

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 [1],[8]. Chính sự phát triển kinh tế - xã hội nhanh chóng, cùng với việc thay đổi lối sống, đã làm đái tháo đường thực sự trở thành vấn đề sức khỏe - xã hội chính ở mọi vùng trên thế giới, nhưng tác động to lớn của nó sẽ rơi vào các quốc gia mới công nghiệp hóa và các quốc gia đang phát triển, trong đó có Việt Nam.

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 và cộng sự (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% [2]. Theo điều tra năm 2010 của Bệnh viện Nội tiết Trung ương, tỷ lệ mắc đái tháo đường trên cả nước lên đến 8% [3].

Bệnh đái tháo đường gây ra nhiều biến chứng về đại mạch và vi mạch tại nhiều cơ quan đích như thận, tim, mắt.... Tại mắt, bệnh gây ra nhiều biến chứng như sụp mi, liệt vận nhãn, hay tổn hại nhiều cấu trúc nội nhãn như đục thể thủy tinh, glôcôm tân mạch; đặc biệt là bệnh võng mạc đái tháo đường, trong đó có phù hoàng điểm do đái tháo đường.

Phù hoàng điểm do đái tháo đường là bệnh lý thường gặp, là nguyên nhân chính gây giảm thị lực ở giai đoạn sớm trên bệnh nhân đái tháo đường [114]. 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 [6]. Một số tác giả khác

cũng công bố con số tương tự, tức là số mắc vào khoảng 10% số bệnh nhân đái tháo đường [6],[7]. 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 ở giai đoạn 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 như bong thanh dịch võng mạc vùng hoàng điểm.

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 [21].

Gần đây, với sự phát triển của nhãn khoa Việt Nam, tại các cơ sở nhãn khoa chuyên sâu ở Hà Nội, thành phố Hồ Chí Minh, đã được trang bị nhiều phương tiện chẩn đoán và điều trị hiện đại như OCT, laser võng mạc thế hệ mới, tạo điều kiện thuận lợi cho việc theo dõi và điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường. 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.**

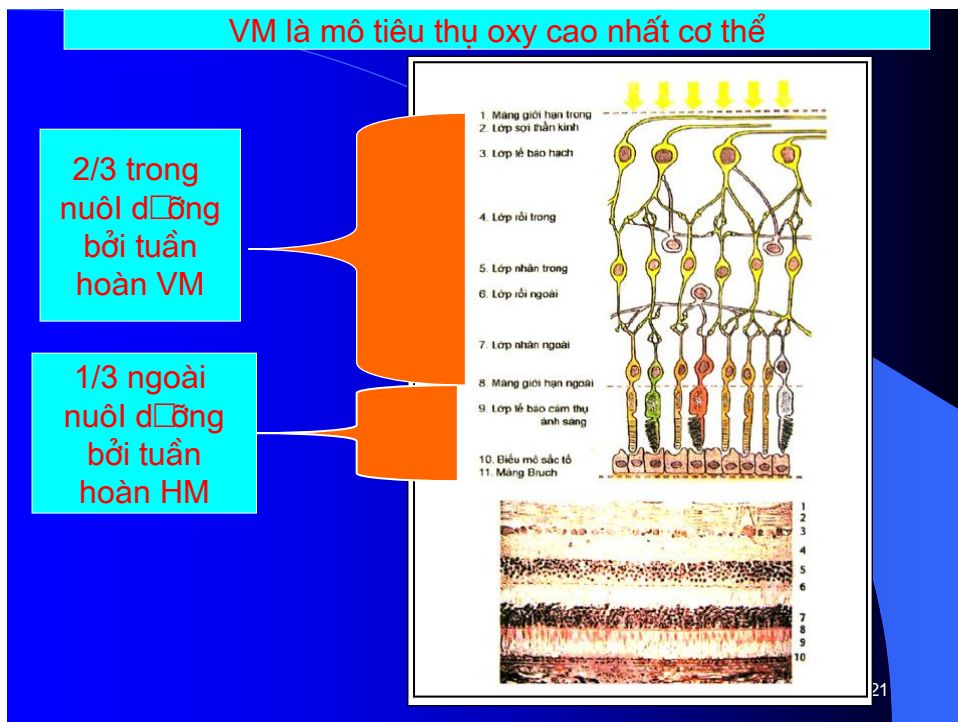
CHƯƠNG 1

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

Võng mạc là một màng trong suốt nằm giữa hắc mạc và dịch kính. Võng mạc gồm 10 lớp từ ngoài vào trong: 1- Lớp biểu mô sắc tố, 2- Lớp tế bào cảm thụ (TB nón/gậy), 3- Màng giới hạn ngoài, 4- Lớp nhân ngoài, 5- Lớp rôi ngoài, 6- Lớp nhân trong, 7- Lớp rôi trong, 8- Lớp tế bào hạch, 9- Lớp sợi thần kinh, 10- Lớp giới hạn trong.



Hình 1.1: Sơ đồ cấu trúc võng mạc (theo Kanski [11])

Hoàng điểm là phần quan trọng của võng mạc, nằm ở phần trung tâm của đáy mắt, nên còn gọi là võng mạc trung tâm, võng mạc vùng hoàng điểm

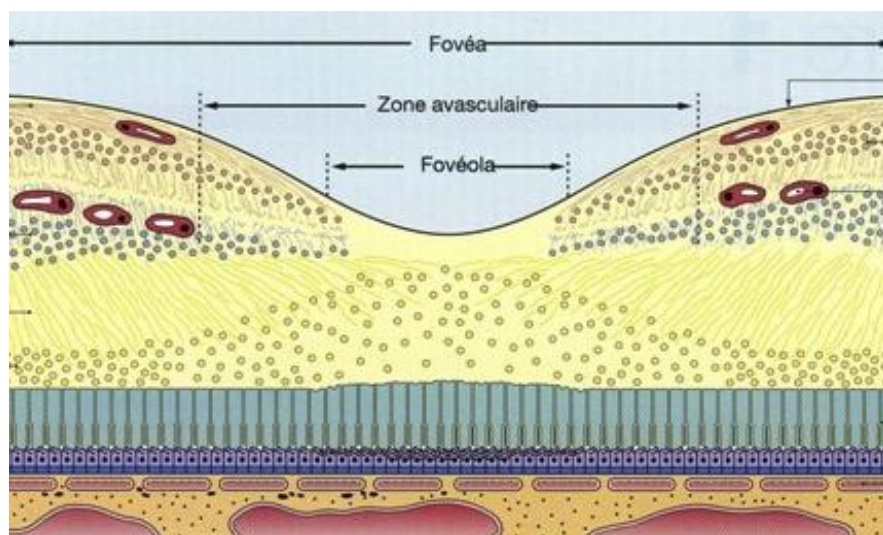
hay còn được gọi tắt là hoàng điểm. Về cấu tạo giải phẫu cũng có những lớp tương tự như võng mạc, tuy nhiên giải phẫu và chức năng của hoàng điểm có những nét riêng biệt [11], [14] như:

- Thị lực: Hoàng điểm cho thị lực từ trên 20/100 đến 20/20 trong khi vùng ngoài hoàng điểm chỉ cho thị lực dưới 20/100.
- Thị lực màu: Chỉ riêng vùng hoàng điểm cho thị lực màu, còn các vùng khác của võng mạc không có chức năng này.
- Thị lực lập thể: Chỉ có vùng hoàng điểm mới cho thị lực lập thể.

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

Hoàng điểm cách đĩa thị 3-4 mm trên đường ngang, qua bờ dưới đĩa thị về phía thái dương.

Về kích thước, hoàng điểm có hình elip với đường kính ngang 6 mm, dọc 4-5 mm, từ ngoài vào trung tâm được chia như sau: (Hình 1.2)



Hình 1.2: Sơ đồ cắt ngang vùng hoàng điểm (theo Grange[6])

- Vùng Fovea đường kính ngang 2 mm, dọc 1 mm.
- Vùng vô mạch (FAZ: Fovea Avascular Zone) đường kính 0,5 mm.

- Vùng Foveola đường kính 0,2 – 0,35 mm.

- Chính giữa là lõm trung tâm (umbo), tương ứng trên lâm sàng là ánh trung tâm [6],[11].

Võng mạc vùng hoàng điểm mỏng dần về phía trung tâm, vùng Fovea chỉ dày khoảng 0,13 mm, là vùng mỏng nhất của võng mạc.

*** Sắc tố vùng hoàng điểm:**

- Sắc tố xanthophyll là 2 caroten: zéaxanthin và lutein tập trung tại ở lớp nhân ngoài, rôi ngoài và rôi trong ở vùng Fovea. Các vị trí khác của võng mạc không có sắc tố này [6],[11]. Chính vì hoàng điểm có sắc tố đặc trưng này mà trong ứng dụng lâm sàng, có loại laser dành riêng trong điều trị bệnh lý võng mạc vùng hoàng điểm

Sắc tố melanin: mật độ sắc tố đạt tối đa ở vùng hoàng điểm và giảm dần khi ra chu biên làm cho vùng hoàng điểm thâm màu hơn và thâm rõ khi chụp mạch huỳnh quang [6],[11].

Võng mạc vùng hoàng điểm không có mạch máu, lại có thêm 2 loại sắc tố trên nên khi chụp huỳnh quang hoàng điểm bình thường có nền huỳnh quang tối.

1.1.3. Mạch máu nuôi dưỡng võng mạc, hoàng điểm

Hai hệ thống mạch máu chính nuôi dưỡng võng mạc và hoàng điểm gồm:

- Hệ thống mạch máu võng mạc
- Hệ thống mạch máu hắc mạc

1.1.3.1. Hệ thống mạch máu võng mạc

Động mạch trung tâm võng mạc là nhánh của động mạch mắt, nhánh của động mạch cảnh trong. Trước khi ra khỏi vùng đĩa thị sẽ chia làm hai nhánh:

một trên và một dưới. Mỗi nhánh này lại chia hai cho mỗi phía: thái dương và mũi, và cứ tiếp tục chia hai cho đến tận chu biên. Đây là hệ mạch tận, không có nối tiếp giữa các nhánh với nhau cũng như với các hệ khác. Động mạch này nuôi dưỡng võng mạc nói chung từ lớp rôi ngoài trở vào, vùng hoàng điểm, hai cung động mạch thái dương trên và dưới chia nhánh nuôi dưỡng và dừng lại ở vị trí cách trung tâm 0,5mm, gọi là vùng vô mạch [6], [11].

1.1.3.2. Hệ thống mạch máu hắc mạc

Có khoảng 21-23 động mạch mi ngắn sau, là nhánh của động mạch mắt, chui qua củng mạc ở mặt sau đĩa thị, nối với động mạch quặt ngược tách ra từ vòng cung động mạch mi lớn, chia ra nhiều nhánh trong đó có mao mạch hắc mạc.

Hắc mạc ở vùng hoàng điểm và cực sau dày 300 μm trong khi chu biên chỉ dày 6 - 36 μm [6], [11]. Dung lượng máu qua hắc mạc rất dồi dào, nhiều hơn so với dung lượng qua võng mạc tới 30 - 40 lần, đặc biệt tại vùng hoàng điểm. Nguồn dinh dưỡng đến từ hệ mạch hắc mạc cấp khoảng 65% cho võng mạc và đặc biệt lên tới 75% cho vùng hoàng điểm. Các thay đổi về cấp máu từ lưới mao mạch hắc mạc có thể làm ảnh hưởng tới tổn thương của hoàng điểm.

1.1.4. Hàng rào máu mắt

Hàng rào máu mắt là tổ chức chọn lọc của cơ thể để duy trì sự dinh dưỡng, thải tiết giữa mô võng mạc và mạch máu, đồng thời bảo vệ tổ chức, sinh lý, chức năng của võng mạc.

Hàng rào máu mắt gồm hai phần:

1.1.4.1. Hàng rào máu võng mạc trong

Hàng rào máu võng mạc trong là lớp nội mô mạch máu võng mạc. Lớp nội mô này kết hợp với nhau rất kiên cố, chỉ cho đi qua những chất dinh

đường, những chất thải tiết từ mô võng mạc, mà không cho qua những chất có phân tử lớn như protein, lipid và fluorescein tự do. Khi hàng rào máu võng mạc trong ở trạng thái bình thường thì huỳnh quang không thể thoát ra khỏi mạch máu.

1.1.4.2. Hàng rào máu võng mạc ngoài

Hàng rào máu võng mạc ngoài chính là lớp biểu mô sắc tố cũng như nội mô võng mạc không cho thoát qua các đại phân tử như protein, lipid và những chất có phân tử lớn kể cả chất huỳnh quang gắn với protein tự do mà chỉ cho qua các chất dinh dưỡng, nước và các chất có phân tử nhỏ. Lớp nội mô mạch máu hắc mạc cũng không cho qua những chất có phân tử lớn, song huỳnh quang tự do có thể ra ngoài qua những cửa quang quanh mạch và thoát ra ngoài theo hệ lim phô.

Khi chất huỳnh quang thoát được vào võng mạc hay hắc mạc nghĩa là hàng rào máu võng mạc trong và ngoài đã bị phá vỡ.

1.2. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BIẾN CHỨNG

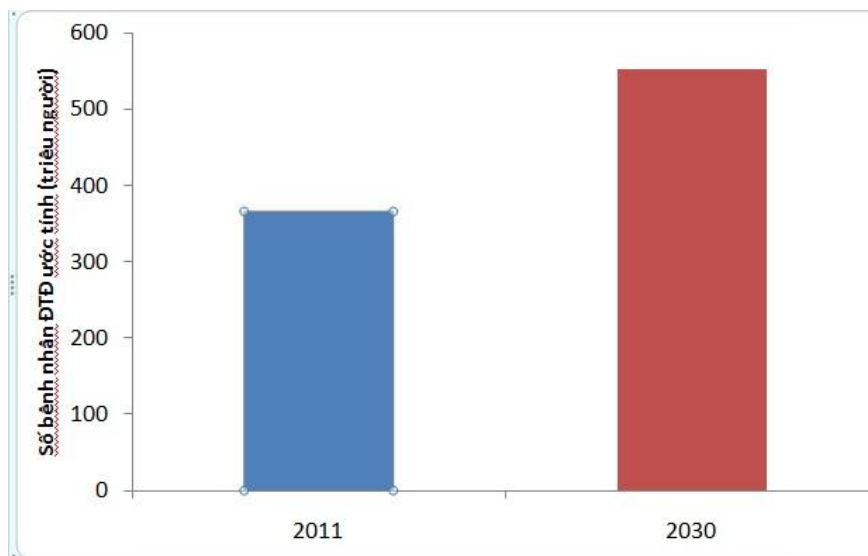
1.2.1. Đại cương về bệnh đái tháo đường

Đái tháo đường là một trong những bệnh được quan tâm nhất trong y học từ thời cổ đại. Năm 1994, WHO đã đưa ra định nghĩa thống nhất về đái tháo đường. "ĐTĐ là bệnh mạn tính, không thuận nhất, được biểu hiện bằng sự tăng glucose máu, rối loạn chuyển hóa các chất glucid, lipid và protid, thường kết hợp với giảm tuyệt đối hay tương đối về tác dụng và/hoặc bài tiết insulin" [8].

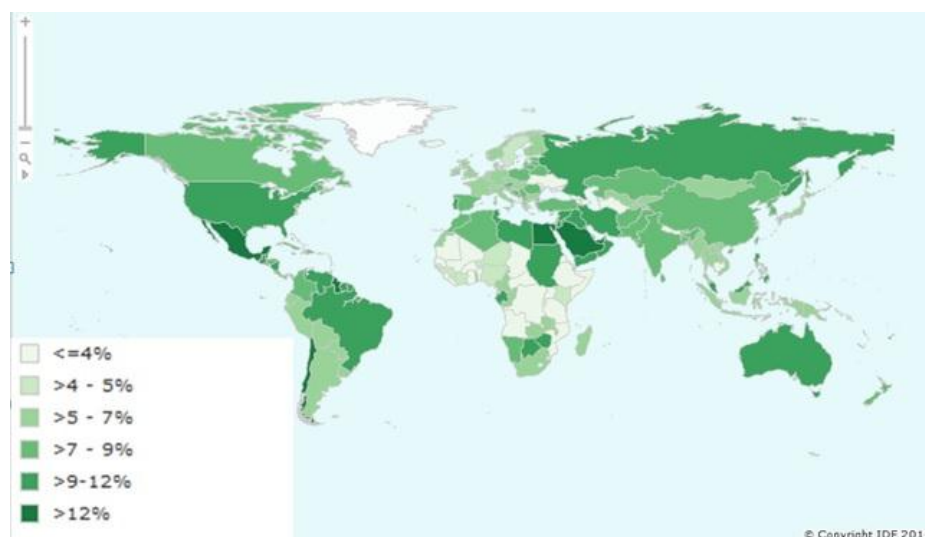
1.2.2. Tình hình bệnh đái tháo đường trên thế giới và Việt Nam

Bệnh ĐTĐ được coi là "con ác mộng của dịch tễ học" vì tốc độ gia tăng nhanh chóng của bệnh trong khoảng thời gian ngắn. Nhưng báo cáo năm 2004

của WHO ước tính số người ĐTĐ năm 2000 là khoảng 171 triệu, cao hơn 11% so với con số ước tính trước đây là 154 triệu người [8] và báo cáo này cũng dự đoán đến năm 2025 số người ĐTĐ sẽ là 380 triệu người (chiếm 4,4% dân số thế giới). Như vậy ĐTĐ đang có chiều hướng phát triển nhanh trên toàn thế giới, nhưng khu vực tăng mạnh nhất là Châu Á và Châu Phi.



Biểu đồ 1.1: Số bệnh nhân mắc ĐTĐ trên thế giới (nguồn IDF 2011)



Hình 1.3: Tình hình mắc ĐTĐ trên tại các khu vực trên thế giới

(nguồn: <http://www.idf.org/atlasmap/atlasmap>)

Ở Việt Nam đã có nhiều tác giả nghiên cứu tình hình dịch tễ học bệnh ĐTD tại một số thành phố lớn và trên cả nước. Tuy phương pháp nghiên cứu không giống nhau và số lượng còn ít, nhưng những báo cáo này cũng góp phần tạo ra một hình ảnh chung về tình hình phát triển của bệnh và được tóm tắt trong bảng 1.1.

Bảng 1.1: Tỷ lệ mắc bệnh ĐTD tại một số thành phố ở Việt Nam [1],[2],[3]

<i>Tác giả</i>	<i>Thành phố</i>			
	Hà Nội	Hải Phòng	TP. Hồ Chí Minh	Huế
Vũ Đình Hải 1990		0,3%		
Lê Huy Liệu-1991	1,1%			
Mai Thế Trạch-1993			2,52%	
Trần Hữu Dàng-1993				0,96%
Trần T.Hồng Loan-2001			3,7%	
Nguyễn Huy Cường-2004	2,45%			
Tạ Văn Bình-2001 (Khu vực nội thành)	5,8%	7,9%	4,7%	
Bệnh viện Nội tiết TW 2010	8%			

Rõ ràng là trong thế kỷ mới dịch tễ học của bệnh ĐTD sẽ có nhiều thay đổi và tỷ lệ ĐTD sẽ tiếp tục tăng cao. Các biến chứng mao mạch, và cả mạch máu lớn của ĐTD cũng sẽ tăng lên như là một hậu quả tất yếu không thể tránh được, trở thành mối đe dọa chính cho nền y tế trong tương lai.

1.2.3. Các tổn thương do bệnh đái tháo đường

1.2.3.1. Biến chứng vi mạch: gây ra các tổn thương ở các cơ quan đích là

- Bệnh thận do đái tháo đường
- Bệnh thần kinh do đái tháo đường
- Bệnh võng mạc do đái tháo đường

1.2.3.2. Biến chứng trên các mạch máu lớn

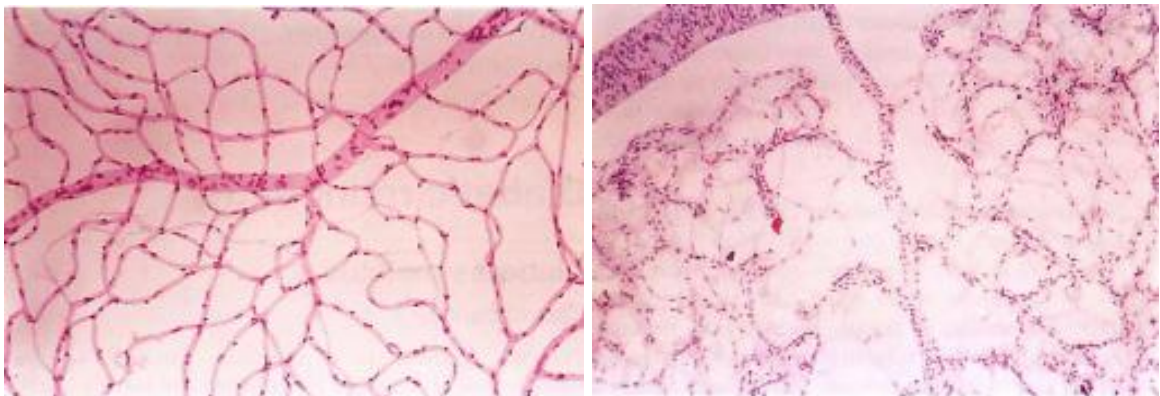
Đây là biến chứng không đặc hiệu nhưng hay gặp ở bệnh nhân đái tháo đường. Tổn thương chủ yếu tắc động mạch chi dưới, động mạch vành, động mạch trung tâm võng mạc.

1.2.4. Các tổn thương võng mạc

1.2.4.1. Cơ chế bệnh sinh

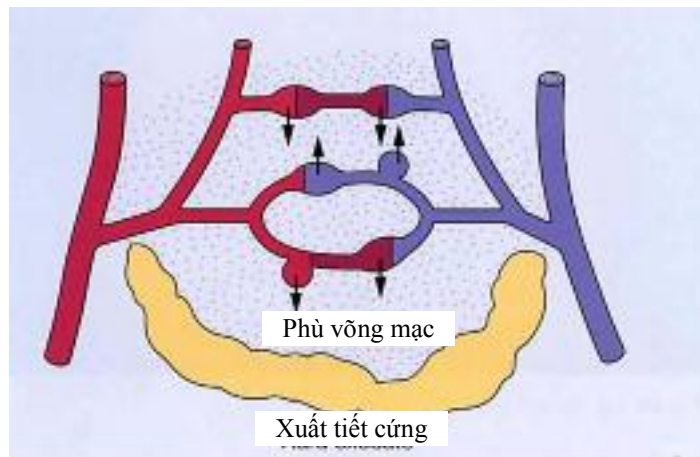
Đái tháo đường gây ra cả biến chứng đại mạch và vi mạch trên mắt. Đại mạch là động mạch mắt và động mạch trung tâm võng mạc. Nhưng biến chứng vi mạch là chủ yếu. Cơ chế bệnh sinh được quy về 2 cơ chế chính:

- Vi tắc mạch



Hình 1.4 a,b: Hình ảnh thành mao mạch bình thường và thành mao mạch võng mạc ĐTD (theo Kanski [11])

- Tăng tính thấm thành mạch



Hình 1.5: Sơ đồ hậu quả tăng tính thấm thành mạch (theo Kanski [11])

1.2.4.2. Các tổn thương cơ bản của võng mạc ĐTD

- Vi phình mạch
- Xuất huyết võng mạc
- Xuất tiết võng mạc



Hình 1.6: Tiền tăng sinh, xuất tiết bông, biến dạng tĩnh mạch, xuất huyết, vi phình mạch (theo Kanski [11])

- Phù võng mạc, hoàng điểm
- Các biến đổi của mạch máu võng mạc: tĩnh mạch hình khúc dỗi, vi mạch bất thường, tân mạch



Hình 1.7: Tân mạch gai thị trong bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh (theo Kanski [11])

- Các biến đổi của dịch kính: tăng sinh dịch kính tùy theo từng giai đoạn bệnh.

1.2.4.3. Phân chia giai đoạn bệnh võng mạc ĐTD

Bảng 1.2: Các giai đoạn bệnh võng mạc ĐTD theo tiêu chuẩn của WHO 1996 [138]

Giai đoạn bệnh võng mạc ĐTD	Dấu hiệu lâm sàng
Không tăng sinh – nhẹ	Có từ 1 vi phình mạch võng mạc
Không tăng sinh – vừa	Xuất huyết và vi phình mạch võng mạc ở 1 đến 3 cung phần tư; xuất tiết mềm, phình tĩnh mạch võng mạc hình chuỗi hạt, bất thường vi mạch trong võng mạc (IRMA)
Không tăng sinh – nặng	Xuất huyết và vi phình mạch ở cả 4 cung phần tư; phình tĩnh mạch võng mạc hình chuỗi hạt ở > 2 cung phần tư hoặc IRMA ở > 1 cung phần tư
Tăng sinh	Tân mạch võng mạc hoặc tân mạch gai thị
Phù hoàng điểm trên lâm sàng	Tổn thương phù hoàng điểm đe dọa giảm thị lực

1.3. PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

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

Định nghĩa: 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 [6]

Tình hình bệnh trên thế giới

Phù hoàng điểm do đái tháo đường có thể gặp trong mọi giai đoạn của bệnh, nhưng thường gặp ở giai đoạn sớm của bệnh võng mạc đái tháo đường, gây giảm thị lực nhanh, đột ngột. Trong khi bệnh lý đái tháo đường gia tăng thì phù hoàng điểm do đái tháo đường cũng tăng tương ứng [114].

Ở Hoa kỳ năm 1994, trong số 5,8 triệu người mắc bệnh đái tháo đường, có tới 565.000 người bị bệnh hoàng điểm do đái tháo đường, tức là khoảng 1/10 số bệnh nhân đái tháo đường [18].

Tỷ lệ mắc phù hoàng điểm do đái tháo đường liên quan chủ yếu tới thời gian mắc bệnh. Ở những bệnh nhân mắc đái tháo đường sớm, trong 5 năm đầu tỷ lệ phù hoàng điểm là 0%, tăng lên 3% sau 10 năm và lên tới 29% sau 20 năm. Với những bệnh nhân mắc đái tháo đường muộn, tỷ lệ phù hoàng điểm là 3% sau 5 năm và 28% sau 20 năm. Cũng ở nhóm mắc đái tháo đường muộn này, tỷ lệ phù hoàng điểm ở nhóm điều trị bằng insulin là 15%, trong khi nhóm dùng thuốc đường uống là 4%.

