

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN THỊ HÀ THANH

**ĐÁNH GIÁ TIẾN TRIỂN BỆNH GLÔCÔM  
GÓC MỞ NGUYÊN PHÁT**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2015

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN THỊ HÀ THANH

**ĐÁNH GIÁ TIẾN TRIỂN BỆNH GLÔCÔM  
GÓC MỞ NGUYÊN PHÁT**

Chuyên ngành : Nhãn khoa

Mã số : 62720157

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Vũ Thị Thái

**HÀ NỘI – 2015**

## ***LỜI CẢM ƠN***

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới PGS. TS Vũ Thị Thái, người thầy đã hướng dẫn tận tình, quan tâm giúp đỡ tôi không chỉ trong quá trình thực hiện, hoàn thành luận án mà còn cả trong quá trình học tập và công tác.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn tới GS.TS Đỗ Như Hân, nguyên giám đốc Bệnh viện Mắt trung ương, nguyên chủ nhiệm Bộ môn Mắt trường Đại học Y Hà Nội, PGS.TS Hoàng Thị Phúc, nguyên Phó chủ nhiệm Bộ môn Mắt trường Đại học Y Hà Nội, PGS.TS Phạm Trọng Văn, chủ nhiệm Bộ môn Mắt trường Đại học Y Hà Nội, TS Đỗ Tấn, trưởng khoa Glôcôm Bệnh viện Mắt Trung Ương đã tạo điều kiện cho tôi để hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng bày tỏ lòng biết ơn tới các nhà khoa học trong Hội đồng chấm luận án đã cho tôi những ý kiến quý báu để luận án được hoàn thiện hơn.

Tôi xin trân trọng biết ơn các thầy cô đã dìu dắt tôi trong chuyên ngành nhãn khoa cũng như trong phương pháp nghiên cứu khoa học.

Tôi xin trân trọng cảm ơn:

Ban giám hiệu, Phòng đào tạo Sau đại học – Trường Đại Học Y Hà Nội

Ban giám đốc – Bệnh viện Mắt Trung Ương

Các anh chị, bạn bè đồng nghiệp khoa Glôcôm – Bệnh viện Mắt Trung Ương đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi thực hiện và hoàn thành luận án này.

Tôi xin cảm ơn tình cảm tốt đẹp, sự giúp đỡ nhiệt tình của những người bạn đã dành cho tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Để có ngày hôm nay, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn cùng với tình cảm sâu sắc nhất tới những người thân trong gia đình, những người luôn bên tôi, chia sẻ, động viên, giúp đỡ tôi trong cuộc sống, học tập và trong suốt quá trình hoàn thành luận án này.

**NCS Nguyễn Thị Hà Thanh**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Hà Thanh, nghiên cứu sinh khóa 30 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhân khoa, xin cam đoan:

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

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

**Người viết cam đoan**

NCS Nguyễn Thị Hà Thanh

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study): nghiên cứu can thiệp tiên tiến trong glôcôm

CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study): nghiên cứu những điều trị phối hợp ban đầu trong glôcôm

EGS (Europe Glaucoma Society): hội glôcôm châu Âu

EMGT(Early Manifest Glaucoma Trial): bằng chứng thử nghiệm sớm glôcôm

GPA (Glaucoma Progression Analysis): phân tích tiến triển glôcôm

JGS(Japaness Glaucoma Society): hội glôcôm Nhật Bản

MD (Mean Deviation): độ lệch trung bình

NA: nhãn áp

NTGS (Normal Tension Glaucoma Study): hội nghiên cứu glôcôm nhãn áp không cao

OCT( Optical Coherence Tomography): chụp cắt lớp quang học

OHTS(Ocular Hypertension Treatment Study): hội nghiên cứu điều trị tăng nhãn áp

PSD (Pattern Standard Deviation): độ lệch chuẩn mẫu

TT: thị trường

TK: thần kinh

VFi (Visual Field index): chỉ số thị trường

WGA (World Glaucoma Associate): hội glôcôm thế giới

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1:TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>3</b>
1.1. Những biến đổi trong tiến triển bệnh glôcôm .....	3
1.1.1.Những biến đổi cấu trúc trong tiến triển bệnh glôcôm .....	3
1.1.2.Những biến đổi chức năng trong bệnh glôcôm .....	4
1.2. Những tiêu chuẩn và phần mềm đánh giá tiến triển bệnh glôcôm .....	5
1.2.1. Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh glôcôm dựa trên tổn hại cấu trúc .....	5
1.2.2. Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh glôcôm dựa trên tổn hại chức năng.....	8
1.2.3. Phần mềm phân tích tiến triển bệnh glôcôm .....	14
1.2.4. Tình hình nghiên cứu về tiến triển bệnh glôcôm trên thế giới	19
1.3. Các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tiến triển bệnh glôcôm .....	22
1.3.1. Nhãn áp .....	22
1.3.2. Dao động nhãn áp .....	24
1.3.3 Nhãn áp đích .. .....	26
1.3.4. Một số yếu tố nguy cơ khác ảnh hưởng đến tiến triển bệnh glôcôm .....	31
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b>	<b>36</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	36
2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn .....	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	36
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	37
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	37
2.2.2. Công thức tính cỡ mẫu .....	37

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu .....	38
2.2.4. Phương tiện nghiên cứu .....	38
2.2.5. Tiến hành nghiên cứu .....	38
2.2.6. Các biến số và chỉ số nghiên cứu .....	55
2.2.7. Thu thập và xử lý số liệu .....	58
2.2.8. Đạo đức trong nghiên cứu .....	59
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>60</b>
3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu .....	60
3.1.1. Tuổi và giới .....	60
3.1.2. Bệnh toàn thân .....	61
3.1.3. Thị lực .....	61
3.1.4. Nhãn áp .....	61
3.1.5. Giai đoạn bệnh .....	62
3.1.6. Tổn hại thị trường và lớp sợi TK ở các giai đoạn bệnh .....	63
3.1.7. Tình trạng đĩa thị (Tỷ lệ lõm/đĩa) .....	64
3.1.8. Phương pháp và thời gian điều trị .....	65
3.2. Đặc điểm bệnh nhân và tiến triển bệnh glôcôm tại các thời điểm theo dõi .....	67
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân tại các thời điểm theo dõi .....	67
3.2.2. Đánh giá tiến triển của bệnh tại các thời điểm theo dõi.....	70
3.3. Các yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh .....	79
3.3.1. Liên quan tuổi với tiến triển bệnh .....	79
3.3.2. Liên quan giới với tiến triển bệnh .....	80
3.3.3. Liên quan mức độ tổn hại ban đầu với tiến triển bệnh .....	80
3.3.4. Liên quan nhãn áp với tiến triển bệnh .....	82
3.3.5. Liên quan quá trình điều trị với tiến triển bệnh .....	91

<b>Chương 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>101</b>
4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu .....	101
4.1.1. Tuổi và giới .....	101
4.1.2. Thị lực .....	102
4.1.3. Nhãn áp .....	102
4.1.4. Giai đoạn bệnh và thị trường .....	103
4.1.5. Tỷ số lõm/ đĩa và độ dày lớp sợi thần kinh quanh .....	104
4.1.6. Phương pháp và thời gian điều trị .....	105
4.2. Đặc điểm bệnh nhân và tiến triển bệnh glôcôm tại các thời điểm theo dõi .....	106
4.2.1. Đặc điểm bệnh nhân tại các thời điểm theo dõi .....	106
4.2.2. Tiến triển bệnh glôcôm tại các thời điểm theo dõi .....	109
4.3. Các yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh .....	118
4.3.1. Liên quan tuổi và giới với tiến triển bệnh .....	118
4.3.2. Liên quan giai đoạn bệnh với tiến triển bệnh .....	120
4.3.3. Liên quan nhãn áp với tiến triển bệnh .....	123
4.3.4. Liên quan quá trình điều trị với tiến triển bệnh .....	130
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>132</b>
<b>HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP .....</b>	<b>134</b>
<b>ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN .....</b>	<b>135</b>
<b>DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Liên quan giữa nhãn áp với nguy cơ tiến triển .....	23
Bảng 1.2. Liên quan của tốc độ tiến triển và số lần tái khám.....	34
Bảng 2.1. Phân loại giai đoạn bệnh .....	43
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới.....	60
Bảng 3.2. Phân bố các mức thị lực .....	61
Bảng 3.3. Phân bố các mức nhãn áp .....	62
Bảng 3.4. Trị số MD, VFi, PSD trung bình của các giai đoạn bệnh .....	63
Bảng 3.5. Phân bố các mức của tỷ lệ lõm/ đĩa .....	64
Bảng 3.6. Phân bố các phương pháp điều trị .....	65
Bảng 3.7. Tình hình điều trị thuốc .....	66
Bảng 3.8. Thời gian đã được điều trị .....	66
Bảng 3.9. Phân bố các mức thị lực tại các thời điểm .....	67
Bảng 3.10. Phân bố mức nhãn áp tại các thời điểm theo dõi .....	68
Bảng 3.11. Nhãn áp trung bình tại các thời điểm theo dõi.....	69
Bảng 3.12. Tình trạng thị trường tại các thời điểm.....	70
Bảng 3.13. Tỷ lệ tổn hại tiến triển theo hai tiêu chuẩn trong cả quá trình theo dõi .....	71
Bảng 3.14. Số mắt có tổn hại tiến triển tại các thời điểm .....	71
Bảng 3.15. Vị trí tổn hại tiến triển trên thị trường .....	72
Bảng 3.16. Tốc độ tổn hại tiến triển trung bình tại các thời điểm sau thay đổi điều trị .....	73
Bảng 3.17. Tương quan giữa độ dày lớp sợi TK quanh gai và tổn hại thị trường.....	74
Bảng 3.18. Biến đổi độ dày lớp sợi TK trung bình theo vị trí tổn hại của thị trường .....	75

Bảng 3.19. Biến đổi độ dày lớp sợi TK ở mỗi góc phần tư theo vị trí tổn hại thị trường .....	76
Bảng 3.20. Tình hình thay đổi điều trị ở nhóm không tiến triển .....	77
Bảng 3.21. Tình hình thay đổi điều trị ở nhóm có tiến triển .....	78
Bảng 3.22. Liên quan tuổi với tiến triển bệnh .....	79
Bảng 3.23. Liên quan giới với tiến triển bệnh .....	80
Bảng 3.24. Liên quan giai đoạn bệnh với tiến triển bệnh .....	81
Bảng 3.25. Giá trị trung bình của MD, VFi, PSD, độ dày lớp sợi TK ban đầu ở nhóm có tiến triển và không tiến triển .....	82
Bảng 3.26. Nhãn áp trung bình của nhóm có tiến triển và không tiến triển ở các thời điểm theo dõi .....	83
Bảng 3.27. Phân bố các mức nhãn áp ở nhóm không có tiến triển tại các thời điểm .....	84
Bảng 3.28. Phân bố giá trị NA cao nhất theo các mức NA ở các giai đoạn bệnh của nhóm không tiến triển .....	85
Bảng 3.29. Nhãn áp của nhóm tiến triển tại thời điểm có tiến triển .....	87
Bảng 3.30. Liên quan tiến triển bệnh với giá trị nhãn áp 14mmHg .....	88
Bảng 3.31. Nhãn áp trung bình tại các thời điểm sau thay đổi điều trị của nhóm có tiến triển .....	88
Bảng 3.32. Liên quan dao động nhãn áp dài hạn với tiến triển bệnh .....	89
Bảng 3.33. Phân bố mức dao động NA ngắn hạn của nhóm có tiến triển trước và sau thay đổi điều trị 1 tháng .....	91
Bảng 3.34. Liên quan phương pháp điều trị với tiến triển bệnh .....	92
Bảng 3.35. Liên quan số loại thuốc hạ nhãn áp với tiến triển bệnh .....	93
Bảng 3.36. Liên quan thời gian điều trị với tiến triển bệnh .....	94
Bảng 3.37. Phân bố khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm phát hiện tiến triển ở nhóm có tiến triển .....	95

Bảng 4.1	Chỉ số MD ban đầu ở các giai đoạn bệnh .....	103
Bảng 4.2.	Chỉ số MD và PSD tại thời điểm ban đầu và kết thúc theo dõi.....	108
Bảng 4.3.	Tỷ lệ phát hiện tổn hại tiến triển .....	110
Bảng 4.4.	Liên quan giữa giai đoạn bệnh với tiến triển bệnh .....	120
Bảng 4.5.	Giá trị nhãn áp đích (đơn vị: mmHg) ở các giai đoạn của các nghiên cứu .....	125
Bảng 4.6.	Liên quan của dao động nhãn áp dài hạn với tiến triển bệnh .....	128

## **DANH MỤC BIỂU ĐỒ**

Biểu đồ 3.1: Phân bố các giai đoạn bệnh .....	62
Biểu đồ 3.2: Phân bố mức nhãn áp tại các thời điểm theo dõi.....	69
Biểu đồ 3.3: Phân bố giá trị NA cao nhất theo các mức NA ở các giai đoạn bệnh của nhóm không tiến triển.....	86

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Biến đổi của lớp sợi TK quanh gai trong bệnh glôcôm .....	4
Hình 1.2: Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai ở 12 múi giờ .....	6
Hình 1.3: Phân chia khu vực thị trường theo AGIS .....	9
Hình 1.4: Tổn hại tiến triển của TT theo tiêu chuẩn EMGT .....	11
Hình 1.5: Tổn hại tiến triển của TT theo tiêu chuẩn NTGS .....	12
Hình 1.6: Kết quả có tiến triển của phần mềm GPA sau 3 lần đo TT .....	17
Hình 1.7: Đồ thị biểu diễn tốc độ tiến triển bệnh dựa vào chỉ số MD và VFi .....	18
Hình 1.8: Các yếu tố cần cân nhắc khi chọn giá trị nhãn áp đích EGS 2008 .....	30
Hình 2.1: Đo thị trường trên máy đo thị trường Humphrey .....	41
Hình 2.2: Đánh giá đĩa thị, độ dày lớp sợi thần kinh bằng máy chụp OCT .....	42
Hình 2.3: Dấu hiệu nhận biết điểm tổn hại của phần mềm GPA.....	47

## DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1: Sơ đồ quy trình đánh giá tổn hại tiến triển bằng phần mềm GPA.....	49
Sơ đồ 2.2: Sơ đồ quy trình theo dõi.....	55

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, glôcôm đang là căn bệnh gây mù đứng hàng thứ hai trên thế giới cũng như ở Việt nam [1],[2]. Glôcôm là bệnh lý biểu hiện bằng tổn hại tiến triển đặc trưng của đầu dây thần kinh thị giác, lớp sợi thần kinh quanh gai và những tổn thương thị trường tương ứng, đồng thời còn là căn bệnh tiến triển mạn tính theo suốt cuộc đời người bệnh. Những tổn hại mà bệnh gây ra không có khả năng hồi phục mà có xu hướng tiến triển nặng hơn nếu không được theo dõi và điều trị kịp thời. Do đó, theo dõi tiến triển bệnh là vô cùng quan trọng, giúp ngăn chặn kịp thời tổn hại nặng lên của bệnh, giảm nguy cơ mù lòa cho bệnh nhân glôcôm.

Tuy nhiên, để xác định được chính xác bệnh có tiến triển nặng lên hay không thì cần phải dựa vào tiêu chuẩn đánh giá tiến triển cụ thể. Từ hơn một thập kỷ nay, các nhà nhãn khoa trên thế giới luôn không ngừng nghiên cứu nhằm tìm ra tiêu chuẩn để xác định sự nặng lên của bệnh được sớm và chính xác. Tính cho đến nay, trên thế giới đã có khoảng 15 tiêu chuẩn và 40 phương pháp để xác định tiến triển bệnh glôcôm. Trong đó, phần mềm phân tích tiến triển bệnh glôcôm GPA (Glaucoma Progression Analysis) được xem là công cụ tiên tiến nhất hiện nay để đánh giá tiến triển bệnh glôcôm [3]. Nhiều nghiên cứu đã áp dụng phần mềm GPA trong theo dõi tiến triển bệnh glôcôm và đã đưa ra những kết quả về tiến triển bệnh, đồng thời chứng minh được những ưu thế của phần mềm này [4],[5],[6]. Nghiên cứu của Arnalich MF cho thấy độ chính xác cũng như khả năng phát hiện sớm tiến triển của phần mềm này với độ nhạy 93% và độ đặc hiệu 95% [7].

Song song với việc phát hiện tiến triển bệnh thì việc xác định các yếu tố nguy cơ liên quan đến tiến triển bệnh cũng rất quan trọng, bởi vì việc can thiệp làm giảm ảnh hưởng của các yếu tố này sẽ góp phần hạn chế tiến triển bệnh. Trong các yếu tố nguy cơ thì nhãn áp là yếu tố nguy cơ hàng đầu, quan trọng nhất ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh. Nghiên cứu của EMGT đã kết luận rằng, cứ tăng lên 1mmHg thì nguy cơ tiến triển cũng tăng lên 11% [8]. Hội Glôcôm thế giới khuyến cáo là nhãn áp cần phải giảm đi thêm 3mmHg ở mỗi giai đoạn bệnh nặng hơn [9]. Không chỉ nhãn áp mà dao động nhãn áp cũng được coi là yếu tố nguy cơ gây tiến triển bệnh, AGIS thấy rằng mặc dù nhãn áp dưới 18mmHg nhưng có dao động nhãn áp thì vẫn có 50% trường hợp tiến triển bệnh [10].

Do ảnh hưởng của nhãn áp lên tiến triển bệnh mà khái niệm nhãn áp đích ra đời và khái niệm này được hình thành dựa vào đánh giá tiến triển bệnh glôcôm. Nhiều nghiên cứu đưa ra mức nhãn áp đích phải hạ được ít nhất 20% so với nhãn áp ban đầu [11],[12]. Ngoài nhãn áp còn có một số yếu tố nguy cơ khác như giai đoạn bệnh, tuổi, bệnh toàn thân,... cũng thúc đẩy nhanh hơn tổn hại tiến triển bệnh [13],[14].

Với mong muốn bảo tồn chức năng thị giác cho bệnh nhân glôcôm cùng với phương tiện sẵn có và phần mềm GPA đã được cài đặt, chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu:

- ***Đánh giá tiến triển bệnh glôcôm góc mở nguyên phát sau điều trị.***
- ***Phân tích một số yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh glôcôm góc mở nguyên phát.***

# Chương 1

## TỔNG QUAN

### 1.1. Những biến đổi trong tiến triển bệnh glôcôm

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

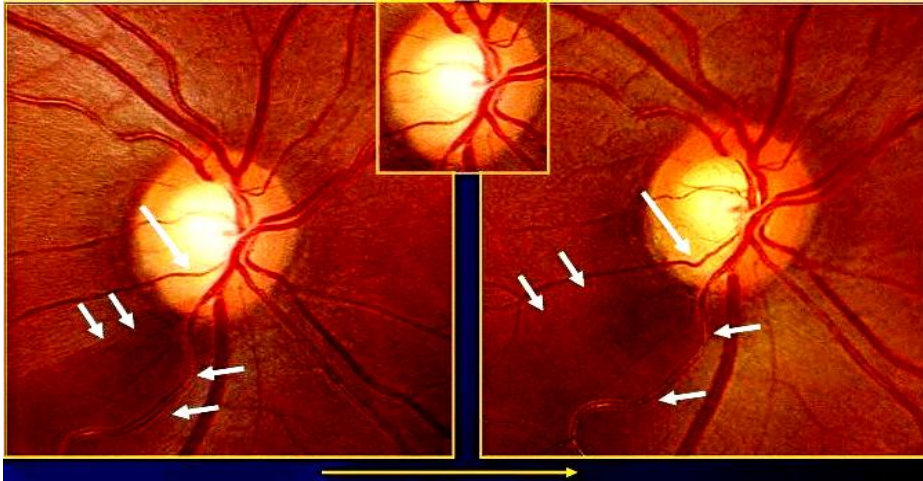
##### 1.1.1.1. Biến đổi của đầu thị thần kinh

Bình thường tỷ số lõm/đĩa từ 0,2 đến 0,4 và cân xứng ở hai mắt. Trong bệnh glôcôm, ở giai đoạn đầu có thể chỉ thấy vùng trung tâm đĩa thị rộng ra, đĩa thị nhạt màu phía thái dương, lõm đĩa thường theo chiều dọc vì vành thần kinh thường mất nhiều hơn ở phần trên và dưới của đĩa thị nên lõm đĩa có hình bầu dục. Lõm đĩa rộng ra cũng tương ứng với vành thần kinh bị thu hẹp dần. Khi tỷ số lõm/đĩa càng tăng dần, đĩa thị bạc màu dần, rồi teo gai thị thì tổn hại glôcôm càng nặng [15].

##### 1.1.1.2. Biến đổi của lớp sợi thần kinh quanh gai

Nhiều nghiên cứu gần đây đã xác định tổn hại lớp sợi thần kinh là biểu hiện đầu tiên của bệnh lý thị thần kinh do glôcôm, tiếp sau đó là thu hẹp của vành thần kinh võng mạc. Sự tổn hại này thể hiện bằng sự mỏng đi của lớp sợi thần kinh. Sự tổn hại lớp sợi thần kinh xảy ra trước khi có sự biến đổi thị trường, khi thị trường bắt đầu biến đổi là khi bề dày lớp sợi thần kinh quanh gai thị đã giảm đi từ 20% đến 50% [16]. Bề dày lớp sợi thần kinh quanh gai thị giảm đi rõ rệt qua các giai đoạn của bệnh glôcôm, nhất là ở các giai đoạn đã có biến đổi thị trường.





**Hình 1.1. Biến đổi của lớp sợi thần kinh quanh gai  
trong bệnh glôcôm**

(Nguồn: [www. Glaucoma.org/ glaucoma /optic-nerve-imaging. php](http://www.Glaucoma.org/glaucoma/optic-nerve-imaging.php) )

### **1.1.1.3. Biến đổi của vùng chu biên gai thị**

Chu biên gai thị gồm 2 vùng anpha và bêta. Vùng anpha ở ngoài, bêta ở trong. Khi hai vùng này rộng ra, đặc biệt vùng bêta là dấu hiệu của glôcôm đang tiến triển. Nếu như sự giảm bề dày lớp sợi thần kinh quanh gai và sự thu hẹp vành thần kinh võng mạc là dấu hiệu sớm của bệnh glôcôm, thì teo chu biên gai thị là dấu hiệu của glôcôm ở giai đoạn muộn. Sau 5 năm theo dõi, Budde WM và cộng sự thấy rằng có 6,2% trường hợp glôcôm đang tiến triển có vùng bêta rộng ra, trong khi đó ở nhóm glôcôm giai đoạn ổn định tỷ lệ này là 0,8% [17].

### **1.1.2. Những biến đổi chức năng trong bệnh glôcôm**

Những biến đổi cấu trúc trong bệnh glôcôm sẽ dẫn đến những tổn hại chức năng tương ứng, cụ thể là sự thu hẹp thị trường. Những tổn hại thị trường thường đi kèm với thay đổi của đầu thị thần kinh và độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai, nhất là ở giai đoạn muộn. Độ nhạy cảm của thị trường giảm khi độ dày lớp sợi thần kinh mỏng đi. Tổn thương thị trường ban đầu

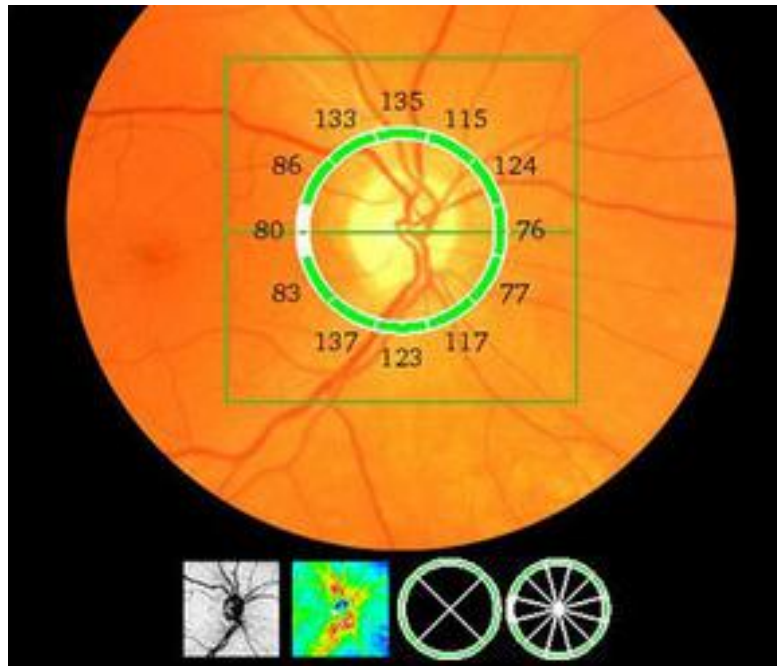
là những ám điểm cạnh tâm, nối với nhau tạo ám điểm hình cung, lan rộng ra phía mũi tạo tổn thương đặc trưng “hình bậc phía mũi”. Giai đoạn muộn hơn, tổn hại ở cả hai phía trên và dưới của thị trường tạo ám điểm hình vòng, khi đó chỉ còn một đảo thị giác ở trung tâm hoặc phía thái dương [2],[18]. Biến đổi thị trường càng nhanh thì chức năng thị giác giảm càng sớm. Ở giai đoạn càng nặng, tổn hại thị trường diễn ra càng nhanh.

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

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

#### ***1.2.1.1. Tiêu chuẩn dựa vào sự chênh lệch độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai***

Tất cả các máy chụp đánh giá tình trạng đáy mắt hiện nay đều cho biết kết quả đo độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai. Trên kết quả đo, lớp sợi thần kinh quanh gai được mô tả ở bốn góc phần tư trên, dưới, thái dương, mũi, ở 12 cung giờ từ 1 đến 12 theo chiều kim đồng hồ trong vòng 360 độ. Để nhận biết sự thay đổi của lớp sợi thần kinh quanh gai, đơn giản nhất là so sánh độ dày của lớp sợi giữa các lần đo trong quá trình theo dõi. Có thể so sánh độ dày trung bình, độ dày ở một cung giờ, ở hai cung giờ liên nhau của lớp sợi thần kinh quanh gai. Do mỗi lần chụp ở các lớp cắt khác nhau, để giảm bớt sai số, tiêu chuẩn đánh giá tiến triển dựa lớp sợi thần kinh quanh gai là khi giảm ít nhất 20 $\mu$ m độ dày lớp sợi trung bình hoặc lớp sợi ở một cung giờ bất kỳ. Tiêu chuẩn dựa vào sự giảm độ dày ở một cung giờ bất kỳ có độ chính xác thấp hơn tiêu chuẩn dựa vào sự giảm độ dày trung bình [19],[20].



**Hình 1.2. Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai ở 12 múi giờ**  
(đơn vị đo Micromet)

(Nguồn: [www. Glaucoma.org/ glaucoma /optic-nerve-imaging. Php](http://www.Glaucoma.org/glaucoma/optic-nerve-imaging))

Trên kết quả chụp còn cho biết tỷ số lõm đĩa, diện tích vành thần kinh. Do vậy để đánh giá tiến triển bệnh được chính xác, cần tham khảo thêm các chỉ số về lõm đĩa, vành thần kinh.

#### **1.2.1.2. Tiêu chuẩn dựa vào sự phân tích hồi quy tuyến tính độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai**

Tiêu chuẩn này được áp dụng thông qua phần mềm có tên là Guide Progression Analysis (GPA). Phần mềm này được cài đặt trong các máy đo, chụp hình ảnh đáy mắt. Có bốn chương trình phân tích sự thay đổi của độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai đó là phân tích độ dày trung bình (*GPA average RNFL- Retinal Nerve Fiber Layer thickness*), độ dày ở góc phần tư (*TSNIT – Temporal Superior Nasal Inferior Progression Graph*), độ dày ở hai cung giờ liền nhau (*GPA two adjacent clock hours*) và độ dày ở một

cung giờ bất kỳ (*GPA any clock hour*). Kết quả ở các lần đo được phân tích theo phương trình hồi quy tuyến tính, thể hiện ở đồ thị dạng đường thẳng. Sự phân tích này đã tính đến yếu tố tuổi, do đó kết quả đưa ra đã loại trừ được sự mỏng đi của lớp sợi thần kinh theo tuổi. Tổn hại tiến triển được xác định khi kết quả phân tích cho thấy đường đồ thị biểu diễn theo xu hướng thoái triển, hệ số tương quan có giá trị âm với độ tin cậy  $p < 0,05$  [19],[20]. So sánh độ đặc hiệu của các chương trình phân tích này cho thấy phân tích sự thay đổi độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai theo độ dày trung bình có độ đặc hiệu cao nhất (97,4%), tiếp đến là theo độ dày ở góc phân tư và hai cung giờ liền nhau (94,8%) và cuối cùng là theo độ dày ở một cung giờ bất kỳ (78,4%) [19],[20],[21].

### ***1.2.1.3. Tiêu chuẩn dựa vào sự mỏng đi của vùng hoàng điểm và lớp tế bào hạch vùng hoàng điểm***

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng có khi có tổn hại trên thị trường thì đã có khoảng hơn 30% tế bào hạch bị mất đi [22]. Mặc dù, lớp võng mạc ngoài chưa có nhiều bằng chứng liên quan đến tổn hại glôcôm nhưng vẫn có nhiều nghiên cứu so sánh độ đặc hiệu giữa tổn thương của 3 lớp vùng hoàng điểm trong tổn hại tiến triển của bệnh. Ngoài ra, sự giảm độ dày toàn bộ của vùng hoàng điểm cũng là một trong những tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh glôcôm [23],[24].

Tiêu chuẩn tiến triển là khi đường phân tích hồi quy tuyến tính độ dày vùng hoàng điểm có hệ số tương quan mang giá trị âm với  $p < 0,05$ . So sánh tổn hại độ dày của 3 lớp vùng hoàng điểm thấy rằng sự giảm độ dày lớp tế bào hạch là dấu hiệu rõ rệt nhất biểu hiện bệnh có tiến triển, tiếp đến là giảm độ dày lớp sợi thần kinh, hầu như không có sự thay đổi đáng kể của lớp võng mạc ngoài [22],[23].

### ***1.2.2. Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh glôcôm dựa trên tổn hại chức năng***

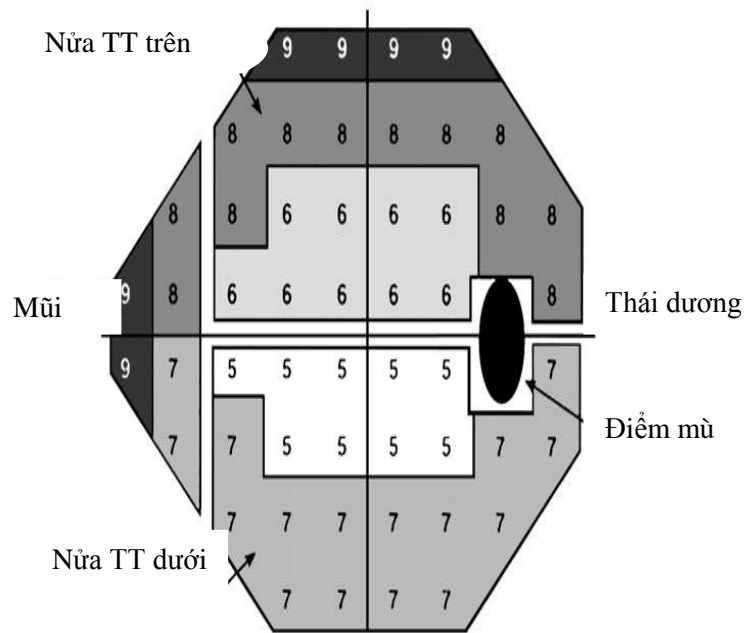
Tổn hại nặng lên của thị trường là biểu hiện tiến triển bệnh glôcôm. Những tổn thương cho dù là rất nhỏ trên thị trường cũng là dấu hiệu để phát hiện tiến triển bệnh. Có nhiều hệ thống đánh giá mức độ tổn thương của thị trường. Dựa vào thay đổi của phân mức tổn thương thị trường có thể đánh giá bệnh tiến triển, tuy nhiên khi thị trường biến đổi sang phân mức khác thì bệnh đã trải qua quá trình tiến triển lâu dài. Do đó, để phát hiện được sự tiến triển sớm của bệnh đòi hỏi phải dựa trên tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh. Ngoài việc phát hiện sớm tiến triển bệnh, những tiêu chuẩn này còn phải đảm bảo độ chính xác nhất định. Chính vì những lý do trên mà cho đến nay, đã có rất nhiều tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh được đưa ra bởi các trung tâm nghiên cứu và các hiệp hội nhãn khoa khác nhau trên thế giới.

Hầu hết các tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh dựa vào tổn thương thị trường khu trú như tiêu chuẩn của AGIS, CIGTS, EMGT, NTGS... Một số tiêu chuẩn khác dựa vào tổn hại thị trường tỏa lan như tiêu chuẩn dựa vào biến đổi của các chỉ số MD, VFi [3],[25],[26].

#### ***1.2.2.1. Tiêu chuẩn của AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study)***

Tổn hại thị trường được đánh giá cả về độ sâu và độ rộng theo thang điểm từ 0 đến 20 (thị trường bình thường là 0 điểm, tổn hại tăng lên thì số điểm cũng tăng theo, tổn hại nặng nhất khi tăng đến 20 điểm). Khi có tăng ít nhất 4 điểm trong thang điểm này thì bệnh được coi là có tiến triển.

Thị trường được chia làm ba khu vực: phía mũi, nửa thị trường phía trên và nửa thị trường phía dưới [27],[28].



**Hình 1.3. Phân chia khu vực thị trường theo AGIS**

**- Thị trường phía mũi**

Tồn thương hình bậc phía mũi: 1 điểm.

Nhiều hơn 4/6 vị trí test có độ nhạy cảm  $\geq -12\text{dB}$ : 1 điểm

**- Nửa thị trường phía trên hoặc dưới**

Dựa vào số vị trí test liên nhau bị tổn hại (độ rộng)

3 - 5 vị trí test: 1 điểm

6 - 12 vị trí test: 2 điểm

13 - 20 vị trí test: 3 điểm

> 20 vị trí test: 4 điểm

*Dựa vào mức độ tổn hại (độ sâu): nhiều hơn 1/2 của mỗi nửa thị trường trên hoặc dưới có độ nhạy cảm ở các mức*

$12\text{dB} \leq \text{Độ nhạy cảm} < - 16\text{dB}$ :	1 điểm
$16\text{dB} \leq \text{Độ nhạy cảm} < - 20\text{dB}$ :	2 điểm
$20\text{dB} \leq \text{Độ nhạy cảm} < - 24\text{dB}$ :	3 điểm
$24\text{dB} \leq \text{Độ nhạy cảm} < - 28\text{dB}$ :	4 điểm
$\text{Độ nhạy cảm} \geq - 28\text{dB}$ :	5 điểm

Tiêu chuẩn này khá khắt khe trong kết luận về tiên tri của bệnh, đòi hỏi tăng ít nhất 4 điểm trong thang điểm của AGIS. Hơn nữa, thang điểm này phân tích tổn hại thị trường tương đối chi tiết. Để xác định tiên tri bệnh bằng tiêu chuẩn này đòi hỏi nhiều thời gian để so sánh kết quả thị trường của lần đầu với các lần kế tiếp trong quá trình theo dõi, đồng thời dễ xảy ra sai số do người đọc kết quả.

#### ***1.2.2.2. Tiêu chuẩn của CIGTS (Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study)***

Tổn hại thị trường cũng được chia theo thang điểm từ 0 đến 20, thị trường bình thường là 0 điểm, tổn hại tăng lên thì số điểm cũng tăng theo, tổn hại nặng nhất khi tăng đến 20 điểm. Khác với AGIS, thang điểm CIGTS chỉ đánh giá tổn hại tiên tri thị trường về độ sâu.

Phân mức theo thang điểm này tùy thuộc chỉ số p (*xác suất của tổn thương TT trong quần thể*), số điểm tăng lên khi chỉ số p giảm dần từ 5% đến 0,5%. Xét ở mỗi vị trí test trên thị trường tổn hại với:

$P \leq 5\%$ :	1 điểm
$p \leq 2\%$ :	2 điểm

$p \leq 1\%$ : 3 điểm

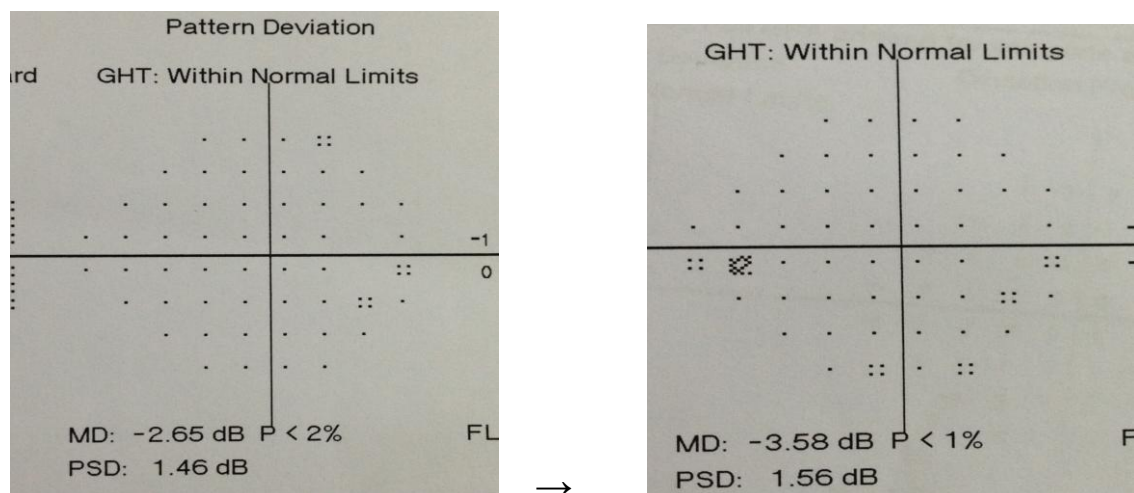
$p \leq 0,5\%$ : 4 điểm

Ở giai đoạn cuối, tổng số điểm của 52 vị trí test là 208 điểm, tổng số điểm này chia cho hằng số quy đổi 10,4 được kết quả là 20 điểm.

