

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN DIỆU LINH

**NGHIÊN CỨU SỬ DỤNG THUỐC
BEVACIZUMAB TIÊM NỘI NHÃN PHỐI HỢP
CẮT DỊCH KÍNH ĐIỀU TRỊ BỆNH VỔNG MẠC
ĐÁI THÁO ĐƯỜNG GIAI ĐOẠN TĂNG SINH
CÓ BIẾN CHỨNG XUẤT HUYẾT DỊCH KÍNH**

Chuyên ngành: Nhãn khoa

Mã số: 62720157

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. ĐỖ NHƯ HƠN

HÀ NỘI- 2019

LỜI CẢM ƠN

Trước tiên, tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng uỷ, Ban giám hiệu, phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Mắt Trường Đại học Y Hà Nội, đã giúp đỡ và tạo điều kiện thuận lợi để tôi học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới GS.TS Đỗ Như Hôn người thầy đã hết lòng dìu dắt tôi trong quá trình công tác, nghiên cứu và tận tình hướng dẫn tôi thực hiện đề tài, giúp tôi giải quyết nhiều khó khăn trong quá trình thực hiện luận án và tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi cũng xin được bày tỏ lời cảm ơn chân thành tới:

- Đảng uỷ, Ban giám đốc, Bệnh viện Mắt Trung ương đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình nghiên cứu và thực hiện đề tài.

- TS. Nguyễn Thị Nhất Châu - trưởng khoa Dịch kính- võng mạc, Bệnh viện Mắt trung ương đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong nghiên cứu thực hiện đề tài.

- Các Thầy Cô trong Hội đồng thông qua đề cương và chuyên đề, tiểu luận tổng quan. Các Thầy cô đánh giá trong hội đồng cấp cơ sở đã nhiệt tình dạy bảo, đóng góp rất nhiều ý kiến để tôi hoàn thành luận án.

- Các anh chị em đồng nghiệp và bạn bè đã quan tâm, động viên, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và công tác.

- Những người bệnh đã giúp tôi thực hiện nghiên cứu và cung cấp cho tôi những số liệu vô cùng quý giá để tôi hoàn thành luận án.

Cuối cùng, tôi xin dành tình yêu thương cho những người thân trong gia đình Bố, Mẹ và con gái -những người luôn bên tôi, là nguồn động viên to lớn để tôi thực hiện và hoàn thành luận án.

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Tác giả luận án

Nguyễn Diệu Linh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Diệu Linh, nghiên cứu sinh khóa 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành nhãn khoa, xin cam đoan:

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

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

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

Người viết cam đoan

NGUYỄN DIỆU LINH

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ACE:	Thuốc ức chế men chuyển
Anti- VEGF:	Kháng lại yếu tố phát triển nội mô mạch máu
BVM:	Bong võng mạc
CDK:	Cắt dịch kính
DME:	Phù hoàng điểm đái tháo đường (Diabetic Macular Edema)
DCCT:	Thử nghiệm kiểm soát đường huyết và biến chứng (The Diabetes Control and Complications Trial)
ĐNT:	Đếm ngón tay
ĐTĐ:	Đái tháo đường
ETDRS:	Nghiên cứu điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường sớm (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
IVB:	Tiêm buồng dịch kính Bevacizumab (Intravitreal Bevacizumab)
IVTA:	Tiêm buồng dịch kính Triamcinolon (Intravitreal Triamcinolone Acetonide)
NPDR:	Bệnh võng mạc đái tháo đường chưa tăng sinh (Non Proliferative Diabetic Retinopathy)
OCT:	Chụp cắt lớp võng mạc (Optical coherence tomography)
PDR:	Bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh (Proliferative Diabetic Retinopathy)
PRP:	Laser quang đông toàn bộ võng mạc (Pan Retina Photocoagulation)
VEGF:	Yếu tố phát triển nội mô mạch máu (Vascular Endothelial Growth Factor)
VMĐTĐ:	Võng mạc đái tháo đường
XHDK:	Xuất huyết dịch kính

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1.TỔNG QUAN.....	3
1.1. BỆNH VỠNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG	3
1.1.1. Dịch tễ học của bệnh vông mạc đái tháo đường.....	3
1.1.2. Sinh bệnh học của bệnh vông mạc đái tháo đường	3
1.1.3. Biểu hiện lâm sàng của bệnh vông mạc đái tháo đường	5
1.1.4. Khái quát các phương pháp điều trị.....	8
1.2. THUỐC BEVACIZUMAB VÀ ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ	13
1.2.1. Cấu tạo	13
1.2.2. Dược động học.....	13
1.2.3. Cơ chế tác dụng	14
1.2.4. Chỉ định điều trị	14
1.2.5. Tác dụng phụ của thuốc	16
1.3. PHƯƠNG PHÁP TIÊM THUỐC BEVACIZUMAB PHỐI HỢP VỚI CẮT DỊCH KÍNH ĐIỀU TRỊ BỆNH VỠNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG ...	16
1.3.1. Chỉ định điều trị	16
1.3.2. Các kết quả nghiên cứu phương pháp điều trị phối hợp.....	18
1.3.3. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị	31
CHƯƠNG 2.ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:.....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:	39
2.2. Phương pháp nghiên cứu.	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	40
2.2.2.Cỡ mẫu nghiên cứu	40
2.2.3. Phương pháp chọn mẫu và phân nhóm.....	40
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu	40
2.2.5. Cách thức nghiên cứu	42

2.2.6. Chỉ tiêu đánh giá	56
2.2.7. Xử lý số liệu.....	61
2.2.8. Đạo đức nghiên cứu.....	62
CHƯƠNG 3.KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	63
3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NGƯỜI BỆNH TRƯỚC ĐIỀU TRỊ	63
3.1.1. Đặc điểm toàn thân	63
3.1.2. Đặc điểm tại mắt	64
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ	66
3.2.1. Đánh giá sau tiêm nội nhãn	66
3.2.2. Đánh giá phẫu thuật	67
3.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ	76
3.3.1. Các yếu tố toàn thân liên quan kết quả điều trị	76
3.3.2. Liên quan yếu tố tại mắt với kết quả điều trị	79
CHƯƠNG 4.BÀN LUẬN.....	91
4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NGƯỜI BỆNH TRƯỚC ĐIỀU TRỊ	91
4.1.1. Đặc điểm toàn thân	91
4.1.2. Đặc điểm tại mắt	93
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ	96
4.2.1. Đánh giá sau tiêm nội nhãn	96
4.2.2. Đánh giá phẫu thuật	99
4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ	123
4.3.1. Các yếu tố toàn thân liên quan đến kết quả điều trị.....	123
4.3.2. Liên quan yếu tố tại mắt với kết quả điều trị	128
KẾT LUẬN	138
KIẾN NGHỊ.....	140
ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN	
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Kết quả điều trị trong nghiên cứu của Ashraf M El- Batarny	27
Bảng 3.1:	Đặc điểm chẩn đoán.....	64
Bảng 3.2.	Chẩn đoán và bong dịch kính	65
Bảng 3.3.	Chất thay thế dịch kính	67
Bảng 3.4.	Đánh giá thị lực theo nhóm thị lực vào các thời điểm.....	70
Bảng 3.5.	Đánh giá tăng thị lực sau mổ so trước điều trị theo nhóm thị lực tại các thời điểm.....	72
Bảng 3.6:	Kết quả giải phẫu	73
Bảng 3.7.	Số lần phẫu thuật.....	75
Bảng 3.8.	Liên quan yếu tố toàn thân với tăng thị lực ở thời điểm 24 tháng sau mổ so trước điều trị	77
Bảng 3.9.	Liên quan yếu tố toàn thân với kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ...	78
Bảng 3.10.	Liên quan chẩn đoán với tăng thị lực tháng thứ 24 sau mổ so trước điều trị.....	79
Bảng 3.11.	Liên quan chẩn đoán với nhóm thị lực khám lần đầu.....	80
Bảng 3.12.	Liên quan chẩn đoán với nhóm thị lực sau tiêm.....	80
Bảng 3.13.	Liên quan chẩn đoán và nhóm thị lực tại các thời điểm theo dõi sau mổ	81
Bảng 3.14.	Liên quan chẩn đoán với kết quả giải phẫu tháng thứ 24 sau mổ....	83
Bảng 3.15.	Màng xơ mạch liên quan biến chứng trong mổ	83
Bảng 3.16.	Liên quan biến chứng trong mổ với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị	84
Bảng 3.17.	Liên quan biến chứng trong mổ với nhóm thị lực sau mổ 24 tháng..	84
Bảng 3.18.	Liên quan biến chứng trong mổ với kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng.....	85

Bảng 3.19.	Liên quan biến chứng sau mổ với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị.....	85
Bảng 3.20.	Liên quan biến chứng sau mổ với nhóm thị lực sau mổ 24 tháng...	86
Bảng 3.21.	Liên quan biến chứng sau mổ với kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng.....	86
Bảng 3.22.	Liên quan phù hoàng điểm sau mổ với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị.....	87
Bảng 3.23.	Liên quan tiêm bổ sung với tăng thị lực tháng 24 sau mổ so trước điều trị.....	87
Bảng 3.24.	Liên quan tiêm bổ sung với nhóm thị lực tháng 24 sau mổ	88
Bảng 3.25.	Liên quan tiêm bổ sung với kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ	88
Bảng 3.26.	Liên quan phẫu thuật bổ sung với tăng thị lực tháng 24 sau mổ so trước điều trị.....	89
Bảng 3.27.	Liên quan phẫu thuật bổ sung với nhóm thị lực tháng 24 sau mổ...	89
Bảng 3.28.	Liên quan phẫu thuật bổ sung với kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ	90
Bảng 4.1.	Đánh giá thị lực các nhóm nghiên cứu	109
Bảng 4.2.	Kết quả giải phẫu và các yếu tố liên quan của các nhóm nghiên cứu.....	112
Bảng 4.3.	Biến chứng chảy máu và bong võng mạc theo Wayne R.....	115

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Đặc điểm bong dịch kính sau.....	65
Biểu đồ 3.2.	Đặc điểm thể thủy tinh.....	66
Biểu đồ 3.3.	Biến chứng trong phẫu thuật.....	68
Biểu đồ 3.4.	Kết quả thị lực trung bình sau mổ	69
Biểu đồ 3.5.	Tỷ lệ tăng thị lực sau mổ	71
Biểu đồ 3.6.	Đánh giá chung về kết quả điều trị	75

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Màng xơ mạch co kéo gây bong võng mạc	20
Hình 2.1:	Các dụng cụ cắt dịch kính.....	41
Hình 2.2:	Phân loại xuất huyết dịch kính.....	44
Hình 2.3.	Kỹ thuật " tách lớp" màng xơ mạch	51
Hình 2.4.	Kỹ thuật " phân đoạn" màng xơ mạch.....	51
Hình 2.5.	Kỹ thuật " tách lớp toàn bộ" màng xơ mạch.....	52

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, bệnh võng mạc đái tháo đường là nguyên nhân hàng đầu gây mù ở độ tuổi 30-64. [1], [2],[3], [4], [5]. Tại Việt Nam, theo điều tra của ngành Nhãn khoa năm 2007, nguyên nhân gây mù do bệnh lí bán phần sau chiếm 14% trong đó phần lớn do bệnh võng mạc đái tháo đường [6]. Theo điều tra RAAB năm 2015 nguyên nhân gây mù 2 mắt ở bệnh nhân trên 50 tuổi có tới 5% do bệnh võng mạc đái tháo đường [7]. Bệnh có 2 giai đoạn là không tăng sinh và tăng sinh. Bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh tuy chỉ chiếm 10% nhưng khi xuất hiện biến chứng thì tỷ lệ gây mù 2 mắt là 50% nếu không được điều trị [8],[3].

Xuất huyết dịch kính là biến chứng đày mắt thường gặp của bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh, tiềm ẩn nguy cơ đe dọa thị lực. [9] Có nhiều phương pháp điều trị biến chứng này của bệnh nhằm mục đích khôi phục thị lực, hạn chế quá trình sinh tân mạch, ổn định lâu dài kết quả về giải phẫu và chức năng. Với sự phát triển của kĩ thuật cắt dịch kính, laser nội nhãn, tỷ lệ cải thiện thị lực sau mổ là 75% [10]. Tuy nhiên phương pháp điều trị này hay gặp biến chứng xuất huyết do tân mạch võng mạc tiến triển. Xuất huyết trong mổ là biến chứng rất nặng của cắt dịch kính đái tháo đường, xuất huyết nhiều có thể làm phẫu thuật thất bại. Xuất huyết dịch kính tái phát chiếm tỷ lệ 20%-60% làm trì hoãn phục hồi thị lực sau mổ và có thể phải phẫu thuật lại. [11], [12], chính vì vậy việc nghiên cứu yếu tố hạn chế quá trình tăng sinh mạch máu, giảm biến chứng trong và sau mổ đã được các tác giả quan tâm.

Ngày nay, với sự hiểu biết về vai trò của yếu tố phát triển nội mô mạch máu (Vascular Endothelial Growth Factor - VEGF) trong sự hình thành và phát triển tân mạch thì việc tìm ra các chất ức chế VEGF(Lucentis, Avastin, Aflibecept...) đã mở ra một kỷ nguyên mới trong quá trình điều trị bệnh lý võng mạc đái tháo đường. Bevacizumab (Avastin, Genetech Inc., San

Francisco, CA) là một globulin miễn dịch đơn dòng có đủ độ dài kháng thể, trọng lượng phân tử 150KD, có khả năng kháng VEGF nhờ 2 vị trí kết hợp kháng nguyên. Bevacizumab có khả năng xuyên qua hàng rào máu- võng mạc, ngăn sự kết hợp của VEGF với receptor của nó và ức chế con đường tín hiệu qua receptor làm thoái triển tân mạch trong võng mạc đái tháo đường tăng sinh [3],[13],[9].

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về chỉ định tiêm nội nhãn Bevacizumab phối hợp với cắt dịch kính để điều trị biến chứng bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh. Việc phối hợp các phương pháp điều trị đã tỏ ra có hiệu quả rõ rệt, dễ dàng bóc tách màng tăng sinh xơ mạch, hạn chế chảy máu trong mổ, khắc phục được những biến chứng sau mổ để đạt được kết quả thị lực và kết quả giải phẫu tốt như nghiên cứu của Ashrap, MR Romano, Arevalo, B Gupta, Raffaello, Balbir [11], [14], [15], [16], [17], [18]. Ở nước ta một số tác giả mới bước đầu đưa phương pháp này vào áp dụng trên bệnh nhân và sơ bộ thấy có kết quả khả quan. Song đến nay chưa có một nghiên cứu nào được nghiên cứu một cách đầy đủ và còn nhiều vấn đề chưa thống nhất về chỉ định, kỹ thuật điều trị, đặc biệt là đánh giá kết quả điều trị của phương pháp này. Vì vậy để góp phần làm rõ các vấn đề trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu sử dụng thuốc Bevacizumab tiêm nội nhãn phối hợp cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường giai đoạn tăng sinh có biến chứng xuất huyết dịch kính ”** với mục tiêu:

- 1- Đánh giá kết quả tiêm nội nhãn thuốc Bevacizumab (Avastin) phối hợp cắt dịch kính điều trị biến chứng xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh.
- 2- Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị của phương pháp này.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. BỆNH VÕNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.1.1. Dịch tễ học của bệnh võng mạc đái tháo đường

Bệnh võng mạc đái tháo đường (VMĐTĐ) là nguyên nhân gây tổn thương thị giác và mù loà ở 86% bệnh nhân đái tháo đường typ 1 và 33% đái tháo đường typ 2.

- Đái tháo đường typ 1, tỷ lệ tổn thương võng mạc ở các hình thái là 71%, bệnh võng mạc tăng sinh là 23%. Biến chứng võng mạc thường xảy ra sau 5 năm kể từ khi mắc bệnh, sau 15 năm có trên 50% người bệnh có võng mạc đái tháo đường và sau 20 năm hầu hết người bệnh đái tháo đường có bệnh võng mạc.

- Đái tháo đường typ 2: trên 60% người đái tháo đường typ 2 sau khi mắc bệnh 20 năm có tổn thương võng mạc[8],[4],[5], [19]

1.1.2. Sinh bệnh học của bệnh võng mạc đái tháo đường

Những biến đổi chuyển hóa ở mức phân tử xuất hiện khi đường máu cao như: chuyển hóa glucose theo con đường polyol, glycat hoá không enzyme, stress oxy hoá, hoạt hóa protein Kinase C, vai trò của các hormon có tác dụng tăng trưởng và hoạt mạch sẽ dẫn đến bất thường chức năng tế bào nội mô, dày màng đáy, mất tế bào nội mô, tế bào quanh mạch làm thay đổi tính thấm, tắc mạch võng mạc[20], [21],[8]. Trong cơ chế hình thành bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh người ta đề cập đến vai trò của yếu tố phát triển nội mô mạch máu (VEGF). Các mao mạch võng mạc bị tắc làm hình thành những vùng võng mạc không được tưới máu, dẫn đến tình trạng thiếu oxy võng mạc mạn tính làm kích thích các tế bào nội mô, tế bào quanh mạch và tế bào biểu mô sắc tố sản xuất VEGF. VEGF là 1 glycoprotein gồm 2 chuỗi polipeptid có

trọng lượng phân tử 40KDa là chất gây gián phân tế bào nội mô dẫn đến hình thành tân mạch. Ở người có nhiều loại VEGF trong đó VEGF-A là quan trọng nhất trong bệnh lí sinh tân mạch. VEGF-A có 4 đồng phân là VEGF-A121; VEGF-A165, VEGF-A189; VEGF-A206 tương ứng với số axit amin. Tế bào nội mô có số lượng lớn receptor VEGF-R1 và VEGF-R2 có ái tính cao với VEGF. VEGF-R1 coi như 1 Receptor "bẫy" để ngăn sự kết hợp của VEGF với VEGF-R2, chúng điều hoà hoạt động của VEGF. Vai trò của VEGF trong quá trình phân bào và tạo mạch, hiệu ứng gây thấm mạch thể hiện thông qua yếu tố trung gian của tế bào nội mô là VEGF-R2. VEGF-R2 được hoạt hoá khởi động con đường thu nhận thông tin làm thúc đẩy tăng sinh tế bào nội mô, sự di cư, hình thành lòng mạch và biệt hóa mạch máu mới. [14], [24], [30], [28],[32]. Nồng độ VEGF cao trong mắt bị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh hoạt tính, không có trong mắt bệnh võng mạc đái tháo đường không tăng sinh. VEGF tăng trong dịch nhãn cầu ở bệnh nhân có tân mạch hoạt tính thứ phát sau bệnh thiếu máu như võng mạc đái tháo đường hay tắc mạch., xuất hiện sự kết hợp với tế bào khu trú bề mặt hoặc màng đáy (VEGF A 189 hoặc VEGF 286) hoặc tỏa lan tự do trong thủy dịch và buồng dịch kính (VEGF 121 và 165). Vì mức độ thiếu máu võng mạc liên quan trực tiếp với việc sản xuất VEGF do vậy sự giảm vùng võng mạc thiếu tưới máu (do sự tăng tưới máu hoặc laser vùng võng mạc thiếu tưới máu) sẽ làm giảm sản xuất VEGF dẫn đến thoái triển tân mạch. Vùng vô mạch sẽ giải phóng tín hiệu tạo mạch lan tỏa sang vùng võng mạc lân cận từ đó hoạt hóa tế bào nội mô mạch máu để sản xuất chất giáng hóa cơ bản ngoại bào và tăng tính thấm thành mạch. Các mạch máu sẽ tăng sinh tế bào nội mô để hướng tới những tín hiệu này và hình thành mầm. Bổ sung những tế bào nội mô mầm từ tuần hoàn mạch máu để tham gia vào quá trình tạo mạch máu mới [21]. VEGF là yếu tố kích thích tạo mạch nhưng cũng có tác dụng tăng tính thấm thành mạch, tác

dụng thấm mạch của VEGF cao gấp 50 000 lần so với histamine [22]. Do đó VEGF có thể làm lỏng lẻo các kết nối của mạch máu võng mạc gây tăng tính thấm, dẫn đến suy yếu sự kết dính và tác động qua lại ở mức tế bào- tổn thương hàng rào máu võng mạc dẫn đến tích tụ dịch ngoại bào [23], [24],[25]. Sự tăng tính thấm của mạch máu võng mạc do tăng lượng VEGF là hậu quả của sự thiếu oxy tổ chức dẫn đến sự rò rỉ thấm thấu của các phân tử hoạt tính vào trong tổ chức (tăng áp lực thẩm thấu) sau đó là nước gây nên phù. Mặt khác thiếu oxy làm giảm sự tự điều chỉnh của động mạch làm giãn mạch dẫn đến tăng áp lực thủy tĩnh trong mao mạch và tĩnh mạch làm tăng lượng nước đi từ mạch máu ra tổ chức [26], [23].

1.1.3. Biểu hiện lâm sàng của bệnh võng mạc đái tháo đường

1.1.3.1. Những tổn thương cơ bản

Đường máu tăng cao dẫn đến những thay đổi của mạch máu võng mạc ở giai đoạn sớm trong bệnh võng mạc đái tháo đường (VMĐTĐ). Do bị mất các tế bào quanh mạch sẽ dẫn đến suy yếu thành mạch, tăng sinh tế bào nội mô hình thành vi phình mạch, màng đáy dày lên sẽ hình thành mao mạch không tưới máu[27],[21],[20],[8]. Ở giai đoạn sớm có sự co mạch, phản ứng tự điều hoà tiếp theo là giãn các tiểu động mạch và tăng áp lực thủy tĩnh trong các mao mạch và tiểu tĩnh mạch dẫn đến tăng tính thấm mạch gây rò rỉ mạch. Hiện tượng dày màng đáy, hoạt hoá và kết dính bạch cầu vào thành mạch, tăng độ ngưng tập của tiểu cầu sẽ dẫn đến hẹp lòng mạch gây tắc mạch. Từ sự tắc nghẽn các mao mạch hình thành các vùng không được tưới máu, sản sinh ra yếu tố phát triển nội mô mạch máu để hình thành tân mạch. Mạch máu mới đầu phát triển trên bề mặt võng mạc hoặc đĩa thị rồi tạo thành mạng lưới tân mạch sau đó lan rộng có thể gây biến chứng xuất huyết dịch kính(XHDK), bong võng mạc (BVM) tăng sinh co kéo, glacom tân mạch [27],[20],[8], [19].

1.1.3.2. Phân loại bệnh võng mạc đái tháo đường

Có nhiều cách phân loại bệnh võng mạc đái tháo đường như của ETDRS, phân loại quốc tế của hội nhãn khoa Mỹ [5] tuy nhiên được sử dụng rộng rãi hiện nay là phân loại Alfédiam của hội nhãn khoa Pháp [19]. Theo Alfédiam, bệnh võng mạc đái tháo đường được phân loại như sau:

*** Bệnh võng mạc đái tháo đường chưa tăng sinh (NPDR)**

- NPDR nhẹ: Rải rác vi phình mạch, xuất huyết dạng chấm.
- NPDR vừa: Nhiều vi phình mạch. Xuất huyết < 4 cung phân tư. Rải rác IRMA_S. Bất thường tĩnh mạch < 2 cung phân tư.
- NPDR nặng (giai đoạn tiền tăng sinh): Xuất huyết ở 4 cung phân tư và/hoặc tĩnh mạch hình chuỗi hạt ở 2 cung phân tư và/hoặc nhiều IRMA_S ở 1 cung phân tư.

*** Bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh (PDR)**

- PDR nhẹ: Tân mạch trước võng mạc ngoại vi kích thước < 1/2 đường kính đĩa thị.
- PDR vừa: Tân mạch trước võng mạc ngoại vi có kích thước > 1/2 đường kính đĩa thị hoặc tân mạch cạnh hoặc trước gai có kích thước < 1/4 - 1/3 đường kính đĩa thị.
- PDR nặng: Tân mạch trước gai có đường kính \geq 1/3 đường kính đĩa thị
- PDR có biến chứng: Xuất huyết dịch kính, Bong võng mạc co kéo và/hoặc có rách, Tân mạch mỏng mắt/ glocom tân mạch [8],[4],[19].

*** Bệnh lý hoàng điểm đái tháo đường**

- Bệnh lý hoàng điểm trước võng mạc: Màng xơ thần kinh đệm trước hoàng điểm, nếp gấp lớn, màng ngăn trong, di lệch, bong vị trí hoàng điểm [27],[20],[8], [19].
- Bệnh lý hoàng điểm trong võng mạc: thiếu máu hoàng điểm, phù hoàng điểm khu trú, toả lan, dạng nang [8], [27],[20], [19].

1.1.3.3. Biến chứng của bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh

Yếu tố đầu tiên dẫn đến hình thành bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh (PDR) xuất phát từ sự thiếu máu võng mạc dẫn đến việc sản xuất ra các yếu tố tạo mạch. Quá trình tạo tân mạch võng mạc là kết quả của sự tương tác giữa các yếu tố tạo mạch trong đó VEGF đóng vai trò nổi bật. Sau khi được hình thành, những tân mạch này trưởng thành và tổ chức lại tạo nên mạng tân mạch tại bề mặt võng mạc tuy nhiên những mạch máu này rất dễ vỡ gây chảy máu. Hệ thống tân mạch cùng với tổ chức xơ phát triển chủ yếu dọc theo bề mặt của màng hyaloid sau. Khi bong dịch kính sau, màng xơ mạch phát triển vào buồng dịch kính, làm tăng lực co kéo tại vị trí dính dịch kính và màng xơ mạch dẫn đến các biến chứng xuất huyết dịch kính [8], [27],[20],[19].

*** Xuất huyết dịch kính**

Khi tân mạch bám vào màng dịch kính sau sẽ xuyên qua màng dịch kính sau và phát triển tiếp vào buồng dịch kính, co kéo thứ phát do bong dịch kính và xuất huyết trước võng mạc, sau màng hyaloid[27],[20],[8], [19]. MR Romano chia độ xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường như sau: [15]

- . Độ 0: Không có xuất huyết dịch kính. Soi rõ chi tiết đáy mắt
- . Độ 1: Xuất huyết dịch kính nhẹ. Có thể soi được đáy mắt
- . Độ 2: Xuất huyết dịch kính trung bình. Không soi rõ đáy mắt trừ đĩa thị
- . Độ 3: Xuất huyết dịch kính nặng. Không soi được đáy mắt

*** Bong võng mạc co kéo**

Khi tân mạch và mô xơ bám màng dịch kính sau khi tăng sinh xơ mạch gây co kéo, kéo phức hợp xơ mạch bong ra về phía trước làm tăng lực kéo võng mạc dẫn đến bong võng mạc. Bong võng mạc co kéo có thể kèm rách võng mạc.

* **Tân mạch mống mắt, glôcôm tân mạch**

Khi tăng sinh tân mạch ở mống mắt có thể phát triển tân mạch vào góc tiền phòng gây glôcôm tân mạch. Do đáp ứng với thiếu máu võng mạc lan rộng làm khuếch tán VEGF về bán phần trước[27],[20],[8], [19].

1.1.4. Khái quát các phương pháp điều trị

1.1.4.1. Điều trị toàn thân

Điều trị tại mắt tiến hành song song với điều trị toàn thân như: kiểm soát mức glucose máu tốt, điều trị các bệnh kèm theo như tăng huyết áp, suy thận,...

1.1.4.2. Điều trị laser quang đông

Laser quang đông toàn bộ võng mạc chu biên, phá hủy tế bào võng mạc cảm thụ là tế bào tiêu thụ oxy lớn nhất võng mạc làm giảm nhu cầu oxy chung của võng mạc, hình thành sẹo laser, máu mang oxy từ hắc mạc sẽ toả lan qua sẹo laser và tới lớp trong võng mạc, dẫn đến giảm sản xuất VEGF từ đó giảm tăng sinh tế bào nội mô, giảm quá trình sinh tân mạch. Những loại laser sau được sử dụng để quang đông: laser argon ánh sáng xanh lục (514,5nm), krypton ánh sáng đỏ (647nm), krypton ánh sáng vàng (568nm), laser YAG phát xung dài và phát sóng liên tục (1064nm).

[21],[19],[28],[29], [30]

1.1.4.3. Thuốc ức chế yếu tố phát triển nội mô mạch máu

* **Pegaptanip (macugen):** Chỉ kết nối với phân nhánh VEGF-A 165. Tiêm buồng dịch kính liều 0,3mg/0,9ml[31],[32], [33],[34].

* **Ranibizumab (Lucentis):** Kết nối với tất cả các đồng dạng VEGF. Liều khuyến dùng 0,3mg/0,05ml [31],[32], [33],[34].

* **Aflibercept (VEGF Trap-eye)**

Aflibercept kết hợp với phần domain thứ 2 của receptor VEGFR-1 và phần domain thứ 3 của receptor VEGFR-2 làm hòa tan chuỗi protein ngoại

bào này vào phần Fc của kháng thể IgG cột sống người, sẽ tạo ra phức hợp protein có ái tính kết hợp VEGF cao. Aflibercept kết hợp mọi phân nhánh của họ VEGF-A, VEGF-B và yếu tố phát triển tiểu cầu [24].

* **Bevacizumab (Avastin):** có khả năng kết hợp VEGF qua 2 vị trí kết hợp kháng nguyên. Thuốc được sản xuất thông qua công nghệ sinh học tái tổ hợp từ dòng tế bào buồng trứng của chuột, chuỗi protein có 93% của người và 7% của chuột, việc kết hợp với protein người giảm nguy cơ đáp ứng miễn dịch và tăng thời gian bán hủy [35], [36].

1.1.4.4. Điều trị ngoại khoa

* **Mục tiêu cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh**

- Loại bỏ khối dịch kính vẫn đục
- Phẫu tích và cắt bỏ màng xơ mạch với việc loại bỏ co kéo dịch kính-võng mạc
- Làm áp lại võng mạc, sử dụng chất độn nội nhãn nếu cần
- Ngăn chặn tăng sinh tân mạch tái phát bằng laser quang đông [10],[4]

***Chỉ định cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh**

Cắt dịch kính là phương pháp phẫu thuật để điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường được chỉ định điều trị rộng rãi xuất huyết dịch kính nặng, tăng sinh xơ mạch, bong võng mạc co kéo, bong võng mạc co kéo kèm rách, nhân phù hoàng điểm đái tháo đường có co kéo dịch kính võng mạc [24],[25], [37, 38], [39]. Thời gian chỉ định phẫu thuật phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm: mức độ giảm thị lực, tiên lượng trước nguy cơ xuất huyết dịch kính kéo dài, tiên lượng thời gian tự tiêu máu đáp ứng của laser PRP để kiểm soát vùng võng mạc thiếu máu, xuất huyết dịch kính kèm theo bong võng mạc co kéo kèm đe dọa hoàng điểm. Cắt dịch kính thực hiện sớm trong trường hợp không thể làm laser PRP, co kéo dịch kính đe dọa vùng hoàng điểm (đặc biệt đái tháo đường typ 1) và một số trường hợp đặc biệt khác xuất huyết dịch kính võng mạc đái

tháo đường tăng sinh có biến chứng glacom tân mạch, xuất huyết dịch kính 2 mắt, XHDK kèm bong võng mạc, bệnh nhân mắt độc nhất, tình trạng toàn thân.... Cắt dịch kính có thể trì hoãn nếu đã laser PRP toàn bộ, không có nguy cơ co kéo hoàng điểm. Theo dõi chặt bằng các dấu hiệu lâm sàng, siêu âm, điện võng mạc.

- Xuất huyết dịch kính nặng: Xuất huyết dịch kính gây ra do bệnh võng mạc ĐTD, nhưng bản thân xuất huyết dịch kính lại duy trì, phát triển bệnh, làm cho tiên lượng của bệnh nặng thêm. Giải quyết nhanh máu ra khỏi dịch kính là việc cần thiết nhằm làm trong môi trường quang học, cải thiện thị lực cũng như cắt đứt vòng xoắn bệnh lý gây nặng lên bệnh võng mạc ĐTD [40], [41], [42].

- Nhóm tăng sinh xơ mạch: Trong bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh, yếu tố co kéo là thành phần quan trọng và thường xuyên, đây là quá trình gây ra do sự tăng sinh tân mạch, màng xơ, màng trước võng mạc và các màng bám dính võng mạc gây co kéo làm cho bong võng mạc, thoái hóa võng mạc cũng như gây phù hoàng điểm và là bệnh lý nặng của bệnh ĐTD. Trong nhóm này các chỉ định được nhiều tác giả đưa ra là: hoàng điểm lạc chỗ do co kéo võng mạc, tăng sinh xơ mạch tiến triển không có bong võng mạc, bong võng mạc co kéo, và bong võng mạc có rách với vết rách là do co kéo tiến triển. [43].

- Bong võng mạc co kéo vùng hoàng điểm là biến chứng thường gặp của bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh do tổ chức xơ mạch co kéo lên võng mạc mắt[44], [45].

- Bong võng mạc phối hợp co kéo và có rách.: Khi bong võng mạc do co kéo có kết hợp vết rách cần mổ ngay và thường phải chỉ định cắt dịch kính. Vết rách có thể là do co kéo gây ra tuy nhiên yếu tố của bong võng mạc nguyên phát thường phối hợp, nhiều khi không phát hiện được do tổ chức xơ mạch hay máu che lấp và chỉ biết khi phẫu thuật [46].

* Kỹ thuật

Cắt dịch kính từ trung tâm ra chu biên, làm bong dịch kính sau rồi sau đó phân đoạn phức hợp tân mạch bằng cách tách lớp chúng với bề mặt võng mạc. Phức hợp màng tân mạch được phẫu tích cẩn thận khỏi võng mạc để đảm bảo đúng bình diện. Đầu tiên phẫu tích sau đó tách lớp và dùng màng dịch kính sau còn tồn tại để dùng sức mạnh co kéo trước sau để mở mặt phẳng của việc phẫu tích[4]. Ngoài nguyên tắc cơ bản như một cắt dịch kính nói chung thì khi phẫu thuật cắt dịch kính đái tháo đường còn thêm một số kỹ thuật để phẫu tích màng xơ mạch đái tháo đường bao gồm: phân đoạn, tách lớp và tách lớp toàn bộ[10]. Thường có kết hợp giữa các kỹ thuật nhưng mục tiêu là loại bỏ màng hyaloid sau khỏi nền dịch kính đi kèm với màng xơ mạch[47]. Phương pháp này làm trong môi trường dịch kính, loại bỏ co kéo dịch kính võng mạc bao gồm loại bỏ các co kéo theo chiều trước sau và các co kéo tiếp tuyến đồng thời loại bỏ các co kéo bề mặt do các màng gây ra, làm áp lại võng mạc, ngăn chặn tăng sinh tân mạch tái phát bằng laser quang đông, sử dụng chất độn nội nhãn nếu cần [10],[4], [27]. Nhiều tác giả chủ trương phẫu thuật phối hợp cắt dịch kính và phaco đặt thể thủy tinh nhân tạo trong những trường hợp đục thể thủy tinh.[27], [48]. Điểm quan trọng cần chú ý là phẫu thuật kết hợp này khi thực hiện trên bệnh nhân có bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh nặng vì sau phẫu thuật có thể xuất hiện biến chứng trầm trọng ở bán phần trước. Do vậy theo quan điểm của một số phẫu thuật viên trì hoãn phẫu thuật phaco cho đến khi đục thể thủy tinh quá mức sau cắt dịch kính, ảnh hưởng đến thị lực. [10].

* Biến chứng

- **Biến chứng trong phẫu thuật:** Tai biến chính của thời điểm phẫu thuật là chảy máu, rách võng mạc, chấn thương thể thủy tinh [49].

- **Biến chứng sau phẫu thuật**

+ Xuất huyết dịch kính

Xuất huyết dịch kính sớm (trong vòng 1 tháng sau phẫu thuật):

Là biến chứng xảy ra khá phổ biến khoảng 30-75% bệnh nhân sau khi cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường. Về mức độ, đa số là chảy máu nhẹ thường tự tiêu trong vòng từ 2-6 tuần. Điều trị những xuất huyết dịch kính này thường chỉ áp dụng các thuốc và biện pháp nhằm giúp quá trình tiêu máu nhanh, nếu xuất huyết quá nhiều không thể tiêu được đòi hỏi cần đến can thiệp phẫu thuật lại.

Xuất huyết dịch kính muộn (xuất hiện sau phẫu thuật từ 1 tháng trở đi) xảy ra khoảng 10-20% bệnh nhân[4], [10],[12], , [49], [48],[50],[51], [52].

+ Bong võng mạc

Tỷ lệ khoảng 5%, là biến chứng nghiêm trọng thường xảy ra do vết rách từ võng mạc chu biên hoặc hiếm hơn là vết rách từ võng mạc hậu cực thường dẫn đến tăng sinh dịch kính võng mạc và / hoặc tân mạch bán phần trước nhãn cầu[4], [10],[12], , [49], [48],[50],[51].

+ Tăng nhãn áp và glacom tân mạch:

Tăng nhãn áp thường do vùng bè bị bít tắc do hồng cầu và / hoặc tác dụng phụ của bơm khí nở nội nhãn, biến chứng này có thể kiểm soát bằng thuốc. Sử dụng thuốc hạ nhãn áp dự phòng sẽ hạn chế được biến chứng tăng nhãn áp[10],[4]. Glacom tân mạch tỷ lệ khoảng 3% chỉ xuất hiện ở những ca thiếu máu võng mạc trầm trọng và chưa được laser võng mạc đầy đủ. Tăng sinh xơ mạch ở màng hyaloid trước là biến chứng hiếm gặp với sự tăng sinh tân mạch võng mạc phía trước dẫn đến bong co kéo võng mạc chu biên hoặc thể mi[4], [10],[12], [49], [48],[50],[51].

+ Đục thể thủy tinh

Đục thể thủy tinh sớm sau phẫu thuật chủ yếu do chấn thương thể thủy tinh bởi dụng cụ phẫu thuật gây ra hoặc do bóng khí tiếp xúc với bao thể thủy tinh[49].

+ Nhiễm trùng

Nhiễm trùng sau phẫu thuật: các tác giả cho rằng khả năng đề kháng của cơ thể kém, bệnh lý lâu ngày, nhiều phương pháp điều trị phối hợp chính là các yếu tố thuận lợi cho nhiễm trùng nội nhãn trên bệnh nhân bị ĐTD.

1.2. THUỐC BEVACIZUMAB VÀ ỨNG DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ

1.2.1. Cấu tạo

Bevacizumab (Avastin, Genetech Inc., San Francisco, CA) là một globulin miễn dịch đơn dòng đủ chiều dài kháng thể, trọng lượng phân tử 150KD, có khả năng kết hợp VEGF qua 2 vị trí kết hợp kháng nguyên. Thuốc được sản xuất thông qua công nghệ sinh học tái tổ hợp từ dòng tế bào buồng trứng của chuột, chuỗi protein có 93% của người và 7% của chuột ,việc kết hợp với protein người giảm nguy cơ đáp ứng miễn dịch và tăng thời gian bán huỷ[35], [36].

1.2.2. Dược động học

+ Bevacizumab (Avastin) là thuốc điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được FDA thông qua năm 2004. Bevacizumab được dùng đường toàn thân, thời gian bán huỷ trong huyết thanh là 21 ngày. Trong quá trình điều trị bệnh toàn thân, thuốc được phát hiện có tác dụng đồng thời trong điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già, võng mạc đái tháo đường tăng sinh ngay cả khi truyền tĩnh mạch.

+ Để hạn chế tác dụng toàn thân khi dùng Bevacizumab điều trị bệnh mắt, các tác giả đã tiêm thuốc vào buồng dịch kính với liều ban đầu

là 2,5mg/0,1ml, sau các nghiên cứu thấy với liều tối ưu 1,25mg/0,05ml thuốc không có độc tính với võng mạc. Nghiên cứu trên thỏ, với liều 1,25mg/0,05ml Bevacizumab tiêm buồng dịch kính, thuốc có thời gian bán huỷ là 4,32 ngày, Nồng độ thuốc tối đa trong huyết thanh sau 8 ngày. Nồng độ thuốc trong buồng dịch kính > 10µg/ml, tồn tại trong dịch kính ở người hơn 30 ngày sau khi tiêm liều 1,25mg/ 0,05ml. Có một lượng rất nhỏ Bevacizumab được phát hiện ở mắt đối bên (mắt không tiêm) là 0,35ng/ml vào ngày thứ nhất sau tiêm, điều này gợi ý rằng Bevacizumab sau tiêm tỏa lan vào buồng dịch kính, vào hệ thống máu toàn thân. Thuốc có tác dụng ức chế hoàn toàn VEGF trong 4 tuần [33],[31],[32],[34] , [36], [3], [53].

1.2.3. Cơ chế tác dụng

Bevacizumab có khả năng xuyên qua hàng rào máu- võng mạc, thuốc kết hợp với mọi loại VEGF nhằm ngăn sự kết hợp của VEGF với receptor của nó và ức chế con đường tín hiệu qua receptor làm thoái triển tân mạch trong võng mạc đái tháo đường tăng sinh, làm trong dịch kính [3],[13]. Các nghiên cứu cho thấy ức chế VEGF bằng Bevacizumab có thể gây nên sự co mạch tạm thời tương tự thoái triển tân mạch trên lâm sàng [17]. Trong nghiên cứu của Faiz và cộng sự, các tân mạch sẽ thoái triển hoàn toàn trong vòng 48 giờ và duy trì trong 4 tuần [54]. Sau tiêm, có sự giảm cả về số lượng và khẩu kính của tân mạch sau đó sẽ phát triển xơ [35], [55]. Bevacizumab làm thoái triển tân mạch do đó làm giảm chảy máu mới, quá trình này diễn ra đồng thời với quá trình tự hấp thu máu dẫn đến dịch kính trong hơn [3], [13].

1.2.4. Chỉ định điều trị

Bevacizumab được dùng off- label để điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già, phù hoàng điểm trong tắc tĩnh mạch, tân mạch thứ phát do cận thị hay rạn màng Bruch, giãn mạch cạnh hoàng điểm nguyên phát, bệnh võng mạc trẻ đẻ non, glôcôm tân mạch... [56]. Bevacizumab còn được sử dụng điều

trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh[24],[33],[31],[32],[34]. Tuy vậy trong rất nhiều nghiên cứu hiện nay đã khẳng định vai trò và tác dụng của Bevacizumab tương đương các thuốc đã được FDA thông qua điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường, phù hoàng điểm đái tháo đường như Ranibizumab, Alflibecept [57], [58], [59].

Trong bệnh sinh của bệnh võng mạc ĐTD, yếu tố tăng sinh mạch máu (VEGF) được tiết ra từ các tế bào do quá trình thiếu máu, xuất hiện trong giai đoạn sớm của bệnh võng mạc ĐTD ngay cả trước giai đoạn tăng sinh. VEGF di chuyển vào tổ chức hắc võng mạc và cả vào buồng dịch kính, sự tăng cao của VEGF trong bệnh võng mạc ĐTD đóng vai trò chính của bệnh sinh của bệnh võng mạc ĐTD[33], [60]. Các thuốc ức chế VEGF là nhằm cắt đứt quá trình sinh bệnh làm giảm các quá trình phát triển biến đổi của mạch máu hắc võng mạc ngăn chặn tăng sinh tân mạch và các bệnh lí tiếp theo của bệnh võng mạc ĐTD, chính vì vậy các tác giả thấy điều trị kháng VEGF mang lại nhiều hứa hẹn trong việc điều trị bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh. Nhiều nghiên cứu cho thấy tiêm bevacizumab nội nhãn có thể làm giảm tân mạch mống mắt, đĩa thị, võng mạc và giảm rò mạch, điều trị xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc ĐTD.

Avery RL, J Pearlman, Rabena MD và cộng sự nghiên cứu trên 44 mắt của 32 bệnh nhân bị bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh cho thấy: tiêm nội nhãn một liều duy nhất 1,25mg (0,05ml) Bevacizumab, 44/44 (100%) mắt có giảm dò huỳnh quang trong vòng 1 tuần sau khi tiêm. Sự giảm dò huỳnh quang sớm nhất được ghi nhận là 24 giờ sau khi tiêm. 42/44 (95,5%) mắt không thấy có hiện tượng dò huỳnh quang tái phát sau 11 tuần theo dõi. Có 2/44 (4,5%) mắt bắt đầu thấy có dò huỳnh quang tái phát sau tiêm 2 tuần. Thị lực có sự cải thiện từ 20/160 lên 20/125 tại thời điểm 3 tháng theo dõi[40].

1.2.5. Tác dụng phụ của thuốc

1.2.5.1. Tác dụng phụ toàn thân

Giảm lạnh vết thương, tăng huyết áp, nhồi máu cơ tim, đột quỵ thậm chí tử vong nhưng chủ yếu trong các trường hợp tiêm Bevacizumab đường tĩnh mạch điều trị ung thư [36]. Thực tế, hầu hết các nghiên cứu của các tác giả như: Avery RL và cộng sự. 2006 [40], Arevalo và cộng sự. 2007 [61], Chen E và cộng sự. 2006 [40]... không có trường hợp nào có tác dụng phụ toàn thân.

1.2.5.2. Tác dụng phụ tại mắt sau tiêm thuốc (tác dụng phụ của thuốc và kỹ thuật tiêm)

Theo tổng kết của Arevalo trên 4304 mũi tiêm biến chứng xuất huyết dưới kết mạc (6%), viêm nội nhãn có vi khuẩn (0.16%), viêm nội nhãn vô trùng (0.09%), rách võng mạc, bong võng mạc co kéo (0,16%), hiếm gặp tổn hại nội mô giác mạc, tăng nhãn áp, tắc động mạch trung tâm võng mạc, thiếu máu vùng hoàng điểm [14], [36],[47].

