analysis result is brief but general, it shows all of visual field change. Moreover, rate progression is presented as graph help prognosis.

1.3. Risk factors influence glaucoma progression

1.3.1. Intraocular pressure

Now intraocular pressure is recognized that is the first risk factor in many risk factors influence glaucoma progression. Control intraocular pressure and fluctuation intraocular pressure is necessary, additionally it is the most important in follow up and glaucoma management. Increased intraocular pressure is not detected and treated that reason causes glaucoma progression.

Not only short term intraocular pressure fluctuation impact glaucoma progression but also long term intraocular pressure fluctuation. The higher intraocular pressure fluctuation is, the more increased risk factors of progression are.

All of therapy have purpose is intraocular pressure reduction. But how reduction is and which value of intraocular pressure that is enough to ensure glaucoma stabilization, all is explored now.

Target intraocular pressure concept was introduced. Target intraocular pressure or goal intraocular pressure is defined that is level of intraocular pressure maintains glaucoma stabilization, have no progressive defect of optic nerve and visual field. The level of intraocular pressure is different in patients because each one accepts individual intraocular pressure depend on sensitization of optic nerve.

1.3.2. Other risk factors

Systemic disease, glaucoma stage, compliance of patients all of them are risk factors in glaucoma progression.

Chapter 2: SUBJECT AND METHOD

2.1. Subject

Primary open angle glaucoma patients were treated in Glaucoma department of Vietnam National Institute Ophthalmology from October of 2012 to September of 2014.

2.1.1. Inclusion

Primary open angle glaucoma underwent medical treatment or surgery treatment or combination medical and surgery treatment with post treatment intraocular pressure less than or equal 21mmHg. Age of patients are more than or equal 18 years old.

2.1.2. Exclusion

- Others type of glaucoma: congenital glaucoma, normal tension glaucoma, secondary glaucoma.
- Absolutely glaucoma
- Glaucoma underwent cataract surgery
- Combination glaucoma and others ocular disorder: cataract, vitreous, retinal, infection, refractive error (spherical or cylinder refractive error are more than 2 Diopter), trauma.
- Patients have no compliance or condition to perform in this study.

2.2. Method

2.2.1. Type of method: prospective study

2.2.2. Sample

Applied formula of prospective study, minimum eyes numbers of study are 98, (n=98).

2.2.3. Sampling

We selected patients at Glaucoma department in Vietnam National Institute Ophthalmology randomly. The patients satisfy conditions of study.

2.2.4. Equipment

There were available equipment for examination and surgery in Vietnam National Institute Ophthalmology.

2.2.5. Procedure of study

2.2.5.1. Evaluate patients at the beginning

- Ask for age, sex, systemic disease history, ocular disease history.

- Measure visual acuity: according to Snellen system. Divided visual acuity to 4 levels:

$$\text{Visual acuity} \leq 20/200$$

$$20/200 < \text{Visual acuity} \leq 20/60$$

$$20/60 < \text{Visual acuity} \leq 20/30$$

$$\text{Visual acuity} > 20/30$$

- Measure intra ocular pressure: by Goldmann tonometer. Divided levels according to World Glaucoma Association:

$$\text{Intraocular pressure} \leq 12\text{mmHg},$$

$$12\text{mmHg} < \text{intraocular pressure} \leq 15\text{mmHg},$$

$$15\text{mmHg} < \text{intraocular pressure} \leq 18\text{mmHg},$$

$$18\text{mmHg} < \text{intraocular pressure} \leq 21\text{mmHg}.$$

- Visual field test: by Humphrey perimeter, SITA SWAP. Two baseline test in 7 first days, evaluate local and total defect. Record any one result.

- Fundus examination: ophthalmoscopy and optical coherence tomography. Evaluate cup of disc ratio (Cup/Disc ratio), average retinal nerve fiber layer thickness, retinal nerve fiber layer in each clock hour, in quadrant.

- Classify glaucoma stage: according to Mill system (2006).
- Record method and duration of treatment.

