

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh võng mạc đái tháo đường (VMĐTĐ) là bệnh cảnh tại mắt phổ biến của bệnh đái tháo đường và là nguyên nhân gây mù hàng đầu cho bệnh nhân trong độ tuổi lao động trên toàn thế giới. Bệnh VMĐTĐ là một bệnh đa yếu tố và có cơ chế bệnh sinh rất phức tạp. Việc tập trung vào bản chất phân tử của bệnh và nhiều yếu tố sinh hóa để giải thích cơ chế bệnh sinh đã được đề xuất. ĐTĐ gây tắc nghẽn vi mạch dẫn đến thiếu máu võng mạc và rò rỉ dịch trong võng mạc. Võng mạc thiếu máu tiết ra yếu tố tăng sinh tân mạch (VEGF) vào trong dịch kính. VEGF ngoài khả năng gây tăng sinh mạch còn gây tăng tính thấm mạch dẫn đến bệnh VMĐTĐ tăng sinh và phù hoàng điểm [1],[2].

Các nghiên cứu nhãn khoa những năm gần đây tập trung vào vai trò của VEGF, chìa khóa quan trọng giải thích nhiều cơ chế bệnh sinh của các bệnh lý ở võng mạc. Giải phóng yếu tố VEGF có liên quan đến thiếu oxy tổ chức và tạo điều kiện hình thành các mạch máu bất thường. Thành mạch máu bất thường (tân mạch) yếu dễ vỡ và tăng sinh xơ đi kèm gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng. Cho đến nay điều trị mục tiêu nhắm vào VEGF đã trở thành chiến lược điều trị trong bệnh VMĐTĐ.

Bevacizumab (Avastin, Genentech Inc.) là một trong những thuốc kháng VEGF được sử dụng rất hiệu quả, an toàn cho nhiều bệnh lý mạch máu võng mạc trong đó có bệnh VMĐTĐ. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh tiêm nội nhãn Bevacizumab làm giảm nồng độ VEGF nội nhãn do đó gây thoái triển tân mạch và giảm rò rỉ dịch trong bệnh VMĐTĐ [3],[4]. Hiệu quả điều trị của thuốc kháng VEGF là ngắn hạn nên việc điều trị lặp lại là cần thiết. Liệu trình điều trị lặp lại kéo dài như Bevacizumab có thể gây tăng những tác dụng phụ toàn thân và tại chỗ. Việc xác định liều lượng thuốc kháng VEGF dựa trên nồng độ VEGF đã được nhiều tác giả trên thế giới đề cập đến như một giải pháp hợp lý

[5],[6]. Mối tương quan giữa nồng độ VEGF trong thủy dịch với những đặc điểm của bệnh võng mạc có thể góp phần giúp xác định liều lượng thuốc tiêm riêng cho từng trường hợp bệnh cụ thể. Kiến thức về những yếu tố thay đổi trong từng bệnh nhân khi điều trị thuốc kháng VEGF sẽ giúp có chiến lược điều trị tối ưu nhất [5].

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về nồng độ VEGF nội nhãn ở bệnh VMĐTĐ. Các nghiên cứu đã cho thấy tiêm Bevacizumab nội nhãn làm giảm đáng kể nồng độ VEGF trong thủy dịch ở bệnh VMĐTĐ và có sự liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với tình trạng bệnh VMĐTĐ [3],[4],[7],[8],[9]. Nồng độ yếu tố VEGF tăng cả trong dịch kính và thủy dịch ở bệnh VMĐTĐ tiến triển [2],[8].

Ở Việt Nam, điều trị tiêm nội nhãn thuốc kháng VEGF đã được sử dụng nhiều và đã có một số nghiên cứu về hiệu quả lâm sàng của Bevacizumab trong điều trị bệnh lý mạch máu võng mạc [10],[11],[12]. Tuy nhiên, vẫn chưa có nghiên cứu liên quan đến yếu tố VEGF trong bệnh lý mạch máu võng mạc, đặc biệt là bệnh VMĐTĐ. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Nghiên cứu nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch trong thủy dịch trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab ở bệnh võng mạc đái tháo đường**” nhằm hai mục tiêu:

1. So sánh nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch trong thủy dịch trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab ở bệnh VMĐTĐ.
2. Tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch với đặc điểm lâm sàng của bệnh.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. SƠ LƯỢC VỀ BỆNH VĨNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.1.1. Tình hình dịch tễ học của bệnh VMĐTĐ

ĐTĐ đang ngày càng trở thành một vấn đề sức khỏe quan trọng. Trước đây, ĐTĐ được xem là một vấn đề sức khỏe ở các quốc gia giàu có, tuy nhiên với sự gia tăng của đô thị hóa, lối sống ít vận động, sự lão hóa dân số và tình trạng béo phì trên toàn thế giới, ĐTĐ đang trở thành vấn đề y tế công cộng quan trọng ở các nước đang phát triển [13]. Trong tương lai gần, 80% bệnh nhân ĐTĐ trên thế giới sẽ từ các nước có thu nhập thấp đến trung bình với 60% đến từ châu Á [14].

Bệnh VMĐTĐ là một trong những nguyên nhân gây mù hàng đầu cho bệnh nhân trong độ tuổi lao động. Năm 2010, trên toàn thế giới ước tính có 93 triệu người mắc bệnh VMĐTĐ và trong số đó có 28 triệu người có thị lực bị đe dọa [15].

1.1.2. Các yếu tố nguy cơ của bệnh VMĐTĐ

Bệnh VMĐTĐ có cơ chế bệnh sinh đa yếu tố và rất phức tạp. Nghiên cứu đã chứng minh rằng thời gian mắc bệnh, kiểm soát đường máu kém và tăng huyết áp là các yếu tố nguy cơ chủ yếu cho sự phát triển của bệnh VMĐTĐ [16]. Các yếu tố nguy cơ còn lại bao gồm rối loạn lipid máu, tình trạng kinh tế xã hội, thời kỳ mang thai và giai đoạn dậy thì. Bệnh VMĐTĐ cũng có mối liên quan với yếu tố di truyền. Một vài vị trí trên gen có mối liên quan với bệnh sinh của ĐTĐ loại 1 và 2 [17],[18].

1.1.3. Sinh bệnh học của bệnh VMĐTĐ

1.1.3.1. Cơ chế bệnh sinh của bệnh VMĐTĐ

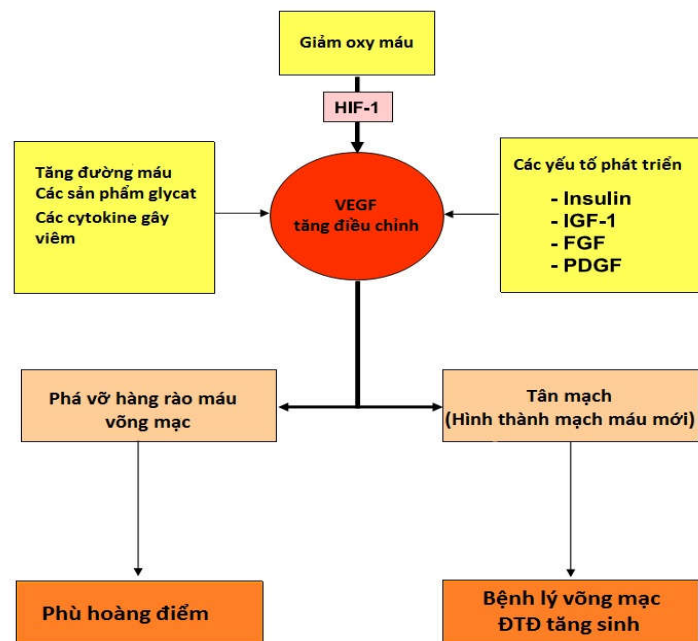
Bệnh VMĐTĐ là biến chứng vi mạch phổ biến nhất, ảnh hưởng 30-50% bệnh nhân ĐTĐ [19]. Bệnh gây ra bởi những thay đổi vi mạch máu do đường máu cao là một yếu tố chính trong bệnh sinh của bệnh VMĐTĐ. Một số nghiên

cứu sinh học phân tử của bệnh và một vài yếu tố sinh hóa hơn là tăng đường máu để giải thích cơ chế bệnh sinh của bệnh VMĐTĐ đã được đề xuất. Các cơ chế này nói đến quá trình chuyển hóa tế bào và giải phóng cytokine, trong đó VEGF là đặc trưng nhất vì vai trò của nó trong quá trình tạo mạch, gây tăng tính thấm mạch máu [20].

Bệnh VMĐTĐ là một bệnh đa yếu tố và có bệnh sinh phức tạp. Nhiều tế bào võng mạc cũng bị ảnh hưởng trong quá trình này, bao gồm tế bào Muller, tế bào hạch, tế bào nội mô và tế bào biểu mô sắc tố... Tăng đường máu, viêm và các rối loạn chức năng thần kinh là cơ chế đóng góp chính trong bệnh sinh của bệnh VMĐTĐ. Các yếu tố toàn thân như tăng huyết áp, tăng lipid máu và các yếu tố gen có liên quan làm phức tạp thêm quá trình.

Rối loạn vi mạch máu xảy ra trong bệnh VMĐTĐ có thể dẫn đến hai hiện tượng: tăng tính thấm mạch máu và phá hủy mạch máu, điều này dẫn đến hai hệ quả tương ứng là phù hoàng điểm và tân mạch võng mạc.

1.1.3.2. Vai trò của yếu tố VEGF trong bệnh VMĐTĐ



Hình 1.1. Môi liên quan giữa sự tăng điều chỉnh của VEGF với bệnh sinh của bệnh VMĐTĐ [21]

Từ khi Michaelson đặt ra giả thuyết về vai trò của yếu tố phát triển trong việc phát triển bệnh lý mạch máu võng mạc vào năm 1948 và Folkman đặt ra giả thuyết mục tiêu điều trị nhắm vào những yếu tố sinh mạch trong cuộc chiến chống căn bệnh ung thư vào năm 1971, đã ra đời quan niệm mới rằng ức chế sinh mạch có thể ngăn ngừa được những bất thường mạch máu trong bệnh VMĐTĐ và những hậu quả liên quan [22]. Việc phát hiện yếu tố VEGF vào năm 1989 và kháng thể chống lại VEGF đã cho phép chứng minh vai trò chủ chốt của yếu tố VEGF gây phát sinh tân mạch [23].

VEGF được biết như một yếu tố sinh bệnh học chủ yếu gây phá vỡ hàng rào máu võng mạc và phát sinh tân mạch, hai cơ chế bệnh sinh chính của phù hoàng điểm ĐTĐ và bệnh VMĐTĐ tăng sinh (Hình 1.1). Ngoài ra, còn có bằng chứng rằng yếu tố VEGF cũng đóng vai trò bảo vệ và dinh dưỡng thần kinh [24],[25],[26]. VEGF cũng có vai trò quan trọng trong quá trình thoái hóa thần kinh xảy ra ở giai đoạn sớm của bệnh VMĐTĐ và phá hủy hàng rào máu võng mạc [27].

Có một vài giả thuyết về cách yếu tố VEGF-A gây ra các rối loạn chức năng lên hàng rào máu võng mạc ở bệnh nhân phù hoàng điểm ĐTĐ, bao gồm (i) VEGF-A là một chất trung gian quan trọng cho các chất trung gian tiền viêm trong bệnh VMĐTĐ (như cytokine, chemokine và các phân tử bám dính tế bào mạch máu); (ii) VEGF-A tác động trực tiếp lên các protein liên quan đến các khớp nối chặt; (iii) VEGF-A cảm ứng sự thoái hóa và suy giảm của các tế bào ngoại mạch [28].

Tăng sinh tế bào nội mô và tân mạch là do thiếu máu võng mạc dẫn đến giải phóng yếu tố VEGF. VEGF có tác dụng khu trú và tỏa lan qua dịch kính tới các vùng võng mạc khác, tới gai thị, mống mắt, góc tiền phòng và tạo tân mạch ở các vùng này. Tân mạch luôn đi kèm các tế bào xơ và tế bào đệm phát triển. Co kéo tổ chức xơ mạch dọc theo màng dịch kính gây màng trước võng

mạch, thường bắt đầu ở gần cực sau, gần cung mạch thái dương trên, phía ngoài hoàng điểm, trên hoặc dưới gai thị. Quá trình bong dịch kính sau gây co kéo dịch kính lên những tầng sinh xơ mạch dễ vỡ gây xuất huyết dịch kính. Tầng sinh xơ mạch tiến triển gây co kéo dịch kính và võng mạc, làm đứt các mạch máu võng mạc, biến dạng hoàng điểm, rách võng mạc và bong võng mạc co kéo.

1.1.4. Đặc điểm lâm sàng và phân loại bệnh VMĐTĐ

1.1.4.1. Bệnh VMĐTĐ không tăng sinh

Bệnh VMĐTĐ không tăng sinh được đặc trưng bởi các thay đổi vi mạch và thay đổi trong võng mạc bao gồm: các vi phình mạch, xuất huyết, xuất tiết cứng, xuất tiết dạng bông, các bất thường vi mạch trong võng mạc và mạch máu hình chuỗi hạt.

1.1.4.2. Bệnh VMĐTĐ tăng sinh

Tăng sinh là giai đoạn nặng hơn của bệnh VMĐTĐ, đặc trưng bởi xuất hiện tân mạch, các mạng lưới mạch máu hay những quai mạch máu bất thường chạy thẳng góc từ bề mặt võng mạc hướng về buồng dịch kính, do đáp ứng của tình trạng thiếu oxy máu võng mạc. Tân mạch có thể phát triển từ đĩa thị (tân mạch gai thị) hoặc từ các mạch máu nông võng mạc (tân mạch võng mạc).

Tân mạch tiến triển theo 3 giai đoạn: Xuất hiện những tân mạch nhỏ kèm theo rất ít mô xơ; Tăng kích thước và mức độ tân mạch kèm theo tăng thành phần xơ; Thoái triển tân mạch và mô xơ còn lại tạo ra những lớp vô mạch dọc theo màng dịch kính sau.

Cấu trúc của các tân mạch rất mỏng manh và có thể dễ dàng vỡ và gây chảy máu. Máu có thể chảy vào trong dịch kính gây xuất huyết dịch kính hoặc lắng đọng trong khoang giữa võng mạc và dịch kính gây xuất huyết dưới dịch kính hay trước võng mạc. Trong những trường hợp xuất huyết dịch kính, siêu

âm nên được thực hiện để loại trừ bất kỳ bệnh lý kèm theo nào như rách hoặc bong võng mạc, giúp theo dõi xuất huyết dịch kính, xuất huyết trước võng mạc, bong võng mạc và tăng sinh xơ mạch, từ đó lên kế hoạch để can thiệp phẫu thuật kịp thời.

Tổ chức xơ mạch có thể tạo thành sẹo và co kéo nghiêm trọng, dẫn đến bong dịch kính sau. Quá trình co rút những cấu trúc bệnh lý này có thể gây ra thêm các co kéo võng mạc dịch kính. Trong nhiều giai đoạn tiến triển, phức hợp xơ mạch có thể phát triển vào trong buồng dịch kính, tạo ra nhiều bám dính bệnh lý dẫn đến bong võng mạc co kéo, là một biến chứng đe dọa thị lực nặng nề. Tăng sinh xơ mạch tiến triển thuộc giai đoạn bệnh VMĐTĐ tăng sinh nặng. Mức độ nặng của VMĐTĐ tăng sinh tùy thuộc vào vị trí và diện tích của tân mạch, mức độ tăng sinh xơ, tăng sinh xơ mạch, tình trạng tiến triển tăng sinh.

Chụp mạch huỳnh quang (CMHQ) với fluorescein giúp xác định vùng thiếu máu và mức độ diện tích của tân mạch. CMHQ có thể xác định được vùng võng mạc không được tưới máu và có tân mạch, là một công cụ chẩn đoán có giá trị cho việc chẩn đoán và quản lý BVMĐTĐ tăng sinh. Tân mạch võng mạc có thể thấy rõ ràng trên CMHQ. Tân mạch có đặc tính gây rò rỉ, có thể thấy rõ trên hình ảnh chụp mạch giai đoạn sớm và tăng thẩm thấu ở những thì sau. Điều này khác với bất thường vi mạch máu trong võng mạc, thường không bộc lộ bất kỳ dấu hiệu rò rỉ nào.

1.1.4.3. Phù hoàng điểm đái tháo đường

Phù hoàng điểm ĐTĐ là tình trạng dày võng mạc do tích tụ dịch và xuất tiết cứng tại cực sau. Phù hoàng điểm tăng do phá vỡ hàng rào máu võng mạc, xảy ra thứ phát do tăng tính thấm mạch máu và rò rỉ mạch máu. Phù hoàng điểm có thể xảy ra ở cả bệnh VMĐTĐ không tăng sinh và bệnh VMĐTĐ tăng sinh và đây là một biến chứng đe dọa đến thị lực.

Tiêu chuẩn chẩn đoán phù hoàng điểm theo ETDRS [29]:

- (1) Võng mạc dày lên trong vòng 500 μm từ điểm trung tâm.
- (2) Xuất tiết cứng trong vòng 500 μm từ điểm trung tâm kết hợp với dày võng mạc kế cận.
- (3) Vùng võng mạc dày lên có kích thước ≥ 1 đường kính đĩa thị, cách trung tâm trong vòng 1 đường kính đĩa thị.

Nhiều phân loại mới về phù hoàng điểm ĐTĐ đã được đề xuất dựa trên các công cụ chẩn đoán như chụp mạch huỳnh quang và chụp cắt lớp quang học (OCT).

CMHQ đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi phù hoàng điểm ĐTĐ. Nó cho phép nhận diện vùng tăng tính thấm võng mạc, rò rỉ và vùng thiếu máu cục bộ. Rò rỉ có thể bắt nguồn từ sự phá vỡ của hàng rào máu võng mạc, gây tích tụ dịch trong các lớp trong võng mạc của hoàng điểm.

OCT ngày càng có vai trò quan trọng trong chẩn đoán và quản lý phù hoàng điểm ĐTĐ. Đây là một kỹ thuật không xâm nhập, chính xác và được tiêu chuẩn hóa để đánh giá về mặt giải phẫu và định lượng phù hoàng điểm ĐTĐ. OCT nhận biết rõ ràng cấu trúc giải phẫu từng lớp của võng mạc giúp xác định được những đặc điểm bệnh học khác nhau trong phù hoàng điểm ĐTĐ, như bong võng mạc thần kinh cảm thụ, phù hoàng điểm dạng nang và các bất thường hoàng điểm dịch kính. Một số nghiên cứu đã đánh giá tương quan giữa những thay đổi hình thái học và chức năng trong phù hoàng điểm ĐTĐ [30],[31],[32]. Chụp OCT để xác định độ dày và thể tích hoàng điểm, đánh giá mức độ và hình thái của phù hoàng điểm. Đo độ dày võng mạc trung tâm và thể tích hoàng điểm là hai thông số định lượng quan trọng của phù hoàng điểm ĐTĐ, và được sử dụng rộng rãi trong các thử nghiệm lâm sàng để theo dõi và đánh giá đáp ứng của điều trị.

Gần đây, những phương pháp mới đã được giới thiệu, phân tích các dạng phù hoàng điểm ĐTD khác nhau dựa trên CMHQ và OCT từ đó đề xuất lựa chọn liệu pháp điều trị tốt nhất cho mỗi trường hợp tùy theo cơ chế sinh bệnh học [33].

1.1.5. Phương pháp điều trị bệnh VMĐTD

Điều trị bệnh VMĐTD ngoài việc cần thiết phải kiểm soát tốt những yếu tố toàn thân thì những phương pháp sau đây là điều trị chính cho bệnh VMĐTD.

1.1.5.1. Laser và Phẫu thuật

Điều trị kinh điển đối với bệnh nhân bệnh VMĐTD tăng sinh nguy cơ cao là laser quang đông toàn võng mạc. Laser quang đông võng mạc hiện vẫn là một lựa chọn để làm giảm sự tiến triển của bệnh võng mạc ĐTD và mất thị lực ở những bệnh nhân bệnh VMĐTD tăng sinh không có nguy cơ cao và thậm chí ở những bệnh nhân bệnh VMĐTD không tăng sinh nặng. Tuy nhiên, các tác dụng phụ thường xảy ra như mất thị trường chu biên và mất thị lực vào ban đêm (quáng gà) [34]. Khi phù hoàng điểm có ý nghĩa lâm sàng xảy ra, laser quang đông khu trú được chỉ định và thường được thực hiện trước khi laser toàn võng mạc nếu cả hai được chỉ định [35]. Ở những trường hợp tiến triển nặng không làm được laser, cắt dịch kính là một lựa chọn để điều trị các trường hợp xuất huyết dịch kính không tiêu, bong võng mạc có rách hoặc tăng sinh xơ co kéo bong võng mạc. Phẫu thuật dịch kính đã được chứng minh là một phương pháp hữu ích đối với cả bệnh VMĐTD tăng sinh nặng và phù hoàng điểm ĐTD do co kéo [36]. Trong phẫu thuật cắt dịch kính, bóc màng trước võng mạc [37] và bóc màng giới hạn trong mang lại những cải thiện về thị giác và giải phẫu ở những bệnh nhân phù hoàng điểm ĐTD do co kéo [38],[39]. Tuy nhiên, kết quả vẫn hạn chế do võng mạc bị xơ hóa biến đổi cấu trúc và sinh lý chức năng võng mạc thay đổi nhiều.

1.1.5.2. Điều trị bằng thuốc Corticoid nội nhãn

Corticosteroid tác động lên võng mạc theo nhiều cơ chế khác nhau. Bằng cách ức chế tổng hợp prostaglandin, triamcinolone acetonide tiêm nội nhãn cũng ức chế VEGF cùng với các cytokine tiền viêm khác có liên quan đến bệnh sinh của phù hoàng điểm ĐTD [40]. Hầu hết các nghiên cứu gần đây đang đề xuất chức năng bảo vệ thần kinh của corticosteroid, đặc biệt là hiệu quả chống lại hiện tượng chết theo chương trình của các sợi thần kinh võng mạc [41]. Các tác dụng phục hồi của triamcinolone acetonide cũng được chú ý là kéo dài hơn so với liệu pháp kháng VEGF, do đó khoảng cách giữa các lần điều trị kéo dài hơn và giảm các nguy cơ các biến chứng liên quan đến tiêm nội nhãn như viêm mắt nội nhãn và bong võng mạc [42]. Tuy nhiên, trong khi liệu pháp kháng VEGF chỉ có tác dụng ngắn hạn, thì tỷ lệ các biến chứng do tiêm corticosteroid lại cao. Biến chứng phổ biến nhất đó là tăng nhãn áp và gây đục thể thủy tinh [43],[44].

1.1.5.3. Điều trị bằng thuốc kháng VEGF nội nhãn

Bên cạnh các thủ thuật ngoại khoa, có hai nhóm thuốc chính có thể được sử dụng để điều trị bệnh VMĐTĐ: Nhóm thuốc tác động vào cơ chế phân tử và corticosteroid tiêm nội nhãn. Trong khi các nhóm thuốc tác động vào cơ chế phân tử nhằm kiểm soát một hoặc nhiều con đường liên quan đến quá trình sinh bệnh học của bệnh VMĐTĐ, corticosteroid được sử dụng chủ yếu dựa vào chức năng kháng viêm của chúng.

Hiện nay, đứng đầu trong nhóm thuốc tác động vào cơ chế phân tử là các thuốc ức chế VEGF, là một yếu tố được biết liên quan đến quá trình tạo mạch và tăng tính thấm của hàng rào máu võng mạc, tham gia vào cả bệnh VMĐTĐ tăng sinh và phù hoàng điểm ĐTD [45]. Tiêm nội nhãn các thuốc kháng VEGF là một phát minh trong điều trị nhằm giảm hình thành tân mạch và rò rỉ các mạch máu, và hiệu quả đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng cũng như

trong thực hành [46]. Kết hợp điều trị bổ sung laser quang đông toàn võng mạc với tiêm thuốc kháng VEGF đã được chứng minh là làm thoái lui tốt hơn các tân mạch và giảm rò rỉ hơn là chỉ điều trị laser đơn độc [47]. Trong thực tế, nhiều nghiên cứu so sánh thậm chí còn cho rằng hiệu quả của việc chỉ điều trị thuốc kháng VEGF vượt xa điều trị bằng laser do laser có thể gây tổn thương nghiêm trọng ở những bệnh nhân phù hoàng điểm ĐTĐ [48].

Việc điều trị tân mạch trong bệnh VMĐTĐ với liệu pháp kháng VEGF đã cho thấy sự thoái lui của tân mạch bắt đầu sớm nhất vào ngày đầu tiên sau điều trị và thoái lui hoàn toàn thường được ghi nhận [49]. Do vậy, liệu pháp kháng VEGF đã dần trở thành một phương pháp điều trị đặc hiệu cao đối với bệnh VMĐTĐ và các bệnh lý mạch máu khác của võng mạc.

*** Liệu pháp kháng VEGF nội nhãn trong bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ**

Liệu pháp kháng VEGF nội nhãn cho đến nay đã trở thành ưu tiên điều trị hàng đầu cho bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ. Kết quả của những nghiên cứu được công bố của DRCR net trong việc đánh giá vai trò của Ranibizumab và triamcinolone (Kenalog) cho phù hoàng điểm ĐTĐ đã cung cấp một cơ sở nền tảng quan trọng trong điều trị bệnh VMĐTĐ [50]. Sử dụng Bevacizumab cũng được nghiên cứu cho phù hoàng điểm ĐTĐ [51],[52]. Ngoài ra, một nghiên cứu gần đây so sánh hiệu quả và độ an toàn của tiêm nội nhãn Ranibizumab, Bevacizumab và Aflibercept trong điều trị phù hoàng điểm ĐTĐ đã kết luận rằng tất cả những thuốc này đều cải thiện thị lực một cách đáng kể [53].

*** Liệu pháp kháng VEGF nội nhãn trong bệnh VMĐTĐ tăng sinh**

Những thuốc kháng VEGF cũng đã được nghiên cứu trong điều trị bệnh VMĐTĐ tăng sinh. Avery và cộng sự (2006) nghiên cứu ở những mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh được điều trị tiêm nội nhãn Bevacizumab. Tất cả những mắt nghiên cứu đã giảm hoàn toàn hoặc một phần rò rỉ do tân mạch trên chụp mạch huỳnh quang trong vòng 1 tuần sau tiêm [22]. Schmidinger và cộng sự (2011)

đã đề xuất chế độ điều trị lặp lại mỗi 3 tháng tiêm nội nhãn Bevacizumab có thể là một phương pháp điều trị hiệu quả để kiểm soát tân mạch dai dẳng ở bệnh nhân bệnh VMĐTĐ [54]. Những nhóm nghiên cứu khác cũng tìm thấy lợi ích của Bevacizumab ở bệnh nhân bệnh VMĐTĐ tăng sinh [55],[56], mặc dù một số lại cho rằng quy trình này có thể làm tăng nguy cơ bong võng mạc co kéo ở những mắt có tăng sinh xơ co kéo [57].

Việc sử dụng thuốc kháng VEGF trước hay đi kèm với laser quang đông toàn võng mạc (PRP) có thể ngăn ngừa phù hoàng điểm ĐTĐ xảy ra thứ phát sau PRP. Bevacizumab cũng đem lại hiệu quả ở bệnh nhân bệnh VMĐTĐ tăng sinh có xuất huyết dịch kính. Huang và cs (2009) đã chỉ định Bevacizumab cho bệnh nhân có xuất huyết dịch kính, sau đó làm PRP khi có thể. Mũi tiêm thứ 2 được tiêm sau 4-6 tuần nếu xuất huyết dịch kính không giảm. Phẫu thuật cắt dịch kính qua pars plana được thực hiện nếu xuất huyết dịch kính dai dẳng trên 12 tuần [58].

Những nghiên cứu gần đây đã cho thấy nhiều lợi ích của việc sử dụng thuốc kháng VEGF trước phẫu thuật trong bệnh VMĐTĐ tăng sinh. Ở hầu hết các nghiên cứu, Bevacizumab được chỉ định trước phẫu thuật khoảng 1 tuần, bởi vì tình trạng co kéo bong võng mạc có thể xảy ra và tiến triển nhanh sau tiêm Bevacizumab ở bệnh nhân bệnh VMĐTĐ nặng [57],[59]. Bevacizumab chỉ định trước mổ cắt dịch kính giúp làm giảm chảy máu trong phẫu thuật ở bệnh VMĐTĐ tăng sinh [60]. Di Lauro và cs (2010) nhận thấy tiêm Bevacizumab 1 tuần trước phẫu thuật làm giảm tân mạch võng mạc và mống mắt, do đó giúp phẫu thuật dễ dàng và an toàn hơn, cải thiện kết quả giải phẫu và chức năng [61].

*** Vấn đề an toàn điều trị**

Những tác dụng phụ toàn thân của thuốc kháng VEGF nội nhãn hầu như là rất thấp vì liều tiêm nội nhãn 1,25 mg Bevacizumab thấp hơn gấp 300 – 400 lần liều dùng toàn thân [22]. Những tác dụng phụ đe dọa đến thị lực của tiêm nội nhãn thuốc kháng VEGF rất hiếm gặp gồm viêm nội nhãn và bong võng mạc [62]. Mặc dù các thử nghiệm lâm sàng đều cho rằng liệu pháp kháng VEGF là an toàn và có ít tác dụng phụ nguy hiểm, tác dụng ảnh hưởng lâu dài vẫn chưa được báo cáo. Gần đây, người ta cho rằng VEGF có vai trò tự nhiên quan trọng đối với chức năng của võng mạc và những nguy hiểm nếu liên tục ức chế VEGF [63],[64]. Do đó, cần xác nhận sự an toàn của các liệu pháp điều trị và những rủi ro của nó để cân nhắc xem xét khi lựa chọn liệu pháp điều trị và tìm ra liều lượng thuốc kháng VEGF lý tưởng dựa trên nồng độ yếu tố VEGF nội nhãn.

1.2. TỔNG QUAN YẾU TỐ TĂNG SINH TÂN MẠCH

1.2.1. Giới thiệu về yếu tố tăng sinh tân mạch

VEGF là một phân tử gây hoạt hóa quá trình hình thành các mạch máu. Trong điều kiện sinh lý bình thường, yếu tố VEGF có chức năng hình thành các mạch máu mới trong quá trình phát triển của phôi thai, tạo các mạch máu mới sau các chấn thương, tạo tuần hoàn bàng hệ do tắc nghẽn mạch máu và tạo cơ sau tập luyện. Yếu tố VEGF còn đảm nhận kích thích các tế bào nội mô mạch máu phát triển, tồn tại và tăng sinh [65].

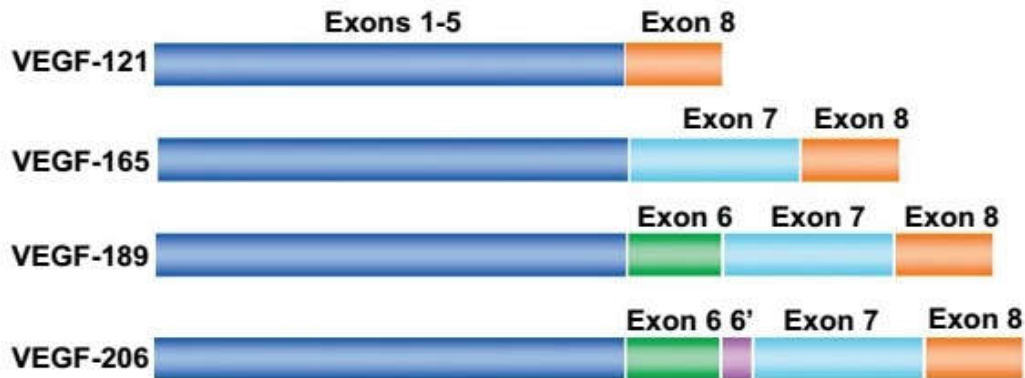
Năm 1983, Senger và cs đã phân lập được một loại protein có tính thấm mạch máu rất mạnh và đã đặt tên nó là yếu tố thấm mạch máu (VPF). Một vài năm sau, Ferrara và Henzel đã tinh chế được một loại protein có hoạt tính thúc đẩy phát triển đối với các tế bào nội mô mạch máu (ECs) và đặt tên là VEGF. Một điều ngạc nhiên đó là khi nghiên cứu phân tử người ta đã phát hiện ra rằng hai loại protein trên được mã hóa bởi cùng một gen duy nhất và gen đó ngày nay được biết là gen mã hóa yếu tố VEGF (hay VEGF-A).

VEGF thuộc họ protein mà tất cả đều có cấu trúc liên quan với nhau, tham gia điều hòa sự phát triển các thành phần khác nhau của hệ thống mạch máu,

cụ thể là các mạch máu và mạch bạch huyết. Các yếu tố VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D và yếu tố phát triển nhau thai là các thành viên của họ này [66]. Tuy nhiên, VEGF-A (thường được gọi đơn giản là VEGF) là protein tạo mạch nổi bật nhất trong số các yếu tố VEGF.

VEGF-A thúc đẩy quá trình biệt hóa của tế bào gốc nội mô trong giai đoạn đầu của thời kỳ phôi thai và kích thích các tế bào nội mô mạch máu phát triển, hình thành dạng lòng ống, sinh tồn và di trú tế bào nội mô. VEGF-A còn là một yếu tố gây tăng tính thấm mạch máu cực kỳ mạnh. VEGF-A còn tạo ra sự biểu hiện của các yếu tố liên quan đến quá trình đông máu như yếu tố hoạt hóa plasminogen tổ chức (tPA) và yếu tố ức chế tác dụng của tPA (PAI-1), và nó được xem như là một yếu tố quan trọng điều hòa quá trình đông máu.

Gen VEGF-A ở người mã hóa ít nhất 9 đồng phân khác nhau, bao gồm từ 121 đến 206 acid amin, trong đó có 3 đồng phân chiếm đa số là VEGF-121, VEGF-165 và VEGF-189.



Hình 1.2. Các đồng phân của VEGF-A [67]

1.2.1.1. Vai trò của VEGF trong điều kiện sinh lý bình thường

Có nhiều loại mô ở người và động vật có nồng độ yếu tố VEGF-A thấp, trong khi đó nhiều mô như phôi thai, rau thai, hoàng thể và nhiều khối u ở người đòi hỏi việc hình thành các mạch máu lại tạo ra nồng độ yếu tố VEGF-A cao [68]. VEGF-A có vai trò quan trọng trong quá trình tạo mạch sau sinh, làm lành

vết thương, rụng trứng, chu kỳ kinh nguyệt, thời kỳ mang thai và duy trì áp lực mạch máu ... Protein này còn làm tăng tính thấm của tế bào nội mô thông qua làm gia tăng hoạt động các không bào nằm trong tế bào chất của các tế bào nội mô, thúc đẩy quá trình vận chuyển các chất chuyển hóa. Yếu tố VEGF-A cũng có thể làm tăng tính thấm của tế bào nội mô bằng cách ảnh hưởng lên sự sắp xếp của phức hợp protein xuyên màng để làm suy yếu các mối liên kết của tế bào nội mô.

Tất cả các phân tử tín hiệu của VEGF đều bộc lộ vai trò tạo mạch của chúng bằng việc liên kết với các thụ thể đặc hiệu, đó là tất cả các thụ thể tyrosine kinase của VEGF (VEGFR).

VEGFR-1 là thụ thể quan trọng đối với quá trình hình thành mạch máu của phôi thai nhưng nó không liên quan chặt với bất kỳ tình trạng bệnh lý nào. VEGFR-2 mặt khác lại chịu trách nhiệm cho phần lớn các hiệu ứng tạo mạch được khởi phát bởi yếu tố VEGF bao gồm gây tăng tính thấm mao mạch, tăng sinh, di trú, xâm nhập của tế bào nội mô và sự sống còn của mạch máu.

VEGF-A là một trong các yếu tố phát triển chính được phóng thích bởi sự hoạt hóa tiểu cầu trong quá trình viêm. Thụ thể VEGFR-1 được biểu hiện trên các tế bào viêm. Vai trò hay cơ chế cụ thể của VEGF-A trong quá trình này không rõ nhưng chúng ta biết rằng các bạch cầu trung tính và bạch cầu đơn nhân được tuyển chọn từ tuần hoàn sẽ tạo ra một số lượng các chất tiền viêm như Interleukin 1B (IL-1B) và yếu tố hoại tử u alpha (TNF-a) [69]. Các chất tiền viêm này cũng sẽ làm tăng quá trình biểu hiện gen của VEGF-A trong các tế bào sừng tại bờ các vết thương. Do đó, sự hình thành các mạch máu mới là một phần không thể thiếu của quá trình làm lành vết thương.

1.2.1.2. Vai trò của VEGF trong điều kiện bệnh lý

Yếu tố VEGF có liên quan đến một số bệnh lý gồm các bệnh ở mắt như bệnh VMĐTĐ tăng sinh, phù hoàng điểm ĐTĐ, tắc tĩnh mạch võng mạc, thoái

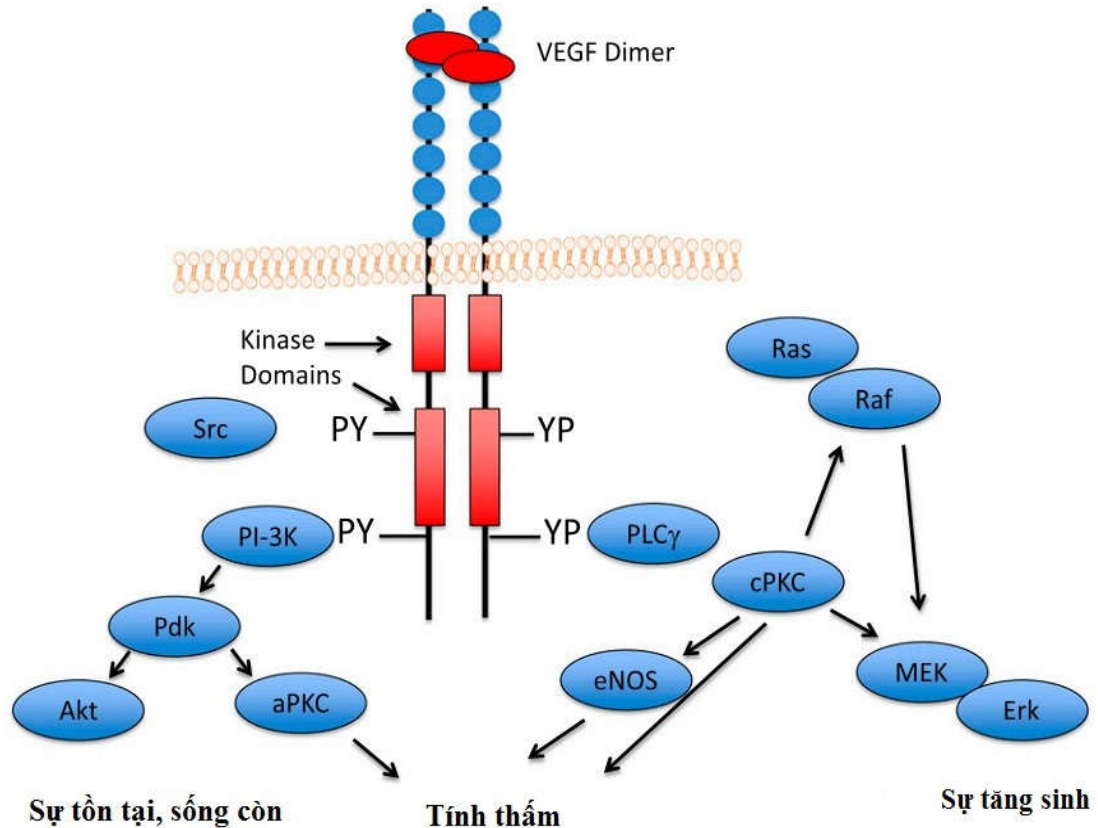
hóa hoàng điểm...và các bệnh lý hệ thống như suy tim và não úng thủy...[70],[71].

Sự phát triển của bệnh VMĐTĐ tăng sinh và phù hoàng điểm ĐTĐ có liên quan đến vai trò trung tâm của yếu tố VEGF [70]. Yếu tố VEGF có thể dẫn đến sự thay đổi tính thấm mao mạch võng mạc thông qua sự tăng quá trình phosphoryl hóa của một số protein tham gia vào các liên kết tế bào (như zonula occluden). Nồng độ VEGF tăng cao sẽ dẫn đến sự hoạt hóa các protein kích hoạt phân bào và gây tăng sinh tế bào nội mô. Sự cảm ứng của thụ thể VEGFR-2 cũng đã được báo cáo là hoạt hóa con đường phosphatidylinositol 3-kinase PI3/Akt. Dòng thác này có thể thúc đẩy các tế bào nội mô giải phóng một enzyme có tên là Matrix metalloproteinases và yếu tố hoạt hóa plasminogen dạng urokinase, kết quả dẫn đến suy thoái của màng đáy và làm di cư tế bào. Màng đáy của các mạch máu mới hình thành sẽ được tổng hợp lại sau quá trình tăng sinh và di cư của các tế bào nội mô. Tế bào ngoại mạc và các tế bào cơ trơn cũng được điều hòa bởi yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu, là yếu tố quan trọng điều khiển sự ổn định các mạch máu này.

1.2.2. Vai trò của yếu tố VEGF trong bệnh VMĐTĐ

Nhiều tế bào võng mạc tổng hợp VEGF, bao gồm tế bào biểu mô sắc tố, chu bào, tế bào nội mô, tế bào đệm, tế bào Muller và tế bào hạch [72]. Mỗi vị trí đặc hiệu sản sinh VEGF sẽ chịu trách nhiệm hoạt động khác nhau. Ví dụ, chức năng chính của những VEGF được sản sinh từ tế bào hạch không chỉ có vai trò trong bệnh lý mà còn quan trọng như một yếu tố nuôi dưỡng thần kinh dẫn truyền cho sự sống sót tế bào thần kinh dưới tình trạng áp lực. Ngược lại, nghiên cứu phá hủy gen ở những loài động vật gặm nhấm cho thấy những VEGF sản sinh từ tế bào Muller dường như chịu trách nhiệm chính gây phá hủy hàng rào máu võng mạc và sinh tân mạch [73],[74]. VEGF cũng là một kết nối quan trọng giữa quá trình thoái hóa thần kinh xảy ra ở giai đoạn sớm của

võng mạc ĐTĐ và phá vỡ hàng rào máu võng mạc [27]. Tác động qua trung gian yếu tố VEGF quan trọng nhất trong cơ chế sinh bệnh học của bệnh VMĐTĐ là phá vỡ hàng rào máu võng mạc và sinh tân mạch.



Hình 1.3. Sơ đồ dẫn truyền tín hiệu của yếu tố VEGF [21]

1.2.2.1. Phá vỡ hàng rào máu võng mạc và phù hoàng điểm

Nguyên nhân chính gây ra phù hoàng điểm là do mất tính liên tục của hàng rào máu võng mạc. Hàng rào máu võng mạc được tạo bởi hai thành phần chính: hàng rào máu trong và hàng rào máu ngoài, cả hai đều liên quan đến bệnh sinh của phù hoàng điểm ĐTĐ. Nhiều yếu tố vận mạch đóng vai trò quan trọng trong việc làm suy giảm giải phẫu và chức năng của hàng rào máu võng mạc. Yếu tố

VEGF làm tăng cường rò rỉ và tăng tính thấm mạch máu bằng cách làm đứt gãy phức hợp liên kết chặt chẽ giữa tế bào nội mô võng mạc và làm tích tụ ngoại bào. Protein kinase C cũng liên quan đến sự phá hủy hàng rào máu võng mạc làm tăng tính thấm mạch máu và làm hoạt hóa thêm yếu tố VEGF. Thêm nữa, vai trò quan trọng của nitric oxide trong sự tăng tính thấm mạch máu và sinh tân mạch do VEGF cũng đã được báo cáo [21].

Những con đường tín hiệu chuyển hóa này có thể được sử dụng để tạo ra những thuốc ức chế thể hệ mới ngăn ngừa hoạt động của VEGF trên sự phá hủy hàng rào máu võng mạc. Gần đây, những vấn đề này được ứng dụng làm nguyên lý sản xuất những thuốc kháng VEGF với mục tiêu tăng độ thành công của liệu pháp kháng VEGF trong lâm sàng [75].

1.2.2.2. Thiếu máu võng mạc và tân mạch võng mạc

Tắc nghẽn mạch máu tạo ra các vùng không tưới máu trong võng mạc và dẫn đến hình thành các tân mạch võng mạc. Tắc nghẽn và thiếu máu được gây ra bởi nhiều cơ chế phức tạp. Yếu tố VEGF đóng vai trò kích hoạt quá trình này. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng VEGF tăng lên trong dịch kính ở bệnh nhân ĐTĐ và nồng độ này có thể giảm đi sau khi quang đông toàn võng mạc [27].

Sự kích hoạt đồng đẳng PKC- β 2 đã được báo cáo là rất quan trọng cho sinh tân mạch võng mạc phụ thuộc VEGF [76] có thể do ảnh hưởng của con đường điều hòa kinase ngoại bào. Từ đặc tính gián phân, VEGF có những đặc tính khác góp phần sinh tân mạch. VEGF gây tăng tiết enzyme thủy phân cầu nối của serine, hoạt hóa plasminogen. Những ảnh hưởng này rất thuận lợi cho sự thủy phân protein của màng đáy, đây là bước đầu tiên trong tiến trình sinh mạch dẫn đến bệnh VMĐTĐ tăng sinh. Những cơ chế khác mà VEGF có thể thúc đẩy quá trình sinh mạch là làm tăng phân tử kết dính nội bào ICAM-1 [74] và phân tử kết dính mạch máu VCAM-1 [77]. Mối liên quan trực tiếp giữa

VCAM-1 và VEGF trong dịch kính ở bệnh nhân bị bệnh VMĐTĐ tăng sinh đã được báo cáo [78].