Tỷ lệ mắc phù hoàng điểm cũng tăng theo mức độ trầm trọng của bệnh võng mạc đái tháo đường. Ở nhóm bệnh võng mạc đái tháo đường chưa tăng sinh, tỷ lệ phù hoàng điểm là 2% ở những bệnh nhân mắc đái tháo đường sớm, 6% những bệnh nhân mắc đái tháo đường muộn. Tỷ lệ này ở nhóm bệnh võng mạc đái tháo đường tiền tăng sinh là 20% (mắc đái tháo đường sớm -

trước 30 tuổi) và 63% (mắc đái tháo đường muộn). Tương tự, ở nhóm bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh, các tỷ lệ tương ứng là 70% và 74%.

Mối liên quan giữa tăng huyết áp, suy thận với phù hoàng điểm còn đang không thống nhất giữa các tác giả trên thế giới.

Việc chẩn đoán tổn thương của bệnh ở giai đoạn sớm sẽ góp phần rất có ý nghĩa vào chẩn đoán và điều trị bệnh.

1.3.2. Sinh lý bệnh của phù hoàng điểm

Phù hoàng điểm xuất hiện khi tích nước trong mô võng mạc, làm tăng bề dày võng mạc. Có thể là nước tích ban đầu ở trong tế bào (phù do nhiễm độc) hoặc ngoại bào (phù do thoát mạch). Trong phù hoàng điểm do ĐTĐ, là phù ngoại bào do phá vỡ hàng rào máu - võng mạc.

Võng mạc là một cấu trúc biệt hóa, trong đó hàng rào máu - võng mạc đóng vai trò điều hòa lượng nước vào và ra trong mô võng mạc. Nếu hàng rào máu - võng mạc bị phá vỡ, như trong trường hợp bệnh ĐTĐ, gây nên hậu quả “mở hàng rào máu - võng mạc”, gây tăng chuyển dịch thể dịch và các phân tử từ tuần hoàn chung vào võng mạc, gây tích dịch ngoại bào và lắng đọng các đại phân tử.

*** Phù ngoại bào**

Phù ngoại bào liên quan tới hiện tượng “mở hàng rào máu – võng mạc”. Trong bệnh cảnh này, gây tăng thể tích mô do tăng khoảng ngoại bào võng mạc. Vỡ hàng rào máu võng mạc do có thể xác định do thoát fluorescein, có thể phát hiện trên lâm sàng bằng chụp mạch huỳnh quang hoặc đo bằng laser fluorometer. Trong loại phù này, có thể giải thích bằng định luật Starling [88]:

$$\text{Áp lực thẩm} = L_p [(P_{\text{huyết tương}} - P_{\text{mô}}) - \sigma (\pi_{\text{huyết tương}} - \pi_{\text{mô}})]$$

Trong đó L_p là tính thấm của hàng rào máu võng mạc, σ là hệ số thẩm thấu, Phuyết tương là huyết áp, và $P_{mô}$ là áp lực thẩm thấu của võng mạc, $\Delta P = (P_{\text{huyết tương}} - P_{mô})$ là chênh lệch áp lực thủy tĩnh giữa huyết tương và mô võng mạc, $\Delta\pi = (\pi_{\text{huyết tương}} - \pi_{mô})$ là chênh lệch hiệu suất áp lực thẩm thấu giữa huyết tương và mô võng mạc.

Khi tăng chênh lệch áp lực ΔP , góp phần gây nên phù võng mạc, có thể do tăng Phuyết tương và/hoặc giảm $P_{mô}$. Khi tăng Phuyết tương do tăng huyết áp góp phần tạo nên phù võng mạc, chỉ xảy ra khi mất cơ chế tự điều hòa của lưu huyết võng mạc [113] hoặc khi suy giảm hàng rào máu - võng mạc. Các nguyên nhân gây nên suy giảm $P_{mô}$ là cấu thành rất quan trọng mà trên lâm sàng hay bỏ sót. Bất cứ nguyên nhân bệnh lý gây nên sự mất cố kết của mô võng mạc như sự tạo thành các nang, co kéo dịch kính, hoặc co kéo màng ngăn trong sẽ gây ra giảm $P_{mô}$. Khi có hiện tượng giảm $P_{mô}$ sẽ gây ra tích dịch, phù, tăng độ dày võng mạc.

Khi giảm $\Delta\pi$, cũng gây nên phù võng mạc, có thể xuất hiện do tăng tích protein trong võng mạc sau khi hàng rào máu võng mạc bị phá vỡ. Sự tích tụ bất thường của protein có thể kéo thêm nước vào trong võng mạc. Đây là nguyên nhân chính gây giảm $\Delta\pi$, vì nguyên nhân giảm áp lực thẩm thấu của huyết tương (π huyết tương) rất hiếm gặp.

Sau khi phá vỡ hàng rào máu võng mạc, tiến triển của phù võng mạc phụ thuộc trực tiếp vào ΔP và $\Delta\pi$. Trong tình huống này, mức độ nhạy cảm của mô trở nên quan trọng hơn, ảnh hưởng trực tiếp đến tiến triển phù võng mạc.

Chính vì thế, khi có phù võng mạc, điều quan trọng là phải xác định được hiện tượng “mở hàng rào máu - võng mạc”.

- Phù hoàng điểm khu trú: do sự thoát dịch từ các vi phình mạch. Xuất tiết cứng võng mạc là lipoprotein huyết tương thoát ra từ các vi phình mạch.

- Phù hoàng điểm lan tỏa: sự thoát dịch do thay đổi tính thấm, cộng thêm giãn hệ mao mạch ở hậu cực. Sự rối loạn chức năng của hàng rào máu -võng mạc và chức năng hút dịch của biểu mô sắc tố cũng góp phần thúc đẩy phù hoàng điểm lan tỏa.

Tiến triển của bệnh:

Phù hoàng điểm làm giảm thị lực từ từ, bệnh tiến triển chậm. Nếu không can thiệp, phù hoàng điểm đơn thuần có thể tiến triển thành phù hoàng điểm dạng nang. Đây là dấu hiệu tiến triển nặng của bệnh, thường tổn thương không hồi phục, chỉ có rất ít trường hợp phù dạng nang thoái triển và thường gặp ở người trẻ khi đường máu được điều chỉnh tốt [6], [7].

Khi phù hoàng điểm kéo dài và tiến triển nặng lên, có thể dẫn đến teo võng mạc vùng hoàng điểm hoặc bong thanh dịch võng mạc vùng hoàng điểm. Lúc này thị lực giảm sút trầm trọng, gây ra tổn thương không hồi phục, do ngay cả khi dịch dưới võng mạc rút đi, biểu mô sắc tố võng mạc vùng hoàng điểm vẫn bị thoái hoá nặng.

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

1.3.3.1. Triệu chứng cơ năng

Là triệu chứng của hội chứng hoàng điểm:

- Giảm thị lực: giảm nhẹ ở giai đoạn sớm, giai đoạn cuối giảm nhiều
- Nhìn lóa, méo hình, rối loạn màu sắc giai đoạn đầu trực vàng-xanh, giai đoạn sau trực đỏ-lam

1.3.3.2. Triệu chứng thực thể

Phù hoàng điểm do ĐTD thể hiện trên lâm sàng bằng dày võng mạc vùng hoàng điểm khu trú hoặc lan toả, hoặc dạng nang; có hoặc không có kèm theo xuất tiết cứng võng mạc; thường kèm theo các vi phình mạch rải rác hoặc tập trung thành đám; đôi khi có kèm theo các xuất huyết võng mạc.

Phù hoàng điểm thường phối hợp với các tổn thương võng mạc chu biên của bệnh võng mạc ĐTD ở các giai đoạn khác nhau.

1.3.3.4. Chẩn đoán và phân loại

Trên lâm sàng: Phù hoàng điểm do ĐTD thể hiện trên lâm sàng bằng dày võng mạc vùng hoàng điểm khu trú hoặc lan toả, hoặc dạng nang; có hoặc không có kèm theo xuất tiết cứng võng mạc [6],[7],[65],[73].

- Phù hoàng điểm khu trú: võng mạc vùng hoàng điểm dày lên hình vòng cung, vùng phù này được giới hạn bởi xuất tiết cứng hình vòng cung.

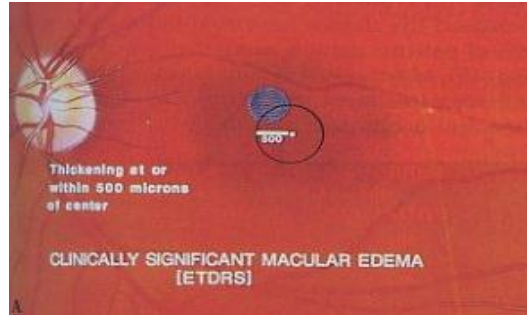
- Phù hoàng điểm lan toả: võng mạc vùng hoàng điểm dày lên, lan toả

- Phù hoàng điểm dạng nang: dịch tích trong võng mạc vùng hoàng điểm, tạo nên những khoang dạng nang, có thể nhìn thấy trên soi đáy mắt và chụp mạch huỳnh quang.

- Ngoài ra, còn có hình thái hỗn hợp: phù khu trú kết hợp phù lan toả.

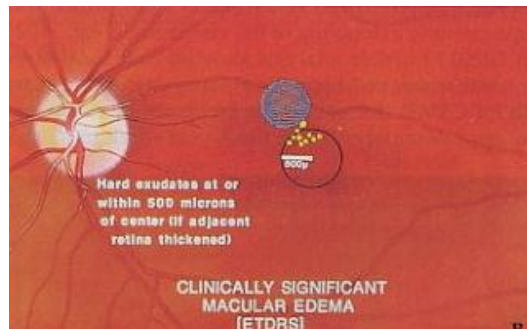
Tiêu chuẩn chẩn đoán phù hoàng điểm theo ETDRS [21]:

1, Vỡng mạc dày lên trong vùng 500 μm từ điểm trung tâm (hình 1.8 a)



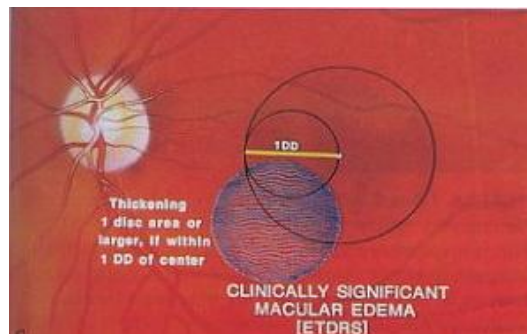
Hình 1.8a: Phù hoàng điểm có vỡng mạc dày trong vùng 500 μm từ điểm trung tâm

2, Xuất tiết cứng trong vùng 500 μm từ điểm trung tâm, kết hợp với phù vỡng mạc kế cận (phù có thể ngoài giới hạn 500 μm) (hình 1.8 b)



Hình 1.8b: Phù hoàng điểm có xuất tiết cứng trong vùng 500 μm từ điểm trung tâm kèm phù vỡng mạc kế cận

3, Vùng vỡng mạc dày lên có kích thước ≥ 1 đường kính gai thị, cách trung tâm trong vòng 1 đường kính gai thị (1.8 c)



Hình 1.8c: Phù hoàng điểm có vùng vỡng mạc dày ≥ 1 đường kính gai, cách trung tâm ≤ 1 đường kính gai (theo ETDRS [21])

Hạn chế của tiêu chuẩn chẩn đoán ETDRS: [6]

- Không phân biệt phù dạng nang và phù không dạng nang
- Không định lượng chính xác mức độ phù cũng như cách đánh giá phụ thuộc nhiều vào chủ quan.

Ưu điểm của tiêu chuẩn chẩn đoán ETDRS:

- Đơn giản, dễ thực hiện trên lâm sàng
- Đưa ra được quyết định điều trị, đặc biệt bằng laser

1.3.4. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng

Việc đánh giá phù hoàng điểm theo ETDRS vẫn tồn tại nhiều nhược điểm: không phân biệt phù dạng nang và phù không dạng nang, không có kết quả định lượng, do đó đánh giá thiếu khách quan, khó theo dõi kết quả điều trị.

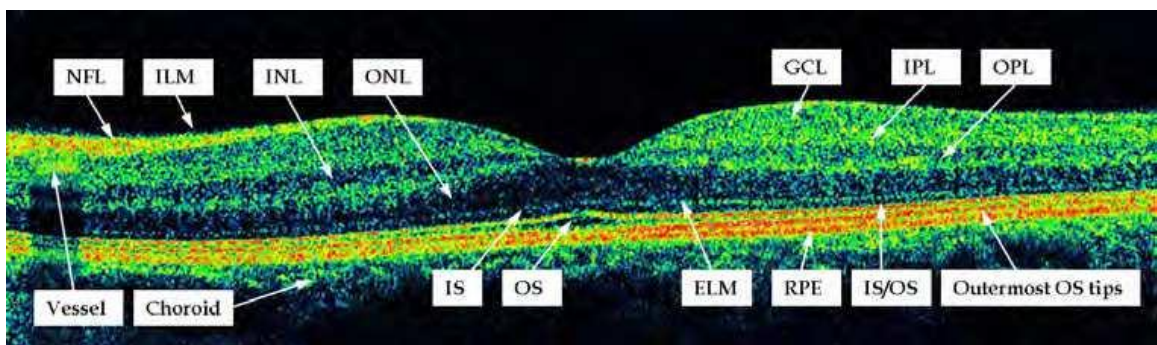
1.3.4.1. Chụp cắt lớp võng mạc OCT (Optical Coherence Tomography)

OCT là viết tắt của thuật ngữ Optical Coherence Tomography, có thể được hiểu là “chụp cắt lớp cổ kết quang học”, được phát triển thành công cụ thăm khám nhãn khoa lần đầu tiên năm 1995, do nhóm nghiên cứu của giáo sư Carmen Puliafito - trường đại học Tufts (Boston) với sự cộng tác của đội ngũ các nhà vật lý và toán học của học viện kỹ thuật hàng đầu Hoa Kỳ MIT (Massachusetts Institute of Technology), đứng đầu là tiến sĩ James Fujimoto [5],[13],[15],[16],[49].

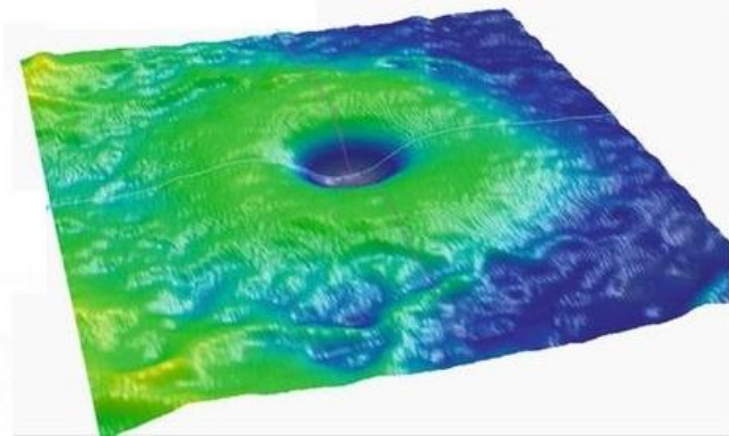
OCT là một phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện đại, không xâm nhập. Đây là phương pháp thăm khám hình ảnh cắt ngang, dựa trên việc phân tích các tia phản xạ của tia sáng phát ra từ máy, phản xạ từ cấu trúc cần thăm khám. Độ phân giải của máy rất cao khoảng từ 5 -10 μm , tùy từng loại máy khác nhau (so với độ phân giải của siêu âm B là 150 μm), cho phép nhận biết được hình ảnh chi tiết của từng lớp võng mạc, mao mạch hắc mạc và biểu mô sắc tố cần khảo sát. Các tín hiệu sẽ được số hoá, tái cấu trúc và mô phỏng lại

theo bảng màu, thậm chí tái tạo hình không gian 3 chiều vùng hoàng điểm (máy Cirrus HD), tạo điều kiện cho thầy thuốc lâm sàng dễ đọc kết quả. Vì khả năng cho phép có thể thăm khám nhiều lần của máy, cộng thêm nhiều khả năng ưu việt kể trên, nên phương pháp thăm khám này trở nên vô cùng quan trọng đối với các thầy thuốc chuyên ngành võng mạc, thúc đẩy tìm ra nhiều hướng nghiên cứu mới.

Một nhánh quan trọng trong các hướng nghiên cứu mới này là đánh giá tổn thương và theo dõi diễn biến điều trị bệnh lý hoàng điểm [69],[70],[71],[72]. Đối với bệnh lý hoàng điểm, OCT có thể xác định được hình thái phù bằng chương trình cross-sectional scan (phù khu trú, phù lan toả, phù dạng nang) và các tổn thương kèm theo như xuất tiết cứng, bong thanh dịch võng mạc vùng hoàng điểm [64]. Thêm nữa, với chương trình fast macular scan, có thể lập được bản đồ võng mạc vùng hậu cực, xác định vị trí phù, định lượng được mức độ phù qua các thông số chiều dày võng mạc vùng hoàng điểm và thể tích khối võng mạc vùng hoàng điểm. Các thông số định lượng này có giá trị rất cao trong việc theo dõi tiến triển bệnh và kết quả điều trị [98].



Hình 1.9: Các lớp võng mạc vùng hoàng điểm bình thường trên SD - OCT: màng ngăn trong (ILM), lớp sợi thần kinh (NFL), lớp tế bào hạch (GCL), lớp đám rối trong (IPL), lớp nhân trong (INL), lớp đám rối ngoài (OPL), lớp nhân ngoài (ONL), màng ngăn ngoài (ELM), inner segments (IS) và outer segments (OS) của photoreceptor, khớp nối IS/OS (IS/OS), lớp biểu mô sắc tố (RPE).



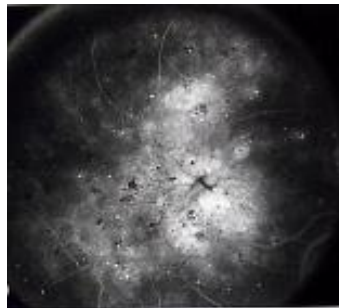
Hình 1.10: Hình ảnh 3 chiều của võng mạc vùng hoàng điểm trên HD- OCT

1.3.4.2. Chụp mạch huỳnh quang với fluorescein

Cung cấp thông tin về tình hình tưới máu võng mạc, tính toàn vẹn của hàng rào máu - võng mạc, tân mạch. Đặc biệt phân loại phù hoàng điểm khu trú, lan tỏa, dạng nang và thiếu máu [5],[50].



Hình 1.11 a: Phù hoàng điểm khu trú trên chụp mạch huỳnh quang



Hình 1.11 b: Phù hoàng điểm dạng nang trên chụp mạch huỳnh quang



Hình 1.11 c: Phù hoàng điểm thiếu máu trên chụp mạch huỳnh quang: vùng vô mạch rộng, bờ không đều, thấm huỳnh quang vừa (theo Kanski [11]).

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

1.3.5.1. Điều trị bằng thuốc

* Sử dụng steroid

Một số tác giả đã nghiên cứu sử dụng triamcinolone dưới kết mạc nhãn cầu từ những năm 1980. Thuốc được sử dụng dưới dạng dịch treo với hàm lượng 40 mg/ml x 1 ml, tiêm dưới Tenon, thường ở góc thái dương trên của kết mạc nhãn cầu. Bệnh nhân được vô cảm bởi thuốc tê bề mặt và được tiêm ngay tại phòng khám dưới sinh hiển vi hoặc mắt thường. Thuốc sẽ tồn tại tại chỗ kéo dài vài tháng [31],[32],[45],[46],[74].

Steroid có thể được sử dụng dưới dạng tiêm vào buồng dịch kính. Ip tiêm triamcinolone 1 mg (Trivaris); Ockrim tiêm nội nhãn 4 mg triamcinolone (Kenalog). Thời gian bán hủy của thuốc khá lâu, từ 1-3 tháng [25],[103], [104].

Thuốc cũng có thể được đặc chế dưới dạng dụng cụ đặt trong buồng dịch kính (implant) và giải phóng chậm trong nhãn cầu, với sản phẩm Ozudex, là biệt dược của dexamethasone [34],[35].

Việc sử dụng steroid điều trị có ưu điểm là số lần điều trị ít do thời gian bán hủy của thuốc kéo dài [86],[102],[103],104]; một số thuốc (triamcinolone) giá thành điều trị thấp [25],[31],[32],[33],[35],[66],[87].

Tuy nhiên hay gặp nhiều biến chứng như

- Sụp mi: sau tiêm dưới Tenon, do thuốc tiêm làm liệt nhẹ cơ nâng mi trên, thường tự phục hồi sau vài tháng.

- Tắc mạch võng mạc: hiếm khi xảy ra nhưng thường xuất hiện cấp tính ngay sau khi tiêm, biểu hiện kèm theo đau nhức hốc mắt dữ dội, phù kết mạc, lồi mắt, tăng nhãn áp. Xử trí bằng massage nhãn cầu, mở khe mi nhằm giảm áp hốc mắt. Tiên lượng thường không khả quan.

- Tăng nhãn áp: là biến chứng hay gặp nhất vào khoảng 20%, tăng nhãn áp thường kéo dài nhưng đa số điều chỉnh với thuốc hạ nhãn áp [105], tuy vậy một số trường hợp nhãn áp chỉ điều chỉnh được khi phẫu thuật mở kết mạc lấy bỏ sạch thuốc còn đọng dưới bao Tenon hoặc cắt dịch kính lấy thuốc còn trong buồng dịch kính [26],[27],[105].

- Đục thể thủy tinh: tăng nhanh mức độ đục thể thủy tinh dẫn tới phẫu thuật sớm, đặc biệt trên bệnh nhân đái tháo đường thường có sẵn đục thể thủy tinh sớm [93].

- Viêm nội nhãn vô khuẩn [44].

- Các biến chứng nhẹ khác như xuất huyết kết mạc, phù nhẹ mi ... sẽ tự thuyên giảm sau vài tuần [87].

* Sử dụng các thuốc kháng VEGF

VEGF đã được chứng minh là một tác nhân gây phù hoàng điểm [22],[63],[85],[89],[106] và từ 1988 đến nay đã có nhiều nghiên cứu đã tìm ra được các kháng thể đơn dòng kháng VEGF như pegaptanib (Macugen), ranibizumab (Lucentis), bevacizumab (Avastin), aflibercept (Eylea).

Pegaptanib (Macugen) [24] là một chuỗi oligonucleic gắn chặt vào đồng phân 165 của VEGF - chất tăng sinh tân mạch và gây tăng tính thấm thành mạch. Vì thế pegaptanib hoạt động như chất đối kháng với VEGF. Khi vào nội nhãn, thuốc có tác dụng ức chế sự phát triển của tân mạch, đồng thời kiểm soát hiện tượng dò dịch và phù của võng mạc.

Bevacizumab (tên biệt dược là Avastin) [53] là kháng thể đơn dòng đặc hiệu có tác dụng ức chế tân mạch bởi ức chế chất VEGF-A, là chất gây phát động tăng sinh tân mạch.

Ranibizumab (tên biệt dược là Lucentis) [23],[77] là mảnh kháng thể đơn dòng dẫn chất cùng dòng kháng thể với bevacizumab (Avastin). Thuốc có cấu tạo phân tử nhỏ hơn dòng mẹ và có khả năng gắn kết tốt hơn với VEGF-A

Aflibercept (tên biệt dược là Eylea) là protein tái tổ hợp kháng VEGF có gắn với một phần kháng thể IgG1 của người, có tác dụng gắn với các receptor VEGF 1 và 2.

Các thuốc này được sử dụng thử nghiệm trên lâm sàng bằng tiêm vào buồng dịch kính qua pars plana, đã được chứng minh có hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, ngoài nhược điểm như trong tiêm corticoide nội nhãn (đòi hỏi điều kiện vô trùng cao khi tiêm, xảy ra các biến chứng như xuất huyết kết mạc, đau nhức mắt, nhìn thấy thể chơi voi trong dịch kính, bong võng mạc, xuất huyết dịch kính, viêm nội nhãn...), thiếu máu võng mạc [53], phương pháp này còn đòi hỏi phải tiêm nhắc lại nhiều lần (thường tiêm nhắc lại hàng tháng, do thời gian bán hủy của thuốc ngắn) và chi phí hiện rất cao [126].

*** Điều trị bằng chất ức chế men protein kinase C (PKC β) [43],[76],[89]**

Nghiên cứu sử dụng 32 mg ruboxistaurin đường uống hàng ngày và theo dõi tiến triển của bệnh võng mạc ĐTĐ. Sau 36 tháng, tỷ lệ giảm thị lực của nhóm dùng thuốc ít hơn hẳn nhóm chứng, tuy nhiên phù hoàng điểm có tăng độ dày đo bằng OCT trên 100 μ m trở lên thì phải điều trị laser bổ xung.

Ưu điểm là phương pháp điều trị duy nhất đến nay phải dùng đường uống, tuy mới ở phase II của nghiên cứu lâm sàng.

1.3.5.2. Điều trị bằng phẫu thuật

Phẫu thuật dịch kính điều trị phù hoàng điểm do ĐTĐ được Laidlaw đưa ra bằng chứng hiệu quả khi có dấu hiệu co kéo hoàng điểm trên lâm sàng và OCT. Tuy nhiên, trong nghiên cứu, mỗi tương quan được chỉ ra không được chặt chẽ giữa cải thiện về mặt chức năng (thị lực) và phục hồi cấu trúc giải phẫu bình thường vùng hoàng điểm [36],[37],[38],[39],[40],[41],[42],[84],[136].

1.3.5.3. Điều trị bằng laser

Là phương tiện được coi là cơ bản nhất trong điều trị phù hoàng điểm do ĐTD.

Ưu điểm của phương pháp là can thiệp không xâm nhập, tránh được các biến chứng của các phương pháp trên. Hơn nữa, có thể điều trị bổ xung (lần 2) trên cùng một mắt nếu laser lần đầu tiên chưa có hiệu quả.

Về chi phí điều trị, so với 1 – 2 lần làm laser, sẽ giảm bớt chi phí rất nhiều so với điều trị bằng tiêm thuốc nội nhãn, chưa tính tới số lần đến khám và điều trị sẽ rút bớt rất nhiều, nên có thể bổ xung thêm là hiệu quả kinh tế - xã hội đem lại cao hơn hẳn so với các phương pháp điều trị khác [75]. Điều này cũng được một số tác giả khẳng định qua phân tích hiệu quả - chi phí (cost-effectiveness analysis) trên cơ sở bệnh nhân Bắc Mỹ, cho thấy điều trị laser trong phù hoàng điểm do ĐTD là điều trị rất hiệu quả về mặt kinh tế [126],[137].

