BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN ĐỖ THỊ NGỌC HIÊN

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH MẠCH MÁU HẮC MẠC DẠNG POLYP

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

==========

NGUYỄN ĐỖ THỊ NGỌC HIÊN

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH MẠCH MÁU HẮC MẠC DẠNG POLYP

Chuyên ngành : Nhãn khoa

Mã số : 62720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Đỗ Như Hơn

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Với tình cảm chân thành và lòng biết ơn sâu sắc, cho phép tôi gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới:

Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Mắt Trường Đại học Y Hà Nội, Ban Giám đốc Bệnh viện Mắt Trung Ương đã quan tâm, giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình tôi học tập và tiến hành nghiên cứu để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới GS.TS. Đỗ Như Hơn- người thầy đã tận tình hướng dẫn, dìu dắt tôi trong quá trình học tập và công tác, đã chỉ bảo giúp tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới TS. Mai Quốc Tùng, người đã đóng góp rất nhiều công sức để giúp tôi làm luận án. Tôi xin gửi lời cám ơn tới TS. Đặng Trần Đạt, TS. Hoàng Thị Thu Hà, BS. Bùi Việt Hưng, BS. Nguyễn Thu Trang cùng các anh chị em phòng C.307 đã vất vả cùng tôi làm luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn các thầy cô trong Hội đồng, cùng hai nhà khoa học phản biện độc lập. Các thầy cô đã nhiệt tình chỉ bảo, giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn toàn thể anh chị em khoa Dịch kính – Võng mạc, Bệnh viện Mắt Trung ương và Bộ môn Mắt - Trường Đại học Y Hà Nội cùng các anh chị đi trước, bạn bè đồng nghiệp đã quan tâm, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và công tác.

Cuối cùng, tôi xin dành tất cả tình yêu thương và lòng biết ơn đến những người thân trong gia đình, những người đã luôn hết lòng vì tôi trong cuộc sống và học tập, luôn động viên và là chỗ dựa vững chắc để tôi có thể thực hiện và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 18 tháng 1 năm 2021

Tác giả luận án

Nguyễn Đỗ Thị Ngọc Hiên

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Nguyễn Đỗ Thị Ngọc Hiên**, nghiên cứu sinh khóa 32 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 Thầy GS.TS. Đỗ Như Hơn.
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 18 tháng 1 năm 2021

Người viết cam đoan

Nguyễn Đỗ Thị Ngọc Hiên

CÁC CHỮ VIẾT TẮT TRONG LUẬN VĂN

AMD : Bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già (Aged- related macular degeneration)

Anti- VEGF : Chất chống yếu tố tăng sinh nội mạc mạch

BMI : Chỉ số khối cơ thể (Body mass index)

BMST : Biểu mô sắc tố

BN : Bệnh nhân

BVN : Mạng lưới mạch máu chia nhánh bất thường (Branching vascular network)

CNV : Tân mạch hắc mạc (Choroidal neovascularization)

ĐNT : Đếm ngón tay

EVEREST : Nghiên cứu về hiệu quả và sự an toàn của ranibizumad có hoặc không phối hợp laser quang động để điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp (Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy)

ETDRS : Nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc đái tháo đường (Early treatment diabetic retinopathy study)

HA : Huyết áp

HĐ : Hoàng điểm

ICG : Xanh indocyanine (Indocyanine green)

IOL : Thủy tinh thể nhân tạo nội nhãn (Intraocular lens)

OCT : Chụp cắt lớp quang học (Optical coherence tomography)

OCTA : Chụp cắt lớp quang học mạch máu (Optical coherence tomography angiography)

PCV : Bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp (Polypoidal choroidal vasculopathy)

PDT : Điều trị quang động (Photodynamic therapy)

SD-OCT : Chụp cắt lớp quang học phổ (Spectral- domain OCT)

SS-OCT : Chụp cắt lớp quang học quét (Swept source - OCT)

VEGF : Yếu tố tăng sinh nội mạc mạch
(Vascular endothelial growth factor)

VM : Võng mạc

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
Chương 1: TỔNG QUAN 3
1.1. Bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp 3
1.1.1. Sinh bệnh học 3
1.1.2. Đặc điểm dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ 5
1.1.3. Đặc điểm lâm sàng 9
1.1.4. Chẩn đoán 12
1.2. Các phương pháp và kết quả điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp 18
1.2.1. Điều trị ngoại khoa 18
1.2.2. Điều trị bằng laser 19
1.2.3. Điều trị chống tăng sinh nội mạc mạch 22
1.2.4. Điều trị phối hợp 29
1.2.5. Các phương pháp điều trị khác 30
1.3. Lịch sử nghiên cứu bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp 31
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 33
2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu 33
2.1.1. Địa điểm nghiên cứu 33
2.1.2. Thời gian nghiên cứu 33
2.2. Đối tượng nghiên cứu 33
2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân 33
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ 33
2.2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán 33
2.3. Phương pháp nghiên cứu 34
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu 34
2.3.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu 34
2.3.3. Phương tiện nghiên cứu 34
2.3.4. Quy trình nghiên cứu 35
2.3.5. Biến số và chỉ số nghiên cứu 42

2.4. Xử lý và phân tích số liệu 50
2.4.1. Thu thập và xử lý số liệu 50
2.4.2. Phân tích số liệu 51
2.4.3. Sai số và cách khắc phục sai số 51
2.5. Đạo đức nghiên cứu 51
Chương 3: KẾT QUẢ 52
3.1. Kết quả về đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp 52
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng 52
3.1.2. Chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp 62
3.2. Kết quả điều trị 71
3.2.1. Kết quả điều trị bằng laser 71
3.2.2. Kết quả điều trị bằng tiêm nội nhãn bevacizumab 74
3.2.3. Kết quả điều trị chung 79
Chương 4: BÀN LUẬN 87
4.1. Đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp 88
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng 88
4.1.2. Chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp 96
4.2. Kết quả điều trị 104
4.2.1. Kết quả điều trị bằng laser 104
4.2.2. Kết quả điều trị bằng tiêm nội nhãn bevacizumab 108
4.2.3. Kết quả điều trị chung 112
KẾT LUẬN 119
ĐÓNG GÓP MỚI CỦA NGHIÊN CỨU 121
KHUYẾN NGHỊ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO 122
CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân theo tuổi và giới 52
Bảng 3.2. Đặc điểm nghề nghiệp và nơi ở của bệnh nhân 53
Bảng 3.3. Yếu tố nguy cơ và bệnh lý toàn thân 54
Bảng 3.4. Các chỉ số toàn thân 56
Bảng 3.5. Mối liên quan giữa giới tính và các yếu tố nguy cơ 56
Bảng 3.6. Mối liên quan giữa yếu tố nguy cơ và nhóm tuổi 57
Bảng 3.7. Thị lực trước điều trị 58
Bảng 3.8. Các triệu chứng cơ năng trước điều trị 58
Bảng 3.9. Đặc điểm nốt vàng cam khi soi đáy mắt 59
Bảng 3.10. Tình trạng xuất huyết dưới võng mạc trước điều trị 60
Bảng 3.11. Các dấu hiệu thực thể trên lâm sàng 61
Bảng 3.12. Các dấu hiệu trên chụp OCT 62
Bảng 3.13. Chẩn đoán trên chụp OCT 63
Bảng 3.14. Các dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang 64
Bảng 3.15. Chẩn đoán trên chụp mạch huỳnh quang 65
Bảng 3.16. Chẩn đoán hình thái và vị trí polyp trên ICG 66
Bảng 3.17. Liên quan giữa các yếu tố toàn thân và hình thái polyp 67
Bảng 3.18. Dấu hiệu lâm sàng và hình thái polyp 68
Bảng 3.19. Dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang và hình thái polyp 69
Bảng 3.20. Dấu hiệu trên OCT và hình thái polyp 70
Bảng 3.21. Thị lực sau điều trị laser tại các thời điểm theo dõi 71
Bảng 3.22. Mức độ thay đổi thị lực sau điều trị laser 72
Bảng 3.23. Độ dầy võng mạc trung tâm sau laser tại các thời điểm theo dõi .. 73
Bảng 3.24. Thị lực sau tiêm bevacizumab tại các thời điểm theo dõi 75
Bảng 3.25. Mức độ thay đổi thị lực sau tiêm bevacizumab 76

Bảng 3.26. Độ dầy võng mạc trung tâm sau tiêm ở các thời điểm theo dõi 77
Bảng 3.27. Thị lực sau điều trị tại các thời điểm theo dõi 79
Bảng 3.28. Mức độ thay đổi thị lực sau điều trị..... 80
Bảng 3.29. Độ dầy võng mạc trung tâm sau điều trị ở các thời điểm theo dõi.... 81
Bảng 3.30. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và kết quả điều trị..... 83
Bảng 3.31. Mối liên quan giữa hình thái polyp và kết quả điều trị..... 84
Bảng 3.32. Mối liên quan giữa vị trí polyp và kết quả điều trị 85
Bảng 3.33. Mối liên quan giữa xuất huyết võng mạc và kết quả điều trị 86

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm sau laser 74
Biểu đồ 3.2. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm sau tiêm 78
Biểu đồ 3.3. Thay đổi độ dầy võng mạc trung tâm sau điều trị 82

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Tổn thương PCV trên võng mạc 11
Hình 1.2. Mắt trái bệnh nhân bị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp 14
Hình 1.3. Hình ảnh polyp trên chụp OCT 15
Hình 1.4. Cấu trúc phân tử của các thuốc anti- VEGF đang được sử dụng .. 23
Hình 2.1. Các máy chụp sử dụng trong nghiên cứu 37
Hình 2.2. Máy laser GYC -1000 38
Hình 2.3. Tiêm nội nhãn bevacizumab 40
Hình 2.4. Hình ảnh nốt vàng cam trên đáy mắt của bệnh nhân PCV 45
Hình 2.5. Hình ảnh các dấu hiệu trên chụp OCT 46
Hình 2.6. Hình ảnh polyp trên chụp mạch huỳnh quang với fluorescein ... 47
Hình 2.7. Hình ảnh polyp trên chụp xanh indocyanine 48

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp (Polypoidal choroidal vasculopathy – PCV) là bệnh lý gây nên do sự giãn mạch dạng polyp và chia nhánh bất thường mạng mạch máu hắc mạc [1], [2]. Bệnh được coi là nguyên nhân chính trong nhóm bệnh lý hoàng điểm xuất huyết gây giảm thị lực đột ngột, trầm trọng và ảnh hưởng lớn đến chức năng thị giác [3].

Khái niệm về bệnh mới được đề cập trong những năm gần đây. Năm 1982, Yannuzzi ban đầu đưa thuật ngữ "bệnh polyp hắc mạc vô căn" do sinh bệnh học không rõ ràng [4], [5]. Trước đây, bệnh được coi như dưới nhóm của thoái hóa hoàng điểm tuổi già (AMD) [2], [6]. Tuy nhiên, bản chất lâm sàng cũng như tiến triển của bệnh lại có đặc điểm khác nhau [4], [7]. Bệnh có xu hướng cao hơn ở các nước Châu Á và người gốc Châu Á trên thế giới, tỉ lệ nam giới mắc nhiều hơn, hay gặp xuất huyết rộng dưới võng mạc, đáp ứng điều trị khác nhau và tiên lượng khả quan hơn [7], [8], [9]… Theo nghiên cứu của Ciadellar AP (2004) cho thấy có 8-13% bệnh nhân da trắng mắc PCV chẩn đoán là thoái hóa hoàng điểm và tỷ lệ này thay đổi từ 22,3% đến 61,6% ở một số báo cáo trên bệnh nhân Châu Á [1], [3], [8]. Mặc dù có nhiều nghiên cứu thấy rằng tiên lượng của bệnh tốt hơn thoái hóa hoàng điểm tuổi già, nhưng có tới 1/3 đến 1/2 số bệnh nhân mắc PCV sẽ tiến triển dẫn đến giảm thị lực nặng và hậu quả là mù lòa [2], [3], [10].

Từ hơn hai thập kỷ qua, có thêm nhiều các nghiên cứu về polyp mạch hắc mạc trên thế giới. Nhờ có chụp mạch huỳnh quang, chụp cắt lớp võng mạc (OCT), chụp cắt lớp mạch máu võng mạc (OCTA) và đặc biệt là chụp xanh indocyanine (ICG) – một phương pháp cho thấy các cấu trúc hắc mạc giúp cho việc chẩn đoán bệnh chính xác hơn [11], [12], [13].

Cho đến nay, điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp vẫn còn là một thách thức [7], [9], [14]. Các phương pháp đang được sử dụng là điều trị quang động (PDT), laser quang đông và tiêm chất chống tăng sinh nội mạc mạch với những ưu nhược điểm khác nhau [15], [16]. PDT với verteporfin làm thoái triển polyp và dịch dưới võng mạc nhưng lại có biến chứng xuất huyết dưới võng mạc và dưới biểu mô sắc tố nên không bảo tồn được thị lực lâu dài [17], [18], [19]. Một phương pháp nữa cũng được áp dụng hiện nay đem lại kết quả khả quan là laser quang đông, cũng làm ngừng tiến triển polyp, hồi phục thị lực trong một số trường hợp vị trí polyp ngoài hoàng điểm [20], [21]. Những nghiên cứu gần đây về mô bệnh học cho thấy chất tăng sinh nội mạc mạch (VEGF) đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của PCV. Do vậy, tiêm chất chống VEGF như ranibizumab (Lucentis) [22], [23], bevacizumab (Avastin) [24], [25], [26] và gần đây là aflibercept (Eylea) [17], [27], [28] là một giải pháp được áp dụng tương đối rộng rãi và cũng đạt hiệu quả điều trị cao.

Tại Việt Nam, trong những năm gần đây, đã có những công trình nghiên cứu về thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Tuy nhiên, chưa có một nghiên cứu nào về bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp. Do vậy, để hiểu rõ hơn về đặc điểm của bệnh trên đối tượng bệnh nhân Việt Nam cũng như hiệu quả của các phương pháp điều trị, chúng tôi tiến hành đề tài **“ Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp”** với mục tiêu sau:

1. ***Mô tả đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp tại Bệnh viện Mắt Trung ương.***
2. ***Đánh giá kết quả điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp tại Bệnh viện Mắt Trung ương.***

Chương 1
TỔNG QUAN

1.1. Bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp

1.1.1. Sinh bệnh học

Các nghiên cứu gần đây cho thấy polyp mạch có nguồn gốc từ hắc mạc trong [29]. Trên kính hiển vi, mao mạch hắc mạc bị giãn rộng, thành mạch rất mỏng và nằm ngay dưới lớp biểu mô sắc tố [30]. Các mạch máu bất thường này được lót bằng một lớp nội mô mỏng và rải rác tế bào ngoại mạch. Tổn thương đôi khi kèm theo các đảo thâm nhiễm tế bào lympho [31].

Nguyên nhân chính xác của PCV còn chưa được làm sáng tỏ. Có giả thuyết cho rằng PCV là một thể của nhóm bệnh lý dầy hắc mạc (pachychoroid) [32], [33], [34], trong khi đó giả thuyết khác lại cho rằng PCV là biến thể của AMD [31], [35], [36]. Nghiên cứu mô học trên tiêu bản PCV cho thấy tiểu động mạch, tiểu tĩnh mạch giãn rộng và có sự hyaline hóa của tiểu động mạch hắc mạc (lớp áo chun bị thay thế bởi chất giả collagen) [29], [37]. Kèm theo đó, các tác giả cũng quan sát thấy sự tổn hại của lớp biểu mô sắc tố, màng Bruch và mao mạch hắc mạc phía trên tương ứng [30]. Sự ứ trệ tuần hoàn tĩnh mạch hắc mạc do các thay đổi của động tĩnh mạch có thể dẫn đến tổn thương nội mạc tĩnh mạch và tăng tính thấm [38]. Tổn hại này sẽ dẫn đến sự thoát mạch của tế bào máu và các chất fibrin vào khoang ngoại bào [37]. Việc tăng áp lực thứ phát ở các mạch máu lớn của hắc mạc và thoát mạch vào khoang ngoại bào sẽ dần dẫn đến các tổn hại của biểu mô sắc tố và hắc mạc lớp trong [30]. Các nghiên cứu mô bệnh học trên cũng không quan sát thấy dạng xơ hóa hoặc u hạt (tổn thương điển hình của AMD tân mạch) và điều này ủng hộ cho giả thuyết PCV là một thể bệnh của nhóm bệnh lý dầy

hắc mạc [31]. Tuy nhiên, các tiêu bản mô học lại thấy màng xơ mạch của PCV nằm ở lớp màng Bruch, dưới lớp biểu mô sắc tố tương tự như trong AMD gợi ý rằng PCV là một biến thể của AMD tân mạch [39], [40], [41].

Tuy nhiên, các nghiên cứu chẩn đoán hình ảnh đưa ra các bằng chứng khác về nguyên nhân của PCV. Chụp ICG mang lại hình ảnh của mạch máu hắc mạc giãn và tăng tính thấm với mạng lưới mạch máu chia nhánh bất thường (Branching Vascular Network - BVN) [42], [43], [44]. Hệ thống này ngấm thuốc đồng thời hoặc gần như đồng thời với tiểu động mạch hắc mạc. Các tổn thương mạch dạng nốt polyp có hình dạng thay đổi xuất phát từ lưới mạch bất thường này [29], [31]. Hình ảnh SD-OCT gợi ý hiện tượng dầy lên cục bộ của hắc mạc trong khi đó mạch máu Haller giãn rộng, lớp Sattler và mao mạch mỏng đi tại vùng lưới mạch bất thường chứng minh sự rối loạn tuần hoàn hắc mạc trong PCV [45]. Hiện tượng này kèm theo sự thiếu vắng các dấu hiệu điển hình khác của AMD như drusen ủng hộ cho thuyết PCV là một thể của các bệnh lý dầy hắc mạc [33], [34], [46]. Như vậy, một lần nữa, các đặc điểm khác của PCV trên chẩn đoán hình ảnh như màng xơ mạch trên chụp mạch ký huỳnh quang, lưới mạch bất thường và polyp mạch trên SD-OCT lại rất tương đồng với các đặc điểm của AMD tân mạch type 1 [47], [48], [49]. Nguyên nhân của PCV cũng được nói đến trong kết quả điều trị. Các mắt có hắc mạc dầy hơn giống như trong bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch đáp ứng về giải phẫu kém với thuốc tiêm anti- VEGF [33], [50].

Một vài hệ thống phân loại được đưa ra giúp hiểu rõ hơn về cơ chế sinh bệnh học của PCV. Phần lớn trong số đó dựa vào chẩn đoán hình ảnh đặc biệt là ICG và OCT. Các đặc điểm về hình ảnh cho thấy sự tồn tại và bản chất của mạch nuôi, dạng bất thường hệ thống mạch máu và đặc điểm huỳnh quang cũng như mạch máu hắc mạc trên SD-OCT [6], [51]. Tất cả các dấu hiệu này

đưa đến việc sắp xếp PCV thành polyp vô căn điển hình hoặc polyp phối hợp với AMD (tân mạch hắc mạc dạng polyp) [52]. Chính vì thế cần nhiều hơn nữa các nghiên cứu đánh giá đặc điểm polyp để làm rõ hơn cơ chế và quá trình tiến triển PCV.

Cho đến nay, vẫn còn nhiều bí ẩn về sinh bệnh học của PCV mà chưa được giải đáp như nghiên cứu của Lafaut BA (2000) phát hiện có sự tồn tại đồng thời của AMD và PCV trên cùng một bệnh nhân [40]. Mặc dù biểu hiện lâm sàng là bong thanh dịch xuất huyết tái phát và đa dạng nhưng PCV lại không dẫn đến tăng sinh xơ điển hình như ở giai đoạn cuối của AMD [1].

Yếu tố viêm cũng được Ciardella đề cập đến trong ba trường hợp liên quan đến viêm hắc võng mạc. Một bệnh nhân có viêm hắc mạc đa ổ và tân mạch hắc mạc thứ phát, chụp indocyanine (ICG) của bệnh nhân này có polyp ở bên rìa mạng mạch. Hai bệnh nhân còn lại có thay đổi sắc tố ngay cạnh vị trí polyp, các tổn thương này có thể liên quan tới tổn thương viêm trước đó hoặc là thoái hóa thứ phát sau bong thanh dịch vùng hoàng điểm [1], [53]. Liên quan giữa viêm hắc mạc đa ổ, viêm hắc võng mạc đồng thời với PCV có thể là do kích thích các thành phần còn tồn tại của thời kỳ bào thai nhờ quá trình viêm [54], [55]. Quá trình này dẫn đến tăng sinh mạch là nguyên nhân tổn thương mạch máu trong PCV. Mặc dù vậy, sự kết hợp của PCV và viêm vẫn chưa được khẳng định rõ và cần có các nghiên cứu thêm.

1.1.2. Đặc điểm dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ

Ngày càng có nhiều bằng chứng về tăng tỉ lệ thoái hóa hoàng điểm tuổi già ở tất cả các chủng tộc nhưng tỉ lệ mắc chính xác của PCV trong quần thể vẫn còn là ẩn số [56]. Điều này có thể là do việc chẩn đoán bệnh rất khó khăn nếu chỉ dựa vào mỗi chụp đáy mắt đơn thuần như trong các nghiên cứu dịch tễ học về quần thể.

Chủng tộc

PCV được biết là có xu hướng gặp ở những cá thể có sắc tố [5], [7], [57]. Vì thế, bệnh nhân Châu Mỹ gốc Phi và Châu Á mắc bệnh với tỷ lệ rất cao [58], [59], [60]. Bệnh có xu hướng gặp trên người da màu 4,2/1 (53/13) so với chủng tộc da trắng [61]. Có nhiều công trình đã khẳng định điều này và hiện đang có rất nhiều nghiên cứu về PCV trên các chủng tộc khác nhau.

Có một số báo cáo cập nhật tỉ lệ mắc ước lượng PCV trong quần thể. Nghiên cứu về các bệnh mắt Bắc Kinh (The Beijing Eye Study) tiến hành ở phía Bắc Trung Quốc công bố tỉ lệ mắc PCV dựa vào hình ảnh lâm sàng và chụp cắt lớp võng mạc. Polyp được chẩn đoán khi có nốt màu đỏ cam trên chụp đáy mắt cùng với dấu hiệu lớp hai lớp và hình ảnh bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm trên chụp OCT [62]. Trong số 3468 người khám sàng lọc, PCV được phát hiện ở 18 mắt của 17 bệnh nhân (tỉ lệ tương đương 0,5%) [63].Tuy nhiên điều tra này lại không chụp ICG, tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán xác định bệnh. Nghiên cứu Hisayama tại vùng Nam Nhật Bản xác định polyp dựa trên chụp ảnh đáy mắt và ICG. Có 2663 người được sàng lọc ban đầu bằng chụp đáy mắt và 43 người nghi ngờ. Sau đó, 43 người này được chụp mạch huỳnh quang với fluorescein và ICG [8]. Kết quả tìm thấy 10 mắt bị AMD, 10 mắt PCV, 22 mắt AMD tân mạch không có PCV và một ca bị teo hắc võng mạc dạng địa đồ. Như vậy tỉ lệ PCV mắc phải ước tính khoảng 0,4% trong quần thể và 30,3% trong các cá thể AMD. Tuy nhiên kết quả này không dựa vào các dấu hiệu trên OCT. Chính vì thế cần thêm nhiều nghiên cứu với tiến bộ kỹ thuật trong tương lai, sử dụng các biện pháp không xâm lấn để có thêm bằng chứng trong chẩn đoán để làm rõ và chính xác hơn tỉ lệ mắc của PCV trong quần thể chung.

Mặc dù có ít các nghiên cứu về tỉ lệ trong cộng đồng nhưng lại có một số báo cáo về con số PCV trong nhóm bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch dựa trên kết quả chụp ICG. Trong số bệnh nhân da trắng, tỷ lệ

này thay đổi từ 4 đến 13,9% [5], [64], [65]. Trái lại, trong quần thể Châu Á, tỷ lệ PCV cao hơn, dao động từ 22,3 đến 61,6% [59], [66], [67]. Dường như PCV gặp ở người Châu Á nhiều hơn người da trắng [56].

Bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp là bệnh lý hai mắt [2]. Phần lớn bệnh nhân xuất hiện bệnh ở mắt này thường có tổn thương tương tự ở mắt kia [48]. Tuy nhiên có một số ít trường hợp chỉ thấy bị bệnh ở một mắt sau 10 năm theo dõi [53]. Khi so sánh với thoái hóa hoàng điểm tuổi già tỉ lệ mắc PCV hai mắt cũng thấp hơn nhiều [64], [68].

Tuổi

PCV gặp ở độ tuổi thấp hơn thoái hóa hoàng điểm tuổi già và thường được chẩn đoán trong khoảng từ 50- 65. Tuy nhiên tuổi mắc bệnh có thể gặp từ 20-80 [35]. Tuổi trung bình khi phát hiện lần đầu trong y văn là 60,1 [1].

Giới

Trước kia, người ta cho rằng PCV là bệnh gặp ở nữ [53], [57]. Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ bệnh nam/ nữ là 4,7/1 (53/12). Các nghiên cứu trong quần thể Châu Á thấy tỉ lệ nam mắc nhiều hơn nữ giới [8], [9], [35], [69], [70].

Yếu tố nguy cơ

Có một số nghiên cứu đánh giá các yếu tố nguy cơ của PCV trên người châu Á. Các nghiên cứu ở môi trường bệnh viện (hospital based) cho thấy có nhiều yếu tố nguy cơ trùng lặp ở bệnh nhân PCV và thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Hút thuốc lá gặp ở cả hai bệnh này [71], [72]. Một số nghiên cứu cho thấy nữ có nguy cơ bị bệnh thấp hơn ở nam [35], [70]. Thêm vào đó, chỉ số khối cơ thể và nồng độ huyết thanh protein C cao cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh [71], [73]. Các bệnh lý toàn thân khác như đái tháo đường, cao huyết áp, tăng mỡ máu, đột quỵ và bệnh mạch vành có mối liên quan không rõ ràng [70],

[71], [74]. Nghiên cứu Beijing Eye Study dựa trên quần thể nhận thấy tăng độ dầy hắc mạc vùng hoàng điểm và độ dầy giác mạc trung tâm có thể liên quan với tỷ lệ xuất hiện của PCV so với nhóm chứng [62], [63]. Mặt khác, nghiên cứu Hisayama cho thấy giới tính nam và thói quen hút thuốc có thể là yếu tố nguy cơ rõ rệt cho PCV và AMD điển hình [8]. Theo một số điều tra tại bệnh viện và phòng khám, có sự khác biệt giữa các yếu tố nguy cơ của AMD và PCV. Sakurada (2013) và cộng sự thấy trong AMD, tuổi bệnh nhân cao hơn, số bệnh nhân bị đái tháo đường và suy thận giai đoạn cuối nhiều hơn [74]. Ueta (2009) cũng quan sát thấy tỉ lệ đái tháo đường của AMD cao hơn hẳn PCV, trong khi đó tiền sử hắc võng mạc trung tâm thanh dịch lại gặp nhiều trong PCV [75]. Báo cáo của Woo (2015) và cộng sự trong đánh giá 314 bệnh nhân cho thấy tuổi cao, chỉ số khối cơ thể cao, trình độ học vấn cao hơn trong nhóm PCV [71].

Gen

Có nhiều gen được phát hiện là yếu tố gây bệnh đối với AMD và PCV như gen yếu tố bổ thể H (1q32) và liên kết gen chromosome là 10q26 [76], [77]. Nucleotid đơn đa hình thái trong gen ARMS2/HTRA1 gồm rs10490924 (A69S) và rs11200638m được đánh giá có nguy cơ trong sự xuất hiện PCV [78], [79]. Tuy nhiên mối liên quan giữa gen và bệnh không rõ ràng như trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già.

Một nghiên cứu gần đây sử dụng giải trình tự cũng tìm được gen FGD6 có lên quan đến tăng tỉ lệ PCV và oxi hóa phospholipid [80]. Vị trí A69S trên gen ARMS2 cho thấy có liên quan đến hình thái của PCV. Các đặc điểm này bao gồm kích thước polyp trên ICG, xuất tiết và xuất huyết dưới biểu mô sắc tố [81], [82], [83]. Sự kết hợp rõ ràng của A69S với PCV dạng tân mạch gặp nhiều hơn PCV đơn thuần (bất thường mạch máu), vì thế liên quan đến thoái

hóa hoàng điểm tuổi già [84]. Tuy nhiên, cần có thêm các nghiên cứu gen học để xác định kiểu di truyền cũng như làm sáng tỏ các mối liên quan trên.

1.1.3. Đặc điểm lâm sàng

1.1.3.1. Triệu chứng cơ năng

Bệnh nhân PCV có thể xuất hiện nhìn mờ ở nhiều mức độ. Triệu chứng này là do bong thanh dịch (có hoặc không có xuất tiết) hoặc xuất huyết vùng hoàng điểm từ ít đến nhiều thậm chí vỡ gây xuất huyết dịch kính [3], [85], [86]. Xuất huyết nhiều vùng hậu cực gây giảm thị lực trầm trọng thường là nguyên nhân khiến bệnh nhân đi khám và phát hiện được bệnh. Trong các trường hợp khác, bệnh nhân lại xuất hiện hội chứng hoàng điểm thứ phát do bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc hoặc do tích tụ xuất tiết gây ra. Các dấu hiệu cơ năng biểu hiện lúc này có thể là nhìn méo hình, biến dạng hình (nhìn đường thẳng cong …), có ám điểm tương ứng với vùng tổn thương, nhìn hình thu nhỏ lại và thay đổi màu sắc [5], [87], [88]…

1.1.3.2. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng lâm sàng của PCV đôi khi giống với các bệnh lý võng mạc khác có dịch, xuất huyết vùng hoàng điểm như bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, dị dạng mạch cạnh hoàng điểm, tăng sinh mạch võng mạc, phình mạch võng mạc và đặc biệt là thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. Bong biểu mô sắc tố và nốt đỏ cam dưới võng mạc là dấu hiệu thường gặp có hoặc không kèm theo xuất huyết tại tổn thương. Trên đáy mắt, PCV xuất hiện ở dạng hình cầu, màu đỏ cam, "giống polyp" (polyp –like), thường nằm gần gai thị. Bệnh thường ở cả hai mắt, có kèm theo bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch hoặc xuất tiết, xuất huyết võng mạc, đây là những đặc tính của bệnh giúp hướng tới chẩn đoán [2], [53], [88]. Một đặc điểm nữa là drusen (thường gặp trong AMD) lại ít gặp trong PCV. Chính vì thế nếu một mắt bị

xuất huyết hoặc bong thanh dịch vùng hoàng điểm, nếu mắt kia không có drusen thì chẩn đoán PCV được đặt ra chứ không phải AMD thể tân mạch. Tuy nhiên, nếu có drusen cũng không loại trừ được PCV vì các trường hợp ngoại lệ khi mà drusen có ở một hoặc cả hai mắt bệnh nhân polyp [68]. Ngoài ra các triệu chứng của PCV còn liên quan đến vị trí tổn thương. Bệnh nhân có polyp ngoài hoàng điểm không hoạt tính thường không có triệu chứng và được phát hiện khi khám sàng lọc hoặc mắt kia có polyp hoạt động [3], [48].

Mặc dù PCV là tổn thương cố định khu trú tại mạng lưới mạch hắc mạc nhưng bệnh cũng có những đặc tính khác biệt. Các đặc điểm đó là kích thước và vị trí liên quan đến gai thị, hoàng điểm và các vùng võng mạc khác.

Kích thước

PCV được chia thành các kích thước nhỏ, trung bình và lớn [12], [87], [89]. Độ rộng của tổn thương rất thay đổi phụ thuộc vào các vùng mạch bị ảnh hưởng. Kích thước lớn khi polyp thuộc hệ mạch hắc mạc ngoài. Những vùng này thường chẩn đoán dễ dàng trên lâm sàng và ICG, đặc biệt khi chúng khu trú ngay dưới lớp biểu mô sắc tố bị teo [90]. Tổn hại nhỏ hơn khi vị trí polyp tại cấu trúc mạch hắc mạc giữa [83]. Trong những trường hợp này, việc chẩn đoán lâm sàng rất khó khăn và đòi hỏi các phương pháp hỗ trợ khác.

Vị trí

Tổn thương mạch hắc mạc dạng polyp thường được tìm thấy xung quanh gai thị [5], [53]. Tuy nhiên, có nhiều nghiên cứu gần đây lại chỉ ra các vị trí khác của bệnh có thể ở ngay trung tâm hoàng điểm hoặc vùng chu vi giữa [91], [92]. Vùng tổn thương có thể chỉ ở một vị trí đơn độc nhưng đôi khi cũng lan rộng và ở nhiều nơi khác nhau.

Cho đến nay cũng chưa có nhiều nghiên cứu về bệnh học lâm sàng của PCV nên việc định khu tổn thương đối với cấu trúc dọc của võng mạc còn có

nhiều tranh cãi. Nhờ các tiến bộ về chẩn đoán hình ảnh và đặc biệt là chụp cắt lớp quang học võng mạc (OCT) đã khu trú được vị trí của PCV là ở dưới màng Bruch [47], [93], [94]. Các nghiên cứu về mô bệnh học cũng khẳng định điều này [32], [39].

Hình 1.1. Tổn thương PCV trên võng mạc

(Nguồn: Sasahara M. et al. (2006). Polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal vascular hyperpermeability. Am J Ophthalmol, 142(4), 601–607 [55])

1.1.3.3. Tiến triển

Tiến triển của bệnh đã được xác định rõ ràng hơn do ngày càng có thêm nhiều nghiên cứu. Bệnh có xu hướng thoái triển – tái phát và thường biểu hiện trên lâm sàng là bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch xuất huyết, mãn tính, tái diễn nhưng thị lực vẫn có thể giữ được lâu dài [87], [95]. Mặc dù cũng có đặc điểm là bong thanh dịch xuất huyết vùng hoàng điểm đa dạng, tái phát nhưng rõ ràng là tăng sinh xơ dưới võng mạc dạng mảng trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già giai đoạn cuối lại không gặp trong PCV. Tuy nhiên, teo mãn tính và thoái hóa dạng nang vùng hoàng điểm gây giảm thị lực trầm trọng có thể gặp ở một số trường hợp [7]. Một số bệnh nhân khác lại gặp xuất huyết dịch kính tái phát hoặc tân mạch hắc mạc thứ phát tạo sẹo xơ dạng đĩa làm mất thị lực trung tâm [34], [86].

Hiện nay đang có một số nghiên cứu về mối liên quan giữa yếu tố toàn thân và sự tiến triển cũng như thoái triển của bệnh. Những bằng chứng gần đây cho thấy có sự kết hợp giữa PCV với cao huyết áp và phình mạch lớn mắc phải [96].

1.1.4. Chẩn đoán

1.1.4.1. Chẩn đoán xác định

Trong một số trường hợp, chụp mạch huỳnh quang với fluorescein cũng có thể gợi ý chẩn đoán. Tuy nhiên, ở đa số trường hợp các dấu hiệu không đặc trưng, rất dễ nhầm lẫn với tân mạch ẩn trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Ở thì sớm, PCV biểu hiện là những đám tăng huỳnh quang khu trú, không đồng nhất tiến triển và khuếch tán ở thì muộn. Các dấu hiệu có thể gặp là các điểm tăng huỳnh quang rải rác gọi là pin-points [42], [90], [97].

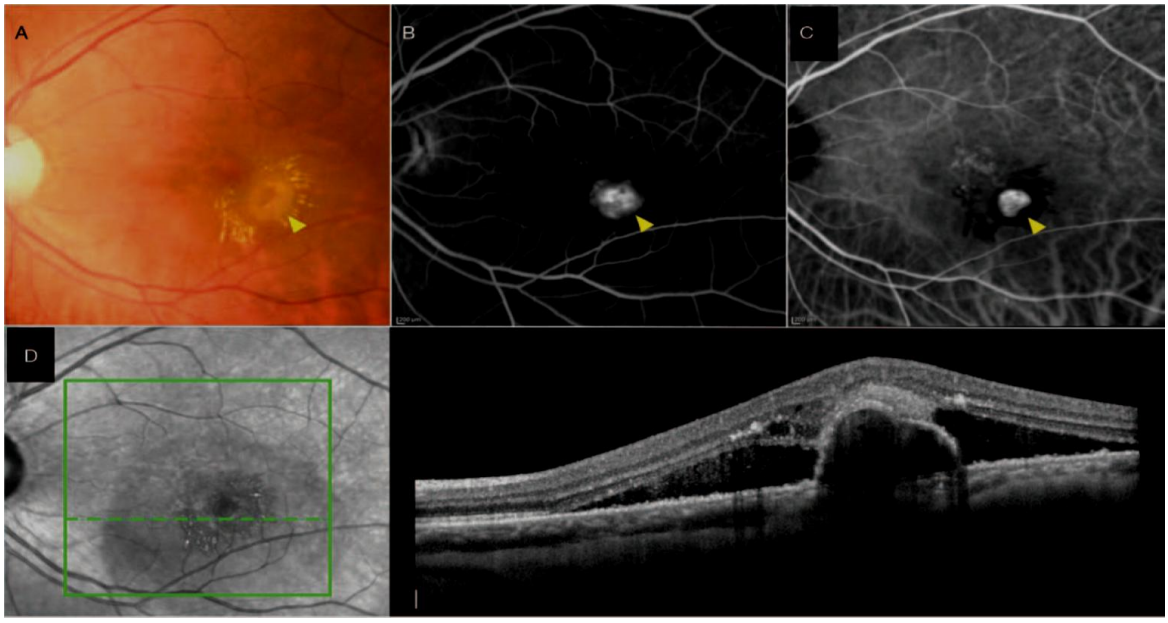
Tuy nhiên, chụp xanh indocyanine (ICG) sẽ đem lại hình ảnh rõ hơn do bước sóng cao, qua được lớp biểu mô sắc tố thấy được tuần hoàn hắc mạc và xác định được PCV [3], [42], [89] .