1.2.3. Các liệu pháp kháng yếu tố VEGF trong điều trị bệnh VMĐTĐ

Liệu pháp kháng VEGF đã được chứng minh là hiệu quả cao trong điều trị phù hoàng điểm ĐTĐ và trở thành tiêu chuẩn trong việc quản lý điều trị bệnh nhân phù hoàng điểm liên quan đến vùng hố trung tâm và có suy giảm thị lực. Hiện nay liệu pháp kháng VEGF đã nổi lên như một phương pháp điều trị đầy triển vọng cho bệnh VMĐTĐ. Có năm loại thuốc kháng VEGF trên thị trường hiện nay.

1.2.3.1. Pegaptanib (*Macugen, Eyetech, Inc., Palm Beach Gardens, FL*)

Pegaptanib là một phân tử acid ribonucleic có 28 điểm gắn chọn lọc với đồng phân VEGF-165 [79]. Thuốc là chế phẩm thương mại đầu tiên của nhóm thuốc này và được Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận trong việc điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già vào tháng 12 năm 2004, nhưng hiện nay không được sử dụng nữa do đã có nhiều thuốc kháng VEGF khác hiệu quả hơn.

1.2.3.2. Bevacizumab (*Avastin, Genentech, South San Francisco, CA*)

Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng gắn với tất cả các đồng phân của VEGF-A có trọng lượng phân tử lớn 149 kDa. Thuốc được FDA chấp thuận trong điều trị một số loại ung thư kết hợp với các phương pháp điều trị khác (như ung thư đại trực tràng di căn, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư vú di căn, ung thư tế bào thần kinh đệm và ung thư tế bào thận di căn). Bên cạnh đó, thuốc được các bác sĩ nhãn khoa trên toàn thế giới sử dụng rộng rãi trong điều trị các bệnh lý tân mạch ở mắt dù chưa được FDA phê duyệt. Việc tiêm nội nhãn Bevacizumab được đề xuất đầu tiên do cấu trúc phân tử của nó tương tự với Ranibizumab. Việc sử dụng rộng rãi là do chi phí của thuốc rẻ hơn 30

lần và hiệu quả theo dõi tương tự so với các chế phẩm kháng VEGF thương mại khác [80]. Tuy nhiên liều lý tưởng và hệ quả của liều Bevacizumab vẫn còn chưa được rõ. Hầu hết các nghiên cứu sử dụng liều 1,25mg. Mặc dù vẫn còn nhiều bàn cãi về liều, cho đến nay liều 1,25 mg Bevacizumab vẫn đang được xem như là liều chuẩn được sử dụng rộng rãi.

1.2.3.3. Ranibizumab (Lucentis, Genentech, South San Francisco, CA)

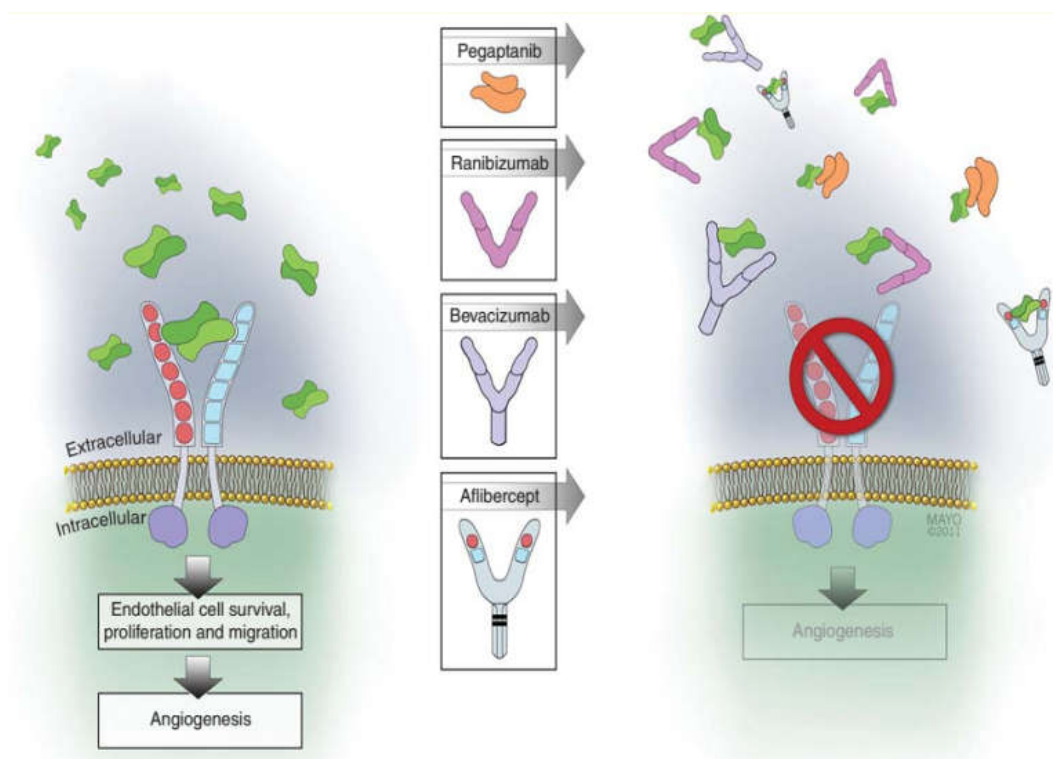
Ranibizumab là một đoạn kháng thể đơn dòng gắn với tất cả đồng phân VEGF-A. Ranibizumab là thuốc kháng VEGF đầu tiên được công nhận để tiêm nội nhãn trong điều trị phù hoàng điểm ĐTD. Ranibizumab nhỏ hơn so với kháng thể mẹ và có ái lực với VEGF cao từ 3 đến 6 lần so với Bevacizumab. Ranibizumab được FDA chấp thuận trong điều trị phù hoàng điểm ĐTD.

1.2.3.4. Aflibercept (Eylea, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY)

Aflibercept là một protein tổng hợp ở người gây sự kết hợp của các yếu tố gắn với phân tử tín hiệu của thụ thể VEGF và vùng Fc của phân tử immunoglobulin G (IgG). Thuốc có ái lực gắn với VEGF cao đáng kể so với Ranibizumab hay Bevacizumab và gắn với VEGF-A, VEGF-B, yếu tố phát triển nhau thai 1 và 2 [79],[81]. Aflibercept được FDA chấp thuận điều trị phù hoàng điểm ĐTD và gần đây cũng đã được mở rộng trong điều trị bệnh VMĐTD.

1.2.3.5. Conbercept (KH902; Chengdu Kanghong Biotech Co., Ltd., Sichuan, China)

Conbercept là một protein tổng hợp, gắn với thụ thể VEGFR-1, VEGFR-2 và phần Fc của IgG1 có ái lực với VEGF-A, VEGF-B, yếu tố phát triển nhau thai 1 và 2 với thời gian bán hủy dài nhất. Conbercept là thuốc mới nhất được thêm vào số lượng ngày càng gia tăng của các thuốc kháng VEGF sẵn có hiện nay. Hiện tại, thuốc có mặt tại Trung Quốc, nhưng chưa có chế phẩm thương mại ở Hoa Kỳ.



Hình 1.4. Cơ chế liên kết với VEGF của bốn loại thuốc kháng VEGF [82]

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ NỒNG ĐỘ VEGF NỘI NHÃN

1.3.1. Nồng độ VEGF nội nhãn ở người bình thường

Yếu tố VEGF là một phân tử gây hoạt hóa quá trình hình thành các mạch máu. Trong điều kiện sinh lý bình thường, yếu tố VEGF có chức năng hình thành các mạch máu mới, đảm nhận kích thích các tế bào nội mô mạch máu phát triển, tồn tại, đảm nhận chức năng của những thành phần biểu mô sắc tố võng mạc, mô thần kinh, mô đệm, mô mạch máu [65].

Nghiên cứu của Kim và cs (1999) nhận thấy VEGF, và những thụ thể của VEGF là VEGFR-1 và VEGFR-2 cấu thành hiện diện ở mô mạch máu của mắt người bình thường [83].

Nghiên cứu của Magali và cs ở Viện nghiên cứu nhãn khoa Schepens – Đại học Y khoa Harvard (2014) nhận thấy VEGF hiện diện ở hầu hết các mô của mắt như võng mạc, thể mi, kết mạc... [84] Võng mạc chứa nhiều tế bào

hiện diện VEGF, bao gồm những chu bào, tế bào hình sao ở lớp tế bào hạch, tế bào Muller và biểu mô sắc tố. Nhiều tế bào ở võng mạc cũng hiện diện những thụ thể của VEGF, VEGFR2, thụ thể tín hiệu nguyên phát cho VEGF, bao gồm nội mô mạch máu của võng mạc, hắc mạc và thể mi, tế bào Muller, và cả lớp tế bào cảm thụ quang học. Sự hiện diện đồng thời của cả tế bào nguồn và tế bào đích của VEGF đã cho thấy VEGF có thể ảnh hưởng lớn trong sự duy trì tính toàn vẹn của võng mạc và chức năng của võng mạc. Do đó vai trò sinh lý của VEGF nên được cân nhắc khi sử dụng những liệu pháp kháng VEGF.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã được tiến hành nhằm xác định nồng độ VEGF nội nhãn ở người bình thường không có bệnh lý mạch máu võng mạc. Kết quả cho thấy nồng độ VEGF nội nhãn ở người bình thường thấp hơn nhiều so với ở những bệnh nhân có bệnh lý mạch máu võng mạc.

Nghiên cứu của Osama Sawada và cs (2007) nhận thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch ở nhóm bệnh nhân bình thường, chỉ có đục thủy tinh thể, không có bệnh lý võng mạc, là từ 80 đến 218 pg/ml (146 ± 40 pg/ml), trong khi đó nồng độ VEGF ở nhóm bệnh nhân có bệnh VMĐTĐ tăng sinh là từ 146 đến 676 pg/ml (326 ± 125 pg/ml) [4].

Nghiên cứu của Mi In Roh và cs (2009) cho kết quả nồng độ VEGF trong thủy dịch ở nhóm bệnh nhân bình thường không có bệnh lý võng mạc là $97,2 \pm 46,0$ pg/ml, trong khi đó nồng độ VEGF ở nhóm bệnh nhân có bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ là $242,3 \pm 111,2$ pg/ml [85].

Nghiên cứu của Yan Ma và cs (2012) cho kết quả nồng độ VEGF trong dịch kính ở nhóm bệnh nhân không có bệnh lý võng mạc do ĐTĐ là $82,92 \pm 49,21$ pg/ml, trong khi đó nồng độ VEGF ở nhóm bệnh nhân có bệnh VMĐTĐ tăng sinh là $897,30 \pm 496,91$ pg/ml [86].

Nghiên cứu của Costagliolla và cs (2013) nhận thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch ở nhóm bệnh nhân đục thủy tinh thể không có bệnh lý võng mạc là

22,6 ± 16,1 pg/ml, trong khi đó nồng độ VEGF ở nhóm bệnh nhân có bệnh VMĐTĐ tăng sinh là 146,2 ± 38,71 pg/ml [3].

Như vậy trong điều kiện sinh lý bình thường, yếu tố VEGF có ở người bình thường với nồng độ thấp. Cho đến nay thống kê thu thập được theo các nghiên cứu trên thế giới thì nồng độ VEGF nội nhãn ở người bình thường trung bình có thể từ 0 đến 239 pg/ml (Bảng 1.1). Nồng độ VEGF nội nhãn có thể dao động khác nhau tùy theo từng loại mô, tùy từng loại kỹ thuật định lượng, tùy bộ đôi kháng thể, tùy sự pha loãng mẫu xét nghiệm, và tùy theo từng loại kit xét nghiệm của nhà sản xuất [87].

Bảng 1.1. Nồng độ VEGF nội nhân theo các nghiên cứu trên thế giới

Tác giả	Nồng độ VEGF ở người bình thường (pg/ml)	Nồng độ VEGF ở bệnh VMĐTĐ (pg/ml)
Patel và cs (2006) [88]	239 (17-380) (n=8)	957 (548-2832) (n=22)
Sawada và cs (2007) [4]	146±40 (n=7)	326±125 (n=18)
Mi In Roh và cs (2009) [85]	97,2±46,0 (n=11)	242,3±111,2 (n=17)
Futnasu và cs (2009) [7]	20,4 (15,6-69.6) (n=15)	1086,4 (15,6-3450) (n=13)
Funk và cs (2010) [89]	57,62±33,9 (n=10)	273,3±332 (n=10)
Yanma và cs (2012) [86]	82,92±49,21 (n=13)	897,3±496,91 (n=56)
Cheung và cs (2012) [90]	39,8 (25-81) (n=24)	1587,3 (119-3375) (n=27)
Costagliolla và cs (2013) [3]	22,6±16,1 (n=20)	146,2±38,71 (n=20)
Sonado và cs (2014) [91]	0±0 (n=12)	870,1±909,6 (n=15)
Min-Yen Hsu và cs (2014) [92]	14,4 (n=13)	740,1 (n=14)
Krizova và cs (2015) [93]	<31,2 (n=13)	192,7 (140,9-523,5) (n=16)
Soo Hyun Kwon và cs (2015) [94]	37,9±18,5 (n=54)	189,6±74,7 (n=104)

1.3.2. Nồng độ VEGF nội nhãn ở bệnh VMĐTĐ và ảnh hưởng của liệu pháp kháng VEGF nội nhãn

Nồng độ VEGF trong thủy dịch ở bệnh VMĐTĐ giảm đáng kể sau tiêm thuốc kháng VEGF nội nhãn nhờ đó gây thoái triển tân mạch võng mạc trong bệnh VMĐTĐ tăng sinh và giảm rò rỉ dịch trong phù hoàng điểm do ĐTĐ [85], [95],[96]. VEGF đóng vai trò chính quan trọng hàng đầu trong cơ chế sinh bệnh học của bệnh VMĐTĐ nên mục tiêu nhắm vào VEGF đã trở thành chiến lược điều trị trong phù hoàng điểm do ĐTĐ và bệnh VMĐTĐ tăng sinh.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã được tiến hành nhằm xác định nồng độ VEGF nội nhãn ở bệnh VMĐTĐ trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab. Kết quả cho thấy nồng độ VEGF nội nhãn ở bệnh VMĐTĐ giảm đáng kể sau tiêm Bevacizumab nội nhãn. Ở cả 2 nhóm bệnh VMĐTĐ có chỉ định tiêm Bevacizumab là phù hoàng điểm và bệnh VMĐTĐ tăng sinh, nồng độ VEGF sau tiêm đều giảm xuống rõ rệt so với trước tiêm.

Nghiên cứu của Mi In Roh và cs (2009) cho kết quả nồng độ VEGF trong thủy dịch ở mắt phù hoàng điểm do ĐTĐ sau tiêm nội nhãn Bevacizumab giảm gấp 10 lần so với trước tiêm [85]. Nghiên cứu của Funk và cs (2010) nhận thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch trên những mắt bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ sau tiêm giảm xuống gấp gần 20 lần so với trước tiêm nội nhãn Bevacizumab [89]. Nghiên cứu của Costagliola và cs (2013) cho thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch trên 20 mắt bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ giảm rõ rệt sau tiêm nội nhãn Bevacizumab [3].

Nghiên cứu của Osama Sawada và cs (2007) cho kết quả nồng độ VEGF trong thủy dịch ở mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh sau tiêm nội nhãn Bevacizumab 1 tuần giảm tối thiểu gấp 10 lần so với trước tiêm. Sawada nhận thấy Bevacizumab nội nhãn làm chặn tất cả VEGF tự do trong thủy dịch [4]. Bevacizumab được chỉ định trước mổ cắt dịch kính giúp làm giảm chảy máu

trong phẫu thuật ở bệnh VMĐTĐ tăng sinh [60]. Nghiên cứu của Cancarini và cs (2014) nhận thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch ở 33 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh giảm rõ rệt sau tiêm nội nhãn Bevacizumab [97]. Nghiên cứu của Suzuki và cs (2014) trên 200 mắt mổ cắt dịch kính do bệnh VMĐTĐ tăng sinh cho thấy nồng độ VEGF giảm đáng kể sau 3 ngày ở nhóm tiêm nội nhãn Bevacizumab so với nhóm không tiêm [98]. Kayako Matsuyama và cs (2009) nghiên cứu thấy nồng độ VEGF tự do trong thủy dịch giảm sau tiêm nội nhãn Bevacizumab 7 ngày [99]. Những kết quả nghiên cứu này đã đề xuất rằng VEGF bị chặn bởi Bevacizumab và gây giảm nồng độ VEGF tự do. Thậm chí ở thời điểm 8 tuần sau tiêm Bevacizumab, nồng độ VEGF vẫn ở mức thấp hơn đáng kể so với trước tiêm khi mà laser quang đông toàn võng mạc đã được làm [99].

Nghiên cứu của Kim và cs (2011) đã báo cáo tiêm nội nhãn Bevacizumab hiệu quả ở phù hoàng điểm do ĐTĐ dạng lan tỏa hơn là dạng bong võng mạc thanh dịch [30]. Moosang Kim và cs (2015) nhận thấy mức độ VEGF trong thủy dịch không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm phù hoàng điểm do ĐTĐ theo phân loại hình thái học trên OCT [100]. Tác giả Chen Wu và cs (2012) đã báo cáo phù hoàng điểm dạng nang đáp ứng tốt với Bevacizumab hơn dạng bong võng mạc thanh dịch [31]. Sinh bệnh học của phù hoàng điểm dạng bong võng mạc thanh dịch có liên quan với prostaglandin hoặc những cytokine gây viêm và VEGF, vì vậy Bevacizumab có hiệu quả ít hơn đối với dạng phù này bởi vì nó chỉ ức chế VEGF [32],[101]. Tác giả Shimura và cs (2008) đã báo cáo nếu thêm Triamcinolone để ức chế cả prostaglandin và những cytokine khác thì sẽ có kết quả điều trị tốt hơn chỉ điều trị kháng VEGF đối với dạng phù này [101].

Bảng 1.2. Nồng độ VEGF nội nhãn ở bệnh VMĐTĐ trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab theo các nghiên cứu trên thế giới

Tác giả	Nồng độ VEGF trước tiêm (pg/ml)	Nồng độ VEGF sau tiêm (pg/ml)
Sawada và cs (2007) [4]	326±125 (n=18)	< 31 (n=18)
Mi In Roh và cs (2009) [85]	242,3±111,2 (n=17)	27,1±35,4 (n=17)
Kayako Matsuyama và cs (2009) [99]	676,5 ± 186,7 (n=11)	7,1 ± 7,1 (n=9)
Funk và cs (2010) [89]	273,3±332 (n=10)	< 15 (n=10)
Foroghian và cs (2010) [102]	1044 (583-1505)	116 (50-182)
Jing Quian và cs (2011) [103]	138,6 (35-387,9) (n=24)	7,6 (0-29,2) (n=20)
Yanma và cs (2012) [86]	897,3±496,91 (n=56)	209,5±182,11 (n=56)

Hiệu quả điều trị của thuốc kháng VEGF là ngắn hạn nên việc điều trị lặp lại là cần thiết. Liệu trình điều trị lặp lại kéo dài như Bevacizumab có thể gây tăng những tác dụng phụ toàn thân và tại chỗ. Vì vậy việc tính toán xác định liều thuốc tối thiểu nhưng vẫn đảm bảo hiệu quả là thật sự cần thiết. Việc xác định liều lượng thuốc kháng VEGF dựa trên nồng độ yếu tố VEGF đã được nhiều tác giả trên thế giới đề cập đến.

Trong nghiên cứu của Yuzuru Sasamoto và cs (2012), 31% số mắt dùng liều 0,1 mg có mức nồng độ VEGF trong thủy dịch sau tiêm nội nhãn Bevacizumab thấp hơn ngưỡng phát hiện được, vì vậy liều thấp hơn nhiều vẫn có thể hiệu quả [5]. Việc xác định liều lượng thuốc Bevacizumab tiêm nội nhãn dựa vào nồng độ VEGF trong thủy dịch nên là khuyến cáo tối ưu nhất [5]. Hiệu quả của Bevacizumab là ngắn hạn, nồng độ VEGF sau tiêm giảm tạm thời, tân mạch tái phát sau tiêm nội nhãn từ 6–8 tuần, do đó cần thực hiện laser quang đông toàn võng mạc để duy trì nồng độ VEGF ở mức thấp [99]. Nghiên cứu của Miyake và cs (2010) nhận thấy nồng độ VEGF nội nhãn giảm ngay sau tiêm, kéo dài trong 4 tuần sau tiêm, và sau đó tăng trở lại có thể trở về như trước tiêm sau 8 tuần [104].

Nghiên cứu của Takayuki Hattori và cs (2010) nhằm đánh giá hiệu quả điều trị của liều Bevacizumab thấp hơn liều thông thường dựa trên nồng độ của VEGF trong dịch kính. Nghiên cứu cho thấy với liều 0,16 mg đem lại hiệu quả tương tự như liều chuẩn 1,25 mg khi làm giảm nồng độ VEGF trong dịch kính sau tiêm cũng như giảm tình trạng chảy máu trong phẫu thuật [6]. Trong nghiên cứu này, Takayuki tiếp cận phương pháp dò liều dựa trên nồng độ VEGF nội nhãn như sau [6]:

Kết quả nồng độ VEGF trong dịch kính đo được ở nhóm bệnh nhân trước tiêm Bevacizumab là từ 221 pg/l đến 7960 pg/l. Vì vậy tác giả tính liều Bevacizumab cần để chặn lại VEGF trong dịch kính ở nồng độ 10.000 pg/ml. Giả sử thể tích dịch kính là khoảng 4 ml, trọng lượng phân tử của VEGF là 38 kDa, như vậy tổng số VEGF hiện diện trong dịch kính tính được là $1,1 \times 10^{-12}$ mol. Bởi vì 1 phân tử Bevacizumab gắn kết được với 2 phân tử VEGF, trọng lượng phân tử của Bevacizumab là 150 kDa, nên tổng lượng Bevacizumab cần để chặn VEGF trong dịch kính tính ra được là 83 ng, đây là lượng thuốc tối thiểu.

Khi Bevacizumab được tiêm vào buồng dịch kính, thời gian bán hủy của thuốc được báo cáo là 4,32 ngày. Vì vậy khi tiêm 1,25 mg Bevacizumab vào buồng dịch kính, lượng thuốc trong dịch kính sẽ giảm xuống còn 76,29 ng sau $4,32 \times 14 = 60,48$ ngày. Kết quả là, để chặn được lượng VEGF trong dịch kính (10.000 pg/ml) trong thời gian 2 tháng, lượng thuốc 1,25 mg Bevacizumab tiêm vào buồng dịch kính được xem là cần thiết [6].

Khi tiêm nội nhãn Bevacizumab được sử dụng như liệu pháp hỗ trợ cho phẫu thuật cắt dịch kính, thuốc thường được tiêm cách khoảng 3 đến 14 ngày trước khi phẫu thuật. Vì vậy chỉ cần chặn VEGF trong khoảng thời gian từ 2 đến 4 tuần là đủ. Ở bệnh VMĐTĐ, với chỉ định điều trị chính có thể sẽ cần một liều lượng Bevacizumab cao hơn do mong đợi một hiệu quả trong thời gian kéo dài hơn. Trong khi đối với chỉ định điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật cắt dịch kính hoặc hỗ trợ laser quang đông võng mạc, chỉ cần liều thuốc cho kết quả mong đợi tạm thời ngắn hạn nhằm hỗ trợ giảm biến chứng xuất huyết trong phẫu thuật, giảm biến chứng phù hoàng điểm trong laser quang đông võng mạc hoặc giúp kiểm soát tình trạng tăng sinh, tình trạng co kéo võng mạc cho đến khi hiệu quả của laser xảy ra. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo nồng độ VEGF ở tất cả những mắt bệnh phù hoàng điểm và bệnh VMĐTĐ tăng sinh phân loại theo từng hình thái lâm sàng giảm rõ rệt sau tiêm nội nhãn Bevacizumab [4],[85],[86],[103].

Theo Takayuki (2010) có thể xác định chính xác được liều Bevacizumab dựa vào nồng độ VEGF trong dịch kính [6]. Tuy nhiên để đo nồng độ VEGF nội nhãn, việc lấy mẫu thủy dịch là dễ và an toàn hơn nhiều so với lấy mẫu dịch kính. Cũng đã có nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tương quan giữa nồng độ VEGF trong dịch kính và thủy dịch. Do vậy với cách tiếp cận này chúng ta có thể đưa ra được liều cụ thể riêng cho từng trường hợp lâm sàng nhằm đạt được hiệu quả điều trị tối ưu. Vấn đề này sẽ còn được tiếp tục nghiên cứu trong những nghiên cứu xa hơn.

1.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với đặc điểm lâm sàng của bệnh VMĐTĐ

Trong điều kiện sinh lý bình thường, võng mạc người bình thường chứa ít VEGF, tuy nhiên trong điều kiện bệnh lý, VEGF có thể tăng tiết gây ra bởi tình trạng thiếu oxy do những bệnh lý võng mạc thiếu máu như bệnh VMĐTĐ [89]. VEGF có tính hòa tan được do đó có thể đo được trong khoang thủy dịch như một dấu hiệu chỉ điểm cho sự tăng VEGF của võng mạc. Một số nghiên cứu đã được tiến hành để đo nồng độ VEGF trong thủy dịch như một phương tiện để tiên lượng nguy cơ phù hoàng điểm do ĐTĐ hay phù hoàng điểm dạng nang sau phẫu thuật ở bệnh nhân ĐTĐ [105]. Như một yếu tố tiên lượng bệnh, nghiên cứu đã cho thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch có tương quan với bề dày võng mạc trung tâm trên OCT tại thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật đục thủy tinh thể ở bệnh nhân ĐTĐ, gợi ý rằng nồng độ VEGF có thể có giá trị tiên lượng tình trạng phù hoàng điểm sau mổ đục thủy tinh thể ở bệnh nhân ĐTĐ [106].

VEGF là một yếu tố sinh mạch và gây thấm mạch do đó đóng vai trò quan trọng chủ chốt trong bệnh VMĐTĐ và phù hoàng điểm ĐTĐ. Nghiên cứu cho thấy tiêm VEGF vào buồng dịch kính ở động vật trưởng thành đã gây ra phù võng mạc kèm theo giãn mạch và tắc mạch [107]. Ngoài ra, VEGF còn được phát hiện ở những mẫu mô xuất tiết cứng dưới hoàng điểm ở những bệnh nhân phù hoàng điểm [108]. Nhiều nghiên cứu đã nhận thấy nồng độ VEGF tăng cao trong thủy dịch ở bệnh nhân VMĐTĐ tăng sinh và phù hoàng điểm ĐTĐ có ý nghĩa lâm sàng [85],[109],[110],[111].

Funatsu và cs (2002) nghiên cứu cắt ngang 54 mắt bệnh nhân ĐTĐ đã nhận thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch có tương quan đáng kể với mức độ nặng của phù hoàng điểm dựa trên kết quả soi đáy mắt và chụp mạch huỳnh quang [1]. Nghiên cứu đã báo cáo nồng độ VEGF trong thủy dịch tăng cao ở bệnh nhân phù hoàng điểm ĐTĐ và mức nồng độ VEGF thủy dịch có tương

quan với mức độ trầm trọng của tình trạng phù hoàng điểm theo mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm đánh giá dựa trên chụp mạch huỳnh quang [1].

Báo cáo của Sonado và cs (2014) và Kim và cs (2015) đều cho thấy VEGF không khác nhau giữa 3 loại hình thái học của phù hoàng điểm do đái tháo đường, chỉ có một số cytokine tiền viêm như IL6, IL8, yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu... có liên quan với hình thái học của phù hoàng điểm [91],[100]. Riêng báo cáo của Jin Young Kim và cộng sự (2014) cho thấy mặc dù nồng độ VEGF không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm phù lan tỏa, phù dạng nang và dạng kết hợp giữa phù dạng nang và dạng bong thanh dịch dưới võng mạc, nhưng nồng độ VEGF ở 3 nhóm bệnh này lại cao hơn so với ở nhóm bong thanh dịch dưới võng mạc [112]. Điều này có thể cần nhiều nghiên cứu thêm để làm rõ vì cơ chế bệnh sinh phức tạp còn chưa rõ ràng của bệnh có thể còn liên quan đến các cytokine khác.

Những nghiên cứu đã cho thấy không chỉ có sự liên quan giữa nồng độ yếu tố VEGF với tình trạng bệnh VMĐTĐ mà còn cho thấy mức độ giảm VEGF đáng kể sau điều trị thành công laser võng mạc trong bệnh VMĐTĐ tăng sinh. Việc tiêm VEGF vào khi có thể gây ra tình trạng võng mạc bệnh lý tương tự như bệnh VMĐTĐ và thậm chí có thể gây ra tân mạch mống mắt. Ngược lại, kháng VEGF có thể ngăn ngừa tân mạch mống mắt ở khi [22]. Kích thích chủ yếu cho sự phát triển các tân mạch là từ tình trạng thiếu máu cục bộ võng mạc thứ phát sau tắc nghẽn mạch máu. Việc giảm sự cung cấp oxy và dinh dưỡng đến võng mạc không được tưới máu có thể gây ra giải phóng các phân tử vận mạch vào trong dịch kính, bao gồm chủ yếu là VEGF. Trong điều kiện bình thường, có sự cân bằng giữa các yếu tố kích thích và ức chế hình thành tân mạch. Khi BVMĐTĐ tăng sinh xảy ra, sự cân bằng này nghiêng về phía các yếu tố kích thích tân mạch như một cố gắng để tăng cường cung cấp máu.

Nghiên cứu của Kayako Matsubara và cs (2011) nhận thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch ở mắt có tân mạch mống mắt cao hơn đáng kể so với mắt không có tân mạch mống mắt [95]. Nồng độ cao của VEGF trong thủy dịch tương quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ VEGF trong dịch kính, và nồng độ VEGF trong dịch kính có tương quan với mức độ nặng của bệnh VMĐTĐ và mức độ tiến triển của bệnh VMĐTĐ tăng sinh [2],[113].

Mối tương quan giữa nồng độ VEGF trong thủy dịch với những yếu tố khác của bệnh có thể góp phần giúp xác định liều lượng thuốc tiêm riêng cho từng trường hợp bệnh cụ thể. Hiểu biết tốt hơn về những yếu tố thay đổi trong từng bệnh nhân sẽ giúp có chiến lược điều trị tối ưu nhất [5]. Với việc sử dụng rộng rãi Bevacizumab trên toàn cầu, cần xác định nồng độ VEGF trong các mô khác nhau để cho khuyến cáo tin cậy tối ưu về liều lượng thuốc lý tưởng [114].

Nghiên cứu tại Việt Nam, cho đến thời điểm này, chỉ duy nhất nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu về nồng độ VEGF trong thủy dịch ở bệnh VMĐTĐ đã được công bố tại Tạp chí Nghiên cứu y học và đã có 2 báo cáo tại Hội nghị Nhãn khoa Châu Á – Thái Bình Dương lần thứ 33 (2018).

Ở báo cáo thứ nhất, nghiên cứu trên 30 mắt (20 bệnh nhân) mắc bệnh VMĐTĐ, nồng độ VEGF trong thủy dịch trước tiêm 1,25 mg Bevacizumab là $406,91 \pm 333,29$ pg/ml giảm ở thời điểm sau tiêm 1 tuần là $18,32 \pm 18,07$ pg/ml ($p < 0,001$). Nghiên cứu không thấy sự khác biệt giữa các hình thái khác nhau của bệnh VMĐTĐ là xuất huyết dịch kính, bong võng mạc co kéo do ĐTĐ hay là phù hoàng điểm do ĐTĐ ($p > 0,05$).

Tại báo cáo thứ 2, nghiên cứu trên 20 mắt (14 bệnh nhân) có phù hoàng điểm do ĐTĐ, nồng độ VEGF sau khi tiêm 1,25 mg Bevacizumab 1 tuần so với trước tiêm có giảm từ $464,88 \pm 383,02$ pg/ml xuống $20,29 \pm 19,29$ pg/ml ($p < 0,001$). Không có sự tương quan giữa nồng độ VEGF thủy dịch với tuổi,

thời gian mắc ĐTĐ, đường máu, HbAa1C, thời gian nhìn mờ, thị lực, bề dày võng mạc trung tâm, thể tích hoàng điểm ($p > 0,05$). Nghiên cứu nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ VEGF trước khi tiêm giữa hai nhóm có bệnh VMĐTĐ tăng sinh và không tăng sinh; giữa hai nhóm tăng huỳnh quang cao và tăng huỳnh quang thấp; nhưng không thấy sự khác biệt giữa các hình thái phù hoàng điểm do ĐTĐ trên OCT.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Mắt Đà Nẵng từ tháng 01 năm 2016 đến tháng 05 năm 2018.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

2.1.1.1. Nhóm bệnh

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh VMĐTĐ, có chỉ định tiêm Bevacizumab nội nhãn, đến khám tại Bệnh viện Mắt Đà Nẵng từ 1/2016 đến 5/2018.

- Bệnh nhân được khám và chẩn đoán xác định là bệnh VMĐTĐ có chỉ định tiêm Bevacizumab nội nhãn gồm:

- + Phù hoàng điểm ĐTĐ có ý nghĩa lâm sàng.
- + Bệnh VMĐTĐ tăng sinh.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.1.2. Nhóm chứng

- Các bệnh nhân mổ đục thủy tinh thể, không có bệnh VMĐTĐ hay bệnh lý khác ở mắt.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có tiền sử bệnh tim mạch hay đột quy, dị ứng với Bevacizumab.
- Bệnh nhân có nhiễm trùng cấp tính tại mắt, có bệnh lý khác kèm theo tại mắt.

- Bệnh nhân có tân mạch mống mắt hay glôcôm tân mạch.
- Bệnh nhân đã tiêm các thuốc nội nhãn như Triamcinolone, thuốc ức chế VEGF, đã laser võng mạc, đã phẫu thuật nội nhãn trong vòng 3 tháng trước khi nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả lâm sàng có nhóm chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức so sánh 2 giá trị trung bình:

$$n = Z_{(\alpha,\beta)}^2 \frac{\partial_1^2 + \partial_2^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Trong đó $Z_{(\alpha,\beta)}$ là hệ số tin cậy ở mức độ xác suất $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,1$.

* Nhóm bệnh:

∂_1 : độ lệch chuẩn nồng độ VEGF trước tiêm.

∂_2 : độ lệch chuẩn nồng độ VEGF sau tiêm.

μ_1 : giá trị trung bình nồng độ VEGF trước tiêm.

μ_2 : giá trị trung bình nồng độ VEGF sau tiêm.

Theo báo cáo của Carcarini và cs (2014), nồng độ VEGF trước tiêm ở nhóm bệnh = $180,4 \pm 45,8$ pg/ml, nồng độ VEGF sau tiêm ở nhóm bệnh = $95,8 \pm 23,6$ pg/ml [97]. Thay các giá trị vào công thức trên, tính ra cỡ mẫu nghiên cứu nhóm bệnh $n = 41$ mắt.

Nghiên cứu chọn 60 mắt của 38 bệnh nhân với đủ tiêu chuẩn lựa chọn đưa vào nghiên cứu.

* Nhóm chứng:

∂_1 : độ lệch chuẩn nồng độ VEGF ở nhóm bệnh.

∂_2 : độ lệch chuẩn nồng độ VEGF ở nhóm chứng.

μ_1 : giá trị trung bình nồng độ VEGF ở nhóm bệnh.

μ_2 : giá trị trung bình nồng độ VEGF ở nhóm chứng.

Theo báo cáo của Carcarini và cs (2014), nồng độ VEGF ở nhóm bệnh = $180,4 \pm 45,8$ pg/ml, nồng độ VEGF ở nhóm chứng = $16,3 \pm 8,7$ pg/ml [97]. Thay các giá trị vào công thức trên, tính ra cỡ mẫu nghiên cứu nhóm chứng $n = 9$ mắt

Nghiên cứu chọn 15 mắt của 15 bệnh nhân với đủ tiêu chuẩn lựa chọn đưa vào nghiên cứu.

Cách lấy mẫu: Tất cả những bệnh nhân thỏa mãn điều kiện trên và lấy lần lượt đủ số lượng.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Bảng đo thị lực Snellen có quy đổi sang logMAR, bộ kính thử.
- Nhãn áp kế Maclakov với quả cân 10g.
- Sinh hiển vi khám bệnh Topcon.
- Kính Volk 90D, Volk 78D.
- Kính soi đáy mắt đảo ngược Schepens.
- Máy OCT: Topcon 3D OCT 1000.
- Máy siêu âm B.
- Máy chụp mạch huỳnh quang, thuốc Fluorescine 20%.
- Thuốc nhỏ dẫn đồng tử Mydrin-P.
- Thuốc nhỏ tê tại chỗ Alcain 1%.
- Thuốc sát trùng mắt Povidine 5%.
- Thuốc tiêm nội nhãn Bevacizumab (Avastin, Genentech, Inc.).
- Thuốc nhỏ mắt Viagamox.
- Dụng cụ vành mi.
- Bơm tiêm 1 ml, kim tiêm 30G.
- Băng, băng mắt, tấm bông vô trùng.
- Ống Eppendorf chứa mẫu bệnh phẩm thủy dịch.
- Hóa chất xét nghiệm: Quantikine Human VEGF ELISA Kit, mã số DVE00, hãng R&D System Inc, Minneapolis, Minneosta, USA.

2.2.4. Quy trình nghiên cứu

2.2.4.1. Khám bệnh nhân trước tiêm

- *Hỏi bệnh:* sau khi lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi tiến hành hỏi bệnh nhằm thu thập các thông tin sau

- + Tuổi.
- + Thời gian mắc bệnh đái tháo đường.
- + Tình hình điều trị đái tháo đường.
- + Thời điểm phát hiện bệnh VMĐTĐ.
- + Thời gian giảm thị lực.
- + Tiền sử laser võng mạc và những điều trị khác trước đó.

- *Khám và điều trị nội khoa, nội tiết:* Tất cả các bệnh nhân đều được gửi đi khám chuyên khoa Nội tiết và Nội khoa để xác định:

- + Bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường.
- + Loại đái tháo đường.
- + Glucose huyết lúc đói.
- + Nồng độ HbA1C.
- + Chức năng thận.
- + Huyết áp.
- + Tình trạng toàn thân.

- *Khám lâm sàng và cận lâm sàng*

+ Thử thị lực có chỉnh kính tối đa theo bảng thị lực Snellen, quy đổi sang thị lực Logmar.

+ Đo nhãn áp bằng nhãn áp kế Maclakov.

+ Khám bán phần trước bằng máy sinh hiển vi để đánh giá tình trạng mắt, phát hiện các tổn thương phối hợp kèm theo: đục thể thủy tinh, tân mạch mống mắt.

+ Khám bán phần sau bằng kính soi đáy mắt đảo ngược Schepens, máy sinh hiển vi và kính soi đáy mắt Volk 90D hoặc 78D, đánh giá tình trạng dịch kính võng mạc: Phát hiện bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ và bệnh VMĐTĐ tăng sinh

- *Các triệu chứng của bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ:*

+ Thị lực giảm nhiều hay ít.

+ Bệnh lý có thể ở 1 hoặc 2 mắt.

+ Theo tiêu chuẩn của ETDRS đã định nghĩa phù hoàng điểm có ý nghĩa lâm sàng khi có phù hoàng điểm với một trong các đặc điểm sau: (1) võng mạc dày lên trong vòng 500 μm từ điểm trung tâm; (2) xuất tiết cứng trong vòng 500 μm từ điểm trung tâm kết hợp với dày võng mạc kế cận; (3) vùng võng mạc dày lên có kích thước ≥ 1 đường kính đĩa thị, cách trung tâm trong vòng 1 đường kính đĩa thị [29].

+ Sau đó, kết hợp với chụp mạch huỳnh quang và OCT để đánh giá mức độ, phân loại hình thái phù hoàng điểm và các tổn thương phối hợp.

- *Các triệu chứng của bệnh VMĐTĐ tăng sinh:*

+ Thị lực giảm nhiều hay ít hay chưa có giảm thị lực.

+ Bệnh lý có thể ở 1 hoặc 2 mắt.

+ Khám đáy mắt: võng mạc có nhiều xuất huyết, xuất tiết, vi phình mạch, biến đổi khẩu kính mạch máu võng mạc, nốt xuất tiết dạng bông, tân mạch võng mạc hay gai thị.

+ Chụp mạch huỳnh quang: nhiều vi phình mạch, xuất huyết và xuất tiết trên võng mạc, khẩu kính mạch máu võng mạc thay đổi, vùng võng mạc tăng huỳnh quang do phù, vùng võng mạc thiếu máu, tân mạch võng mạc hay gai thị.

+ Các triệu chứng lâm sàng của VMĐTĐ tăng sinh nặng: Bệnh nhân bị bệnh VMĐTĐ, có xuất huyết dịch kính, tăng sinh xơ mạch tiến triển, bong võng mạc co kéo.

- Xuất huyết dịch kính

+ Giảm thị lực đột ngột.

+ Khám đáy mắt thấy máu trong dịch kính. Nếu xuất huyết dịch kính nhiều, ánh đồng tử tối, không thể soi thấy đáy mắt.

+ Khám cận lâm sàng

• Siêu âm: Màng tăng âm di động trong dịch kính.

• Chụp mạch huỳnh quang: hình ảnh tăng huỳnh quang mạnh từ các tân mạch võng mạc hay gai thị qua những vùng không bị máu che lấp.

- Tăng sinh xơ mạch tiền triển

+ Giảm thị lực nhiều hay ít.

+ Khám đáy mắt có màng xơ mạch phát triển dọc theo các mạch máu, hay gặp nhất ở cung mạch thái dương, làm biến đổi hình dạng, đường đi các mạch máu võng mạc, biến dạng vùng hoàng điểm.

- Bong võng mạc co kéo

+ Khám đáy mắt: Võng mạc bị tách ra khỏi lớp biểu mô sắc tố do các màng xơ mạch co kéo.

+ Siêu âm: Võng mạc bong thấp có thể được xác định rõ bằng siêu âm với một màng tăng phản âm, không di động, bám dính chặt với đĩa thị, kèm theo các màng xơ tăng âm dính vào vùng võng mạc bong.

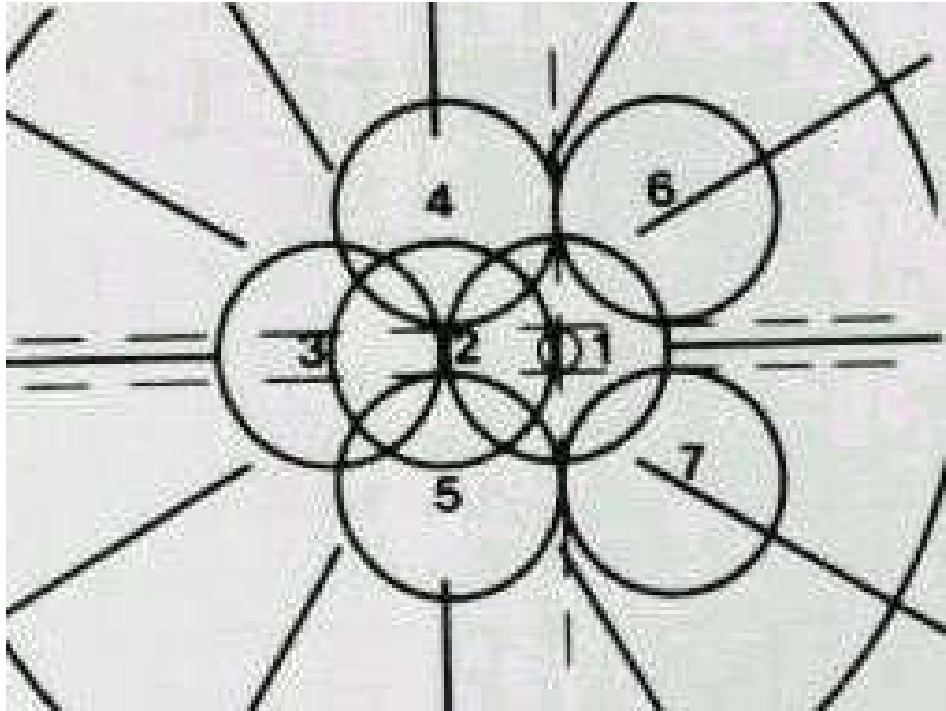
- *Chụp ảnh màu võng mạc theo 7 trường tiêu chuẩn của ETDRS [115]:*

+ Vùng 1: Có trung tâm là gai thị.

+ Vùng 2: Có trung tâm là hoàng điểm.

+ Vùng 3: Phía thái dương của hoàng điểm.

+ Vùng 4, 5, 6, 7: là vùng tiếp tuyến với các đường ngang đi qua bờ trên và bờ dưới gai thị và đường thẳng đứng đi qua giữa gai thị.



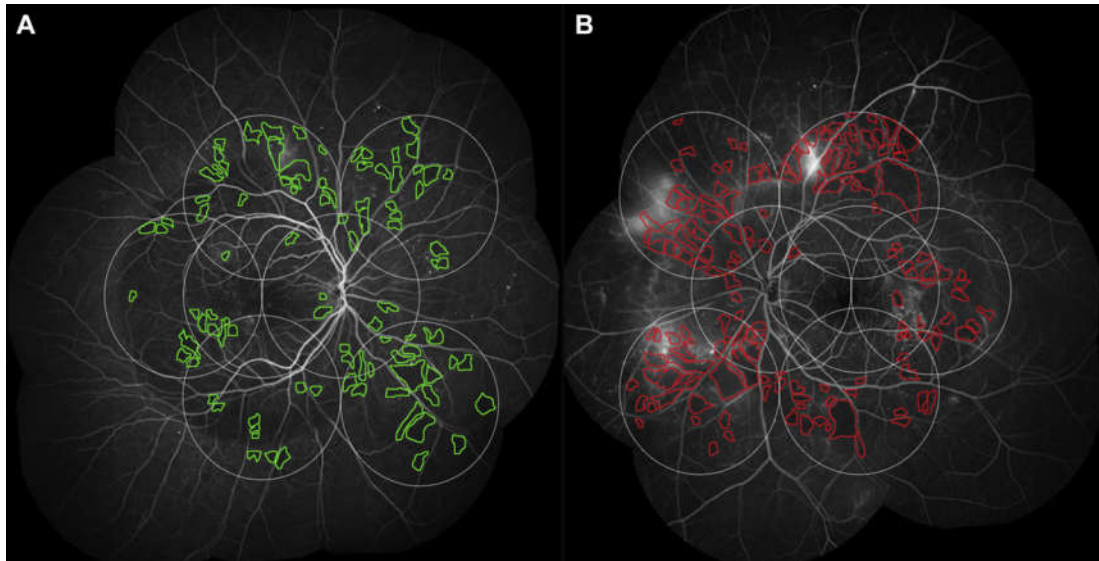
Hình 2.1. Phân bố 7 vùng võng mạc tiêu chuẩn theo ETDRS [115]

- *Chụp mạch huỳnh quang:*

Chẩn đoán xác định vùng thiếu máu, tân mạch võng mạc và tân mạch gai thị, mức độ thiếu máu võng mạc, mức độ và vị trí tân mạch, tình trạng hoàng điểm phối hợp.