2.2.5.2. *Evaluate patients in follow up*

Patient was re evaluated in each three months from beginning to the end (18 months). Procedure of each time:

- Measure visual acuity: divided to 4 levels as the beginning. Evaluate: stable, better or worse.
- Measure intra ocular pressure: divides to levels as the beginning. Record cases had increasing intraocular pressure with level was more than 21mmHg, record period when intraocular pressure increased. These cases had changed treatment and re measured intraocular pressure after 1 week.
- Visual field test: compared Mean Deviation, Pattern Standard Deviation, Visual Field index values. If progression was suspected, the second and third visual tests were performed.
- Fundus examination: compared Cup/Disc ratio, averaged retinal nerve fiber layer thickness of each examination.

2.2.5.3. *Evaluate glaucoma progression in follow up*

- *Early, moderate, advanced stages:*

Apply Glaucoma Progression Analysis software, based on Early Manifest Glaucoma Trial criterion. Progression is defined if have at least three test points (not continuous) with $p < 5\%$ in three consecutive tests.

+ Procedure: two baseline visual field tests were performed in 7 first days, follow up test were performed in each 3 months later. If have at least three tests points in the first time that is suspected sign → the second visual field test was performed, if three test points appeared again → the third visual field test must be performed (duration between tests was 1 day or 2 days)

+ Defined progression: have at least three test points (not continuous) with $p < 5\%$ in three consecutive tests, presented as three black triangle.

- *Several stage*: in this stage, visual field has a lot of defect. Besides 24-2 test to evaluate rate glaucoma progression, 10-2 test to detect glaucoma progression. Based on Normal Tension Glaucoma Study criterion: progression is defined if have at least 2 continuous test points reduce more than 10dB in three consecutive tests. These test points near the scotoma.

+ Procedure: baseline and follow up visual test were performed as others stage. In 10-2 test result, if have at least 2 continuous test points reduce more than 10dB, these test points near scotoma → the second visual field tests was performed, if two test points re appeared → the third visual field tests was performed (duration between tests was 1 day or 2 days).

+ Defined progression: at least two test points appear in three consecutive tests.

- *Evaluate rate of glaucoma progression*:

Rate of glaucoma progression is calculated based on Glaucoma Progression Analysis software, by regressive equation, calculating unit is VFi/year. Rapid rate is less than -36%/year, slow rate is more than -36%/year.

2.2.5.4. *Change of treatment*:

If intraocular pressure more than 21mmHg or have glaucoma progression treatment must be changed. Change included: topical medicine addition, topical medicine change, glaucoma surgery. After change of treatment, glaucoma progression was evaluated in 1 month, 2 months and 3 months later.

2.2.5.5. *Evaluate glaucoma progression risk factors*

- *Age, sex, stage*:

Compare progressive ratio between 2 sex, level of age, different stages.

- Intra ocular pressure:

Compare average intraocular pressure between stabilization and progression

+ Intraocular pressure in stabilization: allocation of intraocular pressure levels in each time, maximum intraocular pressure of each stage in follow up duration

+ Intraocular pressure in progression: record intraocular pressure value at progressive presentation, determined intraocular pressure level that is the highest ratio in these cases.

- Intraocular pressure fluctuation:

+ Long term intraocular pressure fluctuation was defined as maximum intraocular pressure fluctuation in follow up. Short term intraocular pressure fluctuation was defined as maximum intraocular pressure in one day (8 a.m, 11 a.m, 14 a.m, 16 a.m). Both of them were divided to 3 levels: less than 3mmHg, from 3mmHg to 5mmHg, more than 5mmHg.

+ Compared progressive ratio between long term intraocular pressure fluctuation levels. Compared short term intraocular pressure fluctuation between before and after treatment.

- Method of treatment: compare progressive ratio between medical therapy and surgery, compare progressive ratio between 1 medicine therapy and more than 1 medicine therapy.

- Duration of treatment: was recorded from beginning of treatment to beginning of follow up. Divided to 3 levels: less than 3 years, from 3 years to 5 years, more than 5 years. Compare progressive ratio between duration levels.

- Duration of progression: was recorded from beginning of treatment to having progression. Divided to 3 levels: less than 3 years, from 3 years to 5 years, more than 5 years. Distributed progressive duration in glaucoma progression.

2.2.6. Data processing

Data acquiring was analysed by SPSS 16.0 software. Used statistic algorithm to test different hypothesis and find out relation.