1.3. PHƯƠNG PHÁP TIÊM THUỐC BEVACIZUMAB PHỐI HỢP VỚI CẮT DỊCH KÍNH ĐIỀU TRỊ BỆNH VÕNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1.3.1. Chỉ định điều trị

Chỉ định phẫu thuật phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm: mức độ giảm thị lực, tiên lượng trước nguy cơ xuất huyết dịch kính kéo dài, tiên lượng thời gian tự tiêu máu đáp ứng của laser PRP để kiểm soát vùng võng mạc thiếu máu, xuất huyết dịch kính kèm theo bong võng mạc co kéo kèm đe dọa hoàng điểm. Cắt dịch kính thực hiện sớm trong trường hợp không thể làm laser PRP, co kéo dịch kính đe dọa vùng hoàng điểm (đặc biệt đái tháo đường typ 1) và một số trường hợp đặc biệt khác xuất huyết dịch kính võng mạc đái tháo đường tăng sinh có biến chứng glacom tân mạch, xuất huyết dịch kính 2 mắt, XHDK kèm bong võng mạc, bệnh nhân mắt độc nhất, tình trạng toàn thân.... Cắt dịch kính có thể trì hoãn nếu đã laser PRP toàn bộ, không có nguy

cơ co kéo hoàng điểm. Theo dõi chặt bằng các dấu hiệu lâm sàng, siêu âm, điện võng mạc.

- *Xuất huyết dịch kính nặng:*

Xuất huyết dịch kính gây ra do bệnh võng mạc ĐTD, nhưng bản thân xuất huyết dịch kính lại duy trì, phát triển bệnh, làm cho tiên lượng của bệnh nặng thêm. Giải quyết nhanh máu ra khỏi dịch kính là việc cần thiết nhằm làm trong môi trường quang học, cải thiện thị lực, giải quyết nguyên nhân gây bệnh và phòng tránh các biến chứng [40], [41], [42].

- *Nhóm tăng sinh xơ mạch:*

Trong bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh, yếu tố co kéo là thành phần quan trọng và thường xuyên, đây là quá trình gây ra do sự tăng sinh tân mạch, màng xơ, màng trước võng mạc và các màng bám dính võng mạc gây co kéo làm cho bong võng mạc, thoái hóa võng mạc cũng như gây phù hoàng điểm và là bệnh lý nặng của bệnh ĐTD. Trong nhóm này các chỉ định được nhiều tác giả đưa ra là: hoàng điểm lạc chỗ do co kéo võng mạc, tăng sinh xơ mạch tiến triển không có bong võng mạc, bong võng mạc co kéo, và bong võng mạc có rách với vết rách là do co kéo tiến triển [43].

- *Bong võng mạc co kéo vùng hoàng điểm*

Là biến chứng thường gặp của bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh do tổ chức xơ mạch co kéo lên võng mạc. Quá trình bong võng mạc thường xảy ra từ từ, võng mạc bị kéo căng về phía dịch kính hay theo chiều mặt võng mạc, làm cho võng mạc bị phù, thoái hóa nang, lâu ngày võng mạc bị mỏng và dễ rách khi co kéo.. Tuy nhiên bong võng mạc thường tiến triển chậm chỉ có khoảng 15% trường hợp bong võng mạc co kéo ở ngoại vi hay ở giữa xích đạo tiến triển đến hoàng điểm, các tác giả khuyên nên thận trọng khi đề nghị phẫu thuật đối với những trường hợp bong võng mạc khu trú không liên quan đến hoàng điểm. Chỉ cắt dịch kính cần tiến hành ngay khi hoàng điểm bị bong

hay rõ ràng là bị đe dọa do bong võng mạc tiến triển. Bong hoàng điểm mạn tính dẫn đến võng mạc teo, mỏng với màng tăng sinh xơ mạch dính chặt hơn và lan rộng, nên tiên lượng về thị lực và giải phẫu ở những bệnh nhân này thường kém. Do đó, các tác giả khuyên không nên tiến hành phẫu thuật cho những trường hợp thị lực giảm nhiều do bong võng mạc có co kéo vùng hoàng điểm xảy ra trên 6 tháng. Các yếu tố khác làm giảm tiên lượng phẫu thuật là bong hoàng điểm, bong võng mạc lan rộng, và tân mạch mỏng mắt[44], [45].

- Bong võng mạc phối hợp co kéo và có rách.

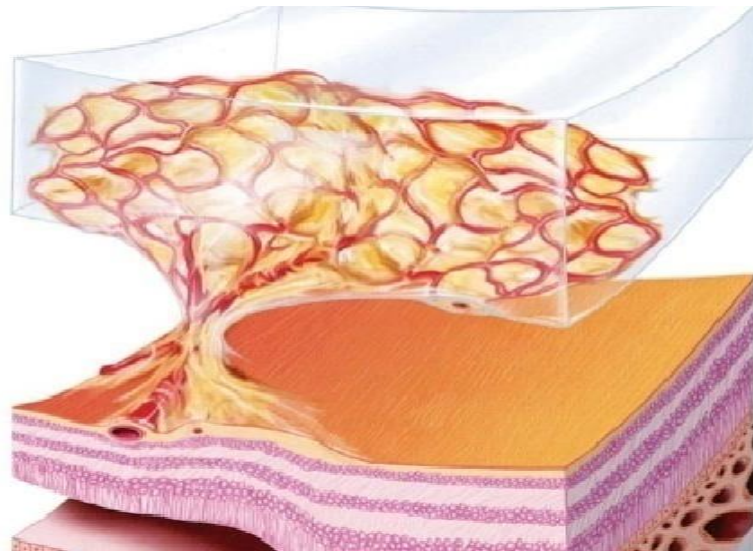
Khi bong võng mạc do co kéo có kết hợp vết rách cần mổ ngay và thường phải chỉ định cắt dịch kính. Vết rách có thể là do co kéo gây ra tuy nhiên yếu tố của bong võng mạc nguyên phát thường phối hợp. Đặc điểm của những bong võng mạc khi có yếu tố rách phối hợp là võng mạc bong cao hơn, di động hơn, gây thị lực giảm nhanh và đột ngột hơn so với trường hợp bong võng mạc không có rách. Rách võng mạc thường nằm sau xích đạo, cạnh các sẹo hắc võng mạc, chân các chỗ dính dịch kính võng mạc... nhiều khi không phát hiện được do tổ chức xơ mạch hay máu che lấp và chỉ biết khi phẫu thuật[46].

1.3.2. Các kết quả nghiên cứu phương pháp điều trị phối hợp

Cắt dịch kính là phương pháp điều trị những biến chứng nặng của bệnh võng mạc ĐTD như xuất huyết nặng dịch kính, tăng sinh xơ mạch, bong võng mạc co kéo... Cắt dịch kính nhằm giải quyết một khâu quan trọng trong bệnh lý võng mạc ĐTD: lấy đi dịch kính đặc là khung của quá trình tăng sinh, loại trừ VEGF, các chất độc gây viêm và tăng sinh, gây bong và bóc màng hyaloid, màng tăng sinh, màng ngăn trong nếu cần. Tuy nhiên cắt dịch kính trong bệnh võng mạc ĐTD là rất phức tạp hiệu quả điều trị không cao và có nhiều biến chứng. Phẫu thuật xuất huyết dịch kính, màng tăng sinh xơ mạch,

bong võng mạc co kéo trong PDR có liên quan đến bong dịch kính sau và vị trí, loại của dính dịch kính võng mạc [4], [38]. Tân mạch võng mạc phát triển từ những mạch máu lớn của võng mạc vào khoang giữa màng ngăn trong và dịch kính sau, bám lấy dịch kính sau như khung nâng đỡ và phát triển vào buồng dịch kính, do vậy có những điểm dính rất chắc giữa màng hyaloid và võng mạc. Sự co kéo của dịch kính và khối xơ mạch dẫn đến chảy máu trong buồng dịch kính, có thể kèm theo xuất huyết trước võng mạc và dẫn đến bong võng mạc[62]. Sự phức tạp trong phẫu thuật cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường phụ thuộc chủ yếu vào tình trạng dính của dịch kính võng mạc. Những ca đơn giản chỉ cần cắt dịch kính đơn thuần điều trị xuất huyết dịch kính có bong dịch kính sau hoàn toàn, không cần phẫu tích màng xơ mạch. Những ca mức độ trung bình khi có dính dịch kính võng mạc ở một vài điểm hoặc màng dính dịch kính võng mạc có nhiều cầu nối tân mạch nhỏ nhưng không có nếp gấp dưới võng mạc. Những ca rất phức tạp khi màng dính dịch kính võng mạc rộng với những nếp gấp dưới võng mạc sẽ gây khó khăn khi phẫu thuật[10]. Nếu màng hyaloid sau còn dính và có những điểm nối với võng mạc có chân rộng, cần bóc tách tầng sinh xơ mạch cẩn thận vì thường khó và không hoàn toàn. Nếu vùng dính dịch kính võng mạc ít rộng hơn, ít lan ra trước hơn và góc bám nhọn hơn, loại bỏ co kéo bằng phẫu thuật sẽ có ít biến chứng hơn vì những điểm dính vào võng mạc bên dưới ít chặt hơn. Các nghiên cứu phẫu thuật trên mắt có co kéo dịch kính võng mạc có chân rộng thấy kết quả phẫu thuật thường kém và nhiều biến chứng. Đây là những trường hợp có tầng sinh xơ mạch dày và dịch kính có nhiều điểm dính với võng mạc. Màng tầng sinh này hay gặp ở hậu cực và vùng xung quanh đĩa thị, nơi có mạng lưới mạch máu dày đặc. Màng xơ mạch co kéo gây bong võng mạc co kéo, võng mạc có các nếp gấp. Phẫu tích, giải phóng các co kéo này đặc biệt khó khăn, do màng quá dày, cắt bằng kéo nội nhãn đôi khi cũng

khó khăn [63], [44]. Màng tăng sinh xơ mạch là nguyên nhân gây các biến chứng trong mổ như chảy máu, rách võng mạc, nếu không được xử lý tốt sẽ gây các biến chứng sau mổ như chảy máu, bong võng mạc, glôcôm tân mạch dẫn đến thất bại phẫu thuật (Hình 1.1).



Hình 1.1. Màng xơ mạch co kéo gây bong võng mạc [64].

Trong nghiên cứu năm 1989 của tác giả Toletino, tỷ lệ xuất huyết dịch kính tái phát là 59,9% [65]. Các tiến bộ trong khoa học kỹ thuật việc sử dụng đầu cắt dịch kính 23-G đã hạn chế xuất huyết dịch kính sau mổ. Trong nghiên cứu của tổ chức Wills Eye về xuất huyết dịch kính tái phát sau mổ cắt dịch kính đái tháo đường bằng đầu cắt 23G, tiến hành từ năm 2009 đến 2011, tác giả K. Khuthaila thấy tỷ lệ xuất huyết dịch kính tái phát sau mổ là 32%, trong đó chủ yếu xuất hiện ở những mắt laser võng mạc chưa đầy đủ trước mổ, trong đó 13% số ca cần mổ lại [66]. Các tác giả cũng nhận thấy nguyên nhân chảy máu sớm sau mổ chính là từ tổ chức xơ mạch bị cắt ra và sự phân giải của hồng cầu còn sót lại từ vùng dịch kính chu biên, những tân mạch nhỏ kín đáo, những tổn thương của thành mạch nặng lên sau phẫu thuật. Nguyên nhân chảy máu muộn là do màng xơ mạch còn sót lại, tân mạch võng mạc tiếp tục tăng sinh và tân mạch phát triển từ đường chọc củng mạc khi phẫu thuật (xơ mạch

phía trong) [4], [10],[12],[49], [48],[50],[51]. Bong võng mạc sau mổ có thể do biến chứng vết rách võng mạc trong mổ xử lý không triệt để hay do màng xơ mạch co kéo. Nguyên nhân là từ màng xơ mạch co kéo trong phẫu thuật không được xử lý hết, biến chứng chảy máu. Các tác giả nhận thấy VEGF chính là nguyên nhân gây ra các biến chứng bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh và cũng chính lượng VEGF còn tồn dư trong buồng dịch kính sau phẫu thuật là nguyên nhân dẫn đến các biến chứng sau mổ. Trong mổ hơn thế nữa sau mổ vẫn còn lượng VEGF cao trong buồng dịch kính.

Tác giả Jiu- Ke Li năm 2015 trong nghiên cứu 68 bệnh nhân đã kết luận có sự tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ VEGF ($806.90 \pm 246.54 \text{ pg/mL}$) trong dịch kính mắt bị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh [67]. Nồng độ VEGF cao là yếu tố nguy cơ thất bại của phẫu thuật CDK điều trị xuất huyết dịch kính trong PDR [55]. Mặc dù đã được cắt dịch kính và laser điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh thì tình trạng giảm thị lực trầm trọng vẫn xảy ra ở những ca PDR hoạt tính [13]. Theo El-Batarny và Cheema, vẫn còn lượng lớn VEGF trong buồng dịch kính sau khi đã cắt dịch kính và laser điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh [3], [51] gây nên biến chứng phổ biến sau phẫu thuật là xuất huyết dịch kính tái phát. Việc phát hiện ra các thuốc ức chế phát triển nội mô mạch máu đã mở ra hướng điều trị mới bệnh võng mạc đái tháo đường, đặc biệt PDR nặng có biến chứng. Theo nghiên cứu Jing Quan, nồng độ VEGF trong buồng dịch kính của mắt PDR có tiêm nội nhãn Bevacizumab thấp hơn so với mắt không được tiêm [55]. Tác giả Jiu- Ke Li năm 2015 trong nghiên cứu 68 bệnh nhân đã kết luận có sự giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ VEGF trong dịch kính mắt bị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh sau tiêm $1,25 \text{ mg/ } 0,05 \text{ ml}$ Bevacizumab nồng độ VEGF buồng dịch kính giảm đáng kể còn $164.52 \pm 64.58 \text{ pg/mL}$ [67]. Trong nghiên cứu năm 2012, tác giả Yan Ma và

cộng sự đã thấy rằng nồng độ VEGF trong dịch kính của bệnh nhân bị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh đã giảm một cách có ý nghĩa sau khi tiêm nội nhãn Bevacizumab (1,25mg/ 0,05ml). Thời gian tác dụng kéo dài $34,8 \pm 33.7$ ngày sau tiêm[60].

Phối hợp tác dụng của thuốc ức chế tăng sinh tân mạch nhằm khai thác triệt để tác dụng điều trị, khai thác tính hiệp đồng tác dụng của hai phương pháp là khuynh hướng hiện nay trong điều trị các biến chứng của bệnh võng mạc ĐTD. Trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về kết hợp điều trị giữa thuốc chống ức chế tân mạch và cắt dịch kính điều trị biến chứng của bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh.

*** Loại thuốc**

Hiện nay trên thế giới các tác giả dùng chủ yếu 2 thuốc ức chế yếu tố phát triển nội mô mạch máu (anti-VEGF) để điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường là Avastin (Bevacizumab) và Lucentis (Ranibizumab). Tác giả Pakzad-Vaezi(2014) đã tiến hành nghiên cứu trên 29 bệnh nhân bị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh bị xuất huyết dịch kính lâu tiêu hoặc bong võng mạc co kéo nhằm so sánh tác dụng tiêm Bevacizumab (1,25mg/0,05ml) và Ranibizumab (0,5mg/ 0,05ml) tiêm trước mổ cắt dịch kính 1 tuần. Tác giả đã kết luận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu trong thời gian phẫu thuật, chảy máu, rách võng mạc, tỷ lệ dùng điện đông trong mổ và dùng dầu Silicon nội nhãn [68]. Ranibizumab và Bevacizumab được đánh giá ngang nhau về tính hiệu quả điều trị và độ an toàn[69]. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng sự lớn hơn về kích thước phân tử của Bevacizumab có lợi hơn Ranibizumab trong những bệnh như võng mạc đái tháo đường tăng sinh bởi vị trí của tân mạch trong bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh ở trước võng mạc[33].

* **Liều lượng**

Avery RL và cs.2006 khi nghiên cứu tiêm nội nhãn Bevacizumab (Avastin) điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh, tác giả báo cáo hiệu quả điều trị không có sự khác biệt đáng kể với liều dao động từ 1,25mg đến 6,2mg[40]. Tuy nhiên tác giả đưa ra giả thuyết rằng với liều sử dụng cao hơn thì thời gian tác dụng của thuốc là dài hơn. Tuy nhiên, thực tế chưa có kết luận nào được rút ra để so sánh hiệu quả điều trị lâu dài giữa hai liều.

Trong nghiên cứu của Romano (2009) trên 32 bệnh nhân xuất huyết dịch kính- đái tháo đường, tác giả tiêm nội nhãn Bevacizumab (2,5mg/0,1ml) trước mổ cắt dịch kính 4- 7 ngày, trong quá trình phẫu thuật ít chảy máu, thao tác lấy màng xơ mạch dễ dàng. Sau 6 tháng theo dõi 91% bệnh nhân có cải thiện thị lực sau mổ ($p= 0,02$), biến chứng sau mổ có 9% có xuất huyết dịch kính tái phát, 3% có bong võng mạc co kéo [15].

Các tác giả nghiên cứu tiêm Bevacizumab vào buồng dịch kính với liều ban đầu là 2,5mg/0,1ml, sau các nghiên cứu thấy với liều tối ưu 1,25mg/0,05ml thuốc không có độc tính với võng mạc[33],[31],[32],[34],[36], [3], [53]. Trong nghiên cứu của tác giả Modares M khi so sánh liều tác dụng của Bevacizumab 2,5mg/ 0,1ml và 1,25mg/ 0,05ml khi tiêm nội nhãn điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già các tác giả thấy thị lực 2 nhóm được cải thiện không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tuy nhiên liều 2,5mg nguy cơ bong võng mạc co kéo cao hơn [70].

Tác giả Javier Castillo và cộng sự nghiên cứu 167 mắt có biến chứng bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh, chia 3 nhóm tiêm Bevacizumab trước mổ cắt dịch với hàm lượng thuốc khác nhau. Tỷ lệ xuất hiện biến chứng trong mổ của nhóm Bevacizumab liều 0,625mg/0,025ml là 30,8%;

1,25mg/0,05ml là 48,8%; 2,5mg/0,1ml là 33,9%- sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các tác giả kết luận liều 0,625mg/0,025ml cùng tác dụng như liều 1,25mg/ 0,05ml và 2,5mg/ml tuy nhiên nghiên cứu đang còn số lượng ít và cần nghiên cứu thêm [71]. Hiện nay liều lượng Bevacizumab tiêm nội nhãn phổ biến trong số lượng lớn các nghiên cứu là 1,25mg/ 0,05ml.

*** Thời điểm tiêm thuốc và phẫu thuật cắt dịch kính**

Có nhiều quan điểm về thời gian tiêm Bevacizumab nội nhãn khi phẫu thuật cắt dịch kính điều trị bệnh. Với tỷ lệ xuất huyết dịch kính tái phát sau mổ 20%- 60% [11], [12] có 1 số tác giả cho rằng cần tiêm Bevacizumab nội nhãn vào thời điểm kết thúc phẫu thuật giúp hạn chế sự phát triển của tân mạch nên hạn chế xuất huyết dịch kính sau mổ. Theo nghiên cứu của Ayman Lotfy và cộng sự, tiêm Bevacizumab vào thời điểm kết thúc phẫu thuật đã hạn chế chảy máu sau mổ trong khi tiêm trước mổ hạn chế chảy máu trong mổ. Nghiên cứu 30 mắt bị bệnh võng mạc đái tháo đường có biến chứng xuất huyết dịch kính có hoặc không kèm bong võng mạc co kéo, thuốc Bevacizumab được tiêm nội nhãn vào thời điểm kết thúc phẫu thuật đã hạn chế tỷ lệ chảy máu sớm (trong vòng 1 tháng sau mổ) và chảy máu muộn sau mổ[72].

Tuy nhiên biến chứng chủ yếu của cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh xảy ra trong phẫu thuật gây chảy máu, rách võng mạc là cơ sở dẫn đến các biến chứng sau mổ như chảy máu, bong võng mạc. Nếu như loại bỏ hoàn toàn xuất huyết dịch kính và màng hyaloid sau với tổ chức xơ mạch được hoàn toàn không có biến chứng sẽ ngăn chặn được tăng sinh tân mạch trên bề mặt võng mạc. Loại bỏ khối xuất huyết dễ nhưng bước khó nhất trong phẫu thuật đái tháo đường là loại bỏ tổ chức xơ mạch trên bề mặt và dưới võng mạc[47]. Tiến triển tự nhiên của bệnh võng mạc đái tháo

đường tăng sinh đặc trưng bằng chu kì của tăng sinh và thoái triển của tân mạch sau đó đến sự phát triển của xơ kèm tân mạch hình thành chỗ dính giữa xơ và bề mặt dịch kính sau, khi dịch kính sau co lại gây nên bong võng mạc co kéo [34], [60]. Do vậy theo quan điểm phân lớn tác giả nên chọn thời điểm tiêm thuốc phù hợp để lúc phẫu thuật có thể hạn chế tác dụng của tân mạch, dễ dàng bóc tách toàn bộ màng xơ, đồng thời giảm nồng độ VEGF gây biến chứng sau phẫu thuật. Trong đa số các nghiên cứu các tác giả nhận thấy tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật cắt dịch kính điều trị biến chứng của bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh tỏ ra có ưu thế. Theo những nghiên cứu này, cắt dịch kính vào thời điểm tân mạch “thoái triển tạm thời” do tác dụng của thuốc ức chế yếu tố phát triển nội mô mạch máu giúp dễ dàng bóc tách màng tăng sinh xơ mạch, laser võng mạc hiệu quả hơn, hạn chế chảy máu trong mổ, khắc phục được những biến chứng sau mổ [36], [17], [60],[73], [11], [74], [75], [76], [77], [78]. Tác giả Raffaello di Lauro thực hiện nghiên cứu trên 72 mắt có xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc chia làm 3 nhóm. Nhóm 1 không được tiêm Bevacizumab trước mổ, nhóm 2 được tiêm trước phẫu thuật 7 ngày, nhóm 3 tiêm trước phẫu thuật 20 ngày. Tỷ lệ chảy máu trong mổ ở nhóm 1:nhóm 2: nhóm 3 tương ứng là 79,1%: 8,3%: 12,5%, tỷ lệ vết rách võng mạc trong mổ là 16,6%: 0%: 4,1%, thời gian phẫu thuật (theo phút) là 84': 65': 69', tỷ lệ chảy máu sau mổ tương ứng 25%: 4%: 8,3%[17]. Mặc dù tiêm nội nhãn Bevacizumab có tác dụng điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh nhưng vẫn ghi nhận một số trường hợp thuốc làm tiến triển và tăng màng xơ mạch [67]. Trong nghiên cứu của Arevalo (2008) trên đối tượng tiêm Bevacizumab trước mổ cắt dịch kính điều trị đái tháo đường ghi nhận có 5,2% trường hợp bị bong võng mạc co kéo sau tiêm [75]. Tương tự như trên, trong nghiên cứu của Jiu-Ke Li , nhóm theo dõi sau tiêm 14 ngày xuất hiện màng xơ, các nhà nghiên cứu còn thấy sự phát triển của collagen và

các sợi cơ phát triển lan rộng ra màng tăng sinh xơ mạch trước võng mạc [67]. Dưới tác dụng của thuốc làm giảm nồng độ VEGF nên tân mạch "co mạch" tạm thời phát triển yếu tố xơ, nếu không xử trí cắt dịch kính thì màng xơ co kéo gây bong võng mạc [14]. Tác giả Othman tiêm nội nhãn Bevacizumab (1,25mg/ 0,05ml) tại thời điểm trước mổ và kết thúc phẫu thuật cho 20 mắt có xuất huyết dịch kính và bong võng mạc co kéo do đái tháo đường thấy thời gian phẫu thuật trung bình là $60,5 \pm 20,2$ phút, vết rách võng mạc trong phẫu thuật là 20%, tỷ lệ cải thiện thị lực sau mổ là 85%, không có trường hợp nào xuất huyết sau mổ. Tuy nhiên phương pháp này thực hiện trên số lượng ít bệnh nhân, thời gian theo dõi ngắn (3 tháng) nên còn nghiên cứu thêm [79].

*** Các nghiên cứu sử dụng Bevacizumab (1,25mg/0,05ml) tiêm nội nhãn trước phẫu thuật cắt dịch kính**

Theo nhiều tác giả, tiêm buồng dịch kính thuốc chống tăng sinh nội mô mạch máu (anti-VEGF) Bevacizumab (1,25mg/0,05ml) trước phẫu thuật cắt dịch kính 1-2 tuần có nhiều lợi ích điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh có biến chứng[4], [10],[12], [49], [48],[50],[51].

Năm 2008, tác giả Ashraf M El- Batarny nghiên cứu 30 bệnh nhân có biến chứng bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh gồm xuất huyết dịch kính và bong võng mạc co kéo thành 2 nhóm. Nhóm 1 có 15 bệnh nhân được cắt dịch kính, nhóm 2 có 15 bệnh nhân được tiêm Bevacizumab (1,25mg/0,05ml) nội nhãn trước mổ. Kết quả đánh giá nghiên cứu trình bày bảng sau:

Bảng 1.1. Kết quả điều trị trong nghiên cứu của Ashraf M El- Batarny [11]

Thời điểm đánh giá	Thông số	KQ nhóm 1 (Không tiêm nội nhãn-CDK)	KQ nhóm 2 (Tiêm nội nhãn-CDK)	p
Trước mổ	Tuổi trung bình	46±12	44±11	0,73
	Thị lực trung bình (logMar)	1,81±0,62	1,99±0,73	p=0,52
	Đã điều trị PRP	93,3%	86,7%	
Trong mổ	Thời gian mổ (phút)	93,3±11,6	61±14,5	< 0,001
	Số lần chảy máu (lần/ca)	6,8±1,5	1,9±1,1	< 0,001
	Dùng điện đông(lần/ca)	4,6±1,2	0,27±0,46	< 0,001
	Rách võng mạc	66,6%	33,3%	
Sau mổ	Thời gian theo dõi (tháng)	11,7±3,04	12,9±3,2	
	Giải phẫu tốt	86,6%	90,3%	
	Thị lực cuối (logMar)	0,91±0,67	0,75±0,68	p=0,003
	Cải thiện thị lực	80%	86,6%	
	Chảy máu sau PT	26,6%	0%	
	Tân mạch mống mắt	6,7%	0%	
	Đục TTT	60%	40,6%	
	PT bổ sung (lần)	9	4	

Đánh giá kết quả của từng nhóm cho thấy sự tăng thị lực sau mổ có ý nghĩa thống kê nhóm 1 với $p=0,003$, nhóm 2 với $p<0,001$. Tuy nhiên kết quả thị lực ở lần khám cuối cùng của nhóm 2 tốt hơn nhóm 1, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,003$). Đánh giá số lần chảy máu trong mổ, số lần sử dụng điện đông, thời gian phẫu thuật của nhóm 2 thấp hơn nhóm 1, sự khác biệt có

ý nghĩa thống kê ($p < 0,0001$). Biến chứng xuất huyết sau mổ ở nhóm 1 là 26.6%, nhóm 2 không có biến chứng này (Bảng 1.1). Nghiên cứu của tác giả là nền tảng cho các nghiên cứu tiếp theo trên thế giới[11].

Tác giả Wayne R.L O và cộng sự (2009) nghiên cứu cắt dịch kính bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh trên hai nhóm (có tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật và nhóm không tiêm) thấy tỷ lệ thị lực kém sau phẫu thuật của nhóm có tiêm Bevacizumab trước mổ là 25% và nhóm không tiêm là 52%, thị lực khá và trung bình của nhóm có tiêm là 60% và của nhóm không tiêm là 43,2%. Tỷ lệ chảy máu dưới võng mạc của nhóm có tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật là 4,8% và của nhóm không tiêm là 45%. Tỷ lệ hấp thu máu sau phẫu thuật của nhóm có tiêm Bevacizumab trước mổ là 11 ± 6 ngày và của nhóm không tiêm là 34 ± 12 ngày. Khả năng chảy máu sau phẫu thuật của nhóm có tiêm Bevacizumab cũng giảm hơn và mức độ cũng nhẹ hơn so với nhóm không tiêm [41].

Tác giả Shin MK (năm 2009) nghiên cứu 93 mắt, theo dõi 6 tháng thấy thị lực ở nhóm được tiêm Bevacizumab trước mổ cắt dịch kính cao hơn sau phẫu thuật so với nhóm không được tiêm có ý nghĩa thống kê. Thời gian máu tiêu sau mổ ở nhóm tiêm thuốc là 1,2 ngày, nhóm không tiêm là 4,2 ngày. Nhóm được tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật không có xuất huyết dịch kính sau mổ, nhóm không được tiêm tỷ lệ là 4%. Màng trước võng mạc sau mổ ở nhóm được tiêm so với nhóm không được tiêm là 4,5% và 20,4% [55].

Tác giả Ahmadieh H (2009) nghiên cứu 68 mắt có biến chứng võng mạc đái tháo đường tăng sinh, 35 mắt nhóm 1 được tiêm Bevacizumab trước mổ, 33 mắt nhóm 2 không được tiêm. Cả 2 nhóm đều có tỷ lệ cải thiện thị lực sau mổ tăng có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ xuất huyết sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng ở nhóm 1 là 14% và 11% so với nhóm 2 là 39% ($p = 0,023$ và $p = 0,001$) [80].

Tác giả Abdullah Al- Kharashi (2016) nghiên cứu 84 mắt bệnh nhân có bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh chia làm 2 nhóm. Nhóm 1 được tiêm Bevacizumab nội nhãn trước mổ cắt dịch kính ở 40 mắt, nhóm 2 thực hiện cắt dịch kính ở 44 mắt. Kết quả thị lực sau mổ 1 tháng nhóm 1 thị lực tăng từ bóng bàn tay lên 20/200 ($p < 0,01$), nhóm 2 tăng từ bóng bàn tay lên 20/300 ($p < 0,01$). Kết quả sau mổ 1 tuần ở nhóm 1 có 10% mắt, nhóm 2 có 27% bị xuất huyết dịch kính sớm. Cả 2 nhóm có 4 trường hợp cần phải cắt dịch kính lần 2 [81].

Tác giả Cengiz Alagöz (2016) nghiên cứu 70 mắt biến chứng xuất huyết dịch kính do đái tháo đường tăng sinh (không kèm theo bong võng mạc co kéo), chia 2 nhóm. Nhóm 1 có 29 mắt tiêm Bevacizumab (1,25mg/0,05ml) trước cắt dịch kính 7 ngày, nhóm 2 có 41 mắt chỉ cắt dịch kính không tiêm. Có sự cải thiện thị lực sau mổ so với trước mổ của cả 2 nhóm nghiên cứu (nhóm 1- $p = 0,002$, nhóm 2- $p < 0,001$). Thị lực lần khám cuối của nhóm 1 và 2 lần lượt là $0,78 \pm 0,7$ (logMar) và $0,69 \pm 0,5$ (logMar), không có sự khác biệt với $p = 0,925$. Thời gian máu trong buồng dịch kính được hấp thụ hết kể từ lúc sau mổ cho đến khi nhìn thấy mạch máu lớn trung tâm võng mạc và ít nhất 3 cung võng mạc chu biên. Thời gian này ở nhóm 1 là $2,3 \pm 2,1$ tháng, nhóm 2 là $3,4 \pm 2,6$ tháng. Xuất huyết dịch kính tái phát tính từ thời điểm chảy máu lại sau quá trình máu tự hấp thụ. Số lần phẫu thuật bổ sung ở nhóm 1 là 7 (20%) khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,048$) so nhóm 2 là 20 lần (48,8%) [82].

Tác giả Micheal W Stewart (2018) khi nghiên cứu trên nhóm mắt bị bong võng mạc co kéo do biến chứng đái tháo đường đã kết luận số ca bong võng mạc co kéo chiếm tổng số 17-35% số ca cắt dịch kính do đái tháo đường. Tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật cắt dịch kính làm giảm chảy máu trong mổ, chảy máu sau mổ và thời gian phẫu thuật nhưng một vài tác giả cho

rằng phương pháp này không ảnh hưởng đến kết quả thị lực. So sánh các đầu cắt dịch kính 20G, 23G, 25G và 27G thấy vai trò ưu thế của đầu cắt nhỏ. Trước đây những biến chứng phổ biến trong mổ như chảy máu, rách võng mạc khi dùng đầu cắt 20G hệ thống máy móc không kiểm soát được áp lực trong mắt thêm vào đó đầu cắt rộng, tốc độ cắt chậm dễ làm võng mạc cuốn vào đầu cắt gây chảy máu, rách võng mạc. Các đầu cắt nhỏ 25G, 27G với tốc độ cắt 10 000 nhát cắt/ phút đã được hạn chế được các biến chứng do đã giúp bóc tách và lấy màng xơ mạch trước võng mạc ít gây ảnh hưởng nhất đến võng mạc. Tác giả cũng kết luận mổ cắt dịch kính phối hợp mổ thay thể thủy tinh nhân tạo trong cùng một phẫu thuật. Ưu điểm của phương pháp là chỉ cần một lần phẫu thuật, sớm hồi phục, cải thiện thị lực tốt hơn. Nhược điểm là thời gian phẫu thuật lâu hơn và viêm sau mổ [62].

Tác giả Zhao XY (2018) khi tổng kết 14 nghiên cứu trên 613 mắt chia 2 nhóm đối chứng đã kết luận tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật cắt dịch kính điều trị biến chứng bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh giúp phẫu thuật dễ dàng hơn, ít vết rách, chảy máu, sử dụng điện đông trong mổ do vậy rút ngắn thời gian phẫu thuật, tăng thị lực sau mổ, hạn chế chảy máu sớm sau mổ tuy nhiên không làm giảm tỷ lệ xuất huyết muộn, bong võng mạc tái phát và phẫu thuật bổ sung [83].

Tại Việt Nam, 2010 tác giả Nguyễn Thị Nhất Châu và Đỗ Như Hân đã báo cáo kết quả sử dụng Bevacizumab phối hợp cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh nặng tuy nhiên nghiên cứu mới được thực hiện ở quy mô nhỏ. Nghiên cứu được thực hiện trên 37 mắt, trong đó có 67,4% xuất huyết dịch kính, 13,5% bong võng mạc co kéo, 10,8% bong võng mạc phối hợp, tăng sinh xơ mạch trung tâm 2,7%, biến chứng lần mổ trước 10,8%. Kết quả ghi nhận được sự giảm biến chứng chảy máu trong mổ, bóc tách màng tăng sinh xơ mạch dễ dàng hơn. Thị lực sau mổ cải thiện rõ rệt

68,7% ca có thị lực $> 1/10$, kết quả giải phẫu tốt thu được ngay sau mổ 75,7%, và sau 6 tháng theo dõi là 80,8%. Biến chứng sau mổ chiếm 45,9% trong đó chủ yếu là xuất huyết dịch kính (35%)[84]. Tuy nhiên nghiên cứu này thực hiện trên quy mô nhỏ, thời gian theo dõi ngắn và chưa phân tích được các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

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

1.3.3.1. Yếu tố toàn thân

Các yếu tố toàn thân liên quan đến tỷ lệ xuất hiện và tiến triển tổn hại võng mạc trong bệnh đái tháo đường. Tất cả các yếu tố này đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị bệnh đái tháo đường nói chung và liên quan đến kết quả điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường nói riêng [5]. Kiểm soát tốt đường huyết, huyết áp cũng như các yếu tố toàn thân không những làm ổn định bệnh võng mạc đái tháo đường mà còn hạn chế các biến chứng sau mổ[62].

- Tuổi: khởi phát đái tháo đường muộn là nguy cơ tiên lượng hồi phục kém sau điều trị [65].

- Thời gian mắc bệnh đái tháo đường: Biến chứng võng mạc thường xảy ra sau 5 năm kể từ khi mắc bệnh, sau 15 năm có trên 50% người bệnh có võng mạc đái tháo đường và sau 20 năm hầu hết người bệnh đái tháo đường có bệnh võng mạc. Đái tháo đường typ 2: trên 60% người đái tháo đường typ 2 sau khi mắc bệnh 20 năm có tổn thương võng mạc[8],[4],[5], [19].

- Kiểm soát glucose máu: quản lý tốt đường máu có thể phòng hoặc trì hoãn sự phát triển và tiến triển của bệnh võng mạc đái tháo đường. Trong những trường hợp kiểm soát đường máu không tốt dẫn đến phát triển và tiến triển của bệnh võng mạc đái tháo đường, hơn thế nữa cũng làm ảnh hưởng kết quả điều trị, bệnh có thể tái phát. Đặc biệt nhấn mạnh các trường hợp đã điều trị đái tháo đường bằng insulin là yếu tố tiên lượng xấu cho kết quả điều trị. [4],[5], [8], [19], [65],[67].

- Tăng huyết áp: là đặc điểm thường gặp ở người bệnh đái tháo đường và có sự tương tác qua lại và là yếu tố nguy cơ của sự phát triển và tiến triển của bệnh võng mạc đái tháo đường, tiền sử tim mạch[4],[5],[8],[19], [65].

- Bệnh thận do đái tháo đường: Giai đoạn bệnh thận đái tháo đường tiến triển có protein niệu dự báo có bệnh võng mạc tăng sinh, 80% người bệnh có protein niệu dai dẳng có bệnh võng mạc tăng sinh so với 25% người không có protein niệu.

- Các yếu tố khác: tỷ lệ mắc bệnh võng mạc đái tháo đường liên quan chặt chẽ với thời gian mắc bệnh đái tháo đường, đái tháo đường typ 1, thời gian mắc bệnh càng lâu tiên lượng càng xấu, đặc biệt khi xuất hiện ở nam giới. Đái tháo đường typ 2, bệnh võng mạc gặp nhiều hơn chỉ sau vài năm bệnh đái tháo đường được phát hiện[4],[5],[8],[19], [65].

1.3.3.2. Tổn thương tại mắt

*** Chẩn đoán**

Với các tổn thương dịch kính võng mạc ở các mức độ khác nhau thì tiên lượng điều trị cũng khác nhau. Nhóm xuất huyết dịch kính đơn thuần thường có kết quả sau điều trị tốt nhất. Nhóm xuất huyết dịch kính kèm tăng sinh xơ mạch nếu trong quá trình phẫu thuật không có biến chứng hoặc các biến chứng được xử lý tốt thì vẫn thu được kết quả điều trị thành công. Nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo ± có kết quả điều trị tiên lượng kém nhất, nhiều trường hợp dù phục hồi chức năng giải phẫu nhưng thị lực vẫn không cải thiện được.

- Xuất huyết dịch kính

Kết quả cải thiện thị lực sau mổ trong nhóm xuất huyết dịch kính đơn thuần cao hơn các nhóm chẩn đoán khác. Cắt dịch kính xuất huyết sớm trong vòng 1 tháng có khả năng cho kết quả thị lực tốt [85].

- Nhóm xuất huyết dịch kính kèm tăng sinh xơ mạch

Tăng sinh xơ mạch tiến triển là quá trình xảy ra trong bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh, là biểu hiện mức độ trầm trọng đưa đến mất chức năng mắt. Đây là quá trình diễn biến thường xuyên nếu quá trình điều trị không tốt, tuy nhiên có thể xảy ra dù đã được làm laser đủ, đặc biệt là ở những bệnh nhân có chế độ điều trị ĐTD không tốt. Tăng sinh xơ mạch có thể rất rộng tuy nhiên mức độ gây giảm thị lực rất thay đổi, thị lực có thể từ tốt đến giảm nặng và làm cho tiên lượng cải thiện thị lực cắt dịch kính kém hơn. Nghiên cứu vai trò của bong dịch kính các tác giả thấy quá trình tăng sinh có liên quan nhiều đến bong dịch kính sau, thường khi quá trình bong dịch kính tốt thường giảm hay không có tăng sinh, khi không có bong dịch kính sau là một yếu tố tiên lượng không tốt ở những bệnh nhân này. Trong bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh, yếu tố co kéo là thành phần quan trọng và thường xuyên, đây là quá trình gây ra do sự tăng sinh tân mạch, màng xơ, màng trước võng mạc và các màng bám dính võng mạc gây co kéo làm cho bong võng mạc, thoái hóa võng mạc cũng như gây phù hoàng điểm và là bệnh lý nặng của bệnh ĐTD. Tăng sinh xơ mạch kết hợp co kéo thường đi kèm với xuất huyết dịch kính, tạo thành bộ đôi chỉ định của cắt dịch kính[43].

- Xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo

Các yếu tố khác làm giảm tiên lượng phẫu thuật là bong hoàng điểm, bong võng mạc lan rộng, và tân mạch mỏng. Bong hoàng điểm mạn tính dẫn đến võng mạc teo, mỏng với màng tăng sinh xơ mạch dính chặt hơn và lan rộng, nên tiên lượng về thị lực và giải phẫu ở những bệnh nhân này thường kém. Do đó, các tác giả khuyên không nên tiến hành phẫu thuật cho những trường hợp thị lực giảm nhiều do bong võng mạc có co kéo vùng hoàng điểm xảy ra trên 6 tháng[44], [45].

- Xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo và có rách

Xuất huyết dịch kính trong trường hợp này ngoài do co kéo màng xơ mạch mà còn xuất phát từ vết rách võng mạc. Đây là trường hợp cần điều trị ngay vì máu có thể chảy rộng ra, lan tới vùng hoàng điểm dẫn tới mất thị lực không hồi phục mặc dù sau đó điều trị phẫu thuật thành công, võng mạc áp lại. Bong võng mạc do đái tháo đường có nguy cơ gây mất chức năng vùng hoàng điểm do liên quan đến cung cấp máu hắc mạc [10]. Điều trị những bong võng mạc co kéo có vết rách cũng cần chỉ định cắt dịch kính, cắt dịch kính xử lý vết rách nội nhãn là việc làm thường xuyên trên thực hành lâm sàng, tiên lượng của những bong võng mạc này cũng rất nặng, khi võng mạc không áp được nhanh chóng gây bong võng mạc toàn bộ và teo nhãn cầu [46]

* **Biến chứng**

- Biến chứng trong mổ

Cắt dịch kính trên mắt bệnh võng mạc ĐTD có nhiều khó khăn và cũng có nhiều biến chứng, tai biến lúc phẫu thuật là tiền đề cho những biến chứng ở các thì tiếp theo. Tai biến chính của thời điểm phẫu thuật là chảy máu, rách võng mạc, chấn thương thể thủy tinh [49]. Các vết rách võng mạc trong quá trình bóc tách xử lý màng xơ mạch, cắt võng mạc trong quá trình phẫu thuật là nguyên nhân gây điều trị thất bại [62], thời gian phẫu thuật kéo dài [65].

- Biến chứng sau mổ

Biến chứng thiếu máu hoàng điểm, xuất huyết dịch kính, tân mạch mỏng mắt sau mổ là các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị. Xuất huyết dịch kính thường từ màng xơ mạch còn sót lại, tân mạch võng mạc tiếp tục tăng sinh và tân mạch phát triển từ đường chọc củng mạc khi phẫu thuật (xơ mạch phía trong). [4], [10],[12],[49], [48],[50],[51],[62], để hạn chế các tác giả lạnh đông vị trí chọc củng mạc tạo đường vào của vết mổ [62], [11]

+ Xuất huyết dịch kính

. *Xuất huyết dịch kính sớm*

Là biến chứng khá phổ biến xảy ra trong vòng 1 tháng sau phẫu thuật, khoảng 30-75% bệnh nhân sau khi cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường. Nguyên nhân chảy máu chính là từ tổ chức xơ mạch bị cắt ra và sự phân giải của hồng cầu còn sót lại từ vùng dịch kính chu biên, những tân mạch nhỏ kín đáo, những tổn thương của thành mạch nặng lên sau phẫu thuật... Về mức độ chảy máu đa số là chảy máu nhẹ và máu chảy vào buồng dịch kính cũng sẽ dễ dàng hòa tan và thường quá trình tiêu máu thuận lợi hơn đa số thường tự tiêu trong vòng từ 2-6 tuần. Điều trị những xuất huyết dịch kính này thường chỉ áp dụng các thuốc và biện pháp nhằm giúp quá trình tiêu máu nhanh, nếu xuất huyết quá nhiều không thể tiêu được đòi hỏi cần đến can thiệp phẫu thuật lại [4], [10], [12], [49], [48], [50], [51].

. *Xuất huyết dịch kính muộn*

Xuất hiện sau phẫu thuật từ 1 tháng trở đi, xảy ra khoảng 10-20% bệnh nhân. Nguyên nhân chính là do màng xơ mạch còn sót lại, tân mạch võng mạc tiếp tục tăng sinh và tân mạch phát triển từ đường chọc củng mạc khi phẫu thuật (xơ mạch phía trong). Xuất huyết dịch kính muộn nếu không tự tiêu được thì cần phải điều trị phẫu thuật cắt dịch kính để rửa máu buồng dịch kính, cắt những màng xơ mạch còn sót lại hay mới tái tăng sinh, laser quang đông võng mạc bổ sung (kể cả vùng võng mạc chu biên) và lạnh đông đường vào củng mạc, bơm dầu silicon nội nhãn [4], [10], [12], [49], [48], [50], [51]. Trong nghiên cứu năm 1989 của tác giả Toletino, tỷ lệ xuất huyết dịch kính tái phát là 59,9%. Các yếu tố nguy cơ làm thị lực khó cải thiện sau phẫu thuật là: đã điều trị đái tháo đường bằng insulin, chưa laser võng mạc trước đó, thời gian phẫu thuật lâu, tuổi già, khởi phát đái tháo đường muộn, tiền sử tim mạch, thị lực trước mổ kém... [65]. Các tiến bộ trong khoa học kỹ thuật việc sử

dụng đầu cắt dịch kính 23-G đã hạn chế xuất huyết dịch kính sau mổ. Trong nghiên cứu của tổ chức Wills Eye về xuất huyết dịch kính tái phát sau mổ cắt dịch kính đái tháo đường bằng đầu cắt 23G, tiến hành từ năm 2009 đến 2011, tác giả Mohammed K. Khuthaila thấy tỷ lệ xuất huyết dịch kính tái phát sau mổ là 32%, trong đó chủ yếu xuất hiện ở những mắt laser võng mạc chưa đầy đủ trước mổ, trong đó 13% số ca cần mổ lại. [66]

+ Bong võng mạc

Tỷ lệ khoảng 5%, là biến chứng nghiêm trọng thường xảy ra do vết rách từ võng mạc chu biên hoặc hiếm hơn là vết rách từ võng mạc hậu cực thường dẫn đến tăng sinh dịch kính võng mạc và / hoặc tân mạch bán phần trước nhãn cầu. Bong võng mạc có rách cần phải cắt dịch kính để điều trị nhưng dù kết quả phẫu thuật có tốt thì thị lực vẫn không hồi phục[4], [10],[12],[49], [48],[50],[51]

+ Tăng nhãn áp và glacom tân mạch

Tăng nhãn áp thường do vùng bè bị bít tắc do hồng cầu và / hoặc tác dụng phụ của bơm khí nở nội nhãn, biến chứng này có thể kiểm soát bằng thuốc. Sử dụng thuốc hạ nhãn áp dự phòng sẽ hạn chế được biến chứng tăng nhãn áp [10],[4]. Glacom tân mạch tỷ lệ khoảng 3% chỉ xuất hiện ở những ca thiếu máu võng mạc trầm trọng và chưa được laser võng mạc đầy đủ. Với những bệnh nhân này cần phải điều trị cấp cứu laser quang đông toàn bộ võng mạc và tiêm nội buồng dịch kính thuốc anti- VEGF. Tăng sinh xơ mạch ở màng hyaloid trước là biến chứng hiếm gặp với sự tăng sinh tân mạch võng mạc phía trước dẫn đến bong co kéo võng mạc chu biên hoặc thể mi. [4], [10],[12], [49], [48],[50],[51]

+ Đục thể thủy tinh

Đục thể thủy tinh sau phẫu thuật CDK trên bệnh nhân bị ĐTĐ là rất thường xuyên, làm giảm thị lực sau mổ. Đục thể thủy tinh sớm sau phẫu thuật

chủ yếu do chấn thương thể thủy tinh bởi dụng cụ phẫu thuật gây ra hoặc do bóng khí tiếp xúc với bao thể thủy tinh[49]. Tỷ lệ đục thể thủy tinh sau phẫu thuật là rất cao theo thời gian, Yorston D.(2008) 11,5% số mắt cần phẫu thuật thể thủy tinh trong vòng 6 tháng đầu, theo dõi lâu dài tỷ lệ đục thể thủy tinh đến 100%[86].