Tuy nhiên, laser vùng hoàng điểm rất có thể xảy ra biến chứng laser đúng vào fovea, gây ám điểm hoặc thậm chí mất thị lực trung tâm. Điều này cần hết sức chú ý, đòi hỏi thầy thuốc tiến hành laser có kinh nghiệm và thận trọng.

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 khuếch đại ánh sáng bằng phát xạ cưỡng bức.

Sự phát triển của laser là bước tiến thần kỳ của vật lý học và ngay sau đó một trong các lĩnh vực được áp dụng sớm nhất và nhiều nhất là nhãn khoa. Đây là kết quả của một thời gian dài hơn 40 năm đi từ nghiên cứu tới thực nghiệm. Từ năm 1917, nhà bác học vĩ đại A. Einstein đã đưa ra giả thuyết

thiên tài về “phát xạ cưỡng bức” (“stimulated emission”). Từ tiền đề lý thuyết đó, lần đầu tiên vào tháng 6 năm 1960, tại phòng thí nghiệm của Đại học Pasadena (Hoa Kỳ), từ một cặp đá ruby, Maiman và cộng sự đã gây phát ra tia sáng đỏ đơn sắc đầu tiên mà nay được gọi là laser ruby. Đây được coi như là một trong các sáng chế quan trọng nhất của vật lý học hiện đại. Sau đó rất nhanh, rất nhiều tiến bộ về công nghệ đã tìm ra laser phát ra trong môi trường tinh thể, khí, dịch; được áp dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau như vật lý, viễn thông, quân sự, vũ trụ, khí tượng, cũng như trong sinh học và y học.

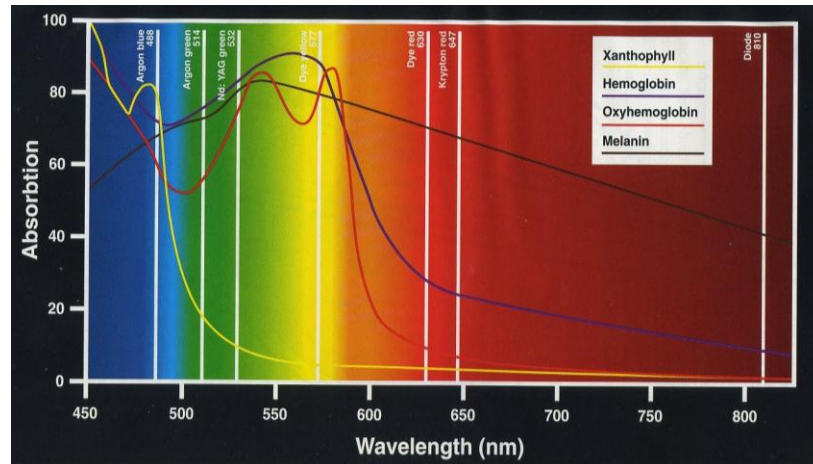
Rất nhanh sau đó, năm 1963, Zweng là người đầu tiên dùng laser Ruby thực nghiệm quang đông võng mạc khi Rhésus. Sau đó vào năm 1968, laser Argon ra đời, mở ra một thời kỳ mới trong laser quang đông võng mạc [118]. Sau đó lần lượt ra đời laser krypton, diode (thập kỷ 80), laser Nd: Yag tần số kép vào đầu thập kỷ 90 [12].

Ngoài ra, còn có rất nhiều laser khác ứng dụng trong nhãn khoa như laser Excimer trong phẫu thuật khúc xạ, laser Nd: Yag trong cắt các tổ chức (mở bao sau thể thủy tinh đục, cắt dây chằng dịch kính-võng mạc), mới nhất là laser femto-second trong phẫu thuật thể thủy tinh và tạo vạt giác mạc.

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

Võng mạc vùng hoàng điểm có đặc điểm giải phẫu, cấu trúc đặc biệt, kích thước nhỏ và có chức năng quan trọng, dễ bị tổn thương so với võng mạc ngoài vùng hoàng điểm. Vì thế 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). Trong ứng dụng điều trị một số bệnh lý võng mạc vùng hoàng điểm, 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

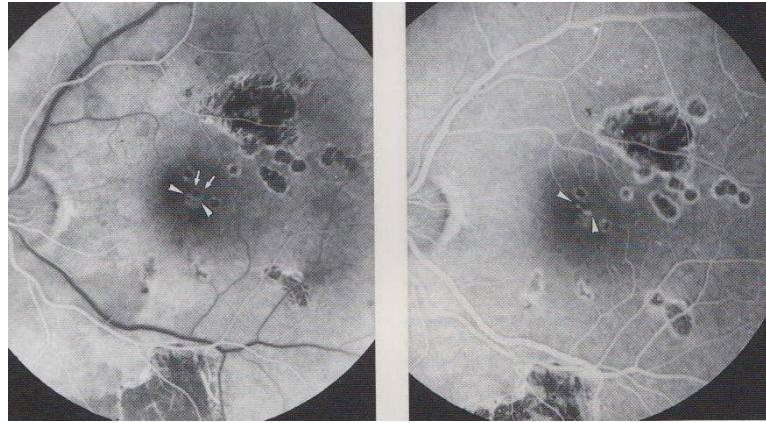
nm) và laser màu (bước sóng 540-640 nm). Các loại laser này vì lọc được các bước sóng xanh ngắn, ít bị sắc tố xanthophyll vùng hoàng điểm hấp thụ, nên an toàn nhất trong điều trị quang đông vùng hoàng điểm.



Hình 1.12: Đặc trưng hấp thụ của các sắc tố chính trong nhãn cầu đối với các loại laser quang đông võng mạc thông dụng [12]

Ưu điểm của phương pháp là can thiệp không xâm nhập, tránh được các biến chứng của các phương pháp trên. Hơn nữa, có thể điều trị bổ xung (lần 2) trên cùng một mắt nếu laser lần đầu tiên chưa có hiệu quả.

Tuy nhiên, laser vùng hoàng điểm rất có thể xảy ra biến chứng laser đúng fovea, gây ám điểm hoặc thậm chí mất thị lực trung tâm. Một biến chứng hay gặp nữa ngay sau laser là trợt biểu mô giác mạc, gây đau chói mắt, đòi hỏi phải xử trí ngay bằng tra các thuốc kích thích liền biểu mô giác mạc như nước mắt nhân tạo. Tổn thương giác mạc sẽ phục hồi sau 2 – 5 ngày không để lại di chứng. Biến chứng muộn có thể xảy ra là tân mạch hắc mạc, hoặc sẹo xơ dưới võng mạc, hoặc sẹo laser lan rộng sát vào fovea, do sử dụng laser cường độ quá cao. Điều này cần hết sức chú ý, đòi hỏi thầy thuốc tiến hành laser có kinh nghiệm và hết sức thận trọng.



Hình 1.13: Tân mạch hắc mạc lan vào fovea sau laser 3 tháng

Có nhiều giả thuyết về tác dụng của laser lên phù hoàng điểm [12],[21],[119].

- 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 ĐTD 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 [30],[47],[51],[67]:

+ 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

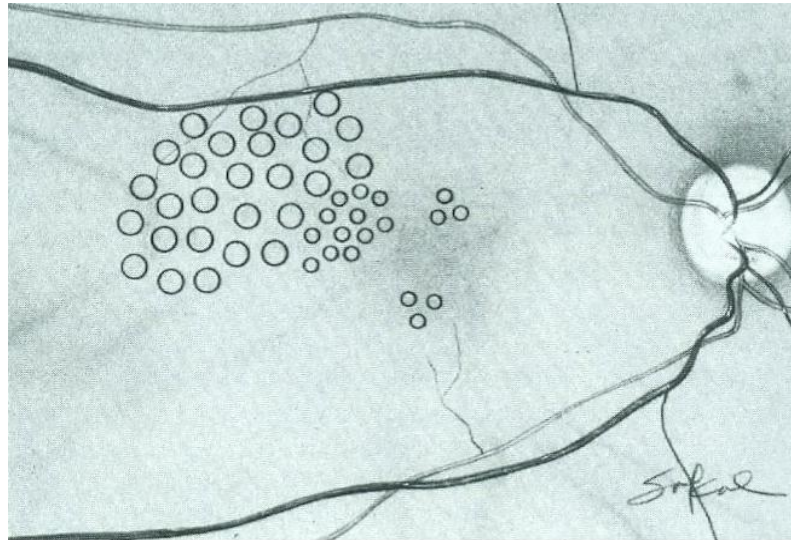
1.5.1. Nghiên cứu của Gaudric và cộng sự năm 1984

Nghiên cứu trên 36 mắt có phù hoàng điểm dạng nang do ĐTD, có kèm theo xuất tiết cứng hoặc không, tác giả cho rằng với quy trình điều trị laser Argon dạng lưới có tác dụng làm mất các xuất tiết cứng đe dọa hoàng điểm và làm thoái triển hầu hết phù hoàng điểm dạng nang [130].

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

Olk và cộng sự tiến hành nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên trên 160 mắt (92 bệnh nhân), có phù hoàng điểm lan toả (võng mạc dày lên ít nhất hai đường kính gai thị trong vùng hoàng điểm). Số bệnh nhân được chia làm hai nhóm: 82 mắt được điều trị laser và 78 mắt được theo dõi đối chứng [56].

Nhóm điều trị được gây tê cạnh nhãn cầu, làm laser dạng lưới 2-3 hàng quanh fovea, kích thước vết đốt 100 μm , khoảng cách giữa các vết đốt 100 μm , tiến sát vào bờ của vùng vô mạch, cường độ vết đốt đạt mức độ trắng nhẹ. Riêng vùng võng mạc có dò huỳnh quang khu trú được điều trị laser đúc nhập với kích thước vết đốt 200 μm .



Hình 1.14: Sơ đồ laser dạng lưới cải tiến của Olk

Bệnh nhân được khám lại 4 tháng/lần, điều trị laser được bổ xung nếu còn phù hoàng điểm.

Kết quả là toàn bộ 82 mắt được điều trị về lâu dài đều giảm phù hoàng điểm, trong khi không có ca đối chứng nào giảm phù hoàng điểm. Kết quả theo dõi về thị lực sau 12 tháng và 24 tháng cũng thể hiện ở bảng 1.2

Bảng 1.3: Kết quả điều trị của Olk

	Thị lực cải thiện		Không thay đổi		Thị lực giảm	
	Laser	Chứng	Laser	Chứng	Laser	Chứng
12 tháng	33%	7%	63%	66%	4%	27%
24 tháng	45%	8%	45%	49%	10%	42%

Nghiên cứu chứng tỏ điều trị laser có hiệu quả trong việc phòng ngừa mất thị lực, làm cải thiện và ổn định thị lực.

1.5.3. Nghiên cứu của Haut

Sau khi làm quang đông dạng lưới hình móng ngựa trên mắt phù hoàng điểm dạng nang do ĐTD, thời gian theo dõi trung bình của nghiên cứu là 41,9 tháng cho thấy: thị lực cải thiện 39% số mắt, thị lực ổn định 23% và thị lực giảm 38% số trường hợp. Trong khi đó, phù hoàng điểm dạng nang mất hoàn toàn trong 64% trường hợp. Điều này cho thấy không có mối tương quan tuyến tính giữa khả năng phục hồi chức năng thị giác và tiên triển của phù hoàng điểm [6].

1.5.4. Một số nghiên cứu khác

Bảng 1.4: Kết quả điều trị của một số nghiên cứu khác [52]

Nghiên cứu	Loại laser	Cải thiện	Ổn định	Tiến triển nặng
Patz và cộng sự (1973)				
Nhóm điều trị	Argon	27%	66%	7%
Nhóm chứng		10%	25%	63%
Multicenter British study (1975)				
Nhóm điều trị	Xenon	18%	55%	12%
Nhóm chứng		7%	52%	18%
Blankenship (1979)				
Nhóm điều trị	Argon	17%	59%	24%
Nhóm chứng		4%	50%	46%

Các nghiên cứu gần nhất sau đây về laser cho biết kết quả cùng với thời gian theo dõi:

Bảng 1.5: Kết quả điều trị và thời gian theo dõi của một số nghiên cứu

Tác giả	Số mắt	TL cải thiện (%)	TL không đổi (%)	TL giảm (%)	Thời gian theo dõi
Marcus [128]	33	17	57,6	24,2	2 năm
Fernando-Vigo [129]	39	17	60	23	2 năm
Gaudric – có xuất tiết cứng [130]	16	18	55	20	3 năm
Gaudric – không có xuất tiết cứng [130]	20	25	78	9,5	3 năm
Lee [56]	302	14,5	60,9	24,6	3 năm
Lee + PRP [131]	52	4	72	24	2 năm
Karacolu [132]	85		85,1	14,9	1 năm
Ladas [133]	42	8,3	54,2	37,5	3 năm

Các nghiên cứu đều chứng tỏ khả năng bảo vệ chức năng thị giác của laser quang đông trong điều trị phù hoàng điểm do ĐTD, với kết quả bảo tồn thị lực ít nhất trên 50% số mắt được điều trị.

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

Là nghiên cứu lớn nhất, được thiết kế quy mô nhất, tiến hành từ năm 1984 đến năm 1991, là nghiên cứu đa trung tâm tại Hoa Kỳ [54],[55]. Nghiên cứu được tiến hành ngẫu nhiên trên 3.711 mắt, được chia thành hai nhóm: nhóm can thiệp bằng laser và nhóm theo dõi đối chứng [21].

Nghiên cứu chứng minh hiệu quả của laser quang đông trực tiếp và dạng lưới, làm giảm nguy cơ giảm thị lực tới 50%.

Sau 3 năm, chỉ có 12% số mắt được điều trị giảm thị lực so với 24% số mắt trong nhóm chứng. Trong đó kết quả điều trị đạt hiệu quả cao nhất ở nhóm có thị lực ban đầu $\leq 20/40$: ở nhóm này, số mắt được điều trị giảm thị lực sau 3 năm chỉ là 13% so với 38% của nhóm chứng.

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

Một hướng nghiên cứu mới của laser, đó là dùng laser năng lượng thấp (MMG) tác động lên toàn bộ vùng hoàng điểm, từ cách trung tâm 500 μm tới 3000 μm , chỉ trừ vùng cách gai thị 500 μm . Cường độ laser vừa đủ để thầy thuốc nhìn thấy có sự thay đổi sang xám nhạt, thường tổng số 200 – 300 vết đốt. Các vết đốt MMG thường nhẹ hơn và phủ rộng hơn so với laser tiêu chuẩn, tức là tác động lên cả vùng võng mạc có phù và không có phù. MMG cũng không tác động trực tiếp lên các vi phình mạch. Trong khi đó, ngược lại với nguyên tắc của MMG, ETDRS tiêu chuẩn hoặc cải tiến (laser trực tiếp hoặc dạng lưới), chỉ tác động lên vùng võng mạc phù và vi phình mạch mà thôi.

Nghiên cứu của DRRCR.net trong 2 năm 2003 – 2004, trên 323 mắt chia làm 2 nhóm, một nhóm điều trị theo MMG, một nhóm điều trị theo ETDRS. Kết quả sau 12 tháng theo dõi cho thấy, thị lực của nhóm ETDRS có xu hướng kết quả tốt hơn, đồng thời có xu hướng giảm phù võng mạc nhiều hơn nhóm MMG [119],[124]. Như vậy, mặc dù có nhiều ưu điểm trên lý thuyết, vẫn chưa chứng minh được hiệu quả điều trị của MMG, do vậy cần phải có nghiên cứu lâu dài hơn, chia nhóm nhỏ hơn để chứng minh được tính vượt trội của phương pháp điều trị này.

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

Đây là kỹ thuật laser mới được đưa vào thử nghiệm, sử dụng laser diode 810 nm, với hiệu quả mong muốn là giảm gây tổn hại của laser trên tổ chức, và nếu tác động trên vùng hoàng điểm điều trị phù hoàng điểm do ĐTD sẽ hứa hẹn làm giảm tổn hại võng mạc.

Khi sử dụng laser quang đông thường quy, để làm giảm thiểu tác động phá hủy của năng lượng laser, trên lâm sàng có thể điều chỉnh các thông số laser bằng cách giảm bước sóng, giảm kích thước vết đốt, giảm thời gian xung. Đặc điểm của loại laser có bước sóng liên tục này là năng lượng laser được phát ra theo từng xung đơn, với thời gian từ 0,1 – 0,5 giây.

Với laser vi xung, năng lượng laser sẽ phát ra thành từng chuỗi xung ngắn liên tiếp (từ 100 – 300 ms với mỗi chuỗi xung). Hạn chế của laser vi xung là không quan sát được hiệu quả trực tiếp của vết đốt trên võng mạc. Trong khi đó, ưu điểm của loại laser này là hạn chế tổn hại của laser trên hắc võng mạc do laser dạng lưới, hoặc do điều trị laser lại trên cùng một vị trí. Việc điều trị lại đặc biệt thích hợp với laser vi xung, vì ít gây sẹo hắc võng mạc và giảm nguy cơ gây tân mạch hắc mạc.

Tuy vậy, tới thời điểm này, chưa có quy trình điều trị chuẩn nào được công bố [119].

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

1.5.8.1. Sử dụng kết hợp với tiêm triamcinolon dưới bao Tenon

Tunc nghiên cứu so sánh giữa laser hoàng điểm đơn thuần và laser kết hợp với tiêm triamcinolon dưới bao Tenon (40 mg chia làm 2 lần cách nhau 8 tuần) điều trị phù hoàng điểm lan tỏa [45]. Tác giả nhận thấy cải thiện về thị

lực ở thời điểm 18 tuần của nhóm điều trị phối hợp có khả quan hơn (tăng $12,4 \pm 7,1$ chữ) so với nhóm laser đơn thuần (tăng $7,8 \pm 3,1$ chữ). Kỹ thuật tiêm khá an toàn, tuy nhiên vẫn có tăng nhãn áp thoáng qua và kiểm soát bằng thuốc tra mắt hạ nhãn áp. Kết quả lâu dài của phương pháp vẫn chưa được chứng minh.

1.5.8.2. Sử dụng kết hợp với steroid nội nhãn

Nghiên cứu DRCCR-net so sánh tiêm triamcinolon nội nhãn với laser cho thấy điều trị laser giúp cải thiện thị lực lâu dài hơn [17]. Nhóm nghiên cứu của Callanan so sánh dexamethasone phối hợp laser với laser đơn thuần [46]. Có sự cải thiện thị lực ở thời điểm 1-9 tháng ở nhóm dexamethasone phối hợp laser so với nhóm laser đơn thuần, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 12 tháng. Biến chứng tăng nhãn áp ở nhóm dexamethasone phối hợp laser cao hơn so với nhóm laser đơn thuần (20% so với 1.6%).

1.5.8.3. Sử dụng kết hợp kháng VEGF

Faghihi so sánh 1.25 mg bevacizumab (trung bình 2.23 lần tiêm/bệnh nhân) với 1.25 mg bevacizumab + 1 lần điều trị laser (trung bình 2.49 lần tiêm/bệnh nhân). Sau 6 tháng, các tác giả thấy cả 2 nhóm đều có cải thiện thị lực, nhưng không thấy có khác biệt rõ ràng [78],[79],[80],[96].

READ-2 (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes study), so sánh ranibizumab (0.5 mg), ranibizumab phối hợp với laser và laser đơn thuần. Tại thời điểm 6 tháng, thị lực cải thiện có ý nghĩa ở nhóm ranibizumab đơn thuần so với nhóm laser đơn thuần và nhóm ranibizumab phối hợp laser. Việc bổ xung laser với điều trị ranibizumab không giúp cải thiện thị lực [90],[91].

REVEAL so sánh ranibizumab (0.5 mg) với ranibizumab bổ xung laser và điều trị laser đơn thuần. Tại thời điểm 12 tháng, cả 2 nhóm điều trị bằng ranibizumab cho kết quả thị lực cải thiện hơn so với nhóm điều trị bằng laser đơn thuần [97].

RESTORE thiết kế nhóm nghiên cứu tương tự READ-2 (ranibizumab (0.5 mg), laser và ranibizumab phối hợp laser); kết quả được đánh giá tại thời điểm 12 tháng. Ranibizumab cải thiện thị lực, với laser bổ xung không có hiệu quả. Kết quả nghiên cứu kéo dài 2 năm cho thấy kết quả tương tự [92].

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

Nghiên cứu của Hoàng Thị Phúc, Nguyễn D. Anh & CS 2010.

Điều trị laser phù hoàng điểm 7 mắt. Kết quả điều trị laser khu trú vùng hoàng điểm sau 3 tháng cả 5 mắt phớt hốt, 2 trường hợp cần lại phớt hoàng điểm rút sau 6 tháng. 3 mắt thị lực tăng, 4 mắt thị lực không đổi.

Nghiên cứu của Hoàng Thị Phúc, Vũ. T. Anh năm 2012: điều trị laser 65 mắt. Thể phù hoàng điểm khu trú: 46 mắt (59,7%); thể phù hoàng điểm lan toả 14 mắt (18,2%); thể phù hoàng điểm dạng nang 5 mắt (6,5%); thể phù hoàng điểm hỗn hợp 12 (15,6%).

Kết quả điều trị laser sau 1 tháng: kết quả tốt 81,5%. (kết quả cao nhất ở nhóm phù khu trú 97%, thấp nhất ở nhóm phù dạng nang 33,3%). Kết quả không đạt: 18,5%. (kết quả ở nhóm dạng nang 66,6%, nhóm lan toả 41,7%, nhóm hỗn hợp 40%).

Kết quả thị lực: thị lực tăng 54 mắt (10/10: 2 mắt), 4 mắt thị lực không đổi, 7 mắt thị lực giảm và không gặp biến chứng [4].

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 $\geq 20/400$.
- 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 $\leq 10\%$.

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 dị ứng với fluorescein.
- 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, cấp, lệ) sẽ được điều trị viêm nhiễm ổn định mới được đưa vào nhóm nghiên cứu.

+ Bệnh lý võng mạc, hoàng điểm:

- Bệnh võng mạc ĐTD giai đoạn chưa tăng sinh nặng hoặc bệnh võng mạc ĐTD 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 có thể dẫn tới ảnh hưởng tới khả năng phục hồi thị lực.

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:

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

Trong đó:

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

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

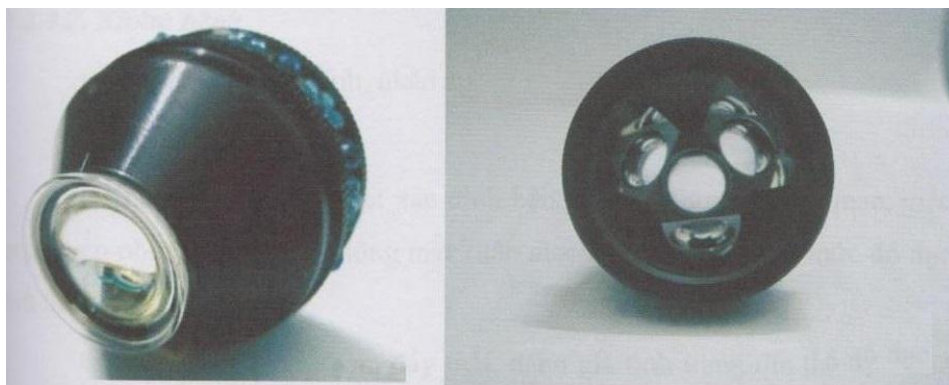
$p_2 = 0,50$: ước tính tỷ lệ thị lực $\geq 20/40$ sau can thiệp (tỷ lệ ước tính trước đó của DRCR-net 2007)

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

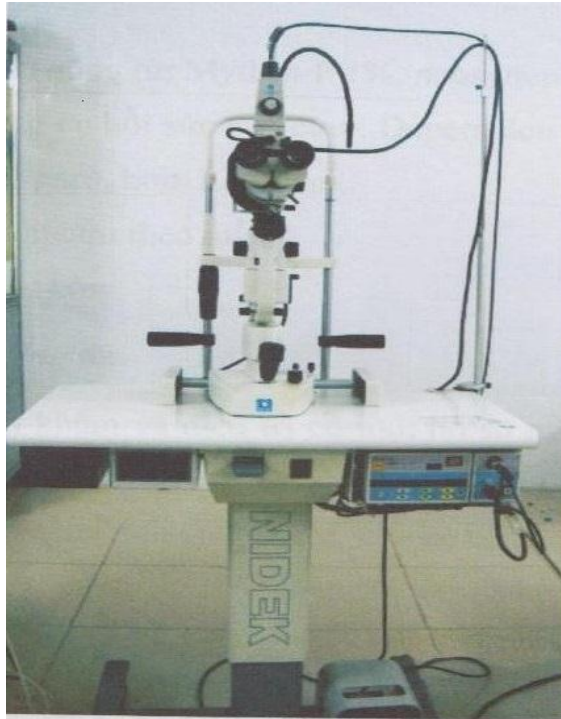
- Bảng đo thị lực ETRDS, bộ kính thử
- Nhãn áp kế Goldmann
- Thuốc giãn đồng tử Mydrin-P
- Sinh hiển vi khám bệnh Inami
- Kính soi đáy mắt đảo ngược
- Kính tiếp xúc Goldman 1 mặt gương và 3 mặt gương
- Kính tiếp xúc Volk Centralis (sử dụng trong laser hoàng điểm)



Hình 2.1 Kính Volk QuardAspheric Hình 2.2 Kính Goldman 3 mặt gương

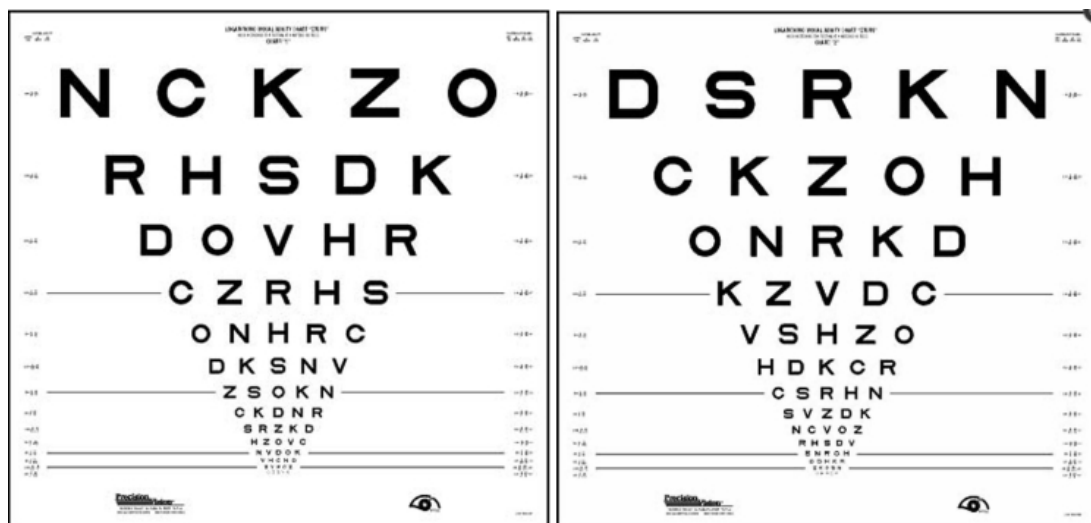
- Máy chụp mạch huỳnh quang, thuốc Fluorescein 20%
- Máy OCT: Cirrus HD OCT (Carl Zeiss, Germany)

- Laser 532 nm: Nidek YL-300 tần số kép neodmium: yttrium-aluminum-garnet (NeoD-YAG): D315-532 L8 YL DIN (Nidex Inc., Tokyo, Japan), là loại laser vàng-xanh bước sóng 532nm.