Chapter 3: RESULTS OF STUDY

121 eyes of 67 patients satisfy inclusion underwent study

3.1. Character of patients at the beginning

3.1.1. Age and Sex:

Averaged age was 48.2 ± 13.9 ages, ratio of group from 35-50 years was the highest (38.8%), had 19.4% ratio of patients were less than 35 years old. Female ratio was 55.2%, male was 44.8%.

3.1.2. Visual Acuity:

Ratio of $> 20/30$ level was the highest (51.2%), ratio of $\leq 20/200$ is the lowest (1.7%).

3.1.3. Intra ocular pressure:

Averaged intraocular pressure was 17.0 ± 1.7 mmHg. Ratio of more than 15mmHg to 18mmHg was the highest (65.3%).

3.1.4. Glaucoma stages:

Ratio of early stage was the highest (46.3%). Several stage was sequent (23.1%). Ratio of moderate stage was 18.2%. Ratio of advanced stage was the lowest (12.4%).

3.1.5. Method and duration of treatment:

Ratio of pure medical treatment was the highest (94/121 eyes). Ratio of medical and surgery combination was 20/121 eyes. Ratio of pure surgery was 7/121 eyes. Ratio of having less than 3 years treatment was the highest (52.9%).

3.2. Results of glaucoma progression

3.2.1. Ratio of glaucoma progression

Ratio of glaucoma progression was 18/121 eyes (14.9%) including 11/18 eyes based on Glaucoma Progression Analysis

software, 7/18 eyes based on Normal Tension Glaucoma Study criterion. 5/18 eyes had progression that changed to more serious stage. After 12 months, ratio of progression was the highest (7/18 eyes). In progressive group, progression of inferior visual field was dominant (44.4%), progression of superior and both hemi field were equal (27.8%).

3.2.2. Rate glaucoma progression

The highest rate progression was -81.5%/year, the slowest was -0.1%/year. Ratio of high rate was 3/18 eyes, ratio of slow rate was 15/18 eyes. After change of treatment, all of progressive cases had reduced rate progression, but they had not significant difference ($p>0.05$).

3.2.3. Relation between change of retinal nerve fiber layer thickness and visual field

3.2.3.1. Relation between retinal fiber layer thickness and MD, VFi value:

Result of relative analysis showed that R and R^2 coefficient of Mean Deviation, Visual Field index values and retinal nerve fiber layer thickness were equal ($R=0.8$).

When Mean Deviation value reduced 1dB, retinal nerve fiber layer thickness reduced 1.6 μ m. When Visual Field index value reduced 1%, retinal nerve fiber layer thickness reduced 0.5 μ m. This relation was forward.

α coefficient of Mean Deviation value was more than of Visual Field index value. When Mean Deviation reduced to zero that mean visual field had no defect, retinal nerve fiber layer thickness was 94.5 μ m. When Visual Field index value reduced to zero that mean visual field was at the end, retinal nerve fiber layer was 38.2 μ m.

Both Mean Deviation and Visual Field index value had relation with retinal nerve fiber layer thickness, this relation was statistical (multivariate regression test, $p<0.05$).

3.2.3.2. Change of retinal nerve fiber layer thickness respond visual field defect location:

In each progressive hemifield, retinal nerve fiber layer thickness at the end of procedure was less than at the beginning. But the reduction of inferior hemifield was significant only (Wilcoxon pairing test, $p < 0.05$).

3.2.4. Change of treatment

30/121 eyes (21.8%) had intraocular pressure more than 21mmHg or had glaucoma progression these were changed therapy, including 12 stable eyes had intraocular pressure more than 21mmHg and 18 progressive eyes (6 eyes had intraocular pressure more than 21mmHg, 12 eyes had intraocular pressure equal or less than 21mmHg).

In stabilization, ratio of change from 1 medication to 2 medications was the highest (66.7%). In progression with intraocular pressure equal or less than 21mmHg, ratio of 3 or 4 medications after change treatment was 4/12. In progression with intraocular pressure equal or more than 21mmHg, ratio of supplemental surgery was 4/6, including 1 case had third surgery.