+ Nhiễm trùng

Nhiễm trùng sau phẫu thuật: các tác giả cho rằng khả năng đề kháng của cơ thể kém, bệnh lý lâu ngày, nhiều phương pháp điều trị phối hợp chính là các yếu tố thuận lợi cho nhiễm trùng nội nhãn trên bệnh nhân bị ĐTĐ. Trong những trường hợp viêm nội nhãn sau phẫu thuật ngoài ảnh hưởng chức năng thị lực, nếu không xử lý kịp thời có khả năng phải bỏ mắt.

* Điều trị bổ sung

- Tiêm bổ sung

Tác giả Po- Ting Yeh (2011) thực hiện nghiên cứu trên mắt xuất huyết dịch kính tái phát sau cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường. Thời gian máu hấp thụ tự nhiên sau mổ là 1 tuần, chảy máu sau thời gian này là xuất huyết dịch kính tái phát. Theo dõi 14 ngày sau thời gian xuất huyết dịch kính tái phát, nếu máu vẫn tiếp tục che lấp đĩa thị và mạch máu, không bong võng mạc thì sẽ tiêm bổ sung Bevacizumab nội nhãn. Việc tiêm bổ sung làm tăng hấp thu máu trong buồng dịch kính, hạn chế phải phẫu thuật bổ sung [35].

- Phẫu thuật bổ sung

Tác giả Balbir Khan (2018) nghiên cứu đối tượng mắc bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh cần cắt dịch kính chia làm 2 nhóm. Nhóm A có 52 mắt không được tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật, nhóm B có 54 mắt được tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật 3 ngày. Các tiêu chí đánh giá 2 nhóm để so sánh vai trò của tiêm Bevacizumab trước mổ ngoài các

chỉ số về thị lực, kết quả giải phẫu cuối cùng, biến chứng trong mổ, chất thay thế dịch kính, biến chứng sau mổ còn có chỉ số về phẫu thuật bổ sung. Nhóm không tiêm Bevacizumab trước mổ tỷ lệ số ca phải phẫu thuật lại chiếm 40%, kết quả thành công giải phẫu là 65%, tỷ lệ tăng thị lực ở lần khám cuối cùng là 65% trong đó có 35% ca có thị lực từ 20/80. Nhóm tiêm Bevacizumab trước mổ, tỷ lệ phẫu thuật lại 25%, kết quả thành công giải phẫu là 85%, tỷ lệ tăng thị lực ở lần khám cuối cùng là 78% trong đó có 48% ca có thị lực từ 20/80. Theo tác giả, vai trò của tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật đã làm hạn chế biến chứng trong mổ, sau mổ và việc phải phẫu thuật lại. Trong nhóm tỷ lệ phẫu thuật lại thấp hơn cho kết quả thành công về giải phẫu cao hơn, tỷ lệ tăng thị lực cao hơn và chất lượng thị lực tốt hơn[18].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên nhóm bệnh nhân bị bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh nặng có biến chứng xuất huyết dịch kính đến khám và điều trị tại khoa Đáy mắt Màng bồ đào, Bệnh viện Mắt Trung ương. Thời gian từ 01/1/2012 đến 30/12/2016.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên
- Được chẩn đoán bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh có xuất huyết dịch kính:
 - + Xuất huyết dịch kính không soi rõ đáy mắt (độ II, III)
 - + Xuất huyết dịch kính kèm tăng sinh xơ mạch hoặc xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo vùng hoàng điểm.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

- Bệnh nhân đã có tiền sử cắt dịch kính
- Bệnh nhân hiện đang mắc các bệnh lý khác tại mắt như: chấn thương, các viêm nhiễm đang tiến triển nặng, glôcôm tân mạch...
- Bệnh nhân có bệnh lý toàn thân quá nặng như: bệnh hệ thống, bệnh lao...
- Trong những trường hợp xuất huyết dịch kính do bệnh võng mạc đái tháo đường, sau tiêm nội nhãn Bevacizumab, nếu xuất huyết dịch kính được hấp thụ hết hoặc còn xuất huyết dịch kính ít (độ I) có thể soi được đáy mắt không có tăng sinh xơ mạch hoặc bong võng mạc co kéo thì chuyển làm laser PRP bổ sung và theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu.

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu can thiệp lâm sàng không có nhóm chứng. Bệnh nhân được nghiên cứu, theo dõi từ khi đến, nhập viện, ra viện và sau khi ra viện tại các thời điểm: 1 tuần; 1 tháng; 3 tháng; 6 tháng; 12 tháng 24 tháng. Các dữ liệu được ghi vào mẫu bệnh án nghiên cứu

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \cdot p \cdot (1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

Trong đó:

- $Z^2_{(1-\alpha/2)}$: Hệ số tin cậy, có giá trị là 1,96 khi chọn $\alpha = 0,05$
- p: Tỷ lệ thành công của điều trị
- ε : Độ chính xác tương đối = 0,1

Khoảng tin cậy: CI= 95%

Lấy p trung bình là 85%

- n: Cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu trên, số mắt cần nghiên cứu là 68 (n=68)

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu và phân nhóm

Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được chọn cho đến đủ số lượng.

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

2.2.4.1. Dụng cụ phục vụ cho khám và đánh giá kết quả

- Bảng thị lực: bảng Snellen
- Bộ thử kính
- Nhãn áp kế Maclakov sử dụng quả cân 10g
- Thấu kính Volk, Kính Goldmann 3 mặt gương, Schepen

- Sinh hiển vi đèn khe
- Máy chụp ảnh đáy mắt
- Máy chụp mạch ký huỳnh quang đáy mắt
- Máy siêu âm
- Máy chụp OCT bán phần sau.

2.2.4.2. Phương tiện phẫu thuật

- Máy hiển vi phẫu thuật đồng trục
- Máy cắt dịch kính
- Hệ thống đèn nội soi
- Hệ thống ánh sáng lạnh
- Hệ thống lạnh đông bằng tuyết CO₂
- Máy laser nội nhãn
- Hệ thống điện đông nội nhãn
- Các thấu kính dùng trong cắt dịch kính
- Pan nội nhãn
- Các móc nội nhãn
- Kéo nội nhãn
- Các dụng cụ phẫu thuật thông thường khác
- Chất thay thế dịch kính: Ringer lactate, khí nở, dầu silicon (Hình 2.1)



Hình 2.1: Các dụng cụ cắt dịch kính

Máy cắt dịch kính, panh nội nhãn, kéo nội nhãn, dính nước, đầu cắt dịch kính, đèn nội nhãn[4]

2.2.5. Cách thức nghiên cứu

- Mọi thông tin sẽ được điền vào phiếu theo dõi, thu thập thông tin bệnh nhân
- Phần mềm thu thập và xử lý số liệu
- Hồ sơ theo dõi bệnh nhân. Các dữ liệu được ghi chép vào mẫu bệnh án nghiên cứu riêng, có số hồ sơ bệnh án sao từ bệnh án lưu tại bệnh viện Mắt TW.

2.2.5.1. Hỏi bệnh

- Tuổi, giới, lý do bệnh nhân đến khám

Coi mỗi mắt nghiên cứu là của một người bệnh nên tổng số mắt nghiên cứu sẽ tương ứng với số người bệnh.

- Hỏi bệnh sử:

+ Thời gian mắc bệnh đái tháo đường,

+ Typ đái tháo đường: Typ 1, typ 2. Có điều trị đái tháo đường hay không, đường huyết – đường niệu có ổn định không (hồ sơ điều trị nội tiết), thời gian phát hiện triệu chứng mờ mắt, đã điều trị tại mắt chưa, thời gian điều trị tại mắt là bao lâu...

Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường (ĐTĐ) theo Hiệp Hội Đái tháo đường Mỹ - ADA dựa vào 1 trong 4 tiêu chuẩn sau đây: glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dL (hay 7 mmol/L), glucose huyết tương ở thời điểm sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L), HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol), người bệnh có triệu chứng kinh điển của tăng glucose huyết hoặc mức glucose huyết tương ở thời điểm bất kỳ ≥ 200 mg/dL (hay 11,1 mmol/L)[87].

Các chỉ số về điều chỉnh đường máu, tăng huyết áp, bệnh thận

Chỉ số	Đơn vị	Tốt	Chấp nhận	Kém
Glucose máu				
– Lúc đói	mmol/l	4,4 – 6,1	6,2 – 7,0	> 7,0
– Sau ăn		4,4 – 7,8	7,8 ≤ 10,0	> 10,0
Huyết áp	mmHg	≤ 130/80*	130/80 – 140/90	> 140/90

Người có biến chứng thận- từ mức có microalbumin niệu[88].

- Hối bệnh toàn thân: tim mạch, tăng huyết áp, bệnh thận,...Khi vào viện bệnh nhân được hỏi bệnh để khai thác bệnh sử. Những bệnh nhân có tình trạng toàn thân nặng như bệnh lý tim mạch, đường máu lúc đói $\geq 10\text{mmol/l}$ [89], suy thận nặng cần phải chạy thận nhân tạo, tiên lượng sống ngắn thì được gửi điều trị nội khoa đến khi có đủ điều kiện tham gia vào nghiên cứu mới được quay lại để điều trị mắt.

2.2.5.2. Khám lâm sàng

* Đo thị lực có chỉnh kính bằng Snellen

Thị lực được đo theo bảng thị lực Snellen (thị lực có chỉnh kính)

* Đo nhãn áp

Nhãn áp được đo bằng nhãn áp kế Maclacop quả cân 10g. Giá trị nhãn áp bình thường 14,5mm Hg- 24,5mm Hg. Nhãn áp cao khi trên 25 mmHg (theo tài liệu nghiên cứu của Tôn Thất Hoạt và Phan Dẫn năm 1962) [90].

* Khám bán phần trước

Bằng máy sinh hiển vi đèn khe:.

- Khám tình trạng kết mạc, giác mạc, tiền phòng, đồng tử, mống mắt
- Đặc điểm thể thủy tinh:

+ Đánh giá độ đục thể thủy tinh dựa vào phân loại LOCS III [91], [92]: Chưa đục, đục độ 1,2,3,4,5 (tương ứng các mức độ đục nhân theo LOCS III phân chia theo màu sắc NC1, NC2, NC3, NC4, NC5, NC6).

+ Đã phẫu thuật thể thủy tinh, có thể thủy tinh nhân tạo

* **Khám, đánh giá tình trạng dịch kính, võng mạc** để đánh giá tình trạng dịch kính, bong dịch kính sau, xuất huyết dịch kính, màng tăng sinh xơ và các bệnh lí võng mạc khác.

- Dịch kính

+ Đặc điểm xuất huyết dịch kính

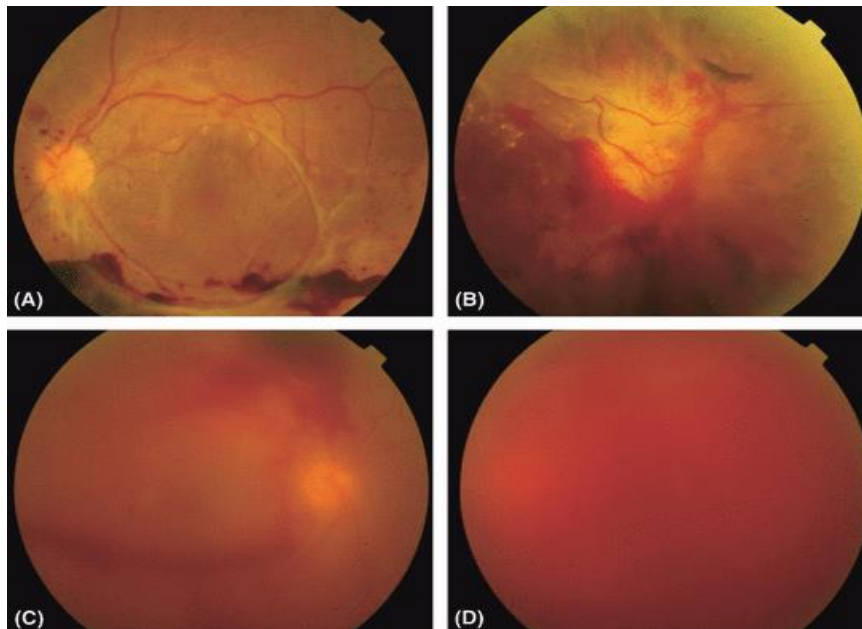
Theo MR Romano chia độ xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường như sau: [15](Hình 2.2)

. Độ 0: Không có xuất huyết dịch kính. Soi rõ chi tiết đáy mắt

. Độ 1: Xuất huyết dịch kính nhẹ. Có thể soi được đáy mắt

. Độ 2: Xuất huyết dịch kính trung bình. Không soi rõ đáy mắt trừ đĩa thị

. Độ 3: Xuất huyết dịch kính nặng. Không soi được đáy mắt



Hình 2.2: Phân loại xuất huyết dịch kính

(A: không xuất huyết, B: Xuất huyết nhẹ, C: Xuất huyết trung bình, D: Xuất huyết nặng) [93]

+ Đặc điểm bong dịch kính sau: chia ra 3 mức

.Chưa bong

.Bong không hoàn toàn

.Bong dịch kính sau hoàn toàn

- ***Võng mạc***

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 đĩa thị, màng xơ mạch, bong võng mạc co kéo, bong võng mạc có rách phối hợp...

Sẹo laser võng mạc: đã được laser võng mạc chu biên điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường. Laser võng mạc trước phẫu thuật đầy đủ: bệnh nhân được điều trị bằng laser võng mạc ít nhất hai đợt, với tổng số nốt laser điều trị >160° nốt, khám lâm sàng thấy sẹo laser rải rác khắp bề mặt võng mạc (nếu có thể quan sát thấy đáy mắt). Không laser võng mạc trước phẫu thuật. Laser võng mạc không đủ: tổng số nốt laser điều trị < 1600 nốt. Khám đáy mắt thấy sẹo laser thưa thớt hay chỉ khu trú ở 1 phần võng mạc.

- ***Bệnh lý hoàng điểm***

+ Trước võng mạc: sự tăng sinh tổ chức xơ mạch và thần kinh đệm ở bề mặt võng mạc, nếp gấp lớn, màng ngăn trong, di lệch, bong vị trí hoàng điểm [27],[20],[8], [19].

+ Bệnh lý hoàng điểm trong võng mạc:

.*Phù hoàng điểm khu trú*: được định nghĩa là vùng phù do rò khu trú của vi phình mạch, được bao quanh bởi xuất tiết cứng.

.*Phù hoàng điểm tỏa lan*: thường do nguyên nhân phá vỡ hàng rào máu võng mạc trong của vi phình mạch, mao mạch võng mạc và thậm chí cả tiểu động mạch võng mạc gây rò [47], [94],[95]

Phù hoàng điểm có ý nghĩa lâm sàng khi có 1 trong 3 tiêu chí sau:

- . Bất kì sự dày lên nào ở vùng võng mạc bán kính 500 μ m từ điểm trung tâm
- . Xuất tiết cứng ở vùng võng mạc bán kính 500 μ m từ điểm trung tâm liên quan với sự dày võng mạc vùng liền kề (vùng phù này có thể nằm trong vùng võng mạc bán kính lớn hơn 500 μ m từ điểm trung tâm)
- . Sự dày lên của võng mạc với kích thước ít nhất 1 đường kính đĩa thị, có liên quan đến vùng võng mạc trung tâm có bán kính bằng 1 đường kính đĩa thị,[25],[96].

2.2.5.3. Khám cận lâm sàng

- Làm các xét nghiệm sinh hóa máu, nước tiểu đánh giá về đường máu, mỡ máu.
- Siêu âm dịch kính võng mạc: đánh giá tình trạng dịch kính, mức độ xuất huyết dịch kính, màng xơ mạch nếu có, bong võng mạc..
- Chụp mạch ký huỳnh quang: nhiều vi phình mạch, xuất huyết và xuất tiết trên võng mạc, khủ 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 đĩa thị.
- Chụp cắt lớp võng mạc (chụp OCT bán phần sau): đánh giá tình trạng hoàng điểm. Phù hoàng điểm đái tháo đường có thể phân loại trên OCT, chiều dày của hoàng điểm, hình thái học của võng mạc và sự xuất hiện của co kéo hoàng điểm do co kéo dịch kính hoàng điểm hay màng trước võng mạc. [24],[25].

2.2.5.4. Chẩn đoán bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh có biến chứng xuất huyết dịch kính

*** Xuất huyết dịch kính**

- Giám thị lực đột ngột

-Khám đáy mắt: Xuất huyết dịch kính. Nếu xuất huyết dịch kính nhiều, ánh đồng tử tối, không thể soi thấy đáy mắt. Bệnh nhân bị bệnh VMĐTĐ, có xuất huyết dịch kính, tăng sinh xơ mạch tiền triển, bong võng mạc co kéo, bong võng mạc có kéo và có rách, glôcôm tân mạch.

-Khám cận lâm sàng

+ Siêu âm: màng tăng âm di động trong dịch kính.

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

*** Tăng sinh xơ mạch tiền triển**

- Giảm thị lực nhiều hay ít

- Khám đáy mắt: ngoài xuất huyết dịch kính có thể thấy màng xơ 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/Bong võng mạc co kéo kèm có rách**

- Khám đáy mắt: xuất huyết dịch kính, trong trường hợp dịch kính xuất huyết không quá nhiều quan sát võng mạc bị tách ra khỏi lớp biểu mô sắc tố do các màng xơ mạch kéo, các yếu tố xơ mạch co kéo lên võng mạc gây bong võng mạc co kéo và có thêm vết rách võng mạc do hiện tượng co kéo gây rách. Võng mạc không bong thấp như trong bong võng mạc co kéo đơn thuần, võng mạc bong cao dạng bọt.

- Siêu âm: võng mạc bong thấp kèm theo các màng xơ tăng âm dính vào vùng võng mạc bong.hình ảnh bong võng mạc cũng những tổ chức xơ sợi trong dịch kính.

2.2.5.5. Tiêm Bevacizumab buồng dịch kính

*** Chỉ định điều trị**

+ Xuất huyết dịch kính không soi rõ đáy mắt (độ II, III)

+ Xuất huyết dịch kính kèm tăng sinh xơ mạch hoặc xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo vùng hoàng điểm (có thể phát hiện trên soi đáy mắt khi dịch kính chưa quá đục hoặc trên siêu âm nếu không soi rõ đáy mắt).

*** Chuẩn bị người bệnh**

- Giải thích cho người bệnh và người nhà bệnh nhân hiểu rõ và cùng hợp tác.
- Tra thuốc giãn đồng tử bằng Mydryl-P.
- Sát trùng da mi bằng dung dịch povidine-iodine 10%, đặt vành mi, sát trùng kết mạc bằng dung dịch Betadin 5% 2 lần, cách nhau 5 phút trước tiêm
- Gây tê bề mặt nhãn cầu bằng Dicain 1% x 2 lần
- Người bệnh được tiêm tại phòng thay băng, tiêm của khoa.

*** Liều lượng và cách thức tiêm**

- Đặt vành mi
- Dùng pince cầm kết mạc cạnh rìa vị trí thái dương dưới.
- Dùng kim 27-30 G, tiêm 0,05ml dung dịch Bevacizumab có hàm lượng 1,25mg vào buồng dịch kính qua đường pars-plana ở vùng thái dương dưới cách rìa củng giác mạc về phía sau nhãn cầu 3.5-4mm, kim chọc thẳng góc vào trung tâm buồng dịch kính bơm thuốc từ từ, rút kim nhanh và dùng tăm bông giữ vị trí tiêm một phút.
- Tra tiếp một lần Betadin 5%, băng che.
- Sau khi tiêm bệnh nhân được khám chi tiết bao gồm khám đáy mắt để loại trừ các biến chứng và kiểm tra mức độ lưu thông máu của động mạch trung tâm võng mạc.
- Bệnh nhân được tra thuốc nhỏ kháng sinh moxifloxacin (Vigamox) 4 lần/ ngày sau khi tiêm 5 ngày.[10],[11],[16]

2.2.5.6. *Cắt dịch kính điều trị*

* **Chỉ định**

Sau tiêm Avastin buồng dịch kính từ 1-2 tuần, người bệnh sẽ được khám lại. Nếu sau tiêm dịch kính vẫn xuất huyết độ II, độ III hoặc nếu có màng xơ mạch, bong võng mạc sẽ được chỉ định cắt dịch kính. (Nếu dịch kính trong hơn soi rõ chi tiết đáy mắt- xuất huyết dịch kính độ I, không có màng xơ mạch hay bong võng mạc co kéo thì người bệnh sẽ được chuyển điều trị laser toàn bộ võng mạc).

* **Chuẩn bị bệnh nhân**

- Tra giãn đồng tử, giải thích cho bệnh nhân cộng tác phối hợp
- Sát trùng da mi mắt bằng Betadin 10%, kết mạc bằng tra Betadin 5% tra 1 lần.
- Gây tê cạnh nhãn: xylocain 2% 5ml

* **Phẫu thuật**

- Mở vào nhãn cầu qua pars plana cách rìa 3,5-4mm tại các vị trí 4 giờ (mắt trái) hoặc 8 giờ (mắt phải) tại đường vào cho đỉnh nước. Mở vào nhãn cầu qua pars plana vị trí 10 giờ và 2 giờ tạo đường vào cho đèn soi và đầu cắt dịch kính. Cố định kim nước và các dụng cụ hỗ trợ.

- Cắt dịch kính 3 đường qua pars plana dùng hệ thống 20 hoặc 23 gauge dưới hệ quang học góc nhìn rộng (wide angle view system) hoặc qua camera nội nhãn khi bán phần trước quá phù đục. Cắt sạch dịch kính xuất huyết từ trung tâm ra chu biên [4].

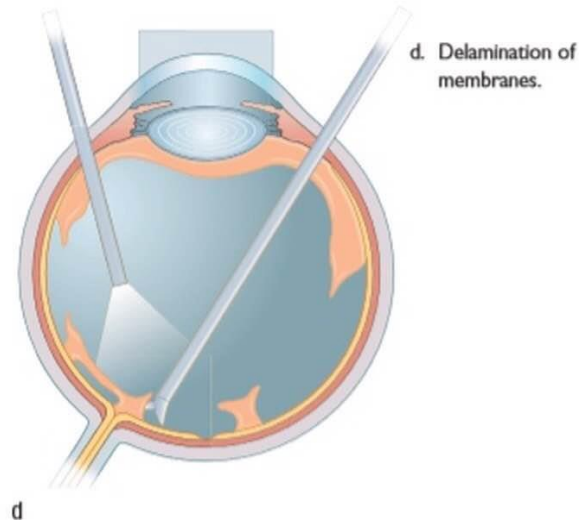
- Xử lý dịch kính sau
- + Bong dịch kính sau không hoàn toàn: dịch kính sau thường được lấy đầu tiên ở khu vực có bong dịch kính sau bán phần và xa khu vực dính dịch kính - võng mạc và/ hoặc khu vực có bong võng mạc [47].

+ Khi không có bong dịch kính sau hoặc bong rất ít thì cần tạo bong dịch kính sau ở vị trí dịch kính- võng mạc dính không chặt là đĩa thị bằng đầu cắt dịch kính bằng cách hút lên hoặc dùng pick chuyên dụng [10]. Màng hyaloid không có mạch máu và màng tăng sinh mới hình thành có thể cắt hoặc tách ra dễ dàng khỏi bề mặt võng mạc. Tổ chức tăng sinh mới có ít tân mạch hoặc chỉ có màng trong suốt. Màng xơ mạch cũ trắng, đục và dính chắc vào võng mạc. Sau khi màng hyaloid sau được lấy ở những chỗ để giảm co kéo giữa nền dịch kính và võng mạc phía sau và khu vực tăng sinh xơ mạch. Thường thì bờ của màng dịch kính sau được tách rộng sau khi được cắt khỏi co kéo, một số quan điểm muốn loại bỏ được càng nhiều dịch kính sau càng tốt trừ ở vị trí phía trước gần với nền dịch kính và phía sau gần với vị trí dính dịch kính- võng mạc [47].

- Xử lý màng xơ mạch

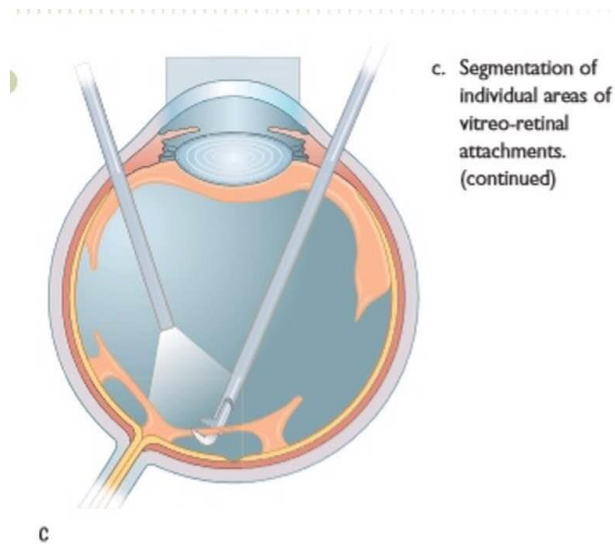
Phức hợp màng xơ mạch được phẫu tích cẩn thận khỏi võng mạc để đảm bảo đúng bình diện. Đầu tiên phẫu tích sau đó tách lớp và dùng màng dịch kính sau còn tồn tại để dùng sức mạnh co kéo trước sau để mở mặt phẳng của việc phẫu tích [4]. Thường có kết hợp giữa các kỹ thuật nhưng mục tiêu là loại bỏ màng hyaloid sau khỏi nền dịch kính đi kèm với màng xơ mạch. Loại bỏ toàn bộ khối xơ mạch làm giảm xuất huyết sau phẫu thuật, làm co của màng tổ chức trước võng mạc, giảm tăng sinh màng trước võng mạc tái phát, tránh bỏ sót vết rách võng mạc nhỏ. Tổ chức màng trước võng mạc mới hình thành và võng mạc teo sẽ dẫn đến nguy cơ rách võng mạc khi bóc tách, phẫu tích tách toàn bộ màng trước võng mạc hoặc khi màng mạch ở vị trí phía trước và khó loại bỏ an toàn [47].

+ Tách lớp (Delamination): cắt sạch dịch kính để loại bỏ lực gây co kéo trước sau trên tổ chức xơ mạch [4]. Dùng pick và kéo nội nhãn sử dụng để nâng màng xơ mạch lên, sử dụng kéo cắt qua chỗ nối giữa phức hợp màng xơ mạch với võng mạc theo mặt phẳng nằm ngang [4], [37], [47]. (Hình 2.3)



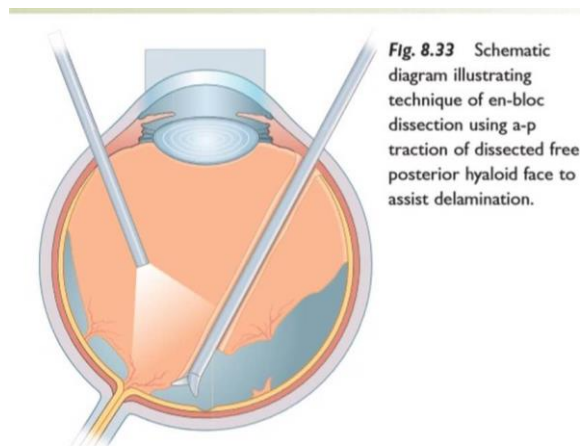
Hình 2.3. Kỹ thuật "tách lớp" màng xơ mạch [4]

+ Phân đoạn (segmentation): cắt toàn bộ dịch kính. Dùng kéo nội nhãn cắt dọc màng xơ mạch ở giữa những điểm gắn với võng mạc để giải phóng co kéo giữa chúng [4]. Tổ chức xơ mạch dính ở đầu đĩa thị được lấy đi khỏi thị thần kinh sau khi những chỗ bám xung quanh vào võng mạc bị loại bỏ. Trong trường hợp bong võng mạc, võng mạc di động khó bóc tách màng xơ thì bơm một lượng nhỏ dung dịch perfluorocarbon nặng vào buồng dịch kính phía có tác dụng ổn định võng mạc và việc tách lớp dễ dàng hơn [47]. (Hình 2.4).



Hình 2.4. Kỹ thuật "phân đoạn" màng xơ mạch [4]

+ En-bloc (tách lớp toàn bộ): xử lý màng xơ mạch và màng hyaloid sau trong cùng một thì (như là một khối hợp nhất). Kỹ thuật này làm cho quá trình phẫu tích màng xơ mạch được dễ dàng bằng cách giữ co kéo trước sau để cố định màng xơ mạch, nâng bờ màng xơ mạch lên sử dụng kéo cắt màng xơ mạch trước võng mạc theo mặt phẳng nằm ngang để cắt qua chỗ nối giữa mạch máu và phức hợp màng xơ với võng mạc[4], [37].(Hình 2.5).



Hình 2.5. Kỹ thuật "tách lớp toàn bộ" màng xơ mạch [4].

Chảy máu trong phẫu thuật khi cắt đoạn và tách lớp sẽ sử dụng điện đông để áp vùng chảy máu. Tỷ lệ chảy máu có thể giảm bằng cách tránh cắt đoạn màng có mạch máu nhiều và đảm bảo áp lực mạch máu nội nhãn bình thường. Để giảm chảy máu trong quá trình phẫu thuật, tăng áp lực nội nhãn hơn áp lực động mạch khoảng 1-2 phút[47]. Khi co kéo được giải phóng khỏi bề mặt võng mạc phải lưu ý tìm vết rách vì vết rách võng mạc có thể biến một ca đơn giản thành phức tạp [10]. Nếu có rách võng mạc cần làm laser để tạo sự kết dính hắc võng mạc xung quanh rách sau đó bơm khí nở hoặc dầu silicon nội nhãn. Khi laser võng mạc đã hoàn thành trước hoặc trong phẫu thuật cần tiếp tục làm tới vùng pars-plana- nơi có thể gây chảy máu sau mổ. Phẫu thuật có thể diễn ra từ 30 phút đến 3-4 tiếng phụ thuộc vào việc phẫu tích màng xơ mạch [4].

- Xử lý tổn thương võng mạc

+ Nếu võng mạc bong thấp chỉ cần giải phòng co kéo hoàn toàn sau đó võng mạc sẽ tự áp lại. Nếu võng mạc bong có kèm theo rách bất buộc phải xử lý vết rách bằng giải phóng co kéo, hút dịch võng mạc để võng mạc áp lại, laser hay lạnh đông quanh vết rách, ấn độn ngoài củng mạc nếu rách nằm trước xích đạo, ấn độn nội nhãn nếu vết rách nằm sau xích đạo bằng dầu silicon hay khí nở.

+ Laser toàn bộ võng mạc và quanh các vết rách nếu có

- Chất thay thế dịch kính

+ Nước: được chỉ định trong trường hợp sau khi CDK, buồng dịch kính sạch, trong suốt, không còn cặn máu và phẫu thuật không có biến chứng rách võng mạc

+ Không khí: được chỉ định trong trường hợp sau khi cắt dịch kính, buồng dịch kính còn cặn máu loãng, phẫu thuật không có biến chứng rách võng mạc.

+ Khí nở (SF6, C3F8): được chỉ định trong trường hợp phẫu thuật có biến chứng rách võng mạc, hay mắt có bong võng mạc có rách, hay sau khi CDK, một số điểm tân mạch còn rỉ máu.

+ Dầu silcon được chỉ định phẫu thuật có biến chứng nhiều vết rách võng mạc, hay mắt có chảy máu trong phẫu thuật nặng, cản trở laser võng mạc.

- Phẫu thuật thể thủy tinh

Phẫu thuật phaco đặt thể thủy tinh nhân tạo trong các trường hợp đục thể thủy tinh.

- Kết thúc phẫu thuật: Kiểm tra tình trạng võng mạc, nhãn áp... Đóng các đường rạch và kết thúc phẫu thuật.

2.2.5.7. Điều trị sau phẫu thuật

- Người bệnh được khám và thay băng hàng ngày trong quá trình nằm viện.
- Người bệnh nếu có sử dụng khí nở hay dầu silicon đều được hướng dẫn nằm úp, mặt song song với mặt đất.

* Điều trị chống viêm chống nhiễm trùng

- Uống kháng sinh toàn thân trong vòng 7- 10 ngày (Augmentin 625mg hoặc Zinnat 250mg- 3 viên/ ngày)
- Thuốc tra mắt: tra dung dịch Maxitrol x 4 lần /1 ngày kết hợp tra dung dịch Cravit(hoặc Vigamox) x 4 lần /1 ngày.

Người bệnh được theo dõi hàng ngày trong quá trình nằm viện, khi ra viện được hẹn khám lại sau 1 đến 2 tuần, sau 1 tháng, 2 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng. Mỗi lần tái khám tất cả các người bệnh đều được kiểm tra, đánh giá các chỉ tiêu đã được đặt ra trong nghiên cứu, phát hiện xử lý các biến chứng kịp thời nếu có xảy ra.

* Điều trị biến chứng

- Tăng nhãn áp
- + Điều trị bằng thuốc: tra mắt bằng dung dịch timolol 0.5% x2 lần/1 ngày, thuốc uống Acetazolamide 0.25g x 2 viên /1 ngày.
- + Phẫu thuật: Nhãn áp không điều chỉnh với thuốc, tùy nguyên nhân có thể phẫu thuật tháo bớt khí nội nhãn hay dầu silicon hay cắt bè.

- Đục thể thủy tinh

Phẫu thuật thể thủy tinh phối hợp đặt thể thủy tinh nhân tạo sớm vào cuối tháng thứ nhất sau phẫu thuật nếu thể thủy tinh đục nhiều cản trở khám xét và là nguyên nhân gây cản trở phục hồi thị lực sớm.

- Fibrin tiền phòng và dịch kính

Tra maxitrol 6 lần/1 ngày. Tiêm cạnh nhãn cầu 1/2 ml dung dịch Triamcinolone (tương đương 40 mg)

- Phù giác mạc, chợt biểu mô giác mạc

Đeo kính tiếp xúc. Tra mắt dung dịch sanlein x 4 lần / ngày tăng cường dinh dưỡng giác mạc.

- Xuất huyết dịch kính tái phát

Dịch kính xuất huyết tái phát kéo dài hơn 1 tháng hoặc xuất huyết dày đặc, tiên lượng máu khó tiêu tiêm Bevacizumab 1,25mg/0,05ml nội nhãn theo dõi nếu máu không tiêu hết sau hai tuần sẽ cắt dịch kính loại trừ máu dịch kính và xử lý các tổn thương phối hợp khác

- Bong võng mạc

Phẫu thuật bong võng mạc.

- Tân mạch mông mắt và glôcôm tân mạch

Tiêm Bevacizumab 1,25mg/0,05ml một lần cùng với điều trị hạ nhãn áp bằng thuốc các loại, phẫu thuật glôcôm nếu nhãn áp không điều chỉnh. Sau khi hết tân mạch sẽ khám và điều trị quang đông võng mạc tùy theo kết quả mạch ký huỳnh quang.

- Phù hoàng điểm sau phẫu thuật

+ Phù hoàng điểm do có màng co kéo trong các trường hợp màng trước võng mạc hoặc bong võng mạc co kéo có chỉ định phẫu thuật

+ Phù hoàng điểm không do màng co kéo theo dõi sau mổ 1 tháng. Nếu vẫn tồn tại phù hoàng điểm thì điều trị bằng tiêm tiếp Bevacizumab 1,25mg/0,05ml với qui trình bệnh nhân sau tiêm mũi 1 sẽ được khám lại theo dõi sau 1 tháng để tiêm tiếp mũi 2. Mũi tiêm thứ 3 được tiêm sau mũi hai 1 tháng, sau đó nếu bệnh nhân cần thiết sẽ tiêm tiếp vào những tháng tiếp theo, số lần tiêm nhiều nhất là 12 mũi, ít nhất là 3 lần [69].

2.2.6. Chỉ tiêu đánh giá

2.2.6.1. Đánh giá đặc điểm của người bệnh

❖ Đặc điểm toàn thân

- Tuổi trung bình. Nhóm tuổi chia 2 nhóm ≤ 64 tuổi, > 64 tuổi.
- Giới tính: nam, nữ.
- Típ đái tháo đường: típ 1, típ 2
- Thời gian bị đái tháo đường: Thời gian bị đái tháo đường trung bình tính theo năm. Chia nhóm bị bệnh ĐTĐ: < 15 năm và ≥ 15 năm.
- Điều trị đái tháo đường: ổn định, không ổn định
- Đã dùng insulin- chưa dùng insulin điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường
- Tăng huyết áp kèm theo: có, không
- Bệnh thận kèm theo: có, không

❖ Đặc điểm tại mắt

- Thời gian mắc bệnh võng mạc đái tháo đường
- Điều trị laser võng mạc trước nghiên cứu: đầy đủ, chưa đầy đủ, không điều trị
- Thị lực: trung bình theo logMar, phân chia nhóm thị lực (tốt, khá, kém)
- Nhãn áp: bình thường- cao
- Chẩn đoán: xuất huyết dịch kính (bao gồm xuất huyết dịch kính đơn thuần và xuất huyết dịch kính kèm màng tăng sinh xơ võng mạc), xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc
- Bong dịch kính sau: chưa bong, bong không hoàn toàn, bong hoàn toàn
- Màng xơ mạch: có, không có
- Thể thủy tinh: chưa đục, đục mức độ nặng- vừa- nhẹ, đã mổ thể thủy tinh

2.2.6.2.Đánh giá kết quả điều trị

❖ Đánh giá sau tiêm nội nhãn

- Thời gian tiêm trước phẫu thuật
- Thị lực trung bình theo logMar
- Nhãn áp
- Biến chứng:
 - + Biến chứng tại mắt (bao gồm cả biến chứng do thuốc và kỹ thuật tiêm): bong võng mạc co kéo, thiếu máu hoàng điểm, viêm nội nhãn, tổn hại tế bào nội mô, xuất huyết, tăng nhãn áp, đục thể thủy tinh do chạm [20],[37].
 - + Biến chứng toàn thân: nghẽn mạch, nhồi máu cơ tim, tăng huyết áp, đột quỵ, tử vong

❖ Đánh giá phẫu thuật

➤ Chỉ định phẫu thuật

- Xuất huyết dịch kính: độ 0,1,2,3
- Màng xơ mạch
- Bong võng mạc co kéo ± vết rách

➤ Đánh giá trong phẫu thuật

- Kỹ thuật mổ: tách lớp, phân đoạn, nguyên khối (en-bloc), phối hợp
- Chất thay thế dịch kính: nước, không khí, khí nở (SF6, C3F8), dầu Silicon
- Phẫu thuật thể thủy tinh
- Biến chứng trong phẫu thuật: xuất huyết, đục thể thủy tinh, rách võng mạc, bong võng mạc và các biến chứng khác

➤ Đánh giá sau phẫu thuật

- Đánh giá kết quả thị lực
- Các kết quả thị lực được đánh giá vào các thời điểm phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng
- + Kết quả thị lực trung bình tính theo logMar

Thị lực được đo theo bảng Snellen sau đó sẽ được quy đổi ra hệ thị lực logMar [97], [98], [99], [100].

+ Nhóm thị lực

.Nhóm thị lực kém: thị lực $\leq 20/400$ (bao gồm các mức thị lực \leq đếm ngón tay (ĐNT) 1m, ĐNT 2m, ĐNT 3m, 20/400)

.Nhóm thị lực khá: thị lực từ 20/200 đến 20/80 (bao gồm các mức thị lực 20/200, 20/160, 20/125, 20/100, 20/80).

.Nhóm thị lực tốt: thị lực từ 20/63 trở lên (bao gồm các mức thị lực 20/63, 20/50, 20/40, 20/32, 20/25, 20/20...)[101]

+ Tăng thị lực

Tăng thị lực sau điều trị: thị lực trong lần đánh giá sau tăng ít nhất 1 hàng so lần đánh giá trước điều trị. Trong trường hợp thị lực ở mức đếm ngón tay thì tính ĐNT 3m có tăng thị lực so ĐNT 2m và ĐNT 1m, ĐNT 2m có tăng hơn ĐNT 1m (khi quy đổi ra thị lực logMar lần đánh giá sau có trị số thấp hơn lần đánh giá trước)

Không tăng thị lực sau điều trị: thị lực trong lần đánh giá sau giữ nguyên hoặc kém hơn thị lực trước điều trị. Trong trường hợp thị lực đếm ngón tay nếu giữa 2 lần đánh giá thị lực vẫn ở mức \leq ĐNT 1m thì tính là thị lực không tăng.

- Đánh giá kết quả giải phẫu sau mổ

Đánh giá tại các thời điểm sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng

+ Thành công

Môi trường trong hoàn toàn soi rõ các thành phần của đáy mắt không còn tân mạch và màng xơ trên võng mạc, đĩa thị, võng mạc áp, tân mạch võng mạc không tiến triển thêm.

+ Thất bại

Dịch kính đục nhiều che lấp võng mạc trung tâm hay toàn bộ võng mạc, đáy mắt không soi được hoặc bong võng mạc, còn tồn tại các co kéo dịch kính võng mạc, tân mạch tiếp tục tiến triển, glôcôm tân mạch.

- Biến chứng sau mổ:

Biến chứng xuất huyết dịch kính tái phát(sớm- muộn), viêm màng bồ đào, viêm nội nhãn, đục thể thủy tinh, bong võng mạc, teo nhãn cầu, bỏ nhãn cầu và các biến chứng khác.

❖ Điều trị bổ sung

➤ Tiêm bổ sung

Chỉ định tiêm bổ sung

- Xuất huyết dịch kính tái phát

Dịch kính xuất huyết tái phát kéo dài hơn 1 tháng hoặc xuất huyết dày đặc, tiên lượng máu khó tiêu tiêm Bevacizumab 1,25mg/0,05ml nội nhãn theo dõi nếu máu không tiêu hết sau hai tuần sẽ cắt dịch kính loại trừ máu dịch kính và xử lý các tổn thương phối hợp khác

- Tân mạch mỏng mắt và glôcôm tân mạch

Tiêm Bevacizumab 1,25mg/0,05ml một lần cùng với điều trị hạ nhãn áp bằng thuốc các loại, phẫu thuật glôcôm nếu nhãn áp không điều chỉnh. Sau khi hết tân mạch sẽ khám và điều trị quang đông võng mạc tùy theo kết quả mạch ký huỳnh quang.

- Phù hoàng điểm sau phẫu thuật

Điều trị bằng tiêm tiếp Bevacizumab 1,25mg/0,05ml với qui trình bệnh nhân sau tiêm mũi 1 sẽ được khám lại theo dõi sau 1 tháng để tiêm tiếp mũi 2. Mũi tiêm thứ ba được tiêm sau mũi hai 1 tháng, sau đó nếu bệnh nhân cần thiết sẽ tiêm tiếp vào những tháng tiếp theo, số lần tiêm nhiều nhất là 12 mũi, ít nhất là 3 lần [69].

➤ **Phẫu thuật bổ sung**

Bong võng mạc tái phát, xuất huyết dịch kính tái phát sau tiêm Avastin nội nhãn bổ sung 1-2 tuần máu vẫn không tiêu (xuất huyết dịch kính độ II, III), màng trước võng mạc, cắt bè, phẫu thuật thể thủy tinh....

❖ **Đánh giá chung**

Đánh giá kết quả dựa vào kết quả thị lực, kết quả giải phẫu.

* **Phẫu thuật thành công**

- Kết quả giải phẫu: lấy hết máu trong buồng dịch kính, bóc hết màng hyaloids sau, loại bỏ màng tăng sinh xơ mạch và co kéo.

- Thị lực tại thời điểm khám có tăng so với thị lực trước điều trị

* **Phẫu thuật thất bại:** khi thiếu một trong 2 tiêu chí hoặc cả 2 tiêu chí về thị lực và giải phẫu nêu trên.

2.2.5.3. **Đánh giá yếu tố liên quan đến kết quả điều trị**

❖ **Các yếu tố toàn thân liên quan đến kết quả điều trị**

Liên quan các đặc điểm: tuổi, giới, thời gian bị đái tháo đường, tình trạng điều trị đái tháo đường, dùng insulin, tăng huyết áp, bệnh thận với tỷ lệ tăng thị lực thời điểm 24 tháng sau mổ so trước điều trị, kết quả giải phẫu tại thời điểm sau mổ 24 tháng.