+ Xác định mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm.

+ Xác định diện tích vùng võng mạc thiếu máu, diện tích vùng tân mạch võng mạc và gai thị nhờ chức năng đo diện tích vùng của phần mềm Adobe. Hình ảnh chụp được trên máy CMHQ được chuyển vào phần mềm Adobe. Tổng diện tích vùng võng mạc thiếu máu, vùng tân mạch võng mạc và gai thị trong 7 trường tiêu chuẩn của ETDRS được tính theo đơn vị pixel, sau đó được quy đổi sang diện tích đĩa thị [94].



Hình 2.2. Đại diện 7 vùng tiêu chuẩn trên chụp mạch huỳnh quang theo Kwon và cs (2015) [94]

A - Mắt bệnh VMĐTĐ không tăng sinh. B - Mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh. 7 vùng tiêu chuẩn được khoanh vùng bằng viền giới hạn màu trắng. Những vùng thiếu máu được khoanh vùng bằng viền giới hạn màu xanh và màu đỏ. Mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh (B) có vùng thiếu máu rộng hơn mắt bệnh VMĐTĐ không tăng sinh (A)

- *Chụp OCT:*

+ Dùng chương trình 3D scan, Radial scan, để đánh giá độ dày võng mạc trung tâm hoàng điểm, thể tích hoàng điểm và hình thái phù hoàng điểm. Bản đồ võng mạc đường kính 6 mm quanh trung tâm chia thành 9 vùng với dữ liệu đi kèm.

+ Định lượng mức độ phù hoàng điểm bằng chỉ số độ dày võng mạc trung tâm đường kính 1 mm trung tâm hoàng điểm, thể tích hoàng điểm.

+ Xác định hình thái phù hoàng điểm [100].

- *Siêu âm mắt:* đánh giá tình trạng tổn thương dịch kính võng mạc gồm bong dịch kính sau, xuất huyết dịch kính, tăng sinh xơ, bong võng mạc co kéo.

2.2.4.2. Quy trình lấy mẫu bệnh phẩm thủy dịch

- Thời điểm lấy bệnh phẩm:

+ Nhóm bệnh

- Trước khi bắt đầu tiến hành tiêm nội nhãn Bevacizumab.
- Sau khi tiêm nội nhãn Bevacizumab 1 tuần.

+ Nhóm chứng: Ngay trước khi tiến hành phẫu thuật đục thủy tinh thể (Phẫu thuật Phaco).

- Quy trình lấy mẫu:

+ Giải thích cho bệnh nhân.

+ Nhỏ thuốc tê bề mặt nhãn cầu bằng Alcain 1 %.

+ Sát trùng mắt bằng dung dịch Povidine 5 %.

+ Đặt vành mi.

+ Dùng bơm tiêm 1 ml và kim tiêm 30 G chọc tiền phòng rút ra 0,1 – 0,2 ml thủy dịch không pha loãng. Mẫu thủy dịch được chứa trong ống eppendorf và được bảo quản ở ngăn đông lạnh -80°C cho đến khi được phân tích.

+ Trước và sau thủ thuật dùng kháng sinh nhỏ mắt Vigamox 1 tuần.

2.2.4.3. Quy trình tiêm nội nhãn Bevacizumab

- Giải thích cho bệnh nhân.

- Nhỏ thuốc tê bề mặt nhãn cầu bằng Alcain 1%.

- Sát trùng mắt bằng dung dịch Povidine 5%.

- Đặt vành mi.

- Dùng bơm tiêm 1 ml và kim tiêm 30 G tiêm 1,25 mg/ 0,1ml Bevacizumab (Avastin) vào buồng dịch kính qua pars plana cách rìa từ 3,5 – 4 mm, dùng tăm bông vô trùng ấn nhẹ lên chỗ tiêm để tránh trào ngược.

- Lấy vành mi, nhỏ thuốc kháng sinh, băng mắt.

- Trước và sau thủ thuật dùng kháng sinh nhỏ mắt Vigamox 1 tuần.



Hình 2.3. Hình minh họa tiêm nội nhãn Bevacizumab [10]

Theo dõi bệnh nhân:

- Bệnh nhân được theo dõi ngay sau tiêm.
- Khám đánh giá các triệu chứng liên quan đến mũi tiêm: đau, chảy nước mắt, xuất huyết kết mạc, chàm thủy tinh thể, tắc mạch võng mạc, xuất huyết dịch kính, bong võng mạc, viêm nội nhãn.
- Ghi nhận các biến chứng toàn thân có thể xảy ra.

2.2.4.4. Định lượng nồng độ yếu tố VEGF trong thủy dịch

- Nguyên lý

Định lượng VEGF sử dụng kỹ thuật miễn dịch ELISA sandwich. Kháng thể đơn dòng đặc hiệu với VEGF của người được gắn lên pha rắn. Bất kỳ phân tử VEGF nào có trong mẫu chuẩn và mẫu thử sẽ gắn lên kháng thể đơn dòng trên pha rắn. Sau bước rửa, mọi thành phần không liên kết sẽ được loại bỏ. Kháng thể đa dòng gắn men đặc hiệu với VEGF được thêm vào giếng. Sau khi rửa sạch các thành phần không liên kết, cơ chất tạo màu được thêm vào. Dung dịch acid sulfuric được thêm vào để dừng phản ứng tạo màu của enzym và cơ chất. Cường độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ VEGF có trong mẫu.

- Hóa chất

- + Hóa chất xét nghiệm: Quantikine Human VEGF ELISA Kit, mã số DVE00, hãng R&D System Inc, Minneapolis, Minnesota, USA.
- + Hóa chất kiểm tra chất lượng: Quantikine Immunoassay Control, mã

số QC01-1, hãng R&D System Inc, Minneapolis, Minnesota, USA.

- Kiểm tra chất lượng
- + Hóa chất: bảo quản từ 2-8 độ C đến hết hạn sử dụng nếu chưa mở nắp; nếu đã mở nắp thì chỉ bảo quản được trong 30 ngày.
- + Bệnh phẩm: Mẫu thủy dịch được đựng trong ống eppendorf lưu trữ ở -80°C.
- + Nội kiểm: 3 mức với hóa chất nội kiểm của R&D SYSTEMS.
- Cơ sở xét nghiệm: Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Phụ Sản Nhi Đà Nẵng. (Có ban hành Quy trình xét nghiệm định lượng VEGF đính kèm theo ở Phụ lục 4).

2.2.5. Các biến số nghiên cứu và tiêu chí đánh giá

2.2.5.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

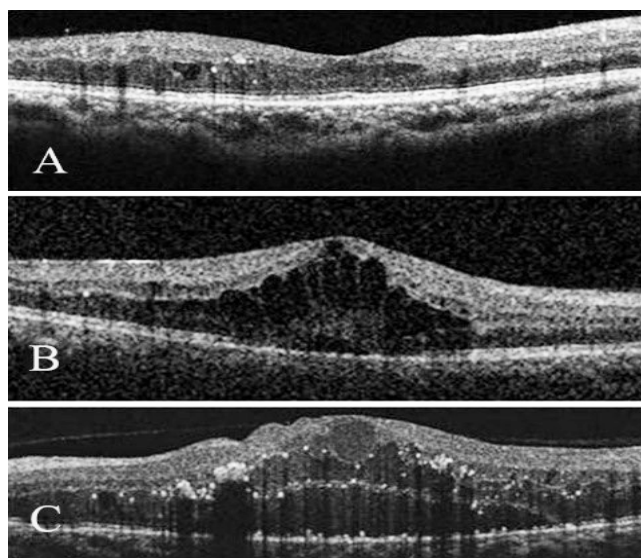
** Đánh giá đặc điểm bệnh nhân theo tình trạng toàn thân*

Chúng tôi đánh giá các yếu tố sau:

- Tuổi bệnh nhân: chia làm 3 nhóm
 - + Nhóm 1: < 40 tuổi.
 - + Nhóm 2: 40- 60 tuổi.
 - + Nhóm 3: >60 tuổi.
- Giới: nam hoặc nữ
- Loại ĐTĐ
 - + Loại 1 (phụ thuộc insulin)
 - + Loại 2 (không phụ thuộc insulin)
- Thời gian mắc bệnh đái tháo đường: được đánh giá theo các nhóm
 - + Dưới 5 năm.
 - + Từ 5 năm đến bằng 10 năm
 - + Từ 10 năm đến bằng 15 năm.
 - + Trên 15 năm.

- Glucose huyết lúc đói: được chia thành 3 mức độ:
 - + Mức 1: Đường huyết được kiểm soát tốt: ≤ 7 mmol/l
 - + Mức 2: Đường huyết được kiểm soát trung bình: 7 – 10 mmol/l.
 - + Mức 3: Đường huyết được kiểm soát kém: > 10 mmol/l.
- Nồng độ HbA1C : được chia thành 2 mức độ:
 - + Mức 1: Điều chỉnh đường máu tốt: ≤ 7 %
 - + Mức 2: Điều chỉnh đường máu kém: $>7\%$
- * *Đánh giá đặc điểm bệnh nhân theo các tổn thương tại mắt*
- Thị lực: Dựa theo phân loại các mức độ thị lực của tổ chức Y tế thế giới
- WHO (1999) chúng tôi chia các mức độ thị lực thành 4 nhóm như sau:
 - + Thị lực tốt: $> 7/10$ (20/30)
 - + Thị lực khá: 4/10 (20/50) – 7/10 (20/30)
 - + Thị lực kém: ĐNT $\geq 3m$ – 3/10 (20/70)
 - + Gàn mù: ĐNT $<3m$ (20/400)
- Tiền sử laser võng mạc: được chia thành 2 nhóm [116],[117].
 - + Có laser võng mạc: Bệnh nhân đã được điều trị bằng laser quang đông võng mạc trước đó. Khám lâm sàng thấy sẹo laser rải rác bề mặt võng mạc.
 - + Không laser võng mạc: Bệnh nhân không được điều trị bằng laser quang đông võng mạc trước đó. Khám lâm sàng không thấy sẹo laser võng mạc.
- Tình trạng bong dịch kính sau: được chia thành 4 nhóm [118],[119],[120],[121].
 - + Độ 0: Không có bong dịch kính sau.
 - + Độ 1: Bong dịch kính sau từng phần kèm dày màng dịch kính sau.
 - + Độ 2: Bong dịch kính sau từng phần không kèm dày màng dịch kính sau.
 - + Độ 3: Bong dịch kính sau hoàn toàn.
- Tình trạng bệnh VMĐTĐ: được chia thành 2 nhóm theo phân độ bệnh VMĐTĐ [122].

- + VMĐTĐ không tăng sinh: Chưa có tân mạch võng mạc/gai thị
- + VMĐTĐ tăng sinh: Có tân mạch võng mạc/gai thị hoặc xuất huyết dịch kính hoặc trước võng mạc, hoặc tăng sinh xơ hoặc bong võng mạc co kéo.
- Tình trạng phù hoàng điểm: được chia thành 2 nhóm [29].
 - + Không phù hoàng điểm: Không có phù hoàng điểm có ý nghĩa lâm sàng theo tiêu chuẩn của ETDRS, độ dày võng mạc trung tâm $\leq 250 \mu\text{m}$.
 - + Phù hoàng điểm: Phù hoàng điểm có ý nghĩa lâm sàng theo tiêu chuẩn của ETDRS, độ dày võng mạc trung tâm $> 250 \mu\text{m}$.
- Tình trạng tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm: được chia thành 2 nhóm [7],[9].
 - + Mức độ tăng huỳnh quang thấp: Rò rỉ huỳnh quang ít ở thì trễ vùng hoàng điểm.
 - + Mức độ tăng huỳnh quang cao: Rò rỉ huỳnh quang nhiều không rõ bờ, lan rộng vùng hoàng điểm.
- Phân loại hình thái học phù hoàng điểm: được chia thành 3 nhóm [100]:



Hình 2.4. Hình thái phù hoàng điểm

A-Phù hoàng điểm lan toả, B-Phù hoàng điểm dạng nang, C-Bong thanh dịch dưới võng mạc hoàng điểm [100]

+ Nhóm phù hoàng điểm dạng nang: Hình ảnh các hốc dạng nang giảm phản xạ ánh sáng giữa các vách ngăn tăng phản xạ ánh sáng trong võng mạc vùng hoàng điểm. Tăng chiều dày mô võng mạc.

+ Nhóm bong thanh dịch dưới võng mạc hoàng điểm: Hình ảnh một khoang đồng nhất giảm phản xạ ánh sáng giữa lớp võng mạc và lớp biểu mô sắc tố võng mạc.

Nếu phù hoàng điểm lan tỏa xảy ra kèm phù hoàng điểm dạng nang hoặc bong thanh dịch dưới võng mạc hoàng điểm thì phân loại sẽ là dạng phù hoàng điểm dạng nang hoặc bong thanh dịch dưới võng mạc hoàng điểm.

Nếu cả 3 dạng trên đều cùng xuất hiện thì phân loại sẽ là dạng bong thanh dịch dưới võng mạc hoàng điểm.

- Tình trạng xuất huyết dịch kính: được chia thành 4 nhóm theo phân độ của DRVS [123]:

+ Độ 0: Không có xuất huyết dịch kính.

+ Độ 1: Xuất huyết dịch kính nhẹ, có thể soi rõ chi tiết đáy mắt.

+ Độ 2: Xuất huyết dịch kính trung bình, có thể soi được đáy mắt nhưng không rõ chi tiết.

+ Độ 3: Xuất huyết dịch kính nặng, không thể soi được đáy mắt.

- Tình trạng tăng sinh xơ: được chia thành 4 nhóm [96],[124]:

+ Độ 0: Không có tăng sinh xơ.

+ Độ 1: Có rất ít màng xơ trước võng mạc nhẹ, có thể giống như màng trước võng mạc.

+ Độ 2: Có màng xơ trước võng mạc rõ ràng màu trắng nhô nhẹ vào buồng dịch kính.

+ Độ 3: Có màng xơ trước võng mạc rõ ràng màu trắng nhô nhiều hẳn vào buồng dịch kính.

- Tình trạng bong võng mạc co kéo: được chia thành 2 nhóm [103],[116].

- + Không bong võng mạc co kéo.
- + Có bong võng mạc co kéo.
- Tình trạng tăng sinh võng mạc: được chia thành 2 nhóm [2],[8],[116],[117]:
 - + Tiến triển: Hiện diện những tân mạch là những mao mạch trước võng mạc nhiều nhánh có tưới máu.
 - + Không tiến triển: Tăng sinh võng mạc đã thoái triển hoàn toàn hoặc chỉ có những mạch xơ không có tưới máu hoặc mô xơ hiện diện.

2.2.5.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm chứng và nhóm bệnh

- Nồng độ VEGF ở nhóm chứng: Trung bình \pm SD
- Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh: Trung bình \pm SD
- + Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân nhóm bệnh:
 - Phù hoàng điểm do ĐTĐ.
 - VMĐTĐ tăng sinh.
- + Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân độ bệnh VMĐTĐ.
- + Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng laser võng mạc.
- Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh phù hoàng điểm:

Trung bình \pm SD

 - + Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm.
 - + Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân loại hình thái học phù hoàng điểm.
 - Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh:

Trung bình \pm SD

 - + Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo mức độ xuất huyết dịch kính.
 - + Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng bong võng mạc co kéo.
 - + Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng tăng sinh xơ.
 - + Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng tăng sinh võng mạc.

2.2.5.3. *Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng*

- Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh:
 - + Tuổi; Đường máu; HbA1C; Thời gian mắc ĐTĐ; Thị lực.
 - + Mức độ bệnh võng mạc do đái tháo đường.
 - + Tình trạng laser võng mạc.
 - + Tình trạng bong dịch kính sau
- Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ:
 - + Độ dày võng mạc trung tâm.
 - + Thể tích hoàng điểm.
 - + Diện tích vùng thiếu máu.
 - + Mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm.
 - + Phân loại hình thái học phù hoàng điểm.
- Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh:
 - + Diện tích vùng thiếu máu.
 - + Diện tích vùng tân mạch.
 - + Mức độ xuất huyết dịch kính.
 - + Mức độ tăng sinh xơ.
 - + Tình trạng bong võng mạc co kéo.
 - + Tình trạng tăng sinh võng mạc.

2.2.5.4. *Biến chứng*

- Biến chứng tại mắt:
 - + Nhẹ: Đau; Chảy nước mắt; Xuất huyết kết mạc.
 - + Nặng: Chạm thủy tinh thể; Tắc mạch võng mạc; Xuất huyết dịch kính; Bong võng mạc; Viêm nội nhãn.
- Biến chứng toàn thân:
 - + Tăng huyết áp.
 - + Đột quy.

2.2.6. Xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập, lưu trữ bằng phần mềm Excel 2016 và được xử lý theo các phép toán thống kê y học bằng phần mềm SPSS 20.0.

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn, tỷ lệ %.

Kiểm định dấu hạng Wilcoxon được sử dụng để so sánh nồng độ yếu tố VEGF trong thủy dịch trước và sau tiêm Bevacizumab.

Kiểm định Mann-Whitney và kiểm định Kruskal-Wallis được sử dụng để so sánh nồng độ yếu tố VEGF trong thủy dịch giữa các nhóm nghiên cứu.

Hệ số tương quan Spearman được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa nồng độ yếu tố VEGF trong thủy dịch với các thông số lâm sàng trong nhóm nghiên cứu.

$P < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

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

- Nghiên cứu được sự chấp nhận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học trường Đại học Y Hà Nội, của Ban giám đốc, Hội đồng khoa học của Bệnh viện Mắt Đà Nẵng.

- Tất cả các bệnh nhân và người nhà bệnh nhân đều được giải thích, tư vấn kỹ về bệnh, hướng điều trị, tác dụng không mong muốn có thể gặp, mục đích của nghiên cứu. Chỉ đưa vào danh sách những bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu. Các trường hợp không đồng ý tham gia nghiên cứu không bị phân biệt đối xử.

- Đối tượng nghiên cứu có thể từ chối tham gia nghiên cứu ở bất cứ giai đoạn nào trong quá trình nghiên cứu.

- Tất cả bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu đều được quyền điều trị và theo dõi.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được thực hiện trên 75 mắt của 53 bệnh nhân, trong đó gồm 60 mắt của 38 bệnh nhân nhóm bệnh và 15 mắt của 15 bệnh nhân nhóm chứng.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi ở nhóm bệnh và nhóm chứng

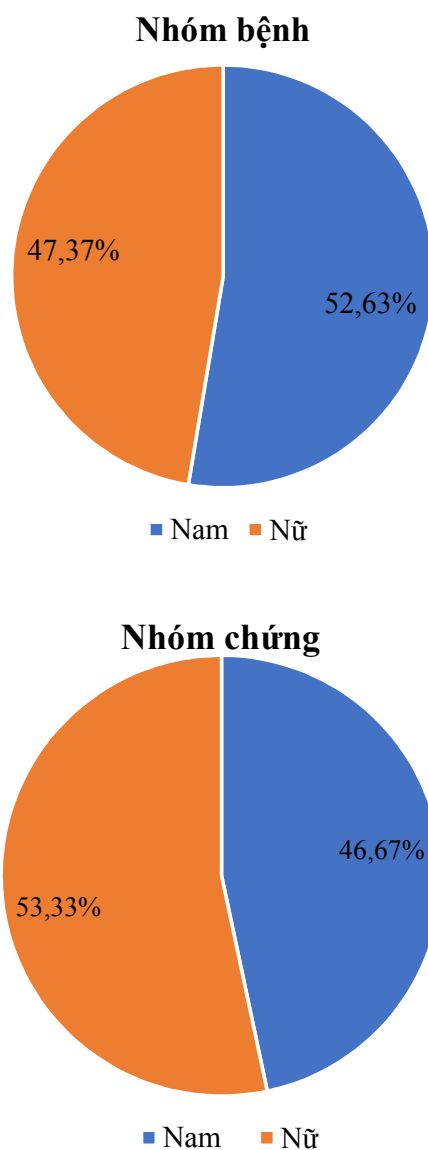
Tuổi	Nhóm bệnh		Nhóm chứng	
	n	%	n	%
< 40	1	2,63	0	0,00
40 – 60	29	76,32	10	66,67
> 60	8	21,05	5	33,33
Tổng số	38	100,0	15	100,0
Tuổi trung bình	53,97 ± 7,87		57,40 ± 9,49	
p	0,458			

Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $53,97 \pm 7,87$, bệnh nhân tuổi cao nhất là 70 tuổi, thấp nhất là 33 tuổi. Có 1 bệnh nhân (2,63%) dưới 40 tuổi, 29 bệnh nhân (76,32%) trong độ tuổi từ 40 - 60 tuổi, 8 bệnh nhân (21,05%) trên 60 tuổi.

Tuổi trung bình của nhóm chứng là $57,40 \pm 9,49$, bệnh nhân tuổi cao nhất là 79, thấp nhất là 45 tuổi. Có 10 bệnh nhân (66,67%) trong độ tuổi từ 40 - 60 tuổi, 5 bệnh nhân trên 60 tuổi (chiếm 33,33%).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p=0,458$).

3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới



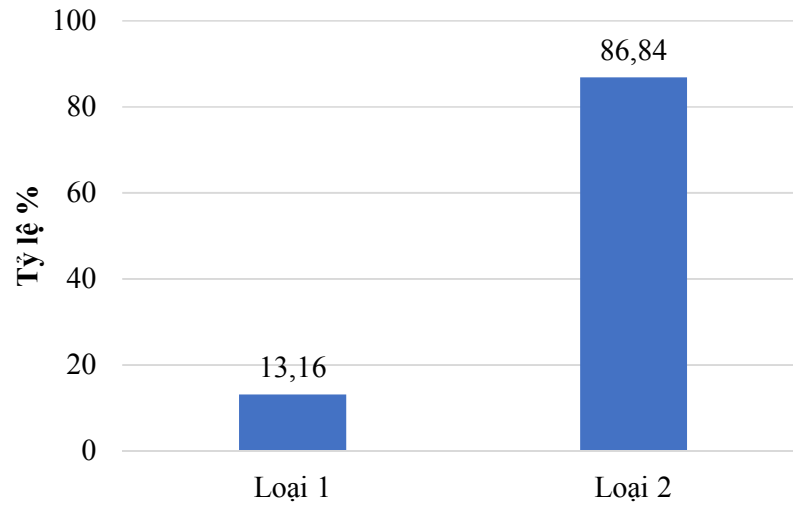
Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới

Ở nhóm bệnh có 20 bệnh nhân nam chiếm 52,63%; 18 bệnh nhân nữ chiếm 47,37%.

Ở nhóm chứng có 7 bệnh nhân nam chiếm 46,67%; 8 bệnh nhân nữ chiếm 53,33%.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p=0,698$).

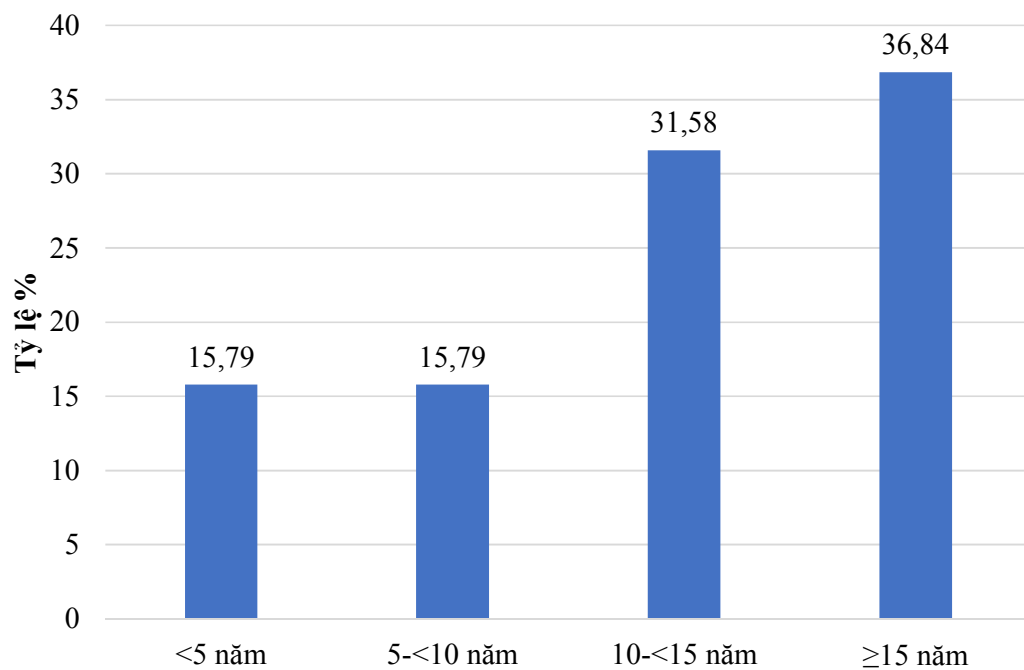
3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo loại đái tháo đường



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo loại đái tháo đường

Số bệnh nhân mắc ĐTĐ loại 1 có 5 ca, chiếm tỷ lệ 13,16%. Tỷ lệ mắc ĐTĐ loại 2 cao hơn, có 33/38 ca, chiếm 86,84%.

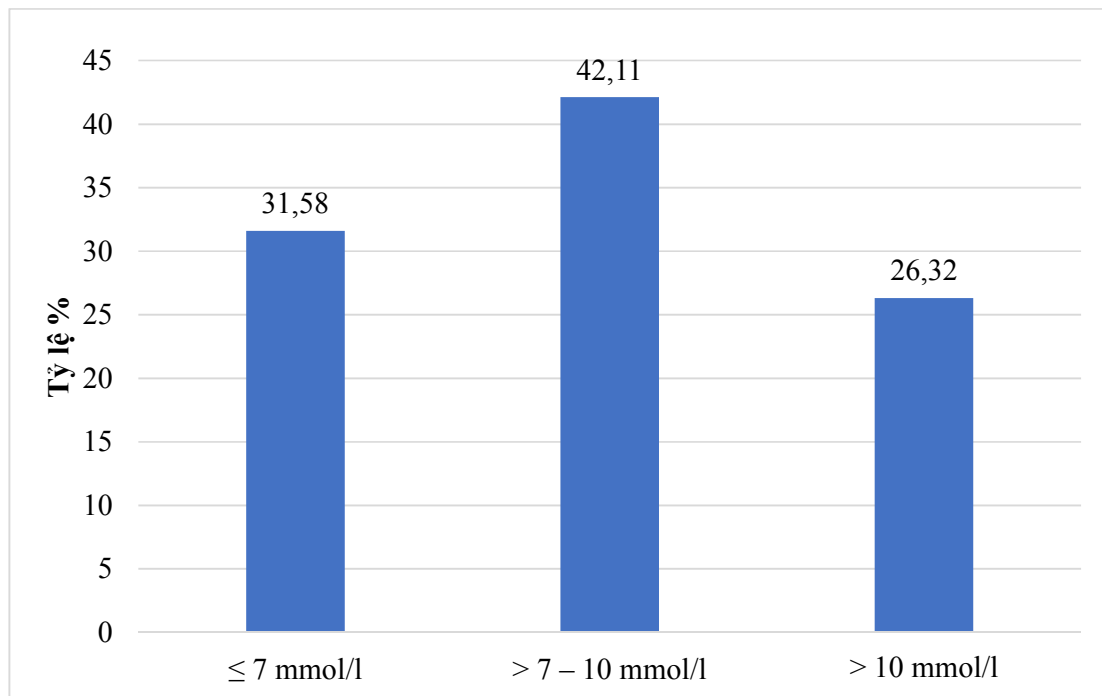
3.1.4. Phân bố bệnh nhân theo thời gian phát hiện đái tháo đường



Biểu đồ 3.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian phát hiện đái tháo đường

Thời gian phát hiện ĐTĐ trung bình là $11,97 \pm 6,05$ năm, phần lớn là trên 10 năm. Gặp nhiều nhất trong nhóm nghiên cứu là những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ĐTĐ trên 15 năm chiếm 36,84%. Tiếp đến là số mắt của những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ĐTĐ từ 10 - 15 năm chiếm 31,58%. Có 6 bệnh nhân mắc ĐTĐ từ 5 – 10 năm chiếm 15,79% và 6 bệnh nhân mắc ĐTĐ <5 năm chiếm 15,79%.

3.1.5. Phân bố bệnh nhân theo tình hình kiểm soát đường huyết



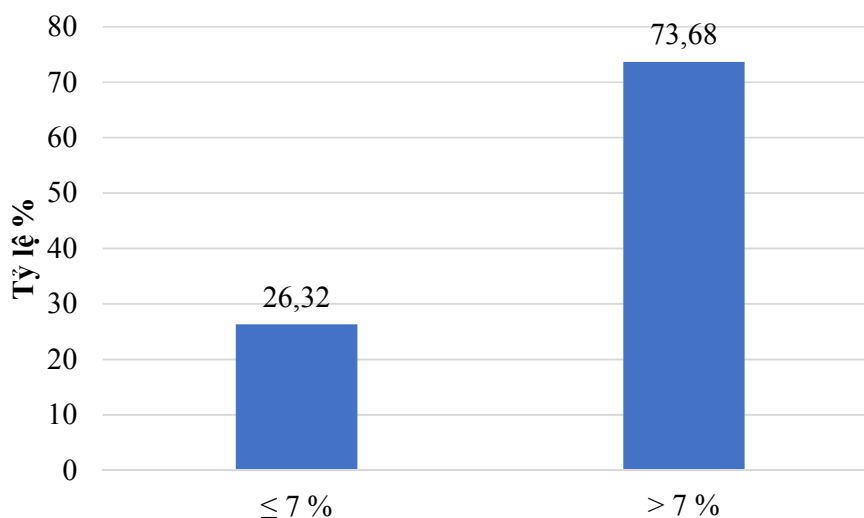
Biểu đồ 3.4. Phân bố bệnh nhân theo tình hình kiểm soát đường huyết

Đường huyết trung bình là $8,75 \pm 3,22$ mmol/l.

Có 12 bệnh nhân có tình hình kiểm soát đường huyết tốt (31,58%).

26 bệnh nhân có tình hình kiểm soát đường huyết không tốt trong đó: 16 bệnh nhân kiểm soát đường huyết ở mức trung bình, chiếm tỷ lệ cao nhất (42,11%), 10 bệnh nhân kiểm soát đường huyết kém (26,32%).

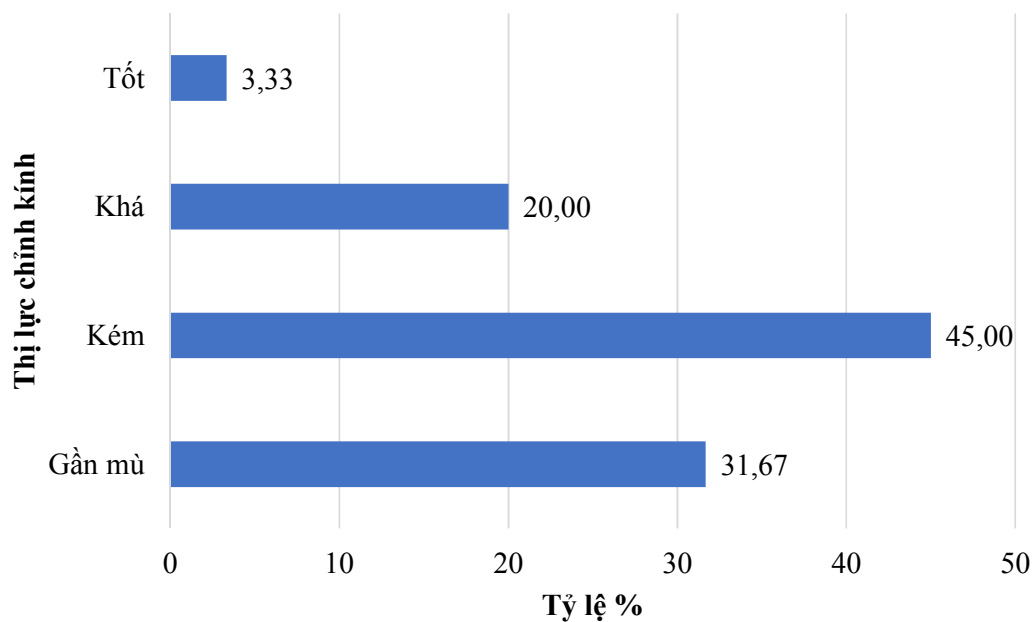
3.1.6. Phân bố bệnh nhân theo tỷ lệ HbA1c



Biểu đồ 3.5. Phân bố bệnh nhân theo tỷ lệ HbA1c

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ HbA1c trung bình là $7,91 \pm 2,03\%$, trong đó 10/38 bệnh nhân có tỷ lệ HbA1c $\leq 7\%$ (chiếm 26,32%), số còn lại có tỷ lệ HbA1c $> 7\%$ là 28/38 bệnh nhân (chiếm 73,68%).

3.1.7. Phân bố số mắt theo tình trạng thị lực chỉnh kính



Biểu đồ 3.6. Phân bố số mắt theo thị lực chỉnh kính trước điều trị

Phần lớn bệnh nhân đến với chúng tôi ở tình trạng thị lực kém và gần mù (chiếm 76,67%) trong đó 27 mắt (45%) có thị lực kém, 19 mắt có thị lực gần mù (31,67%).

Thị lực tốt chỉ có 2 mắt chiếm 3,33%.

12 mắt (20%) có mức thị lực khá.

3.1.8. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng xuất huyết dịch kính

Bảng 3.2. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng xuất huyết dịch kính

Tình trạng bệnh VMĐTĐ	Xuất huyết dịch kính				Tổng n (%)
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	
Không tăng sinh	12	0	0	0	12 (20%)
Tăng sinh	19	11	7	11	48 (80%)
Tổng n (%)	42 (70%)		18 (30%)		60 (100%)

Nghiên cứu của chúng tôi có số mắt ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh là chủ yếu, 48/60 mắt chiếm 80%, nhóm bệnh VMĐTĐ không tăng sinh chỉ có 12/60 mắt chiếm 20%.

Xét về tình trạng xuất huyết dịch kính, trong số 48 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh: có 19 mắt không bị xuất huyết dịch kính; 11 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 1; 7 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 2; 11 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 3.

Như vậy, trong số 60 mắt nghiên cứu chỉ có 18 mắt có xuất huyết dịch kính độ 2 và 3 là không thể soi được chi tiết đáy mắt để khảo sát một số các đặc điểm nghiên cứu về tình trạng võng mạc và hoàng điểm; 42 mắt không có xuất huyết dịch kính hoặc có xuất huyết dịch kính độ 1 do đó có thể soi được chi tiết đáy mắt để đánh giá chính xác tất cả đặc điểm nghiên cứu về tình trạng võng mạc và hoàng điểm.

3.1.9. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng phù hoàng điểm

Bảng 3.3. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng phù hoàng điểm

Tình trạng bệnh VMĐTĐ	Phù hoàng điểm	Không phù hoàng điểm	Tổng (n)
Không tăng sinh	12	0	12
Tăng sinh	23	7	30
Tổng (n)	35	7	42

Bảng 3.3 cho thấy trong số 42 mắt không bị xuất huyết dịch kính hoặc chỉ có xuất huyết dịch kính độ 1 do đó có thể soi được đáy mắt để đánh giá chính xác tình trạng hoàng điểm và võng mạc, nghiên cứu có số mắt bị phù hoàng điểm là 35 mắt, số mắt có bệnh VMĐTĐ tăng sinh là 30 mắt. Trong số 30 mắt có bệnh VMĐTĐ tăng sinh thì số mắt có phù hoàng điểm là 23/30 mắt chiếm 76,7%, số mắt không phù hoàng điểm là 7/30 mắt chiếm 23,3%.

3.2. NỒNG ĐỘ VEGF TRƯỚC VÀ SAU TIÊM NỘI NHÃN BEVACIZUMAB

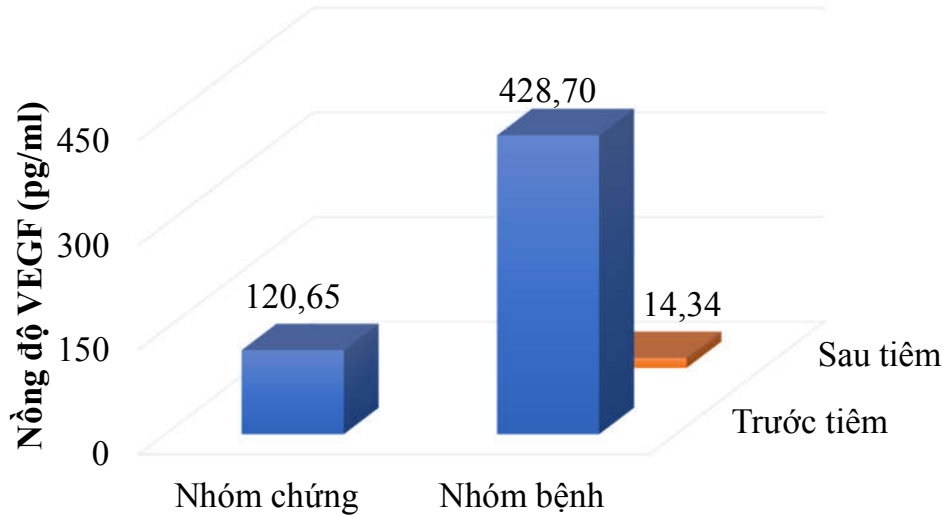
3.2.1. Nồng độ VEGF ở nhóm chứng và nhóm bệnh VMĐTĐ trước sau tiêm

Bảng 3.4. Nồng độ VEGF (pg/ml) ở nhóm chứng và nhóm bệnh VMĐTĐ trước, sau tiêm

Nồng độ VEGF	Nhóm chứng (n=15)	Nhóm bệnh VMĐTĐ	
		Trước tiêm (n=60)	Sau tiêm (n=60)
Trung bình ± SD	120,65 ± 45,05	428,70 ± 337,74	14,34 ± 17,18
p		<0,001	
	<0,001		

Sử dụng kiểm định Wilcoxon signed-rank test để đánh giá sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của nồng độ VEGF. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở 15 mắt của nhóm chứng là nhóm mắt mổ đục thủy tinh thể, nồng độ VEGF là 120,65

$\pm 45,05$ pg/ml. khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nồng độ VEGF ở 60 mắt của nhóm bệnh VMĐTĐ là $428,70 \pm 337,74$ pg/ml ($p < 0,001$). Ở 60 mắt của nhóm bệnh VMĐTĐ, nồng độ VEGF trước tiêm là $428,70 \pm 337,4$ pg/ml, giảm xuống sau tiêm chỉ còn là $14,34 \pm 17,18$ pg/ml ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.7. Nồng độ VEGF ở nhóm chứng và ở nhóm bệnh

Biểu đồ 3.7 cho thấy nồng độ VEGF ở nhóm chứng thấp hơn đáng kể so với ở nhóm bệnh ($p < 0,001$); nồng độ VEGF ở nhóm bệnh trước tiêm giảm xuống rõ rệt sau tiêm Bevacizumab nội nhãn ($p < 0,001$).

3.2.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh VMĐTĐ

3.2.2.1. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân nhóm bệnh VMĐTĐ

Bảng 3.5. Nồng độ VEGF (pg/ml) trước và sau tiêm theo phân nhóm bệnh

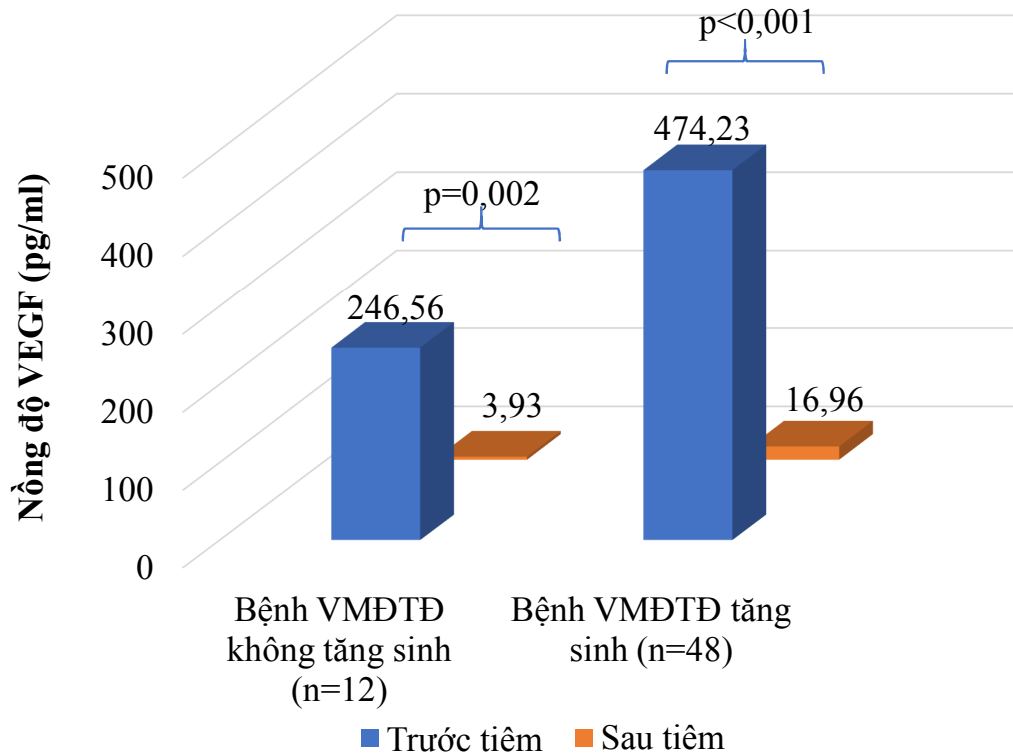
Phân nhóm bệnh	Nồng độ VEGF		p
	Trước tiêm	Sau tiêm	
	Trung bình \pm SD	Trung bình \pm SD	
Phù hoàng điểm (n=35)	447,39 \pm 368,77	14,04 \pm 17,82	<0,001
VMĐTĐ tăng sinh (n=48)	474,23 \pm 361,32	16,96 \pm 18,11	<0,001

Ở 35 mắt của nhóm phù hoàng điểm, nồng độ VEGF trước tiêm là $447,39 \pm 368,77$ pg/ml, giảm xuống sau tiêm chỉ còn là $14,04 \pm 17,82$ pg/ml ($p < 0,001$).

Ở 48 mắt của nhóm võng mạc ĐTĐ tăng sinh, nồng độ VEGF trước tiêm là $474,23 \pm 361,32$ pg/ml, giảm xuống sau tiêm chỉ còn là $16,96 \pm 18,11$ pg/ml ($p < 0,001$).

Ở cả 2 nhóm bệnh phù hoàng điểm và võng mạc ĐTĐ tăng sinh, nồng độ VEGF sau tiêm giảm xuống rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với trước tiêm ($p < 0,001$).

3.2.2.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân độ bệnh VMĐTĐ



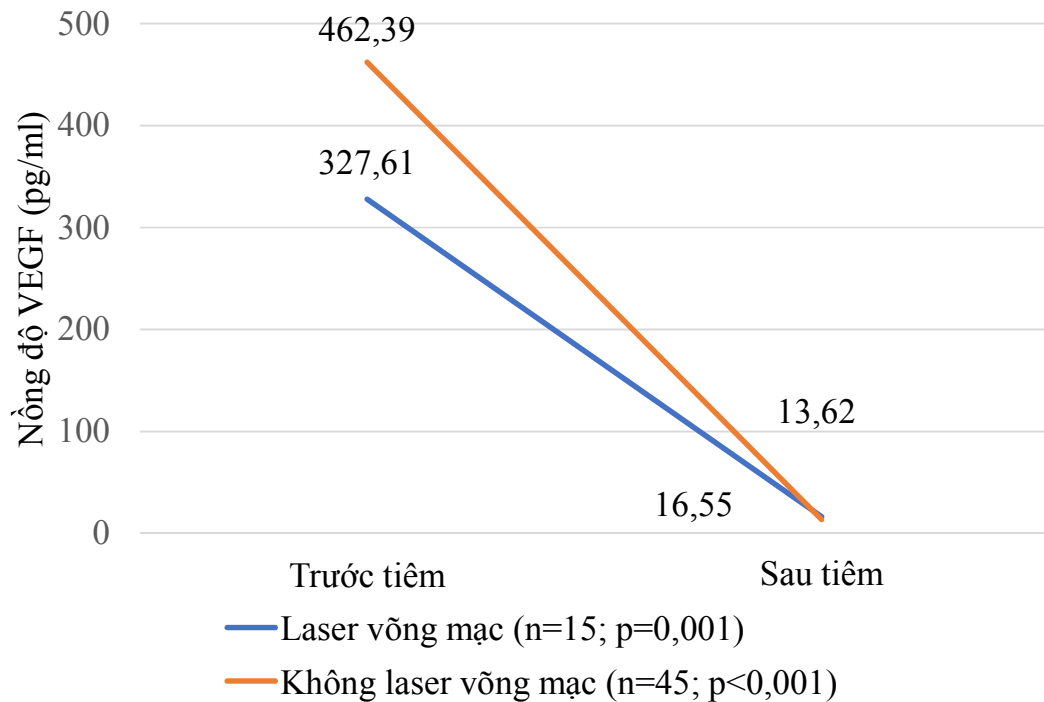
Biểu đồ 3.8. Nồng độ VEGF theo mức độ bệnh VMĐTĐ

Ở 12 mắt của nhóm võng mạc ĐTĐ không tăng sinh, nồng độ VEGF trước tiêm là $246,56 \pm 93,45$ pg/ml, giảm xuống rõ rệt sau tiêm chỉ còn là $3,93 \pm 5,87$ pg/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$).

