

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



ĐOÀN KIM THÀNH

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ GLÔCÔM GIẢ TRÓC BAO
BẰNG TẠO HÌNH VÙNG BÈ LASER CHỌN LỌC**

Chuyên ngành: Nhân khoa

Mã số: 62720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học :

- 1. PGS.TS. LÊ MINH TUẤN**
- 2. TS. TRẦN KẾ TỔ**

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu và kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ một công trình nào khác. Nếu có gì sai sót, tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

Đoàn Kim Thành

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
MỤC LỤC.....	ii
DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH – VIỆT	iv
DANH MỤC BẢNG.....	v
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	vii
DANH MỤC HÌNH	viii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....	4
1.1. Glôcôm giả tróc bao	4
1.2. Thuốc hạ nhãn áp Tafluprost.....	18
1.3. Tạo hình vùng bè bằng laser.....	23
1.4. Tình hình nghiên cứu trên thế giới và trong nước.....	32
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	35
2.1. Thiết kế nghiên cứu	35
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	35
2.3. Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu	38
2.4. Quy trình nghiên cứu.....	40
2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc	44
2.6. Phương pháp phân tích dữ liệu.....	49
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu	50
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	51
3.1. Đặc điểm bệnh nhân glôcôm giả tróc bao	51

3.2. Hiệu quả hạ nhãn áp theo thời gian của 2 phương pháp	58
3.3. Tác dụng ngoại ý và biến chứng của 2 phương pháp	72
3.4. Kết quả của những trường hợp điều trị bổ sung ở 2 nhóm	74
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	75
4.1. Bàn luận về đặc điểm bệnh nhân glôcôm giả trúc bao	76
4.2. Bàn luận về hiệu quả hạ nhãn áp theo thời gian của 2 phương pháp	81
4.3. Bàn luận về tác dụng ngoại ý và biến chứng của 2 phương pháp	96
KẾT LUẬN	101
KIẾN NGHỊ	103
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ALT	Argon laser trabeculoplasty	Tạo hình vùng bè laser argon
C/D	Cup Disc Ratio	Tỷ lệ C/D
MD	Mean deviation	Độ lệch chuẩn
POAG	Primary open angle glaucoma	Glôcôm góc mở nguyên phát
PSD	Pattern standard deviation	Độ lệch chuẩn từng phần
RNFL	Retinal nerve fiber layer	Lớp sợi thần kinh võng mạc
SLT	Selective laser trabeculoplasty	Tạo hình vùng bè laser chọn lọc
THVBLA		Tạo hình vùng bè laser argon
THVBLCL		Tạo hình vùng bè laser chọn lọc

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân glôcôm giả trúc bao trong nghiên cứu.....	52
Bảng 3.2: So sánh nhãn áp trung bình của các ca thành công tại các thời điểm theo dõi.....	59
Bảng 3.3: So sánh mức giảm nhãn áp tại các thời điểm điều trị.....	60
Bảng 3.4: Tỷ lệ phần trăm giảm nhãn áp so với trước khi điều trị.....	61
Bảng 3.5: So sánh tỷ lệ phần trăm các mức hạ nhãn áp giữa hai nhóm	62
Bảng 3.6: So sánh tỷ lệ thành công giữa hai nhóm tại các thời điểm.....	62
Bảng 3.7: So sánh tỷ lệ thành công ở nhóm THVBLCL giữa các giai đoạn glôcôm.....	64
Bảng 3.8: So sánh mức độ lắng đọng sắc tố trong góc tiền phòng giữa nhóm thành công và thất bại trong nhóm điều trị THVBLCL.....	65
Bảng 3.9: So sánh thị lực logMar trung bình trước và sau điều trị.....	66
Bảng 3.10: So sánh tỷ lệ giảm thị lực và mức giảm thị lực giữa hai nhóm.....	68
Bảng 3.11: Sự thay đổi tỉ số C/D và độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai (RNFL) trước và sau điều trị giữa hai nhóm.	69
Bảng 3.12: So sánh sự thay đổi giá trị MD trung bình trước và sau điều trị giữa hai nhóm.....	70
Bảng 3.13: So sánh giá trị PSD trung bình trước và sau điều trị giữa hai nhóm	71
Bảng 3.14: Tỷ lệ biến chứng xảy ra trong mỗi nhóm	72
Bảng 3.15: Kết quả hạ nhãn áp sau điều trị bổ sung.....	74
Bảng 4.1: Đối chiếu tuổi trung bình của bệnh nhân giữa các nghiên cứu	76
Bảng 4.2: Đối chiếu tỷ lệ giới tính giữa các nghiên cứu	77

Bảng 4.3: Đối chiếu mức hạ nhãn áp, phần trăm hạ nhãn áp và tỉ lệ thành công của nhóm THVBLCL với các nghiên cứu khác	83
Bảng 4.4: Đối chiếu xác suất thành công tích lũy trong nhóm THVBLCL giữa các nghiên cứu.....	90
Bảng 4.5: So sánh tỉ lệ cơn tăng nhãn áp sau THVBLCL giữa các nghiên cứu	97

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Sự phân bố tuổi của bệnh nhân trong hai nhóm nghiên cứu	53
Biểu đồ 3.2: Phân bố giới tính giữa hai nhóm trong nghiên cứu	54
Biểu đồ 3.3: So sánh nhãn áp trung bình giữa hai nhóm trong nghiên cứu....	55
Biểu đồ 3.4: So sánh giá trị MD trung bình ban đầu giữa hai nhóm trong nghiên cứu	57
Biểu đồ 3.5: So sánh nhãn áp trung bình của các trường hợp thành công giữa hai nhóm tại các thời điểm.	58
Biểu đồ 3.6: Biểu đồ Kaplan Meier so sánh xác suất thành công tích lũy theo giới gian giữa hai nhóm	64
Biểu đồ 3.7: So sánh thị lực ban đầu và sau 12 tháng ở nhóm THVBLCL....	67
Biểu đồ 3.8: So sánh thị lực ban đầu và sau 12 tháng ở nhóm Tafluprost.	68

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Dây chằng Zinn vùng thể mi và xích đạo thể thủy tinh với kính hiển vi điện tử.	8
Hình 1.2: Sự thay đổi cấu trúc mạch máu mống mắt.....	10
Hình 1.3: Chất giả trúc bao ở bao trước thể thủy tinh	13
Hình 1.4: Chất giả trúc bao lắng đọng và làm phá hủy dây chằng Zinn	14
Hình 1.5: Sự lắng đọng sắc tố ở góc tiền phòng	15
Hình 1.6: Cấu tạo hóa học của các thuốc thuộc nhóm prostaglandin.....	19
Hình 1.7: Hình ảnh trên kính sinh hiển vi điện tử.	28
Hình 2.1: Máy Ellex Tango THVBLCL/YAG laser.....	39
Hình 2.2: Kính Latina THVBLCL gonio laser	39
Hình 2.3: (A) Kỹ thuật thực hiện THVBLCL; (B) Tiêu THVBLCL định vị trên vùng bè	42

ĐẶT VẤN ĐỀ

Glôcôm là bệnh lý của thị thần kinh tiến triển gây tổn hại không hồi phục đối với thị thần kinh và tế bào hạch võng mạc [139]. Cho đến bây giờ hạ nhãn áp là yếu tố nguy cơ quan trọng và các phương pháp điều trị đều tập trung vào hạ nhãn áp. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, glôcôm là nguyên nhân gây mù thứ hai trên thế giới, chiếm tỷ lệ 8% [97]. Tại Việt Nam, theo điều tra dịch tễ tại 16 tỉnh thành về tình hình mù lòa có thể phòng tránh được có 24.800 người bị mù cả hai mắt do glôcôm [2].

Trong các loại glôcôm thứ phát, glôcôm giả tróc bao là dạng glôcôm góc mở thường gặp với tỉ lệ mắc tăng dần theo tuổi [131]. Bệnh lý glôcôm giả tróc bao đặc trưng bởi tình trạng đáp ứng kém với điều trị thuốc hạ nhãn áp và quá trình tổn thương thần kinh thị tiến triển nhanh, trong khi đó việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật cũng gây nhiều khó khăn cho bác sĩ do nguy cơ cao xảy ra biến chứng trong phẫu thuật. Từ những khó khăn đó, nhiều phương pháp điều trị đã được áp dụng cho bệnh nhân glôcôm giả tróc bao nhằm giúp bệnh nhân kiểm soát tốt nhãn áp và ngăn chặn sự tổn thương tiến triển của lớp tế bào hạch thần kinh.

Như điều trị glôcôm góc mở nguyên phát, phương pháp điều trị đầu tay cho bệnh nhân glôcôm giả tróc bao vẫn là thuốc nhỏ hạ nhãn áp nhóm prostaglandin [19], với các ưu điểm như số lần sử dụng ít nhưng vẫn đảm bảo được hiệu quả hạ nhãn áp, đặc biệt Tafluporst 0,0015% với chất bảo quản (BAK 0,001%) có ưu điểm hơn các thuốc hạ áp khác cùng nhóm prostaglandin với tác dụng gây ngộ độc bề mặt nhãn cầu thấp nhưng vẫn đảm bảo được hiệu quả hạ áp [23], [30], [55]. Tuy nhiên với điều kiện ở Việt Nam, nhiều bệnh nhân gặp khó khăn trong việc duy trì sử dụng thuốc hạ nhãn áp liên tục và lâu dài do các nguyên nhân như sống ngoài các khu vực thành phố và thị trấn lớn, bệnh nhân khó tìm được nơi cung cấp thuốc, chi phí điều trị cao so với thu

nhập trung bình của bệnh nhân và các bệnh nhân lớn tuổi thường không tuân thủ nhỏ thuốc (do quên hoặc do sử dụng thuốc không đúng cách).

Từ những năm 1995 kỹ thuật tạo hình vùng bề Laser chọn lọc (THVBLCL) sử dụng laser Nd: YAG 532nm với các xung cực ngắn 3 nanosecond tác động lên các tế bào sắc tố ở vùng bề đã được ứng dụng để điều trị cho bệnh nhân glôcôm góc mở, với hiệu quả đã được chứng minh là tương tự như thuốc nhỏ hạ áp nhóm prostaglandin [17], [75]. Sau đó các nghiên cứu về hiệu quả của THVBLCL trên bệnh nhân glôcôm đã được mở rộng, trong đó có nhóm glôcôm giả tróc bao [8], [57]. Kỹ thuật THVBLCL được sử dụng như phương pháp điều trị đầu tay hoặc điều trị phối hợp với các phương pháp khác trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao [23], [53]. Kỹ thuật này không những giúp giảm gánh nặng kinh tế cho người bệnh với chi phí điều trị THVBLCL thấp hơn so với tổng chi phí điều trị thuốc nhỏ, mà còn hiệu quả trong trường hợp bệnh nhân không dung nạp hoặc không tuân thủ điều trị với thuốc nhỏ hạ áp, mà đặc biệt THVBLCL không ảnh hưởng đến kết quả của các phẫu thuật trong tương lai [99], [141]. Do đó việc áp dụng kỹ thuật THVBLCL trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao, đặc biệt các trường hợp ở giai đoạn nhẹ và trung bình THVBLCL có thể giúp thay thế thuốc nhỏ, từ đó mang lại nhiều lợi ích cho bệnh nhân glôcôm.

Tại Việt Nam, kỹ thuật THVBLCL đã được áp dụng để điều trị cho bệnh nhân glôcôm góc mở [1], [3] tại một số cơ sở Nhãn khoa và ngày càng trở nên thông dụng. Như vậy, hiệu quả và tính an toàn của kỹ thuật này so với thuốc nhỏ hạ nhãn áp thuộc nhóm prostaglandin để duy trì nhãn áp mục tiêu cho bệnh nhân glôcôm giả tróc bao như thế nào trên người Việt Nam đến nay vẫn chưa có câu trả lời một cách khách quan, khoa học. Vì vậy, đề tài ‘Nghiên cứu điều trị glôcôm giả tróc bao bằng tạo hình vùng bề Laser chọn lọc’ được lựa chọn thực hiện, với mục tiêu sau:

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Mô tả đặc điểm của bệnh nhân glôcôm giả tróc bao.
2. Đánh giá hiệu quả hạ nhãn áp theo thời gian của tạo hình vùng bè laser chọn lọc và Tafluprost 0,0015% trong điều trị glôcôm giả tróc bao.
3. Xác định tác dụng ngoại ý và biến chứng của tạo hình vùng bè laser chọn lọc và Tafluprost 0,0015% trong điều trị glôcôm giả tróc bao.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. GLÔCÔM GIẢ TRÓC BAO

1.1.1. Đặc điểm dịch tễ

1.1.1.1. Hội chứng giả tróc bao

Hội chứng giả tróc là một rối loạn của cấu trúc chất nền ngoại bào liên quan đến tuổi, hội chứng giả tróc bao được xem là nguyên nhân dẫn đến bệnh lý glôcôm giả tróc bao. Tỷ lệ mắc hội chứng giả tróc bao tăng theo tuổi, các nghiên cứu cho thấy có đến 30% người trên 60 tuổi có những bất thường vi thể biểu hiện bằng sự lắng đọng của các chất dạng sợi nhỏ trên bề mặt các cấu trúc nội nhãn ở phần trước nhãn cầu, những chất này được gọi là “chất giả tróc bao” [109]. Ngày nay, hội chứng giả tróc bao được xem là một tình trạng toàn thân với chất liệu giả tróc bao hiện diện ở khắp nơi trong cơ thể, liên quan đến một số bệnh lý tim mạch, bệnh lý mạch máu não và điếc cảm nhận thần kinh [26].

Khoảng 90 năm trước, các nhà nghiên cứu đã nhận thấy sự thay đổi của bề mặt bao trước thể thủy tinh trong hội chứng giả tróc bao và cho rằng đó là nguyên nhân của tình trạng glôcôm thứ phát. Những phát hiện về sau cho thấy trong hội chứng giả tróc bao có sự thay đổi mô học liên quan đến nhiều cấu trúc ở phần trước nhãn cầu như tình trạng rung thể thủy tinh, lệch thể thủy tinh, glôcôm góc đóng, lắng đọng sắc tố, giảm khả năng thoát lưu vùng bè, dính mống mắt và bệnh lý nội mô giác mạc mắt bù. Những thay đổi về mặt cấu trúc này cũng là nguyên nhân dẫn đến các biến chứng liên quan đến phẫu thuật thường gặp liên quan đến hội chứng giả tróc bao như: đứt dây chằng Zinn, rách bao sau gây thoát dịch kính, phản ứng viêm sau mổ, cơn tăng nhãn áp và tình trạng lệch kính nội nhãn.... [90], [109].

Một nghiên cứu cho thấy có khoảng 16% bệnh nhân khi được chẩn đoán hội chứng giả tróc bao đã phải điều trị thuốc hạ nhãn áp ngay tại thời điểm phát

hiện và trong những bệnh nhân còn lại có đến 44% cần được điều trị trong thời gian 15 năm tiếp theo [49]. Bệnh nhân có tăng nhãn áp kèm theo hội chứng giả tróc bao có nguy cơ tiến triển thành glôcôm cao gấp 2-3 lần so với bệnh nhân tăng nhãn áp đơn thuần không kèm theo hội chứng giả tróc bao [34].

Hội chứng giả tróc bao có ở khắp nơi trên thế giới nhưng có tần suất cao tại các nước vùng Scandinavia. Tần suất thay đổi theo từng quốc gia, theo từng vùng trong mỗi quốc gia, theo chủng tộc và theo tuổi. Tần suất khoảng 20% ở Phần Lan và cao hơn 28% ở Iceland, nhưng chỉ có 5% ở Đan mạch, cao đến 38% ở Arizona Navajo [23]. Một số nghiên cứu dịch tễ cho rằng tỷ lệ hội chứng xảy ra ở nữ nhiều hơn nam, một số khác lại không thấy sự khác biệt giữa 2 giới [23], [52].

1.1.1.2. Glôcôm giả tróc bao

Glôcôm giả tróc bao xảy ra ở khoảng 40 – 50% bệnh nhân có hội chứng giả tróc bao và tỷ lệ này tăng theo tuổi của bệnh nhân. Nghiên cứu của tác giả Drolsum (1993) đã cho thấy ở những mắt có hội chứng giả tróc bao có đến 48,9% mắt tiến triển thành glôcôm giả tróc bao, trong khi đó chỉ có 6,8% mắt không có hội chứng giả tróc bao tiến triển thành glôcôm [24]. Tại Phần Lan, tần suất là 10% ở người 60 – 69 tuổi, tăng đến 33% ở người 80 – 89 tuổi [23], [107]. Một nghiên cứu khác cho thấy phần trăm nguy cơ tích lũy phát triển thành glôcôm trên bệnh nhân có hội chứng giả tróc bao là 5,3% sau 5 năm theo dõi và 15,4% sau 10 năm theo dõi, điều này tương đương với nguy cơ phát triển thành glôcôm cao gấp 10 lần so với dân số bình thường [110].

Mặc dù glôcôm giả tróc bao là bệnh lý glôcôm góc mở thứ phát thường gặp nhất, nhưng vẫn có từ 9-18% bệnh nhân glôcôm giả tróc bao là góc đóng (do tình trạng suy yếu của dây chằng Zinn làm thể thủy tinh di lệch ra trước) [29].

Glôcôm giả tróc bao có diễn tiến nhanh hơn so với glôcôm góc mở nguyên phát, theo nghiên cứu Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) thì glôcôm giả tróc bao có nguy cơ tiến triển cao gấp 2,12 lần so với glôcôm góc mở nguyên phát [37]. So với bệnh lý glôcôm góc mở nguyên phát thì glôcôm giả tróc bao có diễn tiến nhanh hơn và nặng hơn với biên độ dao động nhãn áp trong ngày cao, tổn thương thần kinh thị tiến triển nhanh và khả năng đáp ứng với điều trị kém hơn [23], [34].

1.1.2. Cơ chế bệnh sinh

Đặc trưng của hội chứng giả tróc bao là sự hình thành và tích tụ các chất dạng sợi hay còn gọi “chất giả tróc bao” bất thường chất nền ngoại bào ở phần trước nhãn cầu. Nghiên cứu về cấu trúc vi thể cho thấy các chất giả tróc bao được tạo ra bởi nhiều loại tế bào nội nhãn bao gồm: các tế bào biểu mô thể thủy tinh quanh xích đạo, tế bào biểu mô thể mi không sắc tố, tế bào nội mô vùng bè, tế bào nội mô giác mạc, tế bào nội mô mạch máu và các loại tế bào của mống mắt [90].

Chất giả tróc bao bao gồm các sợi có độ dày từ 10-12nm, được sắp xếp dưới dạng ma trận hoặc cuộn lại hình xoắn ốc. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy các chất giả tróc bao gồm thành phần protein và glycosaminoglycans. Tuy nhiên, các nghiên cứu chuyên hóa về sự kết hợp giữa các axit amin thành protein đã không cho thấy sự khác biệt giữa mô bình thường và chất giả tróc bao [39]. Có nhiều giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của chất giả tróc bao được đưa ra bao gồm: giả thuyết về tình trạng thoái hóa dạng tinh bột, giả thuyết về bệnh lý màng đáy và giả thuyết vi sợi đàn hồi. Cơ chế bệnh sinh và thành phần chính xác của chất giả tróc bao cho đến nay vẫn chưa được biết rõ. Tuy nhiên, sự xuất hiện của chất giả tróc bao có thể liên quan đến yếu tố di truyền, môi trường, chấn thương và/hoặc yếu tố miễn dịch [25].

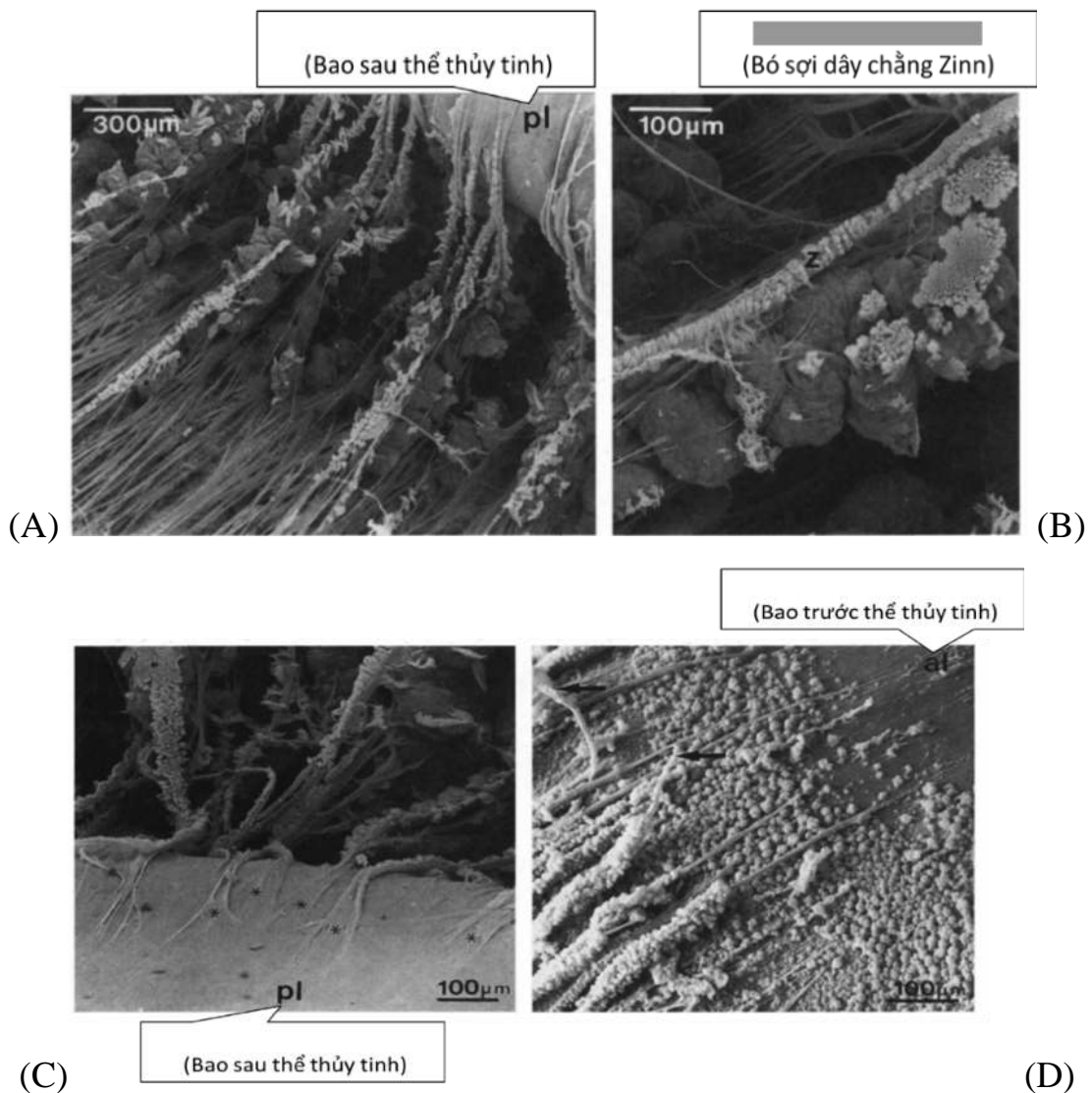
Các nghiên cứu về bất thường gen trong những năm gần đây đã cho thấy có mối liên quan giữa đột biến trên gen lysyl-oxydase-like 1 (LOXL1) và nguy cơ mắc hội chứng giả trúc bao. Gen LOXL1 mã hóa cho enzyme cần thiết cho quá trình tổng hợp elastine. Do đó, bất thường của gen LOXL1 có thể dẫn đến sự sản xuất bất thường elastin và tích tụ các chất dạng sợi từ đó gia tăng kháng lực ở vùng bè. Bên cạnh đó, biểu hiện bất thường của gen LOXL1 có thể dẫn đến sự thoái hóa của mô liên kết, đặc biệt là ở vùng lá sàng dẫn đến tăng nguy cơ tổn thương đầu thần kinh thị khi nhãn áp tăng [84].

1.1.2.1. Tổn thương dây chằng Zinn

Về mặt hình thái, bao trước và bao sau của thể thủy tinh vẫn giữ độ dày và độ đàn hồi tương tự như mắt bình thường. Tuy nhiên, bao thể thủy tinh ở vùng quanh xích đạo nơi chứa các tế bào biểu mô thể thủy tinh và là nơi bám vào của các dây chằng Zinn lại có sự thay đổi đáng kể. Tại vùng này, các bó sợi giả trúc bao xuất phát từ các tế bào biểu mô thể thủy tinh phá vỡ bao thể thủy tinh và xâm lấn vào các sợi dây chằng Zinn. Từ đó, dẫn đến sự phân tách giữa các sợi dây chằng Zinn với bao thể thủy tinh [112].

Tương tự như vậy, tại vị trí nguyên ủy nơi các sợi dây chằng Zinn bám vào lớp tế bào biểu mô không sắc tố của thể mi, lớp màng đáy của lớp tế bào biểu mô bị phá vỡ do sự lắng đọng đan xen của các sợi giả trúc bao. Từ đó phá vỡ sự liên kết với các sợi dây chằng Zinn [112].

Những thay đổi của các cấu trúc phía sau mống mắt thường không quan sát được trên lâm sàng. Tuy nhiên, khi các sợi dây chằng Zinn mất đi tính ổn định đáng kể trên lâm sàng sẽ có biểu hiện như rung thể thủy tinh hoặc lệch thể thủy tinh (hình 1.1). Khi thể thủy tinh di chuyển ra phía trước sẽ gây ra tình trạng nghẽn đồng tử hoặc glôcôm góc đóng.



Hình 1.1: Dây chằng Zinn vùng thể mi và xích đạo thể thủy tinh với kính hiển vi điện tử.

“Nguồn: Schlötzer-Schrehardt, 1994 [112]”

Khi chụp hình trên kính hiển vi điện tử cho thấy sự tích tụ của chất giả trúc bao trên các sợi dây chằng Zinn ở vùng thể mi và xích đạo thể thủy tinh (hình 1.1). (A) Các dây chằng Zinn đi từ vùng thể mi đến xích đạo thể thủy tinh, phủ đầy các chất giả trúc bao; (B) chất giả trúc bao bám đầy các rãnh của mỏm thể mi; (C) các sợi dây chằng Zinn bám chắc vào bề mặt bao thể thủy tinh ở vùng xích đạo (*) và (D) các chất giả trúc bao bám vào các dây chằng

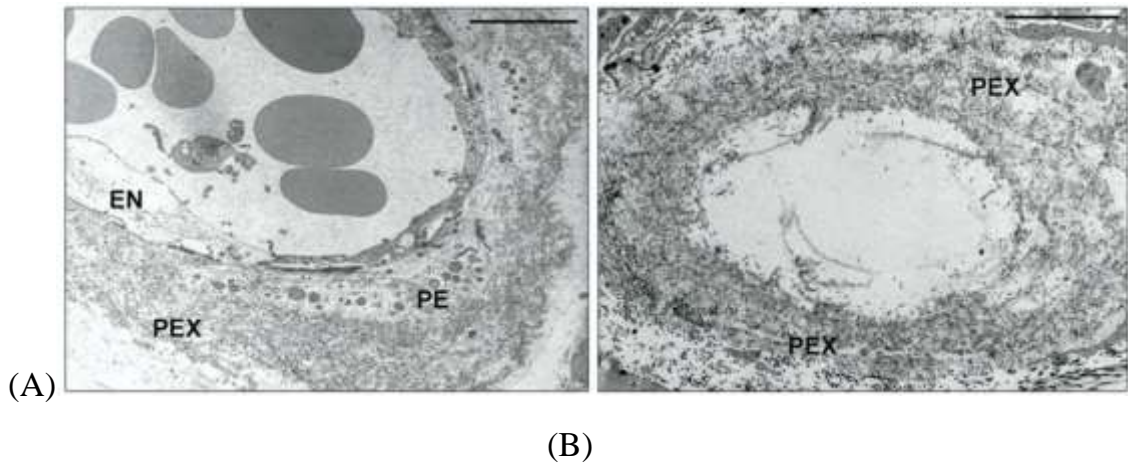
Zinn và bề mặt bao thể thủy tinh làm suy yếu khả năng bám của dây chằng Zinn, dấu mũi tên cho thấy hình ảnh một số dây chằng Zinn bị đứt [112].

1.1.2.2. Tổn thương móng mắt

Trong hội chứng giả tróc bao, sự thay đổi của móng mắt được ghi nhận sớm nhất, trong đó tất cả các cấu trúc và tế bào của móng mắt đều bị ảnh hưởng. Về mặt lâm sàng, quan sát thấy đồng tử cứng, giãn kém, nguyên nhân là do các chất giả tróc bao lắng đọng trong nhu mô móng mắt kèm theo đó là sự thoái hóa của các cơ vòng và cơ tia móng mắt [60].

Lớp tế bào biểu mô sắc tố ở mặt sau móng mắt bị thoái hóa với sự phá vỡ màng đáy khu trú, dẫn đến sự hình thành các lỗ teo móng mắt chu biên và sự phân tán các hạt sắc tố melanin vào trong tiền phòng. Bên cạnh đó là sự thoái hóa của mạch máu trong nhu mô móng mắt, dẫn đến tình trạng giảm tưới máu và giảm oxy cung cấp cho tiền phòng. Trên hình chụp fluorescein bán phần trước, có thể thấy tình trạng thoát dịch từ mạch máu móng mắt [38].

Tổn thương mạch máu móng mắt trong hội chứng giả tróc bao còn liên quan đến sự phá vỡ hàng rào máu - thủy dịch, dẫn đến tình trạng giả viêm màng bồ đào do tăng phóng thích các protein vào trong thủy dịch (hình 1.2). Đây cũng là nguyên nhân dẫn đến sự tăng tình trạng viêm sau mổ (mổ đục thể thủy tinh, mổ cắt bề cứng mạc...) trên bệnh nhân có hội chứng giả tróc bao [69], [92].