Mạng lưới mạch hắc mạc được thấy rõ ngay từ thì đầu chụp khi các mạch lớn hắc mạc ngấm đầy thuốc. Tổn thương mạch của polyp trên ICG thường nhiều và trải rộng hơn so với khi khám lâm sàng. Sự xuất hiện này phụ thuộc vào vị trí polyp ở hậu cực [36], [98]. Đối với các trường hợp cạnh gai thị thì kênh mạch máu hướng theo hình nan hoa, hình cung và có thể nối với các nhánh bắc cầu nhỏ hơn, rõ hơn và nhiều hơn ở phía bờ tổn thương. Còn với các trường hợp tại vùng hoàng điểm, hệ mạch thường xuất phát từ vùng này và có dạng oval. Hệ thống mạch của tổn thương vùng hoàng điểm và cạnh hoàng điểm thường ở dạng lưới không đều và không theo các thùy của hệ thống mạch hắc mạc [99].

Thì sớm của chụp ICG cho thấy nhánh lớn của hệ mạch PCV ngấm thuốc trước mạch võng mạc nhưng phía trong và vùng xung quanh lại giảm huỳnh quang so với vùng hắc mạc lành. Ngay sau khi hệ mạch này xuất hiện, những tổn thương polyp nhỏ dễ dàng nhìn thấy trong hắc mạc. Polyp có vẻ như xuất phát từ các mạch hắc mạc lớn và không phải xuất hiện ở tất cả các nhánh của hệ mạch. Cấu trúc polyp trên ICG thường tương ứng với các tổn thương màu đỏ cam trên đáy mắt [12]. Mặc dù hệ mạch xuất hiện rộng hơn khi khám lâm sàng, cấu trúc polyp thông thường lại nhỏ hơn ở thì đầu của ICG. Tuy nhiên ở thì giữa, kích thước tổn thương cũng xấp xỉ như trên lâm sàng.

Ở thì muộn, hình ảnh xuất hiện ngược lại so với trước đó. Vùng xung quanh tổn thương lại tăng huỳnh quang và ở giữa lại giảm huỳnh quang. Ngấm thuốc muộn trong ICG ở bệnh nhân tân mạch hắc mạc cũng không thấy ở PCV [90]. Kích thước polyp có vẻ làm ảnh hưởng đến hiện tượng đảo ngược này. Vùng mạch có kích thước nhỏ hơn 0,5 đường kính gai xuất hiện ngấm thuốc đậm như nhau, trong khi chi tiết bên trong lại nhìn thấy trong các polyp lớn hơn. Điều này gợi ý đến sự có mặt của các cấu trúc phía trong.

Tổn thương sẽ thoát hết thuốc ở ICG thì rất muộn tạo nên hiện tượng "rửa trôi" ("washout"). Hiện tượng này chỉ nhìn thấy ở các tổn thương không dò. Các trường hợp polyp dò vẫn tăng huỳnh quang trong suốt thì cuối. Các mức độ mất sắc tố khác nhau của lớp biểu mô sắc tố phía trên vùng bệnh có thể giúp thấy rõ hơn mạch bất thường ở phía dưới [11].

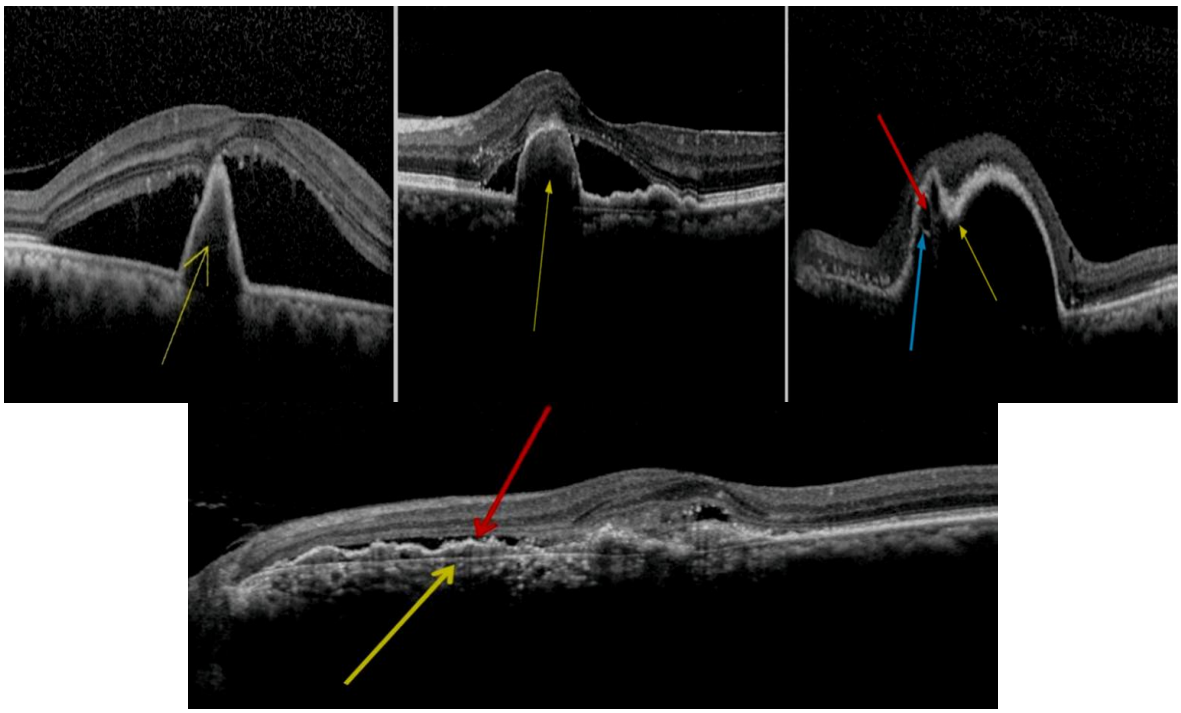


Hình 1.2. Mắt trái bệnh nhân bị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp

(A) : Hình ảnh polyp trên ảnh màu đáy mắt, (B): Polyp trên chụp mạch huỳnh quang, (C): Polyp trên chụp ICG, (D): polyp trên chụp OCT

*(Nguồn: Chaikitmongkol V et al. (2020). Latest developments in polypoidal choroidal vasculopathy: Epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment. Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa, **9(3)**, 260–268 [3])*

OCT là phương pháp đánh giá tổn thương cắt dọc của võng mạc. Lát cắt dọc qua polyp mang lại hình ảnh bong cao dạng vòm ("dome – like") của dải biểu mô sắc tố - màng Bruch [100]. Kèm theo đó là hình ảnh giảm phản quang của lớp biểu mô sắc tố [13], [44]. Trong trường hợp PCV ở dạng chùm thì OCT tương ứng là nhiều hình nhô ra dạng vòm [94]. Ngay phía dưới là khoang trống phản quang mức độ trung bình tương ứng, trừ trường hợp có kèm bong biểu mô sắc tố xuất huyết [93], [94]. Ngoài ra có thể quan sát thấy một số dấu hiệu khá đặc hiệu khác của PCV như khuyết của bong biểu mô sắc tố, vòng tăng phản xạ dưới bong biểu mô sắc tố và dấu hiệu của mạng lưới mạch máu chia nhánh bất thường (BVN), dấu hiệu hai lớp ("double layer" sign) – lớp phân tách mỏng giữa biểu mô sắc tố và màng Bruch [101], [102], [103].



Hình 1.3: Hình ảnh polyp trên chụp OCT

(A): Bong biểu mô sắc tố nhọn (mũi tên vàng), (B): Bong biểu mô sắc tố dạng ngón tay (mũi tên vàng), (C): Bong biểu mô sắc tố dạng vòm (mũi tên vàng: khuyết bong biểu mô sắc tố, mũi tên đỏ: giảm phản xạ, mũi tên xanh: tăng huỳnh quang), (D): Chia nhánh bất thường hắc mạc – dấu hiệu hai lớp (mũi tên đỏ: lớp trong- biểu mô sắc tố, mũi tên vàng: lớp ngoài - màng Bruch).

*(Nguồn: Anantharaman G. et al. (2018). Polypoidal choroidal vasculopathy: Pearls in diagnosis and management. Indian J Ophthalmol, **66(7)**, 896–908* [101]*)*

Chụp cắt lớp mạch võng mạc (OCT angiography - OCTA) là một công nghệ chẩn đoán hình ảnh không xâm lấn mới cho phép đánh giá dòng chảy trong mạch máu võng mạc và hắc mạc mà không cần dùng thuốc cản quang [52], [52], [104]. Khi so sánh với chụp mạch ICG trong chẩn đoán PCV các nghiên cứu cho thấy OCTA có khả năng phát hiện lưới mạch bất thường tương đương với ICG nhưng kém hơn trong xác định tổn thương polyp [11], [44], [105]. Giải thích cho điều này Fukuyama và cộng sự cho rằng dòng chảy trong polyp chậm do vậy khó phát hiện hơn trên OCTA [90]. Công nghệ chụp

cắt lớp quang học quét (Swept -Source OCT) cho hình ảnh rõ nét hơn SD-OCT. SS-OCTA mang lại hình ảnh polyp xuất hiện dưới dạng đám rối mạch máu, tương đối khác với hình ảnh kinh điển của PCV trên ICG [12].

Tiêu chuẩn chẩn đoán PCV:

- Tiêu chuẩn của nhóm nghiên cứu PCV Nhật (2005): chẩn đoán xác định khi có 2 tiêu chí: 1) tổn thương lồi đỏ cam điển hình khi soi đáy mắt; 2) tổn thương mạch dạng polyp điển hình trên chụp ICG. Nghi ngờ có PCV khi chỉ thấy BVN trên ICG hoặc có bong biểu mô sắc tố (xuất huyết hoặc thanh dịch) tái phát nhiều lần [106].

- Tiêu chuẩn trong nghiên cứu EVEREST: nốt tăng huỳnh quang dưới võng mạc trên chụp ICG trong 6 phút đầu kèm theo 1 trong các dấu hiệu sau: 1) nốt dạng polyp trên soi đáy mắt; 2) vòng giảm huỳnh quang quanh nốt; 3) lưới mạch bất thường BVN; polyp đập trên ICG động, nốt đỏ cam dưới võng mạc trên ảnh đáy mắt mầu hoặc xuất huyết dưới võng mạc rộng (>4 đường kính đĩa thị) [23], [92].

1.1.4.2. Chẩn đoán phân biệt:

Chẩn đoán phân biệt bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp chia làm 3 nhóm lớn: dị dạng hoặc bất thường mạch, u hắc mạc dạng cuống và tân mạch hắc mạc (CNV) [107], [108]. Các tổn thương viêm biểu hiện trên lâm sàng tương tự như PCV có thể là viêm hắc mạc và các bệnh lý viêm khác của biểu mô sắc tố như viêm biểu mô sắc tố dạng mảng, viêm hắc mạc đa ổ, viêm màng bồ đào… Một số bệnh lý viêm kể trên có thể kèm theo dầy hắc mạc, dầy củng mạc hoặc có dịch dưới tenon trên siêu âm và các biểu hiện lâm sàng khác. Những dấu hiệu này đều không có ở bệnh nhân PCV và lắng đọng lipid thường có trong tổn thương polyp mà không thấy ở các bệnh lý viêm. Một số bệnh lý khác như u mạch hắc mạc, hội chứng di căn carcinoma… cũng có thể nhầm lẫn với PCV [5], [53], [101].

Việc chẩn đoán PCV dựa trên nhiều yếu tố như chủng tộc, yếu tố nguy cơ, biểu hiện lâm sàng, tiến triển [56], [67], [101]. Do khái niệm về PCV mới có trong những năm gần đây nên việc xác định về chủng tộc hay các tổn thương đặc hiệu trên võng mạc còn chưa rõ ràng. Tuy nhiên ngày càng có nhiều công bố về các ca bệnh PCV. Vì thế việc chẩn đoán phân biệt với một số bệnh, đặc biệt là AMD đã có nhiều kinh nghiệm hơn [107], [109], [110].

Trước đây, PCV được coi là dưới nhóm của tân mạch hắc mạc trong AMD [36], [47], [96]. Tuy nhiên, có một vài đặc điểm khác biệt giữa hai bệnh lý này [35]. Đầu tiên, tăng sinh mạch máu trong AMD có xu hướng tạo thành các mạch khẩu kính nhỏ, kết hợp với các mảng màu xám phía trên võng mạc và rất khó thấy trên lâm sàng. Trái lại, bệnh nhân polyp mạch lại có hệ mạch tận bằng các túi polyp có màu đỏ hoặc cam có thể thấy được khi soi đáy mắt trừ khi bị che lấp do xuất tiết hoặc xuất huyết. Thứ hai, các nghiên cứu về mô học và đặc điểm chụp mạch huỳnh quang có sự khác biệt rõ rệt [111]. Theo nghiên cứu của Arnold và cộng sự thì AMD có liên quan đến giảm chiều dày hắc mạc, có dấu hiệu xơ hóa nhu mô mà không có sự thay đổi về kích thước mao mạch hắc mạc và cũng không có biểu hiện viêm [112]. Trong khi đó, PCV không có bất cứ một dấu hiệu nào như trên. Thứ ba, tân mạch ẩn hoặc tân mạch nhìn thấy của AMD trên lâm sàng thường kèm theo sự dầy lên vùng dưới võng mạc và không thấy hệ mạch tận hết bằng các cấu trúc dạng polyp [83].

Chụp mạch huỳnh quang và ICG giúp phân biệt chẩn đoán hai dạng bất thường về mạch này [55], [113], [114]. Ở cả hai loại chụp, tân mạch biểu hiện điển hình dưới dạng ngấm thuốc thành mảng. Còn PCV trên ICG ở thì đầu lại tạo các mạng mạch bất thường và ở thì muộn có những vùng mất thuốc gọi là hiện tượng "rửa trôi" [42]. Trong thì muộn này, PCV cũng được phân biệt với mạch hắc mạc lớn không dò thuốc nhờ đặc điểm trên [64].

Vị trí tổn thương và tiến triển của PCV cũng khác nhiều so với AMD [8]. Tân mạch dưới hoàng điểm có xu hướng xơ hóa và tạo sẹo dạng đĩa làm mất thị lực trầm trọng. Bong biểu mô sắc tố trong PCV kể cả ở trung tâm hoàng điểm cũng không bao giờ tạo xơ như vậy. Chính vì thế mà PCV có tiên lượng tốt hơn AMD có bong biểu mô sắc tố [61], [64].

Tổn thương PCV phối hợp với các triệu chứng của bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch thường là nhỏ [115], [116]. Polyp có thể giống bong biểu mô sắc tố nhỏ trên lâm sàng và chụp mạch huỳnh quang. Chẩn đoán có thể khó hơn khi bệnh nhân có bong thanh dịch trung tâm mãn tính và xuất tiết cứng. Lúc này, chụp ICG sẽ giúp phân biệt được thể lâm sàng do PCV tăng huỳnh quang còn trái lại bong biểu mô sắc tố thanh dịch lại giảm huỳnh quang.

1.2. Các phương pháp và kết quả điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp

Việc điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp cho đến nay vẫn là một thách thức cho dù đã có nhiều các phương pháp được ứng dụng. Khi phát hiện được polyp, chỉ định điều trị được đưa ra khi xuất tiết, xuất huyết dai dẳng và tiến triển đe dọa thị lực [15], [16], [101].

1.2.1. Điều trị ngoại khoa

Trong một số trường hợp, cắt dịch kính là lựa chọn điều trị để làm trong môi trường và phục hồi thị lực ở những bệnh nhân xuất huyết dịch kính nặng, máu không tiêu [85], [86], [117]. Một phương pháp khác đã được áp dụng là phẫu thuật dưới hoàng điểm để lấy xuất huyết dưới võng mạc và màng mạch bị tổn thương có thể kết hợp tiêm thuốc tiêu máu vào khoang dưới võng mạc [118]. Kết quả thị lực sau phẫu thuật rất kém và vẫn còn chảy máu tái phát. Chuyển vị hoàng điểm là một lựa chọn ngoại khoa khác. Tuy nhiên, trên bệnh nhân PCV, vùng mạch tổn thương rộng nên phẫu thuật thường khó khăn [119]. Hơn nữa phẫu thuật này có rất nhiều biến chứng [120].

Do vậy, điều trị ngoại khoa không phải là lựa chọn hàng đầu trong điều trị PCV mà cần các phương pháp khác.

1.2.2. Điều trị bằng laser

1.2.2.1. Laser nhiệt xuyên đồng tử

Phương pháp này sử dụng nguyên lý là gây tăng nhiệt độ hắc mạc làm đông máu trong lòng mạch, gây tắc mạch. Tia laser cận hồng ngoại với bước sóng 810 nm, vết đốt laser có đường kính lớn 2-4 mm, năng lượng thấp trong thời gian 60 giây sẽ làm tăng nhiệt độ của vùng điều trị lên 5-10 độ. Cách làm này có ưu điểm là tia laser sẽ hấp thụ tối đa ở lớp hắc mạc và biểu mô sắc tố, không ảnh hưởng đến võng mạc, giảm xuất tiết và nguy cơ xuất huyết. Các trường hợp được chỉ định là polyp vùng hoàng điểm có kích thước dưới 3000 nm, giảm thị lực dưới 3 tháng. Tuy nhiên, phương pháp này có biến chứng gây bỏng hoàng điểm làm giảm thị lực nhanh và trầm trọng ở 2% số ca.

Cho đến nay laser nhiệt xuyên đồng tử đã được ứng dụng để điều trị tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già, tuy nhiên hiệu quả trong PCV còn chưa được biết rõ [1], [121].

1.2.2.2. Laser quang động

Điều trị quang động (PDT) là sử dụng năng lượng ánh sáng để hoạt hóa những chất cản quang với sự có mặt của oxy. Người ta tiêm vào tĩnh mạch một chất nhạy cảm với ánh sáng, có khả năng bám chọn lọc. Chất này sẽ hấp thụ năng lượng laser làm giải phóng gốc tự do, phá hủy tế bào và hoạt hóa tiểu cầu. Kết quả là làm tắc mạch mà không gây tổn hại cho các mạch máu xung quanh [18].

Hiện nay thuốc được sử dụng trong PDT là verteporphin (Visudyne) cùng với laser diod đơn sắc 689 nm, mức năng lượng thấp. Phương pháp này đã được áp dụng nhiều trong điều trị tân mạch của thoái hóa hoàng điểm tuổi già và gần đây được ứng dụng để điều trị PCV, đặc biệt là polyp dưới hoàng

điểm [17], [19]. Tuy nhiên cần thận trọng trong các trường hợp có kèm theo bong biểu mô sắc tố và mạch nối hắc võng mạc.

Phần lớn các nghiên cứu về PDT đơn trị liệu trong điều trị PCV cho thấy kết quả trong thời gian ngắn và trung bình tương đối khả quan, thị lực tăng và ổn định, polyp thoái triển trong 80 -95% các trường hợp [122], [123]. Tuy nhiên, các tác giả cũng kết luận rằng mặc dù đã điều trị PDT nhưng mạng chia nhánh bất thường thoái triển rất ít nên khả năng tái phát cao [124].

Biến chứng của PDT khi điều trị polyp gồm xuất huyết dưới võng mạc, xuất huyết thượng hắc mạc, rách và vi nứt ở bờ vùng bong biểu mô sắc tố… trong đó xuất huyết dưới võng mạc sau PDT là biến chứng hay gặp nhất [124], [125]. Người ta thấy rằng đường kính vết đốt laser càng lớn thì nguy cơ xuất huyết dịch kính càng cao [97], [126], [127].

Ưu điểm của phương pháp này là tương đối hiệu quả và an toàn đối với PCV dưới hoàng điểm. Tuy nhiên giá thành cao và hiện tại chưa được áp dụng tại Việt Nam.

1.2.2.3. Laser nhiệt trực tiếp

Điều trị laser là lựa chọn đầu tiên đối với các vùng tổn thương PCV ngoài và cạnh hoàng điểm [128]. Một số nghiên cứu cho thấy tác dụng của phương pháp này trong điều trị polyp mạch. Nguyên lý chính là chuyển từ năng lượng ánh sáng sang năng lượng nhiệt nhờ hấp thụ vào lớp sắc tố của võng mạc và hắc mạc (chủ yếu là melanin của lớp biểu mô sắc tố). Quá trình này phá hủy, gây tắc mạch và tạo sẹo xơ. Kết quả làm tắc mạch nuôi và gây thoái triển polyp [53], [110], [128].

Cho đến nay loại laser hay sử dụng nhất là laser xanh (Nd:YAG double frequency 532 nm) có ưu điểm là bảo vệ sắc tố xanthophyl của hoàng điểm. Ngoài ra laser đỏ (Krypton) cũng được ứng dụng với tính năng có thể đâm xuyên tốt qua xuất huyết võng mạc và các môi trường không trong suốt.

Chỉ định của laser quang đông là những trường hợp PCV ngoài và cạnh hoàng điểm có giãn, đang hoạt tính (có biểu hiện lâm sàng như nhìn méo hình, ám điểm; trên ICG có dò huỳnh quang ở thì muộn, OCT có dầy võng mạc trung tâm, dịch dưới võng mạc …) không điều trị các vùng mạch bất thường khác. Trong trường hợp này kỹ thuật được áp dụng với vết đốt laser có thời gian phát xung dài 0,2 – 0,5 s nhưng năng lượng thấp. Kết quả của quá trình này làm tắc mạch, tiêu đi bong thanh dịch võng mạc một cách tương đối ổn định, cải thiện về thị lực.

Laser nhiệt trực tiếp bằng xanh argon, Nd: YAG double – frequency hoặc laser diode có thể sử dụng điều trị cho polyp ngoài vùng trung tâm bằng cách đốt vào polyp và vùng chia nhánh mạch bất thường xung quanh dựa trên ICG. Tuy nhiên kết quả của các tác giả cũng khác nhau. Lafaut và cộng sự (2000) thấy laser nhiệt trực tiếp làm thoái triển ở cả 5 bệnh nhân có polyp quanh gai thị nhưng chỉ hiệu quả ở 5 (55,5%) trong số 9 bệnh nhân có polyp vùng hoàng điểm [65]. Một nghiên cứu hồi cứu của Lee và cộng sự (2009) cho thấy 64,3% các mắt bị PCV được điều trị có cải thiện về lâm sàng và hình ảnh tổn thương ở hoàng điểm [128]. Hơn thế nữa, 78% bệnh nhân có PCV ngoài vùng trung tâm có cải thiện hoặc ổn định sau laser. Tuy nhiên có 10,7% số ca bị tân mạch hắc mạc thứ phát. Yuzawa và cộng sự (2005) điều trị hiệu quả 90% bệnh nhân bằng laser vào cả polyp và vùng mạch bất thường thấy rút xuất tiết hoặc xuất huyết, thị lực cải thiện hoặc ổn định. Tuy nhiên, đối với các mắt laser vào polyp nhưng không vào mạch bất thường xung quanh, có 54% thấy giảm thị lực do còn xuất tiết hoặc xuất tiết tái phát, tân mạch hắc mạc thứ phát, teo võng mạc trung tâm [31]. Nghiên cứu của Kwok và cộng sự (2002) thấy nhóm được laser có kết quả tốt hơn là không điều trị [129]. Vilaplana (2005) lại báo cáo thị lực kém sau điều trị ở một số ít trường hợp [130]. Theo một

số tác giả, điều trị laser nên lựa chọn với các trường hợp không quá nặng và mạng mạch bất thường ít hoạt tính [15], [16], [110].

Biến chứng hay gặp của laser nhiệt là sẹo hắc võng mạc, tân mạch hắc mạc thứ phát, rách biểu mô sắc tố, xuất huyết dưới võng mạc hoặc dưới biểu mô sắc tố và xuất huyết dịch kính. Vì các biến chứng này có thể gây ra ảnh hưởng xấu đến thị lực, laser trực tiếp nên sử dụng trong các trường hợp PCV có triệu chứng mà polyp và hệ thống chia nhánh bất thường ở xa vùng trung tâm. Tuy nhiên, nếu điều trị PCV bằng laser thì nên điều trị toàn bộ vùng tổn thương bao gồm cả polyp và mạng lưới mạch máu chia nhánh bất thường [101], [110].

1.2.3. Điều trị chống tăng sinh nội mạc mạch

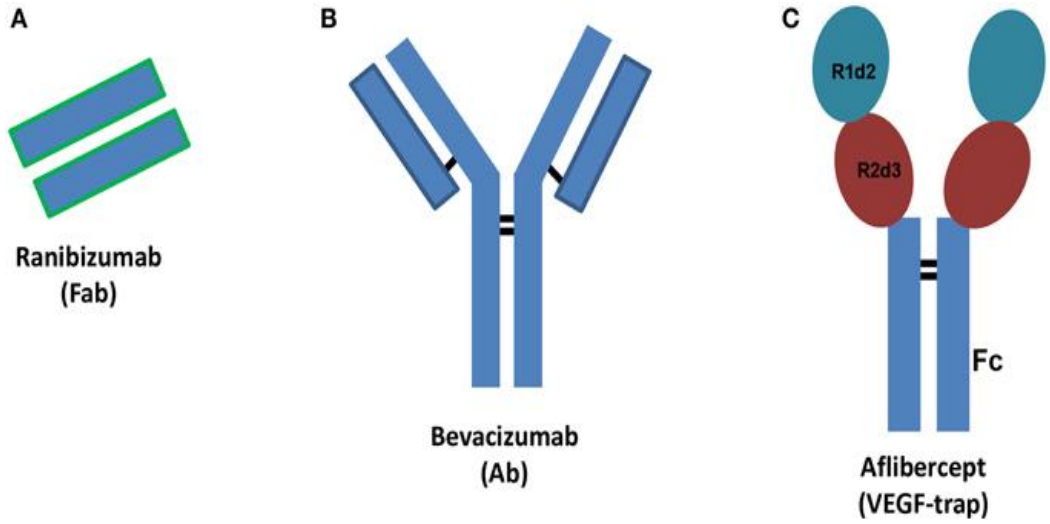
1.2.3.1. Cơ chế tác dụng:

Cho đến nay nguyên nhân sinh bệnh của PCV vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên người ta thấy chất tăng sinh nội mạc mạch (VEGF) có thể đóng vai trò quan trọng trong bệnh lý này. Nghiên cứu của Tong JP và cộng sự (2006) cho thấy nồng độ chất VEGF trong thủy dịch ở những mắt PCV cao hơn hẳn nhóm chứng [111]. Thủy dịch được lấy ở 32 mắt trong đó có 11 mắt PCV (các mắt còn lại là tân mạch do AMD và cận thị). Tác giả đánh giá nồng độ VEGF bằng bộ thử enzyme miễn dịch trên nhóm mắt này và nhóm chứng không có bệnh lý kèm theo. Kết quả là nồng độ VEGF ở các mắt polyp rất cao so với nhóm chứng nhưng lại thấp hơn mắt AMD. Do vậy, quan sát thực nghiệm này cho thấy VEGF đóng vai trò trong sinh bệnh học của polyp tuy nhiên có sự khác biệt về một số đặc điểm so với AMD.

Một nghiên cứu về mô bệnh học của Matsuoka M (2004) phát hiện một tỷ lệ lớn VEGF trong tế bào nội mô mạch máu ở tiêu bản PCV [131]. Tác giả thấy có phản ứng miễn dịch mạnh với VEGF trong các tế bào phía trên của màng xơ mạch và ở tế bào nội mô mạch máu bất thường.

Các bằng chứng này chứng minh cơ chế bệnh sinh của VEGF trong bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp. Do vậy, một trong các phương pháp được lựa chọn là tiêm chất ức chế tăng sinh nội mạc mạch [50]. Cơ chế tác dụng của thuốc là ức chế việc gắn VEGF lên các thụ thể, bịt các thụ thể bằng phân tử thuốc và ức chế sản xuất VEGF. Hiện nay, các thuốc ức chế VEGF đang được sử dụng là pegatanib (Macugen), ranibizumab (Lucentis) và bevacizumab (Avastin), gần đây nhất là thế hệ thứ ba aflibercept (Eylea) bắt đầu được đưa vào điều trị [50], [101], [132], [133].

1.2.3.2. Các thuốc chống tăng sinh nội mạc mạch thường dùng



Hình 1.4. Cấu trúc phân tử của các thuốc anti- VEGF đang được sử dụng

*(Nguồn: Platania C.B.M. et al. (2015). Molecular features of interaction between VEGFA and anti-angiogenic drugs used in retinal diseases: a computational approach. Front Pharmacol, **6*** [133]*)*

a. Bevacizumab (Avastin)

Bevacizumab (Avastin) là một kháng thể đơn dòng nhân hóa từ chuột biến đổi gen. Thuốc có khả năng ức chế mọi isoform của của VEGF. Chuỗi axit amin của kháng thể này có khoảng 93% từ người và 7% từ chuột. Phân tử lượng là 149 KdB.

Dược động học

Thời gian bán hủy của thuốc sau khi tiêm nội nhãn là 6,7 đến 9,82 ngày. Sau tiêm, nồng độ của thuốc trong thủy dịch đạt ở mức 31,2 pg/ml và kéo dài trong suốt 28 ngày. Nồng độ VEGF trở về như mức trước tiêm sau 42 ngày. Như vậy, thuốc có tác dụng điều trị ít nhất 4 tuần.

Chỉ định điều trị

Những trường hợp PCV có xuất tiết, xuất huyết vùng hoàng điểm, đe dọa thị lực.

Tác dụng không mong muốn

Shahar J (2006) đã tiến hành tiêm vào mắt 10 con thỏ, một mắt tiêm bevacizumab và mắt kia là nước muối [134]. Sau đó tác giả đánh giá điện võng mạc ở thời điểm 3 giờ, 3 ngày và 1, 2, 3 tuần. Điện chẩm kích thích được ghi lại sau 4 tuần. Kết quả cho thấy bevacizumab không gây độc cho võng mạc của chuột mặc dù đã thấm qua toàn bộ chiều dày. Mặc dù không thể khẳng định được tác dụng trên người nhưng nghiên cứu này cũng góp một phần giả thiết về sự an toàn khi tiêm nội nhãn bevacizumab [134].

Biến chứng toàn thân của tiêm bevacizumab nội nhãn là hiếm gặp. Tỷ lệ tăng huyết áp nhẹ chiếm 0,21%; thiếu máu thoáng qua là 0,01%. Ngoài ra, cũng tương tự như tiêm nội nhãn các thuốc khác, phương pháp này cũng gặp một số biến chứng trong quá trình tiêm như xước giác mạc, tổn thương thể thủy tinh, xuất huyết kết mạc …. Các biến chứng nặng gặp rất ít 0,04%; viêm nội nhãn 0,01%. Hay gặp hơn là phản ứng viêm màng bồ đào sau tiêm 0,14% [26].

Ứng dụng điều trị

Thuốc đã được FDA (Food and Drug Administration - cục quản lý thuốc và dược phẩm Hoa Kỳ) chấp nhận để điều trị ung thư đại tràng vào năm 2004. Nhiều nghiên cứu ứng dụng tiêm nội nhãn điều trị AMD thể tân mạch

và mang lại hiệu quả vượt trội. Hiện nay đây là thuốc đầu tay và được sử dụng rộng rãi trên thế giới trong điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già.

Năm 2008, Gomi F và cộng sự đã sử dụng thuốc trên 11 bệnh nhân PCV và bước đầu đem lại một số kết quả khả quan [19]. Xuất tiết mất đi sau 3 tháng nhưng hệ mạch bất thường hắc mạc không đổi. Thị lực của bệnh nhân cũng không tăng so với trước điều trị.

Lai (2008) và cộng sự thấy rằng bevacizumab có thể giữ ổn định thị lực, làm giảm bong biểu mô sắc tố và xuất tiết nhưng có vai trò rất hạn chế đối với sự thoái triển polyp khi kiểm tra trên ICG [135].

Taku W (2009) đánh giá kết quả của tiêm bevacizumab thấy thị lực có tăng ở 38 mắt nhưng không có ý nghĩa thống kê với thị lực trước điều trị. Sau một năm dịch dưới võng mạc vẫn còn ở 36 ca, có 7 mắt tái phát trong quá trình theo dõi [136]. Nghiên cứu cho thấy phương pháp này có cải thiện về giải phẫu và giữ thị lực ổn định trong 1 năm nhưng phần lớn mắt vẫn tái phát dịch dưới võng mạc do hệ mạch bất thường hắc mạc còn tồn tại.

Lee SY (2011) báo cáo kết quả khả quan hơn khi đánh giá hiệu quả điều trị trên 12 mắt với 58% cải thiện thị lực và hết bong thanh dịch, không còn xuất huyết trên lâm sàng [137].

Nghiên cứu của Cho J (2012) trên 58 bệnh nhân nhận thấy thuốc làm ổn định thị lực, giảm độ dày võng mạc trung tâm và polyp thoái triển ở 20,7% mắt [138]. Tác giả cũng kết luận rằng không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị của bevacizumab với ranibizumab, một thuốc tương đối phổ biến hiện này.

Tại Việt Nam, thuốc được đưa vào sử dụng điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già từ năm 2010 cho thấy kết quả tốt [139]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về bevacizumab trên bệnh nhân PCV Việt Nam.

b. Ranibizumab (Lucentis)

Ranibizumab (Lucentis) là một mảnh kháng thể đơn dòng tái tổ hợp IgG1 được tổng hợp riêng để tiêm nội nhãn, có cùng nguồn gốc phân tử với bevacizumab. Thuốc gắn kết và ức chế tất cả các dạng hoạt tính của yếu tố tăng sinh nội mạc mạch trên người A (VEGF-A). Thuốc gắn với VEGF-A ngăn chặn sự ảnh hưởng chất này tới các thụ thể (VEGFR1 và VEGFR2) trên bề mặt tế bào nội mô, giảm sự tăng sinh tế bào nội mô, dò mạch và tạo thành tân mạch. Do đây chỉ là một mảnh kháng thể nên trọng lượng phân tử thấp chỉ là 48 kilo dalton. Chuỗi phân tử 95% từ người và 5% từ chuột [22].

Dược động học

Trong các nghiên cứu trên động vật, sau khi tiêm nội nhãn, ranibizumab trong dịch kính có thời gian bán hủy khoảng 3 ngày. Nồng độ tối đa đạt được sau 1 ngày, ranibizumab trong huyết thanh giảm cùng với trong dịch kính. Cũng theo các nghiên cứu đó, lượng thuốc toàn thân thấp hơn 2000 lần trong dịch kính.

Sau khi tiêm, thuốc đạt nồng độ 1,7± 1,1 ng/ml. Chưa có nghiên cứu chứng minh rõ ràng về thải thuốc nhưng có một số giả thuyết sau khi vào cơ thể, thuốc có thể thải qua gan và thận. Sau tiêm 1 tháng, nồng độ tối đa trong huyết thanh chỉ còn 0,3 ng/ml đến 2,36 ng/ml.

Chỉ định điều trị

Thuốc được sử dụng rộng rãi để điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch, phù hoàng điểm do đái tháo đường, phù hoàng điểm do tắc tĩnh mạch. Đối với PCV, thuốc đang được nghiên cứu điều trị đơn trị liệu và phối hợp với laser quang động [22], [124], [140] .

Tác dụng không mong muốn

Thuốc tương đối an toàn. Một số tác dụng không mong muốn như xuất huyết vị trí tiêm, đỏ, kích ứng nhẹ… sau tiêm cũng tương tự như các trường hợp tiêm nội nhãn khác. Các tai biến nặng bao gồm viêm nội nhãn, bong võng mạc có rách, đục thủy tinh thể … có tỷ lệ rất thấp dưới 0,1%.

Tác dụng phụ toàn thân cũng rất hiếm gặp. Đa số các nghiên cứu không có ca bệnh nào bị nhồi máu cơ tim. Một số tình huống có thể gặp là sốc, viêm phổi, hen … tuy nhiên tỉ lệ mắc không khác biệt so với nhóm chứng.