Hình 2.3: Máy laser 532 nm Nidek YL-300

- Hồ sơ theo dõi nghiên cứu (phụ lục 3)



Hình 2.4: Bảng thị lực chuẩn ETDRS

2.2.4. Nội dung nghiên cứu

2.2.4.1. *Thăm khám bệnh nhân:*

* Hỏi bệnh:

- Lý do đến khám, các biểu hiện của bệnh (nhìn mờ, biến dạng, nhìn khó, quầng đen trước mắt...) thời gian mắc bệnh, quá trình điều trị, kết quả điều trị.

- Bệnh sử: thời gian phát hiện đái tháo đường, thuốc điều trị đái tháo đường, thể đái tháo đường, các bệnh toàn thân khác.

* Khám lâm sàng

- Mọi bệnh đều được đo thị lực theo bảng ETDRS, chỉnh kính thường quy. Trong nghiên cứu chúng tôi chia nhóm thị lực nghiên cứu thành 3 mức như sau: (theo phân loại của WHO 1997)

. $\geq 20/25$ (8/10)

. Từ 20/50 (4/10) - $< 20/25$

. Từ 20/400 (ĐNT 3 m) - $< 20/50$

Thị lực hệ Snellen sẽ được quy đổi từ thị lực ETDRS [119], tương ứng với các mức:

. ≥ 80 chữ

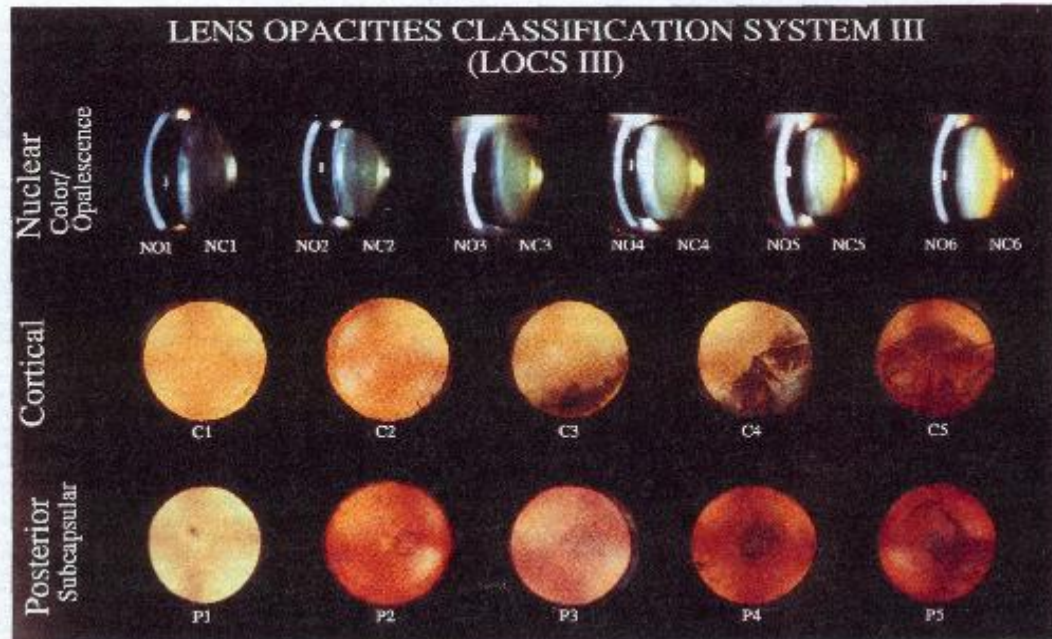
. Từ 65 - < 80 chữ

. Từ 24 - < 65 chữ

- Đo nhãn áp với nhãn áp kế Goldmann

- Khám bán phần trước bằng sinh hiển vi: giác mạc, thể thủy tinh, đồng tử.

Trên bệnh nhân còn thể thủy tinh, đánh giá mức độ đục thể thủy tinh theo Lens Opacities Classification System III [120].



Hình 2.5: Bảng chuẩn phân chia độ đục thể thủy tinh LOC III. NO1 đến NO6 và NC1 đến NC6 là đục nhân và đục vỏ nhân, C1 đến C5 là đục vỏ, P1 đến P5 là đục dưới vỏ sau - tổn thương đục thể thủy tinh điển hình trong bệnh ĐTB

- Khám bán phần sau bằng sinh hiển vi và kính tiếp xúc Goldmann sau khi đã nhỏ giãn đồng tử

* Khám cận lâm sàng:

- Chụp mạch huỳnh quang:

+ Tại thời điểm thăm khám: phát hiện phù hoàng điểm dạng nang, hình thái hoàng điểm thiếu máu, xác định vùng dò huỳnh quang và các tổn thương võng mạc phối hợp khác.

+ Sau laser 6 tháng, 12 tháng: xác định biến chứng xơ hóa dưới võng mạc, tân mạch hắc mạc, sẹo laser lan rộng.

- Làm OCT: tại thời điểm trước điều trị; sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng.

+ Dùng chương trình Cross-sectional scan 6 lines để chẩn đoán hình thái phù hoàng điểm

+ Dùng chương trình Fast macular scan 6mm để lập bản đồ vùng phù (8 vùng trung tâm theo ETDRS), hỗ trợ định vị vùng võng mạc cần làm laser trong hình thái phù khu trú.

+ Định lượng mức độ phù bằng chỉ số: độ dày võng mạc trung tâm

- Siêu âm mắt: đánh giá tổn thương dịch kính võng mạc, đo trực nhãn cầu.

* Khám toàn thân:

- Các bệnh toàn thân và tổn thương do đái tháo đường: tăng huyết áp, suy thận, tổn thương chi dưới do đái tháo đường.

- Các xét nghiệm về ĐTDĐ: đường máu, protein niệu, HbA_{1C}

2.2.4.2. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định dựa vào các triệu chứng sau:

Khám võng mạc vùng trung tâm: đặt kính tiếp xúc Goldmann, sử dụng đèn khe hẹp, cường độ ánh sáng tối đa.

Qua đó xác định được phù hoàng điểm dựa theo tiêu chuẩn của ETDRS

1) Võng mạc dày lên trong vùng 500 μm từ điểm trung tâm.

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

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

Sau đó, kết hợp với chụp mạch huỳnh quang và OCT để phân loại hình thái và các tổn thương phối hợp:

- Phân loại phù hoàng điểm:

+ Phù hoàng điểm khu trú: võng mạc vùng hoàng điểm dày lên hình vòng cung, vùng phù này được giới hạn bởi xuất tiết cứng hình vòng cung.

+ Phù hoàng điểm lan tỏa: võng mạc vùng hoàng điểm dày lên, lan tỏa toàn bộ hậu cực.

+ Phù hoàng điểm dạng nang: dịch tích trong võng mạc vùng hoàng điểm, tạo nên những khoang dạng nang, có thể nhìn thấy trên soi đáy mắt và chụp mạch huỳnh quang.

- Tổn thương phối hợp:

+ Xuất tiết cứng: trong vòng 500 μm từ điểm trung tâm hay ngoài vùng hoàng điểm

+ Dò dịch và vi phình mạch

- Theo dõi đánh giá qua các lần thăm khám trước, sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng.

2.2.4.3. Điều trị laser

- Chuẩn bị bệnh nhân: giải thích cho bệnh nhân các lợi ích và nguy cơ của điều trị laser, ký giấy cam đoan trước khi tiến hành laser cho bệnh nhân.

- Tiến hành laser: laser được làm trong phòng tối, kín có phân cách riêng biệt. 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.

Chỉ định điều trị:

- Phù khu trú: chiếu tia laser trực tiếp vùng phù
- Phù lan tỏa 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.

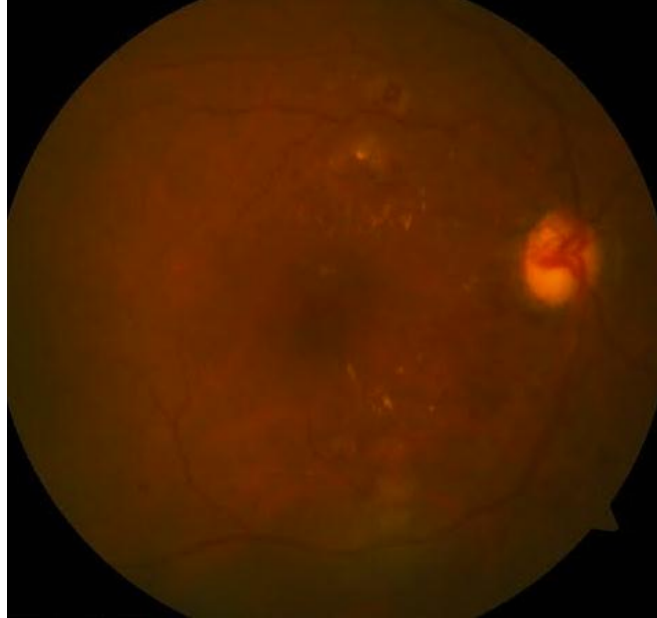
Các thông số laser:

Các thông số của laser được trình bày trong bảng 2.1

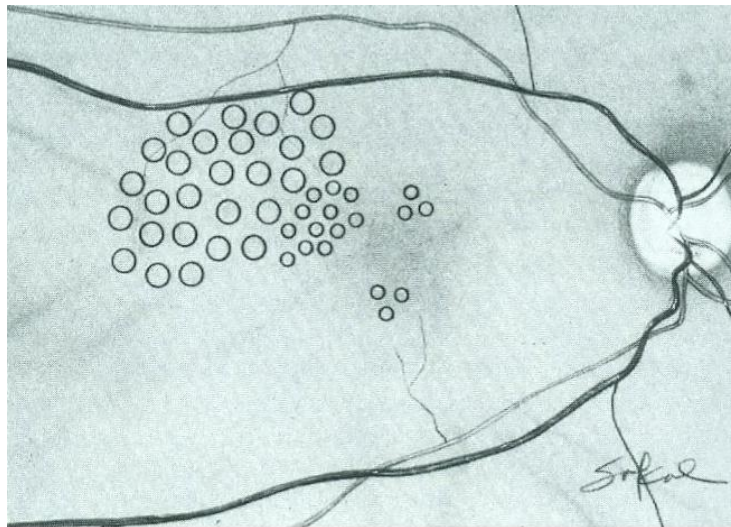
**Bảng 2.1. Các thông số kỹ thuật laser quang đông vùng hoàng điểm
(theo ETDRS [30])**

	Kích thước vết đốt (μm)	Thời gian xung (sec)	Năng lượng (mW)	Cường độ	Số vết đốt	Vị trí vùng đốt
Laser trực tiếp	50-100	0,05-0,1	50	làm trắng/sẫm vi phình mạch	bao quanh vùng dò vi phình mạch	cách điểm trung tâm 50-3000 μm 300-500 μm nếu TL<5/10 hoặc laser lần 2
Laser dạng lưới cải tiến	50-200	0,05-0,1	10	trắng nhạt	bao quanh VM phù và mao mạch thiếu tưới máu	cách điểm trung tâm 50-3000 μm cách gai thị 500 μm

Sau khi hoàn thành laser, nhẹ nhàng tháo kính, kiểm tra tình trạng giác mạc và mắt của bệnh nhân. Ghi nhận các thông số laser và các biến chứng sau laser.



Hình 2.6: Hình ảnh võng mạc laser ngay sau điều trị laser khu trú



Hình 2.7: Sơ đồ laser dạng lưới cải tiến của Olk, với laser dạng lưới vùng võng mạc dày lên và/hoặc vùng thiếu tưới máu, với các nốt laser trực tiếp kích thước 100 μm bổ xung vào vùng vi phình mạch có dò dịch (theo Olk, *Ophthalmology* 1990;97:1101-1103)

2.2.4.4. **Đánh giá kết quả:**

Các đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

- Tuổi, giới
- Thời gian mắc
- Thể phù hoàng điểm
- Đặc điểm thị lực ban đầu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu
- Thể ĐTĐ, tỷ lệ HbA1c

Theo dõi đánh giá so sánh với lần khám ban đầu: sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng.

Các thông số: thị lực ETRDS, độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT.

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

*** 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 tới giảm thị lực

Biến chứng được ghi nhận: trật giác mạc, đau nhức mắt sau laser không có trật giác mạc, laser vào fovea, sẹo laser lan rộng vào fovea, tân mạch hắc mạc.

Kết quả đánh giá trên thực thể lâm sàng: là kết quả tham khảo

- Giảm vi phình mạch vùng hoàng điểm
- Giảm hoặc hết xuất tiết cứng vùng hoàng điểm

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.

Biên 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

Để xác định biên chứng muộn, cần chụp mạch huỳnh quang sau 6 tháng để kiểm tra

Nếu không đạt kết quả, sau 3 tháng tiến hành thăm dò lại theo quy trình ban đầu, xem xét điều trị laser lần thứ 2 khi có xuất hiện vi phình mạch và dò dịch mới xuất hiện.

Nếu 6 tháng sau điều trị lần thứ 2 không đạt kết quả: điều trị thất bại.

2.2.5. Xử lý số liệu

Các số liệu nhận xét được ghi chép vào bệnh án nghiên cứu, sau đó được tập hợp và xử lý theo thuật toán thống kê y học, 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.

Biên 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 ĐTD, thời gian mắc ĐTD, biến chứng được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu:

- Nghiên cứu được sự thông qua của Hội đồng giáo sư chấm thi đề cương nghiên cứu của nghiên cứu sinh, trường Đại học Y Hà Nội.

- Nghiên cứu được sự đồng ý của Hội đồng giáo sư phúc khảo đề cương nghiên cứu của Bộ môn Mắt và sự đồng ý của Ban Giám đốc Bệnh viện Mắt Trung ương.

- Nhóm nghiên cứu đã giải thích lợi ích và các nguy cơ có thể xảy ra trong quá trình điều trị và được sự đồng ý của bệnh nhân và người nhà bệnh nhân trước khi khám bệnh và làm laser (có ký giấy cam kết).

CHƯƠNG 3

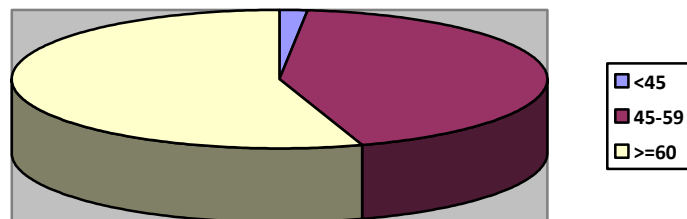
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

Bệnh nhân có độ tuổi từ 39 - 80 tuổi, trong đó 43,1% số bệnh nhân dưới 60 tuổi, là lứa tuổi lao động.



Biểu đồ 3.1. Phân bố độ tuổi bệnh nhân

3.1.2. Phân bố theo giới

Bảng 3.1. Phân bố theo giới

Giới	N	%
Nam	24	37,5
Nữ	40	62,5
Tổng	64	100

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, bệnh nhân nữ chiếm ưu thế chiếm tới 62,5% (40/64)

3.1.3. Phân bố theo typ ĐTĐ

Bảng 3.2. Phân bố theo typ ĐTĐ

Số bệnh nhân	Typ ĐTĐ	Phụ thuộc insulin (typ I)	Không phụ thuộc insulin (typ II)
	n		24
Tỷ lệ%		37,5%	62,5%

Tỷ lệ mắc ĐTĐ typ II cao hơn, trong nhóm ĐTĐ typ I không có trường hợp nào mắc ĐTĐ sớm (trước 30 tuổi)

3.1.4. Phân bố theo thời gian phát hiện ĐTĐ

Bảng 3.3. Phân bố theo thời gian phát hiện ĐTĐ

Số bệnh nhân	Thời gian	≤ 5 năm	5 - ≤ 10 năm	10 - ≤ 15 năm	> 15 năm
	n		1	37	20
Tỷ lệ%		1,6	57,4	31,2	9,38

Thời gian phát hiện ĐTĐ phần lớn trong khoảng 5-10 năm, với trung bình là 9,6 năm. Thời gian lâu nhất là 18 năm, chưa có bệnh nhân nào trong nhóm nghiên cứu mắc ĐTĐ trước 5 năm.

3.1.5. Phân bố theo tỷ lệ HbA1c

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ HbA1c trung bình là 7,92%, trong đó 12/64 bệnh nhân có tỷ lệ HbA1c $\leq 7\%$ (chiếm 18,75%), số còn lại có tỷ lệ $7\% < \text{HbA1c} \leq 10\%$.

Bảng 3.4: Mối liên quan giữa tỷ lệ HbA1c với thể phù hoàng điểm

HbA1c \ Thể	$\leq 7,0$		7,1-10		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Dạng nang	0	0	7	100	7	100	0,021
Lan tỏa	0	0	18	100	18	100	
Khu trú	21	25,0	63	75,0	84	100	
Tổng	21	19,3	88	80,7	109	100	

Nếu tính theo số mắt, gần như tất cả 12 bệnh nhân có tỷ lệ HbA1c $\leq 7\%$ đều xuất hiện phù khu trú một mắt hoặc hai bên, trong khi số mắt có thể phù lan tỏa hoặc dạng nang đều nằm trong nhóm có tỷ lệ HbA1c cao. Trong nhóm tỷ lệ HbA1c $\leq 7\%$ 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. Như vậy sự khác biệt về thể phù hoàng điểm giữa nhóm có tỷ lệ HbA1c $\leq 7\%$ với nhóm $7\% < \text{HbA1c} \leq 10\%$ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,021$.

3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA PHÙ HOÀNG ĐIỂM

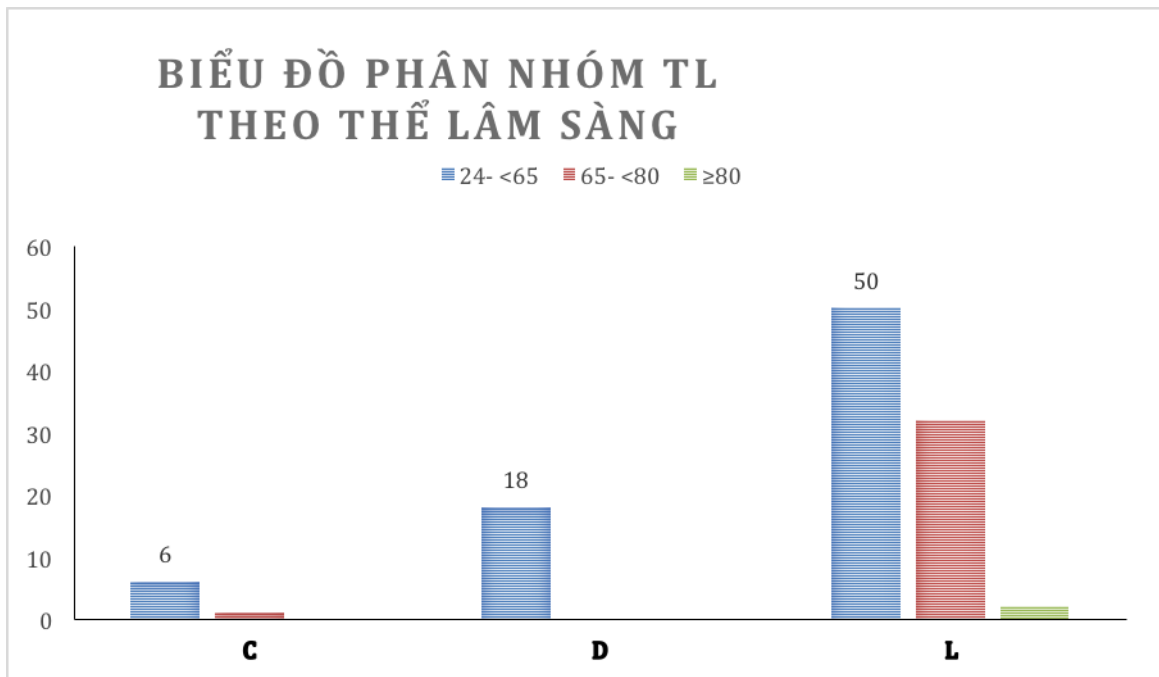
3.2.1. Phân bố theo tình trạng thị lực bắt đầu nghiên cứu

Bảng 3.5: Phân bố thị lực theo thể lâm sàng

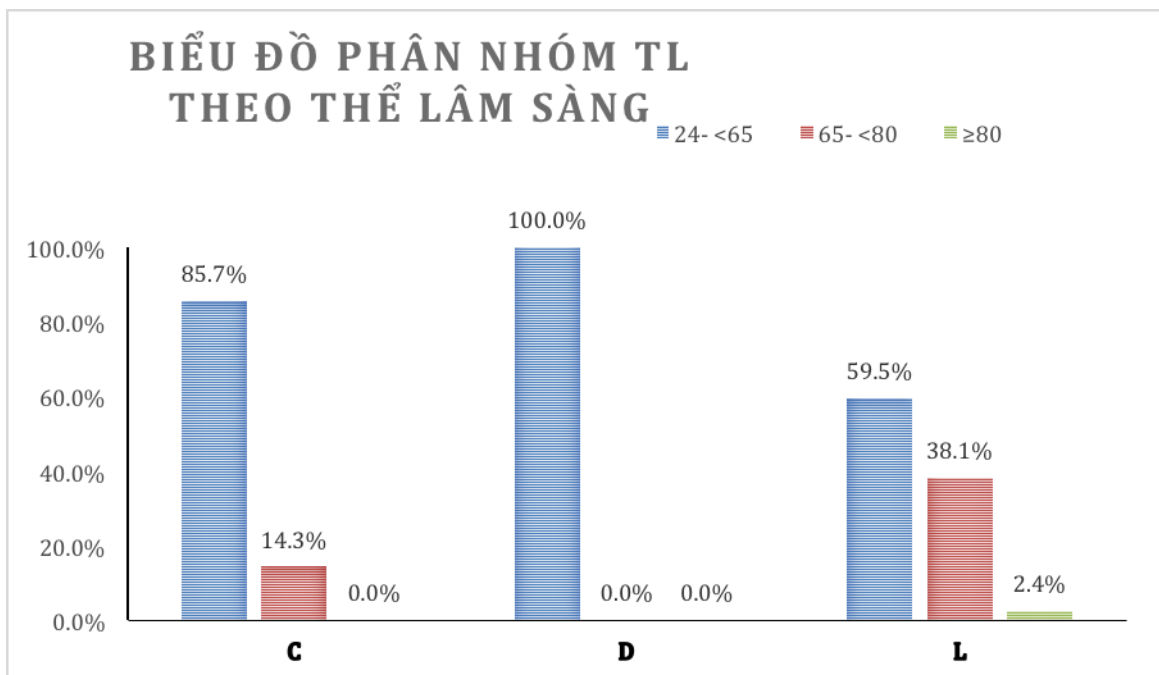
Thị lực \ Thể phù HĐ	24- <65		65- <80		≥80		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dạng nang	6	85,7	1	14,3	0	0	7	100
Lan tỏa	18	100	0	0	0	0	18	100
Khu trú	50	59,5	32	38,1	2	2,4	84	100
Tổng	74	67,9	33	30,3	2	1,8	109	100

Thị lực được chia theo các mức độ như sau: theo phân loại thị lực của WHO

- ≥ 80 chữ ETDRS (tương đương 20/25)
- . 65 - < 80 chữ (tương đương 20/50 - <20/25)
- . 24 - < 65 chữ (tương đương 20/400 - <20/50)



Biểu đồ 3.2.a: Phân bố thị lực ban đầu theo từng thể lâm sàng (số mắt)



Biểu đồ 3.2.b: Phân bố thị lực ban đầu theo từng thể lâm sàng (tỷ lệ%)

3.2.2. Thời gian xuất hiện nhìn mờ

Bảng 3.6: Thời gian xuất hiện nhìn mờ

Số mắt \ Thời gian		≤ 1 tháng	1- ≤ 6 tháng	6 - ≤ 12 tháng	> 12 tháng
	n (Tỷ lệ%)		18 (16,5%)	64 (58,7%)	19 (17,4%)
Thể phù HĐ	Khu trú	8 (7,4%)	55 (50,5%)	21 (19,26%)	0 (0%)
	Lan tỏa	0 (0%)	2 (1,83%)	12 (11%)	4 (3,66%)
	Dạng nang	0 (0%)	0 (0%)	3 (2,74%)	4 (3,66%)
Tổng		109 (100%)			

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

Bảng 3.7: 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

Không có trường hợp nào đục thể thủy tinh mức độ P4, nhưng sau 1 năm, có 2 mắt tiến triển thành P4, nên đã được phẫu thuật thay thể thủy tinh nhân tạo thành công.

3.2.4. Thể phù hoàng điểm:

Bảng 3.8: Phân bố tỷ lệ thể phù hoàng điểm

Thể	Số mắt	Tỷ lệ (%)
Phù dạng nang	7	6,4
Phù lan tỏa	18	16,5
Phù khu trú	84	77,1
Tổng	109	100

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:

Bảng 3.9: Phân bố mắt tổn thương của bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Mắt tổn thương	Số bệnh nhân	%
1 mắt	19	29,7
2 mắt	45	70,3
Tổng	64	100

Trong đó có 2 bệnh nhân mắt còn lại bị glôcôm tân mạch, 5 bệnh nhân mắt còn lại bị bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh. Trong số bệnh nhân có phù hoàng điểm hai mắt, 36 bệnh nhân có phù khu trú cả hai mắt, 3 bệnh nhân có phù lan tỏa cả hai mắt, 1 bệnh nhân có phù dạng nang cả hai mắt.

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. Vì số mắt của dạng nang và lan tỏa ít ($n < 30$), nên gộp chung lại để so sánh với nhóm phù khu trú.