Hình 1.2: Sự thay đổi cấu trúc mạch máu mống mắt.

(A) Chất giả trúc bao lắng đọng quanh mạch máu kèm thoái hóa nội mô mạch máu và chu bào; (B) Mạch máu ma với chất giả trúc bao lắng đọng xung quanh mạch máu thành một vòng dẫn đến sự thoái hóa hoàn toàn thành mạch máu [113].

1.1.2.3. Cơ chế tăng nhãn áp trong hội chứng giả trúc bao

Hội chứng giả trúc bao có thể gây nên tình trạng tăng nhãn áp và dẫn đến bệnh lý glôcôm thứ phát hay còn gọi là glôcôm giả trúc bao. Mặc dù phần lớn các trường hợp glôcôm giả trúc bao là góc mở, nhưng do tình trạng suy yếu dây chằng Zinn và thay đổi của mống mắt nên một số trường hợp thể thủy tinh bị đẩy lệch về phía trước. Từ đó có thể gây ra glôcôm góc đóng thứ phát cấp tính hoặc mãn tính [95], [108]

Các yếu tố góp phần gây nên tình trạng tăng nhãn áp trong hội chứng giả trúc bao gồm [95]:

- Do sự suy giảm chức năng thoát lưu thủy dịch do sự lắng đọng của chất giả trúc bao ở vùng lưới bè và do sự suy giảm chức năng của các tế bào vùng bè.
- Do sự thay đổi tính đàn hồi của mô liên kết trong hội chứng giả trúc bao, dẫn đến sự thay đổi về mặt cấu trúc và chức năng. Từ đó làm tăng khả

năng tổn thương vùng lá sàng trước tình trạng tăng nhãn áp. Do đó, làm cho tình trạng tổn thương thần kinh thị diễn tiến nhanh

– Do tình trạng yếu dây chằng Zinn và di lệch về phía trước của thể thủy tinh gây nên tình trạng góc đóng.

Trong hội chứng giả tróc bao có khoảng 35% bệnh nhân có nhãn áp dao động với biên độ 15 mmHg hoặc hơn. Trong khi đó, chỉ có khoảng 7,5% bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát có sự dao động nhãn áp cao ở mức đó [65]. Mức dao động nhãn áp cao trong hội chứng giả tróc bao được cho là có liên quan đến sự thay đổi bệnh lý của hệ thống thoát lưu thủy dịch ở góc tiền phòng. Từ đó, dẫn đến một tỉ lệ cao bệnh nhân chuyển thành bệnh lý glôcôm tiến triển.

Quá trình tăng nhãn áp mạn tính trong hội chứng giả tróc bao là do sự lắng đọng chất giả tróc bao ở vùng bè dẫn đến sự gia tăng kháng lực thoát lưu thủy dịch. Mặc dù chất giả tróc bao có thể lắng đọng ở bất cứ vị trí nào trong vùng lưới bè, nhưng các chất giả tróc bao chủ yếu tập trung ở vùng mô liên kết cạnh thành trong ống Schlemm và gây ra những thay đổi bệnh lý ở vùng này [111]. Sự tích tụ tăng dần của chất giả tróc bao ở vùng mô liên kết cạnh ống Schlemm liên quan đến mức tăng nhãn áp và mức độ nặng của tổn thương đầu thần kinh thị, đồng thời tình trạng này có thể liên quan đến những thoái hóa tiến triển của ống Schlemm như thu hẹp lòng ống, ống bị phân đoạn và cuối cùng là tắc nghẽn ống Schlemm trong trường hợp nặng [32], [111]. Những phát hiện này cho thấy mối quan hệ nhân quả trực tiếp giữa sự tích tụ chất giả tróc bao ở vùng bè đến sự hình thành và tiến triển của glôcôm giả tróc bao. Do đó các phương pháp điều trị nhằm tăng thoát lưu thủy dịch cần tập trung vào sự thay đổi của vùng mô liên kết ở thành trong ống Schlemm nhằm đạt được hiệu quả hạ nhãn áp kéo dài.

Bên cạnh sự tắc nghẽn vùng bè do chất giả tróc bao, sự phân tán của sắc tố melanin và sự tăng nồng độ protein trong thủy dịch cũng góp phần làm tăng

kháng lực thoát lưu thủy dịch [113]. Nguyên nhân của sự phân tán sắc tố trong hội chứng giả tróc bao là do: sự ma sát giữa mống mắt với các chất giả tróc bao lắng đọng ở bờ đồng tử, dẫn đến sự phát tán sắc tố mống trong tiền phòng và sự lắng đọng sắc tố ở góc tiền phòng [135].

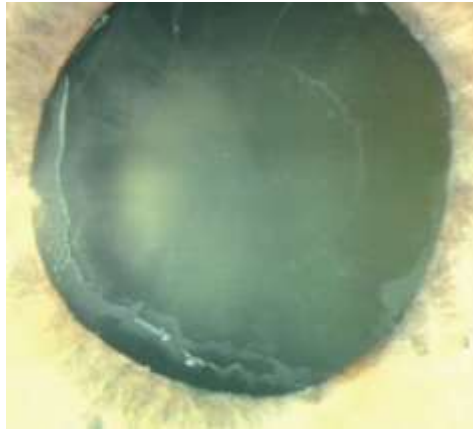
Trong bệnh lý glôcôm giả tróc bao bên cạnh những tổn thương gây ra do tình trạng tăng nhãn áp, các yếu tố nguy cơ không liên quan đến nhãn áp như sự suy giảm khả năng tưới máu cho nhãn cầu [94] và bất thường độ đàn hồi mô vùng lá sàng có thể là nguyên nhân làm tăng nguy cơ tổn thương đầu thần kinh thị [91].

1.1.3. Chẩn đoán glôcôm giả tróc bao

Hội chứng giả tróc bao được chẩn đoán chủ yếu dựa vào lâm sàng với đặc trưng là sự lắng đọng chất giả tróc bao ở các cấu trúc trong tiền phòng. Đối với glôcôm giả tróc bao chẩn đoán được xác định dựa vào khám sinh hiển vi, soi đáy mắt đánh giá đầu thần kinh thị, soi góc tiền phòng và nhỏ giãn đồng tử [101].

1.1.3.1. Thể thủy tinh

Một trong những dấu hiệu điển hình của hội chứng giả tróc bao là sự lắng đọng của chất giả tróc bao ở mặt trước bao thể thủy tinh. Sự lắng đọng của chất giả tróc bao thường tạo nên 3 vùng riêng biệt với các chất giả tróc bao lắng đọng ở vùng trung tâm, kế đó là một vùng trung gian không có chất lắng đọng do sự ma sát giữa mống mắt và mặt trước của thể thủy tinh làm cho các chất giả tróc bao bong ra và cuối cùng là vùng ngoại biên với chất giả tróc bao bám trên bề mặt thể thủy tinh. Tuy nhiên, có khoảng 20% trường hợp bệnh nhân không có sự lắng đọng ở vùng trung tâm và vùng ngoại biên chỉ quan sát được khi đồng tử giãn [23], [68]. Ngoài ra, tình trạng đục thể thủy tinh cũng gia tăng trên bệnh nhân có hội chứng giả tróc bao [103].



Hình 1.3: Chất giả tróc bao ở bao trước thể thủy tinh

“Nguồn: *Liv Drolsum, 2007*” [25]

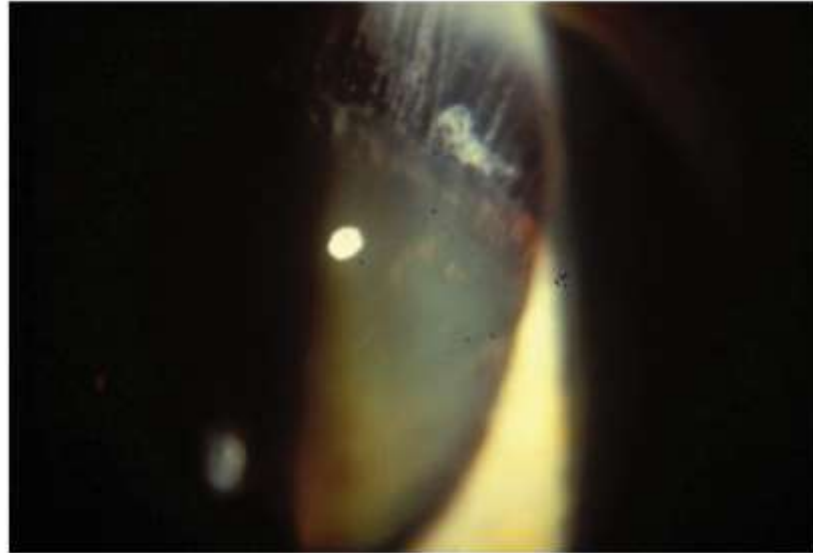
Dấu hiệu lâm sàng đặc trưng của hội chứng giả tróc bao với hình ảnh chất giả tróc bao lắng đọng ở bờ đồng tử và mặt trước thể thủy tinh.

1.1.3.2. Dây chằng Zinn

Các chất giả tróc bao lắng đọng nhiều ở vùng mỏm thể mi và trên các sợi dây chằng Zinn, cơ chế gây yếu dây chằng Zinn vẫn chưa được biết rõ nhưng giả thuyết được đưa ra là do sự lắng đọng của các chất giả tróc bao làm phá vỡ cấu trúc của dây chằng Zinn ở vùng bám vào bề mặt thể thủy tinh và mỏm thể mi làm cho dây chằng mất tính ổn định và suy yếu. Khi số lượng dây chằng Zinn bị tổn thương đủ nhiều trên lâm sàng sẽ thấy tình trạng rung thể thủy tinh, thường được quan sát thấy trong quá trình khám sinh hiển vi. Đánh giá tình trạng dây chằng Zinn đặc biệt quan trọng trước khi tiến hành phẫu thuật đục thể thủy tinh [68], [112].

Ngoài ra, tình trạng yếu dây chằng Zinn có thể dẫn đến tình trạng lệch ra trước của thể thủy tinh, dẫn đến tình trạng nghẽn đồng tử tạm thời, tình trạng này có thể được ghi nhận từ bệnh sử của bệnh nhân với những cơn đau nhức và nhìn mờ trước đó. Trên lâm sàng có thể ghi nhận các dấu hiệu của nghẽn đồng tử như móng mắt vòng múi cà chua, soi góc thấy góc tiền phòng hẹp và

hoặc dính mỏng vào mặt trước thể thủy tinh hoặc thấy vòng Vossius ở mặt trước thể thủy tinh (hình 1.4).



Hình 1.4: Chất giả trúc bao lắng đọng và làm phá hủy dây chằng Zinn
 “Nguồn: *Glôcôm–Medical Diagnosis & Therapy (vol. 1)*, 2016 [68]”

1.1.3.3. *Mỏng mắt*

Khám sinh hiển vi có thể quan sát thấy các mảng chất giả trúc bao và sắc tố lắng đọng trên bề mặt mỏng mắt. Sự thoái hóa mỏng mắt, bờ đồng tử có thể quan sát được khi thực hiện nghiệm pháp chiếu sáng ngược, sẽ thấy ánh sáng đi xuyên qua mỏng mắt, nguyên nhân là do tình trạng teo và xơ hóa của cơ vòng mỏng mắt, đây cũng là nguyên nhân dẫn đến tình trạng đồng tử giãn kém trên bệnh nhân mắc hội chứng giả trúc bao. Ngoài ra sự ma sát giữa biểu mô sắc tố của mỏng mắt với chất giả trúc bao trên bề mặt thể thủy tinh dẫn đến sự phân tán sắc tố mỏng mắt vào trong tiền phòng, đặc biệt là sau khi bệnh nhân được nhỏ giãn đồng tử [68].

1.1.3.4. *Góc tiền phòng*

Các chất giả trúc bao thường được quan sát thấy ở phía dưới góc tiền phòng, ngoài ra còn có sự gia tăng sắc tố trong góc tiền phòng đặc biệt dọc

theo đường Schwalbe (đường lắng đọng sắc tố này còn gọi là “đường Sampaolesi”). Tuy nhiên sự lắng đọng sắc tố trong góc tiền phòng không đặc hiệu cho glôcôm giả tróc bao, dấu hiệu này còn gặp trong hội chứng phân tán sắc tố và các trường hợp viêm mạn tính. Ngoài ra sự gia tăng sắc tố trong góc tiền phòng còn liên quan đến tình trạng tăng nhãn áp và mức độ nặng của glôcôm [121].



Hình 1.5: Sự lắng đọng sắc tố ở góc tiền phòng

“*Nguồn: Glôcôm–Medical Diagnosis & Therapy (vol. 1), 2016 [68]*”

Mặc dù là glôcôm góc mở thứ phát nhưng có khoảng 9-18% trường hợp có thể quan sát thấy góc hẹp hoặc góc đóng trong glôcôm giả tróc bao [29], một số trường hợp góc đóng cấp đã được báo cáo trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao do sự dính thứ phát giữa mống mắt và mặt trước thể thủy tinh do các chất giả tróc bao [74], [100].

Do đó đối với bệnh nhân có hội chứng giả tróc bao nên tiến hành soi góc tiền phòng định kỳ và cân nhắc chỉ định laser mống mắt chu biên để phòng ngừa hoặc phẫu thuật đục thể thủy tinh sớm.

1.1.3.5. Giác mạc:

Trên một số bệnh nhân có thể ghi nhận tình trạng suy giảm mật độ tế bào nội mô, tuy nhiên nguyên nhân chính xác vẫn chưa được biết rõ, giả thuyết được đặt ra là có thể do tình trạng tăng nhãn áp từng đợt gây ảnh hưởng đến tế bào nội mô. Bên cạnh đó có thể quan sát thấy sự lắng đọng của chất giả trúc bao và sắc tố ở mặt sau giác mạc [5].

1.1.4. Phương pháp điều trị

Glôcôm giả trúc bao đặc trưng bởi tình trạng dao động nhãn áp với biên độ rộng trong 24 giờ dẫn đến tình trạng tổn thương của thần kinh thị và thị trường nặng hơn so với glôcôm góc mở nguyên phát [43], [65]. Do đó để có thể duy trì được sự ổn định cho bệnh nhân glôcôm giả trúc bao, nhãn áp cần được duy trì ở mức dưới 17mmHg và ổn định 24 giờ trong ngày [63]. Lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp cho bệnh nhân glôcôm giả trúc bao cần thỏa mãn các tiêu chí như: hiệu quả cao, dung nạp tốt và đảm bảo sự tuân thủ của người bệnh. Ngoài ra để có thể duy trì kết quả điều trị thành công lâu dài trên bệnh nhân glôcôm giả trúc bao cần lưu ý đến các khía cạnh sau [43], [61]:

- Điều trị nhằm hạ mức nhãn áp trung bình đồng thời phải duy trì mức nhãn áp thấp trong suốt 24 giờ trong ngày.
- Bệnh nhân có nguy cơ tăng nhãn áp sau khi sử dụng các thuốc nhỏ giãn đồng tử (để thăm khám trên lâm sàng) do sự phóng thích của sắc tố mống mắt vào góc tiền phòng, do đó cần theo dõi nhãn áp bệnh nhân sau khi nhỏ giãn đồng tử [48].
- Do hầu hết các trường hợp glôcôm giả trúc bao xảy ra ở bệnh nhân lớn tuổi nên trong trường hợp cần sử dụng từ hai thuốc nhỏ mắt trở lên nên chọn loại phối hợp, nhằm giảm số lần sử dụng và tăng sự tuân thủ của người bệnh [46].

– Cần đánh giá tình trạng khô mắt và bệnh lý bề mặt nhãn cầu của người bệnh do tác dụng phụ của các thuốc nhỏ mắt hạ nhãn áp do tác động của dược chất cũng như chất bảo quản [122].

– Mặc dù điều trị hạ nhãn áp thành công bằng thuốc, laser hay phẫu thuật thì bệnh nhân glôcôm giả tróc bao vẫn cần được theo dõi thường xuyên do nguy cơ tăng áp đột ngột hoặc tăng áp tái phát dẫn đến tổn thương tiến triển.

Các phương pháp điều trị được áp dụng để đạt nhãn áp mục tiêu trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao gồm [43]:

– Thuốc nhỏ hạ nhãn áp: trong đó nhóm prostagladin là thuốc sử dụng đầu tay, bệnh nhân thường được khởi đầu với đơn trị liệu và trong trường hợp đáp ứng kém hoặc khi bệnh ở giai đoạn tiến triển thì dạng phối hợp thường được sử dụng.

– Laser tạo hình vùng bè: gồm laser argon tạo hình vùng bè và laser chọn lọc tạo hình vùng bè.

– Các phương pháp phẫu thuật gồm: phẫu thuật cắt bè củng mạc, phẫu thuật mở bè đường trong và phẫu thuật đục thể thủy tinh.

Bệnh nhân glôcôm giả tróc bao thường được điều trị đầu tay bằng thuốc nhỏ hạ áp đơn trị liệu. Phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn nặng cần có sự phối hợp thuốc để đạt được nhãn áp mục tiêu. Tuy nhiên, khi phối hợp nhiều thuốc hạ nhãn áp thì bệnh nhân thường khó tuân thủ điều trị, nghiên cứu của tác giả Barnebey và Robin [10] cho thấy tỉ lệ tuân thủ điều trị của bệnh nhân khi dùng hai thuốc nhỏ mắt loại không phối hợp là 43% và sử dụng thuốc loại phối hợp là 60%. Bên cạnh đó việc sử dụng nhiều thuốc nhỏ hạ nhãn áp còn ảnh hưởng đến bề mặt nhãn cầu của bệnh nhân [42]. Những khó khăn trong quá trình kiểm soát nhãn áp trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao là nguyên nhân dẫn đến sự gia tăng tỉ lệ phẫu thuật [43]. Do đó để có thể đạt được hiệu quả điều trị thành

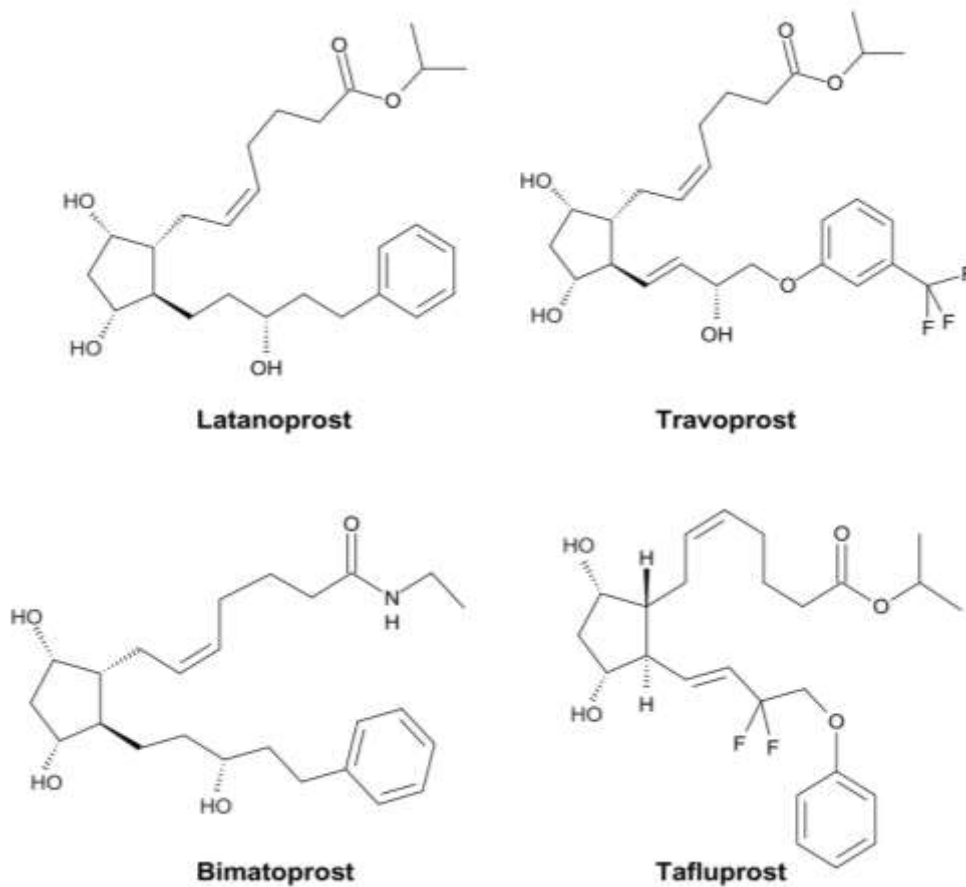
công lâu dài trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao ngoài việc sử dụng thuốc nhỏ hạ nhãn áp thì phương pháp THVBLCL đã được sử dụng như một biện pháp điều trị đầu tay hoặc điều trị phối hợp trên bệnh nhân glôcôm, các nghiên cứu cũng đã cho thấy hiệu quả hạ nhãn áp của THVBLCL trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao [51], [83].

1.2. THUỐC HẠ NHÃN ÁP TAFLUPROST

1.2.1. Nhóm prostaglandin

Mặc dù đặc điểm của glôcôm giả tróc bao là tốc độ tiến triển nhanh và thường đề kháng với các phương pháp điều trị nhưng thuốc nhỏ hạ nhãn áp vẫn là lựa chọn đầu tiên trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao với thuốc đầu tay là nhóm đồng vận prostaglandin, các nhóm thuốc ở hàng tiếp theo bao gồm thuốc hạ nhãn áp nhóm khác như ức chế beta, ức chế men carbonic anhydrase và đồng vận alpha-2 [130].

Các dẫn xuất của prostaglandin giúp giảm nhãn áp thông qua kích thích thụ thể prostanoid. Từ đó, kích hoạt hệ thống dẫn truyền thông tin trong tế bào như Ca^{2+} và chu trình AMP trong các tế bào cơ trơn thể mi, giúp tăng thoát thủy dịch qua đường bồ đào củng mạc [16], [138]. Thuốc hạ nhãn áp thuộc nhóm prostaglandin có 4 thuốc được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng gồm Latanoprost, Bimatoprost, Travoprost và Tafluprost (hình 1.6). Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả hạ nhãn áp của các thuốc này dao động từ 20-33%, kết quả thay đổi tùy thuộc vào nghiên cứu [96], [133], [134].



Hình 1.6: Cấu tạo hóa học của các thuốc thuộc nhóm prostaglandin

“*Nguồn: Niwano, 2016 [93]*”

Mặc dù nhóm prostaglandin được sử dụng nhiều trên lâm sàng do có hiệu quả hạ nhãn áp cao, chỉ cần sử dụng một lần trong ngày và không có tác dụng phụ toàn thân như các nhóm thuốc hạ nhãn áp khác nhưng nhóm prostaglandin lại gây ra nhiều tác dụng phụ tại mắt như cương tụ kết mạc, thay đổi sắc tố móng mắt và da quanh mắt, tăng độ dài và số lượng lông mi [28] [47]. Các tác dụng phụ tại mắt này là nguyên nhân chính dẫn đến tình trạng không tuân thủ điều trị của bệnh nhân, theo các báo cáo có từ 52-89% bệnh nhân ngưng sử dụng thuốc hạ nhãn áp prostaglandin sau 180 ngày điều trị [114], theo phân tích của tác giả Schwartz [115] và Reardon [104] thì nguyên nhân chủ yếu không phải do chi phí điều trị mà chủ yếu do các tác dụng phụ tại mắt của nhóm prostaglandin.

Bên cạnh đó, tác động của chất bảo quản benzalkonium chloride (BAK) trong thuốc nhỏ mắt lên bề mặt nhãn cầu cũng là một vấn đề đáng quan tâm. Trên những bệnh nhân sử dụng thuốc hạ nhãn áp trong nhiều năm đã ghi nhận các tình trạng như cương tụ kết mạc, tăng quá trình chết tế bào theo chương trình bệnh lý bề mặt nhãn cầu và sự thâm nhiễm các tế bào viêm trong kết mạc [143]. Nghiên cứu của tác giả Pellinen và cộng sự [98] cho thấy khả năng gây độc tế bào của BAK lên tế bào biểu mô giác mạc và kết mạc ở người cao nhất là ở Latanoprost (với 0,02% BAK), tiếp theo là Travoprost (0,015% BAK) và Bimatoprost (0,005% BAK). Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây đã cho thấy Tafluprost có hiệu quả hạ nhãn áp tương tự như Lanatoprost nhưng lại ít gây độc bề mặt nhãn cầu hơn các thuốc hạ áp nhóm prostaglandin khác, do nồng độ Tafluprost và nồng độ chất bảo quản BAK thấp hơn so với các thuốc khác [6], [59], [89].

Một số tác giả tìm thấy mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc nhỏ hạ nhãn áp lâu dài và sự gia tăng tỉ lệ thất bại của phẫu thuật cắt bè cứng mạc [142]. Ngay sau khi phẫu thuật, các nguyên bào sợi bắt đầu tăng sinh và sửa chữa các mô ở vùng phẫu thuật từ đó làm giảm hiệu quả của vật cứng mạc và giảm thoát thủy dịch qua khoang dưới kết mạc. Quá trình sử dụng các thuốc nhỏ hạ nhãn áp có chứa chất bảo quản lâu dài dẫn đến sự xâm lấn của đại thực bào và lympho bào vào kết mạc từ đó dẫn đến sự gia tăng phản ứng viêm, biểu hiện thông qua sự hiện diện của HLA-DR và phân tử kết dính ICAM-1 [11]. Phản ứng viêm của kết mạc cho thấy có liên quan đến số lần nhỏ thuốc và thời gian sử dụng thuốc. Các giả thuyết được đưa ra cho rằng chất bảo quản có trong dung dịch thuốc nhỏ mắt đóng vai trò quan trọng trong việc kích thích phản ứng viêm của kết mạc. Do đó việc lựa chọn thuốc nhỏ hạ nhãn áp có nồng độ dược chất thấp và nồng độ chất bảo quản thấp như Tafluprost 0,0015% với 0,001% BAK sẽ giúp giảm thiểu các tác động có hại lên bề mặt nhãn cầu.

1.2.2. Tafluprost

1.2.2.1. Cơ chế tác dụng

Tafluprost là một dẫn xuất của prostaglandin F₂-alpha, Tafluprost được chuyển hóa bởi men esterase của giác mạc thành axit carboxylic (axit tafluprost), chất có khả năng tác dụng lên thụ thể prostanoid-F. Trong cấu trúc phân tử của tafluprost ở vị trí thứ 15 trong chuỗi b có sự hiện diện của hai phân tử fluorine (hình 1.6) từ đó giúp gia tăng ái lực của Tafluprost với các thụ thể, cao gấp 12 lần so với Latanoprost [128].

Đối với Tafluprost 0,0015% hiệu quả hạ nhãn áp khởi phát sau 2-4 giờ nhỏ thuốc, đạt đỉnh tại thời điểm 12 giờ sau đó và duy trì hiệu quả trong suốt 24 giờ (thử nghiệm trên người khỏe mạnh) [126]. Đối với bệnh nhân tăng nhãn áp và glôcôm sử dụng Tafluprost 0,0015% nhỏ mỗi ngày 1 giọt sẽ đạt hiệu quả hạ nhãn áp tối đa sau 7 ngày sử dụng [132].

1.2.2.2. Hiệu quả hạ nhãn áp

Nghiên cứu của tác giả Kuwayama [71] (2008) so sánh hiệu quả hạ nhãn áp của Tafluprost 0,0015% với Lanatoprost 0,005% trên bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát và bệnh nhân tăng nhãn áp, đây là một nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm và mù đơn được thực hiện tại Nhật Bản. Sau 4 tuần theo dõi, kết quả nghiên cứu cho thấy Tafluprost có hiệu quả hạ nhãn áp tương tự như Lanatoprost với mức hạ nhãn áp trung bình của hai nhóm lần lượt là 27,6% và 25,9% (với $p < 0,01$). Tương tự như vậy, nghiên cứu của tác giả Ge cùng cộng sự [30] (2015) cũng cho thấy Tafluprost cho hiệu quả hạ nhãn áp tương tự như Lanatoprost trên bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát và bệnh nhân tăng nhãn áp với phần trăm mức hạ nhãn áp sau 4 tuần theo dõi là 37,2% và 35,7%.

Một nghiên cứu khác của tác giả Kuwayama (2014) đã cho thấy Tafluprost giúp giảm nhãn áp hiệu quả và an toàn khi điều trị cho nhiều nhóm

glôcôm khác nhau. Nghiên cứu này khảo sát 4180 bệnh nhân ở 553 trung tâm ở Nhật Bản, trong đó có 38,1% là glôcôm góc mở nguyên phát, 44,2% là glôcôm nhãn áp không cao và còn lại là các bệnh lý glôcôm khác. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 2 tháng sử dụng, Tafluprost giúp giảm $4,3 \pm 5,2$ mmHg trên bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát, $2,4 \pm 2,5$ mmHg trên bệnh nhân glôcôm nhãn áp không cao và $5,6 \pm 7,1$ mmHg trên các nhóm glôcôm khác [73].

Nghiên cứu của tác giả Holló (2015) trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao cho thấy dạng phối hợp giữa Tafluprost/Timolol giúp giảm nhãn áp hiệu quả 36,7% so với nhãn áp ban đầu [45].

1.2.2.3. Khả năng gây độc tế bào

Nhằm hạn chế tác dụng của BAK lên bề mặt nhãn cầu, từ năm 2010 ở Nhật nồng độ của BAK trong dung dịch thuốc nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% đã được giảm từ 0,01% xuống còn 0,001% [6]. Ngoài ra do có ái lực cao với thụ thể prostanoid-F hơn các thuốc prostaglandin khác nên nồng độ của Tafluprost sử dụng là 0,0015% thấp hơn so với Lanatoprost 0,005%, Travoprost là 0,004% và Bimatoprost là 0,03%. Các nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh rằng dung dịch thuốc nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% với nồng độ chất bảo quản BAK 0,001% có khả năng gây độc tế bào thấp hơn các thuốc prostaglandin khác với nồng độ BAK cao hơn [6], [59], [89].

Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả Suzuki (2015) [127] khảo sát trên 30 bệnh nhân glôcôm kèm theo bệnh lý bề mặt nhãn cầu đang sử dụng thuốc hạ nhãn áp Lanatoprost 0,005% với 0,02% BAK hoặc Bimatoprost 0,03% với BAK 0,005%, các bệnh nhân này sau khi được chuyển qua sử dụng Tafluprost 0,0015% với 0,001% BAK thì tình trạng viêm giác mạc nông dạng chấm và thời gian vỡ phim nước mắt đã có sự cải thiện đáng kể ($p < 0,01$) sau thời gian 4 tuần và 12 tuần theo dõi. Ngoài ra nghiên cứu của tác giả Kumagami (2014)

[70] cũng cho kết quả tương tự khi tình trạng viêm giác mạc dạng chàm giảm đáng kể sau khi chuyển từ Lanatoprost 0,005% sang Tafluprost 0,0015%.

1.3. TẠO HÌNH VÙNG BÈ BẰNG LASER

1.3.1. Tạo hình vùng bè laser argon

Tạo hình vùng bè bằng laser là thuật ngữ thông dụng của việc ứng dụng laser lên vùng bè giác củng mạc. Krasnov lần đầu tiên báo cáo sử dụng laser trên vùng bè để điều trị glôcôm vào năm 1972. Ông tin rằng đã dùng laser ruby tạo nên những điểm xuyên thủng trên vùng bè và do đó làm tăng thoát lưu thủy dịch. Krasnov sau đó báo cáo sử dụng laser ruby Q-switched (943nm) để châm góc tiền phòng giúp làm giảm nhãn áp. Năm 1973, Worthen và Wickham đã sử dụng laser argon để mở vùng bè. Cho đến năm 1979, Wise và Witter đã dựa trên ứng dụng này để phát triển kỹ thuật tạo hình vùng bè bằng laser argon (488+514nm) mà không gây xuyên thủng, tạo hình vùng bè bằng laser argon (THVBLA) đã được chấp nhận như là một chọn lựa trong điều trị glôcôm góc mở. Từ đó, phương pháp tạo hình vùng bè còn có thể được thực hiện bằng laser với những bước sóng khác nhau như laser krypton (568 và 647nm), laser neodymium sóng liên tục (Nd:YAG 1024) và laser diode (810) với kết quả tương tự THVBLA.

Mặc dù cơ chế chính xác để THVBLA là giảm nhãn áp vẫn còn chưa được biết rõ, các nghiên cứu mô học cho thấy có sự co rút của mô vùng bè trên bệnh nhân được làm THVBLA. Hiệu quả của THVBLA trong việc làm giảm IOP đã được ghi nhận đầy đủ trong y văn. Tuy vậy, những nghiên cứu dài hạn đã cho thấy hiệu quả của THVBLA giảm đi đáng kể qua thời gian, từ tỷ lệ thành công 77% trong năm đầu, đến 49% sau 5 năm và 32% sau 10 năm. Thêm vào đó, vì sự sẹo hóa THVBLA gây ra cho vùng bè mà sự lặp lại kỹ thuật này không được khuyến cáo và chưa được chứng minh có tác dụng trên lâm sàng. THVBLA gây nên tổn thương đông vón do nhiệt cho vùng bè, gián đoạn những

tia bề, và tổn thương nhiệt cho những cấu trúc sợi collagen xung quanh. Tổn thương do nhiệt này chịu trách nhiệm một phần cho đáp ứng viêm, sẹo hóa mô vùng bề, dính màng trước, và cơn tăng nhãn áp thoáng qua sau laser đôi khi quan sát được ở những mắt được THVBLA. Hầu hết những biến chứng của THVBLA thường tương quan với tổng năng lượng tác động lên vùng bề và các nghiên cứu tập trung cố gắng giảm thiểu những tác dụng không mong muốn.

THVBLA có tác dụng tăng thoát lưu qua vùng bề thông qua cơ chế kéo dẫn vùng bề, kích thích các tế bào vùng bề tăng sinh, hoạt hoá các tế bào nội mô dẫn đến tăng biến đổi của mạng lưới ngoại bào. Tác dụng của THVBLA phụ thuộc vào lượng laser argon hấp thụ bởi các tế bào melanin ở mô đích. Do đó, để đạt được hiệu quả với THVBLA thì phải có tế bào sắc ở vùng bề. Ngoài ra còn có cơ chế mở rộng ống Schlemm và thay đổi mạng lưới ngoại bào ở mạng lưới vùng bề.

THVBLA được chỉ định khi bệnh nhân không kiểm soát được nhãn áp khi đã sử dụng tối đa thuốc nhỏ, đây cũng là một lựa chọn trước khi thực hiện phẫu thuật tạo lỗ rò. Tuy nhiên, khi bệnh nhân có chống chỉ định dùng thuốc, bệnh nhân lớn tuổi hoặc không tuân thủ dùng thuốc, phương pháp này cũng được xem như lựa chọn hàng đầu.

Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy hiệu quả của THVBLA trên XFG cao hơn POAG trong 12 – 24 tháng sau điều trị. Nhãn áp trung bình giảm được khoảng 30% trên bệnh nhân XFG khi điều trị THVBLA. Tuy nhiên, hiệu quả của laser giảm theo thời gian, tỷ lệ này cao hơn ở bệnh nhân XFG so với POAG. Tỷ lệ thất bại không quá bất ngờ, do các vật chất giả trúc bao vẫn tiếp tục sinh ra dẫn đến làm tắc nghẽn vùng bề.

Hiệu quả của THVBLA giảm dần theo thời gian do cơ chế tác dụng vào tế bào sắc tố và tế bào xung quanh. Vào năm 1983, Anderson và Parrish đã mô tả cơ chế tác dụng laser vào vùng bề. Có 2 nguyên tắc bắt buộc: (1) mô đích

phải có các sắc thể nội bào có khả năng hấp thụ quang học đối với bước sóng laser lớn hơn mô xung quanh và (2) thời gian phát xung của tia laser không được lớn hơn thời gian tản nhiệt ra mô xung quanh. Thời gian này được gọi là thời gian nghỉ ngơi nhiệt. Tất cả các loại laser tạo hình bì đều thỏa mãn yêu cầu thứ nhất, bởi vì melanin trong tế bào sắc tố vùng bì có sắc tố đóng vai trò hấp thụ tia laser. Tuy nhiên, thời gian phát xung của THVBLA (0,1 giây) dài hơn nhiều so với thời gian nghỉ ngơi nhiệt của melanin (1 micro giây), điều này làm cho nhiệt từ trong tế bào sắc tố di tản và gây tổn thương mô xung quanh [67]. Các nghiên cứu mô học cho thấy THVBLA không cho phép phân giải nhiệt quang chọn lọc, do đó gây tổn thương và hiệu ứng quang đông đối với cả các mô xung quanh. Hiệu ứng quang đông do laser ở vùng bì trên thực tế đã được chứng minh có thể gây ra tăng nhãn áp trên động vật có vú.

1.3.2. Tạo hình vùng bì laser chọn lọc

Laser chọn lọc tạo hình vùng bì được sử dụng như phương pháp điều trị đầu tay hoặc điều trị phối hợp nhằm giảm nhãn áp trong các bệnh lý glôcôm và tăng nhãn áp [80], [117], [137].

Tác giả Latina và Park [75] là những người đầu tiên nghiên cứu và áp dụng kỹ thuật THVBLCL để điều trị glôcôm (1995). THVBLCL đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc giảm nhãn áp trên bệnh nhân glôcôm góc mở ở người lớn với tỉ lệ thành công dao động từ 40-70% [118], [129]. Nguồn năng lượng của THVBLCL được phát ra trong thời gian rất ngắn 3 nano giây, ngắn hơn nhiều so với thời gian đốt cháy melanin, từ đó giúp tạo ra hiệu ứng quang nhiệt chọn lọc. Do năng lượng THVBLCL tập trung chủ yếu vào các tế bào sắc tố ở vùng bì lưới với mức năng lượng khoảng 1% so với laser argon tạo hình vùng bì. Do đó, THVBLCL không gây ra các tổn thương phá hủy hoặc đông đặc mô vùng bì như laser argon tạo hình vùng bì. Vì vậy, THVBLCL có

thể được điều trị nhiều lần trên một mắt, ngoài ra tỉ lệ các biến chứng cũng thấp hơn so với laser argon tạo hình vùng bè [9], [67].

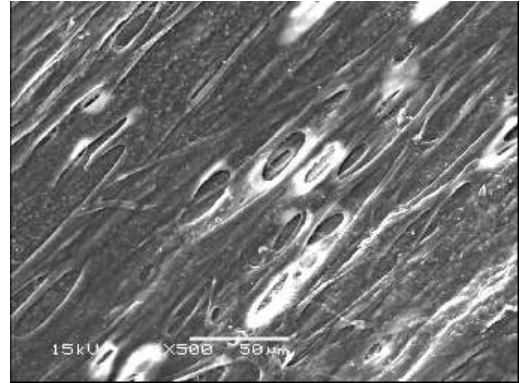
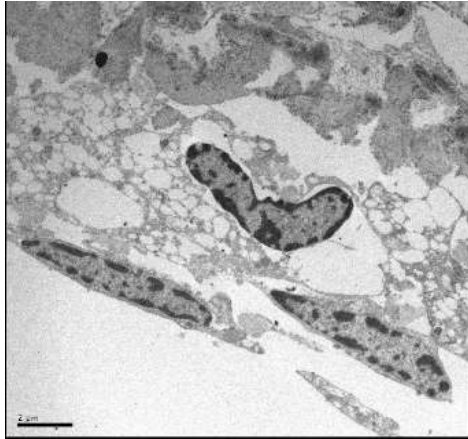
1.3.2.1. Cơ chế tác dụng

Cơ chế tác dụng chính xác của THVBLCL cho đến hiện nay vẫn chưa được xác định một cách chính xác, tuy nhiên các thực nghiệm lâm sàng cho thấy rằng hiệu quả của THVBLCL là do khả năng gây ra những thay đổi về mặt sinh học ở vùng bè lưới hơn là do các tác động cơ học [56]. Các thay đổi về mặt sinh học được ghi nhận như sự tăng tiết các cytokine, thay đổi cấu trúc chất nền ngoại bào, sự tập trung của các đại thực bào và có sự gia tăng phân bào ở quanh các vị trí đốt [56], [125]. Các cytokine được tiết ra bao gồm interleukin-alpha (IL-1 α), interleukin-1 beta (IL-1 β) và yếu tố hoại tử mô (TNF- α) [12].

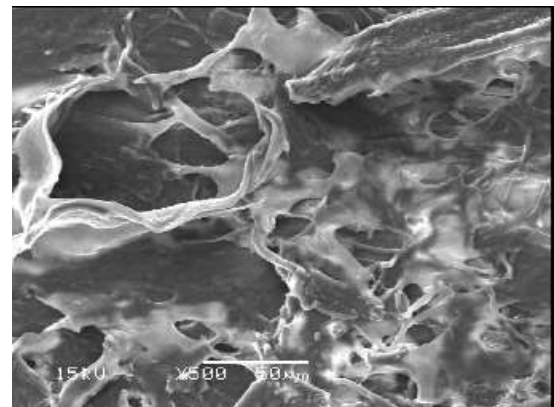
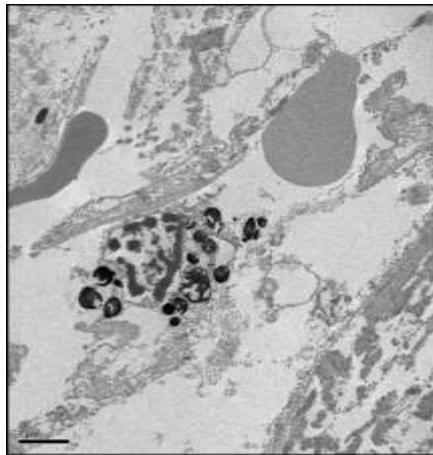
Tác giả Hollo (1996) [40] nghiên cứu sự thay đổi hình thái ở vùng bè trên mảnh mô được loại bỏ khi bệnh nhân được phẫu thuật cắt bè củng mạc bằng kính sinh hiển vi điện tử, tác giả nghiên cứu trên hai mắt của cùng một bệnh nhân, trong đó một mắt được điều trị bằng laser argon tạo hình vùng bè trước đó và một mắt được điều trị bằng THVBLCL trước đó. Trên mắt được điều trị bằng laser argon tạo hình vùng bè, tại các vị trí được laser có sự tổn thương mô học lan rộng ở vùng bè màng bồ đào, ở các vùng mô không được laser lân cận mặc dù cấu trúc collagen còn nguyên vẹn nhưng có sự xâm lấn của một lớp màng tế bào biểu mô trên bề mặt của vùng này. Đây có thể là nguyên nhân làm cản trở thoát lưu thủy dịch và dẫn đến sự thất bại của laser argon tạo hình vùng bè. Còn trên mắt được điều trị với THVBLCL, có sự biến mất hoàn toàn của mô vùng bè giác củng mạc, thêm vào đó là bên cạnh vùng được laser có sự co rút, tạo sẹo và thay đổi của tế bào nội mô bè lưới. Tuy nhiên, quá trình quan sát không có sự phá hủy collagen do nhiệt, không có sự thay đổi mô vùng cạnh ống Schlemm và lớp màng nội mô.

Một nghiên cứu mới của tác giả SooHoo (2015) [125] sử dụng kính hiển vi quang học, kính sinh hiển vi điện tử truyền qua (TEM) và kính sinh hiển vi điện tử quét (SEM) để khảo sát các mẫu mô giác củng mạc của bệnh nhân glôcôm được điều trị bằng THVBLCL và laser argon tạo hình vùng bè trước đó. Đối với mắt được điều trị bằng THVBLCL, quan sát bằng kính sinh hiển vi quang học tác giả nhận thấy ở vùng được laser các bó của vùng bè có cấu trúc tương tự như ở vùng mô không chiếu tia laser. Tuy nhiên, khi sử dụng kính sinh hiển vi điện tử truyền qua tác giả nhận thấy có sự phá vỡ của các tế bào vùng bè lưới với sự lắng đọng các hạt sắc tố ngoại bào. Còn khi khảo sát bằng kính sinh hiển vi điện tử quét tác giả nhận thấy trên mắt điều trị với THVBLCL năng lượng cao (2,0mJ) có sự phá hủy mô với các bó sợi vùng bè bị cuộn lại ở các vị trí laser. Còn đối với mắt được điều trị bằng laser argon tạo hình vùng bè, trên kính sinh hiển vi quang học tác giả nhận thấy có sự phá hủy và biến mất của các cấu trúc ở vùng bè, trên kính sinh hiển vi điện tử truyền qua tác giả nhận thấy có sự phá hủy của các tế bào và sự phân tán các hạt sắc tố và trên kính sinh hiển vi điện tử quét tác giả nhận thấy có sự phá hủy mô với sự hình thành các tổn thương dạng miệng núi lửa (hình 1.7).

Thông qua các nghiên cứu, kết quả cho thấy so với laser argon tạo hình vùng bè thì THVBLCL ít gây tổn thương các cấu trúc ở vùng bè hơn trên bệnh nhân glôcôm, đây được xem là một lợi thế của kỹ thuật THVBLCL.



(A) Kính sinh hiển vi điện tử truyền qua mẫu mô bình thường (B) Kính sinh hiển vi điện tử quét mẫu mô bình thường



(C) Kính sinh hiển vi điện tử truyền qua mẫu mô THVBLCL (0,7mJ) (D) Kính sinh hiển vi điện tử quét mẫu mô THVBLCL (2,0mJ)

Hình 1.7: Hình ảnh trên kính sinh hiển vi điện tử.

“Nguồn: Tác giả SooHoo, 2015 [125]”

(A) Kính sinh hiển vi điện tử truyền qua: vùng bề trên mẫu mô bình thường với lớp tế bào nội mô vùng bề và các khoang gian bào nguyên vẹn. (B) Kính sinh hiển vi điện tử quét: mẫu mô bình thường cho thấy các sợi vùng bề nguyên vẹn và đều nhau. (C) Kính sinh hiển vi điện tử truyền qua: mẫu mô được tạo hình vùng bề laser chọn lọc (0,7mJ) với sự lắng đọng các hạt sắc tố

ngoại bào. (D) Kính sinh hiển vi điện tử quét: mẫu mô được Laser chọn lọc tạo hình vùng bề (2,0mJ) với sự phá hủy và cuộn lại của các bó sợi vùng bề ở bờ điểm laser.

1.3.2.2. Nguyên lý hoạt động

Kỹ thuật THVBLCL kinh điển gồm 50 điểm bắn dọc theo chu vi 180° ở vùng bề hoặc có thể tăng lên 100 điểm trong chu vi 360° . Có hai thông số không thay đổi trong quá trình bắn laser gồm kích thước điểm bắn là $400\mu\text{m}$ và thời gian mỗi xung là 3 nano giây, còn nguồn năng lượng ban đầu sẽ được đặt ở mức 0,8 mJ sau đó năng lượng sẽ được tăng hoặc giảm dần cho đến khi thấy các bóng khí nhỏ xuất hiện hoặc năng lượng sẽ được tăng đến ngay dưới mức vừa tạo các bóng khí, nguồn năng lượng thường dao động từ 0,2 mJ đến 1,7 mJ tùy theo phản ứng của mô [53], [78]. Nguồn năng lượng THVBLCL được hấp thu nhiều bởi sắc tố melanin. Do đó, sự gia tăng sắc tố ở vùng bề lưới sẽ giúp gia tăng hiệu quả của THVBLCL [136]. Vì vậy, trong trường hợp có nhiều sắc tố lắng đọng trong góc tiền phòng nguồn năng lượng laser ban đầu nên được để ở mức thấp. Trong một số trường hợp, khi thực hiện THVBLCL trên bệnh nhân glôcôm sắc tố hoặc glôcôm giả tróc bao với mức năng lượng tiêu chuẩn, sau laser có thể ghi nhận tình trạng tăng nhãn áp nghịch lý [36].

Một vài bằng chứng cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị giữa THVBLCL 180° và 360° trên vùng bề lưới của bệnh nhân glôcôm góc mở [82], [88]. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Shibata và cộng sự lại cho thấy THVBLCL 360° giúp giảm nhãn áp hiệu quả hơn so với THVBLCL 180° [118]. Tương tự như vậy một nghiên cứu khác cũng cho thấy rằng THVBLCL vùng bề 360° giúp giảm nhãn áp hiệu quả hơn và giảm số lần tái khám trên bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát và bệnh nhân tăng nhãn áp [102].

Ngoài ra, kỹ thuật THVBLCL còn có ưu điểm là có thể thực hiện lại trên mắt đã được làm laser argon tạo hình vùng bề hoặc THVBLCL trước đó [7],

[76]. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của tác giả Ayala M đánh giá hiệu quả của việc điều trị THVBLCL lặp lại trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao hoặc glôcôm góc mở nguyên phát đã được điều trị THVBLCL trước đó nhưng thất bại (không đạt được mức giảm nhãn áp $>20\%$ so với ban đầu), bệnh nhân được chia làm 2 nhóm trong đó một nhóm được THVBLCL ngay tại vùng đã thực hiện THVBLCL trước đó và một nhóm được thực hiện THVBLCL trên vùng bề chưa từng được laser. Kết quả nghiên cứu cho thấy trong cả hai nhóm việc lập lại THVBLCL đều hiệu quả và giúp giảm nhãn áp đáng kể [7].

Khả năng điều trị nhiều lần với THVBLCL là một trong những đặc điểm quan trọng của kỹ thuật này giúp đem lại hiệu quả hạ nhãn áp tốt hơn cho những bệnh nhân chưa đạt được nhãn áp đích sau lần THVBLCL đầu tiên, tuy nhiên số lần thực hiện THVBLCL cho phép trên mỗi mắt vẫn chưa được nghiên cứu rõ. Ngoài ra, trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao, khả năng điều trị THVBLCL lặp lại giúp ích trong các trường hợp có sự tái lập lắng đọng sắc tố ở góc tiền phòng [109].

1.3.2.3. *Biến chứng của kỹ thuật tạo hình vùng bề Laser chọn lọc*

Nghiên cứu đầu tiên của tác giả Latina [76] (1998) đánh giá hiệu quả của THVBLCL trên 120 bệnh nhân glôcôm ghi nhận tỉ lệ của các biến chứng như sau: phản ứng viêm tiền phòng 89%, triệu chứng đau và khó chịu 5%, đỏ mắt 5%, tăng nhãn áp sau laser 6%. Cho đến nay đã có hơn 200 nghiên cứu về THVBLCL được thực hiện trên khắp thế giới, THVBLCL được chứng minh là một phương pháp hiệu quả trong điều trị tăng nhãn áp với tỉ lệ xảy ra tác dụng phụ thấp, trong đó các biến chứng được ghi nhận bao gồm tăng nhãn áp, viêm màng mắt, xuất huyết tiền phòng và phù hoàng điểm [123]

Tăng nhãn áp:

Tăng nhãn áp sau laser được xác nhận khi nhãn áp tăng $\geq 6\text{mmHg}$ sau khi laser 1 giờ [66]. Tỉ lệ tăng áp sau THVBLCL dao động từ 3-28% và thường

thoáng qua, hầu hết các trường hợp đều được điều chỉnh bằng thuốc nhỏ hạ áp và không để lại di chứng lâu dài [21], [22], [117]. Trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao, không có bằng chứng cho thấy có sự gia tăng nguy cơ tăng áp sau THVBLCL, tuy nhiên nếu bệnh nhân có sự gia tăng sắc tố ở góc tiền phòng, nguy cơ tăng nhãn áp sau laser sẽ cao hơn [31], [117].

Viêm mống mắt:

Viêm mống mắt sau THVBLCL được ghi nhận khoảng 80% trường hợp [76] thường xảy ra 2-3 ngày sau khi thực hiện thủ thuật, tình trạng viêm mống mắt thường thoáng qua và kéo dài khoảng 5 ngày. Yếu tố nguy cơ viêm mống mắt sau THVBLCL bao gồm lắng đọng nhiều sắc tố ở vùng bè hoặc bệnh nhân có tiền sử laser argon tạo hình vùng bè trước đó [123].

Xuất huyết tiền phòng:

Xuất huyết tiền phòng sau THVBLCL rất hiếm gặp, có hai trường hợp được báo cáo trên lâm sàng. Một trường hợp bệnh nhân nữ 77 tuổi xảy ra xuất huyết tiền phòng 3 ngày sau THVBLCL, bệnh nhân sau đó phục hồi hoàn toàn. Tiền căn của bệnh nhân này ghi nhận có sử dụng thuốc kháng viêm uống và thuốc nhỏ mắt thuộc nhóm NSAIDs, đây được cho là yếu tố nguy cơ liên quan đến tình trạng xuất huyết tiền phòng [106]. Một trường hợp thứ hai ghi nhận trên một bệnh nhân được thực hiện THVBLCL trên hai mắt, nhưng sau đó mắt trái xuất hiện tình trạng xuất huyết tiền phòng, tuy nhiên sau đó bệnh nhân bình phục hoàn toàn và không để lại di chứng gì [120].

Phù hoàng điểm dạng nang:

Có một số trường hợp phù hoàng điểm dạng nang sau THVBLCL đã được ghi nhận, trong đó bao gồm các trường hợp bệnh nhân đã từng phù hoàng điểm dạng nang sau phẫu thuật tán nhuyễn thủy tinh thể trước đó (sau THVBLCL thì tình trạng phù tái phát), glôcôm do steroid trên bệnh nhân đái tháo đường hoặc bệnh nhân có bệnh lý võng mạc đái tháo đường trước đó...

Các bệnh nhân này được điều trị với thuốc kháng viêm NSAIDs nhỏ mắt, trường hợp có bệnh lý võng mạc đái tháo đường sẽ phối hợp điều trị với bác sĩ dịch kính võng mạc [123].

Phù giác mạc:

Các nghiên cứu cho thấy sau khi thực hiện THVBLCL khoảng 1-2 giờ hầu như các bệnh nhân đều có sự thay đổi của tế bào nội mô giác mạc. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp sự thay đổi này chỉ thoáng qua, có thể phục hồi và không làm thay đổi mật độ tế bào nội mô hay thị lực [140]. Tỷ lệ xảy ra phù giác mạc sau THVBLCL khoảng 0,8% [77]. Cho đến nay có khoảng 8 trường hợp phù giác mạc sau THVBLCL được ghi nhận, hầu hết xảy ra trên bệnh nhân cận thị độ cao và không có tiền căn nhiễm herpes hay viêm móng mắt trước đó [86], [105].

1.4. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VÀ TRONG NƯỚC

1.4.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

Các nghiên cứu đã chứng minh, điều trị bằng THVBLCL trên bệnh nhân glôcôm giả trúc bao có hiệu quả hạ nhãn áp, tỉ lệ thất bại và tác dụng phụ tương tự như điều trị các trường hợp glôcôm góc mở khác [8], [31], [117].

Tác giả Melamed (2003) [83] khảo sát hiệu quả của THVBLCL trên 45 mắt của 31 bệnh nhân glôcôm góc mở và bệnh nhân tăng nhãn áp, trong đó có 29 trường hợp glôcôm góc mở nguyên phát và 5 trường hợp glôcôm giả trúc bao, tất cả bệnh nhân được thực hiện THVBLCL 180 độ ở vùng bè lưới. Sau 11 tháng theo dõi, nhãn áp trung bình sau điều trị THVBLCL là $17,9 \pm 2,8$ mmHg, giảm 30% so với nhãn áp ban đầu ($25,5 \pm 2,5$ mmHg) ($p < 0,001$) và đặc biệt trong nhóm bệnh nhân glôcôm giả trúc bao tác giả ghi nhận nhãn áp giảm đến 41% so với ban đầu ($p < 0,001$), với nhãn áp trung bình giảm từ $28,6 \pm 3,2$ mmHg xuống còn $16,8 \pm 0,8$ mmHg.

Tiếp theo đó là nghiên cứu của tác giả Shazly (2010) khảo sát hiệu quả của THVBLCL trên 18 trường hợp glôcôm giả trúc bao và 19 trường hợp glôcôm góc mở nguyên phát [117], bệnh nhân cũng được điều trị với THVBLCL 180 độ vùng bè với nhãn áp trung bình trước khi điều trị của nhóm glôcôm giả trúc bao là $25,5 \pm 3,4$ mmHg và nhóm glôcôm góc mở nguyên phát là $23,2 \pm 3$ mmHg. Sau 30 đến 40 tháng theo dõi, nhãn áp trung bình sau điều trị của nhóm glôcôm giả trúc bao là $18,3 \pm 4,7$ mmHg (giảm 5,3 mmHg) còn nhóm glôcôm góc mở nguyên phát là $17,6 \pm 2,8$ mmHg (giảm 5,7 mmHg) với tỉ lệ thành công tương ứng của hai nhóm là 74% và 77%. Trong nghiên cứu của tác giả Shazly ghi nhận có đến 28% bệnh nhân glôcôm giả trúc bao tăng áp sau THVBLCL với 10% trường hợp tăng áp trên 10mmHg.

Nghiên cứu của tác giả Goldenfeld (2011) [31] đánh giá hiệu quả của THVBLCL trên 57 bệnh nhân glôcôm giả trúc bao không đáp ứng với thuốc nhỏ hạ áp, kết quả cho thấy nhãn áp trung bình giảm từ $26,01 \pm 2,5$ mmHg xuống còn $17,8 \pm 2,8$ mmHg (tương ứng mức giảm 31,5% với $P < 0,001$). Tác giả ghi nhận có 67% trường hợp bệnh nhân đỏ mắt, cương tụ kéo dài 1 ngày và có 2 mắt (3,5%) có tình trạng tăng áp > 5 mmHg sau laser (tình trạng tăng áp ổn định sau 24 giờ sử dụng thuốc nhỏ hạ áp).

Một nghiên cứu gần đây (2015) của tác giả Kent và cộng sự [57] đánh giá hiệu quả của THVBLCL và laser argon tạo hình vùng bè trên 76 mắt bị glôcôm giả trúc bao (45 mắt điều trị bằng THVBLCL và 32 mắt điều trị bằng laser argon tạo hình vùng bè, kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả của 2 phương pháp là như nhau sau 6 tháng theo dõi với mức hạ nhãn áp của nhóm THVBLCL là -6,8mmHg so với ban đầu và nhóm laser argon tạo hình vùng bè là -7,7 mmHg, trong đó tỉ lệ hạ nhãn áp thành công ($>20\%$) của nhóm THVBLCL là 73% và nhóm laser argon tạo hình vùng bè cũng là 73%.

Các nghiên cứu phân tích tổng hợp gần đây [17], [80] đã cho thấy THVBLCL có độ an toàn và hiệu quả tương tự như thuốc nhỏ hạ nhãn áp trên bệnh nhân glôcôm góc mở. Tuy nhiên cho đến hiện nay vẫn chưa có nghiên cứu nào trên thế giới so sánh hiệu quả giữa THVBLCL với thuốc nhỏ hạ nhãn áp trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao.

1.4.2. Tình hình nghiên cứu trong nước

Hiện nay trong nước đã có các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của THVBLCL và so sánh giữa THVBLCL với thuốc nhỏ hạ áp nhóm prostaglandin trên bệnh nhân glôcôm góc mở [1], [3].