3.3. Risk factor that related glaucoma progression

3.3.1. Relation between age, sex and progression

Progressive ratio was the highest from 18 years to 34 years (38.5%). Progressive ratio was the lowest from 51 years to 65 years (9.5%). Average age was no significantly different between two groups (t test, $p > 0.05$). Progressive ratio of male (23.3%) was no significantly higher than of female (10.8%) (Fisher Exact test, $p > 0.05$).

3.3.2. Relation between beginning defect level and progression

3.3.2.1. Relation between glaucoma stage and progression

Progression ratio of advanced and serious stages (27.9%) was higher than of early and moderate stages (7.7%). Risk progression of advanced and serious stages was four point six fold of early and moderate (OR=4.6; 95% CI: 1.6-13.5).

3.3.2.2. Relation between visual field defect, retinal nerve fiber layer thickness and progression

Visual field defect was presented in Mean Deviation, Visual Field index value. Mean Deviation and Visual Field index of progression were significant lower than of stabilization (t test, $p < 0.001$). Pattern Standard Deviation was no significantly different between two group (t test, $p < 0.05$). Average retinal nerve fiber layer thickness of progression was significant lower than of stabilization (t test, $p < 0.01$).

3.3.3. Relation between intra ocular pressure and progression

3.3.3.1. Relation between average intra ocular pressure and progression at each time follow up

After 3 months and 18 months, averaged intraocular pressure was significant different between progression and stabilization. Others duration, average intraocular pressure was not significant different (t test, $p > 0.05$).

3.3.3.2. Intraocular pressure of stabilization

In 103 stable eyes, ratio of intraocular pressure from 15mmHg to 18mmHg was the highest at all the time. Intraocular pressure of 12/103 eyes was more than 21mmHg. The maximum intraocular pressure was 29mmHg, the minimum intraocular pressure was 11mmHg. Maximum intraocular pressure of each case was divided to 5 levels in each stage.

In early stage, ratio of level from more than 18mmHg to 21mmHg was the highest (59.3%). In moderate stage, ratio of level from more than 15mmHg to 18mmHg was equal to ratio of level from more than 18mmHg to 21mmHg and it was the highest (44.4%). In advanced stage, ratio of level from more than 15mmHg to 18mmHg was the highest (60.0%). In serious stage, ratio of level from more than 12mmHg to 15mmHg was the highest (57.1%). In 12 eyes had intraocular pressure more than 21mmHg, there were 8/12 eyes in early stage.

3.3.3.3. Intraocular pressure of progression

In 18/121 progression, at the time detected progression, there was not any case had intraocular pressure more than 21mmHg, 17mmHg and 18 mmHg of intraocular pressure values was the highest ratio (33.3%). Intraocular pressure was more than 14mmHg had the highest sensitive (100%, 18/18 eyes). All of progression had intraocular pressure more than 14mmHg. Averaged intraocular pressure 1 month and 2 months post treatment were significantly less than average intraocular pressure at progression (Wilcoxon pairing test, $p < 0.01$). All of post treatment had intraocular pressure less than 17mmHg.

3.3.3.4. Relation between intraocular pressure fluctuation and progression

Average long term intraocular pressure fluctuation of progression (6.1 ± 4.3 mmHg) was significantly higher than stabilization (2.2 ± 1.8 mmHg) ($p < 0.01$). Intraocular pressure fluctuation was divided to 2 levels that were less than 3mmHg and equal or more than 3mmHg. Risk progression of group with long term intraocular pressure fluctuation equal or more than 3 mmHg was 9.4 fold group with long term intraocular pressure fluctuation less than 3 mmHg (OR= 9.4; 95% CI: 2.8 – 30.9). Average short term intraocular pressure fluctuation post treatment was significantly less than pre treatment (Wilcoxon pairing test, $p < 0.01$).

3.3.4. Relation between therapy and progression

3.3.4.1. Relation between method of treatment and progression

Progressive ratio of surgery (29.6%) was higher than of medicine (10.6%). Risk progression of surgery was 3.5 fold of medicine (OR=3.5; 95%CI: 1.2 – 10.2). Ratio progression of group with ≥ 2 medicines (20.5%) was no significantly higher than group with 1 medicine (9.3%) ($p > 0.05$).