Tiêu chuẩn tiến triển bệnh là khi có tăng ít nhất 3 điểm trong thang điểm này [28],[29]. Giống như tiêu chuẩn của AGIS, đánh giá tiến triển bệnh theo tiêu chuẩn của CIGTS cũng đòi hỏi nhiều thời gian và dễ mắc sai số do người đọc kết quả. Tiêu chuẩn này không cho biết tổn hại thêm của thị trường về độ rộng nên dễ bỏ sót tiến triển bệnh.

### 1.2.2.3. Tiêu chuẩn của EMGT (Early Manifest Glaucoma Trial)

Khi có thêm ít nhất ba vị trí test (không bắt buộc liền nhau) tổn hại với  $p < 5\%$  thì được coi là bệnh tiến triển [30],[31]. Tiêu chuẩn này giúp cho việc xác định tiến triển bệnh nhanh, đơn giản.

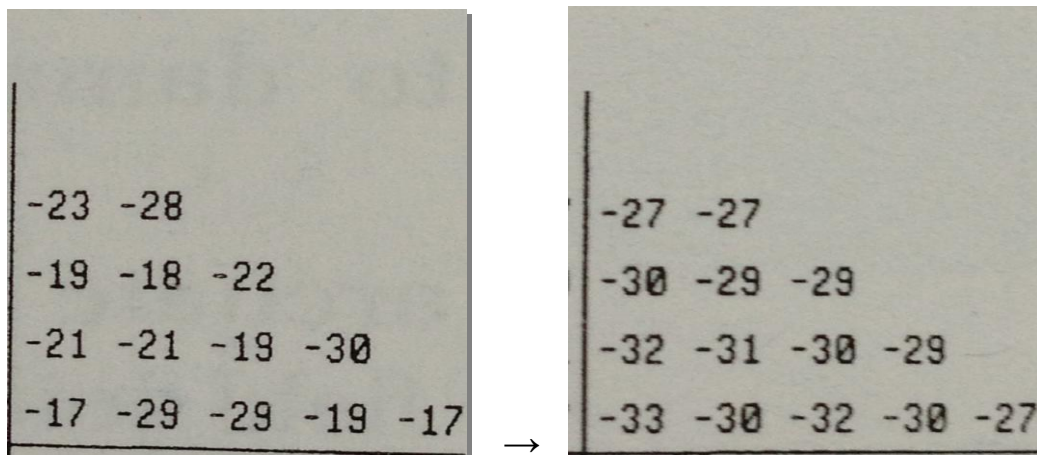


**Hình 1.4. Tổn hại tiến triển của thị trường theo tiêu chuẩn EMGT: xuất hiện thêm 2 điểm tổn hại  $p < 5\%$  và 1 điểm tổn hại  $p < 2\%$ .**



#### 1.2.2.4. Tiêu chuẩn của NTGS (Normal Tension Glaucoma Study)

Khi có thêm ít nhất hai vị trí test liền nhau tổn hại nặng hơn ở mức 10dB trở lên thì được coi là bệnh tiến triển. Hai vị trí test này phải ở gần âm điểm [25],[32]. Tiêu chuẩn này đơn giản, dễ áp dụng nhưng không đánh giá được tổn hại thêm ở vùng ngoại vi nên có thể bỏ sót tiến triển.



**Hình 1.5. Tổn hại tiến triển của TT theo tiêu chuẩn NTGS: có  $\geq 2$  điểm tổn hại thêm  $\geq 10$ dB cạnh âm điểm -30dB.**

#### 1.2.2.5. Tiêu chuẩn dựa vào độ lệch trung bình (chỉ số Mean Deviation-MD)

Chỉ số MD là trung bình độ lệch của độ nhạy cảm các điểm trên toàn bộ thị trường. Chỉ số này đặc trưng cho độ nhạy cảm của thị trường, đơn vị là decibel (dB). Chỉ số MD thường mang giá trị âm. Khi thị trường ở mức bình thường hoặc ít tổn hại thì chỉ số MD càng gần giá trị 0. Khi có tổn hại càng nhiều thì chỉ số MD giảm dần, mang giá trị âm hơn. Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển dựa vào chỉ số MD là khi chỉ số MD giảm ít nhất 3dB thì bệnh được coi là có tiến triển [32],[33]. Tiêu chuẩn này tương đối đơn giản, dễ áp dụng, tuy nhiên độ đặc hiệu không cao bởi chỉ số này dễ bị ảnh hưởng bởi các bệnh lý khác như đục môi trường trong suốt (đục thủy tinh thể, đục

giác mạc..). Tiêu chuẩn này thường được áp dụng khi bệnh đã ở giai đoạn muộn, không thể đánh giá tiến triển bằng các tiêu chuẩn tổn hại thị trường khu trú.

#### ***1.2.2.6. Tiêu chuẩn dựa vào chỉ số thị trường (Visual Field Index- VFi)***

Chỉ số VFi là trung bình của độ nhạy cảm của các điểm trên toàn bộ thị trường. Chỉ số VFi tính theo phần trăm độ nhạy cảm, đơn vị là phần trăm (%). Thị trường bình thường thì chỉ số VFi là 100% và khi bệnh càng nặng thì giảm dần về 0%. Công thức tính chỉ số này đã tính đến yếu tố tuổi nên giá trị của VFi ít bị ảnh hưởng bởi đục thủy tinh thể.

Chỉ số VFi được tính bằng công thức:

$$\mathbf{VFi = 100 - [ ( MD \text{ bệnh nhân} / MD \text{ theo tuổi}) \times 100]}$$

Trong đó

*VFi*: độ nhạy cảm thị trường

*MD bệnh nhân*: tổn hại tỏa lan trên thị trường của bệnh nhân

*MD theo tuổi*: tổn hại tỏa lan trên thị trường của người bình thường ở độ tuổi của bệnh nhân.

Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển là khi chỉ số VFi giảm ít nhất 3% được coi là bệnh có tiến triển [33],[34]. Tương tự như tiêu chuẩn dựa vào chỉ số MD, tiêu chuẩn này cũng thường được áp dụng khi bệnh đã ở giai đoạn muộn, không thể đánh giá tiến triển bệnh bằng các tiêu chuẩn tổn hại khu trú. Tuy nhiên tiêu chuẩn này có độ chính xác cao hơn do đã tính đến yếu tố tuổi khi tính chỉ số VFi.

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

#### ***1.2.3.1. Lịch sử ra đời phần mềm phân tích tiến triển bệnh glôcôm***

##### ***- Phần mềm Humphrey Field Analyzer - HFA***

Năm 1986, phần mềm phân tích thị trường Humphrey (Humphrey Field Analyzer - HFA) ra đời. Phần mềm này chỉ tính ra độ tổn hại tỏa lan của thị trường dựa vào chỉ số Mean Deviation (MD). Nếu chỉ số này giảm sút giữa các lần theo dõi có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) thì bệnh được coi là có tiến triển. Việc phân tích này chỉ cho thấy là tổn hại tỏa lan của toàn bộ thị trường tăng lên mà không giải thích được là tổn hại đó có phải do bệnh glôcôm hay do bệnh khác như đục thể thủy tinh... Cũng trong thời gian này, việc đánh giá tiến triển glôcôm cũng được cân nhắc bởi chỉ số tổn hại thị trường khu trú (*Pattern Standard Deviation – PSD*) [5]. Đánh giá tiến triển glôcôm dựa vào tổn hại khu trú có độ chính xác cao hơn dựa vào tổn hại tỏa lan.

##### ***- Phần mềm Glaucoma Change Probability- GCP***

Ba năm sau, năm 1989, phần mềm phân tích sự thay đổi của glôcôm (*Glaucoma Change Probability- GCP*). Phần mềm này theo dõi glôcôm thông qua các điểm tổn hại riêng lẻ, không đánh giá toàn bộ thị trường như trước nữa. Cách phân tích của phần mềm này dựa trên bằng chứng cụ thể (*event based analysis*) là tổn hại của từng điểm xác định trên thị trường. Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển là có ít nhất hai điểm liên nhau gần ám điểm tổn hại ở mức  $P < 5\%$  ở hai hoặc ba lần làm thị trường liên tiếp. Biểu tượng báo có điểm tổn hại là hình tam giác trắng, nghi ngờ bệnh có tiến triển khi xuất hiện ít nhất hai hình tam giác nửa đen nửa trắng, bệnh chắc chắn có tiến triển khi xuất hiện ít nhất hai hình tam giác đen [5]. Từ đó, công cuộc

ngiên cứu nhằm tìm ra tiêu chuẩn vàng cũng như phương pháp đánh giá tiến triển bệnh glôcôm luôn liên tục, không ngừng nhưng cũng chưa có nhiều thay đổi so với phần mềm GCP.

*- Phần mềm Glaucoma Progression Analysis – GPA*

Năm 2005, phần mềm GPA ra đời. Ban đầu, phần mềm này có tên là *Guide Progression Analysis* nhưng ngay sau đó được đổi tên thành *Glaucoma Progression Analysis* nhằm nhấn mạnh đây là phần mềm phân tích sự tổn hại của thị trường do tiến triển bệnh glôcôm chứ không phải bệnh khác [5]. Ba năm sau, năm 2008 phần mềm New GPA hay GPA II ra đời. Phần mềm GPA II có tiêu chuẩn, dấu hiệu đánh giá tiến triển giống như phần mềm GPA, có điểm khác ở phần phân tích tốc độ tiến triển [35]. Phần mềm GPA với thế hệ mới là phần mềm GPAAII đang được áp dụng ở rất nhiều cơ sở nhãn khoa trên thế giới và được coi như công cụ đánh giá tiến triển bệnh glôcôm tiên bộ nhất hiện nay.

Phần mềm GPA được phát minh bởi các nhà nhãn khoa tại trung tâm nghiên cứu thuộc bệnh viện Mắt Moorfield, Luân Đôn, Anh [5].

Phần mềm GPA được cài đặt trong máy đo thị trường kế tự động Humphrey. Chiến lược đo thị trường là SITA Standard hoặc SITA Fast với test 24-2 độ trung tâm. Test 24-2 độ trung tâm đánh giá 54 điểm ở khu vực 24 độ trung tâm tính từ điểm định thị.

***1.2.3.2. Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển của phần mềm GPA***

Phần mềm GPA đánh giá tiến triển glôcôm dựa trên tiêu chuẩn về tổn hại tiến triển thị trường của trung tâm nghiên cứu EMGT (*Early Manifest Glaucoma Trial*).

Để có thể so sánh chính xác kết quả thị trường ở các lần đo, cần có hai lần đo thị trường ban đầu (*baseline*), ít nhất một lần đo theo dõi, nếu có tổn hại tiến triển cần khẳng định bằng ba lần đo theo dõi. Như vậy, để khẳng định bệnh có tổn hại tiến triển cần ít nhất năm lần đo thị trường. Các lần đo thị trường theo dõi tiếp theo sẽ được so sánh với hai lần đo ban đầu và các lần đo theo dõi trước đó.

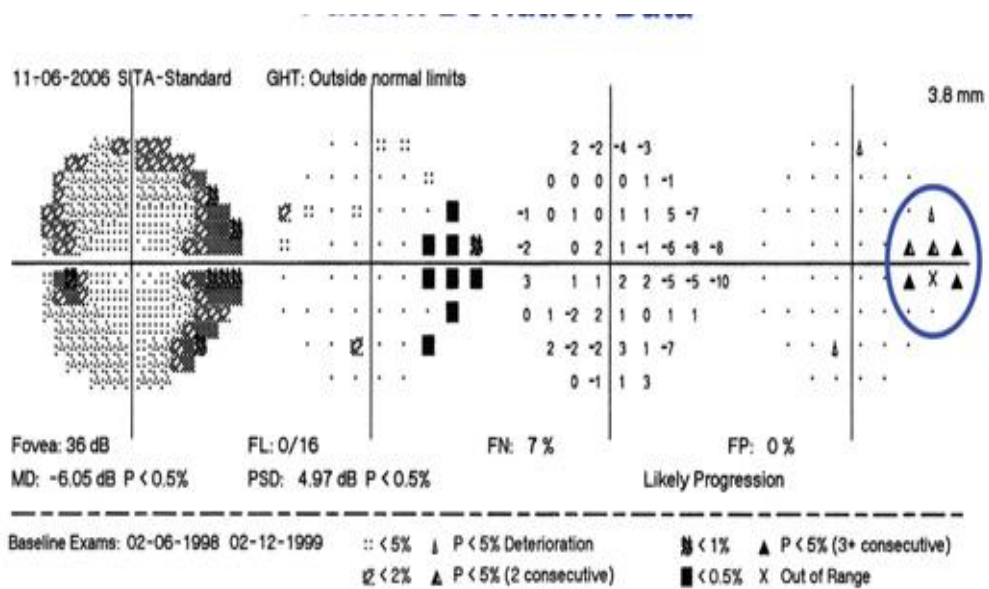
Đánh giá tổn hại tiến triển dựa trên tổn hại khu trú của thị trường. Trên kết quả thị trường, nếu có thêm ít nhất 3 điểm tổn hại với mức độ  $p < 0,05$  và lặp lại ở ba lần đo thị trường liên tiếp thì khẳng định là có tổn hại tiến triển [31].

### ***1.2.3.3. Kết quả phân tích thị trường của phần mềm GPA***

#### ***- Kết quả về tiến triển của bệnh***

Kết quả thị trường ở mỗi lần đo được so sánh với hai lần đo ban đầu (*baseline*) và hai lần đo gần nhất trước đó. Kết quả phân tích này thể hiện ở mục “*Last three follow-up*” nghĩa là phân tích kết quả của ba lần đo gần nhất [5],[36],[37].

Ở “*Last three follow-up*” thể hiện tổn hại khu trú và độ lệch của từng điểm trên thị trường ở ba lần đo gần nhất so với hai lần đo ban đầu. Độ lệch này được biểu hiện bằng con số cụ thể tại mỗi vị trí thuộc 54 điểm trên thị trường và dấu hiệu của sự tiến triển nếu có. Dấu hiệu gồm có ba dạng tùy thuộc vào sự xuất hiện của điểm tổn hại ở các lần đo. Dựa vào các dấu hiệu này, có các kết luận về tiến triển bệnh, các kết luận có thể là không có tiến triển, nghi ngờ có tiến triển và khẳng định có tiến triển.



**Hình 1.6. Kết quả có tiến triển của phần mềm GPA sau 3 lần đo thị trường**

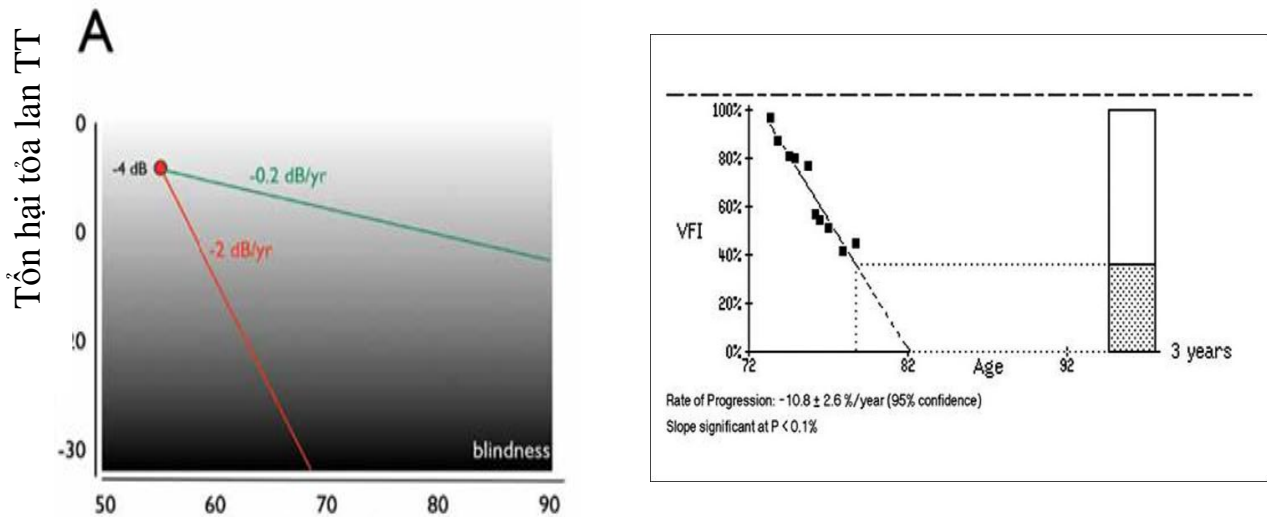
(Nguồn: *New technology boosts objectivity in assessing glaucoma progression – Ophthalmology management 3, 2008*)

- **Kết quả về tốc độ tiến triển của bệnh**

Phần mềm GPA không những đánh giá được bệnh có tiến triển hay không mà còn cho biết được bệnh tiến triển nhanh hay chậm thông qua con số thể hiện tốc độ tiến triển của bệnh. Kết quả phân tích cho biết tốc độ tiến triển của bệnh, thể hiện ở mục “GPA summary” nghĩa là tóm tắt kết quả của GPA.

Ở “GPA summary” thể hiện tổn hại tỏa lan và tổn hại khu trú ở hai lần đo ban đầu và lần đo tại thời điểm theo dõi, đồng thời thể hiện tốc độ tiến triển của bệnh bằng đường đồ thị biểu diễn.

Tốc độ tiến triển của bệnh có thể tính bằng sự giảm sút của tổn hại tỏa lan (Mean Deviation- MD) tính bằng decibel /năm hay của độ nhạy cảm thị trường (Visual Field index - VFi) tính bằng %/năm.



**Hình 1.7. Đồ thị biểu diễn tốc độ tiến triển bệnh dựa vào chỉ số MD và VFI**

(Nguồn: [www.Glaucoma.Org.il/glaucoma/dignosis/visual field -damage](http://www.Glaucoma.Org.il/glaucoma/dignosis/visual-field-damage))

Phần mềm GPA (GPA I) tính tốc độ tiến triển dựa vào chỉ số MD. Phần mềm New GPA (GPA II) tính tốc độ tiến triển dựa vào chỉ số VFI. Tốc độ tiến triển chỉ tính được khi có ít nhất năm lần làm thị trường. Kết quả của các lần làm thị trường này được phân tích, tính toán theo phương trình hồi quy tuyến tính biểu diễn dạng đường thẳng.

Phương trình này được viết như sau:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k$$

Trong đó:

y: tốc độ tiến triển, là biến liên tục, phụ thuộc

$\beta_0, \beta_1, \beta_2, \dots, \beta_k$ : hệ số của phương trình hồi quy đa biến

$x_1, x_2, \dots, x_k$ : biến độc lập (tuổi, nhãn áp, ...) [35],[38],[39].

Tốc độ tiến triển được thể hiện bằng con số cụ thể và bằng đồ thị dạng đường thẳng. Dựa vào đồ thị bác sỹ có cái nhìn tổng quát, nhanh về tình trạng bệnh và tiên lượng được thời điểm bệnh nhân sẽ bị mất chức năng thị giác nếu không có can thiệp kịp thời.

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

##### ***1.2.4.1. Nghiên cứu về tiêu chuẩn tiến triển dựa trên tổn hại thị trường***

Nhiều nghiên cứu cho thấy các tiêu chuẩn đều có độ nhạy, độ đặc hiệu khá cao. Nghiên cứu so sánh 3 tiêu chuẩn AGIS, CIGTS và EMGT trên 245 mắt, theo dõi trong 4 năm, thấy tiêu chuẩn EMGT có khả năng phát hiện tiến triển với độ nhạy cao nhất (98%), đặc biệt trong những trường hợp giai đoạn sớm của bệnh. Tỷ lệ phát hiện tiến triển bệnh và độ đặc hiệu của 3 tiêu chuẩn tuy có khác nhau nhưng sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê [30].

Nghiên cứu của Mahdavi KN thấy rằng tiêu chuẩn NTGS có ưu thế phát hiện tiến triển bệnh ở giai đoạn muộn, ở giai đoạn trầm trọng, tiêu chuẩn NTGS thường được áp dụng [40]. So sánh giữa tiêu chuẩn dựa chỉ số VFi và tiêu chuẩn dựa chỉ số MD, thấy rằng tỷ lệ phát hiện tiến triển bệnh dựa chỉ số MD (18%) cao hơn dựa chỉ số VFi (11%) [33].

Nghiên cứu của Eija V, theo dõi trên 76 mắt glôcôm góc mở nguyên phát bằng 2 tiêu chuẩn tiến triển của AGIS, CIGTS, sau 5 năm, tỷ lệ tiến triển tương ứng theo mỗi tiêu chuẩn là 35,5% và 30,3% [29].

Nghiên cứu của Mitra S theo dõi 487 mắt của 246 bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát với thời gian theo dõi trung bình  $36,4 \pm 13,8$  tháng bằng cả hai tiêu chuẩn tiến triển về cấu trúc và chức năng, tỷ lệ tiến triển bằng tiêu chuẩn tổn hại thị trường (tiêu chuẩn của AGIS) là 18%, bằng tổn



hại lớp sợi thần kinh quanh gai là 21%, chỉ có 5,3% tổn hại tiền triển bằng cả hai tiêu chuẩn [41].

Heijl A theo dõi tiền triển 583 mắt glôcôm góc mở nguyên phát và thứ phát dựa trên tiêu chuẩn giảm sút giá trị MD, sau hơn 5 năm phát hiện 5,6% trường hợp tổn hại tiền triển với tốc độ tiền triển nhỏ hơn  $-2,5\text{dB/năm}$  [42].

Mỗi tiêu chuẩn đánh giá tiền triển bệnh đều có thế mạnh riêng, kết quả tiền triển tùy thuộc vào việc lựa chọn tiêu chuẩn. Nhiều nghiên cứu đã phân tích, so sánh các tiêu chuẩn với nhau, nhưng cho đến nay vẫn chưa có kết luận ủng hộ hoàn toàn cho một tiêu chuẩn nào và ngày càng có thêm nhiều nghiên cứu liên quan đến tiền triển bệnh cũng như tiêu chuẩn đánh giá.

#### ***1.2.4.2 . Nghiên cứu về ứng dụng phần mềm GPA trong theo dõi tiền triển bệnh glôcôm***

Nhiều nghiên cứu đã và đang nghiên cứu về phần mềm GPA đều nhận thấy sự tiên tiến của phần mềm này, như nghiên cứu của Tanna AP, Rao HL[37],[43]. Như đã nêu ở trên, phần mềm GPA II khác biệt so với phần mềm GPA I ở phần tính tốc độ tiền triển. Tốc độ tiền triển tính theo GPA II cho thấy là chính xác hơn theo GPA I. Tốc độ tiền triển ở GPA II thấp hơn ở GPA I trên những bệnh nhân glôcôm kèm theo đục thể thủy tinh ngược lại cao hơn trên những bệnh nhân không có đục thể thủy tinh mà có tổn hại nặng lên về cấu trúc (đĩa thị, lớp sợi thần kinh). Tuy nhiên hai cách tính này cũng có hệ số tương đồng khá cao ( $k=0,94$ ) [35].

Các nghiên cứu về phần mềm GPA đã rút ra được các mặt mạnh và yếu của phần mềm này. Tiêu chuẩn xác định có tổn hại tiền triển của phần mềm GPA dựa trên tiêu chuẩn của hội nghiên cứu những thử nghiệm sớm

glôcôm (EMGT). Tiêu chuẩn này là một trong những tiêu chuẩn được công nhận và áp dụng tại nhiều cơ sở nhãn khoa trên thế giới [30], [31]. Phần mềm GPA đánh giá tiến triển của bệnh dựa trên tổn hại khu trú do đó ít ảnh hưởng bởi sự thay đổi của tổn hại tỏa lan như đục thể thủy tinh, tật khúc xạ [44]. Nghiên cứu của Casas L và Rao HL áp dụng phần mềm GPA đánh giá tiến triển cho tỷ lệ bệnh tiến triển tương ứng là 16,7% và 25,2% [35],[43].

Anton A đánh giá sự tương đồng, độ nhạy, độ đặc hiệu của các phương pháp đánh giá tiến triển khác với phần mềm GPA thấy rằng có độ tương đồng cao ( $k=0,82$ ). Độ nhạy, độ đặc hiệu của phần mềm GPA ở phân tích điểm tổn hại (event analysis) và ở phân tích đồ thị thoái triển (trend analysis) tương ứng là 71%, 96%, 57%, 93% [36]. Christian W cũng so sánh tỷ lệ tiến triển trung bình trong một năm được phát hiện bằng phần mềm GPA với phương pháp khác thấy rằng phần mềm tỷ lệ phần mềm GPA phát hiện được thấp hơn (4,8%), có 42/221 mắt có biểu hiện tiến triển bằng cả hai phương pháp với hệ số tương đồng  $k=0,39$  [44]. Các nghiên cứu trên đều thấy phần mềm GPA có dấu hiệu nhận biết tổn hại tiến triển rõ ràng, dễ xác định. Tổn hại tiến triển được nhận biết ở mức nghi ngờ có tiến triển (*possible progression*) và khẳng định có tiến triển (*likely progression*), giúp phát hiện sớm tiến triển của bệnh. Kết quả phân tích thị trường được thể hiện ngắn gọn nhưng có tính tổng hợp, cho biết một cách khái quát về sự biến đổi của thị trường. Hơn thế nữa, tốc độ tiến triển được thể hiện dạng đồ thị giúp tiên lượng bệnh. Xác định tiến triển của bệnh dựa hoàn toàn vào sự phân tích của phần mềm được cài đặt sẵn trong máy đo thị trường do đó đảm bảo độ chính xác trong phân tích dữ liệu, từ đó cũng cho ra kết quả có độ tin cậy cao [44]. Tuy nhiên, phần mềm này không đánh giá được tiến triển của bệnh glôcôm ở giai đoạn muộn [37], [43], khi mà tổn

hại tỏa lan toàn bộ thị trường là do glôcôm. Ở giai đoạn càng muộn, độ lệch khu trú càng giảm dần và trở về giá trị bình thường. Do đó khó có thể đánh giá tiến triển bệnh dựa trên tổn hại khu trú của thị trường ở giai đoạn muộn.

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

#### **1.3.1. Nhãn áp**

Trước đây, nhãn áp được coi là căn nguyên gây ra bệnh glôcôm. Hiện nay, nhãn áp đã được khẳng định rõ ràng là yếu tố nguy cơ hàng đầu trong nhiều yếu tố nguy cơ khác có vai trò trong tiến triển của bệnh glôcôm. Mức nhãn áp liên quan đến tổn hại đầu thị thần kinh được công bố như sau:

Từ 20 mmHg -24mm Hg thì đầu thị thần kinh tổn hại 3%

Từ 25 mmHg -29mm Hg thì đầu thị thần kinh tổn hại 7%

Từ 30 mmHg -34mm Hg thì đầu thị thần kinh tổn hại 14%

Từ 35 mmHg -39mm Hg thì đầu thị thần kinh tổn hại 52%

Trên 40mm Hg thì đầu thị thần kinh tổn hại 60% [45]

Nhiều nghiên cứu cho thấy nhãn áp có ảnh hưởng rõ rệt đến tổn hại của thị trường. Ở mức nhãn áp dưới 16mmHg, tỷ lệ có thị trường ổn định chiếm 98,53%, ở mức nhãn áp từ 17mmHg - 21mmHg, tỷ lệ này giảm xuống còn 89,06%. Hội nhãn khoa Mỹ khuyến cáo với mức nhãn áp trên 21mmHg, nguy cơ bệnh tiến triển tăng gấp 16 lần nhãn áp dưới 16mmHg [13]. Nghiên cứu của Parikh S thấy rằng nhãn áp có mối liên quan chặt chẽ với tiến triển bệnh glôcôm, nhãn áp càng cao thì nguy cơ tiến triển bệnh càng tăng lên [46].

**Bảng 1.1. Liên quan giữa nhãn áp với nguy cơ tiến triển [46]**

Mức nhãn áp (mmHg)	Nguy cơ tiến triển (%)
< 16	0,8
16-19	1,4
20-23	3,1
24-29	8,4
>30	41,2

Nghiên cứu của AGIS trên 738 mắt trong 7 năm thấy rằng ở mức nhãn áp dưới 18mmHg, tỷ lệ bệnh tiến triển cao hơn nhãn áp dưới 14mmHg, khi nhãn áp dưới 12mmHg, không có tiến triển bệnh ở mọi giai đoạn. Nhóm có nhãn áp dưới 18mmHg ở một lần khám có tỷ lệ bệnh tiến triển cao hơn nhóm có nhãn áp dưới 18 ở tất cả các lần khám [47]. Nghiên cứu của EMGT với hơn 450 mắt trong 5 năm cho kết quả nhãn áp sau điều trị hạ được 25% so với nhãn áp ban đầu thì có 45% trường hợp bệnh có tiến triển [48]. Theo dõi cũng trong 5 năm trên 3000 mắt giai đoạn sớm, hội OHTS thấy rằng sau điều trị, nhãn áp hạ được 20% nhãn áp ban đầu thì bệnh không tiến triển [49]. Những thay đổi có thể là rất nhỏ của chỉ số nhãn áp cũng là nguy cơ tiến triển bệnh glôcôm, khi nhãn áp tăng 1mmHg thì nguy cơ tiến triển bệnh glôcôm là 10%, tăng 3mmHg thì nguy cơ tiến triển là 50% [8].

Việc kiểm soát nhãn áp là cần thiết, được coi là quan trọng nhất trong quy trình theo dõi, quản lý bệnh nhân glôcôm. Ngay cả những bệnh

nhân đã được điều trị bằng thuốc hay phẫu thuật, nhãn áp vẫn là yếu tố nguy cơ hàng đầu gây tiến triển bệnh glôcôm.

### ***1.3.2. Dao động nhãn áp***

Nhãn áp được khẳng định là yếu tố ảnh hưởng nhiều nhất đến tiến triển bệnh glôcôm và kiểm soát nhãn áp là biện pháp chính giúp hạn chế tiến triển bệnh. Tuy nhiên để kiểm soát được nhãn áp còn là một vấn đề gặp rất nhiều khó khăn bởi nhãn áp còn thay đổi theo các thời điểm trong ngày.

Nhãn áp dao động do các hoạt động sinh lý của cơ thể như ngủ, thức, thay đổi tư thế hoặc do ảnh hưởng của môi trường bên ngoài như nhiệt độ, nồng độ oxy... Sự dao động đó chính là biến đổi nhãn áp sinh lý. Dao động nhãn áp được chia làm ba nhóm [51]:

- Dao động nhãn áp rất ngắn hạn (*ultrashort - term fluctuation*): chỉ xảy ra trong vài phút. Dao động này thoáng qua, khó nhận biết, thường do yếu tố vận mạch.
- Dao động nhãn áp ngắn hạn (*shortterm fluctuation*): xảy ra trong ngày vào các giờ khác nhau, điển hình là dao động nhãn áp ngày và đêm.
- Dao động nhãn áp dài hạn (*longterm fluctuation*): xảy ra giữa các ngày, tháng khác nhau trong năm.

Sau những thời điểm nhãn áp cao mà không được phát hiện và điều trị sẽ gây tiến triển bệnh glôcôm.

Nghiên cứu của CIGTS trên 500 mắt thấy rằng mặc dù nhãn áp đã được hạ thấp nhưng kèm theo dao động nhãn áp trong ngày thì vẫn có 26% trường hợp bệnh tiến triển [26]. Ngoài dao động nhãn áp trong ngày, nhãn áp giữa các lần khám cũng có ảnh hưởng đến tiến triển bệnh glôcôm. AGIS theo dõi trong 6 năm thấy rằng nếu nhãn áp ở tất cả lần khám dưới

18mmHg thì hầu như không có sự tiến triển của bệnh, 50% số lần khám có nhãn áp dưới 18mmHg thì bệnh vẫn tiến triển. Mức độ dao động nhãn áp càng lớn thì nguy cơ tiến triển bệnh càng cao. Ở cùng mức nhãn áp đạt được nhưng nhóm có dao động nhãn áp trên 12mmHg thì có tới 88% bệnh tiến triển, dao động nhãn áp từ 6mmHg đến 8mmHg có 50% bệnh tiến triển [52]. Do có dao động nhãn áp nên có các khái niệm nhãn áp đỉnh (peak IOP), nhãn áp thấp nhất (min IOP) và nhãn áp trung bình (mean IOP) [53]. Qua theo dõi tiến triển bệnh glôcôm, Weinreb RN thấy rằng mặc dù nhãn áp đạt đỉnh cao nhưng mức độ dao động nhãn áp thấp thì nguy cơ tiến triển cũng thấp hơn nhóm có mức dao động nhãn áp lớn [54], [55] điều này một lần nữa khẳng định dao động nhãn áp là nguy cơ gây tiến triển bệnh glôcôm.

Nhiều nghiên cứu đưa ra kết luận là mức dao động nhãn áp ngắn hạn dưới 5mmHg, dao động dài hạn dưới 3mmHg được coi là an toàn, hạn chế được tiến triển của bệnh glôcôm [51]. Hội Glôcôm thế giới (WGA) khuyến cáo để kiểm soát dao động, nhãn áp nên được đo vào các thời điểm 8 giờ, 12 giờ, 16 giờ và 20 giờ. Tại các lần khám định kỳ, nhãn áp nên được đo vào cùng một thời điểm [9].

Vấn đề quan trọng trong điều trị bệnh glôcôm là phải phòng được sự tăng nhãn áp nhất thời trong ngày đồng thời giữ nhãn áp ổn định cả ngày và đêm. Nhãn áp dao động nhiều trong ngày, do đó dù có đo NA nhiều lần trong ngày thì việc phát hiện và phòng được tăng NA nhất thời cũng vẫn là một vấn đề khó khăn. Trong quản lý bệnh glôcôm, việc kiểm soát và hạn chế được thay đổi nhãn áp giữa các lần khám, giữ nhãn áp ổn định trong thời gian dài cũng là mục tiêu quan trọng cần đạt được. Nhãn áp là yếu tố nguy cơ có ảnh hưởng nhiều nhất đến tiến triển của bệnh glôcôm tuy nhiên cũng là yếu tố có thể điều chỉnh được.

### 1.3.3. Nhãn áp đích

#### 1.3.3.1. Khái niệm và các khuyến cáo về nhãn áp đích

Nhãn áp được coi là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh glôcôm. Mọi phương pháp điều trị bệnh glôcôm đều nhằm hạ được nhãn áp. Tuy nhiên, nhãn áp hạ như thế nào và hạ được bao nhiêu là đủ để đảm bảo không có tổn hại tiến triển của bệnh vẫn đang là vấn đề được nghiên cứu. Khái niệm nhãn áp đích được đưa ra, nhãn áp đích (*target pressure, goal pressure*) là mức nhãn áp mà ở đó không có sự tiếp tục tổn hại đầu thị thần kinh và thị trường [11]. Mức nhãn áp này thay đổi ở từng bệnh nhân do mỗi bệnh nhân có mức chịu đựng nhãn áp khác nhau tùy thuộc vào sự nhạy cảm của đầu thị thần kinh với nhãn áp. Chính vì thế, nhãn áp đích không cụ thể là một hằng số mà là một khoảng các giá trị nhãn áp. Đối với bệnh nhân có nhạy cảm với nhãn áp đồng thời lại đang trong giai đoạn tiến triển của bệnh thì mức nhãn áp đích phải thấp thì mới hiệu quả. Ở mỗi giai đoạn của bệnh, nhãn áp đích có giá trị khác nhau. Giai đoạn càng nặng thì nhãn áp đích càng cần phải hạ thấp hơn.

Nhiều khuyến cáo về mức nhãn áp đích được đưa ra nhằm giúp cho việc định hướng trong điều trị bệnh glôcôm.

- **Khuyến cáo của hiệp hội Glôcôm thế giới WGA:**

Giai đoạn sớm:  $NA \leq 21\text{mmHg}$  hoặc giảm 20% nhãn áp ban đầu

Giai đoạn tiến triển:  $NA \leq 18\text{mmHg}$  hoặc giảm 30% nhãn áp ban đầu

Giai đoạn trầm trọng:  $NA \leq 15\text{mmHg}$  hoặc giảm 40% nhãn áp ban đầu

Giai đoạn gần mù/mù:  $NA \leq 12\text{mmHg}$  hoặc giảm 40% nhãn áp ban đầu

Giới hạn dưới: 6mmHg [9],[11]

- **Hội JGS, AGIS:**

Tùy mức độ tổn hại của bệnh từ nhẹ đến nặng, mức nhãn áp đích phải dưới 19mmHg, dưới 16mmHg và dưới 14mmHg [14],[30] hay từ dưới 18mmHg đến dưới 12mmHg [52],[56].