Tác giả Trần Minh Hà (2021) [1] đã báo cáo kết quả điều trị THVBLCL trên bệnh nhân glôcôm góc mở, tác giả thực hiện THVBLCL 360 độ chu vi vùng bè và theo dõi trong thời gian 18 tháng. Kết quả nghiên cứu cho thấy laser chọn lọc tạo hình vùng bè là phương pháp điều trị hiệu quả với tỉ lệ hạ nhãn áp thành công là 74,55% và an toàn với tỉ lệ biến chứng thường gặp nhất là nhức mắt sau laser (43,64%).

Tác giả Đinh Hoàng Yên (2016) [3] đã báo cáo kết quả đề tài “Đánh giá hiệu quả của tạo hình vùng bè bằng laser chọn lọc trên bệnh nhân glôcôm góc mở so với thuốc hạ nhãn áp Tafluprost” thực hiện tại Bệnh viện Mắt TP.HCM. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 6 tháng cho thấy mức hạ nhãn áp của THVBLCL và Tafluprost trên bệnh nhân glôcôm góc mở lần lượt là 34,26% và 33,43% so với nhãn áp ban đầu, tương ứng với tỉ lệ thành công của THVBLCL là 84,2% và Tafluprost 0,0015% là 86,8%.

Cho đến hiện nay, trong nước vẫn chưa có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả giữa THVBLCL và Tafluprost 0,0015% trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Dân số mục tiêu

Các mắt được chẩn đoán glôcôm giả trúc bao.

2.2.2. Dân số nghiên cứu

Các mắt được chẩn đoán glôcôm giả trúc bao tại Bệnh viện Mắt Thành phố Hồ Chí Minh.

2.2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại khoa glôcôm – bệnh viện mắt thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 5/2017 đến tháng 12/2020

2.2.4. Tiêu chuẩn chọn mẫu

2.2.4.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Mắt được chẩn đoán glôcôm góc mở
 - Soi góc tiền phòng bằng kính 3 gương Goldmann xác định góc mở độ III, IV toàn chu vi theo phân độ Shaffer, đánh giá mật độ sắc tố vùng bè.
 - Nhãn áp: $21\text{mmHg} < \text{NA} < 30\text{mmHg}$
 - Có tổn thương đĩa thị do glôcôm được xác định trên khám lâm sàng bằng sinh hiển vi với kính Volk 90D và kính Goldmann 3 gương.

- Và/ Hoặc có tổn thương thị trường do glôcôm biểu hiện trên kết quả đo thị trường bằng thị trường kế Humphrey.
- Dựa vào phân loại giai đoạn glôcôm theo thị trường, chọn lựa giai đoạn nhẹ và trung bình.
- Mắt được chẩn đoán glôcôm giả tróc bao qua thăm khám lâm sàng:
 - Khám sinh hiển vi đèn khe: phát hiện chất liệu giả tróc màu trắng hơi xám bám ở bờ đồng tử, mặt trước bao trước thủy tinh thể và góc tiền phòng trên khám lâm sàng phía trước nhãn cầu.
- Không có tiền sử chấn thương hay phẫu thuật nội nhãn
- Chưa được điều trị glôcôm bằng thuốc hạ nhãn áp, laser hay phẫu thuật trước đó
- Đồng ý tham gia nghiên cứu và theo dõi ngoại trú định kỳ.

2.2.4.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắt bị glôcôm góc mở khác
- Mắt bị sẹo giác mạc.
- Mắt bị dị ứng với các thuốc nhóm prostaglandin

2.2.5. Cỡ mẫu

Nghiên cứu nhằm đánh giá tỷ lệ phần trăm hạ giảm nhãn áp của 2 nhóm THVBLCL và nhóm Tafluprost trên bệnh nhân Glôcôm giả tróc bao. Do vậy chúng tôi sử dụng công thức tính dựa trên ước lượng tỷ lệ thành công.

Công thức tính toán so sánh giữa 2 nhóm

$$Z_{1-\alpha/2} - Z_{\beta} = \frac{P_1 - P_2}{\sqrt{\frac{P_1 * (1 - P_1)}{n_1} + \frac{P_2 * (1 - P_2)}{n_2}}}$$

Công thức ước tính cỡ mẫu tối thiểu với giả định kích thước mẫu giữa 2 nhóm là giống nhau

$$n = \frac{(Z_{(1-\frac{\alpha}{2})} - Z_{\beta})^2 * (P_1 * (1 - P_1) + P_2 * (1 - P_2))}{(P_1 - P_2)^2}$$

Trong đó:

- $Z_{(1-\alpha/2)}$: sai số type 1 (sai số α). Với α qui ước mặc định 0,05 cho phân tích 2 đuôi, chỉ số này sẽ nhận giá trị 1,96.
- Z_{β} : sai số type 2 (sai số β), trong đó $(-Z_{\beta}) = Z_{(1-\beta)}$ được xem là độ mạnh của nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi lựa chọn độ mạnh 50%, vậy $Z_{(1-\beta)}$ sẽ nhận giá trị là 0.
- P là tỷ lệ đạt kết quả giảm nhãn áp sau điều trị. Nghiên cứu của thế giới Jin.A.Song là 16,76% [124]. Trong trường hợp nghiên cứu này sẽ ước lượng khoảng 25,0%
- $(P_1 - P_2)$ là giá trị khác biệt tối thiểu có thể xem là khác nhau giữa tỷ lệ đo đạt và tỷ lệ cần đánh giá. Chúng tôi chọn giá trị $\Delta = 0,20$ (tương đương với 10%).

Sau khi tính, $n = 31,4$. Vậy, cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu cho mỗi nhóm là ≥ 32 (mắt).

2.2.6. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu ngẫu nhiên đơn giản

Bệnh nhân thỏa các điều kiện chọn bệnh sẽ được chọn vào nhóm nghiên cứu chia thành hai nhóm :

- Nhóm 1 (nhóm nghiên cứu): bệnh nhân sẽ được điều trị laser tạo hình vùng bè chọn lọc.
- Nhóm 2 (nhóm đối chứng) : bệnh nhân sẽ được điều trị bằng thuốc nhỏ mắt nhóm prostaglandin Tafluprost 0,0015% (Taflotan, Santen).

Việc phân nhóm được thực hiện ngẫu nhiên theo số thứ tự của bệnh nhân.

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được đánh số thứ tự lần lượt từ 1. Bệnh nhân có số thứ tự lẻ được đưa vào nhóm nghiên cứu, bệnh nhân có số thứ tự chẵn được đưa vào nhóm chứng.

2.3. PHƯƠNG PHÁP, CÔNG CỤ ĐO LƯỜNG, THU THẬP SỐ LIỆU

2.3.1. Phương tiện nghiên cứu

2.3.1.1. Phương tiện hành chính

- Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân
- Biểu mẫu của nghiên cứu với đầy đủ các thông số cần ghi nhận
- Cam kết tham gia nghiên cứu của bệnh nhân

2.3.1.2. Phương tiện thăm khám và chẩn đoán

- Dụng cụ khám khúc xạ: bảng thị lực, bộ thử kính, đèn soi bóng đồng tử
 - Kính Volk Digital Wide Field
 - Kính soi góc 3 gương Goldmann
 - Sinh hiển vi
 - Nhãn áp kế Goldmann
 - Thị trường kế tự động Humphrey Field Analyzer 3 (Carl Zeiss Meditec, USA 2010)
 - Máy Cirrus HD-OCT 5000 (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA)
 - Máy Ellex Tango THVBLCL/YAG laser (Ellex, Adelaide, Australia)
- (hình 2.1)
- Kính Latina THVBLCL gonio laser (hình 2.2)
 - Thuốc Taflotan (Tafluprost 0,0015%, Santen)
 - Thuốc tê.



Hình 2.1: Máy Ellex Tango THVBLCL/YAG laser

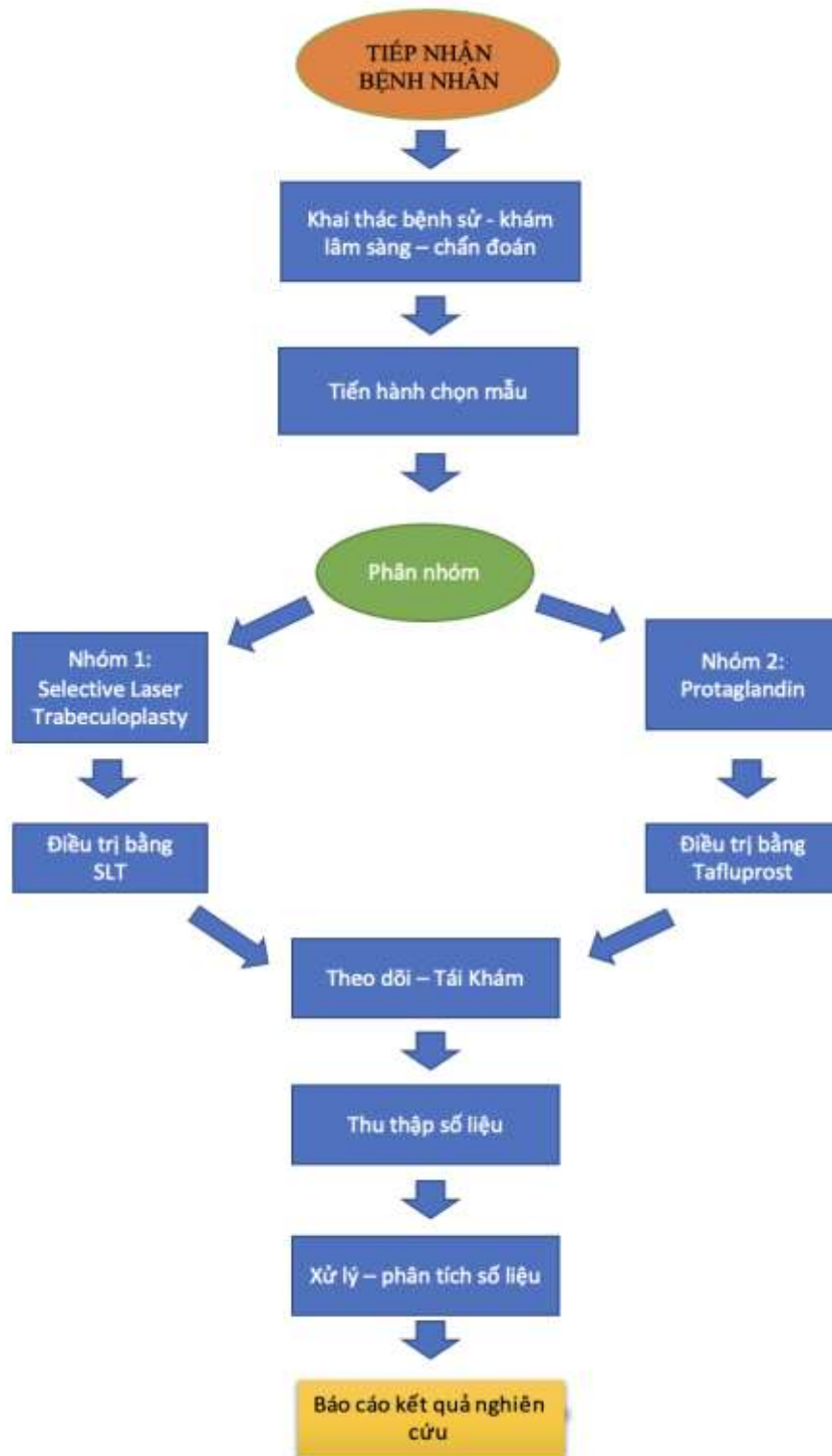
“Nguồn: Ellex, Adelaide, Australia”



Hình 2.2: Kính Latina THVBLCL gonio laser

“Nguồn: Ellex, Australia”

2.4. QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2.1: Quy trình nghiên cứu

2.4.1. Quy trình thăm khám và chọn bệnh nhân

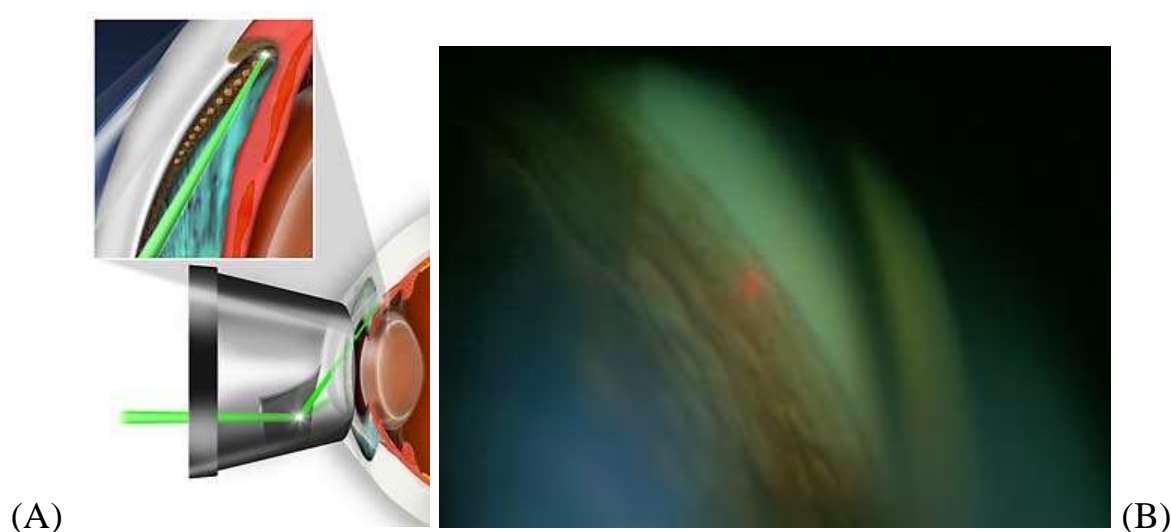
- Thông tin dịch tễ: tuổi, giới, nơi cư ngụ, tiền sử các bệnh lý tại mắt và toàn thân, tiền sử gia đình.
- Đo thị lực chưa chỉnh kính và có chỉnh kính.
- Đo nhãn áp bằng nhãn áp kế Goldmann.
- Đánh giá tình trạng các môi trường trong suốt: giác mạc, tiền phòng, thủy tinh thể, dịch kính bằng sinh hiển vi.
- Khám đáy mắt bằng sinh hiển vi và kính Volk Digital Wide Field
- Soi góc tiền phòng bằng kính Goldmann 3 gương, đánh giá độ rộng của góc theo phân loại của Shaffer và mật độ sắc tố vùng bè.
- Đo thị trường và chụp OCT đánh giá lớp sợi thần kinh.
- Nếu bệnh nhân đủ điều kiện chọn mẫu, bệnh nhân sẽ được giải thích đầy đủ về các phương pháp điều trị và lịch trình điều trị, đồng thời trả lời tất cả các câu hỏi có liên quan. Nếu bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ ký tên vào biểu mẫu và được phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm điều trị.

2.4.2. Tiến hành điều trị

Nhóm 1: điều trị bằng THVBLCL

- Máy Ellex Tango THVBLCL/YAG laser (Ellex, Adelaide, Australia) được sử dụng phát ra tia laser ND:YAG với bước sóng 532nm, thời gian mỗi xung 3 nano giây, kích thước vết chạm là 400 μ m, năng lượng xung 0,3-1,4 mJ, đi kèm với hệ thống sinh hiển vi đi kèm bộ định tiêu He-Ne.
- Trước khi điều trị, người bệnh được hướng dẫn giải thích rõ ràng và kỹ lưỡng về quy trình laser, sau đó được gây tê tại chỗ bằng Tetracaine 1%.
- Trong khi thực hiện THVBLCL: Bệnh nhân ngồi trên sinh hiển vi, kính Latina gonio THVBLCL laser được đặt tiếp xúc với giác mạc bệnh nhân, tia laser được định tâm ở vùng bè. Xung laser tác động lần lượt đều khắp vùng bè sắc tố. Năng lượng laser ban đầu được cài đặt là 0,8mJ, và vết chạm đầu tiên ở

vị trí 12h. Nếu bóng khí xuất hiện, năng lượng sẽ được giảm 0,1mJ mỗi lần cho đến khi bóng khí dạng bọt champagne rất nhỏ xuất hiện, mức năng lượng lúc này sẽ được tiếp tục áp dụng cho các vị trí khác. Nếu không thấy bóng khí, năng lượng sẽ được tăng dần mỗi 0,1mJ cho đến khi hình thành bóng khí, sau đó lại giảm tương tự như trên. 360⁰ vùng bề sẽ được tác động bởi khoảng 100 vết chạm không chồng lấp nhau. Tổng số xung laser và mức năng lượng phát ra đều được ghi nhận lại.



Hình 2.3: (A) Kỹ thuật thực hiện THVBLCL; (B) Tiêu THVBLCL định vị trên vùng bề

“Nguồn: Ellex, Adelaide, Australia”

– Sau khi laser, bệnh nhân được điều trị với thuốc nhỏ kháng viêm non-steroid 4 lần/ngày trong 5 ngày. Hướng dẫn bệnh nhân tái khám theo hẹn tại phòng ngoại trú 1 ngày, 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau laser.

– Bệnh nhân được theo dõi tại các thời điểm 1 giờ, 1 ngày, 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau laser.

– Tại thời điểm 1 giờ sau laser nếu bệnh nhân có tình trạng tăng nhãn áp ≥ 6 mmHg so với ban đầu: bệnh nhân được điều trị thuốc nhỏ hạ áp

Brinzolamide (Azopt 1%) trong 5-7 ngày, nếu bệnh nhân có đau nhức kèm theo cho uống Acetazolamide 0,25g uống 4 lần/ngày trong 1-2 ngày và thuốc giảm đau Paracetamol 0,5g uống 2-3 lần/ngày (tùy mức độ) và tái khám kiểm tra sau 1 ngày.

– Tại các thời điểm tái khám khác nếu không đạt được nhãn áp mục tiêu (nhãn áp không giảm $\geq 20\%$ so với ban đầu và < 21 mmHg): bệnh nhân sẽ được tư vấn để điều trị THVBLCL lần 2 (tùy theo sự đồng thuận của người bệnh) hoặc điều trị thuốc nhỏ hạ áp nhóm Tafluprost 0,0015% nhỏ 1 lần/buổi tối hoặc thuốc hạ nhãn áp thuộc nhóm khác nếu bệnh nhân không dung nạp.

– Nếu sau khi thực hiện THVBLCL lần 2 vẫn thất bại thì xem xét cụ thể, kết hợp điều trị bằng các phương pháp khác và đưa vào nhóm thất bại.

Nhóm 2: điều trị bằng Tafluprost 0,0015% (Taflotan, Santen)

– Bệnh nhân được hướng dẫn nhỏ một giọt Tafluprost vào mắt mỗi 8h tối. Nhắc bệnh nhân lịch tái khám, tầm quan trọng của việc tuân thủ điều trị.

– Bệnh nhân sẽ được tái khám vào thời điểm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau điều trị.

– Tại các thời điểm tái khám khác nếu không đạt được nhãn áp mục tiêu (nhãn áp không giảm $\geq 20\%$ so với ban đầu và < 21 mmHg): bệnh nhân sẽ được tư vấn để điều trị THVBLCL phối hợp (tùy theo sự đồng thuận của người bệnh) hoặc điều trị bổ sung thuốc nhỏ hạ áp Brinzolamide (Azopt 1%) nhỏ 4 lần/ngày hoặc Timolol 0,5% nhỏ 2 lần/ngày (nếu không có chống chỉ định).

2.4.3. Tái khám và theo dõi

– Cả 2 nhóm sau đó sẽ được theo dõi, thăm khám sau điều trị 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng. Riêng nhóm THVBLCL sẽ được đo nhãn áp sau 1 giờ, 1 ngày.

– Tại các lần tái khám, các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân sẽ được ghi nhận (nếu có), bệnh nhân sẽ được kiểm tra:

- Thị lực
- Nhãn áp
- Khám sinh hiển vi để ghi nhận tình trạng giác mạc, tiền phòng, soi góc tiền phòng, tỷ lệ lõm đĩa
- Chụp OCT tại thời điểm sáu tháng sau điều trị
- Đo thị trường tại thời điểm trước điều trị, 6 tháng và 12 tháng sau điều trị

2.4.4. Thu thập và xử lý số liệu

- Sau 12 tháng, dữ liệu cần thiết được tổng hợp vào phiếu thu thập số liệu
- Nhập và xử lý số liệu
- Viết và trình bày luận văn.

2.5. XÁC ĐỊNH CÁC BIẾN SỐ ĐỘC LẬP VÀ PHỤ THUỘC

2.5.1. Các biến số độc lập

2.5.1.1. Đặc điểm lâm sàng

- *Tuổi:*
 - Biến định lượng liên tục
 - Đơn vị tính: năm
- *Giới tính:*
 - Biến số định tính nhị giá
 - Giá trị: Nam giới = 0 / Nữ giới = 1
- *Thị lực:*
 - Biến số định lượng
 - Bệnh nhân được đo thị lực chỉnh kính với bảng thị lực Snellen

Thị lực đếm ngón tay (ĐNT) ở một khoảng cách nào đó có thể chuyển đổi sang thị lực thập phân bằng cách cho rằng các ngón tay tương đương với cỡ chữ của bảng thị lực 5 mét mà người có thị lực 10/10 đọc được ở khoảng cách 50 mét.

Công thức tổng quát: ĐNT x m (x tính bằng mét) = x/50

Cụ thể: ĐNT 5m = 5/50 = 0.1 (tương đương 1/10)

$$\text{ĐNT } 4\text{m} = 4/50 = 0.08$$

$$\text{ĐNT } 3\text{m} = 3/50 = 0.06$$

$$\text{ĐNT } 2\text{m} = 2/50 = 0.04$$

$$\text{ĐNT } 1\text{m} = 1/50 = 0.01$$

$$\text{BBT} = 0.0001$$

Giá trị thị lực được chuyển sang thị lực logMAR (Minimum Angle of Resolution) theo công thức:

Thị lực logMAR = - log(thị lực thập phân)

– Được ghi nhận trước và sau khi điều trị bằng THVBLCL và Tafluprost tại các thời điểm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng.

– *Nhãn áp:*

- Biến định lượng (mmHg)
- Đo bằng nhãn áp kế Goldmann
- Được ghi nhận trước và sau khi điều trị bằng THVBLCL và Tafluprost tại các thời điểm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng. Riêng nhóm THVBLCL sẽ được đo nhãn áp sau 1 giờ, 1 ngày để xác định tình trạng tăng nhãn áp thoáng qua sau laser, nhãn áp sau laser nếu tăng > 6 mmHg bệnh nhân sẽ được nhỏ 1 giọt Brimonidine (Azopt 1%).

– *Tỷ lệ lõm đĩa C/D:*

- Biến số định lượng

- Đơn vị tính: được chuyển thành hệ số thập phân
- Được ghi nhận trước và sau khi điều trị bằng THVBLCL và Tafluprost tại các thời điểm trước điều trị, thời điểm sau điều trị 6 tháng và 12 tháng
- *Tình trạng đục thể thủy tinh*: là biến định tính, gồm các mức độ đục thể thủy tinh từ không có, độ 1, độ 2, độ 3 và độ 4.
- *Mức độ đọng sắc tố vùng bè [27]*:
 - Độ 0: Không có lắng đọng sắc tố
 - Độ 1: Lắng đọng ít
 - Độ 2: Lắng đọng nhẹ
 - Độ 3: Lắng đọng trung bình - Lớp sắc tố có màu nâu tương tự như màu móng mắt kè bên
 - Độ 4: Lắng đọng mức độ nặng - Lớp sắc tố có màu nâu đen, đen hơn so với màu móng mắt kè bên

2.5.1.2. Biến số cận lâm sàng

- *Độ dày lớp sợi thần kinh quanh đầu gai thị*:
 - Biến định lượng (đơn vị μm)
 - Đánh giá bằng chụp OCT đầu thị thần kinh: tính giá trị trung bình của các phía trên - mũi - dưới - thái dương
 - Được ghi nhận trước và sau khi điều trị bằng THVBLCL và Tafluprost tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng.
- *Chỉ số MD*:
 - Biến định lượng (đơn vị dB)
 - Ghi nhận từ kết quả đo thị trường Humphrey test ngưỡng 30-2
 - Được ghi nhận trước và sau khi điều trị bằng THVBLCL và Tafluprost tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng

- *Chỉ số PSD:*
 - Biên định lượng (đơn vị dB)
 - Ghi nhận từ kết quả đo thị trường Humphrey test ngưỡng 30-2
 - Được ghi nhận trước và sau khi điều trị bằng THVBLCL và Tafluprost tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng
- Giai đoạn glôcôm dựa vào chỉ số MD và PSD (tiêu chuẩn Hoddap – Parrish – Anderson)
 - Giai đoạn nhẹ:
 - Chỉ số MD thấp hơn -6dB
 - Ít hơn 25% số điểm (18 điểm) giảm dưới mức 5% và ít hơn 10 điểm giảm dưới mức 1% trên biểu đồ độ lệch chuẩn từng phần
 - Tất cả các điểm trung tâm 5 độ phải có độ nhạy cảm ít nhất 15db
 - Giai đoạn trung bình
 - Chỉ số MD thấp hơn -12db
 - Ít hơn 50% số điểm (37 điểm) giảm dưới mức 5% và ít hơn 20 điểm giảm dưới mức 1% trên biểu đồ độ lệch chuẩn từng phần
 - Không có điểm nào ở trung tâm 5 độ có độ nhạy cảm bằng 0 db
 - Chỉ ½ thị trường phía trên hoặc dưới có 1 điểm độ nhạy cảm < 15% ở trung tâm 5 độ
 - Giai đoạn nặng
 - Chỉ số MD lớn hơn -12db
 - Nhiều hơn 50% số điểm (37 điểm) giảm dưới mức 5% hoặc nhiều hơn 20 điểm giảm dưới mức 1% trên biểu đồ độ lệch chuẩn từng phần
 - Có ít nhất 1 điểm ở trung tâm 5 độ có độ nhạy cảm 0 dB

- Các điểm ở trung tâm 5 độ đều có độ nhạy cảm < 15dB ở ½ thị trường phía trên và dưới

2.5.1.3. Đánh giá hiệu quả điều trị

– *Biên độ giảm nhãn áp*: là biến số nhằm khảo sát sự biến thiên của nhãn áp trước và sau khi điều trị, biên độ giảm nhãn áp được tính bằng cách lấy nhãn áp sau khi điều trị (tại các thời điểm theo dõi) trừ cho nhãn áp trước khi điều trị.

- Đây là biến định lượng với đơn vị tính là mmHg
- Được ghi nhận và đánh giá tại các thời điểm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng
- Đối với nhóm THVBLCL sẽ ghi nhận thêm tại các thời điểm 1 giờ, 1 ngày

– *Phần trăm nhãn áp giảm*:

- Biến định lượng (đơn vị %)
- Là phần trăm nhãn áp giảm được sau điều trị so với nhãn áp trước điều trị, được tính bằng cách: lấy nhãn áp trước khi điều trị trừ cho nhãn áp sau khi điều trị (tại các thời điểm theo dõi), chia cho nhãn áp trước điều trị và nhân với 100
- Được ghi nhận và đánh giá tại các thời điểm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng
- Đối với nhóm THVBLCL sẽ ghi nhận thêm tại các thời điểm 1 giờ, 1 ngày

– *Quy ước điều trị thành công*: khi nhãn áp sau điều trị giảm $\geq 20\%$ so với nhãn áp ban đầu và < 21 mmHg mà không cần điều trị thêm thuốc hạ NA (nhóm THVBLCL) hoặc bổ sung thêm thuốc hạ NA nhóm khác (nhóm PGA)[54], [87], [88].

2.5.1.4. *Đánh giá tính an toàn*

- *Biến chứng/Tác dụng phụ:*
 - Biến định tính nhị giá
 - Giá trị: Không có = 0 / Có = 1
 - Được ghi nhận tại các thời điểm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng.
 - *Các biến chứng của THVBLCL:* cảm giác khó chịu, cương tụ kết mạc, cơn tăng nhãn áp sau laser (NA tăng $\geq 6\text{mmHg}$), phản ứng tiền phòng, các biến chứng khác.
 - *Các tác dụng phụ của Tafluprost:* cảm giác khó chịu, cương tụ kết mạc, tổn thương biểu mô giác mạc, các tác dụng phụ khác.
- *Tình trạng điều trị bổ sung:* được ghi nhận tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng.
 - Điều trị bổ sung
 - Biến định tính nhị giá
 - Giá trị: Không có = 0 / Có = 1
 - Số thuốc bổ sung:
 - Biến định lượng
 - Đơn vị tính: thuốc
 - Số lần THVBLCL bổ sung:
 - Biến định lượng
 - Đơn vị tính: lần

2.6. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0, Minitab 17.

2.6.1. Thống kê mô tả: mô tả đặc điểm nhóm nghiên cứu

- Biến định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn.
- Biến định tính và biến thứ bậc mô tả bằng tần số, tỷ lệ phần trăm.