3.3.4.2. Relation between duration treatment and progression

Average duration treatment of progression was no significantly different to stabilization (t test, $p > 0.05$). In 18/121 progressive cases, progression detected after 5 years was the highest (61.1%) ratio, there was not any progression that detected during first 3 years.

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Character of patients at the beginning

4.1.1. Age and sex

Female ratio (52.2%) was equal to male ratio (47.8%). This result was closed other studies, simultaneously it was suitable for sexual allocation in the world today.

Age from 35 years old to 65 years old had majority in this study, it was equal Jukka N' s study (from 37 years old to 75 years old) and Rao HL' s study (from more than 48 years old to 63 years old). This was absolutely suitable for glaucoma epidemiology that glaucoma was detected in more than 35 years old.

4.1.2. Intra ocular pressure

Average intraocular pressure of this study was 17.0 ± 1.7 mmHg, the result was higher than Lee JM' s study (15.3 ± 5.0 mmHg) and Caprioli J' s study (13.2 ± 2.6 mmHg), but all of them were below 18mmHg. That is why patients in these studies were treated glaucoma.

4.1.3. Glaucoma stages

Ratio of early stage was the highest (46.3%) in our study. In this study, glaucoma progression was detected based on defected visual field criterion. Patients in early stage had compliance to have visual field test, so ratio of early stage was high in our study. Similar to Jukka N' s study, ratio of early stage was high (54%).

4.2. Glaucoma progression in follow up

4.2.1. Ratio of progression

Depend on stage to evaluate glaucoma progression there were two criteria that were Glaucoma Progression Analysis software and Normal Tension Glaucoma Study criterion. Progression ratio was 18/121 eyes (14.9%). In our study, ratio of progression based on Glaucoma Progression Analysis was 11.8% less than in Rao HL's study (25%), Casas LP's study (16.7%), Alison KU's study (13%). Duration of other studies was longer than of our (from 2 years to 4.9 years) that was reason why had this result. Based on Normal Tension Glaucoma Study criterion, progression ratio of Mahdavi KN' study was more than Jukka N and our study because duration of Mahdavi KN' study was the highest (7years). But ratio of ours was higher than of Jukka N although duration of ours less than of Jukka N, the reason may be stage of ours was more serious. Progression ratios were different in other studies because in each study there was different criterion, different inclusion and different duration.

After 12 months, progression ratio was the highest. But if duration before follow up was accounted, almost of progression at that time would have more than 5 years in treatment, especially more than 11 years. Long time in treatment may be a reason that caused increased progression ratio.

In 18 progressive cases, there were 5 cases changed to more serious stages, includes 2/5 cases changed from moderate stage to advanced stage, 3/5 cases changed from advanced stage to serious stage, these cases had duration more than 5 years, especially 1 case had duration more than 8 years. 3/5 cases had progression in both hemifields. In 5/18 cases, rate progression were higher than others. Almost of them had high intraocular pressure intraocular pressure, high short term and long term intraocular pressure fluctuation, late stage, long duration treatment.

4.2.2. Location of progression

In progression, ratio of inferior was the highest (8/18 eyes). Similar to Alison KU' s study, progressive ratio of inferior was higher than of superior. But until now, there was not any conclusion about progressive location which had higher ratio.

In our study, progression was common in more serious hemifield. This was explained that corresponded retinal nerve fiber layer of more serious hemifield was thinner so it would be defect continuous easily and presented in corresponded hemifield.

4.2.3. Ratio of progression

In progression of our study, ratio of high rate progression was 16.7% lower than result of Lee JM's study (28.9%). Although inclusion of Lee JM's study had beginning defect level similar to our study, but duration follow up of Lee JM's study was longer than our duration, simultaneously age of patients was higher than in our study.

The longer duration follow up was, the higher ratio of high rate progression was. Moreover, the older patients were, the faster defect of optic nerve and retinal nerve fiber layer was, that the reason caused higher rate progression.

In our study, there were 3 cases had high rate progression that were -81.5%/year, -40.6%/year, -38.9%/year. All of them were advanced stage, closed to serious stage. Their average retinal nerve fiber layer were below 60 μ m, treatment duration were more than 5 years. One of them had high intraocular pressure (26mmHg). All of factors included intraocular pressure, glaucoma stage, treatment duration caused increased rate progression.