Bảng 3.10: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 1 tháng điều trị (T1) của bệnh nhân nghiên cứu

Thời gian Thể	T0		T1		Thay đổi giá trị trung bình (T1-T0)		Giá trị p
	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD	
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	41,20	10,83	46,80	12,98	5,60	7,95	0,0001
Khu trú (n=84)	57,56	13,89	66,37	10,20	8,81	7,41	0,0001
Tổng	53,81	14,90	61,88	13,63	8,07	7,62	0,0001

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

Bảng 3.11: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 3 tháng điều trị (T3) của bệnh nhân nghiên cứu

Thời gian Thể	T0		T3		Thay đổi giá trị trung bình (T3-T0)		Giá trị p
	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD	
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	41,20	10,83	49,08	11,66	7,88	8,76	0,0001
Khu trú (n=84)	57,56	13,89	66,27	10,53	8,71	7,81	0,0001
Tổng	53,81	14,90	62,33	12,97	8,52	8,00	0,0001

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

Bảng 3.12: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 6 tháng điều trị (T6) của bệnh nhân nghiên cứu

Thời gian Thể	T0		T6		Thay đổi giá trị trung bình (T6-T0)		Giá trị p
	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD	
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	41,20	10,83	48,64	11,27	7,44	9,22	0,0001
Khu trú (n=84)	57,56	13,89	65,99	10,61	8,43	7,82	0,0001
Tổng	53,81	14,90	62,01	12,98	8,20	8,13	0,0001

Sau 6 tháng điều trị, thị lực chung tăng $8,20 \pm 8,13$ 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 ($8,43 \pm 7,82$ chữ) so với 2 nhóm còn lại ($7,44 \pm 9,22$ chữ) ($p < 0,0001$).

Bảng 3.13: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 9 tháng điều trị (T9) của bệnh nhân nghiên cứu

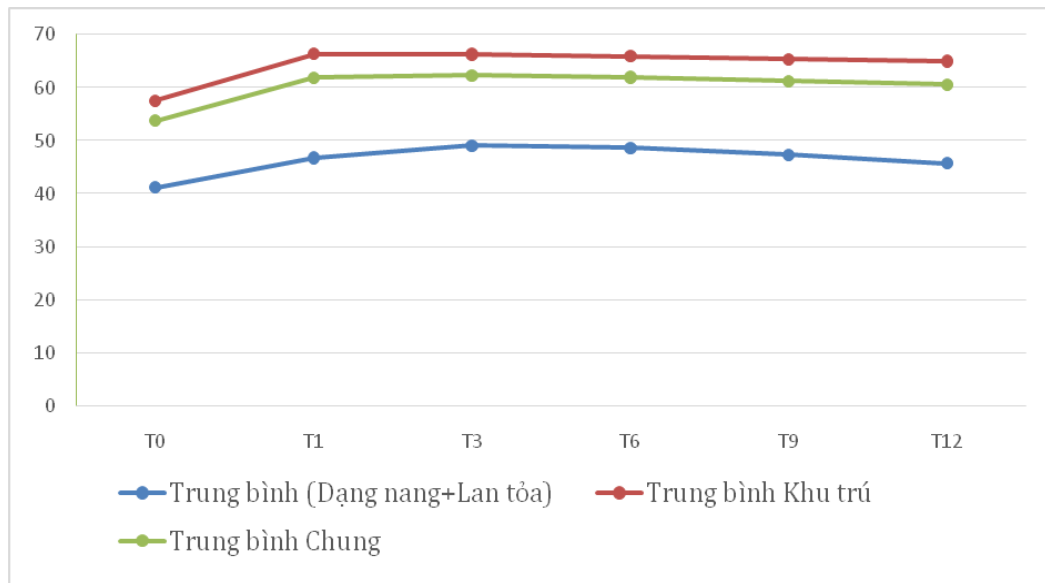
Thời gian Thể	T0		T9		Thay đổi giá trị trung bình (T9-T0)		Giá trị p
	Trung bình	sd	Trung bình	Sd	Trung bình	sd	
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	41,20	10,83	47,32	11,03	6,12	9,58	0,0001
Khu trú (n=84)	57,56	13,89	65,39	10,95	7,83	8,38	0,0001
Tổng	53,81	14,90	61,25	13,32	7,44	8,65	0,0001

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

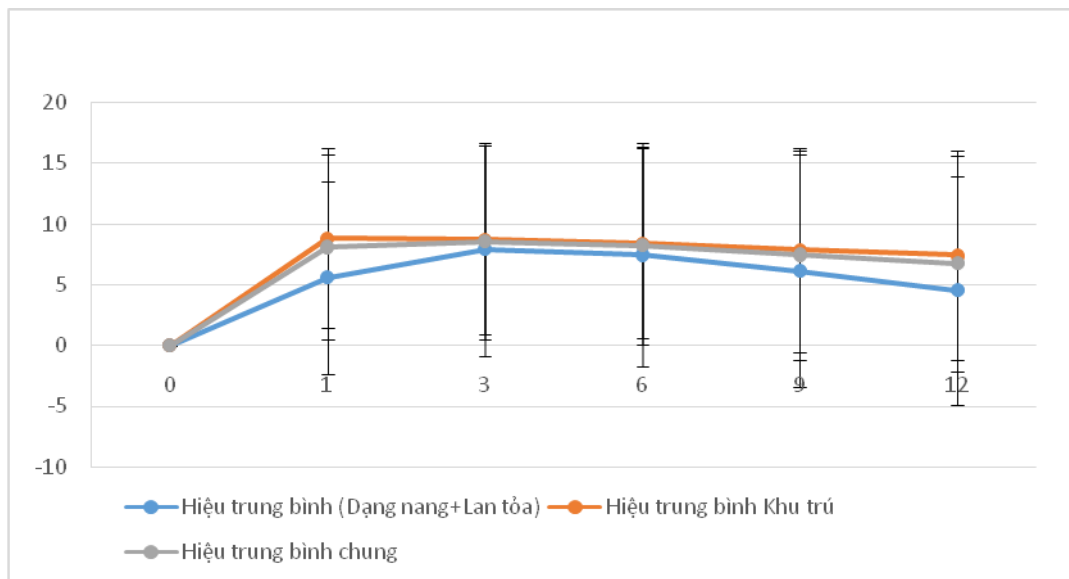
Bảng 3.14: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 12 tháng điều trị (T12) của bệnh nhân nghiên cứu

Thời gian Thể	T0		T12		Thay đổi giá trị trung bình (T12-T0)		Giá trị p
	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD	
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	41,20	10,83	45,72	10,18	4,52	9,41	0,0001
Khu trú (n=84)	57,56	13,89	64,96	10,97	7,40	8,64	0,0001
Tổng	53,81	14,90	60,55	13,47	6,74	8,86	0,0001

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



Biểu đồ 3.3: Thị lực chung, nhóm phù khu trú và 2 nhóm còn lại (tính bằng số chữ ETDRS) theo từng thời điểm.



Biểu đồ 3.4: Thay đổi thị lực chung và 2 phân nhóm

Qua biểu đồ 3.3 và 3.4, cho thấy thị lực chung cả 3 nhóm tăng ở từ tháng thứ nhất sau điều trị, đạt tối đa ở ngay tháng thứ nhất (nhóm phù khu trú) và ở tháng thứ 3 (nhóm phù lan tủa và dạng nang), giảm nhẹ ở các tháng tiếp theo.

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

Mức độ cải thiện thị lực được chia thành 5 mức (theo Klein [18])

- Rất tốt: tăng ≥ 15 chữ ETDRS
- Tốt: tăng 11 – 15 chữ
- Vừa: tăng 6 -10 chữ
- Ít cải thiện: tăng 1 – 5 chữ
- Xấu: không tăng hoặc giảm

Bảng 3.15: Sự thay đổi thị lực ETDRS trong quá trình theo dõi bệnh nhân chung (n=109)

Thay đổi TL	T1-T0		T3-T0		T6-T0		T9-T0		T12-T0	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 0	32	29,4	32	29,4	34	31,2	40	36,7	44	40,4
1-5	22	20,2	19	17,4	17	15,6	17	15,6	17	15,6
6-10	28	25,7	29	26,6	31	28,4	26	23,9	23	21,1
11-15	15	13,8	15	13,8	14	12,8	12	11,0	12	11,0
≥ 15	12	11,0	14	12,8	13	11,9	14	12,8	13	11,9
Tổng	109	100	109	100	109	100	109	100	109	100

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.



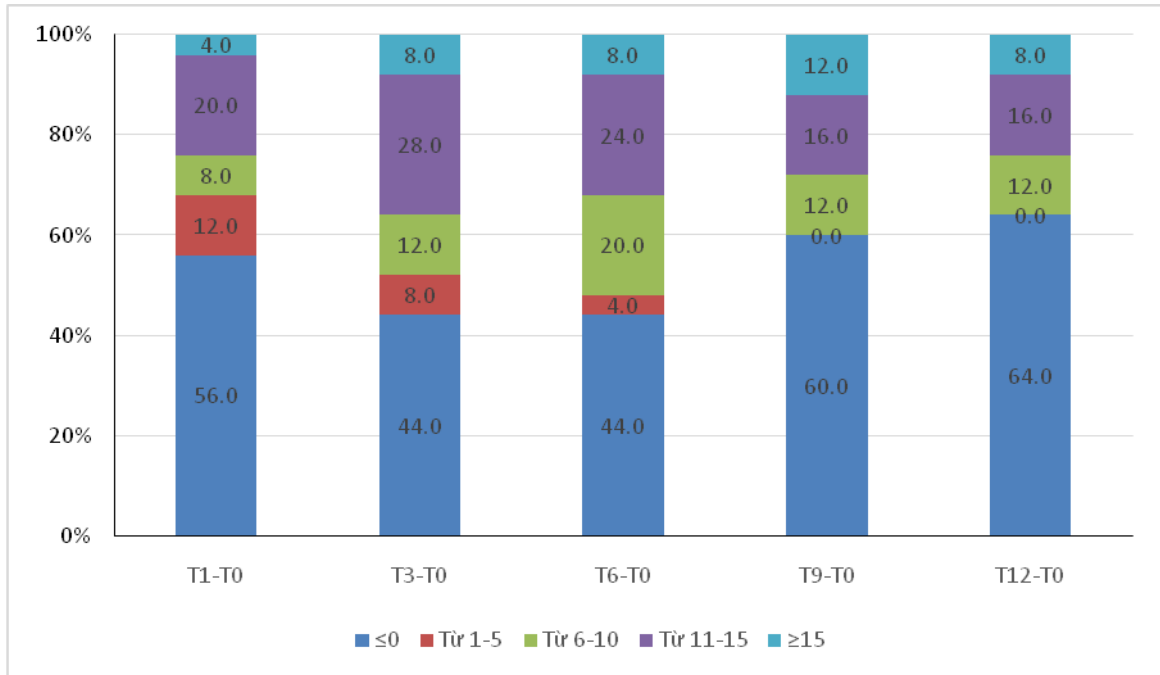
Biểu đồ 3.5: Thay đổi các mức thị lực chung cho cả 3 nhóm bệnh nhân

Bảng 3. 16: Sự thay đổi thị lực ETDRS trong quá trình theo dõi bệnh nhân hai thể phù hoàng điểm lan tỏa và dạng nang (n=25)

ETDRS \ Điểm thay đổi	T1-T0		T3-T0		T6-T0		T9-T0		T12-T0	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤0	14	56,0	11	44,0	11	44,0	15	60,0	16	64,0
1-5	3	12,0	2	8,0	1	4,0	0	0	0	0
6-10	2	8,0	3	12,0	5	20,0	3	12,0	3	12,0
11-15	5	20,0	7	28,0	6	24,0	4	16,0	4	16,0
≥15	1	4,0	2	8,0	2	8,0	3	12,0	2	8,0
Tổng	25	100	25	100	25	100	25	100	25	100

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.

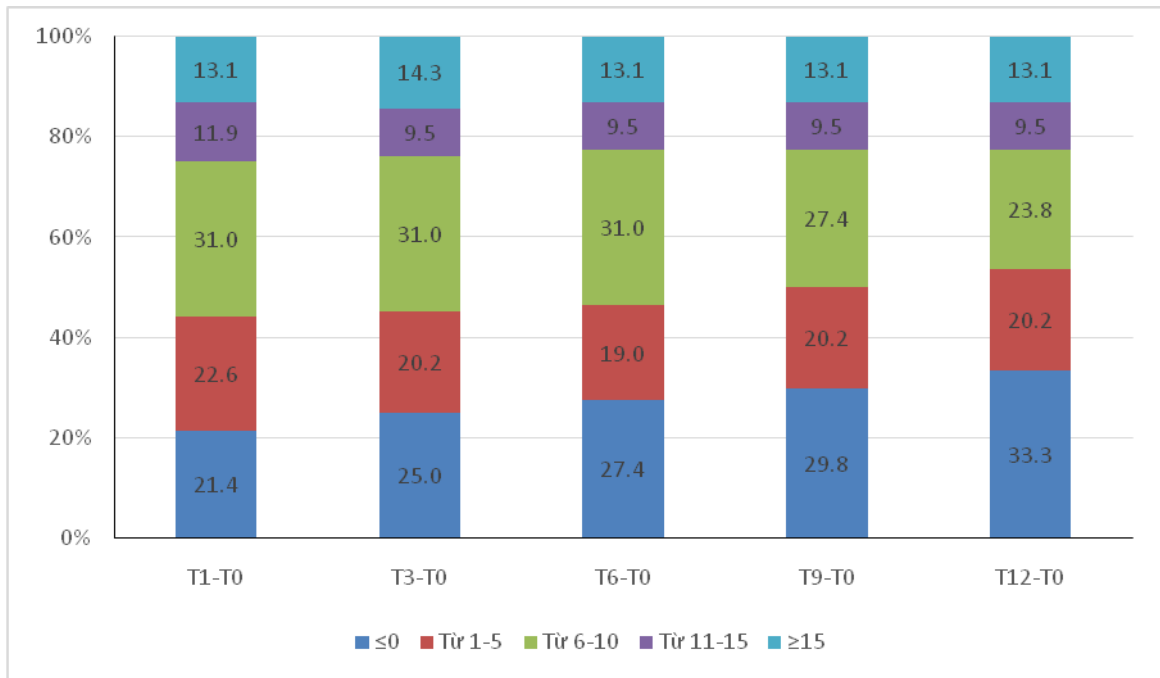


Biểu đồ 3.6: Thay đổi thị lực của nhóm phù lan tỏa và dạng nang

Bảng 3.17: Sự thay đổi thị lực ETDRS trong quá trình theo dõi bệnh nhân thể phù hoàng điểm khu trú (n=84)

ETDRS Điểm thay đổi	T1-T0		T3-T0		T6-T0		T9-T0		T12-T0	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤0	18	21,4	21	25,0	23	27,4	25	29,8	28	33,3
1-5	19	22,6	17	20,2	16	19,0	17	20,2	17	20,2
6-10	26	31,0	26	31,0	26	31,0	23	27,4	20	23,8
11-15	10	11,9	8	9,5	8	9,5	8	9,5	8	9,5
≥15	11	13,1	12	14,3	11	13,1	11	13,1	11	13,1
Tổng	84	100	84	100	84	100	84	100	84	100

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.



Biểu đồ 3.7: Thay đổi thị lực của nhóm phù khu trú

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

Độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT tính với đơn vị μm , 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.

Bảng 3.18: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 1 tháng điều trị (T1) của bệnh nhân nghiên cứu

Thể	OCT		T0		T1		Thay đổi giá trị trung bình (T1-T0)		Giá trị p
	Trung bình	Sd	Trung bình	sd	Trung bình	sd			
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	403,52	61,27	326,04	66,93	-77,48	69,45	0,0001		
Khu trú (n=84)	327,58	43,66	276,65	30,60	-50,92	33,41	0,0001		
Tổng	345,00	57,69	287,98	46,37	-57,02	45,34	0,0001		

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

Bảng 3.19: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 3 tháng điều trị (T3) của bệnh nhân nghiên cứu

Thẻ OCT	T0		T3		Thay đổi giá trị trung bình (T3-T0)		Giá trị p
	Trung bình	Sd	Trung bình	sd	Trung bình	sd	
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	403,52	61,27	321,12	62,92	-82,40	66,55	0,0001
Khu trú (n=84)	327,58	43,66	273,18	26,07	-54,40	35,43	0,0001
Tổng	345,00	57,69	284,17	42,57	-60,8	45,38	0,0001

Thời điểm tháng thứ 3, kết quả võng mạc giảm phù tốt hơn so với tháng thứ nhất ($60,8 \pm 45,38 \mu\text{m}$), trong đó nhóm khu trú giảm $54,4 \pm 35,43 \mu\text{m}$, 2 nhóm còn lại giảm $82,4 \pm 66,55 \mu\text{m}$.

Bảng 3.20: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 6 tháng điều trị (T6) của bệnh nhân nghiên cứu

Thể	OCT		T0		T6		Thay đổi giá trị trung bình (T6-T0)		Giá trị p
	Trung bình	Sd	Trung bình	sd	Trung bình	sd			
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	403,52	61,27	326,00	64,89	-77,52	66,23	0,0001		
Khu trú (n=84)	327,58	43,66	271,10	23,32	-56,48	37,47	0,0001		
Tổng	345,00	57,69	283,69	43,49	-61,31	46,18	0,0001		

Thời điểm tháng thứ 6, kết quả võng mạc giảm phù có xu hướng tốt hơn so với tháng thứ 3 ($61,31 \pm 46,18 \mu\text{m}$), trong đó nhóm khu trú giảm $56,48 \pm 37,47 \mu\text{m}$, 2 nhóm còn lại giảm $77,52 \pm 66,23 \mu\text{m}$. 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)

Bảng 3.21: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 9 tháng điều trị (T9) của bệnh nhân nghiên cứu

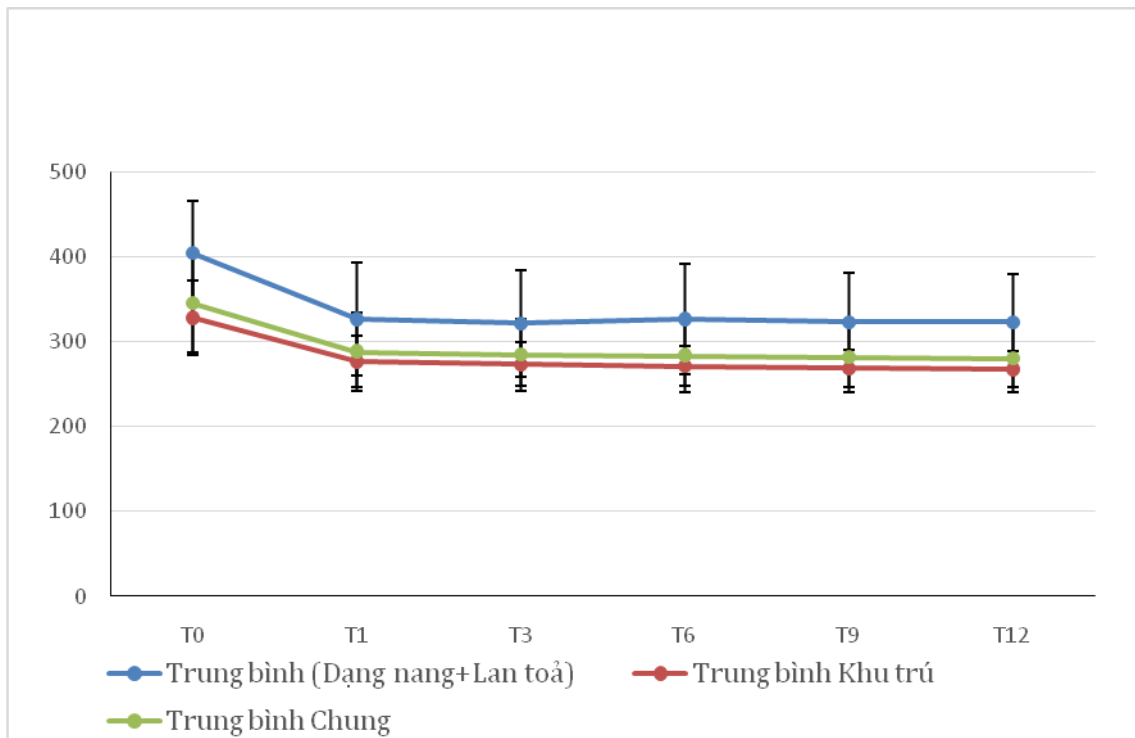
OCT Thể	T0		T9		Thay đổi giá trị trung bình (T9-T0)		Giá trị p
	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD	
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	403,52	61,27	322,60	58,58	-80,92	60,83	0,0001
Khu trú (n=84)	327,58	43,66	268,74	22,01	-58,84	36,90	0,0001
Tổng	345,00	57,69	281,09	40,65	-63,91	44,22	0,0001

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

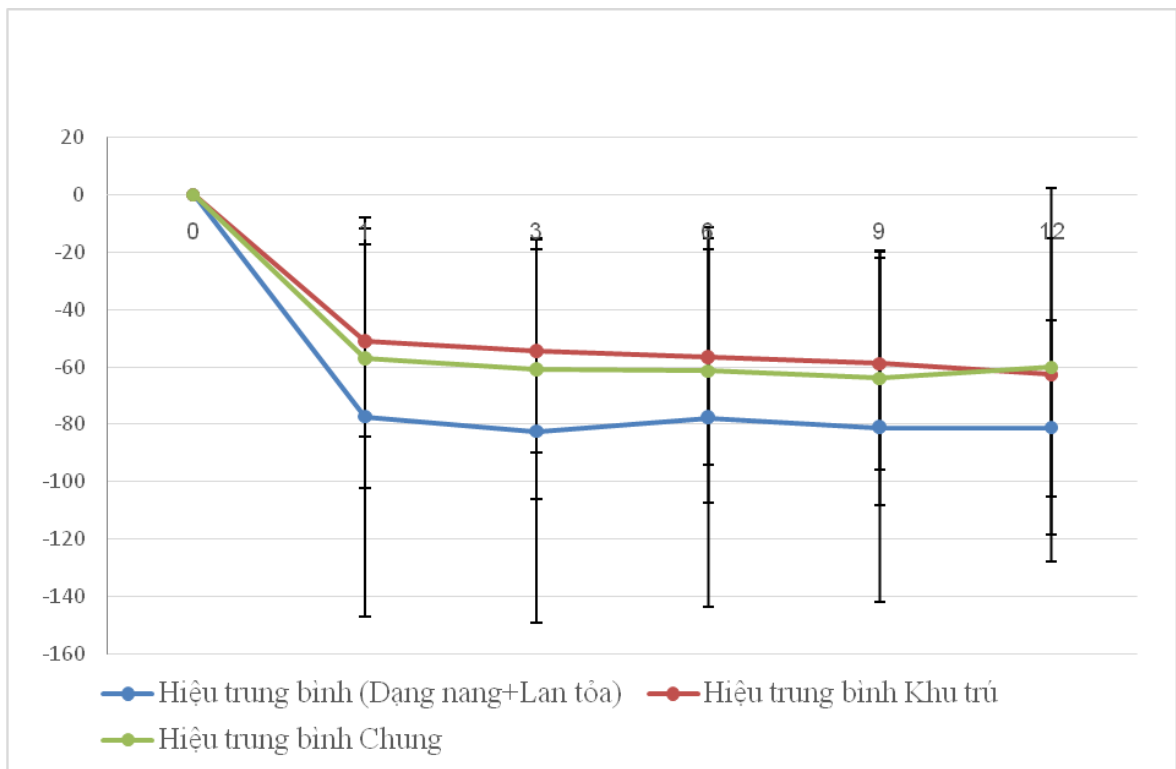
Bảng 3.22: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 12 tháng điều trị (T12) của bệnh nhân nghiên cứu

Thể OCT	T0		T12		Thay đổi giá trị trung bình (T12-T0)		Giá trị p
	Trung bình	SD	Trung bình	SD	Trung bình	SD	
Dạng nang + lan tỏa (n=25)	403,52	61,27	322,40	57,06	-81,12	62,61	0,0001
Khu trú (n=84)	327,58	43,66	267,36	20,86	-60,22	37,50	0,0001
Tổng	345,00	57,69	279,98	39,98	-65,01	45,05	0,0001

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

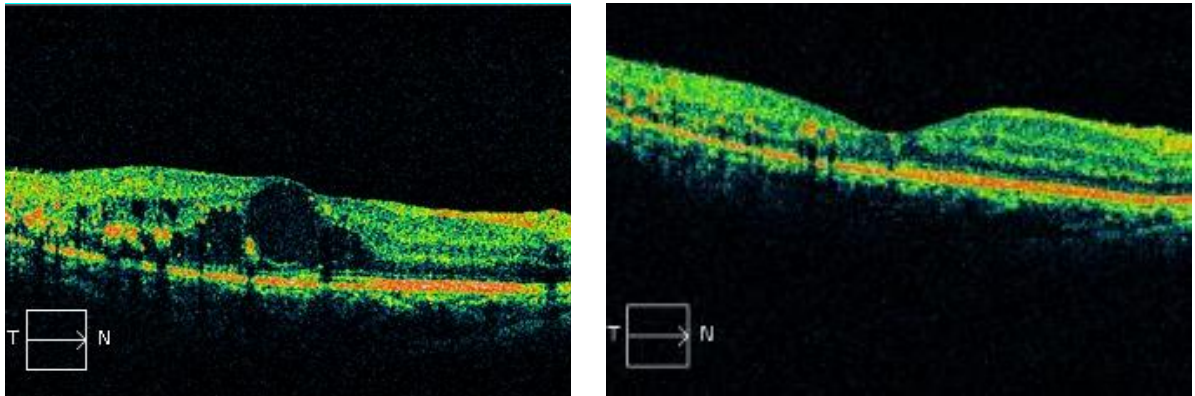


Biểu đồ 3.8: Độ dày võng mạc trung tâm trên OCT



Biểu đồ 3.9: Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm trên OCT

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.



Hình 3.1: Hình ảnh OCT trên mắt trước và sau điều trị laser 6 tháng

3.3.4. Biến chứng laser

Bảng 3.23: Biến chứng laser

Loại biến chứng	Số mắt	Tỷ lệ
Trợt biểu mô giác mạc	25	21,7%
Đau nhức sau laser	12	10,4%
Tân mạch hắc mạc	0	0%
Xơ hóa dưới võng mạc	0	0%

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

tron, 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 bên mắt 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. 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.