2.6.2. Thống kê phân tích

- Dùng kiểm định t-student để so sánh các biến định lượng liên tục
- Dùng kiểm định Mann-Whitney U để so sánh 2 biến định lượng có phân phối không bình thường hay phương sai không bằng nhau.
- Dùng kiểm định Chi bình phương hoặc Fisher's Exact để so sánh hai tỷ lệ.
- Dùng đường cong Kaplan Meier và log-rank test để so sánh tỷ lệ thành công giữa các nhóm.
- Dùng biểu đồ phân tán để so sánh các biến số trước và sau điều trị
- Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi trị số $p \leq 0,05$

2.7. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu này được thông qua hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học số 436 / ĐHYD-HĐĐĐ
- Nghiên cứu này không làm tổn hại đến sức khỏe của bệnh nhân và nhiều nghiên cứu tương tự đã được thực hiện tại nhiều nước trên thế giới.
- Trong nghiên cứu này, Tafluprost là thuốc hạ nhãn áp nhóm prostaglandin hiện đang là chọn lựa đầu tay trong điều trị glôcôm trên thế giới. Ngoài ra, THVBLCL là một phương pháp điều trị hiệu quả, an toàn, không xâm lấn, ít tác dụng phụ.
- Các bệnh nhân sẽ được giải thích rõ về quyền và nghĩa vụ của mình khi tham gia nghiên cứu cũng như tình trạng bệnh lý và các phương pháp điều trị, các biến chứng có thể xảy ra và cũng như các phương pháp điều trị biến chứng tốt nhất có thể được trong quá trình nghiên cứu.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia mới đưa vào nghiên cứu, được theo dõi lâu dài và có quyền ngưng tham gia nghiên cứu bất kỳ và không bị phân biệt đối xử.
- Thông tin về bệnh nhân được giữ bí mật.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu từ tháng 5/2017 đến 12/2020 tại bệnh viện Mắt Thành phố Hồ Chí Minh. Trong thời gian tiến hành nghiên cứu chúng tôi đã chọn được 64 mắt của 64 bệnh nhân glôcôm giả tróc bao thỏa các điều kiện chọn vào mẫu, được chia 2 nhóm:

Nhóm THVBLCL: gồm 32 mắt được điều trị bằng phương pháp tạo hình vùng bè bằng laser chọn lọc 360 độ.

Nhóm Tafluprost: 32 mắt được điều trị với dung dịch thuốc nhỏ mắt Tafluprost 0,0015%

3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN GLÔCÔM GIẢ TRÓC BAO

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận các đặc điểm lâm sàng gồm tuổi, giới tính và cận lâm sàng gồm: thị lực LogMar ban đầu, nhãn áp trung bình, C/D, độ đục thể thủy tinh, sắc tố góc, độ dày trung bình lớp sợi thần kinh quanh gai (RNFL), MD trung bình, PSD trung bình (Bảng 3.1).

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân glôcôm giả trúc bao trong nghiên cứu

Đặc điểm		THVBLCL (n=32)	Tafluprost (n=32)	Giá trị p
Sự phân bố tuổi	< 40 tuổi	2 (6,3)	2 (6,3)	0,161**
	40-< 50 tuổi	1 (3,1)	3 (9,4)	
	50- < 60 tuổi	3 (9,4)	10 (31,3)	
	60- <70 tuổi	14 (43,8)	7 (21,9)	
	70- <80 tuổi	5 (15,6)	3 (9,4)	
	≥ 80 tuổi	7 (21,9)	7 (21,9)	
Tuổi trung bình		69,09 ± 11,67	62,88 ± 14,47	0,113*
Thị lực logMar ban đầu		0,264 ± 0,14	0,165 ± 0,08	0,02*
Nhãn áp trung bình		24,19 ± 0,97	24,03 ± 0,99	0,522*
Giá trị C/D trung bình		0,763 ± 0,1	0,772±0,108	1,0*
Đục thể thủy tinh	Không	2 (6,2%)	2 (6,2%)	0,164**
	Độ 1	1 (3,1%)	4 (12,5%)	
	Độ 2	9 (28,1%)	14 (43,8%)	
	Độ 3	16 (50,0%)	7 (21,9%)	
	Độ 4	4 (12,5%)	5 (15,6%)	
Sắc tốc góc	1+	2 (6,2%)	0	0,433 ⁺
	2+	12 (37,5%)	11 (34,4%)	
	3+	16 (50%)	17 (53,1%)	
	4+	2 (6,2%)	4 (12,5%)	
RNFL trung bình		70 ± 10,42	68,41 ± 8,49	0,472*
MD thị trường trung bình		-11,09 ± 2,77	-10,86 ± 3,27	0,778*
PSD thị trường trung bình		6,49 ± 2,70	5,55 ± 2,03	0,294*
Phân loại giai đoạn theo thị trường	Nhẹ	17 (53,1%)	16 (50%)	1,0*
	Trung bình	15 (46,9%)	16 (50%)	

*Kiểm định phi tham số Mann-Whitney U

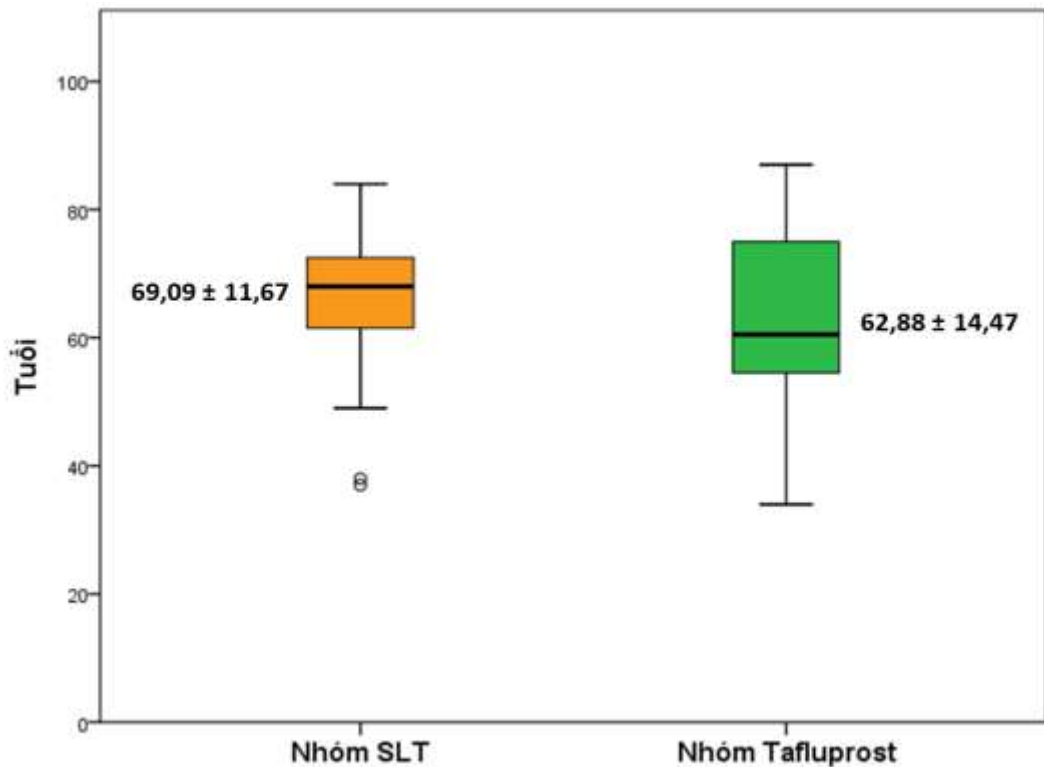
**Kiểm định Chi bình phương

⁺Kiểm định Fisher's

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng

3.1.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình của 64 bệnh nhân trong nghiên cứu là $64,9 \pm 13,2$ tuổi. Trong đó tuổi nhỏ nhất là 34 và lớn nhất là 86 (Biểu đồ 3.1).



Biểu đồ 3.1: Sự phân bố tuổi của bệnh nhân trong hai nhóm nghiên cứu

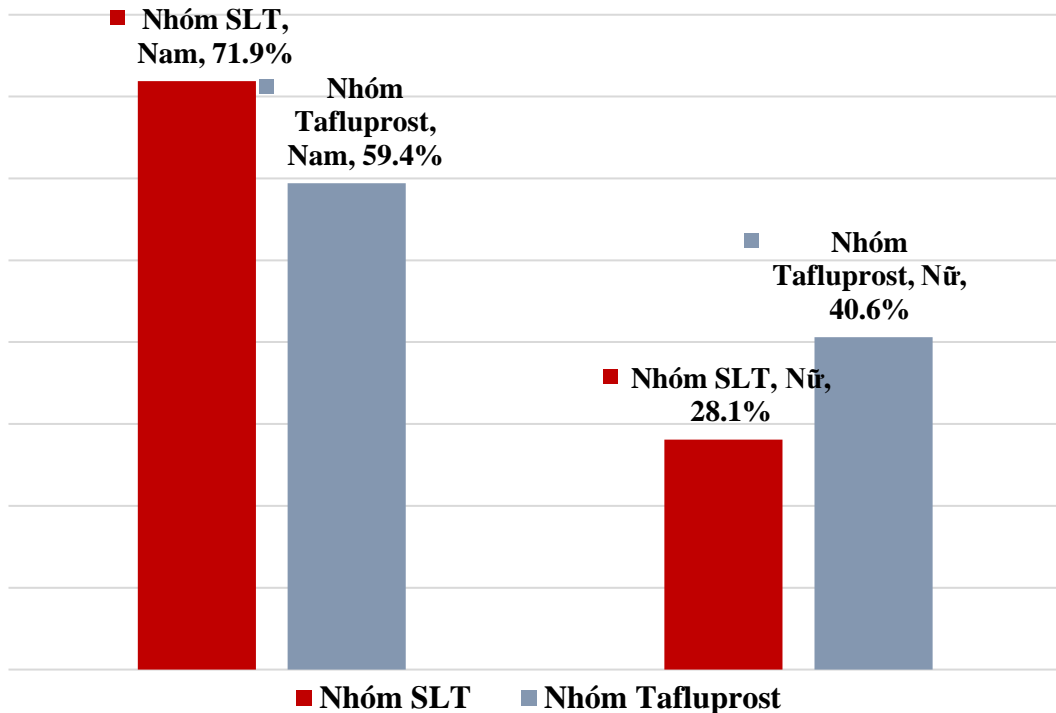
($p=0,113$, kiểm định phi tham số Mann Whitney U).

Nhận xét: Khi tiến hành so sánh sự khác biệt về độ tuổi trung bình của bệnh nhân glôcôm giả tróc bao giữa hai nhóm điều trị, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, trong đó tuổi trung bình của nhóm THVBLCL là $69,09 \pm 11,67$ và nhóm Tafluprost là $62,88 \pm 14,47$ với giá trị $p=0,113$ (kiểm định phi tham số Mann Whitney U).

Ngoài ra khi tiến hành phân tầng độ tuổi, chúng tôi cũng nhận thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ phần trăm bệnh nhân giữa các lớp tuổi (xem bảng 3.1) (với $p=0,161$, kiểm định Chi bình phương).

3.1.1.2. Giới tính

Sự phân bố giới tính



Biểu đồ 3.2: Phân bố giới tính giữa hai nhóm trong nghiên cứu

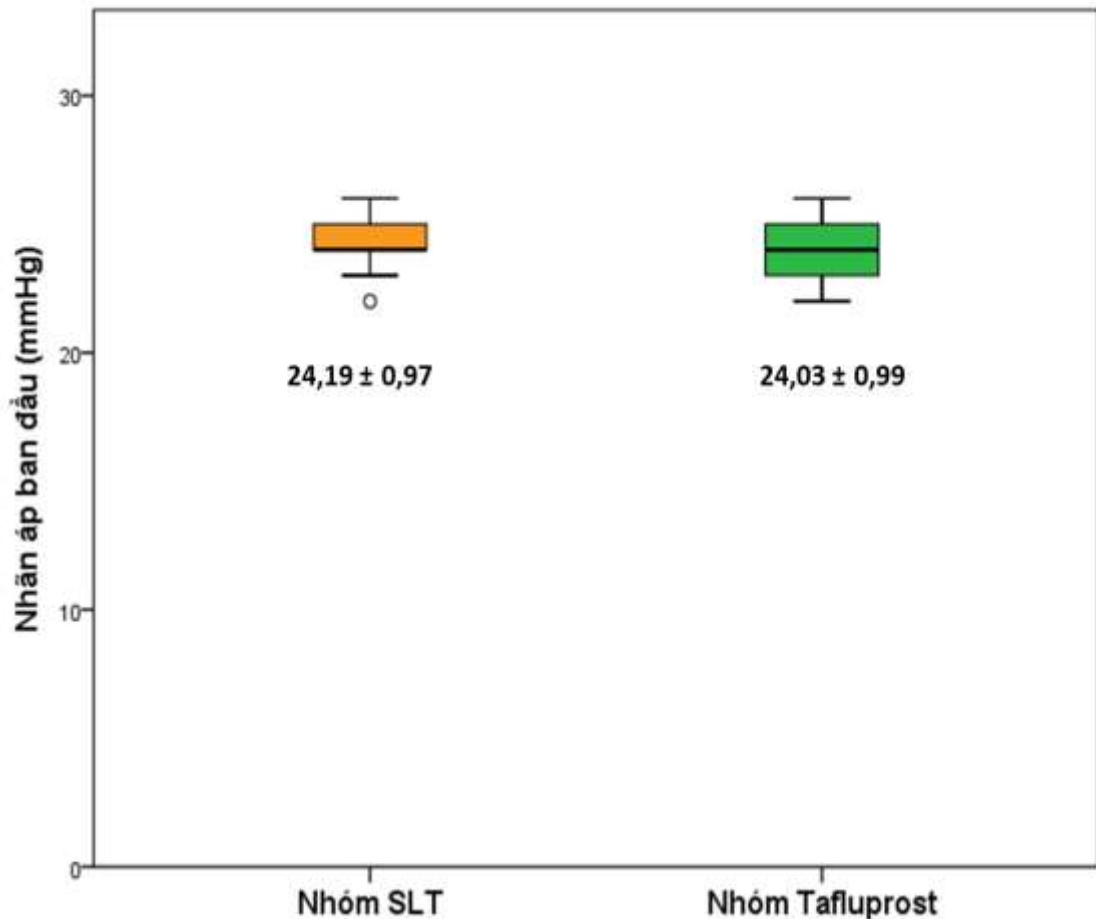
($p=0,292$, kiểm định Chi bình phương)

Nhận xét: Nghiên cứu gồm 42 bệnh nhân nam, chiếm 65,6% và 22 bệnh nhân nữ chiếm 34,4%. Trong đó tỉ số nam/nữ của bệnh nhân glôcôm giả tróc bao trong nghiên cứu là 1,9.

Nhóm THVBLCL có 23 nam và 9 nữ với tỉ số nam/nữ =2,55 còn nhóm Tafluprost có 19 nam và 13 nữ với tỉ số nam/nữ = 1,46. Mặc dù có sự khác biệt về tỉ số nam/nữ giữa hai nhóm nhưng kiểm định Chi bình phương cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ giới tính giữa hai nhóm với $p=0,292$.

3.1.1.3. Nhãn áp ban đầu

Nhãn áp trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $24,11 \pm 0,97$ trong đó nhãn áp thấp nhất là 22mmHg và cao nhất là 26mmHg (biểu đồ 3.3).



Biểu đồ 3.3: So sánh nhãn áp trung bình giữa hai nhóm trong nghiên cứu

Nhận xét: Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về nhãn áp ban đầu giữa hai nhóm trong nghiên cứu, trong đó nhãn áp trung bình ban đầu giữa nhóm THVBLCL và nhóm Taflupros lần lượt là $24,19 \pm 0,97$ và $24,03 \pm 0,99$ (kiểm định phi tham số Mann Whitney với $p=0,522$).

3.1.1.4. Các đặc điểm lâm sàng khác

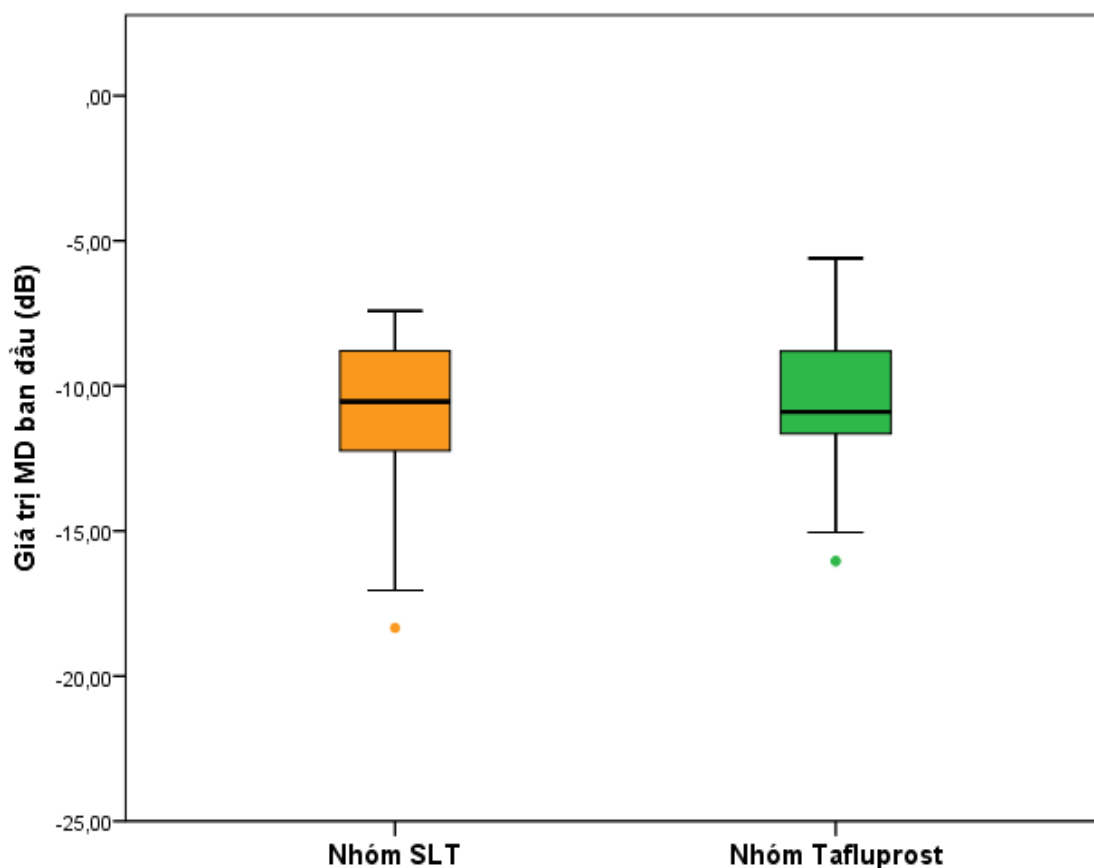
Về thị lực trước khi điều trị, thị lực logMar trung bình của 64 bệnh nhân trong nghiên cứu là $0,21 \pm 0,13$, trong đó thị lực logMar cao nhất là 0 (tương ứng thị lực thập phân là 10/10) và thấp nhất là 0,52 (tương ứng 3/10). Sử dụng kiểm định phi tham số so sánh giá trị thị lực logMar trung bình giữa hai nhóm, chúng tôi nhận thấy nhóm THVBLCL có thị lực logMar trung bình là $0,26 \pm 0,13$ thấp hơn so với nhóm Tafluprost là $0,16 \pm 0,08$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Mặc dù không có sự khác biệt về tỉ lệ đục thể thủy tinh giữa hai nhóm ($p=0,164$ kiểm định Chi bình phương) chúng tôi nhận thấy ở nhóm THVBLCL tỉ lệ đục thể thủy tinh độ 3-4 là 62,5% cao hơn so với nhóm Tafluprost là 37,5%.

Ngoài ra chúng tôi cũng nhận thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ C/D trung bình giữa nhóm THVBLCL là $0,76 \pm 0,10$ và nhóm Tafluprost là $0,77 \pm 0,11$ ($p=1,0$ kiểm định phi tham số).

Tất cả bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đều có góc mở độ 3-4, các trường hợp góc hẹp đều được loại khỏi nghiên cứu. Tiến hành so sánh mức độ lắng đọng sắc tố trong góc tiền phòng giữa hai nhóm chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với kiểm định Chi bình phương ($p=0,433$), trong đó sắc tố góc độ 3 và 4 chiếm đa số ở cả hai nhóm.

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Giá trị MD trung bình của 64 bệnh nhân trong nghiên cứu là $-10,44 \pm 4,77$ với các giá trị dao động từ -23,05 dB đến 17,05 dB (biểu đồ 3.4), còn giá trị PSD trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $5,94 \pm 2,48$ dao động từ 1,50 dB đến 12,88 dB và độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai thị RNFL trung bình là $69,20 \pm 9,47$ với dao động từ 51-92 μm .



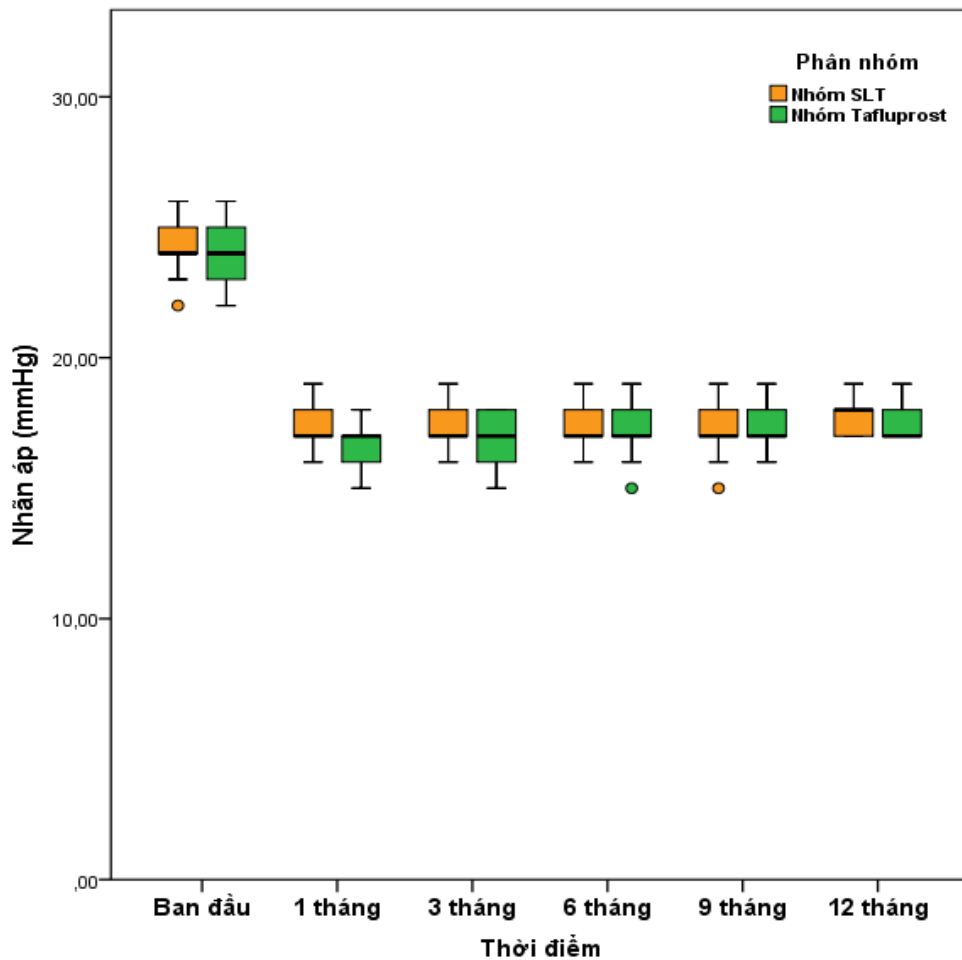
Biểu đồ 3.4: So sánh giá trị MD trung bình ban đầu giữa hai nhóm trong nghiên cứu

Nhận xét: So sánh giữa hai nhóm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các giá trị như độ dày lớp sợi thần kinh trung bình quanh gai thị nhóm THVBLCL là $70 \pm 10,42 \mu\text{m}$ so với nhóm Tafluprost là $68,41 \pm 8,49$ (với $p=0,427$), giá trị MD trung bình nhóm THVBLCL là $-11,09 \pm 2,77$ và nhóm Tafluprost là $-10,86 \pm 3,27$ (với $p=0,778$) và giá trị PSD trung bình của nhóm THVBLCL là $6,49 \pm 2,70$ và nhóm Tafluprost là $5,55 \pm 2,03$ (với $p=0,292$) sử dụng kiểm định phi tham số Mann Whitney với $p>0,05$ (biểu đồ 3.4 và bảng 3.1).

3.2. HIỆU QUẢ HẠ NHÃN ÁP THEO THỜI GIAN CỦA 2 PHƯƠNG PHÁP

3.2.1. Sự thay đổi nhãn áp trước và sau điều trị

3.2.1.1. Nhãn áp trung bình tại các thời điểm theo dõi



Biểu đồ 3.5: So sánh nhãn áp trung bình của các trường hợp thành công giữa hai nhóm tại các thời điểm.

So sánh giữa hai nhóm chúng tôi nhận thấy tại thời điểm ban đầu không có sự khác biệt về nhãn áp trung bình giữa hai nhóm với nhóm THVBLCL là $24,19 \pm 0,97$ mmHg và nhóm Tafluprost là $24,03 \pm 0,99$ mmHg ($p=0,522$, kiểm định Mann Whitney). Mặc dù nhãn áp trung bình tại thời điểm 1 tuần và 1 tháng có sự khác biệt về mặt thống kê giữa hai nhóm (với $p<0,001$ kiểm định Mann Whitney) (bảng 3.2). Tuy nhiên về mặt lâm sàng sự khác biệt này không

đáng kể và tại các thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng kết quả cho thấy không có sự khác biệt về nhãn áp trung bình giữa hai nhóm (các giá trị $p > 0,05$, kiểm định phi tham số) (bảng 3.2).

Bảng 3.2: So sánh nhãn áp trung bình của các ca thành công tại các thời điểm theo dõi.

Thời điểm	Nhóm THVBLCL	Nhóm Tafluprost	Giá trị p
Trước điều trị	24,19 ± 0,97 (n=32)	24,03 ± 0,99 (n=32)	0,522*
1 tuần	18,56 ± 1,52 (n=32)	17,00 ± 0,98 (n=32)	<0,001*
1 tháng	17,47 ± 0,72 (n=32)	16,91 ± 0,78 (n=32)	<0,001*
3 tháng	17,31 ± 0,85 (n=32)	16,97 ± 0,82 (n=32)	0,138*
6 tháng	17,32 ± 0,87 (n=31)	17,09 ± 0,86 (n=32)	0,378*
9 tháng	17,44 ± 0,89 (n=27)	17,21 ± 0,89 (n=28)	0,211*
12 tháng	17,79 ± 0,72 (n=24)	17,42 ± 0,58 (n=26)	0,059*
$p_{\text{Trước- sau}}^{**}$	<0,001	<0,001	

*Kiểm định phi tham số Mann Whitney U

**Kiểm định phi tham số Friedman's two way: so sánh giữa nhãn áp ban đầu với nhãn áp tại các thời điểm sau điều trị

So sánh trong từng nhóm, chúng tôi nhận thấy trong nhóm THVBLCL tại tất cả các thời điểm theo dõi 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng đều cho thấy có sự giảm nhãn áp có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ban đầu, với các giá trị $p < 0,001$ (kiểm định phi tham số Friedman). Tương tự như vậy đối với nhóm Tafluprost, nhãn áp trung bình tại tất cả thời điểm theo dõi đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ban đầu với các giá trị $p < 0,001$ (kiểm định phi tham số Friedman).

3.2.1.2. Mức giảm nhãn áp trước và sau điều trị

Bảng 3.3: So sánh mức giảm nhãn áp tại các thời điểm điều trị

Thời điểm	Nhóm THVBLCL	Nhóm Tafluprost	Giá trị p*
1 tuần	5,63 ± 1,56 (n=32)	7,03 ± 1,44 (n=32)	0,001
1 tháng	6,72 ± 1,17 (n=32)	7,12 ± 1,2 (n=32)	0,271
3 tháng	6,88 ± 1,21 (n=32)	7,06 ± 1,38 (n=32)	0,724
6 tháng	6,87 ± 1,11 (n=31)	7,22 ± 1,41 (n=32)	0,932
9 tháng	6,81 ± 3,33 (n=27)	6,78 ± 1,28 (n=28)	0,8
12 tháng	6,42 ± 1,28 (n=24)	6,54 ± 1,24 (n=26)	0,546

*Kiểm định phi tham số Mann Whitney U

Tại thời điểm 1 tuần sau điều trị, nhóm Tafluprost có mức hạ nhãn áp trung bình là $7,03 \pm 1,44$ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm THVBLCL là $5,63 \pm 1,56$ (với $p=0,001$, kiểm định Mann Whitney). Tuy nhiên tại các thời điểm còn lại là 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau điều trị so sánh cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức hạ nhãn áp trung bình giữa hai nhóm (kiểm định Mann Whitney).

Chúng tôi nhận thấy ở cả hai nhóm đều có sự giảm hiệu quả hạ nhãn áp theo thời gian. Trong nhóm THVBLCL mức giảm nhãn áp tại thời điểm 12 tháng là $6,42 \pm 1,28$ mmHg thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với thời điểm 3 tháng là $6,88 \pm 1,21$ mmHg và 6 tháng $6,81 \pm 3,33$ mmHg với các giá trị p lần lượt là 0,035 và 0,009 (kiểm định phi tham số so sánh bất cặp Friedman). Còn trong nhóm Tafluprost nhãn áp tại thời điểm 12 tháng là $6,54 \pm 1,24$ mmHg thấp hơn so với thời điểm 1 tháng là $7,12 \pm 1,2$ với $p = 0,029$ (kiểm định phi tham số so sánh bất cặp Friedman). So sánh giữa các thời điểm còn lại không cho thấy sự khác biệt.

3.2.1.3. Tỷ lệ giảm nhãn áp trước và sau điều trị

Bảng 3.4: Tỷ lệ phần trăm giảm nhãn áp so với trước khi điều trị

Thời điểm	Nhóm THVBLCL		Nhóm Tafluprost		Giá trị p*
	Tỷ lệ	n	Tỷ lệ	n	
1 tuần	23,21%	32	29,13%	32	<0,001
1 tháng	27,67%	32	29,52%	32	0,103
3 tháng	28,33%	32	29,25%	32	0,517
6 tháng	28,32%	31	28,70%	32	0,750
9 tháng	27,97%	27	28,14%	28	0,616
12 tháng	26,73%	24	27,15%	26	0,322

*Kiểm định phi tham số Mann Whitney

Tại thời điểm 1 tuần sau điều trị, tỷ lệ hạ nhãn áp của nhóm THVBLCL là 23,21% thấp hơn đáng kể so với nhóm Tafluprost là 29,13% (kiểm định phi tham số với $p < 0,001$). Tuy nhiên tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng kiểm định thống kê cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm với các giá trị $p > 0,05$ (kiểm định phi tham số Mann Whitney).