❖ **Liên quan yếu tố tại mắt với kết quả điều trị**

* **Chẩn đoán**

- Liên quan chẩn đoán và tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị.

- Liên quan chẩn đoán và nhóm thị lực ở tất cả các thời điểm trước điều trị, sau tiêm, sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng.

- Liên quan chẩn đoán và kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng.

* **Biến chứng**

- **Biến chứng trong mổ**

+ Liên quan màng xơ mạch với biến chứng trong mổ

+ Liên quan biến chứng trong mổ với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị.

+ Liên quan biến chứng trong mổ với nhóm thị lực sau mổ 24 tháng

+ Liên quan biến chứng trong mổ với kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng

- Biến chứng sau mổ

+ Liên quan biến chứng sau mổ với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị.

+ Liên quan biến chứng sau mổ với nhóm thị lực sau mổ 24 tháng

+ Liên quan biến chứng sau mổ với kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng

+ Liên quan phù hoàng điểm sau mổ với tăng thị lực sau mổ 24 tháng

*** Liên quan điều trị bổ sung**

- Tiêm bổ sung

+ Liên quan tiêm bổ sung với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị.

+ Liên quan tiêm bổ sung với nhóm thị lực sau mổ 24 tháng.

+ Liên quan tiêm bổ sung với kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng.

- Phẫu thuật bổ sung

+ Liên quan phẫu thuật bổ sung với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị.

+ Liên quan phẫu thuật bổ sung với nhóm thị lực sau mổ 24 tháng.

+ Liên quan phẫu thuật bổ sung với kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng.

2.2.7. Xử lý số liệu:

Số liệu được xử lý với sự trợ giúp của phần mềm thống kê SPSS 18.0. Kiểm định kết quả nghiên cứu bằng thuật toán T- student và khi bình phương, test Phi.

2.2.8. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả nghiên cứu đều được sự cho phép của Bộ Y tế, Hội đồng đạo đức của Bệnh viện. Các thuốc được cấp phép lưu hành. Bệnh nhân được giải thích rõ tất cả công việc những nguy cơ của phương pháp nghiên cứu và của dùng thuốc. Bệnh nhân chấp nhận tình nguyện nghiên cứu và có thể ra khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào và không cần giải thích.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NGƯỜI BỆNH TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

Tổng số mắt nghiên cứu là 68 mắt. Trong nghiên cứu này coi mỗi mắt là của 1 người bệnh độc lập về đặc điểm toàn thân và tại mắt nên tính tổng số người bệnh là 68.

3.1.1. Đặc điểm toàn thân

- Tuổi trung bình của người bệnh trong nhóm nghiên cứu là: $57,3 \pm 8,4$. Tuổi thấp nhất 29, cao nhất 77.

- Nhóm tuổi:

+ Dưới 64 tuổi: 56 người bệnh (82,4%) trong đó chủ yếu từ 30 đến 64 tuổi: 54 người bệnh (79,4%)

+ Trên 64 tuổi: 12 người bệnh (17,6%)

- Giới: Nam: 40 người bệnh (58,8%). Nữ: 28 người bệnh (41,2%).

- Típ đái tháo đường: Típ 1: 2 người bệnh (2,9%). Típ 2: 66 người bệnh (97,1%)

- Thời gian bị đái tháo đường trung bình $12,2 \pm 6,8$ (năm). Người bệnh bị đái tháo đường lâu năm nhất là 28 năm nhưng cũng có trường hợp đi khám bệnh mắt mới phát hiện ra đái tháo đường. Số ca mắc bệnh dưới 15 năm chiếm tỷ lệ 60,3%, số ca mắc bệnh từ 15 năm trở lên là 39,7%

- Điều trị đái tháo đường không ổn định 97,1%, tỷ lệ dùng insulin là 75%.

- Tăng huyết áp: Số người bệnh bị tăng huyết áp là 57 (83,8%), không tăng huyết áp là 11 (16,2%).

- Bệnh thận: Số người bệnh bị tổn thương thận là 20 (29,4%), không tổn thương thận là 48 (70,6%).

3.1.2. Đặc điểm tại mắt

3.1.2.1. Các đặc điểm liên quan tổn thương

- Thời gian mắc bệnh võng mạc đái tháo đường: Thời gian trung bình bị bệnh võng mạc đái tháo đường: $9,4 \pm 11,7$ tháng

-Điều trị trước nghiên cứu: 57 mắt (83,8%) không điều trị, 11 mắt (16,2%) điều trị laser

3.1.2.2. Tổn thương thực thể

* Đặc điểm thị lực:

Thị lực trung bình $1,52 \pm 0,34$ (logMar)(ĐNT 2m). Chủ yếu thị lực ở nhóm kém ($\leq 20/400$) 58 mắt (85,3%), số còn lại ở nhóm khá (20/200-20/80) 10 mắt với tỷ lệ 14,7%. Không có mắt nào có thị lực trước mổ thuộc nhóm tốt ($\geq 20/63$).

* **Đặc điểm nhãn áp:** Nhãn áp 100% bệnh nhân nhãn áp bình thường.

* Đặc điểm chẩn đoán

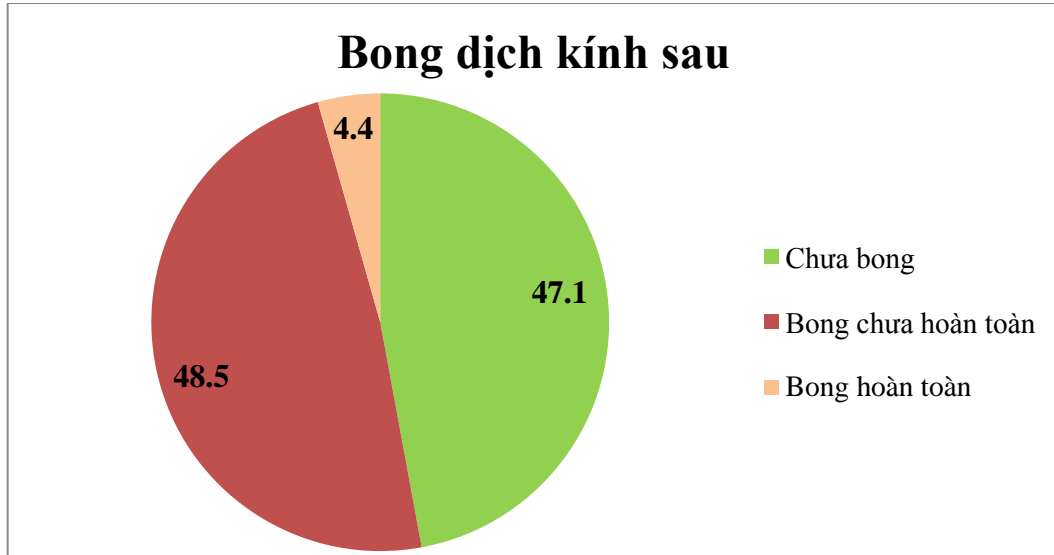
Bảng 3.1: Đặc điểm chẩn đoán

Phân loại bệnh	Độ xuất huyết dịch kính			Tổng
	Độ I	Độ II	Độ III	
XHDK	3(4,4%)	19(27,9%)	31(45,6%)	53(77,9%)
XHDK-BVM	6(8,8%)	5(7,4%)	4(5,9%)	15(22,1%)
Tổng	9 (13,2%)	24 (35,3%)	35 (51,5%)	68 (100%)

Trong 68 mắt nghiên cứu có 100% số mắt có chẩn đoán xuất huyết dịch kính trước điều trị. Có 53 mắt (77,9%) chẩn đoán xuất huyết dịch kính đơn thuần, 15 mắt có xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo. Xuất huyết dịch kính cả 3 mức độ I, II, III lần lượt là 9 (13,2%), 24 (35,3%), 35 (51,5%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (test Phi). (Bảng 3.1).

*** Đặc điểm bong dịch kính sau**

- Bong dịch kính sau hoàn toàn 3 mắt (4,4%). Bong chưa hoàn toàn ở 33 mắt (48,5%). Tỷ lệ chưa bong dịch kính sau 32 mắt (47,1%). (Biểu đồ 3.1)



Biểu đồ 3.1. Đặc điểm bong dịch kính sau

- Chẩn đoán và bong dịch kính

Bảng 3.2. Chẩn đoán và bong dịch kính

Chẩn đoán	Bong dịch kính sau		Tổng
	Không	Có	
XHDK	29 (54,7%)	24 (45,3%)	53 (100%)
XHDK- BVM	3 (20%)	12 (80%)	15 (100%)

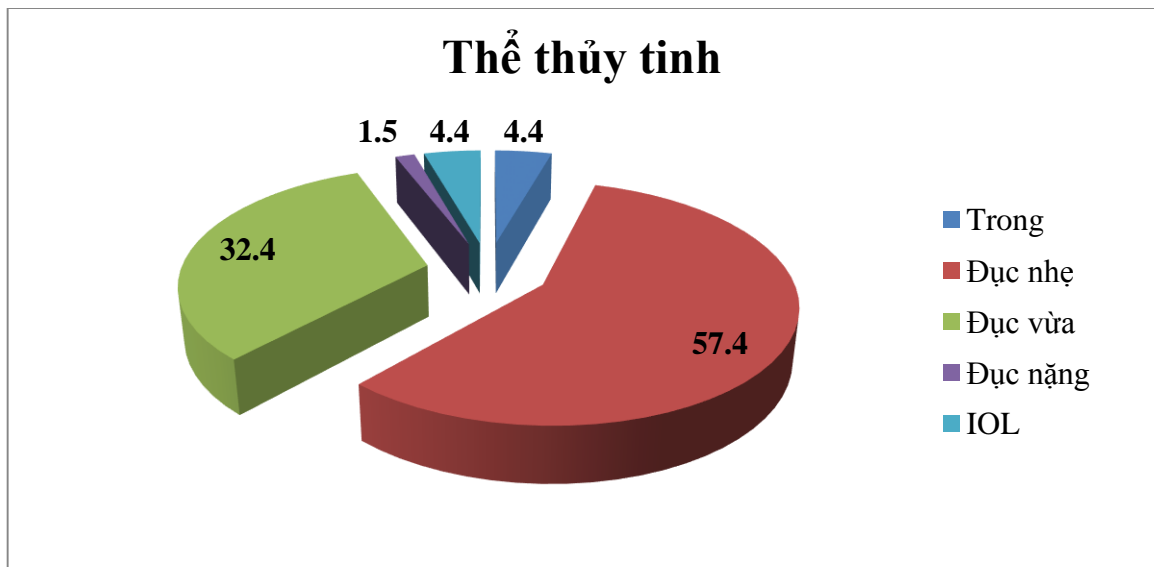
Như vậy tỷ lệ bong dịch kính sau ở mắt xuất huyết dịch kính (45,3%) khác biệt có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ này ở mắt xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo (80%) với $p < 0,05$ (test Phi). (Bảng 3.2)

*** Đặc điểm màng xơ mạch**

Tồn thương màng xơ mạch gặp ở 32 mắt (47,1%), không có màng xơ mạch ở 36 mắt (52,9%).

*** Đặc điểm thể thủy tinh**

Đa số mắt nghiên cứu có đục thể thủy tinh (62 mắt 91,2%) trước phẫu thuật, chỉ có 3 mắt chưa có đục thể thủy tinh, có 3 mắt đã được phẫu thuật thể thủy tinh, đặt thể thủy tinh nhân tạo. Số mắt đục vừa và nặng chiếm 23 mắt (33,9%). Còn lại 39 mắt có đục thể thủy tinh mức độ nhẹ (57,4%). (Biểu đồ 3.2).



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm thể thủy tinh

3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.2.1. Đánh giá sau tiêm nội nhãn

* Thời gian tiêm trước phẫu thuật: sau tiêm thuốc nội nhãn 5-14 ngày người bệnh sẽ được phẫu thuật. Có 20 mắt tiêm trước phẫu thuật 10-14 ngày (29,4%)

* Thị lực trung bình sau tiêm là $1,5 \pm 0.39$ (logMar) (khoảng ĐNT 2m)

* Nhãn áp: 100% nhãn áp bình thường

*Biến chứng: 66 mắt (97,1%) không có biến chứng chỉ 2 mắt (2,9%) có xuất huyết kết mạc. Không có biến chứng toàn thân.

3.2.2. Đánh giá phẫu thuật

3.2.2.1. Chỉ định phẫu thuật

- Có 53 mắt (77,9%) xuất huyết dịch kính đơn thuần với độ xuất huyết từ độ I,II, III, trong đó có 18 ca có màng tăng sinh xơ mạch kèm theo. Xuất huyết dịch kính độ 1 có 3 mắt đều kèm theo màng tăng sinh xơ. 19 mắt xuất huyết dịch kính độ 2 có 5 mắt kèm tăng sinh xơ mạch. 31 mắt xuất huyết dịch kính độ 3 có 10 mắt kèm tăng sinh xơ mạch.

- Có 15 mắt (22,1%) xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo.

3.2.2.2. Đánh giá trong phẫu thuật

* **Kỹ thuật mổ:** 62 mắt (91,2%) mổ kỹ thuật En-bloc, 6 mắt (8,8%) mổ kỹ thuật kết hợp

* **Chất thay thế:** Thay thế dịch kính sau cắt dịch kính

Bảng 3.3. Chất thay thế dịch kính

STT	Chất thay dịch kính sau PT	Số mắt	Tỷ lệ%
1	Thay bằng nước muối 0,9%	42	61,7
2	Thay bằng không khí	11	16,2
3	Khí nở (C3F8, SF6)	11	16,2
4	Dầu silicon	4	5,9

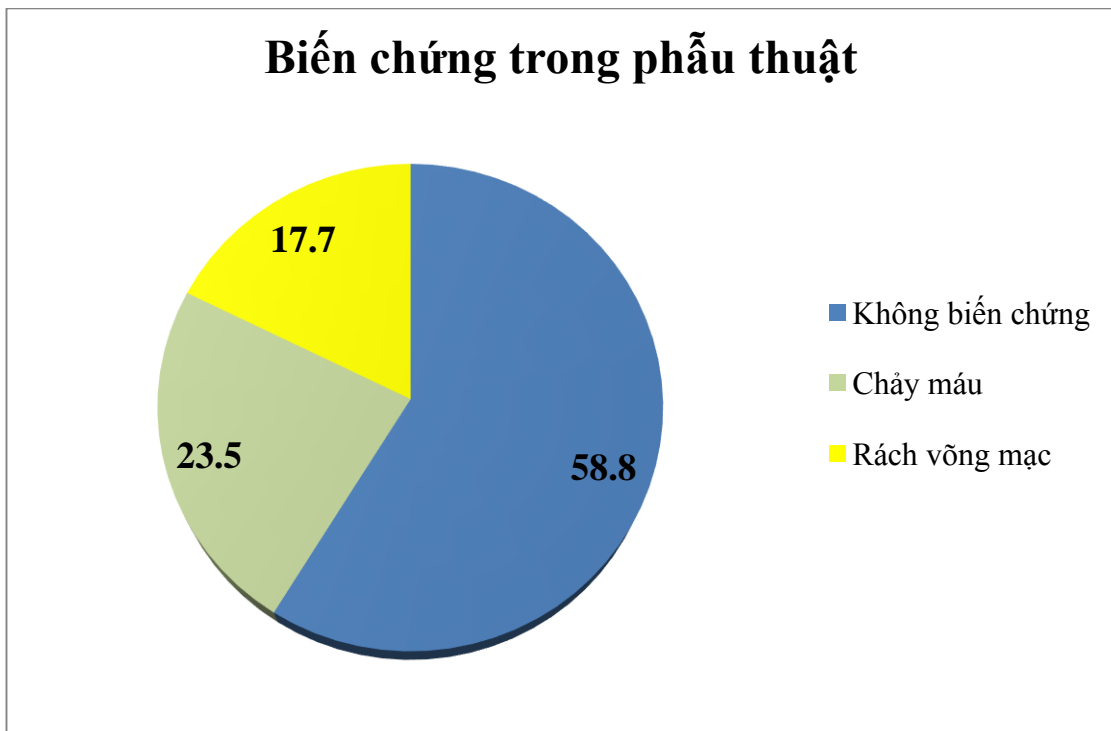
Quá trình phẫu thuật đa số dịch kính được thay thế bằng nước 42 mắt (61,7%). Thay thế bằng không khí ở 11 mắt (16,2%), bằng gaz ở 11 mắt (16,2%) và có 4 mắt phải bơm dầu silicon đây là những trường hợp có tăng sinh nhiều độn thông thường võng mạc chưa áp được (Bảng 3.3).

* **Phẫu thuật thể thủy tinh**

Số mắt có chỉ định phẫu thuật thể thủy tinh phối hợp ở 58 mắt (85,3%). Sau phẫu thuật kết quả tốt, thể thủy tinh nhân tạo cân. Còn lại 7 mắt (10,3%) bao gồm 3 mắt chưa đục thể thủy tinh trước phẫu thuật và 4 mắt trên người bệnh tương đối trẻ có đục nhẹ không phẫu thuật phối hợp, sau phẫu thuật đều có đục nhẹ thể thủy tinh. 3 mắt chưa có đục thể thủy tinh trước phẫu thuật sau phẫu thuật đều đục thể thủy tinh.

* **Biến chứng trong phẫu thuật**

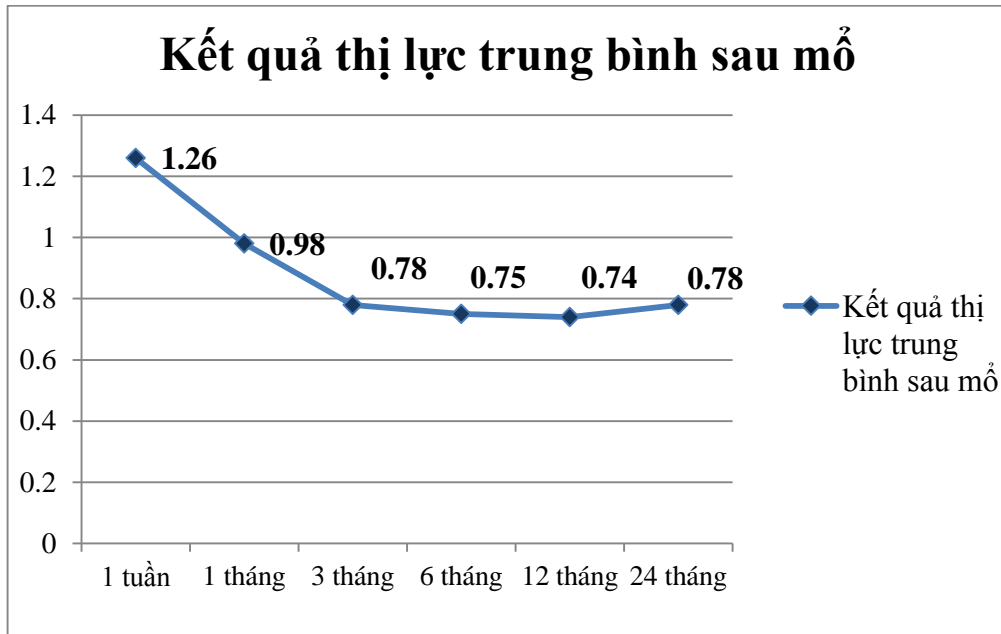
Tổng số có 40 mắt không gặp biến chứng trong lúc phẫu thuật (58,8%). Như vậy biến chứng chính của thời điểm phẫu thuật là chảy máu và rách võng mạc, chảy máu gặp khá cao, có thể chảy máu do rách võng mạc với mức độ khác nhau. Chảy máu không do rách võng mạc ở 16 mắt (23,5%), rách võng mạc xuất hiện 12 mắt (17,7%), (Biểu đồ 3.3).



Biểu đồ 3.3. Biến chứng trong phẫu thuật

3.2.2.3. *Đánh giá sau phẫu thuật*

* Kết quả thị lực



Biểu đồ 3.4. Kết quả thị lực trung bình sau mổ

- Kết quả thị lực trung bình sau mổ tính theo hệ thị lực logMar. Khi kết quả thị lực logMar càng nhỏ thì thị lực người bệnh càng cao, mắt nhìn tốt hơn. Sau mổ 1 tuần thị lực trung bình là $1,26 \pm 0,42$, sau 1 tháng thị lực trung bình là $0,98 \pm 0,52$, sau 3 tháng là $0,78 \pm 0,51$. Thị lực trung bình sau mổ 6 tháng thấp nhất $0,75 \pm 0,52$ đồng nghĩa người bệnh nhìn rõ nhất vào thời điểm này. Đến tháng thứ 12 số lượng mắt theo dõi còn 67 mắt, thị lực logMar trung bình là $0,74 \pm 0,53$. Tháng thứ 24 sau mổ theo dõi 66 mắt, thị lực trung bình là $0,78 \pm 0,53$. Thị lực sau mổ 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$ (test T). Thị lực tương đối ổn định từ tháng thứ 3 sau mổ trở đi. (Biểu đồ 3.4).

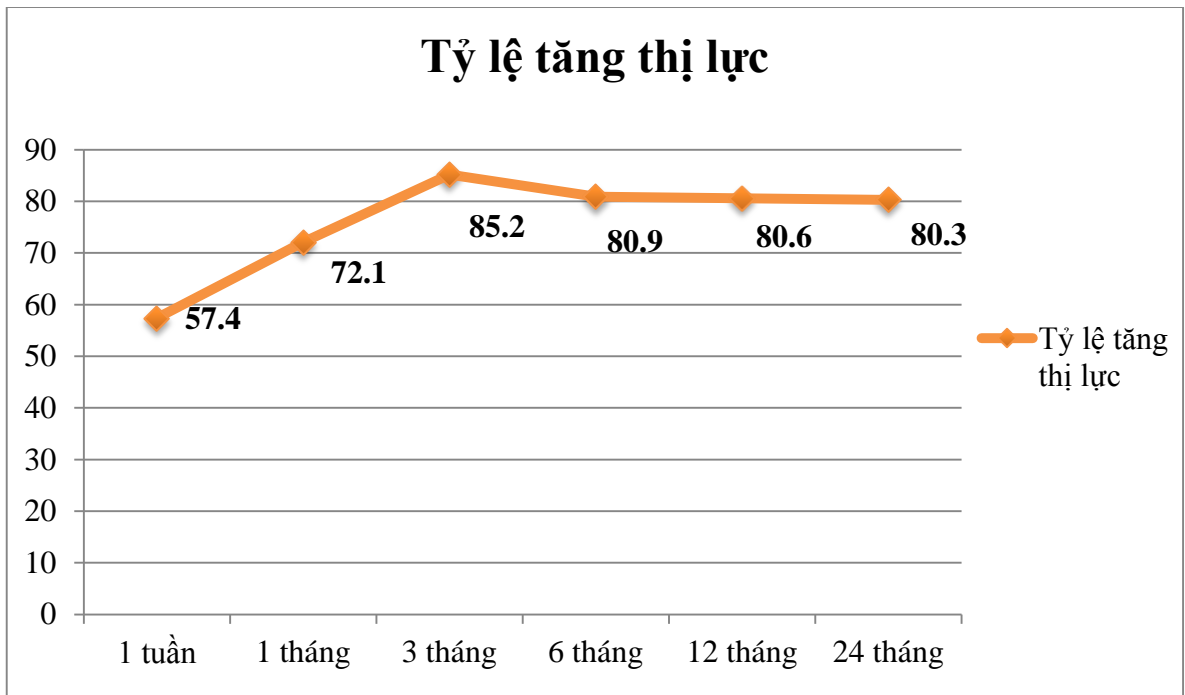
- Thị lực chia ra 3 nhóm: nhóm thị lực tốt khi thị lực $\geq 20/63$, nhóm thị lực khá khi thị lực từ 20/200 đến thị lực 20/80, nhóm thị lực kém khi $\leq 20/400$. Nhìn chung thị lực ban đầu của nhóm nghiên cứu rất thấp có đến 85,3% (58 mắt) là thị lực kém. Thị lực chưa cải thiện sau tiêm avastin. Sau

phẫu thuật 1 tuần đã có 4 mắt (5,9%) có thị lực tốt, còn đa số thị lực còn trong mức thị lực kém 42 mắt (61,8%). Sau phẫu thuật 1 tháng tỷ lệ thị lực tốt tăng lên ở 13 mắt (19,1%) sau 3 tháng là 31 mắt (45,6%), sau 6 tháng là 34 mắt (50%). Sau 12 tháng số mắt có thị lực tốt là 30/67 (44,8%). Và sau 2 năm là 31/66 (47%). Nhóm có thị lực khá cũng thay đổi theo hướng cải thiện hơn kể từ thời điểm trước phẫu thuật sau phẫu thuật và theo dõi lâu dài. Nhóm thị lực kém giảm rõ rệt từ thời điểm sau phẫu thuật cho đến thời điểm 3 tháng (lực kém nằm ở mức 1/4 số bệnh nhân phẫu thuật). Tỷ lệ nhóm thị lực kém từ tháng thứ 3 cho đến 2 năm không có sự thay đổi. (Bảng 3.4).

Bảng 3.4. Đánh giá thị lực theo nhóm thị lực vào các thời điểm

Thời điểm		Mức thị lực	Thị lực tốt	Thị lực khá	Thị lực kém	Tổng số
Thị lực ban đầu	Mắt (tỷ lệ%)		0 (0%)	10 (14,7%)	58 (85,3%)	68 (100%)
Sau tiêm trước mổ	Mắt (tỷ lệ%)		0 (0%)	12 (17,6%)	56 (82,4%)	68 (100%)
Sau mổ 1 tuần	Mắt (tỷ lệ%)		4 (5,9%)	22 (32,4%)	42 (61,8%)	68 (100%)
Sau mổ 1 tháng	Mắt (tỷ lệ%)		13 (19,1%)	29 (42,6%)	26 (38,2%)	68 (100%)
Sau mổ 3 tháng	Mắt (tỷ lệ%)		31 (45,6%)	19 (27,9%)	18 (26,5%)	68 (100%)
Sau mổ 6 tháng	Mắt (tỷ lệ%)		34 (50%)	17 (25%)	17 (25%)	68 (100%)
Sau mổ 12 tháng	Mắt (tỷ lệ%)		30 (44,8%)	21 (31,3%)	16 (23,9%)	67 (100%)
Sau mổ 24 tháng	Mắt (tỷ lệ%)		31 (47%)	18 (27,3%)	17 (25,7%)	66 (100%)

- Tỷ lệ tăng thị lực sau mổ



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ tăng thị lực sau mổ

Tỷ lệ tăng thị lực sau mổ so trước điều trị tại các thời điểm 1 tuần là 57,4%, sau 1 tháng là 72,1%, sau 3 tháng là 85,2%, sau 6 tháng là 80,9%, sau 12 tháng là 80,6%, sau 24 tháng là 80,3% (Biểu đồ 3.5).

Thị lực thuộc nhóm khá và tốt trong số mắt tăng thị lực sau mổ so trước điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm khá và tốt trong số mắt không tăng thị lực $p < 0,001$ (test Phi). (Bảng 3.5)

Bảng 3.5. Đánh giá tăng thị lực sau mổ so trước điều trị theo nhóm thị lực tại các thời điểm

Tăng thị lực sau mổ so trước điều trị		Nhóm thị lực		P
		Khá- Tốt	Kém	
1 tuần	Có	24 (61,5%)	15 (38,5%)	p< 0,001 (test Phi)
	Không	2 (6,9%)	27 (93,1%)	
1 tháng	Có	40 (81,6%)	9 (18,4%)	p< 0,001 (test Phi)
	Không	2 (10,5%)	17 (89,5%)	
3 tháng	Có	49 (84,5%)	9 (15,5%)	p< 0,001 (test Phi)
	Không	1 (10%)	9(90%)	
6 tháng	Có	51 (92,7%)	4 (7,3%)	
	Không	0 (0%)	13 (100%)	
12 tháng	Có	50 (92,6%)	4 (7,4%)	p< 0,001 (test Phi)
	Không	1 (7,7%)	12 (92,3%)	
24 tháng	Có	48 (90,6%)	5 (9,4%)	p< 0,001 (test Phi)
	Không	1 7,7%)	12 (92,3%)	

*** Kết quả giải phẫu:**

Kết quả giải phẫu thành công sau phẫu thuật 24 tháng là 80,3% khá ổn định sau phẫu thuật 1 ,3 ,6 , 12 và 24 tháng sau phẫu thuật. Sự thay đổi giữa các thời điểm sau phẫu thuật là không nhiều và không có ý nghĩa thống kê. (Bảng 3.6)

Bảng 3.6: Kết quả giải phẫu

Thời gian Sau phẫu thuật	Thành công		Thất bại		Tổng số (mắt)
	Số mắt	Tỷ lệ%	Số mắt	Tỷ lệ%	
1 tuần	51	75	17	25	68
1 tháng	55	80,9	13	19,1	68
3 tháng	56	82,4	12	17,6	68
6 tháng	54	79,4	14	20,6	68
12 tháng	51	76,1	16	23,9	67
24 tháng	53	80,3	13	19,7	66

*** Biến chứng sau mổ**

- Biến chứng xuất huyết dịch kính: có 4mắt (5,9%) chảy máu sớm sau phẫu thuật, 4 mắt (5,9%) vừa chảy máu sớm và tiếp tục chảy máu muộn sau phẫu thuật, có 18 mắt (26,5%) có chảy máu muộn. Biến chứng chảy máu sau mổ là 26 mắt chiếm tỷ lệ 38,2%.

- Biến chứng bong võng mạc gặp ở 3 mắt (4,4%).

- Biến chứng glôcôm tân mạch là 3 mắt (4,4%).

- Biến chứng khác: màng trước võng mạc 4 mắt (6%), bong hắc mạc 1 mắt (1,5%), đục thể thủy tinh 2 mắt (3%), glôcôm 1 mắt (1,5%).

Một mắt có thể có nhiều biến chứng, các biến chứng thường kết hợp trên mắt nặng, và biến chứng này thường kéo theo biến chứng kia vì dụ xuất huyết nhiều không tiêu thường hay dẫn đến glôcôm tân mạch, bong võng mạc...vv.

- Sau phẫu thuật phát hiện có 44 mắt có phù hoàng điểm (64,7%). Trong đó phù khu trú ở 6 mắt (8,8%), phù tỏa lan ở 32 mắt (47,1%) và nhóm phù võng mạc có co kéo dịch kính võng mạc ở 6 mắt (8,8%).

3.2.2.4. Điều trị bổ sung

* Tiêm bổ sung Bevacizumab 1,25mg/ 0,05ml sau phẫu thuật

Sau phẫu thuật sẽ được tiêm tiếp Bevacizumab trong các trường hợp: xuất huyết dịch kính nghi do tân mạch, glôcôm tân mạch, phù hoàng điểm mà nguyên nhân không phải do co kéo. Tổng số mắt tiêm Bevacizumab sau phẫu thuật là 44bao gồm chủ yếu phù hoàng điểm 32 mắt (72,7%), xuất huyết dịch kính tái phát nghi do tân mạch mới 10 mắt (22,7%). Và có 2 mắt là glôcôm tân mạch (4,6%).

- **Phù hoàng điểm:** 32 mắt phù hoàng điểm sau phẫu thuật, tiêm Bevacizumab 1,25mg/0,05ml hàng tháng cho đến khi phù hết hoàn toàn (tối đa 12 mũi), theo dõi và dừng tiêm nếu tổn thương ổn định sau ba tháng. Trong nhóm phù hoàng điểm thị lực trước tiêm rất thấp 68,7%, thị lực khá là 21,9% và chỉ có 9,4% có thị lực tốt. Sau mũi tiêm cuối cùng thị lực tốt là 46,9%, thị lực khá là 21,9% và chỉ có 31,3% thị lực kém. Nhóm phù hoàng điểm sau cắt dịch kính được đánh giá bằng kết quả OCT cho thấy thể tích hoàng điểm, độ dày hoàng điểm đã giảm đáng kể

- **Xuất huyết dịch kính tái phát:** 10 mắt(22,7%) xuất huyết dịch kính tái phát (xuất huyết dịch kính nặng nghi có tân mạch) tiêm Bevacizumab 1,25m/0,05ml, trong đó có 1 mắt phải mổ. Nhóm xuất huyết tái phát thị lực kém trước tiêm là 50%, sau tiêm và CDK có 70% mắt thị lực khá và tốt.

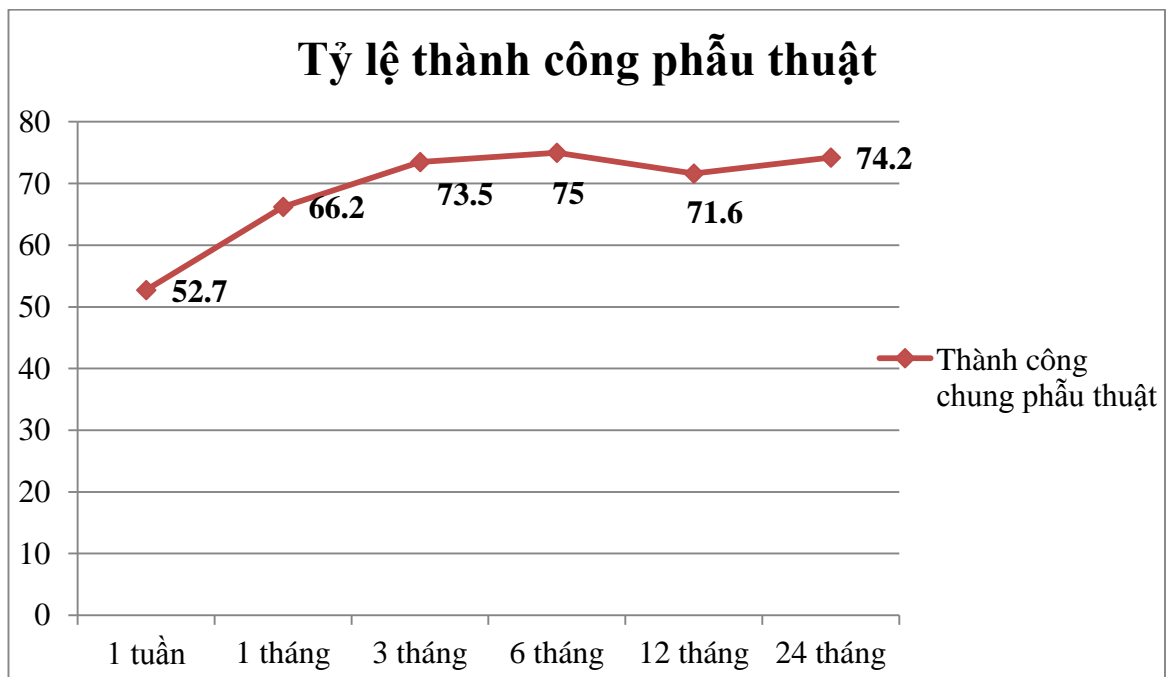
- **Glôcôm tân mạch:** 2 mắt (4,6%)glôcôm tân mạch chỉ tiêm 1 mũi duy nhất. Thị lực trước tiêm của 2 mắt đều kém, sau tiêm không có sự cải thiện đáng kể.

* Phẫu thuật bổ sung

Số mắt chỉ phẫu thuật 1 lần duy nhất là 50 mắt (73,6%). Số mắt cần can thiệp phẫu thuật lần 2 là 10 mắt (14,7%), số mắt can thiệp phẫu thuật lần ba là 6 mắt (8,8%) và số mắt phẫu thuật bổ xung lần bốn là 2 mắt (2,9%). Tổng số phẫu thuật của nhóm là 96 lần (Bảng 3.7).

Bảng 3.7. Số lần phẫu thuật

Số lần phẫu thuật		Số mắt	Tỷ lệ	Ghi chú
Một lần duy nhất		50	73,6%	
Phẫu thuật bổ xung	1 lần	10	14,7%	Số lần phẫu thuật bổ sung là 28 lần
	2 lần	6	8,8%	
	3 lần	2	2,9%	
Tổng số		68	100%	96 lần phẫu thuật

3.2.2.5. Đánh giá chung về kết quả điều trị**Biểu đồ 3.6. Đánh giá chung về kết quả điều trị**

Kết quả điều trị thành công khi có cả sự thành công cả về kết quả giải phẫu và có cải thiện thị lực ở thời điểm đánh giá. Trong biểu đồ 3.6, tỷ lệ thành công của phẫu thuật ở thời điểm sau mổ 1 tuần là 52,7%, 1 tháng là 66,2%, 3 tháng là 73,5%, 6 tháng là 75%, 12 tháng là 71,6%, 24 tháng là 74,2%.

3.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Trong nghiên cứu chúng tôi phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị cuối cùng tại thời điểm theo dõi 24 tháng sau mổ. Tại thời điểm 24 tháng sau mổ chúng tôi theo dõi được 66 mắt.

Kết quả điều trị có rất nhiều yếu tố nhưng để đánh giá cuối cùng chúng tôi xét đến kết quả thị lực và giải phẫu.

3.3.1. Các yếu tố toàn thân liên quan kết quả điều trị

*** Liên quan các yếu tố toàn thân với tăng thị lực**

Tại thời điểm sau mổ 24 tháng, thị lực được đánh giá là tăng hay không tăng so với thời điểm trước điều trị. Giới tính nam hay nữ, nhóm tuổi từ 64 trở xuống và trên 64, có dùng insulin điều trị và không dùng insulin điều trị đái tháo đường đều không có sự khác biệt trong mối liên quan đến tăng thị lực ở thời điểm 24 tháng sau mổ so trước điều trị $p > 0,05$ (test χ^2).

Nhóm thời gian bị đái tháo đường trên 15 năm và dưới 15 năm, điều trị đái tháo đường không ổn định hay ổn định không có sự khác biệt trong mối liên quan đến tăng thị lực ở thời điểm 24 tháng sau mổ so trước điều trị $p > 0,05$ (test Phi). Với các bệnh lý toàn thân khác phối hợp như tăng huyết áp, bệnh thận thì không có mối liên quan đến tăng thị lực ở thời điểm 24 tháng sau mổ so trước điều trị $p > 0,05$ (test Phi). (Bảng 3.8).

Bảng 3.8. Liên quan yếu tố toàn thân với tăng thị lực ở thời điểm 24 tháng sau mổ so trước điều trị

Đặc điểm		Tăng thị lực tháng 24 sau mổ so trước ĐT		P
		Tăng	Không tăng	
Giới	Nam	31 (81,6%)	7 (18,4%)	p> 0,05 Test χ^2
	Nữ	22 (78,6%)	6 (21,4%)	
Tuổi	≤ 64 tuổi	45 (83,3%)	9 (16,7%)	p> 0,05 Test Phi
	> 64 tuổi	8 (66,7%)	4 (33,3%)	
Thời gian ĐTĐ	≥ 15 năm	34 (82,9%)	7 (17,1%)	p> 0,05 Test χ^2
	< 15 năm	19 (76%)	6 (24%)	
Điều trị ĐTĐ	Không ổn định	52 (81,3%)	12 (18,8%)	p> 0,05 Test Phi
	Ổn định	1 (50%)	1 (50%)	
Dùng Insulin	Không dùng	12 (75%)	4 (25%)	p> 0,05 Test χ^2
	Có dùng	41 (82%)	9 (18%)	
Tăng huyết áp	Không	10 (90,9%)	1 (9,1%)	p> 0,05 Test Phi
	Có	43 (78,2%)	12 (21,8%)	
Bệnh thận	Không	37 (78,7%)	10 (21,3%)	p> 0,05 Test Phi
	Có	16 (84,2%)	3 (5,8%)	

*** Liên quan các yếu tố toàn thân với kết quả giải phẫu**

Bảng 3.9. Liên quan yếu tố toàn thân với kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ

Đặc điểm		Kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ		P
		Thành công	Thất bại	
Giới	Nam	31 (81,6%)	7 (18,4%)	p> 0,05 (test χ^2)
	Nữ	22 (78,6%)	6 (21,4%)	
Tuổi	≤ 64 tuổi	45 (83,3%)	9 (16,7%)	p> 0,05 (test Phi)
	> 64 tuổi	8 (66,7%)	4 (33,3%)	
Thời gian ĐTĐ	≥15 năm	19 (76%)	6 (24%)	P> 0,05 (test χ^2)
	< 15 năm	34 (82,9%)	7 (17,1%)	
Điều trị ĐTĐ	Không ổn định	51 (79,7%)	13 (20,3%)	
	Điều trị ổn định	2 (100%)	0 (0%)	
Dùng Insulin	Không dùng	12 (75%)	4 (25%)	p> 0,05 (test Phi)
	Có dùng	41 (82%)	9 (18%)	
Tăng huyết áp	Không	9 (81,8%)	2 (18,2%)	p> 0,05 (test Phi)
	Có	44(80%)	11 (20%)	
Bệnh thận	Không	37 (78,7%)	10 (21,3%)	p> 0,05 (test Phi)
	Có	16 (84,2%)	3 (15,8%)	

Tại thời điểm 24 tháng sau mổ, kết quả giải phẫu được chia ra thành công và thất bại. Giới tính nam hay nữ, nhóm tuổi từ 64 trở xuống và trên 64, nhóm thời gian bị đái tháo đường từ trên 15 năm và dưới 15 năm, có dùng insulin điều trị và không dùng insulin điều trị đái tháo đường đều không có sự khác biệt trong mối liên quan đến kết quả giải phẫu p>0,05 (test χ^2). Đa phần người bệnh điều trị bệnh đái tháo đường không ổn định do vậy không có sự khác biệt trong kết quả giải phẫu. Với các bệnh lý toàn thân khác phối hợp như tăng huyết áp, bệnh thận thì không có mối liên quan với sự thành công của kết quả giải phẫu với p> 0,05 (test Phi)(Bảng 3.9).

3.3.2. Liên quan yếu tố tại mắt với kết quả điều trị

Nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa chẩn đoán ban đầu, biến chứng, điều trị bổ sung với kết quả tăng thị lực và kết quả giải phẫu.

3.3.2.1. Chẩn đoán

Mối liên quan giữa chẩn đoán ban đầu xuất huyết dịch kính, xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc với kết quả tăng thị lực sau mổ, kết quả giải phẫu, nhóm thị lực.

*Liên quan chẩn đoán và tăng thị lực sau mổ

Tại thời điểm lần khám cuối cùng tại tháng thứ 24 sau mổ có 66 mắt, kết quả tăng thị lực so trước điều trị của nhóm xuất huyết dịch kính (82,4%) không khác biệt so nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc (73,3%) với $p=0,44$ (test Phi) (Bảng 3.10)

Bảng 3.10. Liên quan chẩn đoán với tăng thị lực tháng thứ 24 sau mổ so trước điều trị

Chẩn đoán	Tăng thị lực tháng 24 sau mổ so trước điều trị		Tổng
	Không tăng	Tăng	
XHDK	9 (17,6%)	42 (82,4%)	51 (100%)
XHDK- BVM	4 (26,7%)	11 (73,3%)	15 (100%)

* Liên quan chẩn đoán và nhóm thị lực

- Thị lực ban đầu của nhóm mắt xuất huyết dịch kính và xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc chỉ xuất hiện ở nhóm thị lực kém (85,3%) và nhóm thị lực khá (14,7%). Trong số mắt xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc có thị lực khám ban đầu chủ yếu ở nhóm thị lực kém (86,7%). Trong khi mắt xuất huyết dịch kính thị lực khám ban đầu cũng chủ yếu ở nhóm thị lực kém (84,9%) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p= 0,865$ (test Phi). (Bảng 3.11)

Bảng 3.11. Liên quan chẩn đoán với nhóm thị lực khám lần đầu

Chẩn đoán	Nhóm thị lực lần khám đầu		Tổng số
	Nhóm kém ($\leq 20/400$)	Nhóm khá (20/200-20/80)	
Xuất huyết dịch kính	45 (84,9%)	8 (15,1%)	53 (100%)
Xuất huyết dịch kính + BVM	13 (86,7%)	2 (13,3%)	15 (100%)

- Thị lực sau tiêm trước mổ của mắt xuất huyết dịch kính và xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc chỉ xuất hiện ở nhóm thị lực kém (82,4%) và nhóm thị lực khá (17,6%).

Bảng 3.12. Liên quan chẩn đoán với nhóm thị lực sau tiêm

Chẩn đoán	Nhóm thị lực sau tiêm trước mổ		Tổng số
	Nhóm kém ($\leq 20/400$)	Nhóm khá (20/200-20/80)	
Xuất huyết dịch kính	43 (81,1%)	10 (18,9%)	53 (100%)
Xuất huyết dịch kính + BVM	13 (86,7%)	2 (13,3%)	15 (100%)

Trong số mắt xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc có thị lực chủ yếu ở nhóm thị lực kém (86,7%). Trong khi mắt xuất huyết dịch kính thị lực khám ban đầu cũng chủ yếu ở nhóm thị lực kém (81,1%) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (test Phi). (Bảng 3.12)

- Nhóm thị lực sau phẫu thuật

Bảng 3.13. Liên quan chẩn đoán và nhóm thị lực tại các thời điểm theo dõi sau mổ

Thời gian	Chẩn đoán	Nhóm thị lực			P (Test) (n)
		Kém ($\leq 20/400$)	Khá [20/200- 20/80]	Tốt ($\geq 20/63$)	
Sau mổ 1 tuần	XHDK	28 (52,8%)	21 (39,6%)	4 (7,5%)	
	XHDK-BVM	14 (93,3%)	1 (6,7%)	0 (0%)	
Sau mổ 1 tháng	XHDK	16 (30,2%)	25 (47,2%)	12 (22,6%)	p< 0,05 (test Phi) (n=68)
	XHDK-BVM	10 (66,7%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)	
Sau mổ 3 tháng	XHDK	11 (20,8%)	15 (28,3%)	27 (50,9%)	p > 0,05 (test Phi) (n=68)
	XHDK-BVM	7 (46,7%)	4 (26,7%)	4 (26,7%)	
Sau mổ 6 tháng	XHDK	8 (15,1%)	13 (24,5%)	32 (60,4%)	p= 0,001 (test Phi) (n=68)
	XHDK-BVM	9 (60%)	4 (26,7%)	2 (13,3%)	
Sau mổ 12 tháng	XHDK	10 (19,2%)	14 (26,9%)	28 (53,8%)	p= 0,02 (test Phi) (n=67)
	XHDK-BVM	6 (40%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)	
Sau mổ 24 tháng	XHDK	11 (21,6%)	11 (21,6%)	29 (56,9%)	p= 0,012 (test Phi) (n=66)
	XHDK-BVM	6 (40%)	7 (46,7%)	2 (13,3%)	

+ Nhóm tổn thương có chẩn đoán xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc có kết quả thị lực sau mổ 1 tuần chỉ có ở nhóm thị lực kém và khá, chủ yếu ở nhóm thị lực kém 93,3%, không có ở nhóm thị lực tốt. Nhóm xuất huyết dịch kính kết quả thị lực chủ yếu ở nhóm thị lực kém và khá tuy nhiên

đã xuất hiện 7,5% số mắt trong nhóm này đạt thị lực tốt sau phẫu thuật 1 tuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (test Phi).