- **Hội EMGT, CIGTS:**

Tùy theo giai đoạn bệnh từ nhẹ đến nặng mà mức nhãn áp đích cần phải hạ thấp hơn từ 25% đến 45% nhãn áp ban đầu, hay từ 35% đến 48% nhãn áp ban đầu [12], [52].

- **Hội NTGS, OHTS:**

Tùy thuộc vào có ít hay nhiều yếu tố nguy cơ mà nhãn áp đích cần hạ được từ 20% đến 30% nhãn áp ban đầu [12], [52].

Để công bố được những con số trên, các nhà nhãn khoa phải dựa trên nhiều nghiên cứu với số lượng lớn bệnh nhân ở các mức độ bệnh khác nhau, ở những nhóm yếu tố nguy cơ khác nhau, song song với việc theo dõi tiến triển bệnh glôcôm. Từ đó, đã có rất nhiều khuyến cáo về mức nhãn áp đích, tuy nhiên giới hạn trên của nhãn áp đích phổ biến được đưa ra là dưới 21mmHg hay hạ ít nhất 20% so với nhãn áp ban đầu. Đồng thời, các mức nhãn áp đích đưa ra đều tuân theo quy luật chung là nhãn áp đích cần phải hạ thấp hơn ở các giai đoạn bệnh muộn hay ở nhóm bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ thúc đẩy sự nặng lên của bệnh.

**1.3.3.2. Các bước tính nhãn áp đích**

Sau nhiều nghiên cứu theo dõi tiến triển bệnh glôcôm, các nhà nhãn khoa nhận thấy rằng có thể ước lượng được giá trị nhãn áp đích trên mỗi bệnh nhân dựa trên nhãn áp ban đầu, mức độ tổn hại của bệnh và các yếu tố nguy cơ liên quan. Hiệp hội glôcôm thế giới đã thiết lập 5 bước để tính nhãn áp đích như sau:



- *Bước 1*: xác định mức độ tổn hại hiện tại của bệnh, đánh giá tổn hại của bệnh đang ở giai đoạn nào.
- *Bước 2*: xác định nhãn áp ban đầu, đây chính là nhãn áp gây tổn hại đầu thị thần kinh (*damaging intraocular pressure*).
- *Bước 3*: xác định tuổi của bệnh nhân. Nếu bệnh nhân trẻ tuổi, thời gian sống tiếp theo còn dài, thì nhãn áp đích cần phải hạ thấp hơn để bảo vệ đầu thị thần kinh.
- *Bước 4*: xác định các yếu tố nguy cơ khác có ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh glôcôm. Bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ như bệnh toàn thân, tiền sử gia đình thì nhãn áp đích cũng cần phải hạ thấp hơn.
- *Bước 5*: xác định tốc độ tiến triển của bệnh. Khi tốc độ tiến triển nhanh, nhãn áp đích càng cần phải hạ thấp hơn.

Sau khi hoàn thành hai bước đầu tiên, nhãn áp đích đã có thể ước lượng được là giảm đi 20% hay 40% so với nhãn áp ban đầu tùy giai đoạn bệnh. Ba bước tiếp theo giúp cân nhắc chính xác hơn mức nhãn áp đích, nếu bệnh nhân có tuổi đời còn trẻ, nhiều yếu tố nguy cơ khác hay bệnh tiến triển nhanh thì nhãn áp đích phải hạ thấp hơn nữa [11].

### ***1.3.3.3. Công thức tính nhãn áp đích***

Để giúp ích cho việc tính nhãn áp đích được nhanh, chính xác, nhiều công thức tính nhãn áp đích đã ra đời. Trong công thức, các yếu tố liên quan đến nhãn áp đích được đưa vào. Theo thời gian, công thức này ngày càng hoàn thiện, chi tiết hơn.

- *Công thức 1*: Công thức đầu tiên của Jampel H ra đời năm 1995. Z có giá trị từ 0 đến 5 [58].

$$\mathbf{TP= IPx (1-IP/100)-Z}$$

- *Công thức 2*: Năm 1999, Zeyen T dựa trên công thức của Jampel H nhưng hiệu chỉnh chỉ số Z. Z có giá trị từ 0 đến 3 [59].

$$\mathbf{TP= IPx (1-IP/100)-Z}$$

- *Công thức 3*: Cũng trong năm 1999, CIGTS đưa ra công thức tính nhãn áp đích dựa vào mức điểm đạt được theo thang điểm tính mức độ tổn hại thị trường của CIGTS (Visual Field score) [60].

$$\mathbf{TP= [1- (IP +VFscore)/100] x IP}$$

- *Công thức 4*: Tới năm 2004, Jampel H nhận thấy rằng giai đoạn bệnh có liên quan nhiều đến nhãn áp đích do đó công thức mới đã ra đời dựa trên công thức ban đầu. Nhãn áp đích cần hạ thấp không phải 1mmHg mà là 2mmHg khi chuyển sang giai đoạn bệnh nặng hơn, do đó mà ở công thức này Z có giá trị từ 0 đến 7 [61].

$$\mathbf{TP= IPx (1-IP/100)-Z \pm 2}$$

- *Công thức 5*: Gần đây nhất, năm 2007, Jampel H đã hoàn thiện công thức tính nhãn áp đích và công thức này đã được hội Glôcôm thế giới công nhận là công thức tính nhãn áp đích tối ưu nhất hiện nay bởi vì đã tính đến yếu tố nguy cơ (yếu tố Y). Ở công thức này, yếu tố Z vẫn nhận giá trị từ 0 đến 7 [62].

$$\mathbf{TP= [IPx (1-IP/100)-Z-Y] \pm 1}$$

Các công thức này có các chỉ số giống nhau đó là:

TP: nhãn áp đích (*target pressure*)

IP: nhãn áp ban đầu (*initial pressure*)

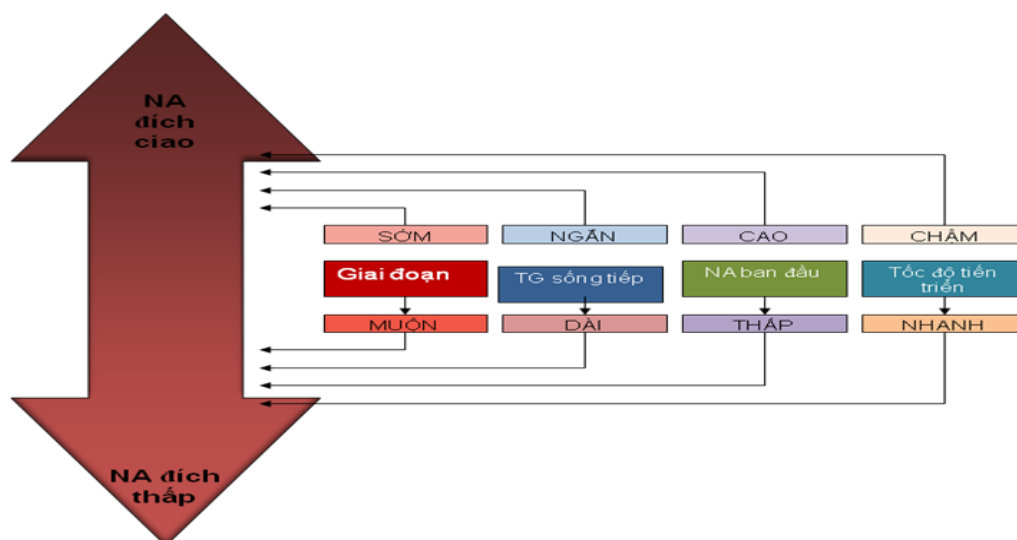
Z: giai đoạn bệnh, tăng dần theo giai đoạn bệnh muộn, có giá trị từ 0 đến 3, hoặc 5, hoặc 7.

Yếu tố  $\pm 1$  hoặc  $\pm 2$  là yếu tố phải cân nhắc giá trị nhãn áp đích cho từng cá thể.

#### 1.3.3.4. Kết luận về nhãn áp đích

Nhãn áp đích có thể ước lượng dựa theo các bước tính hoặc công thức tính, tuy nhiên phải cân nhắc ở từng trường hợp bởi vì nhãn áp đích mang tính riêng biệt cá thể. Nhãn áp đích còn thay đổi theo thời gian, nhất là trong thời gian đó bệnh vẫn tiến triển, hoặc kèm theo một số bệnh toàn thân khác như tiểu đường, tim mạch... Do đó việc tái khám, đánh giá tiến triển bệnh là cần thiết và trong mỗi lần khám đó phải kiểm tra nhãn áp đích còn có giá trị hay không?

Hội EGS đã đưa ra các yếu tố cần cân nhắc khi quyết định giá trị nhãn áp đích, các yếu tố này mang tính cá thể [12],[57]. Điều này một lần nữa khẳng định mặc dù có rất nhiều công thức tính nhãn áp đích, nhưng việc quyết định giá trị nhãn áp đích cần phải tính đến các yếu tố riêng biệt của mỗi bệnh nhân.



Hình 1.8. Các yếu tố cần cân nhắc khi chọn giá trị nhãn áp đích

### ***1.3.4 . Một số yếu tố nguy cơ khác ảnh hưởng đến tiến triển bệnh glôcôm***

#### ***1.3.4.1. Tuổi***

Tuổi không những là yếu tố nguy cơ xuất hiện bệnh glôcôm mà còn là yếu tố nguy cơ gây tiến triển bệnh. Điều này được lý giải bởi khi tuổi càng cao thì lớp sợi thần kinh quanh gai thị càng mỏng dần, lớp lá sàng ở đầu thị thần kinh giảm sức chống đỡ, đồng thời sự điều chỉnh dòng máu của hệ thống mạch máu gai thị cũng giảm đi. Tất cả những biến đổi trên là điều kiện thuận lợi có thể phát sinh bệnh glôcôm hoặc làm tăng nguy cơ tiến triển bệnh trên những bệnh nhân đã được chẩn đoán glôcôm.

Nhiều nghiên cứu thấy rằng cứ tăng lên 10 tuổi thì nguy cơ tiến triển bệnh glôcôm tăng lên gấp đôi [13]. Nghiên cứu của EMGT trên 255 mắt của bệnh nhân glôcôm với thời gian theo dõi 6 năm thấy có 53% mắt có tổn hại tiến triển. Phân tích các yếu tố nguy cơ giữa hai nhóm bệnh ổn định và tiến triển thấy yếu tố tuổi có liên quan đến tiến triển bệnh glôcôm với hệ số tương quan là 1,01 cứ 1 năm tuổi. Nghiên cứu này cũng so sánh tỷ lệ tiến triển bệnh ở hai nhóm tuổi trên và dưới 68 tuổi thấy có sự khác biệt ý nghĩa thống kê [63]. Hội Glôcôm thế giới khuyến cáo rằng ở độ tuổi trên 60 thì nguy cơ bệnh tiến triển tăng gấp hai lần ở độ tuổi dưới 60 [64]. Friedman DS cũng thấy rằng tuổi càng cao thì nguy cơ tiến triển bệnh càng tăng lên. Với cùng mức độ tổn hại là -15dB, tốc độ tổn hại là -2dB/năm thì bệnh nhân 70 tuổi sẽ mù sau sau 10 năm, còn bệnh nhân 55 tuổi sẽ mù sau 15 năm [65].

Trong quá trình điều trị, yếu tố tuổi cần được tính đến để tiên lượng diễn biến bệnh và cân nhắc thay đổi phác đồ điều trị.

### **1.3.4.2. Bệnh toàn thân**

Nghiên cứu mới đây của Kersey T cho thấy chỉ số BMI (kg/m<sup>2</sup>) có ảnh hưởng đến tiến triển của bệnh glôcôm do thay đổi sự tưới máu ở lớp lá sàng [66]. Tình trạng bệnh toàn thân cũng có ảnh hưởng rất nhiều đến tổn hại tiến triển của bệnh glôcôm nhất là những bệnh tim mạch, bệnh rối loạn chuyển hóa... Những bệnh này có thể làm giảm lưu lượng cấp máu cho đầu thị thần kinh gây tăng nguy cơ tổn hại nặng lên của bệnh.

#### *- Bệnh liên quan đến huyết áp*

Căn bệnh mà nhiều nghiên cứu đã chứng minh được rõ ràng có ảnh hưởng đến tiến triển bệnh glôcôm đó là bệnh liên quan đến huyết áp. Theo Mitra S áp lực tưới máu cho đầu thị thần kinh phụ thuộc vào huyết áp và được tính theo công thức sau [67]:

$$\text{MOPP} = 2/3[\text{DBP} + 1/3(\text{SBP} - \text{DBP})] - \text{IOP}$$

Trong đó:

MOPP (Mean Ocular Perfusion Pressure):      áp lực động mạch mắt.

DBP (Diastolic Blood Pressure):              huyết áp thì tâm trương.

SBP (Systolic Blood Pressure):              huyết áp thì tâm thu.

IOP (Intra Ocular Pressure):              nhãn áp.

Nghiên cứu tại Mỹ trên 6000 người trưởng thành, thấy rằng giới hạn an toàn của huyết áp tối thiểu là trên 60mmHg, của huyết áp tối đa là dưới 160mmHg. Kết luận này cũng góp phần làm thay đổi thái độ điều trị đối với bệnh huyết áp đó là không nhất thiết phải đưa huyết áp về mức 110/60mmHg. Đồng thời nghiên cứu này còn chỉ ra rằng áp lực động mạch mắt phải trên 50mmHg để đảm bảo cấp máu cho đầu thị thần kinh. Khi áp lực động mạch mắt dưới 50mmHg thì nguy cơ tiến triển bệnh glôcôm tăng gấp 4 lần [67]. Nghiên cứu năm 2003 của EMGT cũng đưa ra mức huyết áp

tối đa an toàn, ít ảnh hưởng sự cấp máu cho đầu thị thần kinh là dưới 160mmHg. Nghiên cứu này thấy rằng bệnh huyết áp cao có ảnh hưởng lên tiến triển bệnh glôcôm với hệ số tương quan là 1,27. Huyết áp tâm trương cao trên 90mmHg có liên quan đến tiến triển bệnh glôcôm với hệ số tương quan là 1.34. Huyết áp thấp hay có tiền sử huyết áp thấp cũng liên quan đến tiến triển bệnh glôcôm với hệ số 1.49. Nghiên cứu này cũng tìm thấy mối liên quan của các bệnh về tim mạch đến tiến triển bệnh glôcôm với hệ số tương quan là 1.07 [63].

*- Bệnh rối loạn chuyển hóa, vận mạch*

Rối loạn chuyển hóa đường (bệnh đái tháo đường) là một trong những căn bệnh toàn thân có ảnh hưởng đến tiến triển bệnh glôcôm do có rối loạn vi mạch máu, làm giảm cấp máu cho đầu thị thần kinh [13],[69].

Những rối loạn chuyển hóa lipid, cholesterol cũng là nguy cơ tiến triển bệnh glôcôm. Giới hạn được coi là an toàn của cholesterol là 200mg/dL đến 310mg/dL, mức này ít gây ảnh hưởng đến tuần hoàn vi mạch [69].

Bệnh gây rối loạn vận mạch như Migraine, Raynaud cũng là yếu tố ảnh hưởng đến tiến triển glôcôm với hệ số tương quan 1,49 [63].

**1.3.4.3. Giai đoạn bệnh**

Ở giai đoạn càng nặng, quá trình tiến triển của bệnh diễn ra càng nhanh. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự mất dần đi của lớp sợi thần kinh quanh gai diễn ra càng nhanh khi độ dày ban đầu càng mỏng. Ở giai đoạn muộn, tự điều chỉnh dòng máu kém đi, lớp lá sàng suy yếu do đó đầu thị thần kinh nhạy cảm hơn với áp lực nội nhãn. Nghiên cứu của EMGT thấy rằng ở mức độ tổn hại thị trường trên 4dB thì tỷ lệ bệnh tiến triển cao hơn ở nhóm có mức độ tổn hại thị trường dưới 4dB với độ tin cậy trên 95%, hệ số tương quan của mức độ tổn hại thị trường lên tiến triển bệnh glôcôm là

1,46[63]. EMGT cũng nhấn mạnh rằng mức độ tổn hại thị trường có ảnh hưởng rõ rệt lên tiến triển bệnh và mức độ tổn hại này có thể được xác định bằng nhiều cách, tuy nhiên việc lựa chọn chỉ số tổn hại trung bình (MD-Mean Deviation) là tương đối đơn giản và chính xác [63]. Tốc độ tiến triển bệnh tăng lên ở giai đoạn bệnh muộn. Đó cũng chính là lý do mà ở các giai đoạn bệnh khác nhau, thái độ điều trị phải khác nhau.

#### ***1.3.4.4. Tuân thủ điều trị của bệnh nhân***

Nghiên cứu của EMGT sau 5 năm thấy rằng nhóm bệnh nhân không tuân thủ điều trị có tỷ lệ bệnh tiến triển lên tới 62%, trong khi nhóm tuân thủ điều trị tỷ lệ bệnh tiến triển là 45% [63]. Nghiên cứu của Chauhan BC cho thấy số lần đến khám lại của bệnh nhân glôcôm có liên quan đến tốc độ tiến triển của bệnh thể hiện ở bảng sau [70]:

***Bảng 1.2. Liên quan của tốc độ tiến triển và số lần tái khám***

<b>Tốc độ tiến triển</b>	<b>Số lần khám /năm</b>		
	<b>2 năm</b>	<b>3 năm</b>	<b>5 năm</b>
<b>-0,5dB/năm</b>	7	5	3
<b>-1.0dB/năm</b>	5	3	2
<b>-2.0dB/năm</b>	3	2	1

Như vậy, số lần đến khám lại càng ít thì bệnh tiến triển càng nhanh, điều này dễ dàng lý giải bởi nếu bệnh nhân đến khám định kỳ đúng hẹn thì sẽ kịp thời phát hiện và ngăn chặn được tiến triển bệnh. Số lần đến khám lại được khuyến cáo là ít nhất 3 lần/năm [70].

Tuân thủ điều trị bao gồm dùng đúng thuốc, tra thuốc đúng giờ, khám lại theo lịch hẹn của bác sỹ. Dùng thuốc theo đúng chỉ định, tránh quên hay bỏ tra thuốc sẽ duy trì nhãn áp ổn định trong ngày, hạn chế được tiến triển của bệnh. Khám định kỳ thường xuyên cũng giúp theo dõi sát tình trạng bệnh, can thiệp kịp thời nếu có tiến triển bệnh.



## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

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

##### 2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

- Glôcôm góc mở nguyên phát đã được điều trị thuốc hạ NA hoặc phẫu thuật hoặc phối hợp cả thuốc, phẫu thuật.
- Mức NA sau điều trị đạt  $\leq 21$ mmHg.
- Tuổi  $\geq 18$  tuổi.

##### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các hình thái glôcôm khác: glôcôm bẩm sinh, glôcôm nhãn áp không cao, glôcôm thứ phát.
- Glôcôm tuyệt đối.
- Glôcôm đã phẫu thuật phối hợp lấy thể thủy tinh.
- Glôcôm phối hợp các bệnh khác của mắt: đục thể thủy tinh, bệnh lý dịch kính võng mạc, nhiễm trùng, rối loạn vận nhãn, tật khúc xạ (khúc xạ cầu hoặc khúc xạ trụ có giá trị tuyệt đối  $> 2$  Diop), chấn thương.
- Bệnh nhân không đủ điều kiện tham gia nghiên cứu: già yếu, phối hợp kém, đi lại khó khăn.
- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

### 2.2.2. Công thức tính cỡ mẫu

Cỡ mẫu của nghiên cứu được tính theo công thức:

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

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$ , tương ứng độ tin cậy 95%.

$Z = 1,96$  là hệ số tin cậy (với độ tin cậy 95%).

$p$ : tỷ lệ bệnh tiến triển theo dự kiến.

$d = 0,07$  là khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và tỷ lệ quần thể.

$n$ : số mắt tối thiểu cần nghiên cứu để kết quả có ý nghĩa.

Theo Casas L, nghiên cứu công bố năm 2009, theo dõi glôcôm góc mở nguyên phát trong 2 năm, tỷ lệ phát hiện tiến triển là 16,7% [35].

Nhiều nghiên cứu cho thấy cứ sau 1 năm tỷ lệ bệnh tiến triển sau điều trị tăng khoảng 4% [30],[36].

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tiến triển bệnh trong thời gian 18 tháng nên chúng tôi chọn  $p = 0,167 - 0,04/2 = 0,147$ .

Các giá trị trong công thức:

$$p = 0,147$$

$$Z^2 = 3,84$$

$$p \times (1 - p) = 0,147 \times 0,853 = 0,125$$

$$d^2 = (0,07)^2 = 0,0049$$

Số mắt tối thiểu cần cho nghiên cứu tính theo công thức trên là:  $n=98$  mắt

### **2.2.3. Phương pháp chọn mẫu**

Lấy ngẫu nhiên tất cả các bệnh nhân tại khoa Glôcôm, bệnh viện Mắt trung ương đáp ứng đủ các tiêu chuẩn nêu trên.

Để đảm bảo thực sự nhãn áp  $\leq 21$ mmHg, tránh yếu tố dao động nhãn áp trong ngày, nhãn áp được đo 4 lần/ngày trong 1 ngày vào các thời điểm 8 giờ, 11 giờ, 14 giờ, 16 giờ.

Những bệnh nhân có NA  $\leq 21$ mmHg ở cả 4 lần đo được lựa chọn cho đến khi đủ cỡ mẫu.

### **2.2.4. Phương tiện nghiên cứu**

- Bảng đo thị lực Snellen và bộ kính thử khúc xạ
- Sinh hiển vi đèn khe có gắn nhãn áp kế Goldmann
- Kính Volk
- Kính Goldmann một mặt gương
- Thị trường kế Humphrey
- Máy chụp cắt lớp đáy mắt (Cirrus OCT)
- Máy hiển vi phẫu thuật, bộ dụng cụ vi phẫu của PT lỗ rò
- Các loại thuốc hạ nhãn áp

### **2.2.5. Tiến hành nghiên cứu**

Lựa chọn bệnh nhân theo tiêu chuẩn

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

- **Hỏi bệnh để ghi nhận:**

+ **Tuổi:** tính theo năm chẵn, phân ra các mức:

18 - 34 tuổi

35- 50 tuổi

51- 65 tuổi

> 65 tuổi

+ **Giới:** nam, nữ

+ **Bệnh toàn thân**

Đã hay đang mắc bệnh đái tháo đường, tim mạch.

+ **Tiền sử:** phẫu thuật điều trị bệnh glôcôm

- **Đo thị lực**

Theo hệ thống phân loại thị lực Snellen, phân ra các mức

$TL \leq 20/200$

$20/200 < TL \leq 20/60$

$20/60 < TL \leq 20/30$

$TL > 20/30$

- **Đo nhãn áp**

+ Đo NA tại các thời điểm nghiên cứu bằng nhãn áp kế Goldmann

+ Ghi nhận kết quả đo như sau: *theo WGA (World Glaucoma Association) [9]*

. Đo 2 lần và kết quả là giá trị trung bình của 2 lần đo nếu chênh lệch nhãn áp giữa 2 lần đo  $\leq 2\text{mmHg}$ .

. Nếu chênh lệch nhãn áp giữa 2 lần đo  $\geq 3\text{mmHg}$  thì đo thêm lần 3 và kết quả là giá trị trung bình của 3 lần đo.

+ Nhãn áp đo được phân ra các mức (WGA)

$$\text{NA} \leq 12\text{mmHg}$$

$$12\text{mmHg} < \text{NA} \leq 15\text{mmHg}$$

$$15\text{mmHg} < \text{NA} \leq 18\text{mmHg}$$

$$18\text{mmHg} < \text{NA} \leq 21\text{mmHg}$$

- ***Đo thị trường***

+ Đo bằng máy đo thị trường Humphrey, chiến lược SITA – SAP (*Swedish Interactive Threshold Algorithm- Standard Automated Perimetry*)

Tiến hành đo thị trường 2 lần đầu (Baseline) cách nhau tối đa 7 ngày.

+ Đọc kết quả khi các chỉ số mất định thị, dương tính giả, âm tính giả nhỏ hơn 20%

+ Ghi nhận mức độ tổn hại thị trường

Tổn hại tỏa lan: dựa vào chỉ số MD, VFi

Tổn hại khu trú: dựa vào chỉ số PSD, số điểm tổn hại

Ghi nhận giá trị của 1 trong 2 lần đo ban đầu



**Hình 2.1. Đo thị trường trên máy đo thị trường Humphrey**

**- Khám đáy mắt**

+ Khám đáy mắt bằng đèn soi đáy mắt, chụp OCT đánh giá đầu thị thần kinh và lớp sợi thần kinh quanh gai.

+ Đánh giá tỷ số lõm/đĩa theo diện tích và phân ra các mức:

Nhỏ hơn 0,3

0,3- 0,4

0,5 - 0,7

0,8 - 0,9

Lõm đĩa toàn bộ

+ Đánh giá lớp sợi thần kinh

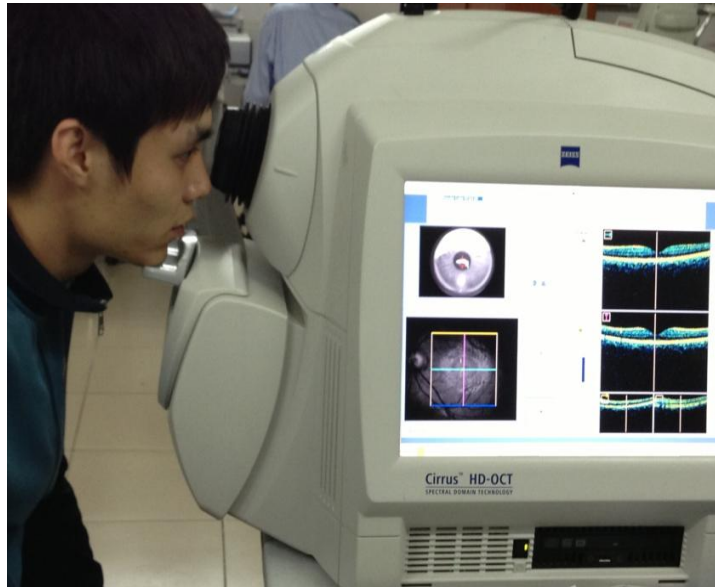
Dựa vào kết quả chụp OCT ghi nhận các chỉ số sau

. Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình

. Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai theo 12 múi giờ

. Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai phía trên (46-135 độ)

- . Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai phía dưới (226-315 độ)
- . Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai phía mũi (135-225 độ)
- . Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai phía thái dương (316-45 độ)



***Hình 2.2. Đánh giá đĩa thị, độ dày lớp sợi thần kinh bằng máy chụp OCT***

***- Xác định giai đoạn bệnh***

Phân loại giai đoạn bệnh dựa vào tổn thương thị trường. Theo phân loại giai đoạn bệnh của Mills RP năm 2006 [71].

**Bảng 2.1. Phân loại giai đoạn bệnh**

<b>Giai đoạn</b>	<b>MD</b>	<b>Độ rộng</b>	<b>Độ sâu</b>	<b>Nửa TT</b>
<b>Tiềm tàng</b>	chưa có tổn hại			
<b>Sơ phát</b>	MD > -6dB	nhiều hơn 3 điểm có P<0,5% và nhiều hơn 1 điểm có P <0,1%		
<b>Trung bình</b>	-6dB ≥ MD > -12dB	19-36 điểm <5% và 12-18 điểm <1%	nhiều hơn 1 điểm có độ nhạy <15dB, không có điểm nào = 0dB	1 hoặc 2 điểm có độ nhạy <15dB ở 5 độ trung tâm ở 1 nửa thị trường
<b>Tiến triển</b>	-12dB ≥ MD > -20dB	37-55 điểm <5% và 19-36 điểm <1%	1 điểm có độ nhạy =0dB ở 5 độ trung tâm.	nhiều hơn 1 điểm có độ nhạy <15dB ở 5 độ trung tâm ở 2 nửa TT
<b>Trầm trọng</b>	MD ≤ -20 dB	56-74 điểm <5% và 37-74 điểm <1%	2-4 điểm có độ nhạy =0dB ở 5 độ trung tâm	nhiều hơn 2 điểm có độ nhạy <15dB ở 5 độ trung tâm ở 2 nửa TT
<b>Cuối</b>	mất thị trường			



- ***Ghi nhận quá trình điều trị***

+ Ghi nhận những trường hợp điều trị bằng

. Thuốc: số lượng thuốc (đơn trị liệu, đa trị liệu), nhóm thuốc

. Phẫu thuật: số lần phẫu thuật, thời gian phẫu thuật

. Phối hợp thuốc sau phẫu thuật

+ Ghi nhận khoảng thời gian từ khi bắt đầu được điều trị đến thời điểm bắt đầu theo dõi: tính theo tháng.

**2.2.5.2. Đánh giá đặc điểm bệnh nhân tại các thời điểm nghiên cứu**

***Bệnh nhân được khám lại ít nhất 3 tháng / 1 lần từ lần khám đầu tiên cho đến hết 18 tháng. Tại mỗi lần khám, bệnh nhân được đánh giá như sau:***

- ***Đo thị lực***

+ Đo, ghi nhận kết quả

+ Phân mức thị lực và đánh giá sự thay đổi thị lực ổn định, tăng hay giảm theo phân mức tại thời điểm ban đầu.

- ***Đo nhãn áp***

+ Đo, ghi nhận chỉ số NA và phân mức NA như thời điểm ban đầu

+ Ghi nhận những trường hợp có  $NA > 21\text{mmHg}$

+ Ghi nhận thời điểm có  $NA > 21\text{mmHg}$

+ So sánh giá trị NA trung bình tại các thời điểm

+ Những trường hợp có  $NA > 21\text{mmHg}$  được thay đổi điều trị và đo lại NA tối đa sau 1 tuần.

**- Đo thị trường**

+ Đo thị trường, ghi nhận mức độ tổn hại

Ghi nhận các chỉ số MD, PSD, VFi, phát hiện các điểm tổn hại thêm

+ Ghi nhận sự thay đổi của các chỉ số đo thị trường: tăng, giảm hoặc không thay đổi của các chỉ số trên.

+ So sánh giá trị MD, PSD, VFi trung bình tại các thời điểm

+ Nếu nghi ngờ có tiến triển, tiến hành đo tiếp thị trường lần 2, lần 3.

**- Khám đáy mắt**

+ Soi đáy mắt, chụp OCT đánh giá đầu thị thần kinh và lớp sợi thần kinh quanh gai.

+ Ghi nhận và phân mức tỷ số lõm/đĩa như thời điểm ban đầu.

+ Đánh giá sự thay đổi tỷ số lõm/đĩa: tỷ số lõm/đĩa tăng hay ổn định.

+ Đánh giá độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai: dựa vào kết quả chụp OCT

. Ghi nhận độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình, ở các góc phần tư, các cung giờ như thời điểm ban đầu.

. Ghi nhận sự thay đổi các chỉ số của lớp sợi thần kinh quanh gai: giảm, ổn định

. So sánh giá trị trung bình của độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai tại các thời điểm

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

- **Giai đoạn sơ phát, trung bình, tiến triển:** phát hiện tiến triển bệnh bằng phần mềm GPA

Phần mềm GPA được cài đặt trong máy đo thị trường kế tự động Humphrey. Chiến lược đo thị trường là SITA Fast với chế độ đo 24-2 độ trung tâm. Chế độ đo 24-2 độ trung tâm đánh giá 54 điểm ở khu vực 24 độ trung tâm tính từ điểm định thị.

+ **Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển của phần mềm GPA:** phần mềm GPA đánh giá tiến triển bệnh glôcôm dựa trên tiêu chuẩn tổn hại tiến triển thị trường của EMGT.

Tiêu chuẩn của EMGT: khi có thêm ít nhất ba vị trí test (không bắt buộc liền nhau) tổn hại với  $p < 5\%$  lặp lại ở 3 lần đo thị trường liên tiếp thì được coi là bệnh tiến triển [25],[30].

+ **Tiến hành:**

Quy trình đánh giá thị trường đã nêu ở trên: 2 lần đo thị trường ban đầu cách nhau  $< 7$  ngày (*baseline*), đo thị trường tại mỗi thời điểm 3 tháng khám lại

Nếu có thêm ít nhất 3 điểm với mức độ tổn hại  $p < 5\%$  ở một lần đo thị trường được coi là có dấu hiệu theo dõi tiến triển → tiến hành đo lại thị trường lần 2 (sau từ 1 đến 2 ngày), nếu ít nhất 3 điểm tổn hại này lặp lại ở lần đo thị trường thứ 2 → tiến hành đo lại thị trường lần 3 (sau từ 1 đến 2 ngày), nếu ít nhất 3 điểm tổn hại này lặp lại ở cả 3 lần đo thị trường liên tiếp thì khẳng định là có tổn hại tiến triển.

Kết quả thị trường ở mỗi lần đo được so sánh với hai lần đo ban đầu (*baseline*) và hai lần đo gần nhất trước đó. Kết quả phân tích này thể hiện ở mục “*Last three follow-up*” nghĩa là phân tích kết quả của ba lần đo gần nhất. Đọc kết quả dựa vào các dấu hiệu có điểm tổn hại ở lần đo thứ 3.


+ **Dấu hiệu phát hiện bệnh có tiến triển bằng phần mềm GPA**


Dấu hiệu gồm có ba dạng: hình tam giác trắng, hình tam giác nửa đen nửa trắng, hình tam giác đen.


. **Hình tam giác trắng:** thể hiện có điểm tổn hại so với lần đo ban đầu với  $p < 5\%$ .

. **Hình tam giác nửa đen nửa trắng:** thể hiện điểm tổn hại này lặp lại ở hai lần đo thị trường liên nhau.

. **Hình tam giác đen:** thể hiện điểm tổn hại này lặp lại ở ba lần đo thị trường liên nhau [4],[5].

 : điểm tổn hại với  $p < 5\%$  tại 1 lần đo

 : điểm tổn hại với  $p < 5\%$  tại 2 lần đo

 : điểm tổn hại với  $p < 5\%$  tại 3 lần đo

**Hình 2.3. Dấu hiệu nhận biết điểm tổn hại của phần mềm GPA**

+ **Kết luận về tổn hại tiến triển của bệnh có thể đưa ra đó là:**

Không có tiến triển, nghi ngờ có tiến triển và khẳng định có tiến triển.

. **Không có tiến triển khi xảy ra một trong các tình huống sau:**

- . Không xuất hiện bất kỳ một loại tam giác nào
- . Chỉ xuất hiện tam giác trắng
- . Xuất hiện ít hơn ba tam giác nửa đen nửa trắng
- . Xuất hiện ít hơn ba tam giác đen

. **Nghi ngờ có tiến triển khi:**

Xuất hiện ít nhất ba tam giác nửa đen nửa trắng.

**. Khẳng định có tiền triển khi:**

Xuất hiện ít nhất ba tam giác đen [4],[5].

**- Giai đoạn trầm trọng:**

Ở giai đoạn này, thị trường đã tổn hại nhiều, ngoài chế độ đo 24-2 để đánh giá tốc độ tiến triển, thị trường được theo dõi thêm bằng chế độ đo 10-2 để phát hiện tiến triển.

+ **Tiêu chuẩn đánh giá tiến triển:** tổn hại tiến triển được phát hiện dựa trên tiêu chuẩn của NTGS.