Ở 48 mắt của nhóm võng mạc ĐTĐ tăng sinh, nồng độ VEGF trước tiêm là

474,23 ± 361,32 pg/ml, giảm xuống rõ rệt sau tiêm chỉ còn là 16,96 ± 18,11pg/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

3.2.2.3. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng laser võng mạc

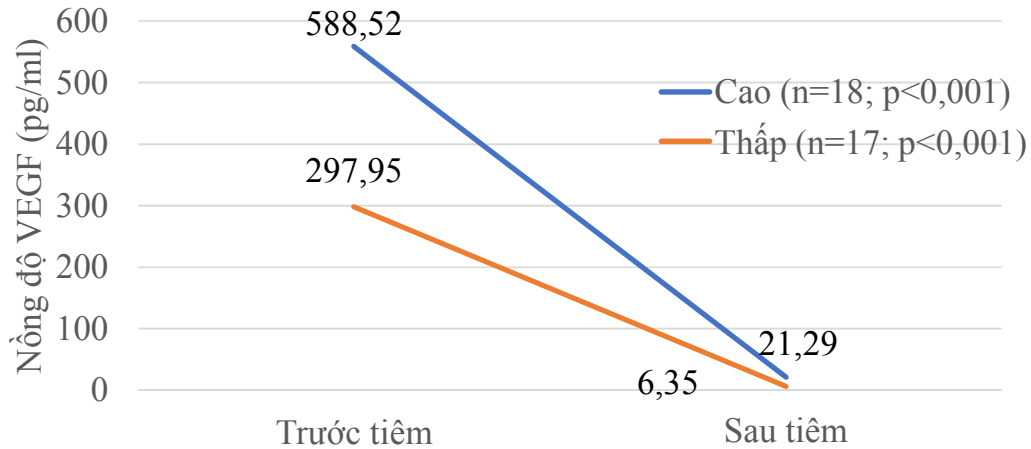


Biểu đồ 3.9. Nồng độ VEGF theo tình trạng laser võng mạc

Kết quả cho thấy: chỉ có 15/60 mắt (25%) có tiền sử laser quang đông võng mạc và hầu hết đều là laser không đầy đủ, có nồng độ VEGF trước tiêm là 327,61 ± 362,40 pg/ml sau tiêm giảm xuống chỉ còn 16,55 ± 14,59 pg/ml ($p = 0,001$); Còn lại 45/60 mắt (75%) chưa được laser quang đông võng mạc, có nồng độ VEGF trước tiêm là 462,39 ± 326,37 pg/ml sau tiêm giảm xuống chỉ còn 13,62 ± 18,05 pg/ml ($p < 0,001$).

3.2.3. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh phù hoàng điểm do đái tháo đường

3.2.3.1. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm



Biểu đồ 3.10. Nồng độ VEGF theo mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở 35 mắt phù hoàng điểm gồm: 18 mắt có mức độ tăng huỳnh quang cao có nồng độ VEGF trước tiêm là $588,52 \pm 440,79$ pg/ml sau tiêm giảm xuống chỉ còn $21,29 \pm 21,15$ pg/ml; 17 mắt có mức độ tăng huỳnh quang thấp có nồng độ VEGF trước tiêm là $297,95 \pm 190,83$ pg/ml sau tiêm giảm xuống chỉ còn $6,35 \pm 8,83$ pg/ml ($p < 0,001$).

3.2.3.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân loại hình thái học phù hoàng điểm

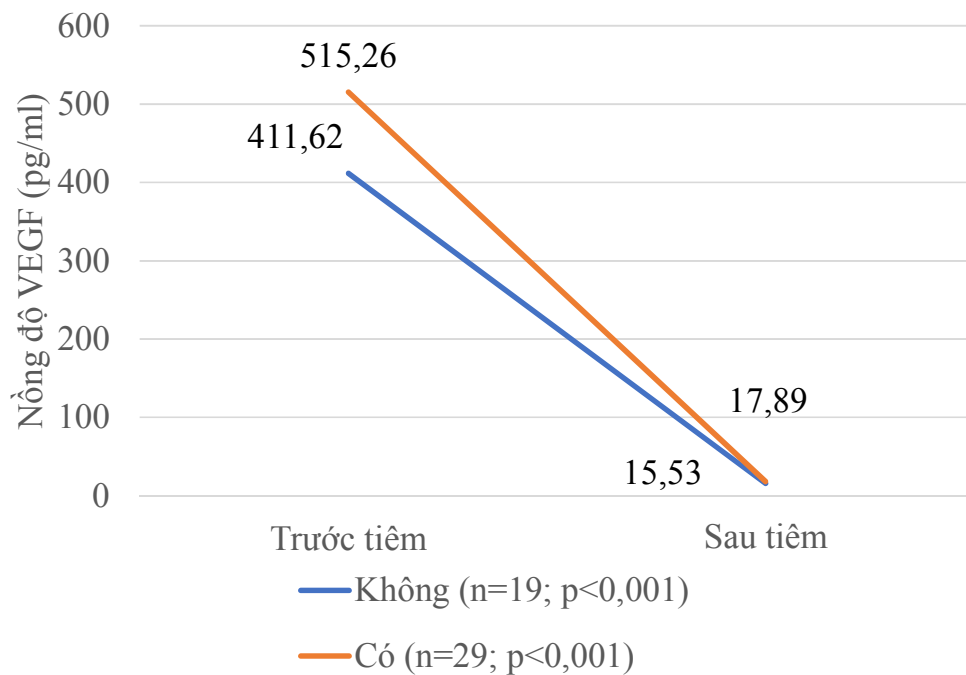
Bảng 3.6. Nồng độ VEGF (pg/ml) trước và sau tiêm theo phân loại hình thái học phù hoàng điểm

Hình thái phù	Nồng độ VEGF		P
	Trước tiêm Trung bình±SD	Sau tiêm Trung bình±SD	
Dạng lan tỏa (n=20)	452,66 ± 363,21	12,80 ± 19,02	<0,001
Dạng nang (n=9)	389,68 ± 301,79	18,53 ± 17,33	0,008
Bong thanh dịch võng mạc (n=6)	516,38 ± 515,69	11,42 ± 15,93	0,028

Bảng 3.6 cho thấy nồng độ VEGF trước tiêm ở nhóm 20 mắt phù hoàng điểm lan tỏa là $452,66 \pm 363,21$ pg/ml giảm xuống sau tiêm chỉ còn là $12,80 \pm 19,02$ pg/ml, $p < 0,001$. Nồng độ VEGF trước tiêm ở nhóm 9 mắt phù hoàng điểm dạng nang là $389,68 \pm 301,79$ pg/ml giảm xuống sau tiêm chỉ còn là $18,53 \pm 17,33$ pg/ml, ($p = 0,008$). Nồng độ VEGF trước tiêm ở nhóm 6 mắt phù hoàng điểm dạng bong thanh dịch dưới võng mạc là $516,38 \pm 515,69$ pg/ml giảm xuống sau tiêm chỉ còn là $11,42 \pm 15,93$ pg/ml, ($p = 0,028$).

3.2.4. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh

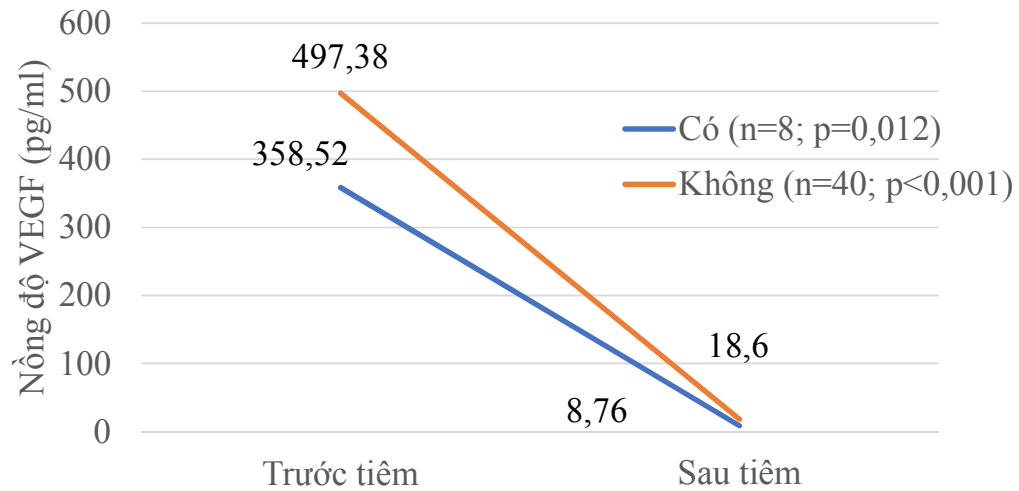
3.2.4.1. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng xuất huyết dịch kính



Biểu đồ 3.11. Nồng độ VEGF theo tình trạng xuất huyết dịch kính

Ở 48 mắt của nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh gồm: 19 mắt không có xuất huyết dịch kính có nồng độ VEGF trước tiêm là $411,62 \pm 235,98$ pg/ml sau tiêm giảm xuống chỉ còn $15,53 \pm 16,52$ pg/ml; 29 mắt có xuất huyết dịch kính, nồng độ VEGF trước tiêm là $515,26 \pm 423,01$ pg/ml sau tiêm giảm xuống chỉ còn $17,89 \pm 19,3$ pg/ml ($p < 0,001$).

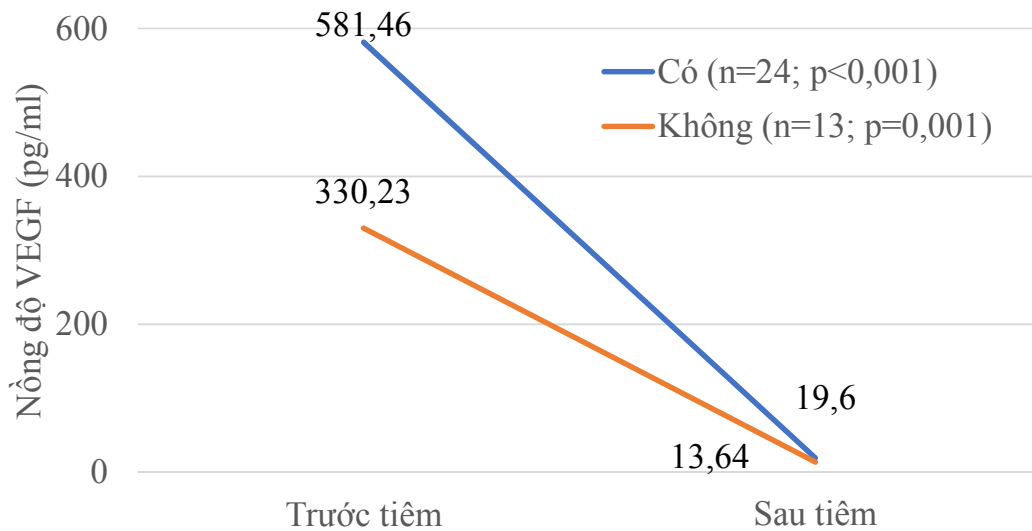
3.2.4.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng bong võng mạc co kéo



Biểu đồ 3.12. Nồng độ VEGF theo tình trạng bong võng mạc co kéo

Ở 48 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh gồm có: 8 mắt có biến chứng bong võng mạc do co kéo, nồng độ VEGF trước tiêm là $358,52 \pm 336,74$ pg/ml sau tiêm giảm xuống chỉ còn $8,76 \pm 11,61$ pg/ml ($p=0,012$); 40 mắt chưa có bong võng mạc do co kéo, nồng độ VEGF trước tiêm là $497,38 \pm 365,63$ pg/ml sau tiêm giảm xuống chỉ còn $18,60 \pm 18,82$ pg/ml ($p<0,001$).

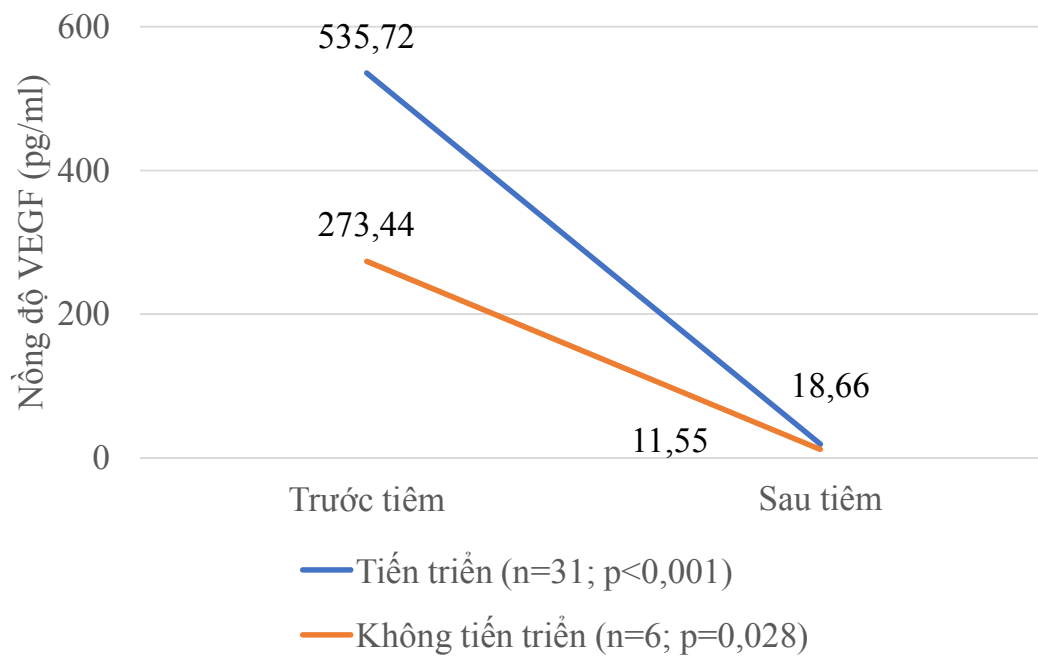
3.2.4.3. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng tăng sinh xơ



Biểu đồ 3.13. Nồng độ VEGF theo tình trạng tăng sinh xơ

Trong số 48 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh có 11 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 3 nên không thể soi được đáy mắt, do đó không thể khảo sát được tình trạng tăng sinh xơ ở 11 mắt này. Nghiên cứu trên 37 mắt có bệnh VMĐTĐ tăng sinh còn lại có 23 mắt có tăng sinh xơ và 14 mắt chưa có tăng sinh xơ. Ở 23 mắt có tăng sinh xơ nồng độ VEGF trước tiêm là $581,46 \pm 434,63$ pg/ml sau tiêm giảm xuống $19,60 \pm 22,41$ pg/ml ($p < 0,001$); Ở 14 mắt chưa có tăng sinh xơ nồng độ VEGF trước tiêm là $330,23 \pm 185,92$ pg/ml sau tiêm giảm xuống $13,64 \pm 12,07$ pg/ml ($p = 0,001$).

3.2.4.4. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng tăng sinh võng mạc



Biểu đồ 3.14. Nồng độ VEGF theo tình trạng tăng sinh võng mạc

Trong số 48 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh có 11 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 3 nên không thể soi được đáy mắt, do đó không thể khảo sát được tình trạng tăng sinh võng mạc ở 11 mắt này. Nghiên cứu trên 37 mắt có bệnh VMĐTĐ tăng sinh có 31 mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc tiến triển và chỉ có 6 mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc không tiến triển. Ở 31 mắt của nhóm tăng sinh võng mạc tiến triển, nồng độ VEGF trước tiêm là $535,72 \pm 392,03$ pg/ml, giảm xuống

sau tiêm là $18,66 \pm 19,30$ pg/ml ($p < 0,001$). Ở 6 mắt của nhóm tăng sinh võng mạc không tiến triển, nồng độ VEGF trước tiêm là $273,44 \pm 258,99$ pg/ml giảm xuống sau tiêm là $11,55 \pm 20,84$ pg/ml ($p = 0,028$).

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ VEGF VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH

3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm chứng

Bảng 3.7. Mối tương quan giữa nồng độ VEGF (pg/ml) với các thông số lâm sàng ở nhóm chứng

Yếu tố \ Nồng độ VEGF	rho	p
Tuổi (n=15)	-0,018	0,949
Thị lực (LogMar) (n=15)	-0,068	0,809
Độ dày võng mạc trung tâm (n=15)	0,113	0,689
Thể tích hoàng điểm (n=15)	-0,268	0,334

Bảng 3.7 cho thấy không có sự tương quan giữa nồng độ VEGF thủy dịch với tuổi, thị lực, độ dày võng mạc trung tâm, thể tích hoàng điểm ở nhóm chứng là những mắt đục thủy tinh thể với mức ý nghĩa p lần lượt là 0,949; 0,809; 0,689; 0,334 và hệ số tương quan r tương ứng là -0,018; -0,068; 0,113; -0,268.

3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng của bệnh VMĐTĐ

3.3.2.1. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với các thông số lâm sàng

Bảng 3.8. Mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số lâm sàng

Yếu tố \ Nồng độ VEGF trước tiêm	r	p
Tuổi (n=60)	-0,126	0,339
Glucose máu (n=60)	0,106	0,421
HbA1C (n=60)	-0,095	0,473
Thời gian mắc ĐTĐ (năm) (n=60)	0,110	0,401
Thị lực (LogMar) (n=60)	0,076	0,566

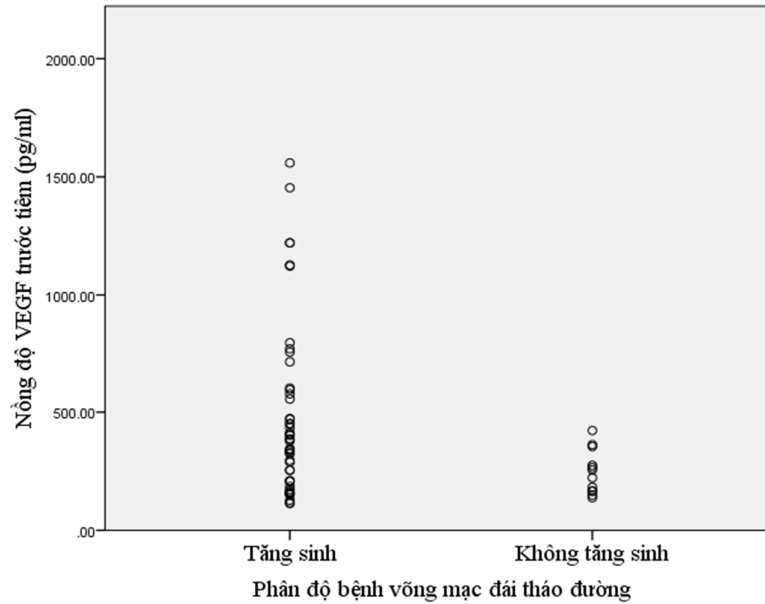
Qua bảng 3.8 chúng tôi thấy rằng ở bệnh VMĐTĐ không có sự tương quan giữa nồng độ VEGF thủy dịch với tuổi, đường máu, HbA1C, thời gian mắc ĐTĐ, thị lực với mức ý nghĩa $p > 0,05$ và hệ số tương quan r dao động từ -0,126 đến 0,110.

3.3.2.2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ bệnh VMĐTĐ

Bảng 3.9. Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo phân độ bệnh VMĐTĐ

Nồng độ VEGF trước tiêm \ Bệnh VMĐTĐ	Trung bình±SD	r	p
Không tăng sinh (n=12)	246,56 ± 93,45	0,284	0,029
Tăng sinh (n=48)	474,24 ± 361,32		

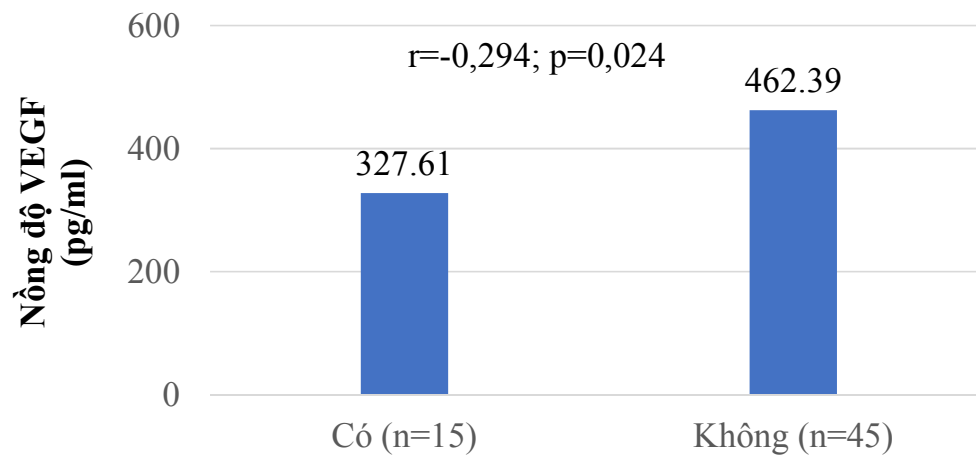
Nồng độ VEGF ở nhóm 48 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh là $474,24 \pm 361,32$ pg/ml, ở nhóm 12 mắt bệnh VMĐTĐ không tăng sinh là $246,56 \pm 93,45$ pg/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($r = 0,284$; $p = 0,029$).



Biểu đồ 3.15. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ bệnh VMĐTĐ

Biểu đồ 3.15 cho thấy nồng độ VEGF ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm bệnh VMĐTĐ không tăng sinh ($p = 0,029$).

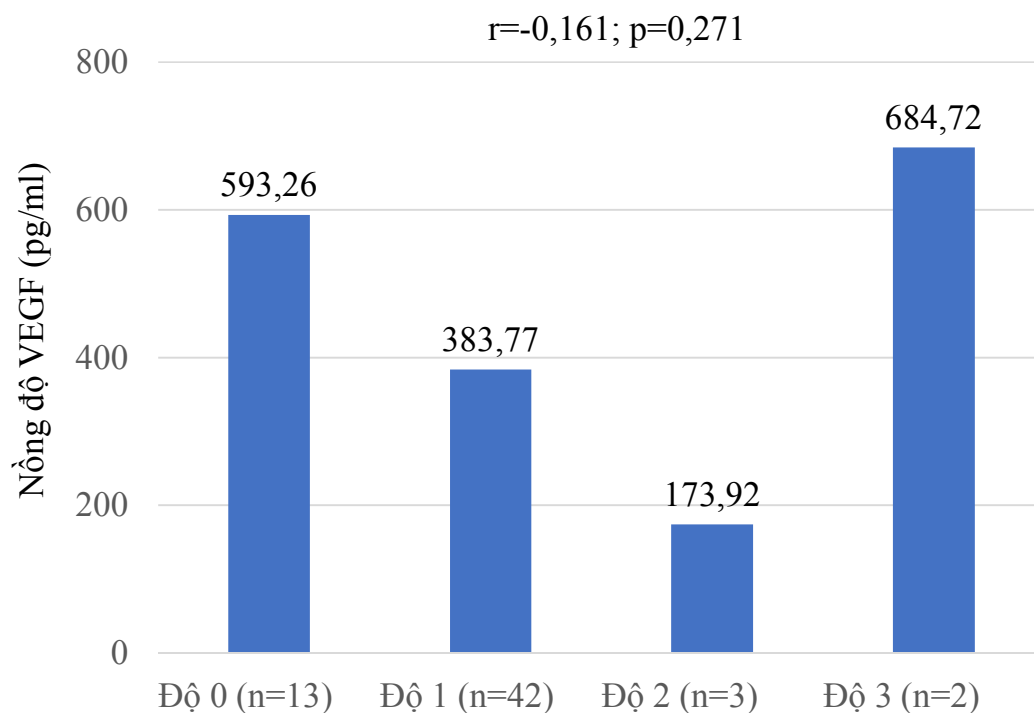
3.3.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng laser võng mạc



Biểu đồ 3.16. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng laser võng mạc

Nồng độ VEGF ở nhóm có tiền sử laser quang đông võng mạc là $327,61 \pm 362,40$ pg/ml, nồng độ VEGF ở nhóm không có tiền sử laser quang đông võng mạc là $462,39 \pm 326,37$ pg/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($r = -0,294; p = 0,024$).

3.3.2.4. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng bong dịch kính sau



Biểu đồ 3.17. Nồng độ VEGF theo tình trạng bong dịch kính sau

Nồng độ VEGF ở nhóm không có bong dịch kính sau là $593,26 \pm 493,82$ pg/ml, ở nhóm bong dịch kính sau từng phần kèm dày màng dịch kính sau là $383,77 \pm 245,18$ pg/ml, ở nhóm bong dịch kính sau từng phần không kèm dày màng dịch kính sau là $173,92 \pm 31,05$ pg/ml, ở nhóm bong dịch kính sau hoàn toàn là $684,72 \pm 757,74$ pg/ml, không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh ($r = -0.161$; $p = 0,271$).

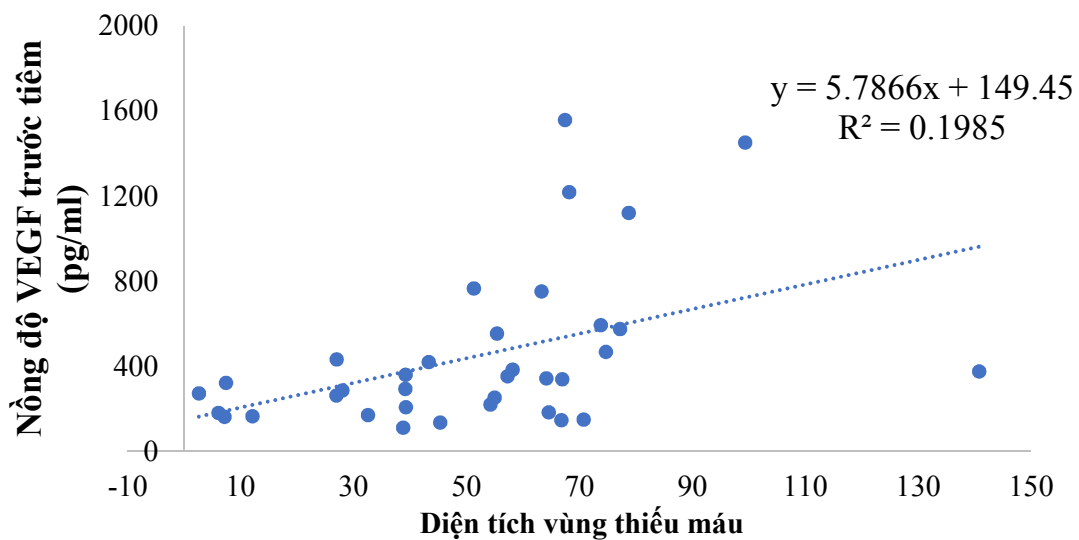
3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh phù hoàng điểm do ĐTD

3.3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với các thông số OCT và CMHQ

Bảng 3.10. Mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số OCT và CMHQ ở nhóm bệnh phù hoàng điểm

Thông số bệnh	Nồng độ VEGF	r	p
Độ dày võng mạc trung tâm (n=35)		0,010	0,954
Thể tích hoàng điểm (n=35)		0,003	0,987
Diện tích vùng thiếu máu (n=35)		0,522	0,001

Qua bảng 3.10 chúng tôi thấy nồng độ VEGF ở nhóm phù hoàng điểm không tương quan với độ dày võng mạc trung tâm với mức ý nghĩa $p = 0,954$ và hệ số tương quan $r = 0,010$. Tương tự, nồng độ VEGF ở nhóm phù hoàng điểm cũng không tương quan với thể tích hoàng điểm với mức ý nghĩa $p = 0,987$ và hệ số tương quan $r = 0,003$. Ngược lại, nồng độ VEGF ở nhóm phù hoàng điểm lại có mối tương quan chặt chẽ với diện tích vùng thiếu máu mức ý nghĩa $p = 0,001$ và hệ số tương quan $r = 0,522$.



Biểu đồ 3.18. Mối tương quan tuyến tính đơn biến giữa nồng độ VEGF và diện tích vùng thiếu máu ở nhóm bệnh phù hoàng điểm

Biểu đồ 3.18 cho thấy đường tương quan đi lên phản ánh xu thế nồng độ VEGF tăng lên khi diện tích vùng thiếu máu tăng ($p = 0,001$). Mô hình hồi qui tuyến tính đơn biến giữa nồng độ VEGF và diện tích vùng thiếu máu ở nhóm bệnh phù hoàng điểm cho kết quả phương trình hồi qui tuyến tính dự đoán $nồng\ độ\ VEGF = 5,7866\ lần\ diện\ tích\ vùng\ thiếu\ máu + 149,45\ pg/ml$ với mức độ ảnh hưởng của biến độc lập lên biến phụ thuộc là 19,85% ($p = 0,001$, $R^2 = 0,1985$).

Bảng 3.11. Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến về mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số lâm sàng, OCT và CMHQ ở nhóm phù hoàng điểm

Thông số bệnh	Nồng độ VEGF (N = 35)		
	Beta	VIF	P
Thị lực	-0,10	1,116	0,540
Độ dày võng mạc trung tâm	0,416	2,589	0,104
Thể tích hoàng điểm	-0,44	2,565	0,085
Diện tích vùng thiếu máu	0,519	1,091	0,003
R^2	0,283		
P (Anova)	0,035		

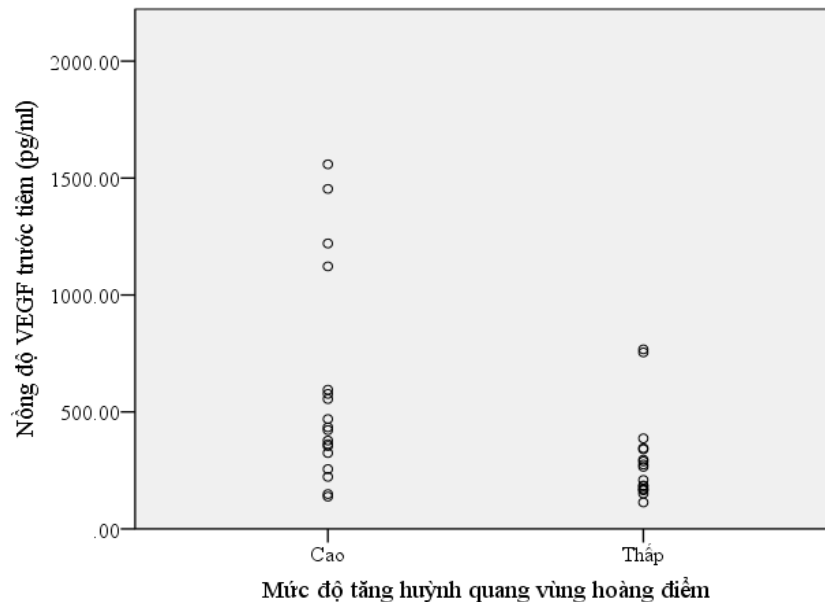
Nghiên cứu xây dựng mô hình hồi qui tuyến tính đa biến về mối tương quan giữa biến phụ thuộc là nồng độ VEGF với các biến độc lập là các thông số lâm sàng như thị lực, độ dày võng mạc trung tâm và thể tích hoàng điểm trên OCT, diện tích vùng võng mạc thiếu máu trên CMHQ ở nhóm phù hoàng điểm cho kết quả có ý nghĩa thống kê với $p = 0,035$, $R^2 = 0,283$. Kết quả mô hình cho thấy biến phụ thuộc là nồng độ VEGF không có tương quan với các biến độc lập như thị lực, độ dày võng mạc trung tâm, thể tích hoàng điểm (p lần lượt là 0,540; 0,104; 0,085). Tuy nhiên với biến độc lập là diện tích vùng võng mạc thiếu máu thì phân tích mô hình hồi qui tuyến tính đa biến cho thấy có mối tương quan mạnh với biến phụ thuộc là nồng độ VEGF ($p = 0,003$).

3.3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm

Bảng 3.12. Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm

Nồng độ VEGF Tăng huỳnh quang	Trung bình ± SD	r	p
Cao (n=18)	588,52 ± 440,79	0,436	0,011
Thấp (n=17)	297,95 ± 190,83		

Nồng độ VEGF ở nhóm 18 mắt phù hoàng điểm có mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm cao là $588,52 \pm 440,79$ pg/ml, ở nhóm 17 mắt phù hoàng điểm có mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm thấp là $297,95 \pm 190,83$ pg/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($r = 0,436$; $p = 0,011$).



Biểu đồ 3.19. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm

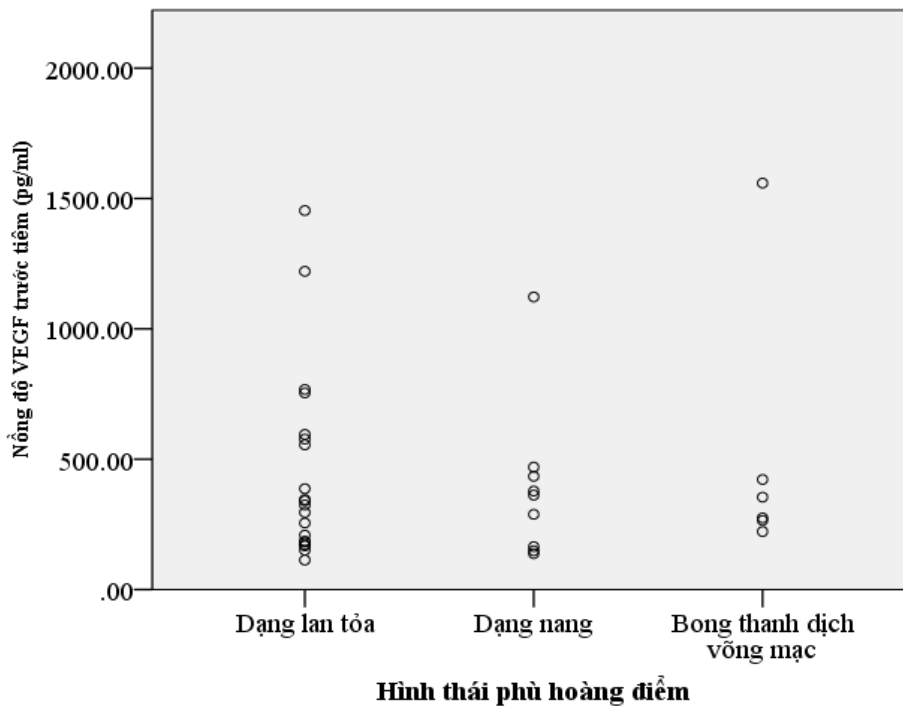
Biểu đồ 3.19 cho thấy nồng độ VEGF ở nhóm phù hoàng điểm có mức độ tăng huỳnh quang cao là cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm phù hoàng điểm có mức độ tăng huỳnh quang thấp ($p = 0,011$).

3.3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với hình thái phù hoàng điểm

Bảng 3.13. Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo hình thái phù hoàng điểm

Nồng độ VEGF Phù hoàng điểm	Trung bình ± SD	r	p
Dạng lan tỏa (n=20)	452,66 ± 363,21	0,012	0,879
Dạng nang (n=9)	389,68 ± 301,79		
Bong thanh dịch võng mạc (n=6)	516,38 ± 515,69		

Nồng độ VEGF ở nhóm 20 mắt phù hoàng điểm lan tỏa là $452,66 \pm 363,21$ pg/ml, ở nhóm 9 mắt phù hoàng điểm dạng nang là $389,68 \pm 301,79$ pg/ml, ở nhóm 6 mắt phù hoàng điểm dạng bong thanh dịch dưới võng mạc là $516,38 \pm 515,69$ pg/ml, không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh ($r = 0.012$; $p = 0,879$).



Biểu đồ 3.20. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với hình thái phù hoàng điểm

Biểu đồ 3.20 cho thấy nồng độ VEGF không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm bệnh theo hình thái phù hoàng điểm trên OCT ($p = 0,879$).

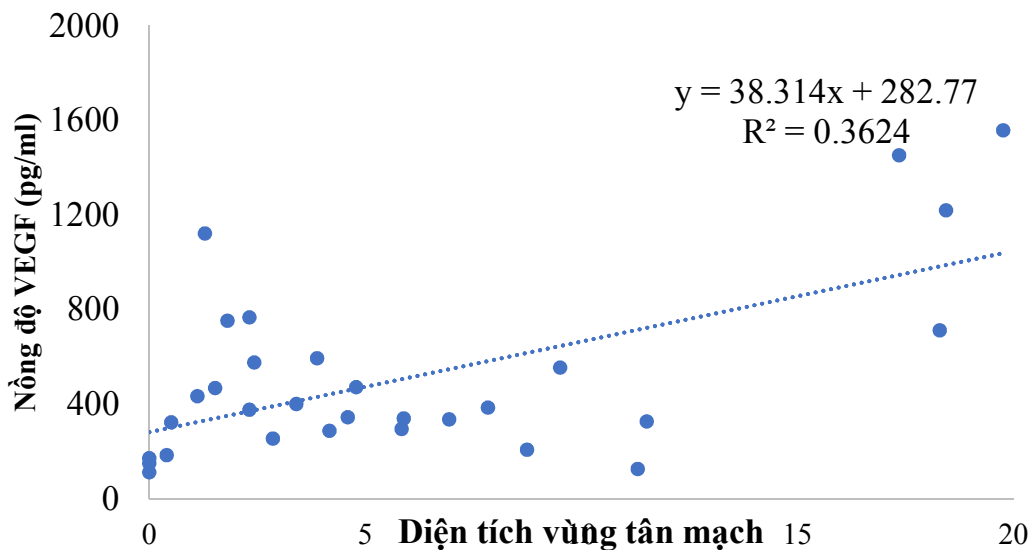
3.3.4. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh

3.3.4.1. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với các thông số CMHQ

Bảng 3.14. Mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số CMHQ ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh

Thông số bệnh \ Nồng độ VEGF	r	p
Diện tích vùng thiếu máu (n=30)	0,374	0,042
Diện tích vùng tân mạch (n=30)	0,368	0,045

Qua bảng 3.14 chúng tôi thấy nồng độ VEGF ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh có tương quan với diện tích vùng thiếu máu với mức ý nghĩa $p = 0,042$ và hệ số tương quan $r = 0,374$. Tương tự, nồng độ VEGF ở nhóm phù hoàng điểm có tương quan với diện tích vùng tân mạch với mức ý nghĩa $p = 0,045$ và hệ số tương quan $r = 0,368$.



Biểu đồ 3.21. Mối tương quan tuyến tính đơn biến giữa nồng độ VEGF và diện tích vùng tân mạch ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh

Biểu đồ 3.21 cho thấy đường tương quan đi lên phản ánh xu thế nồng độ VEGF tăng lên khi diện tích vùng tân mạch tăng ($p < 0,001$). Mô hình hồi qui tuyến tính đơn biến giữa nồng độ VEGF và diện tích vùng tân mạch ở nhóm bệnh VM ĐTD tăng sinh cho kết quả phương trình hồi qui tuyến tính dự đoán *nồng độ VEGF* = $38,314 \text{ lần diện tích vùng tân mạch} + 282,77 \text{ pg/ml}$ với mức độ ảnh hưởng của biến độc lập lên biến phụ thuộc là 36,24 % ($p < 0,001$, $R^2 = 0,3624$).

Bảng 3.15. Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến về mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số CMHQ ở nhóm bệnh VMĐTD tăng sinh

Thông số bệnh	Nồng độ VEGF (n = 30)			
	B (Sai số chuẩn)	Beta	VIF	P
C	46,646 (134,072)			
Diện tích vùng thiếu máu	4,349 (2,040)	0,304	1,005	0,042
Diện tích vùng tân mạch	36,902 (9,072)	0,580	1,005	<0,001
R^2	0,454			
P (Anova)	<0,001			

Nghiên cứu xây dựng mô hình hồi qui tuyến tính đa biến về mối tương quan giữa biến phụ thuộc là nồng độ VEGF với các biến độc lập là diện tích vùng võng mạc thiếu máu và diện tích vùng tân mạch trên CMHQ ở nhóm bệnh VMĐTD tăng sinh cho kết quả rất có ý nghĩa thống kê. Kết quả mô hình cho thấy biến phụ thuộc là nồng độ VEGF có tương quan chặt chẽ với các biến độc lập là diện tích vùng võng mạc thiếu máu và diện tích vùng tân mạch ($p < 0,001$, $VIF = 1,005$, $R^2 = 0,454$). Phân tích mô hình hồi qui tuyến tính đa biến cho thấy cả 2 biến độc lập là diện tích vùng võng mạc thiếu máu và diện tích vùng tân mạch đều có mức độ ảnh hưởng lên đến 45,4% kết quả dự đoán nồng độ VEGF. Từ kết quả mô hình trên chúng tôi xây dựng được phương trình hồi qui tuyến tính đa biến như sau:

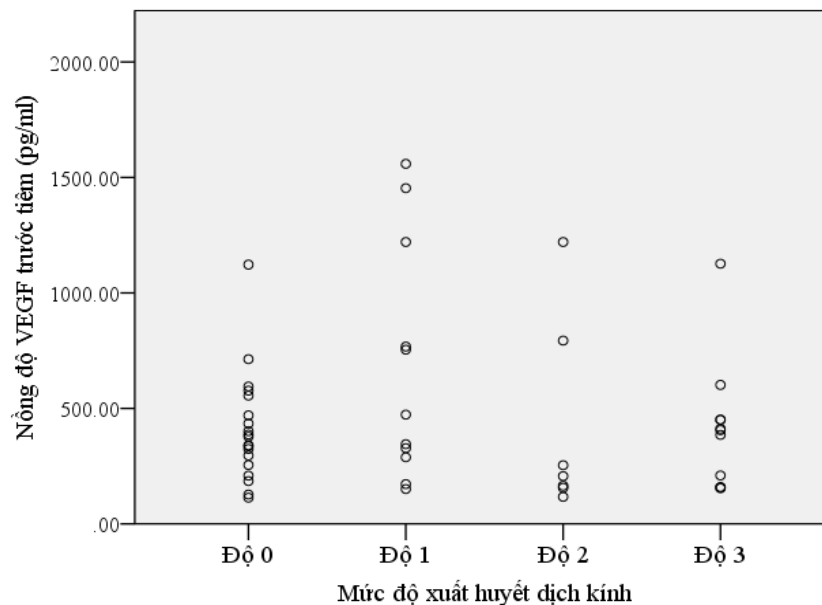
Nồng độ VEGF (pg/ml) = 46,646 + 4,349 Diện tích vùng thiếu máu + 36,902 Diện tích vùng tân mạch.

3.3.4.2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ xuất huyết dịch kính

Bảng 3.16. Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo mức độ xuất huyết dịch kính

Nồng độ VEGF Xuất huyết dịch kính	Trung bình ± SD	r	p
Độ 0 (n=19)	411,62 ± 235,98	-0,039	0,406
Độ 1 (n=11)	683,02 ± 514,39		
Độ 2 (n=7)	416,28 ± 424,11		
Độ 3 (n=11)	410,49 ± 280,40		

Nồng độ VEGF ở nhóm 19 mắt không có xuất huyết dịch kính là $411,62 \pm 235,98$ pg/ml, ở nhóm 11 mắt có xuất huyết dịch kính độ 1 là $683,02 \pm 514,39$ pg/ml, ở nhóm 7 mắt có xuất huyết dịch kính độ 2 là $416,28 \pm 424,11$ pg/ml, ở nhóm 11 mắt có xuất huyết dịch kính độ 3 là $410,49 \pm 280,40$ pg/ml, không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh có ý nghĩa thống kê ($r = -0,039$; $p = 0,406$).



Biểu đồ 3.22. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ xuất huyết dịch kính

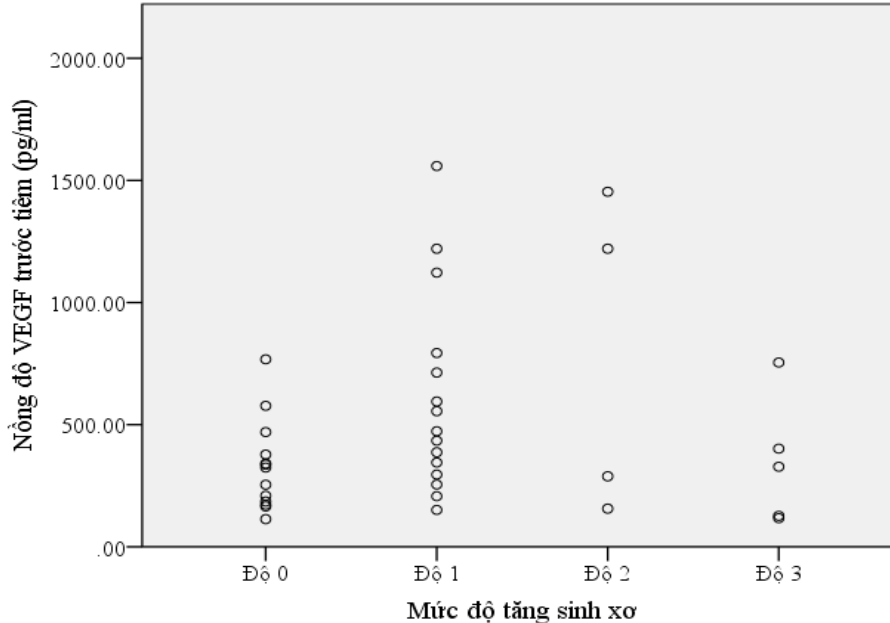
Biểu đồ 3.22 cho thấy nồng độ VEGF giữa 4 nhóm bệnh theo mức độ xuất huyết dịch kính không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,406$).