+ Nhóm tổn thương có chẩn đoán xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc có kết quả thị lực sau mổ 1 tháng chủ yếu ở nhóm thị lực kém và khá, rất ít ở nhóm thị lực tốt là 6,7% trong đó cao nhất là ở nhóm thị lực kém (66,7%). Nhóm xuất huyết dịch kính kết quả thị lực ở nhóm thị lực tốt là 22,6%, cao nhất ở nhóm thị lực khá (47,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (test Phi).

+ Nhóm tổn thương có chẩn đoán xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc có kết quả thị lực sau mổ 3 tháng nhiều hơn ở nhóm thị lực kém (46,7%), nhóm thị lực khá và tốt bằng nhau (26,7%). Nhóm xuất huyết dịch kính kết quả thị lực lần khám cuối chủ yếu ở nhóm thị lực tốt là 50,9%. Ở 2 nhóm chẩn đoán xuất huyết dịch kính và xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc thị lực sau mổ 3 tháng ở 3 nhóm thị lực kém, khá, tốt không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (test Phi).

+ Nhóm tổn thương có chẩn đoán xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc có kết quả thị lực sau mổ 6 tháng chủ yếu ở nhóm thị lực kém và khá, rất ít ở nhóm thị lực tốt là 13,3%. Nhóm xuất huyết dịch kính kết quả thị lực chủ yếu ở nhóm thị lực tốt là 60,4%, rất ít ở nhóm thị lực kém (15,1%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ (test Phi).

+ Nhóm tổn thương có chẩn đoán xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc có kết quả thị lực sau mổ 12 tháng chủ yếu ở nhóm thị lực kém và khá, rất ít ở nhóm thị lực tốt là 13,3%. Nhóm xuất huyết dịch kính kết quả thị lực chủ yếu ở nhóm thị lực tốt là 53,8%, rất ít ở nhóm thị lực kém (19,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$ (test Phi).

+ Nhóm tổn thương có chẩn đoán xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc có kết quả thị lực khám tháng 24 chủ yếu ở nhóm thị lực kém và khá, rất ít

ở nhóm thị lực tốt là 13,3%. Nhóm xuất huyết dịch kính kết quả thị lực lần khám này chủ yếu ở nhóm thị lực tốt là 56,6%, rất ít ở nhóm thị lực kém (21,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,012$ (test Phi). (Bảng 3.19)

***Liên quan chẩn đoán và kết quả giải phẫu**

Tại thời điểm lần khám cuối cùng tại tháng thứ 24 sau mổ có 66 mắt, kết quả thành công giải phẫu của nhóm xuất huyết dịch kính (80,4%) không khác biệt so nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc (80%) với $p>0,05$ (test Phi) (Bảng 3.14)

Bảng 3.14. Liên quan chẩn đoán với kết quả giải phẫu tháng thứ 24 sau mổ

Chẩn đoán	Kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ		Tổng
	Thành công	Thất bại	
XHDK	41 (80,4%)	10 (19,6%)	51(100%)
XHDK- BVM	12 (80%)	3 (20%)	15 (100%)

3.3.2.2. Biến chứng

*** Biến chứng trong mổ:**

- Màng xơ mạch là yếu tố ảnh hưởng đến biến chứng trong phẫu thuật

Khi so sánh 2 nhóm có màng xơ mạch và không có màng xơ mạch, tỷ lệ xuất hiện biến chứng trong mổ ở nhóm màng xơ mạch là 56,3%, biến chứng trong mổ của nhóm không có màng xơ mạch là 27,8% với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p<0,05$ (test χ^2). (Bảng 3.15).

Bảng 3.15. Màng xơ mạch liên quan biến chứng trong mổ

Chẩn đoán	Nhóm biến chứng trong mổ		Tổng
	Không biến chứng	Có biến chứng	
Không có màng xơ mạch	26 (72,2%)	10 (27,8%)	36 (100%)
Có màng xơ mạch	14 (43,8%)	18 (56,3%)	32 (100%)

- Liên quan biến chứng trong mổ với tăng thị lực

Tại thời điểm sau mổ 24 tháng, tỷ lệ tăng thị lực trong nhóm không có biến chứng trong mổ (84,6%) không khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm có biến chứng trong mổ (74,1%) với $p > 0,05$ (test χ^2) (Bảng 3.16)

Bảng 3.16. Liên quan biến chứng trong mổ với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị

Biến chứng trong mổ	Tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước ĐT		Tổng
	Không	Có	
Không	6 (15,4%)	33 (84,6%)	39 (100%)
Có	7 (25,9%)	20 (74,1%)	27 (100%)

- Liên quan biến chứng trong mổ với nhóm thị lực

Tại thời điểm 24 tháng sau mổ, nhóm thị lực tốt, khá, kém ở nhóm không có biến chứng trong mổ không khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm thị lực tốt, khá, kém ở nhóm có biến chứng trong mổ với $p > 0,05$ (Test χ^2). (Bảng 3.17)

Bảng 3.17. Liên quan biến chứng trong mổ với nhóm thị lực sau mổ 24 tháng

Biến chứng trong mổ	Nhóm thị lực tháng 24			Tổng
	Thị lực tốt	Thị lực khá	Thị lực kém	
Không	20 (51,3%)	11 (28,2%)	8 (20,5%)	39 (100%)
Có	11 (40,7%)	7 (25,9%)	9 (33,3%)	27 (100%)

- Liên quan biến chứng trong mổ với kết quả giải phẫu

Bảng 3.18. Liên quan biến chứng trong mổ với kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng

Biến chứng trong mổ	Kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng		Tổng
	Thành công	Thất bại	
Không	32 (82,1%)	7 (17,9%)	39 (100%)
Có	21 (77,8%)	6 (22,2%)	27 (100%)

Kết quả giải phẫu trong nhóm không có biến chứng trong mổ không khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm có biến chứng sau mổ với $p > 0,05$ (test χ^2) (Bảng 3.18)

*** Biến chứng sau mổ:**

- Liên quan biến chứng sau mổ với tăng thị lực

Tại thời điểm sau mổ 24 tháng, tỷ lệ tăng thị lực so trước điều trị trong nhóm không có biến chứng sau mổ (93,9%) khác biệt có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ tăng thị lực của nhóm có biến chứng sau mổ (66,7%) với $p = 0,005$ (test Phi) (Bảng 3.19)

Bảng 3.19. Liên quan biến chứng sau mổ với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị

Biến chứng sau mổ	Tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước ĐT		Tổng
	Không	Có	
Không	2 (6,1%)	31 (93,9%)	33 (100%)
Có	11 (33,3%)	22 (66,7%)	33 (100%)

- Liên quan biến chứng sau mổ với nhóm thị lực

Tại thời điểm 24 tháng sau mổ thị lực tốt ở nhóm không có biến chứng sau mổ (66,7%) khác biệt có ý nghĩa thống kê với thị lực tốt ở nhóm có biến chứng sau mổ (27,3%) với $p=0,004$ (Test Phi). (Bảng 3.20)

Bảng 3.20. Liên quan biến chứng sau mổ với nhóm thị lực sau mổ 24 tháng

Biến chứng sau mổ	Nhóm thị lực tháng 24			Tổng
	Thị lực tốt	Thị lực khá	Thị lực kém	
Không	22 (66,7%)	7 (21,2%)	4 (12,1%)	33 (100%)
Có	9 (27,3%)	11 (33,3%)	13 (39,4%)	33 (100%)

- Liên quan biến chứng sau mổ với kết quả giải phẫu

Tại thời điểm 24 tháng sau mổ, trong nhóm không có biến chứng, 33 mắt (100%) có kết quả giải phẫu thành công. Trong nhóm có biến chứng tại thời điểm khám tháng thứ 24 có 20 mắt (60,6%) đạt kết quả giải phẫu thành công, 13 mắt (39,4%) kết quả giải phẫu thất bại. (Bảng 3.21)

Bảng 3.21. Liên quan biến chứng sau mổ với kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng

Biến chứng sau mổ	Kết quả giải phẫu sau mổ 24 tháng		Tổng
	Thành công	Thất bại	
Không	33 (100%)	0 (0%)	33 (100%)
Có	20 (60,6%)	13 (39,4%)	33 (100%)

- Liên quan phù hoàng điểm sau mổ với tăng thị lực

Tại thời điểm sau mổ 24 tháng, tỷ lệ tăng thị lực so trước điều trị trong nhóm không có phù hoàng điểm sau mổ (72,7%) khác biệt không có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ tăng thị lực của nhóm có phù hoàng điểm sau mổ (84,1%) với $p > 0,05$ (test χ^2)(Bảng 3.22)

Bảng 3.22. Liên quan phù hoàng điểm sau mổ với tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị

Phù hoàng điểm sau mổ	Tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước ĐT		Tổng
	Không	Có	
Không	6 (27,3%)	16 (72,7%)	22 (100%)
Có	7 (15,9%)	37 (84,1%)	44 (100%)

3.3.2.3. Điều trị bổ sung

***Tiêm bổ sung**

- Liên quan tiêm bổ sung với tăng thị lực

Tăng thị lực ở tháng 24 so trước điều trị không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tiêm bổ sung và không tiêm bổ sung $p > 0,05$ (test Phi). Trong nhóm không tiêm bổ sung tỷ lệ tăng thị lực 91,3% so với nhóm phải tiêm bổ sung là 74,4% (Bảng 3.23).

Bảng 3.23. Liên quan tiêm bổ sung với tăng thị lực tháng 24 sau mổ so trước điều trị

Tiêm bổ sung	Tăng thị lực tháng 24 sau mổ so trước ĐT		Tổng
	Không tăng	Có tăng	
Không	2 (8,7%)	21 (91,3%)	23 (100%)
Có	11 (25,6%)	32 (74,4%)	43 (100%)

- Liên quan tiêm bổ sung với nhóm thị lực

Nhóm thị lực tốt, khá, kém ở nhóm không tiêm bổ sung sau phẫu thuật khác biệt không có ý nghĩa thống kê với nhóm tiêm bổ sung $p > 0,05$ (test Phi) (Bảng 3.24).

Bảng 3.24. Liên quan tiêm bổ sung với nhóm thị lực tháng 24 sau mổ

Tiêm bổ sung	Nhóm thị lực tháng 24 sau mổ			Tổng
	Thị lực tốt	Thị lực khá	Thị lực kém	
Không	14 (60,9%)	6 (26,1%)	3 (13%)	23 (100%)
Có	17 (39,5%)	12 (27,9%)	14 (32,6%)	43 (100%)

- Liên quan tiêm bổ sung với kết quả giải phẫu

Kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tiêm bổ sung và không tiêm bổ sung $p > 0,05$ (test Phi). Trong nhóm không tiêm bổ sung tỷ lệ thành công của kết quả giải phẫu lần khám cuối là 89,6% so với nhóm phải phẫu thuật bổ sung là 55,6% (Bảng 3.25).

Bảng 3.25. Liên quan tiêm bổ sung với kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ

Tiêm bổ sung	Kết quả giải phẫu 24 tháng sau mổ		Tổng
	Thành công	Thất bại	
Không	20 (87%)	3 (13%)	23 (100%)
Có	33 (76,7%)	10 (23,3%)	43 (100%)

*** Phẫu thuật bổ sung**

- Liên quan phẫu thuật bổ sung với tăng thị lực

Tăng thị lực ở tháng 24 so trước điều trị có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có phẫu thuật bổ sung và không phẫu thuật bổ sung $p < 0,05$ (test Phi). Trong nhóm không phải phẫu thuật bổ sung tỷ lệ tăng thị lực 93,8% so với nhóm phải phẫu thuật bổ sung là 44,4%. (Bảng 3.26)

Bảng 3.26. Liên quan phẫu thuật bổ sung với tăng thị lực tháng 24 sau mổ so trước điều trị

Phẫu thuật bổ sung	Tăng thị lực tháng 24 sau mổ so trước ĐT		Tổng
	Không tăng	Có tăng	
Không	3 (6,3%)	45 (93,8%)	48 (100%)
Có	10 (55,6%)	8 (44,4%)	18 (100%)

Liên quan phẫu thuật bổ sung với nhóm thị lực

Tại thời điểm 24 tháng, nhóm thị lực tốt ở nhóm không phải phẫu thuật bổ sung (62,5%) khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm phải phẫu thuật bổ sung (5,6%) $p < 0,05$ (test Phi). (Bảng 3.27).

Bảng 3.27. Liên quan phẫu thuật bổ sung với nhóm thị lực tháng 24 sau mổ

Phẫu thuật bổ sung	Nhóm thị lực tháng 24 sau mổ			Tổng
	Thị lực tốt	Thị lực khá	Thị lực kém	
Không	30 (62,5%)	12 (25%)	6 (12,5%)	48 (100%)
Có	1 (5,6%)	6 (33,3%)	11 (61,1%)	18 (100%)

- Liên quan phẫu thuật bổ sung với kết quả giải phẫu

Kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có phẫu thuật bổ sung và không phẫu thuật bổ sung $p < 0,05$ (test χ^2). Trong nhóm không phải phẫu thuật bổ sung tỷ lệ thành công của kết quả giải phẫu là 89,6% so với nhóm phải phẫu thuật bổ sung là 55,6%. (Bảng 3.28)

Bảng 3.28. Liên quan phẫu thuật bổ sung với kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ

Phẫu thuật bổ sung	Kết quả giải phẫu tháng 24 sau mổ		Tổng
	Thành công	Thất bại	
Không	43 (89,6%)	5 (10,4%)	48 (100%)
Có	10 (55,6%)	8 (44,4%)	18 (100%)

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA NGƯỜI BỆNH TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

4.1.1. Đặc điểm toàn thân

- Bệnh đái tháo đường thuộc nhóm bệnh không lây nhiễm, phát triển với tốc độ nhanh chóng trên toàn cầu, theo dự đoán đến năm 2030 trên thế giới sẽ có 360 triệu người mắc bệnh đái tháo đường, đến năm 2040 sẽ có 600 triệu người mắc [102], [103]. Những biến chứng nặng nề của bệnh đái tháo đường lên toàn thân nói chung cũng như tại mắt nói riêng đã làm ảnh hưởng không nhỏ tới sự phát triển của xã hội khi bệnh võng mạc đái tháo đường là nguyên nhân hàng đầu gây mù ở độ tuổi 30-64. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình của người bệnh trong nhóm nghiên cứu là: $57,3 \pm 8,4$, nhóm tuổi dưới 64 tuổi: 56 người bệnh (82,4%) trong đó chủ yếu từ 30 đến 64 tuổi: 54 người bệnh (79,4%), trên 64 tuổi: 12 người bệnh (17,6%), tuổi thấp nhất 29, cao nhất 77 tương ứng với kết quả của các tác giả Bandello, El-Batany, Steele, Browning....[1], [2],[3], [4], [5]. Giới:Nam: 40 (58,8%). Nữ: 28 (41,2%). Típ đái tháo đường: Típ 1: 2 người bệnh(2,9%). Típ 2 là 66 (97,1%). Đái tháo đường typ 1, thời gian mắc bệnh càng lâu tiên lượng càng xấu, đặc biệt khi xuất hiện ở nam giới [8], [4], [5],[19]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có một người bệnh nữ 29 tuổi bị đái tháo đường típ 1 bị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh 2 mắt. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi có khám hai người bệnh nam trẻ tuổi bị đái tháo đường típ 1 có biến chứng đáy mắt xuất huyết dịch kính, bong võng mạc co kéo nhưng một người từ chối điều trị mắt, một người sau mổ không khám lại theo hẹn nên chúng tôi không đưa vào kết quả nghiên cứu.

Theo tác giả Tạ Văn Bình tỷ lệ hiện mắc bệnh võng mạc đái tháo đường có liên quan chặt chẽ với thời gian mắc bệnh đái tháo đường, thời gian

bị đái tháo đường càng lâu nguy cơ mắc biến chứng tại mắt càng cao [20]. Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian bị đái tháo đường trung bình $12,2 \pm 6,8$ (năm). Người bệnh bị đái tháo đường lâu năm nhất là 28 năm nhưng cũng có trường hợp đi khám bệnh mắt mới phát hiện ra đái tháo đường. Theo một số tổng kết trên thế giới, đái tháo đường typ 1 tỷ lệ mắc toàn bộ của bất kỳ tổn thương võng mạc nào là 71%, bệnh võng mạc tăng sinh là 23%. Biến chứng võng mạc thường xảy ra sau 5 năm kể từ khi mắc bệnh, sau 15 năm có trên 50% người bệnh có võng mạc đái tháo đường và sau 20 năm hầu hết người bệnh đái tháo đường có bệnh võng mạc. Đái tháo đường typ 2, trên 60% người đái tháo đường typ 2 sau khi mắc bệnh 20 năm có tổn thương võng mạc[8],[4],[5],[19].

- Về tình trạng toàn thân cũng như sự kiểm soát đường huyết: nhóm nghiên cứu thấy có tỷ lệ cao bệnh nhân ĐTD có yếu tố nguy cơ toàn thân như kiểm soát đường huyết không tốt, tăng huyết áp. Theo nghiên cứu của Wiscosin cho thấy bệnh lý võng mạc ở người mắc bệnh đái tháo đường typ 2 còn chịu ảnh hưởng bởi phương pháp điều trị đái tháo đường. Trong những trường hợp có dùng insulin để hạ Glucose máu tỷ lệ mắc bệnh võng mạc tăng sinh là 14%, tỷ lệ này là 2% ở nhóm không dùng insulin [20]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ dùng insulin để điều trị bệnh chiếm 75% tuy nhiên kết quả kiểm soát đường máu vẫn không hiệu quả(97,1%), đây cũng là nguyên nhân quan trọng của các biến chứng trong đó có biến chứng mắt, nó cũng phản ánh mức độ quan tâm điều trị và theo dõi của bệnh nhân chưa tốt. Tỷ lệ bệnh nhân có huyết áp cao 83,8% và đặc biệt có tới trên 50% điều chỉnh huyết áp không tốt. Bản thân huyết áp cao cũng là hậu quả của ĐTD nhưng đến lượt nó là yếu tố nguy cơ cao của biến chứng bệnh võng mạc ĐTD. Các bệnh lý toàn thân khác có xuất hiện nhưng với tỷ lệ thấp như bệnh thận(29,4%).

4.1.2. Đặc điểm tại mắt

4.1.2.1. Các đặc điểm liên quan tổn thương

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian trung bình bị bệnh võng mạc đái tháo đường: $9,4 \pm 11,7$ tháng. Thời gian mắc bệnh võng mạc đái tháo đường càng lâu thì khả năng bệnh nặng càng cao đặc biệt khi bệnh nhân không được điều trị hoặc điều trị không đúng cách. Theo hướng dẫn của tổ chức nhãn khoa thế giới tiêu chuẩn vàng để điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường là laser toàn bộ võng mạc chu biên. Sử dụng laser Argon với kích thước nốt là 500 μm , thời gian 0,1s, năng lượng từ 250-270 mW, làm từ 1600- 3000 nốt laser, mỗi nốt cách nhau đường kính 1 nốt, laser cách trung tâm hoàng điểm từ 2-3 đường kính đĩa thị và cách đĩa thị khoảng cách đúng bằng 1 đường kính đĩa thị [59], [104]. Trong đối tượng nghiên cứu có tới 57 mắt không điều trị (83,8%), 11 mắt điều trị laser (16,2%) tuy nhiên điều trị chưa đầy đủ và đây là 1 trong những nguyên nhân chính dẫn tới tình trạng bệnh võng mạc đái tháo đường rất nặng.

4.1.2.2. Tổn thương thực thể

- Đặc điểm thị lực: Thị lực trung bình $1,52 \pm 0,34$ (logMar)

Trong nghiên cứu chúng tôi chia thị lực các đối tượng nghiên cứu làm 3 nhóm: nhóm thị lực kém: thị lực $\leq 20/400$, nhóm thị lực khá: thị lực từ 20/200 đến 20/80, nhóm thị lực tốt: thị lực từ 20/63 trở lên. Chủ yếu thị lực ở nhóm kém 58 mắt (85,3%), số còn lại ở nhóm khá 10 mắt với tỷ lệ 14,7%. Không có mắt nào có thị lực trước mổ thuộc nhóm tốt.

- Đặc điểm nhãn áp: Nhãn áp 100% bệnh nhân nhãn áp bình thường. Mọi đối tượng bệnh nhân cần phải kiểm tra nhãn áp trước khi điều trị để loại trừ bệnh glôcôm.

- Đặc điểm nhóm chẩn đoán: trong 68 mắt nghiên cứu có 100% số mắt có chẩn đoán xuất huyết dịch kính trước điều trị. Có 53 mắt (77,9%) chẩn đoán xuất huyết dịch kính, 15 mắt có xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo, xuất huyết dịch kính cả 3 mức độ I, II, III. Xuất huyết dịch kính độ III là máu lấp đầy buồng dịch kính nên che lấp trực ánh sáng thị giác nên thị lực rất kém thậm chí chỉ còn sáng tối. Trong những trường hợp khác máu cũng làm giảm thị lực thêm vào đó do màng tăng sinh xơ hoặc bong võng mạc co kéo cũng là nguyên nhân giảm thị lực.

- Bong dịch kính sau hoàn toàn 3 mắt (4,4%). Chủ yếu là tình trạng bong dịch kính sau chưa hoàn toàn ở 33 mắt (48,5%). Tỷ lệ chưa bong dịch kính rất cao ở 32 mắt (47,1%). Bong dịch kính sau chưa hoàn toàn là một trong các yếu tố nguy cơ dẫn đến biến chứng của bệnh võng mạc đái tháo đường. Quá trình bong dịch kính sau ở mắt có bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh rất thay đổi bởi sự có mặt của màng xơ mạch, dẫn đến sự gia tăng lực co kéo tại vị trí dính dịch kính võng mạc dẫn đến rất nhiều hậu quả: xuất huyết dịch kính, bong võng mạc co kéo, bong võng mạc co kéo kèm bong võng mạc có rách (rách võng mạc thường được hình thành gần với trung tâm xơ mạch). Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm xuất huyết dịch kính có tỷ lệ bong dịch kính sau (45,3%) khác biệt có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ này ở nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo (80%) với $p < 0,05$ (test Phi). Tân mạch bám vào màng dịch kính sau sẽ xuyên qua màng dịch kính sau và phát triển tiếp vào buồng dịch kính, co kéo thứ phát do bong dịch kính gây xuất huyết dịch kính, bong võng mạc [27],[20],[8], [19]. Nghiên cứu vai trò của bong dịch kính các tác giả thấy quá trình tăng sinh có liên quan nhiều đến bong dịch kính sau, thường khi quá trình bong dịch kính tốt thường giảm hay không có tăng sinh, khi không có bong dịch kính sau là một yếu tố tiên lượng không tốt ở những bệnh nhân này[43].

- Tồn thương màng xơ mạch gặp ở 32 mắt (47,1%), không có màng xơ mạch ở 36 mắt (52,9%). Sự co kéo của màng xơ mạch qua vùng hậu cực dẫn đến co kéo hoàng điểm. Hầu hết bệnh nhân có bong dịch kính sau 1 phần kèm với dính dịch kính võng mạc nhiều mức độ khác nhau ở vùng hậu cực. Có 2 loại dính dịch kính võng mạc cơ bản là dính tại chỗ và tỏa lan tính từ trung tâm của xơ mạch. Dính dịch kính võng mạc tại chỗ là những dính dạng điểm, có thể 1 hoặc 1 vài điểm đi kèm bong dịch kính sau ở những mức độ khác nhau. Dính dịch kính võng mạc tỏa lan biểu hiện như màng xơ mạch với 2 hình thái: dạng không có nếp gấp dưới võng mạc- dính dịch kính võng mạc phát triển từ một đoạn lớn của tân mạch võng mạc và dạng có nếp gấp dưới võng mạc-dính võng mạc phát triển từ sự kết dính và co kéo của nhiều xơ mạch trung tâm. [10] Hệ thống tân mạch cùng với tổ chức xơ phát triển chủ yếu dọc theo bề mặt của màng hyaloid sau. Khi bong dịch kính sau, màng xơ mạch phát triển vào buồng dịch kính, làm tăng lực co kéo tại vị trí dính dịch kính và màng xơ mạch dẫn đến các biến chứng xuất huyết dịch kính [8], [27],[20] ,[19]. Cắt dịch kính điều trị nhóm bệnh lý màng tăng sinh xơ mạch chiếm đa số trường hợp cắt dịch kính cho các biến chứng bệnh võng mạc ĐTĐ.

- Đục thể thủy tinh là một biểu hiện quan trọng khác của đái tháo đường. Đục thể thủy tinh tuổi già thường gặp nhất trong đái tháo đường. Đục thể thủy tinh thể bông tuyết gặp chủ yếu ở người đái tháo đường trẻ tuổi, do rối loạn chuyển hóa với vai trò của sorbitol [20]. Do đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi đa phần là người lớn tuổi với độ tuổi trung bình là $57,3 \pm 8,4$, thêm nữa với tồn thương của bệnh đái tháo đường nên đa số mắt nghiên cứu có đục thể thủy tinh (62 mắt 91,2%) trước phẫu thuật, chỉ có 3 mắt chưa có đục thể thủy tinh, có 3 mắt đã được phẫu thuật thể thủy tinh, đặt thể thủy tinh nhân tạo. Số mắt đục vừa và nặng chiếm 23 mắt (33,9%). Còn lại 39 mắt có đục thể thủy tinh mức độ nhẹ (57,4%).

4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.2.1. Đánh giá sau tiêm nội nhãn

- Về thời gian chỉ định cắt dịch kính sau tiêm nội nhãn avastin từ 5-14 ngày. Có 29,4% số mắt chỉ định phẫu thuật từ 10-14 ngày đó là những trường hợp đường máu khi nhập viện quá cao cần phải điều chỉnh đường máu. Tiêm thuốc Bevacizumab theo các tác giả nước ngoài có 2 thời điểm trước mổ và thời điểm kết thúc mổ nhưng ưu việt vẫn là tiêm trước mổ [34], [60], [72]. Theo nghiên cứu của Ayman Lotfy và cộng sự, tiêm Avastin vào thời điểm kết thúc phẫu thuật đã hạn chế chảy máu sau mổ trong khi tiêm trước mổ hạn chế chảy máu trong mổ. Nghiên cứu 30 mắt bị bệnh võng mạc đái tháo đường có biến chứng xuất huyết dịch kính có hoặc không kèm bong võng mạc co kéo, thuốc được tiêm vào thời điểm kết thúc phẫu thuật đã hạn chế tỷ lệ chảy máu sớm (trong vòng 1 tháng sau mổ) và chảy máu muộn sau mổ [72]. Manish Nagpal cũng kết luận tương tự khi nghiên cứu trên 312 mắt bị xuất huyết dịch kính do bệnh lý mạch máu võng mạc [105]. Theo một số quan điểm tiêm trong và sau mổ chỉ hạn chế chảy máu sau mổ tuy nhiên trong phẫu thuật dễ có biến chứng là yếu tố tiên lượng nặng. Qua nghiên cứu vai trò ức chế VEGF của Bevacizumab người ta chứng minh tác dụng tốt trong vòng 1-2 tuần và duy trì tối đa trong 1 tháng chính vì vậy thời điểm chỉ định phẫu thuật hợp lý sau tiêm theo các tác giả nên sau 1-2 tuần [106]. Theo nghiên cứu của Soon Wai Ch'ng và cộng sự, sử dụng máy chụp cắt lớp hệ mạch (OCTA) đánh giá tác dụng của việc tiêm Bevacizumab nội nhãn với các trường hợp bong võng mạc do màng xơ mạch co kéo trong bệnh võng mạc đái tháo đường cho thấy thuốc có tác dụng sớm sau 2 ngày. Thuốc làm giảm tân mạch trong màng xơ mạch do vậy phẫu tích màng xơ mạch được dễ dàng và hạn chế chảy máu sau mổ. Theo cơ chế sinh bệnh Bevacizumab là tiêu các mạch máu mới, nên nếu tân mạch mới, ít tổ chức xơ thuốc sẽ giúp tiêu hoàn toàn tân mạch, còn khi

màng tân mạch dày rộng có nhiều tổ chức xơ, sau tiêm Bevacizumab tân mạch tiêu nhanh tổ chức xơ hình thành và gây co kéo nhiều gây nên những biến chứng nặng cho võng mạc: bong võng mạc, co kéo võng mạc... chính vì vậy theo các tác giả cần theo dõi cẩn thận sau tiêm, cân nhắc và chọn thời điểm phẫu thuật sau tiêm hợp lý, thời điểm tốt thường được lựa chọn là sau 1-2 tuần sau tiêm[107]. Nhóm nghiên cứu 68 mắt của chúng tôi, sau tiêm nội nhãn 1 mũi Bevacizumab chưa có trường hợp nào các tổn thương thoái triển để có thể không còn chỉ định cắt dịch kính. Theo tổng kết của J. Fernando Arevalo và cộng sự sau nghiên cứu 698 mắt việc tiêm Avastin nội nhãn trước mổ cắt dịch kính điều trị PDR rất an toàn, thời gian lý tưởng mổ sau tiêm là 4 ngày để giảm các nguy cơ xảy ra biến chứng.[108].

- Thị lực trung bình sau tiêm vẫn thấp ($1,5 \pm 0,39$ logMar). Sau tiêm nếu dịch kính trong ra có thể laser được sẽ loại khỏi nghiên cứu. Do đối tượng chọn vào nghiên cứu có xuất huyết dày đặc nên sau tiêm dịch kính không trong ra, trường hợp dịch kính vẫn còn xuất huyết nhẹ nhưng có màng tăng sinh xơ mạch, bong võng mạc co kéo là những yếu tố gây bệnh nặng tiến triển thì vẫn cần phải phẫu thuật[109].

- Nhãn áp sau tiêm 100% số ca không cao. Các tác giả cho rằng thao tác tiêm nội nhãn với sự chuẩn bị tốt: giải thích kỹ để bệnh nhân phối hợp tốt, dụng cụ tốt với những thuốc tê, thuốc sát trùng tốt, tỷ lệ biến chứng nói chung không đáng kể. Tuy nhiên thao tác tiêm nội nhãn cũng cần luôn thận trọng và được chỉ định cũng như chuẩn bị kỹ. Theo các tác giả chuẩn bị tốt, thao tác tiêm từ từ, rút kim nhanh, đè nơi tiêm sau khi rút kim tránh những biến chứng như tăng nhãn áp, đau nhức, dò thuốc và nguy cơ chảy máu tại chỗ và chảy máu nội nhãn. Tỷ lệ tăng nhãn áp sau tiêm nội nhãn các thuốc chống tăng sinh tân mạch theo các nghiên cứu khác nhau khá cao (khoảng 17%) [110]. Các tác giả chú ý quan tâm đến lượng thuốc và tốc độ bơm thuốc...khối lượng

thuốc đưa vào nên nhỏ nhất có thể và không nên bơm thuốc quá nhanh. Tăng nhãn áp do tăng đột ngột thể tích gây đau nhức và các triệu chứng khó chịu khác, Theo các nghiên cứu nhãn áp trung bình sau khi tiêm nội nhãn 0,1ml dung dịch sẽ vào khoảng 46mmHg. Sau đó nhãn áp nhanh chóng trở về bình thường, trong khoảng 30 phút [111]. Nhóm nghiên cứu chỉ tiêm 0,05ml và tiêm rất từ từ nên theo dõi không thấy tăng nhãn áp, theo các báo cáo tuy lượng thuốc tiêm nội nhãn là ít nhưng tiêm quá nhanh vẫn gây nên tăng nhãn áp. Theo dõi lâu dài sau tiêm cũng chưa gặp biến chứng tăng nhãn áp nào.

- Biến chứng

+ Nhóm nghiên cứu không gặp biến chứng toàn thân do thuốc. Trong nghiên cứu của tác giả Jin-woo Kwon khi theo dõi 2 tháng có 7 trường hợp xuất hiện nhồi máu cơ tim sau tiêm Bevacizumab nội nhãn điều trị thoái hóa hoàng điểm tuổi già, bệnh võng mạc đái tháo đường, tắc tĩnh mạch trung tâm võng mạc [112], có 2 trường hợp bị nhồi máu não sau tiêm điều trị bệnh thoái hóa hoàng điểm tuổi già [113]. Các trường hợp này là các bệnh nhân đã có tiền sử nhồi máu cơ tim và đột quỵ do vậy tác giả khuyến cáo cần thận trọng theo dõi toàn thân của các đối tượng bệnh nhân này khi tiêm Bevacizumab nội nhãn [112], [113]. Nghiên cứu của chúng tôi đã loại ra khỏi nghiên cứu những đối tượng có tình trạng toàn thân nặng như nhồi máu cơ tim hay có tiền sử tai biến.

+ Biến chứng tại mắt: Biến chứng sau tiêm avastin nội nhãn tỷ lệ thấp bao gồm: cảm giác đau kích thích hay gặp những thường nhẹ nhàng thoáng qua. Xuất huyết nhẹ kết mạc gặp ở tuần đầu 2 mắt (2,94%). Trong một nghiên cứu khác tại 70 trung tâm thuộc 12 quốc gia thu thập thông tin của 7113 mũi tiêm cho 5228 bệnh nhân chỉ có 1 ca viêm nội nhãn (0,01%), 1 ca chấn thương thể thủy tinh (0,01%), 3 ca bong võng mạc (0,04%)..tổng tỷ lệ biến chứng trong tất cả các trường hợp, tỷ lệ gặp <1,5%/ bệnh nhân/ năm[36].

4.2.2. Đánh giá phẫu thuật

4.2.2.1. Chỉ định phẫu thuật

Trong 68 mắt có chỉ định phẫu thuật thì có 53 mắt (77,9%) chẩn đoán xuất huyết dịch kính, 15 mắt có xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo, xuất huyết dịch kính cả 3 mức độ. Trong nghiên cứu của chúng tôi những trường hợp xuất huyết dịch kính không kèm bong võng mạc, sau tiêm nếu dịch kính trong ra chỉ còn xuất huyết dịch kính độ 1 có thể soi đáy mắt sẽ chuyển làm laser võng mạc, có 3 mắt có xuất huyết dịch kính độ 1 kèm tăng sinh xơ mạch được lựa chọn vào nghiên cứu. Sau tiêm nếu mắt vẫn còn xuất huyết dịch kính độ 2 chỉ soi được đĩa thị hoặc xuất huyết dịch kính độ 3 không soi được đáy mắt sẽ được chỉ định phẫu thuật. Trong đó 19 mắt xuất huyết dịch kính độ 2 có 5 mắt kèm tăng sinh xơ mạch, 31 mắt xuất huyết dịch kính độ 3 có 10 mắt kèm tăng sinh xơ mạch. Màng tăng sinh có thể ít hay nhiều điểm, những trường hợp có tăng sinh xơ mạch dày và dịch kính có nhiều điểm dính với võng mạc. Màng tăng sinh này hay gặp ở hậu cực và vùng xung quanh đĩa thị, nơi có mạng lưới mạch máu dày đặc. Màng xơ mạch co kéo gây bong võng mạc co kéo, võng mạc có các nếp gấp. Điều trị duy nhất nhằm loại trừ co kéo áp lại võng mạc là CDK và đây là chỉ định cắt dịch kính đặc hiệu hay gặp nhất ở những bệnh nhân có tăng sinh xơ mạch tiến triển [43], [114].

Về thời điểm phẫu thuật, trước đây các tác giả thường chỉ cắt dịch kính cho những xuất huyết dịch kính không tiêu sau 6 đến 12 tháng theo dõi. Theo các tác giả trong xuất huyết dịch kính do ĐTD type 2 máu thường tiêu nhiều hơn nhanh hơn cũng như tiến triển tăng sinh xơ mạch cũng chậm hơn, chính vì vậy các tác giả có xu hướng chỉ định cắt dịch kính chậm hơn. Ngược lại, đối với ĐTD type 1, cắt dịch kính thường được tiến hành sớm hơn đặc biệt là nếu xuất huyết dịch kính nặng không cho thấy có dấu hiệu nào là có thể tự

tiêu. Với sự phát triển của kỹ thuật, các tác giả thường can thiệp cắt dịch kính sớm hơn giải phóng thị lực cũng như có thể xử lý các tổn thương của võng mạc do ĐTĐ. Nghiên cứu của nhóm nghiên cứu cắt dịch kính sớm (bệnh võng mạc ĐTĐ) đã xác định lợi ích của phẫu thuật cắt dịch kính trong điều trị xuất huyết dịch kính do bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh. Nghiên cứu trên 2 nhóm: nhóm 1 cắt dịch kính sớm cho những trường hợp bị xuất huyết dịch kính có thị lực dưới 5/200 trong vòng ít nhất 1 tháng, nhóm 2 cắt dịch kính muộn sau 1 năm với những bệnh nhân có xuất huyết dịch kính qua theo dõi thấy máu không tiêu hay cắt dịch kính sớm hơn nếu có xuất hiện bong võng mạc vùng hoàng điểm phát hiện bằng soi đáy mắt hay trên siêu âm vào bất kỳ thời điểm nào trong thời gian theo dõi. Nghiên cứu cho thấy sau 2 năm phẫu thuật, nhóm cắt dịch kính sớm có 25% các trường hợp có thị lực từ 20/40 trở lên trong khi đó nhóm cắt dịch kính muộn chỉ có 15% các trường hợp có thị lực từ 20/40 trở lên với $p = 0,01$. Nghiên cứu đã nhanh chóng phổ biến và trở thành phương pháp điều trị chung trước các trường hợp có xuất huyết dịch kính do bệnh võng mạc ĐTĐ [115]. Theo quan điểm mới thời gian cắt dịch kính khi xuất huyết dịch kính là 1 tháng do sự phát triển của trang thiết bị máy cắt dịch kính đầu cắt nhỏ, hệ thống biom hoặc camera nội nhãn, laser nội nhãn, kéo, panh bóc màng nội nhãn [116], [101]. Bệnh nhân cần được chỉ định mổ sớm để loại trừ máu, điều trị tổn hại võng mạc hậu cực- giải phóng lực co kéo võng mạc, làm bong dịch kính sau, laser điều trị, đặc biệt những ca chưa được laser trước đó hoặc laser chưa đầy đủ, sớm phục hồi thị lực[57].

4.2.2.2. Đánh giá trong mổ

* **Kỹ thuật mổ:** 62 mắt (91,2%) mổ kỹ thuật En-bloc, 6 mắt (8,8%) mổ kỹ thuật kết hợp. Sự phức tạp trong phẫu thuật cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường phụ thuộc chủ yếu vào tình trạng dính của dịch kính võng mạc. Những ca phẫu thuật đơn giản khi chỉ cắt dịch kính đơn thuần điều trị

xuất huyết dịch kính có bong dịch kính sau hoàn toàn, không cần phẫu tích màng xơ mạch. Những ca mức độ trung bình khi có dính dịch kính võng mạc ở một vài điểm hoặc màng dính dịch kính võng mạc có nhiều cầu nổi tân mạch nhỏ nhưng không có nếp gấp dưới võng mạc. Những ca rất phức tạp khi màng dính dịch kính võng mạc rộng với những nếp gấp dưới võng mạc sẽ gây khó khăn khi phẫu thuật[10]. Các nghiên cứu phẫu thuật trên mắt có co kéo dịch kính võng mạc có chân rộng thấy kết quả phẫu thuật thường kém và nhiều biến chứng. Đây là những trường hợp có tăng sinh xơ mạch dày và dịch kính có nhiều điểm dính với võng mạc. Màng tăng sinh này hay gặp ở hậu cực và vùng xung quanh đĩa thị, nơi có mạng lưới mạch máu dày đặc. Phẫu tích, giải phóng các co kéo này đặc biệt khó khăn, do màng quá dày, cắt bằng kéo nội nhãn đôi khi cũng khó khăn và hay gây biến chứng chảy máu, rách võng mạc[63], [44]. Tỷ lệ chảy máu có thể giảm bằng cách tránh cắt đoạn màng có mạch máu nhiều và đảm bảo áp lực mạch máu nội nhãn bình thường. Để giảm chảy máu trong quá trình phẫu thuật, tăng áp lực nội nhãn hơn áp lực động mạch khoảng 1-2 phút, Sử dụng điện đông để áp vùng chảy máu [47]. Khi co kéo được giải phóng khỏi bề mặt võng mạc phải lưu ý tìm vết rách vì vết rách võng mạc có thể biến một ca đơn giản thành phức tạp [10]. Nếu có rách võng mạc cần làm laser để tạo sự kết dính hắc võng mạc xung quanh rách sau đó bơm khí nở hoặc dầu silicon nội nhãn. Khi laser PRP đã hoàn thành trước hoặc trong phẫu thuật cần tiếp tục làm tới vùng pars-plana- nơi có thể gây chảy máu sau mổ. Trong quá trình cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường cần phải xử lý linh hoạt vì trong một ca có thể phải sử dụng nhiều kỹ thuật. Với việc tiêm Bevacizumab nội nhãn trước mổ làm giảm tân mạch trong màng xơ mạch cùng với hệ thống quan sát phẫu thuật góc rộng không tiếp xúc, hệ thống ánh sáng xenon nội nhãn, dụng cụ cho phẫu thuật như kéo, forceps, back-flush, điện đông nội nhãn, laser nội nhãn

giúp phẫu tích màng xơ mạch được dễ dàng và hạn chế chảy máu trong mổ. Phẫu thuật có thể diễn ra từ 30 phút đến 3-4 tiếng phụ thuộc vào việc phẫu tích màng xơ mạch[4]. Trong nghiên cứu của Khan thời gian phẫu thuật từ 60 phút- 90 phút [18]. Theo Hany Samour, Khan thời gian phẫu thuật mắt bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh kéo dài khi có chảy máu trong mổ. Trong nghiên cứu, tác giả tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật làm bất hoạt tân mạch võng mạc nên hạn chế chảy máu khi bóc tách màng xơ mạch, ít phải sử dụng điện đông để cầm máu nên rút ngắn được thời gian phẫu thuật [117], [18]. Thời gian phẫu thuật dài có thể coi như là một yếu tố chấn thương, thời gian phẫu thuật càng dài càng nhiều biến chứng. Bevacizumab nội nhãn đã giúp rút ngắn thời gian phẫu thuật [118].

*** Chất thay thế dịch kính sau cắt dịch kính**

Trong nghiên cứu của chúng tôi sau phẫu thuật dịch kính được thay thế bằng nước 42 mắt (61,7%), không khí ở 11 mắt (16,2%), khí nở ở 11 mắt (16,2%) và có 4 (5,9%) mắt phải bơm dầu silicon đây là những trường hợp có tăng sinh nhiều. Việc chỉ định chất thay thế dịch kính khi kết thúc phẫu thuật ngoài dựa vào tổn thương trước điều trị là xuất huyết dịch kính, có kèm xơ mạch hay bong võng mạc không còn phụ thuộc vào các biến chứng trong quá trình mổ. Nước được chỉ định trong trường hợp sau khi CDK, buồng dịch kính sạch, trong suốt, không còn cặn máu và phẫu thuật không có biến chứng rách võng mạc. Không khí được chỉ định trong trường hợp sau khi cắt dịch kính, buồng dịch kính còn cặn máu loãng, phẫu thuật không có biến chứng rách võng mạc. Khí nở (SF₆, C₃F₈) được chỉ định trong trường hợp phẫu thuật có biến chứng rách võng mạc, hay mắt có bong võng mạc có rách, hay sau khi CDK, một số điểm tân mạch còn rỉ máu. Theo tác giả Khan bơm khí nở nội nhãn chỉ định trong các trường hợp rách võng mạc phía trên mà không có tăng sinh dịch kính võng mạc. [18]. Theo tác giả Yang CM, bơm khí nở

nội nhãn có tác dụng phòng ngừa chảy máu sớm sau phẫu thuật cắt dịch kính trên nhóm bệnh nhân bị bệnh võng mạc đái tháo đường [119]. Trong nghiên cứu của chúng tôi dầu silicon được chỉ định phẫu thuật có biến chứng nhiều vết rách võng mạc, hay mắt có rách võng mạc kèm chảy máu trong phẫu thuật nặng, cản trở laser võng mạc. Theo Smith vai trò của dầu silicon nội nhãn giúp phục hồi giải phẫu, ổn định thị lực, giảm tỷ lệ xuất huyết dịch kính tái phát và tân mạch mỏng mắt [120].