Các thông số laser chúng tôi đã sử dụng được mô tả ở bảng 3.23

Bảng 3.24: Kết quả thông số laser điều trị phù hoàng điểm

		Kích thước vết đốt (μm)	Thời gian xung (sec)	Năng lượng (mW)	Số vết đốt trung bình	Vị trí vùng đốt
Laser trực tiếp		50-100	0,05-0,1	50 -150	32 nốt (15-54)	các vi phình mạch gây dò dịch cách điểm trung tâm 500-3000 μm
Laser dạng lưới cải tiến	Laser lưới	50-200	0,05-0,1	50-100	60 nốt (45-100)	vùng võng mạc phù cách điểm trung tâm 500 - 3000 μm cách gai thị 500 μm

Laser trực tiếp bổ xung	50-100	0,05-0,1	50 -100	15 (10 -20) nốt	các vi phình mạch gây dò dịch cách điểm trung tâm 500-3000 μm
-------------------------	--------	----------	---------	-----------------	--

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.

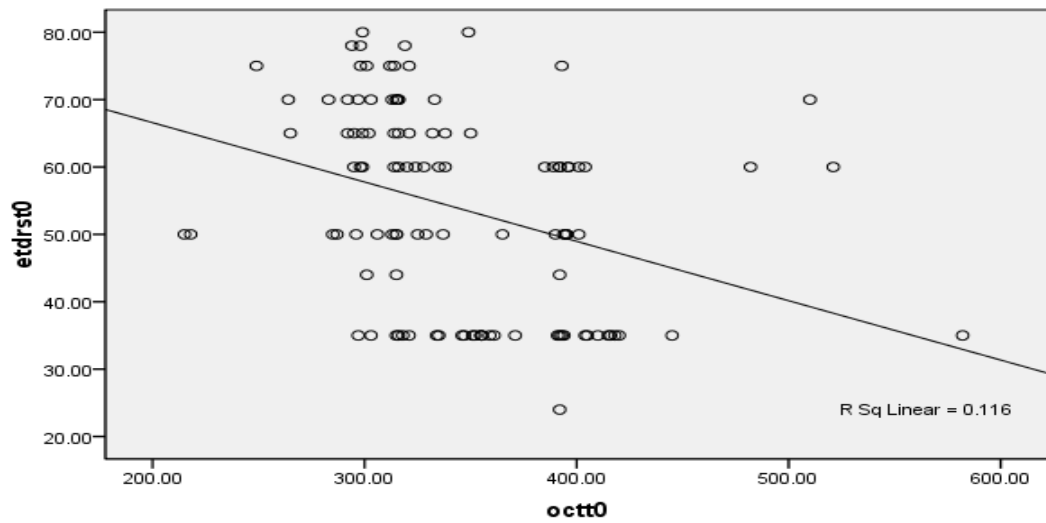
3.3.6. Môi tương quan giữa biến đổi về thị lực và độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT:

Bảng 3.25: Môi tương quan giữa biến đổi thị lực và OCT

	Thị lực ETRDS											
	T0		T1		T3		T6		T9		T12	
	R	p	R	p	r	P	R	P	P	R	p	
OCT	- 0,341	0,0001	- 0,193	0,044	- 0,147	0,127	- 0,204	0,034	- 0,220	0,021	- 0,257	0,007

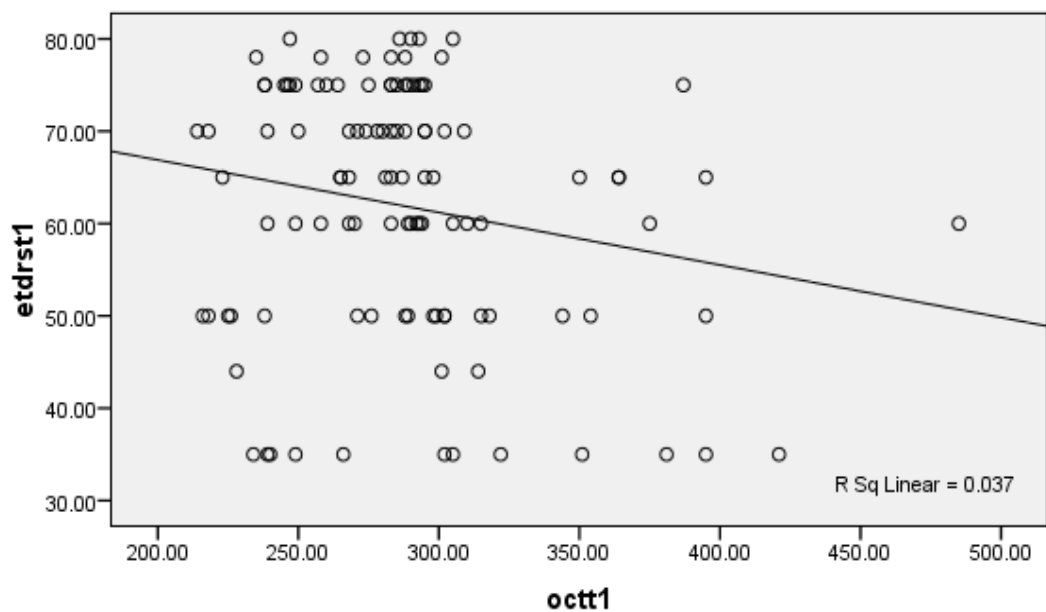
Môi tương quan giữa kết quả thị lực và OCT cho thấy không có môi tương quan chặt chẽ. Biến r cao nhất ở thời điểm trước điều trị 0,341 ($p < 0,0001$), thấp nhất sau 1 tháng điều trị 0,193 ($p < 0,044$).

Biểu đồ môi tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS theo thời gian.



Biểu đồ 3.10: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu

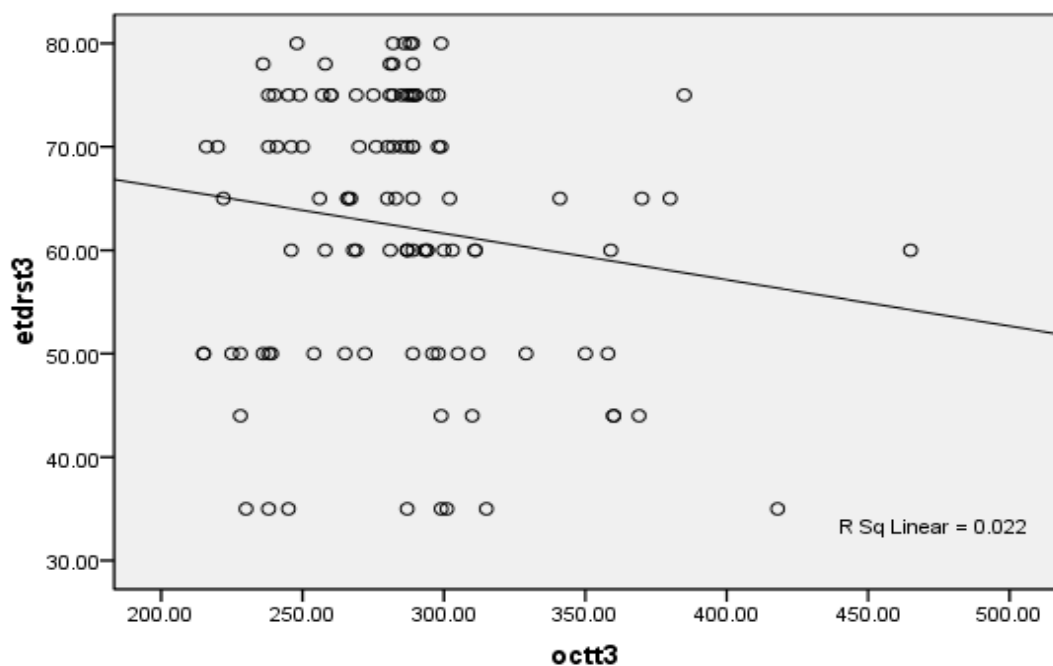
Qua phân bố ở biểu đồ 3.10 cho thấy, tương quan giữa thị lực và chiều dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT tại thời điểm trước điều trị chặt chẽ trong khoảng thị lực 60 – 70 điểm ETRDS, tương ứng với độ dày trên OCT trong khoảng 280 – 300 μm .



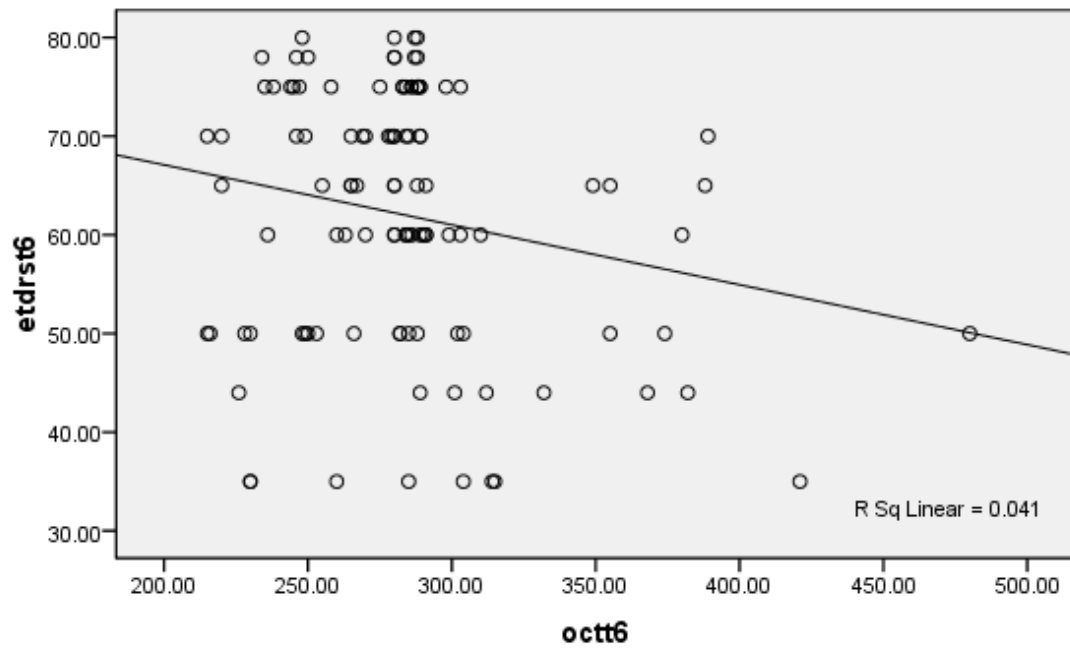
Biểu đồ 3.11: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 1

tháng sau điều trị

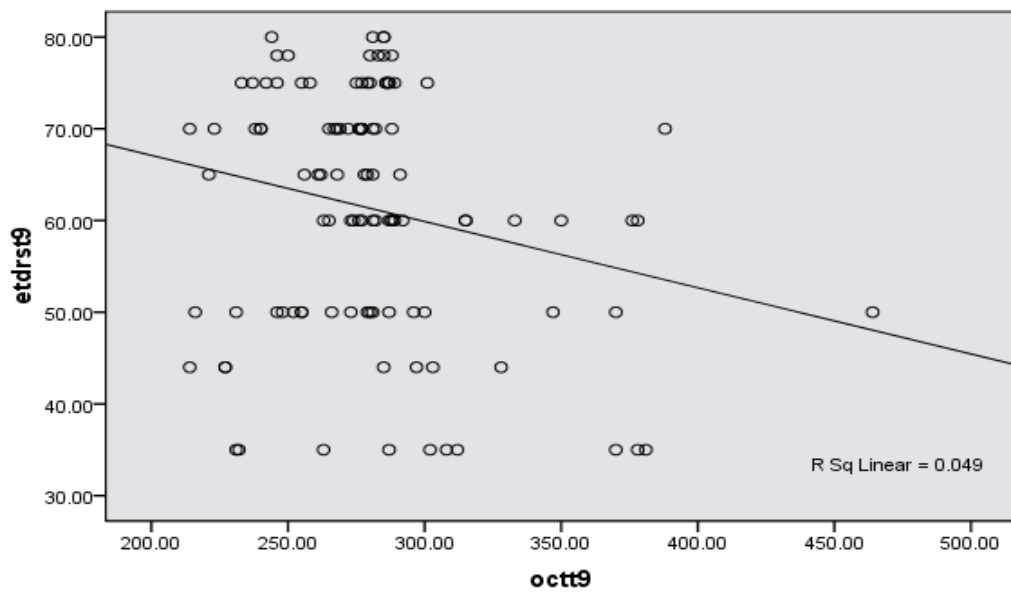
Ở thời điểm sau 1 tháng điều trị, qua biểu đồ 3.11 cho thấy đường tương quan đi ngang hơn, phản ánh xu thế tăng thị lực kèm với giảm chiều dày võng mạc trung tâm. Tương quan giữa thị lực và chiều dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT tại lúc này chặt chẽ trong khoảng thị lực 60 - 70 điểm ETDRS, tương ứng với độ dày trên OCT giảm đi trong khoảng 250 - 300 μm .



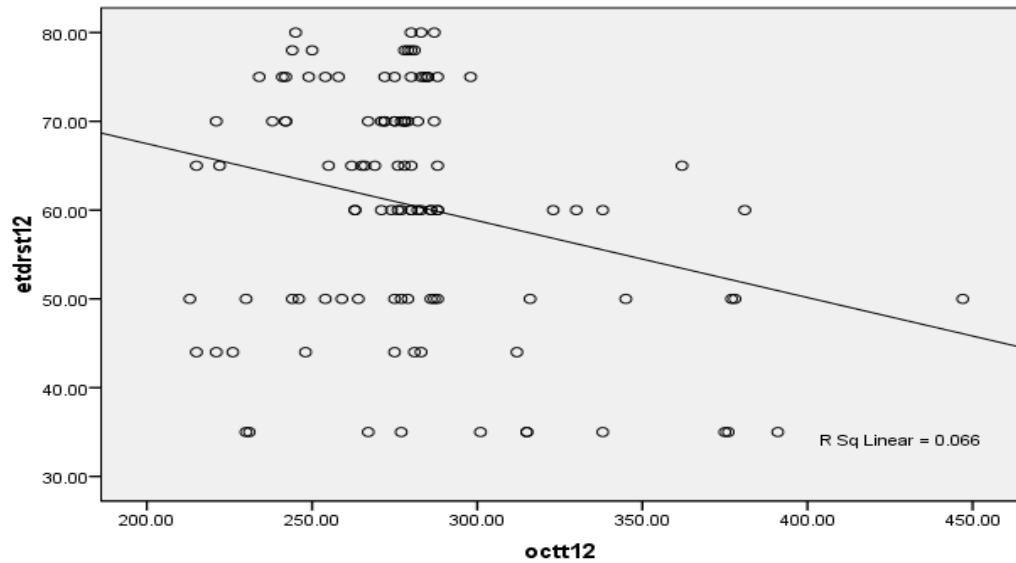
Biểu đồ 3.12: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 3 tháng sau điều trị



Biểu đồ 3.13: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 6 tháng sau điều trị



Biểu đồ 3.14: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 9 tháng sau điều trị



Biểu đồ 3.15: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 12 tháng sau điều trị

Qua các biểu đồ 3.12, 3.13, 3.14, 3.15 thể hiện mối tương quan giữa thị lực và độ dày võng mạc trung tâm trên OCT cho thấy mặc dù thị lực tăng lên nhưng độ dày võng mạc trung tâm trên OCT giảm đi không tương ứng.

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 và cộng sự [18],[19],[20],[83],[115],[116].

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 ĐTD ở Việt Nam nói chung và trên thế giới nói chung [2], [8]. Tỷ lệ nam trên bệnh nhân ĐTD 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 ĐTD. Theo Nielsen, vai trò của giới nữ dường như làm nặng thêm các tổn thương, có thể là vai trò của hormon nữ [6].

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 [18].

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

Thời gian phát hiện ĐTD trong nhóm nghiên cứu là 9,6 năm (5-18 năm). Đây là thời gian phát hiện ở chung cho cả 2 typ I và II, nhưng với typ II để ước được thời gian mắc ĐTD phải cộng thêm 5 năm.

Thời gian phát hiện ĐTĐ trung bình trong nghiên cứu của Klein là 8,4 năm, điều này cho thấy tiên bộ trong điều trị kiểm soát đường máu và điều trị các biến chứng toàn thân [18].

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 [115]. Trái lại, cần khám phát hiện ngay phù hoàng điểm trên bệnh nhân thể ĐTĐ muộn, đặc biệt typ I [116].

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 [48], [58], Klein [18]. Phù lan tỏa chính là hậu quả của diễn biến lâu dài của phù hoàng điểm không được điều trị, với quá trình phát triển lan rộng của vi phình mạch và dò dịch rộng ở vùng hậu cực.

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 [39].

4.1.4. Tình trạng HbA_{1c}

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, những bệnh nhân có tỷ lệ HbA_{1c} thấp $\leq 7\%$ 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% [18],[19].

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 [6],[10].

Có 2 mắt đã được phẫu thuật thể thủy tinh sau 6 tháng theo dõi, tuy nhiên, là mắt có đục võ sau P4. Với phần lớn (68%) số mắt có tổn thương đục thể thủy tinh đặc trưng của ĐTD, là đục võ 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 [93]. 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 ĐTD qua theo dõi. Đây là biến chứng đã được nhiều tác giả nhắc đến trong y văn như của Pollack, Gaustaud [6],[14]. Một nguy cơ khác cũng không xảy ra sau phẫu thuật thể thủy tinh là glôcôm tân mạch (Prasad [117], Aiello [117]). Biến chứng này được nhắc đến trong phẫu thuật thể thủy tinh có can thiệp nhiều đến cấu trúc nội nhãn, như phẫu thuật thể thủy tinh trong và ngoài bao kinh điển, đặc biệt có rách bao sau [10]. 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 [6],[14].

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 [109]. Hikichi thấy rằng bong dịch kính sau có liên quan với việc làm thoái triển phù hoàng điểm một cách tự nhiên [9],[99],[100],[109],[110],[111]. Trong khi Nasrallah ít thấy bong dịch kính sau trên phù hoàng điểm do ĐTD [59],[63],[99]. 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 [59],[63],[106],[110],[111],[112].

4.2.3. Thể phù hoàng điểm

Bảng 3.7. cho thấy, 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 ĐTD 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 ĐTD, nhưng phù hoàng điểm lan tỏa và dạng nang là chỉ dấu của giai đoạn nặng của bệnh

[6],[7],[14]. Phù lan tỏa chiếm 16,5%, còn lại là phù dạng nang chiếm 6,4%. Trong nghiên cứu của Klein, nhóm mắc ĐTD sớm có tỷ lệ phù hoàng điểm dạng nang 7% cao hơn so với nhóm mắc ĐTD muộn tỷ lệ phù hoàng điểm dạng nang là 2% [18]. Nhận định về phù hoàng điểm dạng nang, nhiều tác giả cho là ít liên quan đơn thuần đến bệnh ĐTD, 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 ĐTD. Michini thấy rằng tỷ lệ phù hoàng điểm dạng nang sau phẫu thuật thể thủy tinh trên bệnh nhân ĐTD cao hơn hẳn so với nhóm chứng không mắc ĐTD, sau 3 tháng là 65% so với 33%, sau 1 năm là 24% so với 0% [10].

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 ĐTD. Trong số bệnh nhân còn lại, 5 mắt bên kia bị mắc bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh, tức là bệnh đã tiến triển nặng hơn. 2 bệnh nhân có mắt còn lại bị glôcôm tân mạch, cũng có khả năng là biến chứng giai đoạn muộn của ĐTD.

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 [6],[7]. Điều này cho thấy vai trò của bệnh toàn thân ảnh hưởng tới phù hoàng điểm cũng như các tổn thương võng mạc ĐTD khác, đặc biệt tính cân xứng của phù hoàng điểm hay gặp ở bệnh võng mạc ĐTD 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 ĐTD sớm, 32% ở nhóm mắc ĐTD

muộn [18]. 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

Qua bảng 3.5a, có thể thấy 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 $\geq 20/25$ 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 [6].

Theo nghiên cứu ETDRS, thị lực của nhóm phù hoàng điểm với bệnh võng mạc ĐTD sớm còn cao hơn, 43% số mắt có thị lực $\geq 20/25$, 41% số mắt thị lực trong khoảng 20/50 – 20/25, chỉ có 16% số mắt có thị lực $< 20/50$ [6], [18],[21],[51]. 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 ĐTD 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 ĐTD.

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 ĐTD

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 ĐTD 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 [45], trong khi đó một nghiên cứu khác cho thấy kết quả thị lực cải thiện sau 4 tháng và duy trì kéo dài suốt thời gian theo dõi trên 2 năm [94]

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 [92]. 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, theo bảng kết quả 3.15, 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.

Có thể tham khảo mức độ thay đổi thị lực của cả 3 nhóm qua biểu đồ 3.7, có thể hình dung được mức độ cải thiện của nhóm phù khu trú nhìn chung tốt hơn hai nhóm còn lại, nhưng mức độ cải thiện thị lực đạt tối đa ở 2 thời điểm khác nhau. Có thể thấy xu thế chung thị lực cải thiện giảm dần theo thời gian.

Mức độ cải thiện thị lực được chia thành 5 mức theo Klein [18]

- Rất tốt: tăng ≥ 15 chữ ETDRS
- Tốt : tăng 11 – 15 chữ
- Vừa : tăng 6 -10 chữ
- Ít cải thiện: tăng 1 – 5 chữ
- Xấu: không tăng hoặc giảm

Trong nghiên cứu trên phù hoàng điểm lan tỏa của Lam và cs [33], 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 ĐTD đã có nhiều tiến bộ, ít gây ra các tổn thương thứ phát hoặc tiến triển tự nhiên của bệnh võng mạc ĐTD [107], [108].

Trong nghiên cứu ETDRS, vì mục đích là duy trì thị lực, với 43% số mắt có thị lực $\geq 20/25$, 41% số mắt thị lực trong khoảng 20/50 – 20/25, chỉ có 16% số mắt có thị lực $< 20/50$ [6], [21], 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 thoát 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) [92].

Trong nhánh điều trị laser của nghiên cứu BOLT [81], 5,3% số mắt đạt kết quả tăng ≥ 15 chữ, với 7,9% tăng trên 10 chữ. Kết quả 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 [90].

Trong nghiên cứu DRCCR-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% [17],[68],[95].

Nghiên cứu Da Vinci 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% [125]. 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 (bảng 1.4).

Tác giả	Số mắt	TL cải thiện (%)	TL không đổi (%)	TL giảm (%)	Thời gian theo dõi
Marcus [128]	33	17	57,6	24,2	2 năm
Fernando-Vigo [129]	39	17	60	23	2 năm
Gaudric – có xuất tiết cứng [130]	16	18	55	20	3 năm
Gaudric – không có xuất tiết cứng [130]	20	25	78	9,5	3 năm
Lee [56]	302	14,5	60,9	24,6	3 năm
Lee + PRP [131]	52	4	72	24	2 năm
Karacolu [132]	85		85,1	14,9	1 năm
Ladas [133]	42	8,3	54,2	37,5	3 năm

Trong nghiên cứu của Olk trên bệnh nhân phù hoàng điểm lan tỏa, tỷ lệ thị lực cải thiện có gần với kết quả của chúng tôi, sau 12 tháng chiếm 33% (xem biểu đồ 4.7).

	Thị lực cải thiện		Không thay đổi		Thị lực giảm	
	Laser	Chúng	Laser	Chúng	Laser	Chúng
12 tháng	33%	7%	63%	66%	4%	27%
24 tháng	45%	8%	45%	49%	10%	42%

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

Với việc phát triển kỹ thuật theo dõi phù hoàng điểm bằng OCT, là kỹ thuật thăm dò không xâm lấn, khách quan, không phụ thuộc vào sai lệch từ bệnh nhân, 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 nhạy [122],[123]. Ngay sau 1 tháng điều trị, có thể thấy độ dày võng mạc trung tâm giảm trên 50 μm .

Kết quả thay đổi độ dày võng mạc trung tâm trên OCT sau 1 tháng, sau 3 tháng, sau 6 tháng, sau 12 tháng cho thấy:

Sau 1 tháng điều trị, độ dày võng mạc trung tâm của phù khu trú thể hiện phù nhẹ hơn ($327,58 \pm 43,66 \mu\text{m}$) so với phù lan tỏa và dạng nang ($403,52 \pm 61,27 \mu\text{m}$). Kết quả chung giảm $50,92 \pm 33,41 \mu\text{m}$. Kết quả giảm phù của nhóm khu trú thấp hơn so với nhóm còn lại ($50,92 \pm 33,41 \mu\text{m}$ so với $77,48 \pm 69,45 \mu\text{m}$).

Thời điểm tháng thứ 3, kết quả võng mạc giảm phù tốt hơn so với tháng thứ nhất ($60,8 \pm 45,38 \mu\text{m}$), trong đó nhóm khu trú giảm $54,4 \pm 35,43 \mu\text{m}$, 2 nhóm còn lại giảm $82,4 \pm 66,55 \mu\text{m}$.

Theo kết quả bảng 3.19, ở thời điểm tháng thứ 6, kết quả võng mạc giảm phù có xu hướng tốt hơn so với tháng thứ 3 ($61,31 \pm 46,18 \mu\text{m}$), trong đó nhóm khu trú giảm $56,48 \pm 37,47 \mu\text{m}$, 2 nhóm còn lại giảm $77,52 \pm 66,23 \mu\text{m}$.

Theo kết quả từ bảng 3.20, tại thời điểm tháng thứ 9, kết quả võng mạc giảm phù vẫn có xu hướng tốt hơn so với tháng thứ 6 ($63,91 \pm 44,22 \mu\text{m}$), trong đó nhóm khu trú giảm $58,84 \pm 36,90 \mu\text{m}$, 2 nhóm còn lại giảm $80,92 \pm 60,83 \mu\text{m}$.

Theo kết quả ở bảng 3.19, ở thời điểm tháng thứ 12, kết quả võng mạc vẫn có xu hướng giảm phù ($65,01 \pm 45,05 \mu\text{m}$), trong đó nhóm khu trú giảm $60,22 \pm 37,50 \mu\text{m}$, 2 nhóm còn lại giảm $81,12 \pm 62,61 \mu\text{m}$. Đáng chú ý là nhóm phù khu trú có kết quả về gần giá trị trung bình nhất $276,36 \pm 20,86 \mu\text{m}$ (giá trị trung bình của võng mạc trung tâm đo bằng OCT là $256 \mu\text{m}$). 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.

Theo biểu đồ 3.8 và 3.9 thì võng mạc giảm phù nhiều ở nhóm phù lan tỏa và dạng nang, nhưng đáng chú ý là vì võng mạc của nhóm phù khu trú có xu hướng phục hồi về giá trị bình thường. Đáng chú ý là diễn biến phục hồi về mật thị lực và về mật giải phẫu (giảm phù) của phù hoàng điểm không diễn biến tương ứng theo thời gian, thể hiện bằng sự không tương quan giữa hai biến, được thể hiện qua bảng 3.22.