Trong đó, tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng tỷ lệ phần trăm giảm nhãn áp của nhóm THVBLCL lần lượt là 28,32% và 26,73% so với thời điểm trước điều trị, còn nhóm Tafluprost là 28,70% và 27,15%. Như vậy cả hai phương pháp điều trị đều cho thấy hiệu quả hạ nhãn áp so với nhãn áp ban đầu.

Bảng 3.5: So sánh tỉ lệ phần trăm các mức hạ nhãn áp giữa hai nhóm

Phần trăm mức giảm nhãn áp	Nhóm THVBLCL		Nhóm Tafluprost	Giá trị p*
6 tháng	15-20%		6,3% (n =2)	0,252
	21-25%	25,8% (n =7)	15,6% (n = 5)	
	>25%	74,2% (n = 24)	78,1% (n = 25)	
12 tháng	15-20%	8,4% (n = 2)	7,7% (n = 2)	0,28
	21-25%	41,6% (n =10)	19,2% (n = 5)	
	>25%	50% (n = 12)	73,1% (n = 19)	

* Kiểm định Chi bình phương

So sánh tỉ lệ hạ nhãn áp giữa hai nhóm theo từng mức tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm với kiểm định Chi bình phương. Tuy nhiên số liệu cho thấy nhóm Tafluprost có số bệnh nhân có mức giảm nhãn áp trên 25% cao hơn so với nhóm THVBLCL ở thời điểm 12 tháng với 12 bệnh nhân (50%) nhóm THVBLCL có nhãn áp giảm trên 25%, trong khi đó nhóm Tafluprost có đến 19 bệnh nhân (73,1%).

3.2.1.4. So sánh tỉ lệ thành công tích lũy giữa hai nhóm

Bảng 3.6: So sánh tỉ lệ thành công giữa hai nhóm tại các thời điểm

Thời điểm	Nhóm THVBLCL		Nhóm Tafluprost		Giá trị p*
	Thành công	Thất bại	Thành công	Thất bại	
6 tháng	31 (96,9%)	1 (3,1%)	32 (100%)	0%	0,313
9 tháng	27 (84,4%)	5 (15,6%)	28 (87,5%)	4 (12,5%)	0,719
12 tháng	24 (75%)	8 (25%)	26 (81,2%)	6 (18,8%)	0,545

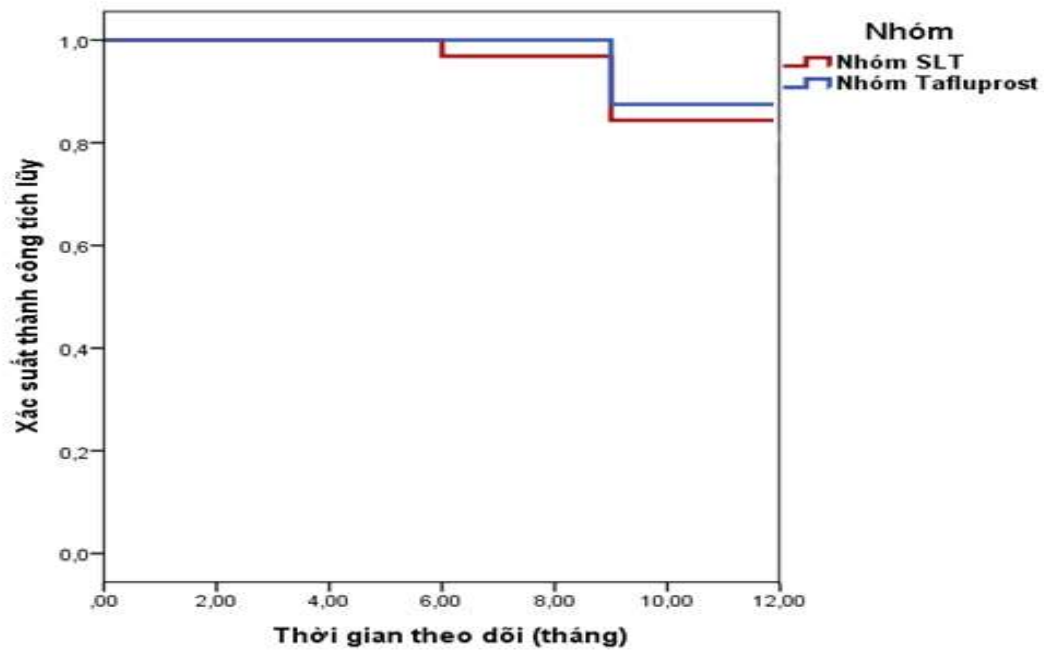
* Kiểm định Chi bình phương

Trong nghiên cứu này, chúng tôi định nghĩa điều trị thành công là khi tại các thời điểm theo dõi nhãn áp giảm $\geq 20\%$ và <21 mmHg so với nhãn áp ban đầu (trước điều trị) mà không cần điều trị thêm thuốc hạ nhãn áp đối với nhóm THVBLCL hoặc bổ sung thêm thuốc hạ nhãn áp nhóm khác đối với nhóm Tafluprost.

Dựa theo tiêu chuẩn trên, chúng tôi nhận thấy mặc dù tỉ lệ thành công của nhóm THVBLCL thấp hơn so với nhóm Tafluprost tại các thời điểm 6 tháng (96,9% so với 100%), 9 tháng (84,4% so với 87,5%) và 12 tháng (75% so với 81,2%) nhưng khi sử dụng kiểm định Chi bình phương để so sánh chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tại các thời điểm với các giá trị p lần lượt là 0,313; 0,719 và 0,545. Như vậy tại thời điểm 12 tháng, tỉ lệ thất bại của nhóm THVBLCL là 25% còn nhóm Tafluprost là 18,8%.

Sử dụng biểu đồ Kaplan Meier để phân tích xác suất thành công tích lũy giữa hai nhóm, trong đó biến số kết cục là tình trạng thất bại điều trị là khi bệnh nhân cần bổ sung thêm thuốc hạ nhãn áp hay laser THVBLCL bổ sung lần 2 để đạt nhãn áp mục tiêu.

Chúng tôi nhận thấy tại thời điểm 12 tháng nhóm THVBLCL có 8 ca thất bại điều trị với tỉ lệ thành công tích lũy là 0,75 trong khi đó nhóm Tafluprost có 6 ca thất bại điều trị với tỉ lệ thành công tích lũy là 0,813. Kiểm định Log Rank cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ thành công tích lũy giữa hai nhóm với $p=0,544$.



Biểu đồ 3.6: Biểu đồ Kaplan Meier so sánh xác suất thành công tích lũy theo giờ gian giữa hai nhóm

Tỉ lệ thành công ở nhóm THVBLCL giữa các giai đoạn glôcôm giả trúc bao:

Bảng 3.7: So sánh tỉ lệ thành công ở nhóm THVBLCL giữa các giai đoạn glôcôm

Thời điểm	Giai đoạn	Nhóm THVBLCL (n=32)	
		Thành công	Thất bại
6 tháng	Nhẹ	17 (100%)	0
	Trung bình	14 (93,3%)	1 (6,7%)
9 tháng	Nhẹ	17 (100%)	0
	Trung bình	10 (66,7%)	5 (33,3%)
12 tháng	Nhẹ	16 (94,1%)	1 (5,9%)
	Trung bình	8 (53,3%)	7 (46,7%)
	Tổng	24 (75%)	8 (25%)

So sánh tỉ lệ thành công ở nhóm THVBLCL giữa các giai đoạn glôcôm, tại thời điểm 6 và 9 tháng không ghi nhận trường hợp thất bại ở nhóm giai đoạn nhẹ. Nhóm giai đoạn trung bình ghi nhận số trường hợp thất bại ở thời điểm 6 tháng và 9 tháng lần lượt là 1 ca và 4 ca. Tỉ lệ điều trị thất bại ở thời điểm 6 tháng là 3,1% và 9 tháng là 15,6%. Tại thời điểm 12 tháng, đã ghi nhận 1 ca thất bại ở nhóm giai đoạn nhẹ và 2 ca giai đoạn trung bình. Như vậy tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ thất bại là 25%.

3.2.1.5. *Mối liên quan giữa sắc tố góc tiền phòng và tỉ lệ thành công*

Bảng 3.8: So sánh mức độ lắng đọng sắc tố trong góc tiền phòng giữa nhóm thành công và thất bại trong nhóm điều trị THVBLCL.

Kết quả soi góc	Nhóm THVBLCL (n=32)		Giá trị p
	Thành công	Thất bại	
Lắng đọng sắc tố	1+	0	2 (25%)
	2+	7 (29,2%)	5 (62,5%)
	3+	15 (62,5%)	1 (12,5%)
	4+	2 (8,3%)	0
	Tổng	24 (100%)	8 (100%)

(Kiểm định Chi bình phương)

Trong 32 mắt được điều trị THVBLCL thì có 8 trường hợp thất bại điều trị ở tháng thứ 12 và có 24 trường hợp thành công. Khi phân tích chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ mức độ lắng đọng sắc tố trong góc tiền phòng giữa nhóm thành công và thất bại, trong đó 7/8 trường hợp thất bại (87,5%) có mức độ lắng đọng sắc tố thấp từ (1+) đến (2+), trong khi đó ở nhóm thành công có 17/24 (70,8%) trường hợp có sắc tố ở mức (3+) đến (4+) (Kiểm định Chi bình phương, với $p=0,01$).

Như vậy, trong nhóm điều trị bằng THVBLCL chúng tôi nhận thấy mức độ lắng đọng sắc tố ở nhóm thành công cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm thất bại.

3.2.2. Sự thay đổi thị lực trước và sau điều trị

Bảng 3.9: So sánh thị lực logMar trung bình trước và sau điều trị.

Thời điểm	Nhóm THVBLCL	Nhóm Tafluprost	Giá trị p*
Trước điều trị	0,264 ± 0,14	0,165 ± 0,08	0,001
1 tuần	0,264 ± 0,14	0,165 ± 0,08	0,001
1 tháng	0,264 ± 0,14	0,165 ± 0,08	0,001
3 tháng	0,264 ± 0,14	0,165 ± 0,08	0,001
6 tháng	0,271 ± 0,13	0,176 ± 0,08	0,002
9 tháng	0,279± 0,13	0,178 ±0,08	0,002
12 tháng	0,281± 0,14	0,183±009	0,001
p _{Trước-6 tháng} **	0,046	0,014	
p _{Trước-9tháng} **	0,019	0,007	
p _{Trước-12tháng} **	0,01	0,005	

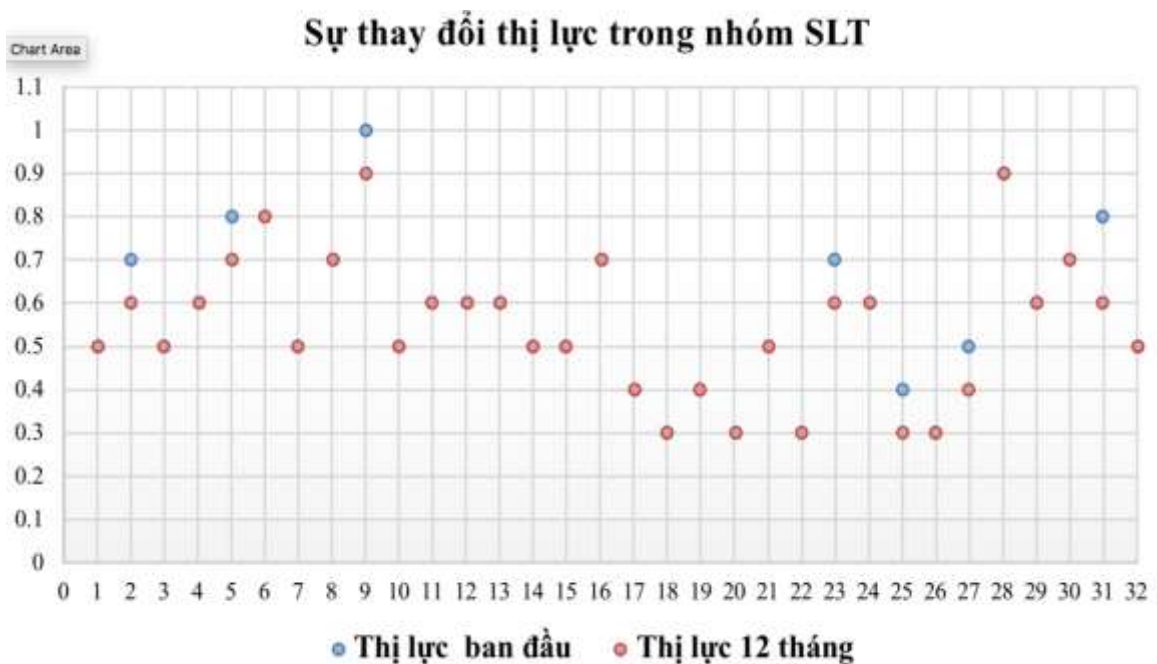
*Kiểm định phi tham số Mann Whitney U

**Kiểm định phi tham số Friedman's

Dựa vào kiểm định t độc lập so sánh thị lực logMar trung bình giữa hai nhóm, chúng tôi nhận thấy ở tất cả các thời điểm theo dõi đều có sự khác biệt về thị lực logMar trung bình giữa hai nhóm với các giá trị $p < 0,05$.

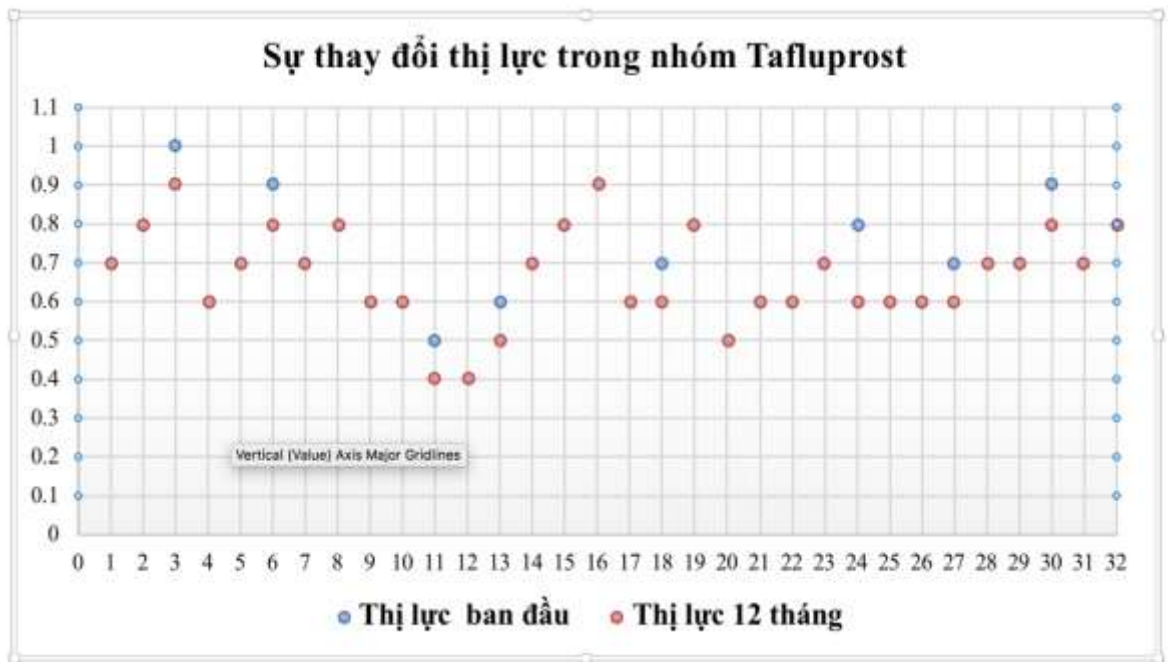
Trong nhóm THVBLCL, so sánh giữa thời điểm trước khi điều trị với thị lực logMar trung bình là $0,264 \pm 0,14$ với các thị lực logMar trung bình tại các thời điểm 6 tháng là $0,271 \pm 0,13$, 9 tháng là $0,279 \pm 0,13$ và 12 tháng là

$0,281 \pm 0,14$ chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các giá trị $p < 0,05$ (kiểm định t bất cặp) (bảng 3.3). Chúng tôi vẽ đồ thị để phân tích sự thay đổi thị lực thập phân của 32 bệnh nhân trong nhóm THVBLCL tại thời điểm 12 tháng so với thị lực ban đầu khi bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu. Biểu đồ bên dưới cho thấy có 7 bệnh nhân (chiếm 21,9%) thị lực giảm so với ban đầu (6 bệnh nhân giảm 1 hàng thị lực thập phân và 1 bệnh nhân giảm 2 hàng).



Biểu đồ 3.7: So sánh thị lực ban đầu và sau 12 tháng ở nhóm THVBLCL

Trong nhóm Tafluprost, chúng tôi cũng nhận thấy có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê giữa thị lực logMar trung bình trước khi điều trị và thị lực tại các thời điểm 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng với các giá trị $p < 0,05$ (kiểm định t bất cặp) (bảng 3.3). Chúng tôi cũng vẽ đồ thị để phân tích sự thay đổi thị lực thập phân của bệnh nhân trong nhóm Tafluprost trước khi điều trị và sau 12 tháng theo dõi, quan sát trên đồ thị có thể thấy có 8 bệnh nhân (chiếm 25%) thị lực giảm so với thời điểm ban đầu (tất cả đều giảm 1 hàng thị lực thập phân).



Biểu đồ 3.8: So sánh thị lực ban đầu và sau 12 tháng ở nhóm Tafluprost.

Để so sánh sự ảnh hưởng của mỗi phương pháp điều trị với sự giảm thị lực của bệnh nhân, chúng tôi tiến hành so sánh giữa tỉ lệ phần trăm bệnh nhân có giảm thị lực và mức giảm thị lực trung bình giữa hai nhóm, để tính các giá trị này chúng tôi so sánh giữa thị lực ban đầu và thị lực tại thời điểm 12 tháng.

Bảng 3.10: So sánh tỉ lệ giảm thị lực và mức giảm thị lực giữa hai nhóm

		Nhóm THVBLCL (n=32)	Nhóm Tafluprost (n=32)	Giá trị p
Tỉ lệ mắt giảm thị lực	Không	25 (78,1%)	24 (75%)	0,768*
	Có	7 (29,1%)	8 (25%)	
Mức giảm thị lực logMar		0,0183 ± 0,037	0,0182 ± 0,035	0,996**

*Kiểm định Chi bình phương ** Kiểm định phi tham số Mann Whitney

Kết quả phân tích cho thấy, nhóm THVBLCL có 29,1% bệnh nhân còn nhóm Tafluprost có 25% bệnh nhân giảm thị lực so với mức ban đầu tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự giảm thị lực giữa hai nhóm

với kiểm định Chi bình phương ($p=0,768$). Tương tự như vậy, chúng tôi cũng nhận thấy không có sự khác biệt về mức giảm thị lực giữa hai nhóm với kiểm định t độc lập ($p=0,996$).

3.2.3. Sự thay đổi các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng

3.2.3.1. Chỉ số C/D và độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai

Bảng 3.11: Sự thay đổi tỉ số C/D và độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai (RNFL) trước và sau điều trị giữa hai nhóm.

	Thời điểm	Nhóm	Nhóm	Giá trị p*
		THVBLCL (n=32)	Tafluprost (n=32)	
Chỉ số C/D	Trước điều trị	0,76 ± 0,1	0,77 ± 0,108	1,0
	6 tháng	0,76 ± 0,1	0,77 ± 0,108	0,927
	12 tháng	0,77 ± 0,1	0,78 ± 0,106	0,908
RNFL	Trước điều trị	70 ± 10,42	68,41 ± 8,49	0,472
	6 tháng	69,16 ± 10,17	67,75 ± 8,27	0,309
	12 tháng	66,97 ± 10,64	66,84 ± 8,82	0,634

**Phép kiểm định phi tham số Mann Whitney*

Ở mỗi nhóm đều có 3 trường hợp tỉ lệ C/D tiến triển (chiếm 9,34%). Trong đó nhóm THVBLCL có 2 trường hợp tỉ lệ C/D tiến triển từ 0,7 lên 0,8 và có 1 trường hợp tiến triển từ 0,6 lên 0,7 còn nhóm Tafluprost cũng có 3 trường hợp tiến triển từ 0,7 lên 0,8.

So sánh về giá trị trung bình tỉ lệ C/D giữa hai nhóm chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm 6 tháng và 12 tháng theo dõi với các giá trị $p > 0,05$, kiểm định phi tham số.

So sánh độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai thị giữa hai nhóm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm trước

điều trị, sau 6 tháng và sau 12 tháng theo dõi với các giá trị $p > 0,05$, kiểm định phi tham số.

3.2.3.2. Giá trị MD thị trường trung bình

Bảng 3.12: So sánh sự thay đổi giá trị MD trung bình trước và sau điều trị giữa hai nhóm

Giá trị MD	Nhóm THVBLCL (n=32)	Nhóm Tafluprost (n=32)	Giá trị p
Trước điều trị	-11,09 ± 2,77	-10,86 ± 3,27	0,778
Sau 6 tháng	-11,20 ± 2,78	-10,96 ± 3,36	0,799
Sau 12 tháng	-11,31 ± 2,82	-11,08 ± 3,56	0,634
$P_{\text{trước - 6 tháng}}^{**}$	<0,001	<0,001	
$P_{\text{trước - 12 tháng}}^{**}$	<0,001	<0,001	

*Kiểm định phi tham số Mann Whitney U

**Kiểm định phi tham số Friedman's

Khi so sánh giá trị MD trung bình giữa hai nhóm tại các thời điểm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các giá trị $p > 0,05$ (kiểm định t độc lập). Tuy nhiên khi so sánh giữa thời điểm trước điều trị và tại thời điểm sau điều trị 6 tháng và 12 tháng trong mỗi nhóm, chúng tôi nhận thấy có sự giảm MD có ý nghĩa thống kê so với ban đầu ($p < 0,001$) ở cả 2 nhóm, với mức giảm giá trị MD tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng trong nhóm THVBLCL lần lượt là $-0,111 \pm 0,08$ dB và $-0,221 \pm 0,12$ dB còn trong nhóm Tafluprost là $-0,105 \pm 0,34$ dB và $-0,224 \pm 0,33$ dB.

3.2.3.3. Giá trị PSD thị trường trung bình

Bảng 3.13: So sánh giá trị PSD trung bình trước và sau điều trị giữa hai nhóm

Giá trị PSD	Nhóm THVBLCL (n=32)	Nhóm Tafluprost (n=32)	Giá trị p
Trước điều trị	6,49 ± 2,70	5,55 ± 2,03	0,292
Sau 6 tháng	6,73 ± 2,71	5,64 ± 2,01	0,226
Sau 12 tháng	6,87 ± 2,72	5,77 ± 2,00	0,144
p ^{trước - 6 tháng}	<0,001	<0,001	
p ^{trước - 12 tháng}	<0,001	<0,001	

*Kiểm định phi tham số Mann Whitney U

**Kiểm định phi tham số Friedman's

Chúng tôi nhận thấy tại các thời điểm theo dõi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị PSD trung bình giữa hai nhóm với các giá trị $p > 0,05$. Tuy nhiên, về mức tăng PSD tại các thời điểm, chúng tôi nhận thấy nhóm THVBLCL có tình trạng tăng PSD tại các thời điểm 6 tháng và 12 tháng cao hơn so với nhóm Tafluprost với p lần lượt là 0,012 và 0,048. Nhưng tại thời điểm 12 tháng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Ngoài ra khi so sánh trong mỗi nhóm, chúng tôi nhận thấy có sự gia tăng giá trị PSD trung bình giữa thời điểm trước và sau điều trị với các giá trị $p < 0,001$ (kiểm định t bất cặp) với mức thay đổi tại thời điểm 12 tháng của nhóm THVBLCL là $0,385 \pm 0,45$ dB và nhóm Tafluprost là $0,213 \pm 0,154$ dB.

3.3. TÁC DỤNG NGOẠI Ý VÀ BIẾN CHỨNG CỦA 2 PHƯƠNG PHÁP

Do đây là hai phương pháp điều trị hoàn toàn khác nhau, nhóm THVBLCL là điều trị can thiệp sử dụng năng lượng laser để tác động vào vùng bè trong khi đó nhóm Tafluprost là điều trị không can thiệp, chỉ sử dụng thuốc nhỏ mắt. Hai phương pháp điều trị này có cơ chế tác động khác nhau và có các tác dụng phụ riêng biệt, nên chúng tôi không thể tiến hành so sánh các biến chứng giữa hai nhóm, mà chúng tôi tiến hành phân tích tỉ lệ xảy ra biến chứng trong mỗi nhóm.

Bảng 3.14: Tỉ lệ biến chứng xảy ra trong mỗi nhóm

Đặc điểm	Nhóm THVBLCL	Nhóm Tafluprost
Cảm giác khó chịu (đau mắt, cộm xốn)	3 (9,38%)	-
Ngứa mắt		4 (12,5%)
Kích thích mắt		4 (12,5%)
Cương tụ kết mạc kéo dài	-	7 (21,9%)
Tăng nhãn áp cấp 1 giờ sau THVBLCL	3 (9,38%)	-
	1+	6 (18,75%)
	2+	3 (9,38%)
	3+	2 (6,25%)
	Tổng	11 (34,38%)
Phản ứng tiền phòng		-

3.3.1. Biến chứng của nhóm THVBLCL

Nghiên cứu ghi nhận trong nhóm THVBLCL chỉ có 3 bệnh nhân (9,38%) có cảm giác khó chịu sau khi thực hiện THVBLCL (đỏ mắt, đau mắt), tuy nhiên cảm giác này chỉ kéo dài 1-3 giờ sau THVBLCL.

Về tình trạng tăng áp cấp sau THVBLCL, chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp tăng nhãn áp >30mmHg 1 giờ sau thực hiện THVBLCL, nhãn áp của 3 trường hợp này dao động từ 30-32 mmHg. Cả ba trường hợp đều đáp ứng với thuốc hạ nhãn áp Azopt 1% (Brinzolamide 1%) nhỏ 4 lần/ngày, nhãn áp sau 1 ngày đều trở về bình thường và bệnh nhân được nhỏ hạ áp từ 3-5 ngày.

Về phản ứng viêm trong tiền phòng, trong nghiên cứu của chúng tôi có 11 trường hợp (tương ứng 34,38%) bệnh nhân có tình trạng viêm ở tiền phòng sau khi thực hiện THVBLCL trong đó có 6 trường hợp có phản ứng viêm ở mức độ nhẹ (1+), 3 trường hợp viêm ở mức độ trung bình (2+) và 2 trường hợp viêm nhiều (3+). Tất cả bệnh nhân đều được điều trị với thuốc kháng viêm nhỏ Indocolllyre 1% liều từ 4-6 lần/ngày tùy theo mức độ viêm và sử dụng trong 3-5 ngày.

3.3.2. Biến chứng của nhóm Tafluprost

Trong nghiên cứu có 4 bệnh nhân (chiếm 12,5%) than phiền về cảm giác ngứa mắt và 4 trường hợp (12,5%) than phiền về cảm giác kích thích mắt khi sử dụng thuốc. Các trường hợp này bệnh nhân được cho sử dụng thêm nước mắt nhân tạo không có chất bảo quản để làm giảm cảm giác khó chịu.

Ngoài ra có 7 bệnh nhân (chiếm 21,9%) có tình trạng cương tụ kết mạc kéo dài, tuy nhiên các bệnh nhân đều chấp nhận được và không phải đổi qua nhóm thuốc khác.

Ngoài ra không có biến chứng nguy hiểm nào ảnh hưởng đến thị lực được ghi nhận.

3.4. KẾT QUẢ CỦA NHỮNG TRƯỜNG HỢP ĐIỀU TRỊ BỔ SUNG Ở 2 NHÓM

Trong 8 ca thất bại điều trị với THVBLCL có đặc điểm lốm gia trung bình từ 0,7 đến 0,8 với giá trị MD trung bình là $-12,94 \pm 4,56$ dB. Ngoài ra có 7 trường hợp thất bại có mức độ lắng đọng sắc tố thấp từ (1+) đến (2+), làm giảm khả năng hấp thụ năng lượng laser chọn lọc ở vùng bề.

Trong 8 ca thất bại của nhóm THVBLCL thì 2 ca bệnh nhân đồng ý điều trị bổ sung với THVBLCL lần 2 và 6 ca được điều trị với Tafluprost 0,0015% nhỏ 1 giọt buổi tối. Còn trong 6 ca thất bại của nhóm Tafluprost 0,0015% tất cả đều được điều trị bổ sung với Azopt 1% nhỏ 3 lần/ngày.\

Bảng 3.15: Kết quả hạ nhãn áp sau điều trị bổ sung

	Thời điểm	6 tháng	9 tháng	12 tháng
	Phương pháp bổ sung			
Nhóm THVBLCL	THVBLCL lần 2 (2 bệnh nhân)		$16,9 \pm 0,40$	$17,75 \pm 0,45$
	Tafluprost 0,0015% (6 bệnh nhân)	17,3	$17,45 \pm 0,92$	$17,66 \pm 0,85$
Nhóm Tafluprost	Azopt 1% (6 bệnh nhân)		$17,38 \pm 0,81$	$17,51 \pm 0,42$

Các trường hợp điều trị bổ sung đều cho kết quả tốt. Nhãn áp của bệnh nhân đều điều chỉnh về mức nhãn áp bình thường. Ở nhóm điều trị bổ sung THVBLCL lần 2, cũng có kết quả hạ nhãn áp tốt.