* **Phẫu thuật thể thủy tinh**

Một trong những biến chứng của bệnh đái tháo đường tại mắt là đục thể thủy tinh, loại thể thủy tinh đục rất cứng gây khó khăn trong phẫu thuật nếu để lâu hơn thể nữa biến chứng của cắt dịch kính hay khi bơm khí nở nội nhãn cũng làm đục thể thủy tinh nên việc phẫu thuật thể thủy tinh cần xem xét phối hợp. Phẫu thuật phối hợp cắt dịch kính và phaco đặt thể thủy tinh nhân tạo là một sự phát triển. Nhiều tác giả chủ trương trong những trường hợp đục thể thủy tinh dù ít cũng nên tiến hành phẫu thuật thể thủy tinh kết hợp với cắt dịch kính[27], [48]. Sự kết hợp này có lợi ích rõ ràng ở những bệnh nhân đục thể thủy tinh nhiều bị hạn chế tầm nhìn khi phẫu thuật cắt dịch kính[10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi số mắt có chỉ định phẫu thuật thể thủy tinh phối hợp ở 58 mắt (85,3%), sau phẫu thuật kết quả tốt, thể thủy tinh nhân tạo cân. Có 7 mắt (10,3%) bao gồm 3 mắt chưa đục thể thủy tinh trước phẫu thuật và 4 mắt trên người bệnh tương đối trẻ có đục nhẹ không phẫu thuật phối hợp. 3 mắt chưa có đục thể thủy tinh trước phẫu thuật sau phẫu thuật đều đục thể thủy tinh. Đục thể thủy tinh sau cắt dịch kính có thể do tác động của ánh sáng đèn phẫu thuật chiếu quá lâu trong thời gian mổ, oxy hóa protein thể thủy tinh, sử dụng khí nội nhãn và thời gian phẫu thuật kéo dài đục thể thủy tinh thì che lấp trường nhìn của phẫu thuật viên khi mổ, hạn chế sự cải thiện thị lực của người bệnh sau mổ[27],[48]. Trong một nghiên cứu khác, tác giả

Michele De Maria thấy tỷ lệ đục thể thủy tinh sau cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường sau mổ 5 năm là 57% và 10 năm là 71% [116]

Tuy nhiên, theo tổng kết của tác giả Singh, các quan điểm trước đây, mổ thể thủy tinh của các mắt bị bệnh võng mạc đái tháo đường làm xuất hiện phù hoàng điểm dạng nang và làm trầm trọng thêm bệnh phù hoàng điểm đái tháo đường [106]. Hơn nữa, phẫu thuật kết hợp này khi thực hiện trên bệnh nhân có bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh nặng vì sau phẫu thuật có thể xuất hiện biến chứng trầm trọng ở bán phần trước [10]. Thể thủy tinh là " hàng rào" ngăn không cho các yếu tố tăng sinh nội mô mạch máu di chuyển từ phía sau ra bán phần trước nhãn cầu do vậy cần cân nhắc khi mổ thể thủy tinh, cần phải xử lý triệt để các tổn thương dịch kính- võng mạc [27], [48]. Tác giả Tseng HY và cộng sự năm 2007 khi nghiên cứu 84 mắt PDR, chia 2 nhóm: nhóm 1 có 53 mắt cắt dịch kính đơn thuần, nhóm 2 có 31 mắt cắt dịch kính phối hợp mổ phaco và đặt thể thủy tinh nhân tạo. Tiêu chuẩn lựa chọn mắt để mổ phối hợp phaco đặt thể thủy tinh nhân tạo và cắt dịch kính gồm: thị lực $\leq 20/60$ ít nhất 3 tháng trước phẫu thuật. Theo tác giả yếu tố nguy cơ của tân mạch võng mạc, mỏng mắt sau mổ bao gồm tân mạch võng mạc trầm trọng trước phẫu thuật và không cắt được hết dịch kính chu biên [121]. Chúng tôi cùng quan điểm với tác giả Tseng HY khi cho rằng cắt dịch kính phối hợp phaco đặt thể thủy tinh nhân tạo giúp trường nhìn của phẫu thuật viên rõ hơn, dễ dàng thao tác cắt sạch dịch kính và laser võng mạc chu biên. Hơn nữa, cắt dịch kính cũng loại trừ được yếu tố tăng sinh tân mạch nên giảm được tỷ lệ tân mạch mỏng mắt và tân mạch góc. [121]. Trong nghiên cứu của chúng tôi hạn chế được tỷ lệ glôcôm tân mạch sau mổ phối hợp cắt dịch kính và đặt thể thủy tinh nhân tạo do tiêm nội nhãn Bevacizumab trước phẫu thuật đã làm giảm lượng VEGF trong buồng dịch kính loại trừ yếu tố tăng sinh mạch máu, thêm nữa cắt dịch kính cũng dễ dàng hơn hạn chế biến chứng trong mổ, xử lý triệt để được các vùng võng mạc

tổn thương. Ngoài ra tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật cũng có tác dụng điều trị phù hoàng điểm đái tháo đường.

*** Biến chứng trong phẫu thuật:**

Cắt dịch kính trên mắt bệnh võng mạc ĐTD có nhiều khó khăn và cũng có nhiều biến chứng, những tai biến lúc phẫu thuật là tiền đề cho những biến chứng ở các thì tiếp theo[122]. Nghiên cứu của chúng tôi trên 68 mắt cắt dịch kính sau tiêm Bevacizumab có 40 mắt không gặp biến chứng trong lúc phẫu thuật (58,8%). Biến chứng chính của thời điểm phẫu thuật là chảy máu và rách võng mạc, chảy máu gặp khá cao, có thể chảy máu do rách võng mạc với mức độ khác nhau. Chảy máu không do rách võng mạc ở 16 mắt (23,5%), rách võng mạc ở 12 mắt (17,7%). Trong nghiên cứu 74 mắt của tác giả Nguyễn Nhất Châu (2012), phương pháp cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh có biến chứng trong phẫu thuật 27% rách võng mạc, 18,9% xuất huyết dịch kính trong đó có 3 mắt chảy máu rất nặng phải ngừng phẫu thuật chiếm 4,1%. Máu chảy nhiều trong phẫu thuật làm phẫu thuật hết sức khó khăn, gây thêm biến chứng rách võng mạc và cản trở quang đông võng mạc, buộc phải bơm dầu nội nhãn mục đích cầm máu để giữ cho võng mạc áp tạm thời. [123]. Theo tác giả Po-Ting Yeh (2009), để đánh giá mức độ chảy máu trong mổ chia ba mức độ. Độ 1 chảy máu ít, máu cầm tự nhiên hoặc tăng độ cao của chai nước. Độ 2 chảy máu vừa, cầm máu bằng điện đông. Độ 3 hình thành cục máu đông che lấp nửa hậu cực.[78]. Trong nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Nhất Châu (2012) tỷ lệ rách võng mạc trong quá trình phẫu thuật thấp hơn có thể do hiệu quả của tiêm Bevacizumab trước mổ làm mạch máu co lại tạm thời nên màng xơ mạch bị 'bất hoạt' khiến việc bóc tách, cắt màng xơ mạch dễ dàng hơn không bị chảy máu. Nếu so sánh với các tác giả khác, tỉ lệ chảy máu trong phẫu thuật trong nghiên cứu này là tương đối thấp, người ta nói đến vai trò của việc sử dụng Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật. Theo El-Bartany A.M. (2006)

ngiên cứu có đối chứng việc sử dụng Bevacizumab nội nhãn một tuần trước phẫu thuật thấy ở những mắt có tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật, tỉ lệ chảy máu trung bình là $1,9 \pm 1,1$ lần/ 1 phẫu thuật so với $6,8 \pm 1,5$ lần /1 phẫu thuật ở những mắt không tiêm [124]. Trong tổng kết của Choovuthayakorn (2019) từ nghiên cứu của các tác giả trên thế giới khi sử dụng đầu cắt 20G để cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh không tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật thì tỷ lệ rách võng mạc trong phẫu thuật chiếm từ 14% - 42%, sử dụng đầu cắt dịch kính 23G không có sự khác biệt về tỷ lệ rách võng mạc trong phẫu thuật so với đầu cắt 20G. Việc tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật cùng với việc sử dụng đầu cắt dịch kính 23G đã làm giảm tỷ lệ rách võng mạc trong phẫu thuật [122]. Tiêm Bevacizumab nội nhãn trước mổ có tác dụng hạn chế được sự tiến triển của các màng xơ mạch, các mạch máu thoái triển tạm thời nên phẫu thuật viên dễ dàng bóc tách xử lý màng xơ mạch, hạn chế các biến chứng trong phẫu thuật như chảy máu, rách võng mạc, hạn chế phải dùng điện đông, rút ngắn thời gian phẫu thuật [125], [126].

4.2.2.3. Đánh giá sau mổ

*** Kết quả thị lực**

- Kết quả thị lực trung bình logmar qua các thời điểm mổ

Kết quả thị lực logMar càng nhỏ thì thị lực người bệnh càng cao, mắt nhìn tốt hơn. Sau mổ 1 tuần thị lực trung bình là $1,26 \pm 0,42$, sau 1 tháng thị lực trung bình là $0,98 \pm 0,52$, sau 3 tháng là $0,78 \pm 0,51$, sau mổ 6 tháng $0,75 \pm 0,52$, tháng thứ 12 số lượng mắt theo dõi giảm đi còn 67 mắt nên thị lực logMar trung bình là $0,74 \pm 0,53$. Tháng thứ 24 sau mổ theo dõi 66 mắt nên thị lực trung bình là $0,78 \pm 0,53$. Thị lực sau mổ 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$ (test T). Thị lực tương đối ổn định từ tháng thứ 3 sau mổ trở đi.

- Nhóm thị lực cũng cải thiện dần sang nhóm tốt.

Khởi đầu nghiên cứu chủ yếu thị lực thuộc nhóm kém theo phân loại của WHO. Thị lực tại từng thời điểm sau mổ 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng có sự dịch chuyển dần sang nhóm thị lực trung bình và tốt ($p < 0,05$). Nhìn chung thị lực ban đầu của nhóm nghiên cứu rất thấp có đến 85,3% là thị lực kém (thị lực được coi là mù theo phân loại của WHO). Thị lực chưa cải thiện sau tiêm avastin (trước phẫu thuật). Sau phẫu thuật 1 tuần đã có 4 mắt (5,9%) có thị lực tốt, 22 mắt (32,4%) thị lực khá, còn thị lực còn trong mức kém 42 mắt (61,8%). Chúng tôi cho rằng cắt dịch kính đã giúp loại trừ đục môi trường, giải phóng các co kéo võng mạc vùng hoàng điểm làm cho thị lực cải thiện ngay. Tuy nhiên chính cắt dịch kính cũng làm cho phù nề môi trường nhiều nên việc điều trị sau phẫu thuật có tác dụng giảm nhanh phù nề và tạo điều kiện để các tổn thương thoái lui nên thị lực sẽ cải thiện nhanh ở những tháng tiếp theo, sau phẫu thuật 1 tháng tỷ lệ thị lực tốt tăng lên ở 13 mắt (19,1%) thị lực khá ở mức 29 mắt (42,6%) và sau 3 tháng thị lực tốt là 31 mắt (45,6%), thị lực khá ở 19 mắt (27,9%). Số mắt có thị lực tốt sau mổ 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng là 34 mắt (50%), 30/67 (44,8%), 31/66 mắt (47%). Nhóm có thị lực khá cũng thay đổi theo hướng cải thiện hơn kể từ thời điểm trước phẫu thuật sau phẫu thuật và theo dõi lâu dài. Nhóm thị lực kém giảm rõ rệt từ thời điểm sau phẫu thuật cho đến thời điểm 3 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi các tổn thương thực thể gây tổn hại thị lực trên bệnh nhân bị bệnh võng mạc ĐTD rất nặng: xuất huyết dịch kính độ 2, độ 3 chiếm đa số, các tổn thương tân mạch và co kéo rất nặng, hơn nữa tỷ lệ phù hoàng điểm phát hiện được sau phẫu thuật là 44 mắt (64,7%), chính vì vậy kết quả thị lực sau phẫu thuật cũng không cao và thường không phù hợp với kết quả giải phẫu (làm trong môi trường) sau cắt dịch kính. Cũng chính vì tổn thương của ĐTD còn lại cũng như những tiến triển tiếp theo của bệnh võng mạc ĐTD cho

nên việc theo dõi phát hiện và xử lý các tổn thương của võng mạc cũng như điều trị bệnh ĐTD sau phẫu thuật là cần thiết.

Liên quan đến thị lực sau phẫu thuật còn rất nhiều yếu tố khác ảnh hưởng: một số nghiên cứu thấy yếu tố tuổi, không có tân mạch mống mắt, quang đông võng mạc trước phẫu thuật...vv. Yếu tố liên quan đến kết quả thị lực là tổn thương hoàng điểm: ngoài yếu tố phù hoàng điểm rất phổ biến trên bệnh nhân bị bệnh võng mạc ĐTD còn có yếu tố bong võng mạc lan đến hoàng điểm. Trong bệnh võng mạc ĐTD có biến chứng thì võng mạc bị co kéo và bong, diễn biến của bong võng mạc thường từ từ và gây nên tình trạng thoái hóa, tổn hại nặng của tế bào võng mạc, khi bong đã qua hoàng điểm thì tiên lượng chức năng sau phẫu thuật rất tồi., đặc biệt khi có bong võng mạc qua hoàng điểm lâu ngày làm cho hoàng điểm bị tổn thương nặng chức năng không hồi phục [127], [128], [129]. Hơn nữa trong phẫu thuật việc sử dụng các loại khí, gaz để ấn độn cần có thời gian sau khi bóng khí hoặc gaz tiêu đi thị lực mới đánh giá được. Bóng khí hay gaz khi còn đầy buồng dịch kính, bệnh nhân gần như không nhìn được khi khí hay gaz còn che lấp vùng hoàng điểm. Khi bóng khí, gaz tiêu hết mới có thể đánh giá thị lực: thường với không khí thời gian tiêu khoảng thời gian từ 3 - 4 ngày, gaz SF₆ cần 2 - 4 tuần, C₃F₈ cần 4 - 6 tuần. Như vậy khoảng 2 tháng sau phẫu thuật thì hầu hết các thay thế dịch kính gây ảnh hưởng đến thị lực mới có thể tiêu hết, lúc đó thị lực mới phản ánh đúng tình trạng giải phẫu của mắt [123]. Nghiên cứu qua thời gian chúng tôi còn thấy tỷ lệ cải thiện thị lực cũng còn phụ thuộc vào sự phát triển của kỹ thuật, với sự phát triển của kỹ thuật CDK kết quả nói chung có cải thiện hơn. Điều này cũng cho chúng ta thấy rằng CDK trong bệnh võng mạc ĐTD thực sự rất phức tạp, đòi hỏi sự chuẩn bị cũng như hoàn thiện kỹ thuật là rất quan trọng.

Bảng 4.1. Đánh giá thị lực các nhóm nghiên cứu

Thông số	N.N.Châu (2012)	MR Romano (2009)	Khan (2018)
Tiêm Bevacizumab nội nhãn trước mổ	Không	Có	Có
Thị lực trước mổ			
- Thị lực trung bình (logMar)		1,6	
- Nhóm thị lực			
+ Tốt ($\geq 20/63$)			
+ Khá [20/200-20/80]	10,8%		30%
+ Kém ($\leq 20/400$)	89,2%		70%
Thị lực sau mổ			
- Thị lực trung bình (logMar)		0,4 \pm 0,8	
- Nhóm thị lực			
+ Tốt ($\geq 20/63$)	27,8%		48%
+ Khá [20/200-20/80]	23,1%		30%
+ Kém ($\leq 20/400$)	49,1%		22%
Tỷ lệ tăng thị lực sau mổ		91%	78%

Trong nghiên cứu của MR Romano tỷ lệ thị lực trung bình trước mổ là 1,6 logMar kém hơn so nghiên cứu của chúng tôi $1,5 \pm 0,34$ do trong nghiên cứu của MR Romano chủ yếu là xuất huyết dịch kính dày đặc che lấp trục quang học thị giác. Kết quả thị lực trung bình sau mổ của MR Romano là $0,4 \pm 0,8$ tốt hơn thị lực trung bình của chúng tôi là $0,78 \pm 0,53$. Tỷ lệ tăng thị lực sau mổ của MR Romano là 91%, Khan 78% và nghiên cứu của chúng tôi là 80,3%. Trong nghiên cứu của MR Romano tổn thương chỉ là xuất huyết dịch kính đơn thuần không có tăng sinh xơ mạch, vai trò của tiêm Bevacizumab trước mổ làm phẫu thuật an toàn đạt kết quả cao, còn trong nghiên cứu của Khan và chúng tôi ngoài yếu tố tăng sinh xơ mạch còn có bong võng mạc co kéo ảnh hưởng chức năng hoàng điểm nên thị lực không tốt bằng. Nhóm thị lực

kém trước mổ ở nhóm nghiên cứu của tác giả N.N.Châu là 89,2% cao hơn Khan 70% và nghiên cứu của chúng tôi 85,3%. Sau mổ thị lực ở nhóm tốt và khá của chúng tôi (74,3%) và Khan (78%) cao hơn tác giả N.N. Châu (50,9%). Một lần nữa lại nói đến vai trò của Bevacizumab đối với kết quả điều trị làm hạn chế biến chứng trong và sau mổ để cho thị lực tốt hơn [123], [18],[15] (Bảng 4.1).

- Tỷ lệ tăng thị lực sau mổ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tăng thị lực sau mổ so trước mổ tại các thời điểm 1 tuần (57,4%), 1 tháng (72,1%), 3 tháng (85,2%), 6 tháng (80,9%), 12 tháng (80,6%), 24 tháng (80,3%). Thị lực thuộc nhóm khá- tốt trong số mắt tăng thị lực thời điểm khám lại sau 1 tuần (61,5%), 1 tháng (81,6%), 3 tháng (84,5%), 6 tháng (92,7%), 12 tháng (92,6%) và 24 tháng (90,6%) khác biệt có ý nghĩa thống kê với nhóm khá- tốt trong số mắt không cải thiện thị lực với $p < 0,001$ (test Phi). Nghiên cứu của tác giả Đỗ Như Honthực hiện trên 47 bệnh nhân bị xuất huyết dịch kính do ĐTD được điều trị cắt dịch kính tại khoa Đáy mắt, Màng bồ đào Bệnh viện Mắt TW năm 2011. 100% số mắt có tỷ lệ thị lực kém trước mổ. Tỷ lệ cải thiện thị lực sau mổ 1 tháng, 3 tháng, 12 tháng lần lượt là 80,9%, 87,2%, 91,5% [130]. Tỷ lệ cải thiện thị lực trong nghiên cứu trên cao hơn kết quả của chúng tôi vì đối tượng nghiên cứu năm 2011 là xuất huyết dịch kính đơn thuần, sau khi rửa sạch máu trong buồng dịch kính võng mạc không bị tổn thương nhiều nên cho kết quả về thị lực tốt hơn.

*** Kết quả giải phẫu**

Nghiên cứu trên nhóm bệnh võng mạc ĐTD có biến chứng là hình thái nặng nhất và là hậu quả cuối cùng của và cũng là lý do gây mù của bệnh. Mục đích của phẫu thuật ở mắt là làm trong môi trường quang học giải quyết những biến chứng của ĐTD đồng thời để giải quyết những quá trình bệnh lý

khác do ĐTD gây ra, làm ổn định quá trình sinh tân mạch có như vậy mới duy trì được kết quả lâu dài. Để đạt được mục tiêu đó phẫu thuật cần phải loại bỏ máu trong dịch kính cùng khung dịch kính, lấy hết các màng tăng sinh xơ mạch trên bề mặt võng mạc, làm võng mạc áp trở lại và có thể phối hợp laser quang đông toàn bộ võng mạc, xử lý những tổn thương khác như quá trình sinh tân mạch, phù, thiếu máu võng mạc. Theo nhiều tác giả kết quả giải phẫu sau mổ thành công khi môi trường dịch kính trong hoàn toàn soi rõ các thành phần của đáy mắt, võng mạc áp [15], [16], [17], [18]. Nghiên cứu của tác giả Đỗ Như Hơn thực hiện trên 47 bệnh nhân bị xuất huyết dịch kính do ĐTD được điều trị cắt dịch kính năm 2011 kết quả giải phẫu thành công là 85,1% [130]. Nhóm nghiên cứu 68 mắt chúng tôi nhận được kết quả thành công ở 75% sau phẫu thuật 1 tuần, 80,9% số mắt có giải phẫu tốt sau 1 tháng, 82,4% sau 3 tháng, 79,4% sau 6 tháng, 76,1% sau 12 tháng, và 80,3% sau 24 tháng phẫu thuật. Kết quả giải phẫu thường tốt lên từ thời điểm 1 tháng sau phẫu thuật, khi mà máu còn sót lại trong dịch kính bắt đầu tiêu hết, một số trường hợp có biến chứng đục thể thủy tinh sau phẫu thuật đã được xử lý. Tuy nhiên kết quả lâu dài thường không cao và có xu hướng giảm nhanh, theo nhiều nghiên cứu thấy rằng các biến chứng nặng thường xảy ra sớm trong vòng 12 tuần đầu sau phẫu thuật và kết quả tốt có khuynh hướng ổn định sau 6 tháng phẫu thuật [18]. Điều này được giải thích bởi cắt dịch kính trên mắt bị bệnh võng mạc ĐTD phức tạp, có nhiều biến chứng, điều trị không theo cơ chế sinh bệnh, bản thân bệnh võng mạc ĐTD vẫn tiến triển và đặc biệt phẫu thuật gây chấn thương cho mắt cũng làm cho các tổn thương của bệnh võng mạc ĐTD nặng thêm. Cũng có nhiều ý kiến cho rằng cắt dịch kính cần được cân nhắc thận trọng, khi tiến hành phẫu thuật kết hợp nhiều thao tác có thể gây chấn thương nhiều cho mắt làm cho tiên lượng chức năng và giải phẫu kém.

Cũng từ những điều này nhiều tác giả cân nhắc khi chỉ định phẫu thuật phối hợp ví dụ phối hợp lấy thể thủy tinh, đặt thể thủy tinh nhân tạo [46].

Kết quả của cắt dịch kính trong bệnh võng mạc ĐTD còn phụ thuộc vào các tổn thương của bệnh, khi chỉ là xuất huyết dịch kính đơn thuần, không có bong võng mạc, bong võng mạc chưa qua hoàng điểm, không có dính dịch kính võng mạc có chân rộng, không có biến chứng rách võng mạc hay chảy máu trong phẫu thuật, màng tăng sinh xơ gây co kéo nhiều tình trạng bệnh diễn biến kéo dài tiên lượng sẽ tốt hơn.

Bảng 4.2. Kết quả giải phẫu và các yếu tố liên quan của các nhóm nghiên cứu

Thông số	N.N.Châu (2012)	MR Romano (2009)	Khan (2018)
Chẩn đoán trước mổ			
- Xuất huyết dịch kính	70,2%	100%	18%
- Bong võng mạc	29,8%		62%
- Khác			20%
Tiêm Bevacizumab nội nhãn trước mổ	Không	Có	Có
Đầu cắt dịch kính	20G	20 G	23G
Biến chứng trong mổ			
- Chảy máu	18,9%	rất ít	20%
- Rách võng mạc	27%		6%
Biến chứng sau mổ			
- Chảy máu	21,6%	6%	15%
- Bong võng mạc	6,8%		
- Glôcôm tân mạch	9,5%		2%
Tỷ lệ thành công giải phẫu	72,2%	97%	85%

Trong nghiên cứu của MR Romano tỷ lệ kết quả giải phẫu thành công cao nhất do đối tượng chọn vào nghiên cứu chỉ là xuất huyết dịch kính đơn thuần không có tăng sinh xơ mạch, có đến 87,5% mắt đã được laser trước phẫu thuật, được tiêm Bevacizumab trước mổ nên gần như không có biến chứng trong phẫu thuật, chỉ có 6% chảy máu sau mổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của N.N.Châu và Khan, đối tượng chọn vào nghiên cứu bao gồm cả xuất huyết dịch kính và bong võng mạc, bệnh cảnh lâm sàng phức tạp hơn, võng mạc bong lâu ngày quá trình xơ hoá của võng mạc là cho võng mạc không thể áp lại sau phẫu thuật. Kết quả của N.N.Châu có tỷ lệ thành công giải phẫu 72,2% do không được tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật, tỷ lệ rách võng mạc trong phẫu thuật là 27% là yếu tố nguy cơ phẫu thuật thất bại. Bevacizumab làm thoái triển tân mạch cả về số lượng và khẩu kính nên làm quá trình bóc tách màng xơ mạch dễ dàng hơn dẫn đến ít biến chứng trong phẫu thuật, nghiên cứu của chúng tôi có 23,5% chảy máu trong mổ, Khan 6%. Cũng do tác dụng của Bevacizumab nên tỷ lệ biến chứng bong võng mạc và glôcôm tân mạch trong nghiên cứu của chúng tôi và Khan thấp hơn trong nghiên cứu của tác giả N.N.Châu. Kết quả thành công về mặt giải phẫu trong nghiên cứu của Khan là 85% cao hơn kết quả của chúng tôi là 80,3%. Chúng tôi cho rằng trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng đầu cắt dịch kính cả 20G và 23G, nghiên cứu của Khan chỉ sử dụng đầu cắt 23 G. [123], [15], [18]. Đầu cắt dịch kính nhỏ hơn dễ dàng bóc tách màng xơ mạch, ít gây ảnh hưởng đến võng mạc phía dưới, ít phản ứng viêm sau phẫu thuật, đường chọc củng mạc nhỏ hơn dễ dàng hồi phục hơn sau phẫu thuật [131], [132](Bảng 4.2).

*** Biến chứng sau mổ.**

- Trong các nghiên cứu trước đây biến chứng hay gặp nhất dẫn đến thất bại của phẫu thuật cắt dịch kính đó là xuất huyết dịch kính sau mổ. Xuất

huyết dịch kính tái phát chiếm tỷ lệ 20%- 60% làm trì hoãn phục hồi thị lực sau mổ và có thể phải phẫu thuật lại. [11], [12]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 26 mắt (38,2%) xuất huyết dịch kính sau mổ, trong đó 4 mắt (5,9%) xuất huyết sớm, 18 mắt (25,6%) xuất huyết muộn và 4 mắt (5,9%) xuất huyết cả giai đoạn sớm và muộn.

+Biến chứng sớm nhiều nhất là chảy máu nội nhãn, chúng tôi gặp 8 mắt (11,8%), trong đó có 4 mắt chỉ chảy máu sớm sau phẫu thuật, còn lại 4mắt nữa vừa chảy máu sớm và tiếp tục chảy máu muộn sau phẫu thuật. Về nguyên nhân chảy máu sau phẫu thuật có nhiều ý kiến khác nhau: người ta cho rằng sau cắt dịch kính, môi trường mắt đã có những biến đổi về quá trình thủy động học, các tổ chức đã có sự biến đổi về vị trí, về chỗ tựa... Máu có thể từ các vị trí khác nhau bị “giam hãm” bởi các màng xơ, màng dịch kính ở chu biên và nằm trên mặt võng mạc hòa tan ra buồng dịch kính. Chảy máu có thể từ các màng tân mạch đã cắt bỏ cầm máu không tốt, những tân mạch nhỏ kín đáo chưa được xử lý, những tổn thương của thành mạch nặng lên sau phẫu thuật...tuy nhiên rất khó xác định chính xác nguồn gốc chảy máu. Về mức độ, đa số là chảy máu nhẹ, máu trong buồng dịch kính dễ dàng hòa tan và thường tự tiêu.

+ Biến chứng chảy máu muộn tổng cộng 22 mắt chảy máu muộn (32,4%) trong đó có 18 mắt có chảy máu (26,5%) muộn và 4 mắt(5,9%) vừa chảy máu giai đoạn sớm tiếp tục chảy máu muộn. Nguyên nhân của chảy máu trong giai đoạn này cũng rất phức tạp: những tổn hại của hắc võng mạc, rách võng mạc, co kéo màng xơ, tân mạch mới, những tổn thương của bệnh võng mạc ĐTD tiếp tục phát triển... Đa số chảy máu sau phẫu thuật muộn cũng là mức độ nhẹ và thường tiêu nhờ điều trị nội khoa.Điều trị thường chỉ dùng thuốc và biện pháp nhằm giúp quá trình tiêu máu nhanh, nếu xuất huyết quá nhiều không thể tiêu được đòi hỏi cần đến can thiệp phẫu thuật lại. Trong

ngiên cứu của chúng tôi có 10 trường hợp xuất huyết nội nhãn phải tiêm bổ sung Bevacizumab sau mổ nhưng chỉ duy nhất 1 trường hợp xuất huyết dày đặc sau tiêm phải phẫu thuật bổ sung. Theo y văn, tỷ lệ chảy máu sau phẫu thuật rất cao chiếm từ 29-75% trường hợp cắt dịch kính trên bệnh võng mạc ĐTĐ tăng sinh. Tác giả nghiên cứu hiệu quả của tiêm Bevacizumab nội nhãn trên bệnh nhân ĐTĐ tăng sinh, nghiên cứu trên hai nhóm. Nhóm tiêm Bevacizumab trước khi cắt dịch kính (33 mắt) và nhóm cắt dịch kính không tiêm Bevacizumab 104 mắt. Tỷ lệ biến chứng chảy máu và bong võng mạc được ghi nhận trên bảng 4.3:

Bảng 4.3. Biến chứng chảy máu và bong võng mạc theo Wayne R. (2009)

Kết quả sau phẫu thuật		Tiêm Bevacizumab trước PT(33 mắt)	Không tiêm Bevacizumab trước PT (104 mắt)
Xuất huyết dịch kính	Không	25 mắt (75%)	89 mắt (86%)
	Độ I	1 mắt (3%)	4 mắt(4%)
	Độ II	4 mắt (12%)	9 mắt (9%)
	Phải CDK lại	1/5 mắt (20%)	4/13 mắt (31%)
Bong võng mạc		3 mắt (9%)	2 mắt (2%)

Tỷ lệ xuất huyết nội nhãn sau cắt dịch kính của hai nhóm là 13,14%. Chưa thấy sự khác biệt giữa hai nhóm về khả năng xuất huyết sau phẫu thuật. Tỷ lệ xuất huyết tái phát sau phẫu thuật của cả hai nhóm trước ba tháng không gặp trường hợp nào. Sau ba tháng nhóm có tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật có 1 mắt có xuất huyết tái phát còn nhóm không tiêm có 5 mắt xuất huyết đặc biệt có 1 mắt xuất huyết nặng cần cắt dịch kính lại. Theo tác giả nguồn gốc chảy máu là từ tổ chức tăng sinh xơ mạch quanh lỗ CDK, tân mạch còn lại tại

vùng nền dịch kính. Tác giả cho rằng các thao tác như lạnh đông vùng chu biên võng mạc, lổ cắt củng mạc, bơm gaz dịch kính... có tác dụng giảm xuất huyết dịch kính. Tác giả cho rằng tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật cũng làm hạn chế chảy máu sau phẫu thuật, làm cho dễ dàng phẫu tích và cắt bỏ các màng xơ mạc. Tuy nhiên tác giả cũng cho rằng tác dụng của Bevacizumab với khả năng chảy máu sau phẫu thuật, với cải thiện thị lực còn chưa được xác định[41].

- Biến chứng đáng ngại thứ hai là bong võng mạc, chúng tôi gặp trên 3 mắt (4,4%). Bong võng mạc là biến chứng trầm trọng sau mổ cắt dịch kính đại tháo đường với tỷ lệ từ 1,5%- 17%, tỷ lệ này cao hơn ở nhóm bong võng mạc co kéo so với nhóm xuất huyết dịch kính đơn thuần. Trong nghiên cứu của Michele De Maria, tỷ lệ bong võng mạc sau mổ chiếm 27,7%. Và tỷ lệ cần ấn độn nội nhãn là 43% nguyên nhân đó là do vết rách trong quá trình phẫu thuật khi bóc tách màng xơ mạc, những vết rách nhỏ do đầu cắt, do các co kéo võng mạc không được phát hiện và không được xử lý[116]. Bong võng mạc có rách cần phải cắt dịch kính để điều trị nhưng dù kết quả phẫu thuật có tốt thì thị lực vẫn không hồi phục. [4], [10],[12], [49], [48],[50],[51].

- Biến chứng khác mà chúng tôi gặp là 1 mắt có glôcôm tân mạch (1,5%) giai đoạn sớm, giai đoạn muộn là 2 mắt (3%) trong đó glôcôm tân mạch kèm xuất huyết dịch kính ở 2 mắt, kèm màng trước võng mạc ở 1 mắt. Trước đây glôcôm tân mạch thường xảy ra trong trường hợp cắt dịch kính kèm lấy thể thủy tinh không đặt hoặc có biến chứng rách bao, hiện nay phẫu thuật phaco đặt thể thủy tinh nhân tạo phối hợp đã làm giảm tỷ lệ glôcôm tân mạch [116]. Nguyên nhân của glôcôm tân mạch sau phẫu thuật được các tác giả cho rằng bản thân mắt trước phẫu thuật không có khả năng đánh giá mức độ thiếu máu võng mạc, những mắt có tình trạng thiếu máu nặng khi tiến hành phẫu thuật làm cho quá trình thiêu máu nặng hơn nữa và gây phát triển tân mạch cấp gây

nên glôcôm tân mạch. Tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật là biện pháp tốt giúp cho quá trình thiếu máu và nguy cơ phát triển tân mạch giảm, tuy nhiên tiêm 1 lần đối với nhiều trường hợp là chưa đầy đủ [116]. Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng trong glôcôm tân mạch nồng độ VEGF trong thủy dịch rất cao nên biện pháp duy nhất là tiếp tục tiêm bổ xung Bevacizumab ngay lập tức, kết quả thường tân mạch thoái lui và nhãn áp bình ổn trở lại. Với những bệnh nhân này cần phải điều trị cấp cứu laser quang đông toàn bộ võng mạc và tiêm nội buồng dịch kính thuốc anti- VEGF[133].

- Trong y văn có nói nhiều đến các biến chứng khác khi cắt dịch kính trên bệnh nhân ĐTĐ như: viêm mủ nội nhãn, đục thể thủy tinh, tăng nhãn áp... Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp đục thể thủy tinh sau mổ. Đục thể thủy tinh sau phẫu thuật CDK trên bệnh nhân bị ĐTĐ là rất thường xuyên, làm giảm thị lực sau mổ. Đục thể thủy tinh sớm sau phẫu thuật chủ yếu do chấn thương thể thủy tinh bởi dụng cụ phẫu thuật gây ra hoặc do bóng khí tiếp xúc với bao thể thủy tinh[49]. Tỷ lệ đục thể thủy tinh sau phẫu thuật là rất cao theo thời gian, Yorston D.(2008) 11,5% số mắt cần phẫu thuật thể thủy tinh trong vòng 6 tháng đầu, theo dõi lâu dài tỷ lệ đục thể thủy tinh đến 100%[86]. Có 4 trường hợp xuất hiện màng trước võng mạc sau mổ trong đó có 3 ca phải phẫu thuật lần 2. Nguyên nhân xuất hiện màng trước võng mạc sau cắt dịch kính đái tháo đường là do bệnh võng mạc còn hoạt tính, xuất huyết sau mổ hoặc những màng xơ mạch còn sót lại [134]. Ngoài ra còn 1 ca tăng nhãn áp sau mổ ở giai đoạn muộn và 1 ca bong hắc mạc sớm sau mổ cắt dịch kính, 2 ca này đều phải phẫu thuật bổ sung. Một mắt có thể có nhiều biến chứng, các biến chứng thường kết hợp trên mắt nặng, và biến chứng này thường kéo theo biến chứng kia ví dụ xuất huyết nhiều không tiêu thường hay dẫn đến glôcôm tân mạch, bong võng mạc...vv.

- Sau phẫu thuật phát hiện có 44 mắt có phù hoàng điểm (64,7%). Trong đó phù khu trú ở 6 mắt (8,8%), phù tỏa lan ở 32 mắt (47,1%) và nhóm phù võng mạc có co kéo dịch kính võng mạc ở 6 mắt (8,8%). Phù hoàng điểm ngoài nhóm thấy yếu tố co kéo có vai trò lớn, sau CDK phù giảm rõ sau 2 tuần, các loại phù khác không có cơ sở nói là biến chứng hay là tổn thương có trước của bệnh võng mạc ĐTD, tuy nhiên chúng tôi ghi nhận tổn thương của mắt chỉ được phát hiện sau phẫu thuật. Có mắt không có biến chứng nhưng có phù hoàng điểm phát hiện được sau phẫu thuật và cũng có trường hợp có biến chứng khác kèm theo phù hoàng điểm. Trong số 6 mắt phù hoàng điểm do co kéo trong bệnh cảnh bong võng mạc co kéo hay màng trước võng mạc sau phẫu thuật có 5 mắt can thiệp phẫu thuật bổ sung, 38 mắt phù hoàng điểm không do co kéo có 32 mắt phải tiêm bổ sung Bevacizumab nội nhãn.

4.2.2.4. Điều trị bổ sung

*** Tiêm thuốc bổ sung**

Sau phẫu thuật sẽ được tiêm tiếp Bevacizumab trong các trường hợp: xuất huyết dịch kính nghi do tân mạch, glôcôm tân mạch, phù hoàng điểm mà nguyên nhân không phải do co kéo. Tổng số mắt tiêm Bevacizumab sau phẫu thuật là 44(100%) bao gồm: phù hoàng điểm 32 mắt (72,7%), xuất huyết dịch kính tái phát nghi do tân mạch mới 10 mắt (22,7%). Và có 2 mắt là glôcôm tân mạch (4,6%).

- Phù hoàng điểm của nhóm có CDK: sau phẫu thuật phát hiện có 44 mắt có phù hoàng điểm (64,7%). Trong đó phù khu trú ở 6 mắt (8,8%), phù tỏa lan ở 32 mắt (47,1%) và nhóm phù võng mạc có co kéo dịch kính võng mạc ở 6 mắt (8,8%). Phù hoàng điểm ngoài yếu tố co kéo có vai trò lớn trên một số bệnh nhân, sau CDK phù giảm rõ sau 2 tuần, các loại phù khác không có cơ sở nói là biến chứng hay là tổn thương có trước của bệnh võng mạc ĐTD, tổn thương phù chỉ được phát hiện sau phẫu thuật. Có mắt không có

biến chứng nhưng có phù hoàng điểm phát hiện được sau phẫu thuật và cũng có trường hợp có biến chứng khác kèm theo phù hoàng điểm. Nhóm phẫu thuật trên mắt đã tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật cũng giải quyết một số khâu của bệnh sinh gây phù: yếu tố có kéo, loại trừ các hóa chất độc hại trong buồng dịch kính, hơn nữa phù hoàng điểm cũng có thể xảy ra sau phẫu thuật... nên thực tế số phù hoàng điểm phát hiện sau CDK không phản ánh tình trạng phù hoàng điểm thực sự [127], [128]. Điều trị phù hoàng điểm sau phẫu thuật bằng tiêm tiếp Bevacizumab 1,25mg/0,05ml với qui trình bệnh nhân sau tiêm mũi 1 sẽ được khám lại theo dõi và tái khám sau 1 tháng để tiêm tiếp mũi 2. Mũi tiêm thứ ba được tiêm sau mũi hai 1 tháng. Sau đó nếu bệnh nhân cần thiết sẽ tiêm tiếp vào những tháng tiếp theo, số lần tiêm nhiều nhất là 12 mũi, ít nhất là 3 lần [69]. Sự cải thiện thị lực là đáng kể, thị lực trước tiêm rất thấp 68,7%, thị lực khá là 21,9% và chỉ có 9,4% có thị lực tốt. Sau mũi tiêm cuối cùng thị lực tốt là 46,9%, thị lực khá là 21,9% và 31,3% thị lực kém. Tuy nhiên sự giảm độ dày võng mạc đôi khi không phù hợp với mức độ tăng thị lực, nhiều trường hợp độ dày võng mạc giảm tốt nhưng thị lực cải thiện không tương xứng [135]. Dò mạch và tắc nghẽn mạch là cơ chế sinh bệnh chính của bệnh võng mạc ĐTD nói chung, của phù hoàng điểm nói riêng. Tỷ lệ phù hoàng điểm trong ĐTD từ 14-25% và tăng lên nhanh chóng do thời gian và mức độ của bệnh, là nguyên nhân chính gây mất thị lực ở người ĐTD. Tiêm nội nhãn Bevacizumab có tác dụng điều trị phù hoàng điểm võng mạc. Để phát huy tác dụng của thuốc vào các quá trình điều trị khác như khi cần có chỉ định cắt dịch kính các tác giả đã tiêm trước phẫu thuật 1-2 tuần giúp cho hiệu quả của cắt dịch kính với phù hoàng điểm tốt hơn. Tác dụng của thuốc đã làm cho các quá trình bệnh lý gây phù giảm nhẹ cũng như cắt đứt khâu sinh bệnh của phù hoàng điểm do ĐTD. Bản thân cắt dịch kính cũng góp phần điều trị phù hoàng điểm do đã loại trừ đi VEGF, các thành phần gây viêm

cũng như loại trừ các yếu tố có kéo gây phù cũng như duy trì phù hoàng điểm... vì vậy người ta cho rằng phối hợp tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật góp phần cải thiện chức năng cũng như duy trì tác dụng của cắt dịch kính. [11],[136].

- Biến chứng xuất huyết sau phẫu thuật nghi ngờ lý do có tăng sinh tân mạch, bằng tiêm Bevacizumab 1,25mg/0,05ml 1 lần theo dõi và sau đó chỉ định CDK loại trừ máu nội nhãn nếu máu không tiêu sau theo dõi 1-2 tuần hay có kèm theo các biến chứng như bong võng mạc, tăng nhãn áp.... Thị lực trước tiêm là 50% thị lực kém, 50% thị lực khá, sau tiêm có 7/10 mắt thị lực khá và tốt. Tác giả Po- Ting Yeh cho rằng thời gian máu hấp thu trong buồng dịch kính của những mắt đã cắt dịch kính nhanh gấp 2-3 lần mắt không cắt dịch kính do vậy thời gian bán hủy của Bevacizumab ở mắt đã cắt dịch kính chỉ còn 1/2 thời gian so với mắt chưa cắt dịch kính. Tác giả tiêm nhắc lại mũi 2 sau 3 tuần để tăng hấp thu máu trong buồng dịch kính để hạn chế cắt dịch kính bổ sung [35]. Điều trị tiêu máu sớm rất quan trọng, không những có tác dụng cải thiện thị lực mà còn làm giảm nguy cơ xuất hiện màng trước võng mạc sau cắt dịch kính [15]

- Với nhóm glôcôm tân mạch sau phẫu thuật, có 2 mắt (4,6%) sử dụng Bevacizumab tiêm chỉ một lần. Thường đây là những mắt có xuất huyết dịch kính kèm theo, điều trị tổn thương võng mạc do ĐTD chưa đầy đủ, sau phẫu thuật tình trạng thiếu máu nặng hơn và gây glôcôm tân mạch. Tiêm Bevacizumab nội nhãn làm thoái triển tân mạch võng mạc và tân mạch mống mắt [137] giúp quá trình phẫu thuật hạ nhãn áp thuận lợi hơn, tránh chảy máu. Xử trí tiêm Bevacizumab nội nhãn, sử dụng các thuốc hạ nhãn áp cũng như phẫu thuật hạ nhãn áp nhưng kết quả không khả quan.

*** Phẫu thuật bổ sung**

Số mắt chỉ phẫu thuật 1 lần duy nhất là 50 mắt (73,6%). Số mắt cần can thiệp phẫu thuật lần 2 là 10 mắt (14,7%), số mắt cần thiệp phẫu thuật lần ba là 6 mắt (8,8%) và số mắt phẫu thuật bổ xung lần bốn là 2 mắt (2,9%). Tổng số phẫu thuật của nhóm là 96 lần. Trong y văn tỷ lệ chảy máu sớm sau mổ cắt dịch kính điều trị xuất huyết trong bệnh võng mạc đái tháo đường từ 63%-75%, trong số đó có 14%-23% cần phẫu thuật bổ sung. Cùng với sự phát triển của y học hiện đại trong các nghiên cứu của Khuthaila khi cắt dịch kính với đầu cắt 23G trên 173 mắt xuất huyết dịch kính thì tỷ lệ này là 22% chảy máu sau mổ và 13% phải phẫu thuật lại do xuất huyết [116]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ chảy máu muộn sau mổ là 32,4% và tỷ lệ phải phẫu thuật lại do xuất huyết dịch kính tái phát là 4,4%(3 mắt- trong đó có 2 mắt kèm glôcôm tân mạch). Trong nghiên cứu chúng tôi vẫn sử dụng cả đầu cắt 20G và 23G và đối tượng cắt dịch kính bao gồm cả xuất huyết dịch kính đơn thuần và xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc nên tỷ lệ chảy máu sau mổ cao hơn so Khuthaila. Trong số các ca phẫu thuật lại có 8 ca có chẩn đoán ban đầu là xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc. Do bong võng mạc co kéo trong bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh sau khi tiêm Bevacizumab nội nhãn trước mổ tuy tân mạch đã được bất hoạt 'tạm thời" tại thời điểm phẫu thuật nhưng màng xơ còn lại dính rất chắc với võng mạc bên dưới nên dễ gây biến chứng trong mổ. Xuất huyết dịch kính tái phát mặc dù nhẹ cũng là chỉ định phẫu thuật sớm nếu nó làm suy yếu chức năng thị giác có ý nghĩa-gọi là “mối nguy cơ chảy máu”. Cắt dịch kính lại lấy máu dịch kính, có thể xử lý nguyên nhân chảy máu, có thể làm hạ nhãn áp nhờ làm giảm hiện tượng tắc nghẽn thoát dịch do các tế bào hồng cầu gây ra. Trên mắt đã cắt dịch kính dịch kính là nước nên quá trình tiêu máu thường thuận lợi, khi xuất huyết ít thường máu tiêu tốt, khi xuất huyết nhiều việc tiêu máu cũng rất khó khăn. Nghiên cứu của các tác giả cho thấy các trường hợp xuất huyết dịch kính nặng kéo dài trên 6

tuần là biểu hiện của hiện tượng tái tăng sinh, rách võng mạc, hay các biến chứng nặng khác cần phải phẫu thuật lại [138], [139].

4.2.2.5.Đánh giá chung về kết quả điều trị

Kết quả điều trị thành công khi có cả sự thành công cả về kết quả giải phẫu và có cải thiện tăng thị lực ở thời điểm đánh giá. Trong tuần đầu sau mổ kết quả thành công chung tương đối thấp là 52,7% do đây là giai đoạn tiêu số máu còn tồn dư sau phẫu thuật, cũng như trong 1 số mắt còn bóng khí sau phẫu thuật. Tại thời điểm 1 tháng tỷ lệ này đã tăng lên là 66,2% do máu đã được hấp thụ và bóng khí tiêu bớt, các cấu trúc giải phẫu của mắt đã phục hồi. Từ tháng 3 cho đến tháng thứ 24 sau mổ tỷ lệ thành công của phẫu thuật ổn định hơn, với tỷ lệ không có sự khác biệt nhiều. Tuy nhiên ở thời điểm 12 tháng chỉ còn 67 mắt theo dõi tỷ lệ thành công chung của phẫu thuật là 71,6%, trong thời điểm này tỷ lệ thành công của kết quả giải phẫu là 76,1%, tỷ lệ cải thiện thị lực là 80,6% so với thời điểm 24 tháng tỷ lệ thành công chung của phẫu thuật là 74,2% với tỷ lệ đạt kết quả giải phẫu tốt là 80,3%, tỷ lệ cải thiện thị lực là 80,3% trên 66 mắt theo dõi. Theo tiêu chí phân loại , kết quả chung của phẫu thuật thành công khi đảm bảo cả 2 yếu tố tăng thị lực và kết quả giải phẫu tốt sau mổ.