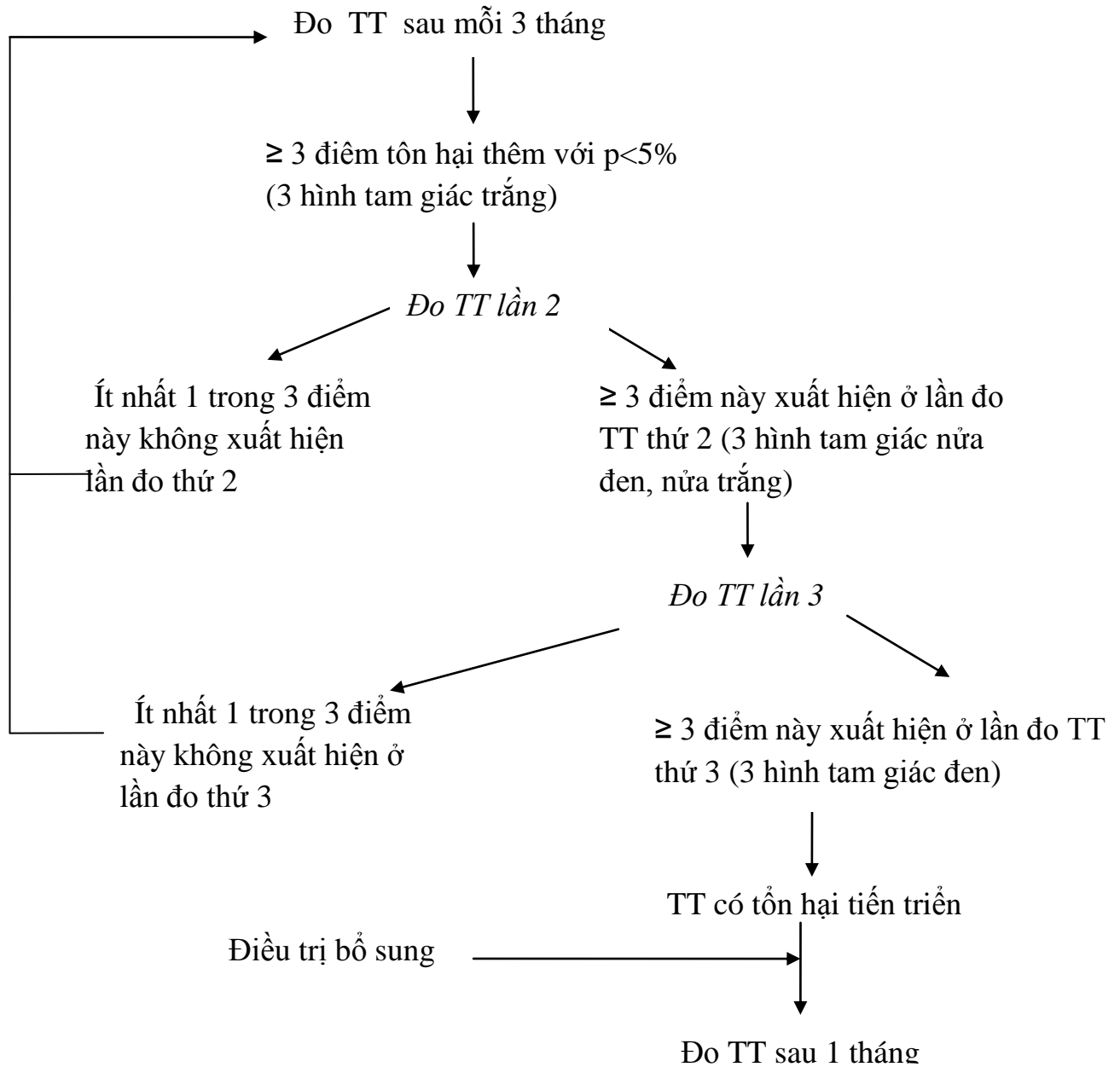
Tiêu chuẩn này khẳng định tổn hại tiến triển khi có thêm ít nhất hai vị trí test liền nhau tổn hại thêm ít nhất 10dB, hai vị trí test này phải ở gần một âm điểm và tổn hại này lặp lại ở 3 lần đo thị trường liên tiếp [25].

**+ Tiến hành:**

. Đo thị trường ban đầu và tại mỗi thời điểm 3 tháng khám lại như ở nhóm đánh giá tiến triển bằng phần mềm GPA, ngoài ra đo thêm thị trường 10-2.

. Trên kết quả thị trường 10-2, nếu xuất hiện  $\geq 2$  vị trí test liền nhau, ở gần một âm điểm có tổn hại thêm ít nhất 10dB  $\rightarrow$  đo thị trường lần 2 (sau từ 1 đến 2 ngày), nếu  $\geq 2$  vị trí test này vẫn tồn tại  $\rightarrow$  đo thị trường lần 3 (sau từ 1 đến 2 ngày), nếu  $\geq 2$  vị trí test này lặp lại ở cả 3 lần đo thì khẳng định có tổn hại tiến triển.

**\* Quy trình đánh giá tổn hại tiến triển của thị trường bằng phần mềm GPA**



**Sơ đồ 2.1. Quy trình đánh giá tổn hại tiến triển bằng phần mềm GPA**

- ***Ghi nhận***

+ Những trường hợp tiến triển bằng phần mềm GPA, bằng tiêu chuẩn NTGS

+ Thời điểm phát hiện tiến triển

+ Giai đoạn bệnh của những trường hợp có tiến triển. Dựa vào kết quả thị trường, ghi nhận những trường hợp thị trường tổn hại tiến triển đủ để chuyển giai đoạn bệnh.

+ Khu vực thị trường có tổn hại tiến triển: trên, dưới hoặc cả trên và dưới

- ***Đánh giá tốc độ tổn hại tiến triển*** (đơn vị: VFi/năm)

+ Được tính bằng phần mềm GPA, dựa trên phương trình hồi quy tuyến tính [35],[38]. Giá trị tốc độ tiến triển được đọc ở phần tóm tắt kết quả GPA (GPA summary)

+ Phân loại tốc độ tiến triển theo Lee JM [72]

. Tốc độ tổn hại tiến triển nhanh:  $\leq -36\%/năm$

. Tốc độ tổn hại tiến triển chậm:  $> -36\%/năm$

Ghi nhận tỷ lệ tốc độ tiến triển nhanh, tốc độ tiến triển chậm.

+ Ghi nhận tốc độ tiến triển tại các giai đoạn bệnh

+ So sánh tốc độ tổn hại trước và sau khi đã có can thiệp thay đổi điều trị

- ***Đánh giá mối tương quan giữa tổn hại cấu trúc và tổn hại chức năng***

Tìm mối tương quan giữa tổn hại thị trường và tổn hại lớp sợi thần kinh:

+ Tương quan giữa tổn hại chỉ số MD, VFi với tổn hại độ dày lớp sợi thần kinh ở thời điểm cuối.

+ Ở nhóm có tiến triển:

. So sánh độ dày lớp sợi thần kinh trung bình ở thời điểm đầu và cuối theo vị trí tổn hại tiến triển trên thị trường.

. So sánh hiệu độ dày lớp sợi thần kinh của 4 góc phân tư ở thời điểm đầu và cuối theo vị trí tổn hại tiến triển trên thị trường.

#### **2.2.5.4. Thay đổi điều trị**

- Thay đổi điều trị khi

. Nhãn áp > 21mmHg

. Hoặc bệnh có tổn hại tiến triển

- Thay đổi điều trị bao gồm:

. Thêm thuốc tra hạ nhãn áp

. Hoặc đổi thuốc tra hạ nhãn áp

. Hoặc can thiệp phẫu thuật.

- Sau mỗi đợt thay đổi điều trị, nhãn áp được đo lại sau 1 tuần

- Ở những trường hợp có tiến triển, đánh giá dao động nhãn áp ngắn hạn trước và sau thay đổi điều trị

- Ghi nhận những trường hợp có thay đổi điều trị

- Ghi nhận thời điểm có thay đổi điều trị

- Ghi nhận những thay đổi trong phương pháp điều trị, số lần thay đổi điều trị ở nhóm không tiến triển và có tiến triển



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

#### *- Tuổi, giới*

So sánh tỷ lệ bệnh tiến triển ở 2 giới, ở các nhóm tuổi.

#### *- Giai đoạn bệnh*

+ So sánh tỷ lệ bệnh tiến triển, tốc độ tiến triển bệnh ở các giai đoạn bệnh khác nhau.

+ So sánh mức độ tổn hại ban đầu ở hai nhóm có tiến triển và không có tiến triển qua đánh giá thị trường (các chỉ số MD, PSD, VFi), lớp sợi thần kinh (độ dày lớp sợi thần kinh).

#### *- Nhãn áp*

+ So sánh nhãn áp trung bình của nhóm có tiến triển và không tiến triển tại mỗi thời điểm.

+ *Nhãn áp ở nhóm không tiến triển:*

. Phân bố các mức NA ở mỗi thời điểm của nhóm không có tiến triển

. Phân bố giá trị NA cao nhất trong cả quá trình theo dõi ở các giai đoạn bệnh của nhóm không có tiến triển

+ *Nhãn áp ở nhóm có tiến triển*

. Ghi nhận những trường hợp NA > 21 mmHg trong nhóm có tiến triển

. Ghi nhận giá trị NA của nhóm có tiến triển tại thời điểm tiến triển

+ Xác định mức NA có tỷ lệ cao nhất trong nhóm tiến triển bệnh qua việc tìm độ nhạy hoặc độ đặc hiệu của một số giá trị nhãn áp. Tìm giá trị nhãn áp có độ nhạy cao nhất, từ đó đưa ra giá trị nhãn áp an toàn.

+ So sánh giá trị NA trung bình trước và sau thay đổi điều trị

- **Dao động nhãn áp**

+ Dao động nhãn áp dài hạn được tính bằng dao động lớn nhất giữa các lần tái khám.

+ Những trường hợp có tiến triển được theo dõi dao động nhãn áp ngắn hạn trước và sau thay đổi điều trị

. Nhãn áp được đo 4 lần trong ngày vào lúc 8 giờ, 11 giờ, 14 giờ, 16 giờ, trong 1 ngày để đánh giá dao động ngắn hạn.

. Dao động nhãn áp ngắn hạn được tính bằng dao động lớn nhất giữa các lần đo nhãn áp trong ngày

+ Cả 2 loại dao động nhãn áp dài hạn và ngắn hạn được chia làm 3 mức độ dao động:

. Dao động < 3mmHg

.  $3\text{mmHg} \leq \text{dao động} \leq 5\text{mmHg}$

. Dao động > 5mmHg

+ Ghi nhận và so sánh tỷ lệ tiến triển bệnh ở các mức dao động nhãn áp dài hạn.

+ So sánh mức dao động nhãn áp ngắn hạn trước và sau thay đổi điều trị

- ***Quá trình điều trị***

\* ***Phương pháp điều trị***

+ Trong cả nhóm nghiên cứu:

. Chia 2 nhóm phương pháp điều trị: nhóm điều trị thuốc đơn thuần và nhóm phẫu thuật (gồm phẫu thuật đơn thuần và phẫu thuật có thêm thuốc)

. So sánh tỷ lệ tiến triển bệnh ở 2 nhóm phương pháp điều trị thuốc đơn thuần và phẫu thuật

+ Trong nhóm điều trị thuốc

. Trong nhóm điều trị thuốc (gồm điều trị thuốc đơn thuần và điều trị thuốc sau phẫu thuật) chia 2 nhóm: nhóm điều trị 1 thuốc và nhóm điều trị từ 2 thuốc trở lên

. So sánh tỷ lệ tiến triển bệnh ở nhóm điều trị 1 thuốc và từ 2 thuốc trở lên.

**\* Thời gian điều trị**

+ Thời gian điều trị được tính bằng khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm bắt đầu theo dõi.

+ Chia các mức sau:

< 3 năm

Từ 3- 5 năm

> 5 năm

+ So sánh tỷ lệ bệnh tiến triển ở các mức thời gian điều trị

**\*Thời gian tiến triển**

+ Thời gian tiến triển được tính bằng khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm phát hiện tiến triển.

. Chia các mức sau:

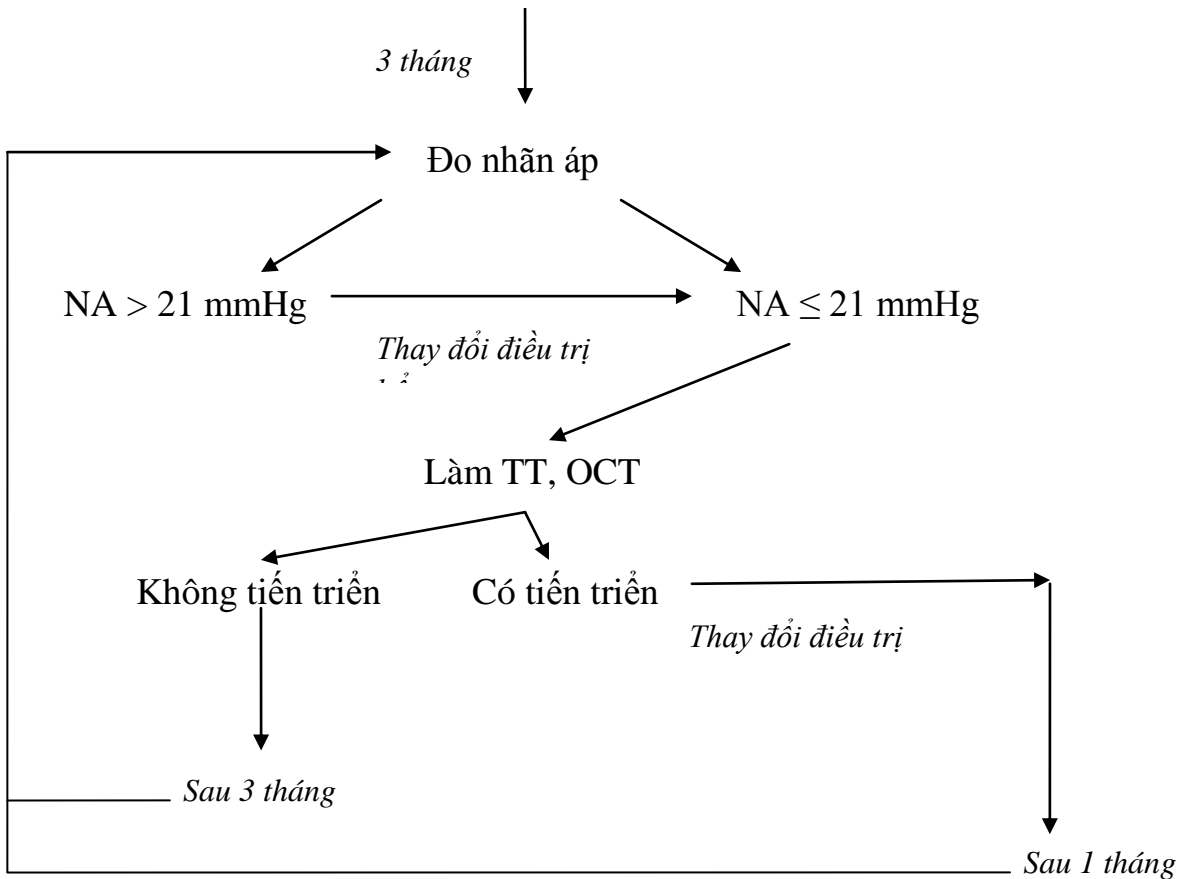
< 3 năm

Từ 3- 5 năm

> 5 năm

+ Phân bố mức thời gian tiến triển trong nhóm có tiến triển.

Bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu được làm TT, OCT (lần 1)



### Sơ đồ 2.2: Quy trình theo dõi

- Điền các thông tin vào phiếu nghiên cứu

#### 2.2.6. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

##### 2.2.6.1. Các biến số và chỉ số cho đặc điểm nhóm nghiên cứu

- Tuổi: các mức độ tuổi, tuổi trung bình
- Giới: nam/nữ.
- Bệnh toàn thân: tim mạch, đái tháo đường.

- Thị lực: các mức thị lực tại các thời điểm theo dõi.
- Nhãn áp: các mức nhãn áp, nhãn áp trung bình của cả nhóm nghiên cứu tại các thời điểm.
- Giai đoạn bệnh tại thời điểm ban đầu: 5 giai đoạn trong bảng phân loại
- Thị trường:
  - Giá trị MD, VFi, PSD trung bình của các giai đoạn bệnh
  - Giá trị MD, VFi, PSD trung bình của cả nhóm nghiên cứu tại các thời điểm
- Tỷ số lõm/đĩa: các mức tỷ số lõm/đĩa ban đầu
- Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình tại các thời điểm
- Phương pháp điều trị:
  - Thuốc, phẫu thuật, số lượng thuốc, số lần phẫu thuật
- Thời gian điều trị: các mức thời gian điều trị

#### **2.2.6.2. Các biến số và chỉ số cho đánh giá tiến triển bệnh**

- Tỷ lệ bệnh tiến triển bằng phần mềm GPA, bằng tiêu chuẩn NTGS
- Tỷ lệ các trường hợp tiến triển đến mức chuyển sang giai đoạn bệnh nặng hơn
  - Tỷ lệ bệnh tiến triển tại mỗi thời điểm
  - Tỷ lệ các khu vực thị trường bị tổn hại tiến triển
  - Tỷ lệ tốc độ tiến triển nhanh, tỷ lệ tốc độ tiến triển chậm
  - Tốc độ tiến triển trung bình trước và sau thay đổi điều trị

- Hệ số tương quan R giữa độ dày lớp sợi thần kinh với chỉ số MD, với chỉ số VFi.

- Độ dày lớp sợi thần kinh trung bình ở thời điểm ban đầu và thời điểm kết thúc của nhóm có tiến triển theo vị trí tổn hại tiến triển thị trường (trên, dưới, cả trên và dưới).

- Hiệu độ dày lớp sợi thần kinh giữa thời điểm ban đầu và thời điểm kết thúc của các góc phần tư theo từng khu vực tổn hại thị trường (trên, dưới, cả trên và dưới).

- Tỷ lệ thay đổi điều trị, phương pháp thay đổi điều trị, số lần thay đổi điều trị

### **2.2.6.3. Các biến số và chỉ số cho các yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh**

- Tỷ lệ bệnh tiến triển bệnh ở các nhóm tuổi

- Tỷ lệ bệnh tiến triển ở 2 giới

- Tỷ lệ bệnh tiến triển ở các giai đoạn bệnh

- Các biến số và chỉ số cho yếu tố nhãn áp:

+ Giá trị nhãn áp trung bình của 2 nhóm có tiến triển và không có tiến triển ở các thời điểm.

+ Tỷ lệ các mức nhãn áp tại các thời điểm ở nhóm không tiến triển.

+ Tỷ lệ mức nhãn áp cao nhất ở từng giai đoạn bệnh của nhóm không tiến triển

+ Giá trị nhãn áp của nhóm có tiến triển tại thời điểm có tiến triển.

+ Tỷ lệ nhãn áp > 21mmHg ở nhóm có tiến triển

+ Mức nhãn áp có tỷ lệ tiến triển bệnh cao nhất

- + Giá trị nhãn áp trung bình trước và sau thay đổi điều trị
- + Tỷ lệ tiến triển bệnh ở các mức dao động nhãn áp dài hạn, dao động NA dài hạn trung bình của nhóm có tiến triển và không tiến triển.
- + Tỷ lệ các mức dao động nhãn áp ngắn hạn, dao động nhãn áp ngắn hạn trung bình trước và sau thay đổi điều trị.
- Các biến số và chỉ số cho quá trình điều trị
- + Tỷ lệ tiến triển bệnh ở phương pháp điều trị thuốc đơn thuần và phẫu thuật
- + Tỷ lệ tiến triển bệnh ở nhóm điều trị 1 thuốc và từ 2 thuốc trở lên
- + Tỷ lệ tiến triển bệnh ở các mức thời gian điều trị, thời gian điều trị trung bình của 2 nhóm có tiến triển và không có tiến triển.
- + Tỷ lệ các mức thời gian xuất hiện tiến triển

### **2.2.7. Thu thập và xử lý số liệu**

- Những chỉ số thu được trong quá trình nghiên cứu được ghi nhận vào phiếu theo dõi bệnh nhân theo mẫu thiết kế riêng (Phụ lục)
- Số liệu thu được được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.
- Sử dụng các thuật toán thống kê xác suất để kiểm định các giả thuyết về sự khác biệt và tìm mối tương quan:
  - + So sánh các giá trị trung bình: sử dụng kiểm định t- student, Wilcoxon, Kruska Wallis.
  - + So sánh các tỷ lệ phần trăm để tìm mối liên quan giữa các biến định tính: kiểm định  $X^2$  và Fisher Exact
  - + Kiểm định mối quan hệ nhân quả giữa 2 biến định tính bằng cách tính tỷ suất chênh OR (Odd Ratio)

+ Kiểm định mối tương quan của 2 biến định lượng bằng cách tính các hệ số tương quan trong kiểm định hồi quy đa biến

- Giá trị  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê đặt ở mức 95%, khoảng tin cậy được xác định ở mức 95%.

#### **2.2.8. Đạo đức trong nghiên cứu**

- Nghiên cứu được sự đồng ý của ban Giám đốc, khoa Glôcôm bệnh viện Mắt trung ương.

- Nhóm nghiên cứu xử trí những trường hợp nhãn áp  $>21\text{mmHg}$ , những trường hợp bệnh có tổn hại tiên triễn.



## Chương 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu tại thời điểm ban đầu

##### 3.1.1. Tuổi và giới

Nghiên cứu tiến hành trên 121 mắt của 67 bệnh nhân bị glôcôm. Bệnh nhân được phân bố theo giới và tuổi như sau:

*Bảng 3.1 Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới*

Giới Tuổi	Nam	Nữ	Tổng
<b>18-34</b>	8	5	13 (19,4%)
<b>35- 50</b>	9	17	<b>26 (38,8%)</b>
<b>51-65</b>	9	12	21 ( 31,3%)
<b>&gt; 65</b>	4	3	7 (10,5%)
<b>Tổng</b>	30 (44,8%)	37 (55,2%)	67 (100%)

Tỷ lệ bệnh nhân nữ là 55,2%, tỷ lệ bệnh nhân nam là 44,8%.

Tuổi trung bình của cả nhóm  $48,2 \pm 13,9$  tuổi. Nhóm tuổi từ 35 tuổi đến 50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (38,8%), nhóm trên 65 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (10,5%). Tuổi cao nhất là 77 tuổi, thấp nhất là 22 tuổi.

### 3.1.2. Bệnh toàn thân

Tỷ lệ bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường, tim mạch: 3/67 bệnh nhân, trong đó có 1 bệnh nhân bị cả tiểu đường và tim mạch, cả 3 bệnh nhân này đều có tiền triển bệnh.

### 3.1.3. Thị lực

**Bảng 3.2 Phân bố các mức thị lực**

Các mức thị lực	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<b>TL <math>\leq</math> 20/200</b>	2	1,7
<b>20/200 &lt; TL <math>\leq</math> 20/60</b>	30	24,8
<b>20/60 &lt; TL <math>\leq</math> 20/30</b>	27	22,3
<b>TL &gt; 20/30</b>	<b>62</b>	<b>51,2</b>
<b>Tổng</b>	121	100

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có thị lực khá cao.

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

### 3.1.4. Nhãn áp

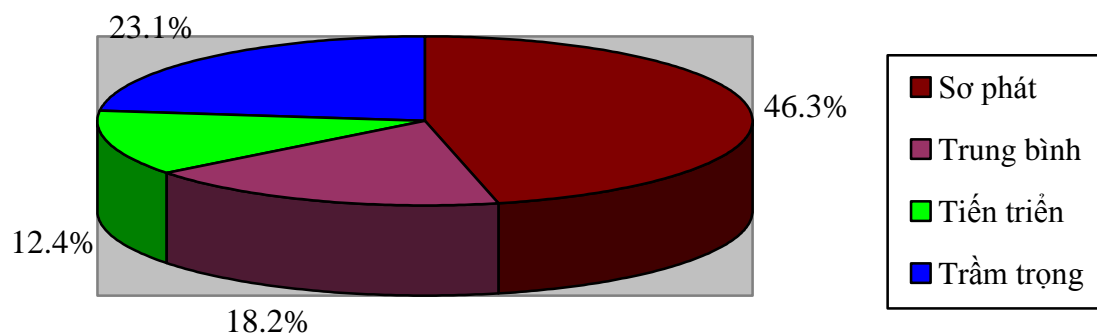
Nhãn áp được chia ra 4 mức theo hội Glôcôm thế giới

**Bảng 3.3 Phân bố các mức nhãn áp**

Các mức nhãn áp (mmHg)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
$\leq 12$	2	1,7
$12 < NA \leq 15$	19	15,7
$15 < NA \leq 18$	<b>79</b>	<b>65,3</b>
$18 < NA \leq 21$	21	17,3
<b>Tổng</b>	121	100

Đa số các mắt có mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18 mmHg, (chiếm tỷ lệ 65,3%). Chỉ có 2/121 mắt có nhãn áp là 12mmHg. Nhãn áp trung bình cả nhóm là  $17,0 \pm 1,7$  mmHg.

### 3.1.5. Giai đoạn bệnh

**Biểu đồ 3.1. Phân bố các giai đoạn bệnh**

Giai đoạn sơ phát chiếm tỷ lệ cao nhất (46,3%). Giai đoạn tiến triển chiếm tỷ lệ thấp nhất (12,4%).

### **3.1.6. Tổn hại thị trường và lớp sợi thần kinh ở các giai đoạn bệnh**

Chúng tôi tiến hành đo thị trường, đánh giá bằng các chỉ số MD, VFi, PSD

Lớp sợi thần kinh được đánh giá bằng độ dày lớp sợi thần kinh trung bình trên kết quả chụp OCT

Kết quả khảo sát giá trị MD, PSD, VFi, độ dày lớp sợi thần kinh trung bình của các giai đoạn bệnh được thể hiện ở bảng sau:

**Bảng 3.4. Giá trị MD, VFi, PSD trung bình của các giai đoạn bệnh**

<b>Giai đoạn bệnh</b>	<b>MD (dB)</b>	<b>VFi (%)</b>	<b>PSD (dB)</b>	<b>Độ dày lớp sợi TK trung bình (<math>\mu\text{m}</math>)</b>
<b>Sơ phát</b>	$-3,9 \pm 1,3$	$96,4 \pm 3,0$	$2,2 \pm 1,3$	$91,4 \pm 12,2$
<b>Trung bình</b>	$-7,9 \pm 1,9$	$88,3 \pm 7,6$	$5,4 \pm 3,9$	$77,6 \pm 19,4$
<b>Tiến triển</b>	$-16,1 \pm 2,3$	$61,7 \pm 9,5$	$9,8 \pm 2,2$	$57,9 \pm 9,3$
<b>Trầm trọng</b>	$-27,0 \pm 3,9$	$23,1 \pm 13,5$	$8,7 \pm 2,7$	$52,5 \pm 6,8$
<b>Cả nhóm</b>	$-11,5 \pm 9,7$	$73,7 \pm 31,0$	$5,2 \pm 3,9$	$75,7 \pm 20,8$
<b>Kiểm định Kruskal Wallis</b>	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Kết quả trên cho thấy giá trị MD trung bình, VFi trung bình cao nhất ở giai đoạn sơ phát và giảm dần từ giai đoạn sơ phát đến trầm trọng. Tuy nhiên, PSD trung bình lại cao nhất ở giai đoạn tiên triển và thấp nhất ở giai đoạn sơ phát.

Độ dày lớp sợi thần kinh trung bình cao nhất ở giai đoạn sơ phát ( $91,4 \pm 12,2 \mu\text{m}$ ) và giảm dần, ở giai đoạn trầm trọng độ dày lớp sợi thần kinh chỉ còn là  $52,5 \pm 6,8 \mu\text{m}$ .

Sự khác biệt của các giá trị MD, VFi, PSD, độ dày lớp sợi thần kinh trung bình ở các giai đoạn có ý nghĩa thống kê (kiểm định Kruskal Wallis với  $p < 0,001$ ).

### 3.1.7. Tình trạng đĩa thị (Tỷ lệ lõm/đĩa)

**Bảng 3.5. Phân bố các mức của tỷ lệ lõm/ đĩa**

Tỷ lệ lõm/đĩa	Số lượng	Tỷ lệ (%)
$\leq 0,4$	53	43,8
0,5 - 0,7	38	31,4
0,8 - 0,9	26	21,5
1	4	3,3
<b>Tổng</b>	121	100

Qua khám đáy mắt, chúng tôi thấy tỷ lệ lõm/đĩa ở mức  $\leq 0,4$  chiếm tỷ lệ cao nhất (43,8%). Chỉ có 4/121 mắt (3,3%) có lõm đĩa hoàn toàn.

### 3.1.8. Phương pháp và thời gian điều trị

#### - Phân bố các phương pháp đã điều trị

Trong nhóm nghiên cứu có trường hợp được điều trị thuốc tra hạ nhãn áp hoặc phẫu thuật đơn thuần, có trường hợp phải điều trị thuốc kết hợp sau phẫu thuật.

**Bảng 3.6. Phân bố các phương pháp điều trị**

Phương pháp điều trị	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<b>Thuốc</b>	<b>94</b>	<b>77,7</b>
<b>Phẫu thuật</b>	7	5,8
<b>Phối hợp thuốc+ phẫu thuật</b>	20	16,5
<b>Tổng</b>	121	100

Số mắt được điều trị bằng thuốc tra hạ nhãn áp đơn thuần chiếm tỷ lệ cao nhất (77,7%). Tổng cả nhóm điều trị thuốc đơn thuần và thuốc phối hợp phẫu thuật có 114/121 mắt.

Có 27 mắt được điều trị phẫu thuật, trong đó 20/121 mắt điều trị phẫu thuật phải dùng thêm thuốc tra hạ nhãn áp bổ sung và 7/121 mắt điều trị phẫu thuật đơn thuần.

#### - Phân bố số loại thuốc điều trị

Trong nhóm dùng thuốc tra hạ nhãn áp, có trường hợp dùng 1 loại thuốc, có trường hợp dùng 2, 3, hoặc cả 4 loại thuốc.

**Bảng 3.7. Tình hình điều trị thuốc**

Số lượng thuốc	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<b>1 thuốc</b>	<b>75</b>	<b>65,8</b>
<b>2 thuốc</b>	32	28,1
<b>3 thuốc</b>	4	3,5
<b>4 thuốc</b>	3	2,6
<b>Tổng</b>	114	100

Trong 114 mắt dùng thuốc thì tỷ lệ điều trị đơn trị liệu cao nhất (65,8%), 32/114 mắt (28,1%) được điều trị bằng 2 loại thuốc. Chỉ có 3/114 (2,6%) mắt phải điều trị bằng 4 thuốc.

- **Thời gian đã điều trị:** Thời gian đã điều trị được tính từ khi bắt đầu được điều trị bệnh glôcôm đến thời điểm bắt đầu theo dõi, được phân ra 3 mức, có trường hợp có thời gian điều trị dưới 3 năm, tuy nhiên cũng có trường hợp đã được điều trị trên 5 năm..

**Bảng 3.8. Thời gian đã được điều trị**

Thời gian đã điều trị (năm)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<b>&lt; 3</b>	<b>64</b>	<b>52,9</b>
<b>3-5</b>	21	17,4
<b>&gt; 5</b>	36	29,7
<b>Tổng</b>	121	100

Số mắt được điều trị dưới 3 năm chiếm tỷ lệ cao nhất (52,9%), tiếp đến là có thời gian điều trị trên 5 năm, chiếm 29,7%.

### 3.2. Đặc điểm bệnh nhân và tiến triển bệnh glôcôm tại các thời điểm theo dõi

#### 3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân tại các thời điểm theo dõi

##### 3.2.1.1. Thị lực tại các thời điểm theo dõi

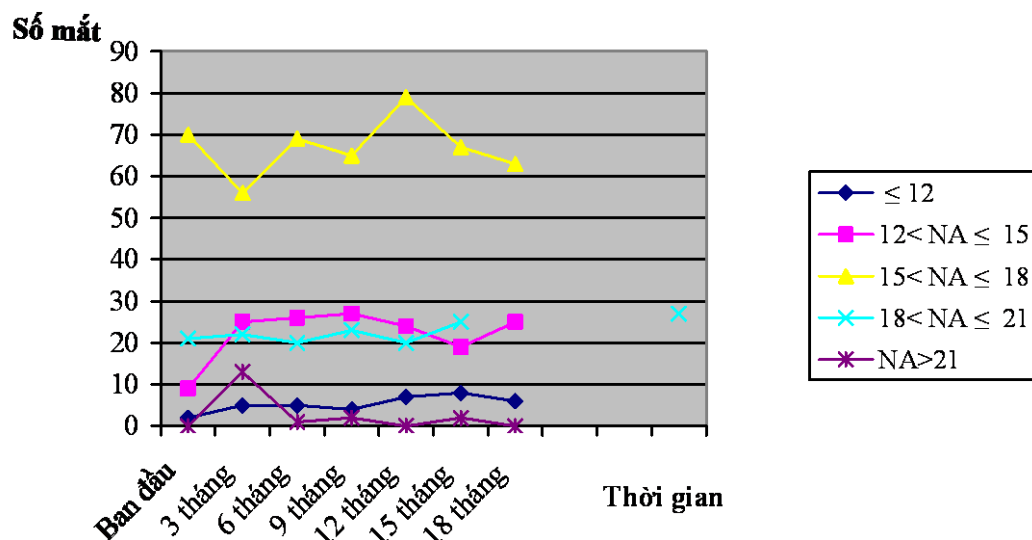
**Bảng 3.9. Phân bố các mức thị lực tại các thời điểm theo dõi**

Thời điểm Các mức thị lực	Thời điểm	Ban đầu	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
	<b>TL ≤ 20/200</b>		2	2	2	2	2	2
<b>20/200 &lt; TL ≤ 20/60</b>		30	31	32	33	34	34	32
<b>20/60 &lt; TL ≤ 20/30</b>		27	27	26	26	25	24	26
<b>TL &gt; 20/30</b>		<b>62</b>	<b>62</b>	<b>61</b>	<b>60</b>	<b>60</b>	<b>61</b>	<b>61</b>
<b>Tổng</b>		121	121	121	121	121	121	121

Mức thị lực của nhóm nghiên cứu gần như không có sự thay đổi qua các thời điểm theo dõi từ 3 tháng đến 18 tháng. Mức thị lực trên 20/30 luôn chiếm tỷ lệ cao nhất (từ 60/121 đến 62/121 mắt).







**Biểu đồ 3.2. Phân bố mức nhãn áp tại các thời điểm theo dõi**

Số mắt có mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg luôn chiếm tỷ lệ cao nhất tại các thời điểm khám. Phát hiện 18/121(14,8%) mắt có nhãn áp cao trên 21mmHg tại các thời điểm 3, 6, 9, 15 tháng, trong đó tỷ lệ tại thời điểm 3 tháng cao nhất 13/121 mắt (10,7%).

**- Giá trị nhãn áp trung bình tại các thời điểm theo dõi**

**Bảng 3.11. Nhãn áp trung bình tại các thời điểm theo dõi**

Thời điểm Mức NA (mmHg)	Thời điểm	Ban đầu	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
	<b>X</b>		17,0	17,7	16,9	16,9	16,9	16,9
<b>± SD</b>		1,7	3,5	2,2	2,2	2,2	2,4	2,1

Giá trị nhãn áp trung bình gần như không thay đổi qua các thời điểm theo dõi từ 3 tháng đến 18 tháng.

### 3.2.1.3. Tổn hại thị trường và lớp sợi thần kinh tại các thời điểm theo dõi

**Bảng 3.12. Tình trạng thị trường tại các thời điểm**

Chỉ số	3 tháng	6 tháng	9 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
<b>MD(dB)</b>	-11,5±9,6	-11,8±9,8	-12,0±10,0	-12,0±10,0	-12,1±9,9	-11,9±9,8
<b>VFi (%)</b>	73,7±31,2	73,4±31,4	72,9±31,6	72,7±31,6	72,1±32,3	72,9±31,9
<b>PSD (dB)</b>	5,1±3,7	5,1±3,7	5,1±3,7	5,1±3,7	5,0±3,7	5,0±3,7
<b>Độ dày lớp sợi TK (µm)</b>	75,2± 20,6	75,3±20,6	74,9±20,7	74,5±20,8	74,5±20,7	73,8±19,9

Gần như không thấy sự khác biệt qua các thời điểm theo dõi của tất cả 3 chỉ số thị trường MD, VFi, PSD và độ dày lớp sợi thần kinh đo tại các thời điểm từ 3 tháng đến 18 tháng.

### 3.2.2. Đánh giá tiên triển của bệnh tại các thời điểm theo dõi

#### 3.2.2.1. Tỷ lệ tổn hại tiên triển bệnh

##### - Tỷ lệ tổn hại tiên triển bệnh trong cả quá trình theo dõi

Sau 18 tháng theo dõi, bằng cả hai tiêu chuẩn đánh giá tiên triển đã phát hiện được 18 mắt có tiên triển.

**Bảng 3.13. Tỷ lệ tổn hại tiến triển theo hai tiêu chuẩn trong cả quá trình theo dõi**

Tiêu chuẩn	Số mắt tiến hành	Số mắt tổn hại tiến triển	Tỷ lệ (%) ở mỗi nhóm và ở cả nhóm nghiên cứu
Phần mềm GPA	93	11	11,8 (11/93)
NTGS	28	7	25,0 (7/28)
<b>Tổng</b>	121	18	14,9 (18/121)

Có 18/121 mắt (14,9%) tổn hại tiến triển, trong đó 11/18 mắt phát hiện tiến triển bằng phần mềm GPA, 7/18 phát hiện tiến triển mắt bằng tiêu chuẩn NTGS. Xét riêng trong mỗi nhóm, tỷ lệ phát hiện bằng phần mềm GPA (11,8%) thấp hơn nhóm phát hiện bằng phần mềm NTGS (25%).

**- Tỷ lệ tổn hại tiến triển bệnh tại các thời điểm**

Tại thời điểm 3 tháng, không phát hiện trường hợp nào có tiến triển, tại các thời điểm sau, đều phát hiện được các trường hợp bệnh có tiến triển, tuy nhiên, với tỷ lệ khác nhau.

**Bảng 3.14. Số mắt có tổn hại tiến triển tại các thời điểm**

Tiến triển \ Thời điểm	3	6	9	12	15	18	Tổng
	tháng	tháng	tháng	tháng	tháng	tháng	
<b>Số lượng</b>	0	1	2	7	5	3	18
<b>Tỷ lệ (%)</b>	0	5,5	11,1	<b>38,9</b>	27,8	16,7	100

Sau 18 tháng theo dõi, có 18/121 mắt (14,9%) của 11/67 bệnh nhân có tổn hại tiền triển nặng hơn. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ tổn hại tiền triển cao nhất (38,9%).

**- Tỷ lệ các trường hợp có tổn hại tiền triển chuyển giai đoạn bệnh**

Có 5/18 mắt tiền triển nặng hơn đến mức chuyển sang giai đoạn bệnh, trong đó 1 mắt tiền triển sau 6 tháng, 2 mắt tiền triển sau 9 tháng, 1 mắt tiền triển sau 15 tháng, 1 mắt tiền triển sau 18 tháng.