Ứng dụng điều trị

Có nhiều nghiên cứu sử dụng ranibizumab để điều trị PCV. Nghiên cứu đầu tiên được công nhận là PEARL. Gregg T Kokame và cộng sự (2010) tiêm nội nhãn ranibizumab cho 12 mắt và theo dõi 6 tháng [141]. Kết quả không thấy sự khác biệt có ý nghĩa trong hiệu quả điều trị xuất huyết và xuất tiết. Tuy nhiên PCV thoái triển được ở 4/12 mắt (33%). Một số báo cáo sau này so sánh hiệu quả điều trị của bevacizumab và ranibizumab không thấy có sự khác biệt đáng kể [25], [138]. Tuy nhiên việc kết hợp điều trị ranibizumab và PDT cho kết quả rất khả quan (nghiên cứu EVEREST) [23].

c. Aflibercept (Eylea)

Aflibercept là một tái tổ hợp, protein thụ thể mồi. Thuốc cũng được coi là ‘bẫy’ yếu tố tăng sinh nội mạc mạch (VEGF – trap) nhắm đến tất cả các dạng VEGF-A và yếu tố phát triển rau thai để ức chế hoạt động của chúng. Sự hoạt hóa các chất đó sẽ dẫn đến tân mạch và tăng thấm mạch máu.

Dược động học

Sau khi được tiêm nội nhãn, thuốc sẽ gắn với VEGF nội sinh trong mắt và tạo thành aflibercept không hoạt động - phức hợp VEGF. Trong vòng tuần hoàn cơ thể, thuốc sẽ xuất hiện ở dạng tự do (không gắn kết). Với liều 2mg,

nồng độ tối đa của aflibercept trong huyết thanh là 0,02 mcg/ml, có thể duy trì từ 1- 3 ngày, thời gian bán hủy tự do trong huyết tương là 5 -6 ngày. Thuốc trong huyết thanh hoàn toàn không còn sau 2 tuần. Liều nhắc lại cách 4 tuần cũng không có sự tích tụ thuốc nào được phát hiện.

Hiện chưa có nghiên cứu nào về chuyển hóa của thuốc. Thuốc có thể thải trừ qua vị trí trung gian đích bằng cách gắn với VEGF nội sinh tự do và chuyển hóa bằng phân giải protein [142], [143].

Chỉ định điều trị

Hiện thuốc đã được sử dụng rộng rãi để điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Đối với PCV, đặc biệt là các trường hợp không còn tác dụng của bevacizumab và ranibizumab thì đây là một lựa chọn hàng đầu và cho hiệu quả tốt.

Tác dụng không mong muốn

Thuốc được đưa vào cơ thể theo đường tiêm nội nhãn nên cũng có một số tác dụng không mong muốn của quá trình này. Các hiện tượng hay gặp như xuất huyết kết mạc, cộm mắt, vẩn đục dịch kính nhẹ sau tiêm … có tỷ lệ thấp dưới 5%. Các biến chứng nặng như bong võng mạc hay viêm nội nhãn tỷ lệ thấp hơn 0,1%. Chưa ghi nhận được các biến chứng toàn thân nặng, đe dọa tính mạng như sốc, nhồi máu cơ tim...

Ứng dụng điều trị

Aflibercept được chấp nhận điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già ở Mỹ tháng 12/2005 và tiếp đến ở nhiều nước trên thế giới [144]. Sau đó, thuốc tiếp tục được nghiên cứu để áp dụng trên PCV và bước đầu cho kết quả khả quan. Yamamoto A (2019) sau 1 năm theo dõi 90 mắt của 87 bệnh nhân cho thấy có cải thiện thị lực và cả tổn thương hoàng điểm [145]. Nishikawa K và cộng sự thấy hiệu quả của thuốc rõ rệt trên các trường hợp PCV đã không còn tác dụng của ranibizumab [146]. Hiện nay một nghiên cứu lớn đa trung tâm

(PLANET) bắt đầu từ 5/2014 đang tiến hành ở nhiều quốc gia và công bố kết quả vào năm 2017 [28]. Trên 318 bệnh nhân, kết quả rất tốt kể cả về chức năng và giải phẫu. Thị lực sau điều trị tăng, độ dày trung tâm võng mạc giảm và đặc biệt polyp thoái triển ở 33,1% đơn trị liệu với aflibercept và 29,1% kết hợp với PDT. Nghiên cứu cũng khẳng định mức độ an toàn của thuốc trong 2 năm theo dõi.

1.2.4. Điều trị phối hợp

Mặc dù PDT dường như có hiệu quả trong việc cải thiện thị lực và làm thoái triển polyp ở bệnh nhân PCV, tuy nhiên đây là phương pháp có tỷ lệ tái phát cao và có thể gây biến chứng xuất huyết dưới võng mạc sau điều trị. Chính vì vậy, điều trị phối hợp tiêm anti- VEGF vào buồng dịch kính cùng với PDT nhằm mục đích gây tắc khối polyp và làm ngăn cản chia nhánh mạch bất thường dạng tân mạch để giảm xuất tiết do PCV [147].

Nhiều nghiên cứu khác nhau về việc kết hợp PDT và anti –VEGF có hiệu quả hơn đơn trị liệu anti – VEGF trong mục đích thoái triển tổn thương polyp trên ICG [137], [140], [148]. Gomi (2015) và cộng sự thông báo mặc dù thoái triển polyp và tỷ lệ tái phát trên những mắt PCV được điều trị phối hợp so với chỉ làm PDT là như nhau nhưng bệnh nhân trong nhóm phối hợp có kết quả thị lực cao hơn hẳn nhóm đơn trị liệu tại thời điểm 3, 6, 9 và 12 tháng [126]. Ruamviboonsuk và cộng sự (2010) lại thấy kết quả thị lực khả quan trong nhóm phối hợp PDT và tiêm nội nhãn ranibizumab. Tất cả các bệnh nhân đều thoái triển polyp hoàn toàn sau 12 tháng [149]. Lợi ích của điều trị phối hợp được khẳng định trong nghiên cứu EVEREST. Kết quả cho thấy cả hai phương pháp phối hợp (PDT và ranibizumab) và PDT đơn độc đều làm thoái triển polyp hoàn toàn trên ICG có ý nghĩa cao hơn hẳn ranibizumab đơn trị liệu ở thời điểm 6 tháng [23].

Mặc dù kết hợp điều trị PDT và tiêm nội nhãn anti – VEGF có hiệu quả trên bệnh nhân PCV trong 6-12 tháng đầu, Tomita và cộng sự (2011) cũng thông báo trong số 27 bệnh nhân đã được PDT đơn trị liệu, sau đó điều trị phối hợp, thị lực trung bình có chỉnh kính logMAR giảm từ 0,61 xuống 0,68 ở thời điểm 12 tháng. Do vậy, kết hợp điều trị không cho kết quả tăng thị lực ở những bệnh nhân đã điều trị PDT [150].

Bên cạnh phối hợp PDT và anti- VEGF, điều trị ba trị liệu là PDT, anti-VEGF cùng với tiêm nội nhãn steroid được dùng trong điều trị PCV. Nakata và cộng sự (2013) đánh giá kết quả trên 40 bệnh nhân PCV thấy rằng ba trị liệu có vẻ như hiệu quả hơn, làm giảm tái phát và xuất huyết dịch kính sau điều trị. Tỷ lệ phải tái điều trị trong nhóm đa trị liệu chỉ bằng một nửa so với nhóm PDT (75% so với 37,5%) và xuất huyết dịch kính gặp 12,5% trong nhóm PDT mà không gặp một ca nào trong nhóm kia [125].

1.2.5. Các phương pháp điều trị khác

1.2.5.1. Tiêm triamcinolone acetonide nội nhãn hoặc dưới tenon

Tiêm hậu nhãn cầu 12 mg triamcinolone acetonide đã được sử dụng trên bệnh nhân PCV [148]. Theo phương pháp này, kích thước polyp giảm đi và dịch dưới võng mạc tiêu dần. Thêm vào đó, tiêm dưới tenon triamcinolone có thể làm giảm hiệu ứng gây tắc mao mạch hắc mạc ở bờ của vùng được điều trị. Lai và cộng sự (2010) chỉ ra rằng thị lực trung bình ở các mắt bị PCV tại thời điểm 2 năm sau điều trị PDT và tiêm nội nhãn triamcinolone không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm chỉ dùng PDT [151]. Tác dụng phụ của phương pháp này là nguy cơ đục thủy tinh thể và tăng nhãn áp thường gặp trong nhóm phối hợp. Quan điểm trên cho rằng hiệu quả điều trị của triamcinolone trong PCV không rõ ràng, trong khi đó lại tăng biến chứng liên quan đến steroid sau khi tiêm cạnh nhãn cầu và tiêm nội nhãn. Vì thế tiêm

triamcinolon không nên sử dụng điều trị thường quy đối với PCV trừ khi có các nghiên cứu khác chỉ ra được hiệu quả của thuốc này.

1.2.5.2. Tiêm khí chuyển vị trí

PCV khi vỡ có thể gây ra xuất huyết dưới võng mạc rộng (>4 đường kính gai thị) [152]. Xuất huyết dưới võng mạc dầy làm chặn lại sự dẫn truyền ánh sáng qua lớp máu dưới võng mạc là nguyên nhân không thể đọc được tổn thương trên chụp mạch huỳnh quang và ICG. Trong trường hợp này, nếu bệnh nhân có xuất huyết dưới võng mạc từ 10-14 ngày, việc sử dụng khí nội nhãn để chuyển vị trí xuất huyết cũng cần cân nhắc. Người ta là tiêm 0,3 -0,4 ml 100% perfluoropropan (C3F8) qua pars plana vào nội nhãn, sau đó bệnh nhân nằm sấp [16], [110], [153]. Xuất huyết dưới võng mạc có thể thay đổi vị trí, ra khỏi hoàng điểm từ 1-2 tuần sau tiêm. Chụp mạch huỳnh quang và ICG có thể tiến hành để đánh giá vùng hoàng điểm bị che trước đây để phát hiện polyp.

Chan (2005) và cộng sự đánh giá hiệu quả của việc tiêm khí chuyển vị trí ở các bệnh nhân PCV có xuất huyết dưới hoàng điểm dầy sau điều trị PDT [154]. Tại thời điểm 1 năm, thị lực Snellen cải thiện từ 20/307 đến 20/57 và không có bệnh nhân nào có biến chứng nặng do điều trị. Các tác giả lưu ý rằng bệnh nhân PCV có nguy cơ xuất huyết dịch kính rất cao sau tiêm khí và tiêm nội nhãn chất hoạt hóa plasminogen tổ chức. Xuất huyết dưới võng mạc kích thước lớn sau điều trị là yếu tố nguy cơ gây xuất huyết dịch kính.

1.3. Lịch sử nghiên cứu bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp

Bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp là một bệnh lý mới được nhắc đến trong những năm gần đây. Trước đây bệnh thường được chẩn đoán là thoái hóa hoàng điểm tuổi già do có nhiều đặc điểm lâm sàng tương đồng tuy nhiên tiến triển và điều trị lại hoàn toàn khác nhau.

Năm 1982, Yannuzzi và cộng sự lần đầu tiên công bố quan sát trên lâm sàng về bất thường khác biệt của hắc mạc như một dấu hiệu lâm sàng mới [87].

Sau đó, Stern (1985) và Perkovic (1990) nhận thấy rằng bệnh lý có đặc điểm "bong biểu mô sắc tố võng mạc xuất huyết đa dạng tái phát ở phụ nữ da đen" [57].

Một loạt các khái niệm mới được đưa ra tiếp theo như "xuất huyết bất thường hoàng điểm" và bệnh được xếp vào nhóm "hội chứng chảy máu màng bồ đào sau" (Kleiner -1990) [155].

Cho đến năm 1990, Yannuzzi chính thức đưa ra thuật ngữ "bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp vô căn" (idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy). Thuật ngữ này để mô tả một bệnh lý riêng biệt mà nguyên nhân chưa biết rõ với đặc điểm là mạng lưới mạch hắc mạc bất thường, tổn thương mạch máu dạng nốt polyp, bong biểu mô sắc tố và võng mạc cảm thụ dạng xuất huyết và xuất tiết tái phát [87].

Trong những năm gần đây, nhờ có các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như chụp mạch ký huỳnh quang, chụp cắt lớp võng mạc và đặc biệt là chụp xanh indocyanine cùng với các nghiên cứu về mô bệnh học đã giúp các bác sĩ lâm sàng hiểu biết rõ hơn về nguyên nhân, đặc điểm lâm sàng, dịch tễ học, tiến triển của bệnh cũng như đã có các nghiên cứu về phương pháp điều trị.

Tại Việt Nam, thoái hóa hoàng điểm tuổi già đã được nhiều tác giả quan tâm và đưa ra các phương pháp điều trị phù hợp từ năm 2010 [139]. Tuy nhiên bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp vẫn còn là một lĩnh vực mới chưa có nhiều nghiên cứu. Năm 2013, bệnh viện Mắt Trung Ương đã đưa phương pháp chụp mới là ICG vào chẩn đoán và giúp các bác sỹ lâm sàng có công cụ để phát hiện bệnh . Nhờ đó, việc áp dụng các phương pháp điều trị và theo dõi sau đó thuận lợi hơn rất nhiều. Vì thế nghiên cứu này nhằm mục đích tìm hiểu về bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp và các phương pháp điều trị trên đối tượng bệnh nhân Việt Nam.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

2.1.1. Địa điểm nghiên cứu

Địa điểm tiến hành nghiên cứu tại khoa Dịch kính – Võng mạc, Bệnh viện Mắt Trung ương.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 10 năm 2013 đến hết tháng 02 năm 2020.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp đến khám và điều trị tại khoa Dịch kính – Võng mạc, Bệnh viện Mắt Trung ương.

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán PCV trên chụp ICG theo tiêu chuẩn chẩn đoán EVEREST.

- Các môi trường của mắt phải trong và đồng tử giãn đủ để khám và chụp đáy mắt tốt.

- Bệnh nhân đủ sức khỏe và tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Xuất huyết – xuất tiết võng mạc do các nguyên nhân khác.

- Mắt độc nhất, mất chức năng.

- Đã điều trị PCV bằng các phương pháp khác.

2.2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Tiêu chuẩn chẩn đoán polyp áp dụng theo nghiên cứu EVEREST [92] gồm các tiêu chí: có nốt tăng huỳnh quang dưới võng mạc trên chụp ICG trong 6 phút đầu kèm theo 1 trong các dấu hiệu sau:

(1) Nốt dạng polyp trên soi đáy mắt.

(2) Vòng giảm huỳnh quang quanh nốt.

(3) Lưới mạch bất thường BVN; polyp đập trên chụp ICG, nốt cam dưới võng mạc trên ảnh đáy mắt mầu hoặc xuất huyết dưới võng mạc rộng (>4 đường kính đĩa thị).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt bệnh kết hợp can thiệp lâm sàng không đối chứng.

2.3.2. Cỡ mẫu và chọn mẫu

2.3.2.1. Cỡ mẫu

Chúng tôi lấy toàn bộ các bệnh nhân được chẩn đoán PCV đến khám tại Khoa Dịch kính – Võng mạc, Bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng 10/2013 đến hết tháng 02/2020 để tiến hành nghiên cứu.

2.3.2.1. Cách chọn mẫu

Các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Sau đó sẽ chia hai nhóm để can thiệp điều trị dựa trên vị trí polyp được xác định trên chụp ICG.

- Nhóm điều trị laser: đối với các mắt vị trí polyp ngoài hoàng điểm, quanh gai thị và ngoài cung mạch.

- Nhóm điều trị bằng tiêm nội nhãn bevacizumab: đối với polyp có vị trí tại hoàng điểm và cạnh hoàng điểm

2.3.3. Phương tiện nghiên cứu

- Là các phương tiện sẵn có tại bệnh viện Mắt Trung Ương gồm có

  - Bảng đo thị lực ETDRS 4m.

  - Bộ đo nhãn áp kế Maclakov.

  - Sinh hiển vi khám bệnh.

  - Kính soi đáy mắt Volk Digital wide field, kính soi đáy mắt đảo ngược Keeler.

- Máy chụp mạch huỳnh quang kỹ thuật số Carl Zeiss.

- Máy chụp OCT Cirrus.

- Máy chụp ICG Navis for Lite của hãng NIDEK và thuốc chụp indocyanine (Infracyanine 25mg/10 ml)

- Máy laser GYC -1000 (532 -YAG double frequency) hãng NIDEK, kính laser Volk quadraspheric.

- Thuốc bevacizumab (Avastin) và bộ dụng cụ tiêm nội nhãn.

- Hồ sơ bệnh án nghiên cứu gồm các phần

- Phần I: Hành chính, bao gồm thông tin chung về đối tượng nghiên cứu.

- Phần II: Tiền sử, gồm thông tin chung về tiền sử gia đình, tiền sử bản thân.

- Phần III: Khám bệnh, nhóm thông tin về các chỉ số trước điều trị

- Phần IV: Điều trị và theo dõi, gồm các thông tin về chỉ số đánh giá trong quá trình điều trị và theo dõi tại các thời điểm.

2.3.4. Quy trình nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân lựa chọn vào nghiên cứu được khám, làm hồ sơ theo dõi và tiến hành điều trị theo các bước sau đây:

Bước 1: Hỏi bệnh

Tất cả các bệnh nhân được hỏi để khai thác thông tin hành chính và các dấu hiệu về:

- Các triệu chứng chủ quan: nhìn mờ, nhìn méo hình, ám điểm, nhìn hình thu nhỏ lại và thay đổi màu sắc. Thời gian phát hiện các triệu chứng này và mức độ diễn biến.

- Khai thác tiền sử bệnh về mắt trước đây và các phương pháp điều trị.

- Khai thác bệnh lý toàn thân: cao huyết áp, đái tháo đường, rối loạn mỡ máu…và việc theo dõi những bệnh lý này cũng như cách điều trị. Hỏi về thói quen sinh hoạt của bệnh nhân như hút thuốc lá (thời gian hút...), làm việc ngoài trời hay trong nhà ...

Bước 2: Khám chức năng

- Đo thị lực có chỉnh kính tối đa.
- Đo nhãn áp bằng nhãn áp kế Maclakov.

Bước 3: Khám thực thể

- Khám bán phần trước bằng sinh hiển vi đèn khe và loại trừ các bệnh lý bán phần trước nhãn cầu.
- Đánh giá tình trạng thủy tinh thể và các môi trường trong suốt.
- Khám soi đáy mắt với đồng tử giãn để đánh giá tình trạng dịch kính, võng mạc (xuất huyết, xuất tiết, nốt màu đỏ cam, bong thanh dịch, bong biểu mô sắc tố, phù hoàng điểm, sắc tố, sẹo xơ võng mạc, drusen …).

Bước 4: Chẩn đoán hình ảnh

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được:

- Chụp OCT (đánh giá độ dày võng mạc trung tâm, tình trạng bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc, phù hoàng điểm, các dấu hiệu gợi ý polyp như bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm, dạng ngón tay, dấu hiệu hai lớp, giãn hệ mạch hắc mạc …).

- Chụp mạch huỳnh quang (đánh giá các dấu hiệu như bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch, phù hoàng điểm, xuất tiết, xuất huyết, drusen, các dấu hiệu nghi ngờ tân mạch hay polyp như pin-points, xác định sơ bộ đặc điểm, số lượng, vị trí polyp ..).

- Chụp ICG: chẩn đoán xác định (xác định sự tồn tại của polyp, dấu hiệu mạch đập của polyp khi chụp nếu có, số lượng, đặc điểm polyp đơn độc hay dạng chùm, vị trí polyp, mạng lưới chia nhánh mạch bất thường, các bệnh lý kèm theo khác của hắc mạc ...).

a)

b)

c)

Hình 2.1. Các máy chụp sử dụng trong nghiên cứu (a: máy chụp OCT, b: máy chụp mạch huỳnh quang, c: máy chụp xanh indocyanine)

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế tại Bệnh viện Mắt Trung ương)

Bước 5: Lựa chọn phương pháp và tiến hành điều trị

Sau khi được chẩn đoán xác định có PCV trên ảnh chụp ICG theo tiêu chuẩn chẩn đoán trên, bệnh nhân được tiến hành điều trị theo vị trí tổn thương.

❖ **Điều trị bằng laser**

- Chỉ định: đối với tất cả các mắt xác định được polyp trên chụp ICG tại các vị trí quanh gai thị, ngoài hoàng điểm và ngoài cung mạch.

Hình 2.2. Máy laser GYC -1000 (532 -YAG double frequency)

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế tại Bệnh viện Mắt Trung ương)

- Kỹ thuật:

+ Chuẩn bị:

Giải thích cho bệnh nhân và người nhà về tình trạng bệnh, cách tiến hành, tiên lượng và biến chứng có thể xảy ra trong và sau quá trình laser.

Nghiên cứu viên sẽ trực tiếp tiến hành laser cho bệnh nhân.

+ Các bước tiến hành:

- Tra thuốc gây tê bề mặt nhãn cầu bằng dicain 1%.
- Hướng dẫn bệnh nhân ngồi vào vị trí máy, điều chỉnh tư thế bệnh nhân, cố định đầu nếu cần, sử dụng đèn hướng dẫn định thị.
- Cài đặt thông số máy: kích thước vết đốt 100-300 μm, thời gian phát xung 0,2 -0,5 giây; công suất 100 -400 mW.
- Đặt kính laser Volk quadraspheric.
- Laser trực tiếp vào vùng polyp, tăng dần năng lượng từ thấp đến cao, tùy thuộc vào từng bệnh nhân cho đến khi vết đốt có màu trắng. Tiếp tục laser toàn bộ diện tích polyp theo kích thước xác định trên chụp ICG.
- Rửa mắt cho bệnh nhân bằng dung dịch nước muối 0,9%; bệnh nhân có thể được tra thêm nước mắt nhân tạo nếu cần.

- Bệnh nhân được khám lại vào các thời điểm tuần 1, tuần 2 và tại các tháng từ tháng 1 đến tháng thứ 6 để đánh giá hiệu quả điều trị, diễn biến bệnh và các tai biến laser nếu có.

- Tiến hành laser bổ sung ở lần theo dõi sau nếu sẹo laser không rõ, còn bong thanh dịch và bong biểu mô sắc tố không giảm (điều trị không có kết quả)

❖ **Điều trị bằng tiêm bevabizumab**

- Chỉ định: với tất cả các tổn thương xác định được nằm tại hoàng điểm và cạnh hoàng điểm.

Hình 2.3. Tiêm nội nhãn bevacizumab

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế tại Bệnh viện Mắt Trung ương)

- Kỹ thuật:

+ Chuẩn bị:

- Giải thích cho bệnh nhân và người nhà quy trình tiêm, tai biến, tiên lượng và cách theo dõi sau tiêm.
- Kíp tiêm gồm một bác sĩ nhãn khoa và một điều dưỡng chuyên khoa mắt đã được đào tạo về tiêm nội nhãn. Điều dưỡng phụ tiêm sẽ chuẩn bị bàn thủ thuật và các dụng cụ vô khuẩn gồm có mũ, khẩu trang, găng tay vô khuẩn, hộp đựng dụng cụ vô khuẩn, vành mi, tăm bông, gạc, bơm kim tiêm
- Chuẩn bị thuốc tiêm:

Thuốc lấy từ khoa Dược bệnh viện và bảo quản ở nhiệt độ 4 độ C, chia liều trong điều kiện vô khuẩn đạt được nồng độ 1,25mg/0,05 ml, dùng xylanh 1ml có gắn kim 30G.

+ Tiến hành tiêm:

- Bệnh nhân được tra thuốc tê bề mặt dicain 1% 3 lần trong 15 phút trước tiêm. Tra polyvidine 5% 2 lần trong 5 phút trước tiêm.
- Sát trùng vùng mắt tiêm bằng betadine 5%, phủ săng vô khuẩn.

- Dùng vành mi cố định mắt.
- Tiêm tại vị trí phía thái dương dưới cách rìa 3mm đối với những bệnh nhân đã đặt IOL; 3,5mm đối với những bệnh nhân còn thể thủy tinh. Hướng kim vuông góc với nhãn cầu và về phía trung tâm, kim ngập 2/3 chiều dài thì bơm thuốc. Bơm thuốc từ từ vào buồng dịch kính đến khi hết thuốc. Rút kim nhanh để tránh hiện tượng trào ngược thuốc, dùng tăm bông vô khuẩn ép lên vùng tiêm khoảng 20 giây.
- Sau khi tiêm, bệnh nhân được khám đáy mắt để kiểm tra tình trạng dịch kính, võng mạc.
- Tra polyvidine 5%, mỡ kháng sinh (Oflovid) và băng che. Bệnh nhân được tra thuốc kháng sinh trong vòng 1 tuần sau tiêm.

+ Bệnh nhân sẽ được khám lại tại các thời điểm 1 ngày, 1 tuần sau tiêm và từ tháng 1 đến tháng thứ 6 để đánh giá hiệu quả điều trị, diễn biến bệnh và các tai biến do tiêm nếu có.

- Bệnh nhân sẽ được tiêm 3 mũi liên tiếp trong 3 tháng, mỗi mũi cách nhau 4-5 tuần, sau đó sẽ cân nhắc tiêm bổ sung nếu còn bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc (điều trị không kết quả).

Bước 6: Theo dõi và đánh giá sau điều trị

- Ghi nhận các biến chứng trong quá trình điều trị tại các các thời điểm theo dõi

+ Biến chứng laser: xuất huyết, tăng sinh xơ, rách biểu mô sắc tố ...

+ Biến chứng tiêm nội nhãn: viêm nội nhãn, viêm màng bồ đào, rách, bong võng mạc, chạm thủy tinh thể, xuất huyết kết mạc, trào ngược dịch kính ...

- Khám và ghi nhận các giá trị thị lực, nhãn áp, các triệu chứng cơ năng như nhìn mờ, méo hình, ám điểm. Các triệu chứng thực thể trên lâm sàng: xuất huyết, xuất tiết, bong thanh dịch võng mạc, bong biểu mô sắc tố, xơ vùng polyp, di thực sắc tố tạo sẹo...

- Chụp OCT vào tuần 1, 2 và hàng tháng từ tháng 1 đến tháng thứ 6.

- Chụp mạch ký huỳnh quang nếu nghi ngờ polyp tái phát.

- Chụp ICG kiểm tra nếu nghi ngờ polyp tái phát.

- Điều trị bổ sung: tiêm nội nhãn bevacizumab và laser bổ sung khi các triệu chứng lâm sàng, thực thể và chẩn đoán hình ảnh không đổi hoặc tăng lên tại các thời điểm theo dõi:

+ Sẹo laser không rõ.

+ Điều trị không hiệu quả (thị lực giảm và/hoặc còn bong thanh dịch võng mạc, còn bong biểu mô sắc tố).

+ Nghi ngờ poyp tái phát:

- Triệu chứng cơ năng: bệnh nhân giảm thị lực > 0,3 đơn vị logMAR, dấu hiệu méo hình tăng lên.
- Triệu chứng thực thể: xuất hiện xuất huyết, xuất tiết mới, nốt vàng cam mới trên đáy mắt.
- Chụp OCT có chiều dày võng mạc trung tâm tăng trên 100µm, bong biểu mô sắc tố và bong thanh dịch võng mạc tăng lên.

2.3.5. Biến số và chỉ số nghiên cứu

2.3.5.1. Nhóm biến số về đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán

❖ **Nhóm biến số về đặc điểm lâm sàng**

- Tuổi: Tính theo năm dương lịch đến thời điểm lựa chọn vào nghiên cứu. Các chỉ số:

+ Tuổi trung bình

+ Các nhóm tuổi: dưới 40, từ 40 đến dưới 60, từ 60 đến 80 và trên 80 tuổi.

- Giới: nam và nữ

- Nghề nghiệp: liên quan đến mức độ tiếp xúc ánh sáng và chia thành 2 nhóm là làm việc trong nhà và làm việc ngoài trời.

- Nơi cư trú: nơi bệnh nhân sinh sống, chia theo nhóm nông thôn và thành thị.

- Hút thuốc lá: thói quen hút thuốc lá của bệnh nhân, được tính theo thời gian: dưới 10 năm và từ trên 10 năm.

- Chỉ số BMI: chỉ số khối cơ thể tính theo công thức dựa vào chiều cao và cân nặng. Các chỉ số BMI trung bình và được xác định mức thấp dưới 18,5; bình thường từ 18,5 đến 24,9; cao từ trên 25.

- Bệnh cao huyết áp: bệnh nhân đã được bác sĩ nội khoa chẩn đoán cao huyết áp. Các chỉ số về huyết áp tối đa, tối thiểu, thời gian mắc được tính dưới 5 năm, từ trên 5 năm và điều trị.

- Bệnh rối loạn mỡ máu: bệnh nhân đã được bác sĩ nội khoa chẩn đoán rối loạn mỡ máu. Các chỉ số về thời gian mắc được tính dưới 5 năm, từ trên 5 năm và điều trị.

- Bệnh đái tháo đường: bệnh nhân đã được bác sĩ nội khoa chẩn đoán đái tháo đường. Các chỉ số về thời gian mắc được tính dưới 5 năm, từ trên 5 năm và điều trị.

- Mắt bị tổn thương: mắt phải, mắt trái, hai mắt.

- Thị lực: tính theo thị lực trung bình (quy đổi theo đơn vị logMAR và theo nhóm:

+ Thị lực dưới ĐNT 3m.

+ Thị lực từ ĐNT 3m đến dưới 20/100.

+ Thị lực từ 20/200 đến 20/60.

+ Thị lực trên 20/60.

- Nhãn áp: bệnh nhân được đo bằng nhãn áp kế Maclakov với quả cân 10 gram, chia theo mức độ thấp dưới 14, bình thường từ 14 đến 24, cao trên 24 mmHg.

- Triệu chứng cơ năng: bệnh nhân có hoặc không các triệu chứng

+ Nhìn mờ.

+ Ám điểm.

+ Méo hình

+ Nhìn hình thu nhỏ lại.

+ Thay đổi màu sắc.

+ Triệu chứng khác (ruồi bay, chớp sáng…)

- Triệu chứng thực thể: dấu hiệu khi soi đáy mắt

+ Nốt vàng cam: xác định số lượng, hình thái (dạng chùm hoặc đơn độc), vị trí (quanh gai thị, ngoài hoàng điểm, tại hoàng điểm, cạnh hoàng điểm hoặc ngoài cung mạch).

+ Xuất huyết: xác định hình thái (dưới võng mạc, trong võng mạc, hỗn hợp), vị trí: có hoặc không xâm lấn hố trung tâm, kích thước ≥ 2 đường kính gai thị, < 2 đường kính gai thị.

+ Drusen: dạng cứng, mềm.

+ Biến đổi biểu mô sắc tố.

+ Bong biểu mô sắc tố.

+ Bong thanh dịch võng mạc trung tâm.

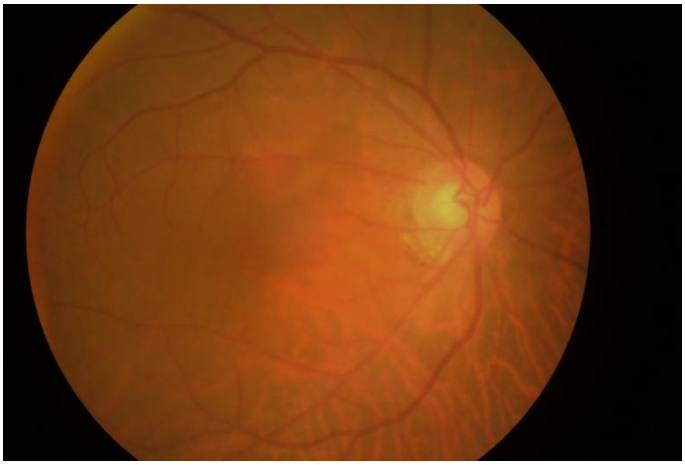
+ Phù hoàng điểm.

+ Sẹo xơ võng mạc.

+ Sắc tố võng mạc.

+ Xuất tiết cứng.

- Chẩn đoán lâm sàng: nghi ngờ polyp, tân mạch hắc mạc, chẩn đoán khác (bong biểu mô sắc tố…)

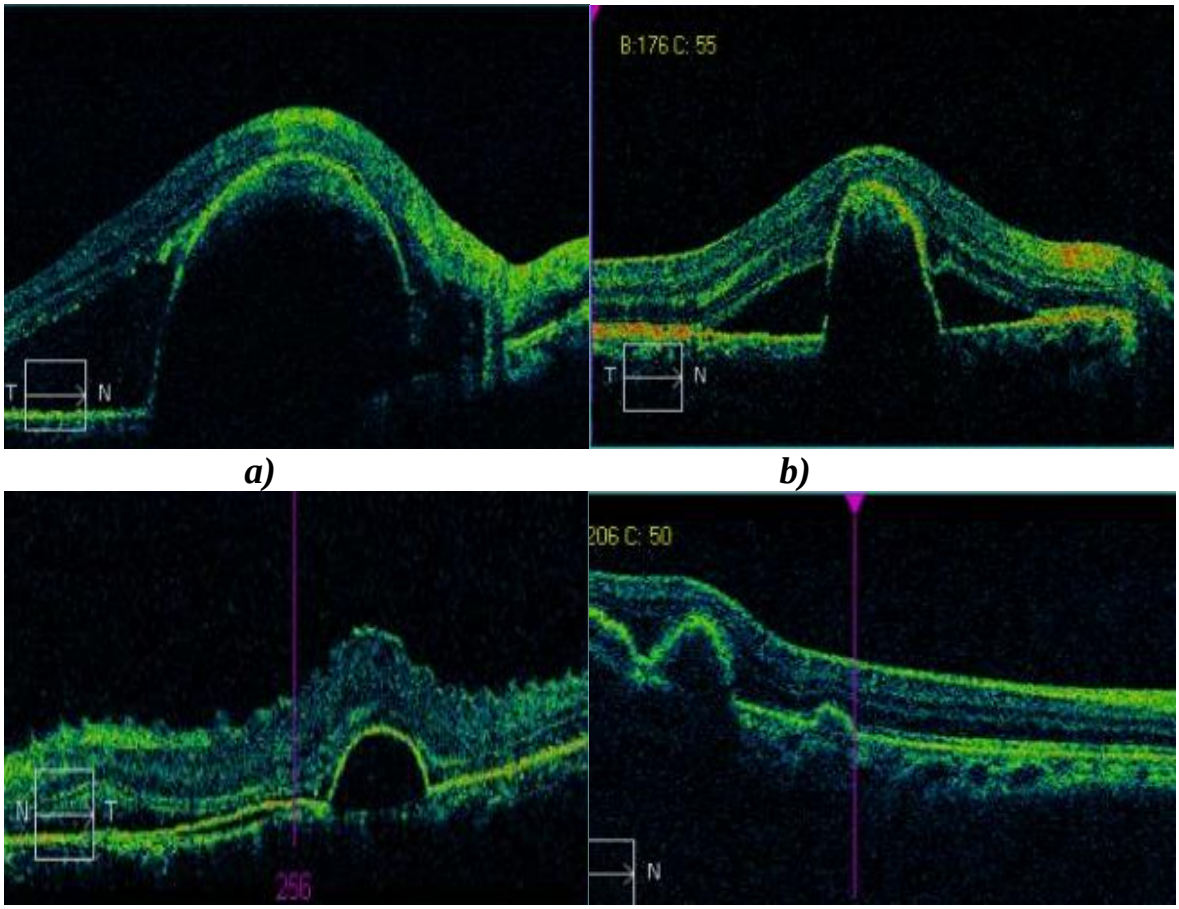


Hình 2.4. Hình ảnh nốt vàng cam trên đáy mắt của bệnh nhân PCV

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế bệnh nhân tại Bệnh viện Mắt Trung ương)

❖ **Nhóm biến số về chẩn đoán:**

- Chụp OCT:
  + Độ dày võng mạc trung tâm: đo trên OCT và tính theo đơn vị µm.
  + Các triệu chứng trên chụp OCT: drusen, biến đổi biểu mô sắc tố, bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc, xuất huyết võng mạc, xuất tiết, phù hoàng điểm, tân mạch hắc mạc.
  + Các dấu hiệu gợi ý polyp:
    - Bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm.
    - Bong biểu mô sắc tố dạng ngón tay.
    - Dấu hiệu hai lớp.
    - Giãn mạch hắc mạc.
  + Chẩn đoán trên OCT: nghi ngờ polyp, tân mạch, chẩn đoán khác (bong biểu mô sắc tố…).



a) ***b)***

c) ***d)***

Hình 2.5. Hình ảnh các dấu hiệu trên chụp OCT (a: bong BMST cao dạng vòm, b: bong BMST dạng ngón tay, c: dấu hiệu hai lớp, d: giãn mạch hắc mạc)

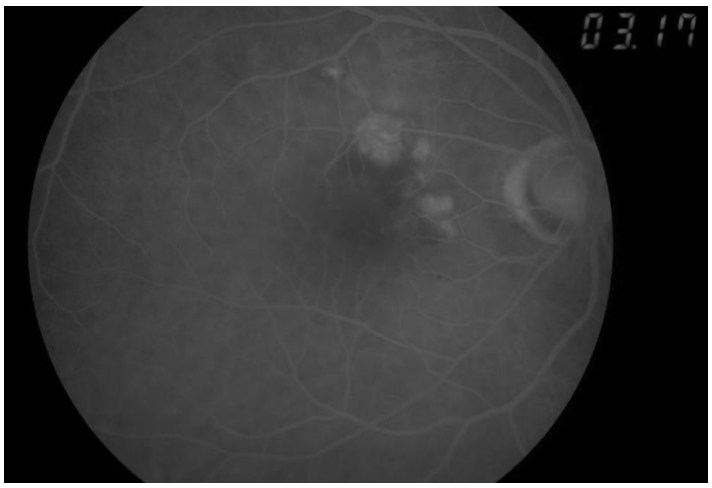
(Nguồn: Ảnh chụp thực tế bệnh nhân tại Bệnh viện Mắt Trung ương)

- Chụp mạch huỳnh quang:

+ Các triệu chứng trên chụp mạch huỳnh quang: các dấu hiệu được xác định có hay không trên phim như drusen, biến đổi biểu mô sắc tố, bong biểu mô sắc tố, phù hoàng điểm, sẹo xơ võng mạc, bong thanh dịch võng mạc, xuất huyết, xuất tiết.