3.3.4.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ tăng sinh xơ

Bảng 3.17. Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo mức độ tăng sinh xơ

Nồng độ VEGF Tăng sinh xơ	Trung bình \pm SD	r	p
Độ 0 (n=13)	330,23 \pm 185,92	0,136	0,166
Độ 1 (n=15)	607,17 \pm 409,76		
Độ 2 (n=4)	779,78 \pm 652,81		
Độ 3 (n=5)	345,66 \pm 260,04		

Nồng độ VEGF ở nhóm 13 mắt không có tăng sinh xơ là $330,23 \pm 185,92$ pg/ml, ở nhóm 15 mắt có tăng sinh xơ độ 1 là $607,17 \pm 409,76$ pg/ml, ở nhóm 4 mắt có tăng sinh xơ độ 2 là $779,78 \pm 652,81$ pg/ml, ở nhóm 5 mắt có tăng sinh xơ độ 3 là $345,66 \pm 260,04$ pg/ml, không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh có ý nghĩa thống kê ($r = 0,136$; $p = 0,166$).



Biểu đồ 3.23. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ tăng sinh xơ

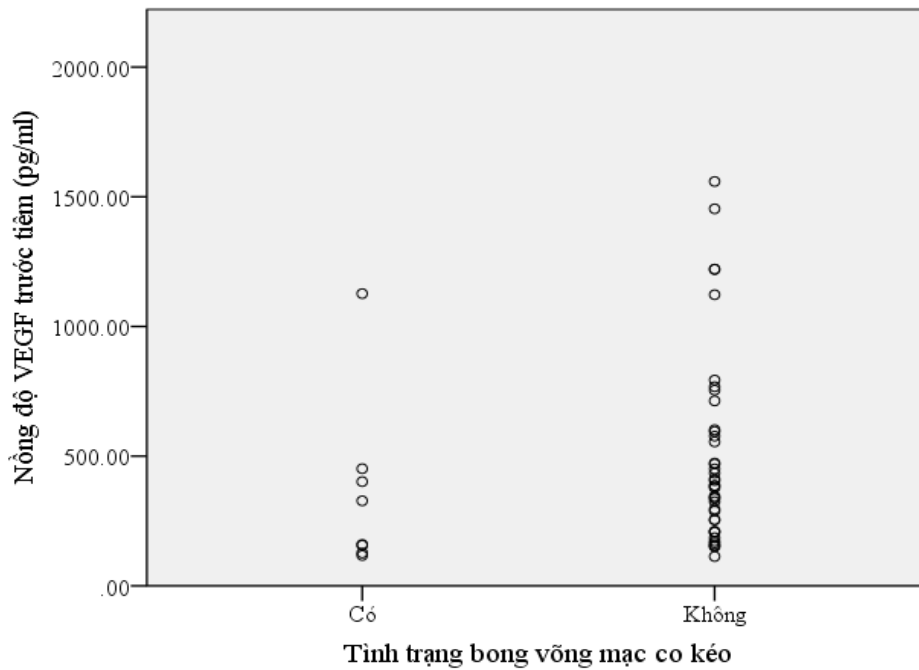
Biểu đồ 3.23 cho thấy nồng độ VEGF giữa 4 nhóm bệnh theo mức độ tăng sinh xơ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,166$).

3.3.4.4. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng bong võng mạc co kéo

Bảng 3.18. Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo tình trạng bong võng mạc co kéo

Nồng độ VEGF	Trung bình ± SD	r	p
Bong võng mạc co kéo			
Có (n=8)	358,52 ± 336,74	-0,218	0,135
Không (n=40)	497,38 ± 365,63		

Nồng độ VEGF ở nhóm 8 mắt bệnh VM ĐTĐ tăng sinh có bong võng mạc co kéo là $358,52 \pm 336,74$ pg/ml, ở nhóm 40 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh không có bong võng mạc co kéo là $497,38 \pm 365,63$ pg/ml, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh ($r=-0,218$; $p=0,135$).



Biểu đồ 3.24. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng bong võng mạc co kéo

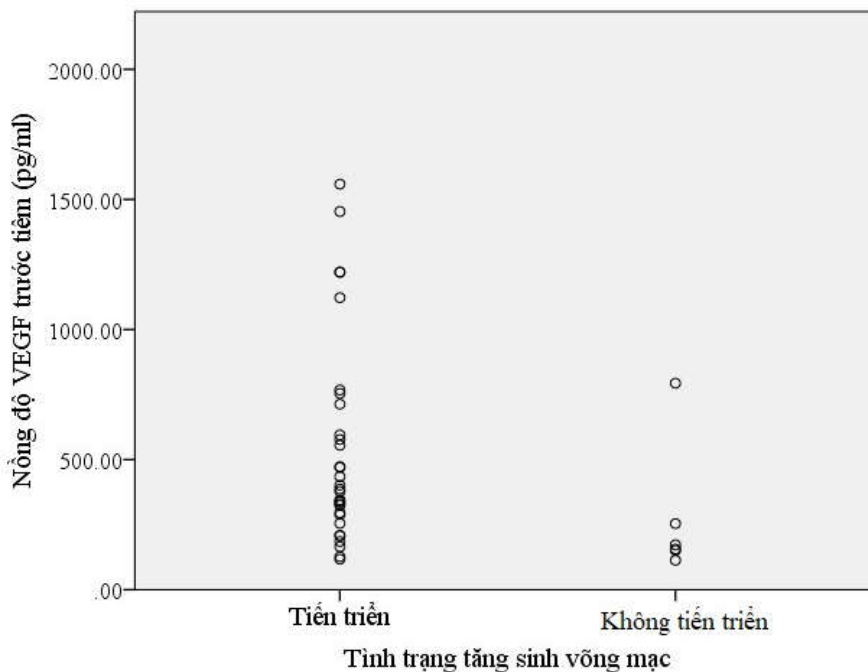
Biểu đồ 3.24 cho thấy nồng độ VEGF giữa 2 nhóm bệnh theo tình trạng bong võng mạc co kéo không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,135$).

3.3.4.5. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng tăng sinh võng mạc

Bảng 3.19. Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo tình trạng tăng sinh võng mạc

Nồng độ VEGF Tăng sinh võng mạc	Trung bình ± SD	r	p
Tiến triển (n=31)	535,72 ± 392,03	0,371	0,026
Không tiến triển (n=6)	273,44 ± 258,99		

Nồng độ VEGF ở nhóm 31 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh có tình trạng tăng sinh võng mạc tiến triển là 535,72 ± 392,03 pg/ml, ở nhóm 6 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh có tình trạng tăng sinh võng mạc không tiến triển là 273,44 ± 258,99 pg/ml, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh ($r = 0.371$; $p = 0,026$).



Biểu đồ 3.25. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng tăng sinh võng mạc

Biểu đồ 3.25 cho thấy nồng độ VEGF ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh có tình trạng tăng sinh võng mạc tiến triển cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm có tình trạng tăng sinh võng mạc không tiến triển ($p = 0,026$).

3.4. TAI BIẾN VÀ BIẾN CHỨNG

3.4.1. Tai biến và biến chứng tại mắt

Bảng 3.20. Tai biến và biến chứng tại mắt

Biến chứng	Số mắt	Tỷ lệ %
Đau	24	40
Chảy nước mắt	14	23,3
Xuất huyết kết mạc	10	16,7
Tắc mạch võng mạc	0	0
Xuất huyết dịch kính	0	0
Viêm nội nhãn	0	0
Bong võng mạc	0	0
Các biến chứng khác	0	0

Có 24 mắt đau ngay sau tiêm chiếm tỷ lệ cao nhất (40%), 14 mắt (23,3%) bị kích thích chảy nước mắt, 10 mắt (16,7%) bị xuất huyết dưới kết mạc ngay sau tiêm. Ngoài ra chúng tôi không gặp biến chứng nào khác trong quá trình làm thủ thuật và điều trị.

3.4.2. Tai biến và biến chứng toàn thân

Bảng 3.21. Tai biến và biến chứng toàn thân

Biến chứng	Đột quy	Tăng huyết áp
Số bệnh nhân	0	2
Tỷ lệ (%)	0	5,3

Trong quá trình điều trị và theo dõi, chúng tôi gặp 2 trường hợp tăng huyết áp chiếm tỷ lệ 5,3%. Ngoài ra chúng tôi không gặp trường hợp nào có biến chứng toàn thân khác.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Trong những thập niên gần đây VEGF đã được biết đến như là yếu tố chủ chốt trong cơ chế sinh bệnh học đa yếu tố phức tạp của bệnh VMĐTĐ và liệu pháp thuốc kháng VEGF đã trở thành điều trị ưu tiên hàng đầu cho bệnh lý VMĐTĐ. Tuy nhiên đây cũng là một yếu tố mới do đó cho đến nay trong y văn nồng độ VEGF nội nhãn là vấn đề nổi trội trong cơ chế sinh bệnh học cũng như ứng dụng vào làm mục tiêu điều trị chứ chưa được đưa vào tiêu chuẩn chẩn đoán và theo dõi hiệu quả điều trị. Nghiên cứu này góp phần cùng những nghiên cứu khác trên thế giới cho hiểu biết tốt hơn về vai trò quan trọng của nồng độ VEGF trong bệnh VMĐTĐ để từ đó có thể ứng dụng vào chẩn đoán, tiên lượng và điều trị bệnh. Trong nghiên cứu này chúng tôi đã tiến hành trên 75 mắt của 38 bệnh nhân nhóm bệnh, 15 bệnh nhân nhóm chứng và đã rút ra được một số nhận xét về nồng độ VEGF trong thủy dịch trước và sau tiêm Bevacizumab nội nhãn và mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng của bệnh VMĐTĐ.

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Tuổi trung bình của nhóm bệnh là $53,97 \pm 7,87$, bệnh nhân tuổi cao nhất là 70 tuổi, thấp nhất là 33 tuổi. Tuổi trung bình của nhóm chứng là $57,40 \pm 9,49$, bệnh nhân tuổi cao nhất là 79, thấp nhất là 45 tuổi.

Độ tuổi của 2 nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nhiều nghiên cứu khác trên thế giới: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p=0,458$), nhằm mục đích đạt được sự so sánh tương đồng về nồng độ VEGF nội nhãn giữa nhóm bệnh và nhóm chứng [85],[100],[90],[116],[124].

Ở nhóm bệnh, có 1 bệnh nhân (2,63%) dưới 40 tuổi, 29 bệnh nhân (76,32%) trong độ tuổi từ 40 - 60 tuổi, 8 bệnh nhân (21,05%) trên 60 tuổi. Nghiên cứu cho thấy độ tuổi của bệnh nhân nhóm bệnh dưới 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất, 78,95%, đây là lứa tuổi lao động nói lên gánh nặng kinh tế xã hội của bệnh VMĐTĐ.

4.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới

Ở nhóm bệnh có 20 bệnh nhân nam chiếm 52,63%; 18 bệnh nhân nữ chiếm 47,37%. Ở nhóm chứng có 7 bệnh nhân nam chiếm 46,67%; 8 bệnh nhân nữ chiếm 53,33%.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p=0,698$). Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu khác trên thế giới nhằm đạt được sự so sánh tương đồng giữa 2 nhóm [1],[7],[90],[100],[116].

4.1.3. Phân bố bệnh nhân theo loại đái tháo đường

Số bệnh nhân mắc ĐTĐ loại 1 chỉ có 5 ca, chiếm tỷ lệ 13,16%. Tỷ lệ mắc ĐTĐ loại 2 cao hơn nhiều, có 33/38 ca, chiếm 86,84%. Những bệnh nhân mắc ĐTĐ loại 1 trong nghiên cứu chúng tôi là những bệnh nhân trẻ tuổi. Tỷ lệ này là phù hợp với y văn.

4.1.4. Phân bố bệnh nhân theo thời gian phát hiện đái tháo đường

Thời gian bị bệnh ĐTĐ là một trong những yếu tố quan trọng hàng đầu ảnh hưởng đến sự xuất hiện của bệnh VMĐTĐ [66]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian phát hiện ĐTĐ phần lớn là trên 10 năm, trung bình là 12 năm. Gặp nhiều nhất trong nhóm nghiên cứu là những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ĐTĐ trên 15 năm chiếm 36,84%. Tiếp đến là số mắt của những bệnh nhân có thời gian mắc bệnh ĐTĐ từ 10 - 15 năm chiếm 31,58%. Có 6 bệnh nhân mắc ĐTĐ từ 5 - 10 năm chiếm 15,79% và 6 bệnh nhân mắc ĐTĐ <5 năm chiếm 15,79%. Như vậy kết quả về thời gian mắc ĐTĐ trong nghiên cứu chúng tôi là phù hợp với đặc điểm thời gian bị ĐTĐ càng dài thì tỷ lệ mắc bệnh VMĐTĐ càng cao [66].

4.1.5. Phân bố bệnh nhân theo tình hình kiểm soát đường huyết

Đánh giá về tình hình kiểm soát đường huyết, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 12 bệnh nhân có tình hình kiểm soát đường huyết tốt (31,58%), có đến 26 bệnh nhân (chiếm 68,42%) có tình hình kiểm soát đường huyết không tốt. Tỷ lệ HbA1c trung bình là 7,91%, trong đó 10/38 bệnh nhân có tỷ lệ HbA1c $\leq 7\%$ (chiếm 26,32%), số còn lại có tỷ lệ HbA1c $> 7\%$ là 28/38 bệnh nhân (chiếm 73,68%). Mối liên quan giữa mức độ điều chỉnh đường máu với tiến triển và độ nặng bệnh VMĐTĐ đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu lớn trên thế giới [66]. Những bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi đã có bệnh VMĐTĐ nặng do đó tình trạng điều chỉnh đường máu không tốt là yếu tố nguy cơ gây ra tình trạng bệnh lý này. Kết quả cũng tương tự với nhiều nghiên cứu khác ở Việt Nam và trên thế giới về bệnh lý VMĐTĐ tăng sinh và phù hoàng điểm [1],[11],[102],[100],[125]. Nghiên cứu của tác giả Foroghian và cs (2010) trên 29 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh có tỷ lệ HbA1c trung bình cao đến 8,2% [102].

4.1.6. Phân bố số mắt theo tình trạng thị lực chỉnh kính

Phần lớn bệnh nhân đến với chúng tôi ở tình trạng thị lực kém và gần mù (chiếm 76,67%) trong đó 27 mắt (45%) có thị lực kém, 19 mắt có thị lực gần mù (31,67%). Thị lực tốt chỉ có 2 mắt chiếm 3,33%. Kết quả này phản ánh tình trạng mắt ở bệnh nhân của chúng tôi là nặng nề, không theo dõi võng mạc định kỳ, không được khám ngay bởi chuyên gia võng mạc, do đó bệnh ở giai đoạn muộn gây mờ mắt mới được phát hiện và điều trị. Mặt khác, đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi bao gồm cả những bệnh phù hoàng điểm và VMĐTĐ tăng sinh nguy cơ cao, nặng, gồm cả những trường hợp đơn trị liệu Bevacizumab hoặc kết hợp laser, phẫu thuật, do đó bao gồm nhiều đối tượng bệnh nặng giải thích cho tình trạng thị lực thấp trong nghiên cứu này. Ở Việt Nam, một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả thị lực thấp như nghiên cứu của chúng tôi [125],[126].

4.1.7. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng xuất huyết dịch kính

Nghiên cứu của chúng tôi có số mắt ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh là chủ yếu, 48/60 mắt chiếm 80%, nhóm bệnh VMĐTĐ không tăng sinh chỉ có 12/60 mắt chiếm 20%.

Xuất huyết dịch kính chỉ xảy ra ở giai đoạn bệnh VMĐTĐ tăng sinh. Xét về tình trạng xuất huyết dịch kính, trong số 48 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh: có 19 mắt không bị xuất huyết dịch kính; 11 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 1; 7 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 2; 11 mắt bị xuất huyết dịch kính độ 3. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ phân độ xuất huyết dịch kính gần giống với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Tiến Phúc [127].

Theo phân độ xuất huyết dịch kính, 19 mắt không có xuất huyết dịch kính và 11 mắt có xuất huyết dịch kính độ 1 là xuất huyết dịch kính nhẹ thì có thể soi rõ được chi tiết đáy mắt, do đó trong số 48 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh chỉ có 30 mắt soi rõ được đáy mắt để khảo sát tất cả đặc điểm nghiên cứu về tình trạng võng mạc và hoàng điểm; 7 mắt có xuất huyết dịch kính độ 2 là xuất huyết dịch kính mức độ trung bình, có thể soi được đáy mắt nhưng không rõ chi tiết do đó chỉ khảo sát được một số đặc điểm nghiên cứu như tình trạng tăng sinh xơ, tăng sinh xơ mạch, tình trạng tăng sinh võng mạc khi kết hợp soi đáy mắt kèm với siêu âm và chụp mạch huỳnh quang; 11 mắt có xuất huyết dịch kính độ 3 là xuất huyết dịch kính nặng, không thể soi được đáy mắt do đó không thể khảo sát được hầu hết các đặc điểm nghiên cứu về tình trạng võng mạc và hoàng điểm.

4.1.8. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng phù hoàng điểm

Bảng 3.3 cho thấy trong số 42 mắt có thể soi được đáy mắt để đánh giá tình trạng hoàng điểm, nghiên cứu có số mắt bị phù hoàng điểm là 35 mắt. Trong số 30 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh có thể soi được đáy mắt thì số mắt có phù hoàng điểm là 23/30 mắt chiếm 76,7%. Theo nghiên cứu của tác giả

Nguyễn Bá Chiến tỷ lệ này là 80,6% [11]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đức Nam tỷ lệ này là 88,2% [128]. Như vậy, tỷ lệ mất bệnh VMĐTĐ tăng sinh có phù hoàng điểm trong nghiên cứu của chúng tôi là gần giống với những nghiên cứu này.

4.2. NỒNG ĐỘ VEGF TRƯỚC VÀ SAU TIÊM NỘI NHÃN BEVACIZUMAB

4.2.1. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh và chứng

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch ở 60 mắt của nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh và phù hoàng điểm là $428,70 \pm 337,74$ pg/ml khác biệt có ý nghĩa thống kê so với ở 15 mắt của nhóm chứng là nhóm mắt mổ đục thủy tinh thể, không có bệnh lý võng mạc, nồng độ VEGF trong thủy dịch là $120,65 \pm 45,05$ pg/ml ($p < 0,001$).

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ VEGF thủy dịch ở nhóm bệnh cao hơn đáng kể so với ở nhóm chứng. Kết quả này tương tự với tất cả những nghiên cứu khác trên thế giới đã được công bố [4],[85],[87],[94],[90]. Điều này rất phù hợp với cơ chế sinh bệnh học về vai trò quan trọng chủ chốt của VEGF trong bệnh VMĐTĐ tăng sinh và phù hoàng điểm. Trong điều kiện sinh lý bình thường, võng mạc người bình thường chứa ít VEGF, tuy nhiên trong điều kiện bệnh lý VEGF có thể tăng tiết gây ra bởi tình trạng thiếu oxy do những bệnh lý võng mạc thiếu máu như bệnh võng mạc do ĐTĐ [89]. Những nghiên cứu đã cho thấy rằng VEGF là một trong những cytokine chủ chốt hàng đầu trong cơ chế sinh bệnh học của bệnh VMĐTĐ tăng sinh và phù hoàng điểm do ĐTĐ. Ngoài ra, nghiên cứu của Cheung và cs năm 2012 còn cho thấy nồng độ VEGF cũng tăng cao đáng kể ngay cả ở bệnh nhân ĐTĐ có hoặc chưa có BVMTĐTĐ so với bệnh nhân nhóm chứng không có bệnh ĐTĐ [90]. Sự thay đổi này chịu trách nhiệm cho những tổn hại của võng mạc do ĐTĐ ở giai đoạn sớm, khi mà những biểu hiện võng mạc dưới lâm sàng và

những rối loạn chức năng thần kinh đã được ghi nhận. Những bằng chứng về mô bệnh học cho thấy những thay đổi vi mạch võng mạc xảy ra rất sớm ở những bệnh nhân ĐTĐ trước khi khởi phát những rối loạn võng mạc và những biểu hiện của bệnh lý võng mạc có thể phát hiện được trên lâm sàng [90].

Nồng độ yếu tố VEGF tăng cả trong dịch kính và thủy dịch ở bệnh phù hoàng điểm và bệnh VMĐTĐ tiến triển [1],[2],[8],[129]. Nghiên cứu của chúng tôi đo nồng độ VEGF trong thủy dịch vì lấy mẫu thủy dịch thì dễ dàng và an toàn hơn nhiều so với lấy mẫu dịch kính. Thêm nữa, các nghiên cứu đã cho thấy nồng độ VEGF trong thủy dịch có tương quan với nồng độ VEGF trong dịch kính [2],[8],[113],[130].

Ở 60 mắt của nhóm bệnh, nồng độ VEGF thủy dịch trước tiêm là $428,70 \pm 337,74$ pg/ml, giảm xuống sau tiêm chỉ còn $14,34 \pm 17,18$ pg/ml ($p < 0,001$). Tiêm Bevacizumab nội nhãn đã cho thấy làm giảm đáng kể nồng độ VEGF trong thủy dịch ở bệnh nhân bệnh VMĐTĐ. Kết quả tương tự cũng đã được công bố bởi nhiều tác giả khác trên thế giới [3] (Bảng 4.1). Trong nghiên cứu của chúng tôi tiêm nội nhãn Bevacizumab đã làm giảm nồng độ yếu tố VEGF thủy dịch xuống gấp hơn 20 lần.

Tất cả những nghiên cứu trên thế giới về bệnh VMĐTĐ đều cho thấy tiêm nội nhãn thuốc kháng VEGF làm giảm đáng kể nồng độ yếu tố VEGF nội nhãn gây thoái triển tân mạch và giảm phù hoàng điểm [3],[85],[89]. Kết quả này một lần nữa đã khẳng định vai trò chủ chốt hàng đầu của VEGF trong cơ chế sinh bệnh của VMĐTĐ. Vai trò chính của VEGF trong sinh bệnh học của bệnh đã được khẳng định nên điều trị mục tiêu nhắm vào VEGF đã trở thành chiến lược điều trị trong phù hoàng điểm do ĐTĐ và bệnh VMĐTĐ tăng sinh.

Bảng 4.1. Nồng độ VEGF thủy dịch ở nhóm chứng và nhóm bệnh VMĐTĐ trước sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của một số nghiên cứu

Tác giả	Nồng độ VEGF ở nhóm chứng (pg/ml)	Nồng độ VEGF trước tiêm (pg/ml)	Nồng độ VEGF sau tiêm (pg/ml)
Sawada và cs (2007) [4]	146 ± 40 (80 - 218) (n=7)	326 ± 125 (146 - 676) (n=18)	< 31 (n=18)
Esther J. Kuiper và cs (2008) [124]	123 (95-159) (n=36)	776 (566-1065) (n=32)	
Mi In Roh và cs (2009) [85]	97,2 ± 46,0 (n=11)	242,3 ± 111,2 (n=17)	27,1 ± 35,4 (n=17)
Nguyễn T. Thanh Hào (2019)	120,65 ± 45,05 (n = 15)	428,70 ± 337,73 (n = 60)	17,28 ± 20,52 (n = 60)

Cho đến nay theo thống kê thu thập được từ các nghiên cứu trên thế giới thì nồng độ VEGF nội nhãn trung bình ở người bình thường dao động có thể từ 0 đến 239 pg/ml (Bảng 1.1). Trong điều kiện sinh lý bình thường, yếu tố VEGF có chức năng đảm bảo cho mạch máu tồn tại. VEGF có đặc tính sinh mạch, bởi vì không có tân mạch xuất hiện ở mắt người bình thường, do đó VEGF phát hiện được ở người bình thường có thể là ở dạng bất hoạt [83]. Tùy theo từng loại mô xét nghiệm, tùy từng loại kỹ thuật định lượng, tùy bộ đôi kháng thể, tùy sự pha loãng mẫu xét nghiệm, tùy từng loại kit xét nghiệm của nhà sản xuất mà nồng độ VEGF định lượng được có thể tương đối khác nhau. Tuy nhiên nếu cùng loại kit xét nghiệm với cùng bộ đôi kháng thể và cùng mức độ pha loãng mẫu thì nồng độ VEGF định lượng được có thể đạt được độ chính xác giống nhau [87]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu nhằm xác định nồng độ VEGF

nội nhãn ở nhóm chúng và nhóm bệnh VMĐTĐ trước và sau tiêm Bevacizumab, tuy nhiên các nghiên cứu sử dụng nhiều loại kỹ thuật định lượng khác nhau với các loại kit xét nghiệm của các hãng sản xuất khác nhau, và nồng độ VEGF nội nhãn ở các loại mô khác nhau có thể là ở thủy dịch, có thể là ở dịch kính. Do đó sự so sánh kết quả cụ thể giữa các nghiên cứu có thể là tương đối khác nhau, nhưng về điểm chung giống nhau giữa tất cả các nghiên cứu trong đó có nghiên cứu của chúng tôi là nồng độ VEGF định lượng được là thấp ở người bình thường, cao hơn hẳn ở người bệnh VMĐTĐ, và giảm rõ rệt sau tiêm thuốc kháng VEGF. Trong bảng 4.1, so sánh về nồng độ VEGF nội nhãn trong nghiên cứu của chúng tôi với một số các nghiên cứu tương đồng khác trên thế giới, cùng nghiên cứu về nồng độ VEGF nội nhãn trong thủy dịch, cùng sử dụng kit xét nghiệm elisa của hãng R&D System. Kết quả so sánh cho thấy nồng độ VEGF định lượng được trong nghiên cứu chúng tôi là tương tự với những nghiên cứu này, nói lên độ chính xác và tính khách quan của xét nghiệm định lượng nồng độ VEGF. Trong đó, so sánh nồng độ VEGF thủy dịch ở nhóm chúng và nhóm bệnh sau tiêm là tương đối giống nhau giữa nghiên cứu chúng tôi so với các nghiên cứu khác; riêng ở nhóm bệnh trước tiêm, nồng độ VEGF có thể chênh lệch ít nhiều giữa các nghiên cứu là do đặc điểm của mẫu bệnh nhân nghiên cứu có thể khác nhau ít nhiều về giai đoạn hay mức độ nặng của bệnh, bệnh có thể tiến triển hay không tiến triển, đã được điều trị laser võng mạc trước đó hay chưa..., nên theo đó nồng độ VEGF sẽ cao hay thấp tùy theo tình trạng bệnh, tiến triển của bệnh, khảo sát vấn đề này dựa trên những đặc điểm lâm sàng của từng nhóm bệnh VMĐTĐ sẽ được bàn luận tiếp theo ở những mục sau.

4.2.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh

4.2.2.1. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân nhóm bệnh

Ở cả 2 nhóm bệnh có chỉ định tiêm Bevacizumab là phù hoàng điểm và bệnh VMĐTĐ tăng sinh, nồng độ VEGF sau tiêm giảm xuống rõ rệt có ý nghĩa thống kê so với trước tiêm ($p < 0,001$). Kết quả này rất phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy tiêm nội nhãn Bevacizumab gây giảm rò rỉ dịch trong phù hoàng điểm do ĐTĐ và thoái triển tân mạch võng mạc ở bệnh VMĐTĐ tăng sinh [3],[4],[85],[89].

Nồng độ VEGF thủy dịch trước tiêm nội nhãn ở nhóm phù hoàng điểm là $447,39 \pm 368,77$ pg/ml, ở nhóm võng mạc ĐTĐ tăng sinh là $474,23 \pm 361,32$ pg/ml. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ VEGF giữa 2 nhóm này. Kết quả này tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Sawada và cs (2007) [4]. Điều này lý giải có thể không có sự khác biệt về nồng độ VEGF nội nhãn giữa các bệnh nhân trong nhóm bệnh ở mức độ nặng của bệnh VMĐTĐ như bệnh VMĐTĐ tăng sinh hay phù hoàng điểm có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên những hiểu biết về vai trò quan trọng và mối liên quan giữa VEGF và những cytokine khác trong cơ chế sinh bệnh học đa yếu tố của bệnh với những đặc điểm lâm sàng của bệnh vẫn còn đang được tiếp tục làm rõ và những nghiên cứu xa hơn với cỡ mẫu lớn hơn là thật sự cần thiết để làm sáng tỏ vấn đề này.

4.2.2.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân độ bệnh VMĐTĐ

Trong số 60 mắt bệnh VMĐTĐ thì có 12 mắt bệnh ở giai đoạn không tăng sinh nhưng có phù hoàng điểm có ý nghĩa lâm sàng nên được chỉ định tiêm Bevacizumab nội nhãn. Ở 12 mắt của nhóm VMĐTĐ không tăng sinh, nồng độ VEGF trước tiêm trung bình là $246,56 \pm 93,45$ pg/ml, giảm xuống rõ rệt sau tiêm chỉ còn là $3,93 \pm 5,87$ pg/ml, $p = 0,002$. Ở nhóm này, nồng độ VEGF trước tiêm thấp nhất là 137.99 pg/ml, cao nhất là 422.20 pg/ml. So sánh với nghiên

cứu của Futnasu năm 2002 trên 54 mắt bệnh VMĐTĐ không tăng sinh cho kết quả nồng độ VEGF thủy dịch trung bình là 148,7 pg/ml, thấp nhất là 42,8 pg/ml, cao nhất là 618 pg/ml. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng dao động của tác giả Futnasu 2002 [1].

Ở 48 mắt của nhóm VMĐTĐ tăng sinh, nồng độ VEGF trước tiêm trung bình là $474,23 \pm 361,32$ pg/ml, thấp nhất là 113,36 pg/ml, cao nhất là 1558,90 pg/ml, và giảm xuống rõ rệt 1 tuần sau tiêm trung bình chỉ còn là $16,96 \pm 18,11$ pg/ml, thấp nhất là 0 pg/ml, cao nhất là 65,73 pg/ml. Theo nghiên cứu của Sawada năm 2007 trên 18 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh, kết quả nồng độ VEGF thủy dịch trước tiêm trung bình là 326 ± 125 pg/ml, thấp nhất là 146 pg/ml, cao nhất là 676 pg/ml; và sau tiêm 1 tuần nồng độ này giảm xuống dưới 31 pg/ml [4]. Theo Kayako Matsuyama năm 2009 nghiên cứu trên 10 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh tiên triển bao gồm cả những mắt có đã có biến chứng tân mạch mống mắt hay glôcôm tân mạch, kết quả cho thấy nồng độ VEGF thủy dịch trước tiêm trung bình là $676,5 \pm 186,7$ pg/ml, thấp nhất là 76 pg/ml, cao nhất là 2270 pg/ml và nồng độ này sau tiêm 1 tuần giảm xuống trung bình chỉ còn $7,1 \pm 7,1$ pg/ml, thấp nhất là 0 pg/ml, cao nhất là 64 pg/ml [99]. Như vậy ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh, so sánh với kết quả nghiên cứu của 2 tác giả Sawada và Kayako Matsuyama thì kết quả của chúng tôi cũng gần tương tự. Riêng chỉ có nồng độ VEGF thủy dịch trước tiêm thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng giữa giá trị của 2 nghiên cứu này. Điều này có thể giải thích là do tình trạng bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Sawada là nhẹ hơn và của tác giả Kayako Matsuyama là nặng hơn nghiên cứu của chúng tôi. Về kết quả sau tiêm Bevacizumab 1 tuần thì cả 3 nghiên cứu đều cho kết quả rất giống nhau, nồng độ VEGF hạ xuống rất thấp đến mức có thể hết hoàn toàn về giá trị 0. Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ VEGF thủy dịch sau tiêm Bevacizumab 1 tuần là từ 0 đến 65,73 pg/ml rất phù hợp so với của tác giả Kayako Matsuyama là từ 0 đến 64 pg/ml [4],[99].

4.2.2.3. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng laser võng mạc

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 15/60 mắt (25%) có tiền sử laser quang đông võng mạc. Trong số 15 mắt đã laser này hầu hết đều là laser không đầy đủ, chỉ có 2 mắt là tương đối đầy đủ với số lượng sẹo laser bao phủ gần hết toàn võng mạc. Còn lại 45/60 mắt (75%) chưa được laser quang đông võng mạc. Ở cả 2 nhóm có và không có tiền sử laser quang đông võng mạc, nồng độ VEGF sau tiêm đều giảm hẳn so với trước tiêm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$). Sau tiêm Bevacizumab 1 tuần, nồng độ VEGF ở nhóm có tiền sử laser quang đông võng mạc trước tiêm là $327,61 \pm 362,40$ pg/ml giảm xuống chỉ còn $16,55 \pm 14,59$ pg/ml ($p = 0,001$), nồng độ VEGF ở nhóm không có tiền sử laser quang đông võng mạc trước tiêm là $462,39 \pm 326,37$ pg/ml giảm xuống chỉ còn $13,62 \pm 18,05$ pg/ml ($p < 0,001$). Tiêm Bevacizumab đã cho thấy giảm nồng độ VEGF rõ rệt ở cả hai nhóm laser và không laser sau tiêm 1 tuần. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác trên thế giới [86],[103].

4.2.3. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh phù hoàng điểm do ĐTD

4.2.3.1. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm

Ở bệnh phù hoàng điểm do ĐTD, phá vỡ hàng rào máu võng mạc gây ra rò rỉ dịch trong võng mạc từ những mao mạch võng mạc bất thường. Bằng cách phân loại phù hoàng điểm dựa trên sự rò rỉ huỳnh quang trên chụp mạch chúng tôi nhận thấy nồng độ VEGF là cao hơn ở những mắt có tăng tính thấm mạch nhiều hơn nên gây tăng huỳnh quang cao trên CMHQ. Đã có báo cáo việc tiêm VEGF vào mắt chuột gây tăng tính thấm mạch máu dẫn đến tăng rò rỉ huỳnh quang [9]. Tăng huỳnh quang thấp là biểu hiện cho giai đoạn khác của bệnh, có thể là giai đoạn sớm hoặc giai đoạn thoái lui của bệnh sau điều trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự của tác giả Futnasu và cs [7],[9]. Ở cả 2

nhóm phù hoàng điểm tăng huỳnh quang cao và tăng huỳnh quang thấp, nồng độ VEGF sau tiêm giảm so với trước tiêm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

4.2.3.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân loại hình thái học phù hoàng điểm

Phù hoàng điểm không chỉ đơn giản là sự rò rỉ protein và dịch, những bằng chứng đã chỉ ra những yếu tố sinh học hoạt tính như những cytokine cũng được phóng thích vào trong võng mạc. Tuy nhiên những cytokine này tác động đến võng mạc như thế nào vẫn chưa được hiểu rõ hết. Sự hiện diện của những phân tử sinh học hoạt tính ở mắt phản ánh dạng bệnh học nội nhãn, vì thế nghiên cứu ở những mắt phù hoàng điểm nhằm tìm hiểu vai trò của những cytokine như VEGF trong từng dạng bệnh. Hiện nay OCT là phương pháp không can thiệp được sử dụng rộng rãi để phát hiện và theo dõi những thay đổi hình thái học của võng mạc. Những thay đổi trên OCT rất hữu ích để xác định cơ chế sinh bệnh học của bệnh. Theo kết quả của những nghiên cứu OCT sớm, chúng tôi phân loại phù hoàng điểm thành 3 dạng phù theo hình thái dựa trên OCT, đó là phù lan tỏa, phù dạng nang và phù dạng bong thanh dịch dưới võng mạc [30], [131]. Phù hoàng điểm lan tỏa là dạng phổ biến nhất, phù dạng bong thanh dịch dưới võng mạc là dạng ít gặp nhất chiếm khoảng 20% - 30%, nghiên cứu của chúng tôi là 7/35 mắt chiếm tỷ lệ 20%. Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu khác trên thế giới [30],[131],[112],[132]. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy ở cả 3 hình thái phù hoàng điểm, nồng độ VEGF sau tiêm giảm so với trước tiêm và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Trong tất cả các phương pháp điều trị phù hoàng điểm do ĐTD cho đến nay, tiêm nội nhãn thuốc kháng VEGF đã được chứng minh là phương pháp điều trị hiệu quả hàng đầu, an toàn và cải thiện cả về thị lực và giải phẫu. Tuy nhiên mức độ cải thiện của thuốc là

rất khác nhau. Trong trường hợp phù hoàng điểm mạn tính hay phù hoàng điểm dai dẳng, những nghiên cứu cho thấy Bevacizumab đem lại ít hiệu quả hơn Triamcinolon do có thể còn có vai trò của những cytokine gây viêm khác [133]. Cơ chế căn nguyên của vấn đề này vẫn còn chưa rõ ràng. Cho đến nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu để giải thích tại sao mỗi mắt phù hoàng điểm do ĐTĐ lại đáp ứng điều trị khác nhau với mỗi phương pháp điều trị. Ngoài những đặc điểm chung, có thể rằng mỗi dạng hình thái học của phù hoàng điểm có những đặc tính sinh bệnh học khác biệt riêng do đó đáp ứng điều trị khác nhau. Theo những tài liệu đã được công bố trên thế giới cho đến nay, chúng tôi nhận thấy mới chỉ có một số ít nghiên cứu về mức độ của VEGF và các cytokines khác dựa trên hình thái phù hoàng điểm trên OCT [91],[100],[112]. Nghiên cứu của Jin Young Kim và cs (2014) cho thấy Bevacizumab cải thiện độ dày võng mạc trung tâm ở cả 3 dạng hình thái phù, riêng ở dạng phù lan tỏa có nồng độ VEGF là đặc biệt cao hơn, và trong số các cytokine chỉ có VEGF có liên quan với sự phát triển dạng phù lan tỏa, do đó điều trị kháng VEGF thì đặc biệt hiệu quả hơn ở dạng phù lan tỏa [112]. Tuy nhiên nghiên cứu này không chỉ ra được mức độ cụ thể của nồng độ VEGF giảm sau tiêm như thế nào ở từng hình thái phù. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra mức độ cụ thể của VEGF giảm sau tiêm ở cả 3 nhóm, nhưng chúng tôi chưa khảo sát được mức độ của những cytokine gây viêm khác có thể liên quan tới đáp ứng điều trị của các dạng phù hoàng điểm. Tuy nhiên vấn đề này trên thế giới vẫn còn đang bàn cãi, do đó hướng nghiên cứu tiếp chúng tôi sẽ khảo sát cả vai trò của những cytokine khác trong lĩnh vực này.

4.2.4. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh

4.2.4.1. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng xuất huyết dịch kính

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác. Qian và cs (2011) nghiên cứu trên 26 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh trong đó gồm 9 mắt không có xuất huyết dịch kính và 17 mắt xuất huyết dịch kính cho thấy nồng độ VEGF dịch kính giảm xuống gấp 20 lần chỉ sau tiêm Bevacizumab 1 tuần [103]. Nghiên cứu của tác giả Sawada và cs (2007) trên 18 mắt mổ cắt dịch kính do bệnh VMĐTĐ tăng sinh trong đó gồm 11 mắt không có xuất huyết dịch kính và 7 mắt có xuất huyết dịch kính cũng cho thấy nồng độ VEGF thủy dịch trung bình trước tiêm ở tất cả các mắt đều giảm xuống gấp 10 lần chỉ 1 tuần sau tiêm Bevacizumab [4]. Kết quả tương tự trong nghiên cứu của Forooghian và cs (2010), nồng độ VEGF thủy dịch ở 29 mắt xuất huyết dịch kính do bệnh VMĐTĐ tăng sinh là từ 1044 pg/ml (583- 1505 pg/ml) giảm xuống gấp 10 lần chỉ còn 116 pg/ml (50-182 pg/ml) sau tiêm Bevacizumab 1 tuần [102].

Những nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy tiêm Bevacizumab nội nhãn trước hoặc trong phẫu thuật cắt dịch kính đem lại lợi ích làm giảm tỷ lệ xuất huyết dịch kính sớm sau mổ ở bệnh VMĐTĐ tăng sinh [134]. Xuất huyết dịch kính do bệnh VMĐTĐ tăng sinh là một biến chứng gây mất thị lực nặng ở bệnh nhân ĐTĐ. Laser quang đông võng mạc vẫn là điều trị chuẩn khi xuất huyết dịch kính nhẹ ở mức độ có thể soi được đáy mắt. Trong những trường hợp xuất huyết dịch kính nặng không tiêu không thể soi được đáy mắt thì cần phẫu thuật cắt dịch kính kèm laser nội nhãn quang đông toàn võng mạc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10 mắt được mổ cắt dịch kính sau tiêm Bevacizumab 1 tuần gồm 6 mắt có xuất huyết dịch kính độ 3, 3 mắt có xuất huyết dịch kính độ 2, 1 mắt không có xuất huyết dịch kính nhưng có bong võng mạc co kéo. Những mắt còn lại được làm laser quang đông võng mạc 1 tháng sau tiêm Bevacizumab

nếu không có xuất huyết dịch kính hoặc xuất huyết dịch kính tiêu được và có thể quan sát được đáy mắt.

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tiêm Bevacizumab nội nhãn làm giảm nồng độ VEGF nội nhãn đáng kể chỉ 1 tuần sau tiêm ở tất cả những mắt có hoặc không có xuất huyết dịch kính. Tuy nhiên kết quả giảm nồng độ VEGF này kéo dài được trong bao lâu vẫn chưa được rõ. Do đó những nghiên cứu xa hơn cũng là rất cần thiết để làm rõ vấn đề này.

4.2.4.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng bong võng mạc co kéo

Bong võng mạc là một biến chứng đe dọa thị lực nặng nề xảy ra ở giai đoạn bệnh VMĐTĐ tăng sinh tiến triển nặng do màng tăng sinh xơ mạch trước võng mạc co kéo. Bong võng mạc co kéo cần phải được can thiệp phẫu thuật nhất là khi hoàng điểm bị ảnh hưởng hoặc khi kèm bong võng mạc có vết rách. Cơ chế chính xác gây hình thành màng xơ mạch co kéo gây bong võng mạc vẫn còn chưa được rõ. Tiêm nội nhãn Bevacizumab ức chế VEGF gây thoái triển tân mạch và thúc đẩy xơ hóa nặng hơn, có thể dẫn đến bong võng mạc co kéo tăng thêm ở một số mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh nặng. Nghiên cứu của Jiu-Ke Li (2015) trên 68 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh có hoặc chưa có bong võng mạc co kéo ghi nhận VEGF giảm ở tất cả các mắt sau tiêm Bevacizumab và khuyến cáo sẽ là lợi ích nếu tiêm Bevacizumab trong vòng 5 ngày trước mổ cắt dịch kính và nếu tiêm Bevacizumab để lâu quá 2 tuần thì hiện tượng tăng sinh xơ tiến triển mạnh do tăng bFGF sẽ gây co kéo bong võng mạc nặng hơn [96]. Nghiên cứu chúng tôi tương tự nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy kết quả nồng độ VEGF giảm đáng kể sau tiêm nội nhãn Bevacizumab ở cả 2 nhóm có và không có bong võng mạc co kéo [86],[102],[103],[135]. Do đó trên thực tế lâm sàng, đối với những trường hợp bệnh VMĐTĐ tăng sinh có co kéo dịch kính đe dọa võng mạc hoàng điểm hoặc bong võng mạc co kéo thì chúng tôi chỉ tiêm Bevacizumab trong vòng 1 tuần trước mổ cắt dịch kính để tránh

biến chứng tăng sinh xơ co kéo có thể gây tổn hại thêm cho hoàng điểm và võng mạc.

4.2.4.3. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng tăng sinh xơ

VEGF đã được tìm thấy trong thủy dịch, dịch kính, màng trước võng mạc, và cả toàn bộ võng mạc của những mắt bệnh VMĐTĐ. Giai đoạn nặng của bệnh VMĐTĐ là bệnh VMĐTĐ tăng sinh với biểu hiện là thiếu máu võng mạc dẫn đến tăng sinh xơ mạch dịch kính võng mạc. Tiến trình tăng sinh xơ nội nhãn đặc trưng bởi quá trình viêm, sự hình thành những yếu tố phát triển, sự di trú và tăng sinh tế bào, sự tích tụ và co kéo của mô đệm ngoại bào. Trong bệnh VMĐTĐ tăng sinh, những tân mạch trở nên xơ hóa theo thời gian, và tiến trình này tăng nhanh hơn ở một số mắt sau laser quang đông toàn võng mạc do laser có thể làm giảm nồng độ VEGF. Tương tự như vậy, tiêm nội nhãn Bevacizumab ức chế VEGF gây thoái triển tân mạch và cũng làm xơ hóa nặng nhanh hơn [135]. Cơ chế chính xác gây chuyển đổi mạch-xơ vẫn chưa được rõ. Ức chế VEGF và thoái triển tân mạch võng mạc đi kèm với sự gia tăng biểu hiện của yếu tố phát triển mô liên kết (CTGF) trong dịch kính dẫn đến tăng sinh xơ dịch kính võng mạc [135],[136]. Nghiên cứu của Jiu-Ke Li (2015) cho thấy tiêm Bevacizumab làm giảm đáng kể nồng độ VEGF nội nhãn nhưng lại tăng bFGF là yếu tố phát triển nguyên bào sợi cơ bản ở tất cả các mắt có hay chưa có tăng sinh xơ [96]. Nghiên cứu chúng tôi có kết quả phù hợp với những nghiên cứu khác trên thế giới, cho thấy nồng độ VEGF nội nhãn giảm hẳn sau tiêm ở tất cả những mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh có hay chưa có tăng sinh xơ mạch dịch kính võng mạc [86],[96],[103],[135].

4.2.4.4. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo tình trạng tăng sinh võng mạc

Nghiên cứu trên 37 mắt có bệnh VMĐTĐ tăng sinh cho thấy có đến 31 mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc tiến triển và chỉ có 6 mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc không tiến triển. Tỷ lệ này cũng tương tự những báo cáo khác

trên thế giới [116],[117]. Ở 31 mắt của nhóm tăng sinh võng mạc tiến triển, nồng độ VEGF trước tiêm là $535,72 \pm 392,03$ pg/ml. giảm xuống rõ rệt sau tiêm chỉ còn là $18,66 \pm 19,30$ pg/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Ở 6 mắt của nhóm tăng sinh võng mạc không tiến triển, nồng độ VEGF trước tiêm là $273,44 \pm 258,99$ pg/ml giảm xuống rõ rệt sau tiêm là $11,55 \pm 20,84$ pg/ml khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,028$).