Trong nghiên cứu của Lam và cs [33], độ dày võng mạc trung tâm chỉ giảm thoáng qua sau 2 tuần, sau thời gian này nhóm laser đơn thuần không có thay đổi có ý nghĩa thống kê. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi là sau 4 tuần (1 tháng), độ dày võng mạc trung tâm giảm rõ rệt nhất.

Trong nghiên cứu RESTORE [92], nhánh điều trị bằng laser cho kết quả giảm độ phù võng mạc trung tâm trên OCT là $60 \mu\text{m}$, tương tự so với kết quả chung của nghiên cứu của chúng tôi ($65,01 \pm 45,05 \mu\text{m}$). Tuy nhiên, nghiên cứu trên không chỉ ra kết quả thay đổi độ phù võng mạc trung tâm trên OCT của từng phân nhóm phù khu trú và phù lan tỏa.

Tương tự, kết quả làm giảm bề dày võng mạc trung tâm trên OCT trong nhóm điều trị laser của BOLT [82] là 68 μm , gần tương đương với kết quả của nghiên cứu chúng tôi.

Với thời gian theo dõi kéo dài tới 3 năm, DRGR-Net cho kết quả trong nhóm điều trị bằng laser, số mắt có độ dày võng mạc trung tâm trên OCT đạt giá trị bình thường tới 67% [95].

Trong nghiên cứu Da Vinci, độ dày võng mạc trung tâm sau điều trị laser 24 tuần giảm 67,9 μm , như vậy cũng gần với giá trị trong nghiên cứu của chúng tôi ($61,31 \pm 46,58 \mu\text{m}$) [125].

Trong tất cả các nghiên cứu, chỉ số bề dày võng mạc trung tâm trên OCT luôn có xu hướng trở về giá trị trung bình, có thể nói đây là đích lý tưởng của điều trị. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, bề dày võng mạc trung tâm lại giảm hơn so với thông số tiêu chuẩn.

Theo Kiernan, độ dày võng mạc trung tâm đo bằng Cirrus OCT, có chỉ số trung bình 256 μm [122], [123]. 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 [33]. Tác giả khác cho rằng tuổi cao cũng là yếu tố gây ra teo võng mạc [119], [122].

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 trật biểu mô giác mạc hay gặp trên bệnh nhân mắc ĐTD nói chung. Có thể giải thích vì đặc điểm lớp biểu mô giác mạc dễ bị tổn thương của bệnh nhân ĐTD, 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 [121]. Khi có biến chứng trợt biểu mô giác mạc, bệnh nhân cần được giải thích là tổn thương nhẹ, có thể phục hồi được, và cho bệnh nhân tra các thuốc tăng cường dinh dưỡng bề mặt nhãn cầu, khám lại sau 3 -5 ngày để khẳng định tổn thương đã được biểu mô hóa hoàn toàn, mà không cần phải dùng thuốc giảm đau toàn thân. Biến chứng trợt giác mạc được nhắc đến như là biến chứng kinh điển của bệnh nhân ĐTĐ nói chung [6], [12].

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 [12], có thể là do kích thích thể mi khi đặt kính tiếp xúc để làm laser. Tuy nhiên, với thao tác đặt kính hết sức nhẹ nhàng, thời gian làm laser ngắn, có thể tránh được cảm giác khó chịu này.

Các biến chứng nặng khác được liệt kê trong y văn nhưng không gặp trong nghiên cứu. Biến chứng xơ hóa dưới võng mạc, được Fong và cộng sự phát hiện trong 109 mắt, tuy nhiên chỉ có 9 mắt trong số đó sẹo xơ dưới võng mạc nằm sát vùng sẹo laser cũ (trên tổng số 4823 mắt điều trị laser hoàng điểm), số còn lại có thể liên quan tới tổn thương xuất tiết cứng dày đặc trong võng mạc [62]. Biến chứng tân mạch hắc mạc sau laser hoàng điểm được Lewis và cs phát hiện được 8 ca sau 2 năm theo dõi [61]. Sẹo laser lan rộng vào fovea, tổn thương thị trường trung tâm sau laser dạng lưới được Striph và cs mô tả [60]. Schatz ghi nhận sẹo laser lan rộng tới vùng trung tâm fovea ở 11 trên 203 mắt đã laser dạng lưới [127]. Trong nghiên cứu của Maeshima [128], nhận thấy tỷ lệ lan rộng kích thước của sẹo laser ở võng mạc hậu cực

lớn hơn so với võng mạc chu biên (12,7% so với 7,0%). Tác giả giải thích là do mật độ tế bào photoreceptor ở hậu cực cao hơn so với ở chu biên, vì vậy với vết đốt laser cùng kích thước, sẽ có nhiều tế bào photoreceptor ở hậu cực bị phá hủy hơn so với vùng võng mạc chu biên. Thêm nữa, các tế bào photoreceptor bị phá hủy này có thể gây nên hiện tượng tự hủy (apoptosis) của các tế bào lân cận. Tác giả còn chỉ ra là loại laser bước sóng dài gây ra teo hắc võng mạc rộng hơn so với loại laser có bước sóng ngắn.

Biến chứng tân mạch hắc mạc là biến chứng nặng của laser hoàng điểm, thường xảy ra với việc laser nhiều lần vào cùng một điểm trên võng mạc, với kích thước vết đốt nhỏ, thời gian ngắn, cường độ cao [12],[119]. Đó là do laser gây tổn thương màng Bruch, tạo điều kiện cho tân mạch hắc mạc đi qua tiến vào phát triển dưới lớp biểu mô thần kinh của võng mạc. Màng tân mạch khi bò qua màng Bruch, phá vỡ lớp biểu mô sắc tố sẽ chui dưới lớp biểu mô thần kinh của võng mạc, lan rộng gây phá hủy võng mạc dẫn tới giảm thị lực.

Một tác dụng không mong muốn nữa của laser quang đông võng mạc là gây ra sợ ánh sáng, một biểu hiện của ám điểm do sẹo laser, đặc biệt khi laser dạng lưới với các vết đốt gần sát nhau [60]. Vì thế cần nhấn mạnh là trong kỹ thuật laser dạng lưới hay dạng lưới cải tiến, các vết đốt laser cần cách nhau một khoảng lớn hơn chính đường kính vết đốt [113].

Để lý giải cho kết quả tránh được biến chứng nặng trong laser hoàng điểm, có thể do kỹ thuật hoàn thiện, được tiến hành đồng nhất (bởi một người duy nhất trực tiếp làm laser), nên tránh được các biến chứng này. ETDRS là nghiên cứu được tiến hành đa trung tâm, với hơn 100 người làm laser, khó tránh khỏi các sai lệch kỹ thuật so với tiêu chuẩn. Thêm nữa, trong thực tế lâm sàng, nhóm nghiên cứu cũng như một số tác giả khác thường sử dụng năng lượng laser thấp hơn so với hướng dẫn ETDRS [30],[119]. Nhóm nghiên cứu

cũng thay vì điều trị laser dạng lưới kính điện mà sử dụng kỹ thuật laser dạng lưới cải tiến của Olk dưới hướng dẫn của hình ảnh chụp mạch huỳnh quang (vùng dò dịch) [56].

Thêm một yếu tố phòng tránh được biến chứng khi laser võng mạc vùng hoàng điểm, đó là tính vượt trội của laser xanh lục 532 nm, được cho là hiệu quả hơn so với laser argon, là loại laser được sử dụng rộng rãi nhất ở châu Âu và Hoa Kỳ. So với laser argon bước sóng 514 nm, laser 532 nm được hấp thụ tốt hơn bởi oxyhaemoglobin (HbO) và haemoglobin (Hb), trái lại tia laser ít phân tán hơn (do bước sóng dài hơn) và ít bị hấp thụ bởi sắc tố xanthophyll, sắc tố đặc trưng của vùng hoàng điểm [12], [119].

Biến chứng nặng khác trong quá trình làm laser như xuất huyết dịch kính, bong hắc mạc cũng không gặp trong nghiên cứu, vì số lượng vết đốt laser ít, năng lượng thấp đồng thời tránh chạm vào các vùng xuất huyết trên võng mạc.

Vết đốt laser có thể bị khu trú thiếu chính xác, làm tổn thương móng mắt, thể thủy tinh. Biến chứng gây đục thể tinh do laser là biến chứng hiếm gặp, hay xảy ra trên mắt được làm laser khi đồng tử không giãn tốt [12]. Tuy vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành phẫu thuật thay thể thủy tinh nhân tạo cho 2 mắt sau 12 tháng theo dõi, tuy nhiên cả 2 mắt này đều đục thể dưới vỏ sau trung tâm, là tổn thương đục thể thủy tinh điển hình do ĐTĐ [6], có thể xác định rằng đây không phải là tổn thương do làm laser.

Về biến chứng tăng nhãn áp, tuy không gặp trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, nhưng vai trò kích động thể mi và gây đóng góc cũng được nhắc đến trong y văn [6], [12]. Tuy nhiên, đặc biệt trong các nghiên cứu có sử dụng steroid nội nhãn, tăng nhãn áp được đề cập như là mối quan ngại chính.

Biên chứng toàn thân sau khi tiêm kháng VEGF, được nhắc đến như thiếu máu não, thiếu máu cơ tim cấp, tuy tỷ lệ gặp không cao, nhưng cũng là chống chỉ định trong những trường hợp có tiền sử tim mạch đáng chú ý. Vì vậy, vai trò của laser trong điều trị phù hoàng điểm trên những bệnh nhân có chống chỉ định dùng kháng VEGF lại càng được nhấn mạnh [119]. Trên bệnh nhân dùng thuốc chống đông, tiêm nội nhãn trong điều trị phù hoàng điểm lại là yếu tố nguy cơ cao gây xuất huyết dịch kính. Một số tác giả còn cho rằng khi có chống chỉ định dùng kháng VEGF, biện pháp điều trị tối ưu nhất vẫn là sử dụng laser [75],[119].

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

Qua bảng 3.24 cho thấy mối tương quan giữa biến đổi thị lực và độ dày võng mạc trung tâm trên OCT không chặt chẽ qua các tháng.

Nhiều tác giả cũng chung nhận định rằng cùng với cải thiện thị lực thì võng mạc vùng hoàng điểm giảm phù thể hiện bằng độ dày võng mạc trung tâm trên OCT giảm, tuy nhiên không thấy có mối tương quan giữa hai biến trên. Có thể nói rằng thị lực cải thiện chậm sau tiến triển về mặt giải phẫu vùng hoàng điểm. Có mắt thị lực cải thiện tốt, nhưng độ dày võng mạc trung tâm trên OCT cao trên 400 μm , ngược lại có mắt mặc dù độ dày võng mạc trung tâm trên OCT trở về gần giá trị bình thường nhưng thị lực cũng không cải thiện. Vì thế, mặc dù OCT là một xét nghiệm quan trọng trong theo dõi phù hoàng điểm do ĐTD nhưng vẫn không thể thay thế được giá trị thị lực [28].

Ozdek thấy rằng phù hoàng điểm dạng nang phát hiện thấy 40% trên OCT không phát hiện trên sinh hiển vi, và 63% không thấy được trên chụp

mạch huỳnh quang. OCT được xem như phương tiện chẩn đoán tốt hơn so với sinh hiển vi và chụp mạch huỳnh quang với phù hoàng điểm do ĐTD [49],[50].

Hee và cộng sự chỉ ra rằng bề dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT có mối tương quan với thị lực với độ nhạy lớn hơn so với soi trên sinh hiển vi, với mối tương quan r là 0,45. Hee nhận thấy có mối tương quan này chặt chẽ nhất giữa bề dày võng mạc đo bằng OCT và thị lực ở thời điểm ban đầu trước điều trị [101].

Nghiên cứu Da Vinci cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa kết quả cải thiện thị lực và chỉ số giảm phù võng mạc trung tâm trên OCT [125].

Nghiên cứu DRCC-Net cũng cho thấy không có mối tương quan giữa kết quả giữa kết quả đo bề dày võng mạc trung tâm bằng OCT và kết quả thị lực tại các thời điểm nghiên cứu [28]. Mối tương quan r trong nghiên cứu này cao nhất tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu (0,27), cũng cao nhất tại thời điểm này trong nghiên cứu của chúng tôi (0,34). Nghiên cứu DRCC-Net cũng cho thấy mối tương quan chặt chẽ nhất là thị lực tăng ở mức 4,4 chữ ETDRS tương ứng với giảm 100 μm bề dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT [28].

Nhiều nghiên cứu đã thấy rằng có mối liên quan tương đối giữa bề dày võng mạc đo bằng OCT và thị lực [101]. Bề dày võng mạc trung tâm có ảnh hưởng rõ hơn trên thị lực so với tuổi, dò huỳnh quang, HbA1c, vận tốc dòng chảy lưới mao mạch quanh fovea, mức độ nghiêm trọng của tắc mao mạch quanh fovea.

OCT phân tách rõ lớp màng ngăn ngoài (ELM), tương ứng với kết nối giữa tế bào Muller và photoreceptor và ngăn không cho các đại phân tử đi qua

Khớp nối IS/OS kết nối trên hình ảnh OCT thể hiện chức năng photoreceptor đối với khả năng tiếp nhận ánh sáng. Hình ảnh OCT của lớp này cung cấp thông tin quan trọng về bệnh lý của lớp photoreceptor.

OCT còn được sử dụng để đánh giá tình trạng của lớp photoreceptor. Có sự liên quan chặt chẽ của tình trạng lớp này với chức năng thị giác được mô tả trong một số bệnh lý, như là tắc nhánh tĩnh mạch võng mạc, bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, bệnh võng mạc sắc tố, và bong võng mạc. Xa hơn, có sự kết hợp giữa thị lực và bất thường hình ảnh trên OCT, như là các hình ảnh của ELM và IS/OS.

Từ khi SD OCT ra đời, có thể nhìn chính xác các lớp võng mạc ngoài và xác định sự toàn vẹn của khớp nối photoreceptor IS/OS và lớp ELM

Ổ tăng phản xạ trên OCT tương ứng với lớp võng mạc ngoài, sự tích tụ của ổ tăng phản xạ ở khoảng dưới võng mạc phản ánh tiên lượng xấu của phù hoàng điểm. Bản chất của ổ tăng phản xạ là xuất tiết cứng, hoặc xuất tiết mềm bị đại thực bào

Ổ phản xạ có kích thước nhỏ hơn 30 μm không thể phát hiện trên soi đáy mắt, chụp mạch huỳnh quang cũng như ICG, nhưng có thể quan sát được qua hình OCT cắt ngang võng mạc

OCT đem lại ánh sáng mới về thay đổi hình thái của võng mạc trong bệnh võng mạc ĐTĐ và phù hoàng điểm do ĐTĐ. Nó cho thấy phù hoàng điểm có nhiều hình thái khác nhau. Thêm nữa, định lượng tổn thương phù hoàng điểm có thể làm được bằng cách đo độ dày võng mạc và thể tích khối võng mạc. OCT tỏ rõ ưu thế về độ nhạy khi phát hiện sự thay đổi nhỏ của độ dày võng mạc và rõ ràng là khách quan hơn. Trong trường hợp phù hoàng điểm do ĐTĐ, các lớp cắt của OCT cho lớp sợi thần kinh cảm thụ võng mạc dày lan tỏa và mất hố trung tâm; các biến đổi nang của võng mạc, với biểu hiện vùng giảm phản xạ trong bề dày võng mạc; và bong thanh dịch võng mạc, đơn độc hoặc phối hợp [101].

Kết quả OCT còn có vai trò đối chiếu với kết quả chụp mạch huỳnh quang trong kiểm tra phù hoàng điểm, nhằm ra quyết định chọn vị trí laser, đặc biệt trong kỹ thuật laser dạng lưới (cải tiến) điều trị phù hoàng điểm lan tỏa [13].

Thế hệ OCT mới còn đánh giá tình trạng lớp photoreceptor vùng hoàng điểm, lợi ích này cho phép tiên lượng cũng như lý giải kết quả điều trị [122],[123].

OCT là phương pháp có nhiều ưu việt để thăm khám và theo dõi phù hoàng điểm do đái tháo đường, là phương tiện thăm khám bổ xung cho soi đáy mắt hình nổi và chụp mạch huỳnh quang, và giờ đây trở thành phương pháp chẩn đoán hình ảnh mới là tiêu chuẩn trong chẩn đoán võng mạc. Những đóng góp chủ yếu của OCT là khả năng đo bề dày võng mạc khách quan, tin cậy đồng thời quan sát được các vi cấu trúc dịch kính-võng mạc qua đó xác định chẩn đoán sớm và phân loại được hình thái phù hoàng điểm: khu trú / lan tỏa, dạng nang và không dạng nang, phân độ phù hoàng điểm dạng nang, phát hiện các tổn thương phối hợp có tính chất tiên lượng trong theo dõi cũng như tiên lượng, đánh giá kết quả trong điều trị phù hoàng điểm do ĐTD.

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.

Vậy khi nào có chỉ định bổ xung, và kết quả đạt sau laser lần 2 như thế nào. Với quan điểm cần phối hợp giữa kết quả về thị lực và các tổn thương thực thể để đưa ra quyết định điều trị bổ xung, chúng tôi theo dõi 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. Nếu không đạt kết quả, sẽ tiến hành thăm dò lại theo quy trình ban đầu, xem xét điều trị laser lần thứ 2. Việc quyết định 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 [43].

Một số tác giả lại cho rằng tổn thương phù hoàng điểm do ĐTĐ là tổn thương mạn tính, nên không cần phải xử trí ngay bằng laser mà cần theo dõi chặt chẽ là đủ [6].

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) [29],[30].

Có sự khác biệt về quy trình điều trị laser phối hợp và so sánh với laser đơn thuần. Mọi nghiên cứu đều đưa ra ứng dụng quy trình chuẩn của ETDRS hoặc mô hình cải tiến. Theo ETDRS, khi được chẩn đoán là phù hoàng điểm có ý nghĩa lâm sàng, trên chụp mạch huỳnh quang được xác định “vùng cần điều trị”. “Vùng cần điều trị” bao gồm các điểm tăng huỳnh quang kín đáo hoặc dò huỳnh quang (đa số các tổn thương này đều là các vi phình mạch), các vùng dò huỳnh quang của võng mạc liên quan với vi phình mạch, bất thường mạch máu võng mạc, dò lan tỏa giường mao mạch võng mạc và vùng vô mạch. Theo quy trình ETDRS, điều trị tổn thương gần trung tâm hơn 500

µm ban đầu là không cần thiết; tuy nhiên, nếu thị lực thấp hơn 20/40 và phù hoàng điểm và dò huỳnh quang còn tồn tại, điều trị có vào gần hơn tới 300 µm; trong trường hợp vào sát hơn vùng hoàng điểm, điều trị có thể làm tổn thương mao mạch quanh fovea. Tuy nhiên, trong thực tế lâm sàng, bác sĩ thường sử dụng năng lượng laser thấp hơn so với hướng dẫn ETDRS.

Thêm nữa, một số trung tâm, còn không sử dụng chụp mạch huỳnh quang trong việc chỉ định điều trị. Sự tuân thủ quy trình ETDRS không chặt chẽ, ví dụ như BOLT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, luôn sử dụng chụp mạch huỳnh quang như là phương tiện dẫn đường trong điều trị [57].

Với các nghiên cứu điều trị bằng laser đơn thuần, chưa có nghiên cứu so sánh kết quả điều trị bằng OCT. Với ETDRS, còn chưa phân biệt hình thái phù hoàng điểm, nên việc phân nhóm điều trị và đánh giá kết quả điều trị của các phân nhóm chưa rõ ràng, vì trên lâm sàng nhiều trường hợp phù dạng nang vẫn cho kết quả thị lực cao, dẫn tới có thời gian trễ trong xử trí laser.

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 [21], [56]. 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

Đề tài “Nghiên cứu sử dụng laser quang đông võng mạc trong điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường” được tiến hành trên 109 mắt của 64 bệnh nhân, tuổi từ 38 -80 với thời gian theo dõi 12 tháng. Qua đó chúng tôi đã rút ra được các nhận định sau:

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 tốt (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 $345 \pm 57,69 \mu\text{m}$, trong đó phù dạng nang và phù lan tỏa độ dày võng mạc trung bình là $403,52 \pm 61,27 \mu\text{m}$, phù khu trú độ dày võng mạc trung bình là $327,58 \pm 43,66 \mu\text{m}$.

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 $65,01 \pm 45,05 \mu\text{m}$.

- 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 $60,22 \pm 37,5 \mu\text{m}$.

- 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 $81,12 \pm 62,61 \mu\text{m}$.

- Laser bỏ xung cho 6 mắt, đạt hiệu quả trong 4/6 mắt.

- Biến chứng hay gặp nhất là trượt 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.

NHỮNG 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.

HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP CỦA LUẬN ÁN

- Mở rộng nghiên cứu điều trị các trường hợp phù không đáp ứng với điều trị laser, với hướng mới là kết hợp laser và các thuốc bổ xung hoặc phẫu thuật hoàng điểm.

- Cần có nghiên cứu kéo dài hơn, theo dõi từ 3 – 5 năm để xác định xu hướng tiến triển của bệnh.

- Cần có nghiên cứu về điều trị phù hoàng điểm kết hợp với quang đông toàn võng mạc (điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh).

- Cần có nghiên cứu về phù hoàng điểm trên người trẻ, bệnh nhi là nhóm bệnh nhân đặc biệt mà trong khuôn khổ luận án chưa có điều kiện tiếp cận.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO CÓ LIÊN QUAN
ĐẾN LUẬN ÁN CỦA TÁC GIẢ ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

1. **Vũ Tuấn Anh, Hoàng Thị Phúc** (2012). Kết quả bước đầu điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường bằng laser 532 nm. *Tạp chí Y học thực hành*, 821: 159 -160.
2. **Vũ Tuấn Anh, Hoàng Thị Phúc** (2014). Kết quả thị lực và OCT trong điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường thể khu trú bằng laser 532 nm. *Tạp chí Y học thực hành*, 927: 68-70.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Tạ Văn Bình và cộng sự** (2003), *Dịch tễ học bệnh đái tháo đường, các yếu tố nguy cơ và các vấn đề liên quan đến quản lý bệnh đái tháo đường tại khu vực nội thành bốn thành phố lớn*, Nhà xuất bản Y học, Bệnh viện Nội Tiết TW.
2. **Tạ Văn Bình và cộng sự** (2003), *Dịch tễ học bệnh đái tháo đường, các yếu tố nguy cơ và các vấn đề liên quan đến quản lý bệnh đái tháo đường ở Việt Nam*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Bộ, Bệnh viện Nội Tiết TW.
3. **Lê Phong, Nguyễn Vinh Quang, Nguyễn Quốc Việt và cs** (2013). Kết quả chẩn đoán phát hiện sớm đái tháo đường typ II tại cộng đồng. Bệnh viện Nội tiết trung ương, Bộ Y tế.
4. **Hoàng Thị Phúc và cs** (2012). Ứng dụng các phương pháp phát hiện sớm bệnh lý võng mạc ở bệnh nhân đái tháo đường và các phương pháp điều trị. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp bộ, Bộ Y tế.
5. **Coscas G. et al** (2004). *Atlas d'angiographie en indocyanine, confrontation Fluo- ICG – OCT*, Rapport annuel du SFO.
6. **Grange J.D. et al** (1995). *Rétinopathie diabétique*, S.F.O. et Masson.
7. **Massin P. et al** (2000). *Rétinopathie diabétique*, EMC.
8. **Wild Sarah et.al** (2004). Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004, 27: 1047-1053
9. **Hikichi T.et.al** (1997). Associated between the short term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997: 104 (3)

10. **Jampol L.M** (1992) Pharmacologic therapy of aphakic cystoid macular edema. A review. *Ophthalmology* 1992
11. **Kanski** (1994) *Clinical Ophthalmology*, 3rd edition 1994
12. **Bloom M.S., Brucker J.A.** (1997). *Laser surgery of the posterior segment*. Lippincott-Raven.
13. **Brancato R., Lumbroso.** (2004). *Guide to Optical Coherence Tomography – Interpretation*. I.N.C Publisher 2004
14. **Regillo C.D.** (1999). *Vitreoretinal Disease: the Essentials*. Thieme 1999
15. **Puliafito A. Carmen, Fujimoto G.James** (2005). *Optical coherence Tomography of ocular diseases*, Sprint, 2005.
16. **Desislava Koleva-Georgieva** (2012). *Optical Coherence Tomography Findings in Diabetic Macular Edema, Diabetic Retinopathy*, Dr. Mohammad Shamsul Ola (Ed.), ISBN: 978-953-51-0044-7, InTech.
17. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** (2008). A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 115, 1447-1459.
18. **Klein R, Klein BE, Moss SE, et al** (1984). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 91, 1464-1474.
19. **Moss SE, Klein R, Klein BE** (1994). Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 101, 1061-1070.
20. **Moss SE, Klein R, Klein BE** (1998). The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 105, 998-1003.

21. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** (1985). Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*, 103, 1796-1806.
22. **Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al** (2006). Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 142, 961-969.
23. **Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al** (2006). A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 113, 1706-1712.
24. **Macugen Diabetic Retinopathy Study Group** (2005). A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112, 1747-1757.
25. **Jonas JB, Sofker A** (2001). Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 132, 425-427.
26. **Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al** (2002). Intravitreal triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 109, 920-927.
27. **Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al** (2005). Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolon acetonide injection. *Ophthalmology*, 112, 593-598.
28. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** (2007). Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 114, 525-536.

29. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** (1991). Fundus photographic risk factor for progression of diabetic retinopathy: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 12. *Ophthalmology* (suppl), 823-833.
30. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** (1987). Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology*, 94, 761-774.
31. **Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM et al** (2006). Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*, 113, 1533-1538.
32. **Massin P, Audren F, Haouchine B et al** (2004). Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*, 111, 218-224.
33. **Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al** (2007). Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology*, 114, 2162-2167.
34. **Avitabile T, Longo A, Reibaldi A** (2005). Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*, 140, 695-702.
35. **Grover D, Li t, Chang C** (2008). Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 23,CD005656.

36. **Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV** (1992). Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*, 99, 753-759.
37. **Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Rubsamen PE** (1996) Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol*, 121, 405-413.
38. **Tachi N, Ogino N** (1996). Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 122, 258-260.
39. **Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al** (2000). Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol*, 130, 178-186.
40. **Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S** (2001). Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*, 132, 369-377.
41. **Hartley KL, Smiddy WE, Flynn HW Jr, Murray TG** (2008). Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema. *Retina*, 28, 410-419.
42. **Figueroa MS, Contreras I, Noval S** (2008). Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina*, 28, 420-426.
43. **PKC-DMES Study Group** (2007). Effect of ruboxistaurin in patients with diabetic macular edema: thirty-month results of the randomized PKC-DMES clinical trial. *Arch Ophthalmol*, 125, 318-324.
44. **Chen SD, Lochhead J, Patel CK** (2004). Diffuse intraocular dispersion of triamcinolone particles as a cause of sterile endophthalmitis [letter]. *Arch Ophthalmol*, 122, 1733.