**3.2.2.2. Vị trí tổn hại tiền triển trên thị trường**

Trong 18 mắt tiền triển, có trường hợp xuất hiện điểm tổn hại tiền triển ở nửa thị trường phía trên hoặc dưới hoặc cả 2 nửa của thị trường.

**Bảng 3.15. Vị trí tổn hại tiền triển trên thị trường**

<b>Vị trí tổn hại</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>Nửa TT trên (S)</b>	5	27,8
<b>Nửa TT dưới (I)</b>	8	44,4
<b>Cả 2 nửa TT (SI)</b>	5	27,8
<b>Tổng</b>	18	100%

Tỷ lệ tổn hại tiền triển ở nửa thị trường phía dưới cao nhất, chiếm 44,4%. Tỷ lệ tổn hại nửa thị trường phía trên và ở cả hai nửa thị trường là bằng nhau (27,8%).

### 3.2.2.3. Tốc độ tổn hại tiến triển bệnh

#### - Tốc độ tổn hại tiến triển bệnh tại mỗi thời điểm

+ Các trường hợp tiến triển có tốc độ tiến triển khác nhau. Tốc độ tiến triển nhanh nhất là -81,5%/năm, chậm nhất là -0,1%/năm.

+ Tốc độ tiến triển  $\leq -36\%/năm$  được xếp vào tốc độ tiến triển nhanh. Trong nhóm có tiến triển, tỷ lệ các trường hợp có tốc độ tiến triển nhanh là 16,7% (3/18 mắt).

Tốc độ tiến triển  $> -36\%/năm$  được xếp vào tốc độ tiến triển chậm. Trong nhóm có tiến triển, tỷ lệ các trường hợp có tốc độ tiến triển chậm là 83,3% (15/18 mắt).

#### - Tốc độ tổn hại tiến triển bệnh sau thay đổi điều trị

Các trường hợp tiến triển được đánh giá tốc độ tiến triển sau thay đổi điều trị 1, 2, 3 tháng và tất cả các trường hợp này đều có giảm tốc độ tiến triển sau thay đổi điều trị.

**Bảng 3.16. Tốc độ tổn hại tiến triển trung bình sau thay đổi điều trị**

Thời điểm Tốc độ tiến triển (%/năm)	Thời điểm			
	Trước thay đổi điều trị	Sau thay đổi điều trị 1 tháng	Sau thay đổi điều trị 2 tháng	Sau thay đổi điều trị 3 tháng
<b>X</b>	- 13,0	-11,1	-10,5	-8,4
<b>± SD</b>	21	17,9	15,9	13,3

Tốc độ tổn hại tiến triển sau thay đổi điều trị có giảm dần từ thời điểm sau 1 tháng đến sau 3 tháng. Sự giảm sút này không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Wilcoxon với  $p > 0,05$ ).

#### **3.2.2.4. Tương quan giữa biến đổi độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai với biến đổi thị trường**

- **Mối tương quan giữa độ dày lớp sợi thần kinh với chỉ số MD, VFi trong 121 mắt nghiên cứu**

Phân tích các chỉ số MD, VFi, độ dày lớp sợi thần kinh ở thời điểm cuối của quá trình theo dõi. Đánh giá tương quan giữa tổn hại thị trường (chỉ số MD, VFi) với độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai bằng kiểm định hồi quy đa biến thấy có mối liên quan chặt chẽ.

**Bảng 3.17. Tương quan giữa độ dày lớp sợi TK quanh gai và tổn hại TT**

<b>Chỉ số TT</b>	<b><math>\beta</math></b>	<b><math>\alpha</math></b>	<b>R</b>	<b><math>R^2</math></b>	<b>P</b>
<b>MD</b>	1,6	94,5	0,8	0,6	< 0,001
<b>VFi</b>	0,5	38,2	0,8	0,6	< 0,001

Kết quả phân tích tương quan cho thấy hệ số tương quan R,  $R^2$  của chỉ số MD và VFi với độ dày lớp sợi thần kinh có giá trị như nhau. Sự thay đổi của chỉ số MD và VFi đều giải thích được 60% sự thay đổi của độ dày lớp sợi thần kinh. Trị số R,  $R^2$  càng lớn thì mối tương quan càng chặt chẽ.

Hệ số hồi quy  $\beta$  của MD lớn hơn của VFi. Chỉ số MD cứ giảm đi 1 dB thì độ dày lớp sợi thần kinh giảm đi 1,6 $\mu$ m. Đối với chỉ số VFi, cứ

giảm đi 1% giá trị của chỉ số thì độ dày lớp sợi thần kinh giảm đi 0,5 $\mu$ m. Mỗi liên quan này là thuận chiều.

Hệ số  $\alpha$  của MD lớn hơn của VFi, khi MD dần về 0 nghĩa là thị trường chưa có tổn hại thì độ dày lớp sợi thần kinh là 94,5 $\mu$ m, khi VFi dần về 0% nghĩa là thị trường tổn hại ở giai đoạn cuối thì độ dày lớp sợi thần kinh là 38,2  $\mu$ m.

Cả 2 chỉ số MD và VFi đều có mối liên quan đến độ dày lớp sợi thần kinh, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê (kiểm định hồi quy đa biến với  $p < 0,05$ ).

***- Biến đổi độ dày lớp sợi thần kinh của nhóm có tổn hại tiến triển giữa thời điểm ban đầu và kết thúc theo vị trí tổn hại của thị trường***

Các trường hợp tiến triển đều có độ dày lớp sợi thần kinh ở thời điểm cuối giảm so với ban đầu.

***Bảng 3.18. Biến đổi độ dày lớp sợi thần kinh trung bình theo vị trí tổn hại của thị trường***

<b>Vị trí tiến triển TT</b>	<b>Độ dày lớp sợi TK</b>	<b>Ban đầu (<math>\mu</math>m)</b>	<b>Sau 18 tháng (<math>\mu</math>m)</b>	<b>P</b>
<b>Nửa TT trên (n=5)</b>		73,8 $\pm$ 19,0	67,0 $\pm$ 18,2	>0,05
<b>Nửa TT dưới (n=8)</b>		<b>57,6 <math>\pm</math> 7,9</b>	<b>53,6 <math>\pm</math> 7,1</b>	<b>&lt; 0,05</b>
<b>Cả 2 nửa TT (n=5)</b>		59,0 $\pm$ 9,8	55,6 $\pm$ 9,1	>0,05



Theo vị trí tổn hại tiến triển của thị trường, độ dày lớp sợi thần kinh ở thời điểm sau 18 tháng đều giảm so với thời điểm ban đầu, tuy nhiên sự giảm độ dày lớp sợi thần kinh có ý nghĩa thống kê chỉ có ở nhóm tổn hại tiến triển nửa thị trường phía dưới (kiểm định ghép cặp Wilcoxon,  $p < 0,05$ ).

***- Biến đổi độ dày lớp sợi thần kinh ở mỗi góc phân tư của nhóm có tổn hại tiến triển giữa thời điểm ban đầu và kết thúc theo vị trí tổn hại của thị trường***

Tất cả các trường hợp tiến triển đều có độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai của các góc phân tư giảm ở thời điểm cuối so với thời điểm ban đầu. So sánh mức độ giảm độ dày lớp sợi thần kinh ở các góc phân tư theo vị trí tổn hại thị trường, kết quả cho thấy:

***Bảng 3.19. Biến đổi độ dày lớp sợi thần kinh ở mỗi góc phân tư theo vị trí tổn hại thị trường***

<b>Hiệu độ dày lớp sợi TK Vị trí tiến triển TT</b>	<b>Góc trên</b>	<b>Góc dưới</b>	<b>Góc mũi</b>	<b>Góc thái dương</b>
<b>Nửa TT trên (n=5)</b>	13,0±9,0	<b>16,0±12,3</b>	6,0±4,9	7,4±5,4
<b>Nửa TT dưới (n=8)</b>	4,4±2,3	5,1±3,7	3,1±4,3	<b>5,4±4,6</b>
<b>Cả 2 nửa TT (n=5)</b>	<b>3,8±2,3</b>	2,8±3,1	2,6±2,8	2,4±2,2

Phân tích theo vị trí tổn hại tiến triển thị trường, nhóm tổn hại tiến triển thị trường phía trên có mức giảm độ dày lớp sợi thần kinh phía dưới lớn nhất. Nhóm tổn hại tiến triển thị trường phía dưới có mức giảm độ dày lớp sợi thần kinh phía thái dương lớn nhất. Nhóm tổn hại thị trường cả 2

nửa trên và dưới có mức giảm độ dày lớp sợi thần kinh phía trên lớn nhất. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (kiểm định ghép cặp Willcoxon,  $p > 0,05$ ).

### 3.2.2.5. *Tình hình thay đổi điều trị*

Tổng số có 30/121(24,8%) mắt thuộc trường hợp có nhãn áp trên 21mmHg hoặc có tổn hại tiền triển được thay đổi điều trị, trong đó:

- . Có 12 mắt nhãn áp  $> 21\text{mmHg}$  và không có tổn hại tiền triển
- . Có 18 mắt có tổn hại tiền triển bao gồm: 6 mắt nhãn áp  $> 21\text{mmHg}$  và 12 mắt nhãn áp  $\leq 21\text{mmHg}$

#### - *Thay đổi điều trị ở nhóm không tiền triển:*

Trong 12 mắt không tiền triển có nhãn áp  $> 21\text{mmHg}$ , không có trường hợp nào nhãn áp tăng cao trở lại sau thay đổi điều trị, do đó tất cả 12 trường hợp này được thay đổi điều trị 1 lần.

**Bảng 3.20. Thay đổi điều trị ở nhóm không tiền triển**

<b>Thay đổi điều trị</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>1 thuốc → 2 thuốc</b>	8	66,7
<b>2 thuốc → 3 thuốc</b>	1	8,3
<b>3 thuốc → 4 thuốc</b>	2	16,7
<b>3 thuốc → phẫu thuật</b>	1	8,3
<b>Tổng</b>	12	100

Số mắt chuyển từ đơn trị liệu sang 2 loại thuốc chiếm tỷ lệ cao nhất (66,7%). Có 1/12 mắt phải can thiệp phẫu thuật tại thời điểm 3tháng.

- **Thay đổi điều trị ở nhóm có tiến triển:**

Những trường có tiến triển mặc dù nhãn áp từ dưới 21mmHg cũng được thay đổi điều trị. Trong 18 mắt tiến triển, có 6 mắt phát hiện nhãn áp trên 21mmHg ở thời điểm không cùng với thời điểm phát hiện tiến triển, do đó 6 mắt này phải thay đổi điều trị 2 lần.

**Bảng 3.21. Thay đổi điều trị ở nhóm có tiến triển**

<b>Thay đổi điều trị</b>	<b>Số mắt (n=18)</b>
<b><i>Nhóm có tiến triển + nhãn áp ≤ 21mmHg</i></b>	<b><i>n= 12</i></b>
Đơn trị liệu có chuyên nhóm thuốc	4
1 thuốc → 2 thuốc	1
2 thuốc → 3 thuốc	2
3 thuốc → 4 thuốc	2
PT → thêm 1 thuốc	3
<b><i>Nhóm có tiến triển + nhãn áp &gt;21mmHg</i></b>	<b><i>n=6</i></b>
1 thuốc → 2 thuốc → 3 thuốc	1
PT 2 lần + 2 thuốc → thêm 3 thuốc → thêm 4 thuốc	1
PT 1 lần + 4 thuốc → PT lần 2 → thêm 1 thuốc	2
2 thuốc → 3 thuốc → PT	1
PT2 lần +2 thuốc → thêm 3 thuốc → PT lần 3	1

Trong nhóm bệnh tiến triển và nhãn áp  $\leq 21$ mmHg, có 4/12 mắt chuyển thành 3 hoặc 4 thuốc hạ nhãn áp sau điều trị bổ sung, 3/12 mắt phải thêm thuốc tra hạ nhãn áp mặc dù đã phẫu thuật. Trong nhóm bệnh tiến triển kèm nhãn áp  $>21$ mmHg, có 4/6 mắt đã phải can thiệp phẫu thuật bổ sung, trong đó 1 mắt phẫu thuật lần thứ ba.

### 3.3. Các yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh

#### 3.3.1. Liên quan tuổi với tiến triển bệnh

Tuổi bệnh nhân ở hai nhóm có tiến triển và không có tiến triển được chia thành 4 mức. So sánh tuổi trung bình của hai nhóm.

**Bảng 3.22. Liên quan tuổi với tiến triển bệnh**

Nhóm tuổi (năm)	Tiến triển		Tổng
	Có	Không	
18-34	5 (38,5%)	8 (61,5%)	13 (100%)
35-50	3 (11,5%)	23(88,5%)	26 (100%)
51-65	2 (9,5%)	19 (90,5%)	21 (100%)
>65	1 (14,3%)	6 (85,7%)	7 (100%)
<b>Tổng (n=67)</b>	<b>n= 11</b>	<b>n= 56</b>	<b>n= 67</b>
<b>Trung bình</b>	<b>42,6 ±17,8</b>	<b>49,3 ±13,9</b>	<b>p&gt; 0,05</b>

Tỷ lệ bệnh tiến triển cao nhất ở nhóm tuổi từ 18 đến 34 tuổi (38,5%), thấp nhất ở nhóm tuổi từ 51 đến 65 tuổi (9,5%).

Tuổi trung bình 2 nhóm có tiến triển và không tiến triển khác nhau không có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, với  $p > 0,05$ )

### 3.3.2. Liên quan giới với tiến triển bệnh

So sánh tỷ lệ bệnh tiến triển ở hai giới nam và nữ.

**Bảng 3.23 Liên quan giới với tiến triển bệnh**

Giới	Tiến triển		Tổng
	Có	Không	
Nam	7 (23,3%)	23 (76,7%)	30 (100%)
Nữ	4 (10,8%)	33 (89,2%)	37 (100%)
<b>Tổng (n=67)</b>	n =11	n= 56	n= 67

Tỷ lệ bệnh tiến triển ở bệnh nhân nam (23,3%) cao hơn ở bệnh nhân nữ (10,8%). Tỷ lệ bệnh tiến triển khác nhau ở hai giới không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher Exact, với  $p > 0,05$ ).

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

#### 3.3.3.1. Liên quan giai đoạn bệnh với tiến triển bệnh

Chúng tôi phân ra hai nhóm giai đoạn bệnh theo mức độ sớm hay muộn của bệnh: nhóm 1 bao gồm những mắt ở giai đoạn sơ phát và trung bình, nhóm 2 bao gồm những mắt ở giai đoạn tiến triển và trầm trọng.

#### - Đánh giá tiến triển bệnh ở 2 nhóm giai đoạn bệnh

Tỷ lệ bệnh tiến triển ở hai nhóm giai đoạn bệnh.

**Bảng 3.24. Liên quan giai đoạn bệnh với tiến triển bệnh**

Giai đoạn bệnh	Tiến triển		OR (95% CI)
	Có	Không	
Sơ phát, trung bình	6 (7,7%)	72 (92,3%)	4,6 (1,6-13,5)
Tiến triển, trầm trọng	12 (27,9%)	31 (72,1%)	
<b>Tổng (n=121)</b>	n =18	n= 103	

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

**- Liên quan giai đoạn bệnh với tốc độ tổn hại tiến triển**

Tốc độ tiến triển trung bình của nhóm giai đoạn bệnh sơ phát và trung bình là  $-8,5 \pm 4,9\%/năm$

Tốc độ tiến triển trung bình của nhóm giai đoạn bệnh tiến triển và trầm trọng là  $-15,3 \pm 25,6\%/năm$

Tốc độ tiến triển trung bình của 2 nhóm giai đoạn sơ phát, trung bình và tiến triển, trầm trọng khác nhau không có ý nghĩa thống kê (kiểm định t,  $p > 0,05$ ).

**3.3.3.2. Liên quan tổn hại thị trường và lớp sợi thần kinh ban đầu với tiến triển bệnh**

Chúng tôi tiến hành so sánh mức độ tổn hại ban đầu của thị trường và lớp sợi thần kinh ở hai nhóm có tiến triển và không có tiến triển

**Bảng 3.25. Giá trị trung bình của chỉ số MD, VFi, PSD, độ dày lớp sợi thần kinh ban đầu ở nhóm có tiến triển và không tiến triển**

Các chỉ số tại thời điểm ban đầu	Tiến triển		P
	Có (n=18)	Không (n=103)	
<b>MD (dB)</b>	-18,9 ± 11,4	-10,2 ± 8,8	<b>&lt; 0,001</b>
<b>VFi (%)</b>	49,5 ± 37,8	77,9 ± 27,8	<b>&lt; 0,001</b>
<b>PSD (dB)</b>	6,8 ± 4,0	5,0 ± 3,9	> 0,05
<b>Độ dày lớp sợi TK (µm)</b>	62,5 ± 13,6	78,0 ± 21,1	<b>&lt; 0,01</b>

Tổn hại của thị trường biểu hiện bằng chỉ số MD, VFi ở nhóm có tiến triển thấp hơn nhóm không có tiến triển có ý nghĩa thống kê (kiểm định t,  $p < 0,001$ ).

Chỉ số PSD ở hai nhóm có tiến triển và không có tiến triển khác nhau không có ý nghĩa thống kê (kiểm định t,  $p > 0,05$ ).

Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình ở nhóm có tiến triển thấp hơn nhóm không có tiến triển có ý nghĩa thống kê (kiểm định t,  $p < 0,01$ ).

### **3.3.4. Liên quan nhãn áp với tiến triển bệnh**

#### **3.3.4.1. Liên quan nhãn áp trung bình ở các thời điểm theo dõi với tiến triển bệnh**

So sánh nhãn áp trung bình của nhóm có tiến triển và không tiến triển tại mỗi thời điểm.

**Bảng 3.26. Nhãn áp trung bình của nhóm có tiến triển và không tiến triển ở các thời điểm theo dõi**

<b>NA trung bình</b>	<b>Ban đầu</b>	<b>3 tháng</b>	<b>6 tháng</b>	<b>9 tháng</b>	<b>12 tháng</b>	<b>15 tháng</b>	<b>18 tháng</b>
<b>Có tiến triển (n=18)</b>	17,2 ± 1,5	19,3 ±4,9	17,1 ± 2,1	17,1 ± 1,2	17,3 ±2,6	17,1 ± 3,2	15,4 ± 1,2
<b>Không tiến triển (n=103)</b>	17,0 ± 1,7	17,5 ± 3,2	16,8 ± 2,3	16,9 ± 2,4	16,8 ± 2,2	17,0 ± 2,2	16,8 ± 2,1
<b>p</b>	>0,05	<b>&lt; 0,05</b>	>0,05	>0,05	>0,05	> 0,05	<b>&lt; 0,01</b>

Tại các thời điểm sau 3 tháng, 18 tháng, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (kiểm định t,  $p < 0,05$ ) giữa nhãn áp trung bình của 2 nhóm có và không có tổn hại tiến triển. Các thời điểm khác, nhãn áp trung bình của 2 nhóm có và không có tổn hại tiến triển khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

#### **3.3.4.2. Nhãn áp của nhóm không tiến triển**

Trong nghiên cứu có 103/121 mắt không có biểu hiện tiến triển ở các thời điểm theo dõi

- *Phân bố các mức nhãn áp ở nhóm không tiến triển tại các thời điểm*



**Bảng 3.27. Phân bố các mức nhãn áp ở nhóm không có tiền triển tại các thời điểm**

<b>Thời điểm NA (mmHg)</b>	<b>Ban đầu</b>	<b>3 tháng</b>	<b>6 tháng</b>	<b>9 tháng</b>	<b>12 tháng</b>	<b>15 tháng</b>	<b>18 Tháng</b>
<b>≤ 12</b>	2 2%	5 4,9%	5 4,9%	4 3,9%	7 6,8%	8 7,8%	6 5,8%
<b>12 &lt; NA ≤ 15</b>	16 15,5%	23 22,3%	23 22,3%	25 24,3%	20 19,4%	15 14,6%	17 16,5%
<b>15 &lt; NA ≤ 18</b>	<b>68 66,0%</b>	<b>46 44,7%</b>	<b>56 54,4%</b>	<b>49 47,6%</b>	<b>58 56,3%</b>	<b>55 53,4%</b>	<b>53 51,5%</b>
<b>18 &lt; NA ≤ 21</b>	17 16,5%	20 19,4%	18 17,5%	23 22,3%	18 17,5%	25 24,2%	27 26,2%
<b>NA &gt; 21</b>	0 0%	<b>9 8,7%</b>	<b>1 1,0%</b>	<b>2 1,9%</b>	0 0%	0 0%	0 0%
<b>Tổng (103mắt)</b>	103 100%	103 100%	103 100%	103 100%	103 100%	103 100%	103 100%

Trong 103 mắt không có tổn hại tiền triển, mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất tại mọi thời điểm theo dõi, tiếp đến là mức nhãn áp từ trên 18mmHg đến 21mmHg và mức từ trên 12mmHg đến 15mmHg.

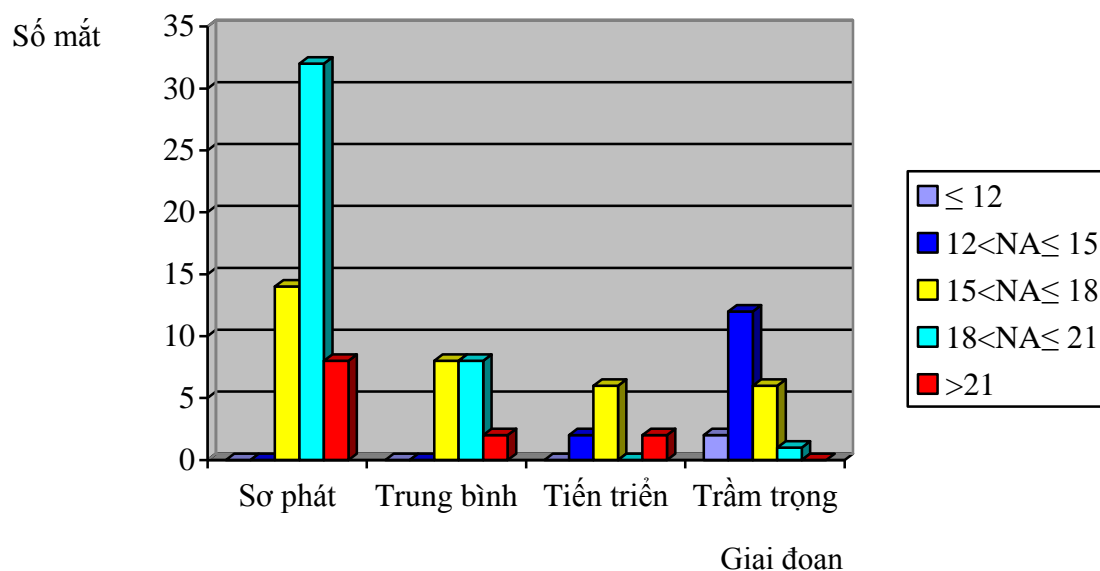
Ít có sự thay đổi phân bố các mức nhãn áp ở nhóm bệnh không có tiến triển tại các thời điểm theo dõi. Có 12/103 mắt có nhãn áp cao trên 21 mmHg, trong đó 9/103 mắt (8,7%) tại thời điểm 3 tháng, 1/103 mắt (1%) tại thời điểm 6 tháng và 2/103 mắt (1,9%) tại thời điểm 9 tháng. Mức nhãn áp cao nhất là 29 mmHg, nhỏ nhất là 11 mmHg

***- Phân bố giá trị nhãn áp cao nhất ở các giai đoạn bệnh của nhóm không tiến triển***

Trong nhóm bệnh không tiến triển, ở từng trường hợp, lấy giá trị nhãn áp cao nhất trong cả quá trình theo dõi, những giá trị nhãn áp cao nhất này được xếp vào 5 mức nhãn áp như trong bảng 3.28 ở từng giai đoạn bệnh

***Bảng 3.28. Phân bố giá trị nhãn áp cao nhất theo các mức nhãn áp ở các giai đoạn bệnh của nhóm không tiến triển***

<b>Giai đoạn bệnh</b> Mức NA (mmHg)	<b>Sơ phát</b>	<b>Trung bình</b>	<b>Tiến triển</b>	<b>Trầm trọng</b>
<b>≤ 12</b>	0	0	0	2(9,5%)
<b>12 &lt; NA ≤ 15</b>	0	0	2 (20,0%)	<b>12 (57,1%)</b>
<b>15 &lt; NA ≤ 18</b>	14 (25,9%)	<b>8 (44,4%)</b>	<b>6 (60,0%)</b>	6 (28,6%)
<b>18 &lt; NA ≤ 21</b>	<b>32 (59,3%)</b>	8 (44,4%)	0	1(4,8%)
<b>&gt;21</b>	8 (14,8%)	2 (11,2%)	2 (20,0%)	0
<b>Tổng số</b>	54 (100%)	18 (100%)	10 (100%)	21(100%)



**Biểu đồ 3.3: Phân bố giá trị NA cao nhất theo các mức NA ở các giai đoạn bệnh của nhóm không tiến triển**

Với các mắt ở giai đoạn sơ phát, mức nhãn áp từ trên 18mmHg đến 21mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất (59,3%). Ở giai đoạn trung bình, mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg có tỷ lệ bằng mức nhãn áp từ trên 18 mmHg đến 21mmHg và chiếm tỷ lệ cao nhất (44,4%). Ở giai đoạn tiến triển, tỷ lệ mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg cao nhất (60,0%). Ở giai đoạn trầm trọng, mức nhãn áp từ trên 12mmHg đến 15mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất (57,1%). Có 12 mắt nhãn áp cao trên 21mmHg, trong đó giai đoạn sơ phát chiếm tỷ lệ cao nhất (8/12 mắt).

#### **3.3.4.3. Nhãn áp của nhóm có tiến triển**

Có 18/121 mắt có tiến triển

- **Tỷ lệ nhãn áp cao trên 21mmHg trong cả quá trình theo dõi ở nhóm có tiến triển**

Xét nhóm 18 mắt có tổn hại tiến triển, trong quá trình 18 tháng theo dõi, đã phát hiện 6/18 mắt có nhãn áp cao trên 21mmHg:

4 mắt tại thời điểm 3 tháng (2 mắt có giá trị nhãn áp 28mmHg, 1 mắt có giá trị nhãn áp 29mmHg, 1 mắt có giá trị nhãn áp 26mmHg).

2 mắt tại thời điểm 15 tháng (có giá trị nhãn áp 26mmHg và 24mmHg).

**- Giá trị nhãn áp đo được tại thời điểm có tổn hại tiền triển**

Ghi nhận giá trị nhãn áp của các trường hợp có tiền triển tại thời điểm phát hiện tiền triển.

**Bảng 3.29. Nhãn áp của nhóm tiền triển tại thời điểm có tiền triển**

<b>Giá trị NA (mmHg)</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>16</b>	1	5,6
<b>17</b>	6	33,3
<b>18</b>	6	33,3
<b>20</b>	3	16,7
<b>21</b>	2	11,1
<b>Tổng</b>	18	100

Trong nhóm nghiên cứu, phát hiện được 18 mắt có tổn hại tiền triển. Tại thời điểm phát hiện tiền triển, không trường hợp nào có nhãn áp cao trên 21mmHg, có 2 trường hợp nhãn áp là 21mmHg (11,1%), tỷ lệ nhãn áp có giá trị 17mmHg và 18mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất (33,3%).

### 3.3.4.4. Mức nhãn áp có tỷ lệ tiến triển bệnh cao nhất

**Bảng 3.30. Liên quan tiến triển bệnh với giá trị nhãn áp 14mmHg**

Nhãn áp (mmHg)	Tiến triển		Tổng
	Có	Không	
> 14	18	93	111
≤ 14	0	10	10
<b>Tổng</b>	18	103	121

Độ nhạy của giá trị nhãn áp >14mmHg là 100% (18/18). Tất cả các trường hợp bệnh có tiến triển đều có nhãn áp > 14mmHg.

### 3.3.4.5. Nhãn áp sau thay đổi điều trị của nhóm có tiến triển

Ghi nhận nhãn áp đo được tại thời điểm có tiến triển của 18 trường hợp có tiến triển. Tính nhãn áp trung bình của 18 mắt tại thời điểm có tiến triển, so sánh với nhãn áp trung bình sau thay đổi điều trị.

**Bảng 3.31. Nhãn áp trung bình tại các thời điểm sau thay đổi điều trị của nhóm có tiến triển**

Nhãn áp (mmHg)	Thời điểm		
	Có tiến triển (n=18)	Sau thay đổi điều trị 1 tháng (n=18)	Sau thay đổi điều trị 2 tháng (n=18)
	17,3± 2,9	14,5 ± 1,5	14,0 ± 1,3

Giá trị nhãn áp trung bình sau điều trị 1 tháng và 2 tháng đều giảm thấp hơn so với nhãn áp tại thời điểm tiền triển có ý nghĩa thống kê (Kiểm định ghép cặp Wilcoxon, với  $p < 0,01$ ). Tuy nhiên, nhãn áp trung bình sau thay đổi điều trị 1 và 2 tháng khác nhau không có ý nghĩa thống kê (kiểm định ghép cặp Wilcoxon với  $p > 0,05$ ).

Tất cả các trường hợp sau thay đổi điều trị có nhãn áp  $\leq 17$ mmHg, nhãn áp có giá trị 14 mmHg chiếm tỷ lệ cao nhất sau 1 tháng (38,9%) và 15mmHg sau 2 tháng (38,9%).

#### **3.3.4.6. Liên quan dao động nhãn áp dài hạn với tiền triển bệnh**

Ở mỗi trường hợp, dao động nhãn áp dài hạn được chọn bởi giá trị dao động nhãn áp cao nhất trong các lần tái khám.

Dao động nhãn áp dài hạn của mỗi mắt trong suốt quá trình 18 tháng theo dõi ở hai nhóm có và không tiền triển được chia thành 3 mức như sau:

**Bảng 3.32. Liên quan dao động nhãn áp dài hạn với tiền triển bệnh**

Mức dao động nhãn áp dài hạn (mmHg)	Tiền triển		OR, 95%CI
	Có	Không	
< 3	4 (5,1%)	75 (94,9%)	9,4 (2,8-30,9)
3-5	7 (21,9%)	25 (78,1%)	
>5	7 (70,0%)	3 (30,0%)	
<b>Tổng</b>	n =18	n= 103	
<b>Trung bình</b>	<b>6,2 ± 4,3 mmHg</b>	<b>2,2 ± 1,8 mmHg</b>	<b>p &lt; 0,01</b>

Tỷ lệ bệnh tiến triển cao nhất ở nhóm có dao động nhãn áp dài hạn trên 5mmHg (70,0%), thấp nhất ở nhóm có dao động nhãn áp dài hạn dưới 3mmHg (5,1%).

Dao động nhãn áp dài hạn trung bình ở nhóm có tiến triển là  $6,2 \pm 4,3$  mmHg cao hơn nhóm không có tiến triển ( $2,2 \pm 1,8$  mmHg) có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, với  $p < 0,01$ ).

Nếu chia dao động nhãn áp dài hạn theo hai mức là  $< 3$ mmHg và  $\geq 3$ mmHg thì nhóm có dao động nhãn áp  $\geq 3$ mmHg có nguy cơ tiến triển gấp 9,4 lần nhóm có dao động NA  $< 3$ mmHg (**OR =9,4**; 95%CI: 2,8-30,9).

#### ***3.3.4.7. Phân bố mức dao động nhãn áp ngắn hạn ở nhóm bệnh có tiến triển trước và sau thay đổi điều trị***

Riêng những trường hợp có tiến triển, dao động nhãn áp ngắn hạn được đánh giá và so sánh ở trước và sau thay đổi điều trị.

Ở mỗi trường hợp, dao động nhãn áp ngắn hạn được chọn bởi giá trị dao động nhãn áp cao nhất của các lần đo nhãn áp trong 24 giờ.

Kết quả theo dõi thấy có 3 mức dao động nhãn áp ngắn hạn là 1mmHg, 2mmHg và 3 mmHg.

**Bảng 3.33. Phân bố mức dao động nhãn áp ngắn hạn của nhóm có tiền triển trước và sau thay đổi điều trị 1 tháng**

Mức dao động NA ngắn hạn (mmHg)	Thay đổi điều trị (tỷ lệ %)	
	Trước	Sau
<b>1</b>	1 (5,6%)	<b>15 (83,3%)</b>
<b>2</b>	6 (33,3%)	3 (16,7%)
<b>3</b>	<b>11 (61,1%)</b>	0 (0%)
<b>Tổng</b>	18 (100%)	18 (100%)
<b>Trung bình</b>	<b>2,6 ± 0,6 mmHg</b>	<b>1,2 ± 0,4 mmHg</b>

Mức dao động nhãn áp ngắn hạn 3mmHg trước thay đổi điều trị chiếm tỷ lệ cao nhất (61,1%). Mức dao động nhãn áp ngắn hạn 1mmHg sau thay đổi điều trị chiếm tỷ lệ cao nhất (83,3%).

Dao động nhãn áp ngắn hạn trung bình sau thay đổi điều trị thấp hơn trước điều trị có ý nghĩa thống kê (kiểm định ghép cặp Wilcoxon với  $p < 0,01$ ).

### **3.3.5. Liên quan quá trình điều trị với tiến triển bệnh**

#### **3.3.5.1. Liên quan phương pháp điều trị với tiến triển bệnh**

Trong 121 mắt nghiên cứu, có trường hợp được điều trị thuốc hay phẫu thuật đơn thuần, có trường hợp phối hợp thuốc sau phẫu thuật. Chia phương pháp điều trị thành 2 nhóm dùng thuốc đơn thuần và phẫu thuật.



Trong nhóm phẫu thuật, có trường hợp phẫu thuật đơn thuần, có trường hợp phải kết hợp với thuốc sau phẫu thuật.

**Bảng 3.34. Liên quan phương pháp điều trị với tiến triển bệnh**

Phương pháp điều trị	Tiến triển		OR, 95%CI
	Có	Không	
Thuốc đơn thuần	10 (10,6%)	84 (89,4%)	3,5(1,2-10,2)
PT + PT phối hợp thuốc	8 (29,6%)	19 (70,4%)	
<b>Tổng</b>	n =18	n =103	

Tỷ lệ tiến triển bệnh ở nhóm điều trị phẫu thuật (29,6%) cao hơn nhóm điều trị thuốc (10,6%).

Nguy cơ tiến triển bệnh ở nhóm điều trị phẫu thuật cao hơn gấp 3,5 lần nhóm điều trị thuốc (**OR= 3,5**; 95%CI: 1,2-10,2).

### **3.3.5.2. Liên quan số loại thuốc điều trị với tiến triển bệnh**

Có tất cả 114 mắt được điều trị thuốc tra hạ nhãn áp (bao gồm điều trị thuốc đơn thuần và điều trị phối hợp thuốc sau phẫu thuật).

Trong đó, có trường hợp điều trị 1 loại thuốc tra hạ nhãn áp, có trường hợp điều trị 2, 3 hoặc 4 loại thuốc tra hạ nhãn áp.

**Bảng 3.35. Liên quan số loại thuốc tra hạ nhãn áp với tiến triển bệnh**

<b>Số loại thuốc điều trị</b>	<b>Tiến triển</b>		<b>Tổng</b>
	<b>Có</b>	<b>Không</b>	
<b>1</b>	7 (9,3%)	68 (90,7%)	75 (100%)
<b>≥ 2</b>	8 (20,5%)	31(79,5%)	39 (100%)
<b>Số mắt</b>	n =15	n = 99	n=114

Tỷ lệ bệnh tiến triển ở nhóm điều trị từ 2 loại thuốc trở lên (20,5%) cao hơn nhóm điều trị 1 loại thuốc (9,3%). Tỷ lệ bệnh tiến triển ở hai nhóm khác nhau không có ý nghĩa thống kê (kiểm định  $X^2$  với  $p > 0,05$ ).

### **3.3.5.3. Liên quan thời gian điều trị với tiến triển bệnh**

**- Liên quan khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm bắt đầu theo dõi với tiến triển bệnh**

Thời gian điều trị được tính bằng khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm bắt đầu theo dõi và được chia thành 3 mức: dưới 3 năm, từ 3 năm đến 5 năm, trên 5 năm.

**Bảng 3.36. Liên quan thời gian điều trị với tiên triển bệnh**

Thời gian	Tiên triển		Tổng
	Có	Không	
< 3 năm	4 (6,2%)	60 (93,8%)	64 (100%)
3- 5 năm	7(33,3%)	14 (66,7%)	21(100%)
> 5 năm	7(19,5%)	29 (80,5%)	36(100%)
<b>Tổng</b>	n =18	n =103	121
<b>Trung bình (tháng)</b>	<b>56,44± 26,2</b>	<b>44,54 ± 28,1</b>	<b>p&gt;0,05</b>

Tỷ lệ bệnh có tiên triển cao nhất ở nhóm có thời gian điều trị từ 3 năm đến 5 năm (33,3%), thấp nhất ở nhóm có thời gian điều trị dưới 3 năm (6,2%).

Thời gian điều trị trung bình của nhóm có tiên triển và không tiên triển khác nhau không có ý nghĩa thống kê (kiểm định t, với  $p > 0,05$ ).