VEGF có ý nghĩa đặc hiệu trong sự phát triển bệnh lý mạch máu võng mạc và nồng độ VEGF nội nhãn có tương quan chặt chẽ với sự phát triển tân mạch và tiến triển của bệnh VMĐTĐ. Bevacizumab là kháng thể đơn nhân người kết hợp với tất cả các đồng dạng của VEGF. Vì vậy, Bevacizumab làm giảm tất cả những VEGF tự do và gây bất hoạt tất cả hoạt động của VEGF. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo việc tiêm nội nhãn Bevacizumab đã làm giảm nồng độ VEGF ở tất cả những mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh dù tiến triển hay không tiến triển [4],[86],[103]. Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả tương tự những nghiên cứu khác trên giới, nồng độ VEGF ở những mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh ở cả 2 nhóm tiến triển hay không tiến triển đều giảm đáng kể sau tiêm nội nhãn Bevacizumab.

4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ VEGF VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH

4.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm chúng

VEGF thuộc họ gia đình yếu tố phát triển có tác động lên mạch máu. VEGF gắn kết với 2 thụ thể có ái lực cao là VEGFR-1 và VEGFR-2. Đây là 2 thụ thể có cấu trúc liên quan với nhau giúp điều hòa sự phát triển của mạch máu. Trong điều kiện sinh lý bình thường, yếu tố VEGF có chức năng đảm bảo cho mạch máu tồn tại [83]. VEGF là một yếu tố sinh mạch. Bởi vì không có tân mạch xuất hiện ở mắt người bình thường, do đó VEGF phát hiện được ở người bình thường có thể là ở dạng bất hoạt [83]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới

đã được tiến hành nhằm xác định nồng độ VEGF nội nhãn ở những người bình thường không có bệnh lý mạch máu võng mạc. Kết quả cho thấy nồng độ VEGF nội nhãn ở người bình thường thấp hơn nhiều so với ở những bệnh nhân có bệnh lý mạch máu võng mạc [3],[4],[85],[86],[88],[90],[92],[93],[116],[137]. Những nghiên cứu đã cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số lâm sàng ở những mắt không có bệnh VMĐTĐ. Nghiên cứu của C. Costagliolla (2013) cho kết quả không có mối tương quan giữa nồng độ VEGF với tuổi, thị lực và độ dày võng mạc trung tâm ở nhóm chứng gồm 20 mắt mổ đục TT và không có bệnh VMĐTĐ [3]. Nghiên cứu của L. Krizova (2015) đã cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ VEGF với độ dày võng mạc trung tâm và thể tích hoàng điểm ở nhóm chứng là 13 mắt không có bệnh VMĐTĐ [93]. Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả tương tự với những nghiên cứu này.

4.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng của bệnh VMĐTĐ

4.3.2.1. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với các thông số lâm sàng

Qua bảng 3.8 chúng tôi thấy rằng không có sự tương quan giữa nồng độ VEGF thủy dịch với tuổi, đường máu, HbA1C, thời gian mắc ĐTĐ, thị lực ở bệnh VMĐTĐ ($p > 0,05$).

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị nhãn khoa, bệnh VMĐTĐ vẫn còn là nguyên nhân chính gây mất thị lực. Những liệu pháp điều trị chiến lược hiện tại đã nói lên ý nghĩa của sự hiểu biết tốt hơn về sinh bệnh học của bệnh giúp cải thiện hiệu quả quản lý căn bệnh này. Kiểm soát chuyển hóa gồm đường máu và HbA1C là yếu tố quan trọng cho sự khởi phát và tiến triển bệnh. Dầu vậy, cơ chế sinh bệnh học chính xác của bệnh VMĐTĐ vẫn còn chưa được rõ ràng. Một số nghiên cứu trước đây cho rằng nồng độ VEGF trong huyết thanh

có tương quan với các thông số lâm sàng như tuổi, đường máu, HbA1C [138]. Tuy nhiên hầu hết những nghiên cứu mới trên thế giới đều cho kết quả nồng độ VEGF nội nhãn không có mối liên quan với các thông số tuổi, đường máu, HbA1C, thời gian mắc ĐTĐ, thị lực [9],[102], [116],[137],[139]. Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả phù hợp với những nghiên cứu mới này. Đối với việc kiểm soát chuyển hóa, mức glucose máu hay HbA1C ngay tại thời điểm nghiên cứu không phản ánh hết được thực sự quá trình kiểm soát đường máu của bệnh nhân trong suốt quá trình diễn tiến lâu dài gây ra biến chứng bệnh VMĐTĐ, do đó có thể không có mối tương quan với nồng độ VEGF.

4.3.2.2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ bệnh VMĐTĐ

ĐTĐ gây tắc nghẽn vi mạch dẫn đến thiếu máu võng mạc và rò rỉ dịch trong võng mạc. VEGF là yếu tố sinh mạch chủ chốt gây tăng tính thấm mạch dẫn đến phù hoàng điểm và sinh tân mạch. Các nghiên cứu đã chứng minh VEGF đóng vai trò chính trong việc tăng tính thấm mạch ở mắt bệnh nhân ĐTĐ và có mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với tình trạng bệnh VMĐTĐ [7],[8],[9],[116],[130].

Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả nồng độ VEGF ở nhóm 48 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh là $474,24 \pm 361,32$ pg/ml, ở nhóm 12 mắt bệnh VMĐTĐ không tăng sinh là $246,56 \pm 93,45$ pg/ml. Nồng độ VEGF giữa 2 nhóm bệnh này có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,029$). Như vậy nghiên cứu nhận thấy nồng độ VEGF thủy dịch cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh so với nhóm bệnh VMĐTĐ không tăng sinh. Kết quả này rất phù hợp với hầu hết các nghiên cứu khác trên thế giới cho rằng nồng độ yếu tố VEGF nội nhãn có liên quan với độ nặng của bệnh VMĐTĐ [7],[8],[9], [116],[130].

4.3.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng laser võng mạc

Những nghiên cứu trên thế giới đã báo cáo nồng độ VEGF nội nhãn giảm xuống sau laser quang đông võng mạc [2],[116],[117]. Trong nghiên cứu của

chúng tôi, nồng độ VEGF ở nhóm có tiền sử laser quang đông võng mạc là $327,61 \pm 362,40$ pg/ml, nồng độ VEGF ở nhóm không có tiền sử laser quang đông võng mạc là $462,39 \pm 326,37$ pg/ml. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ VEGF giữa 2 nhóm bệnh này có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,024$). Như vậy ở nhóm bệnh nhân đã được làm laser quang đông võng mạc trước đó có nồng độ VEGF nội nhãn giảm thấp hơn ở những bệnh nhân không được laser quang đông võng mạc. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Praidou (2009) và của Watanabe (2005) [116],[117].

Tuy nhiên theo báo cáo của Futnasu và cs (2006) thì nồng độ VEGF trong dịch kính lại không có tương quan với tình trạng laser võng mạc. Theo đó tác giả phân tích rằng theo quan sát trong ống nghiệm thì laser quang đông võng mạc làm gia tăng biểu hiện của VEGF và những yếu tố sao chép ở tế bào biểu mô sắc tố võng mạc người đã laser, nhưng VEGF lại chỉ tăng sớm trong vòng 6 giờ đầu sau laser. Sau 72 giờ, khi tế bào biểu mô sắc tố võng mạc đã hồi phục thì biểu hiện của VEGF lại giảm xuống mức như trước khi laser. Ngoài ra, quan sát thấy sự thay đổi mức mRNA của VEGF ở vết bỏng sau laser ở võng mạc lợn chỉ khu trú ở biểu mô sắc tố võng mạc, chỉ thấp ngay sau laser và trở lại bình thường sau 42 ngày [9]. Tuy nhiên điểm khác biệt ở nghiên cứu của Futnasu so với nghiên cứu của chúng tôi và của các tác giả khác là đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu của Futnasu chỉ là phù hoàng điểm và laser chỉ là laser khu trú và dạng lưới ở võng mạc vùng hoàng điểm, do đó số lượng vết bỏng cũng như diện tích phủ laser không nhiều. Điều này có thể dẫn đến sự khác biệt trong kết quả.

Theo hiểu biết của chúng tôi thì cơ chế của laser gây phá hủy lớp photoreceptor là lớp tiêu thụ nhiều oxy của võng mạc do đó làm cải thiện tình trạng thiếu oxy của võng mạc từ đó giảm tiết VEGF, như vậy nồng độ VEGF

thấp hơn ở nhóm đã laser võng mạc là hợp lý hơn. Thực tế chúng tôi tìm hiểu thì đa số nghiên cứu trên thế giới đều thấy có sự tương quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng laser võng mạc trước đó. Tuy nhiên cơ chế bệnh sinh trong bệnh VMĐTĐ cũng vẫn còn nhiều điểm chưa được hiểu rõ hết do đó cũng cần thêm những nghiên cứu để khẳng định vấn đề này.

4.3.2.4. *Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng bong dịch kính sau*

Nồng độ VEGF ở nhóm không có bong dịch kính sau là $593,26 \pm 493,82$ pg/ml, ở nhóm có bong dịch kính sau không hoàn toàn có kèm dày màng dịch kính sau là $383,77 \pm 245,18$ pg/ml, ở nhóm có bong dịch kính sau không hoàn toàn không kèm dày màng dịch kính sau là $173,92 \pm 31,05$ pg/ml, ở nhóm có bong dịch kính sau hoàn toàn là $684,73 \pm 757,74$ pg/ml. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ VEGF giữa 4 nhóm bệnh này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,271$). Vai trò của bong dịch kính sau như là kết nối dịch kính võng mạc vẫn còn chưa rõ ràng. Những nghiên cứu trước đây cho rằng tình trạng bong dịch kính sau có liên quan với tình trạng phù hoàng điểm và sự tách rời của dịch kính võng mạc gây bong dịch kính sau hoàn toàn có thể làm thoái triển phù hoàng điểm một cách tự nhiên [1]. Tuy nhiên những nghiên cứu gần đây về mối liên quan giữa nồng độ VEGF và những cytokines khác với tình trạng bong dịch kính sau cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng bong dịch kính sau. Nghiên cứu của Ishizaki và cs (2006) cho thấy nồng độ VEGF nội nhãn không khác biệt giữa nhóm bong dịch kính sau hoàn toàn và nhóm bong dịch kính sau từng phần [137]. Nghiên cứu của Praidou (2009) cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng bong dịch kính sau [116]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự những nghiên cứu này [116],[137],[140].

4.3.3. *Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ*

4.3.3.1. *Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với các thông số OCT và CMHQ*

Về mối tương quan giữa nồng độ yếu tố VEGF với độ dày võng mạc trung tâm, thể tích hoàng điểm trên OCT, thế giới vẫn còn nhiều quan điểm chưa thống nhất. Đa số báo cáo trước đây cho rằng nồng độ yếu tố VEGF nội nhãn có tương quan với độ dày võng mạc trung tâm, thể tích hoàng điểm [7],[9],[141]. Ngược lại, những kết quả công bố mới gần đây lại cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ VEGF với độ dày võng mạc trung tâm, thể tích hoàng điểm nhưng lại có mối tương quan giữa IL6, IL8, IL10, yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu,... với những thông số này [85],[89],[93],[100],[138]. Quan điểm mới trong cơ chế sinh bệnh học của bệnh phù hoàng điểm cần kể đến vai trò quan trọng của những cytokin gây viêm khác và đưa ra khuyến cáo điều trị triamcinolone nội nhãn cho một số trường hợp phù hoàng điểm dai dẳng có cơ chế bệnh sinh không đáp ứng điều trị với thuốc kháng VEGF [85],[89],[93],[100],[138]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự những báo cáo mới gần đây trên thế giới cho thấy không có mối tương quan giữa nồng độ VEGF với độ dày võng mạc trung tâm, thể tích hoàng điểm xét trên cả tương quan đơn biến (bảng 3.18) và mô hình hồi qui tuyến tính đa biến (bảng 3.19) [85],[89],[93], [100],[138].

Về mối tương quan giữa nồng độ yếu tố VEGF với diện tích vùng thiếu máu trên CMHQ, bảng 3.10, tương quan tuyến tính đơn biến (biểu đồ 3.18), mô hình hồi qui tuyến tính đa biến (bảng 3.11) đều cho thấy có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ yếu tố VEGF với diện tích vùng thiếu máu. Mô hình hồi qui tuyến tính đơn biến giữa biến nồng độ VEGF và diện tích vùng thiếu máu ở nhóm bệnh phù hoàng điểm cho kết quả phương trình hồi qui tuyến tính dự đoán *nồng độ VEGF = 5,7866 lần diện tích vùng thiếu máu + 149,45 pg/ml*.

Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả phù hợp với những nghiên cứu khác trên thế giới [2],[94],[130]. Về vấn đề này các nghiên cứu trên thế giới đều có sự thống nhất rằng nồng độ yếu tố VEGF có liên quan với tình trạng thiếu máu

võng mạc. Bởi vì võng mạc thiếu máu phóng thích lượng lớn VEGF, nồng độ VEGF thủy dịch có thể phản ánh mức độ thiếu máu võng mạc [142]. Do đó nồng độ VEGF có thể xem như là dấu hiệu chỉ điểm cho tình trạng thiếu máu võng mạc [7].

4.3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm

Nồng độ VEGF ở nhóm 18 mắt phù hoàng điểm có mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm cao là $588,52 \pm 440,79$ pg/ml, cao hơn so với ở nhóm 17 mắt phù hoàng điểm có mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm thấp là $297,95 \pm 190,83$ pg/ml. Nghiên cứu cho thấy nồng độ VEGF giữa 2 nhóm bệnh này có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,011$). Kết quả này tương tự với hầu hết các nghiên cứu khác trên thế giới [7],[9],[140],[141]. Hiện tượng tăng huỳnh quang cao vùng hoàng điểm phản ánh sự rò rỉ huỳnh quang do hàng rào máu võng mạc bị phá vỡ. Sự tăng huỳnh quang thấp có thể là biểu hiện giai đoạn sớm, do đó giải thích có thể nồng độ VEGF thấp ở giai đoạn sớm của bệnh là phù hợp [7],[9].

4.3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với hình thái phù hoàng điểm

Phù hoàng điểm lan tỏa là hình ảnh giảm phản xạ ánh sáng trong võng mạc trên OCT, được cho là do phù trong tế bào chất của những tế bào Muller ở lớp rôi ngoài [131]. Phù lan tỏa hình thành bắt đầu từ sự phá vỡ hàng rào máu võng mạc trong, gây tích tụ dịch ở khoang ngoại bào của võng mạc. Sự suy yếu của hàng rào máu võng mạc do mất những kết nối chặt của những tế bào nội mô mao mạch được cho là hậu quả của sự tăng sinh mạch và tăng tính thấm mạch gây ra bởi VEGF [112]. Vì vậy theo nhiều nghiên cứu cho thấy điều trị kháng VEGF ở dạng phù này rất có hiệu quả [112],[143]. Nghiên cứu của Sonado và cs (2013), J.Y. Kim và cs (2014) cũng cho kết quả nồng độ VEGF cao ở dạng phù lan tỏa như nghiên cứu của chúng tôi [131],[112].

Phù hoàng điểm dạng nang, được cho là kết quả của sự hoại tử hóa lỏng của những tế bào Muller với sự hình thành những khoang dạng nang sau thời gian phù võng mạc kéo dài [131]. Cơ chế sinh bệnh học của phù dạng nang vẫn còn chưa được hiểu rõ, nhưng những bằng chứng đã cho thấy rằng VEGF có liên quan với sự hình thành phù hoàng điểm dạng nang [112]. Điều trị kháng VEGF cũng rất hiệu quả ở dạng phù này dù không hiệu quả bằng ở dạng lan tỏa [143]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy nồng độ VEGF tăng cao ở dạng phù này, kết quả phù hợp với nghiên cứu của tác giả Shimura M và cs (2013), Jin Young Kim và cs (2014) [112],[143]. Ngoài ra những nghiên cứu đã cho thấy sự tăng cả VEGF và những cytokine tiền viêm khác ở phù dạng nang từ đó đề xuất rằng điều trị kết hợp Bevacizumab và triamcinolone nội nhãn cũng có thể hiệu quả [112].

Phù hoàng điểm dạng bong thanh dịch dưới võng mạc là dạng phù có tiên lượng xấu nhất [91]. Tiên lượng kém của dạng phù này có thể liên quan với sự tổn hại lớp màng ngăn ngoài của võng mạc [30],[91]. Cơ chế bệnh học của dạng phù này cũng chưa rõ ràng. Những nghiên cứu cho rằng dịch từ võng mạc phù di chuyển xuống khoang dưới võng mạc hoặc từ sự phá vỡ hàng rào máu võng mạc ngoài của biểu mô sắc tố võng mạc. Bong thanh dịch dưới võng mạc có thể là hậu quả của sự làm việc không hiệu quả của bơm biểu mô sắc tố võng mạc để đào thải dịch và albumin, điều này xảy ra trong tình trạng thiếu oxy võng mạc [91].

Ở cả 3 dạng phù, nghiên cứu chúng tôi đều cho thấy nồng độ VEGF tăng cao và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm bệnh này ($p = 0,696$). Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới [91],[100],[112]. Báo cáo của Sonado và cs (2014) và Kim và cs (2015) đều cho thấy VEGF không khác nhau giữa 3 loại hình thái học của phù hoàng

điểm do đại tháo đường, chỉ có một số cytokine tiền viêm như IL6, IL8... có liên quan với hình thái học của phù hoàng điểm [91],[100].

4.3.4. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh

4.3.4.1. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với các thông số CMHQ

Về mối tương quan giữa nồng độ yếu tố VEGF với các thông số CMHQ, bảng 3.14, tương quan tuyến tính đơn biến (biểu đồ 3.21), mô hình hồi qui tuyến tính đa biến (bảng 3.15) đều cho thấy có mối tương quan giữa nồng độ yếu tố VEGF với diện tích vùng thiếu máu và diện tích vùng tân mạch.

Kích thích chủ yếu cho sự phát triển các tân mạch là từ tình trạng thiếu máu cục bộ võng mạc thứ phát sau tắc nghẽn mạch máu. Việc giảm cung cấp oxy và dinh dưỡng đến võng mạc không được tưới máu có thể gây ra sự giải phóng các phân tử vận mạch vào trong nội nhãn, bao gồm chủ chốt là VEGF. Trong điều kiện bình thường, có một sự cân bằng giữa các yếu tố kích thích và ức chế hình thành tân mạch. Khi BVMTĐTĐ tăng sinh xảy ra, sự cân bằng này nghiêng về phía các yếu tố kích thích tân mạch như một sự cố gắng để thỏa mãn nhu cầu cung cấp máu. VEGF kích thích tính thấm mạch và tăng sinh nội mô, hoạt hóa men phân giải mô đệm ngoại bào và những khoảng trống cần thiết cho sự phát triển tân mạch. Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả có mối tương quan mạnh giữa nồng độ yếu tố VEGF với diện tích vùng thiếu máu và diện tích vùng tân mạch, tương tự tất cả những nghiên cứu khác trên thế giới [2],[94],[124],[130],[144].

Mô hình hồi qui tuyến tính đơn biến giữa nồng độ VEGF và diện tích vùng tân mạch ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh cho kết quả phương trình hồi qui tuyến tính dự đoán: $Nồng\ độ\ VEGF = 38,314\ lần\ diện\ tích\ vùng\ tân\ mạch + 282,77\ pg/ml$, kết quả rất có ý nghĩa thống kê với mức $p < 0,001$, $R^2 = 0,3624$.

Nghiên cứu xây dựng và phân tích mô hình hồi qui tuyến tính đa biến cho thấy tương quan chặt chẽ và cả 2 biến độc lập là diện tích vùng võng mạc thiếu

máu, diện tích vùng tân mạch đều có mức độ ảnh hưởng lên đến 45,4 % kết quả dự đoán nồng độ VEGF. Từ kết quả mô hình hồi qui đa biến chúng tôi xây dựng được phương trình hồi quy tuyến tính đa biến dự đoán nồng độ VEGF như sau:

Nồng độ VEGF (pg/ml) = 46,646 + 4,349 diện tích vùng thiếu máu + 36,902 diện tích vùng tân mạch.

4.3.4.2. *Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ xuất huyết dịch kính*

VEGF thúc đẩy bạch cầu di trú và dính vào những tế bào nội mô mạch máu, gây tăng tính thấm mạch và sinh mạch, dẫn đến khởi phát và tiến triển bệnh lý võng mạc ĐTD tăng sinh [145]. Những nghiên cứu trước đây đã cho thấy nồng độ VEGF nội nhãn ở bệnh VMĐTD tăng sinh tại thời điểm mổ cắt dịch kính là một yếu tố nguy cơ tiên lượng tiến triển bệnh và sự tái phát xuất huyết dịch kính sớm sau mổ [134],[144]. Tuy nhiên liệu sự gia tăng nồng độ VEGF nội nhãn có tiên lượng được tình trạng xuất huyết dịch kính trễ sau mổ hay không vẫn chưa được rõ [145]. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với tình trạng xuất huyết dịch kính ở bệnh VM ĐTD cũng vẫn còn chưa rõ ràng. Nghiên cứu của Adamis và cs (1994) thì cho rằng có mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với xuất huyết dịch kính ở bệnh VM ĐTD và nghĩ rằng điều này là hợp lý do xuất huyết dịch kính có liên quan với tân mạch võng mạc [113]. Tuy nhiên hầu hết những nghiên cứu mới sau này đều cho thấy nồng độ VEGF nội nhãn không có mối liên quan với mức độ xuất huyết dịch kính ở bệnh VM ĐTD bởi vì mức độ xuất huyết dịch kính còn phụ thuộc vào thời gian nên xuất huyết có thể tiêu giảm đi. Nghiên cứu của Futnasu và cs (2004) trên 61 mắt bệnh VMĐTD tăng sinh trong đó có 33 mắt có xuất huyết dịch kính cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với mức độ xuất huyết dịch kính với $p = 0,3001$ [144]. Nghiên cứu của Kuiper và cs (2008) trên 32 mắt bệnh VMĐTD tăng sinh trong đó có 11 mắt không có xuất huyết dịch kính, 4 mắt có xuất huyết dịch kính độ 1, 11 mắt có xuất huyết dịch kính độ 2,

6 mắt có xuất huyết dịch kính độ 3, kết quả không có mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với mức độ xuất huyết dịch kính với $p > 0,05$ [124]. Nghiên cứu của Praidou và cs (2009) trên 33 mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh cũng cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với mức độ xuất huyết dịch kính [116]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với kết quả của những nghiên cứu này.

4.3.4.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ tăng sinh xơ

Một số ít nghiên cứu trước đây cho rằng nồng độ VEGF có mối liên quan với mức độ tăng sinh xơ [144]. Tuy nhiên những nghiên cứu mới sau này đều cho thấy nồng độ VEGF không có liên quan với mức độ tăng sinh xơ và đưa ra quan điểm về vai trò của một số yếu tố phát triển khác trong cơ chế gây tăng sinh xơ như yếu tố phát triển nguyên bào sợi cơ bản bFGF, yếu tố phát triển mô liên kết CTGF... [96],[124]. Những quan điểm mới cho rằng sự chuyển đổi mạch-xơ được thực hiện qua trung gian của sự cân bằng giữa yếu tố sinh mạch VEGF và yếu tố tiền xơ CTGF [135]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả nồng độ VEGF không có liên quan với mức độ tăng sinh xơ là phù hợp với kết quả của những nghiên cứu mới sau này [96],[124],[137].

Trong bệnh VMĐTĐ tăng sinh, những tân mạch trở nên xơ hóa theo thời gian [135]. Cơ chế chính xác gây chuyển đổi từ sinh mạch qua xơ hóa vẫn chưa được rõ. VEGF tăng điều chỉnh CTGF, và phức hợp VEGF-CTGF ức chế sự sinh mạch gây ra bởi VEGF [135],[136]. Kuiper và cs (2008) đưa ra giả thuyết rằng sự cân bằng giữa nồng độ VEGF và CTGF trong dịch kính làm điều hòa sự chuyển từ giai đoạn mạch qua giai đoạn xơ trong bệnh VMĐTĐ tăng sinh [124]. Sự giảm đột ngột nồng độ VEGF ở mắt có tân mạch sẽ ức chế sinh mạch gây ra sự mất cân bằng giữa nồng độ VEGF- CTGF và gây tăng xơ hóa tạm thời [136]. Tác giả Jiu-Ke Li và cs (2015) nghiên cứu cho thấy nồng độ VEGF

không liên quan với mức độ tăng sinh xơ nhưng lại có mối liên quan giữa yếu tố phát triển nguyên bào sợi cơ bản bFGF với mức độ tăng sinh xơ [96].

4.3.4.4. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng bong võng mạc co kéo

Khi bệnh VMĐTĐ tăng sinh tiên triển, sự co kéo những nguyên bào sợi trong màng xơ mạch trước võng mạc gây bong võng võng mạc co kéo, co kéo hoàng điểm và có thể kèm rách võng mạc. Tăng sinh tế bào đệm dẫn đến hình thành màng xơ mạch. Khi màng xơ mạch co kéo sẽ gây bong võng mạc co kéo. Yếu tố phát triển chuyển đổi $\beta 2$ (TGF $\beta 2$) tăng cao trong dịch kính ở những mắt bệnh VMĐTĐ tăng sinh và có tương quan với sự tăng sinh xơ nội nhãn. Gần đây những nghiên cứu cũng đã chỉ ra vai trò trung gian của yếu tố phát triển mô liên kết CTGF trong sự hình thành tăng sinh xơ [136]. Những nghiên cứu theo quan điểm mới cho thấy mức độ tăng sinh xơ không có mối liên quan với nồng độ VEGF nhưng lại có liên quan với những yếu tố phát triển khác như CTGF, TGF $\beta 2$, bFGF. Khi tăng sinh xơ tiên triển sẽ gây co kéo bong võng mạc nặng hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ VEGF không có liên quan với tình trạng bong võng mạc là phù hợp với kết quả của những nghiên cứu khác trên thế giới [86],[103],[116],[135].

4.3.4.5. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng tăng sinh võng mạc

Những nghiên cứu đã cho thấy nồng độ cytokine tăng cao trong dịch nội nhãn ở những mắt bệnh VMĐTĐ. Tình trạng tăng sinh và mức độ nặng của bệnh có thể đánh giá được dựa trên mẫu thủy dịch hoặc dịch kính [2]. VEGF gây những thay đổi cấu trúc mạch máu, kích thích tăng tính thấm mạch và tăng sinh nội mô, kích hoạt men metalloproteinases phân giải mô ngoại bào và những khoảng trống cần thiết để phát triển những mạch máu [2],[136]. Nghiên cứu chúng tôi cho kết quả nồng độ VEGF tăng cao hơn ở những mắt có tân mạch võng mạc tiên triển so với những mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc không tiên triển, tương tự báo cáo của các tác giả khác trên thế giới [88],[116],

[117],[130],[146]. Ở bảng 4.2, trong nghiên cứu của Futnasu và cs (2005), nồng độ VEGF thủy dịch ở những mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc tiến triển là $376,5 \pm 187,8$ pg/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p=0,0298$) so với ở những mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc không tiến triển là $212,2 \pm 101,4$ pg/ml [8]. Kết quả mối liên quan này tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù nồng độ ở cả 2 nhóm trong nghiên cứu chúng tôi có cao hơn một ít so với nghiên cứu của Futnasu nhưng điều này có thể giải thích được do mức độ bệnh của bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi là nặng hơn so với của tác giả Futnasu, đồng thời tất cả bệnh nhân của Futnasu đều được làm laser võng mạc đầy đủ trước khi nghiên cứu. Báo cáo của các tác giả khác nghiên cứu nồng độ VEGF nội nhãn trong dịch kính cũng cho thấy nồng độ VEGF tăng cao hơn ở những mắt có tình trạng tăng sinh võng mạc tiến triển (Bảng 4.2).

Bảng 4.2. Nồng độ VEGF nội nhãn theo tình trạng tăng sinh võng mạc của một số nghiên cứu trên thế giới

Tác giả	Nồng độ VEGF (pg/ml) theo tình trạng tăng sinh võng mạc		
	Tiến triển	Không tiến triển	p
Nguyễn T. Thanh Hào (2019)	535,72 ± 392,03 (Thủy dịch)	273,44 ± 258,99 (Thủy dịch)	0,026
Futnasu và cs (2005) [8]	376,5 ± 187,8 (Thủy dịch)	212,2 ± 101,4 (Thủy dịch)	0,0298
Ogata và cs (2002) [146]	2543 ± 673 (Dịch kính)	395 ± 188 (Dịch kính)	0,0098
Patel và cs (2006) [88]	1036 (Dịch kính)	308 (Dịch kính)	< 0,001
Praidou và cs (2009) [116]	2931 ± 370 (Dịch kính)	1196 ± 159 (Dịch kính)	< 0,001
Watanabe và cs (2005) [117]	1042 ± 1217 (Dịch kính)	186 ± 163 (Dịch kính)	< 0,01

4.4. TAI BIẾN VÀ BIẾN CHỨNG

4.4.1. Tai biến và biến chứng tại mắt

Những tác dụng phụ đe dọa đến thị lực của tiêm nội nhãn thuốc kháng VEGF là rất hiếm, gồm viêm nội nhãn và bong võng mạc [62]. Trong quá trình theo dõi bệnh nhân, chúng tôi không gặp tai biến hay biến chứng nghiêm trọng

nào tại mắt như chàm thủy tinh thể, tắc mạch võng mạc, xuất huyết dịch kính, rách võng mạc hoặc bong võng mạc, viêm nội nhãn. Các biến chứng nhẹ có thể gặp tại mắt do tiêm nội nhãn như đau, chảy nước mắt, xuất huyết kết mạc... Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận đau sau tiêm là triệu chứng gặp nhiều nhất, 24 mắt chiếm tỷ lệ 40%; tiếp đến là kích thích chảy nước mắt, 14 mắt chiếm tỷ lệ 23,3%; xuất huyết kết mạc, 10 mắt chiếm tỷ lệ 16,7%. Những biến chứng này là nhẹ, không nguy hiểm vì không ảnh hưởng gì đến giải phẫu và chức năng thị giác của mắt. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nhiều nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới [3],[4], [11],[30],[147].

4.4.2. Tai biến và biến chứng toàn thân

Những tác dụng phụ toàn thân của thuốc kháng VEGF nội nhãn hầu như là rất hiếm vì liều tiêm nội nhãn 1,25 mg Bevacizumab thấp hơn gấp 300 – 400 lần so với liều dùng toàn thân [22]. Các thử nghiệm lâm sàng đều cho rằng liệu pháp kháng VEGF nội nhãn là rất an toàn và ít tác dụng phụ nguy hiểm ở bệnh VMĐTĐ [22],[60],[148],[149]. Trong quá trình điều trị và theo dõi, chúng tôi gặp 2 trường hợp tăng huyết áp chiếm tỷ lệ 5,3%. Ở 2 trường hợp bệnh nhân tăng huyết áp này trước đó đều có tiền sử tăng huyết áp có sử dụng thuốc uống điều trị tăng huyết áp hàng ngày. Cả 2 bệnh nhân này đều có cơ địa dễ lo lắng, chúng tôi đã theo dõi sát và ghi nhận có tăng huyết áp xảy ra sau khi tiêm trong ngày. Tình trạng tăng huyết áp tạm thời đó đã được ổn định sớm sau đó với thuốc an thần và ức chế men chuyển. Do đó chúng tôi nghĩ rằng tình trạng tăng huyết áp của bệnh nhân là do cơ địa bệnh nhân có bệnh tăng huyết áp và dễ lo lắng chứ không phải do thuốc kháng VEGF. Ngoài ra chúng tôi không gặp trường hợp nào có biến chứng toàn thân khác. Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu khác trên thế giới [3],[4],[30],[147].

KẾT LUẬN

Qua phân tích số liệu và kết quả nghiên cứu trên 75 mắt của 53 bệnh nhân, trong đó gồm 60 mắt của 38 bệnh nhân nhóm bệnh và 15 mắt của 15 bệnh nhân nhóm chứng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Nồng độ VEGF thủy dịch trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab

- Ở 15 mắt của nhóm chứng là nhóm mắt mổ đục thủy tinh thể, nồng độ VEGF là $120,65 \pm 45,05$ pg/ml. khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nồng độ VEGF ở 60 mắt của nhóm bệnh là $428,70 \pm 337,74$ pg/ml.

- Ở 60 mắt của nhóm bệnh, nồng độ VEGF trước tiêm là $428,70 \pm 337,74$ pg/ml, giảm xuống sau tiêm chỉ còn là $14,34 \pm 17,18$ pg/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các mắt phân loại theo phân độ bệnh VMĐTĐ, theo tình trạng laser võng mạc trước đó.

- Ở 35 mắt của nhóm phù hoàng điểm, nồng độ VEGF trước tiêm là $447,39 \pm 368,77$ pg/ml, giảm xuống sau tiêm chỉ còn là $14,04 \pm 17,82$ pg/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các mắt phân loại theo mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm, theo hình thái học phù hoàng điểm trên OCT.

- Ở 48 mắt của nhóm VMĐTĐ tăng sinh, nồng độ VEGF trước tiêm là $474,23 \pm 361,32$ pg/ml, giảm xuống sau tiêm chỉ còn là $16,96 \pm 18,11$ pg/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả các mắt phân loại theo tình trạng xuất huyết dịch kính, theo tình trạng bong võng mạc co kéo, theo tình trạng tăng sinh xơ, theo tình trạng tăng sinh võng mạc.

2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF thủy dịch với đặc điểm lâm sàng

- Không có sự tương quan giữa nồng độ VEGF với tuổi, đường máu, HbA1C, thời gian mắc ĐTĐ, thị lực, tình trạng bong dịch kính sau.

- Có mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ bệnh VMĐTĐ, tình trạng laser võng mạc.

- Ở nhóm bệnh phù hoàng điểm:

+ Không có mối tương quan giữa nồng độ VEGF với độ dày võng mạc trung tâm, thể tích hoàng điểm, hình thái phù hoàng điểm trên OCT.

+ Có mối tương quan giữa nồng độ VEGF với diện tích vùng võng mạc thiếu máu, mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm.

- Ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh:

+ Không có mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với mức độ xuất huyết dịch kính, mức độ tăng sinh xơ, tình trạng bong võng mạc co kéo.

+ Có mối tương quan giữa nồng độ VEGF với diện tích vùng thiếu máu và diện tích vùng tân mạch, tình trạng tăng sinh võng mạc.

+ Kết quả phương trình xây dựng được từ mô hình hồi qui tuyến tính đa biến dự đoán:

Nồng độ VEGF (pg/ml) = 46,646 + 4,349 diện tích vùng thiếu máu + 36,902 diện tích vùng tân mạch.

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam cập nhật quan điểm mới đang được cả thế giới chú ý trong những thập niên gần đây về vai trò quan trọng của VEGF trong cơ chế sinh bệnh học ở mức phân tử và đã trở thành mục tiêu điều trị chiến lược của bệnh VMĐTĐ.

2. Nghiên cứu đã xác định được cụ thể mức nồng độ VEGF trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab ở bệnh VMĐTĐ có so sánh với ở nhóm chứng và đã xác định được mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng của bệnh VMĐTĐ.

3. Từ kết quả của nghiên cứu làm cơ sở để mở ra nhiều hướng nghiên cứu tiếp góp phần cùng những nghiên cứu khác trên thế giới nhằm làm sáng tỏ cơ chế sinh bệnh học còn chưa được hiểu rõ hết của bệnh và xác định liều lượng thuốc kháng VEGF nội nhãn dựa trên nồng độ VEGF nội nhãn để đạt được kết quả điều trị tối ưu nhất.

HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP CỦA ĐỀ TÀI

1. Nghiên cứu khảo sát cả những cytokine khác nhằm làm sáng tỏ vai trò quan trọng và mối liên quan giữa VEGF và những cytokine khác trong cơ chế sinh bệnh học phức tạp và đa yếu tố với nhiều vấn đề còn chưa rõ ràng của bệnh VMĐTĐ.

2. Tiếp tục nghiên cứu những vấn đề khác liên quan đến việc theo dõi bệnh, hiệu quả điều trị và vấn đề định liều thuốc kháng VEGF nội nhãn dựa trên nồng độ VEGF nội nhãn.

3. Mở rộng nghiên cứu về nồng độ VEGF ở những bệnh lý võng mạc khác như tắc tĩnh mạch võng mạc, thoái hóa hoàng điểm, tân mạch hắc mạc, viêm màng bồ đào...

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH VÀ BÀI BÁO
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Tuấn Thanh Hào, Nguyễn Quốc Đạt, Phạm Trọng Văn, Vũ Tuấn Anh (2018). Nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch trong thủy dịch ở bệnh VMĐTĐ và ảnh hưởng của liệu pháp Bevacizumab, *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 112 (3), 60 - 67.
2. Nguyễn Tuấn Thanh Hào, Phạm Trọng Văn, Vũ Tuấn Anh (2018). Nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch trong thủy dịch trước và sau tiêm Bevacizumab nội nhãn điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường, *Tạp chí Nghiên cứu y học*, 114 (5), 25 - 33.
3. Nguyễn Tuấn Thanh Hào, Phạm Trọng Văn, Vũ Tuấn Anh (2019). Nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch trong thủy dịch trước và sau tiêm Bevacizumab nội nhãn điều trị bệnh VMĐTĐ tăng sinh, *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1(2), 147 – 151.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Funatsu H., Yamashita H., Noma H. et al (2002). Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol*, 133(1), 70-77.
2. Aiello L. P., Avery R. L., Arrigg P. G. et al (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, 331(22), 1480-1487.
3. Costagliola C., Daniele A., dell'Omo R. et al (2013). Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and adiponectin in patients with type 2 diabetes before and after intravitreal bevacizumab injection. *Exp Eye Res*, 110(50-54).
4. Sawada O., Kawamura H., Kakinoki M. et al (2007). Vascular endothelial growth factor in aqueous humor before and after intravitreal injection of bevacizumab in eyes with diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 125(10), 1363-1366.
5. Sasamoto Y., Oshima Y., Miki A. et al (2012). Clinical outcomes and changes in aqueous vascular endothelial growth factor levels after intravitreal bevacizumab for iris neovascularization and neovascular glaucoma: a retrospective two-dose comparative study. *J Ocul Pharmacol Ther*, 28(1), 41-48.
6. Hattori T., Shimada H., Nakashizuka H. et al (2010). Dose of intravitreal bevacizumab (Avastin) used as preoperative adjunct therapy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 30(5), 761-764.
7. Funatsu H., Noma H., Mimura T. et al (2009). Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 116(1), 73-79.

8. Funatsu H., Yamashita H., Noma H. et al (2005). Aqueous humor levels of cytokines are related to vitreous levels and progression of diabetic retinopathy in diabetic patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243(1), 3-8.
9. Funatsu H., Yamashita H., Nakamura S. et al (2006). Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 113(2), 294-301.
10. Đỗ Thị Ngọc Quyên, Đỗ Như Hôn (2012). *Đánh giá hiệu quả sử dụng Bevacizumab (Avastin) tiêm nội nhãn điều trị phù hoàng điểm trong tắc tĩnh mạch võng mạc*, Luận Văn Thạc Sĩ Y Học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
11. Nguyễn Bá Chiến, Đỗ Như Hôn (2011). *Đánh giá hiệu quả sử dụng thuốc Avastin tiêm nội nhãn trong điều trị tân mạch võng mạc do đái tháo đường*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
12. Đặng Trần Đạt, Đỗ Như Hôn (2017). *Nghiên cứu kết quả sử dụng bevacizumab tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già thể tân mạch*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
13. Whiting D. R., Guariguata L., Weil C. et al (2011). IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 94(3), 311-321.
14. Chan J. C., Malik V., Jia W. et al (2009). Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA*, 301(20), 2129-2140.
15. Fong D. S., Aiello L., Gardner T. W. et al (2003). Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 26(1), 226-229.
16. Klein R., Knudtson M. D., Lee K. E. et al (2008). The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XXII the twenty-five-year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*, 115(11), 1859-1868.

17. Sladek R., Rocheleau G., Rung J. et al (2007). A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 445(7130), 881-885.
18. Todd J. A., Walker N. M., Cooper J. D. et al (2007). Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet*, 39(7), 857-864.
19. Semeraro F., Parrinello G., Cancarini A. et al (2011). Predicting the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications*, 25(5), 292-297.
20. Caldwell R. B., Bartoli M., Behzadian M. A. et al (2003). Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*, 19(6), 442-455.
21. Simo R., Sundstrom J. M. , Antonetti D. A. (2014). Ocular Anti-VEGF therapy for diabetic retinopathy: the role of VEGF in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 37(4), 893-899.
22. Avery R. L., Pearlman J., Pieramici D. J. et al (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 113(10), 1695 e1691-1615.
23. Ferrara N. (2004). Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*, 25(4), 581-611.
24. Jin K. L., Mao X. O. , Greenberg D. A. (2000). Vascular endothelial growth factor: direct neuroprotective effect in in vitro ischemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(18), 10242-10247.
25. Nishijima K., Ng Y. S., Zhong L. et al (2007). Vascular endothelial growth factor-A is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*, 171(1), 53-67.

26. Saint-Geniez M., Maharaj A. S., Walshe T. E. et al (2008). Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on muller cells and photoreceptors. *PLoS One*, 3(11), e3554.
27. Simo R., Hernandez C. , European Consortium for the Early Treatment of Diabetic R. (2014). Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*, 25(1), 23-33.
28. Zhang X., Bao S., Hambly B. D. et al (2009). Vascular endothelial growth factor-A: a multifunctional molecular player in diabetic retinopathy. *Int J Biochem Cell Biol*, 41(12), 2368-2371.
29. Kinyoun J., Barton F., Fisher M. et al (1989). Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography--Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology*, 96(6), 746-750; discussion 750-741.
30. Kim M., Lee P., Kim Y. et al (2011). Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 226(3), 138-144.
31. Wu P. C., Lai C. H., Chen C. L. et al (2012). Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther*, 28(1), 59-64.
32. Alkuraya H., Kangave D. , Abu El-Asrar A. M. (2005). The correlation between optical coherence tomographic features and severity of retinopathy, macular thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*, 26(3), 93-99.
33. Bandello F., Battaglia Parodi M., Tremolada G. et al (2010). Steroids as part of combination treatment: the future for the management of macular edema? *Ophthalmologica*, 224 Suppl 1(41-45).

34. Fong D. S., Girach A. , Boney A. (2007). Visual side effects of successful scatter laser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina*, 27(7), 816-824.
35. Aiello L. P., Gardner T. W., King G. L. et al (1998). Diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 21(1), 143-156.
36. Gupta B., Sivaprasad S., Wong R. et al (2012). Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: the DRIVE UK study. *Eye (Lond)*, 26(4), 510-516.
37. Flaxel C. J., Edwards A. R., Aiello L. P. et al (2010). Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina*, 30(9), 1488-1495.
38. Gandorfer A., Messmer E. M., Ulbig M. W. et al (2000). Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina*, 20(2), 126-133.
39. Stefaniotou M., Aspiotis M., Kalogeropoulos C. et al (2004). Vitrectomy results for diffuse diabetic macular edema with and without inner limiting membrane removal. *Eur J Ophthalmol*, 14(2)(137-143).
40. Sohn H. J., Han D. H., Kim I. T. et al (2011). Changes in aqueous concentrations of various cytokines after intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 152(4), 686-694.
41. Zhang X., Lai D., Bao S. et al (2013). Triamcinolone acetonide inhibits p38MAPK activation and neuronal apoptosis in early diabetic retinopathy. *Curr Mol Med*, 13(6), 946-958.
42. Ding X., Li J., Hu X. et al (2011). Prospective study of intravitreal triamcinolone acetonide versus bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Retina*, 31(5), 838-845.

43. Rhee D. J., Peck R. E., Belmont J. et al (2006). Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*, 90(8), 999-1003.
44. Sonmez K., Ozturk F. (2012). Complications of intravitreal triamcinolone acetonide for macular edema and predictive factors for intraocular pressure elevation. *Int J Ophthalmol*, 5(6), 719-725.
45. Shibuya M. (2013). Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J Biochem*, 153(1), 13-19.
46. Arevalo J. F., Sanchez J. G., Lasave A. F. et al (2011). Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Retinopathy: The 2010 GLADAOF Lecture. *J Ophthalmol*, 2011(584238).
47. Filho J. A., Messias A., Almeida F. P. et al (2011). Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*, 89(7), e567-572.
48. Soheilian M., Ramezani A., Bijanzadeh B. et al (2007). Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*, 27(9), 1187-1195.
49. Avery R. L. (2006). Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*, 26(3), 352-354.
50. Diabetic Retinopathy Clinical Research N., Elman M. J., Aiello L. P. et al (2010). Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 117(6), 1064-1077 e1035.
51. Michaelides M., Kaines A., Hamilton R. D. et al (2010). A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*, 117(6), 1078-1086 e1072.

52. Arevalo J. F., Sanchez J. G., Fromow-Guerra J. et al (2009). Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247(6), 735-743.
53. Park Y. G. , Roh Y. J. (2016). New Diagnostic and Therapeutic Approaches for Preventing the Progression of Diabetic Retinopathy. *J Diabetes Res*, 2016(1753584).
54. Schmidinger G., Maar N., Bolz M. et al (2011). Repeated intravitreal bevacizumab (Avastin((R))) treatment of persistent new vessels in proliferative diabetic retinopathy after complete panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol*, 89(1), 76-81.
55. Jorge R., Costa R. A., Calucci D. et al (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*, 26(9), 1006-1013.
56. Tonello M., Costa R. A., Almeida F. P. et al (2008). Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol*, 86(4), 385-389.
57. Moradian S., Ahmadi H., Malihi M. et al (2008). Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246(12), 1699-1705.
58. Huang Y. H., Yeh P. T., Chen M. S. et al (2009). Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina*, 29(8), 1134-1140.
59. Arevalo J. F., Maia M., Flynn H. W., Jr. et al (2008). Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 92(2), 213-216.