CHƯƠNG 4:

BÀN LUẬN

Glôcôm giả tróc bao là dạng glôcôm góc mở thứ phát thường gặp nhất trên thế giới [131] với đặc trưng là tình trạng tăng nhãn áp dao động nhiều trong 24 giờ và tốc độ tổn thương thần kinh thị tiến triển nhanh. Đặc trưng lâm sàng của glôcôm giả tróc bao là tình trạng lắng đọng chất giả tróc bao ở mặt trước thể thủy tinh, bờ đồng tử, dây chằng Zinn và trong góc tiền phòng. Ngoài ra một đặc điểm quan trọng nữa của bệnh lý glôcôm giả tróc bao chính là tình trạng lắng đọng sắc tố ở vùng bè lưới, lớp sắc tố này được cho là có khả năng làm tăng khả năng hấp thu năng lượng laser từ đó làm tăng hiệu quả điều trị, đặc biệt đối với laser chọn lọc tạo hình vùng bè. Từ giả thuyết này mà trong những năm gần đây các nghiên cứu đã sử dụng THVBLCL để điều trị cho bệnh nhân glôcôm giả tróc bao, trong đó THVBLCL được sử dụng như phương pháp điều trị đầu tay [83], [117] hoặc điều trị phối hợp với các phương pháp khác [51], [85]. Việc sử dụng thuốc hạ nhãn áp điều trị cho bệnh nhân glôcôm giả tróc bao vẫn đem lại hiệu quả, tuy nhiên do thời gian điều trị bệnh lý glôcôm lâu dài, chi phí tốn kém, các tác dụng phụ kéo dài của thuốc nhỏ và khả năng tuân thủ điều trị kém của người bệnh có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Trong khi đó chúng tôi nhận thấy nếu bệnh nhân glôcôm giả tróc bao có thể đáp ứng tốt với THVBLCL thì có thể giảm chi phí điều trị, giảm được các tác dụng phụ kéo dài và không bị ảnh hưởng bởi khả năng tuân thủ của người bệnh. Do đó, để ghi nhận hiệu quả của THVBLCL so với thuốc nhỏ hạ nhãn áp với thuốc điều trị đầu tay là nhóm prostaglandin chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của laser chọn lọc tạo hình vùng bè và thuốc nhỏ hạ nhãn áp Tafluprost 0,0015% trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao.

4.1. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN GLÔCÔM GIẢ TRÓC BAO

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng

4.1.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình của 64 bệnh nhân glôcôm giả tróc bao trong nghiên cứu của chúng tôi là $64,9 \pm 13,2$ với độ tuổi dao động từ 34-86 tuổi, kết quả này tương tự với độ tuổi trung bình của các nghiên cứu khác về glôcôm giả tróc bao là trong khoảng 60-70 tuổi [35], [51], [81], [116]. Ngoài ra, tương tự như nghiên cứu của tác giả Gungor [35], khảo sát đặc điểm của bệnh nhân glôcôm giả tróc bao ở Thổ Nhĩ Kỳ, chúng tôi cũng ghi nhận những bệnh nhân được chẩn đoán ở độ tuổi 30 - 40.

Bảng 4.1: Đối chiếu tuổi trung bình của bệnh nhân giữa các nghiên cứu

Tác giả	Tuổi trung bình \pm ĐLC	Dao động
Tarek A Shazly (2011) [116]	$68,15 \pm 8,16$	40-92
Necip Kara (2013) [51]	66 ± 8	51-78
Gungor (2021) [35]	$72,7 \pm 9$	38 - 97
Đoàn Kim Thành (2021)	$64,9 \pm 13,2$	34 - 86

So sánh về độ tuổi trung bình của bệnh nhân giữa hai nhóm nghiên cứu chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với tuổi trung bình của bệnh nhân trong nhóm THVBLCL là $69,09 \pm 11,67$ và nhóm Tafluprost là $62,88 \pm 14,47$ sử dụng kiểm định t độc lập với giá trị $p=0,204$.

Chúng tôi cũng đồng thời so sánh sự khác biệt giữa hai nhóm theo lớp tuổi, kết quả cho thấy ở cả hai nhóm bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên chiếm đa số với 90,6% ở nhóm THVBLCL và 84,3% ở nhóm Tafluprost. Sử dụng kiểm định Chi bình phương để so sánh tỉ lệ phần trăm bệnh nhân ở các lớp tuổi giữa hai nhóm (bảng 3.1) chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,161$.

4.1.1.2. Giới tính

Kết quả nghiên cứu có 42 bệnh nhân nam (chiếm 65,6%) và 22 bệnh nhân nữ (chiếm 34,4%) với tỉ lệ nam: nữ = 1,9:1. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự như nghiên cứu của các tác giả Sajad Khanday [58], Łukasik [81], Gungor [35] với số bệnh nhân nam nhiều hơn so với bệnh nhân nữ, đây là các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn khảo sát đặc điểm của bệnh nhân glôcôm giả tróc bao tại các quần thể khác nhau. Mặc dù nghiên cứu của tác giả Necip Kara [51] và Jin Soo A. Song [124] có số bệnh nhân nữ nhiều hơn, tuy nhiên cỡ mẫu của các nghiên cứu này nhỏ nên chưa thể kết luận về sự khác biệt.

Bảng 4.2: Đối chiếu tỉ lệ giới tính giữa các nghiên cứu

Tác giả	Nam/Nữ	Tỉ lệ
Necip Kara (2013) [51]	12/25	1:2,08
Jin Soo A. Song (2017) [124]	50/73	1:1,46
Sajad Khanday (2018) [58]	294/206	1,43:1
Łukasik (2020) [81]	216/132	1,64:1
Gungor (2021) [35]	402/264	1,52:1
Đoàn Kim Thành (2021)	42/22	1,91:1

So sánh về sự phân bố giới tính giữa hai nhóm trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy nhóm THVBLCL có số bệnh nhân nam nhiều hơn so với nhóm Tafluprost (biểu đồ 3.2), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với kiểm định Chi bình phương, $p = 0,292$.

4.1.1.3. Các đặc điểm lâm sàng khác

Về thị lực trước khi điều trị, thị lực logMar trung bình của 64 bệnh nhân trong nghiên cứu là $0,21 \pm 0,13$, trong đó thị lực logMar cao nhất là 0 (tương ứng thị lực thập phân là 10/10) và thấp nhất là 0,52 (tương ứng 3/10). Khi so sánh thị lực logMar trung bình giữa hai nhóm chúng tôi nhận thấy nhóm THVBLCL có thị lực logMar trung bình là $0,26 \pm 0,13$ thấp hơn so với nhóm Tafluprost là $0,16 \pm 0,08$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Theo chúng tôi sự khác biệt về thị lực logMar trung bình ban đầu giữa hai nhóm có thể do ảnh hưởng một phần của tình trạng đục thể thủy tinh, chúng tôi nhận thấy ở nhóm THVBLCL tỉ lệ đục thể thủy tinh độ 3-4 là 62,5% cao hơn so với nhóm Tafluprost là 37,5%.

Về nhãn áp trung bình trước điều trị, chúng tôi nhận thấy nhãn áp trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $24,11 \pm 0,97$ mmHg trong đó nhãn áp thấp nhất là 22 mmHg và cao nhất là 26 mmHg. Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt về nhãn áp trung bình giữa nhóm THVBLCL và nhóm Tafluprost lần lượt là $24,19 \pm 0,97$ mmHg và $24,03 \pm 0,99$ mmHg ($p=0,522$ với kiểm định phi tham số Mann-Whitney U) (bảng 3.1). Do phương pháp chọn mẫu khác nhau nên nhãn áp ban đầu của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có phần khác biệt với một số nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu của tác giả Gungor (2021)[35] cho thấy nhãn áp trung bình trước điều trị của bệnh nhân glôcôm giả trúc bao là $16,70 \pm 6,50$ mmHg, tuy nhiên tác giả không đề cập đến tỉ lệ bệnh nhân có nhãn áp dưới 21mmHg. Theo nghiên cứu của tác giả Łukasik

(2020) khảo sát trên 348 mắt glôcôm giả tróc bao [81] nhãn áp trung bình là 29,25mmHg trong đó có khoảng 18,6% bệnh nhân nhãn áp luôn dưới 21 mmHg. Trong nghiên cứu của chúng tôi các trường hợp nhãn áp ban đầu dưới 21 mmHg hay còn gọi là nhóm glôcôm nhãn áp không cao sẽ bị loại khỏi nghiên cứu, do để chẩn đoán xác định glôcôm trên nhóm bệnh nhân này cần có thời gian theo dõi lâu dài và cần thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh sọ não - hóc mắt để loại trừ các nguyên nhân khác.

Về tỉ lệ C/D trung bình trước điều trị, bệnh nhân trong nghiên cứu có tỉ lệ C/D trung bình ban đầu là $0,77 \pm 0,10$ (dao động từ 0,6 -0,8), chúng tôi cũng ghi nhận không có sự khác biệt về tỉ lệ C/D trung bình giữa nhóm THVBLCL là $0,76 \pm 0,10$ và nhóm Tafluprost là $0,77 \pm 0,11$ ($p=0,712$). Tương tự như nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Gungor [35] tỉ lệ C/D trung bình là $0,80 \pm 0,20$ (dao động từ 0,5–1,0) và nghiên cứu của tác giả Łukasik [81] có tỉ lệ C/D trung bình là 0,79.

Về tình trạng góc tiền phòng, theo báo cáo của một số tác giả Franks W A và Łukasik U [29], [81] có từ 9-25% bệnh nhân glôcôm giả tróc bao có góc đóng (độ 0, 1, 2). Trong nghiên cứu này, các trường hợp góc đóng đều đã bị loại do không thể sử dụng laser THVBLCL trên các trường hợp này nên tất cả bệnh nhân được chọn vào mẫu đều có góc mở độ 3, 4.

Về mức độ lắng đọng sắc tố ở vùng bè, chúng tôi nhận thấy giữa hai nhóm cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,433$, kiểm định Chi bình phương (bảng 3.1). Trong đó ở cả hai nhóm đa số bệnh nhân đều có tình trạng lắng đọng sắc tố ở độ 3 và 4 với nhóm THVBLCL là 56,2% và nhóm Tafluprost là 65,6%.

Mức độ lắng đọng sắc tố ở vùng bè được cho là sẽ ảnh hưởng đến hiệu quả của laser, do trong kỹ thuật THVBLCL mục tiêu tác động chính của laser

là các tế bào sắc tố của bề lưới, do đó nếu sắc tố lắng đọng nhiều được cho là tăng khả năng hấp thụ tia laser và giảm được nguồn năng lượng laser sử dụng [50], [53].

Còn đối với nhóm Tafluprost, do cơ chế tác động chính của Tafluprost là thông qua thụ thể prostaglandin làm tăng thoát thủy dịch thông qua đường màng bồ đào củng mạc, do đó mức độ lắng đọng sắc tố vùng bề không ảnh hưởng đến cơ chế hoạt động của nhóm Tafluprost [55].

4.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tại thời điểm ban đầu giá trị MD trung bình của 64 bệnh nhân trong nghiên cứu là $-10,44 \pm 4,77$ dB ($-23,05$ đến $17,05$ dB). Tương tự như vậy, nghiên cứu của tác giả Gungor (2021) [35] cũng có giá trị MD ban đầu là $-13,4 \pm 9,2$ dB ($-32,1$ đến $-1,8$ dB) và nghiên cứu của tác giả Łukasik (2020) [81] khảo sát ở Ba Lan (Polish) trên 348 mắt glôcôm giả trúc bao của cho thấy giá trị MD trung bình ở bệnh nhân nam là $-16,35$ dB và ở bệnh nhân nữ là $-11,13$ dB. Giá trị PSD trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $5,94 \pm 2,48$ dB ($1,50$ đến $12,88$ dB), kết quả này cũng tương tự với kết quả của tác giả Gungor [35] là $6,6 \pm 3,4$ dB (từ $1,1$ – $22,1$ dB). Còn về độ dày trung bình của lớp sợi thần kinh quanh gai thị là $69,20 \pm 9,47$ với dao động từ 51 – 92 μ m. Chúng tôi nhận thấy tương tự như nghiên cứu của tác giả Gungor [35], Łukasik [81] hầu hết các bệnh nhân glôcôm giả trúc bao tại thời điểm phát hiện đã có tổn thương đầu thần kinh thị, lớp sợi thần kinh và thị trường ở mức độ từ trung bình đến nặng (bảng 3.1).

Khi so sánh các giá trị MD, PSD và độ dày lớp sợi thần kinh trung bình giữa hai nhóm trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các giá trị $p > 0,05$ (bảng 3.1).

4.2. BÀN LUẬN VỀ HIỆU QUẢ HẠ NHÃN ÁP THEO THỜI GIAN CỦA 2 PHƯƠNG PHÁP

4.2.1. Sự thay đổi nhãn áp trước và sau điều trị

4.2.1.1. Nhóm laser chọn lọc tạo hình vùng bè

Mặc dù cơ chế hạ nhãn áp của laser chọn lọc tạo hình vùng bè vẫn chưa được hiểu biết rõ, nhưng kết quả của các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy THVBLCL kích thích sự thay đổi về mặt sinh học tại vùng bè hơn là gây ra những thay đổi về mặt cơ học, trong đó bao gồm sự kích thích tiết các cytokine, sự thay đổi protein chất nền ngoại bào, hóa hướng động các đại thực bào, tăng phân bào và tái cấu trúc mô tại các điểm bắn [50]. Nguồn năng lượng laser trong kỹ thuật THVBLCL được hấp thu mạnh bởi sắc tố melanin. Do đó các trường hợp có sự tăng lắng đọng sắc tố ở vùng bè sẽ giúp tăng hiệu quả của THVBLCL [15], [136]. Trong khi đó, đặc điểm của glôcôm giả tróc bao là sự lắng đọng sắc tố và chất giả tróc bao ở vùng lưới bè, sự lắng đọng này được cho là nguyên nhân chính của tình trạng tăng nhãn áp trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao [20], [41]. Do đó THVBLCL được cho là có hiệu quả trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao.

Nghiên cứu khởi đầu của tác giả Melamed và cộng sự (2003) [83] đánh giá hiệu quả của THVBLCL điều trị đầu tay trên 45 mắt (31 bệnh nhân) mới được chẩn đoán glôcôm, tất cả bệnh nhân đều được tiến hành THVBLCL 180 độ tại vùng lưới bè. Trong đó nhóm glôcôm giả tróc bao có nhãn áp trung bình ban đầu là $28,6 \pm 3,2$ mmHg, sau điều trị với THVBLCL nhãn áp trung bình giảm đáng kể so với thời điểm ban đầu $16,8 \pm 0,8$ mmHg (tương đương giảm 41%; $p=0,001$), còn trong nhóm glôcôm góc mở nguyên phát nhãn áp giảm khoảng 27%.

Từ những tiền đề đó, đã có nghiên cứu sử dụng THVBLCL như phương pháp điều trị đầu tay hoặc điều trị bổ sung trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao và các bằng chứng cho thấy THVBLCL có khả năng hạ nhãn áp hiệu quả trên nhóm bệnh nhân này [51], [117].

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng THVBLCL như phương pháp điều trị đầu tay trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao với nhãn áp trung bình của bệnh nhân trong nhóm THVBLCL trước khi điều trị là $24,19 \pm 0,97$ mmHg. Chúng tôi nhận thấy nhãn áp trung bình sau khi điều trị tại thời điểm 1 tháng ($17,47 \pm 0,72$ mmHg), 3 tháng ($17,31 \pm 0,85$ mmHg), 6 tháng ($17,32 \pm 0,87$ mmHg), 9 tháng ($17,44 \pm 0,89$ mmHg) và 12 tháng ($17,79 \pm 0,72$ mmHg) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhãn áp trước khi điều trị với các giá trị $p < 0,001$, sử dụng kiểm định t bất cặp (bảng 3.2). Trong đó với mức hạ nhãn áp trung bình tại các thời điểm 6 tháng là $6,87 \pm 1,11$ mmHg và 12 tháng là $6,42 \pm 1,28$ mmHg (bảng 3.3). Chúng tôi tính được tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng trong nhóm THVBLCL tỉ lệ phần trăm giảm nhãn áp so với trước điều trị lần lượt là 28,32% và 26,73% (bảng 3.4).

Các nghiên cứu trên bệnh nhân glaucama góc mở cho thấy THVBLCL giúp giảm nhãn áp trung bình khoảng 5 mmHg so với nhãn áp ban đầu và tỉ lệ hạ nhãn áp dao động từ 20-25% [18], [21], [33].

Bảng 4.3: Đối chiếu mức hạ nhãn áp, phần trăm hạ nhãn áp và tỉ lệ thành công của nhóm THVBLCL với các nghiên cứu khác

Tác giả	Thời điểm 12 tháng sau THVBLCL		
	Mức hạ NA	Phần trăm hạ nhãn áp	Tỉ lệ thành công
Shazly (2011)[117]*	4,9 ± 3,0	-	77%
Necip Kara (2013)[51]**	6,1±3,6	-	78,4%
Miraftabi (2016) [85]**	4,7±9,3	16%	-
Jin A. Song (2017)[124]**	3,84 ± 4,59	16,76%.	-
Đoàn Kim Thành*	6,42 ± 1,28	26,73%	75%

* THVBLCL là phương pháp điều trị đầu tay

** THVBLCL là phương pháp điều trị bổ sung

Đối chiếu với các nghiên cứu trên bệnh nhân glôcôm giả trúc bao, chúng tôi nhận thấy nghiên cứu của tác giả Shazly (2010) [117] khảo sát trên 18 bệnh nhân glôcôm giả trúc bao và 19 bệnh nhân glôcôm góc mở, điều trị đầu tay với THVBLCL vùng bè 180 độ. Trong đó, nhóm bệnh nhân glôcôm giả trúc bao có nhãn áp trung bình trước điều trị là $25,5 \pm 3,4$ mmHg, tại thời điểm 12 tháng nhãn áp trung bình là $20,4 \pm 4,2$ mmHg, với mức hạ nhãn áp $4,9 \pm 3,0$ mmHg. Còn sau thời gian 30-40 tháng theo dõi nhãn áp trung bình của bệnh nhân là $18,3 \pm 4,7$ mmHg tương ứng với mức giảm nhãn áp 5,3 mmHg, với tỉ lệ thành

công tích lũy là 77%. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của nghiên cứu chúng tôi với mức hạ nhãn áp trung bình tại thời điểm 12 tháng là 6,42 mmHg và tỉ lệ thành công tích lũy là 75%.

Ngoài ra nghiên cứu của tác giả Necip Kara (2013) [51] khảo sát hiệu quả và độ an toàn của THVBLCL trên 48 bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát và 37 bệnh nhân glôcôm giả trúc bao, trong đó THVBLCL được sử dụng như phương pháp điều trị bổ sung bên cạnh thuốc nhỏ mắt, cũng cho thấy hiệu quả của THVBLCL. Nhóm glôcôm giả trúc bao có nhãn áp ban đầu là $22,4 \pm 2,9$ mmHg với số thuốc hạ nhãn áp sử dụng trước laser là 2,1 thuốc, sau 12 tháng theo dõi mức hạ nhãn áp trung bình được ghi nhận là $6,1 \pm 3,6$ mmHg và tỉ lệ thành công là 78,4%.

Tuy nhiên nghiên cứu của các tác giả Miraftabi [85] và Jin Soo A. Song [124] cũng sử dụng THVBLCL như phương pháp điều trị bổ sung, cho thấy hiệu quả hạ nhãn áp trên bệnh nhân glôcôm giả trúc bao sau 12 tháng theo dõi thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với mức hạ nhãn áp lần lượt là $4,7 \pm 9,3$ mmHg và $3,84 \pm 4,59$ mmHg. Tương ứng như vậy phần trăm nhãn áp giảm tại thời điểm 12 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi là 26,73% cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Miraftabi là 16% và tác giả Jin Soo A. Song là 16,76%. Chúng tôi nhận thấy sự khác biệt này có thể do thiết kế nghiên cứu khác nhau và cách chọn mẫu khác nhau, bệnh nhân trong hai nghiên cứu này đã được điều trị với thuốc hạ áp trước đó, khác với nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân chưa từng được điều trị trước đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, THVBLCL được thực hiện 360° với năng lượng khởi đầu là 0,8mJ và tăng dần hoặc giảm dần 0,1mJ cho đến khi vết bắn laser đạt tiêu chuẩn. Tương tự vậy tác giả Miraftabi [85] cũng thực hiện

THVBLCL 360⁰, còn nghiên cứu của tác giả Necip Kara [51] và Jin Soo A.Song [124] thực hiện THVBLCL 180⁰ phía dưới hoặc phía mũi.

Trên bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát, một số nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về hiệu quả hạ nhãn áp giữa THVBLCL vùng bè 180⁰ và 360⁰ [82], [88]. Ngược lại nghiên cứu của tác giả Shibata [118] lại cho thấy THVBLCL vùng bè 360⁰ có hiệu quả hạ nhãn áp tốt hơn so với THVBLCL 180⁰. Tuy nhiên, trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao cho đến hiện nay vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả hạ nhãn áp giữa THVBLCL vùng bè 180⁰ và 360⁰. Do đó sự khác biệt về kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác không thể dựa vào chu vi vùng bè được tiến hành THVBLCL để kết luận.

Nghiên cứu cho thấy THVBLCL hiệu quả trong việc giảm nhãn áp trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao với hiệu quả hạ nhãn áp tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 28,32% và 26,73%, tương ứng với mức hạ nhãn áp là 6,87 mmHg và 6,42 mmHg so với ban đầu. Với kết quả tìm được trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới.

Chúng tôi nhận thấy nhãn áp trung bình của nhóm THVBLCL sau 12 tháng điều trị là $17,79 \pm 0,72$ mmHg, nên tương tự như các khuyến cáo khác chúng tôi đề nghị không nên sử dụng THVBLCL như phương pháp điều trị đơn thuần trên các trường hợp glôcôm giả tróc bao ở giai đoạn nặng với sự tổn thương lớp sợi thần kinh đáng kể, do ở nhóm này bệnh nhân cần nhãn áp mục tiêu <17mmHg hay mức hạ nhãn áp >20% để ngăn ngừa sự tiến triển. Trong các trường hợp này bệnh nhân nên được phối hợp nhiều phương pháp điều trị.

4.2.1.2. Nhóm *Tafluprost*

So với bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát, bệnh nhân glôcôm giả tróc bao có nhãn áp 24 giờ dao động nhiều hơn và khó đạt được nhãn áp mục

tiêu với các thuốc điều trị hạ nhãn áp. Như một nghiên cứu về hiệu quả hạ nhãn áp của Timolol 0,5% trên bệnh nhân glôcôm góc mở nguyên phát và glôcôm giả tróc bao, cho thấy chỉ có 8% bệnh nhân glôcôm giả tróc bao đạt nhãn áp mục tiêu sau 3 năm theo dõi, trong khi nhóm glôcôm góc mở nguyên phát có 33% đạt nhãn áp mục tiêu [19], [48]. Tuy nhiên nhóm thuốc hạ áp prostaglandin trong những năm qua đã được nghiên cứu và cho thấy hiệu quả hạ nhãn áp đáng kể trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao với sự thuận tiện (chỉ cần sử dụng 1 lần/ngày) và an toàn (không gây ra tác dụng phụ toàn thân), các nghiên cứu cho thấy hiệu quả hạ nhãn áp của nhóm prostaglandin trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao là từ 25-40% [44], [62], [64].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhãn áp ban đầu của bệnh nhân trước khi được điều trị bằng Tafluprost là $24,03 \pm 0,99$ mmHg, chúng tôi nhận thấy nhãn áp trung bình sau khi điều trị tại các thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhãn áp ban đầu (bảng 3.2) với các giá trị $p < 0,001$ sử dụng kiểm định phi tham số. Tương ứng với mức hạ nhãn áp tại các thời điểm 6 tháng và 12 tháng lần lượt là $7,22 \pm 1,41$ mmHg và $6,54 \pm 1,25$ mmHg tương ứng với tỉ lệ hạ nhãn áp là 28,70% và 27,15% (bảng 3.3 và 3.4).

Mặc dù đã có các nghiên cứu về hiệu quả của nhóm prostaglandin đơn trị liệu trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao như Latanoprost, Travoprost và Bimatoprost [44], [64], nhưng cho đến nay vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của Tafluprost trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao. Tác giả Holló (2015) [45] có thực hiện nghiên cứu về hiệu quả của Tafluprost phối hợp Timolol trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao, tuy nhiên đây là nghiên cứu phối hợp hai thuốc, không phải đơn trị liệu như nhóm nghiên cứu của chúng tôi, do đó không thể sử dụng kết quả của nghiên cứu này để so sánh.

Một nghiên cứu ở Nhật (2010) [133] so sánh hiệu quả giữa Tafluprost 0,0015% và Latanoprost 0,005% trên 533 bệnh nhân glôcôm góc mở, bao gồm cả bệnh nhân glôcôm giả tróc bao (tuy nhiên tác giả không phân tích hiệu quả hạ áp trên số bệnh nhân glôcôm giả tróc bao), kết quả sau 24 tháng theo dõi cho thấy nhóm Tafluprost làm giảm 7,1 mmHg so với nhãn áp ban đầu (tương ứng 29,1%) và nhóm Latanoprost làm giảm 7,7 mmHg so với ban đầu (tương ứng 32,2%). Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi, với hiệu quả hạ nhãn áp của Tafluprost đơn trị liệu trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao so với ban đầu lần lượt $7,22 \pm 1,41$ mmHg (28,70%) tại thời điểm 6 tháng và $6,72 \pm 2,61$ (24,99%) tại thời điểm 12 tháng.

Trong nghiên cứu thuốc nhỏ mắt Tafluprost 0,0015% hiệu quả trong việc hạ nhãn áp trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao với tỉ lệ hạ nhãn áp tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 28,70% và 27,15%, đồng thời mức hạ nhãn áp lần lượt là $7,22 \pm 1,41$ mmHg và $6,54 \pm 1,24$ mmHg. Chúng tôi nhận thấy kết quả tìm được trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới.

4.2.1.3. So sánh hiệu quả hạ nhãn áp giữa hai nhóm

So sánh nhãn áp trung bình giữa nhóm THVBLCL và nhóm Tafluprost tại các thời điểm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại các thời điểm theo dõi 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng với các giá trị $p > 0,05$ (kiểm định phi tham số) (bảng 3.2).

Tuy nhiên, tại thời điểm 1 tuần ghi nhận nhãn áp trong nhóm THVBLCL ($18,56 \pm 1,52$ mmHg) cao hơn so với nhóm Tafluprost ($17,00 \pm 0,98$ mmHg) với $p < 0,001$. Sự khác biệt về nhãn áp tại thời điểm 1 tuần có thể do phản ứng viêm xảy ra sau laser trên bệnh nhân trong nhóm THVBLCL, phản ứng viêm này thường kéo dài 2-3 ngày sau laser và xảy ra trên 83% các trường hợp [76],

[123]. Các tế bào viêm có thể lắng đọng ở vùng bè làm giảm quá trình thoát lưu thủy dịch, ngoài ra sau khi thực hiện THVBLCL cần có thời gian để các thay đổi về mặt sinh học có thể xảy ra (như sự tăng tiết cytokine và hóa hướng động bạch cầu đến vùng bè) [50], nên ở giai đoạn này có thể có sự khác biệt giữa hai nhóm. Tuy nhiên từ thời điểm 1 tháng trở đi giữa hai nhóm không có sự khác biệt về nhãn áp trung bình (biểu đồ 3.5). Tương tự như vậy, chúng tôi nhận thấy mức hạ nhãn áp của nhóm THVBLCL tại thời điểm 1 tuần là $5,63 \pm 1,56$ mmHg thấp hơn so với nhóm Tafluprost là $7,03 \pm 1,44$ mmHg với $p=0,001$ (kiểm định phi tham số). Tuy nhiên tại các thời điểm khác (bảng 3.3) không có sự khác biệt về mức hạ nhãn áp trung bình giữa hai nhóm, với các giá trị $p>0,05$ (kiểm định t bắt cặp).

Trong nghiên cứu, ở cả hai nhóm đều có sự giảm hiệu quả hạ nhãn áp theo thời gian. Trong nhóm THVBLCL mức giảm nhãn áp tại thời điểm 12 tháng là thấp hơn so với thời điểm 3 tháng và 6 tháng (với $p=0,035$ và $0,009$), còn trong nhóm Tafluprost nhãn áp tại thời điểm 12 tháng thấp hơn so với thời điểm 1 tháng (với $p = 0,029$). Nguyên nhân của sự giảm dần hiệu quả của THVBLCL theo thời gian có thể là do sự tích tụ sắc tố vẫn tiếp tục tiếp diễn trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao sau laser [53]. Do kỹ thuật laser chọn lọc tạo hình vùng bè (THVBLCL) chỉ tác động chủ yếu vào tế bào sắc tố của vùng bè chứ không gây ra tổn thương nhiệt hoặc tổn thương các cấu trúc collagen xung quanh [4], [50] do đó khi có sự tái tích tụ sắc tố ở vùng bè sẽ làm giảm hiệu quả của THVBLCL. Điều này cũng giải thích vì sao tỉ lệ thành công tích lũy trong nhóm THVBLCL giảm dần theo thời gian.