+ Nghi ngờ polyp: số lượng, hình thái (dạng chùm hay dạng đơn độc), vị trí nghi ngờ polyp (quanh gai thị, ngoài hoàng điểm, tại hoàng điểm, cạnh hoàng điểm hoặc ngoài cung mạch).

+ Chẩn đoán trên chụp mạch huỳnh quang: nghi ngờ polyp, tân mạch hắc mạc (tân mạch ẩn, hiện, hỗn hợp) chẩn đoán khác (bong biểu mô sắc tố…).



Hình 2.6. Hình ảnh polyp trên chụp mạch huỳnh quang với fluorescein

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế bệnh nhân tại Bệnh viện Mắt Trung ương)

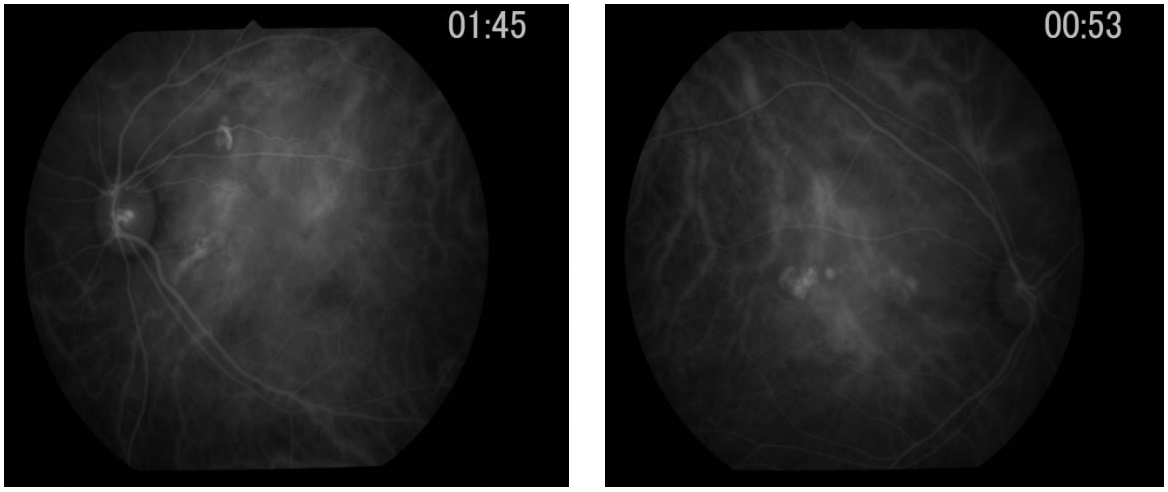
- Chụp ICG: xác định được polyp theo tiêu chuẩn chẩn đoán EVERST và

+ Đặc điểm polyp:

- Số lượng.
- Hình thái: dạng đơn độc hay dạng chùm.
- Vị trí: quanh gai thị, ngoài hoàng điểm, tại hoàng điểm, cạnh hoàng điểm hoặc ngoài cung mạch.

+ Mạng lưới chia nhánh mạch bất thường (BVN): có hoặc không.

+ Bệnh lý kèm theo: tân mạch (ẩn, hiện hoặc hỗn hợp), bệnh lý khác.



a) ***b)***

Hình 2.7. Hình ảnh polyp trên chụp xanh indocyanine (a: polyp đơn độc, b: polyp chùm có giãn hệ mạch hắc mạc bất thường – BVN)

(Nguồn: Ảnh chụp thực tế bệnh nhân tại Bệnh viện Mắt Trung ương)

2.3.5.2. Nhóm biến số về kết quả điều trị

❖ **Nhóm biến số về kết quả điều trị**

Tại mỗi lần thăm khám, kết quả được đánh giá theo các chỉ số sau:

- Kết quả về thị lực:

+ Thị lực trung bình sau điều trị tính theo đơn vị logMAR tại các thời điểm theo dõi.

+ Mức độ cải thiện thị lực: thị lực sau điều trị sẽ được so sánh với thị lực trước điều trị theo các mức độ:

- Thị lực cải thiện tốt khi thay đổi ≥ 0,3 (đơn vị).
- Thị lực cải thiện trung bình khi thay đổi 0 - 0,3 (đơn vị).
- Thị lực không cải thiện khi thay đổi < 0 (đơn vị).

- Kết quả về giải phẫu:

Đánh giá độ dày võng mạc trung tâm trung bình trên OCT tại các thời điểm theo dõi so sánh với trước điều trị.

- Kết quả điều trị chung

+ Tốt: Thị lực ổn định (tăng và không giảm); hết bong thanh dịch võng mạc; hết bong biểu mô sắc tố.

+ Trung bình: Thị lực ổn định; hết bong thanh dịch võng mạc; còn bong biểu mô sắc tố.

+ Kém: Thị lực giảm và/hoặc còn bong thanh dịch võng mạc, còn bong biểu mô sắc tố.

Điều trị thành công khi kết quả điều trị ở mức tốt hoặc trung bình.

❖ **Nhóm biến số về biến chứng điều trị.**

- Điều trị laser: ghi nhận các biến chứng trong và sau can thiệp

+ Trong khi laser: xuất huyết võng mạc.

+ Sau khi laser:

- Xuất huyết võng mạc.
- Xuất huyết dịch kính.
- Teo võng mạc.
- Rách biểu mô sắc tố.
- Tân mạch hắc mạc thứ phát.
- Sẹo xơ võng mạc.

- Điều trị tiêm nội nhãn bevacizumab: ghi nhận các biến chứng trong và sau khi tiêm gồm.

+ Trong khi tiêm:

- Tắc gẫy kim.
- Trào ngược thuốc.
- Xuất huyết dưới kết mạc.
- Chạm thủy tinh thể.
- Rách võng mạc.
- Xuất huyết dịch kính.

+ Sau khi tiêm:

- Rách võng mạc.
- Bong võng mạc.
- Xuất huyết dịch kính.
- Tăng nhãn áp.
- Đục thủy tinh thể.
- Viêm màng bồ đào.
- Viêm mủ nội nhãn.

❖ **Nhóm biến số về các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị**

- Các yếu tố nguy cơ toàn thân:

+ Cao huyết áp.

+ Rối loạn mỡ máu.

+ Đái tháo đường.

+ Hút thuốc lá.

- Đặc điểm polyp:

+ Hình thái: dạng đơn độc hay dạng chùm.

+ Vị trí: vùng hoàng điểm (ngoài hoàng điểm, tại hoàng điểm, cạnh hoàng điểm) hoặc quanh gai thị, ngoài cung mạch.

- Xuất huyết dưới võng mạc: diện tích xuất huyết (≥ 2 đường kính gai, <2 đường kính gai thị).

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

2.4.1. Thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập từ bệnh án nghiên cứu. Tất cả số liệu được mã hóa và làm sạch trước khi đưa vào nhập liệu.

Số liệu được nhập bằng phần mềm EPI DATA 3.1.

Xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 13.0.

Lập các bảng, biểu đồ để trình bày kết quả nghiên cứu.

Số liệu được thể hiện dưới dạng bảng thống kê tần xuất xuất hiện.

2.4.2. Phân tích số liệu

Test Chi-square để kiểm định sự khác biệt của 2 tỷ lệ, T-test để kiểm định sự khác biệt của 2 giá trị trung bình, test phi tham số (Mann –Whitney) cho các biến không theo phân bố chuẩn. Sử dụng test t-ghép cặp để đo lường các giá trị lặp lại.

2.4.3. Sai số và cách khắc phục sai số

Là những sai số trong quá trình khám bệnh gây ra bởi các sự sai lệch trong giới hạn cho phép của máy móc, của bác sĩ trực tiếp khám bệnh hoặc do sai số khi ghi chép thông tin trong hồ sơ bệnh án.

Khắc phục sai số:

- Kiểm tra tất cả các máy móc để đảm bảo hoạt động trong tình trạng tốt nhất trước khi tiến hành điều trị.

- Thầy hướng dẫn và các giám sát chuyên môn sẽ kiểm tra tất cả các thông số về máy móc, thiếu sót và thông tin không logic.

- Khi nhập liệu hồ sơ bệnh án sử dụng hồ sơ khám sức khỏe (sổ y bạ, bệnh án) và được kiểm tra lại.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các quy tắc đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của Bộ Y tế và được Bệnh viện Mắt Trung ương thông qua.

Các thuốc trong nghiên cứu đều được cấp giấy phép lưu hành tại Việt Nam.

Tất cả những người tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện.Thông báo cho bệnh nhân về mục đích nghiên cứu, sẵn sàng tư vấn cho bệnh nhân khi cần thiết hoặc khi có nhu cầu được tư vấn.

Bệnh nhân được giải thích rõ về mục đích, nguy cơ, tai biến có thể xảy ra của phương pháp nghiên cứu và thuốc. Bệnh nhân chấp nhận tham gia và có quyền từ chối nghiên cứu bất cứ lúc nào.

Nghiên cứu này không nhận bất cứ sự tài trợ nào từ phía các công ty dược và các tổ chức quỹ.

Chương 3
KẾT QUẢ

Nghiên cứu được tiến hành trên 43 mắt (41 bệnh nhân) đủ tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu và được chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp, đến khám và điều trị tại khoa Dịch kính- Võng mạc, Bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng 10/2013 đến tháng 2/2020. Qua quá trình theo dõi chúng tôi đã thu được kết quả sau:

3.1. Kết quả về đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

3.1.1.1. Tuổi, giới và yếu tố nguy cơ

Nghiên cứu được thực hiện ở 43 mắt của 41 bệnh nhân có tuổi và giới như sau:

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân theo tuổi và giới

Tuổi / Giới	<60	60-80	>80	Tổng
Nam	9 (47,4)	10 (50,0)	2 (100)	21 (51,2)
Nữ	10 (52,6)	10 (50,0)	0	20 (48,8)
Tổng số	**19**	**20**	**2**	**41**

Tuổi trung bình 60,49 ± 9,21 tuổi, (trung vị 61 tuổi), thấp nhất là 40, cao nhất là 81tuổi, không có bệnh nhân nào dưới 40 tuổi. Trong đó có 21 bệnh nhân nam, 20 bệnh nhân nữ nên tỉ lệ không khác biệt, nam chiếm 51,2%, nữ chiếm 48,8%. Tỷ lệ giới tính phân bố theo nhóm tuổi cũng đồng đều.

Sự phân bố nghề nghiệp và nơi cư trú của bệnh nhân được thể hiện qua bảng 3.2. sau đây:

Bảng 3.2. Đặc điểm nghề nghiệp và nơi ở của bệnh nhân

Phân bố	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nghề nghiệp		
Trong nhà	20	48,8
Ngoài trời	21	51,2
Nơi ở		
Nông thôn	31	75,6
Thành thị	10	24,4
Tổng	**41**	**100**

Trong nhóm nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có đặc điểm nghề nghiệp liên quan đến công việc ngoài trời chiếm 51,2%; nhóm làm việc trong nhà chiếm 48,8%. Tỷ lệ bệnh nhân đến từ các vùng nông thôn chiếm 75,6% cao hơn nhóm bệnh nhân đến từ thành thị 24,4%.

Các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu hầu hết đều có mang các yếu tố nguy cơ hoặc bệnh lý nền được mô tả qua bảng 3.3:

Bảng 3.3. Yếu tố nguy cơ và bệnh lý toàn thân

Các yếu tố nguy cơ toàn thân	**n (%)**
Hút thuốc lá	
Có	15 (36,6)
Không	26 (63,4)
Thời gian hút trung bình (min, max) ≥ 10 năm < 10 năm	32,67 ± 5,93 (20-40) 15 (100) 0 (0)
Tăng huyết áp	
Có	27 (65,9)
Không	14 (34,1)
Thời gian mắc tăng huyết áp trung bình (min, max) ≥ 5 năm < 5 năm Điều trị tăng huyết áp	8,04 ± 4,80 (2-17) 20 (74,1) 7 (26,9)
Có	25 (92,6)
Không	2 (7,4)
Rối loạn mỡ máu	
Có	9 (22,0)
Không	32 (78,0)
Thời gian mắc rối loạn mỡ máu TB (min, max)	7,22 ± 3,87 (2-16)

Các yếu tố nguy cơ toàn thân	**n (%)**
< 5 năm	1 (11,1)
≥ 5 năm	8 (88,9)
Điều trị rối loạn mỡ máu	
Có	9 (100)
Không	0
Đái tháo đường	
Có	4 (9,8)
Không	37 (90,2)
Thời gian mắc đái tháo đường trung bình (min, max)	6,0 ± 2,94 (3-9)
≥5 năm	2 (50,0)
< 5 năm	2 (50,0)
Điều trị đái tháo đường	
Có	4 (100)
Không	0
Bệnh lý khác	1 (2,4)

Bệnh lý nền hay gặp nhất có thể kể đến là bệnh tăng huyết áp (chiếm 65,9%). Ngoài ra có một số bệnh nhân mắc rối loạn mỡ máu và bệnh đái tháo đường kèm theo tuy nhiên tỷ lệ thấp hơn tương ứng là 9 ca (22%) và 4 trường hợp (9,8%). Một bệnh nhân có bệnh lý khác là tai biến mạch máu não. Hầu hết các bệnh lý toàn thân này đều đang được điều trị và theo dõi bởi các bác sĩ chuyên khoa khác.

Khi chúng tôi phân tích sâu hơn về chỉ số huyết áp và BMI thì nhận thấy như sau:

Bảng 3.4. Các chỉ số toàn thân

Huyết áp	**Min**	**Max**	**Trung bình**
HA tối đa	100	180	131,59 ± 18,92
HA tối thiểu	60	100	80,34 ± 8,66
Chỉ số BMI	22,36 ± 2,56 (16,65-28,04)		
Thấp	3 (7,3)		
Bình thường	23 (56,1)		
Cao	15 (36,6)		

Chỉ số huyết áp tối đa còn ở mức độ cao ở nhiều bệnh nhân (131,59 ±18,92). Chỉ số BMI đa số ở mức độ bình thường ở 23 bệnh nhân (56,1%) và chỉ cao ở 15 (36,6%) các trường hợp.

Khảo sát mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ toàn thân với tỉ lệ giới chúng tôi có bảng 3.5:

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa giới tính và các yếu tố nguy cơ

Giới tính **Yếu tố nguy cơ**	**Nam** **n (%)**	**Nữ** **n (%)**
Hút thuốc lá	15 (71,4)	(0)
Tăng huyết áp	15 (71,4)	12 (60,0)
Rối loạn mỡ máu	5 (23,8)	4 (20,0)
Đái tháo đường	2 (9,5)	2 (10,0)
Khác	0	1 (5,3)

Các số liệu trên cho thấy không có sự khác biệt về các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, đái tháo đường… giữa nhóm bệnh nhân nam và nữ. Khác biệt duy nhất là tỷ lệ hút thuốc lá, hoàn toàn ở nam giới.

Khi đánh giá sự liên quan giữa yếu tố nguy cơ và nhóm tuổi chúng tôi nhận thấy:

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa yếu tố nguy cơ và nhóm tuổi

Tuổi	**<60**	**60-80**	**>80**
Hút thuốc lá	8 (42,1)	6 (30,0)	1 (50,0)
Tăng huyết áp	8 (42,1)	17 (85,0)	2 (100)
Rối loạn mỡ máu	1 (5,3)	8 (50,0)	0
Đái tháo đường	0	4 (20,0)	0
Khác	0	1 (5,3)	0

Kết quả cho thấy chỉ có 2 yếu tố nguy cơ giữa các nhóm tuổi là tăng huyết áp và rối loạn mỡ máu. Từ trên 60 tuổi tỉ lệ xuất hiện tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu cao hơn hẳn nhóm dưới 60.

3.1.1.2. Đặc điểm lâm sàng tại mắt

Trong nghiên cứu này, tất cả các mắt tham gia đánh giá chúng tôi đều không phát hiện được bệnh lý trước đó. Hầu hết bệnh nhân đến khám đều có giảm thị lực nhiều. Thị lực trung bình của nhóm nghiên cứu là 1,04 ± 0,57 đơn vị logMAR, dao động từ 0 đến 1,9 đơn vị; tương đương thấp nhất là ĐNT 0,5m; cao nhất là 20/25.

Sự phân bố thị lực trước điều trị theo nhóm thể hiện ở bảng 3.7 sau:

Bảng 3.7. Thị lực trước điều trị

Thị lực trước điều trị	Số mắt	Tỷ lệ %
< ĐNT 3m	1	2,3
ĐNT 3m - <20/200	19	44,2
20/200 - 20/60	17	39,5
> 20/60	6	14,0
Tổng số	**43**	**100**

Gần một nửa số ca nghiên cứu là 20 mắt (46,5%) có thị lực < 20/200, chiếm tỉ lệ nhiều nhất và chỉ có 6 mắt (14%) có thị lực >20/60.

Khai thác các dấu hiệu cơ năng khi bệnh nhân đến khám chúng tôi thấy:

Bảng 3.8. Các triệu chứng cơ năng trước điều trị

Triệu chứng cơ năng	n (%)
Nhìn mờ	41 (95,4)
Nhìn méo hình	32 (74,4)
Ám điểm	40 (93,0)
Thay đổi màu sắc	21 (48,8)
Nhìn hình thu nhỏ lại	26 (60,5)
Triệu chứng khác	1 (2,4)

Triệu chứng nhìn mờ gặp ở hầu hết các trường hợp (41 mắt -95,4%). Ngoài ra hầu hết bệnh nhân đều có các dấu hiệu cơ năng khác của hội chứng hoàng điểm như ám điểm (93%), nhìn méo hình (74,4%), thay đổi mầu sắc (48,8%) và nhìn hình nhỏ lại (60,5%). Một bệnh nhân có triệu chứng khác là dấu hiệu ruồi bay.

Khi tiến hành soi đáy mắt để đánh giá tổn thương thực thể chúng tôi phát hiện nốt vàng cam với các đặc điểm sau đây:

Bảng 3.9. Đặc điểm nốt vàng cam khi soi đáy mắt

Nốt vàng cam	n (%)
Xuất hiện	
Có	23 (53,5)
Không	20 (46,5)
Số lượng (n=23)	
Đơn độc	22 (95,6)
Chùm	1 (4,4)
Vị trí (n=23)	
Quanh gai thị	5 (21,7)
Ngoài hoàng điểm	3 (13,0)
Cạnh hoàng điểm	4 (17,4)
Tại hoàng điểm	11 (47,8)

Đặc điểm gợi ý polyp trên lâm sàng là dấu hiệu nốt vàng cam phát hiện ở 23 mắt (53,5%), 20 mắt (46,5%) còn lại không ghi nhận dấu hiệu này.Trong các trường hợp quan sát thấy polyp trên lâm sàng, đại đa số đều ở dạng polyp đơn độc 22 ca (95,6%), chỉ có 1 trường hợp (4,4%) được ghi nhận là dạng chùm. Polyp nằm ngay tại vùng hoàng điểm có 18 mắt (chiếm 47,8%), vị trí quanh gai thị chỉ có 5 mắt (21,7%)

Xuất huyết dưới võng mạc là triệu chứng hầu như gặp ở tất cả các bệnh nhân ở nhiều mức độ, nhiều giai đoạn. Tình trạng này thể hiện ở bảng 3.10:

Bảng 3.10. Tình trạng xuất huyết dưới võng mạc trước điều trị

Xuất huyết dưới võng mạc	**n (%)**
Xuất hiện	
Có	33 (76,7)
Không	10 (22,3)
Kích thước (đường kính gai thị) (trung bình, min, max):	2,33 ± 2,11 (0,5-10)
Vị trí (n=33)	
Xâm lấn hố trung tâm	27 (81,8)
Chưa xâm lấn hố trung tâm	6 (18,2)

Hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu có xuất huyết dưới võng mạc, chiếm tỉ lệ 76,7% (33 mắt). Đại đa số các trường hợp (27 mắt chiếm tỉ lệ 81,8%) đều xuất hiện ở vùng trung tâm gây giảm thị lực. Kích thước xuất huyết trung bình là 2,33 ± 2,11; ít nhất là 0,5 đường kính gai thị và cao nhất là 10 đường kính gai.

Ngoài ra chúng tôi cũng quan sát được các dấu hiệu thực thể khác được mô tả ở bảng 3.11.

Bảng 3.11. Các dấu hiệu thực thể trên lâm sàng

Dấu hiệu thực thể	n (%)
Drusen mềm	0
Drusen cứng	13 (30,2)
Phù hoàng điểm	9 (20,9)
Biến đổi biểu mô sắc tố	17 (39,5)
Bong biểu mô sắc tố	36 (83,7)
Bong thanh dịch võng mạc	31 (72,1)
Xuất tiết	16 (37,2)
Sắc tố	1 (2,3)
Sẹo xơ hoàng điểm	12 (27,9)

Chúng tôi gặp trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 9 trường hợp phù hoàng điểm dạng nang chiếm 20,9%, bong thanh dịch gặp ở 31 mắt (72,1%). Tuy nhiên triệu chứng gặp nhiều nhất là bong biểu mô sắc tố chiếm tỉ lệ 83,7% (36 mắt). Trên lâm sàng có 13 trường hợp (20,2%) phát hiện drusen.

Với các triệu chứng trên, chẩn đoán lâm sàng sơ bộ được đặt ra là nghi ngờ polyp ở 10 trường hợp (23,3%), đa số là tân mạch hắc mạc (thoái hóa hoàng điểm tuổi già) trong 30 mắt (69,8%), có 3 mắt chẩn đoán khác là bong biểu mô sắc tố đơn thuần (6,9%).

3.1.2. Chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp

3.1.2.1. Chụp cắt lớp võng mạc (OCT):

Tất cả các bệnh nhân đều được chụp OCT để đánh giá tổn thương võng mạc và hắc mạc. Trước điều trị, độ dày trung tâm võng mạc của 43 mắt là 310,79 ± 100,06 µm (dao động từ 181 đến 576µm). Các tổn thương được đánh giá được trên OCT thể hiện ở bảng 3.12 sau:

Bảng 3.12. Các dấu hiệu trên chụp OCT

Dấu hiệu trên chụp OCT	**n (%)**
Bong biểu mô sắc tố	42 (97,7)
Bong thanh dịch võng mạc	39 (90,7)
Phù hoàng điểm	23 (54,5)
Nghi ngờ tân mạch	1 (2,3)
Xuất huyết	29 (67,4)
Teo võng mạc	0

Polyp nằm dưới biểu mô sắc tố do vậy các dấu hiệu tổn thương đặc trưng xuất hiện rất thường xuyên như bong biểu mô sắc tố (chiếm 97,7%) và bong thanh dịch võng mạc (90,7%). Dấu hiệu nghi ngờ tân mạch dưới võng mạc chỉ xuất hiện ở 1 (2,3%) trường hợp.

Chẩn đoán polyp có thể có thể được đưa ra khi có các dấu hiệu gợi ý cao trên OCT. Các chẩn đoán có thể là:

Bảng 3.13. Chẩn đoán trên chụp OCT

Chẩn đoán trên chụp mạch OCT	n (%)
Polyp	22 (51,2)
Dấu hiệu gợi ý	
Dấu hiệu hai lớp	11 (25,6)
Bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm	27 (62,8)
Bong biểu mô sắc tố dạng ngón tay	7 (16,3)
Giãn mạch hắc mạc	10 (23,3)
Tân mạch hắc mạc	19 (44,2)
Tân mạch ẩn	19 (100)
Tân mạch hiện	0
Tân mạch hỗn hợp	0
Khác	2 (4,6)

Trong nghiên cứu này, dấu hiệu gợi ý polyp hay gặp nhất là dấu hiệu bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm (chiếm 62,8%). Bong biểu mô sắc tố dạng ngón tay (khi polyp còn nhỏ) chỉ gặp ở 7 mắt (16,3%). Các dấu hiệu khác như dấu hiệu hai lớp đặc trưng cho chia nhánh bất thường hắc mạc (BVN) chỉ có 11 trường hợp (25,6%), giãn mạch hắc mạc ở 10 mắt (23,3%).

Như vậy nếu chỉ dựa vào OCT chúng tôi phát hiện đúng được 22 mắt (51,2%), chẩn đoán nhầm sang tân mạch ẩn là 19 trường hợp (44,2 %) và có 2 ca (4,6%) chẩn đoán khác là bong biểu mô sắc tố đơn thuần.

3.1.2.2. Chụp mạch huỳnh quang

Tất cả 41 bệnh nhân (43 mắt) đều được tiến hành chụp mạch ký huỳnh quang với fluorescein và cho kết quả như sau:

Bảng 3.14. Các dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang

Dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang	n (%)
Drusen cứng	13 (30,2)
Drusen mềm	0
Biến đổi biểu mô sắc tố	25 (58,1)
Bong biểu mô sắc tố	37 (86,1)
Bong thanh dịch võng mạc	34 (79,1)
Xuất huyết	29 (67,4)
Xuất tiết	16 (37,2)
Phù hoàng điểm	12 (27,9)
Tân mạch hắc mạc	26 (60,4)
Nghi ngờ polyp	17 (39,5)

Các dấu hiệu liên quan đến tăng thấm dịch như như phù hoàng điểm và bong thanh dịch võng mạc phát hiện trên chụp mạch huỳnh quang cao hơn trên lâm sàng lần lượt là 12 (27,9%) và 34 trường hợp (chiếm 79,1%).

Khi có triệu chứng nghi ngờ, các chẩn đoán dựa trên chụp mạch huỳnh quang với fluorescein được đặt ra như sau:

Bảng 3.15. Chẩn đoán trên chụp mạch huỳnh quang

Chẩn đoán trên chụp mạch huỳnh quang	**n (%)**
Polyp	17 (39,5)
Số lượng	
Đơn độc	15 (88,2)
Chùm	2 (11,8)
Vị trí	
Quanh gai thị	7 (41,2)
Ngoài hoàng điểm	7 (41,2)
Cạnh hoàng điểm	2 (11,8)
Tại hoàng điểm	1 (5,8)
Tân mạch hắc mạc	26 (60,5%)
Tân mạch ẩn	26 (100)
Tân mạch hiện	0
Tân mạch hỗn hợp	0
Khác	0

Chẩn đoán polyp chỉ ở dưới dạng nghi ngờ có 17 mắt chiếm 39,5%. Chẩn đoán tân mạch ẩn (type 1) - dạng tân mạch trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già là 26 mắt (60,5%). Với các trường hợp nghi ngờ trên chụp mạch huỳnh quang thì đa số (15 ca – chiếm 88,2%) cũng chỉ phát hiện tổn thương dạng polyp đơn độc, dạng chùm khó phát hiện hơn gặp ở 2 mắt (11,8%).

3.1.2.3. Chụp ICG

ICG có giá trị chẩn đoán xác định tổn thương mạch dạng polyp ở hắc mạc. Hình ảnh polyp quan sát được trên ICG là các nốt tăng huỳnh quang (hypercyanescent) đơn độc hay dạng chùm xuất hiện trong vòng 6 phút đầu khi chụp. Ngoài ra các hình ảnh trên ICG còn giúp phát hiện các tổn thương mạch hắc mạc kèm theo hệ mạch chia nhánh bất thường (BVN). Các đặc điểm polyp được thể hiện qua bảng 3.16. Tất cả 43 mắt đều được khẳng định chẩn đoán polyp với các đặc điểm sau:

Bảng 3.16. Chẩn đoán hình thái và vị trí polyp trên ICG

Chẩn đoán trên chụp ICG	**n (%)**
Polyp	43
Số lượng	
Chùm	33 (76,7)
Đơn độc	10 (23,3)
Vị trí	
Quanh gai thị	11 (25,6)
Ngoài hoàng điểm	10 (23,3)
Cạnh hoàng điểm	3 (7,0)
Tại hoàng điểm	17 (39,5)
Khác	2 (4,7)
Giãn hệ mạch hắc mạc (BVN)	
Có	33 (76,7)
Không	10 (23,3)
Tổn thương kèm theo	
Có	0
Không	43 (100)

Trong nghiên cứu này, phân loại hình thái polyp ghi nhận chủ yếu là dạng chùm 23 mắt (76,7%), dạng đơn độc chỉ có 10 mắt (23,3%). Polyp kèm theo chia nhánh mạch bất thường (BVN) có 23 mắt (76,7%), không kèm BVN là 10 mắt (23,3%). Vị trí polyp hay gặp là vùng hoàng điểm có 30 mắt (69,7%), xung quanh đĩa thị 11 ca (25,6%) và có 2 (4,7%) trường hợp ở ngoài cung mạch.

Khảo sát các yếu tố toàn thân liên quan đến hình thái polyp cho thấy:

Bảng 3.17. Liên quan giữa các yếu tố toàn thân và hình thái polyp

Đặc điểm polyp / **Yếu tố nguy cơ**	**Tổn thương trên ICG**		**p**
	Polyp n (%)	**Polyp kèm BVN n (%)**	
Hút thuốc lá	4 (40,0)	12 (39,4)	0,06
Tăng huyết áp	5 (50,0)	24 (72,7)	0,25
HA tối đa	154 ± 5,48	164,17±9,29	0,01
HA tối thiểu	96±5,48	96,25±8,75	0,95
Rối loạn mỡ máu	1 (10,0)	8 (24,2)	0,66
Đái tháo đường	2 (20,0)	3 (9,1)	0,58
BMI			
Thấp	0	3 (9,1)	0,52
Bình thường	5 (50,0)	20 (60,6)	
Cao	5 (50,0)	10 (30,3)	
Tổng	**10**	**33**	

Mức độ tăng huyết áp liên quan có ý nghĩa với hình thái polyp có và không kèm chia nhánh mạch bất thường. Sự khác biệt về mức độ cao huyết áp tâm thu giữa 2 nhóm polyp có ý nghĩa thống kê với p =0,01. Các yếu tố khác

như hút thuốc lá hay bệnh toàn thân như rối loạn mỡ máu, đái tháo đường, chỉ số BMI cao là khá tương đồng giữa 2 dưới nhóm polyp với p>0,05.

Phân tích các biểu hiện lâm sàng tại mắt theo nhóm hình thái polyp ở bảng 3.18.

Bảng 3.18. Dấu hiệu lâm sàng và hình thái polyp

Đặc điểm polyp / **Dấu hiệu lâm sàng**	**Hình thái trên ICG**		**p**
	Polyp **n (%)**	**Polyp kèm BVN** **n (%)**	
Nốt vàng cam	2 (20,0)	21 (63,6)	0,02
Xuất huyết	7 (87,5)	26 (100)	0,24
< 2 đường kính gai	5 (71,4)	23 (88,5)	0,28
≥ 2 đường kính gai	2 (28,6)	3 (11,5)	
Phù hoàng điểm	2 (20,0)	7 (21,2)	0,06
Biến đổi biểu mô sắc tố	4 (40,0)	13 (39,4)	0,06
Bong biểu mô sắc tố	7 (70,0)	29 (87,9)	0,33
Bong thanh dịch VM	7 (70,0)	24 (72,7)	0,06
Xuất tiết	3 (30,0)	13 (39,4)	0,72
Sắc tố	0	1 (3,0)	0,06
Sẹo xơ hoàng điểm	4 (40,0)	8 (24,2)	0,43

Hai nhóm polyp có và không kèm chia nhánh mạch bất thường có nhiều điểm tương đồng như xuất huyết, phù hoàng điểm dạng nang, bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc…Đặc điểm khác biệt duy nhất là tần xuất quan sát thấy các nốt vàng cam trên lâm sàng: nhóm polyp có kèm BVN dễ quan sát thấy nốt vàng cam trên soi đáy mắt hơn nhóm polyp đơn độc 63,6% so với 20% có ý nghĩa với p=0,02.

Các đặc điểm trên chụp mạch huỳnh quang cũng rất tương đồng giữa 2 hình thái polyp.

Bảng 3.19. Dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang và hình thái polyp

Đặc điểm polyp / Dấu hiệu trên chụp mạch huỳnh quang	Hình thái trên ICG		p
	Polyp n (%)	Polyp kèm BVN n (%)	
Biến đổi BMST	4 (40,0)	21 (63,6)	0,28
Bong BMST	8 (80,0)	29 (87,9)	0,61
Bong thanh dịch	8 (80,0)	26 (78,8)	0,06
Xuất huyết	6 (60,0)	23 (69,7)	0,70
Xuất tiết	3 (30,0)	13 (39,4)	0,72
Phù hoàng điểm	3 (30,0)	9 (27,3)	0,06

Các dấu hiệu trên chụp mạch của polyp có và không kèm chia nhánh bất thường là không khác biệt. Các triệu chứng gián tiếp để chẩn đoán như bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch và xuất tiết có tỉ lệ tương tự ở hai nhóm với $p>0,05$.

Tương tự như vậy, khi chụp ICG, các dấu hiệu của nhóm polyp và polyp kèm giãn mạch thể hiện qua bảng 3.20

Bảng 3.20. Dấu hiệu trên OCT và hình thái polyp

Hình thái polyp / **Dấu hiệu trên OCT**	**Hình thái trên ICG**		**p**
	Polyp **n (%)**	**Polyp kèm BVN** **n (%)**	
Bong biểu mô sắc tố	10 (100)	32 (97,0)	0,06
Dấu hiệu hai lớp	0 (0,0)	11 (33,3)	0,04
Bong BMST cao dạng vòm	9 (90,0)	18 (54,6)	0,05
Bong BMST dạng ngón tay	2 (20,0)	5 (15,2)	0,66
Giãn mạch hắc mạc	3 (30,0)	7 (21,2)	0,67
Bong thanh dịch VM	8 (80,0)	31 (93,9)	0,23
Phù hoàng điểm	4 (40,0)	19 (57,6)	0,47
Tân mạch	0	1 (3,0)	0,06
Xuất huyết	7 (70,0)	22 (66,7)	0,06

Nếu chỉ khảo sát các dấu hiệu không đặc trưng trên OCT (bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc, phù hoàng điểm…) chúng tôi không thấy sự khác biệt rõ rệt trên các dưới nhóm hình thái. Tuy nhiên các dấu hiệu đặc trưng cho chẩn đoán polyp trên OCT lại gặp nhiều hơn ở nhóm polyp kèm giãn mạch như dấu hiệu hai lớp (p=0,04), dấu hiệu bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm (p=0,06).

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả điều trị bằng laser

Chúng tôi điều trị cho 32 mắt (30 bệnh nhân) có vị trí polyp quanh gai thị, ngoài hoàng điểm và ngoài cung mạch với số lần laser trung bình là 1,31 ± 0,59 (lần); ít nhất là 1 lần và nhiều nhất là 3 lần.

3.2.1.1. Kết quả thị lực

Thị lực trung bình của nhóm điều trị laser ở các thời điểm theo dõi như sau:

Bảng 3.21. Thị lực sau điều trị laser tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm theo dõi laser	Thị lực logMAR trung bình	Độ lệch chuẩn	Giới hạn trên	Giới hạn dưới	p
Trước điều trị	1,03	0,59	0	1,9	
Tuần 1	1,06	0,61	0,1	2,3	0,48
Tuần 2	0,97	0,63	0	2,3	<0,01
Tháng 1	0,88	0,64	0,1	2,3	<0,01
Tháng 2	0,84	0,66	0	2,3	<0,01
Tháng 3	0,82	0,66	0,1	2,3	<0,01
Tháng 4	0,79	0,66	0	2,3	<0,01
Tháng 5	0,78	0,66	0,1	2,3	<0,01
Tháng 6	0,78	0,66	0	2,3	<0,01

Điều trị bằng laser thị lực logMAR trung bình có cải thiện, giảm còn 0,97 đơn vị ngay tại tuần thứ 2 sau điều trị ($p < 0,01$). Kết quả này tiếp tục

được duy trì từ tháng thứ nhất và ở các thời điểm theo dõi sau. Thị lực trung bình đạt được mức tốt nhất (giảm từ 1,03 xuống 0,78 đơn vị logMAR) ở tháng thứ 5 và 6, khác biệt có ý nghĩa so với trước điều trị với p < 0,01.