60. Chen E., Park C. H. (2006). Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 26(6), 699-700.
61. Di Lauro R., De Ruggiero P., di Lauro R. et al (2010). Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 248(6), 785-791.
62. Waisbourd M., Loewenstein A., Goldstein M. et al (2007). Targeting vascular endothelial growth factor: a promising strategy for treating age-related macular degeneration. *Drugs Aging*, 24(8), 643-662.
63. Kurihara T., Westenskow P. D., Bravo S. et al (2012). Targeted deletion of Vegfa in adult mice induces vision loss. *J Clin Invest*, 122(11), 4213-4217.
64. Quaggin S. E. (2012). Turning a blind eye to anti-VEGF toxicities. *J Clin Invest*, 122(11), 3849-3851.
65. Boehm T., Folkman J., Browder T. et al (1997). Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance. *Nature*, 390(6658), 404-407.
66. Ferrara N., Davis-Smyth T. (1997). The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*, 18(1), 4-25.
67. Penn J. S., Madan A., Caldwell R. B. et al (2008). Vascular endothelial growth factor in eye disease. *Prog Retin Eye Res*, 27(4), 331-371.
68. Roskoski R., Jr. (2007). Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Crit Rev Oncol Hematol*, 62(3), 179-213.
69. Hoeben A., Landuyt B., Highley M. S. et al (2004). Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev*, 56(4), 549-580.
70. Gupta N., Mansoor S., Sharma A. et al (2013). Diabetic retinopathy and VEGF. *Open Ophthalmol J*, 7(4-10).

71. Osaadon P., Fagan X. J., Lifshitz T. et al (2014). A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*, 28(5), 510-520.
72. Simo R., Carrasco E., Garcia-Ramirez M. et al (2006). Angiogenic and antiangiogenic factors in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev*, 2(1), 71-98.
73. Bai Y., Ma J. X., Guo J. et al (2009). Muller cell-derived VEGF is a significant contributor to retinal neovascularization. *J Pathol*, 219(4), 446-454.
74. Wang J., Xu X., Elliott M. H. et al (2010). Muller cell-derived VEGF is essential for diabetes-induced retinal inflammation and vascular leakage. *Diabetes*, 59(9), 2297-2305.
75. Titchenell P. M. , Antonetti D. A. (2013). Using the past to inform the future: anti-VEGF therapy as a road map to develop novel therapies for diabetic retinopathy. *Diabetes*, 62(6), 1808-1815.
76. Suzuma K., Takahara N., Suzuma I. et al (2002). Characterization of protein kinase C beta isoform's action on retinoblastoma protein phosphorylation, vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell proliferation, and retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(2), 721-726.
77. Melder R. J., Koenig G. C., Witwer B. P. et al (1996). During angiogenesis, vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor regulate natural killer cell adhesion to tumor endothelium. *Nat Med*, 2(9), 992-997.
78. Hernandez C., Burgos R., Canton A. et al (2001). Vitreous levels of vascular cell adhesion molecule and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy: a case-control study. *Diabetes Care*, 24(3), 516-521.

79. Zhang X., Zeng H., Bao S. et al (2014). Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell Biosci*, 4(27).
80. Ajlan R. S., Silva P. S. , Sun J. K. (2016). Vascular Endothelial Growth Factor and Diabetic Retinal Disease. *Semin Ophthalmol*, 31(1-2), 40-48.
81. Ciombor K. K., Berlin J. , Chan E. (2013). Aflibercept. *Clin Cancer Res*, 19(8), 1920-1925.
82. Stewart M. W. (2014). Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 7(2), 167-180.
83. Kim I., Ryan A. M., Rohan R. et al (1999). Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40(9), 2115-2121.
84. Saint-Geniez M. , D'Amore P. (2014). VEGF has Physiological as well as Pathological Functions,
<<https://theophthalmologist.com/subspecialties/vegf-has-physiological-as-well-as-pathological-functions>>, xem 22/03/2019.
85. Roh M. I., Kim H. S., Song J. H. et al (2009). Effect of intravitreal bevacizumab injection on aqueous humor cytokine levels in clinically significant macular edema. *Ophthalmology*, 116(1), 80-86.
86. Ma Y., Zhang Y., Zhao T. et al (2012). Vascular endothelial growth factor in plasma and vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy patients after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*, 153(2), 307-313 e302.
87. Oh I. K., Kim S. W., Oh J. et al (2010). Inflammatory and angiogenic factors in the aqueous humor and the relationship to diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*, 35(12), 1116-1127.

88. Patel J. I., Tombran-Tink J., Hykin P. G. et al (2006). Vitreous and aqueous concentrations of proangiogenic, antiangiogenic factors and other cytokines in diabetic retinopathy patients with macular edema: Implications for structural differences in macular profiles. *Exp Eye Res*, 82(5), 798-806.
89. Funk M., Schmidinger G., Maar N. et al (2010). Angiogenic and inflammatory markers in the intraocular fluid of eyes with diabetic macular edema and influence of therapy with bevacizumab. *Retina*, 30(9), 1412-1419.
90. Cheung C. M., Vania M., Ang M. et al (2012). Comparison of aqueous humor cytokine and chemokine levels in diabetic patients with and without retinopathy. *Mol Vis*, 18(830-837).
91. Sonoda S., Sakamoto T., Yamashita T. et al (2014). Retinal morphologic changes and concentrations of cytokines in eyes with diabetic macular edema. *Retina*, 34(4), 741-748.
92. Hsu M. Y., Yang C. Y., Hsu W. H. et al (2014). Monitoring the VEGF level in aqueous humor of patients with ophthalmologically relevant diseases via ultrahigh sensitive paper-based ELISA. *Biomaterials*, 35(12), 3729-3735.
93. Krizova L., Kalousova M., Kubena A. A. et al (2015). Correlation of Vitreous Vascular Endothelial Growth Factor and Uric Acid Concentration Using Optical Coherence Tomography in Diabetic Macular Edema. *J Ophthalmol*, 2015(478509).
94. Kwon S. H., Shin J. P., Kim I. T. et al (2015). Aqueous Levels of Angiopoietin-like 4 and Semaphorin 3E Correlate with Nonperfusion Area and Macular Volume in Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*, 122(5), 968-975.

95. Matsuyama K., Ogata N., Matsuoka M. et al (2011). Effects of intravitreally injected bevacizumab on vascular endothelial growth factor in fellow eyes. *J Ocul Pharmacol Ther*, 27(4), 379-383.
96. Li J. K., Wei F., Jin X. H. et al (2015). Changes in vitreous VEGF, bFGF and fibrosis in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab. *Int J Ophthalmol*, 8(6), 1202-1206.
97. Cancarini A., Costagliola C., Dell'omo R. et al (2014). Effect of intravitreal bevacizumab on serum, aqueous, and vitreous humor levels of erythropoietin in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Minerva Endocrinol*, 39(4), 305-311.
98. Suzuki Y., Suzuki K., Yokoi Y. et al (2014). Effects of intravitreal injection of bevacizumab on inflammatory cytokines in the vitreous with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 34(1), 165-171.
99. Matsuyama K., Ogata N., Jo N. et al (2009). Levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Jpn J Ophthalmol*, 53(3), 243-248.
100. Kim M., Kim Y. , Lee S. J. (2015). Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol*, 63(4), 312-317.
101. Shimura M., Nakazawa T., Yasuda K. et al (2008). Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 145(5), 854-861.
102. Forooghian F., Kertes P. J., Eng K. T. et al (2010). Alterations in the intraocular cytokine milieu after intravitreal bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51(5), 2388-2392.

103. Qian J., Lu Q., Tao Y. et al (2011). Vitreous and plasma concentrations of apelin and vascular endothelial growth factor after intravitreal bevacizumab in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 31(1), 161-168.
104. Miyake T., Sawada O., Kakinoki M. et al (2010). Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51(3), 1606-1608.
105. Owen L. A., Hartnett M. E. (2013). Soluble mediators of diabetic macular edema: the diagnostic role of aqueous VEGF and cytokine levels in diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*, 13(4), 476-480.
106. Hartnett M. E., Tinkham N., Paynter L. et al (2009). Aqueous vascular endothelial growth factor as a predictor of macular thickening following cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*, 148(6), 895-901 e891.
107. Tolentino M. J., Miller J. W., Gragoudas E. S. et al (1996). Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*, 103(11), 1820-1828.
108. Takagi H., Otani A., Kiryu J. et al (1999). New surgical approach for removing massive foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 106(2), 249-256; discussion 256-247.
109. Ambati J., Chalam K. V., Chawla D. K. et al (1997). Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate, and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 115(9), 1161-1166.

110. Molloy R. M., Mc Connell R. I., Lamont J. V. et al (2005). Automation of biochip array technology for quality results. *Clin Chem Lab Med*, 43(12), 1303-1313.
111. Shinoda K., Ishida S., Kawashima S. et al (1999). Comparison of the levels of hepatocyte growth factor and vascular endothelial growth factor in aqueous fluid and serum with grades of retinopathy in patients with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol*, 83(7), 834-837.
112. Kim J. Y., Jeong Y. J. , Park S. P. (2014). Different Concentrations of Aqueous Cytokines According to Diabetic Macular Edema Patterns as Determined Optical Coherence Tomography. *Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology*, 5(6),
113. Adamis A. P., Miller J. W., Bernal M. T. et al (1994). Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 118(4), 445-450.
114. Matsuyama K., Ogata N., Matsuoka M. et al (2010). Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol*, 94(9), 1215-1218.
115. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1991). *Ophthalmology*, 98(5 Suppl), 786-806.
116. Praidou A., Klangas I., Papakonstantinou E. et al (2009). Vitreous and serum levels of platelet-derived growth factor and their correlation in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res*, 34(2), 152-161.

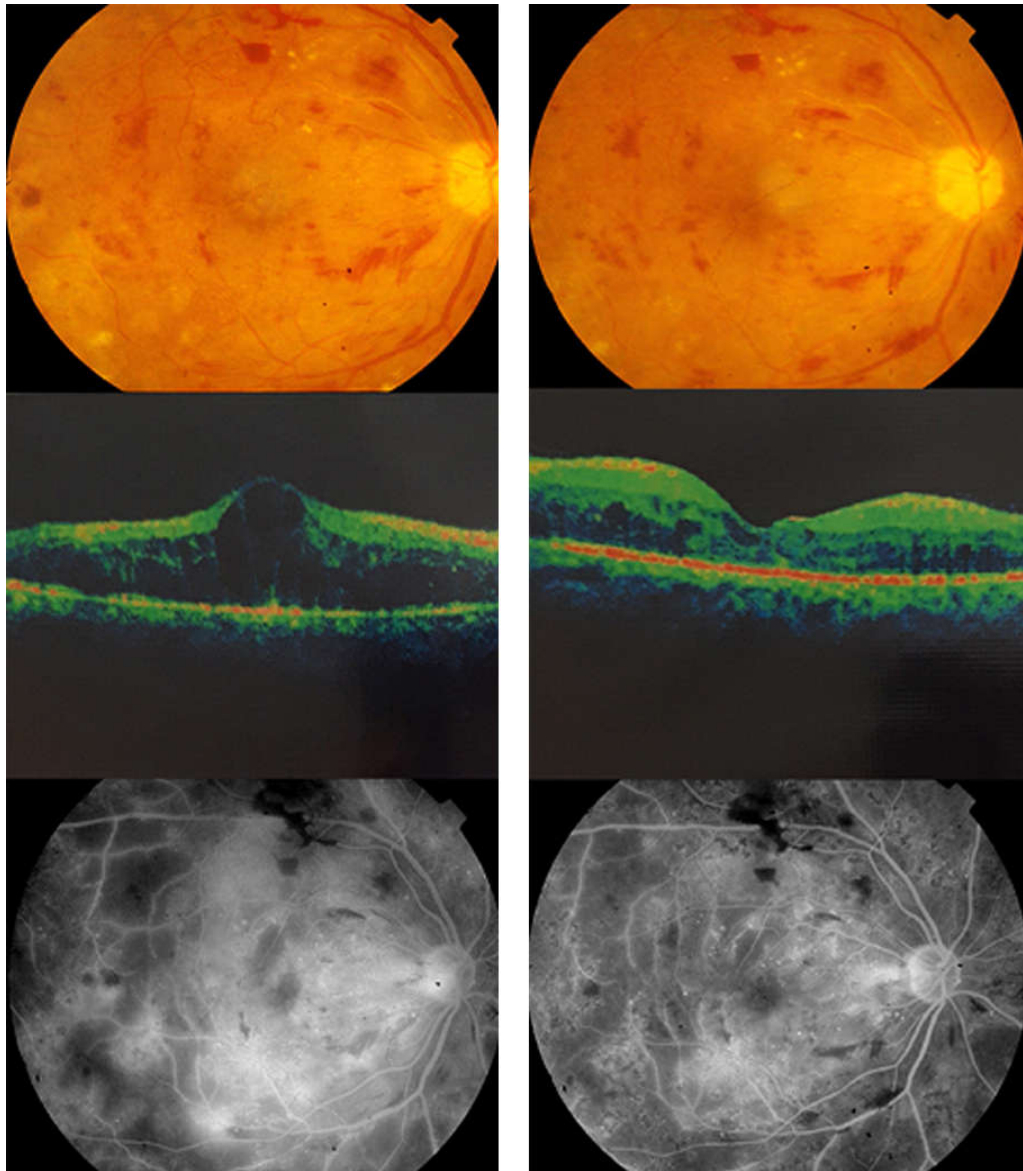
117. Watanabe D., Suzuma K., Suzuma I. et al (2005). Vitreous levels of angiopoietin 2 and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 139(3), 476-481.
118. Kakehashi A., Kado M., Akiba J. et al (1997). Variations of posterior vitreous detachment. *Br J Ophthalmol*, 81(7), 527-532.
119. Gella L., Raman R., Kulothungan V. et al (2012). Prevalence of posterior vitreous detachment in the population with type II diabetes mellitus and its effect on diabetic retinopathy: Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiology and Molecular Genetic Study SN-DREAMS report no. 23. *Jpn J Ophthalmol*, 56(3), 262-267.
120. Kakehashi A., Takezawa M., Akiba J. (2014). Classification of posterior vitreous detachment. *Clin Ophthalmol*, 8(1-10).
121. Takahashi M., Trempe C. L., Maguire K. et al (1981). Vitreoretinal relationship in diabetic retinopathy. A biomicroscopic evaluation. *Arch Ophthalmol*, 99(2), 241-245.
122. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. (1981). *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 21(1 Pt 2), 1-226.
123. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy. Four-year results of a randomized trial: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. (1990). *Arch Ophthalmol*, 108(7), 958-964.
124. Kuiper E. J., Van Nieuwenhoven F. A., de Smet M. D. et al (2008). The angio-fibrotic switch of VEGF and CTGF in proliferative diabetic retinopathy. *PLoS One*, 3(7), e2675.
125. Vũ Tuấn Anh, Hoàng Thị Phúc (2015). *Nghiên cứu sử dụng laser quang đông võng mạc trong điều trị phù hoàng điểm do đái tháo đường*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.

126. Nguyễn Thị Nhất Châu , Đỗ Như Hơn (2012). *Nghiên cứu kỹ thuật cắt dịch kính điều trị các biến chứng bệnh võng mạc đái tháo đường*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
127. Nguyễn Tiên Phúc , Đỗ Như Hơn (2011). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường*, Luận Văn Thạc Sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
128. Nguyễn Đức Nam , Hoàng Thị Phúc (2016). *Đánh giá hiệu quả phối hợp tiêm Bevacizumab nội nhãn và quang đông toàn bộ võng mạc trong điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh*, Luận Văn Thạc Sĩ Y Học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
129. Selim K. M., Sahan D., Muhittin T. et al (2010). Increased levels of vascular endothelial growth factor in the aqueous humor of patients with diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*, 58(5), 375-379.
130. Noma H., Funatsu H., Yamashita H. et al (2002). Regulation of angiogenesis in diabetic retinopathy: possible balance between vascular endothelial growth factor and endostatin. *Arch Ophthalmol*, 120(8), 1075-1080.
131. Koytak A., Altinisik M., Sogutlu Sari E. et al (2013). Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*, 27(6), 716-721.
132. Roh M. I., Kim J. H. , Kwon O. W. (2010). Features of optical coherence tomography are predictive of visual outcomes after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, 224(6), 374-380.
133. Paccola L., Costa R. A., Folgosa M. S. et al (2008). Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*, 92(1), 76-80.

134. Wakabayashi Y., Usui Y., Okunuki Y. et al (2012). Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53(10), 6403-6410.
135. Sohn E. H., He S., Kim L. A. et al (2012). Angiofibrotic response to vascular endothelial growth factor inhibition in diabetic retinal detachment: report no. 1. *Arch Ophthalmol*, 130(9), 1127-1134.
136. Bhagat N., Zarbin M. A. (2019). Advanced Proliferative Diabetic Retinopathy, *Clinical Strategies in the Management of Diabetic Retinopathy A Step-by-Step Guide for Ophthalmologists*, Springer 6, 263-281.
137. Ishizaki E., Takai S., Ueki M. et al (2006). Correlation between angiotensin-converting enzyme, vascular endothelial growth factor, and matrix metalloproteinase-9 in the vitreous of eyes with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 141(1), 129-134.
138. Ozturk B. T., Bozkurt B., Kerimoglu H. et al (2009). Effect of serum cytokines and VEGF levels on diabetic retinopathy and macular thickness. *Mol Vis*, 15(1906-1914).
139. Zehetner C., Kirchmair R., Kralinger M. et al (2013). Correlation of vascular endothelial growth factor plasma levels and glycemic control in patients with diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*, 91(6), e470-473.
140. Funatsu H., Yamashita H., Ikeda T. et al (2003). Relation of diabetic macular edema to cytokines and posterior vitreous detachment. *Am J Ophthalmol*, 135(3), 321-327.
141. Funatsu H., Yamashita H., Sakata K. et al (2005). Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112(5), 806-816.

142. Campochiaro P. A., Wykoff C. C., Shapiro H. et al (2014). Neutralization of vascular endothelial growth factor slows progression of retinal nonperfusion in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 121(9), 1783-1789.
143. Suzuki Y., Suzuki K., Kudo T. et al (2016). Level of Vascular Endothelial Growth Factor in the Vitreous Fluid of Proliferative Diabetic Retinopathy Patients and Prognosis after Vitrectomy. *Ophthalmologica*, 236(3), 133-138.
144. Funatsu H., Yamashita H., Noma H. et al (2004). Risk evaluation of outcome of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy based on vitreous level of vascular endothelial growth factor and angiotensin II. *Br J Ophthalmol*, 88(8), 1064-1068.
145. Wakabayashi Y., Usui Y., Tsubota K. et al (2017). Persistent Overproduction of Intraocular Vascular Endothelial Growth Factor as a Cause of Late Vitreous Hemorrhage after Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Retina*, 37(12), 2317-2325.
146. Ogata N., Nishikawa M., Nishimura T. et al (2002). Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 134(3), 348-353.
147. Alagoz C., Yildirim Y., Kocamaz M. et al (2016). The Efficacy of Intravitreal Bevacizumab in Vitreous Hemorrhage of Diabetic Subjects. *Turk J Ophthalmol*, 46(5), 221-225.
148. Oshima Y., Sakaguchi H., Gomi F. et al (2006). Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 142(1), 155-158.
149. Spaide R. F. , Fisher Y. L. (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*, 26(3), 275-278.

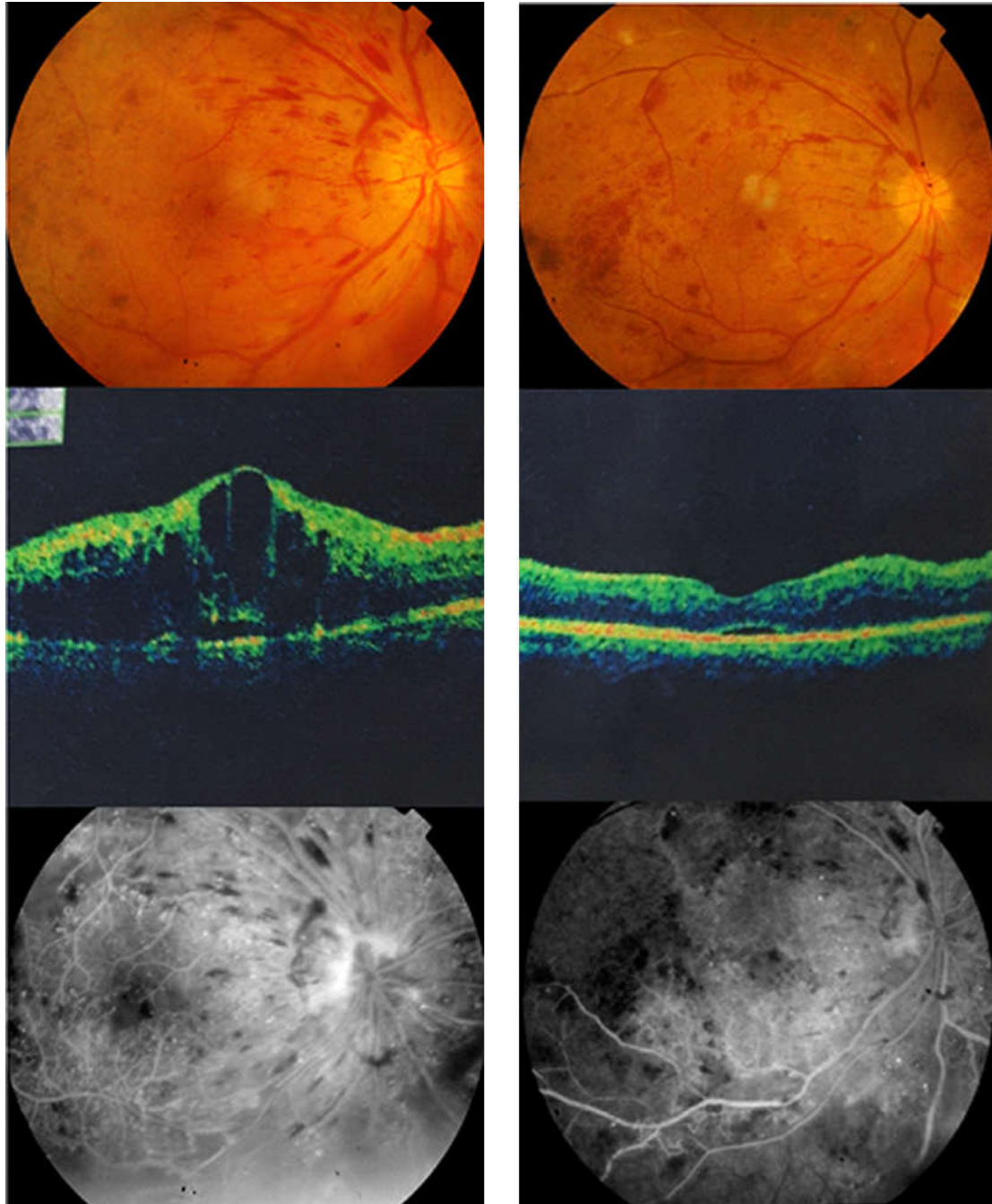
PHỤ LỤC 1
MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



Trước tiêm

Sau tiêm

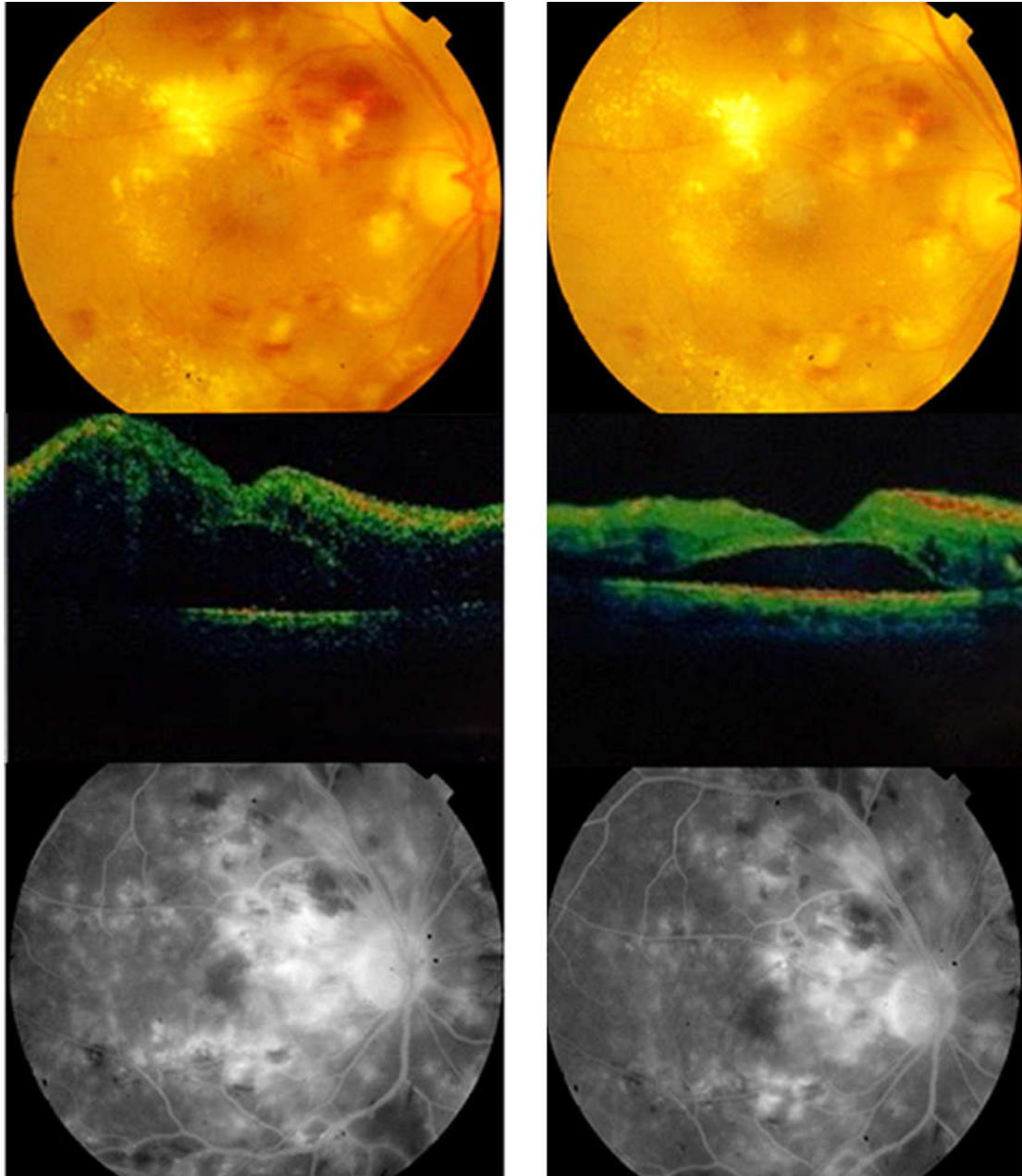
Hình 1. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân Đ.N.N, nam, 56 tuổi, MP phù hoàng điểm do ĐTĐ



Trước tiêm

Sau tiêm

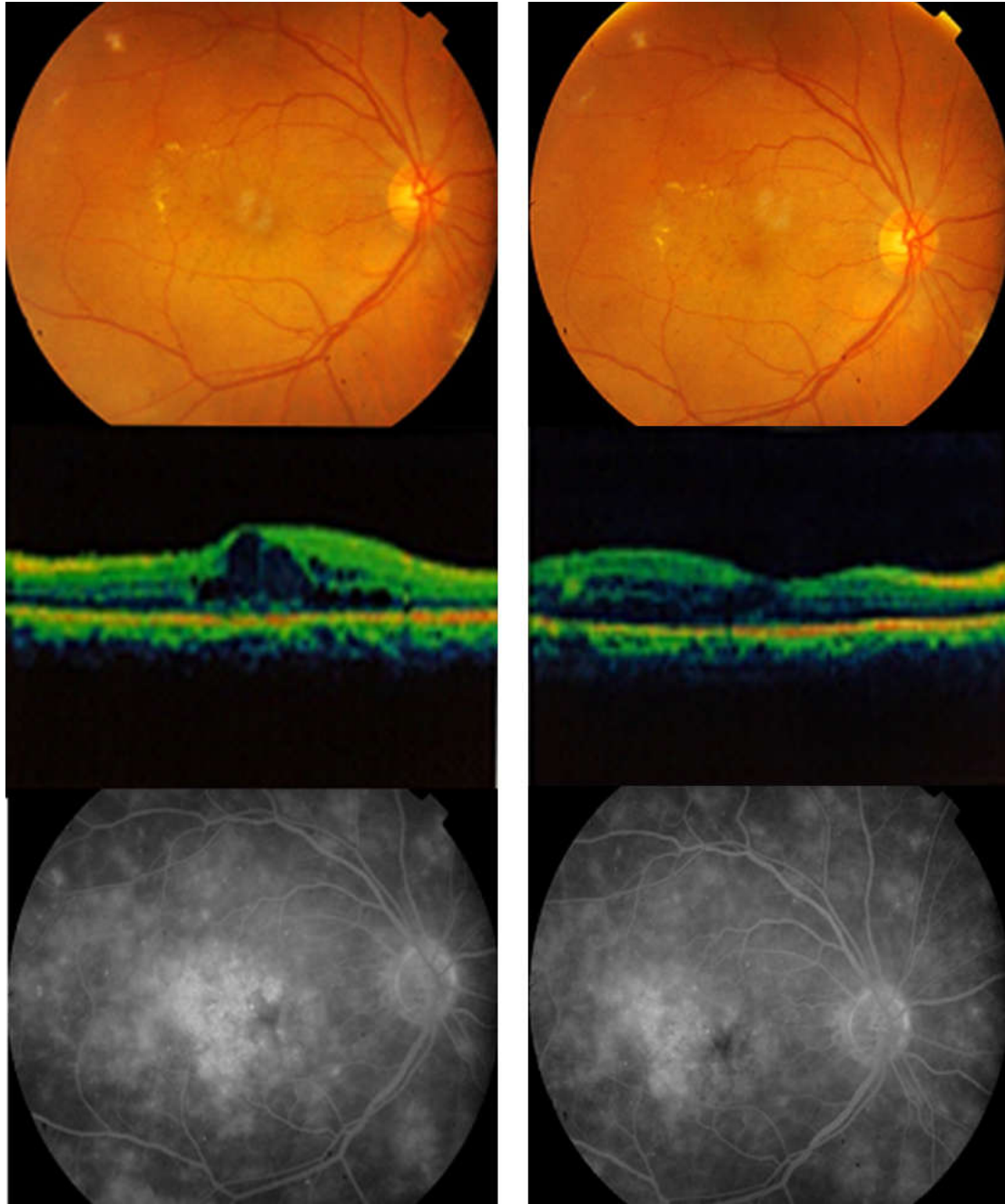
Hình 2. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân P.L.V.Đ, nam, 42 tuổi, MP phù hoàng điểm do ĐTD



Trước tiêm

Sau tiêm

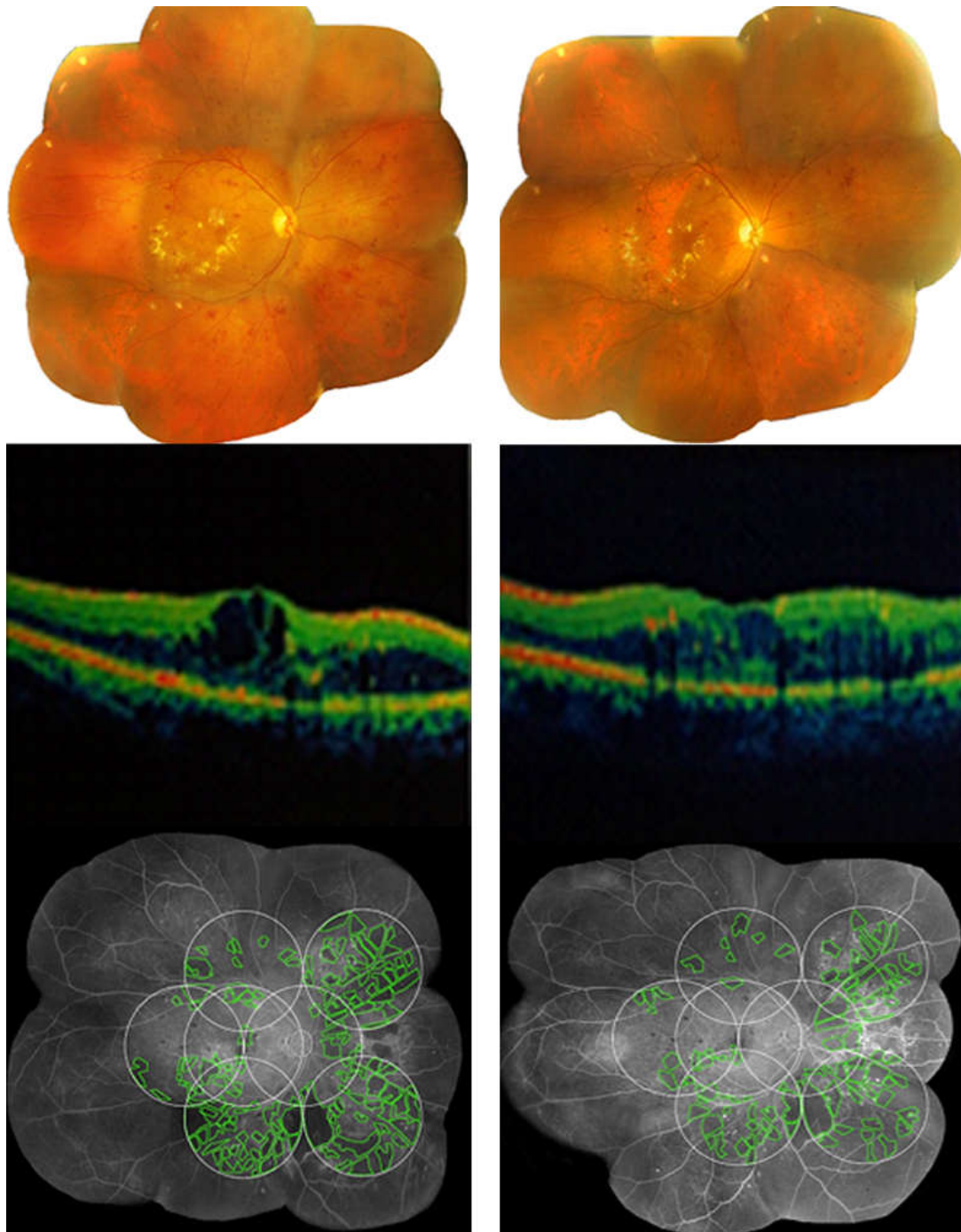
Hình 3. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân N.V.L, nam, 55 tuổi, MP phù hoàng điểm do ĐTD



Trước tiêm

Sau tiêm

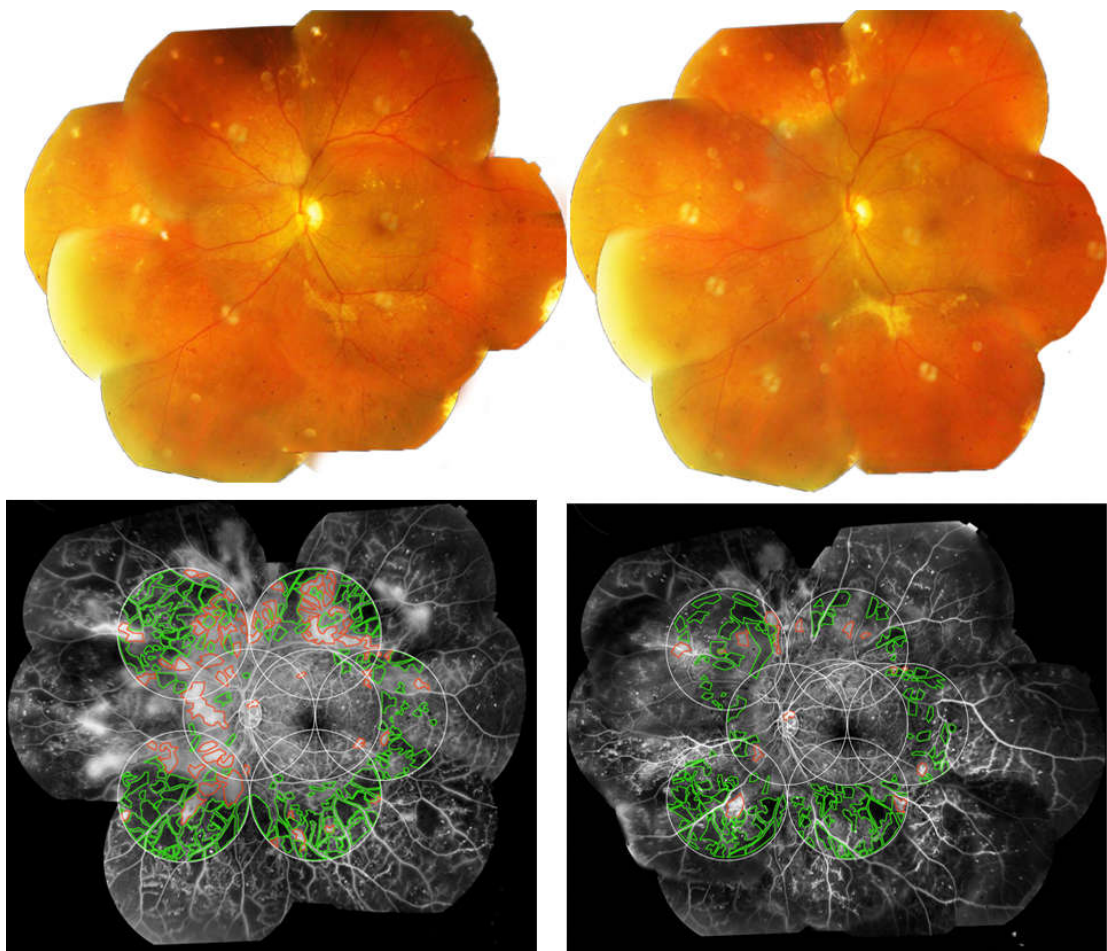
Hình 4. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân T.H.P, nam, 62 tuổi, MP phù hoàng điểm do ĐTD



Trước tiêm

Sau tiêm

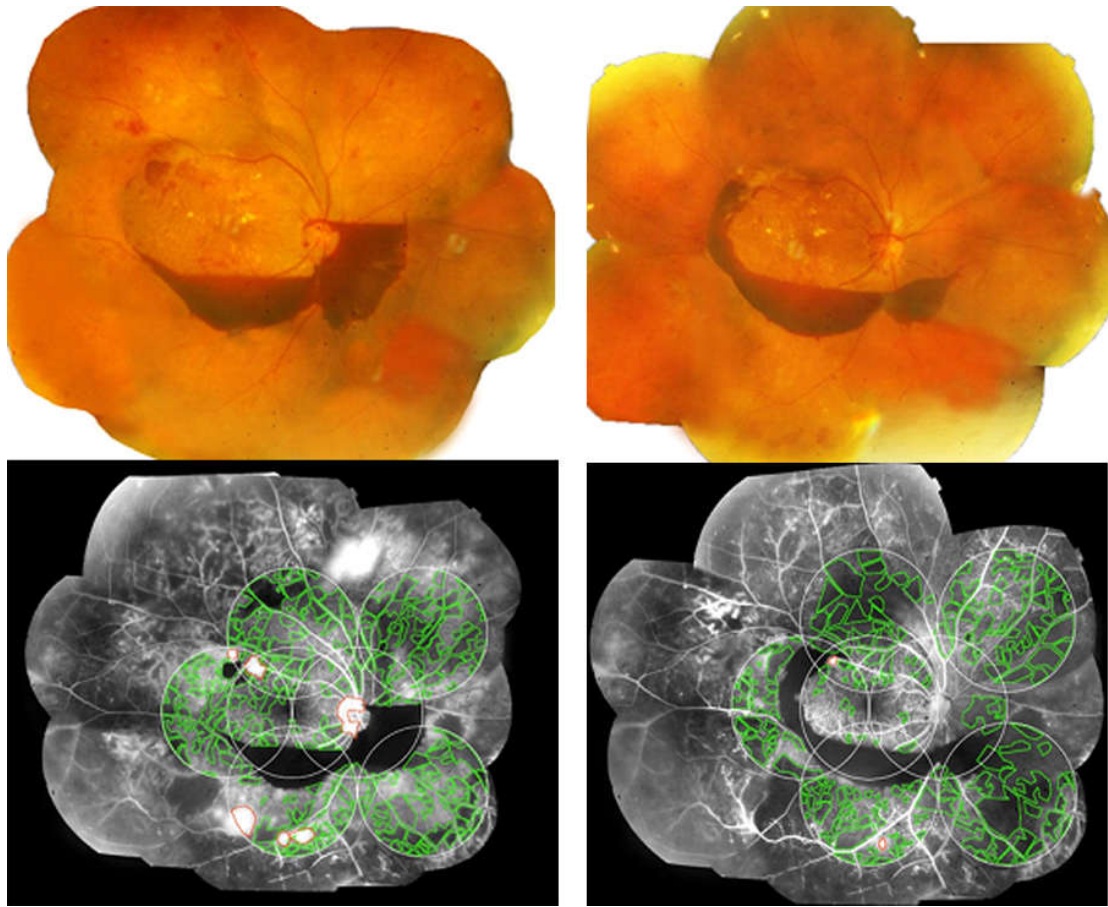
Hình 5. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân N.Đ, nam, 51 tuổi, MP phù hoàng điểm do ĐTD



Trước tiêm

Sau tiêm

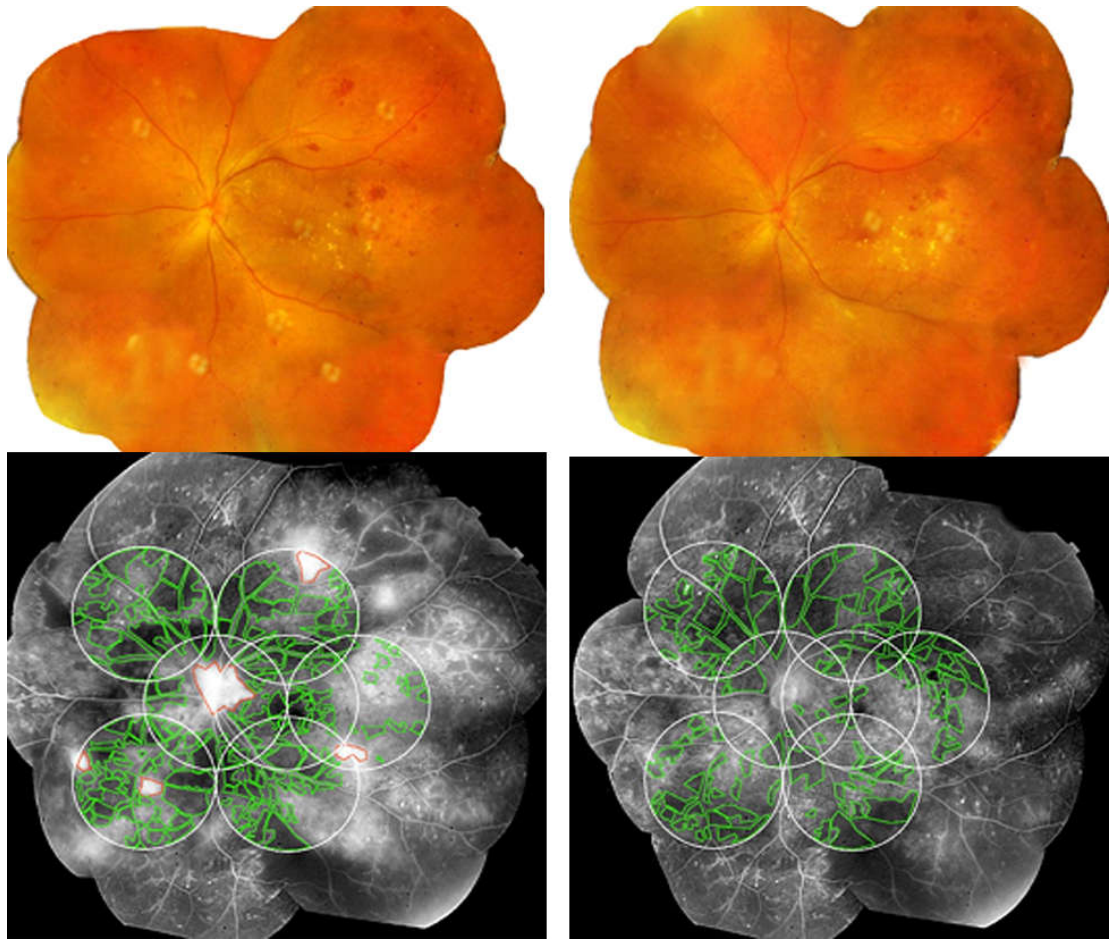
Hình 6. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân P.T.T.V, nữ, 33 tuổi, MT bệnh VMĐTĐ tăng sinh