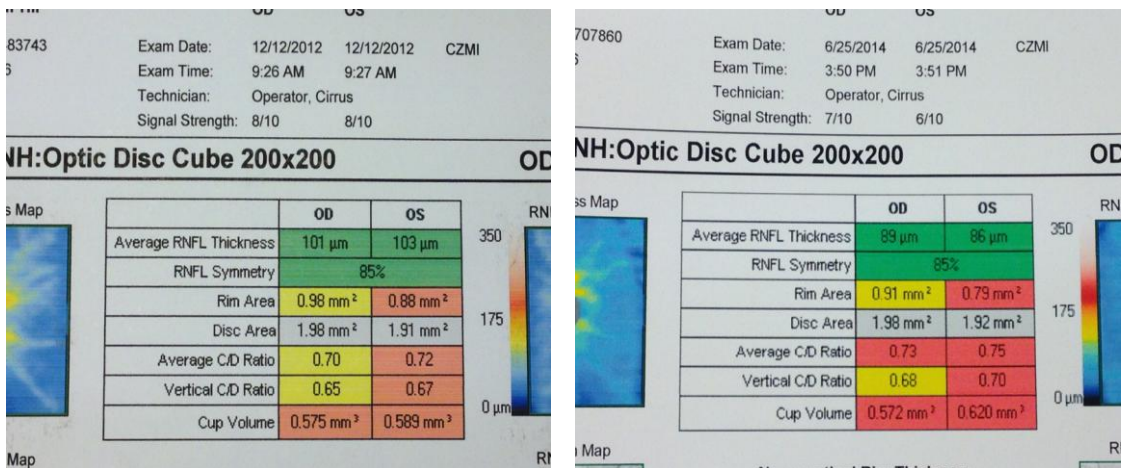
***- Phân bố khoảng thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm phát hiện tiên triển ở nhóm có tiên triển***

Ở những trường hợp có tiên triển, khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến khi phát hiện tiên triển được chia thành 3 mức: dưới 3 năm, từ 3 năm đến 5 năm, trên 5 năm

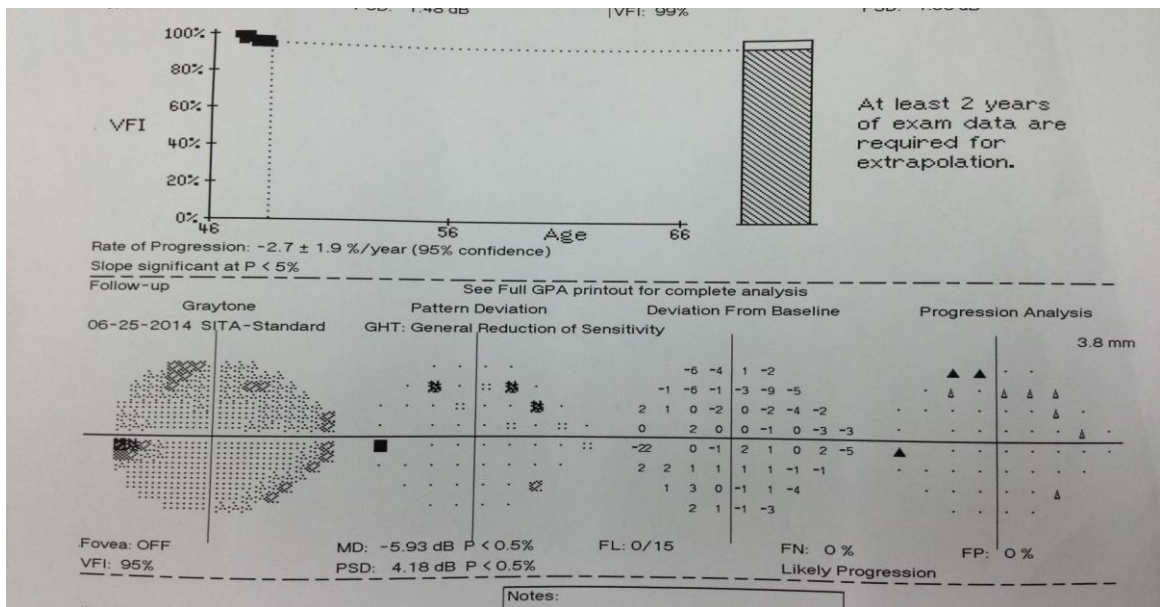
**Bảng 3.37. Phân bố khoảng thời gian từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm phát hiện tiến triển ở nhóm có tiến triển**

<b>Thời gian phát hiện tiến triển</b>	<b>Số lượng (mắt)</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<b>&lt; 3</b>	0	0
<b>3- 5</b>	7	38,9
<b>&gt; 5</b>	11	<b>61,1</b>
<b>Tổng</b>	18	100

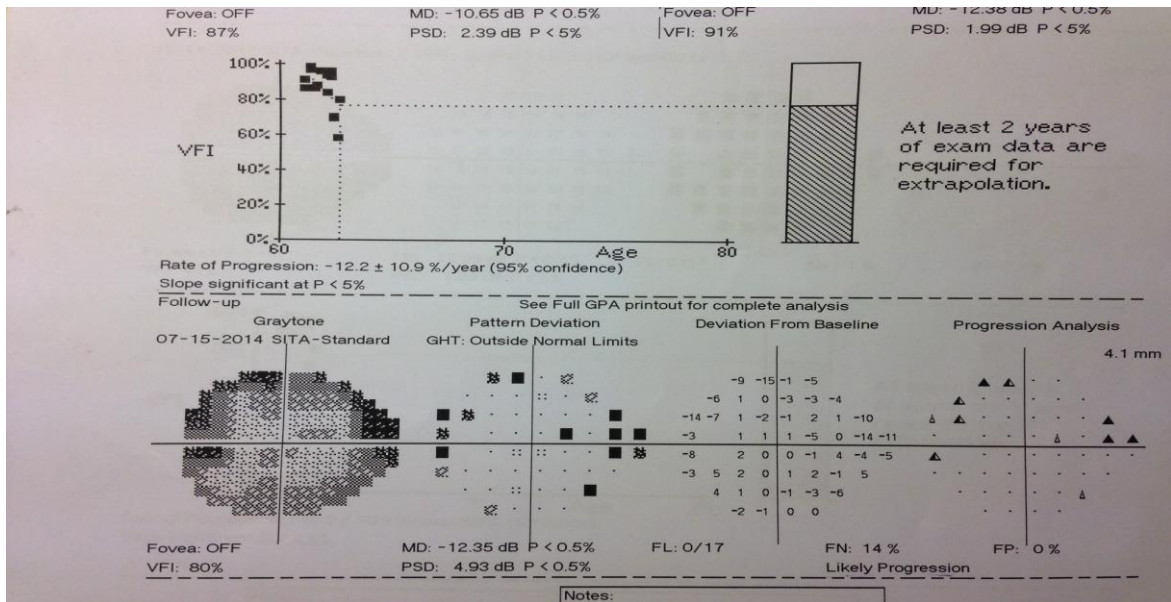
Trong nhóm 18 mắt có tiến triển, tỷ lệ phát hiện tiến triển sau điều trị trên 5 năm cao nhất (61,1%), không có trường hợp nào tiến triển được phát hiện trong 3 năm đầu điều trị.



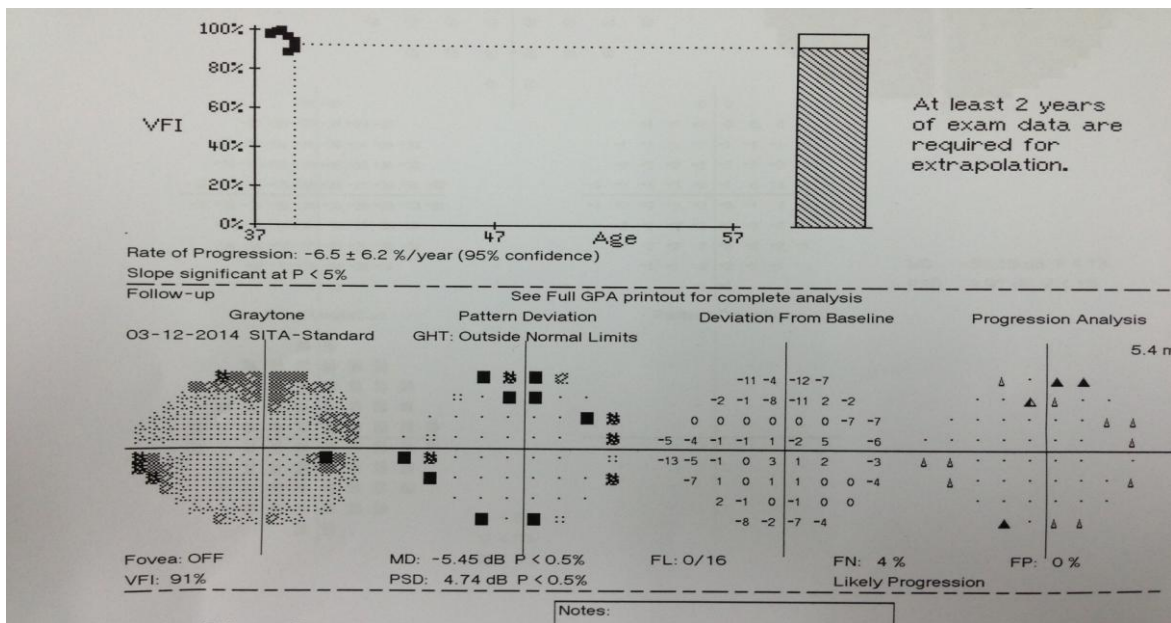
*BN Phạm Thị L. SHS 84, mắt trái: Tổn hại tiến triển lớp sợi TK trung bình sau 18 tháng (giảm 17 $\mu\text{m}$ )*



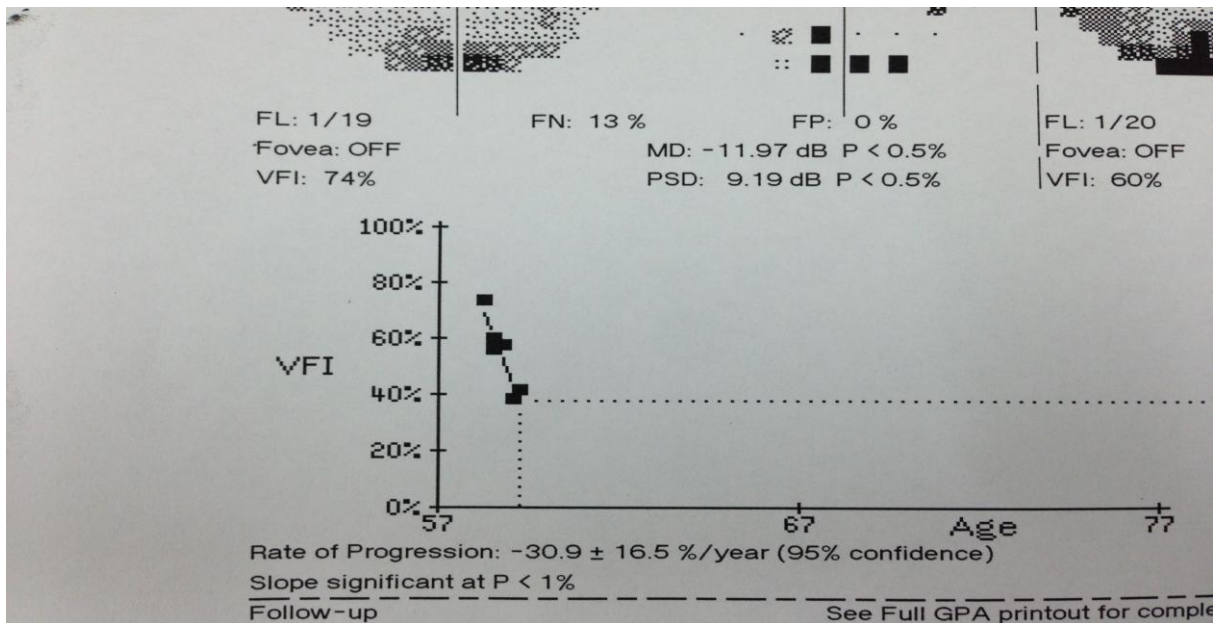
*BN Phạm Thị L. SHS 84, mắt trái: Tổn hại tiến triển ở cả 2 nửa thị trường được phát hiện bằng phần mềm GPA tại thời điểm 15 tháng: có 3 điểm tổn hại (3 hình tam giác đen) với tốc độ tiến triển -2,7%/năm (tương ứng với tổn hại lớp sợi TK)*



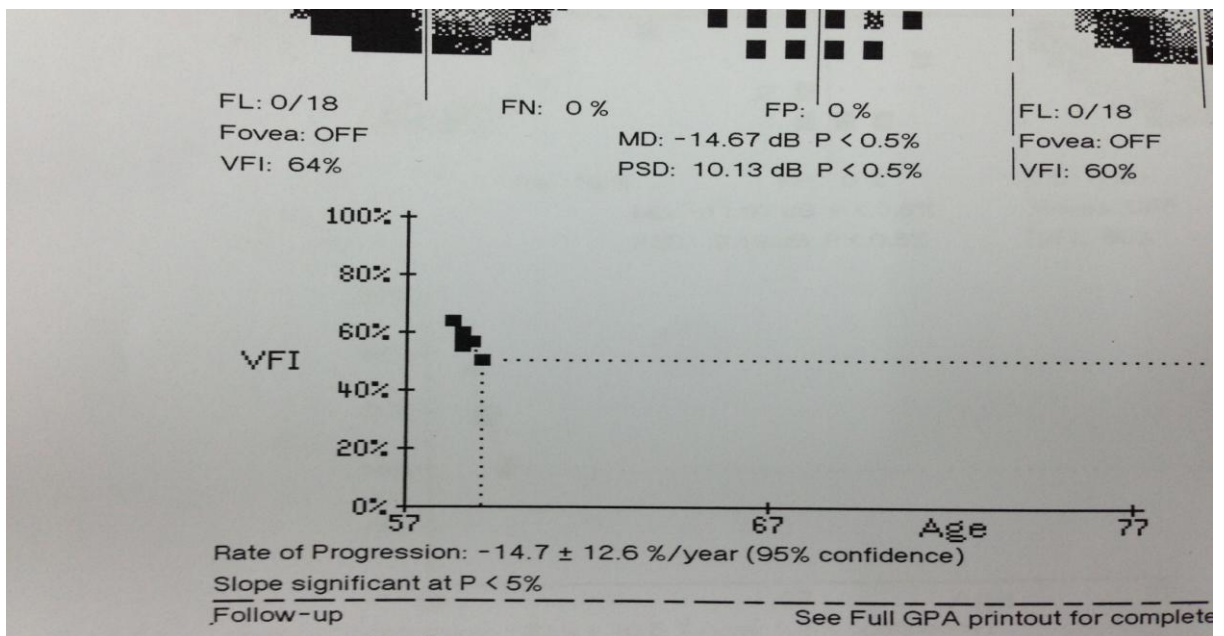
*BN Lê Thị T. SHS 66, mắt trái: Tổn hại tiến triển ở nửa thị trường trên được phát hiện bằng phần mềm GPA tại thời điểm 18 tháng: có 4 điểm tổn hại (4 hình tam giác đen) với tốc độ tiến triển -12,2%/năm.*



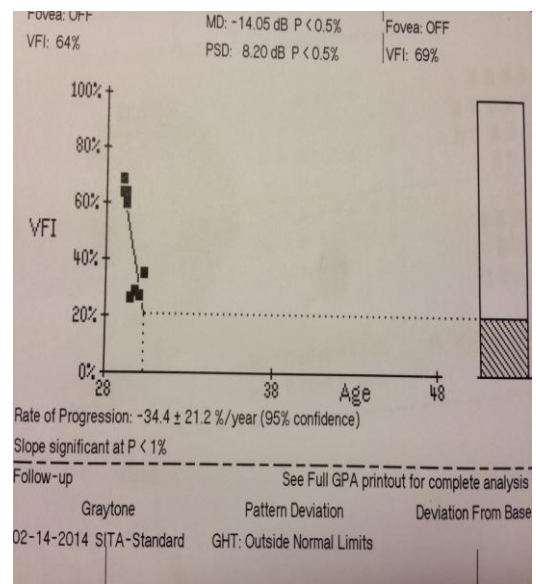
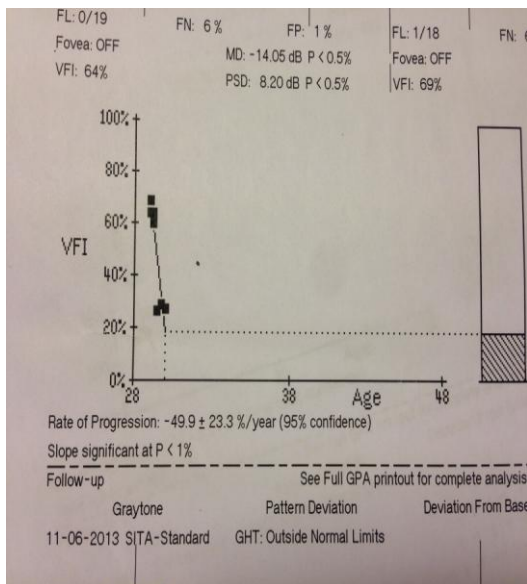
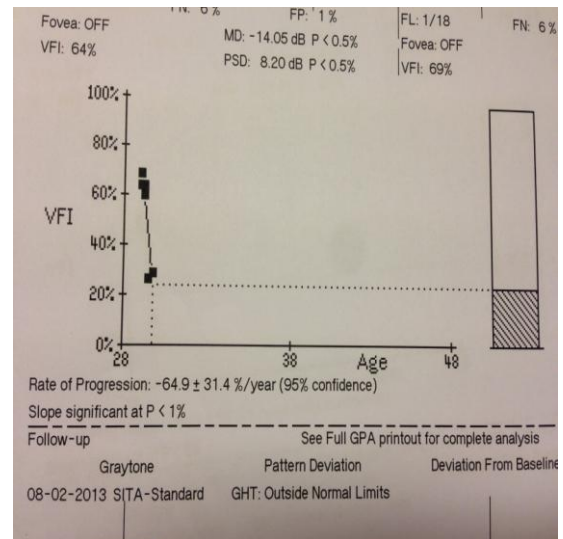
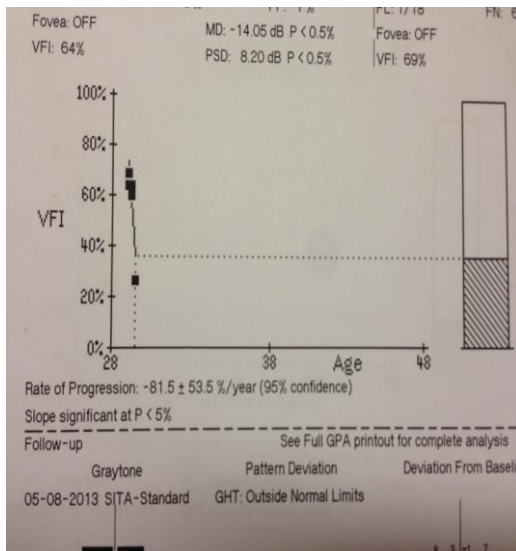
*BN Nguyễn Thị Bích N. SHS 98, mắt phải: Tổn hại tiến triển ở cả 2 nửa thị trường được phát hiện bằng phần mềm GPA tại thời điểm 12 tháng: có 3 điểm tổn hại (3 hình tam giác đen) với tốc độ tiến triển -6,5%/năm.*



*BN Luu Văn T. SHS 21, mắt phải: Tiến triển từ giai đoạn tiến triển sang trầm trọng tại thời điểm 9 tháng với tốc độ tiến triển -30,9%/năm.*

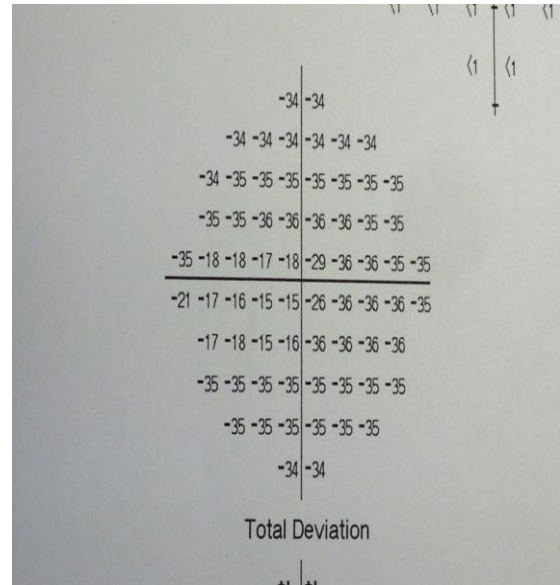
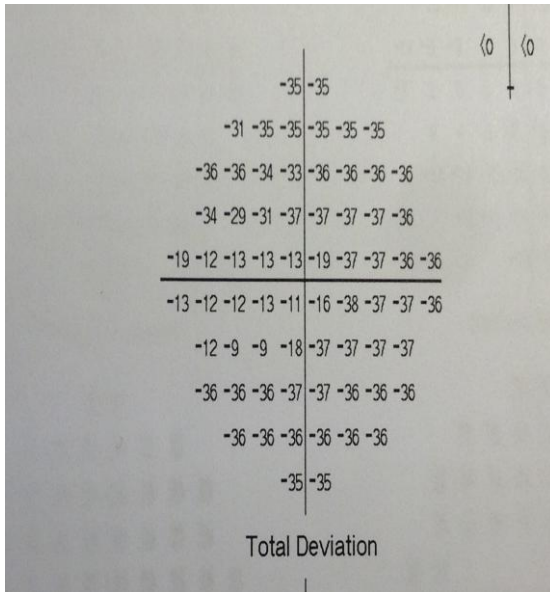


*BN Luu Văn T. SHS 2, mắt trái: Tiến triển từ giai đoạn tiến triển sang trầm trọng tại thời điểm 9 tháng với tốc độ tiến triển -14,7%/năm.*

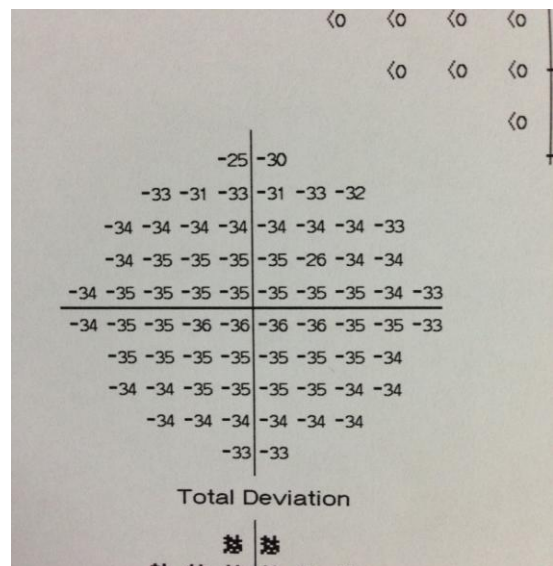
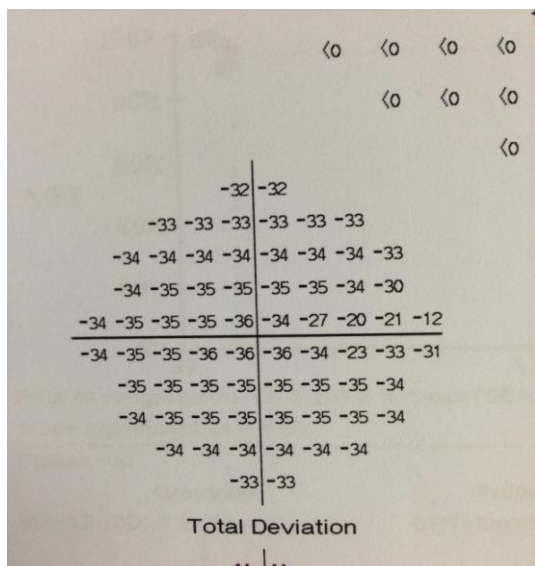


***BN Hà Thị Bích N: SHS 29, mắt trái: Tốc độ tiến triển được đánh giá bằng phần mềm GPA: giảm từ -81%/năm → -64,9%/năm → -49,9%/năm → -34,4%/năm tại mỗi thời điểm khám lại sau thay đổi điều trị (từ tháng 5/2013 → 8/2013 → 11/2013 → 2/2014).***





*BN Lê Thị V A. SHS 24, mắt trái: Tiêu chuẩn NTGS: tổn hại tiến triển trên thị trường 10-2, có 2 điểm liền nhau tổn hại thêm 10dB*



*BN Nguyễn Đức M. SHS 50, mắt phải: Tiêu chuẩn NTGS: tổn hại tiến triển trên thị trường 10-2, có 2 điểm liền nhau tổn hại thêm 10dB*

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

##### ***4.1.1. Tuổi và giới***

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 67 bệnh nhân, trong đó tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 52,2%, tương đương với tỷ lệ bệnh nhân nam (47,8%). Kết quả này giống với kết quả của Lee JM , tỷ lệ bệnh nhân nữ là 52,4%, đồng thời cũng phù hợp với phân bố về giới của bệnh glôcôm hiện nay trên thế giới [13],[72],[ 73].

Bệnh nhân phân bố nhiều nhất ở nhóm tuổi từ 35 đến 50 tuổi (33,8%), tiếp đến là nhóm 51 đến 65 tuổi (31,3%). Như vậy bệnh nhân có độ tuổi từ 35 đến 65 tuổi chiếm tỷ lệ lớn trong nhóm nghiên cứu. Tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu của Jukka N cũng từ 37 tuổi đến 75 tuổi [74]. Tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu của Rao HL tập trung hơn từ 48 tuổi đến 63 tuổi [43]. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với dịch tễ học của bệnh glôcôm đó là bệnh thường được phát hiện ở độ tuổi trên 35 tuổi [13].

Chỉ có 10,5% bệnh nhân ở độ tuổi trên 65 tuổi, trong đó tuổi trên 70 có 5/67 bệnh nhân, tuổi cao nhất trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 77 tuổi. Ở độ tuổi này, nhiều bệnh nhân thường phối hợp bệnh lý đục thể thủy tinh hoặc khó khăn trong phối hợp làm thị trường đồng thời hạn chế trong việc tái khám định kỳ, có thể đó là lý do mà bệnh nhân ở độ tuổi này trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ thấp nhất.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $48,2 \pm 13,9$  tuổi, tương đương với tuổi trung bình trong nghiên cứu của Naka M là  $51,5 \pm 11,7$  tuổi [28].

#### **4.1.2. Thị lực**

Mức thị lực trên 20/30 chiếm tỷ lệ cao nhất (51,2%). Mức trên 20/60 đến 20/30 chiếm 22,3%, như vậy mức thị lực trên 20/60 chiếm tới 73,5%, chỉ có 2 mắt thị lực dưới 20/200. Mức thị lực trên 20/60 chiếm phần lớn bởi vì nhóm nghiên cứu đã loại những bệnh phối hợp khác, hơn nữa, đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân glôcôm góc mở, nên ở giai đoạn muộn, nhiều trường hợp thị lực vẫn tốt mặc dù thị trường đã thu hẹp nhiều.

Kết quả phân bố thị lực trong nghiên cứu cũng hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu của Naka M, Grewal DS và Tafreshi A, các nghiên cứu này đều đánh giá tiên triển bệnh glôcôm dựa trên tổn hại thị trường, mức thị lực của các nghiên cứu này đều trên 20/40 [28], [75], [76].

#### **4.1.3. Nhãn áp**

Đối tượng trong nghiên cứu là những trường hợp glôcôm góc mở nguyên phát được điều trị với mức nhãn áp  $\leq 21$  mmHg. Gần đây, các nghiên cứu khuyến cáo mức nhãn áp an toàn có thể là dưới 18mmHg [10], dưới 19mmHg ở giai đoạn sớm và 14mmHg ở giai đoạn muộn [75], thấp hơn nữa là dưới 12mmHg ở giai đoạn cuối [11],[78]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi áp dụng chia mức nhãn áp của hội Glôcôm thế giới bởi vì sẽ thuận tiện cho đánh giá nhãn áp đích ở các giai đoạn trong đánh giá tiên triển bệnh glôcôm [9], [11].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhãn áp ở mức từ trên 15mmHg đến 18mmHg chiếm tỷ lệ lớn nhất (65,3%). Nhãn áp trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là  $17,0 \pm 1,7$  mmHg, cao hơn kết quả nghiên cứu

của Lee JM ( $15,3 \pm 5,0$ mmHg) [72] và nghiên cứu của Caprioli J ( $13,2 \pm 2,6$ mmHg) [79], tuy nhiên vẫn dưới 18mmHg. Sở dĩ có kết quả như trên là do đối tượng trong những nghiên cứu này cũng là những trường hợp glôcôm đã và đang được điều trị hạ nhãn áp, tuy nhiên, các tác giả trên thế giới đã điều trị để đạt được mức nhãn áp thấp hơn mức nhãn áp đạt được sau điều trị tại khoa Glôcôm, bệnh viện Mắt trung ương.

#### **4.1.4. Giai đoạn bệnh và thị trường**

Giai đoạn sơ phát chiếm tỷ lệ cao nhất (46,3%). Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh dựa trên tổn hại thị trường. Những bệnh nhân có khả năng phối hợp tốt để làm thị trường thường ở giai đoạn sớm, do vậy mà giai đoạn bệnh sớm chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu của chúng tôi. Tương tự, giai đoạn sơ phát cũng chiếm tỷ lệ cao (54%) trong nghiên cứu của Jukka N [74].

Nghiên cứu của Naka M chia nhóm nghiên cứu thành 3 giai đoạn bệnh sơ phát, trung bình và tiến triển dựa trên tổn hại tỏa lan thị trường [28].

**Bảng 4.1 Chỉ số MD ban đầu ở các giai đoạn bệnh**

Tác giả	Chỉ số MD ban đầu (dB)			
	Sơ phát	Trung bình	Tiến triển	Cả nhóm
<b>Naka M và CS [28]</b>	$-2,3 \pm 1,9$	$-8,8 \pm 1,7$	$-16,4 \pm 3,4$	$-6,5 \pm 5,4$
<b>N.T.H.Thanh và V.T.Thái</b>	$-3,9 \pm 1,3$	$-7,9 \pm 1,9$	$-16,1 \pm 2,3$	$-11,5 \pm 9,7$

Chỉ số MD trung bình ở các giai đoạn trong nghiên cứu của Naka M và của chúng tôi tương đương nhau, bởi vì phân chia giai đoạn của hai nghiên cứu này dựa vào phân mức tổn hại MD giống nhau. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có thêm giai đoạn bệnh trầm trọng với MD trung bình thấp ( $-27,0 \pm 3,9$  dB), do vậy mà MD trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của Naka M [28]. Với lý do trên mà MD trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn trong nghiên cứu của Caprioli J ( $-10,9 \pm 5,4$  dB) [79] và của Rao HL ( $-7,8$  dB, 95% CI:  $-12,6$  đến  $-4,2$ ) [43].

Chỉ số VFi trong nghiên cứu của chúng tôi ( $73,7\% \pm 31\%$ ) cũng thấp hơn trong nghiên cứu của Rao HL (84%, 95%: 72-94) [43]. Hai chỉ số MD và VFi đều đánh giá tổn hại thị trường tỏa lan, chỉ số MD thấp tương đương với chỉ số VFi cũng thấp, phản ánh thị trường đã bị tổn hại nhiều.

Chỉ số PSD đánh giá tổn hại khu trú, do đó ở giai đoạn bệnh sớm và muộn, chênh lệch tổn hại giữa các điểm thấp hơn ở giai đoạn tiến triển. Chính vì vậy mà chỉ số PSD trung bình thấp nhất ở giai đoạn sơ phát ( $2,2 \pm 1,3$  dB) và cao nhất ở giai đoạn tiến triển ( $9,8 \pm 2,2$  dB).

#### **4.1.5. Tỷ số lốm/đĩa và độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai**

Tỷ số C/D bằng 0,3 và 0,4 chiếm tỷ lệ cao nhất (43,8%), tỷ lệ này tương ứng với tỷ lệ giai đoạn bệnh sơ phát, điều này hoàn toàn phù hợp vì ở giai đoạn bệnh sơ phát, hầu như chưa có biểu hiện rộng ra của lốm đĩa. Tỷ số C/D từ 0,8 cho đến lốm đĩa hoàn toàn chiếm tỷ lệ tương ứng với tỷ lệ giai đoạn bệnh trầm trọng, ở giai đoạn bệnh này mức độ lốm đĩa cao, nhiều trường hợp lốm đĩa hoàn toàn kèm theo có teo đầu thị thần kinh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai giảm dần từ giai đoạn sơ phát ( $91,4 \pm 12,2$   $\mu$ m) đến trầm trọng ( $52,5 \pm$

6,8 $\mu$ m), sự khác biệt độ dày lớp sợi thần kinh ở các giai đoạn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Độ dày lớp sợi thần kinh ở giai đoạn trầm trọng giảm nhiều, chỉ còn khoảng một nửa so với giai đoạn sớm, chính vì vậy mà có nhiều trường hợp thị trường tổn hại tương ứng dưới -30dB.

Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai ở các giai đoạn trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Christopher KL. Trong nghiên cứu của Christopher KL, ở giai đoạn sơ phát độ dày lớp sợi thần kinh giảm nhẹ, ở giai đoạn trung bình và tiến triển là  $77,7 \pm 15,7\mu$ m, giảm dần ở giai đoạn trầm trọng còn  $53,65 \pm 14,2 \mu$ m, ở giai đoạn cuối, trên những mắt không làm được thị trường thì chỉ còn  $44,93 \pm 4,95\mu$ m [19].

Những kết quả trên càng khẳng định sự mỏng dần đi của lớp sợi thần kinh quanh gai là một trong những biểu hiện tổn hại tiến triển của bệnh glôcôm.

#### ***4.1.6. Phương pháp và thời gian điều trị***

Tỷ lệ điều trị bằng thuốc đơn thuần chiếm cao nhất (77,7%), đồng thời đơn trị liệu cũng chiếm tỷ lệ cao (65,4%). Điều này có thể lý giải được là do đối tượng trong nghiên cứu là bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát, hơn nữa phần lớn thuộc giai đoạn sơ phát (46,3%). Ở giai đoạn này, chỉ định cũng như đáp ứng điều trị chủ yếu là thuốc tra hạ nhãn áp tại chỗ và hầu như chỉ cần một loại thuốc tra. Tỷ lệ phẫu thuật là 27/121 mắt, trong đó có 20/121 mắt phải dùng thêm thuốc tra hạ nhãn áp sau phẫu thuật, có 2 mắt trên cùng 1 bệnh nhân phải dùng thêm 4 loại thuốc tra hạ nhãn áp sau phẫu thuật, 1 mắt thuộc giai đoạn trung bình, 1 mắt thuộc giai đoạn trầm trọng. Trong nhóm 27 trường hợp phẫu thuật, tỷ lệ giai đoạn tiến triển và trầm trọng là 17/27 mắt (63%), có kết quả như trên có thể do ở những giai đoạn này chỉ định phẫu thuật rộng rãi hơn ở giai đoạn sớm.

Hơn nửa các trường hợp (52,9%) được điều trị dưới 3 năm. Có 29,7% trường hợp được điều trị trên 5 năm, trong đó 3 mắt có thời gian điều trị trên 10 năm, cả 3 trường hợp này đều đã được phẫu thuật và phải dùng thuốc tra hạ nhãn áp bổ sung. Trong nhóm phẫu thuật, tỷ lệ mắt có thời gian điều trị trên 5 năm là 22/27 mắt. Điều này có thể do glôcôm là bệnh lý tổn hại tiến triển, những trường hợp có thời gian điều trị càng dài thì càng khó khăn trong đáp ứng điều trị, do đó càng cần phải áp dụng nhiều phương pháp điều trị khác nhau.

## **4.2. Đặc điểm bệnh nhân và tiến triển bệnh glôcôm tại các thời điểm theo dõi**

### **4.2.1. Đặc điểm bệnh nhân tại các thời điểm theo dõi**

#### **4.2.1.1. Thị lực tại các thời điểm**

Thị lực tại các thời điểm theo dõi gần như không thay đổi. Không có thêm trường hợp nào giảm thị lực xuống dưới mức 20/200 trong suốt thời gian theo dõi. Sự ổn định thị lực có thể do đối tượng trong nghiên cứu là những trường hợp glôcôm góc mở đã được điều trị nên nhãn áp đã được kiểm soát, không có trường hợp nào nhãn áp tăng cao tới mức ảnh hưởng đến môi trường trong suốt gây giảm thị lực.

Thay đổi thị lực trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của Burr J, theo dõi tiến triển bệnh glôcôm trong 5 năm cũng thấy rằng chỉ có số ít trường hợp có thay đổi hai hàng trong bảng thị lực Snellen [80]. Nhiều nghiên cứu về tiến triển bệnh glôcôm không thấy đưa ra kết quả về thị lực tại các thời điểm theo dõi có thể do trên bệnh nhân glôcôm góc mở đã được điều trị, thị lực thường không có thay đổi nhiều, ngay cả trong những trường hợp bệnh tổn hại tiến triển, có tổn thương thị trường [28],[75],[76].