Đánh giá về mức độ biến đổi thị lực qua bảng 3.22 sau đây cho thấy:

Bảng 3.22. Mức độ thay đổi thị lực sau điều trị laser

Mức độ thị lực sau laser	**Thời điểm theo dõi laser**							
	Tuần 1	**Tuần 2**	**Tháng 1**	**Tháng 2**	**Tháng 3**	**Tháng 4**	**Tháng 5**	**Tháng 6**
Tốt	5 (15,6)	8 (25,0)	14 (43,8)	15 (46,9)	15 (46,9)	15 (46,9)	17 (53,1)	17 (53,1)
Trung bình	20 (62,5)	22 (68,8)	14 (43,7)	15 (46,9)	14 (43,8)	15 (46,9)	13 (40,6)	12 (37,5)
Không cải thiện	7 (21,9)	2 (6,3)	4 (12,5)	2 (6,2)	3 (9,3)	2 (6,2)	2 (6,3)	3 (9,4)

Thị lực tăng tốt ở thời điểm cuối gặp đa số trong nhóm nghiên cứu là 17 mắt (53,1%), mức trung bình là 12 mắt (37,5%), thị lực không cải thiện là 3 mắt (9,4%).

3.2.1.2. Kết quả giải phẫu

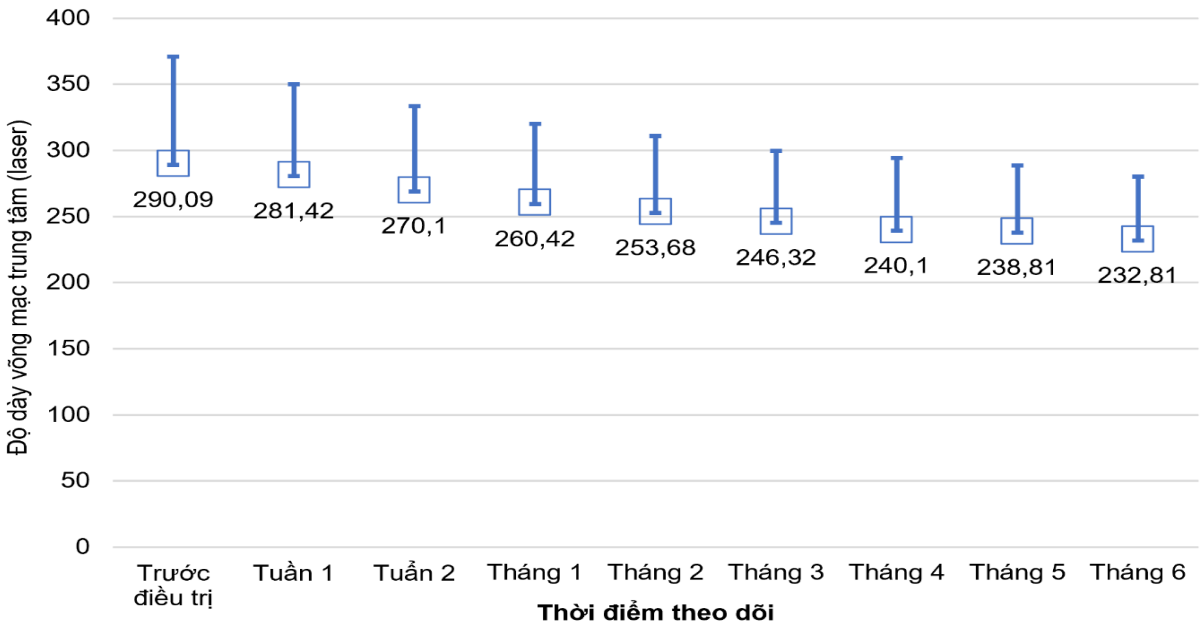
Cùng với kết quả về chức năng, nhóm điều trị laser cũng cải thiện rõ rệt về giải phẫu thể hiện qua sự thay đổi về độ dầy võng mạc.

Bảng 3.23. Độ dầy võng mạc trung tâm sau laser tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm theo dõi laser	Độ dày võng mạc trung tâm	Độ lệch chuẩn	Giới hạn trên	Giới hạn dưới	p
Trước điều trị	290,09	80,90	181	480	
Tuần 1	281,42	68,71	196	460	0,15
Tuần 2	270,10	63,26	185	445	0,01
Tháng 1	260,42	59,61	189	405	0,01
Tháng 2	253,68	57,27	190	415	0,01
Tháng 3	246,32	53,16	188	390	<0,01
Tháng 4	240,10	54,14	183	396	<0,01
Tháng 5	238,81	49,93	186	397	<0,01
Tháng 6	232,81	47,45	172	390	<0,01

Sự giảm độ dầy võng mạc xuất hiện tại tuần thứ 2 sau điều trị và tiếp tục giảm ở các tháng theo dõi tiếp theo, giảm tốt nhất và về mức bình thường là 232,81 µm sau 6 tháng theo dõi (p <0,01).

Sự thay đổi độ dày võng mạc trung tâm được thể hiện qua biểu đồ 3.1.



Biểu đồ 3.1. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm sau laser

Xét về cả chức năng và giải phẫu, sau điều trị laser chúng tôi có 20 mắt điều trị tốt (62,5%), nhóm mức độ trung bình là 7 mắt (21,9%), kết quả kém ở 5 mắt (15,6,%). Như vậy là mức độ thành công sau điều trị laser chiếm đa số là 27/42 mắt (84,4%).

3.2.2. Kết quả điều trị bằng tiêm nội nhãn bevacizumab

Chúng tôi tiến hành tiêm cho 11 mắt (11 bệnh nhân) xác định được polyp tại hoàng điểm và cạnh hoàng hoàng điểm với số mũi tiêm trung bình là 4,55 ± 1,57 (từ 3 đến 6 mũi). Kết quả thu được như sau:

3.2.2.1. Kết quả thị lực

Nhóm polyp tại hoàng điểm và cạnh hoàng điểm được điều trị tiêm bevacizumab có thị lực thay đổi như sau:

Bảng 3.24. Thị lực sau tiêm bevacizumab tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm theo dõi tiêm	Thị lực logMAR trung bình	Độ lệch chuẩn	Giới hạn trên	Giới hạn dưới	p
Trước điều trị	1,09	0,53	0,4	1,7	
Tuần 1	1,08	0,50	0,4	1,7	0,69
Tuần 2	1,10	0,46	0,4	1,7	0,63
Tháng 1	0,95	0,47	0,4	1,7	0,07
Tháng 2	0,99	0,65	0,1	2	0,51
Tháng 3	0,90	0,58	0,2	1,8	0,18
Tháng 4	0,88	0,60	0,1	1,8	0,18
Tháng 5	0,84	0,53	0,2	1,7	0,02
Tháng 6	0,86	0,52	0,2	1,7	0,07

Sự cải thiện thị lực gần như không đáng kể sau 6 tháng điều trị. Thị lực trung bình tăng rõ rệt nhất xuất hiện tại thời điểm 1 tháng sau tiêm mũi thứ nhất. Thị lực tăng tốt nhất ở tháng thứ 5 (0,84 đơn vị logMAR) khác biệt có ý nghĩa so với trước điều trị với $p<0,05$. Tuy nhiên sau đó thị lực lại giảm xuống còn 0,86 đơn vị logMAR không đạt mức có ý nghĩa thống kê tại tháng thứ 6. Như vậy là thị lực trung bình dao động qua các thời điểm theo dõi và không ổn định.

Mức độ tăng thị lực của nhóm bệnh nhân tiêm thể hiện qua bảng 3.25:

Bảng 3.25. Mức độ thay đổi thị lực sau tiêm bevacizumab

Thay đổi thị lực sau tiêm	**Thời điểm theo dõi tiêm**							
	Tuần 1	**Tuần 2**	**Tháng 1**	**Tháng 2**	**Tháng 3**	**Tháng 4**	**Tháng 5**	**Tháng 6**
Tốt	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)	3 (27,2)	2 (18,2)	2 (18,2)	1 (9,1)	1 (9,1)
Trung bình	9 (81,8)	7 (63,6)	6 (54,5)	3 (27,3)	3 (27,3)	3 (27,3)	3 (27,3)	4 (36,4)
Không cải thiện	0	3 (27,3)	4 (36,4)	5 (45,5)	6 (54,5)	6 (54,5)	7 (63,6)	6 (54,5)

Tương tự như sự thay đổi thị lực trung bình, mức độ thay đổi thị lực tốt chỉ gặp ở 1 mắt (9,1%). Đa số các trường hợp không cải thiện hoặc giảm thị lực sau 6 tháng theo dõi (6 ca - chiếm 54,5%). Có 4 mắt (36,4%) thị lực ổn định.

3.2.2.2. Kết quả về giải phẫu

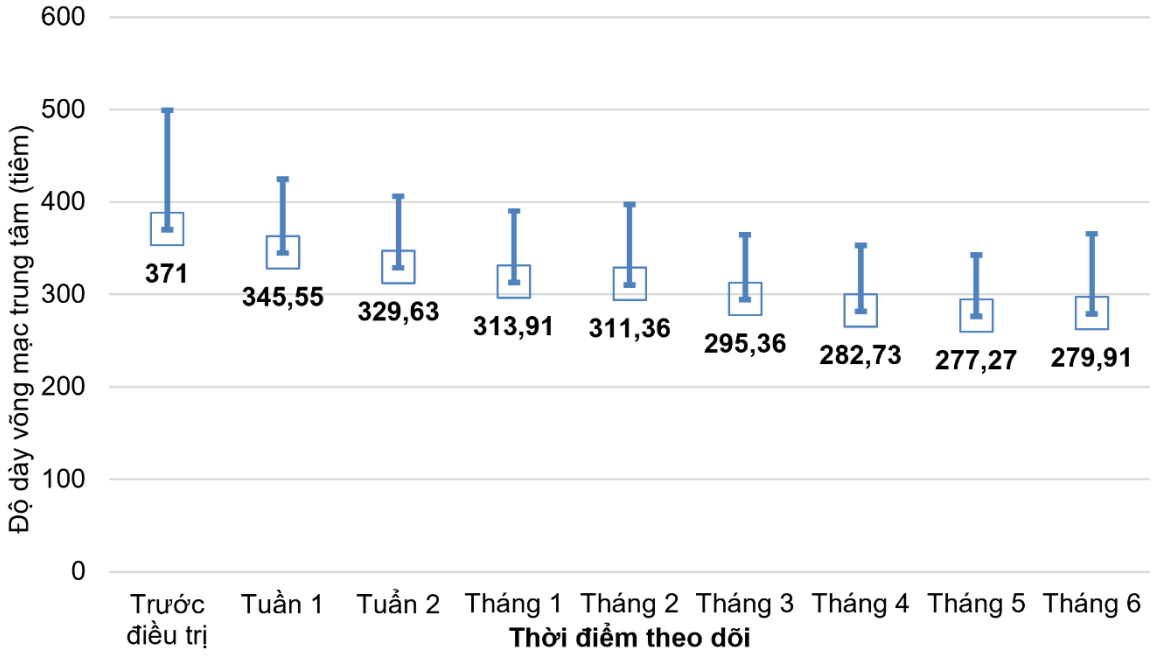
Nhóm điều trị bằng tiêm bevacizumab không có cải thiện độ dầy võng mạc trung tâm có ý nghĩa ở tất cả các thời điểm theo dõi. Sự thay đổi chỉ số này thể hiện qua bảng 3.26.

Bảng 3.26. Độ dầy võng mạc trung tâm sau tiêm ở các thời điểm theo dõi

Thời điểm theo dõi tiêm	Độ dày võng mạc trung tâm	Độ lệch chuẩn	Giới hạn trên	Giới hạn dưới	p
Trước điều trị	371,0	128,07	240	576	
Tuần 1	345,55	79,43	240	460	0,34
Tuần 2	329,63	76,75	245	438	0,23
Tháng 1	313,91	76,56	240	458	0,11
Tháng 2	311,36	85,82	235	486	0,01
Tháng 3	295,36	68,99	230	452	0,06
Tháng 4	282,73	70,30	226	445	0,01
Tháng 5	277,27	65,35	216	445	<0,01
Tháng 6	279,91	85,53	195	454	0,06

Sau khi tiêm, độ dày võng mạc của nhóm bệnh nhân có giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê. Độ dày võng mạc trung tâm giảm có ý nghĩa nhiều nhất tại các thời điểm 2, 4 và 5 tháng nhưng không ổn định.

Biến đổi về độ dày trung tâm võng mạc thể hiện qua biểu đồ 3.2.



Biểu đồ 3.2. Thay đổi độ dày võng mạc trung tâm sau tiêm

Tại thời điểm theo dõi cuối (6 tháng), độ dày võng mạc trung tâm trung bình là 279,91µm, không đạt về ngưỡng bình thường và cũng không khác biệt có ý nghĩa so với trước điều trị.

Kết quả thị lực và giải phẫu sau tiêm không được như mong đợi. Đánh giá kết quả chung chỉ có 1 mắt (9,1%) điều trị tốt, mức trung bình ở 3 mắt (27,3%), kết quả kém là đa số 7 mắt (63,4%). Như vậy, sau tiêm, điều trị thành công chỉ ở 4 mắt chiếm tỉ lệ 36,4%.

3.2.3. Kết quả điều trị chung

Đánh giá kết quả điều trị của cả 43 mắt (41 bệnh nhân) bằng hai phương pháp chúng tôi có được kết quả như sau:

3.2.3.1.Kết quả thị lực

Điều trị nói chung làm ổn định và cải thiện chức năng thị giác sau 6 tháng theo dõi.

Thị lực logMAR trung bình qua các thời điểm theo dõi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu thể hiện qua bảng 3.27 như sau:

Bảng 3.27. Thị lực sau điều trị tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm theo dõi	Thị lực logMAR trung bình	Độ lệch chuẩn	Giới hạn trên	Giới hạn dưới	p
Trước điều trị	1,04	0,57	0	1,9	
Tuần 1	1,03	0,58	0,1	2,3	0,31
Tuần 2	0,95	0,60	0	2,3	<0,01
Tháng 1	0,87	0,61	0	2,3	<0,01
Tháng 2	0,84	0,66	0	2,3	<0,01
Tháng 3	0,83	0,65	0	2,3	<0,01
Tháng 4	0,81	0,65	0	2,3	<0,01
Tháng 5	0,78	0,64	0	2,3	<0,01
Tháng 6	0,79	0,64	0	2,3	<0,01

Bắt đầu tại thời điểm sau 2 tuần thị lực đã tăng lên rõ rệt so với trước điều trị, tiếp tục duy trì và cải thiện sau 6 tháng theo dõi. Thị lực tại thời điểm 6 tháng tốt hơn trước điều trị, giảm từ 1,04 xuống còn 0,79 đơn vị logMAR, có ý nghĩa thống kê với $p< 0,01$.

Mức độ cải thiện thị lực ở các mức độ như bảng 3.28 sau:

Bảng 3.28. Mức độ thay đổi thị lực sau điều trị

Thay đổi thị lực	Thời điểm theo dõi							
	Tuần 1	**Tuần 2**	**Tháng 1**	**Tháng 2**	**Tháng 3**	**Tháng 4**	**Tháng 5**	**Tháng 6**
Tốt	5 (11,6)	11 (25,6)	18 (41,9)	20 (46,5)	21 (48,8)	21 (48,8)	24 (55,8)	23 (53,5)
Trung bình	29 (67,4)	29 (67,4)	20 (46,5)	18 (41,9)	17 (39,5)	18 (41,9)	16 (37,2)	16 (37,2)
Không cải thiện	9 (20,9)	3 (7,0)	5 (11,6)	5 (11,6)	5 (11,6)	4 (9,3)	3 (7,0)	4 (9,3)

Phân tích cho thấy sau 6 tháng tỷ lệ thị lực cải thiện tốt của cả nhóm bệnh nhân là 23 mắt (53,5%), chỉ có 4 trường hợp không cải thiện chiếm 9,3%; 16 ca (37,2%) đạt mức trung bình.

3.2.3.2. Kết quả giải phẫu

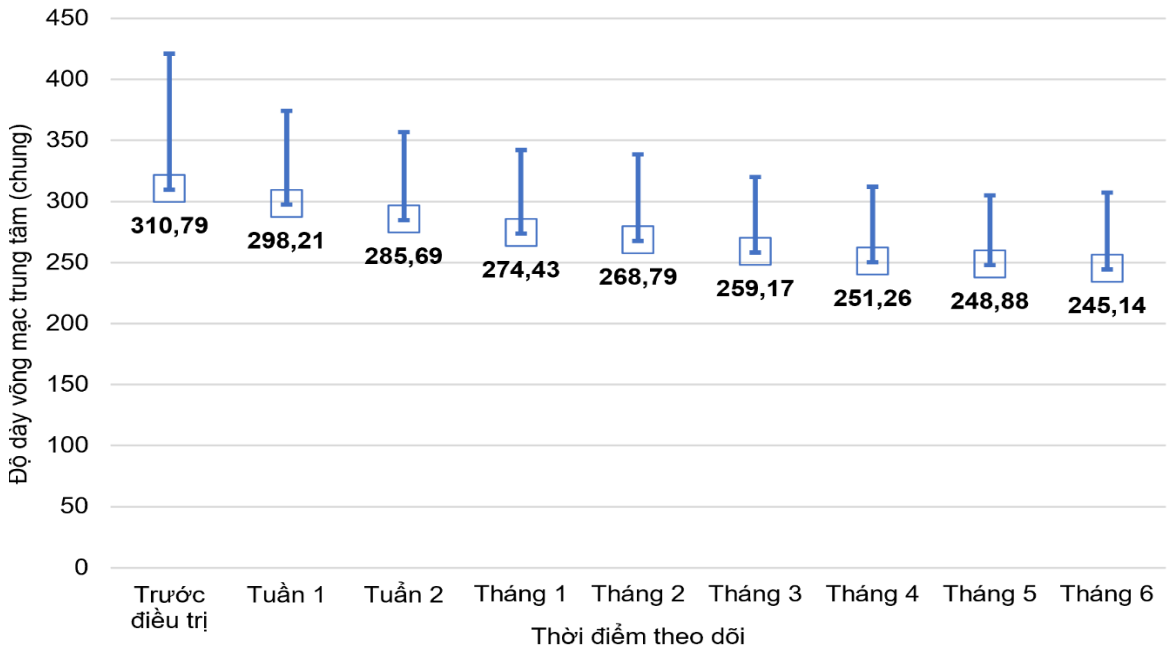
Tương ứng với kết quả chung về chức năng, các bệnh nhân trong nghiên cứu cũng đạt được kết quả tốt về giải phẫu thể hiện qua bảng 3.29.

Bảng 3.29. Độ dầy võng mạc trung tâm sau điều trị ở các thời điểm theo dõi

Thời điểm theo dõi	Độ dày võng mạc trung tâm	Độ lệch chuẩn	Min	Max	p
Trước điều trị	310,79	100,06	181	576	
Tuần 1	298,21	76,21	196	460	0,06
Tuần 2	285,69	71,18	185	445	0,01
Tháng 1	274,43	67,79	189	458	<0,01
Tháng 2	268,79	69,68	190	486	<0,01
Tháng 3	259,17	60,87	188	452	<0,01
Tháng 4	251,26	60,91	183	445	<0,01
Tháng 5	248,88	56,20	186	445	<0,01
Tháng 6	245,14	62,21	172	454	<0,01

Ngay tại thời điểm 2 tuần sau can thiệp, độ dầy võng mạc trung tâm đã giảm đáng kể so với trước điều trị với p<0,01. Sau đó chỉ số này tiếp tục giảm về mức gần như bình thường sau 6 tháng theo dõi. Sự khác biệt tại tháng thứ 6 với tháng 1 là rõ rệt với p <0,01 khi mà độ dày võng mạc trung tâm trung bình giảm từ 310,79 xuống còn 245,14 µm.

Sự thay đổi độ dày võng mạc trung bình cũng được thể hiện qua biểu đồ 3.3.



Biểu đồ 3.3. Thay đổi độ dầy võng mạc trung tâm sau điều trị

Điều trị cho 43 mắt (41 bệnh nhân) qua theo dõi 6 tháng chúng tôi đạt được kết quả là: điều trị tốt ở 21 mắt (48,8%), mức trung bình 10 mắt (23,3%), kết quả kém ở 12 mắt (27,9%). Như vậy tỷ lệ điều trị thành công chung của cả nhóm là 72,1%.

3.2.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Mối liên quan giữa các yếu tố toàn thân với kết quả điều trị thể hiện qua bảng sau:

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và kết quả điều trị

Kết quả điều trị / Yếu tố nguy cơ	Tốt	Trung bình	Kém	p
Hút thuốc lá	6 (35,3)	6 (35,3)	5 (29,4)	0,24
Tăng huyết áp	14 (48,3)	8 (27,6)	7 (24,1)	0,56
Rối loạn mỡ máu	3 (33,3)	3 (33,3)	3 (33,4)	0,56
Đái tháo đường	3 (60,0)	2 (40,0)	0	0,34
Khác	1 (100)	-	-	-

Như vậy là, các yếu tố nguy cơ toàn thân như tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu hay đái tháo đường và thói quen hút thuốc lá không ảnh hưởng nhiều đến kết quả điều trị chung thể hiện qua sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Xét về mối liên quan giữa hình thái polyp và kết quả điều trị được mô tả qua bảng 3.31.

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa hình thái polyp và kết quả điều trị

Kết quả điều trị / **Hình thái polyp**	**Tốt**	**Trung bình**	**Kém**	**p**
Chùm	20 (60,6)	6 (15,2)	8 (24,2)	0,01
Đơn độc	1 (10,0)	5 (50,0)	4 (40,0)	
Tổng	**21 (48,8)**	**10 (23,3)**	**12 (27,9)**	

Hình thái polyp có ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả sau 6 tháng theo dõi: hình thái polyp dạng chùm có kết quả điều trị cuối cùng tốt hơn hẳn nhóm polyp đơn độc với p=0,01. Polyp chùm có kết quả điều trị tốt ở 20 mắt (60,6%) trong khi dạng đơn độc chỉ có 1 mắt (10,0%) đạt được mức tốt.

Khảo sát mối liên quan giữa vị trí của polyp với kết quả điều trị chúng tôi có bảng 3.32.

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa vị trí polyp và kết quả điều trị

Kết quả điều trị / Vị trí polyp	Tốt	Trung bình	Kém	p
Quanh gai thị + ngoài cung mạch	10 (76,9)	3 (23,1)	0	0,01
Hoàng điểm (Ngoài HĐ + tại HĐ + cạnh HĐ)	11 (36,7)	7 (23,3)	12 (40,0)	
Tổng	**21 (48,8)**	**10 (23,2)**	**12 (27,9)**	

Vị trí vùng hoàng điểm cho kết quả thị lực kém hơn khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01. Điều trị nhóm xa hoàng điểm (quanh gai thị, ngoài hoàng điểm và ngoài cung mạch) cho kết quả tốt là 76,9%; so với nhóm còn lại chỉ có 36,7%. Tương tự như vậy, polyp vùng hoàng điểm sau điều trị không đạt kết quả tới 40% so với nhóm kia không gặp trường hợp nào kết quả kém.

Xuất huyết trước võng mạc là yếu tố ảnh hưởng tới thị lực và cũng liên quan đến kết quả điều trị, thể hiện ở bảng 3.33.

Bảng 3.33. Mối liên quan giữa xuất huyết võng mạc và kết quả điều trị

Kết quả điều trị / **Xuất huyết võng mạc trước điều trị**	**Tốt**	**Trung bình**	**Kém**	**p**
≥ 2 đường kính gai	5 (31,3)	5 (31,3)	6 (37,5)	0,02
<2 đường kính gai	13 (76,5)	3 (17,7)	1 (5,9)	
Tổng	**18 (54,6)**	**8 (24,2)**	**7 (21,1)**	

Với các mắt có xuất huyết dưới võng mạc trước điều trị, diện tích càng lớn kết quả điều trị càng không cao. Xuất huyết dưới 2 đường kính gai cho kết quả tốt là 76,5%; hơn rất nhiều so với nhóm trên hoặc bằng 2 đường kính gai là 31,3%; khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,02.

3.2.3.4. Biến chứng của điều trị

Trong nhóm điều trị laser, có 1 bệnh nhân xuất huyết dịch kính và 1 bệnh nhân xuất huyết võng mạc sau tuần đầu tiên điều trị. Nghiên cứu không ghi nhận biến chứng khác liên quan đến laser như rách biểu mô sắc tố, teo võng mạc hay sẹo xơ đe dọa điểm định thị trong thời gian theo dõi.

Nhóm điều trị bằng tiêm bevacizumab cũng chỉ có 1 trường hợp xuất huyết kết mạc (0,9%). Ngoài ra chúng tôi cũng không gặp các biến chứng khác trong khi tiêm như chạm thủy tinh thể, gãy kim, trào ngược thuốc... Các biến chứng nặng sau tiêm như bong võng mạc, viêm nội nhãn, viêm màng bồ đào cũng không gặp trong nghiên cứu.

Chương 4
BÀN LUẬN

Bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp (polypoidal choroidal vasculopathy-PCV) được Yannuzzi và cộng sự mô tả lần đầu vào năm 1982 như một bệnh lý khác biệt so với thoái hóa hoàng điểm tuổi già, gồm các tổn thương mạch máu dưới võng mạc dạng polyp kết hợp với bong thanh dịch và xuất huyết dưới biểu mô sắc tố [5], [87]. Sau đó, có nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy các đặc điểm riêng biệt của bệnh trên các quần thể và chủng tộc khác nhau.

Ban đầu, PCV được cho là một bệnh rất hiếm, chỉ xảy ra chủ yếu ở bệnh nhân nữ, da đen thường ở lứa tuổi trung niên [53], [57], [155]. Trong những năm gần đây, bệnh được phát hiện ở tất cả các chủng tộc. Tuy nhiên, PCV hay gặp ở các chủng tộc da màu như người châu Á, châu Mỹ gốc Phi so với người da trắng. Tỷ lệ polyp được chẩn đoán trong số các bệnh nhân thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch là 24,5% đến 54,7% trong quần thể người bệnh Trung Quốc và Nhật Bản, tương tự là 49% ở Đài Loan và 24,6% Hàn Quốc so với chỉ 4% đến 9,8% bệnh nhân Châu Âu [8], [66], [91], [156].

Nghiên cứu này được tiến hành lần đầu tiên trên đối tượng là bệnh nhân Việt Nam. Kết quả điều trị và theo dõi cho 43 mắt (41 bệnh nhân) trong 6 tháng cùng với tham khảo y văn đã giúp chúng tôi có được một số nhận định về đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán của bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp cũng như một số kinh nghiệm trong quá trình điều trị. Mặc dù trong quá trình nghiên cứu còn một số khía cạnh chưa được khảo sát đầy đủ cũng như chưa lý giải được hoàn toàn nhưng chúng tôi cũng rút ra được một số nhận xét như sau:

4.1. Đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

4..1.1.1. Tuổi, giới và các yếu tố nguy cơ

Tuổi là yếu tố quan trọng trong sự xuất hiện và tiến triển của bệnh. Tuổi càng cao, mạch máu càng tăng lắng đọng lipid. Về lý thuyết, hiện tượng này làm giảm sự dẫn nước của mặt trong màng Bruch góp phần tạo thành tổn thương. Theo nghiên cứu của Nakashizuka H (2008) thì trên tiêu bản mô bệnh học polyp có xuất hiện màng xơ mạch dưới lớp biểu mô sắc tố rất giống trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già [37]. Nghiên cứu của A Okubo (2002) và cộng sự cho thấy có sự thoái hóa theo thời gian của phức hợp biểu mô sắc tố- màng Bruch- mao mạch hắc mạc và lớp hắc mạc trong liên quan đến tuổi [30].

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 41 bệnh nhân với độ tuổi trung bình là 60,49 ± 9,21; trong đó bệnh nhân ít tuổi nhất là 40, cao nhất là 81 tuổi. Tuổi trung bình trong y văn từ 60-72 tuổi, và có thể gặp từ 20 đến 80 tuổi. Độ tuổi xuất hiện polyp rõ ràng gặp sớm hơn so với thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Lý giải điều này là do sinh bệnh học của PCV có liên quan đến tăng tính thấm hắc mạc, cơ chế tương tự như bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, thường xảy ra ở người trẻ hơn. Theo Anatharaman và cộng sự (2018), tuổi trung bình trong quần thể bệnh nhân Ấn Độ là 61,06 (41-80 tuổi) [101]. Kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trước đó trên đối tượng người Châu Á [62], [68], [156]. Trái lại, tuổi xuất hiện trong nhóm bệnh nhân da trắng muộn hơn nhiều theo nghiên cứu của Gregg T.Kokame (2020) là 72,9 (từ 44 -95 tuổi) [132]. Điều này được lý

giải là do liên quan đến yếu tố giải phẫu theo chủng tộc vì có sự bất thường cấu trúc hắc mạc, lớp Haller bị giãn và lớp mao mạch hắc mạc lại mỏng đi, hiện tượng này không xảy ra trên người châu Âu.

Ca bệnh đầu tiên được mô tả là một bệnh nhân nữ, da đen [53], [57]. Các nghiên cứu tiếp sau cho thấy PCV hay gặp trên bệnh nhân nam giới Châu Á, nhưng ở người da trắng lại hay gặp trên đối tượng nữ giới. Trên bệnh nhân Ấn Độ, tỉ lệ nam/nữ là 1,4:1 [101], tỉ lệ này ở người Trung Quốc là 2,3:1 [10] và ở Nhật Bản là 2,2:1 [8]. Trái lại trên bệnh nhân Châu Âu tỉ lệ nam và nữ là 1,3:1 [89]. Nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt đáng kể về giới, tỷ lệ tương tự nhau 1:1,05 với nam là 21(51,2%), nữ là 20 bệnh nhân (48,8%), tương tự với nghiên cứu của Gregg T.Kokame (2020) có tỉ lệ 25 nam (49,0%) và 24 nữ (51,0%) [132].

Các yếu tố toàn thân theo quan sát của chúng tôi không có sự khác biệt giữa hai giới (bảng 3.5) trừ hút thuốc lá hoàn toàn ở bệnh nhân nam do thói quen sinh hoạt. Hút thuốc được đánh giá trong một số nghiên cứu và đưa ra các kết quả khác nhau. Kabedi N (2020) không gặp một bệnh nhân nào hút thuốc lá trong tất cả các ca được khảo sát [60]. Mối liên quan giữa thói quen này và bệnh còn tiếp tục được tranh cãi. Người ta cho rằng các chất sản sinh trong quá trình hút thuốc làm ảnh hưởng đến lưu lượng máu và kích hoạt một số quá trình viêm gây tăng tính thấm hắc mạc. Trong quần thể Nhật Bản, theo nghiên cứu Hisayama năm 2018, hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ rất cao đối với bệnh [157] nhưng lại không có ý nghĩa trên hai nghiên cứu tiếp theo cùng đối tượng [74], [75]. Nghiên cứu của Li và cộng sự (2014) tại Bắc Kinh không thấy mối liên quan giữa sự xuất hiện bệnh và polyp [62]. Trái lại, tỉ lệ hút thuốc trên nhóm bệnh nhân polyp ở Singapore lại cao gấp 4

lần [72]. Tỷ lệ hút thuốc lá trong nghiên cứu của chúng tôi khá cao là 36,6% (15 bệnh nhân) và hoàn toàn ở các bệnh nhân nam.

Qua quan sát phân bố về bệnh và nhóm tuổi (bảng 3.6), chúng tôi thấy sau 60 tuổi, tỉ lệ bệnh nhân mắc tăng huyết áp và rối loạn mỡ máu cao hơn so với các nhóm tuổi thấp hơn. Tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ kinh điển trong y văn khi dấu hiệu này có mặt ở ca bệnh đầu tiên. Qua khảo sát chúng tôi có 27 (65,9%) bệnh nhân bị cao huyết áp. Có giả thuyết cho rằng tăng huyết áp làm tăng áp lực lên thành mạch, nhất là ở lớp hắc mạc trong và thành mao mạch hắc mạc làm chúng phình ra tạo thành các túi dạng polyp. Hiruki N (2008) phát hiện thấy trong các tiêu bản mạch máu có hyaline hóa, làm mất đi các tế bào cơ trơn một phần là do tăng áp lực trong lòng mạch, hậu quả của cao huyết áp toàn thân. Tỉ lệ cao huyết áp rất thay đổi trong các nghiên cứu, dao động từ 20-70% [62], [72], [158]. Quan sát trên bệnh nhân Công –gô cho thấy huyết áp cao gặp tới 71,4% các trường hợp [60]. Kikuchi và cộng sự (2007) công bố tỉ lệ rất cao và có ý nghĩa giữa nhóm người bệnh PCV so với nhóm chứng [73]. Tuy nhiên, bệnh lý mạch máu này lại không có ý nghĩa trong một điều tra lớn tại Singapore là kiểm soát các ca bệnh tại bệnh viện và tại cộng đồng trong nghiên cứu về kiểu hình và dịch tễ các bệnh mắt trên bệnh nhân Singapore và Châu Á [59], [159]. Phân tích dịch tễ về mắt của Bắc Kinh cũng như hai báo cáo của Nhật Bản cũng không tìm thấy mối liên quan giữa cao huyết áp và polyp [62], [75], [157]. Dù vậy điều này cũng đóng góp cho vấn đề còn liên tục được tranh cãi giữa vai trò của cao huyết áp và sự phát triển của polyp.

Nghiên cứu về mô bệnh học Nakashizuka H (2008) phát hiện thấy có sự hyaline hóa, xâm nhập plasma và các chất “giống màng cơ bản” vào

thành mạch máu hắc mạc tương tự như với mạch máu của các cơ quan khác như não, thận và tụy của các bệnh nhân bị xơ vữa mạch [37]. Sự xâm lấn này vào các cơ trơn của mạch máu hắc mạc làm thành mạch bị thay thế bằng các mô "giả collagen" có cấu trúc yếu. Điều này đóng góp vào giả thiết rối loạn mỡ máu có liên quan đến bệnh lý polyp. Tỷ lệ rối loạn mỡ máu theo khảo sát của chúng tôi chỉ có 9/41 bệnh nhân (22%). Mối liên quan này cũng không được tìm thấy theo báo cáo của Sho K và cộng sự năm 2003 [61] cũng như của Li và cộng sự năm 2014 [62].

Theo công bố của chương trình dịch tễ và các bệnh mắt Singapore [159], các cá thể có BMI cao dường như mắc PCV nhiều hơn, trái ngược với các nghiên cứu của các tác giả Nhật Bản [73]. Đái tháo đường cũng được khảo sát để tìm mối liên quan nhưng trong báo cáo của Kabedi N (2020) chỉ có một trong 14 bệnh nhân nghiên cứu [60]. Liệu cơ chế làm rối loạn nội mạc mạch máu trong đái tháo đường mà hậu quả là tạo ra các vi phình mạch và các tổn thương mạch máu khác có làm tăng tỉ lệ bệnh không? Một giả thuyết là đái tháo đường dường như cũng có liên quan do làm tăng nồng độ chất tăng sinh nội mạc mạch (VEGF) trong dịch kính, kích thích sự phát triển của PCV [74], [159]. Tuy nhiên, các thống kê số liệu khác đều cho thấy không có sự kết hợp giữa bệnh lý toàn thân này với sự xuất hiện của tổn thương polyp. Chỉ số BMI cao của chúng tôi gặp ở 15 bệnh nhân (36,6%) và chỉ có 4 bệnh nhân (9,8%) bị đái tháo đường và cũng không thấy mối liên quan với chẩn đoán polyp.

Qua đánh giá về môi trường làm việc, chúng tôi không thấy có sự khác biệt giữa làm việc ngoài trời và trong nhà (48,8% với 51,2%). Như vậy có thể nói ánh sáng không có vai trò trong sự xuất hiện polyp. Điều này trái

ngược lại với thoái hóa hoàng điểm tuổi già khi tác hại của ánh sáng làm ảnh hưởng đến tế bào cảm thụ và tế bào biểu mô sắc tố, là cơ chế bệnh sinh gia tăng tỉ lệ bệnh [64]. Đây cũng là một đặc điểm khác biệt giữa hai bệnh lý gần giống nhau về hình ảnh lâm sàng này.

Như vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy chỉ có cao huyết áp là yếu tố nguy cơ đối với sự xuất hiện của polyp. Các bệnh lý khác như rối loạn mỡ máu, đái tháo đường hay chỉ số khối cơ thể (BMI) không thấy có yếu tố liên quan. Tương tự như vậy, đặc điểm về môi trường làm việc cũng không ảnh hưởng đến sự xuất hiện polyp.

4.1.1.2. Triệu chứng cơ năng

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu đến khám khi có dấu hiệu nhìn mờ ở nhiều mức độ (41 mắt – 95,4%) thường là do xuất huyết, xuất tiết... thậm chí sẹo xơ ở giai đoạn muộn gây ảnh hưởng đến thị lực. Tỷ lệ này cao hơn rất nhiều nghiên cứu của Kwok (2002) chỉ là 57,6% [10]. Triệu chứng đứng thứ hai là ám điểm với 40 mắt tương ứng 93%. Ám điểm trung tâm tương ứng với vùng bị tổn thương có nguyên nhân từ các đám xuất huyết rộng xâm lấn vùng hố trung tâm (giai đoạn đầu) và sẹo xơ tại vùng xuất huyết đã tiêu đi theo thời gian (giai đoạn sau). Điều này cho thấy bệnh nhân thường đến khám ở giai đoạn muộn, chính vì vậy, dấu hiệu này che lấp đi các triệu chứng khác. Dấu hiệu méo hình (74,4%), nhìn hình thu nhỏ lại (60,5%) và thay đổi màu sắc (48,8%) thuộc hội chứng hoàng điểm cũng không gặp ở tất cả các bệnh nhân. Ngay cả đối với các tổn thương phát hiện trên chụp ICG ngay vùng trung tâm thì hội chứng hoàng điểm này cũng không phát hiện được ở các bệnh nhân đó. Chỉ có một bệnh nhân có triệu chứng khác là dấu hiệu ruồi bay do xuất huyết dịch kính trước đó và đã tiêu đi mới đến khám.