4.2.4. Relation between retinal nerve fiber layer change and visual field change

In our study, retinal nerve fiber layer change and visual field change had strict and suitable relation ($R=0.8$). Naka M concluded retinal nerve fiber layer change and visual field change had strict relation too, especially in late stage, increased

correlation coefficient R, corresponding of R from early stage to advanced stage was 0.2 to 0.8 ($p < 0.001$).

But in our study as well as in other studies, visual field progression had no progressive defect of retinal nerve fiber layer. The reason caused that visual field progression of these studies was detected early, when retinal nerve fiber layer defect was not presented in measurement although relation of visual field defect and retinal nerve fiber layer defect was confirmed.

In each quadrant, retinal nerve fiber layer thickness was the most decreased in inferior and visual field progression was in superior. This result demonstrated that decreased retinal nerve fiber layer thickness was clear in inferior quadrant, besides there was accordance with location of retinal nerve fiber layer and corresponding visual field.

Grewal DS's study was applied criterion as the same as our, but superior retinal nerve fiber layer defect was much more than inferior. Until now, there was different result of extended retinal nerve fiber layer and visual field defect in both hemifield.

4.3. Risk factors that related glaucoma progression

4.3.1. Relation between age, sex and progression

Although until now in the world, in many studies, age was demonstrated that is a risk factor of glaucoma progression, but in our study, average age of progression and stabilization was no significantly different. It would be follow up duration of our study was not enough, moreover, there were many factors that influenced progression that disturbed relation between age and glaucoma progression.

Our study as well as others had no relation between sex and progression.

4.3.2. Relation between glaucoma stage and progression

In my study, there was strict relation between glaucoma stage and progression. Risk progression of late stage (advanced and serious stages) was four point six fold of early and moderate (OR=4.6; 95% CI: 1.6-13.5). This was equal to results of

Leskes MC (OR=1.46), of Loukil I (OR=4), of Wesselink C (OR=2.72).

Total deviation was presented as Mean Deviation and Visual Field index, both index especially Visual Field index were significant different between progression and stabilization ($p < 0.001$).

Pattern Standard Deviation was no different between progression and stabilization in my study. In early or late stage, Pattern Standard Deviation was low because disparity in sensitization was low too, in advanced stage, disparity in sensitization was increased so that Pattern Standard Deviation was increased too. The change of Pattern Standard Deviation had this rule, that the reason caused have no relation between Pattern Standard Deviation and progression.

4.3.3. Relation between intra ocular pressure and progression

4.3.3.1. Relation between averaged IOP in followup

Averaged intraocular pressure was different between progression and stabilization after 3 months, at the beginning of follow up intraocular pressure of progression was higher than of stabilization. That's the reason caused glaucoma progression.

After 18 months, averaged intraocular pressure was different between progression and stabilization because IOP in progression was decreased after therapy change.

4.3.3.2. Intraocular pressure of stabilization

In my study, ratio of from 15mmHg to 18mmHg level was the highest all the time. Ratio of early stage and moderate stage was high (64.5%), so that glaucoma was stable at the level, this's equal to recommendation of World Glaucoma Association. Intraocular pressure of 12/103 eyes was more than 21mmHg but they were stable because progression were detected and they had therapy change on time to reduce and achieve safe intraocular pressure.

Moreover, almost of them (8/12) were in early stage and there was no any serious so that it was difficult to have

progression. The highest intraocular pressure in each case was arranged in other levels and then ratios of them were compared in each stage, the highest ratio would be closed to target intraocular pressure.

In early stage, target intraocular pressure was below 21mmHg. In moderate and advanced stage, target intraocular pressure was below 18mmHg. In serious stage, target intraocular pressure was below 15mmHg. This our result was equal to target intraocular pressure of glaucoma stages in World Glaucoma Association's recommendation.

4.3.3.3. Intraocular pressure of progression

At the time that had progression, there was not any case with intraocular pressure more than 21mmHg. But there were 6 progressive cases after intraocular pressure increasing.

Increased intraocular pressure was the reason caused progression, although these cases had therapy change but did not achieved target intraocular pressure. This result showed that if based on current intraocular pressure only and without visual field, optic nerve evaluation, glaucoma progression would be missed.