#### ***4.2.1.2. Nhãn áp tại các thời điểm***

Phân bố các mức nhãn áp tương đối ổn định qua các thời điểm theo dõi, tuy nhiên tại thời điểm 3 tháng, tỷ lệ mức nhãn áp trên 21 mmHg cao nhất trong các thời điểm (10,7%). Đối tượng trong nghiên cứu là những trường hợp glôcôm đã được điều trị, hơn nữa lại được tái khám định kỳ thường xuyên do vậy mà nhãn áp thường được duy trì ổn định. Trong những trường hợp nhãn áp tăng trên 21mmHg có một trường hợp thay đổi nhãn áp nhiều nhất là 11mmHg. Nhãn áp trung bình tại các thời điểm theo dõi khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0.05$ ), nhãn áp trung bình tại cuối thời điểm theo dõi là  $16,6 \pm 2,1$ mmHg, kết quả này cũng giống với kết quả của Chauhan BC, nhãn áp trung bình trong quá trình theo dõi nằm trong khoảng 95% CI có giá trị từ 15,0 mmHg đến 19,7 mmHg [81].

#### ***4.2.1.3. Thị trường tại các thời điểm***

Đánh giá thị trường tỏa lan bằng chỉ số MD, mức độ còn lại của thị trường trung tâm bằng chỉ số VFi và tổn hại thị trường khu trú bằng chỉ số PSD. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa các thời điểm theo dõi của cả 3 chỉ số đặc trưng cho 3 hình thức tổn hại của thị trường (MD, VFi, PSD).

Nghiên cứu của Christopher KL theo dõi tiến triển trong 5 năm, về thị trường đánh giá hai chỉ số là MD và PSD cũng cho kết quả tương tự là sự khác biệt của các chỉ số này giữa các thời điểm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê [19].



**Bảng 4.2. Chỉ số MD và PSD tại thời điểm ban đầu và kết thúc theo dõi**

Tác giả	Chỉ số TT (dB)	Thời điểm ban đầu	Thời điểm cuối	P
<b>Christopher KL và CS [19]</b>	MD	-8,2 ± 7,8	-9,2 ± 8,2	> 0,05
	PSD	6,5 ± 4,7	6,8 ± 4,6	> 0,05
<b>N.T.H.Thanh và V.T. Thái</b>	MD	-11,5 ± 9,7	- 11,9 ± 9,8	> 0,05
	PSD	5,2 ± 3,9	5,0 ± 3,7	> 0,05

Những trường hợp tiến triển trong nghiên cứu được phát hiện dựa vào những tiêu chuẩn đánh giá cụ thể, những tiêu chuẩn này nhận biết biến đổi của thị trường bằng sự giảm sút độ nhạy cảm của từng điểm trên thị trường, chính vì vậy tổn hại tiến triển được phát hiện sớm khi các chỉ số đo thị trường chưa thay đổi nhiều để có thể nhận biết được. Chính vì vậy, khi theo dõi bệnh nhân glôcôm, nếu chỉ dựa vào các chỉ số đo thị trường thông thường ở kết quả thị trường đơn lẻ (Single Field Analysis), không áp dụng những tiêu chuẩn để phân tích tổn hại tiến triển thị trường thì không thể phát hiện sớm và chính xác được tiến triển bệnh mà chỉ phát hiện được tiến triển khi bệnh đã có tổn hại tiến triển nhiều gây ảnh hưởng đến thị trường, thị lực của bệnh nhân.

#### **4.2.1.4. Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai tại các thời điểm**

Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai tại các thời điểm khác nhau không có ý nghĩa thống kê, độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai tại thời điểm ban đầu là 75,7±20,9µm, tại thời điểm cuối là 73,8±19,9µm. Kết quả

ngiên cứu của Christopher KL cũng cho thấy độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai giữa thời điểm ban đầu ( $77,7 \pm 19,6\mu\text{m}$ ) và thời điểm cuối ( $73,7 \pm 19,4\mu\text{m}$ ) khác biệt không có ý nghĩa thống kê [19].

Kết quả đánh giá độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai hoàn toàn phù hợp với kết quả đánh giá thị trường. Như vậy, nếu dựa trên các chỉ số MD, PSD, VFi, độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình thì cả thị trường và lớp sợi thần kinh quanh gai đều không có thay đổi về ý nghĩa thống kê cũng như về đánh giá tiên triển bệnh glôcôm.

Biến đổi của độ dày lớp sợi quanh gai là biến đổi đầu tiên trong tiên triển bệnh glôcôm, từ biến đổi này sẽ dẫn đến biến đổi thị trường tương ứng. Tuy nhiên, kết quả đo độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai cũng như tỷ số lốm/ đĩa trên OCT ít khi phát hiện được những tổn hại tiên triển sớm do sai số trong phép đo quá lớn, hơn nữa, theo tiêu chuẩn tiên triển trên OCT là độ dày lớp sợi thần kinh phải giảm ít nhất  $20\mu\text{m}$  [19], nên nếu phát hiện tiên triển trên OCT thì thị trường đã tổn hại nhiều. Do vậy mà để phát hiện sớm được tổn hại tiên triển thì thường dựa trên những biến đổi của thị trường, chính xác là dựa trên những tiêu chuẩn đánh giá tiên triển cụ thể. Các chỉ số đo thị trường như MD, PSD, VFi chỉ thể hiện được tiên triển của bệnh khi đã có tổn hại tiên triển đáng kể, khi đó thì độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai thường cũng đã có biểu hiện tổn hại tiên triển.

#### ***4.2.2. Tiên triển bệnh glôcôm tại các thời điểm theo dõi***

##### ***4.2.2.1. Tỷ lệ tổn hại tiên triển bệnh***

Sau 18 tháng theo dõi, số mắt được phát hiện có tổn hại tiên triển là 18/121 mắt, chiếm tỷ lệ 14,9%. Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng 2 phương pháp phát hiện tổn hại tiên triển tùy thuộc giai đoạn bệnh, phần mềm phân tích tiên triển GPA được áp dụng từ giai đoạn bệnh sơ phát đến

tiến triển, tiêu chuẩn NTGS dựa trên phân tích tổn hại từng điểm trên thị trường (Event Analysis) được áp dụng cho giai đoạn bệnh trầm trọng. Nhiều nghiên cứu cũng áp dụng những phương pháp, tiêu chuẩn phát hiện tổn hại tiến triển bệnh nêu trên và đưa ra các tỷ lệ phát hiện tiến triển khác nhau.

**Bảng 4.3 Tỷ lệ phát hiện tổn hại tiến triển**

Tác giả	Thời gian theo dõi (năm)	Số mắt	Tỷ lệ phát hiện tiến triển dựa trên (%)		
			Phần mềm GPA	Tiêu chuẩn NTGS	Phương pháp khác
Casas L và CS [35]	2	90	16,7	–	–
Jukka N và CS [74]	2,5	41	–	17,1	9,6
Alison KU và CS [82]	4	119	13,0	–	17,0
Rao HL và CS [43]	4,9	175	25,2	–	21,1
Mahdavi KN và CS [40]	7	509	–	29,9	–
<b>N.T.H.Thanh và V.T.Thái</b>	<b>1,5</b>	<b>121</b>	<b>11,8</b>	<b>25,0</b>	–

Tỷ lệ phát hiện tiến triển bằng phần mềm GPA trong nghiên cứu của Rao HL cao hơn các nghiên cứu khác có thể do nghiên cứu của Rao HL có thời gian theo dõi dài, đồng thời đối tượng nghiên cứu ở giai đoạn bệnh

sớm hơn nghiên cứu của chúng tôi, ở giai đoạn bệnh sớm thì khả năng áp dụng phần mềm GPA nhiều hơn. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi có trung bình MD là  $-11,5 \pm -9,7\text{dB}$ , trong khi của Rao HL có MD trung bình là  $-7,8\text{dB}$ , (95%CI:  $-12,6 \pm -4,2\text{dB}$ ) [43]. Tỷ lệ phát hiện tổn hại tiến triển của hai nghiên cứu của Casas L và Alison KU cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, kết quả này có thể do thời gian theo dõi của hai nghiên cứu này dài hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, tỷ lệ tiến triển dựa trên phần mềm GPA của Casas L cao hơn Alison KU mặc dù thời gian theo dõi trong nghiên cứu của Casas L ngắn hơn của Alison KU, điều này có thể do đối tượng trong nghiên cứu của của Casas L ở giai đoạn sớm hơn của Alison KU, nên tỷ lệ phát hiện tiến triển bằng phần mềm GPA cao hơn [35],[82].

Nghiên cứu của Jukka N và Mahdavi KN cũng áp dụng tiêu chuẩn NTGS. Tỷ lệ phát hiện tiến triển bằng tiêu chuẩn NTGS trong nghiên cứu của Mahdavi KN cao hơn nghiên cứu của chúng tôi và của Jukka N, kết quả này có thể do nghiên cứu của Mahdavi KN có thời gian theo dõi dài nhất [40]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ tiến triển cao hơn nghiên cứu của Jukka N mặc dù thời gian theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn, kết quả này có thể do nghiên cứu của chúng tôi áp dụng tiêu chuẩn NTGS cho nhóm giai đoạn trầm trọng [74]. Tỷ lệ phát hiện tổn hại tiến triển khác nhau ở các nghiên cứu do mỗi nghiên cứu áp dụng các phương pháp đánh giá tiến triển khác nhau, đối tượng và thời gian theo dõi khác nhau. Theo dõi tại mỗi thời điểm thấy thời điểm 12 tháng và 15 tháng có tỷ lệ phát hiện tiến triển cao hơn các thời điểm khác với tỷ lệ tương ứng là 7/18 mắt và 5/18 mắt. Tuy nhiên, tính cả thời gian điều trị trước thời điểm bắt đầu nghiên cứu thì hầu hết các trường hợp tiến triển tại hai thời điểm này đều có tổng thời gian điều trị trên 5 năm, riêng có trường

hợp trên 11 năm. Thời gian điều trị dài cũng có thể làm tăng tỷ lệ tiến triển bệnh.

Trong 18 mắt tổn hại tiến triển, có 5 mắt tiến triển chuyển mức giai đoạn bệnh, trong đó 2/5 mắt chuyển từ giai đoạn trung bình sang giai đoạn tiến triển, 3/5 mắt chuyển từ giai đoạn tiến triển sang giai đoạn trầm trọng. Cả ba mắt chuyển từ giai đoạn tiến triển sang trầm trọng có thời gian điều trị trên 5 năm, riêng một mắt có thời gian điều trị trên 8 năm. Có 3/5 mắt có tổn hại tiến triển ở cả hai nửa thị trường. Tất cả 5/18 mắt này đều có tốc độ tiến triển cao hơn số mắt còn lại.

Có trường hợp hai mắt của cùng một bệnh nhân chuyển từ giai đoạn tiến triển sang trầm trọng, đó là bệnh nhân nam 60 tuổi, kèm theo bệnh toàn thân là huyết áp cao, hai mắt đã được phẫu thuật và đang điều trị phối hợp thuốc tra hạ nhãn áp với thời gian điều trị tính đến khi phát hiện tiến triển là 90 tháng. Nhãn áp với điều trị bằng nhóm ức chế  $\beta$  bloker là 19mmHg, sau thay đổi điều trị bằng nhóm prostaglandin, nhãn áp hạ còn 16mmHg (mắt phải) và 14mmHg (mắt trái), ở cả hai mắt, dao động nhãn áp ngắn hạn sau thay đổi điều trị hạ xuống từ 3mmHg còn 1mmHg, dao động nhãn áp dài hạn là 5mmHg. Có thể tất cả các yếu tố tuổi, bệnh toàn thân, nhãn áp cao, dao động nhãn áp ngắn hạn và dài hạn lớn, giai đoạn bệnh muộn, thời gian mắc bệnh dài chính là nguy cơ gây tiến triển bệnh.

Trường hợp có tiến triển chuyển giai đoạn bệnh từ tiến triển sang trầm trọng nữa gặp trên bệnh nhân nữ 29 tuổi, đã được phẫu thuật và phối hợp dùng thuốc tra hạ nhãn áp, thời gian tính đến khi phát hiện tiến triển là 66 tháng, dao động nhãn áp dài hạn là 7mmHg. Sau thay đổi điều trị, nhãn áp hạ thêm được 3mmHg, dao động nhãn áp giảm được 1mmHg. Bệnh nhân này không phát hiện được bất kỳ bệnh toàn thân nào. Có thể chỉ yếu

tổ nhân áp cùng với giai đoạn bệnh muộn là nguy cơ gây tiến triển bệnh trên bệnh nhân này.

Trường hợp tiến triển chuyển từ giai đoạn trung bình sang tiến triển gặp ở bệnh nhân nữ 63 tuổi, có bệnh toàn thân bao gồm huyết áp cao, đái tháo đường, thời gian điều trị tính đến khi phát hiện tiến triển là 54 tháng, sau thay đổi điều trị, nhân áp hạ thêm được 2mmHg, mức dao động nhân áp ngắn hạn không thay đổi (2mmHg), dao động nhân áp dài hạn là 2mmHg. Yếu tố nhân áp cao đồng thời bệnh toàn thân có thể là nguy cơ gây tiến triển trên bệnh nhân này.

Như vậy, xét riêng những trường hợp có tổn hại tiến triển tới mức chuyển giai đoạn bệnh đều phát hiện được một số yếu tố có thể đã thúc đẩy sự tiến triển này, đó là nhân áp, tuổi, bệnh toàn thân.

#### ***4.2.2.2. Vị trí tổn hại tiến triển trên thị trường***

Trong nhóm có tổn hại tiến triển, tỷ lệ tổn hại tiến triển thị trường phía dưới là cao nhất (8/18 mắt). Tổn hại tiến triển thị trường ở cả hai nửa thị trường chiếm 5/18 mắt, đây là những trường hợp chuyển giai đoạn bệnh. Nghiên cứu của Alison KU cũng thấy rằng nửa thị trường dưới hay xuất hiện tổn hại tiến triển hơn nửa thị trường trên [82]. Tuy nhiên nghiên cứu của Fukuchi T thấy rằng tốc độ tiến triển của nửa thị trường trên (-1,5%) cao hơn nửa thị trường dưới (-1,2%) [83]. Cho đến nay vẫn chưa có kết luận về tổn hại tiến triển ở nửa thị trường nào hay gặp hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng tổn hại tiến triển thường xuất hiện nhiều hơn ở nửa thị trường có mức độ tổn hại lớn hơn nửa thị trường còn lại. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn hại ban đầu ở nửa thị trường dưới hay gặp hơn do đó mà tổn hại tiến triển cũng xảy ra nhiều hơn ở nửa thị trường dưới. Điều này được giải thích do khu vực có lớp sợi thần kinh

chi phối nửa thị trường tổn hại nhiều sẽ mỏng hơn các vùng khác nên càng dễ tiếp tục tổn hại và biểu hiện bằng tổn hại tiến triển ở nửa thị trường tương ứng.

#### **4.2.2.3. Tốc độ tổn hại tiến triển**

Theo Lee JM, tốc độ tiến triển từ dưới - 36% được xếp vào nhóm tiến triển nhanh, trên -36% xếp vào nhóm tiến triển chậm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, xét riêng nhóm có tiến triển, tỷ lệ tốc độ tiến triển cao là 16,7%, thấp hơn trong nghiên cứu của Lee JM (28,9%), mặc dù đối tượng trong nghiên cứu của Lee JM có tổn hại ban đầu tương đương với nghiên cứu của chúng tôi (MD trung bình là  $-10,8 \pm 5,5$ dB). Tuy nhiên, lý do có thể nghiên cứu của Lee JM có tỷ lệ tốc độ tiến triển cao hơn là do thời gian theo dõi của Lee JM dài hơn của chúng tôi (thời gian theo dõi trung bình là  $8,1 \pm 1,1$  năm), đồng thời tuổi trong nghiên cứu của Lee JM cũng cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (tuổi trung bình là  $64,7 \pm 9,6$  năm) [72]. Thời gian theo dõi càng dài, khả năng phát hiện thêm nhiều trường hợp có tốc độ tiến triển cao tăng lên, quan trọng hơn nữa là tuổi càng cao thì quá trình tổn hại đầu thị thần kinh và lớp sợi thần kinh quanh gai càng nhanh, điều này đã góp phần làm tăng cao hơn tốc độ tiến triển.

Trong nghiên cứu của Lee JM, nhóm tốc độ tiến triển nhanh có tốc độ tiến triển trung bình là  $-65,0 \pm 14,2\%$ /năm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có ba trường hợp có tốc độ tiến triển xếp ở mức nhanh có giá trị là  $-81\%$ /năm,  $-40,6\%$ /năm và  $-38,9\%$ /năm. Cả ba trường hợp này đều ở giai đoạn tiến triển gần sang giai đoạn trầm trọng, độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình đều còn dưới  $60\mu\text{m}$ , thời gian điều trị đều trên 5 năm, có một trường hợp nhãn áp tăng cao (26mmHg). Có thể tất cả các yếu tố

nhân áp, giai đoạn bệnh, thời gian điều trị đã làm tăng tốc độ tiến triển bệnh.

Tốc độ tổn hại tiến triển giảm dần từ sau thay đổi điều trị một tháng đến ba tháng, tuy nhiên sự giảm sút này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả trên có thể do tốc độ tiến triển có giảm nhưng vì thời gian theo dõi ngắn nên chưa đảm bảo tính thống kê. Xét riêng từng trường hợp tiến triển đều có tốc độ tiến triển giảm sau mỗi lần đánh giá với độ tin cậy của phương trình hồi quy thoái triển 95%, các lần tái khám định kỳ sau đó cũng cho thấy bệnh ổn định, sau thay đổi điều trị, không có trường hợp nào xuất hiện tổn hại tiến triển thêm, điều này càng khẳng định rằng thay đổi điều trị đã giúp làm chậm quá trình tiến triển bệnh.

#### ***4.2.2.4. Mối tương quan giữa biến đổi độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai với biến đổi của thị trường***

Trong tổn hại tiến triển của bệnh glôcôm, từ những tổn hại cấu trúc với sự mỏng đi của lớp sợi thần kinh quanh gai sẽ dẫn đến những tổn hại chức năng tương ứng, thể hiện bằng giảm sút độ nhạy cảm trên thị trường. Tuy nhiên, biểu hiện tổn hại trên thị trường thường được phát hiện sớm hơn trên đo độ dày lớp sợi thần kinh, chính vì thế mà hiện nay hầu hết các tiêu chuẩn đánh giá tiến triển bệnh glôcôm được áp dụng đều dựa vào tổn hại thị trường.

Kiểm định hồi quy đa biến cho thấy mối tương quan giữa tổn hại thị trường và lớp sợi thần kinh có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ), cụ thể là giá trị MD và VFi có hệ số tương quan R bằng nhau ( $R = 0,8$ ), sự thay đổi của chỉ số MD hay VFi đều giải thích được 60% sự thay đổi của độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai. Tuy nhiên, hệ số hồi quy  $\beta$  của MD lớn hơn của VFi, khi MD giảm đi 1dB thì giảm 1,6 $\mu$ m độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai,



khi VFi giảm đi 1% chỉ giảm 0,5 $\mu$ m độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai. Hệ số  $\alpha$  của MD (94,5) lớn hơn của VFi (38,2). Khi MD gần về giá trị bằng 0, nghĩa là thị trường chưa có tổn hại, khi đó độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai gần về giá trị 94,5 $\mu$ m, đây là số đo độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai ở mức độ bình thường chưa có tổn hại. Ngược lại, khi VFi gần về giá trị bằng 0, nghĩa là thị trường đã tổn hại gần toàn bộ, khi đó độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai gần về giá trị 38,2 $\mu$ m, đây là số đo độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai khi bệnh đã ở giai đoạn cuối. Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến đổi các chỉ số đo thị trường và độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai có mối tương quan chặt chẽ và hợp lý. Naka M cũng khẳng định mối liên quan chặt chẽ giữa tổn hại thị trường với lớp sợi thần kinh, đặc biệt ở giai đoạn muộn, hệ số tương quan R tăng lên, tương ứng từ giai đoạn sơ phát đến tiến triển là  $R = 0,2$  và  $R = 0,8$  với  $p < 0,001$  [28]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như một số nghiên cứu khác, những trường hợp có tổn hại tiến triển thị trường đều không có biểu hiện tổn hại tiến triển của lớp sợi thần kinh [75],[84]. Điều này được lý giải bởi tổn hại tiến triển dựa trên thị trường trong những nghiên cứu này đều được phát hiện sớm, khi mà tổn hại lớp sợi thần kinh chưa thể hiện được ở các phép đo độ dày mặc dù mối liên quan giữa tổn hại thị trường và lớp sợi thần kinh đã được khẳng định.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, xét nhóm có tổn hại tiến triển, độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai trung bình ở thời điểm cuối giảm so với thời điểm đầu có ý nghĩa thống kê gặp ở nhóm có tổn hại tiến triển thị trường phía dưới. Xét riêng ở từng góc phần tư, độ dày lớp sợi thần kinh giảm nhiều nhất ở góc phần tư dưới, gặp ở nhóm có tổn hại tiến triển ở nửa thị trường trên, kết quả này cho thấy mức độ giảm độ dày lớp sợi thần kinh rõ rệt hơn ở góc phần tư dưới đồng thời có sự phù hợp giữa vị trí tổn hại lớp sợi thần kinh với vùng thị trường chi phối tương ứng. Nghiên cứu của

Grewal DS cũng áp dụng tiêu chuẩn đánh giá tiên triển như nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên, kết quả cho thấy mức độ tổn hại lớp sợi thần kinh phía trên nhiều hơn phía dưới [75]. Cho đến nay các nghiên cứu vẫn cho kết quả khác nhau về mức độ tổn hại lớp sợi thần kinh cũng như thị trường ở hai nửa trên và dưới [20],[75],[84].

#### ***4.2.2.5. Thay đổi điều trị***

Thay đổi điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi được chỉ định cho những trường hợp nhãn áp tăng cao hoặc có tiên triển hoặc vừa có nhãn áp tăng cao vừa có tiên triển. Thay đổi điều nhằm mục đích hạ thấp nhãn áp hơn, hạn chế dao động nhãn áp, giúp ngăn chặn tiên triển bệnh. Trong nhóm không tiên triển, thay đổi điều trị chủ yếu là chuyển từ 1 thuốc tra hạ nhãn áp sang 2 thuốc tra hạ nhãn áp (8/12 mắt), chỉ có 1 trường hợp phải phẫu thuật. Những trường hợp phải thay đổi điều trị ở nhóm không tiên triển phần lớn ở giai đoạn sớm, chính vì vậy mà thay đổi điều trị cũng đơn giản hơn. Trong nhóm có tiên triển và nhãn áp từ dưới 21mmHg, tỷ lệ thay đổi điều trị chuyển sang 3, 4 thuốc tra hạ nhãn áp và phẫu thuật phải bổ sung thuốc tra hạ nhãn áp chiếm tỷ lệ 7/12 mắt. Thay đổi điều trị ở nhóm này chuyển sang phác đồ điều trị phức tạp hơn, do những trường hợp này đang được điều trị bằng 2, hoặc 3 thuốc tra hạ nhãn áp hoặc đã được phẫu thuật và mặc dù nhãn áp dưới 21mmHg nhưng bệnh vẫn tiên triển, điều này chứng tỏ nhãn áp cần phải hạ thấp hơn nữa. Những trường hợp có tiên triển đồng thời nhãn áp cao trên 21mmHg là những trường hợp có thay đổi điều trị phức tạp nhất, tất cả phải thay đổi điều trị hai lần. Mặc dù đã được thay đổi điều trị để hạ nhãn áp nhưng có thể những thời điểm nhãn áp tăng cao đã làm bệnh tiên triển sau đó.

### **4.3. Các yếu tố liên quan đến tiến triển bệnh**

#### ***4.3.1. Liên quan tuổi và giới với tiến triển bệnh***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh tiến triển cao nhất (38,5%) nằm trong nhóm tuổi từ 18 tuổi đến 34 tuổi, tỷ lệ bệnh tiến triển thấp nhất (9,5%) nằm trong nhóm tuổi từ 51 tuổi đến 65 tuổi. Tỷ lệ này không phù hợp với những khuyến cáo về ảnh hưởng của tuổi lên tiến triển bệnh, đó là, tuổi càng cao, nguy cơ tiến triển bệnh càng tăng lên [26],[72]. Trong nhóm tiến triển ở độ tuổi từ 18 tuổi đến 34 tuổi có 5 mắt thì 4/5 mắt thuộc giai đoạn trầm trọng, 1/5 mắt còn lại thuộc giai đoạn tiến triển, những mắt này đều đã được dùng nhiều loại thuốc tra hạ nhãn áp, có trường hợp đã được phẫu thuật 2 hoặc 3 lần. Có thể do giai đoạn bệnh muộn, đồng thời nhãn áp chưa hạ được đến mức an toàn là yếu tố gây tiến triển bệnh mặc dù tuổi của bệnh nhân vẫn dưới 34 tuổi.

Mặc dù, từ trước đến nay trên thế giới, trong nhiều nghiên cứu, tuổi đã được chứng minh là yếu tố có ảnh hưởng đến tiến triển bệnh, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của nhóm có tiến triển và không tiến triển khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này có thể do thời gian nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ dài, đồng thời còn nhiều yếu tố khác cũng ảnh hưởng đến tiến triển bệnh đã chi phối mối liên quan giữa tuổi với tiến triển bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi. Trong nghiên cứu của Lee JM, tuổi trung bình của nhóm có tốc độ tiến triển nhanh là  $65,9 \pm 9,9$  tuổi, nhóm có tốc độ tiến triển chậm là  $64,1 \pm 11,0$  tuổi, tuổi trung bình của hai nhóm này khác nhau với  $p=0,03$ . Đồng thời trong nghiên cứu này cũng thấy rằng cứ tăng 10 tuổi thì nguy cơ tiến triển bệnh tăng gấp 1,2 lần (OR=1,2; 95%CI: 1-1,5) [72]. Musch DC kết luận về liên quan của tuổi với tiến triển bệnh theo cấp độ 10 tuổi là cứ tăng thêm 10 tuổi

thì nguy cơ giảm độ nhạy cảm của thị trường 3dB tăng lên 35% [26]. Nghiên cứu của Mahdavi KN thấy tuổi có liên quan chặt chẽ với tiến triển bệnh, cứ tăng 5 tuổi thì nguy cơ tiến triển tăng gấp 1,3 lần (OR=1,3; 95%CI: 1,1-1,5) [40]. Nhóm nghiên cứu EMGT qua theo dõi 6 năm cũng thấy rằng tuổi và tiến triển bệnh có liên quan với hệ số tương quan 1,01 [85]. Tuy nhiên, nhóm nghiên cứu NTGS không tìm thấy mối liên quan giữa tuổi với tiến triển bệnh trong nghiên cứu đánh giá tiến triển bệnh trên những bệnh nhân đã điều trị [86]. Tương tự Christopher KL cũng không tìm thấy mối liên quan giữa tuổi với tiến triển bệnh ( $p=0,3$ ) [19].

Các nghiên cứu cho kết luận khác nhau về ảnh hưởng của tuổi lên tiến triển bệnh glôcôm, có nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan của tuổi với tiến triển bệnh, nhưng theo cơ chế tổn hại đầu thị thần kinh và lớp sợi thần kinh quanh gai thì rõ ràng tuổi càng cao, mức độ tổn hại đầu thị thần kinh và lớp sợi thần kinh càng nhanh. Chính vì vậy, trong quá trình đánh giá tiến triển bệnh glôcôm, yếu tố tuổi cần phải cân nhắc đến.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không thấy có mối liên quan của giới với tiến triển bệnh. Nghiên cứu của Lee JM cũng cho kết quả tương tự, kiểm định sự khác nhau về giới ở hai nhóm có tiến triển và không tiến triển cho giá trị  $p=0,16$  [72]. Grewal DS và Mahdavi KN cũng không thấy có liên quan giữa giới với tiến triển bệnh với giá trị  $p > 0,05$  [75],[40]. Leske MC theo dõi tiến triển bệnh glôcôm trong 6 năm dựa trên tiêu chuẩn tiến triển của EMGT thấy giới không liên quan đến tiến triển bệnh với  $p=0,87$  [85]. Yếu tố giới không những không có ảnh hưởng lên tiến triển bệnh, mà còn không thấy sự khác biệt trong phân bố bệnh glôcôm ở hai giới.

### 4.3.2. Liên quan giai đoạn bệnh với tiến triển bệnh

Mối liên quan của giai đoạn bệnh, tổn hại ban đầu của thị trường, lớp sợi thần kinh quanh gai với tiến triển bệnh đã được tìm thấy trong nghiên cứu của chúng tôi.

**Bảng 4.4. Liên quan giữa giai đoạn bệnh với tiến triển bệnh**

Nghiên cứu	Năm	Tổn hại thị trường ban đầu, giai đoạn bệnh		OR	P
		Có	Không		
<b>Mahdavi KN và CS [40]</b>	2004	7,6 điểm AGIS	7,7 điểm AGIS		0,79
<b>Loukil I và CS [87]</b>	2013	Giai đoạn sớm giảm 4 lần nguy cơ tiến triển so với giai đoạn muộn		4,0	0,003
<b>Leske MC và CS [85]</b>	2003	Nhóm tổn hại < -4dB có nguy cơ tiến triển gấp 1,46 lần nhóm tổn hại > -4dB		1,46	0,03
<b>Wesselink C và CS [88]</b>	2014	Nguy cơ tiến triển tăng 2,72 lần ở mỗi giai đoạn nặng hơn		2,72	0,001
<b>N.T.H.Thanh, V.T.Thái</b>	2014	Giai đoạn muộn có nguy cơ tiến triển gấp 4,6 lần giai đoạn sớm		4,6	< 0,001

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn bệnh có mối liên quan rõ rệt với tiến triển bệnh, giai đoạn bệnh muộn (tiến triển, trầm trọng) có nguy cơ tiến triển gấp 4,6 lần giai đoạn bệnh sớm (sơ phát, trung bình), (OR=4,6; 95% CI: 1,6-13,5). Kết quả này tương đương với kết quả của các nghiên cứu của Leske MC, Loukil I và Wesselink C đó là giai đoạn bệnh muộn có nguy cơ tiến triển bệnh cao hơn giai đoạn sớm [85],[87],[88]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Mahdavi KN lại không thấy liên quan của giai đoạn bệnh đến tiến triển bệnh, có thể trong nghiên cứu của Mahdavi KN, phân bố giai đoạn bệnh tập trung hơn, chủ yếu ở giai đoạn tiến triển bởi vì điểm AGIS trung bình là  $7,4 \pm 1,7$  [40].

Phân tích cụ thể tổn hại trên thị trường, tổn hại thị trường tỏa lan thể hiện bằng hai chỉ số MD và VFi có khác biệt rõ rệt giữa nhóm có tiến triển và không tiến triển với  $p < 0,001$ . Đặc biệt, chỉ số VFi là chỉ số đặc trưng cho mức độ còn lại của thị trường trung tâm có sự khác biệt cao, thị trường trung tâm điển hình cho thị trường còn lại trong bệnh glôcôm, chính vì vậy kết quả này càng khẳng định mức độ tổn hại ban đầu trong bệnh glôcôm là yếu tố ảnh hưởng lớn đến tiến triển bệnh. Nghiên cứu của Leske MC cũng đưa ra kết luận tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, theo dõi tiến triển bệnh glôcôm dựa vào tiêu chuẩn của EMGT cho kết quả là tổn hại ban đầu có ảnh hưởng lên tiến triển bệnh với hệ số tương quan là 1,46 [85]. Lee JM thấy rằng thị trường cứ tổn hại thêm 1dB thì nguy cơ tiến triển tăng lên 1,1 lần (OR=1,1; 95%CI; 1,07-1,15), mối tương quan này chặt chẽ với  $p < 0,001$  [72].

Nghiên cứu của chúng tôi thấy không có sự khác biệt của chỉ số PSD giữa hai nhóm có tiến triển và không tiến triển. Chỉ số PSD đặc trưng cho tổn hại thị trường khu trú, ở giai đoạn sớm hoặc muộn, chỉ số PSD thấp do chênh lệch tổn hại giữa các điểm trên thị trường thấp, ở giai đoạn bệnh tiến

triển, chênh lệch tổn hại giữa các điểm tăng lên thì chỉ số này cũng tăng lên. Có thể do sự thay đổi theo quy luật trên của chỉ số PSD nên chỉ số này không có liên quan đến tiến triển bệnh.

Giai đoạn bệnh càng nặng, tổn hại của đầu thị thần kinh cũng như lớp sợi thần kinh quanh gai càng nhiều, khả năng chịu đựng với những tác động lên đầu thị thần kinh càng giảm xuống và chính vòng xoắn bệnh lý này mà tổn hại tiến triển càng dễ xảy ra ở giai đoạn bệnh nặng.

Tốc độ tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm giai đoạn tiến triển và trầm trọng nhanh hơn ở nhóm sơ phát và trung bình, mặc dù sự khác nhau này không có ý nghĩa thống kê, nhưng thực tế trong nghiên cứu tất cả những trường hợp có tốc độ tiến triển ở mức độ nhanh ( $< -36\%/năm$ ) đều ở giai đoạn tiến triển và trầm trọng. Lee JM thấy rằng MD trung bình ở nhóm có tốc độ tiến triển nhanh là  $-11,4 \pm 5,5$  dB, ở nhóm có tốc độ tiến triển chậm là  $-6,7 \pm 5,9$  dB, tổn hại ở nhóm có tốc độ tiến triển nhanh nhiều hơn nhóm có tốc độ tiến triển chậm có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ , kết quả này cho thấy, giai đoạn bệnh muộn không những là nguy cơ tiến triển bệnh mà còn là yếu tố làm tăng tốc độ tiến triển [72].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tìm thấy mối liên quan của độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai và tiến triển bệnh với  $p < 0,01$ . Tổn hại thị trường và lớp sợi thần kinh quanh gai có mối tương quan với hệ số khá cao ( $R=0,8$ ), chính vì vậy mà tổn hại ban đầu của lớp sợi thần kinh quanh gai và thị trường đều ảnh hưởng đến tiến triển bệnh.

Giai đoạn bệnh càng muộn, tiến triển bệnh càng tăng lên cả về nguy cơ và tốc độ, do đó mà ở giai đoạn bệnh càng muộn, quá trình theo dõi bệnh glôcôm càng phải chặt chẽ hơn để kịp thời phát hiện và ngăn ngừa tiến triển bệnh.

### ***4.3.3. Liên quan nhãn áp với tiến triển bệnh***

#### ***4.3.3.1. Liên quan nhãn áp trung bình ở các thời điểm theo dõi***

Nhãn áp trung bình của nhóm có tiến triển và không tiến triển khác nhau có ý nghĩa thống kê gặp ở thời điểm 3 tháng và 18 tháng. Sự khác biệt ở thời điểm 3 tháng có thể do tại thời điểm đầu của quá trình theo dõi nhãn áp ở nhóm có tiến triển thực sự cao hơn nhóm không tiến triển và đó chính là nguyên nhân gây ra tiến triển bệnh. Sự khác biệt nhãn áp giữa hai nhóm có tiến triển và không tiến triển ở thời điểm 18 tháng có thể là do nhóm tiến triển đã được thay đổi điều trị, sau thay đổi điều trị nhãn áp hạ thấp hơn, đó có thể là lý do làm nhãn áp giữa hai nhóm có sự khác biệt. Các nghiên cứu khác như nghiên cứu của Caprioli J và Coleman AL thấy rằng nhãn áp trung bình ở hai nhóm có tiến triển và không tiến triển khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p=0,006$  [89]. Mahdavi KN thấy rằng nhãn áp trung bình của nhóm có tiến triển ( $15,4 \pm 3,0\text{mmHg}$ ) cao hơn nhóm không tiến triển ( $14,5 \pm 3,2\text{mmHg}$ ) có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,008$  [40]. Nghiên cứu của Bengtsson B cho kết quả khác nhau của cả giá trị nhãn áp trung bình ban đầu, nhãn áp trung bình của quá trình theo dõi giữa hai nhóm có tiến triển và không tiến triển với  $p < 0,001$  [8].

Tuy nhiên, nhãn áp trung bình của hai nhóm có tiến triển và không tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi ở các thời điểm 6, 9, 12 và 15 tháng không có sự khác nhau, kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của Naka M và Louki I [28],[87].

Do đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như các nghiên cứu trên là những trường hợp đã được điều trị hạ nhãn áp nên có thể trong quá trình theo dõi nhãn áp trung bình hai nhóm có tiến triển và không tiến



triển không khác nhau hoặc nếu có khác thì cũng khác nhau ít, giá trị nhãn áp trung bình thường dưới 21mmHg.

#### **4.3.3.2. Nhãn áp ở nhóm không tiến triển**

Ở nhóm không có tiến triển, mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg luôn chiếm tỷ lệ cao nhất tại mọi thời điểm trong quá trình theo dõi. Theo khuyến cáo về nhãn áp đích của hội Glôcôm thế giới, nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg là mức nhãn áp đích của những trường hợp thuộc giai đoạn bệnh trung bình [9]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ giai đoạn bệnh sơ phát và trung bình chiếm tỷ lệ cao, cả hai giai đoạn này chiếm tới 64,5%, có thể với tỷ lệ cao của các giai đoạn bệnh sớm mà nhãn áp trong nhóm bệnh ổn định ở mức từ trên 15mmHg đến 18mmHg chiếm tỷ lệ cao.