Trong nghiên cứu chỉ có một bệnh nhân không có bất kỳ một triệu chứng cơ năng nào do tình cờ phát hiện khi mắt kia bị bong võng mạc có rách vào viện để phẫu thuật. Tuy nhiên khi soi đáy mắt chúng tôi phát hiện mắt còn lại của bệnh nhân có polyp hoạt tính với các triệu chứng thực thể điển hình (nốt màu đỏ cam, bong thanh dịch và xuất tiết quanh polyp…). Mắt này được khẳng định lại bằng chẩn đoán hình ảnh và sau đó tiến hành điều trị.

4.1.1.3. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng gợi ý chẩn đoán trên lâm sàng điển hình của polyp là xuất hiện khối vàng cam quanh gai thị kèm theo các dấu hiệu khác. Khi bệnh phát triển, tổn thương bị giãn rộng bằng cách tăng sản mạch máu, chuyển ra phía bờ hệ thống mạch, gấp lại tạo thành chùm hoặc một phình mạch lớn và hậu quả tạo nên mạch máu dạng ống phình ra [53], [110]. Trên lâm sàng chính là khối đỏ cam tương ứng với polyp dạng phình mạch và dạng chùm. Khi soi đáy mắt chúng tôi chỉ phát hiện được hình ảnh này ở 23 mắt (53,5%). Nguyên nhân là do bệnh nhân thường đến muộn khi đã có xuất huyết dưới võng mạc nên khối vàng cam bị che lấp không thể quan sát được. Hơn nữa, tổn thương đặc hiệu này không phải dễ dàng thấy nếu như các thành phần mạch không đủ lớn và bề mặt võng mạc phải đủ phẳng để polyp xuất hiện. Nghiên cứu của Kwok A (2002) chỉ phát hiện được 18,2% dấu hiệu này trên lâm sàng [129]. Hơn nữa, khi soi đáy mắt, chỉ có 5 mắt chúng tôi phát hiện thấy polyp ở vị trí kinh điển trong y văn là quanh gai thị, tất cả các trường hợp còn lại đều ở vùng hoàng điểm (18/23 mắt). Chính vì vậy nếu chỉ dựa vào các dấu hiệu lâm sàng để chẩn đoán polyp là rất khó khăn.

Các dấu hiệu khác không đặc trưng cho bệnh lại xuất hiện với tần xuất cao hơn. Trong đó xuất huyết dưới võng mạc gặp tới 76,7% và đa số xâm lấn hố trung tâm với tỉ lệ 81,8%. Kích thước xuất huyết trung bình là 2,33±2,11 nhưng rất thay đổi từ 2 đến 10 đường kính gai thị. Chúng tôi thấy tỉ lệ xuất huyết cao hơn hẳn các nghiên cứu khác như của Anantharaman (2018) là 27,6% [101] và Kwok (2002) là 63,6% [129] là do đa phần bệnh nhân đến muộn. Báo cáo của Sho (2003) và cộng sự có 52% số ca xuất huyết dưới võng mạc vùng hoàng điểm [61]. Một số trường hợp xuất huyết quá nhiều gây vỡ làm xuất huyết dịch kính.

Trên thực tế, chúng tôi thấy diện tích xuất huyết dưới võng mạc cao hơn so với kích thước thực tế được đánh giá. Nguyên nhân là bệnh nhân đến muộn khi mà xuất huyết cũ đang tiêu, thậm chí đã tiêu hết nhưng thị lực không tăng. Nhiều bệnh nhân vùng tổn thương này bị thay thế bởi sẹo xơ võng mạc (27,9%) làm ảnh hưởng đến thị lực. Thậm chí có một bệnh nhân đã hình thành sắc tố tại nơi xuất huyết cũ. Vùng giảm thị lực do tăng sinh xơ ở võng mạc tương ứng với chính vùng xuất huyết cũ đã tiêu đi. Tỷ lệ này thấp hơn rất nhiều trong nghiên cứu của Sho chỉ có 7% [61].

Bong biểu mô sắc tố bao gồm cả bong có xuất huyết và bong thanh dịch võng mạc gặp ở phần lớn các trường hợp, chiếm tỉ lệ khá cao theo quan sát của chúng tôi (83,7% và 72,1%). Xuất tiết võng mạc gặp ở 37,2% ca; theo nghiên cứu của Kwok (2002) là 59,1% và của Anantharaman (2018) là 72% [10], [101]. Tình trạng này biểu hiện sự mãn tính của bệnh có nghĩa là polyp đã xuất hiện "thầm lặng" từ lâu, chỉ đến khi có xuất huyết hoặc bong thanh dịch làm ảnh hưởng đến thị lực thì bệnh nhân mới phát hiện được. Ba

dấu hiệu bong biểu mô sắc tố, bong thanh dịch võng mạc và xuất tiết với nhiều mức độ, nói lên tình trạng hoạt tính trên lâm sàng của polyp. Dựa vào đó, các tác giả phân loại polyp thành hai thể là thể yên lặng (có xuất hiện polyp nhưng không có xuất huyết hay bong thanh dịch võng mạc) và thể hoạt tính (kèm bong thanh dịch, xuất tiết, xuất huyết dưới võng mạc hoặc dưới biểu mô sắc tố) để định hướng điều trị.

Mặc dù drusen, biểu hiện rất đặc trưng và hay gặp ở thoái hóa hoàng điểm tuổi già, không có mặt trong định nghĩa về chẩn đoán nhưng sự xuất hiện của dấu hiệu này cũng không phải là bất thường trong các mắt có bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp. Kabedi N (2020) quan sát được drusen ở 35,7% mắt ngay vùng hoàng điểm [60]. Trên người da trắng, các tác giả lại không tìm thấy dấu hiệu này ở bệnh nhân người Anh nhưng lại thấy 14,7% và 33,3% ở người Pháp và Bỉ [158]. Các nghiên cứu về quần thể bệnh trên người Châu Á phát hiện thấy 23% bệnh nhân Nhật Bản, 12% ở Hàn Quốc và 8,1% người Ấn Độ có biểu hiện này [75], [101], [156]. Nghiên cứu của chúng tôi gặp ở 30,2% các trường hợp. Chính vì thế một số ca ban đầu có chẩn đoán là thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch.

Chẩn đoán trên lâm sàng phát hiện polyp trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ đúng trong 10 trường hợp (23,3%). Đa số các trường hợp còn lại được nghĩ đến là tân mạch hắc mạc (thoái hóa hoàng điểm tuổi già) trong 30 mắt (69,8%), có 3 mắt chẩn đoán khác là bong biểu mô sắc tố đơn thuần (6,9%). Như vậy, nếu chỉ dựa vào các dấu hiệu thực thể để chẩn đoán polyp sẽ rất hạn chế và khó khăn, có thể dẫn đến nhầm lẫn. Do đó, việc sử dụng các phương tiện hình ảnh để hỗ trợ chẩn đoán là đặc biệt cần thiết.

4.1.2. Chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp

Ngày này cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, có rất nhiều các phương pháp chẩn đoán hình ảnh hiện đại được sử dụng trên lâm sàng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát các tổn thương PCV bằng chụp cắt lớp võng mạc (OCT), chụp mạch huỳnh quang với fluorescein và đặc biệt là chụp mạch với xanh indocyanine (ICG) – phương pháp chẩn đoán hình ảnh mới có giá trị tuyệt đối trong chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp.

4.1.2.1. Chụp cắt lớp võng mạc (OCT)

Chụp cắt lớp võng mạc cung cấp các hình ảnh cắt dọc võng mạc có độ phân giải cao. Đây là phương pháp không xâm lấn hữu ích để phát hiện sự thay đổi của võng mạc và hắc mạc. Các biểu hiện trên OCT rất tương thích với sự biến đổi sinh bệnh học thấy được ở tổn thương polyp [30].

Chỉ số đo được trên OCT có ý nghĩa tiên lượng và theo dõi điều trị là độ dày võng mạc trung tâm. Đây là thông tin quan trọng và khách quan đối với hầu hết các nghiên cứu. Chúng tôi quan sát thấy độ dày trung bình của 43 mắt trước điều trị là 310,79±100,06 cao nhất lên tới 576µm. Chỉ số này cao hơn so với Coscas G (2015) chỉ là 278,3±99,9 µm và của Kawamura (2015) là 288 ± 98µm [6], [99].

Ngoài ra, có nhiều dấu hiệu trên OCT của PCV được khảo sát. Điển hình nhất là dấu hiệu bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm cùng với tăng phản xạ cao ở lớp biểu mô sắc tố, có tăng phản xạ trung bình ở phía dưới vùng bong được Iijima và cộng sự mô tả vào năm 1999 [93]. Triệu chứng này gặp ở 62,8% trong tổng số 97,7% bong biểu mô sắc tố chung (gồm cả bong xuất

huyết và bong thanh dịch) trong nghiên cứu của chúng tôi. Ho-seok Sa (2005) phát hiện được hình ảnh này ở 75% các ca bệnh [160]. Gabrielle Coscas và cộng sự (2015) công bố tỷ lệ khá cao là 82,4% [6]. Người ta cũng cho rằng OCT có thể phân biệt được nốt vàng cam của PCV với bong biểu mô sắc tố thanh dịch đơn thuần [2]. Otsuji và cộng sự (2002) thấy bong biểu mô sắc tố dạng vòm và nốt tổn thương nằm ngay dưới ở 14 bệnh nhân PCV [161]. Nghiên cứu của Ho-soek Sa tính toán được bong biểu mô sắc tố dạng vòm đơn độc có độ nhậy và độ đặc hiệu rất cao là 84% và 94% [160]. Dấu hiệu này rất quan trọng, có giá trị trong chẩn đoán PCV.

Lớp cắt dạng chêm nằm giữa hai lớp biểu mô sắc tố thể hiện hình ảnh polyp dạng ngón tay. Đỉnh nhọn của vùng bong là một đặc điểm đặc trưng cho vị trí của polyp nằm dưới màng Bruch. Theo Iijima và cộng sự (1999), các tổn thương có dịch trông như hình ảnh dốc chỉ khi thành xung quanh dầy và dai [93]. Thêm vào đó, bong thanh dịch biểu mô sắc tố có hình ảnh dạng vòm mềm mại trong khi lớp biểu mô sắc tố có polyp ở dưới nâng màng Bruch dựng đứng lên. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp có 16,3% hình ngón tay so với Kabedi N (2020) là 92,9% [60]. Nguyên nhân là do hình ảnh này xuất hiện khi polyp kích thước còn nhỏ và còn nằm sâu dưới biểu mô sắc tố trong khi bệnh nhân của chúng tôi đa phần đến muộn, polyp vỡ che lấp tổn thương

Dấu hiệu hai lớp gồm có hai lớp tăng phản xạ, lớp trong là lớp biểu mô săc tố, lớp ngoài tương ứng với giới hạn trong của phức hợp màng Bruch –mao mạch hắc mạc. Bằng chứng này đại diện cho vùng chia nhánh bất thường (BVN) có hoặc không thoát dịch. Nếu kèm bong tế bào cảm thụ

võng mạc có nghĩa bệnh đang hoạt tính. Tỉ lệ gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là 25,6%, thấp hơn của Kabedi N (2020) là 35,7% và 59% của Sato T (2007) cũng vì lý do như trên [60], [162]. Nghiên cứu của Coscas (2014) là 54,9% gặp trong PCV và không gặp một trường hợp nào trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già [49].

Giovannini và cộng sự (1999) dùng OCT đánh giá ở 4 mắt có PCV và đều thấy tất cả các mắt này có các dấu hiệu tăng phản xạ điển hình ở lớp hắc mạc [100]. Chúng tôi gặp 10 mắt (23,3%) có hình ảnh dày lên của hắc mạc mà không phát hiện bệnh mắt trước đó. Điều này cũng phù hợp với giả thuyết về cơ chế bệnh sinh được nhiều tác giả đề cập đến trong những năm gần đây về vai trò của các bệnh lý hắc mạc.

Các dấu hiệu gợi ý polyp ít xuất hiện đơn độc mà thường có 2 thậm chí cả 4 dấu hiệu trên. Những đặc điểm này cảnh báo các nhà lâm sàng khả năng xuất hiện của PCV cho dù tỉ lệ bệnh thấp và chụp ICG không phải là thường quy. Đối chiếu với ICG, Salvo D (2014) và cộng sự tính toán được OCT có độ nhậy là 94% và độ đặc hiệu là 92% khi có 3 trong 4 dấu hiệu trên [103]. Liu và cộng sự (2016) thấy bong biểu mô sắc tố, polyp dạng ngón tay và dấu hiệu hai lớp gặp phổ biến trong PCV hơn là trong thoái hóa hoàng điểm tuổi già [107]. Theo tác giả, khi có hai trong ba dấu hiệu đó thì độ nhậy và độ đặc hiệu lần lượt là 87,5% và 86%.

Hơn nữa, OCT rất có giá trị trong đánh giá sự thay đổi của bong thanh dịch và bong biểu mô sắc tố trước và sau điều trị. Sự tồn tại của dịch dưới và trong võng mạc là dấu hiệu của polyp hoạt tính, liên quan tới các vùng dò dịch trên chụp mạch huỳnh quang. Nghiên cứu của Gregg T (2015) thấy

66,7% các trường hợp có bong thanh dịch [163]. Sự có mặt của bong thanh dịch võng mạc rất hay gặp trong PCV và mức độ dịch dưới võng mạc cũng cao hơn nhiều so với thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Kabedi N (2020) gặp tỉ lệ là 71,4% trong số các bệnh nhân. Chúng tôi gặp 90,7%; cao hơn so với các tác giả trên với nhiều mức độ khác nhau.

Chúng tôi quan sát thấy chiếm tỉ lệ khá cao khi chụp OCT là hình ảnh xuất huyết với 67,4% do polyp trên lâm sàng đã vỡ, cao hơn nhiều con số của Gregg T là 37% trên nhóm người Châu Âu. Một nghiên cứu của Sho K trên bệnh nhân Nhật Bản chỉ có 30% biểu hiện dấu hiệu này [61]. Dấu hiệu này là giai đoạn muộn của poly, không có giá trị chẩn đoán. Như vậy là rất nhiều bệnh nhân trong nghiên cứu đến viện khi biến chứng nặng nề đã xẩy ra.

OCT là xét nghiệm dễ thực hiện thường quy trên lâm sàng, an toàn và có giá trị gợi ý cao. Đối với 43 mắt đã được khẳng định trên ICG, nếu chỉ dựa vào một mình ứng dụng này thì chúng tôi chẩn đoán được 51,1% polyp, các trường hợp chẩn đoán nhầm sang tân mạch ẩn là 44,2%. Đây là một phương tiện không xâm lấn có giá trị sàng lọc PCV trước khi tiến hành các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác sau đây.

4.1.2.2. Chụp mạch huỳnh quang

Chụp mạch huỳnh quang cũng là phương pháp tương đối phổ biến để phát hiện các bệnh lý đáy mắt, đặc biệt là võng mạc và một phần hắc mạc. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được chụp mạch huỳnh quang để khảo sát các triệu chứng đánh giá polyp.

Triệu chứng trên chụp mạch huỳnh quang của polyp rất khó phân biệt với tân mạch hắc mạc, đặc biệt là thể ẩn [53], [114]. Các chấm tăng huỳnh quang tỏa lan được thấy ở các vùng tổn thương của polyp. Hiếm khi thấy được polyp rõ ràng trên phim chụp này. Trong nghiên cứu, chúng tôi chẩn đoán được polyp chỉ có 39,5%; nhầm lẫn với tân mạch ẩn chiếm tỉ lệ khá cao 60,5%. Nguyên nhân là do chụp mạch huỳnh quang với fluorescein có bước sóng ngắn không thể xuyên qua biểu mô sắc tố một cách hiệu quả và vì thế không thể đánh giá được các bất thường hắc mạc. Tuy vậy, fluorescein lại có ái lực với plasma nên thoát ra ngoài mao mạch hắc mạc dễ dàng. Chính vì thế polyp và chia nhánh mạch bất thường ở dưới bị che lấp. Ưu điểm của chụp mạch huỳnh quang là đánh giá được mức độ dò dịch của tổn thương polyp cũng như của mạng mạch bất thường. Theo Gomi và cộng sự (2007), giới hạn của bong biểu mô sắc tố cũng như bong thanh dịch lại rõ nét hơn so với chụp ICG [89].

Chính vì vậy, đa số các nghiên cứu đều cho rằng phương pháp này ít có giá trị trong chẩn đoán polyp, không giống như trong tân mạch hắc mạc. Tuy nhiên, các tác giả đều thống nhất rằng chụp mạch huỳnh quang nên tiến hành ở tất cả các bệnh nhân PCV ở lần khám đầu tiên để xác định mức độ thấm dịch từ hệ mạch hắc mạc bất thường, một yếu tố có giá trị quan trọng trong tiên lượng kết quả điều trị bệnh [6].

Và để chẩn đoán, tất cả các bệnh nhân đều được khẳng định bằng chụp xanh indocyanine.

4.1.2.3. Chụp xanh indocyanine

Chụp xanh indocyanine lần đầu tiên được ứng dụng trên lâm sàng vào năm 1969, đây là bước ngoặt quan trọng để chẩn đoán các bệnh lý mạch máu hắc mạc.

PCV là bất thường về mạch máu nguyên phát, xuất phát từ tuần hoàn hắc mạc nên hình ảnh và đặc điểm biểu hiện rõ nét trên chụp ICG. Điều này có được là do lớp biểu mô sắc tố và mạch máu hắc mạc chỉ hấp thu 21-37% ánh sáng cận hồng ngoại. Hơn nữa, thuốc có kích thước phân tử lớn gắn vào 98% protein huyết tương nên giữ lại trong lòng mạch, đem lại hình ảnh giải phẫu hắc mạc rõ ràng và chi tiết. Chính vì vậy, chụp ICG là tiêu chuẩn vàng để phát hiện và đánh giá polyp.

Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn tiêu chuẩn chẩn đoán EVEREST, là tiêu chuẩn được sử dụng trong hầu hết các nghiên cứu [92]. Ngay trong thì sớm của ICG, từ những phút đầu tiên, hệ mạch hắc mạc bất thường hiện ra. Tiếp đến các chấm tăng huỳnh quang, đơn độc hoặc dạng chùm, xuất hiện rõ nét ngay khi mạng mạch của hệ polyp hiện ra. Polyp dò chậm và ít ra xung quanh nên ban đầu xung quanh polyp giảm huỳnh quang, sau tăng dần lên. Đây là thời điểm xác định được sự tồn tại cũng như vị trí và đặc điểm polyp. Tất cả 43 mắt trong nghiên cứu đều thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán với polyp dạng đơn độc là 33 trường hợp (76,7%) và dạng chùm 10 ca (23,3%), cao hơn nghiên cứu của Sho và cộng sự chỉ gặp có 10 trong số 110 mắt (9%) polyp ở dạng chùm [61]. Chùm các vi phình mạch tăng huỳnh quang cho thấy sự biến dạng nhỏ của mạch máu. Nếu polyp là kết quả của sự tạo thành từ mạch máu lớn sẽ bao gồm các phần phình của dạng ống lớn hơn.

Theo quan sát, polyp vùng hoàng điểm ở nghiên cứu này chiếm đa số là 30 mắt (69,8%), quanh gai thị chỉ có 11 mắt (25,6%). Ngoài ra có 2 trường hợp nằm ngoài cung mạch chiếm tỉ lệ 4,7%. Những công bố đầu tiên về PCV của Yanuzzi (1997) và cộng sự thấy polyp ở gần gai thị chiếm tới 75% so với vùng hoàng điểm là 25% [87]. Chính vì thế đây là vị trí kinh điển thường hay được nhắc tới trong y văn. Các nghiên cứu tiếp sau của Lafaut (2000) trên nhóm bệnh nhân da trắng thì tỉ lệ này gần tương đương là 49 và 36% [65]; cũng trên đối tượng da trắng thì theo Scasellati S (2001) là 53 và 37% [164]. Tuy nhiên, một loạt các công bố sau đó trên người Châu Á lại cho kết quả ngược lại, đa số polyp nằm tại vùng hoàng điểm. Đó là nghiên cứu của Uyama (2002) tại Nhật Bản vị trí hoàng điểm là 92% và ở gần gai thị 7% [165], ở người Trung Quốc theo Kwok (2002) tỉ lệ là 64% và 32% [10]. Có lẽ là do yếu tố nhân chủng học có thể nói rằng, vị trí polyp ở người Châu Á lại hay gặp tại vùng hoàng điểm [129].

Một trong các dấu hiệu để chẩn đoán polyp là mạng lưới chia nhánh mạch bất thường (BVN) tại vùng có polyp. BVN được xác định là hệ mạch hắc mạch giãn to ngấm thuốc, xuất hiện ngay từ phút đầu tiên khi chụp ICG có hoặc không nối với polyp. Hệ mạch này gồm nhiều mạch máu và phụ thuộc vào vị trí tổn thương. Nếu polyp ở xung quanh gai thị, mạng lưới mạch thường tỏa ra dạng tia, cong lên và có thể nối thông với bờ của tổn thương [99]. Nếu ở vùng hoàng điểm thì hệ mạch thường xuất phát từ trung tâm và phân bố theo hình oval. Polyp thường bắt nguồn từ mạch bị giãn to nhất. Chúng tôi quan sát được có 33 mắt (76,7%) polyp kèm theo có BVN và không kèm BVN là 10 mắt (23,3%). Nghiên cứu của Coscas G (2015)

thấy polyp có BVN là 91,2%, có ý nghĩa khác biệt với thoái hóa hoàng điểm khi mà nhóm so sánh không hề có dấu hiệu này [6]. Zou quan sát được 61,8% có BVN và 38,2% không kèm theo BVN, tỷ lệ này tương đương với kết quả của chúng tôi [166].

Qua khảo sát các yếu tố nguy cơ toàn thân hay gặp như tăng huyết áp, rối loạn mỡ máu, đái tháo đường ... chúng tôi không thấy có mối liên quan với sự xuất hiện của polyp có hay không kèm theo hệ mạch bất thường này (bảng 3.17) chỉ có huyết áp tối đa (huyết áp tâm thu) có ý nghĩa với $p< 0,05$. Lý giải điều này có thể do những trường hợp huyết áp cao gây giãn mạch (cơ chế tương tự với phình mạch lớn võng mạc) nên là yếu tố nguy cơ cho việc hình thành BVN.

Tuy nhiên, đối với việc chẩn đoán trên lâm sàng, các trường hợp polyp không có BVN việc phát hiện nốt vàng cam trên lâm sàng lại dễ dàng hơn (bảng 3.18) một cách có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Lý giải điều này có thể do sự ngấm dịch ở thì cuối trên chụp ICG không chỉ ở tại polyp mà còn ở hệ mạch này nên làm che lấp một số triệu chứng thực thể.

Việc phát hiện các triệu chứng trên chụp mạch huỳnh quang cũng không khác biệt giữa hai nhóm polyp có và không kèm với BVN (bảng 3.19). Tuy nhiên đối với chụp OCT (bảng 3.20) thì kết quả thật sự khác biệt, các dấu hiệu trong trường hợp polyp không kèm BVN, bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm chiếm tới 90%. Dấu hiệu lớp kép chiếm đa số trong nhóm có BVN. Đây chính là dấu hiệu gián tiếp của BVN được phát hiện bằng OCT, thống kê có ý nghĩa với $p<0,05$.

Sự có mặt của BVN được cho là có liên quan đến tiên lượng điều trị cũng như khả năng tái phát của PCV. Việc khảo sát này cũng được đề cập đến trong phần kết quả nghiên cứu.

4.2. Kết quả điều trị

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phương pháp điều trị hiện có tại bệnh viện và được sử dụng ở nhiều cơ sở nhãn khoa khác. Sau khi chụp ICG cho 41 bệnh nhân (43 mắt) chúng tôi tiến hành đánh giá vị trí tổn thương polyp trên phim chụp để đưa ra phác đồ điều trị. Đối với những mắt có tổn thương cách hố trung tâm 1000 µm và một số trường hợp ở vị trí 500 - 1000µm nhưng polyp nhỏ sẽ được điều trị laser, tương ứng với polyp ngoài hoàng điểm, quanh gai thị và ngoài cung mạch. Những mắt còn lại có tổn thương sát và tại hoàng điểm (cách hố trung tâm dưới 1000 µm) được chỉ định tiêm nội nhãn bevacizumab 1,25mg/0,05ml. Như vậy, chúng tôi có được 32 mắt (30 bệnh nhân) được laser và 11 mắt (11 bệnh nhân) tiêm nội nhãn.

Qua đánh giá về chức năng và giải phẫu của hai nhóm bệnh nhân này chúng tôi có được kết quả như sau:

4.2.1. Kết quả điều trị bằng laser

Có 32 mắt (30 bệnh nhân) trong nghiên cứu được điều trị bằng laser với máy GYC -1000 (532 -YAG double frequency). Phương pháp laser trực tiếp vào polyp, đường kính vết đốt từ 100-300µm, thời gian phát xung 0,2-0,5 giây với mức năng lượng trung bình 100-400mW tùy bệnh nhân sao cho vết đốt có màu trắng xám. Chúng tôi đánh giá được hiệu quả phương pháp này như sau:

4.2.1.1. Đánh giá về thị lực

Qua theo dõi 32 mắt điều trị laser, bước đầu chúng tôi nhận thấy có nhiều kết quả khả quan. Thị lực trung bình logMAR ổn định ngay từ tuần thứ 2 sau điều trị và duy trì tốt trong các thời điểm theo dõi tiếp theo. Tại thời điểm theo dõi cuối (tháng thứ 6) thị lực đạt 0,78 đơn vị logMAR, cao hơn có ý nghĩa thống kê với thị lực trước điều trị với $p<0,05$. Theo các mức độ, thị lực cải thiện tốt có 17 (53,1%) mắt, trung bình 12 (37,5%), thị lực không cải thiện hoặc kém đi 3 mắt (9,4%). Kết quả này cho thấy laser đem lại hiệu quả điều trị tương đối tốt.

Các nghiên cứu khác trên thế giới về điều trị laser cũng cho kết quả tương đối tốt. Kwok A và cộng sự (2002) tiến hành theo dõi hai nhóm PCV, một nhóm laser và nhóm kia không được điều trị [129]. Kết quả cho thấy, nhóm có điều trị thị lực tăng và ổn định 56%, nhóm còn lại là 31%. Nghiên cứu của Yuzawa (2002) trong số 37 mắt điều trị, có 7 trường hợp (19%) thị lực tăng, 10 (27%) thị lực ổn định và 20 (54%) thị lực giảm [167]. Báo cáo của Lee M (2009) cho thấy có 10 mắt (36%) tăng thị lực, 11 (39%) thị lực ổn định và 7 (25%) thị lực giảm [128].

Laser là phương pháp điều trị kinh điển và phổ biến được sử dụng trong nhiều bệnh lý đáy mắt. Cơ chế tác dụng của laser có được là nhờ lớp sắc tố của võng mạc và hắc mạc (chủ yếu là melanin của lớp biểu mô sắc tố) hấp thụ năng lượng ánh sáng và chuyển thành năng lượng nhiệt. Năng lượng nhiệt này sẽ phá hủy, gây tắc mạch và tạo sẹo xơ. Do đó polyp mất hoạt tính, thoái triển, ngừng dò dịch và làm giảm các triệu chứng khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lần laser trung bình là 1,38±0,66. Có 3 mắt tiến hành làm 3 lần, 6 trường hợp laser 2 lần còn lại là chỉ một lần duy nhất. Các trường hợp phải tiến hành làm laser trên 2 lần đa số là do khi đánh giá lại sau 1 tháng chúng tôi thấy sẹo laser không rõ hoặc diện tích sẹo nhỏ hơn kích thước polyp, vì vậy cần phải điều trị bổ sung. Thông thường tối đa sau 3 lần laser, sẹo tương đối ổn định Một số khác là tại thời điểm theo dõi, trên chụp OCT vẫn còn bong thanh dịch (polyp còn hoạt tính), các trường hợp này cũng được laser bổ sung.

Các trường hợp giảm thị lực thường là do sẹo của vùng xuất huyết trước đó, khi máu tiêu còn để lại sẹo xơ dưới võng mạc. Chúng tôi không ghi nhận bất cứ trường hợp nào trong vòng 6 tháng thị lực giảm do tăng sinh xơ liên quan đến sẹo laser, một biến chứng cũng được nêu trong y văn và gặp trong một số nghiên cứu khác.

Như vậy là laser có tác dụng đối với việc giữ ổn định và tăng thị lực trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các tác giả khác. Tuy nhiên, thị lực chỉ là một phần trong kết quả điều trị. Để đánh giá một cách toàn diện hơn thì cần xem xét cả về chức năng giải phẫu sau can thiệp laser của bệnh nhân.

4.2.1.2. Đánh giá về giải phẫu

Khi polyp bị mất hoạt tính, thoái triển, nó sẽ ngừng thoát mạch làm mất dần xuất tiết và bong thanh dịch. Trên lâm sàng người bệnh sẽ giảm các dấu hiệu cơ năng như nhìn mờ, méo hình…Thực tế nhờ các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, các triệu chứng được đánh giá khách quan hơn.

Chúng tôi ghi nhận sau điều trị độ dày võng mạc trung tâm cải thiện rõ rệt. Chỉ số này ổn định từ tuần thứ 2 và tiếp tục giảm trong các tháng theo

dõi liên tiếp và đạt ở mức bình thường tại tháng thứ 6 (232,81 µm), có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Kết quả này hoàn toàn tương đồng khi mức cải thiện thị lực đạt cao nhất và ổn định ở tháng thứ 6.

Ở tất cả các thời điểm theo dõi chúng tôi đều chụp OCT để đánh giá chức năng giải phẫu, đặc biệt là các dấu hiệu như bong biểu mô sắc tố và bong thanh dịch. Nếu polyp chưa được điều trị triệt để, dịch dưới võng mạc sẽ còn tồn tại hoặc thậm chí tăng lên dẫn đến bong biểu mô sắc tố mãn tính và bong tế bào quang thụ lâu ngày làm thị lực khó hồi phục. Về lâu dài, thị lực sẽ giảm vĩnh viễn do biểu mô sắc tố và lớp võng mạc ngoài bị thoái hóa và teo đi. Tại thời điểm tháng thứ 6, chỉ còn 10 (30,3%) mắt còn bong biểu mô sắc tố, có 3 (9,1%) mắt còn bong thanh dịch nhưng đều giảm dần về kích thước, nghĩa là có đáp ứng với điều trị.

Nếu còn bong biểu mô sắc tố cao có nghĩa là vẫn có sự tồn tại của polyp; nếu còn bong thanh dịch võng mạc thì khả năng polyp vẫn còn hoạt tính. Chính vì vậy việc đánh giá kết quả cần xem xét cả về thị lực và giải phẫu. Trên thực tế, theo đánh giá của chúng tôi, hầu hết các trường hợp nhóm không cải thiện (<0,3 đơn vị logMAR) là thị lực thay đổi không đáng kể. Có bệnh nhân điều trị kết quả chung tốt (đánh giá cả về giải phẫu và lâm sàng) nhưng thị lực không thay đổi nhiều do thị lực trước điều trị cao (20/25) và được bảo tồn sau điều trị. Một số trường hợp khác, kết quả giải phẫu tốt nhưng chức năng không được cải thiện do sẹo vùng trung tâm làm ảnh hưởng thị lực.

Theo dõi 32 mắt này chúng tôi thấy kết quả điều trị của phương pháp laser là đáng khích lệ. Có 20 mắt (62,5%) điều trị hiệu quả tốt (thị lực tăng hoặc ổn định, hết bong thanh dịch và hết bong biểu mô sắc tố), có

7 mắt (21,9%) kết quả trung bình (thị lực ổn định, hết bong thanh dịch, còn bong biểu mô sắc tố), 5 mắt (15,6%) có kết quả kém (thị lực giảm, còn bong biểu mô sắc tố và/hoặc bong thanh dịch võng mạc).

Nói chung, laser là một phương pháp điều trị polyp tương đối tốt, cho kết quả cải thiện về cả thị lực và chức năng. Hơn nữa đây là là phương pháp rẻ tiền và phổ biến, thời gian điều trị nhanh. Tuy nhiên, với các tổn thương sát vùng trung tâm thì phương pháp này lại không thể áp dụng được. Các trường hợp này phải điều trị bằng tiêm nội nhãn anti- VEGF, thuốc phổ biến nhất hiện này là bevacizumab (Avastin).

4.2.2. Kết quả điều trị bằng tiêm nội nhãn bevacizumab

Trong nghiên cứu có 11 mắt (11 bệnh nhân) do vị trí nằm tại hoàng điểm và sát hoàng điểm nên chúng tôi tiến hành điều trị bằng thuốc tiêm nội nhãn bevacizumab với nồng độ 1,25/0,05ml. Tất cả các mắt này đều được tiêm tối thiểu 3 mũi liên tiếp sau đó đánh giá lại ở thời điểm theo dõi tiếp, nếu polyp còn hoạt tính (còn bong thanh dịch và /hoặc bong biểu mô sắc tố, thị lực không tăng) sẽ được tiêm bổ sung cho đến khi có đáp ứng lâm sàng. Các chỉ tiêu đánh giá như sau:

4.2.2.1. Đánh giá về thị lực

Qua khảo sát trên 11 mắt (11 bệnh nhân) được tiêm nội nhãn bevacizumab chúng tôi thấy thị lực có cải thiện so với trước điều trị nhưng không đáng kể, dừng ở mức 0,86 đơn vị logMAR. Thị lực tăng nhiều hơn ở tháng thứ nhất, ổn định nhất ở tháng thứ năm và lại giảm đi ở tháng thứ 6. Có nghĩa là sự biến đổi thị lực không ổn định. Sự thay đổi chỉ số này trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Nghiên cứu của

Tsujikawa (2010), thị lực tăng lên từ 0,54 và đạt 0,45 đơn vị logMAR [24]. Thời điểm theo dõi cuối của Cho JH (2012) và cộng sự, thị lực cũng thay đổi từ 0,87 đến 0,76 [138]

Bevacizumab (Avastin) là kháng thể đơn dòng thuộc nhóm anti-VEGF cũng là thuốc phổ biến và rẻ tiền nhất, được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng. Thuốc được đánh giá rất có hiệu quả trong điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già. Lý do thuốc được đưa vào điều trị PCV là do người ta tìm được một số bằng chứng VEGF có trong thủy dịch và ở tế bào nội mô cũng như tại tế bào biểu mô sắc tố của mắt bị polyp [37], [111], [131].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ thấy có 1 mắt (9,1%) tăng thị lực, 4 (36,4%) trường hợp ổn định và 6 ca (54,5%) bị giảm. Tỷ lệ này được Cho J công bố là 11 (19%) tăng, 41 (70,7%) được duy trì và có 6 (10,3%) mắt bị giảm thị lực sau tiêm [138]. Wakabayashi T (2012) thấy tăng thị lực 4 mắt (9%), không thay đổi ở 34 mắt (76%) và kém đi ở 7 mắt (16%) [136]. Theo Cho HJ tỉ lệ tăng thị lực là 17 mắt (25,8%), ổn định 29 (44,0%) và giảm đi là 20 (30,2%) mắt [25]. Có thể nói mức độ dao động thị lực sau điều trị của chúng tôi tương đồng với các tác giả khác.

Quan sát ở các mắt giảm thị lực trong nghiên cứu chúng tôi thấy, không có mắt nào polyp tái phát gây xuất huyết và xuất tiết tăng lên. Tuy nhiên thị lực không tăng là do khi xuất huyết dưới võng mạc tiêu đi, sẹo xơ lại hình thành và thị lực không cải thiện được. Hơn nữa ở những mắt này tình trạng bong biểu mô sắc tố và bong thanh dịch vẫn còn dai dẳng. Chúng tôi sẽ đánh giá tình trạng này trong phần chức năng giải phẫu.

4.2.2.2. Đánh giá về giải phẫu

Phác đồ điều trị trong nghiên cứu này cũng theo các tác giả trên thế giới là tiêm 3 mũi liên tiếp và sau đó đánh giá lại [135], [138], [148]. Nếu trường hợp cho dù thị lực tăng nhưng độ dày trung tâm võng mạc còn tăng (võng mạc trung tâm còn phù), còn bong biểu mô sắc tố và nhất là còn bong thanh dịch chúng tôi sẽ tiếp tục điều trị đến khi cải thiện các dấu hiệu trên.