After therapy change, intraocular pressure was significantly lower ($p < 0.01$). With this result, there was no any case having continous progression.

In progression of my study, intraocular pressure of all the cases were more than 14mmHg, there was no any case having intraocular pressure equal or less than 14mmHg. This result showed that the target intraocular pressure of our study was equal or less than 14mmHg.

In result of Advanced Glaucoma Intervetion Study' s study, progressive ratio of intraocular pressure more than 18mmHg was of intraocular pressure from 14mmHg to 18mmHg, there was no any progression at the intraocular pressure below 14mmHg level.

Target intraocular pressure that recommended in each research was relative because inclusion of each research was different.

Moreover, target intraocular pressure is individual so that target intraocular pressure value must be considered to decide for patient in clinic.

4.3.3.4. Relation between intraocular pressure fluctuation and progression

Our study as well as Mahdavi KN's and Loukil I's study showed that intraocular pressure fluctuation of progression was significantly higher than of stabilization. In our study, risk progression of long term intraocular pressure fluctuation equal or more than 3mmHg was 9.4 fold of long term intraocular pressure fluctuation less than 3mmHg (OR=9.4; 95%CI: 2.8-30.9).

Averaged short term intraocular pressure fluctuation after therapy change was significantly lower than before therapy change. Besides, ratio of short term intraocular pressure fluctuation more than 3mmHg was decreased and lower, this showed that therapy change was effective not only in intraocular pressure reduction but also in intraocular pressure fluctuation inhibition.

4.3.4. Relation between method of treatment and progression

Risk progression of surgery therapy was 3.5 fold of medical therapy (OR=3.5, 95%CI: 1.2-10.2). Majority of surgery therapy was late stage, had uncontrol intraocular pressure with medication, so these cases had that time when intraocular pressure was increased no medical response, all of them were the reasons caused surgery therapy had risk progression was higher than medical therapy.

CONCLUSION

1. Progression of primary open angle glaucoma after treatment

Although inclusion had intraocular pressure equal or less than 21mmHg but there were 18/121 progressive eyes (14.9%). Progression ratio based on GPA software was 11/18 eyes, based on NTGS was 7/18 eyes. 5/18 eyes had progression and changed to more serious stages, include 3eyes had rapid rate progression. 6/18 eyes had progression and intraocular pressure more than 21mmHg. 12/18 eyes had progression with control intraocular pressure all the time of follow up. In progression: ratio of inferior progression was the highest (44.4%), ratio of rapid rate progression was 16.7%. Relation between visual field and retinal nerve fiber layer defect was rather strict.

2. Risk factors of glaucoma progression

Risk progression of advanced stage and serious stage was 4.6 fold early stage and moderate stage (OR=4.6, 95%CI: 1.6-13.5). There was relation between beginning defect level of MD, VFi, retinal nerve fiber layer and glaucoma progression.

In stabilization, ratio of intraocular pressure from more than 15mmHg to 18mmHg level was the highest at all the time in follow up. Intraocular pressure below 14mmHg level was safe for all of inclusion.

Risk progression of long term intraocular pressure fluctuation equal or more than 3mmHg was 9.4 fold of long term fluctuation less than 3mmHg (OR=9.4; 95%: 2.8-30.9).

LIST OF PUBLIC ARTICLES RELATED TO THIS THESIS

5. Nguyen Thi Ha Thanh, Đào Thi Lam Huong (2012). Evaluate defect visual field of primary open angle glaucoma patients in Short wave automated perimetry. *Journal of Practical Medicine*, 5 (821), page No. 134-135.
6. Nguyen Thi Ha Thanh (2014). Comparison of treated mean intraocular pressure in stable glaucoma with different severity in Vietnam. *Journal of Current Glaucoma Practice*, Volume 8, Issue 1, page No 7-9.
7. Nguyen Thi Ha Thanh, Vu Thi Thai (2014). Apply Glaucoma Progression Analysis software to evaluate glaucoma progression. *Journal of Practical Medicine*, 10 (937), page No. 16-18.
8. Nguyen Thi Ha Thanh, Vu Thi Thai (2014). Find out target intraocular pressure based on follow up glaucoma progression by Glaucoma Progression Analysis software. *Journal of Practical Medicine*, 10 (938), page No. 16-19.