Tỷ lệ mắt có nhãn áp > 21mmHg thuộc nhóm không tiến triển là 12/103. Mặc dù có 12 mắt có nhãn áp > 21mmHg, nhưng những trường hợp này bệnh vẫn ổn định, không có tổn hại tiến triển, có thể do những trường hợp này đã được phát hiện và thay đổi điều trị kịp thời để hạ thấp nhãn áp nên đảm bảo mức nhãn áp an toàn. Đồng thời, phần lớn những trường hợp này ở giai đoạn sơ phát (8/12 mắt), không có trường hợp nào ở giai đoạn trầm trọng nên nguy cơ tiến triển cũng thấp hơn.

Tỷ lệ các mức nhãn áp trong nghiên cứu của chúng tôi hầu như ít có sự thay đổi qua các thời điểm theo dõi, nhãn áp tăng cao nhất cũng chỉ lên tới 29mmHg. Điều này có thể do đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là những trường hợp glôcôm góc mở đã được điều trị, do đó phần lớn nhãn áp được duy trì, ít có thay đổi, kết quả này không những ở nhóm bệnh ổn định, không có tiến triển mà còn ở cả nhóm nghiên cứu.

Nhãn áp của nhóm không tiến triển chính là nhãn áp đích, nhãn áp mà ở mức đó bệnh ổn định không có tổn hại tiến triển.

**Bảng 4.5. Giá trị nhãn áp đích (đơn vị:mmHg)  
ở các giai đoạn của các nghiên cứu**

<b>Giai đoạn</b>	<b>Sơ phát</b>	<b>Trung bình</b>	<b>Tiến triển</b>	<b>Trầm trọng</b>
<b>WGA [9],[11]</b>	≤ 21	≤18	≤15	≤12
<b>AGIS [52]</b>	≤18	≤15	≤15	≤12
<b>EGS [57]</b>	≤ 18	≤15	≤15	≤12
<b>JGS [56]</b>	≤19	≤16	≤16	≤14
<b>N.T.H.Thanh</b> <b>V.T.Thái</b>	≤ 21	≤18	≤18	≤12

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh không tiến triển, xét giá trị nhãn áp cao nhất ở từng trường hợp, so sánh phân bố các mức nhãn áp cao nhất này ở mỗi giai đoạn, khi đó mức nhãn áp chiếm tỷ lệ cao nhất sẽ gần với giá trị nhãn áp đích. Kết quả cho thấy, ở giai đoạn sơ phát, nhãn áp đích dưới 21mmHg, ở giai đoạn trung bình và tiến triển, nhãn áp đích dưới 18mmHg, ở giai đoạn trầm trọng, nhãn áp đích dưới 15mmHg. Kết quả này phù hợp với khuyến cáo về nhãn áp đích ở các giai đoạn của hội Glôcôm thể giới [9],[11]. Tuy nhiên, so với nghiên cứu của AGIS, EGS, JGS, ở giai đoạn sơ phát, nhãn áp đích trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn, nhãn áp đích ở giai đoạn trầm trọng trong nghiên cứu của chúng tôi lại thấp hơn nghiên cứu của JGS [10],[52],[56],[57]. Mỗi nghiên cứu tùy thuộc

vào thời gian theo dõi, tiêu chuẩn đánh giá tiên triển mà đưa ra kết luận về các mức nhãn áp đích khác nhau, mặc dù vậy điểm giống nhau ở các nghiên cứu này là nhãn áp đích đều dưới 21mmHg và giảm đi từ 2 đến 3mmHg ở mỗi giai đoạn bệnh nặng hơn. Kết quả này phù hợp với kết luận về mối liên quan giữa giai đoạn bệnh với tiên triển bệnh đó giai đoạn bệnh muộn có nguy cơ tiên triển gấp 4,6 lần giai đoạn sớm, do đó nhãn áp đích càng phải hạ thấp ở giai đoạn bệnh nặng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, còn có một tỷ lệ nhỏ nhãn áp cao hơn mức nhãn áp khuyến cáo nhưng bệnh vẫn ổn định, kết quả này có thể được giải thích bằng hai lý do. Trước hết những trường hợp nhãn áp cao này đã được phát hiện và thay đổi điều trị kịp thời để nhãn áp hạ thấp, thứ hai là tiên triển bệnh cũng như giá trị nhãn áp đích mang tính riêng biệt cá thể, do sự thích nghi với các yếu tố gây tiên triển bệnh khác nhau ở từng cá thể.

#### ***4.3.3.3. Nhãn áp ở nhóm có tiên triển***

Xét tại thời điểm phát hiện tiên triển, không có trường hợp nào có nhãn áp cao trên 21mmHg, điều này chứng tỏ mỗi cá thể có đáp ứng với nhãn áp khác nhau, có trường hợp nhãn áp tăng cao nhưng bệnh vẫn không tiên triển, có trường hợp mặc dù nhãn áp đã ở mức khuyến cáo là nhãn áp đích nhưng bệnh vẫn tiên triển. Tuy nhiên, trong nhóm có tiên triển, có 6 trường hợp nhãn áp >21mmHg. Tất cả 6/6 trường hợp này đều có tiên triển được phát hiện sau thời điểm phát hiện tăng nhãn áp. Có thể chính những lần tăng nhãn áp mặc dù đã được phát hiện và thay đổi điều trị nhưng vẫn chưa đạt được giá trị nhãn áp đích và nhãn áp vẫn chính là yếu tố gây tiên triển bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những trường hợp có tiến triển được thay đổi điều trị nhằm hạ nhãn áp thấp hơn, kết quả cho thấy nhãn áp sau thay đổi điều trị thấp hơn trước có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ), đồng thời nhãn áp sau thay đổi điều trị tương đối ổn định vì không có sự khác biệt nhãn áp sau thay đổi điều trị giữa thời điểm 1 tháng và 2 tháng. Với kết quả này, trong nhóm có tiến triển không có trường hợp nào tiếp tục tiến triển nặng hơn sau thay đổi điều trị.

Từ những kết quả nêu trên cho thấy nhãn áp cần được theo dõi liên tục trong ngày (có thể dựa vào thiết bị theo dõi nhãn áp 24 giờ) sẽ giúp phát hiện kịp thời được thời điểm nhãn áp cao mà không phải đến lần tái khám định kỳ mới có thể phát hiện được, nhất là những trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn. Quan trọng hơn nữa là trong quy trình theo dõi bệnh nhân glôcôm, nếu chỉ dựa vào chỉ số đo nhãn áp hiện thời mà không đánh giá thị trường, đầu thị thần kinh thì nhiều trường hợp tiến triển sẽ bị bỏ sót.

Nhãn áp tăng cao là yếu tố nguy cơ ảnh hưởng nhiều nhất đến tiến triển bệnh, điều này đã được khẳng định ở nhiều nghiên cứu. Xác định được chỉ số nhãn áp mà ở đó bệnh ổn định chính là tìm ra tiêu chuẩn vàng trong bảo vệ đầu thị thần kinh, giúp hạn chế tiến triển bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng, ở nhóm có tiến triển, tất cả các trường hợp có nhãn áp trên 14mmHg, không có trường hợp nào nhãn áp từ dưới 14mmHg, kết quả này có thể đưa ra mức nhãn áp đích của nghiên cứu là từ dưới 14mmHg. Nghiên cứu của AGIS đưa ra tỷ lệ tiến triển bệnh ở mức nhãn áp trên 18mmHg cao hơn mức nhãn áp từ 14mmHg đến 18mmHg và ở mức nhãn áp dưới 14 mmHg thì hầu như không có tổn hại tiến triển [10]. Mức nhãn áp đích khuyến cáo của mỗi nghiên cứu đều mang tính tương đối, vì mỗi nghiên cứu có nhóm đối tượng khác nhau, hơn nữa, nhãn áp đích mang

tính cá thể, phải cân nhắc giá trị nhãn áp đích cho từng đối tượng cụ thể trong thực tế lâm sàng.

#### 4.3.3.4 . Liên quan dao động nhãn áp với tiến triển bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, dao động nhãn áp dài hạn được khẳng định là yếu tố nguy cơ gây tiến triển bệnh.

**Bảng 4.6. Liên quan của dao động nhãn áp dài hạn với tiến triển bệnh**

Các nghiên cứu	Năm	Dao động nhãn áp dài hạn trung bình $X \pm SD$ mmHg		P
		Có tiến triển	Không tiến triển	
<b>Mahdavi K N và CS [40]</b>	2004	4,0 $\pm$ 2,0	3,4 $\pm$ 1,3	<0,01
<b>Loukil I và CS [87]</b>	2013	4,43 $\pm$ 2,2	2,31 $\pm$ 1,2	<0,01
<b>N.T.H.Thanh V.T.Thái</b>	2014	6,2 $\pm$ 4,3	2,2 $\pm$ 1,8	< 0,01

Nghiên cứu của chúng tôi cũng như của Mahdavi KN và Loukil I đều cho kết quả là dao động nhãn áp dài hạn ở nhóm có tiến triển cao hơn nhóm không tiến triển có ý nghĩa thống kê [40],[87]. Trong nghiên cứu của chúng tôi dao động nhãn áp dài hạn ở ở nhóm dao động nhãn áp từ trên 3mmHg có nguy cơ gấp 9,4 lần nhóm có dao động nhãn áp dưới 3mmHg (OR =9,4; 95%CI: 2,8-30,9). Mức dao động nhãn áp dài hạn cao nhất gặp ở nhóm có tiến triển và có giá trị là 11mmHg.

AGIS theo dõi trong 6 năm thấy nhãn áp ở tất cả các lần khám đều dưới 18mmHg và không có dao động nhãn áp thì không có tiến triển, trong khi đó nhãn áp dưới 18mmHg nhưng có dao động nhãn áp thì vẫn có 50% nguy cơ tiến triển [10].

Dao động nhãn áp ngắn hạn trung bình sau thay đổi điều trị thấp hơn trước thay đổi điều trị có ý nghĩa thống kê, đồng thời tỷ lệ mức dao động nhãn áp trên 3mmHg cũng thấp hơn so với trước điều trị, điều này chứng tỏ thay đổi điều trị có hiệu quả không những về chỉ số đo nhãn áp mà còn hạn chế dao động nhãn áp trong ngày. Thực tế trong nghiên cứu của chúng tôi, sau thay đổi điều trị, không có trường hợp nào có tiến triển thêm, điều này có thể do nhãn áp đã đạt được giá trị nhãn áp đích, đồng thời giảm được dao động nhãn áp trong ngày.

Nhóm nghiên cứu của CIGTS thấy dao động nhãn áp ngắn hạn có ảnh hưởng đến tiến triển bệnh [90]. Tuy nhiên, Bengtsson B và nhóm nghiên cứu của EMGT theo dõi tiến triển dựa trên tiêu chuẩn của EMGT thấy rằng dao động nhãn áp ngắn hạn không ảnh hưởng đến tiến triển bệnh [8]. Mặc dù kết luận về ảnh hưởng của dao động nhãn áp ngắn hạn khác nhau ở các nghiên cứu, nhưng rõ ràng rằng duy trì nhãn áp ổn định trong ngày giúp hạn chế tác động của nhãn áp lên đầu thị thần kinh, giảm nguy cơ tiến triển bệnh.

Nhãn áp trong ngày được khuyến cáo đo ở 4 thời điểm trong thực hành lâm sàng, nhưng thực tế dao động nhãn áp có thể xảy ra bất kỳ thời điểm nào trong 24 giờ, chính những lần nhãn áp tăng cao trong ngày mà không được phát hiện là nguy cơ gây tiến triển bệnh. Do đó việc theo dõi dao động nhãn áp trong ngày cần là thao tác thường quy trong theo dõi tác

dụng hạ nhãn áp sau điều trị cũng như trong theo dõi tiến triển bệnh glôcôm.

#### **4.3.4. Liên quan quá trình điều trị với tiến triển bệnh**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tiến triển trong nhóm điều trị phẫu thuật là 29,6% cao hơn nhóm điều trị thuốc (10,6%). Nguy cơ tiến triển ở nhóm phẫu thuật cao gấp 3,5 lần nhóm điều trị thuốc (OR=3,5, 95%CI: 1,2-10,2). Kết quả này có thể do nhóm điều trị phẫu thuật chủ yếu bệnh đã ở giai đoạn muộn, nhãn áp đã không điều chỉnh với thuốc, do đó những trường hợp này đã có những thời điểm nhãn áp tăng cao, không đáp ứng với thuốc hạ nhãn áp. Chính những lý do trên mà những trường hợp điều trị phẫu thuật có nguy cơ tiến triển cao hơn nhóm dùng thuốc.

Nghiên cứu của Musch DC cho kết quả là tỷ lệ tiến triển không khác nhau ở hai nhóm điều trị thuốc và phẫu thuật, kết quả này có thể do trong nghiên cứu, Musch DC đã so sánh nguy cơ của hai nhóm dùng thuốc và phẫu thuật ở riêng giai đoạn sớm và muộn, ở giai đoạn sớm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,7205$ , ở giai đoạn muộn sự khác biệt với  $p=0,0970$  [26].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tiến triển ở nhóm dùng 1 thuốc và từ 2 thuốc trở lên khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Kết quả trên có thể do dùng 1 hay nhiều thuốc đều nhằm mục đích hạ nhãn áp xuống mức an toàn, tùy thuộc vào từng trường hợp đáp ứng với thuốc khác nhau, có trường hợp điều trị 1 thuốc hạ nhãn áp đã đảm bảo đạt được nhãn áp đích, tuy nhiên có trường hợp điều trị 3 hoặc 4 loại thuốc hạ nhãn áp nhưng vẫn chưa đạt được nhãn áp đích, chính vì vậy mà số loại thuốc hạ nhãn áp điều trị hạ nhãn áp không ảnh hưởng đến tiến triển bệnh. Tuy nhiên, Loukil I thấy rằng nhóm dùng từ trên 2 loại thuốc hạ nhãn áp có nguy

cơ tiến triển gấp 3 lần nhóm dùng 1 thuốc (OR= 3, p=0,003), kết quả này có thể do nhóm dùng 2 thuốc ở giai đoạn muộn hơn và cũng đã có thời điểm nhãn áp tăng cao sau điều trị, những yếu tố này góp phần thúc đẩy tiến triển bệnh [87].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian điều trị của hai nhóm có tiến triển và không tiến triển. Mặc dù vậy nhưng trong nhóm có tiến triển, tỷ lệ nhóm có thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến khi có tiến triển trên 5 năm là cao nhất (61,1%). Thời gian điều trị càng dài, nguy cơ tiến triển bệnh càng tăng lên, điều này đã được nhiều nghiên cứu chứng minh [30],[36]. Nghiên cứu của Musch DC tìm thấy mối liên quan rõ rệt giữa thời gian điều trị và tiến triển bệnh với  $p < 0,0001$ , cứ tăng thêm 1 năm điều trị tính từ khi phát hiện bệnh, thì nguy cơ tiến triển tăng gấp 1,2 lần (OR=1,2; 95%CI: 1,15-1,25) [26]. Trong tương lai, với thời gian theo dõi dài hơn chúng tôi có thể sẽ tìm thấy mối liên quan của thời gian điều trị với tiến triển bệnh.



## KẾT LUẬN

Qua đánh giá tiến triển bệnh glôcôm bằng phần mềm phân tích tiến triển GPA và tiêu chuẩn NTGS trên 121 mắt của 67 bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát được điều trị tại khoa Glôcôm, bệnh viện Mắt Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

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

- Mặc dù tất cả các trường hợp đều được điều trị hạ nhãn áp từ dưới 21mmHg nhưng vẫn phát hiện được 18/121 mắt (14,9%) có tổn hại tiến triển. Trong đó, tỷ lệ phát hiện tiến triển bằng phần mềm GPA là 11/18 mắt, bằng tiêu chuẩn NTGS là 7/18 mắt.

- Trong 18 mắt tiến triển:

+ Có 5/18 mắt tiến triển chuyển sang giai đoạn bệnh nặng hơn, trong đó, 3 trường hợp chuyển từ giai đoạn tiến triển sang giai đoạn trầm trọng, 2 trường hợp chuyển từ giai đoạn trung bình sang giai đoạn tiến triển. Tốc độ tiến triển nhanh nhất trong 5 mắt này là -81,5%/năm và cũng là tốc độ tiến triển cao nhất trong cả nhóm tiến triển.

+ Những mắt có tốc độ tiến triển ở mức nhanh chiếm tỷ lệ 16,7%.

+ Tỷ lệ phát hiện tổn hại tiến triển ở nửa thị trường dưới là cao nhất, chiếm 44,4%.

+ Có 6/18 mắt có tiến triển kèm theo có tăng nhãn áp trên 21mmHg. 12/18 mắt còn lại có tiến triển mặc dù nhãn áp được duy trì dưới 21mmHg trong suốt quá trình theo dõi.

- Mối tương quan giữa tổn hại thị trường và lớp sợi thần kinh khá chặt chẽ với hệ số tương quan của chỉ số MD và VFi với độ dày lớp sợi thần kinh bằng nhau ( $R=0,8$ ).

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

- Nhóm giai đoạn bệnh muộn (giai đoạn tiên triển và trầm trọng) có nguy cơ tiên triển gấp 4,6 lần nhóm giai đoạn bệnh sớm (giai đoạn sơ phát và trung bình), (**OR= 4,6**; 95% CI: 1,6-13,5).

- Tồn tại ban đầu của các chỉ số MD, VFi, độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai có liên quan với tiên triển bệnh. Giá trị MD, VFi và độ dày lớp sợi thần kinh trung bình ở nhóm có tiên triển thấp hơn nhóm không tiên triển có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

- Trong nhóm không tiên triển, mức nhãn áp từ trên 15mmHg đến 18mmHg luôn chiếm tỷ lệ cao nhất tại các thời điểm. Nhãn áp dưới 14mmHg là mức nhãn áp an toàn cho cả nhóm đối tượng nghiên cứu.

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

## HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP

1. Tiếp tục đánh giá tiến triển bệnh glôcôm với thời gian theo dõi dài hơn để có thể có thêm những kết luận về tiến triển bệnh cũng như dự đoán về tốc độ tiến triển bệnh, đồng thời phát hiện thêm các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến tiến triển bệnh.

2. Nghiên cứu tìm hiểu mối tương quan giữa tổn hại tiến triển của cấu trúc (lớp sợi thần kinh quanh gai) và chức năng (thị trường).

## ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Qua đánh giá tiến triển bệnh glôcôm bằng phần mềm phân tích tiến triển GPA và tiêu chuẩn NTGS, kết quả nghiên cứu cho thấy mặc dù đã được điều trị nhưng vẫn có 18/121 (14,9%) các trường hợp bệnh tiến triển, trong đó có 5 mắt tiến triển chuyển sang giai đoạn bệnh nặng hơn. Luận án đã chứng minh được vai trò của đánh giá tiến triển bệnh glôcôm trong việc phát hiện sớm tổn hại tiến triển cũng như tiên lượng được mức độ tiến triển dựa vào tốc độ tiến triển bệnh. Từ kết quả này, người thầy thuốc sẽ có những định hướng sớm trong điều trị để kịp thời ngăn chặn tiến triển bệnh, bảo tồn chức năng thị giác cho bệnh nhân.

2. Luận án đã chứng minh được mối liên quan rõ ràng của tiến triển bệnh với các yếu tố nguy cơ như giai đoạn bệnh (giai đoạn muộn có nguy cơ tiến triển gấp 4,6 lần giai đoạn sớm), nhãn áp (nhãn áp < 14mmHg là mức an toàn cho cả nhóm đối tượng nghiên cứu). Từ đó, việc xác định được mức nhãn áp an toàn trong quá trình điều trị là vô cùng quan trọng giúp hạn chế tiến triển bệnh, đồng thời thái độ điều trị tích cực cần phải đặt ra ở những giai đoạn bệnh muộn.

# **DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ CÔNG BỐ**

## **LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU**

1. Nguyễn Thị Hà Thanh, Đào Thị Lâm Hương (2012). Đánh giá tổn thương thị trường của bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát bằng thị trường kế tự động bước sóng ngắn. *Tạp chí Y học thực hành*, 5 (821), tr. 134-135.
2. Nguyễn Thị Hà Thanh (2014). Comparison of treated mean intraocular pressure in stable glaucoma with different severity in Vietnam. *Journal of Current Glaucoma Practice*, Volume 8, Issue 1, Page No 7-9.
3. Nguyễn Thị Hà Thanh, Vũ Thị Thái (2014). Ứng dụng phần mềm GPA (Glaucoma Progression Analysis) trong đánh giá tiến triển bệnh glôcôm. *Tạp chí Y học thực hành*, 10 (937), tr. 16-18.
4. Nguyễn Thị Hà Thanh, Vũ Thị Thái (2014). Xác định chỉ số nhãn áp đích dựa trên đánh giá tiến triển bệnh glôcôm bằng phần mềm GPA (Glaucoma Progression Analysis). *Tạp chí Y học thực hành*, 10 (938), tr. 16-19.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Giangiacoimo A, Coleman AL (2009). The epidemiology of Glaucoma. *Glaucoma*, Springer, Hardcover, 22-26.
2. Đỗ Như Hôn (2011). Đại cương glôcôm. *Nhãn khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2, 234-235.
3. Paul J, G Ernest, Herry J (2012). The evidence base to select a method for assessing glaucomatous visual field progression. *Acta Ophthalmologica*, 90, 101-108.
4. Budenz DL, Tanna, Noeker (2008). Better Glaucoma Progression Tracking – New technology boosts objectivity in assessing glaucoma progression. *Ophthalmology Management*, 3, 136- 142.
5. Budenz DL (2009). Identify progression with visual field in past and present. *Ophthalmology management*, 6, 125- 9.
6. Tanna AP, Budenz DL, Bandi J (2012). Glaucoma Progression Analysis software compare with expert consensus opinion in the detection of visual field progression in glaucoma. *Ophthalmology*, 119(3), 468-73.
7. Arnalich MF, Casas LP, Negrete FJ (2009). Performance of glaucoma progression analysis software in a glaucoma population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247(3), 391-397.
8. Bengtsson B, Leske MC, Hyman L, Heijl A (2007). Fluctuation of intraocular pressure and glaucoma progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*, 114(2), 205-209.
9. World Glaucoma Association (2009). Consensus on definition of success. *Guidelines on Design and Reporting of Glaucoma Surgical Trial*, Kugler, Amsterdam, 15-24.

10. The AGIS Investigators (2000). The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS-7): The relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. *Am J Ophthalmol*, 130, 429-40.
11. Jampel H (2007). Target IOP in clinical practice. Intraocular pressure. *Consensus series 4*, WGA, 121-5.
12. Rossetti L (2010). Treatment strategies to help prevent progression. *Glaucoma Now*, 2, 8-10.
13. Morgan W, Goldberg I, Crowston J (2009). Risk factor. *Systematic Literature Review on the detection, Diagnosis, Management and Prevention of Glaucoma*, Centre for Allied Health Evidence University of South Australia, 84-98.
14. Choplin NT, Lundy DC (2007). Evidence based assessment of risk in glaucoma progression. *Atlas of Glaucoma*, Second Edition, Informa Healthcare, London, 5-7.
15. Sharma BD (2003). Disc-cup asymmetry in normal and chronic simple glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 30, 133-134.
16. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette, Anderson DR (2010). Linking structure and function in glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*, 29, 249-271.
17. Budde WM, Jonas J.B (2004). Enlargement of parapapillary atrophy in follow up of chronic OAG. *Am.J. Ophthalmol*, 137(4), 646-654.
18. Susanna RJ, Vessani RM (2009). Staging glaucoma patient: Why and How?. *Open ophthalmol*, 3, 59-64.
19. Christopher KL, Cheung CY, Weinreb RN (2010). Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness progression in glaucoma: a study on OCT guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 51(1), 217-222.

20. Christopher KL, Weinreb RN, Lai G (2012). Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: patterns of retinal nerve fiber layer progression. *Ophthalmology*, 119(9), 1858-66
21. Lee M, Yang H, Kim J (2013). Comparison of event based method using optical coherence tomography and automated perimetry to detect the progression of glaucoma in patients with open angle glaucoma. *Ophthalmology*, 229(22), 106-112.
22. Donald CH, Kardon RH (2007). A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Progress in Retinal and Eye Research*, 26, 688-710.
23. Jung HN, Kyung RS, Seunghee B (2012). Detection of Glaucoma progression by assessment of segmented macular thickness data obtained using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Visual Science*, 53(7), 3817- 24.
24. Lee KS, Lee JR, Na JH (2013). Usefulness of macular thickness derived from spectral domain optical coherence tomography in the detection of glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Visual Science* , 54(3), 1941-1949.
25. Budenz DL, Chang (2008). Clinical trial definitions of progression. *International ophthalmology clinics*, 48(4), 13-28.
26. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR (2009). Visual field progression in Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology*, 116(2), 200-207.
27. Mahdavi K N, Hoffman D, Gaasterland D et al (2004). Prediction of visual field progression in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Visual Science*, 45, 489-493.



28. Naka M, Kanamori A, Tatsumi Y (2009). Comparison of mean deviation with AGIS and CIGTS score in association with structural parameters in glaucomatous eyes. *J Glaucoma*, 18, 379-384
29. Eija V, Johnson CA, Chauhan BC (2003). Comparison of different method for detecting glaucomatous visual field progression. *Invest Ophthalmol Visual Science* , 44(9), 3873-3879.
30. Heijl A, Bengtsson B, Chauhan BC, et al (2008). A comparison of Visual field progression criteria of 3 major glaucoma trial in Early Manifest Glaucoma Trial patients. *American Academy of Ophthalmology*, 115, 1557-1565.
31. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B(2003). Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmologica Scand*, 81, 286-293.
32. Artes PH, Nicolela MT, LeblancRP (2005). Visual field progression in glaucoma: total versus pattern deviation analysis. *Invest Ophthalmol Visual Science* 46(12), 4600-6.
33. Cho JW, Sung KR ( 2012). Progression detection in defferent stages of glaucoma mean deviation versus visual field index. *Japaness Journal Ophthalmology*, 56(2), 128-33.
34. Benqtsson B, Heij LA (2008). A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *American Journal Ophthalmol*, 145(2), 343-353.
35. Casas L, Rebolleda G, Arnalich Montiel F (2009). Visual field index rate and event based glaucoma progression analysis: comparison in a glaucoma population. *British Journal Ophthalmol*, 93(12), 1576-9.
36. Anton A, Pazos M, Martin B, Navero JM (2013). Glaucoma progression detection: agreement, sensitivity, and specificity of expert visual field evaluation, even analysis and trend analysis. *Eur J Immunol*, 43(3), 187-195.

37. Tanna AP, Budenz DL, Bandi J (2012). Glaucoma Progression Analysis software compare with expert consensus opinion in the detection of visual field progression in glaucoma. *Ophthalmology*, 119(3), 468-73.
38. Benqtsson B, Heij LA (2008). A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *American Journal Ophthalmol*, 145(2), 343-353.
39. Moraes CG, Sehi M, Greenfield DS (2012). A validated risk calculator to assess risk and rate of visual field progression in treated glaucoma patients. *Invest Ophthalmology & Visual Science*, 53(6), 2702-8.
40. Mahdavi KN, Hoffman D, Coleman AL (2004). Predictive factor for Glaucomatous visual field progression in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *American Academy of Ophthalmology*, 111, 1627-1635.
41. Mitra S, Xinbo Z, David S (2013). Retinal nerve fiber layer atrophy is associated with visual field loss over time in glaucoma suspect and glaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*, 155(1), 73-82.
42. Heijl A, Buchholz P, Norrgren G (2013). Rate of visual field progression in clinical glaucoma care. *Acta Ophthalmol*, 91, 406-412.
43. Rao HL, Kumbar T, Kumar AU (2013). Agreement between event-based and trend-based glaucoma progression analyses. *Eye*, 27, 803-808.
44. Christian W, Govert PH, Nomdo MJ (2009). Glaucoma monitoring in a Clinical setting Glaucoma Progression Analysis vs Nonparametric progression analysis in the Groningen Longitudinal Glaucoma study. *Arch Ophthalmol*, 127(3), 270-274.

45. Sihota R, Gupta V, Agarwal H (2004). Long-term evaluate of trabeculectomy in POAG and PACG in an Asian population. *Clinical Experiment Ophthalmol*, 32(1), 23-28.
46. Parikh S, Parikh R(2010). IOP and target IOP. *Journal of Current Glaucoma Practice*, 4(1), 37-43.
47. AGIS investigator (2002). The AGIS: baseline risk factor for sustained loss of visual field and visual acuity in patients with advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 134(4), 499-512.
48. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B (2002). Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*, 120(10), 1268-1279.
49. Kass MA, Heuer DK, Miller JP (2002). The Ocular Hypertension Study: randomized trial determines that topical ocular hypertensive medication delays or prevents the onset of primary open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 120(6), 701-713.
50. Leske M.C, Heijl A, Bengtsson B, EMGT group (2007). Predictors for long-term progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology*, 114, 1965-72.
51. Morel DM (2008). Currents on target intraocular pressure and intraocular pressure fluctuations in glaucoma management. *Bull.Soc. belge Ophthalmol*, 308, 35-43.
52. Stone L (2009). How IOP sets the tone for glaucoma therapy. *Ophthalmology management*, 2, 67-86.
53. Shibal B, Paruj I (2012). The need to maintain intraocular pressure over 24 hours. *J current Glaucoma practice*, 6(3), 120-123.

54. Realini T, Weinreb RN (2010). Diurnal intraocular pressure patterns are not repeatable in short-term in healthy individuals. *Ophthalmology*,117, 1700-04.
55. Realini T, Weinreb RN (2011). Short-term repeatability of diurnal intraocular pressure patterns in glaucomatous individuals. *Ophthalmology*,118, 47-51.
56. Haruki Abe, Yasuaki K, Motohiro S, et al (2006). Treatment of primary open angle glaucoma: Target IOP. *Guideline for Glaucoma-JGS*, 2 edition, Japan Glaucoma Society, Tokyo, 1, 8-9.
57. Weinreb RN, Yoshiaki K, Gunther K (2008). Glaucoma in the 21<sup>th</sup> Century. *European Glaucoma Society, Dogma*, 67-69.
58. Jampel H (1997). Target IOP in Glaucoma therapy. *Journal Glaucoma*, 6,133-8.
59. Zeyen T (1999). Target pressure in glaucoma. *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 274, 61-5.
60. Pakish RS, Shefari RD, Shoba Na (2008). Practical approach to medical management of glaucoma. *Indian J Ophthalmol*, 56(3), 223-230.
61. Aquino MV (2004). Suggested formula for setting target intraocular pressure. *Asian J Ophthalmol*, 6(1), 2-6.
62. Paul N, John R (2010). Glaucoma risk factor. *The Glaucoma Book: A practical, Evidence- based Approach to patient Care*. Springer, New York, 44-45.
63. Leske MC, Heijl A, Bengtsson B, Early Manifest Glaucoma Trial Group (2003). Factors for glaucoma progression and effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*, 121,48-56
64. Weinreb RN, Garway-Health DF, Medeiros FA (2011). Progression of Glaucoma. *World Glaucoma Association Consensus*, Kugler, Amsterdam, 22-26.

65. Friedman DS, Nordstrom B, Quigley HA (2005). Glaucoma management among individual enrolled in a single comprehensive insurance plan. *Ophthalmology*, 112, 1500-1504.
66. Kersey T, Clement CI (2013). New trends in glaucoma risk, diagnosis and management. *Indian J Med Res*, 137, 659-688
67. Mitra S (2005). The New pressure for Glaucoma Specialist: Ocular Perfusion Arrives. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 46(2), 561-567.
68. Memarzadeh (2010). Correlation between both high and low systemic blood pressure and the prevalence of OAG. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 51, 2872-2877.
69. Robert DF, Albert SK (2009) Risk assessment as an Emerging Tool for Glaucoma Care. *Review of Optometry*, 21-24
70. Chauhan BC, Garway H, Goni FJ (2008). Practical recommendation for measuring rate of visual field change in glaucoma. *British Journal Ophthalmol*, 92, 569-573.
71. Mills RP, Budenz DL, Lee PP (2006). Categorizing the stage of glaucoma from prediagnosis to end stage disease. *Am J ophthalmol*, 141, 24-30.
72. Lee JM, Caprioli J, Mahdavi KN, et al (2014). Baseline Prognostic Factors Predict Rapid Visual Field Deterioration in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55, 2228-2236.
73. Quigley HA (2006), "The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020" *BJO ophthalmol.com*.
74. Jukka N, Jens P, Eleni P, et al (2009). Specification of progression in glaucomatous visual field loss, applying locally condensed stimulus arrangements. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 247, 1659-1669.

75. Grewal DS, Sehi M, Paauw JD, et al (2011). Detection of Progressive Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Loss With Optical Coherence Tomography Using 4 Criteria for Functional Progression. *J Glaucoma*, 3, 120-129.
76. Tafreshi A, Sample PA, Liebman JM, et al (2008). Visual Function-Specific Perimetry to Identify Glaucomatous Visual Loss Using Three Different Definitions of Visual Field Abnormality. *Invest Ophthalmol Visual Science*, 50(3), 1234-1240.
77. Clement CI, Bhartiya S, Shaarawy T (2014). New perspectives on target intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*, 59 (6), 615-8.
78. Fogagnolo P, Orzalesi N, Centofanti M (2013). Short and long term phasing of intraocular pressure in stable and progressive glaucoma. *Ophthalmology*, 230(2), 87-92.
79. Caprioli J, Mock D, Bittrian E, et al (2011). A Method to Measure and Predict Rates of Regional Visual Field Decay in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52, 4765-4773.
80. Burr J, Azuara BA, Avenell A (2012). Medical versus surgical interventions for open angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*, 9, 4399- 4462.
81. Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG (2008). Canadian Glaucoma Study: 2 risk factor for the progression of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*, 126(8), 1030-6.
82. Alison KU, Wollstein G, Hiroshi I (2012). Evaluating Objective and Subjective Quantitative Parameters at the initial visit to predict Future Glaucomatous visual field progression. *Ophthalmic Surg Laser Imaging*, 43(5), 416-424.

83. Fukuchi T, Yoshino T, Sawada H, et al (2010). Progression rate of total and upper and lower visual field defects in OAG progression. *Clin ophthalmol*, 4, 1315-1323.
84. Gardiner SK, Johnson CA, Demitrel S(2012). Factor predicting the rate of functional progression in early and suspected glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 53(7), 3598- 3602.
85. Leske MC, Heijl A, Bengtsson B,Early Manifest Glaucoma Trial Group (2003). Factors for glaucoma progression and effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol*, 121,48-56
86. Tezel G, Siegmund KD, Trinkaus K, et al (2001). Clinical factor associated with progression of glaucomatous optic disc damage in treated patients. *Arch Ophthalmol*, 119, 813-818.
87. Loukil I, Korchene N, Hachicha F, et al (2013).Ocular risk factors for progression of primary open angle glaucoma in Tunisian population. *J Fr Ophtalmol*, 36(4), 324-330.
88. Wesselink C, Marcus MW, Jansonius NM (2012). Risk factor for visual field progression in the Groningen longitudinal glaucoma study: a comparison of different statistical approaches. *J Glaucoma*, 21(9), 579-585.
89. Caprioli J, Coleman AL (2008). Intraocular pressure fluctuation a risk factor for visual field progression at low intraocular pressure in the Advanced Glaucoma Intervention Study. *Ophthalmology*, 115(7), 1123-1129.
90. Musch DC, Gillepsie BW, Licher PR, et al (2011). Intraocular pressure control and long- term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology*, 118(9), 1766-1773.

## PHIẾU THEO DÕI BỆNH NHÂN

### Hành chính

Họ và

tên..... Tuổi:..... Giới:.....

Nghề nghiệp:..... Địa

chỉ.....

Số phiếu theo dõi..... Ngày vào viện

(khám):.....

### 1. Tiền sử phẫu thuật

	Lần 1		Lần 2		Lần 3		Lần 4	
	MP	MT	MP	MT	MP	MT	MP	MT
Nơi PT								
Thời gian PT								
Loại PT								

### 2. Thị lực

Thời điểm	Lần 1	03 tháng	06 tháng	09 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
Thị lực							
Kính lỗ							
Kính							

### 3. Nhãn áp

Thời điểm	Lần 1	03 tháng	06 tháng	09 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
NA							
NA sau ĐT bổ sung							
Dao động NA trước/sau ĐT bổ sung							



#### 4. Thị trường

Thời điểm	Lần 1	03 tháng	06 tháng	09 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
MD (dB)							
PSD							
VFI							
Vị trí, số điểm tổn hại							
Tiến triển (GPA/ NTGS)							
Tốc độ tiến triển							

#### 5. Tỷ số C/D

Thời điểm	Lần 1	03 tháng	06 tháng	09 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
C/D							

#### 6. Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai

Thời điểm	Lần 1	03 tháng	06 tháng	09 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
Trung bình							
Góc trên							
Góc dưới							
Góc trong							
Góc ngoài							



**- Đa trị liệu**

	Lần 1		03 tháng		06 tháng		09 tháng		12 tháng		15 tháng		18 tháng	
	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T	P	T
Trav+ Timo														
Trap + Azop														
Trav + Alpha														
Timo + Azop														
Timo + Alpha														
Duo + Azop														
Duo + Alpha														
Comigan + Azop														
Duo+ Az+ Alp														

**- Điều trị bổ sung**

Điều trị bổ sung	Lần 1	03 tháng	06 tháng	09 tháng	12 tháng	15 tháng	18 tháng
Có							
Không							

- Phác đồ điều trị bổ sung: Ghi cụ thể
  - Thêm thuốc
  - Thay thuốc
  - Phẫu thuật