Xét về độ dày võng mạc trung tâm, chỉ số này của các mắt theo đánh giá của chúng tôi có thay đổi sau điều trị, bắt đầu giảm ngay từ tuần thứ nhất nhưng đạt thấp nhất ở tháng thứ 5, có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$. Tuy vậy, sau đó chỉ số này lại tăng lên làm cho mức giảm trước và sau điều trị ở thời điểm theo dõi cuối (tháng thứ 6), từ 371 xuống 279,91 µm lại không còn ý nghĩa. Nghiên cứu của Cho HJ (2012) tại thời điểm 6 tháng mức giảm là 322 ± 62,48 xuống 274 ± 40,77 µm và có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$ [25]. Trái lại, trong nghiên cứu của Wakabayashi T (2012), con số này lại rất có ý nghĩa tại tháng thứ 6 khi mà giảm đi 40µm so với ban đầu với $p<0,01$, nhưng sau đó lại tăng lên nên ở tháng thứ 12, chỉ còn thay đổi 28 µm, không có giá trị với $p>0,05$ [136]. Có thể nói, cũng như các nghiên cứu khác, độ dày trung tâm võng mạc cũng không giữ được mức độ ổn định trong quá trình theo dõi sau điều trị.

Việc đánh giá bong biểu mô sắc tố, đặc biệt là bong thanh dịch võng mạc có ý nghĩa quan trọng trong việc chỉ định tiếp tục tiêm hay dừng lại. Số mũi tiêm trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 4,55 ± 1,57 (ít nhất là 3, cao nhất là 6 mũi tiêm), cao hơn số mũi tiêm trung bình trong cùng thời gian nghiên cứu của Cho JH là 3,31± 1,25. Tác dụng làm giảm tính thấm

dịch của thuốc có vai trò làm giảm xuất tiết từ các mạch máu bất thường của polyp, do vậy làm giảm dịch dưới võng mạc. Tại thời điểm tháng thứ 6, vẫn còn 5 ca (45,5%) có bong thanh dịch, và hầu hết 10 mắt (91%) còn bong biểu mô sắc tố dù mức độ có giảm. Có 10% mắt theo Lee có giảm bong biểu mô sắc tố sau 17 tuần theo dõi [168]. Tại thời gian theo dõi lâu hơn là 12 tháng, Wakabayashi thấy có 93% mắt không còn dịch dưới võng mạc [136].

Việc giảm dịch dò từ polyp còn có giá trị trong ổn định thị lực. Chính vì thế, khi xem xét cả thị lực và yếu tố giải phẫu, nhóm tiêm đạt kết quả tốt chỉ có 1 mắt (9,1%), trung bình 3 (27,3%) và kém có 7 mắt (63,6%). Rõ ràng là việc điều trị bevacizumab đơn độc không có hiệu quả. Lý giải điều này có thể là do nhóm tiêm, polyp và các tổn thương khác như xuất huyết, xuất tiết ở chính tại vùng hoàng điểm. Việc bong biểu mô sắc tố xuất huyết hay xuất tiết, làm bong các tế bào quang thụ lâu ngày dẫn đến thị lực không hồi phục. Nhóm này chúng tôi cũng quan sát thấy có sự thay thế của sẹo xơ vùng hoàng điểm khi mà xuất huyết tiêu đi. Hơn nữa, cơ chế của bệnh cũng chưa thật sự rõ ràng, liệu VEGF có liên quan đến nguyên nhân hình thành polyp hay không vẫn còn là một ẩn số. Nghiên cứu của Nakashizuka H (2008) lại không tìm thấy VEGF trong bản thân tế bào nội mạc của polyp [44]. Thêm vào đó, vị trí mạch của polyp nằm ở dưới lớp biểu mô sắc tố nên việc ngấm thuốc vào tổn thương sẽ khó khăn hơn.

Đánh giá sau 6 tháng ở 11 bệnh nhân tiêm, cùng với các kết quả phân tích trên, chúng tôi thấy thuốc có tác dụng làm giảm các chỉ số về giải phẫu nhưng không làm mất hết các triệu chứng. Có thể nói rằng với điều trị polyp, tiêm nội nhãn bevacizumab đơn trị liệu không đem lại kết quả như mong

muốn. Do vậy làm ảnh hưởng tới thị lực, phải kéo dài thời gian điều trị. Chúng tôi hoàn toàn đồng ý với kết luận của Gomi F (2008) và Lai T (2008) cho rằng thuốc có thể ổn định thị lực nhưng không có giá trị đối với tổn thương về mặt giải phẫu, polyp còn tồn tại và có khả năng tái hoạt tính hoặc tái phát [19], [135].

4.2.3. Kết quả điều trị chung

Qua theo dõi 6 tháng của 43 mắt (41 bệnh nhân) trong nghiên cứu, bằng các phương tiện hiện có tại Bệnh viện Mắt Trung ương, chúng tôi thấy việc điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp bước đầu có hiệu quả thể hiện ở các mặt sau:

4.2.3.1. Đánh giá về thị lực

Cho đến nay sinh bệnh học của PCV còn rất nhiều tranh cãi và bất thường mạch dạng polyp này có thể gây ra tổn thương hậu cực, đặc biệt vùng hoàng điểm ảnh hưởng nghiêm trọng đến thị lực. Mục đích điều trị dù bằng bất kỳ phương pháp nào cũng nhằm hướng đến bảo tồn và có thể khôi phục được phần nào thị lực.

Thị lực trung bình của toàn bộ các mắt trong nghiên cứu tăng lên (giảm từ 1,04 xuống còn 0,7 đơn vị logMAR), bắt đầu có ý nghĩa từ tuần thứ 2, tiếp tục tăng và ổn định trong các tháng theo dõi sau. Mức độ thay đổi thị lực cũng rất khả quan, thay đổi tốt có 23 (53,5%), 16 (37,2%) ở mức trung bình và kém chỉ ở 4 mắt (9,3%). Vì vậy việc lựa chọn đúng phương pháp điều trị đối với từng bệnh nhân có ý nghĩa rất quan trọng trong việc cải thiện thị lực. Cả hai phương pháp trong nghiên cứu bệnh nhân đều có tăng thị lực nhưng mức độ tăng và ổn định là khác nhau. Kết quả thị lực trong nhóm

laser có vẻ tốt hơn do bản thân polyp và các tổn thương liên quan thường xa vùng trung tâm. Hơn nữa, laser cũng làm giảm triệu chứng nhanh hơn và hiệu quả điều trị cũng đạt được tốt hơn.

4.2.3.2. Đánh giá về giải phẫu

Tương tự như kết quả về thị lực, các chỉ số đánh giá về giải phẫu cũng rất khả quan.

Độ dày võng mạc trung tâm giảm có ý nghĩa, bắt đầu rõ rệt từ tuần thứ 2 sau điều trị, giảm dần qua các tháng và đạt mức độ thấp nhất về giá trị bình thường tại thời điểm theo dõi cuối (tháng thứ 6) còn 245,14 µm với $p<0,05$. Chỉ số này hoàn toàn tương đồng với kết quả thị lực càng cho thấy các bệnh nhân được áp dụng các phương pháp phù hợp. Cả nhóm laser và tiêm đều có giảm bong biểu mô sắc và và bong thanh dịch võng mạc, giảm xuất huyết và xuất tiết chứng tỏ việc điều trị có tác dụng.

Việc xem xét hiệu quả điều trị cần đánh giá cả về chức năng và giải phẫu. Điều trị có kết quả (tốt và trung bình) ở 31 mắt (72,1 %) mắt và kết quả xấu chỉ ở 12 (27,9%).

Theo phân tích ở trên, các mắt điều trị tốt đa số nằm trong nhóm bệnh nhân laser. Cơ chế của PCV cho đến nay còn nhiều tranh cãi nhưng rõ ràng laser tác động trực tiếp vào polyp làm polyp thoái triển do vậy các triệu chứng liên quan sẽ giảm đi. Trong khi đó, bevacizumab với trọng lượng phân tử lớn, vị trí polyp lại nằm dưới biểu mô sắc tố, mối liên quan giữa VEGF và PCV không rõ nên hiệu quả của thuốc không cao. Có một số tác giả còn có nhận định phân biệt trên lâm sàng giữa PCV và thoái hóa

hoàng điểm tuổi già là chẩn đoán được PCV khi không đáp ứng với điều trị anti- VEGF [101].

Các mắt trong nhóm tiêm bevacizumab, vị trí polyp nằm tại vùng hoàng điểm. Đây là vị trí gây giảm thị lực nhanh và rất khó điều trị. Có nhiều nghiên cứu trên thế giới về các phương pháp điều trị khác nhau như tiêm ranibizumab đơn trị liệu (PEARL), tiêm aflibercept đơn trị liệu (PLANET), PDT đơn trị liệu hay phối hợp tiêm nội nhãn anti –VEGF (EVEREST I và II) cho kết quả tương đối khả quan. Tuy nhiên, tại Việt Nam khi mà ranibizumab và aflibercept giá thành quá đắt trong khi đó hiệu quả chưa được chứng minh, PDT chưa được sử dụng và là phương tiện rất đắt tiền thì việc lựa chọn bevacizumab là lựa chọn bắt buộc và hợp lý trong hoàn cảnh hiện tại.

4.2.3.3. Tai biến khi điều trị

Có hai bệnh nhân khi điều trị laser chúng tôi gặp tai biến.

Bệnh nhân 1: Nguyễn Tam Q., nam, 66 tuổi, thị lực trước điều trị mắt trái 20/60, polyp được xác định dạng đơn độc nhưng kích thước khá to, nằm ở cạnh gai thị phía hoàng điểm. Hình ảnh polyp rất hoạt tính với bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm, bong thanh dịch nhiều xung quanh, có xuất huyết ít cạnh tổn thương. Bệnh nhân có tiền sử cao huyết áp và không điều trị thường xuyên. Bệnh nhân này được chỉ định laser ngay sau khi có kết quả chụp ICG. Thông số laser là 200 µm; 250 mW; 0,3 giây. Tuy nhiên khi vừa tiến hành laser được 3,4 nốt; chưa có sẹo laser trên bề mặt polyp thì bệnh nhân mệt, huyết áp đo được là 180/100 mmHg nên chúng tôi bắt buộc phải dừng điều trị. Tại thời điểm 1 tuần khám lại bệnh nhân bị xuất huyết dịch

kính dày đặc, hình ảnh siêu âm có xuất huyết rộng và cao dưới võng mạc (polyp vỡ) thị lực sụt giảm còn bóng bàn tay. Ở các lần theo dõi tiếp theo thị lực không cải thiện.

Bệnh nhân 2: Cao Thị H., nữ, 60 tuổi, thị lực mắt phải trước điều trị là 20/70, polyp trên ICG ngoài hoàng điểm. Trên thăm dò hình ảnh polyp rất hoạt tính, bong biểu mô sắc tố cao, bong thanh dịch, có xuất huyết dưới võng mạc ½ đường kính gai thị. Bệnh nhân được tiến hành laser với thông số 15 vết đốt, 200 µm, 270 mw, 0,2 s tuy nhiên do bong biểu mô sắc tố cao và bong thanh dịch nhiều nên nốt laser không rõ. Tại thời điểm 1 tuần, thị lực bệnh nhân giảm còn 20/100, kích thước xuất huyết tăng lên 1 đường kính gai, bong biểu mô sắc tố và bong thanh dịch tăng. Chúng tôi quyết định điều trị bổ sung laser với thông số 20 vết đốt, 200 µm, 350 mw, 0,3 giây đến khi sẹo laser trắng rõ. Thị lực bệnh nhân tăng lên ở tháng đầu tiên là 20/50. Trong thời gian theo dõi, thị lực bệnh nhân tiếp tục tăng, bong biểu mô sắc tố và bong thanh dịch giảm đi, xuất huyết dưới võng mạc tiêu hết và không cần bổ sung thêm laser. Tại thời điểm theo dõi cuối, thị lực bệnh nhân đạt được 20/30 nhưng vẫn còn bong biểu mô sắc tố và bong thanh dịch nên chỉ đạt kết quả điều trị ở mức trung bình.

Hai trường hợp ghi nhận được đều liên quan đến xuất huyết sau điều trị laser. Ở cả hai trường hợp này, có khả năng laser không đủ để làm polyp bất hoạt mà kích thích gây chảy máu. Một khả năng nữa là ở bệnh nhân thứ nhất, việc điều trị laser chưa có tác dụng nhưng trên nền huyết áp cao nên gây vỡ polyp dẫn đến xuất huyết dưới võng mạc nhiều làm xuất huyết dịch kính.

Ngoài ra chúng tôi không gặp bất cứ biến chứng nào khác khi điều trị laser như rách biểu mô sắc tố, tăng sinh xơ do sẹo laser... được nêu trong y văn.

Với nhóm điều trị tiêm nội nhãn bevacizumab, chỉ có 1 trường hợp bị xuất huyết nhẹ dưới kết mạc sau tiêm. Trường hợp này xuất huyết tự hết sau ba tuần. Chúng tôi không ghi nhận các biến chứng khác như viêm nội nhãn, viêm màng bồ đào, bong võng mạc, teo võng mạc ... trong nghiên cứu này.

4.2.3.4. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Kết quả bước đầu tương đối khả quan, tuy nhiên để đánh giá một cách toàn diện hơn chúng tôi khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

Hiệu quả điều trị rất thay đổi ở các nghiên cứu khác nhau. Yannuzzi điều trị 18 mắt cho các bệnh nhân da trắng thấy thị lực tăng và ổn định 16 mắt (89%) [4]. Trái lại nghiên cứu của Kwok (2002) trên bệnh nhân Hong-kong và Trung Quốc lại thấy chỉ có 7/22 mắt (32%) thị lực cải thiện [129]. Có 2/9 (22%) bệnh nhân Đài Loan của Yeung (2004) tăng thị lực sau điều trị [169]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy thị lực tăng tốt ở 23 mắt (53,5%), tuy khả quan cũng không đạt được kết quả như đối với bệnh nhân Châu Âu. Do vậy chúng tôi đồng ý với kết luận của Yeung dựa trên một số nghiên cứu thấy rằng hiệu quả điều trị PCV trong quần thể Châu Á có kết quả kém hơn bệnh nhân Châu Âu.

Một số các yếu tố toàn thân có vai trò trong sự hình thành polyp đặc biệt là cao huyết áp. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, không thấy bất cứ mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ toàn thân đến kết quả thị lực

hay giải phẫu trong quá trình điều trị. Tương tự như vậy, theo quan sát của Cho JH (2020), tác giả cũng không thấy có mối liên quan nào giữa yếu tố toàn thân và kết quả thoái triển polyp [152]. Wataru M (2020)cũng không thấy tỷ lệ giới, thói quen hút thuốc lá, chỉ số BMI hay các bệnh nền như huyết áp cao, đái tháo đường ảnh hưởng đến thị lực sau điều trị khi theo dõi sau 3 tháng [170].

Việc quyết định phương pháp điều trị PCV chỉ dựa vào vị trí mà không dựa vào hình thái. Tuy nhiên kết quả điều trị tốt lại thấy nhiều ở polyp dạng chùm 20 mắt (60,6%), so với 1 mắt (10%) dạng đơn độc. Nhóm kết quả kém tỷ lệ là 24,2% (8 mắt) của nhóm polyp chùm nhưng nhóm đơn độc tới 40% (4 mắt). Như vậy, việc điều trị hình thái chùm dường như tốt hơn dạng đơn độc. Về đặc điểm giải phẫu polyp chùm kích thước thường nhỏ hơn polyp đơn độc nên việc điều trị thuận lợi hơn đặc biệt là khi điều trị laser.

Vị trí polyp quyết định phương pháp và cũng ảnh hưởng đến kết quả sau điều trị. Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy điều trị polyp quanh gai thị cho kết quả khả quan hơn so với vùng hoàng điểm với $p < 0,01$. Rõ ràng là đối với những polyp ở xa, mức độ ảnh hưởng của bệnh cũng như tác dụng phụ khi điều trị sẽ ít hơn đối với các tổn thương vùng trung tâm. Kết quả của Yannuzi (1998) gần như tuyệt đối với tăng thị lực ở 89% mắt nhưng đa số các ca bệnh trong nghiên cứu lại quanh gai thị [4]. Tương tự như vậy theo quan sát của Yeung (2004), tác giả thấy tất cả 3 mắt ở tại hoàng điểm và cạnh hoàng điểm thị lực sau điều trị đều thấp hơn 20/400 [169]. Nguyên nhân là hình thành sẹo xơ vùng trung tâm sâu điều trị làm ảnh hưởng đến thị lực.

Đa số nghiên cứu đều thấy nguyên nhân giảm thị lực do sẹo xơ hình thành liên quan đến quá trình xuất huyết. Polyp vỡ gây xuất huyết dưới võng mạc, gây nhiễm sắt, làm tế bào quang thụ bị tổn thương do các nút fibrin và làm tách một cách cơ học ra khỏi lớp biểu mô sắc tố. Cùng với thời gian, sẽ ảnh hưởng đến thị lực và hình thành sẹo xơ thứ phát ở vị trí xuất huyết. Nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ xuất huyết dưới võng mạc trên 2 đường kính gai thị trong nhóm điều trị thất bại cao hơn hẳn nhóm điều trị tốt (tương ứng là 37 và 5,9%) có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Cho JH (2020) thấy thị lực của nhóm xuất huyết rộng dưới võng mạc sau điều trị thấp hơn hẳn nhóm không xuất huyết có ý nghĩa thống kê với $p <0,01$ [152].

Như vậy theo đánh giá của chúng tôi, các yếu tố toàn thân như cao huyết áp, đái tháo đường, rối loạn mỡ máu hay thói quen hút thuốc không liên quan đến kết quả điều trị. Trái lại, các đặc điểm về hình thái cũng như vị trí của polyp lại có ảnh hưởng đáng kể. Polyp chùm và vị trí quanh gai thị hoặc ngoài cung mạch cho kết quả điều trị tốt hơn polyp dạng đơn độc và ở ngay vùng hoàng điểm. Một yếu tố tiên lượng tới kết quả là xuất huyết dưới võng mạc. Xuất huyết rộng trên 2 đường kính gai thị có tỉ lệ thất bại cao hơn nhóm xuất huyết có diện tích nhỏ hơn.

KẾT LUẬN

Bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp là bệnh lý mới được đề cập đến những năm gần. Trên thế giới đã và đang có nhiều nghiên cứu về bệnh lý này. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam, tuy số lượng bệnh nhân chưa nhiều, theo dõi thời gian ngắn nhưng chúng tôi cũng xin được rút ra một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp

1.1. Đặc điểm lâm sàng:

- Độ tuổi mắc bệnh 60,49 ± 9,21 tuổi, không khác biệt giữa nam và nữ.

- Bệnh hay gặp ở nhóm có cao huyết áp; các bệnh lý toàn thân khác như rối loạn mỡ máu, đái tháo đường, béo phì… chưa thấy có liên quan đến sự xuất hiện bệnh.

- Hình ảnh lâm sàng điển hình là nốt vàng cam (53,5%), xuất huyết võng mạc rộng, bong biểu mô sắc tố và bong thanh dịch.

1.2. Chẩn đoán:

- Dấu hiệu đặc trưng trên OCT gợi ý chẩn đoán polyp là bong biểu mô sắc tố cao dạng vòm, dạng ngón tay và dấu hiệu hai lớp.

- Chụp mạch huỳnh quang ít có giá trị chẩn đoán bệnh.

- PCV được khẳng định chẩn đoán trên chụp ICG với đặc điểm hay gặp hơn là dạng đơn độc (76,7%) so với dạng chùm (23,3%); vị trí hay gặp là vùng hoàng điểm (69,8%), quanh gai thị gặp ít hơn (25,6%) và hiếm gặp ngoài cung mạch (4,7%). Polyp kèm theo mạng lưới chia nhánh bất thường (BVN) gặp ở 76,7% các trường hợp.

2. Kết quả điều trị

- Có hai phương pháp được áp dụng hiện nay tại Việt Nam để điều trị polyp tùy vào vị trí.

+ Điều trị laser đối với polyp ngoài hoàng điểm, quanh gai thị và ngoài cung mạch: tỉ lệ tăng thị lực cao 53,1%; giảm và ổn định độ dày võng mạc trung tâm. Polyp đáp ứng điều trị, tỉ lệ thành công là 84,5%.

+ Điều trị tiêm bevacizumab nội nhãn với polyp tại hoàng điểm và sát hoàng điểm: tỉ lệ tăng thị lực ít 9,1%; giảm độ dày võng mạc không đáng kể. Điều trị ít hiệu quả với tỉ lệ thành công thấp 36,4%.

- Kết quả điều trị chung của nhóm 43 mắt (41 bệnh nhân) khả quan với tỷ lệ thành công là 72,1%. Tỷ lệ tai biến thấp.

- Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị là polyp chùm và vị trí xa hoàng điểm có kết quả điều trị tốt. Xuất huyết dưới võng mạc rộng có tiên lượng điều trị kém.

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA NGHIÊN CỨU

1. Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp. Từ đó đánh giá được hình thái, đặc điểm riêng của bệnh trên đối tượng bệnh nhân đến khám và điều trị tại Bệnh viện mắt Trung ương.
2. Áp dụng các phương pháp điều trị hiện có tại Bệnh viện Mắt Trung ương để điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp, lựa chọn đối tượng phù hợp với từng phương pháp. Do vậy kết quả điều trị tương đối khả quan kể cả về giải phẫu và chức năng.

KHUYẾN NGHỊ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO

1. Bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp là một bệnh lý nguy hiểm có thể gây mù lòa. Trên lâm sàng bệnh rất giống với thoái hóa hoàng điểm tuổi già nhưng phương pháp điều trị lại khác nhau. Do vậy cần phải phân biệt được bệnh cũng như phát hiện và điều trị sớm để có thể bảo tồn thị lực cho bệnh nhân.
2. Cần lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp với từng thể bệnh để mang lại hiệu quả tối đa.
3. Để đánh giá hiệu quả lâu dài của các phương pháp điều trị cần có thời gian theo dõi lâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn.
4. Có thể nghiên cứu thêm các phương pháp chẩn đoán và điều trị mới để nâng cao hiệu quả điều trị bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Đỗ Thị Ngọc Hiên, Đỗ Như Hơn, Đỗ Tấn (2019). So sánh kết quả chụp mạch huỳnh quang với xanh indocyanine trong chẩn đoán bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp. *Tạp chí Y học thực hành*, số 4 (1095), 52-56.
2. Nguyễn Đỗ Thị Ngọc Hiên, Đỗ Như Hơn, Đỗ Tấn (2020). Đặc điểm lâm sàng bệnh mạch máu hắc mạc dạng polyp tại khoa Dịch kính – Võng mạc Bệnh viện Mắt Trung ương. *Tạp chí Nhãn khoa Việt Nam*, số 58, 18-27.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ciardella A.P., Donsoff I.M., Huang S.J., et al. (2004). Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol*, **49**(**1**), 25–37.
2. Ap C., Im D., and La Y. (2002). Polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmol Clin N Am*, **15**(**4**), 537–554.
3. Chaikitmongkol V., Cheung C.M.G., Koizumi H., et al. (2020). Latest Developments in Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Epidemiology, Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa*, **9**(**3**), 260–268.
4. Yannuzzi L.A., Ciardella A.P., Spaide R.F., et al. (1998). The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retinal Pigment Epithelium and Macular Diseases*. Springer Netherlands, Dordrecht, 173–183.
5. Yannuzzi L.A., Sorenson J., Spaide R.F., et al. (1990). Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina Phila Pa*, **10**(**1**), 1–8.
6. Coscas G., Lupidi M., Coscas F., et al. (2015). Toward a specific classification of polypoidal choroidal vasculopathy: idiopathic disease or subtype of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **56**(**5**), 3187–3195.
7. Imamura Y., Engelbert M., Iida T., et al. (2010). Polypoidal choroidal vasculopathy: a review. *Surv Ophthalmol*, **55**(**6**), 501–515.
8. Fujiwara K., Yasuda M., Hata J., et al. (2018). Prevalence and Risk Factors for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Semin Ophthalmol*, **33**(**6**), 813–819.
9. Palkar A.H. and Khetan V. (2019). Polypoidal choroidal vasculopathy: An update on current management and review of literature. *Taiwan J Ophthalmol*, **9**(**2**), 72–92.

10. Kwok A.K.H., Lai T.Y.Y., Chan C.W.N., et al. (2002). Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Br J Ophthalmol*, **86**(**8**), 892–897.
11. Singh S.R., Goyal P., Parameswarappa D.C., et al. (2019). Angiographic features of polypoidal choroidal vasculopathy using indocyanine green angiography and optical coherence tomography angiography: A comparative study. *Eur J Ophthalmol*, 1120672119850075.
12. Bo Q., Yan Q., Shen M., et al. (2019). Appearance of Polypoidal Lesions in Patients With Polypoidal Choroidal Vasculopathy Using Swept-Source Optical Coherence Tomographic Angiography. *JAMA Ophthalmol*, **137**(**6**), 642–650.
13. Kim J.Y., Kwon O.W., Oh H.S., et al. (2016). Optical coherence tomography angiography in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, **254**(**8**), 1505–1510.
14. Coppens G., Spielberg L., and Leys A. (2011). Polypoidal choroidal vasculopathy, diagnosis and management. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, (**317**), 39–44.
15. Ho C.P.S. and Lai T.Y.Y. (2018). Current management strategy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Indian J Ophthalmol*, **66**(**12**), 1727–1735.
16. Tan C.S., Lim T.H., and Hariprasad S.M. (2015). Current Management of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, **46**(**8**), 786–791.
17. Wong C.W., Cheung C.M.G., Mathur R., et al. (2015). Three-year results of polypoidal choroidal vasculopathy treated with photodynamic therapy: Retrospective Study and Systematic Review. *Retina Phila Pa*, **35**(**8**), 1577–1593.

18. Nowak-Sliwinska P., van den Bergh H., Sickenberg M., et al. (2013). Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Prog Retin Eye Res*, **37**, 182–199.
19. Gomi F., Ohji M., Sayanagi K., et al. (2008). One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology*, **115**(**1**), 141–146.
20. Gemmy Cheung C.M., Yeo I., Li X., et al. (2013). Argon laser with and without anti-vascular endothelial growth factor therapy for extrafoveal polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, **155**(**2**), 295-304.e1.
21. Cheung C.M.G., Yeo I., Li X., et al. (2013). Argon Laser With and Without Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Extrafoveal Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, **155**(**2**), 295-304.e1.
22. Gu X., Yu X., and Dai H. (2019). Therapeutic effects of ranibizumab in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC Ophthalmol*, **19**(**1**), 153.
23. Koh A., Lee W.K., Chen L.-J., et al. (2012). EVEREST study: efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa*, **32**(**8**), 1453–1464.
24. Tsujikawa A., Ooto S., Yamashiro K., et al. (2010). Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy by intravitreal injection of bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol*, **54**(**4**), 310–319.
25. Cho H.J., Baek J.S., Lee D.W., et al. (2012). Short-term effectiveness of intravitreal bevacizumab vs. ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Korean J Ophthalmol KJO*, **26**(**3**), 157–162.

26. Chhablani J.K., Narula R., and Narayanan R. (2013). Intravitreal bevacizumab monotherapy for treatment-naïve polypoidal choroidal vasculopathy. *Indian J Ophthalmol*, **61**(**3**), 136–138.
27. Kokame G.T., Lai J.C., Wee R., et al. (2016). Prospective clinical trial of Intravitreal aflibercept treatment for polypoidal choroidal vasculopathy with hemorrhage or exudation (EPIC study): 6 month results. *BMC Ophthalmol*, **16**, 127.
28. Lee W.K., Iida T., Ogura Y., et al. (2018). Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in the PLANET Study: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*, **136**(**7**), 786–793.
29. Kuroiwa S., Tateiwa H., Hisatomi T., et al. (2004). Pathological features of surgically excised polypoidal choroidal vasculopathy membranes. *Clin Experiment Ophthalmol*, **32**(**3**), 297–302.
30. Okubo A., Sameshima M., Uemura A., et al. (2002). Clinicopathological correlation of polypoidal choroidal vasculopathy revealed by ultrastructural study. *Br J Ophthalmol*, **86**(**10**), 1093–1098.
31. Yuzawa M., Mori R., and Kawamura A. (2005). The origins of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, **89**(**5**), 602–607.
32. Lee W.K., Baek J., Dansingani K.K., et al. (2016). Choroidal morphologyin eyes with polypoidal choroidal vasculopathy and normal or subnormal subfoveal choroidal thickness. *Retina Phila Pa*, **36 Suppl 1**, S73–S82.
33. Chang Y.-C. and Cheng C.-K. (2020). Difference between pachychoroid and nonpachychoroid polypoidal choroidal vasculopathy and their response to anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina Phila Pa*, **40**(**7**), 1403–1411.

34. Pang C.E. and Freund K.B. (2015). Pachychoroid neovasculopathy. *Retina Phila Pa*, **35**(**1**), 1–9.
35. Laude A., Cackett P.D., Vithana E.N., et al. (2010). Polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration: same or different disease?. *Prog Retin Eye Res*, **29**(**1**), 19–29.
36. Khan S., Engelbert M., Imamura Y., et al. (2012). 44. Cheung C.M.G., Yanagi Y., Akiba M., et al. (2019). Improved detection and diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy using a combination of optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa*, **39**(**9**), 1655–1663. simultaneous indocyanine green angiography and eye-tracked spectral domain optical coherence tomography findings. *Retina Phila Pa*, **32**(**6**), 1057–1068.
37. Nakashizuka H., Mitsumata M., Okisaka S., et al. (2008). Clinicopathologic findings in polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **49**(**11**), 4729–4737.
38. Pauleikhoff D., Löffert D., Spital G., et al. (2002). Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, **240**(**7**), 533–538.
39. Thomas J.W., Grossniklaus H.E., Lambert H.M., et al. (1993). Ultrastructural features of surgically excised idiopathic subfoveal neovascular membranes. *Retina Phila Pa*, **13**(**2**), 93–98.
40. Lafaut B.A., Aisenbrey S., Van den Broecke C., et al. (2000). Polypoidal choroidal vasculopathy pattern in age-related macular degeneration: a clinicopathologic correlation. *Retina Phila Pa*, **20**(**6**), 650–654.
41. Rosa R.H., Davis J.L., and Eifrig C.W.G. (2002). Clinicopathologic reports, case reports, and small case series: clinicopathologic correlation of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*, **120**(**4**), 502–508.

42. Cheung C.M.G., Lai T.Y.Y., Chen S.-J., et al. (2014). Understanding indocyanine green angiography in polypoidal choroidal vasculopathy: the group experience with digital fundus photography and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Retina Phila Pa*, **34**(**12**), 2397–2406.
43. Cheung C.M.G., Lai T.Y.Y., Ruamviboonsuk P., et al. (2018). Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Definition, Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Ophthalmology*, **125**(**5**), 708–724.
44. Cheung C.M.G., Yanagi Y., Akiba M., et al. (2019). Improved detection and diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy using a combination of optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. *Retina Phila Pa*, **39**(**9**), 1655–1663.
45. Lee K., Park J.-H., Park Y.G., et al. (2020). Analysis of choroidal thickness and vascularity in patients with unilateral polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, **258**(**6**), 1157–1164.
46. Ijuin N., Tsujinaka H., Hirai H., et al. (2020). Clinical implications of pachyvessels in polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC Ophthalmol*, **20**(**1**), 170.
47. Alshahrani S.T., Al Shamsi H.N., Kahtani E.S., et al. (2014). Spectral-domain optical coherence tomography findings in polypoidal choroidal vasculopathy suggest a type 1 neovascular growth pattern. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*, **8**, 1689–1695.
48. Baek J., Cheung C.M.G., Jeon S., et al. (2019). Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Outer Retinal and Choroidal Changes and Neovascularization Development in the Fellow Eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **60**(**2**), 590–598.
49. Coscas G., Yamashiro K., Coscas F., et al. (2014). Comparison of exudative age-related macular degeneration subtypes in Japanese and French Patients: multicenter diagnosis with multimodal imaging. *Am J Ophthalmol*, **158**(**2**), 309-318.e2.

50. Cho H.J., Kim H.S., Jang Y.S., et al. (2013). Effects of choroidal vascular hyperpermeability on anti-vascular endothelial growth factor treatment for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, **156**(**6**), 1192-1200.e1.
51. Tan C.S.H., Ngo W.K., Lim L.W., et al. (2014). A novel classification of the vascular patterns of polypoidal choroidal vasculopathy and its relation to clinical outcomes. *Br J Ophthalmol*, **98**(**11**), 1528–1533.
52. Inoue M., Balaratnasingam C., and Freund K.B. (2015). Optical coherence tomography angiography of polypoidal choroidal vasculopathy and polypoidal choroidal vasculopathy neovascularization. *Retina Phila Pa*, **35**(**11**), 2265–2274.
53. Ciardella A.P., Donsoff I.M., and Yannuzzi L.A. (2002). Polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmol Clin N Am*, **15**(**4**), 537–554.
54. Ahuja R.M., Downes S.M., Stanga P.E., et al. (2001). Polypoidal choroidal vasculopathy and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, **108**(**6**), 1009–1010.
55. Sasahara M., Tsujikawa A., Musashi K., et al. (2006). Polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol*, **142**(**4**), 601–607.
56. Wong C.W., Yanagi Y., Lee W.-K., et al. (2016). Age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Asians. *Prog Retin Eye Res*, **53**, 107–139.
57. Stern R.M., Zakov Z.N., Zegarra H., et al. (1985). Multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments in black women. *Am J Ophthalmol*, **100**(**4**), 560–569.
58. Kumar A., Kumawat D., Sundar M D., et al. (2019). Polypoidal choroidal vasculopathy: a comprehensive clinical update. *Ther Adv Ophthalmol*, **11**, 2515841419831152.

59. Cheung C.M.G., Li X., Cheng C.-Y., et al. (2014). Prevalence, racial variations, and risk factors of age-related macular degeneration in Singaporean Chinese, Indians, and Malays. *Ophthalmology*, **121**(**8**), 1598–1603.
60. Kabedi N.N., Kayembe D.L., Elongo G.M., et al. (2020). Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Congolese Patients. *J Ophthalmol*, **2020**, 4103871.
61. Sho K., Takahashi K., Yamada H., et al. (2003). Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*, **121**(**10**), 1392–1396.
62. Li Y., You Q.S., Wei W.B., et al. (2014). Polypoidal choroidal vasculopathy in adult chinese: the Beijing Eye Study. *Ophthalmology*, **121**(**11**), 2290–2291.
63. Jonas J.B., Xu L., and Wang Y.X. (2009). The Beijing Eye Study. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, **87**(**3**), 247–261.
64. Ladas I.D., Rouvas A.A., Moschos M.M., et al. (2004). Polypoidal choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration in Greek population. *Eye Lond Engl*, **18**(**5**), 455–459.
65. Lafaut B.A., Leys A.M., Snyers B., et al. (2000). Polypoidal choroidal vasculopathy in Caucasians. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, **238**(**9**), 752–759.
66. Chang Y.-C. and Wu W.-C. (2009). Polypoidal choroidal vasculopathy in Taiwanese patients. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Off J Int Soc Imaging Eye*, **40**(**6**), 576–581.
67. Mori K., Horie-Inoue K., Gehlbach P.L., et al. (2010). Phenotype and genotype characteristics of age-related macular degeneration in a Japanese population. *Ophthalmology*, **117**(**5**), 928–938.

68. Maruko I., Iida T., Saito M., et al. (2007). Clinical Characteristics of Exudative Age-related Macular Degeneration in Japanese Patients. *Am J Ophthalmol*, **144**(**1**), 15-22.e2.
69. Bhoomibunchoo C., Yospaiboon Y., Thoongsuwan S., et al. (2017). Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Thai patients with clinical and angiographic choroidal neovascularization. *Clin Ophthalmol Auckl NZ*, **11**, 317–322.
70. Meng Q., Huang L., Sun Y., et al. (2015). Effect of High-Density Lipoprotein Metabolic Pathway Gene Variations and Risk Factors on Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in China. *PloS One*, **10**(**12**), e0143924.
71. Woo S.J., Ahn J., Morrison M.A., et al. (2015). Analysis of Genetic and Environmental Risk Factors and Their Interactions in Korean Patients with Age-Related Macular Degeneration. *PloS One*, **10**(**7**), e0132771.
72. Cackett P., Yeo I., Cheung C.M.G., et al. (2011). Relationship of smoking and cardiovascular risk factors with polypoidal choroidal vasculopathy and age-related macular degeneration in Chinese persons. *Ophthalmology*, **118**(**5**), 846–852.
73. Kikuchi M., Nakamura M., Ishikawa K., et al. (2007). Elevated C-reactive protein levels in patients with polypoidal choroidal vasculopathy and patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, **114**(**9**), 1722–1727.
74. Sakurada Y., Yoneyama S., Imasawa M., et al. (2013). Systemic risk factors associated with polypoidal choroidal vasculopathy and neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa*, **33**(**4**), 841–845.