4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Trong nghiên cứu chúng tôi phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị cuối cùng tại thời điểm theo dõi 24 tháng sau mổ. Tại thời điểm 24 tháng sau mổ chúng tôi theo dõi được 66 mắt. Kết quả điều trị có rất nhiều yếu tố nhưng để đánh giá cuối cùng chúng tôi xét đến kết quả thị lực và giải phẫu tương tự với tiêu chí đặt ra trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài khác. [15],[16], [17], [18].

4.3.1. Các yếu tố toàn thân liên quan đến kết quả điều trị

Kết quả điều trị liên quan đến kết quả giải phẫu sau mổ và kết quả thị lực lần khám cuối so lần khám đầu

- Tuổi và giới: Theo nghiên cứu thì giới chỉ lưu ý ở trường hợp nam trẻ bị đái tháo đường týp1. Tuổi và giới trong nghiên cứu không có sự liên quan đến kết quả điều trị.

- Thời gian bị đái tháo đường theo nghiên cứu thì thời gian mắc bệnh càng lâu thì ảnh hưởng đến tỷ lệ mắc bệnh võng mạc đái tháo đường càng cao. Tuy nhiên khi bệnh nặng dẫn đến có tổn thương thì không phụ thuộc vào thời gian mắc bệnh đái tháo đường. Kết quả điều trị phụ thuộc vào mức độ tổn thương và kỹ thuật xử lý, không liên quan đến thời gian- kết quả trong nghiên cứu này. Vì thực tế có những ca thời gian mắc bệnh đái tháo đường ngắn nhưng biến chứng võng mạc rất nặng, tăng sinh co kéo, bong võng mạc co kéo kết quả mổ dù tốt thì thị lực cũng khó hồi phục chưa kể có những trường hợp còn có biến chứng xảy ra trong và sau phẫu thuật. Ngược lại có những ca thời gian bị mắc đái tháo đường dài nhưng tổn thương chỉ là xuất huyết dịch kính đơn thuần, kết quả sau mổ thị lực cải thiện hơn nhiều.

- Nhóm tuổi dưới 64 và trên 64, nhóm thời gian bị đái tháo đường trên 15 năm và dưới 15 năm, đều không có sự khác biệt trong mối liên quan đến kết quả giải phẫu thành công ở lần khám cuối, kết quả thị lực lần khám cuối so lần khám đầu. Đa phần người bệnh điều trị bệnh đái tháo đường không ổn định do vậy không có sự khác biệt trong kết quả giải phẫu ở lần khám cuối.

* **Kiểm soát glucose máu**

Mối liên quan giữa chất lượng kiểm soát glucose máu và các biến chứng mạn tính của người bệnh đái tháo đường đã được nhiều nghiên cứu chứng minh trong đó có biến chứng võng mạc. Thử nghiệm kiểm soát đường huyết và biến chứng (DCCT) đã bắt đầu vào năm 1983 kết thúc năm 1993, thời gian theo dõi trung bình là 6,5 năm. Những người bệnh được điều trị tích cực đạt được kiểm soát chuyển hóa tốt hơn, làm giảm sự tiến triển của bệnh võng mạc. Thời gian mắc bệnh đái tháo đường týp 1 lúc bắt đầu nghiên cứu càng

ngắn thì lợi ích của điều trị tích cực càng cao. Người ta cũng đã chứng minh không có ngưỡng glucose máu an toàn đến mức không có nguy cơ bệnh lý võng mạc. Những kết quả này chỉ ra tầm quan trọng của cả thời gian mắc bệnh và tác động của việc quản lý tốt nồng độ glucose đối với sự phát triển của bệnh lý võng mạc đái tháo đường typ 1.

Sự ảnh hưởng của kiểm soát chuyển hóa đối với sự phát triển và tiến triển của bệnh võng mạc cũng đã được nghiên cứu ở những người bệnh đái tháo đường typ 2. Nghiên cứu tiên cứu về bệnh đái tháo đường tại Anh (UKPDS) tiến hành trên 3867 bệnh nhân tuổi từ 48-60, bị đái tháo đường typ 2 mới được chẩn đoán, được phân bổ ngẫu nhiên vào điều trị tích cực bằng insulin hoặc sulfonylure hoặc chế độ ăn đơn độc. Sự cải thiện kiểm soát chuyển hóa ở nhóm điều trị tích cực kết hợp với giảm 21% nguy cơ xấu đi của bệnh võng mạc, giảm 29% điều trị laser và giảm 24% lấy thủy tinh thể, không có sự khác biệt về xuất huyết dịch kính và mù 1 mắt [21], [8],[20],[47],[140],[141]. Mục tiêu điều trị đái tháo đường đảm bảo đường huyết lúc đói từ 4,4-7,2mmol/l. Với ngưỡng đường máu từ 5,6- 6,9mmol/l chưa đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán đái tháo đường nhưng vẫn có nguy cơ xuất hiện các biến chứng mạch máu của bệnh võng mạc đái tháo đường [88]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần người bệnh điều trị bệnh đái tháo đường không ổn định chiếm tỷ lệ 97%, cá biệt có trường hợp người bệnh đi khám mắt mới phát hiện bị đái tháo đường, có 75% số ca sử dụng insulin điều trị bệnh đái tháo đường như vậy tình trạng kiểm soát bệnh đái tháo đường không tốt trong nhóm đối tượng nghiên cứu. Mức đường máu trung bình tại thời điểm phẫu thuật là $8,9 \pm 3,9$ mmol/l, trong đó mức đường máu < 5,6 mmol/l là 17,6%, từ 5,6-7,2mmol/l là 23,5%, mức > 7,2% là 58,9%. Khi điều chỉnh đường máu không tốt là nguyên nhân dẫn đến bệnh võng mạc đái tháo đường. Tuy nhiên trong nghiên cứu, đa phần người bệnh điều trị bệnh đái tháo đường không ổn

định do vậy không có sự khác biệt giữa việc điều trị ổn định đái tháo đường hay không ổn định, dùng insulin điều trị và không dùng insulin điều trị đái tháo đường với kết quả giải phẫu ở lần khám cuối, kết quả cải thiện thị lực lần khám cuối $p > 0,05$ (test χ^2). Trong nghiên cứu có trường hợp mắt bị xuất huyết dịch kính kèm tăng sinh xơ mạch, bong võng mạc co kéo có chỉ số đường huyết tại thời điểm phẫu thuật lần 1 là 5,7mmol/l. Do quá trình điều trị đái tháo đường không ổn định nên bệnh nhân phải bổ sung dùng Insulin vào tháng thứ 18 trong quá trình theo dõi làm xuất hiện thêm biến chứng sau mổ ảnh hưởng đến kết quả giải phẫu và cải thiện thị lực thời điểm 24 tháng sau mổ.

***Tăng huyết áp**

Tăng huyết áp là một đặc điểm thường gặp ở những người bệnh đái tháo đường có tổn thương mắt. Mức huyết áp đích cần điều trị trên nhóm bệnh nhân này là $< 140/90$ mmHg [88]. Nghiên cứu Wiscosin cho thấy tỷ lệ hiện mắc tăng huyết áp ở những người bệnh đái tháo đường typ1 (ở lứa tuổi dưới 25) lúc bắt đầu nghiên cứu là 25,9%. Trong nghiên cứu này, số huyết áp tâm thu lúc bắt đầu nghiên cứu có liên quan đến sự tiến triển của bệnh võng mạc tăng sinh, đến tỷ lệ mới mắc của phù hoàng điểm. Tăng huyết áp ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu có kết hợp với tăng 91% nguy cơ phát triển bệnh võng mạc tăng sinh và tăng 40% nguy cơ phát triển phù hoàng điểm trong 14 năm theo dõi. Những kết quả tương tự được tìm thấy ở người bệnh đái tháo đường typ 2. Trong nghiên cứu UKPDS có tới 38% người bệnh đái tháo đường typ 2 mới được chẩn đoán đã có tăng huyết áp. Trong nghiên cứu này, sự phát triển của bệnh võng mạc có kết hợp mạnh với nồng độ glucose máu lúc ban đầu. Giảm mỗi 10mmHg huyết áp trung bình, kết hợp với giảm 10-16% nguy cơ các biến chứng vi mạch (bệnh võng mạc cần điều trị quang đông, xuất huyết dịch kính và suy thận gây tử vong và không tử vong) và cũng không tìm được ngưỡng của nguy cơ [21], [8],[20],[47],[141].

Hầu hết các nghiên cứu đã chứng minh có sự kết hợp giữa huyết áp và bệnh võng mạc đái tháo đường. Đái tháo đường là tổn thương vi mạch trong đó tế bào nội mô mất chức năng do tăng đường máu mãn tính dẫn đến dày màng đáy làm ảnh hưởng hàng rào máu võng mạc và mất tế bào nội mô. Đường máu cao làm giảm yếu tố tự điều chỉnh của võng mạc làm tăng mức cảm của tổn thương từ huyết áp. Yếu tố tự điều chỉnh là khả năng của võng mạc giữ cho mạch máu chảy ở mức hằng định. Tăng tính thấm võng mạc là chìa khóa tổn thương bệnh võng mạc đái tháo đường liên quan tổn thương hệ mạch. Trong bệnh võng mạc đái tháo đường nặng phối hợp với tăng huyết áp thấy có sự tăng dòng chảy võng mạc do vậy tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ cho cả sự phát triển và tiến triển bệnh võng mạc đái tháo đường[124]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có mối liên quan giữa tăng huyết áp với kết quả giải phẫu hay kết quả thị lực sau mổ với $p > 0,05$.

*** Bệnh thận do đái tháo đường**

Sự kết hợp giữa bệnh thận và bệnh võng mạc đã được mô tả vào năm 1954 và dường như bắt đầu ở mức có microalbumin niệu. Trong một nghiên cứu tiến cứu trên 211 người mắc bệnh đái tháo đường typ 1, ở giai đoạn bệnh thận đái tháo đường tiến triển, có protein niệu phát triển và dự báo bệnh võng mạc tăng sinh, có 80% người bệnh có protein niệu dai dẳng có bệnh võng mạc tăng sinh so với 25% ở những người không có protein niệu. Khi bệnh thận tiến triển đến giai đoạn cuối, hầu hết tất cả người bệnh đái tháo đường typ 1 và 2/3 người bệnh đái tháo đường typ 2 được lọc máu có bệnh võng mạc, thường là bệnh võng mạc tăng sinh[21], [8],[20], [141],[47]. Trong nghiên cứu này không có mối liên quan giữa bệnh thận với kết quả giải phẫu hay kết quả thị lực sau mổ với $p > 0,05$.

Trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đã chứng minh có sự liên quan giữa việc kiểm soát glucose máu và biến chứng mạn tính của người bệnh đái tháo đường trong đó có những biến chứng võng mạc [16]. Trong nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện có mối liên quan giữa việc kiểm soát đường huyết trong điều trị đái tháo đường, sử dụng insulin, tăng huyết áp, bệnh thận với kết quả tăng thị lực và kết quả giải phẫu ở thời điểm 24 tháng sau mổ, nguyên nhân có thể do số lượng nghiên cứu còn hạn chế, đa số người bệnh đi khám mắt khi tình trạng toàn thân rất nặng mà tổn thương mắt chỉ là biểu hiện thứ yếu....

4.3.2. Liên quan yếu tố tại mắt với kết quả điều trị

Qua kết quả nghiên cứu trên các yếu tố toàn thân không ảnh hưởng đến kết quả điều trị về thị lực và giải phẫu. Vậy yếu tố gì quyết định kết quả điều trị của phương pháp phối hợp này? Chính các yếu tố tổn thương tại mắt đã ảnh hưởng không nhỏ đến quyết định điều trị, thái độ xử trí và các biến chứng sau phẫu thuật.

4.3.2.1. Chẩn đoán

Trong nghiên cứu chúng tôi chia 2 nhóm đối tượng tổn thương là nhóm có xuất huyết dịch kính và nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc. Tuy tổn thương về cơ bản khác nhau ở 2 nhóm xuất huyết dịch kính và xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc nhưng không có sự khác biệt trong sự tăng thị lực và kết quả giải phẫu tại thời điểm 24 tháng sau mổ. Tỷ lệ tăng thị lực tại tháng 24 sau mổ so trước mổ của 2 nhóm đều rất cao, nhóm xuất huyết dịch kính tỷ lệ này là 82,4%, ở nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc là 73,3%, kết quả chung của cả 2 nhóm là 80,3%. Kết quả giải phẫu thành công nhóm xuất huyết dịch kính là 80,4% , nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc là 80%. Điều này khẳng định vai trò của tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật làm phẫu thuật dễ dàng hơn do làm

bất hoạt tạm thời các tân mạch, màng xơ mạch được bóc tách dễ dàng nên không có sự khác biệt giữa 2 nhóm chẩn đoán trong kết quả cuối cùng của điều trị

Mặc dù kết quả điều trị cuối cùng thì trong từng nhóm chẩn đoán đều có sự cải thiện thị lực nhưng chất lượng thị lực thì hoàn toàn khác nhau giữa 2 nhóm chẩn đoán. Bắt đầu nghiên cứu thì thị lực của 2 nhóm chỉ xuất hiện ở nhóm thị lực kém (85,3%) và nhóm thị lực trung bình (14,7%). Trong nhóm tổn thương có chẩn đoán bong võng mạc có thị lực khám ban đầu chủ yếu ở nhóm thị lực kém (86,7%). Trong khi ở nhóm xuất huyết dịch kính thị lực khám ban đầu cũng chủ yếu ở nhóm thị lực kém (84,9%) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p= 0,865$ (test Phi). Nhóm xuất huyết dịch kính đơn thuần thị lực kém do xuất huyết che lấp trục quang học nhưng võng mạc chưa bị tổn thương nghiêm trọng ảnh hưởng đến thị lực, nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc thị lực kém ngoài do xuất huyết thì chủ yếu thị lực bị giảm sút do bong võng mạc co kéo. Bong võng mạc do đái tháo đường có nguy cơ gây mất chức năng vùng hoàng điểm do liên quan đến cung cấp máu hắc mạc[10]. Ngoài ra màng xơ mạch co kéo làm tách lớp thần kinh võng mạc cảm thụ khỏi lớp biểu mô sắc tố, khi vùng bong đến hoàng điểm gây giảm thị lực trầm trọng [116]. Sau tiêm thuốc thị lực của 2 nhóm không có sự thay đổi, nhóm tổn thương có chẩn đoán bong võng mạc có thị lực chủ yếu ở nhóm thị lực kém (86,7%), nhóm xuất huyết dịch kính cũng chủ yếu ở nhóm thị lực kém (81,1%) do thuốc không làm tiêu máu hay hết bong võng mạc mà bản chất chỉ làm có thể gây nên sự co mạch tạm thời tương tự thoái triển tân mạch trên lâm sàng. [17].Sau tiêm, có sự giảm cả về số lượng và khẩu kính của tân mạch sau đó sẽ phát triển xơ [35], [55]. Bevacizumab làm thoái triển tân mạch do đó làm giảm chảy máu mới, quá trình này diễn ra đồng thời với quá trình tự hấp thu máu dẫn đến dịch kính trong hơn [3],

[13]. Ở tuần đầu sau mổ nhóm xuất huyết dịch kính đã có 4 mắt (7,5%) có thị lực tốt. Tỷ lệ thị lực tốt sau mổ ở nhóm xuất huyết dịch kính, nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc tại thời điểm 1 tháng là 22,6% và 6,7%, sau 3 tháng là 50,9% và 26,7%, sau 6 tháng là 60,4% và 13,3%, sau 12 tháng là 53,8% và 13,3%, sau 24 tháng là 56,9% và 13,3%. Tác dụng của phương pháp điều trị phối hợp tiêm và cắt dịch kính thực sự làm cải thiện chất lượng thị lực, thị lực sau mổ của bệnh nhân đã dịch chuyển dần sang nhóm thị lực tốt, càng giai đoạn theo dõi sau tỷ lệ mắt có thị lực thuộc nhóm tốt càng tăng.

4.3.2.2. Biến chứng

***Biến chứng trong mổ**

Màng xơ mạch là yếu tố ảnh hưởng đến biến chứng trong phẫu thuật. Khi so sánh 2 nhóm có màng xơ mạch và không có màng xơ mạch, tỷ lệ xuất hiện biến chứng trong mổ ở nhóm màng xơ mạch là 56,3%, biến chứng trong mổ của nhóm không có màng xơ mạch là 27,8%. Nếu màng hyaloid sau còn dính và có những điểm nối với võng mạc có chân rộng, cần bóc tách tăng sinh xơ mạch cẩn thận vì thường khó và không hoàn toàn. Nếu vùng dính dịch kính võng mạc ít rộng hơn, ít lan ra trước hơn và góc bám nhọn hơn, loại bỏ co kéo bằng phẫu thuật sẽ có ít biến chứng hơn vì những điểm dính vào võng mạc bên dưới ít chặt hơn. Các nghiên cứu phẫu thuật trên mắt có co kéo dịch kính võng mạc có chân rộng thấy kết quả phẫu thuật thường kém và nhiều biến chứng. Đây là những trường hợp có tăng sinh xơ mạch dày và dịch kính có nhiều điểm dính với võng mạc. Màng tăng sinh này hay gặp ở hậu cực và vùng xung quanh đĩa thị, nơi có mạng lưới mạch máu dày đặc. Màng xơ mạch co kéo gây bong võng mạc co kéo, võng mạc có các nếp gấp như các nếp nhăn của khăn trải bàn. Phẫu tích, giải phóng các co kéo này đặc biệt khó khăn, do màng quá dày, cắt bằng kéo nội nhãn đôi khi cũng khó khăn. [63], [44]. Trước đây khi chưa tiêm Bevacizumab nội nhãn thì yếu tố thất bại trong

mở là chảy máu. Cắt dịch kính trên mắt bệnh võng mạc ĐTD có nhiều khó khăn và cũng có nhiều biến chứng, những tai biến cũng có thể gặp ngay từ khâu chuẩn bị phẫu thuật. Những tai biến lúc phẫu thuật là tiền đề cho những biến chứng ở các thì tiếp theo. Tai biến chính của thời điểm phẫu thuật là chảy máu, rách võng mạc, chấn thương thể thủy tinh [49]. Chảy máu gặp khá cao, có thể chảy máu do rách võng mạc với mức độ khác nhau. Nghiên cứu của Nguyễn Nhất Châu năm 2012 trên nhóm 74 mắt bị bệnh võng mạc ĐTD tăng sinh nặng cắt dịch kính gặp 14 mắt có chảy máu trong phẫu thuật chiếm 18,9%, tỷ lệ rách võng mạc là 27%. Đặc biệt trong đó có 3 mắt chảy máu rất nặng phải ngừng phẫu thuật chiếm 4,1%. Đây là những mắt thuộc hình thái thiếu máu cấp tính rất nặng, nhãn cầu như là một ổ nhồi máu. Máu chảy nhiều trong phẫu thuật làm phẫu thuật hết sức khó khăn, gây thêm biến chứng rách võng mạc và cản trở quang đông võng mạc. Tác giả bơm dầu nội nhãn mục đích cầm máu để giữ cho võng mạc áp tậm thời. Tuy nhiên những mắt này về sau đều có nhiều biến chứng và cuối cùng cũng mất chức năng [123]. Với sự ra đời của phương pháp điều trị mới các tác giả nhấn mạnh đến vai trò của Bevacizumab. Theo El-Bartany A.M. (2006) nghiên cứu có đối chứng việc sử dụng Bevacizumab nội nhãn một tuần trước phẫu thuật thấy ở những mắt có tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật, tỉ lệ chảy máu trung bình là $1,9 \pm 1,1$ lần/1 phẫu thuật so với $6,8 \pm 1,5$ lần /1 phẫu thuật ở những mắt không tiêm. Tác giả thấy rằng tiêm nội nhãn Bevacizumab một liều duy nhất có tác dụng ức chế yếu tố phát triển nội mô mạch máu hoàn toàn trong vòng 1 tháng, do đó có tác dụng cầm máu [124]. Trong nghiên cứu của Syed, nhóm được tiêm Bevacizumab trước phẫu thuật có tỷ lệ biến chứng trong mổ như rách võng mạc (7,1%) so với nhóm phẫu thuật đơn thuần là 28,6%. Nhóm được tiêm trước mổ có chảy máu nhẹ trong phẫu thuật(21,4%), chảy máu nặng (17,9%) so với nhóm mổ không tiêm lần lượt là 21,4%, 71,4% (khác biệt có ý nghĩa thống kê) [142].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù màng xơ mạch là yếu tố có ảnh hưởng đến sự xuất hiện biến chứng trong mổ nhưng với vai trò nổi bật của tiêm Bevacizumab nội nhãn trước phẫu thuật làm thoái triển tân mạch giảm cả về số lượng và khẩu kính của tân mạch do đó làm giảm chảy máu mới, quá trình này diễn ra đồng thời với quá trình tự hấp thu máu dẫn đến dịch kính trong nên có thể xử trí tốt nên biến chứng trong mổ không ảnh hưởng đến cải thiện thị lực và kết quả giải phẫu sau mổ ($p > 0,05$). Tỷ lệ thành công kết quả giải phẫu 24 tháng ở nhóm không có biến chứng trong mổ (82,1%) không khác biệt so nhóm có biến chứng (77,8%). Tỷ lệ tăng thị lực sau mổ 24 tháng so trước điều trị ở nhóm không có biến chứng trong mổ là 84,6% không khác biệt so nhóm có biến chứng là 74,1%, không có sự khác biệt về chất lượng thị lực giữa nhóm có biến chứng trong mổ và không có biến chứng trong mổ.

***Biến chứng sau mổ**

Tiêu chí đánh giá của chúng tôi về vai trò của phẫu thuật cắt dịch kính phối hợp Bevacizumab để điều trị xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường là kết quả giải phẫu được coi thành công khi dịch kính hết xuất huyết, không còn tân mạch và màng xơ trên võng mạc, đĩa thị, võng mạc áp, tân mạch võng mạc không tiến triển thêm. Trong các nghiên cứu khác tương tự như nghiên cứu của chúng tôi như nghiên cứu của tác giả MR Romano (2009), Raffaello di Lauro (2009), Khan (2018), Choovuthayakorn (2019) tiêu chí giải phẫu để đánh giá kết quả của phương pháp điều trị chỉ dựa vào kết quả khám sau mổ không còn xuất huyết dịch kính, không có bong võng mạc. [15], [17], [18], [122].

Có mối liên quan giữa việc xuất hiện các biến chứng sau mổ với kết quả giải phẫu, tăng thị lực, nhóm thị lực ở thời điểm khám sau mổ 24 tháng. Trong nhóm không có biến chứng, 33 mắt (100%) có kết quả giải phẫu thành công. Trong nhóm có biến chứng tại thời điểm khám tháng thứ 24 có 20 mắt

(60,6%) đạt kết quả giải phẫu thành công, 13 mắt (39,4%) kết quả giải phẫu thất bại. Mặc dù khi có biến chứng xảy ra chúng tôi đã điều trị tích cực bằng thuốc hay phẫu thuật nhưng vẫn có tỷ lệ nhất định kết quả giải phẫu không thành công. Tỷ lệ tăng thị lực ở thời điểm này so trước điều trị trong nhóm không có biến chứng là 93,9% khác biệt có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ tăng thị lực ở nhóm có biến chứng là 66,7% ($p < 0,05$). Thị lực tốt ở nhóm không có biến chứng sau mổ (66,7%) khác biệt có ý nghĩa thống kê với thị lực tốt ở nhóm có biến chứng sau mổ (27,3%) với $p < 0,05$. Rõ ràng khi xuất hiện biến chứng, giải phẫu của võng mạc bị thay đổi dẫn đến các ảnh hưởng chức năng thị giác. Bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh có cơ chế bệnh sinh phức tạp, thêm vào đó là những biến chứng sau mổ cắt dịch kính để điều trị bệnh tạo nên vòng xoắn bệnh lý khiến nhiều trường hợp dù dịch kính sạch, võng mạc áp nhưng thị lực không cải thiện.

Theo các tác giả trên thế giới xuất huyết dịch kính tái phát sau mổ cắt dịch kính trên mắt bị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh chiếm tỷ lệ 20%- 60% làm trì hoãn phục hồi thị lực sau mổ và có thể phải phẫu thuật lại. [11], [12]. Khi có biến chứng chảy máu xảy ra đồng nghĩa là kết quả giải phẫu tại thời điểm xảy ra biến chứng là thất bại. Tuy nhiên có những trường hợp máu tự tiêu cũng có những trường hợp buộc phải can thiệp phẫu thuật để xử lý biến chứng. Theo tiêu chí phân loại trong nghiên cứu của chúng tôi phẫu thuật được cho là thành công khi ở lần khám cuối cùng về mặt giải phẫu lấy hết máu trong buồng dịch kính, bóc hết màng hyaloids sau, loại bỏ màng tăng sinh xơ mạch và co kéo, thị lực lần khám cuối so trước mổ có cải thiện tăng thị lực. Xuất huyết dịch kính sớm (trong vòng 1 tháng sau phẫu thuật) nguyên nhân chảy máu chính là từ tổ chức xơ mạch bị cắt ra và sự phân giải của hồng cầu còn sót lại từ vùng dịch kính chu biên, những tân mạch nhỏ kín đáo, những tổn thương của thành mạch nặng lên sau phẫu thuật... Về mức độ chảy

máu đa số là chảy máu nhẹ và máu chảy vào buồng dịch kính cũng sẽ dễ dàng hòa tan và thường quá trình tiêu máu thuận lợi hơn đa số thường tự tiêu trong vòng từ 2-6 tuần. [4], [10],[12], , [49], [48],[50],[51]. Xuất huyết dịch kính muộn (xuất hiện sau phẫu thuật sau 1 tháng trở đi) xảy ra khoảng 10-20% bệnh nhân. Nguyên nhân chính là do màng xơ mạch còn sót lại, tân mạch võng mạc tiếp tục tăng sinh và tân mạch phát triển từ đường chọc củng mạc khi phẫu thuật [4], [10],[12], , [49], [48],[50],[51]. Do vậy trong nghiên cứu của chúng tôi những trường hợp chảy máu muộn sau phẫu thuật, đặc biệt chảy máu cả giai đoạn sớm và muộn sau mổ đều có tỷ lệ thành công về mặt giải phẫu và kết quả cải thiện thị lực kém. Màng xơ mạch còn sót lại, tân mạch võng mạc tiếp tục phát sinh tạo nên vòng xoắn bệnh lý kéo dài thời gian chảy máu sau mổ, trong một số ca còn phối hợp thêm các biến chứng khác như bong võng mạc, glôcôm tân mạch...đều ảnh hưởng kết quả điều trị về mặt giải phẫu và tỷ lệ cải thiện thị lực.

Như đã nói ở trên, chúng tôi không kết luận phù hoàng điểm là biến chứng sau mổ hay tổn thương có trước mổ mà chỉ ghi nhận có triệu chứng sau mổ. Phù hoàng điểm trong bệnh lý đái tháo đường có cơ chế bệnh sinh rất phức tạp. Các nghiên cứu trên thế giới về điều trị phối hợp tiêm Bevacizumab nội nhãn phối hợp cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh không đề cập đến kết quả phù hoàng điểm sau mổ cũng như vấn đề điều trị bổ sung. Trong số 38 ca phù hoàng điểm không co kéo có 32 ca tiêm Bevacizumab bổ sung, 6 ca phù hoàng điểm do co kéo có 3 ca phẫu thuật bổ sung màng trước võng mạc, 2 ca bong võng mạc co kéo phải phẫu thuật bổ sung. Theo tổng kết của tác giả DK Newman (2010) về cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường có bong võng mạc co kéo vùng hoàng điểm mặc dù kết quả sau mổ võng mạc áp, hoàng điểm áp nhưng thị lực không cải thiện do mất chức năng hoàng điểm [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại

thời điểm sau mổ 24 tháng, tỷ lệ tăng thị lực so trước điều trị trong nhóm không có phù hoàng điểm sau mổ (72,7%) không khác biệt với tỷ lệ tăng thị lực của nhóm có phù hoàng điểm sau mổ (84,1%) với $p > 0,05$ (test χ^2). Như vậy với phác đồ điều trị phù hoàng điểm hợp lý thì phù hoàng điểm không phải là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả tăng thị lực sau mổ.

4.3.2.3. Điều trị bổ sung

***Tiêm bổ sung:**

Tiêm Bevacizumab bổ sung sau phẫu thuật không có mối liên quan với kết quả giải phẫu, kết quả tăng thị lực so với ban đầu, nhóm thị lực tại thời điểm 24 tháng sau mổ với $p > 0,05$. Nhóm tiêm bổ sung liên quan chủ yếu đến phù hoàng điểm. Theo kết quả thì phù hoàng điểm khi được điều trị tốt không ảnh hưởng đến kết quả điều trị cuối cùng cả về thị lực và giải phẫu. Ngoài ra trong trường hợp tiêm nội nhãn Bevacizumab sau mổ do xuất huyết dịch kính tái phát đều cho kết quả giải phẫu tốt, trong các trường hợp Glôcôm tân mạch thì tiêm nội nhãn chỉ là một bước trong quá trình điều trị tiếp theo.

*** Phẫu thuật bổ sung**

Khi biến chứng xảy ra, nếu không xử trí thì kết quả điều trị sẽ thất bại. Phẫu thuật bổ sung khi kết quả sau mổ có biến chứng do vậy việc phẫu thuật đã làm ảnh hưởng đến sự thành công của kết quả giải phẫu, làm ảnh hưởng đến chức năng thị giác[18]. Tại thời điểm 24 tháng sau mổ, thị lực tăng so với thời điểm trước mổ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có phẫu thuật bổ sung và không phẫu thuật bổ sung $p < 0,05$ (test Phi). Trong nhóm không phải phẫu thuật bổ sung tỷ lệ tăng thị lực là 93,8% so với nhóm phải phẫu thuật bổ sung là 44,4%. Thị lực tốt ở nhóm không phải phẫu thuật bổ sung là 62,5% khác biệt có ý nghĩa thống kê với tỷ lệ này là 5,6% ở nhóm không phẫu thuật bổ sung. Kết quả giải phẫu có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có phẫu thuật bổ sung và không phẫu thuật bổ sung $p < 0,05$

(test χ^2). Trong nhóm không phải phẫu thuật bổ sung tỷ lệ thành công của kết quả giải phẫu tại thời điểm 24 tháng sau mổ là 89,6% so với nhóm phải phẫu thuật bổ sung là 55,6%. Như vậy trong nhóm phải phẫu thuật bổ sung, kết quả giải phẫu kém quyết định tỷ lệ thị kém sau phẫu thuật tuy nhiên không phải mọi trường hợp thành công về mặt giải phẫu đều cho thị lực cao. Bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh có biến chứng là bệnh nặng, cơ chế bệnh sinh phức tạp tổn hại chức năng võng mạc nên dù xử lý tốt về mặt giải phẫu thì chức năng thị giác không được cải thiện.

Có 2 trường hợp bệnh nhân phải phẫu thuật bổ sung thêm 3 lần. Trường hợp bệnh nhân Nguyễn Đình T, chẩn đoán trước phẫu thuật là xuất huyết dịch kính độ 3, có màng tăng sinh xơ mạch, chưa có bong dịch kính sau. Bệnh nhân mắc bệnh võng mạc đái tháo đường 19 tháng đã được điều trị laser nhưng chưa đầy đủ. Bệnh nhân được tiêm Bevacizumab(1,25mg/0,05ml) trước phẫu thuật. Trong quá trình phẫu thuật, do màng xơ mạch dính chắc nên khi mổ phải áp dụng phối hợp các kỹ thuật mổ để bóc tách màng xơ mạch nhưng do màng xơ mạch dính chắc nên đã gây biến chứng rách võng mạc và chảy máu trong mổ. Sau khi cầm máu và laser vết rách nên phẫu thuật viên quyết định thay thế dịch kính bằng nước. Sau mổ bệnh nhân có biến chứng bong võng mạc và phải mổ lại bơm dầu silicon nội nhãn, sau đó bệnh nhân có phải mổ thêm để xử lý bong võng mạc. Như vậy màng xơ mạch là nguyên nhân gây ra biến chứng của bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh, thêm nữa dịch kính sau chưa bong cũng là yếu tố nguy cơ cao làm bệnh nặng hơn. Biến chứng trong mổ là yếu tố tiền đề để dẫn đến những biến chứng sau mổ và việc phải phẫu thuật lại đã làm ảnh hưởng đến kết quả giải phẫu cũng như thị lực của bệnh nhân. Rách võng mạc nhỏ mặc dù đã được phẫu thuật viên xử lý tốt, laser đầy đủ, chảy máu trong mổ đã được kiểm soát thì sự lựa chọn chất thay thế dịch kính là khí nở (SF₆ hoặc C₃F₈) hoặc dầu silicon nội nhãn.

Với sức căng bề mặt của khí nở và dầu silicon có tác dụng cầm chảy máu. Trường hợp bệnh nhân Lê Minh T có chẩn đoán bệnh khá nặng khi được chọn vào nghiên cứu gồm bong võng mạc kèm xuất huyết dịch kính độ 1, màng tăng sinh xơ mạch, chưa bong dịch kính sau. Bệnh nhân được tiêm Bevacizumab (1,25mg/0,05ml) trước phẫu thuật. Bệnh nhân được mổ thay thể thủy tinh nhân tạo, cắt dịch kính điều trị bong võng mạc, laser nội nhãn. Sau mổ đến tháng thứ 6 bệnh nhân xuất hiện glacom tân mạch. Bệnh nhân tiếp sau đó được tiêm Bevacizumab nội nhãn bổ sung, phải phẫu thuật nhiều lần để điều trị glacom tân mạch. Trong quá trình điều trị đường huyết bệnh nhân không ổn định, đến tháng thứ 18 bệnh nhân phải dung bổ sung insulin. Đường huyết không ổn định làm bệnh nặng lên và có thể việc lấy thay thể thủy tinh nhân tạo trong những trường hợp bệnh cảnh đáy mắt nặng cần hết sức cân nhắc. Việc phẫu thuật nhiều lần không những làm giảm thị lực mà còn ảnh hưởng đến kết quả điều trị của bệnh nhân.

KẾT LUẬN

Chúng tôi thực hiện đề tài "*Nghiên cứu sử dụng thuốc Bevacizumab tiêm nội nhãn phối hợp cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường giai đoạn tăng sinh có biến chứng xuất huyết dịch kính*" nhằm đánh giá kết quả điều trị và các yếu tố liên quan của phương pháp điều trị trên nhóm bệnh nhân mắc bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh có biến chứng xuất huyết dịch kính. Nghiên cứu được thực hiện trên 68 mắt, thời gian theo dõi sau mổ 24 tháng còn 66 mắt, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả tiêm nội nhãn thuốc Bevacizumab (Avastin) phối hợp cắt dịch kính điều trị biến chứng xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh.

- Chỉ định phẫu thuật: Có 53 mắt (77,9%) xuất huyết dịch kính trong đó độ 1 có 3 mắt kèm màng tăng sinh xơ mạch, 19 mắt độ 2 có 5 mắt kèm tăng sinh xơ mạch, 31 mắt độ 3 có 10 mắt kèm tăng sinh xơ mạch. Có 15 mắt (22,1%) xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc co kéo.

- Thị lực trung bình sau mổ (logMar) $0,78 \pm 0,53$. Có 74,3% mắt có thị lực thuộc nhóm khá và tốt. Tỷ lệ tăng thị lực 80,3%.

- Tỷ lệ kết quả giải phẫu thành công là 80,3%

- Tỷ lệ thành công chung của phẫu thuật là 74,2%

- Biến chứng trong phẫu thuật chảy máu không do rách võng mạc 23,5%, rách võng mạc 17,7%

- Biến chứng sau mổ: xuất huyết dịch kính 38,2%, bong võng mạc 4,4%, glôcôm tân mạch 4,4%, đục thể thủy tinh (3%)... các biến chứng có thể xuất hiện kết hợp.

- Điều trị bổ sung: tiêm bổ sung điều trị biến chứng xuất huyết dịch kính tái phát 10 mắt, glôcôm tân mạch 2 mắt. Tiêm điều trị phù hoàng điểm 32 mắt. Phẫu thuật bổ sung 18 mắt.

2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị của phương pháp này.

- Các yếu tố tuổi, giới, thời gian bị đái tháo đường, tình trạng điều trị đái tháo đường, dùng insulin, tăng huyết áp, bệnh thận không ảnh hưởng đến kết quả điều trị về thị lực và kết quả giải phẫu.

- Chẩn đoán trước phẫu thuật (xuất huyết dịch kính hay xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc) không ảnh hưởng đến kết quả điều trị về thị lực và giải phẫu. Tỷ lệ thị lực tốt ở nhóm xuất huyết dịch kính là 56,9% cao hơn nhóm xuất huyết dịch kính kèm bong võng mạc là 13,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

- Biến chứng trong mổ (chảy máu, rách võng mạc) không ảnh hưởng đến kết quả điều trị về thị lực và giải phẫu, kết quả giải phẫu. Có mối liên quan giữa màng xơ mạch với biến chứng trong mổ, tỷ lệ biến chứng trong mổ của nhóm màng xơ mạch (56,3%) cao hơn nhóm không màng xơ mạch (27,8%) với ($p < 0,05$).

- Biến chứng sau mổ có mối liên quan giữa với kết quả điều trị về thị lực và giải phẫu ($p < 0,05$). Trong nhóm không có biến chứng sau mổ, tỷ lệ tăng thị lực (93,9%), kết quả giải phẫu thành công (100%) cao hơn so nhóm có biến chứng sau mổ.

- Điều trị bổ sung: nhóm không phẫu thuật bổ sung tỷ lệ tăng thị lực sau mổ (93,8%), thành công giải phẫu (89,6%) cao hơn so với nhóm phẫu thuật bổ sung, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tiêm bổ sung không ảnh hưởng đến kết quả điều trị về thị lực và giải phẫu.

KIẾN NGHỊ

- Mở rộng số lượng nghiên cứu, phối hợp với bác sỹ chuyên khoa nội tiết để tìm mối liên quan giữa việc kiểm soát đường huyết với kết quả điều trị
- Nghiên cứu việc phối hợp điều trị tiêm Bevacizumab nội nhãn và cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh với đầu cắt dịch kính 23G, 25G.
- Nghiên cứu cắt dịch kính điều trị các trường hợp phù hoàng điểm do đái tháo đường do màng xơ co kéo nhưng không bong võng mạc.

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Luận án đã nêu được hiệu quả điều trị của phương pháp tiêm Bevacizumab nội nhãn phối hợp cắt dịch kính điều trị biến chứng xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh. Kết quả sau mổ có sự cải thiện về thị lực so trước mổ, chất lượng thị lực sau mổ có cải thiện, kết quả giải phẫu thành công. Hạn chế biến chứng trong mổ, biến chứng sau mổ.
2. Luận án đã phân tích các yếu tố toàn thân không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Biến chứng trong mổ không ảnh hưởng kết quả điều trị. Biến chứng sau mổ có liên quan đến kết quả điều trị. Các trường hợp cần phải phẫu thuật bổ sung ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Diệu Linh, Đỗ Như Hơn, tạp chí "Nhân khoa Việt Nam", số 38 tháng 04 năm 2015, trang 37-43, tên bài: **"Đánh giá kết quả điều trị xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường sau 1 năm bằng phương pháp tiêm Avastin nội nhãn phối hợp cắt dịch kính"**.
2. Nguyễn Diệu Linh, Nguyễn Thị Nhất Châu, Đỗ Như Hơn, tạp chí "Y học Thực hành", số 11 (987) năm 2015, trang 95-98, tên bài: **"Kết quả điều trị xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường bằng phương pháp tiêm Avastin nội nhãn phối hợp cắt dịch kính"**.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. F. Bandello (2010), *Anti VEGF*, Karger.
2. Justis P et al Ehlers (2017), "A Prospective Randomized Comparative Dosing Trial of Ranibizumab in Bevacizumab-Resistant Diabetic Macular Edema", *Ophthalmology Retina*.
3. A. M. El-Batarny (2007), "Intravitreal bevacizumab treatment for retinal neovascularization and vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy", *Clin Ophthalmol*, **1(2)**, pp. 149-55.
4. Chris Steele (2008), *Diabetes and the Eye*, Butter Worth Heinemann Elsevier.
5. David J. Browning (2010), *Diabetic Retinopathy Evidence- Based Management*, Springer.
6. Đỗ Như Hôn (2010), "Điều trị tân mạch hắc võng mạc", *Kỷ yếu hội nghị ngành nhãn khoa 2010*, tr. 180-188.
7. Bệnh viện Mắt TW Cục Quản lí khám chữa bệnh- Bộ y tế (2015), "Báo cáo kết quả điều tra quốc gia đánh giá nhanh các bệnh gây mù có thể phòng tránh (RAAB) năm 2015".
8. Tạ Văn Bình (2006), *Những nguyên lí nền tảng bệnh đái tháo đường tăng glucose máu*, Nhà xuất bản y học.
9. Po-Ting Yeh Yu-Hsun Huang, Muh-Shy Chen (2009), "Intravitreal avastin and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage", *Retina*, **29**, pp. 1134-1140.
10. D. K. Newman (2010), "Surgical management of the late complications of proliferative diabetic retinopathy", *Eye (Lond)*, **24(3)**, pp. 441-9.
11. El-Batarny A. M. (2008), "Intravitreal avastin as an adjunctive therapy before diabetic vitrectomy", *Clinical Ophthalmol*, **2(4)**, pp. 709-716.

12. Stephen J. Kim. và Thomas M Aaberg. Sr Christopher Wayne R. L O (2009), "Visual outcomes and incidence of recurrent vitreous Hemorrhage after vitrectomy in diabetic eyes pretreated with bevacizumab", *Retina*, **29**, pp. 926-931.
13. Siamak Moradian (2008), "Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy", *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, **246**, pp. 1699-1705.
14. J. F Arevalo (2011), "Intravitreal Bevacizumab(Avastin) for Diabetic Retinopathy: The 2010 GLADAOF lecture", *Journal of Ophthalmology*.
15. MR Romano (2009), "Can a preoperative bevacizumab injection prevent recurrent postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage", *Eye*, **23**, pp. 1698- 1701.
16. B. Gupta, S. Sivaprasad, R. Wong et al. (2012), "Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: the DRIVE UK study", *Eye*, **26(4)**, pp. 510-6.
17. Raffaello di Lauro (2010), "Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy", *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*, **248(6)**, pp. 785-791.
18. Balbir Khan, Rajwinder Kaur, Mandeep Kaur et al. (2018), *Bevacizumab as an adjunct to vitrectomy for diabetic retinopathy: A retrospective study*, Vol. 5, 6.
19. Ali Erginay Pascale Massin, Alain Gaudric (2000), *Retinopathie diabétique*, Éditions scientifiques et médicales Elsevier, Paris.
20. Tạ Văn Bình (2007), *Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường-tăng glucose máu*, Nhà xuất bản y học.
21. J Cai, M Boulton (2002), "The pathogenesis of diabetic retinopathy: old concepts and new question", *Eye*, **Vol.16**, pp. 242-260.

22. Gerber HP Ferrara N, LeCouter J (2003), "The biology of VEGF and its receptors", *Nat Med*, **9(669-676)**.
23. Antonetti DA Gardner TW, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW (2002), "Diabetic retinopathy: more than meets the eye", *Surv Ophthalmol*, **47(2)**, pp. S253-S262.
24. C. Mathew, A. Yunirakasiwi, S. Sanjay (2015), "Updates in the management of diabetic macular edema", *J Diabetes Res*, **2015**, pp. 794036.
25. G. E. Lang (2007), *Diabetic Retinopathy*, Vol. 39, KarGer, Basel.
26. Einar Stefansson (2008), "The mechanism of retinal photocoagulation- How does the laser work?", *European Ophthalmic Review*, **2(1)**, pp. 76-79.
27. Đỗ Như Hơn (2012), *Nhãn khoa*, Vol. 3, Nhà xuất bản y học.
28. Avery RL Aiello LP, Arrigg PG, et al (1994), "Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders", *N Eng J Med*, **331**, pp. 1480–1487
29. Phan Dẫn (2003), *Lade ứng dụng trong nhãn khoa*, Nhà xuất bản Y học Hà nội.
30. Hoàng Thị Thu Hà (1998), "Nhận xét tổn hại võng mạc trong bệnh võng mạc đái tháo đường và kết quả bước đầu điều trị bằng laser Diode", *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú*.
31. Joan W. Miller Maria Stephanie R. Jardeleza (2009), *Review of Anti-VEGF Therapy in proliferative Diabetic Retinopathy*, Seminars in Ophthalmology, USA.
32. Peter K. Kaiser (2006), "Antivascular Endothelial Growth Factor Agents and Their Development: Therapeutic Implications in Ocular Diseases", *American Journal of Ophthalmology*, **142(4)**, pp. 660-668.e1.