45. **Tunc M, Onder HI, Kaya M** (2005). Posterior sub-Tenon's capsule triamcinolone injection combined with focal laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112, 1086-1091.
46. **Cardillo AJ, Luiz AS, Costa RA** (2005). Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112, 1557-1563.
47. **McDonald HR, Schatz H** (1985). Grid photocoagulation for diffuse macular edema. *Retina*, 5, 65-72.
48. **Bresnick GH** (1986). Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology*, 93, 989-997.
49. **Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P** (2005). Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 139, 807-813.
50. **Kang SW, Park CY, Ham DI** (2004). The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 137, 313-322.
51. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** (1995). Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effects to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 19. *Arch Ophthalmol*, 113, 1144-1155.
52. **Blankenship GW** (1979). Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study. *Ophthalmology*, 86, 69-78.

53. **Neubauer AS, Kook D, Haritoglou C, et al** (2007). Bevacizumab and retinal ischemia. *Ophthalmology*, 114, 2096.
54. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** (1989). Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 5. *Ophthalmology*, 96, 746-750.
55. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** (1991). Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms.: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 11. *Ophthalmology*, 98, 807-822.
56. **Lee CM, Olk RJ** (1991). Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology*, 98, 1594-1602.
57. **Klystra JA, Brown JC, Jaffe GJ, et al** (1999). The importance of fluorescein angiography in planning laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 106, 2068-2073.
58. **Bresnick GH** (1983). Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*, 90, 1301-1317.
59. **Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Shimizu E, Hori S** (2003). Relation of diabetic macular edema to cytokines and posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*, 135, 321-327.
60. **Striph GG, Hart WM Jr, Olk RJ** (1988). Modified grid laser photocoagulation for diabetic macular edema. The effect on the central visual field. *Ophthalmology*, 95, 1673-1679.
61. **Lewis H, Schachat AP, Haimann MH, et al** (1990). Choroidal neovascularization after laser photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 97, 503-510, (discussion) 510-511.

62. **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group** (1997). Subretinal fibrosis in diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 23. *Arch Ophthalmol*, 115, 873-877.
63. **Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S** (2003). Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 110, 1690-1696.
64. **Otani T, Kishi S** (2001). Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 131, 50-54.
65. **Wilkinson CP, Ferris FR 3rd, Klein RE, et al** (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, 110, 1677-1682.
66. **Audren F, LeCleire-Collet A, Erginay A, et al** (2006). Intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema: phase 2 trial comparing 4 mg vs 2 mg. *Am J Ophthalmol*, 142, 794-799.
67. **Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI** (2006). Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 124, 653-658.
68. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** (2007). A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 114, 1860-1867.
69. **Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM Jr, O'Marah TL** (2004). Comparison of clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 111, 712-715.
70. **Browning DJ, Fraser CM** (2005). Regional patterns of sight-threatening diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 140, 117-124.

71. **Sadda SR, Tan O, Walsh AC, Schuman JS, Varma R, Huang D** (2006). Automated detection of clinically significant diabetic macular edema by grid scanning optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 113, 1187, e1-12.
72. **Kim BY, Smith SD, Kaiser PK** (2008). Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 142, 405-412.
73. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** (2008). Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse?. *Am J Ophthalmol*, 146(5), 649-655.
74. **Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, et al** (2005). Comparison of intravitreal versus posterior sub-tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112, 1557-1563.
75. **Schachat AP** (2008). A new look at an old treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 115, 1445-1446.
76. **PKC-DRS2 Group** (2006). Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 113, 2221-2230.
77. **Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al** (2009). READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*, 116, 2175-2181.
78. **Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al** (2009). Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*, 116, 1488-1497.

79. **Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al** (2007). Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*, 27, 1187-1195.
80. **Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al** (2009). Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 116, 1142-1150.
81. **Michaelides M, Fraser-Bell S, Hamilton R, et al** (2010). Macular perfusion determined by FFA at the four month time point in a prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study). Report 1. *Retina*, 30, 781-786.
82. **Michaelides M, Kaines A, Hamilton R, et al** (2010). A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study). 12-month data: Report 2. *Ophthalmology*, 117, 1078-1086.
83. **Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al** (2009). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XXIII: the twenty five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 116, 497-503.
84. **Lewis H** (2001). The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 131, 123-125.
85. **Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al** (2002). Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*, 133, 70-77.

86. **Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machemer R** (1982). The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 93, 415-417.
87. **McCuen BW III, Bessler M, Tano Y, et al** (1981). The lack of toxicity of intravitreally administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 91, 785-788.
88. **Cunha-Vaz J**(1988). Diabetic macular edema. *Euro J Ophthalmol*, 8, 127-130.
89. **Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al** (2009). Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 116, 73-79.
90. **Nguyen QD, Shah SM, Khawaja AA, et al** (2010). READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*, 117, 2146-2151.
91. **Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al** (2011). Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118, 609-614.
92. **Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al** (2011). The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118, 615-625.
93. **Jonas JB, Degenring R, Vossmerbauemer U, et al** (2005). Frequency of cataract surgery after intravitreal injection of high-dosage triamcinolone acetonide. *Euro J Ophthalmol*, 15, 462-464.

94. **Se WK, Sa HS, Hee YC, et al** (2006). Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 124, 653-658.
95. **Diabetic Retinopathy Clinical Research Network** (2009). Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 127, 245-251.
96. **Soheilian M, Diab MM, and Abo-Elenin M** (2010). Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 30, 1638-1645.
97. **Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al** (2010). Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 33, 2399-2405.
98. **Browning DJ** (2003). Potential pitfalls from variable optical coherence tomograph displays in managing diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 136, 555-557.
99. **Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al** (1988). The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 95, 1335-1339.
100. **Hikichi T, Fujio N, Akiba J, et al** (1997). Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 104, 473-478.
101. **Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al** (1998). Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology*, 105, 360-370.

102. **Jonas JB, Harder B, Kampeter BA** (2004). Inter-eye difference in diabetic macular edema after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*, 138, 970-977.
103. **Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, et al** (2004). Duration of the effect of triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 138, 158-160.
104. **Beer PM, Baskri SJ, Singh RJ, et al** (1997). Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*, 104, 473-478.
105. **Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF** (2004). Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol*, 138, 740-743.
106. **Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al** (2002). Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol*, 138, 537-543.
107. **Klein R, Klein BE, Moss SE, et al** (1995). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. The long term incidence of macular edema. *Ophthalmology*, 102, 7-16.
108. **Moss SE, Klein R, Klein BE, et al** (1998). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology*, 105, 998-1103.
109. **Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y**(1999). Attached posterior hyaloid membrane and the pathogenesis of honeycombed cystoid macular edema in patients with diabetes. *Am J Ophthalmol*, 127, 478-479.

110. **Kaiser PK, Reimann CD, Sears JE, Lewis H** (2001). Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*, 131, 44-49.
111. **Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S** (2003). Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreo-foveal separation. *Am J Ophthalmol*, 135, 116-118.
112. **Nasrallah FP, Van de Velde F, Jalkh AE, et al** (1989). Importance of the vitreous in young diabetics with macular edema. *Ophthalmology*, 96, 1511-1516, (discussion) 1516-1517.
113. **McDonald HR, Schatz H** (1985). Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina*, 5, 5-10.
114. **Klein R, Klein BE, Moss SE** (1984). Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology*, 91, 1-8.
115. **Sigelman J** (1980). Diabetic macular edema in juvenile- and adult-onset diabetes. *Am J Ophthalmol*, 90, 287-296.
116. **Aiello LM, Rand LI, Briones JC, et al** (1981). Diabetic retinopathy in Joslin Clinic patients with adult-onset diabetes. *Ophthalmology*, 88, 619-623.
117. **Aiello LM, Wand M, Liang G** (1983). Neovascular glaucoma and vitreous hemorrhage following cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology*, 90, 814-820.
118. **Wiznia RA** (1979). Photocoagulation of nonproliferative exudative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 88, 22-27.
119. **Pedro RA et al** (2014). Laser Treatment for Diabetic Macular Edema in the 21st Century. *Curr Diabetes Rev*, 10(2), 100–112.

120. **Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al** (1993). The Lens Opacities Classification System III. *Arch Ophthalmol*,111, 831-836.
121. **Chang PY, Carrel H, Huang JS, et al** (2006). Decreased density of corneal basal epithelium and subbasal corneal nerve bundle changes in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*,142(3), 488-490.
122. **Kiernan DF, Hariprasad SM, et al** (2010). Normative Databases in SD-OCT: A Status Report: A comprehensive look at the evolution of OCT software design and database development. *Retinal Physician*, 33, 11-16
123. **Kiernan D F, Hariprasad SM, Chin EK, et al** (2009). Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol*, 147, 267-275.e2.
124. **Fong DS, Strauber SF, Aiello LP et al** (2007). Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and Mild Macular Grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*, 125, 469-480.
125. **Do DV et al** (2011). The Da Vinci study: phase 2 primary results of VEGF Trap-Eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 118 (9), 1819-1826.
126. **Sharma Sanjay, Brown GC, Brown M et al.** (2000). The cost-effectiveness of grid laser photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema: results of a patient-based cost-utility analysis. *Current Opinion in Ophthalmol*.11(3): 175-179.
127. **Schtz H, Madeira D, McDonald HR et al.** (1991). Progressive enlargement of laser scars following grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 109: 1549-1551.

128. **Marcus DF, Aaberg TM**(1977). Argon laser photocoagulation treatment of diabetic cystoid maculopathy. *Ann Ophthalmol.* 9: 365
129. **Fernando-Vigo J, Fandino J, Fernandez MI et al** (1989). Comparative study of efficacy of focal photocoagulation in diabetic macular edema according to the wave length used. *J Fr Ophthalmol.* 12:785-789.
130. **Gaudric A, Ramioul E, Chaine G et al** (1984). Treatment of diabetic cystoid macular edema by argon laser photocoagulation . *J Fr Ophthalmol.* 7:291-304.
131. **Lee CM, Olk RJ, Akduman L** (2000). Combined modified grid and pan-retinal photocoagulation for diffuse diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers.* 31: 292-300.
132. **Karakorlu S et al** (1993). Treatment of diabetic macular edema: a comparison between argon and dye lasers. *Ann Ophthalmol.* 25: 138-141.
133. **Ladas ID, Theodossiadis GP** (1993). Long-term effectiveness of modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 71:393-397.
134. **Ding J, Wong TY** (2012). Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep.*12:346-354.
135. **Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A et al** (2009). Diabetic macular edema: Pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol.*54:1-32.
136. **Stefansson E** (2001). The therapeutic effects of retinal laser treatment and vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand.*79:435-440.

137. **Friedman SM** (2011). To estimate the potential costs and savings associated with intravitreal ranibizumab with prompt or deferred focal/grid laser as compared with prompt focal/grid laser for diabetic macular edema (DME). Paper presented at: Retina Society annual meeting; September 22, 2011; Rome.
138. **Hà Huy Tài, Vương Văn Quý** (2006). Thị giác 2020 – Quyền được nhìn thấy, Tài liệu dịch hội thảo về Thị giác 2020, WHO, trang 87.

PHỤ LỤC 2

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

1. Hành chính:

- Họ tên: Tuổi: Giới:
- Địa chỉ:
- Điện thoại:
- Ngày vào viện:

2. Tiền sử:

2.1. Bản thân:

- ĐTĐ typ I/ typ II
- Thời gian phát hiện ĐTĐ
- Thuốc đã sử dụng
- Bệnh phối hợp khác
- Thời gian phát hiện mờ/lóa mắt
- HbA1c

2.2. Gia đình:

- Có người mắc ĐTĐ

3. Khám mắt ban đầu:

3.1. Chức năng:

- Thị lực:
- Thị lực chỉnh kính:
- Nhãn áp (Goldman):

3.2. Thực thể:

3.2.1. Tình trạng mắt chung:

Giác mạc:

Tiền phòng:

Tình trạng thể thủy tinh:

Tình trạng dịch kính: vẫn đục

Xuất huyết

Bong dịch kính sau

3.2.2. Tình trạng võng mạc:

Vi phình mạch

Xuất tiết cứng

Xuất huyết võng mạc

Phù võng mạc

Tổn thương võng mạc khác (xuất tiết bông, tĩnh mạch khúc dôi, tân mạch võng mạc, tân mạch gai thị)

3.3. Cận lâm sàng

Chụp mạch huỳnh quang

OCT

4. Chẩn đoán:

Thê phù hoàng điểm:

Khu trú

Lan tỏa

Dạng nang

MP

MT

Bệnh võng mạc ĐTĐ

Bệnh mắt khác

5. Điều trị:

Laser hoàng điểm lần 1: thời gian

Mất nghiên cứu:

MP

MT

Phương pháp laser (vị trí)

Thông số laser: Kích thước

Năng lượng

Thời gian xung

Số vết đốt

Laser bổ xung: thời gian

6. Theo dõi sau điều trị:

6.1. Biến chứng:

- Trợt giác mạc;

- Đau nhức mắt:

- Bong hắc mạc:

- Tăng nhãn áp:

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Vũ Tuấn Anh, nghiên cứu sinh khóa 26 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhãn khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Hoàng Thị Phúc.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2014

Nghiên cứu sinh

VŨ TUẤN ANH

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

BMST	: Biểu mô sắc tố
CMHQ	: Chụp mạch huỳnh quang
ĐNT	: Đếm ngón tay
ĐTĐ	: Đái tháo đường
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Nhóm nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc đái tháo đường của Hoa Kỳ
HD	: Hoàng điểm
HQ	: Huỳnh quang
ST	: Sáng tối
TL	: Thị lực
VM	: Võng mạc
WHO	: Tổ chức Y tế thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. GIẢI PHẪU – SINH LÝ VÕNG MẠC VÙNG HOÀNG ĐIỂM	3
1.1.1. Cấu tạo giải phẫu chức năng của võng mạc và hoàng điểm.....	3
1.1.2. Vị trí hoàng điểm và phân bố tế bào vùng hoàng điểm	4
1.1.3. Mạch máu nuôi dưỡng võng mạc, hoàng điểm	5
1.1.4. Hàng rào máu mắt	6
1.2. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BIẾN CHỨNG	7
1.2.1. Đại cương về bệnh đái tháo đường	7
1.2.2. Tình hình bệnh đái tháo đường trên thế giới và Việt Nam.....	7
1.2.3. Các tổn thương do bệnh đái tháo đường	10
1.2.4. Các tổn thương võng mạc	10
1.3. PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG	13
1.3.1. Đại cương về phù hoàng điểm do đái tháo đường.....	13
1.3.2. Sinh lý bệnh của phù hoàng điểm	14
1.3.3. Đặc điểm lâm sàng của phù hoàng điểm do đái tháo đường.....	16
1.3.4. Các phương pháp chẩn đoán cận lâm sàng	19
1.3.5. Các phương pháp điều trị phù hoàng điểm do ĐTĐ.....	22
1.4. LASER TRONG ĐIỀU TRỊ PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG.....	25
1.4.1. Sơ lược lịch sử laser trong y học	25
1.4.2. Laser quang đông điều trị võng mạc vùng hoàng điểm.....	26
1.5. NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG LASER TRONG ĐIỀU TRỊ PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG	29
1.5.1. Nghiên cứu của Gaudric và cộng sự năm 1984.....	29
1.5.2. Nghiên cứu của Olk và cộng sự từ năm 1986 - 1991.....	29

1.5.3. Nghiên cứu của Haut.....	31
1.5.4. Một số nghiên cứu khác	31
1.5.5. Nghiên cứu ETDRS	32
1.5.6. Nghiên cứu laser hoàng điểm năng lượng thấp	33
1.5.7. Laser quang đông vi xung dưới ngưỡng MPD	34
1.5.8. Các nghiên cứu điều trị laser kết hợp với thuốc	34
1.5.9. Các nghiên cứu về laser hoàng điểm ở Việt Nam	36
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	37
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	37
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	37
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	37
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	38
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:	38
2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:.....	38
2.2.3. Phương tiện nghiên cứu	39
2.2.4. Nội dung nghiên cứu	41
2.2.5. Xử lý số liệu	49
2.2.6. Đạo đức nghiên cứu:	49
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	50
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	50
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	50
3.1.2. Phân bố theo giới	50
3.1.3. Phân bố theo typ ĐTD	51
3.1.4. Phân bố theo thời gian phát hiện ĐTD	51
3.1.5. Phân bố theo tỷ lệ HbA1c	52
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA PHÙ HOÀNG ĐIỂM.....	53
3.2.1. Phân bố theo tình trạng thị lực bắt đầu nghiên cứu	53

3.2.2. Thời gian xuất hiện nhìn mờ.....	55
3.2.3. Tình trạng thể thủy tinh và tình trạng bong dịch kính sau	56
3.2.4. Thể phù hoàng điểm:.....	57
3.2.5. Phân bố theo mắt:	57
3.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÙ HOÀNG ĐIỂM BẰNG LASER QUANG ĐÔNG	58
3.3.1. Kết quả về thị lực.....	58
3.3.2. Kết quả cải thiện về thị lực phân theo các mức độ	64
3.3.3. Kết quả về độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT.....	67
3.3.4. Biến chứng laser	74
3.3.5. Kết quả về kỹ thuật, thông số laser và điều trị bổ xung laser	75
3.3.6. Mối tương quan giữa biến đổi về thị lực và độ dày võng mạc trung tâm đo bằng OCT:	76
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	80
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU .	80
4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	80
4.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới	80
4.1.3. Phân bố theo thể ĐTĐ, thời gian phát hiện ĐTĐ và thời gian phát hiện phù hoàng điểm	81
4.1.4. Tình trạng HbA1c.....	82
4.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA PHÙ HOÀNG ĐIỂM.....	83
4.2.1. Tình trạng thể thủy tinh	83
4.2.2. Tình trạng bong dịch kính sau	84
4.2.3. Thể phù hoàng điểm.....	84
4.2.4. Tính cân xứng của phù hoàng điểm giữa hai mắt trên cùng bệnh nhân.....	85
4.2.5. Đặc điểm thị lực trước điều trị.....	86

4.3. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ LASER HOÀNG ĐIỂM TRONG PHÙ HOÀNG ĐIỂM DO ĐTĐ	87
4.3.1. Kết quả về thị lực.....	87
4.3.2. Kết quả thay đổi độ dày võng mạc trung tâm trên OCT.....	91
4.3.3. Biến chứng sau điều trị phù hoàng điểm bằng laser.....	93
4.3.4. Mối tương quan giữa thay đổi thị lực và độ dày võng mạc trung tâm trên OCT	97
4.3.5. Về kết quả điều trị bổ xung và các thông số trong điều trị laser	100

KẾT LUẬN **103**

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP CỦA LUẬN ÁN

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN CỦA

TÁC GIẢ ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Tỷ lệ mắc bệnh ĐTD tại một số thành phố ở Việt Nam	9
Bảng 1.2: Các giai đoạn bệnh võng mạc ĐTD theo tiêu chuẩn của WHO 1996 ..	12
Bảng 1.3: Kết quả điều trị của Olk.....	30
Bảng 1.4: Kết quả điều trị của một số nghiên cứu khác	31
Bảng 1.5: Kết quả điều trị và thời gian theo dõi của một số nghiên cứu.....	32
Bảng 2.1. Các thông số kỹ thuật laser quang đông vùng hoàng điểm	45
Bảng 3.1. Phân bố theo giới	50
Bảng 3.2. Phân bố theo typ ĐTD	51
Bảng 3.3. Phân bố theo thời gian phát hiện ĐTD	51
Bảng 3.4: Mối liên quan giữa tỷ lệ HbA1c với thể phù hoàng điểm	52
Bảng 3.5: Phân bố thị lực theo thể lâm sàng.....	53
Bảng 3.6: Thời gian xuất hiện nhìn mờ	55
Bảng 3.7: Đặc điểm về tình trạng thể thủy tinh và dịch kính	56
Bảng 3.8: Phân bố tỷ lệ thể phù hoàng điểm	57
Bảng 3.9: Phân bố mất tổn thương của bệnh nhân tham gia nghiên cứu	57
Bảng 3.10: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 1 tháng điều trị (T1) của bệnh nhân nghiên cứu.....	58
Bảng 3.11: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 3 tháng điều trị (T3) của bệnh nhân nghiên cứu.....	59
Bảng 3.12: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 6 tháng điều trị (T6) của bệnh nhân nghiên cứu.....	60
Bảng 3.13: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 9 tháng điều trị (T9) của bệnh nhân nghiên cứu.....	61
Bảng 3.14: Kết quả thị lực (ETDRS) giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 12 tháng điều trị (T12) của bệnh nhân nghiên cứu.....	62
Bảng 3.15: Sự thay đổi thị lực ETDRS trong quá trình theo dõi bệnh nhân chung ..	64

Bảng 3. 16: Sự thay đổi thị lực ETDRS trong quá trình theo dõi bệnh nhân hai thể phù hoàng điểm lan tỏa và dạng nang	65
Bảng 3.17: Sự thay đổi thị lực ETDRS trong quá trình theo dõi bệnh nhân thể phù hoàng điểm khu trú	66
Bảng 3.18: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 1 tháng điều trị (T1) của bệnh nhân nghiên cứu	68
Bảng 3.19: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 3 tháng điều trị (T3) của bệnh nhân nghiên cứu	69
Bảng 3.20: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 6 tháng điều trị (T6) của bệnh nhân nghiên cứu	70
Bảng 3.21: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 9 tháng điều trị (T9) của bệnh nhân nghiên cứu	71
Bảng 3.22: Kết quả OCT giữa thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0) và sau 12 tháng điều trị (T12) của bệnh nhân nghiên cứu	72
Bảng 3.23: Biến chứng laser	74
Bảng 3.24: Kết quả thông số laser điều trị phù hoàng điểm	75
Bảng 3.25: Mối tương quan giữa biến đổi thị lực và OCT	76

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1: Số bệnh nhân mắc ĐTD trên thế giới.....	8
Biểu đồ 3.1. Phân bố độ tuổi bệnh nhân	50
Biểu đồ 3.2.a: Phân bố thị lực ban đầu theo từng thể lâm sàng.....	54
Biểu đồ 3.2.b: Phân bố thị lực ban đầu theo từng thể lâm sàng.....	54
Biểu đồ 3.3: Thị lực chung, nhóm phù khu trú và 2 nhóm còn lại (tính bằng số chữ ETDRS) theo từng thời điểm.....	63
Biểu đồ 3.4: Thay đổi thị lực chung và 2 phân nhóm.....	63
Biểu đồ 3.5: Thay đổi các mức thị lực chung cho cả 3 nhóm bệnh nhân	65
Biểu đồ 3.6: Thay đổi thị lực của nhóm phù lan tỏa và dạng nang	66
Biểu đồ 3.7: Thay đổi thị lực của nhóm phù khu trú	67
Biểu đồ 3.8: Độ dày võng mạc trung tâm trên OCT	73
Biểu đồ 3.10: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu.....	77
Biểu đồ 3.11: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 1 tháng sau điều trị.....	77
Biểu đồ 3.12: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 3 tháng sau điều trị.....	78
Biểu đồ 3.13: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 6 tháng sau điều trị.....	79
Biểu đồ 3.14: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 9 tháng sau điều trị.....	79
Biểu đồ 3.15: Mối tương quan giữa OCT và thị lực ETRDS ở thời điểm 12 tháng sau điều trị.....	80

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Sơ đồ cấu trúc võng mạc.....	3
Hình 1.2: Sơ đồ cắt ngang vùng hoàng điểm.....	4
Hình 1.3: Tình hình mắc ĐTD trên tại các khu vực trên thế giới.....	8
Hình 1.4 a,b: Hình ảnh thành mao mạch bình thường và thành mạch VM ĐTD..	10
Hình 1.5: Sơ đồ hậu quả tăng tính thấm thành mạch.....	11
Hình 1.6: Tiền tăng sinh, xuất tiết bông, biến dạng tĩnh mạch, xuất huyết, vi phình mạch.....	11
Hình 1.7: Tân mạch gai thị trong bệnh VM ĐTD tăng sinh.....	12
Hình 1.8a: Phù hoàng điểm có võng mạc dày trong vùng 500 μ m từ điểm trung tâm.....	18
Hình 1.8b: Phù hoàng điểm có xuất tiết cứng trong vùng 500 μ m từ điểm trung tâm kèm phù võng mạc kế cận.....	18
Hình 1.8c: Phù hoàng điểm có vùng võng mạc dày ≥ 1 đường kính gai, cách trung tâm ≤ 1 đường kính gai.....	18
Hình 1.9: Các lớp võng mạc vùng hoàng điểm bình thường trên SD - OCT.....	20
Hình 1.10: Hình ảnh 3 chiều của võng mạc vùng hoàng điểm trên HD- OCT....	21
Hình 1.11 a: Phù hoàng điểm khu trú trên chụp mạch huỳnh quang.....	21
Hình 1.11 b: Phù hoàng điểm dạng nang trên chụp mạch huỳnh quang.....	21
Hình 1.11 c: Phù hoàng điểm thiếu máu trên chụp mạch huỳnh quang.....	21
Hình 1.12: Đặc trưng hấp thụ của các sắc tố chính trong nhãn cầu đối với các loại laser quang đông võng mạc thông dụng.....	27
Hình 1.13: Tân mạch hắc mạc lan vào fovea sau laser 3 tháng.....	28
Hình 1.14: Sơ đồ laser dạng lưới cải tiến của Olk.....	30
Hình 2.1 Kính Volk QuardAspheric.....	39
Hình 2.2 Kính Goldmann 3 mặt gương.....	39

Hình 2.3: Máy laser 532 nm Nidek YL-300	40
Hình 2.4: Bảng thị lực chuẩn ETDRS.....	40
Hình 2.5: Bảng chuẩn phân chia độ đục thể thủy tinh LOC III.....	42
Hình 2.6: Hình ảnh võng mạc laser ngay sau điều trị laser khu trú.....	46
Hình 2.7: Sơ đồ laser dạng lưới cải tiến của Olk	46
Hình 3.1: Hình ảnh OCT trên mắt trước và sau điều trị laser 6 tháng.....	74

3,4,8,10-12,18,20,21,27,28,30,39,40,42,46,50,54,63,65-67,73,74

1-2,5-7,9,13-17,19,22-26,29,31-38,41,43-45,47-49,51-53,55-62,64,68-72,75-