75. Ueta T., Obata R., Inoue Y., et al. (2009). Background comparison of typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology*, **116**(**12**), 2400–2406.
76. Chen H., Liu K., Chen L.J., et al. (2012). Genetic associations in polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis. *Mol Vis*, **18**, 816–829.
77. Ng T.K., Liang X.Y., Lai T.Y.Y., et al. (2016). HTRA1 promoter variant differentiates polypoidal choroidal vasculopathy from exudative age-related macular degeneration. *Sci Rep*, **6**, 28639.
78. Liang X.Y., Chen L.J., Ng T.K., et al. (2014). FPR1 interacts with CFH, HTRA1 and smoking in exudative age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye Lond Engl*, **28**(**12**), 1502–1510.
79. Zhang X., Wen F., Zuo C., et al. (2011). Association of Genetic Variation on Chromosome 9p21 with Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **52**(**11**), 8063–8067.
80. Huang L., Zhang H., Cheng C.-Y., et al. (2016). A missense variant in FGD6 confers increased risk of polypoidal choroidal vasculopathy. *Nat Genet*, **48**(**6**), 640–647.
81. Sakurada Y., Kubota T., Imasawa M., et al. (2011). Role of Complement Factor H I62V and Age-Related Maculopathy Susceptibility 2 A69S Variants in the Clinical Expression of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology*, **118**(**7**), 1402–1407.
82. Sakurada Y., Kubota T., Imasawa M., et al. (2009). Angiographic lesion size associated with LOC387715 A69S genotype in subfoveal polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa*, **29**(**10**), 1522–1526.

83. Tsujikawa A., Ojima Y., Yamashiro K., et al. (2011). Association of lesion size and visual prognosis to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, **151**(**6**), 961-972.e1.
84. Tanaka K., Nakayama T., Mori R., et al. (2011). Associations of complement factor H (CFH) and age-related maculopathy susceptibility 2 (ARMS2) genotypes with subtypes of polypoidal choroidal vasculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **52**(**10**), 7441–7444.
85. Narayanan R., Mithal K., Jalali S., et al. (2015). Vitreous haemorrhage in massive hemorrhagic polypoidal choroidal vasculopathy: clinical characteristics and surgical outcomes: Vitreous hemorrhage in PCV. *Int J Retina Vitr*, **1**, 25.
86. Li Z.-X., Hu Y.-J., Atik A., et al. (2019). Long-term observation of vitrectomy without subretinal hemorrhage management for massive vitreous hemorrhage secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Int J Ophthalmol*, **12**(**12**), 1859–1864.
87. Yannuzzi L.A., Ciardella A., Spaide R.F., et al. (1997). The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*, **115**(**4**), 478–485.
88. Hwang D.-K., Yang C.-S., Lee F.-L., et al. (2007). Idiopathic Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *J Chin Med Assoc*, **70**(**2**), 84–88.
89. Gomi F., Sawa M., Mitarai K., et al. (2007). Angiographic lesion of polypoidal choroidal vasculopathy on indocyanine green and fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, **245**(**10**), 1421–1427.
90. Fukuyama H., Iwami H., Araki T., et al. (2018). Indocyanine Green Dye Filling Time for Polypoidal Lesions in Polypoidal Choroidal Vasculopathy Affects the Visibility of the Lesions on OCT Angiography. *Ophthalmol Retina*, **2**(**8**), 803–807.

91. Hou J., Tao Y., Li X., et al. (2011). Clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, **249**(**7**), 975–979.
92. Tan C.S., Ngo W.K., Chen J.P., et al. (2015). EVEREST study report 2: imaging and grading protocol, and baseline characteristics of a randomised controlled trial of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, **99**(**5**), 624–628.
93. Iijima H., Imai M., Gohdo T., et al. (1999). Optical coherence tomography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, **127**(**3**), 301–305.
94. Chang Y.S., Kim J.H., Kim J.W., et al. (2016). Optical Coherence Tomography-based Diagnosis of Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Korean Patients. *Korean J Ophthalmol KJO*, **30**(**3**), 198–205.
95. Cheung C.M.G., Yang E., Lee W.K., et al. (2015). The natural history of polypoidal choroidal vasculopathy: a multi-center series of untreated Asian patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, **253**(**12**), 2075–2085.
96. Dansingani K.K., Gal-Or O., Sadda S.R., et al. (2018). Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of “expanded spectra” - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*, **46**(**2**), 189–200.
97. Chaikitmongkol V., Kong J., Khunsongkiet P., et al. (2019). Sensitivity and Specificity of Potential Diagnostic Features Detected Using Fundus Photography, Optical Coherence Tomography, and Fluorescein Angiography for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *JAMA Ophthalmol*, **137**(**6**), 661–667.

98. Spaide R.F., Yannuzzi L.A., Slakter J.S., et al. (1995). Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa*, **15**(**2**), 100–110.
99. Kawamura A., Yuzawa M., Mori R., et al. (2013). Indocyanine green angiographic and optical coherence tomographic findings support classification of polypoidal choroidal vasculopathy into two types. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, **91**(**6**), e474-481.
100. Giovannini A., Amato G.P., D'Altobrando E., et al. (1999). Optical coherence tomography (OCT) in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Doc Ophthalmol Adv Ophthalmol*, **97**(**3–4**), 367–371.
101. Anantharaman G., Sheth J., Bhende M., et al. (2018). Polypoidal choroidal vasculopathy: Pearls in diagnosis and management. *Indian J Ophthalmol*, **66**(**7**), 896–908.
102. Zhang Y., Yao J., Wang X.-H., et al. (2016). [Sensitivity and specificity of optical coherence tomography in diagnosing polypoidal choroidal vasculopathy]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, **37**(**2**), 165–171.
103. De Salvo G., Vaz-Pereira S., Keane P.A., et al. (2014). Sensitivity and specificity of spectral-domain optical coherence tomography in detecting idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, **158**(**6**), 1228-1238.e1.
104. Tan C.S. (2017). The Role of Optical Coherence Tomography Angiography in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *JAMA Ophthalmol*, **135**(**12**), 1316–1317.
105. Zhan Z., Sun L., Jin C., et al. (2019). Comparison between non-visualized polyps and visualized polyps on optical coherence tomography angiography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, **257**(**11**), 2349–2356.

106. Japanese Study Group of Polypoidal Choroidal Vasculopathy (2005). [Criteria for diagnosis of polypoidal choroidal vasculopathy]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, **109**(**7**), 417–427.
107. Liu R., Li J., Li Z., et al. (2016). Distinguishing polypoidal choroidal vasculopathy from typical neovascular age-related macular degeneration based on spectral domain optical coherence tomography. *Retina Phila Pa*, **36**(**4**), 778–786.
108. Yang J., Yuan M., Wang E., et al. (2019). Noninvasive multimodal imaging in diagnosing polypoidal choroidal vasculopathy. *BMC Ophthalmol*, **19**(**1**), 229.
109. Bhoomibunchoo C., Yospaiboon Y., Thoongsuwan S., et al. (2017). Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Thai patients with clinical and angiographic choroidal neovascularization. Clinical Ophthalmology, 11, 317–322.
110. Kumar A., Kumawat D., Sundar M D., et al. (2019). Polypoidal choroidal vasculopathy: a comprehensive clinical update. *Ther Adv Ophthalmol*, **11**.
111. Tong J.-P., Chan W.-M., Liu D.T.L., et al. (2006). Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, **141**(**3**), 456–462.
112. Arnold J.J., Markey C.M., Kurstjens N.P., et al. (2016). The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration--a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol*, **16**, 31.
113. Tan C.S., Ting D.S., and Lim L.W. (2019). Multicolor Fundus Imaging of Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmol Retina*, **3**(**5**), 400–409.

114. Lim T.H., Laude A., and Tan C.S.H. (2010). Polypoidal choroidal vasculopathy: an angiographic discussion. *Eye Lond Engl*, **24**(**3**), 483–490.
115. Peiretti E., Iovino C., Sacconi R., et al. (2019). Optical coherence tomography angiography characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy secondary to chronic central serous chorioretiopathy. *Retina Phila Pa*, **39**(**9**), 1693–1700.
116. Koizumi H., Yamagishi T., Yamazaki T., et al. (2013). Relationship between clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol*, **155**(**2**), 305-313.e1.
117. Shiraga F., Matsuo T., Yokoe S., et al. (1999). Surgical treatment of submacular hemorrhage associated with idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*, **128**(**2**), 147–154.
118. Kimura S., Morizane Y., Hosokawa M.M., et al. (2019). Outcomes of vitrectomy combined with subretinal tissue plasminogen activator injection for submacular hemorrhage associated with polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*, **63**(**5**), 382–388.
119. Ng E.W.M., Fujii G.Y., Eong K.-G.A., et al. (2004). Macular translocation in patients with recurrent subfoveal choroidal neovascularization after laser photocoagulation for nonsubfoveal choroidal neovascularization. *Ophthalmology*, **111**(**10**), 1889–1893.
120. Terasaki H., Miyake Y., Suzuki T., et al. (2002). Polypoidal choroidal vasculopathy treated with macular translocation: clinical pathological correlation. *Br J Ophthalmol*, **86**(**3**), 321–327.
121. Reichel E., Berrocal A.M., Ip M., et al. (1999). Transpupillary thermotherapy of occult subfoveal choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, **106**(**10**), 1908–1914.

122. Mauget-Faÿsse M., Quaranta-El Maftouhi M., De La Marnièrre E., et al. (2006). Photodynamic therapy with verteporfin in the treatment of exudative idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Eur J Ophthalmol*, **16**(**5**), 695–704.
123. Vilaplana D., Poposki V., Martín D., et al. (2008). Idiopathic juxtapapillary polypoidal choroidal vasculopathy in the papillomacular bundle: treatment with photodynamic therapy: two years follow-up. *Retin Cases Brief Rep*, **2**(**4**), 325–327.
124. Miyamoto N., Mandai M., Oishi A., et al. (2019). Long-term results of photodynamic therapy or ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy in LAPTOP study. *Br J Ophthalmol*, **103**(**6**), 844–848.
125. Nakata I., Tsujikawa A., Yamashiro K., et al. (2013). Two-year outcome of photodynamic therapy combined with intravitreal injection of bevacizumab and triamcinolone acetonide for polypoidal choroidal vasculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*, **251**(**4**), 1073–1080.
126. Gomi F., Oshima Y., Mori R., et al. (2015). Initial versus delayed photodynamic therapy in combination with ranibizumab for treatment of polypoidal choroidal vasculopathy: The Fujisan Study. *Retina Phila Pa*, **35**(**8**), 1569–1576.
127. Kang H.M., Koh H.J., Lee C.S., et al. (2014). Combined photodynamic therapy with intravitreal bevacizumab injections for polypoidal choroidal vasculopathy: long-term visual outcome. *Am J Ophthalmol*, **157**(**3**), 598-606.e1.
128. Lee M.-W., Yeo I., Wong D., et al. (2009). Argon laser photocoagulation for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye Lond Engl*, **23**(**1**), 145–148.

129. Kwok A.K.H., Lai T.Y.Y., Chan C.W.N., et al. (2002). Polypoidal choroidal vasculopathy in Chinese patients. *Br J Ophthalmol*, **86**(**8**), 892–897.
130. Vilaplana D., Castilla M., and Poposki V. (2005). [Laser photocoagulation in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Over one year follow-up]. *Arch Soc Espanola Oftalmol*, **80**(**10**), 597–602.
131. Matsuoka M., Ogata N., Otsuji T., et al. (2004). Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, **88**(**6**), 809–815.
132. Kokame G.T., Liu K., Kokame K.A., et al. (2020). Clinical Characteristics of Polypoidal Choroidal Vasculopathy and Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment Response in Caucasians. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*, **243**(**3**), 178–186.
133. Platania C.B.M., Di Paola L., Leggio G.M., et al. (2015). Molecular features of interaction between VEGFA and anti-angiogenic drugs used in retinal diseases: a computational approach. *Front Pharmacol*, **6**.
134. Shahar J., Avery R.L., Heilweil G., et al. (2006). Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina Phila Pa*, **26**(**3**), 262–269.
135. Lai T.Y.Y., Chan W.-M., Liu D.T.L., et al. (2008). Intravitreal bevacizumab (Avastin) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, **92**(**5**), 661–666.
136. Wakabayashi T., Gomi F., Sawa M., et al. (2012). Intravitreal bevacizumab for exudative branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, **96**(**3**), 394–399.
137. Kim K.S. and Lee W.K. (2011). Bevacizumab for serous changes originating from a persistent branching vascular network following photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*, **55**(**4**), 370–377.

138. Cho HJ, Kim JW, Lee DW, et al. (2012). Intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections for patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye*, **26**, 426–433.
139. Đặng Trần Đạt (2017). Nghiên cứu kết quả sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãnđiều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch. *Luận án tiến sĩ Y học*. Trường Đại học Y Hà Nội.
140. Lim T.H., Lai T.Y.Y., Takahashi K., et al. (2020). Comparison of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: The EVEREST II Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*.
141. Kokame G.T., Yeung L., and Lai J.C. (2010). Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: 6-month results. *Br J Ophthalmol*, **94**(**3**), 297–301.
142. Celik N., Scheuerle A., Auffarth G.U., et al. (2015). Intraocular Pharmacokinetics of Aflibercept and Vascular Endothelial Growth Factor-A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, **56**(**9**), 5574–5578.
143. Hermosilla J., Pérez-Robles R., Salmerón-García A., et al. (2020). Comprehensive biophysical and functional study of ziv-aflibercept: characterization and forced degradation. *Sci Rep*, **10**(**1**), 2675.
144. Semeraro F., Morescalchi F., Duse S., et al. (2013). Aflibercept in wet AMD: specific role and optimal use. *Drug Des Devel Ther*, **7**, 711–722.
145. Yamamoto A., Okada A.A., Kano M., et al. (2015). One-Year Results of Intravitreal Aflibercept for Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology*, **122**(**9**), 1866–1872.
146. Nishikawa K., Oishi A., Hata M., et al. (2019). Four-Year Outcome of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci Rep*, **9**.
147. Teo K.Y.C., Gillies M., and Fraser-Bell S. (2018). The Use of Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors and Complementary Treatment Options in Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Subtype of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*, **19**(**9**).

148. Sakai T., Ohkuma Y., Kohno H., et al. (2014). Three-year visual outcome of photodynamic therapy plus intravitreal bevacizumab with or without subtenon triamcinolone acetonide injections for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*, **98**(**12**), 1642–1648.
149. Ruamviboonsuk P., Tadarati M., Vanichvaranont S., et al. (2010). Photodynamic therapy combined with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: results of a 1-year preliminary study. *Br J Ophthalmol*, **94**(**8**), 1045–1051.
150. Tomita K., Tsujikawa A., Yamashiro K., et al. (2012). Treatment of Polypoidal Choroidal Vasculopathy With Photodynamic Therapy Combined With Intravitreal Injections of Ranibizumab. *Am J Ophthalmol*, **153**(**1**), 68-80.e1.
151. Lai T.Y.Y., Lam C.P.S., Luk F.O.J., et al. (2010). Photodynamic Therapy With or Without Intravitreal Triamcinolone Acetonide for Symptomatic Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *J Ocul Pharmacol Ther*, **26**(**1**), 91–96.
152. Cho J.H., Park Y.J., Cho S.C., et al. (2020). Posttreatmnet of polyp regression and risk off massive submacular hemorrhage in eye with polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa*, **40**(**3**), 468–476.
153. Sharma S., Kumar J.B., Kim J.E., et al. (2018). Pneumatic Displacement of Submacular Hemorrhage with Subretinal Air and Tissue Plasminogen Activator: Initial United States Experience. *Ophthalmol Retina*, **2**(**3**), 180–186.
154. Chan W.-M., Liu D.T., Lai T.Y., et al. (2005). Extensive submacular haemorrhage in polypoidal choroidal vasculopathy managed by sequential gas displacement and photodynamic therapy: a pilot study of one-year follow up. *Clin Experiment Ophthalmol*, **33**(**6**), 611–618.
155. Kleiner R.C., Brucker A.J., and Johnston R.L. (1990). The posterior uveal bleeding syndrome. *Retina Phila Pa*, **10**(**1**), 9–17.

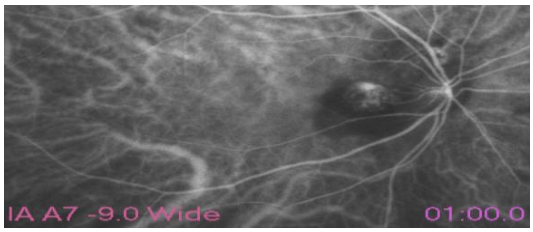
156. Byeon S.H., Lee S.C., Oh H.-S., et al. (2008). Incidence and clinical patterns of polypoidal choroidal vasculopathy in Korean patients. *Jpn J Ophthalmol*, **52**(**1**), 57–62.
157. Fujiwara K., Yasuda M., Hata J., et al. (2018). Prevalence and Risk Factors for Polypoidal Choroidal Vasculopathy in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *Semin Ophthalmol*, **33**(**6**), 813–819.
158. Guyomarch J., Jean-Charles A., Acis D., et al. (2008). Vasculopathie polypoïdale choroïdienne idiopathique : aspects cliniques et angiographiques. *J Fr Ophtalmol*, **31**(**6, Part 1**), 579–584.
159. Cheung C.M.G., Laude A., Yeo I., et al. (2017). Systemic, Ocular and Genetic Risk Factors for Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy in Singaporeans. *Sci Rep*, **7**(**1**), 41386.
160. Sa H.-S., Cho H.Y., and Kang S.W. (2005). Optical coherence tomography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Korean J Ophthalmol KJO*, **19**(**4**), 275–280.
161. Otsuji T., Takahashi K., Fukushima I., et al. (2000). Optical coherence tomographic findings of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmic Surg Lasers*, **31**(**3**), 210–214.
162. Sato T., Kishi S., Watanabe G., et al. (2007). Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina Phila Pa*, **27**(**5**), 589–594.
163. Kokame G.T., Hirai K., and Yanagihara R. (2015). Polypoidal Choroidal Vasculopathy: Imaging by Indocyanine Green Angiography and En Face Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol*, **133**(**11**), e151886.
164. Scassellati-Sforzolini B., Mariotti C., Bryan R., et al. (2001). Polypoidal choroidal vasculopathy in Italy. *Retina Phila Pa*, **21**(**2**), 121–125.
165. Uyama M., Matsubara T., Fukushima I., et al. (1999). Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*, **117**(**8**), 1035–1042.

166. Zuo C., Wen F., Huang S., et al. (2010). Angiographic leakage of polypoidal choroidal vasculopathy on indocyanine angiography. *Chin Med J (Engl)*, **123**(**12**), 1548–1552.
167. Yuzawa M., Mori R., and Haruyama M. (2003). A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*, **47**(**4**), 379–384.
168. Lee S.Y., Kim J.-G., Joe S.G., et al. (2008). The Therapeutic Effects of Bevacizumab in Patients with Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Korean J Ophthalmol KJO*, **22**(**2**), 92–99.
169. Yeung L. and Chen S.-N. (2004). Polypoidal choroidal vasculopathy in Taiwan. *Chang Gung Med J*, **27**(**5**), 366–372.
170. Wataru K., Sugiyama A., Yoneyama S., et al. (2020). Five-year outcomes of photodynamic therapy combined with intravitreal injection of ranibizumab or aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy. *PloS One*, **15**(**2**), e0229231.

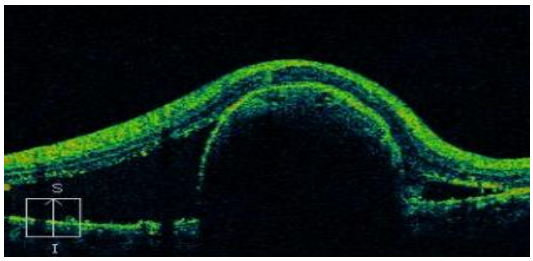
HÌNH ẢNH MINH HỌA CHO NGHIÊN CỨU

Nhóm điều trị bằng laser

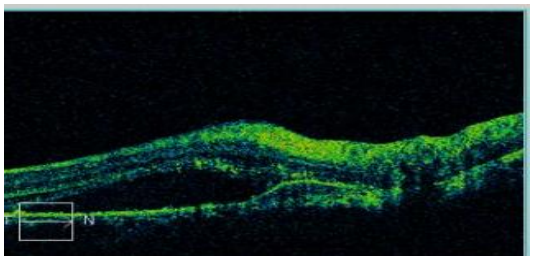
Bệnh nhân nữ 55 tuổi, MP: polyp cạnh gai thị, thị lực MP 0,3 logMAR (20/40) được laser trực tiếp vào polyp. Bệnh nhân được laser 2 lần ngay tại thời điểm phát hiện và 1 tháng sau. Tại thời điểm 6 tháng, thị lực MP 0,1 logMAR (20/25), hết bong thanh dịch, không còn bong biểu mô sắc tố.



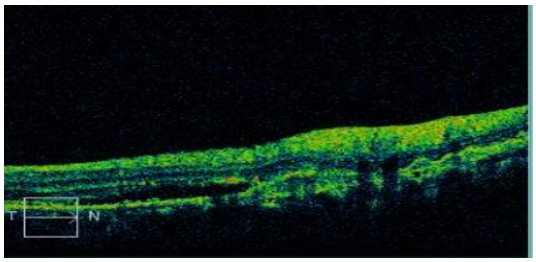
Hình ảnh chụp ICG



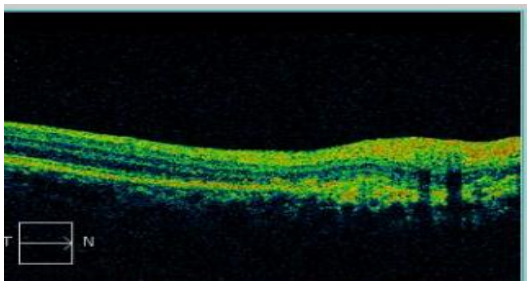
Hình ảnh chụp OCT trước điều trị



Sau 1 tháng



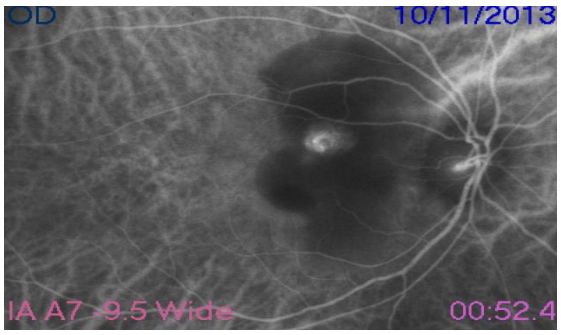
Sau 3 tháng



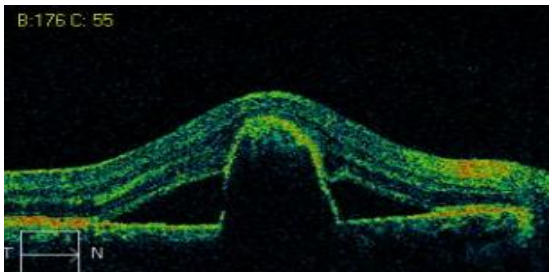
Sau 6 tháng

Nhóm tiêm bevacizumab

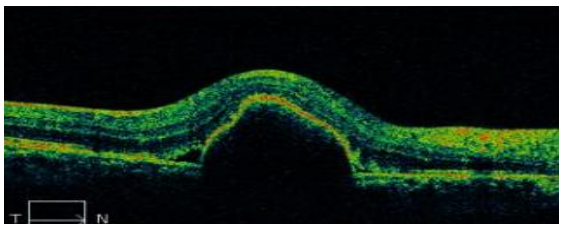
Bệnh nhân nam 56 tuổi, MP: polyp cạnh hoàng điểm, thị lực MP: 0,8 logMAR được tiêm bevacizumab 6 mũi. Tại thời điểm 6 tháng, thị lực MP 0,4 logMAR, hết bong thanh dịch, còn bong biểu mô sắc tố.



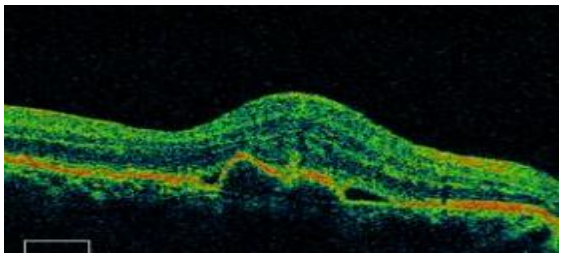
Hình ảnh chụp ICG



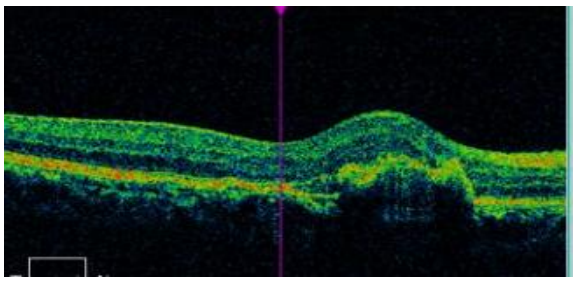
Hình ảnh chụp OCT trước điều trị



Sau 1 tháng



Sau 3 tháng



Sau 6 tháng

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÍNH **Mã BN/BA**

1. Họ và tên bệnh nhân:

Tuổi: Giới:

2. Nghề nghiệp:

1. Ngoài trời

2. Trong nhà

3. Địa chỉ liên lạc:

1. Nông thôn

2. Thành thị

4. Điện thoại liên hệ

5. Ngày khám :

II. TIỀN SỬ

1. Toàn thân

Hút thuốc lá Thời gian hút

Tăng huyết áp HA Thời gian mắc Điều trị: có/không

Rối loạn mỡ máu thời gian mắc điều trị: có/không

Đái tháo đường: thời gian mắc điều trị: có /không

Khác: Không có TS gì đặc biệt

2. Bệnh về mắt:

Điều trị về mắt:

III. KHÁM BỆNH

1. **Toàn thân**

- HA (mmHg) :
- Chiều cao (cm):
- Căn nặng (kg):
- BMI :

2. Khám mắt

2.1. Triệu chứng cơ năng:

1. Nhìn mờ ☐ 2. Ám điểm ☐ 3. Méo hình ☐

4. Nhìn vật nhỏ đi ☐ 5. Rối loạn màu ☐ 6. Khác ☐

2.2. Thị lực (mắt bệnh):

MP: Thị lực không kính : MT: Thị lực không kính:

Thị lực sau chỉnh kính : Thị lực sau chỉnh kính :

NA MP MT

2.3. Dấu hiệu thực thể

2.3.1. . Tình trạng thể thủy tinh

1. Còn TTT 2. Đặt IOL/ Đã mổ lấy TTT

2.3.2. Nốt vàng cam

*Số lượng: 1. đơn độc 2. Dạng chùm

* Kích thước ..... đk gai

* Vị trí:

1.Quanh gai thị 2. Tại HĐ 3. Cạnh HĐ 4. Ngoài HĐ 5. Khác

2.3.3. Xuất huyết:

*Hình thái xuất huyết

1. Dưới VM 2. Trong VM 3. Hỗn hợp

* Vị trí XH

1. Xâm lấn hố trung tâm 2. Chưa xâm lấn hố trung tâm

* Kích thước XH: .....đường kính gai thị

2.3.4. Triệu chứng khác

1. Drusen cứng 2. Drusen mềm 3. Biến đổi BMST

4. Bong BMST 5.. Bong TDVMTT 6. Phù HĐ

7. Sẹo xơ võng mạc 8. Sắc tố 9. Xuất tiết

Chẩn đoán: 1. Tân mạch ẩn 2. Tân mạch hiện 3. Tân mạch hỗn hợp 4. Polyp 5.Khác

2.4. Dấu hiệu tổn thương trên CMHQ

1. Drusen cứng 2. Drusen mềm 3. Biến đổi BMST

5. Bong BMST 6. Bong TDVMTT 7. Xuất huyết

8. Xuất tiết 9. Phù HĐ 10. Tân mạch

11. Nghi ngờ polyp

Polyp trên mạch ký huỳnh quang

*Số lượng 1. đơn độc 2. chùm

* Kích thước ..... đk gai

* Vị trí:

1. Cạnh gai thị 2. Ngoài HĐ 3. Sát HĐ 4. Tại HĐ
5. vị trí khác

* Tổn thương kèm theo : tân mạch trên mạch ký huỳnh quang có/không

1. Tân mạch ẩn 2. Tân mạch hiện 3. Tân mạch HH

Chẩn đoán CMHQ: 1. Tân mạch ẩn 2. Tân mạch hiện 3. Tân mạch hỗn hợp 4. Polyp 5.Khác

2.5. Dấu hiệu trên OCT: 1. bong BMST 2. Bong TDVM 3.. Phù HĐ
4. Tân mạch 5.. Xuất huyết 6 . Teo võng mạc

- Kích thước hoàng điểm trên OCT

1. Chiều dày TT HĐ :
2. Chiều dày trung bình HĐ :

- Dấu hiệu gợi ý trên OCT

1. D/h 2 lớp 1. Bong BMST cao dạng vòm 3. Bong BMST dạng ngón tay 4. Giãn mạch HM

Chẩn đoán OCT: 1. Tân mạch ẩn 2. Tân mạch hiện 3. Tân mạch hỗn hợp 4. Polyp 5.Khác

2.6. Hình thái polyp trên ICG:

*Số lượng 1. đơn độc 2. chùm

* Kích thước ..... đk gai

* Vị trí: 1. Cạnh gai thị 2. Ngoài HĐ 3. Sát HĐ 4. Tại HĐ 5. Khác

* Tổn thương kèm theo : tân mạch trên mạch ký huỳnh quang có/không

1. Tân mạch ẩn 2. Tân mạch hiện 3. Tân mạch HH

IV. Điều trị và theo dõi

Laser : 1. có 2. không

-Tai biến khi laser: 1. Có 2. Không

- Biến chứng sau laser : 1. Có 2. Không

* Số nốt laser Đường kính nốt Năng lượng Thời gian phát xung:

Tuần 1:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM Kích thước XH: .....đường kính gai thị

2. Bong BMST 3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng 5. Phù HĐ

6.Sẹo HĐ ..... đường kính gai 8. Sắc tố

7. Sẹo laser: xơ trắng phù có sắc tố

OCT:

1. Kích thước hoàng điểm trên OCT: Chiều dày TT HĐ Chiều dày trung bình HĐ:

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM

5. Phù HĐ 6. XH 7. Teo VM 8. Khác

1. D/h 2 lớp 1. Bong BMST cao dạng vòm 3. Bong BMST dạng ngón tay 4. Giãn mạch HM

Laser bổ sung : 1. Có 2. không

-Tai biến khi laser: 1. Có 2. Không

- Biến chứng sau laser : 1. Có 2. Không

Số nốt laser Đường kính nốt Năng lượng Thời gian phát xung:

Tuần 2:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM Kích thước XH: .....đường kính gai thị

2. Bong BMST 3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng 5. Phù HĐ

6.Sẹo HĐ ..... đường kính gai 8. Sắc tố

7. Sẹo laser: xơ trắng phù có sắc tố

OCT:

1. Kích thước hoàng điểm trên OCT: Chiều dày TT HĐ Chiều dày trung bình HĐ :

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM

5. Phù HĐ 6. XH 7. Teo VM 8. Khác

1. D/h 2 lớp 1. Bong BMST cao dạng vòm 3. Bong BMST dạng ngón tay 4. Giãn mạch HM

Laser bổ sung : 1. Có 2. không

-Tai biến khi laser: 1. Có 2. Không

- Biến chứng sau laser : 1. Có 2. Không

Số nốt laser Đường kính nốt Năng lượng Thời gian phát xung:

Tuần 4 (tháng 1)

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM Kích thước XH: .....đường kính gai thị

2. Bong BMST 3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng 5. Phù HĐ

6.Sẹo HĐ ..... đường kính gai 8. Sắc tố

7. Sẹo laser: xơ trắng phù có sắc tố

OCT:

1. Kích thước hoàng điểm trên OCT: Chiều dày TT HĐ Chiều dày trung bình HĐ :

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM

5. Phù HĐ 6. XH 7. Teo VM 8. Khác

1. D/h 2 lớp 1. Bong BMST cao dạng vòm 3. Bong BMST dạng ngón tay 4. Giãn mạch HM

Laser bổ sung : 1. Có 2. không

-Tai biến khi laser: 1. Có 2. Không

- Biến chứng sau laser : 1. Có 2. Không

Số nốt laser Đường kính nốt Năng lượng Thời gian phát xung:

* **Tháng 2:**

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM Kích thước XH: .....đường kính gai thị

2. Bong BMST 3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng 5. Phù HĐ

6.Sẹo HĐ ..... đường kính gai 8. Sắc tố

7. Sẹo laser: xơ trắng phù có sắc tố

OCT:

1. Kích thước hoàng điểm trên OCT: Chiều dày TT HĐ Chiều dày trung bình HĐ :

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM

5. Phù HĐ 6. XH 7. Teo VM 8. Khác

1. D/h 2 lớp 1. Bong BMST cao dạng vòm 3. Bong BMST dạng ngón tay 4. Giãn mạch HM

Laser bổ sung : 1. Có 2. không

-Tai biến khi laser: 1. Có 2. Không

- Biến chứng sau laser : 1. Có 2. Không

Số nốt laser Đường kính nốt Năng lượng Thời gian phát xung:

*** Tháng 3**

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM Kích thước XH: .....đường kính gai thị

2. Bong BMST 3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng 5. Phù HĐ

6.Sẹo HĐ ..... đường kính gai 8. Sắc tố

7. Sẹo laser: xơ trắng phù có sắc tố

OCT:

1. Kích thước hoàng điểm trên OCT: Chiều dày TT HĐ Chiều dày trung bình HĐ :

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM

5. Phù HĐ 6. XH 7. Teo VM 8. Khác

1. D/h 2 lớp 1. Bong BMST cao dạng vòm 3. Bong BMST dạng ngón tay 4. Giãn mạch HM

CMHQ:

1. Bong BMST 2. Bong TDVMTT 3. Xuất huyết

4. Xuất tiết 5. Phù HĐ 6. Sẹo xơ

Polyp trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính 2. Ko thay đổi 3. Thoái triển hoặc ổn định

Laser bổ sung : 1. Có 2. không

-Tai biến khi laser: 1. Có 2. Không

- Biến chứng sau laser : 1. Có 2. Không

Số nốt laser Đường kính nốt Năng lượng Thời gian phát xung:

Tháng 4:

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM Kích thước XH: .....đường kính gai thị

2. Bong BMST 3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng 5. Phù HĐ

6.Sẹo HĐ ..... đường kính gai 8. Sắc tố

7. Sẹo laser: xơ trắng phù có sắc tố

OCT:

1. Kích thước hoàng điểm trên OCT: Chiều dày TT HĐ Chiều dày trung bình HĐ :

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM

5. Phù HĐ 6. XH 7. Teo VM 8. Khác

1. D/h 2 lớp 1. Bong BMST cao dạng vòm 3. Bong BMST dạng ngón tay 4. Giãn mạch HM

Laser bổ sung : 1. Có 2. không

-Tai biến khi laser: 1. Có 2. Không

- Biến chứng sau laser : 1. Có 2. Không

Số nốt laser Đường kính nốt Năng lượng Thời gian phát xung:

*** Tháng 5**

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM Kích thước XH: .....đường kính gai thị

2. Bong BMST 3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng 5. Phù HĐ

6.Sẹo HĐ ..... đường kính gai 8. Sắc tố

7. Sẹo laser: xơ trắng phù có sắc tố

OCT:

1. Kích thước hoàng điểm trên OCT: Chiều dày TT HĐ Chiều dày trung bình HĐ :

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM

5. Phù HĐ 6. XH 7. Teo VM 8. Khác

1. D/h 2 lớp 1. Bong BMST cao dạng vòm 3. Bong BMST dạng ngón tay 4. Giãn mạch HM

Laser bổ sung : 1. Có 2. không

-Tai biến khi laser: 1. Có 2. Không

- Biến chứng sau laser : 1. Có 2. Không

Số nốt laser Đường kính nốt Năng lượng Thời gian phát xung:

*** Tháng 6**

Thị lực không kính

Thị lực có kính

Nhãn áp

Đáy mắt: 1. Xuất huyết VM Kích thước XH: .....đường kính gai thị

2. Bong BMST 3. Bong TDVM 4. Xuất tiết cứng 5. Phù HĐ

6.Sẹo HĐ ..... đường kính gai 8. Sắc tố

7. Sẹo laser: xơ trắng phù có sắc tố

OCT:

1. Kích thước hoàng điểm trên OCT: Chiều dày TT HĐ Chiều dày trung bình HĐ :

2.Bong BMST 3. Rách BMST 4. Bong TDVM

5. Phù HĐ 6. XH 7. Teo VM 8. Khác

1. D/h 2 lớp 1. Bong BMST cao dạng vòm 3. Bong BMST dạng ngón tay 4. Giãn mạch HM

CMHQ:

1. Bong BMST 2. Bong TDVMTT 3. Xuất huyết

4. Xuất tiết 5. Phù HĐ 6. Sẹo xơ

Polyp trên chụp mạch huỳnh quang:

1. Tăng hoạt tính 2. Ko thay đổi 3. Thoái triển hoặc ổn định

Laser bổ sung : 1. Có 2. không

-Tai biến khi laser: 1. Có 2. Không

- Biến chứng sau laser : 1. Có 2. Không

Số nốt laser Đường kính nốt Năng lượng Thời gian phát xung:

Tổng số lần laser :

Điều trị bổ sung tiêm từ tháng :