Trước tiêm

Sau tiêm

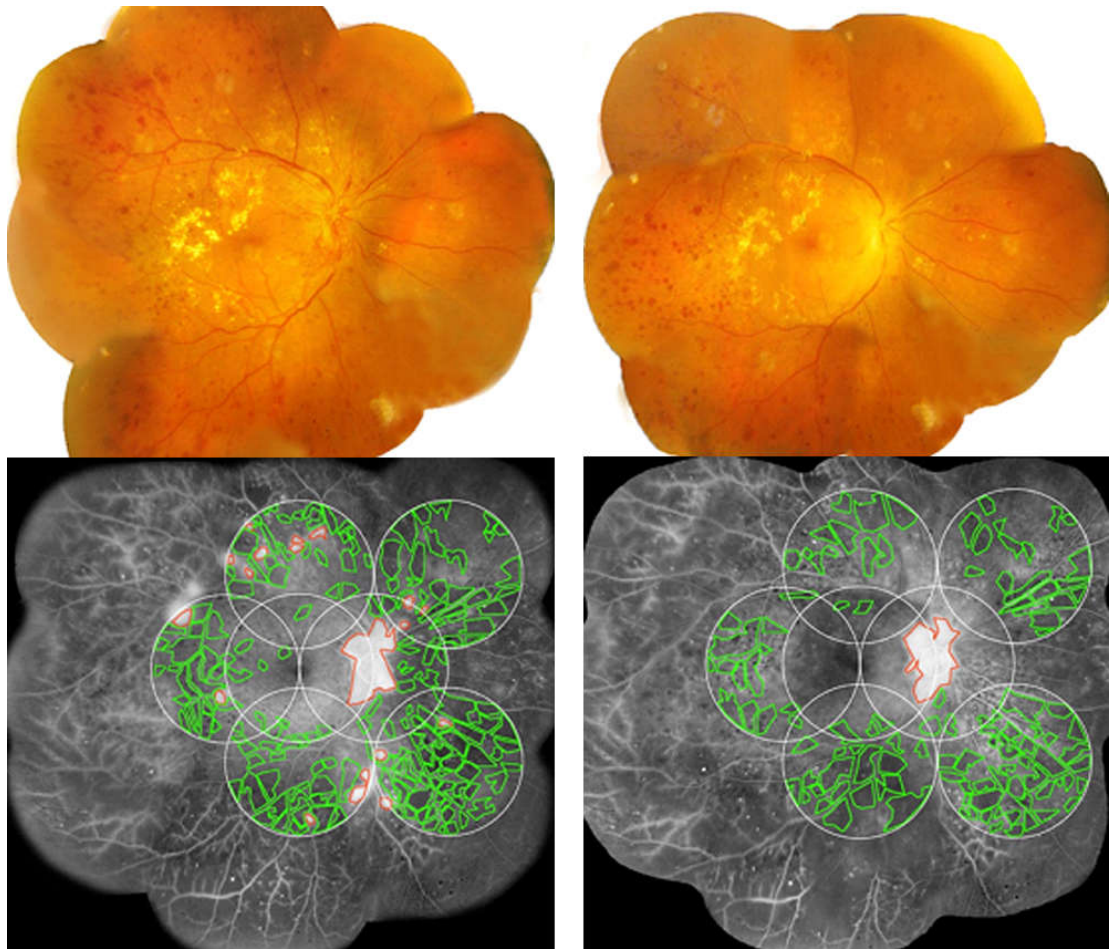
Hình 7. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân T.T.T, nữ, 60 tuổi, MP bệnh VMĐTĐ tăng sinh



Trước tiêm

Sau tiêm

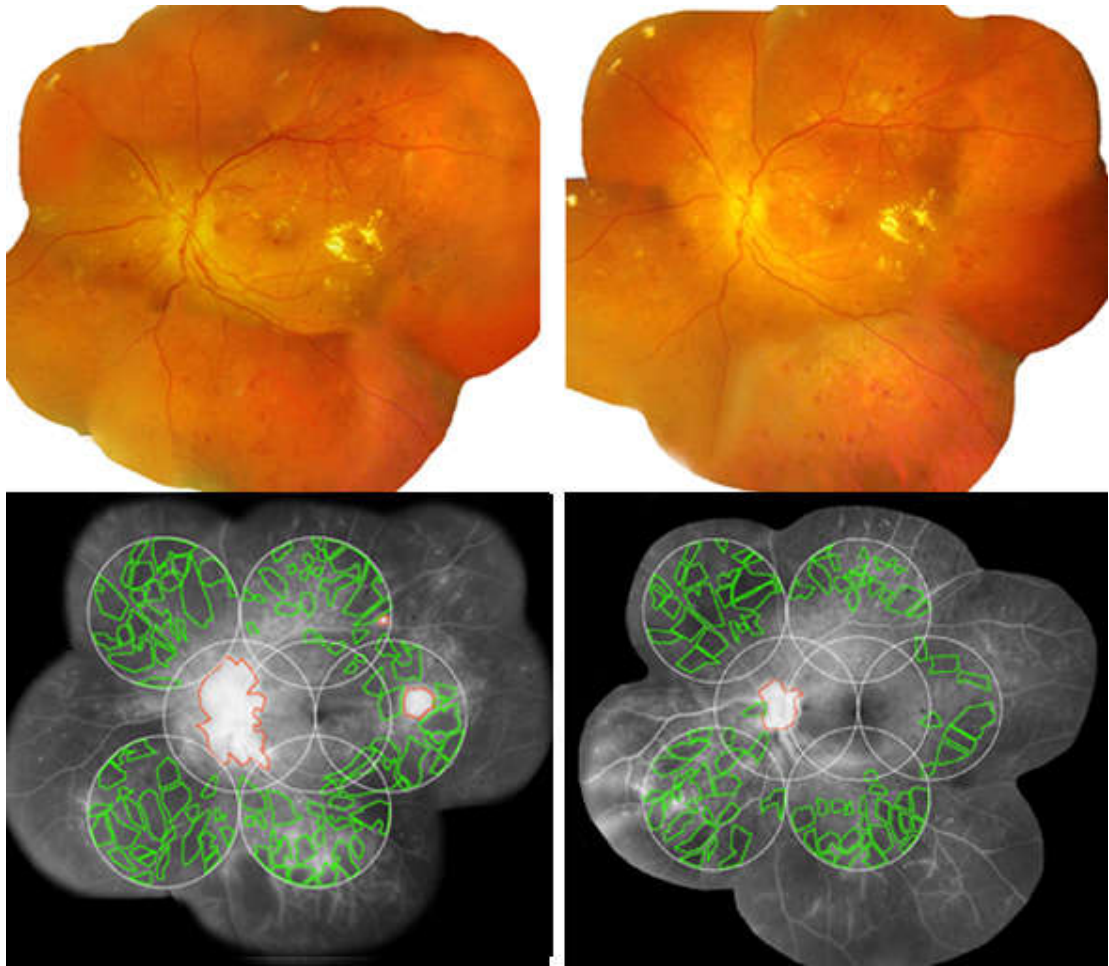
Hình 8. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân T.T.T, nữ, 60 tuổi, MT bệnh VMĐTĐ tăng sinh



Trước tiêm

Sau tiêm

Hình 9. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân N.T.T, nữ, 53 tuổi, MP bệnh VMĐTĐ tăng sinh



Trước tiêm

Sau tiêm

Hình 10. Kết quả trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của bệnh nhân N.T.T, nữ, 53 tuổi, MT bệnh VMĐTĐ tăng sinh

3. Tiền sử gia đình:

4. Đặc điểm mắt trước tiêm nội nhãn Bevacizumab:

4.1. Lâm sàng:

Thị lực: MP Có kính:

MT Có kính:

Nhãn áp: MP

MT

Giác mạc:

Tiền phòng:

Tân mạch mống mắt: Có Không

Đục thủy tinh thể: Có Không

Mức độ đục thủy tinh thể: 0 1 2 3

Bong dịch kính sau: 0 1 2 3

Xuất huyết dịch kính: Có Không

Mức độ xuất huyết dịch kính: 0 1 2 3

Tăng sinh xơ: Có Không

Mức độ tăng sinh xơ: 0 1 2 3

Bong võng mạc co kéo: Có Không

Xuất huyết trước võng mạc: Có Không

Tân mạch võng mạc: Có Không

Tân mạch gai thị: Có Không

Tăng sinh xơ mạch: Có Không

Tình trạng tăng sinh võng mạc: Tiến triển Không tiến triển

Tình trạng laser võng mạc trước đó:

Không Laser không đầy đủ Laser đầy đủ

Phân độ bệnh võng mạc ĐTĐ: Không tăng sinh Tăng sinh

Phù hoàng điểm có ý nghĩa lâm sàng: Có Không

4.2. OCT:

Độ dày võng mạc trung tâm (μm):

Thể tích hoàng điểm (mm^3):

Hình thái phù hoàng điểm:

	Dạng nang	Dạng lan tỏa	Dạng bong thanh dịch dưới võng mạc		
Bong dịch kính sau:		0	1	2	3
Co kéo dịch kính ở hoàng điểm:	Có				Không

4.3. Chụp mạch huỳnh quang:

Mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm: Cao Thấp

Thiếu máu hoàng điểm: Có Không

Diện tích vùng võng mạc thiếu máu (đường kính gai thị):

Diện tích vùng tân mạch gai thị võng mạc (đường kính gai thị):

Tình trạng tăng sinh võng mạc: Tiến triển Không tiến triển

4.4. Siêu âm:

Bong dịch kính sau: 0 1 2 3

Xuất huyết dịch kính: Có Không

Tăng sinh xơ: Có Không

Bong võng mạc co kéo: Có Không

5. Nồng độ yếu tố VEGF thủy dịch trước tiêm nội nhãn Bevacizumab:

(pg/ml)

6. Nồng độ yếu tố VEGF thủy dịch sau tiêm nội nhãn Bevacizumab:

(pg/ml)

7. Biến chứng sau tiêm nội nhãn Bevacizumab:

7.1. Toàn thân:

Tăng huyết áp

Đột quy

7.2. Tại mắt:

Đau

- Chảy nước mắt
- Xuất huyết kết mạc
- Tắc mạch võng mạc
- Xuất huyết dịch kính
- Viêm nội nhãn
- Bong võng mạc
- Biến chứng khác

PHỤ LỤC 3

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Nhóm chứng

1. Hành chính:

Họ tên bệnh nhân: Tuổi: Nam Nữ
Địa chỉ: Số vào viện:
Điện thoại:
Ngày vào viện:
Ngày lấy mẫu:
Mắt can thiệp: MP MT

2. Tiền sử:

3. Khám mắt:

3.1. Cơ năng:

Thị lực: MP Có kính: MP
MT Có kính: MT
Nhãn áp: MP MT

3.2. Thực thể:

Kết mạc
Giác mạc
Tiền phòng
Mức độ đục TTT
Dịch kính:
Đáy mắt:


3.3. Cận lâm sàng:


Độ dày võng mạc trung tâm trên OCT (μm):
Thể tích hoàng điểm (mm^3):

3.4. Chẩn đoán: M Đục TTT

4. Nồng độ yếu tố VEGF (pg/ml)

PHỤ LỤC 4


	BỆNH VIỆN PHỤ SẢN – NHI ĐÀ NẴNG KHOA XÉT NGHIỆM	Mã số: XN-QTKT- SL-08 Phiên bản: 1.0 Ngày ban hành: 01/01/2017
	QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG VEGF	

	Người biên soạn	Người xem xét	Người phê duyệt
Họ tên	Trương Bá Hiệu	Trần Thị Ngọc Huệ	Trần Đình Vinh
Ký tên			
Chức vụ	Ths.CN xét nghiệm	Trưởng khoa	Giám đốc
Ngày	15/12/2016	19/12/2016	26/12/2016

THEO DÕI SỬA ĐỔI TÀI LIỆU

Số phiên bản	Vị trí sửa đổi	Nội dung sửa đổi	Ngày xem xét/ sửa đổi	Người xem xét/ sửa đổi

Tài liệu nội bộ

	KHOA XÉT NGHIỆM, BỆNH VIỆN PHỤ SẢN-NHI ĐÀ NẴNG	
	QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG VEGF	Mã tài liệu: XN-QTKT-SL-08

1. Mục đích

Chỉ sử dụng cho nghiên cứu: **“Nghiên cứu nồng độ yếu tố tăng sinh tân mạch trong thủy dịch trước và sau tiêm nội nhãn Bevacizumab ở bệnh võng mạc đái tháo đường”**.

2. Phạm vi áp dụng

Nội bộ khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Phụ Sản - Nhi Đà Nẵng.

3. Trách nhiệm

- BS.CKI. Trần Thị Ngọc Tuệ chịu trách nhiệm giám sát và tuân thủ việc thực hiện quy trình.
- Ths.CN Trương Bá Hiệu thực hiện theo quy trình đang lưu hành.

4. Định nghĩa, thuật ngữ và chữ viết tắt

4.1. Định nghĩa, thuật ngữ

- Không áp dụng.


4.2. Chữ viết tắt

- ELISA: Miễn dịch hấp thụ kháng thể gắn enzym.
- VEGF: Yếu tố tăng sinh tân mạch

5. Nguyên lý

- Định lượng VEGF sử dụng kỹ thuật miễn dịch ELISA sandwich. Kháng thể đơn dòng đặc hiệu với VEGF của người được gắn lên pha rắn. Bất kỳ phân tử VEGF nào có trong mẫu chuẩn và mẫu thử sẽ gắn lên kháng thể đơn dòng trên pha rắn. Sau bước rửa, mọi thành phần không liên kết sẽ được loại bỏ. Kháng thể đa dòng gắn men đặc hiệu với VEGF được thêm vào giếng. Sau khi rửa sạch các thành phần không liên kết, cơ chất tạo màu được thêm vào. Dung dịch acid sulfuric được thêm vào để dừng phản ứng tạo màu của enzym và cơ chất. Cường độ màu tỷ lệ thuận với nồng độ VEGF có trong mẫu.

<i>Phiên bản: 1.0</i>	
<i>Ngày ban hành: 01/01/2017</i>	

	KHOA XÉT NGHIỆM, BỆNH VIỆN PHỤ SẢN-NHI ĐÀ NẴNG	
	QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG VEGF	Mã tài liệu: XN-QTKT-SL-08

6. Trang thiết bị và vật tư tiêu hao

- Máy móc:
 - + Máy đo miễn dịch tự động ETIMAX-3000.
 - + Máy rửa khay vi thể STAT FAX 2600.
 - + Hệ thống máy tính, máy in.
 - + Pipettes 8 kênh (30-300 μ l), Pipette 200 μ l, Pipettes 1ml
- Hóa chất: hóa chất xét nghiệm Quantikine Human VEGF ELISA Kit của hãng R&D SYSTEMS, chất kiểm tra chất lượng Quantikine Immunoassay Control.
- Vật tư tiêu hao: ống lấy máu, kim tiêm, đầu cole, găng tay, bông, cồn, nước cất, dung dịch pha loãng mẫu đi kèm trong bộ hóa chất xét nghiệm Quantikine Human VEGF ELISA Kit của hãng R&D SYSTEMS.


7. Kiểm tra chất lượng

- Hóa chất: bảo quản từ 2-8 độ C đến hết hạn sử dụng nếu chưa mở nắp; nếu đã mở nắp thì chỉ bảo quản được trong 30 ngày.
- Bệnh phẩm: Mẫu thủy dịch được đựng trong ống eppendorf lưu trữ ở -80°C.
- Nội kiểm: 3 mức với hóa chất nội kiểm của R&D SYTEMS.

8. An toàn

- Dùng găng tay trong suốt quá trình làm việc với mẫu bệnh phẩm.
- Mang trang phục theo quy định của Bệnh viện và Bộ Y tế.
- Không dùng miệng để hút hóa chất.
- Không hút thuốc, ăn uống hay trang điểm trong quá trình làm.
- Sau khi xét nghiệm, cần tiêu hủy chất thải theo đúng quy định của Bệnh viện và Bộ Y tế.
- Tránh để hóa chất tiếp xúc với da, mắt và niêm mạc. Trong trường hợp cơ thể tiếp xúc trực tiếp với hóa chất, cần rửa vùng bị tiếp xúc dưới vòi nước đang chảy và báo cáo ngay.

<i>Phiên bản: 1.0</i>	
<i>Ngày ban hành: 01/01/2017</i>	

	KHOA XÉT NGHIỆM, BỆNH VIỆN PHỤ SẢN-NHI ĐÀ NẴNG	
	QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG VEGF	Mã tài liệu: XN-QTKT-SL-08

9. Nội dung

9.1. Chuẩn bị:

9.1.1. Người thực hiện:

- Bác sỹ hoặc kỹ thuật viên được đào tạo chuyên ngành Xét nghiệm.


9.1.2. Lấy mẫu và bảo quản:

- Mẫu thủy dịch sau khi lấy từ mắt bệnh nhân trong điều kiện vô trùng được đựng trong ống eppendorf và lưu trữ ngay ở -80°C cho đến khi được phân tích.

9.1.3. Trang thiết bị, hóa chất:

- Khởi động và bảo dưỡng đầu ngày máy miễn dịch tự động ETIMAX-3000, máy rửa khay vi thể STAT FAX 2600, hệ thống máy tính, máy in.
- Mang tất cả hóa chất để nhiệt độ phòng 15-30 phút trước khi sử dụng.
- Dung dịch Wash Buffer: Nếu có tinh thể dưới đáy lọ phải để ở nhiệt độ phòng cho tan hoàn toàn. Thêm 20 ml Wash Buffer Concentrate vào 480 ml nước cất để tạo nên 500 ml Wash Buffer.
- Substrate Solution: Trộn thuốc thử A và B với tỷ lệ bằng nhau để tạo nên dung dịch Substrate Solution. Để dung dịch ổn định ít nhất 15 phút, tránh ánh sáng.
- Quantikine Immunoassay Control: Hoàn nguyên dung dịch control bằng nước cất pha tiêm, thể tích hoàn nguyên được ghi trên mỗi lọ.
- Human VEGF Standard: Thể tích hoàn nguyên xem trên lọ, thêm dung dịch Calibrator Diluent RD5K vào lọ để tạo nên dung dịch chuẩn có nồng độ 2000 pg/ml. Để ở nhiệt độ phòng tối thiểu 15 phút.
- Pha loãng nồng độ chất chuẩn: Dùng dung dịch RD5K làm dung môi pha loãng. Tiến hành pha loãng theo sơ đồ bên dưới, trộn đều từng ống trước khi chuyển tiếp. Dùng dung dịch RD5K làm mức chuẩn 0 pg/ml.

Phiên bản: 1.0	
Ngày ban hành: 01/01/2017	

	KHOA XÉT NGHIỆM, BỆNH VIỆN PHỤ SẢN-NHI ĐÀ NẴNG	
	QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG VEGF	Mã tài liệu: XN-QTKT-SL-08

9.2. Các bước tiến hành:

9.2.1. Lấy bệnh phẩm:

- Mẫu thủy dịch được đựng trong eppendorf lưu trữ ở -80°C .
- Tất cả thuốc thử và mẫu phải đưa về nhiệt độ phòng ($20-25^{\circ}\text{C}$) trước khi sử dụng.

9.2.2. Tiến hành kỹ thuật với máy tự động ETIMAX-3000:

- Bước 1: Chuẩn bị thuốc thử, mẫu Standard, mẫu thử.
- Bước 2: Tháo các trip thừa và cất lại vào túi có chứa chất hút ẩm.
- Bước 3: Thêm $50\ \mu\text{L}$ Assay Diluent RD1W vào mỗi giếng.
- Bước 4: Thêm $200\ \mu\text{L}$ mẫu Standard, mẫu Control hoặc mẫu thử vào mỗi giếng ứng với vị trí ghi trong sơ đồ mẫu biểu mẫu XN-QTKT-SL-14-1.0-BM01.

Che phủ với tấm phim được cung cấp và ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng.

- Bước 5: Rửa mỗi giếng với $400\ \mu\text{L}$ Wash buffer, lặp lại 3 lần. Nên dừng 30 giây giữa mỗi lần rửa để nâng cao độ chính xác của xét nghiệm. Sau khi rửa, đập khay vào khăn giấy để loại bỏ sạch dung dịch.
- Bước 6: Thêm $200\ \mu\text{L}$ of Human VEGF Conjugate vào mỗi giếng. Che phủ với miếng phim mới. Ủ 2 giờ ở nhiệt độ phòng.
- Bước 7: Lặp lại bước 5.
- Bước 8: Thêm $200\ \mu\text{L}$ dung dịch Substrate Solution vào mỗi giếng. Ủ 20 phút ở nhiệt độ phòng. Tránh ánh sáng.
- Bước 9: Thêm $50\ \mu\text{L}$ dung dịch Stop vào mỗi giếng. Lắc nhẹ.
- Bước 10: Xác định mật độ quang học của mỗi giếng trong vòng 30 phút, đọc ở bước sóng $450\ \text{nm}$.

<i>Phiên bản: 1.0</i>	
<i>Ngày ban hành: 01/01/2017</i>	



KHOA XÉT NGHIỆM, BỆNH VIỆN PHỤ SẢN-NHI ĐÀ NẴNG

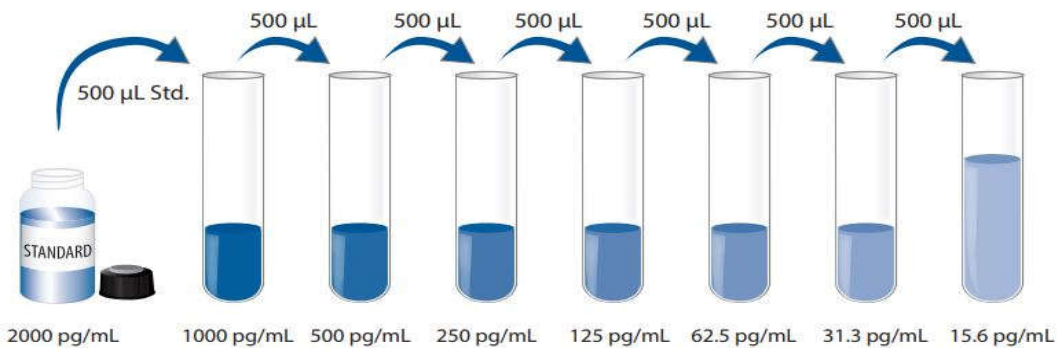
QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM

ĐỊNH LƯỢNG VEGF

Mã tài liệu: XN-QTKT-SL-08

10. Nhận định kết quả

- Pha loãng Human VEGF Standard theo hướng dẫn



Hình 1: Sơ đồ pha loãng Human VEGF Standard

- Thực hiện chạy Standard, control và mẫu bệnh phẩm
- Sau quá trình thực hiện chạy mẫu, được đường tham chiếu theo các thông số sau:

(pg/mL)	O.D.	Average	Corrected
0	0.074	0.075	—
0.076			
15.6	0.118	0.120	0.045
0.121			
31.3	0.159	0.159	0.084
0.159			
62.5	0.242	0.244	0.169
0.246			
125	0.378	0.381	0.306
0.384			
250	0.666	0.668	0.593
0.669			
500	1.258	1.260	1.185
1.263			
1000	2.233	2.268	2.193
2.302			

Phiên bản: 1.0

Ngày ban hành: 01/01/2017

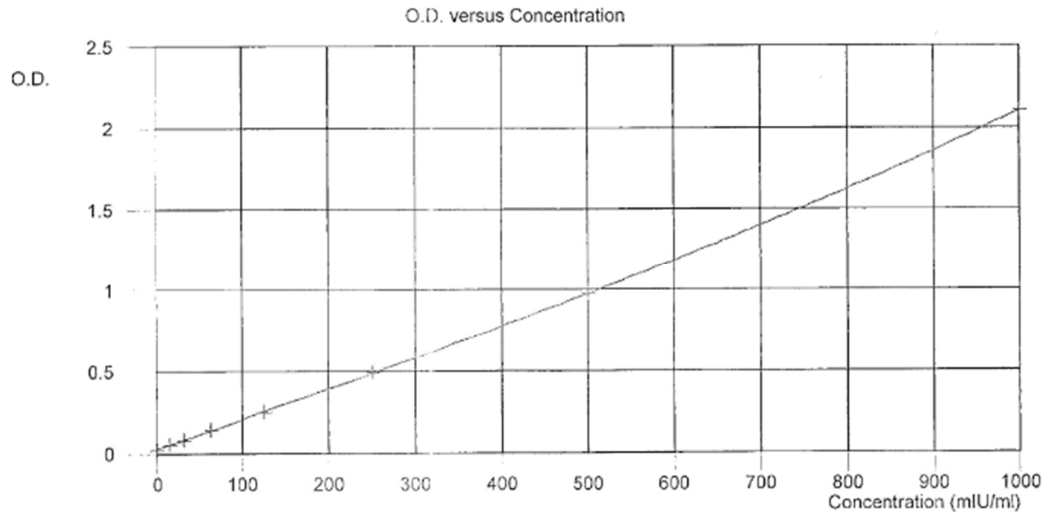


KHOA XÉT NGHIỆM, BỆNH VIỆN PHỤ SẢN-NHI ĐÀ NẴNG

QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM

ĐỊNH LƯỢNG VEGF

Mã tài liệu: XN-QTKT-SL-08



Hình 2: Đường chuẩn tham chiếu

- Control và mẫu bệnh phẩm sẽ được tính toán theo đường chuẩn tham chiếu với đơn vị đo: pg/mL.

11. Lưu ý cảnh báo

- VEGF có thể tìm thấy trong nước bọt, vì vậy cần chú ý trong quá trình tiến hành.
- Dung dịch thuốc thử B có thể gây kích ứng da, mắt và hô hấp. Tránh hít phải dạng sương mù trong quá trình tiến hành.

12. Lưu trữ hồ sơ


STT	Tên hồ sơ lưu	Nơi lưu	Thời gian lưu
1	XN-QTKT-SL-08	Phòng hành chính khoa	5 năm
2	Kết quả xét nghiệm	Phần mềm Etimax-3000	5 năm
3	XN-QTKT-SL-14-1.0-BM01	Phòng sàng lọc	5 năm

13. Tài liệu liên quan

- Nội kiểm và ngoại kiểm Sinh Hóa.

Phiên bản: 1.0

Ngày ban hành: 01/01/2017

	KHOA XÉT NGHIỆM, BỆNH VIỆN PHỤ SẢN-NHI ĐÀ NẴNG	
	QUY TRÌNH XÉT NGHIỆM ĐỊNH LƯỢNG VEGF	Mã tài liệu: XN-QTKT-SL-08

14. Tài liệu tham khảo

- Hướng dẫn quy trình kỹ thuật bệnh viện Sinh Hóa (Nhà xuất bản Y Học).
- Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng (Nhà xuất bản Y Học).
- Protocol xét nghiệm Quantikine Human VEGF ELISA Kit.

<i>Phiên bản: 1.0</i>	
<i>Ngày ban hành: 01/01/2017</i>	

PHỤ LỤC 5
DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Mắt	Số Bệnh án	Ngày vào viện
1	Nguyễn Thị Ngọc A	41	Nữ	Điện Bàn – Quảng Nam	MP	16006335	07/06/2016
2	Võ Văn A.	54	Na m	Hải Châu – Đà Nẵng	2M	18001781 18002324	27/02/2018 07/03/2018
3	Bùi Thị B.	61	Nữ	Đại Lộc – Quảng Nam	2M	17005285	04/05/2017
4	Trần Thị C.	60	Nữ	Núi Thành – Quảng Nam	MP	16010537	23/08/2016
5	Nguyễn Thị C.	53	Nữ	Thanh Khê – Đà Nẵng	MT	16006853	16/06/2016
6	Đặng Thị C.	48	Nữ	Sơn Trà – Đà Nẵng	2M	16006824	16/06/2016
7	Nguyễn Đ.	51	Na m	Hòa Vang – Đà Nẵng	MP	18004851 18005342	16/04/2018 26/04/2018
8	Phạm Lê Vĩnh Đ.	42	Na m	Thanh Khê – Đà Nẵng	2M	16006323 16006655	07/06/2016 14/06/2016
9	Trương Thị H.	64	Nữ	Liên Chiểu – Đà Nẵng	MP	18000421 18000716	10/01/2018 17/01/2018
10	Nguyễn Thị Mỹ H.	42	Nữ	Hiệp Đức – Quảng Nam	MT	18002331	07/03/2018
11	Nguyễn Thế H.	54	Na m	Thanh Khê – Đà Nẵng	MP	17004220 17004732	11/04/2017 20/04/2017
12	Trần H.	62	Na m	Duy Xuyên – Quảng Nam	MP	17001206	14/02/2017
13	Trần Thị H.	57	Nữ	Tam Kỳ – Quảng Nam	2M	17001699	22/02/2017
14	Đinh Văn L.	45	Na m	Thanh Khê – Đà Nẵng	2M	18001706 18002312	26/02/2018 07/03/2017

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Mắt	Số Bệnh án	Ngày vào viện
15	Lê Đức L.	70	Nam	Điện Bàn – Quảng Nam	MT	16010683	23/08/2016
16	Phan Thị Thu L.	57	Nữ	Tur Nghĩa – Quảng Ngãi	2M	16009103 16009420	26/07/2016 02/08/2016
17	Nguyễn Thị Thảo L.	44	Nữ	Hải Châu – Đà Nẵng	MT	16007117	21/06/2016
18	Nguyễn Văn L.	53	Nam	Cẩm Lệ – Đà Nẵng	2M	16006368 16006710	07/06/2016 14/06/2016
19	Phạm Thị Bích N.	62	Nữ	Hòa Vang – Đà Nẵng	MP	16008787	21/07/2016
20	Trần Minh N.	45	Nam	Núi Thành – Quảng Nam	MP	16012343 16012744	27/09/2016 04/10/2016
21	Đào Ngọc N.	56	Nam	Bình Sơn – Quảng Ngãi	2M	16007113	21/06/2016
22	Trương Hải P.	62	Nam	Hải Châu – Đà Nẵng	MP	18005353	26/04/2018
23	Phan Thị P.	58	Nữ	Duy Xuyên – Quảng Nam	MP	16010780	25/08/2016
24	Trần Văn P.	52	Nam	Núi Thành – Quảng Nam	2M	16011939 16012247	19/09/2016 26/09/2016
25	Nguyễn Thanh S.	61	Nam	Nghĩa An – Quảng Ngãi	2M	16009069	26/07/2016
26	Trần T.	50	Nam	Sơn Trà – Đà Nẵng	2M	16008712	19/07/2016
27	Phan Tất T.	70	Nam	Nghĩa Lệ – Quảng Ngãi	MP	16007449	28/06/2016
28	Trần Thị T.	60	Nữ	Trà Bồng – Quảng Ngãi	2M	18000839	22/01/2018
29	Nguyễn Đăng T.	53	Nam	Hòa Vang – Đà Nẵng	2M	17001561	21/02/2017
30	Ngô Thị T.	53	Nữ	Bình Sơn – Quảng Ngãi	2M	18004940 18005340	17/04/2018 26/04/2018

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Mắt	Số Bệnh án	Ngày vào viện
31	Huỳnh Thị T.	52	Nữ	Ngũ Hành Sơn – Đà Nẵng	MT	16007376	27/06/2016
32	Võ T.	54	Nam	Bạtơ – Quảng Ngãi	2M	16013915	27/10/2016
33	Nguyễn Thị T.	54	Nữ	Bình Sơn – Quảng Ngãi	2M	16006804	16/06/2016
34	Nguyễn Văn T.	52	Nam	Sơn Tịnh – Quảng Ngãi	MT	18005737	07/05/2018
35	Nguyễn Thế T.	52	Nam	Núi Thành – Quảng Nam	2M	17001781 17002084	23/02/2017 02/03/2017
36	Nguyễn Thị T.	52	Nữ	Mộ Đức – Quảng Ngãi	MT	18000385 18000673	09/01/2018 17/01/2018
37	Phạm Thị Thanh V.	33	Nữ	Thanh Khê – Đà Nẵng	2M	18002113	03/03/2017
38	Trần V.	60	Nam	Hải Châu – Đà Nẵng	2M	16012405 16012714	28/09/2016 04/10/2016
39	Huỳnh Văn H.	50	Nam	Liên Chiểu – Đà Nẵng	MP	17009604	26/07/2017
40	Nguyễn Thị V.	65	Nữ	Thanh Khê – Đà Nẵng	MT	170010585	02/08/2017
41	Nguyễn Thị D.	79	Nữ	Sơn Trà – Đà Nẵng	MT	170010584	02/08/2017
42	Lê Văn H.	47	Nam	Hải Châu – Đà Nẵng	MT	160016317	26/12/2016
43	Thi Quý M.	61	Nam	Điện Bàn – Quảng Nam	MP	170010590	02/08/2017
44	Nguyễn Văn H.	67	Nam	Điện Bàn – Quảng Nam	MT	170010618	02/08/2017
45	Nguyễn Thị T.	69	Nữ	Ngũ Hành Sơn – Đà Nẵng	MP	170010616	02/08/2017

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Mắt	Số Bệnh án	Ngày vào viện
46	Trần Thị L.	57	Nữ	Thăng Bình – Quảng Nam	MP	170010611	02/08/2017
47	Phạm Thị Ô.	45	Nữ	Đức Phổ – Quảng Ngãi	MT	170015599	01/11/2017
48	Nguyễn Văn S.	54	Na m	Tiên Phước – Quảng Nam	MP	170013272	20/09/2017
49	Nguyễn C.	50	Na m	Trần Phú – Quảng Ngãi	MP	170015597	01/11/2017
50	Nguyễn Thị N.	50	Nữ	Núi Thành – Quảng Nam	MT	160016012	14/12/2016
51	Nguyễn Thị T.	50	Nữ	Buôn Hồ – Đắc Lắc	MP	160011593	13/09/2016
52	Phan Văn U.	58	Na m	Liên Chiểu – Đà Nẵng	MT	160013343	17/10/2016
53	Trần Thị V.	59	Nữ	Quế Sơn – Quảng Nam	MP	160013477	19/10/2016

Xác nhận của Thầy hướng dẫn

Xác nhận của Phòng KHTH

Bệnh Viện Mắt Đà Nẵng

PGS.TS. Phạm Trọng Văn



**TL. GIÁM ĐỐC
TRƯỞNG PHÒNG KH-TH
Võ Ngọc Cẩn**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN TUẤN THANH HẢO

**NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ
YẾU TỐ TĂNG SINH TÂN MẠCH TRONG
THỦY DỊCH TRƯỚC VÀ SAU TIÊM NỘI NHÃN
BEVACIZUMAB Ở BỆNH VĨNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

Chuyên ngành : Nhãn khoa

Mã số : 62720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Phạm Trọng Văn

HÀ NỘI – 2019

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Mắt Trường Đại học Y Hà Nội, Lãnh đạo Bệnh viện Mắt thành phố Đà Nẵng đã quan tâm giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình tôi học tập, tiến hành nghiên cứu để tôi có thể hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS.TS. Phạm Trọng Văn – Chủ nhiệm Bộ môn Mắt Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tận tình hướng dẫn, dìu dắt, luôn động viên và giúp đỡ tôi vững bước trong suốt quá trình học tập giúp tôi hoàn thành 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 học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Lãnh đạo Bệnh viện Phụ sản Nhi thành phố Đà Nẵng, Trưởng Khoa Xét nghiệm, cùng toàn thể anh chị em Khoa Xét nghiệm Bệnh viện Phụ sản Nhi thành phố Đà Nẵng đã quan tâm, giúp đỡ tôi thực hiện và hoàn thành nghiên cứu này.

Tôi xin chân thành cảm ơn toàn thể anh chị em Khoa Đáy mắt, Khoa Thăm dò chức năng, Phòng KHTH Bệnh viện Mắt Đà Nẵng, bạn bè đồng nghiệp đã quan tâm, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và công tác.

Sau nữa, tôi xin dành tình yêu thương và lòng biết ơn sâu nặng đến những người thân trong gia đình đã luôn chia sẻ và là chỗ dựa vững chắc để tôi thực hiện và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày 16 tháng 08 năm 2019

Tác giả luận án

Nguyễn Tuấn Thanh Hào

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Tuấn Thanh Hảo, nghiên cứu sinh khóa 34. Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhãn khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Phạm Trọng Văn

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 16 tháng 08 năm 2019

Người viết cam đoan

Nguyễn Tuấn Thanh Hảo

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

bFGF	: Basic fibroblast growth factor Yếu tố phát triển nguyên bào sợi cơ bản
CMHQ	: Chụp mạch huỳnh quang
CTGF	: Connective Tissue Growth Factor Yếu tố phát triển mô liên kết
ĐNT	: Đếm ngón tay
DRCR	: Diabetic Retinopathy Clinical Research Nghiên cứu lâm sàng bệnh võng mạc đái tháo đường
DRVS	: Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Nghiên cứu cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường
ELISA	: The enzyme-linked immunosorbent assay Miễn dịch hấp thụ kháng thể gắn enzym
ETDRS	: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Nghiên cứu điều trị sớm bệnh võng mạc đái tháo đường
FDA	: Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ
OCT	: Chụp cắt lớp quang học
PRP	: Panretinal Photocoagulation Laser quang đông toàn võng mạc
SD	: Độ lệch chuẩn
TGF	: Transforming growth factor Yếu tố phát triển chuyển đổi
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor Yếu tố tăng sinh tân mạch
VEGFR	: Vascular endothelial growth factor receptor Thụ thể của yếu tố tăng sinh tân mạch
VMĐTĐ	: Võng mạc đái tháo đường

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	3
1.1.SƠ LƯỢC VỀ BỆNH VĨNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG.....	3
1.1.1. Tình hình dịch tễ học của bệnh VMĐTĐ.....	3
1.1.2. Các yếu tố nguy cơ của bệnh VMĐTĐ.....	3
1.1.3. Sinh bệnh học của bệnh VMĐTĐ.....	3
1.1.4. Đặc điểm lâm sàng và phân loại bệnh VMĐTĐ.....	6
1.1.5. Phương pháp điều trị bệnh VMĐTĐ.....	9
1.2.TỔNG QUAN YẾU TỐ TĂNG SINH TÂN MẠCH.....	13
1.2.1. Giới thiệu về yếu tố tăng sinh tân mạch.....	13
1.2.2. Vai trò của yếu tố VEGF trong bệnh VMĐTĐ.....	16
1.2.3. Các liệu pháp kháng yếu tố VEGF trong điều trị bệnh VMĐTĐ.....	19
1.3.TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ NỒNG ĐỘ VEGF NỘI NHÃN.....	21
1.3.1. Nồng độ VEGF nội nhãn ở người bình thường.....	21
1.3.2. Nồng độ VEGF nội nhãn ở bệnh VMĐTĐ và ảnh hưởng của liệu pháp kháng VEGF nội nhãn.....	25
1.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF nội nhãn với đặc điểm lâm sàng của bệnh VMĐTĐ.....	30
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	34
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	34
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	34
2.2.PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	35
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	35
2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu.....	35

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu.....	36
2.2.4. Quy trình nghiên cứu.....	37
2.2.5. Các biến số nghiên cứu và tiêu chí đánh giá	44
2.2.6. Xử lý số liệu.....	50
2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu	50
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	51
3.1.ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	51
3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	51
3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới.....	52
3.1.3. Phân bố bệnh nhân theo loại đái tháo đường.....	53
3.1.4. Phân bố bệnh nhân theo thời gian phát hiện đái tháo đường	53
3.1.5. Phân bố bệnh nhân theo tình hình kiểm soát đường huyết	54
3.1.6. Phân bố bệnh nhân theo tỷ lệ HbA1c.....	55
3.1.7. Phân bố số mắt theo tình trạng thị lực chỉnh kính.....	55
3.1.8. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng xuất huyết dịch kính .	56
3.1.9. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng phù hoàng điểm..	57
3.2. NỒNG ĐỘ VEGF TRƯỚC VÀ SAU TIÊM NỘI NHÃN BEVACIZUMAB ...	57
3.2.1. Nồng độ VEGF ở nhóm chứng và nhóm bệnh VMĐTĐ trước sau tiêm	57
3.2.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh VMĐTĐ	58
3.2.3. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh phù hoàng điểm do đái tháo đường.....	61
3.2.4. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh.....	62
3.3.MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ VEGF VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH.....	65
3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm chứng	65
3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng của bệnh VMĐTĐ.....	66

3.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ	69
3.3.4. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh	73
3.4. TAI BIẾN VÀ BIẾN CHỨNG	79
3.4.1. Tai biến và biến chứng tại mắt.....	79
3.4.2. Tai biến và biến chứng toàn thân.....	79
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	80
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG VỀ NHÓM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU	80
4.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi.....	80
4.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới.....	81
4.1.3. Phân bố bệnh nhân theo loại đái tháo đường.....	81
4.1.4. Phân bố bệnh nhân theo thời gian phát hiện đái tháo đường	81
4.1.5. Phân bố bệnh nhân theo tình hình kiểm soát đường huyết	82
4.1.6. Phân bố số mắt theo tình trạng thị lực chỉnh kính	82
4.1.7. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng xuất huyết dịch kính... 83	
4.1.8. Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng phù hoàng điểm.. 83	
4.2. NỒNG ĐỘ VEGF TRƯỚC VÀ SAU TIÊM NỘI NHÃN BEVACIZUMAB .	84
4.2.1. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh và chứng	84
4.2.2. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh	88
4.2.3. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ	90
4.2.4. Nồng độ VEGF trước và sau tiêm ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh... 93	
4.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ VEGF VỚI ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH.....	96
4.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm chúng .	96

4.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng của bệnh VMĐTĐ.....	97
4.3.3. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh phù hoàng điểm do ĐTĐ.....	100
4.3.4. Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với đặc điểm lâm sàng ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh	104
4.4.TAI BIẾN VÀ BIẾN CHỨNG	109
4.4.1. Tai biến và biến chứng tại mắt.....	109
4.4.2. Tai biến và biến chứng toàn thân.....	110
KẾT LUẬN.....	111
ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN.....	113
HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP CỦA ĐỀ TÀI.....	114
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH VÀ BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo tuổi ở nhóm bệnh và nhóm chứng	51
Bảng 3.2.	Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng xuất huyết dịch kính ..	56
Bảng 3.3.	Phân bố số mắt bệnh VMĐTĐ theo tình trạng phù hoàng điểm	57
Bảng 3.4.	Nồng độ VEGF ở nhóm chứng và nhóm bệnh VMĐTĐ trước, sau tiêm	57
Bảng 3.5.	Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân nhóm bệnh	58
Bảng 3.6.	Nồng độ VEGF trước và sau tiêm theo phân loại hình thái học phù hoàng điểm	61
Bảng 3.7.	Mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số lâm sàng ở nhóm chứng.....	65
Bảng 3.8.	Mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số lâm sàng	66
Bảng 3.9.	Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo phân độ bệnh VMĐTĐ...	66
Bảng 3.10.	Mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số OCT và CMHQ ở nhóm bệnh phù hoàng điểm	69
Bảng 3.11.	Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến về mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số lâm sàng, OCT và CMHQ ở nhóm phù hoàng điểm	70
Bảng 3.12.	Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm	71
Bảng 3.13.	Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo hình thái phù hoàng điểm	72
Bảng 3.14.	Mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số CMHQ ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh	73
Bảng 3.15.	Mô hình hồi qui tuyến tính đa biến về mối tương quan giữa nồng độ VEGF với các thông số CMHQ ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh.....	74

Bảng 3.16.	Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo mức độ xuất huyết dịch kính	75
Bảng 3.17.	Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo mức độ tăng sinh xơ.....	76
Bảng 3.18.	Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo tình trạng bong võng mạc co kéo	77
Bảng 3.19.	Sự khác biệt về nồng độ VEGF theo tình trạng tăng sinh võng mạc	78
Bảng 3.20.	Tai biến và biến chứng tại mắt	79
Bảng 3.21.	Tai biến và biến chứng toàn thân	79
Bảng 4.1.	Nồng độ VEGF thủy dịch ở nhóm chứng và nhóm bệnh VMĐTĐ trước sau tiêm nội nhãn Bevacizumab của một số nghiên cứu .	85
Bảng 4.2.	Nồng độ VEGF nội nhãn theo tình trạng tăng sinh võng mạc của một số nghiên cứu trên thế giới	109

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo giới.....	52
Biểu đồ 3.2.	Phân bố bệnh nhân theo loại đái tháo đường	53
Biểu đồ 3.3.	Phân bố bệnh nhân theo thời gian phát hiện đái tháo đường	53
Biểu đồ 3.4.	Phân bố bệnh nhân theo tình hình kiểm soát đường huyết ..	54
Biểu đồ 3.5.	Phân bố bệnh nhân theo tỷ lệ HbA1c.....	55
Biểu đồ 3.6.	Phân bố số mắt theo thị lực chỉnh kính trước điều trị	55
Biểu đồ 3.7.	Nồng độ VEGF ở nhóm chứng và ở nhóm bệnh	58
Biểu đồ 3.8.	Nồng độ VEGF theo mức độ bệnh VMĐTĐ	59
Biểu đồ 3.9.	Nồng độ VEGF theo tình trạng laser võng mạc	60
Biểu đồ 3.10.	Nồng độ VEGF theo mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm .	61
Biểu đồ 3.11.	Nồng độ VEGF theo tình trạng xuất huyết dịch kính	62
Biểu đồ 3.12.	Nồng độ VEGF theo tình trạng bong võng mạc co kéo.....	63
Biểu đồ 3.13.	Nồng độ VEGF theo tình trạng tăng sinh xơ.....	63
Biểu đồ 3.14.	Nồng độ VEGF theo tình trạng tăng sinh võng mạc.....	64
Biểu đồ 3.15.	Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ bệnh VMĐTĐ ...	67
Biểu đồ 3.16.	Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng laser võng mạc..	67
Biểu đồ 3.17.	Nồng độ VEGF theo tình trạng bong dịch kính sau	68
Biểu đồ 3.18.	Mối tương quan tuyến tính đơn biến giữa nồng độ VEGF và diện tích vùng thiếu máu ở nhóm bệnh phù hoàng điểm	69
Biểu đồ 3.19.	Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ tăng huỳnh quang vùng hoàng điểm	71
Biểu đồ 3.20.	Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với hình thái phù hoàng điểm...	72
Biểu đồ 3.21.	Mối tương quan tuyến tính đơn biến giữa nồng độ VEGF và diện tích vùng tân mạch ở nhóm bệnh VMĐTĐ tăng sinh ..	73
Biểu đồ 3.22.	Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ xuất huyết dịch kính	75
Biểu đồ 3.23.	Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với mức độ tăng sinh xơ	76
Biểu đồ 3.24.	Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng bong võng mạc co kéo.....	77
Biểu đồ 3.25.	Mối liên quan giữa nồng độ VEGF với tình trạng tăng sinh võng mạc.	78

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Mối liên quan giữa sự tăng điều chỉnh của VEGF với bệnh sinh của bệnh VMĐTĐ	4
Hình 1.2.	Các đồng phân của VEGF-A	14
Hình 1.3.	Sơ đồ dẫn truyền tín hiệu của yếu tố VEGF	17
Hình 1.4.	Cơ chế liên kết với VEGF của bốn loại thuốc kháng VEGF	21
Hình 2.1.	Phân bố 7 vùng võng mạc tiêu chuẩn theo ETDRS	40
Hình 2.2.	Đại diện 7 vùng tiêu chuẩn trên chụp mạch huỳnh quang theo Kwon và cs	41
Hình 2.3.	Hình minh họa tiêm nội nhãn Bevacizumab	43
Hình 2.4.	Hình thái phù hoàng điểm	46