33. Walid Abdallah và Amani A. Fawzi (2009), "Anti-VEGF Therapy in Proliferative Diabetic Retinopathy", *International Ophthalmology Clinics*, **49(2)**, pp. 95-107.
34. P. Osaadon, X. J. Fagan, T. Lifshitz et al. (2014), "A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy", *Eye*, **28(5)**, pp. 510-520.
35. Po-ting Yeh (2011), "Intravitreal bevacizumab injection for recurrent vitreous hemorrhage after diabetic vitrectomy", *Acta Ophthalmologica*.
36. Lucienne Collet (2007), "Bevacizumab for ophthalmic disease", *US Ophthalmic Review*, **December(1)**, pp. 20-24.
37. Jose Cunha- Vaz (2011), *Diabetic Retinopathy*, World Scientific.
38. Abdhish R.Bhavsar MD (2009), *Surgical Techniques in Ophthalmology Series - Retina and Vitreous Surgery*, Elsevier.
39. D A H Laidlaw (2008), "Vitrectomy for diabetic macular oedema", *Eye*, **22**, pp. 1337-1341.
40. Avery R L, Pearlman J và Pieramici D J (2006), "Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy", *Ophthalmology*, **113**, pp. 1695.e1-15.
41. Wayne R. L O, Stephen J. Kim. và Thomas M Aaberg. Sr Christopher (2009), "Visual outcomes and incidence of recurrent vitreous Hemorrhage after vitrectomy in diabetic eyes pretreated with bevacizumab", *Retina*, **29**, pp. 926-931.
42. Kenji Yamashiro, Akitaka Tsujikawa, Kazuaki Miyamoto (2010), "Sterile endophthalmitis after intravitreal injection of avastin obtained from a single batch", *Retina*, **30**, pp. 485-490.
43. Nazanin Barzideh và T. Mark Johnson (2007), "Subfoveal fluid resolves slowly after pars plana vitrectomy for tractional retinal detachment secondary to proliferative diabetic retinopathy", *Retina*, **27**, pp. 740-743.

44. Heiji E. C., Hendrikse F., Kessels A. G. et al. (2001), "Vitreotomy results in diabetic macular edema without evident vitreomacular traction", *Graefes.Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **239**, pp. 264 - 270.
45. Colucciello M. (2004), "Diabetic retinopathy: control of systemic factors preserves vision", *Postgrad*, **116**, pp. 57 - 64.
46. Lahey J. M., Francis R. R. và Kearney J. J. (2004), "Combining phacoemulsification and vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy", *Curr.Opin.Ophthalmol.*, **15**, pp. 192 - 196.
47. C.P Wilkinson P. H Scanlon, S.J Aldington (2009), *A practical manual of Diabetic Retinopathy Management*, Wiley- Blackwell, Oxford.
48. David R-Guyer (1999), *Retina- Vitreous- Macular*, W.B. Saunders Company.
49. Andrew R. Schachat (1983), "Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy", *Ophthalmology*, **90**, pp. 517-530.
50. LC. Dutta (2003), *Modern ophthalmology*, Vol. 3, Jaypee Brother Medical Publishers.
51. Rizwan A. Cheema (2010), "Role of intravitreal Bevacizumab injected at the end of diabetic vitrectomy in preventing postoperative recurrent vitreous hemorrhage", *Retina*, **30**, pp. 1646- 1650.
52. Zhi-Hua Zhang, Hai-Yun Liu, Sergio E. Hernandez-Da Mota et al. (2013), "Vitreotomy With or Without Preoperative Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials", *American Journal of Ophthalmology*, **156(1)**, pp. 106-115.e2.
53. Sophie J. Bakri (2007), "Pharmacokinetics of intravitreal Bevacizumab", *Ophthalmology*, **114**, pp. 855-859.

54. Faiz I. Shakarchi, Ahmed F. Shakarchim, Shadha A. Al-Bayati (2018), "Timing of neovascular regression in eyes with high-risk proliferative diabetic retinopathy without macular edema treated initially with intravitreal bevacizumab", *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, **13**, pp. 27-31.
55. Shin MK (2009), " Intravitreal Bevacizumab injection as preoperative adjunct of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy", *J Korean Ophthalmol Soc*, **50(5)**, pp. 731-737.
56. T. A. Ciulla, P. J. Rosenfeld (2009), "Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular ocular diseases other than age-related macular degeneration", *Curr Opin Ophthalmol*, **20(3)**, pp. 166-74.
57. Matthew Powers, Margaret Greven, Robert Kleinman et al. (2017), "Recent advances in the management and understanding of diabetic retinopathy", *F1000Research*, **6**, pp. 2063-2063.
58. Oluwaranti Akiyode, Christine Tran (2016), "Overview of Ocular Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Management of Diabetic Eye Complications", *Diabetes spectrum: a publication of the American Diabetes Association*, **29(1)**, pp. 44-49.
59. B. Corcostegui, S. Duran, M. O. Gonzalez-Albarran et al. (2017), "Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society)", *J Ophthalmol*, **2017**, pp. 8234186.
60. Yan Zhang et al Yan Ma (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**, pp. 307-313.

61. Arevalo J F, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H (2007), "Primary intravitreal bevacizumab (avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up", *Ophthalmology*, **114**, pp. 743-750.
62. Michael Stewart, David Browning và Maurice Landers (2018), "Current management of diabetic tractional retinal detachments", *Indian Journal of Ophthalmology*, **66(12)**, pp. 1751-1762.
63. Charles S., Jorge C., Byron W. (2007), "Diabetic retinopathy", trong Jorge C. Charles S., Byron W. (2007), "Diabetic retinopathy", In: Vitreous microsurgery, Edited by Charles S, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 95 -111., chủ biên, *Vitreous microsurgery*, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 95 -111.
64. Bruno Lumbroso (2015), *Diabetic Retinopathy* The Health Sciences Publisher.
65. Felipe Toletino (1989), "Vitreous Hemorrhage after Closed Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy", *Ophthalmology*, **96**, pp. 1495-1500.
66. Mohammed K Khuthaila, Jason Hsu, Allen Chiang et al. (2013), Postoperative Vitreous Hemorrhage After Diabetic 23-Gauge Pars Plana Vitrectomy, *Am J Ophthalmol*, **155**, pp. 757-763.
67. Jiu-Ke Li (2015), "Changes in vitreous VEGF, bFGF and fibrosis in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal bevacizumab", *Int J Ophthalmol*, **8(6)**, pp. 1202-1206.
68. K. Pakzad-Vaezi, D. A. Albiani, A. W. Kirker et al. (2014), "A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy", *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, **45(6)**, pp. 521-4.

69. P. Mitchell, T. Y. Wong (2014), "Management paradigms for diabetic macular edema", *Am J Ophthalmol*, **157(3)**, pp. 505-13 e1-8.
70. M. Modarres, M. Naseripour, K. G. Falavarjani et al. (2009), "Intravitreal injection of 2.5 mg versus 1.25 mg bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with AMD", *Retina*, **29(3)**, pp. 319-24.
71. Javier Castillo Velazquez, Isaac Aleman, Sloan W. Rush và các cộng sự. (2018), "Bevacizumab before Diabetic Vitrectomy", *Ophthalmology Retina*, **2(10)**, pp. 1010-1020.
72. Ayman Lotfy (2016), "Adjunctive intravitreal bevacizumab injection at the end of sutureless 23G vitrectomy for diabetic vitreous hemorrhage", *International Journal of Open Access Ophthalmology*.
73. Aysha Salam (2011), "Treatment of PDR with anti-VEGF agents", *Acta Ophthalmologica*, **89(405-411)**.
74. Daniel R Lucena (2009), "Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab (IBeTra study)", *British Journal of Ophthalmology*, **93**, pp. 688-691.
75. J F Arevalo (2008), "Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab in patients with severe proliferative diabetic retinopathy", *British Journal of Ophthalmology*, **92**, pp. 213-216.
76. Honda S K Ishikawa, Tsukahara Y, Negi (2009), "Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pre-treatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy", *Eye*, **23**, pp. 108-111.
77. Maria H. Berrocal (2009), "Preoperative Bevacizumab in the surgical management of TRD and T+RRD", *Retinal today*, January/February, pp. 70-72.

78. Po-ting Yeh (2009), "Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy", *Retina*, **29**, pp. 768-774.
79. Mohamed Othman, Hossam Moharram, Raafat Eldin (2014), "Clinical outcome of preoperative and intraoperative intravitreal injection of bevacizumab as an adjunct to vitrectomy in the treatment of proliferative diabetic retinopathy", *Journal of the Egyptian Ophthalmological Society*, **107(1)**, pp. 5-9.
80. Ahmadiéh H (2009), "Intravitreal Bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients", *Ophthalmology*, **116**, pp. 1943- 1948.
81. A. Al-Kharashi, T. Galbinur, E. D. Mandelcorn et al. (2016), "The adjunctive use of pre-operative intravitreal bevacizumab in the setting of proliferative diabetic retinopathy", *Saudi J Ophthalmol*, **30(4)**, pp. 217-220.
82. Cengiz Alagöz, Yusuf Yıldırım, Murat Kocamaz et al. (2016), "The Efficacy of Intravitreal Bevacizumab in Vitreous Hemorrhage of Diabetic Subjects", *Turkish journal of ophthalmology*, **46(5)**, pp. 221-225.
83. X. Y. Zhao, S. Xia, Y. X. Chen (2018), "Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials", *Br J Ophthalmol*, **102(8)**, pp. 1077-1085.
84. Nguyễn Thị Nhất Châu (2010), "Nghiên cứu sử dụng Avastin phối hợp cắt dịch kính điều trị bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh nặng", *Tạp chí Y học thực hành* **729(8)**, pp. 11-15.
85. Hazem El-Sabagh (2014), "The surgical management of diabetic retinopathy complications: An update", *Egyptian Retina Journal*, **2(1)**, pp. 41-54.

86. Wickham L. Yorston D., Benson S (2008), "Predictive clinical features and outcomes of vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy", *Br. J. Ophthalmol*, **92**, pp. 365-368.
87. American Diabetes Association (2017), "Standards of medical care in diabetes - 2017", *Diabetes Care* 2017, **40**.
88. Bộ Y tế (2017), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường týp 2", *Quyết định 3319/ QĐ- BYT* ngày 19/7/2017 về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường týp 2".
89. Elizabeth W. Duggan, Karen Carlson, Guillermo E. Umpierrez (2017), "Perioperative Hyperglycemia Management: An Update", *Anesthesiology*, **126(3)**, pp. 547-560.
90. Bộ môn mắt- Trường Đại học y khoa Hà Nội (2001), *Thực hành nhãn khoa*, 2, ed, Nhà xuất bản y học, 50.
91. Leo T. Chylack (1993), "The Lens Opacities Classification System III", *Arch Ophthalmol.*, **111(831-836)**.
92. A. C. Tan, S. C. Loon, H. Choi et al. (2008), "Lens Opacities Classification System III: cataract grading variability between junior and senior staff at a Singapore hospital", *J Cataract Refract Surg*, **34(11)**, pp. 1948-52.
93. L. Yeung, L. Liu, W. C. Wu et al. (2010), "Reducing the incidence of early postoperative vitreous haemorrhage by preoperative intravitreal bevacizumab in vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment", *Acta Ophthalmol*, **88(6)**, pp. 635-40.
94. Lihteh Wu et al (2013), "Classification of Diabetic Retinopathy and Diabetic macular edema", *World J. Diabetes*, **4(6)**, pp. 290-294.
95. David J. Browning, Michael M. Altaweel, Neil M. Bressler et al. (2008), "Diabetic Macular Edema: What Is Focal and What Is Diffuse?", *American Journal of Ophthalmology*, **146(5)**, pp. 649-655.e6.

96. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group (1985), "Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no 1.", *Arch Ophthalmol*, **103**, pp. 1796-1806.
97. International Council of Ophthalmology (2002), *Visual Standards: Aspects and Ranges of Vision Loss, 29th International Congress of Ophthalmology*, Sydney, Australia.
98. Peter K. Kaiser (2009), "Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus etdrs charts in clinical practice (an aos thesis)", *Trans Am Ophthalmol Soc*, **107**, pp. 311-324.
99. R. Karanjia, T. J. Hwang, A. F. Chen và các cộng sự. (2016), "Correcting Finger Counting to Snellen Acuity", *Neuroophthalmology*, **40(5)**, pp. 219-221.
100. Carol J. Buck (2015), *2015- ICD 9- CM for hospitals Professional Edition*, Elsevier, 788.
101. Peter H. Scanlon (2017), *A practical manual of Diabetic Retinopathy Management*, 2, ed, Wiley Blackwell.
102. Lihteh Wu, Priscilla Fernandez-Loaiza, Johanna Sauma et al. (2013), "Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema", *World journal of diabetes*, **4(6)**, pp. 290-294.
103. T. Y. Wong, J. Sun, R. Kawasaki et al. (2018), "Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings", *Ophthalmology*, **125(10)**, pp. 1608-1622.
104. International Council of Ophthalmology (2017), "Updated 2017: ICO guidelines for diabetic eye cares".
105. Manish Nagpal, Navneet Mehrotra, Avijit Vishnoi (2017), "The Role of Perioperative Anti-VEGF During Vitrectomy for Vitreous Hemorrhage in Relation to Postoperative Nonclearing Vitreous Hemorrhage and Cystoid Macular Edema", *Journal of VitreoRetinal Diseases*, **1(6)**, pp. 379-384.

106. Ajay Singh, Jay M. Stewart (2018), "Surgical considerations in diabetic vitrectomy", *Annals of Eye Science*, **3(10)**.
107. Alessandro Papayannis et al Soon Wai Ch'ng (2018), "The effect of bevacizumab before vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment demonstrated on optical coherence tomography angiography", *Journal of Current Ophthalmology*, **30**, pp. 276-279.
108. J. F. Arevalo và T. Y. A. Liu (2018), "Intravitreal Bevacizumab in Diabetic Retinopathy. Recommendations from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES): The 2016 Knobloch Lecture", *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, **7(1)**, pp. 36-39.
109. Richard F. Spaide (2006), "Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage", *Retina*, **26**, pp. 275-278.
110. Ahmadiéh H, Ramezani A, Shoeibi N (2008), "Intravitreal avastin with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **246**, pp. 483-489.
111. Porta M., Allione A. (2004), "Current approaches and perspectives in the medical treatment of diabetic retinopath", *Pharmacol. Ther.*, **103**, pp. 167 - 177.
112. J. W. Kwon, D. Jee, T. Y. La (2018), "The association between myocardial infarction and intravitreal bevacizumab injection", *Medicine (Baltimore)*, **97(13)**, pp. e0198.
113. J. Kwon, D. Jee và S. H. Lim (2018), "Would intravitreal bevacizumab injection increase risk of cerebral infarction?", *Eur J Neurol*, **25(9)**, pp. 1177-1181.

114. Yong Tao, Yan-Rong Jiang, Xiao-Xin Li et al. (2010), "Long-term results of vitrectomy without endotamponade in proliferative diabetic retinopathy with tractional retinal detachment", *Retina*, **30**, pp. 447–451.
115. Sanjay Sharma, Hussein Hollands, Gary C. Rown et al. (2001), "The cost-effectiveness of early vitrectomy for the treatment of vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy", *curr opin ophthalmol* © 2001 lippincott williams & wilkins, inc., **12**, pp. 230-234.
116. Michele De Maria, Bhavik Panchal, Marco Coassin (2018), "Update on indications for diabetic vitrectomy and management of complications", *Annals of Eye Science*, **3(9)**.
117. Adel Hassouna Hany Samour, and Okasha MG (2018), "Intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular edema versus vitrectomy with internal limiting membrane peeling with bevacizumab as an adjuvant ", *New York Science Journal*, **11(7)**, pp. 96-98.
118. Z. Sultan, S. F. Rizvi, F. M. Qureshi et al. (2016), "Role of bevacizumab in the prevention of early postoperative haemorrhage after 25-gauge microincision vitrectomy surgery", *Pak J Med Sci*, **32(5)**, pp. 1184-1187.
119. C. M. Yang, P. T. Yeh, C. H. Yang (2007), "Intravitreal long-acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy", *Ophthalmology*, **114(4)**, pp. 710-5.
120. Henry Smith, Hadi Zambarakji (2009), "Diabetic Vitrectomy- An Update", *European Ophthalmic Review*, **3(2)**, pp. 87-92.
121. H. Y. Tseng, W. C. Wu, S. Y. Hsu (2007), "Comparison of vitrectomy alone and combined vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation for proliferative diabetic retinopathy", *Kaohsiung J Med Sci*, **23(7)**, pp. 339-43.

122. Janejit Choovuthayakorn, Preeyanuch Khunsongkiet, Direk Patikulsila et al. (2019), "Characteristics and Outcomes of Pars Plana Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy Patients in a Limited Resource Tertiary Center over an Eight-Year Period", *Journal of Ophthalmology*, **2019**, pp. 6.
123. Nguyễn Thị Nhất Châu (2012), "Nghiên cứu kỹ thuật cắt dịch kính trong điều trị biến chứng võng mạc của bệnh đái tháo đường", *Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội*.
124. El-Batarny (2006), "Intravitreal avastin as an adjunctive therapy before diabetic vitrectomy", *Clinical Ophthalmol*, **2(4)**, tr. 709-716.
125. M. P. Simunovic và D. A. Maberley (2015), "Anti-vascular endothelial growth factor therapy for proliferative diabetic retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Retina*, **35(10)**, pp. 1931-42.
126. Francesco Bandello (2019), *Clinical Strategies in the management of diabetic retinopathy*, 2, Springer.
127. Newman D. K. (2010), "Surgical management of the late complications of proliferative diabetic retinopathy", *Eye*, **24**, pp. 441 - 449.
128. Recchia F. M., Ruby A. J., Carvalho Recchia C. A. (2005), "Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema", *Am. J. Ophthalmol.*, **139**, pp. 447 - 454.
129. Reddy V. M., Zamora R. L., Olk R. J. (1995), "Quantitation of retinal ablation in proliferative diabetic retinopathy", *Am. J. Ophthalmol.*, **119**, pp. 760 - 766.
130. Đỗ Như Hôn và Nguyễn Diệu Linh (2015), "Đánh giá kết quả điều trị xuất huyết dịch kính trong bệnh võng mạc đái tháo đường sau 1 năm bằng phương pháp tiêm Avastin nội nhãn phối hợp cắt dịch kính", *Nhãn khoa Việt Nam*, **38(4)**.

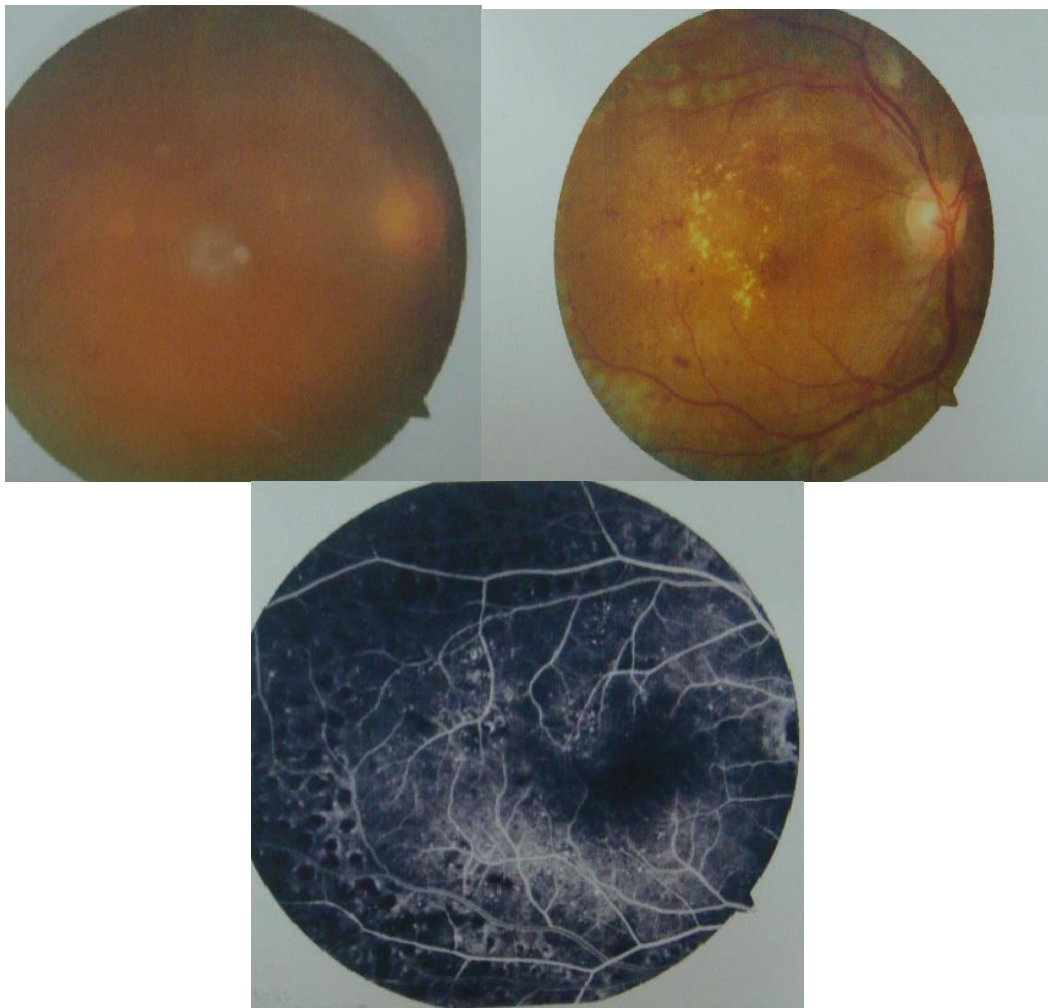
131. Michael J. Venincasa et al (2018), "Surgical Management of Proliferative Diabetic Retinopathy. Considerations and treatment approaches", *Retinal Physician*, **15(September)**, pp. 21-25.
132. Chakraborty S (2018), "Surgical management of proliferative diabetic retinopathy", *Journal of Ophthalmology and Related Sciences*, **2(1)**, pp. 1-6.
133. M. Sakamoto, R. Hashimoto, I. Yoshida et al. (2018), "Risk factors for requirement of filtration surgery after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy", *Clin Ophthalmol*, **12**, pp. 733-738.
134. Yung-Ray, HsuChung-May Yang và Po-Ting Yeh (2014), "Clinical and histological features of epiretinal membrane after diabetic vitrectomy", *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **252(3)**, pp. 401-410.
135. Stolba U., Binder S. và Gruber D. (2005), "Vitrectomy for persistent diabetic macular edema", *Am. J. Ophthalmol.*, **140**, pp. 295 - 301.
136. A. K. Jager, K. N. Petersen, G. Thomasen et al. (2008), "Isolation of linoleic and alpha-linolenic acids as COX-1 and -2 inhibitors in rose hip", *Phytother Res*, **22(7)**, pp. 982-4.
137. Avery RL et al (2006), "Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy", *Ophthalmology*, **113**, pp. 1695 e 1-15.
138. Helbig H., Sutter F.K. P. (2004), "Surgical treatment of diabetic retinopathy", *Graefes.Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **242**, pp. 704 - 709.
139. Imamara Y., Kamei M. và Minami M. (2005), "Heparin-assisted removal of clotting preretinal hemorrhage during vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy", *Retina*, **25**, pp. 793 - 795.
140. *Diabetic Retinopathy* (2016), American Academy of ophthalmology.

141. J. Gillow, J. Gibson và P. Dodson (1999), "Hypertension and diabetic retinopathy-what's the story?", *The British Journal of Ophthalmology*, **83(9)**, pp. 1083-1087.
142. Syed Muhammad Faisal, Muhammad Ali Tahir, Alyscia Miriam Cheema et al. (2018), "Pars plana vitrectomy in vitreous hemorrhage with or without Intravitreal Bevacizumab a comparative overview", *Pakistan journal of medical sciences*, **34(1)**, pp. 221-225.

HÌNH ẢNH MINH HỌA

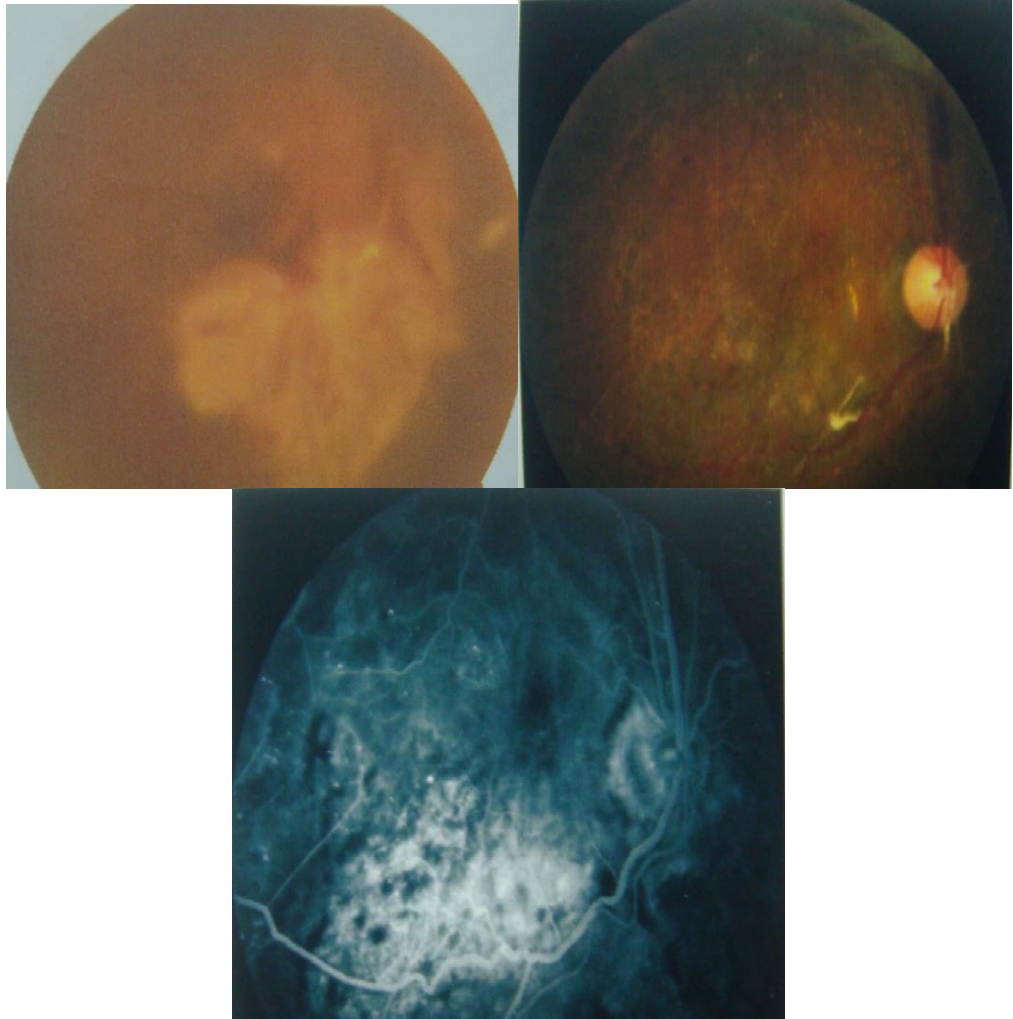
Nguyễn Thị M.

- Chẩn đoán: XHDK độ 2
- Thị lực trước mổ: ĐNT 2m
- Thị lực sau mổ: 20/60



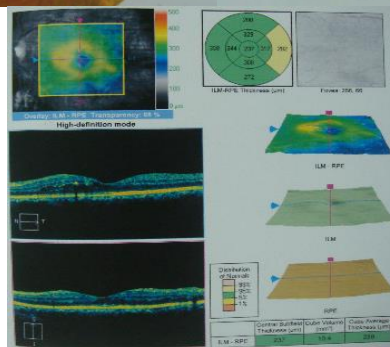
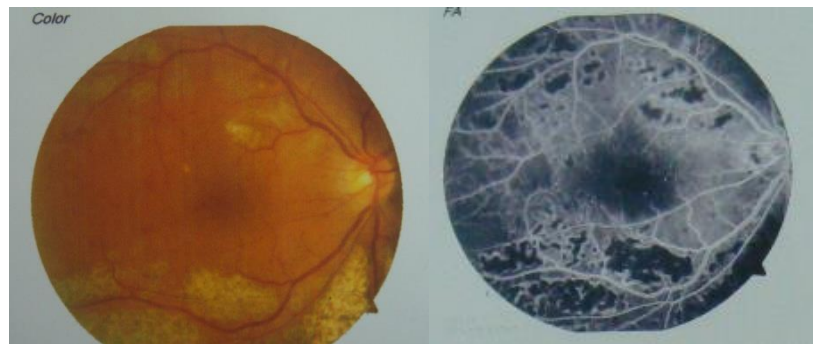
Nguyễn Văn H.

- Chẩn đoán: XHDK- BVM
- Thị lực trước mổ: DNT 1m
- Thị lực sau mổ: DNT 3m



Trần Ngọc T.

- Chẩn đoán: XHDK
- Thị lực trước mổ DNT 1m
- Thị lực sau mổ: 20/25



BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU
TIÊM AVASTIN + CẮT DỊCH KÍNH

Tên:

Tuổi Giới:

Địa chỉ:

Số điện thoại liên lạc:

Ngày vào viện: Số hồ sơ bệnh án:

Chẩn đoán vào viện:

Chẩn đoán ra viện:

1. HỒI BỆNH

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

7. Typ: I / II

8. Thời gian: năm/ thán

9. Đã điều trị chưa: có / không Bao lâu: năm/ tháng

Insulin: năm/ tháng

10. Đường huyết ổn định: có / không Bao lâu: năm/ tháng

Mức: mmol/l

11. Đường niệu: có/ không

12. Tiền sử gia đình: có/ không

BỆNH TOÀN THÂN

5. Tăng huyết áp

- Huyết áp

- Bị bao lâu năm / tháng Trước/sau ĐTĐ Trước/sau VMĐTĐ

- Điều trị: Có/ Không HA điều chỉnh: Có/ Không Mức độ: /

6. Thận

- Bị bao lâu năm / tháng Trước/sau ĐTĐ Trước/sau VMĐTĐ

- Điều trị:: Có/ Không Suy thận độ: 0/ I / II / III / IV

7. Mỡ máu:

- Bị bao lâu năm / tháng Trước/sau ĐTĐ Trước/sau VMĐTĐ

- Điều trị: Có/ Không

8. Tim mạch

- Bị bao lâu năm / tháng Trước/sau ĐTĐ Trước/sau VMĐTĐ

- Điều trị: Có/ Không

VỠNG MẠC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

1. Thời gian mắc: năm/ tháng
2. Điều trị gì chưa: có / chưa
3. Laser chưa:: có / chưa
4. Laser điều trị đầu tiên: cách bao lâu: năm/ tháng sau bị mắt: ngày tháng năm
5. Lần điều trị cuối cùng: cách bao lâu: năm/ tháng
6. Bệnh mắt khác: Tắc tĩnh mạch: tắc ĐM: Phù HÐ:
7. Mất mô: Mờ bao lâu: năm/tháng/ngày
8. Tiêm trước mô: 7 ngày
9. Số lần tiêm:

2. KHÁM BỆNH

KHÁM TRƯỚC ĐIỀU TRỊ

MẮT PHẢI

MẮT TRÁI

Thị lực

Nhãn áp

Kết mạc

Giác mạc

Tiền phòng

Mống mắt

Đông tử

Thể thủy tinh

Dịch kính: Xuất huyết dịch kính:

Độ 0: Không XHDK. Soi rõ chi tiết ĐM

Độ 1: XHDK nhẹ. Có thể soi được đáy mắt

Độ 2: XHDK trung bình. Chỉ soi được đĩa thị

Độ 3: XHDK nặng. Không soi được đáy mắt

Đáy mắt:

Vi phình mạch: Có/Không ? cung phần tư võng mạc (/IV)

Xuất huyết võng mạc: Có/Không (/IV)

Xuất huyết trước võng mạc: Có/Không (/IV)

Xuất tiết bông: Có/Không (/IV)

Xuất tiết cứng: Có/Không (/IV)

Bất thường tĩnh mạch võng mạc: Có/Không (/IV)

Bất thường vi mạch trong võng mạc: Có/Không (/IV)

Phù hoàng điểm: Có/Không

Tân mạch: Có/Không

Vị trí tân mạch: trước gai/trước võng mạc/cả 2

Kích thước: <1 đường kính đĩa thị (1D), <3D, >3D

Kèm tăng sinh xơ: Có/Không

Chụp mạch huỳnh quang:

Chụp mạch huỳnh quang thì muộn (20''): võng tân mạch có dò huỳnh quang: >3 đường kính đĩa thị (<3D), <6D, >6D

Có hình ảnh tắc mạch kèm theo không: Có/Không

Phù hoàng điểm: Có/Không

OCT: phù hoàng điểm: Có/Không

Siêu âm: Vấn đục dịch kính: Có/Không Màng tăng sinh: Có/Không

Tổ chức liên kết: Có/Không Bong võng mạc: Có/Không

Chẩn đoán:

Điều trị:

KẾT QUẢ SAU TIÊM

	Sau tiêm 1 ngày	trước mổ
Thị lực		
Nhãn áp		
Tiền phòng, góc		
Thể thủy tinh		
XHDK		
Xơ mạch		
huỳnh quang		
Siêu âm		
OCT		
Tắc tĩnh mạch		
Phù hoàng điểm		

TRONG MỔ

- **Thời gian**
- **Chảy máu trong mổ:**
 - + Không
 - + Nhẹ: Số lần: cảm tự nhiên: nâng chai dịch:
 - + Vừa: số lần: điện đồng:
 - + Nặng: số lần cục máu đông:
- **Bong dịch kính sau:**
 - + Độ 0: chưa bong
 - + Độ 1: dính dọc theo vùng trong cung mạch thái dương
 - + Độ 2: Còn dính đĩa thị
 - + Độ 3: Bong hoàn toàn
- **Màng xơ mạch**
 - Tân mạch: Có/Không
 - Vị trí tân mạch: trước gai/ trước võng mạc/ cả 2
 - Kích thước: <1 đường kính đĩa thị (1D), >3D, <3D
 - Kèm tăng sinh xơ: Có/Không
- **Đã laser trước mổ chưa:** Có / Chưa Số diện tích laser:
- **Mức độ laser:**
 - + Độ 0: Không laser

- + Độ 1: Các nốt laser cách nhau <1 đường kính nốt
- +Độ 2: Trung bình cách nhau 1 đường kính nốt
- + Độ 3: laser dày đặc
- **Laser trong mổ:** Có/Không
- **Kỹ thuật mổ**
 - + Segmentation:
 - + Delamination:
 - + en-bloc:
- Kết thúc phẫu thuật:
 - + có lấy hết máu không
 - + có lấy hết màng xơ mạch không
- Biến chứng:
 - Rách võng mạc, bong võng mạc, chạm thể thủy tinh: chảy máu,...
- Dùng dầu, dùng khí: Không/ Dầu /Khí
- Bệnh mắt phối hợp:
 - Phù hoàng điểm, tắc tĩnh mạch,,...
- Kỹ thuật phối hợp: Phaco?

**BẢNG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT CDK CÓ AVASTIN PHỐI HỢP CHO
BỆNH NHÂN BỊ BỆNH VMĐTĐTS NẶNG**

Họ và tên:

Tuổi:

Giới tính:

Ngày vào viện:

Type ĐTĐ

Thời gian mất bệnh ĐTĐ

Điều trị ĐTĐ 1. thuốc uống 2 Insulin

Mức độ điều chỉnh đường máu 1 Tốt 2 Trung bình 3 Kém

Tiêm Avastin trước điều trị: 1. 5 đến 7 ngày 2. 7 đến 10 ngày 3. >10 ngày 4. 5 ngày

Biến chứng do tiêm: 1. Xuất huyết kết mạc 2. Dị ứng thuốc sát khuẩn

3. Tăng nhãn

áp 4. Nhiễm trùng 5. Xuất huyết dịch kính 6. Bong võng mạc

Chỉ định điều trị:

1. XHDK a. nặng b. trung bình c. nhẹ

2. Bong võng mạc co kéo a. hoàng điểm b. cạnh hoàng điểm c. ngoài hoàng điểm

3. bong võng mạc co kéo + có rách

Biến chứng sau phẫu thuật

a. Chảy máu 1. Nhẹ 2. Vừa 3. Nặng

b. Rách võng mạc 1.1 vết rách 2.2 vết rách 3.3.> 3 vết rách

c. Chất thay thế dịch kính: 1 nước 2 không khí 3 khí nở 4 dầu silicon

Laser trong phẫu thuật 1 thành công 2 thất bại

Thị lực

Trước điều trị

Sau điều trị:

1 tuần	6 tháng
1 tháng	12 tháng
2 tháng	1 năm
3 tháng	2 năm

Kết quả giải phẫu 1. thành công 2. thất bại

1 tuần	6 tháng
1 tháng	12 tháng
2 tháng	2 năm
3 tháng	

Biến chứng sau phẫu thuật 1 tuần:

1. Viêm nặng 2. XHDK tái phát 3. BVM 4. Phù hoàng điểm 5. GL tân mạch 6. Tân mạch mỏng mắt 7. Không biến chứng 8. Biến chứng khác.

Biến chứng sau phẫu thuật 1 tháng:

1. Viêm nặng
2. XHDK tái phát
3. BVM
4. Phù hoàng điểm
5. GL tân mạch
6. Tân mạch mỏng mắt
7. Không biến chứng
8. Biến chứng khác.

Biến chứng sau phẫu thuật 3 tháng:

1. Viêm nặng
2. XHDK tái phát
3. BVM
4. Phù hoàng điểm
5. GL tân mạch
6. Tân mạch mỏng mắt
7. Không biến chứng
8. Biến chứng khác.

Biến chứng sau phẫu thuật 6 tháng:

1. Viêm nặng
2. XHDK tái phát
3. BVM
4. Phù hoàng điểm
5. GL tân mạch
6. Tân mạch mỏng mắt
7. Không biến chứng
8. Biến chứng khác.

Biến chứng sau phẫu thuật 1 năm:

1. Viêm nặng
2. XHDK tái phát
3. BVM
4. Phù hoàng điểm
5. GL tân mạch
6. Tân mạch mỏng mắt
7. Không biến chứng
8. Biến chứng khác.

Biến chứng sau phẫu thuật >1 năm:

1. Viêm nặng
2. XHDK tái phát
3. BVM
4. Phù hoàng điểm
5. GL tân mạch
6. Tân mạch mỏng mắt
7. Không biến chứng
8. Biến chứng khác.

THEO DÕI BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Ngày					
Thị lực					
Nhãn áp					
Đáy mắt					
OCT					
Chụp HQ					
Siêu âm					

Ngày					
Thị lực					
Nhãn áp					
Đáy mắt					
OCT					
Chụp HQ					
Siêu âm					

Ngày					
Thị lực					
Nhãn áp					
Đáy mắt					
OCT					
Chụp HQ					
Siêu âm					

Ngày					
Thị lực					
Nhãn áp					
Đáy mắt					
OCT					
Chụp HQ					
Siêu âm					

DANH SÁCH NGƯỜI BỆNH THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Số hồ sơ	Ngày vào viện	Ngày ra viện	Tên	Tuổi	Mắt mỗ	Giới
1	BA2012007867	25/04/2012	27/04/2012	Phan Thị Quỳnh T	29	MP	Nữ
2	BA2012007867	25/07/2012	30/07/2012	Phan Thị Quỳnh T	29	MT	Nữ
3	BA2012013882	04/07/2012	20/07/2012	An Thanh P	70	MP	Nam
4	BA2012013882	29/08/2012	05/09/2012	An Thanh P	70	MT	Nam
5	BA2012021812	26/09/2012	04/10/2012	Nguyễn Kim T	56	MP	Nam
		01/04/2013	10/04/2013				
6	BA2012022473	03/10/2012	09/10/2012	Nguyễn Danh H	58	MT	Nam
		16/10/2012	25/10/2012				
7	BA2012022473			Nguyễn Danh H	58	MP	Nam
8	BA2012023420	15/10/2012	18/10/2012	Lê Minh T	45	MT	Nam
		06/11/2012	12/11/2012				
		24/12/2012	26/12/2012				
9	BA2012023420	09/04/2013	18/04/2013	Lê Minh T	45	MP	Nam
		24/02/2014	07/03/2014				
		11/4/2014	17/04/2014				
10	BA2012027441	28/11/2012	03/12/2012	Nguyễn Danh T	50	MP	Nam
11	BA2012028596	12/12/2012	28/12/2012	Trần Thị H	72	MP	Nữ
12	BA2013000017	02/01/2013	07/01/2013	Nguyễn Văn H	64	MP	Nam
13	BA2013000017	23/01/2013	04/02/2013	Nguyễn Văn H	64	MT	Nam
14	BA2013001635	25/01/2013	08/02/2013	Phu V	47	MP	Nam

15	BA201301849	30/01/2013	06/02/2013	Nguyễn Thị M	55	MP	Nữ
16	BA2013003061	27/02/2013	05/03/2013	Nguyễn Thị L	54	MT	Nữ
17	BA2013004354	13/03/2013	29/03/2013	Nguyễn Văn Đ	48	MT	Nam
18	BA2013003763	07/03/2013	01/04/2013	Trương Văn L	53	MP	Nam
		12/05/2014	15/05/2014				
19	BA2013003763	11/03/2015	16/03/2015	Trương Văn L	53	MT	Nam
20	BA2013004290	13/03/2013	26/03/2013	Đinh Thị H	62	MT	Nữ
		24/05/2013	03/06/2013				
		30/09/2013	07/10/2013				
21	BA2013012654	10/06/2013	18/06/2013	Nguyễn Văn C	60	MP	Nam
		24/06/2013	28/06/2013				
		16/07/2013	26/07/2013				
22	BA2013015654	08/07/2013	15/07/2013	Bùi Văn N	53	MP	Nam
23	BA2013015687	08/07/2013	15/07/2013	Nguyễn Thị K	62	MT	Nữ
24	BA2013016536	15/07/2013	19/07/2013	Nguyễn Quang M	58	MP	Nam
25	BA2013016903	17/07/2013	22/07/2013	Lê Thị T	73	MP	Nữ
26	BA2013017457	22/07/2013	01/08/2013	Dương Thị B	68	MP	Nữ
27	BA2013016062	11/07/2013	17/07/2013	Trần Ngọc T	53	MP	Nam
28	BA2013016062	06/08/2013	16/08/2013	Trần Ngọc T	53	MT	Nam
29	BA2013019655	09/08/2013	16/08/2013	Bùi Thuận P	52	MT	Nam
		05/12/2013	24/12/2013				
		30/12/2013	20/01/2014				
30	BA2013012901	12/06/2013	17/06/2013	Đại Thị D	68	MT	Nữ
		03/09/2013	16/09/2013				

31	BA2013022953	16/09/2013 23/09/2013	18/09/2013 04/10/2013	Nguyễn Mạnh X	55	MT	Nam
32	BA2013025634	16/10/2013 28/10/2013	18/10/2013 1/11/2013	Nguyễn Đình T	53	MP	Nam
33	BA2013025634	18/11/2013	17/12/2013	Nguyễn Đình T	53	MT	Nam
34	BA2013029047	27/11/2013	06/12/2013	Phạm Viết L	55	MP	Nam
35	BA2013029047	16/12/2013	20/12/2013	Phạm Viết L	55	MT	Nam
36	BA2013030593	16/12/2013	30/12/2013	Nguyễn Thị H	53	MP	Nữ
37	BA2013030593			Nguyễn Thị H	53	MT	Nữ
38	BA2013019160	05/08/2013	08/08/2013	Phạm Thị D	56	MT	Nữ
39	BA2013019160	13/01/2014	16/01/2014	Phạm Thị D	56	MP	Nữ
40	BA2012029489	24/12/2012	03/01/2013	Nguyễn Thị Kim C	59	MP	Nữ
41	BA2013009867	08/05/2013	13/05/2013	Hoàng Đình P	77	MT	Nam
42	BA2013019243	06/08/2013 05/08/2014	23/08/2013 15/08/2014	Nguyễn Thị Q	63	MP	Nữ
43	BA2010012749	04/08/2014 14/08/2014 03/06/2015 25/11/2015	12/08/2014 28/08/2014 12/06/2015 04/12/2015	Đỗ Thị C	60	MT	Nữ
44	BA2014007255	10/04/2014 16/03/2016	24/04/2014 18/03/2016	Vũ Văn H	65	MP	Nam
45	BA2014000383	06/01/2014	14/01/2014	Quách Thị T	55	MT	Nữ
46	BA2014014837	25/06/2014	01/07/2014	Nguyễn Đình T	65	MP	Nam
47	BA2014015589	02/07/2014	08/07/2014	Nguyễn Văn L	65	MP	Nam
48	BA2014015589	14/07/2014	17/07/2014	Nguyễn Văn L	65	MT	Nam
49	BA2014004362	10/03/2014	14/03/2014	Tôn Văn K	57	MT	Nam
50	BA2014008220	21/04/2014	09/05/2014	Phan Ngọc T	64	MP	Nam
51	BA2014008220			Phan Ngọc T	64	MT	Nam
52	BA2014012426	04/06/2014	19/06/2014	Phạm Văn C	62	MP	Nam

53	BA2014012091	02/06/2014	10/06/2014	Nguyễn Thị Đ	59	MT	Nữ
54	BA2014010767	19/05/2014	02/06/2014	Vũ Thị H	54	MP	Nữ
55	BA2014010767			Vũ Thị H	54	MT	Nữ
56	BA2014017394	16/07/2014 30/07/2014	16/07/2014 15/08/2014	Phan Thị T	61	MP	Nữ
57	BA2014017394			Phan Thị T	61	MT	Nữ
58	BA2014020788	13/08/2014	19/08/2014	Bùi Thiện Ú	55	MT	Nam
59	BA2014020568	11/08/2014	15/08/2014	Nguyễn Thị Minh H	65	MP	Nữ
60	BA2014021630	20/08/2014	25/08/2014	Nguyễn Văn D	56	MT	Nam
61	BA2014022470	27/08/2014	06/09/2014	Chu Tiến V	44	MT	Nam
62	BA2014020565	11/08/2014	18/08/2014	Lê Văn N	59	MT	Nam
63	BA2014030273	17/11/2014	25/11/2014	Trần Ngọc H	55	MP	Nam
64	BA2014024969	22/09/2014 09/05/2016 08/08/2016	07/10/2014 11/05/2016 12/08/2016	Vũ Thị T	57	MT	Nữ
65	BA2012020889	17/09/2012	24/09/2012	Ngô Quang H	50	MP	Nam
66	BA2008003786	17/06/2013	25/06/2013	Nguyễn Thị B	63	MP	Nữ
67	BA2013028502	20/11/2013	25/11/2013	Đào Thị T	56	MP	Nữ
68	BA2013028502	09/12/2013	24/12/2013	Đào Thị T	56	MT	Nữ

Hà Nội, ngày tháng năm 2019

**XÁC NHẬN CỦA
THÁY HƯỚNG DẪN**

**XÁC NHẬN CỦA
BỆNH VIỆN MẮT TW**