So sánh tỉ lệ phần trăm giảm nhãn áp so với trước điều trị giữa hai nhóm (bảng 3.4 và 3.5), ngoài sự khác biệt tại thời điểm 1 tuần là nhóm THVBLCL có tỉ lệ phần trăm giảm nhãn áp là 23,21% thấp hơn đáng kể so với nhóm Tafluprost là 29,13% (kiểm định phi tham số, $p<0,001$). Ngoài ra, ở tất cả các

thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng kiểm định thống kê cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm với các giá trị $p > 0,05$. Với tỉ lệ phần trăm giảm nhãn áp của nhóm THVBLCL tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 28,32% và 26,73% còn nhóm Tafluprost là 28,70% và 27,15%. Chúng tôi nhận thấy cả hai phương pháp điều trị đều có hiệu quả hạ nhãn áp đáng kể so với nhãn áp ban đầu trên bệnh nhân glôcôm giả trúc bao.

Tuy nhiên, khi so sánh tỉ lệ hạ nhãn áp giữa hai nhóm theo từng mức tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng (bảng 3.5), chúng tôi nhận thấy thấy nhóm Tafluprost có số bệnh nhân có mức giảm nhãn áp trên 25% cao hơn so với nhóm THVBLCL ở thời điểm 12 tháng với 12 bệnh nhân (52,2%) nhóm THVBLCL có nhãn áp giảm trên 25%, trong khi đó nhóm Tafluprost có đến 19 bệnh nhân (73,1%).

Ngoài ra, hiệu quả hạ nhãn áp của cả hai nhóm đều giảm dần theo thời gian. Do đó đối với các trường hợp glôcôm giả trúc bao giai đoạn nặng với sự tổn thương lớp sợi thần kinh và thị trường tiến triển chúng tôi khuyến cáo không nên sử dụng THVBLCL hoặc Tafluprost đơn trị liệu mà nên phối hợp đa trị liệu để có thể ngăn ngừa được sự tiến triển trên nhóm bệnh nhân này.

4.2.1.4. So sánh tỉ lệ thành công tích lũy giữa hai nhóm

Mặc dù tại tất cả các thời điểm, kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm Tafluprost có tỉ lệ thành công cao hơn so với nhóm THVBLCL (bảng 3.6) tại các thời điểm 6 tháng (100% so với 96,9%), 9 tháng (87,5% so với 84,4%) và 12 tháng (81,2% so với 75%) nhưng khi sử dụng kiểm định Chi bình phương để so sánh chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm tại các thời điểm (với p lần lượt là 0,313; 0,719 và 0,545). Từ đó, chúng tôi nhận định rằng hiệu quả điều trị của THVBLCL là gần như tương

đương với Tafluprost đơn trị liệu trên bệnh nhân glôcôm giả trúc bao mới phát hiện.

Biểu đồ Kaplan Meier (biểu đồ 3.6) so sánh xác suất thành công tích lũy giữa hai nhóm, chúng tôi nhận thấy mặc dù tại thời điểm 12 tháng nhóm THVBLCL có xác suất thành công tích lũy là 0,75 (8 ca thất bại) thấp hơn so với nhóm Tafluprost với xác suất thành công tích lũy là 0,813 (6 ca thất bại) nhưng kiểm định Log Rank đã cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ thành công tích lũy giữa hai nhóm với $p=0,544$. Như vậy, có thể thấy khả năng thành công của hai phương pháp điều trị là như nhau.

Bảng 4.4: Đối chiếu xác suất thành công tích lũy trong nhóm THVBLCL giữa các nghiên cứu.

Thời gian	Xác suất thành công tích lũy	
	Shazly (2011) [117]	Đoàn Kim Thành
0-3 tháng	1	1
3-6 tháng	0,94	0,96
6-9 tháng	-	0,84
9-15 tháng	0,83	0,75

Tuy nhiên, khi đối chiếu với kết quả nghiên cứu của tác giả Shazly [117] chúng tôi nhận thấy xác suất thành công tích lũy của nhóm THVBLCL thấp hơn so với kết quả của tác giả Shazly tại thời điểm 9-15 tháng (75% so với 83%), trong khi đó chúng tôi thực hiện THVBLCL vùng bè 360 độ trong khi tác giả Shazly thực hiện trên 180 độ. Sự khác biệt giữa hai nghiên cứu có thể

do sự khác biệt về đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và phương pháp nghiên cứu của hai tác giả.

Một số nghiên cứu cho rằng mức độ lắng đọng sắc tố ở vùng bề được cho là sẽ làm tăng hiệu quả hấp thu nguồn năng lượng laser, do đó trên những bệnh nhân có tăng lắng đọng sắc tố ở vùng bề sẽ giúp tăng hiệu quả của THVBLCL [15], [136]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 32 mắt trong nhóm THVBLCL có 24 trường hợp thành công và 8 trường hợp thất bại điều trị ở tháng thứ 12. Khi tiến hành so sánh mức độ lắng đọng sắc tố trong góc tiền phòng giữa nhóm thành công và thất bại, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p=0,01$ kiểm định Chi bình phương. Trong đó 75% trường hợp thất bại có mức độ lắng đọng sắc tố thấp từ (1+) đến (2+), trong khi đó 70,8% mắt ở nhóm thành công có sắc tố lắng đọng ở mức (3+) đến (4+). Tuy nhiên trong nghiên cứu của tác giả Shazly không ghi nhận mức độ sắc tố lắng đọng ở vùng bề lưới, do đó chúng tôi không thể phân tích thêm nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt.

Tỉ lệ thành công tích lũy tại thời điểm 12 tháng của hai nhóm trong nghiên cứu lần lượt là 75% cho nhóm THVBLCL và 81,3% cho nhóm Tafluprost, mặc dù nhóm Tafluprost cho thấy hiệu quả cao hơn nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,544$).

4.2.1.5. So sánh tỉ lệ thành công ở nhóm THVBLCL giữa các giai đoạn

Trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận tỉ lệ thành công còn phụ thuộc vào từng giai đoạn của bệnh (bảng 3.7). Trong nhóm THVBLCL giai đoạn nhẹ gồm 17 bệnh nhân, giai đoạn trung bình 15 bệnh nhân. Tại thời điểm 6 tháng cho thấy những bệnh nhân ở giai đoạn nhẹ đều thành công, riêng nhóm giai đoạn trung bình có 1 trường hợp thất bại. Hiệu quả của THVBLCL ở nhóm giai đoạn nhẹ kéo dài đến thời điểm 9 tháng, vẫn chưa ghi nhận trường hợp

nào thất bại. Trong khi đó, ở nhóm giai đoạn trung bình thì có thêm 4 trường hợp thất bại nâng tỷ lệ thất bại lên 33,3%. Như vậy, sau 9 tháng điều trị thì THVBLCL vẫn duy trì hiệu quả hạ nhãn áp >20% ở nhóm giai đoạn nhẹ. Khi theo dõi đến thời điểm 12 tháng, nhóm giai đoạn nhẹ có trường hợp đầu tiên thất bại, nhóm giai đoạn nhẹ ghi nhận thêm 2 trường hợp. Trường hợp thất bại ở nhóm giai đoạn nhẹ khi đánh giá lại thì chúng tôi thấy bệnh nhân này có chỉ số độ lệch chuẩn của thị trường đang ở ngưỡng trên giai đoạn nhẹ tiệm cận với giai đoạn trung bình. Sau 12 tháng theo dõi, ở nhóm giai đoạn nhẹ tỷ lệ thành công cao đạt 94,1%. Nhóm giai đoạn trung bình tỷ lệ thành công đã giảm đi nhiều chỉ còn 53,3%. Như vậy, sau 12 tháng theo dõi cho thấy hiệu quả của THVBLCL vẫn được duy trì ở nhóm glôcôm giả trúc bao giai đoạn nhẹ nhưng ở nhóm giai đoạn trung bình tỷ lệ thành công đã giảm đi gần ½. Điều này đã cho thấy hiệu quả hạ nhãn áp hay tỷ lệ thành công của phương pháp THVBLCL có liên quan đến giai đoạn của bệnh. Giai đoạn bệnh càng sớm thì hiệu quả hạ nhãn áp hay tỷ lệ thành công càng cao hơn.

Ngoài hiệu quả duy trì hạ nhãn áp, phương pháp THVBLCL còn làm giảm gánh nặng chi phí điều trị cũng như sự tuân thủ điều trị ở những bệnh nhân lớn tuổi, xa thành phố lớn.

4.2.2. So sánh sự thay đổi các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng

4.2.2.1. Chỉ số C/D và độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai

- *Chỉ số C/D trung bình trước và sau điều trị:*

Mặc dù ở nhóm THVBLCL có 8 trường hợp thất bại với điều trị nhưng chỉ có 3 trường hợp tỉ lệ C/D có dấu hiệu tiến triển (chiếm 9,34%) trong đó khi xét ở thời điểm 12 tháng, có 2 trường hợp tiến triển từ 0,7 lên 0,8 và có 1 trường hợp tiến triển từ 0,6 lên 0,7. Giữa thời điểm trước điều trị và sau 6 tháng theo dõi trong nhóm THVBLCL không có sự khác biệt về tỉ lệ C/D trung bình, tuy

nhiên tại thời điểm 12 tháng tỉ lệ C/D trung bình có tăng nhẹ so với trước điều trị với ý nghĩa thống kê thấp $p=0,044$, với tỉ lệ C/D trung bình thay đổi từ 0,76 lên 0,77.

Tương tự như vậy trong nhóm Tafluprost có 3 trường hợp tiến triển từ 0,7 lên 0,8 sau 12 tháng theo dõi. Tuy nhiên khi so sánh giữa thời điểm trước điều trị và sau điều trị 12 tháng, kết quả cho thấy tỉ lệ C/D trung bình trong nhóm Tafluprost không có sự khác biệt với $p=0,083$.

Mặc khác khi so sánh tỉ lệ C/D trung bình giữa hai nhóm tại các thời điểm, (bảng 3.11) chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các giá trị $p>0,05$.

Như vậy nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ C/D trung bình tại thời điểm 12 tháng trong nhóm THVBLCL có sự tiến triển so với thời điểm ban đầu mặc dù sự thay đổi không có ý nghĩa nhiều về mặt thống kê ($p<0,05$). Trong khi đó sự thay đổi ở nhóm Tafluprost không có ý nghĩa về mặt thống kê ($p=0,083$).

- *Độ dày lớp sợi thần kinh trung bình quanh gai thị:*

Tại các thời điểm 6 tháng và 12 tháng theo dõi cho thấy không có sự khác biệt về độ dày lớp sợi thần kinh trung bình quanh gai thị giữa hai nhóm với các giá trị $p>0,05$. Đánh giá sự thay đổi độ dày lớp sợi thần kinh trong từng nhóm, chúng tôi nhận thấy ở cả hai thời điểm đều có sự giảm độ dày lớp sợi thần kinh trung bình so với trước điều trị với các giá trị $p<0,001$. Tuy nhiên, khi tính mức độ giảm độ dày lớp sợi thần kinh chúng tôi nhận thấy sự sụt giảm này là không đáng kể, trong đó tại thời điểm 12 tháng nhóm THVBLCL giảm $-3,03\mu\text{m}$ còn nhóm Tafluprost chỉ giảm $-1,57\mu\text{m}$.

Theo như các nghiên cứu đã được công bố, trên bệnh nhân glôcôm nếu độ dày lớp sợi thần kinh giảm trung bình mỗi năm không vượt quá 6,4 đến 8 μm thì được cho là vẫn nằm trong giới hạn bình thường cho phép [13], [79].

Như vậy, mặc dù có sự giảm độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai so với thời điểm ban đầu (với $p < 0,001$) nhưng ở cả hai nhóm nghiên cứu sự giảm của lớp sợi thần kinh nằm trong giới hạn tiến triển cho phép trên bệnh nhân glôcôm.

4.2.2.2. Giá trị MD trung bình

Khi so sánh giữa hai nhóm nghiên cứu chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị MD trung bình tại các thời điểm với giá trị $p > 0,05$, kiểm định t độc lập (bảng 3.12).

Tuy nhiên, khi so sánh giữa thời điểm trước khi điều trị và sau khi điều trị 6 tháng, 12 tháng chúng tôi nhận thấy có sự giảm giá trị MD theo thời gian với nhóm THVBLCL có mức giảm trung bình lần lượt là $-0,111 \pm 0,08$ dB và $-0,221 \pm 0,12$ dB tại hai thời điểm, còn nhóm Tafluprost có mức giảm trung bình là $-0,105 \pm 0,34$ dB và $-0,224 \pm 0,33$ dB (với các giá trị $p < 0,001$).

Các nghiên cứu cho thấy trên hầu hết bệnh nhân glôcôm, tốc độ thay đổi giá trị MD trung bình sẽ dao động từ 0 - 22,5dB /năm tùy theo độ nặng của bệnh và đáp ứng điều trị [14], [119]. Trong đó, tốc độ giảm giá trị MD được gọi là chậm nếu thay đổi dưới 0,5dB/năm, trung bình là khoảng 1dB/năm và tiến triển nhanh nếu trên 2dB/năm [14].

Từ đó có thể thấy, mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi có sự giảm giá trị MD theo thời gian nhưng mức giảm trung bình ở cả hai nhóm đều chậm $< 0,5$ dB sau 12 tháng theo dõi.

4.2.2.3. Giá trị PSD trung bình

So sánh giá trị PSD trung bình giữa hai nhóm tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với các giá trị $p > 0,05$. Tuy nhiên, khi so sánh mức tăng giá trị PSD, chúng tôi nhận thấy nhóm THVBLCL có mức tăng cao hơn so với nhóm Tafluprost tại thời

điểm 6 tháng ($0,246 \pm 0,36$ dB so với $0,083 \pm 0,09$ dB với $p=0,015$) và 12 tháng ($0,385 \pm 0,45$ so với $0,213 \pm 0,154$ với $p=0,048$). Tuy nhiên sự khác biệt tại thời điểm 12 tháng là không đáng kể với ý nghĩa thống kê không cao ($p=0,048$).

4.2.3. Sự thay đổi thị lực trước và sau điều trị

Trong nghiên cứu, ngay tại thời điểm ban đầu trước khi điều trị đã có sự khác biệt về thị lực logMar trung bình giữa hai nhóm với $p=0,001$ (bảng 3.9). Do đó chúng tôi không phân tích sự khác biệt về thị lực trung bình giữa hai nhóm tại các thời điểm nghiên cứu, mà chỉ đánh giá sự thay đổi thị lực trong mỗi nhóm điều trị tại các thời điểm so với ban đầu.

Trong nhóm THVBLCL, tại thời điểm 1 tuần, 1 tháng và 3 tháng không có sự thay đổi thị lực so với ban đầu. Tuy nhiên, tại các thời điểm 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng đã có sự giảm thị lực có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ban đầu với các giá trị p lần lượt là 0,046; 0,019 và 0,01 với kiểm định t bất cặp (bảng 3.9). Dựa trên biểu đồ 3.7 chúng tôi nhận thấy tại thời điểm 12 tháng có 7 bệnh nhân (chiếm 21,9%) thị lực giảm so với ban đầu trong đó 6 bệnh nhân giảm 1 hàng thị lực thập phân và 1 bệnh nhân giảm 2 hàng.

Trong nhóm Tafluprost, tương tự như vậy tại thời điểm 1 tuần, 1 tháng, 3 tháng chúng tôi nhận thấy không có sự thay đổi thị lực so với ban đầu, nhưng từ thời điểm 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng đã có sự giảm thị lực có ý nghĩa thống kê so với ban đầu với các giá trị p lần lượt là 0,014; 0,007 và 0,005 với kiểm định t bất cặp (bảng 3.9). Dựa theo biểu đồ 3.8 chúng tôi nhận thấy tại thời điểm 12 tháng có 8 bệnh nhân (chiếm 25%) thị lực giảm so với thời điểm ban đầu, trong đó cả 8 đều giảm 1 hàng thị lực thập phân.

Chúng tôi nhận thấy trong cả hai nhóm đều có sự thay đổi thị lực kể từ tháng thứ 6 trở đi so với thời điểm ban đầu, theo chúng tôi nguyên nhân có thể

do tình trạng đục thể thủy tinh tiến triển theo thời gian dẫn đến sự giảm thị lực, do hầu hết bệnh nhân trong nghiên cứu trên 50 tuổi với 62,5% bệnh nhân trong nhóm THVBLCL có đục thể thủy tinh độ từ độ 3 trở lên và tỉ lệ này trong nhóm Tafluprost là 37,5%.

Mặc khác khi phân tích tỉ lệ mắt có giảm thị lực giữa hai nhóm với nhóm THVBLCL là 29,1% và nhóm Tafluprost là 25% chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với kiểm định Chi bình phương ($p=0,768$). Tương tự như vậy, chúng tôi cũng nhận thấy không có sự khác biệt về mức giảm thị lực giữa hai nhóm với kiểm định t độc lập ($p=0,996$) (bảng 3.10).

4.3. BÀN LUẬN VỀ TÁC DỤNG NGOẠI Ý VÀ BIẾN CHỨNG CỦA 2 PHƯƠNG PHÁP

4.3.1. Biến chứng của nhóm THVBLCL

Chúng tôi ghi nhận trong nhóm THVBLCL không có biến chứng nguy hiểm ảnh hưởng đến thị lực xảy ra như tổn thương hoàng điểm do tia laser, phù hoàng điểm dạng nang, xuất huyết tiền phòng, phù giác mạc hay tràn dịch hắc mạc.

- *Cảm giác khó chịu (đau mắt, đỏ mắt) sau THVBLCL:*

Theo báo cáo của tác giả Latina [76] có 5% bệnh nhân đỏ mắt và đau mắt sau khi thực hiện THVBLCL, còn của tác giả Necip Kara (2013) [51] ghi nhận có 33,3% bệnh nhân glôcôm góc mở và 27% bệnh nhân glôcôm giả trúc bao có triệu chứng khó chịu sau THVBLCL. Còn nghiên cứu của chúng tôi có 9,36% bệnh nhân có cảm giác khó chịu sau khi thực hiện THVBLCL, tuy nhiên cảm giác này chỉ kéo dài 1-3 giờ sau THVBLCL.

- *Cơn tăng áp sau THVBLCL:*

Cơn tăng áp sau khi thực hiện THVBLCL được định nghĩa là tình trạng tăng nhãn áp ≥ 6 mmHg tại thời điểm 1 giờ sau THVBLCL [66]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp (chiếm 9,38%) có cơn tăng áp 1 giờ sau thực hiện THVBLCL. Cả 3 bệnh nhân đều đáp ứng với thuốc hạ nhãn áp sau 1 ngày điều trị và không có trường hợp nào tăng áp kéo dài.

Bảng 4.5: So sánh tỉ lệ cơn tăng nhãn áp sau THVBLCL giữa các nghiên cứu

Tác giả	Tỉ lệ cơn tăng áp sau THVBLCL
Damji (1999)[21]	4,5%
Goldenfeld (2011)[31]	3,5%
Shazly (2011) [117]	28%
Necip Kara (2013) [51]	27%
Đoàn Kim Thành	9,38%

Nghiên cứu của tác giả Damji (1999) [21] so sánh hiệu quả giữa THVBLCL và laser argon tạo hình vùng bè trên bệnh nhân glôcôm góc mở không đáp ứng với thuốc hạ áp, kết quả cho thấy cơn tăng áp sau laser xảy ra trên 3,4% bệnh nhân laser argon tạo hình vùng bè và 4,5% bệnh nhân THVBLCL.

Tương tự như vậy, nghiên cứu của tác giả Goldenfeld (2011) [31] đánh giá hiệu quả của THVBLCL trên những bệnh nhân glôcôm giả tróc bao không

đáp ứng điều trị thuốc nhỏ hạ áp, kết quả cho thấy trong 57 mắt có 2 trường hợp xảy ra cơn tăng áp (chiếm 3,5%).

Tuy nhiên nghiên cứu của tác giả Shazly (2011) [117] cho thấy tỉ lệ cao hơn với 28% bệnh nhân trong nhóm giả trúc bao và 21% bệnh nhân trong nhóm glôcôm góc mở nguyên phát xuất hiện cơn tăng áp sau THVBLCL. Trong nhóm giả trúc bao có 1 trường hợp nhãn áp tăng >10mmHg, chiếm 5,5%. Tuy nhiên, tất cả các trường hợp đều không kéo dài lâu và đều đáp ứng với thuốc nhỏ hạ áp. Tương tự như tác giả Shazly, tác giả Necip Kara (2013) cũng ghi nhận đến 27% trường hợp bệnh nhân glôcôm giả trúc bao có cơn tăng áp sau THVBLCL, còn trong nhóm glôcôm góc mở là 14,5% (tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,17$) [51].

Trên bệnh nhân glôcôm giả trúc bao tỉ lệ bệnh nhân xảy ra cơn tăng áp sau THVBLCL dao động tùy theo kết quả của từng nghiên cứu, tỉ lệ biến chứng này trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Shazly và Necip Kara.

Mặc dù có một số báo cáo cho thấy có thể xuất hiện tình trạng tăng áp kéo dài sau khi thực hiện THVBLCL trên bệnh nhân có nhiều sắc tố vùng bè lưới [36], nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác cho thấy cơn tăng áp sau THVBLCL thường không kéo dài và đáp ứng với thuốc nhỏ hạ áp.

- *Phản ứng viêm trong tiền phòng:*

Phản ứng viêm thường xảy ra từ 2-3 ngày sau khi thực hiện THVBLCL, tình trạng này thường thoáng qua và sẽ phục hồi sau khoảng 5 ngày [123].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 34,38% trường hợp có tình trạng viêm ở tiền phòng sau khi thực hiện THVBLCL với các mức độ khác nhau (từ 1+ đến 3+) (bảng 3.14).

Theo báo cáo của tác giả Latina có đến 83% trường hợp có phản ứng viêm tiền phòng sau THVBLCL [76]. Tuy nhiên, theo báo cáo của tác giả Necip Kara (2013) [51] cho thấy có 10,5% bệnh nhân trong nhóm glôcôm góc mở nguyên phát và 24,3% bệnh nhân trong nhóm glôcôm giả trúc bao có phản ứng viêm trong tiền phòng ($p=0,13$).

Chúng tôi nhận thấy tùy theo nghiên cứu tỉ lệ xảy ra phản ứng viêm trong tiền phòng sau THVBLCL khá dao động và tỉ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi không quá cao so với các nghiên cứu khác. Đồng thời tất cả bệnh nhân đều đáp ứng điều trị kháng viêm sau 3-5 ngày.

Vậy, nghiên cứu cho thấy kỹ thuật laser chọn lọc tạo hình vùng bè (THVBLCL) an toàn trên bệnh nhân glôcôm giả trúc bao. Tỉ lệ bệnh nhân xảy ra các biến chứng sau THVBLCL tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới, tất cả các trường hợp đều thoáng qua, kéo dài 3-5 ngày và đáp ứng tốt với điều trị nội khoa, không có trường hợp tăng nhãn áp kéo dài nào được ghi nhận. Ngoài ra, chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có biến chứng nguy hiểm ảnh hưởng đến thị lực.

4.3.2. Tác dụng ngoại ý của nhóm Tafluprost

Dung dịch Tafluprost 0,0015% nhỏ mắt đã được chứng minh là có khả năng dung nạp tốt trên bệnh nhân glôcôm và tăng nhãn áp với phần lớn các tác dụng phụ là nhẹ và không đáng kể [55], [71], [72].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thấy có 12,5% trường hợp có cảm giác ngứa mắt và 12,5% trường hợp than phiền về cảm giác kích thích mắt khi sử dụng thuốc. Ngoài ra có 21,9% trường hợp có tình trạng cương tụ kết mạc kéo dài. Chúng tôi nhận thấy kết quả chúng tôi ghi nhận được về tác dụng phụ của Tafluprost khá tương đồng với kết quả của các nghiên cứu khác.

Theo báo cáo của tác giả Kuwayama [72] có 26,5% trường hợp có tình trạng cương tụ kết mạc, 12,2% trường hợp bệnh nhân thấy ngứa mắt và 8,2% trường hợp thấy kích thích mắt khi sử dụng Tafluprost 0,0015%.

KẾT LUẬN

Sau quá trình thực hiện “Nghiên cứu điều trị Glôcôm giả tróc bao bằng kỹ thuật tạo hình bè Laser chọn lọc” có những kết luận sau:

1. Đặc điểm bệnh nhân Glôcôm giả tróc bao:

Độ tuổi của 64 bệnh nhân glôcôm giả tróc bao: 34-86 tuổi. Không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa hai nhóm trong nghiên cứu.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ nam/nữ giữa hai nhóm trong nghiên cứu.

Nhãn áp trước điều trị: 22-26mmHg.

Không có sự khác biệt về tỉ lệ C/D trung bình giữa hai nhóm trước điều trị.

Không có sự khác biệt về giá trị MD, PSD và RNFL trung bình giữa hai nhóm trước điều trị.

2. Hiệu quả hạ nhãn áp theo thời gian của 2 phương pháp:

– Sự thay đổi nhãn áp trước và sau điều trị:

Không có sự khác biệt về nhãn áp trung bình, mức hạ nhãn áp và tỉ lệ hạ nhãn áp giữa hai nhóm tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng theo dõi. Hiệu quả hạ nhãn áp của cả hai nhóm đều giảm dần theo thời gian.

Không có sự khác biệt về tỉ lệ thành công giữa hai nhóm tại thời điểm 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng.

Tỷ lệ thành công có mối liên quan đến mức độ sắc tố vùng bè. Mức độ sắc tố càng nhiều thì tỉ lệ thành công càng cao. Trong nghiên cứu, 75% trường hợp thất bại có mức độ lắng đọng sắc tố thấp từ (1+) đến (2+), trong khi đó 70,8% mắt ở nhóm thành công có sắc tố lắng đọng ở mức (3+) đến (4+).

- Sự thay đổi các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng khác:

Tỉ lệ C/D trung bình tại thời điểm 12 tháng trong nhóm THVBLCL có sự tiến triển so với thời điểm ban đầu mặc dù sự thay đổi không có ý nghĩa nhiều về mặt thống kê. Trong khi đó sự thay đổi ở nhóm Tafluprost không có ý nghĩa về mặt thống kê.

Độ dày lớp sợi thần kinh quanh gai ở cả hai nhóm có giảm so với thời điểm ban đầu nhưng trong giới hạn tiến triển cho phép trên bệnh nhân glôcôm.

Giá trị MD ở cả hai nhóm có giảm tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng so với ban đầu, nhưng mức độ giảm chậm <0,5dB sau 12 tháng theo dõi.

Không có sự khác biệt về mức độ giảm giá trị PSD trung bình giữa hai nhóm tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng.

3. Tác dụng ngoại ý và biến chứng của 2 phương pháp:

- Nhóm THVBLCL

Kỹ thuật laser chọn lọc tạo hình vùng bè (THVBLCL) an toàn trên bệnh nhân glôcôm giả trúc bao, với những biến chứng thường gặp như sau:

Cảm giác khó chịu sau khi thực hiện THVBLCL: đỏ mắt, đau mắt.

Cơn tăng nhãn áp sau 1 giờ thực hiện THVBLCL: thoáng qua và đáp ứng với điều trị nội khoa, không ghi nhận trường hợp tăng nhãn áp kéo dài.

Phản ứng viêm trong tiền phòng từ 1+ đến 3+, đáp ứng với điều trị nội khoa từ 3-5 ngày.

Không có biến chứng nguy hiểm ảnh hưởng đến thị lực.

- Nhóm Tafluprost

Cảm giác ngứa mắt.

Cảm giác kích thích mắt.

Cương tụ kết mạc kéo dài.

Không có biến chứng nguy hiểm ảnh hưởng đến thị lực.

KIẾN NGHỊ

Áp dụng kỹ thuật THVBLCL là phương pháp điều trị khởi đầu trên bệnh nhân glôcôm giả tróc bao giai đoạn nhẹ và trung bình.

Những trường hợp tăng áp tái phát, bệnh nhân có thể được thực hiện THVBLCL bổ sung hoặc phối hợp thêm với các thuốc hạ nhãn áp prostaglandin.

Cần thực hiện những nghiên cứu mở rộng cho các dạng glôcôm góc mở khác và glôcôm bẩm sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Trần Minh Hà (2021), "Đánh giá kết quả tạo hình vùng bè chọn lọc bằng laser trong điều trị glôcôm góc mở nguyên phát", Tạp chí Nghiên cứu Y học. 137 (1), pp. 23-29..
2. Limburg H. (2007), "Kết quả đánh giá nhanh Mù lòa có thể phòng tránh được tại 16 tỉnh thành của Việt nam. ", Dự án xúc tiến thực hiện sáng kiến “Thị giác 2020”. Viện Mắt trung ương. p. 40-41..
3. Đinh Hoàng Yên (2016), "So sánh hiệu quả của laser tạo hình vùng bè chọn lọc và Tafluprost 0.0015% trong điều trị glôcôm góc mở. ", Luận án chuyên khoa cấp II.

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

4. Ashi J.-M. et al. (2012), "Selective laser trabeculoplasty", International journal of ophthalmology. 5 (6), pp. 742..
5. Aoki T, Kitazawa K, Inatomi T, Kusada N, et al, (2020), "Risk factors for corneal endothelial cell loss in patients with pseudoexfoliation syndrome", *Scientific Reports*, 10 (1), pp. 1-6.
6. Ayaki M, Iwasawa A, Niwano Y, (2012), "Cell viability score as an integrated indicator for cytotoxicity of benzalkonium chloride-containing antiglaucoma eyedrops", *Biocontrol science*, 17 (3), pp. 121-128.
7. Ayala M, (2014), "Intraocular pressure reduction after initial failure of selective laser trabeculoplasty (SLT)", *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252 (2), pp. 315-320.
8. Ayala M, Chen E, (2011), "Comparison of selective laser trabeculoplasty (SLT) in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 5 pp. 1469.

9. Ayala M, Landau Högbeck I, Chen E, (2011), "Inflammation assessment after selective laser trabeculoplasty (SLT) treatment", *Acta ophthalmologica*, 89 (4), pp. 306-309.
10. Barnebey H S, Robin A L, (2017), "Adherence to fixed-combination versus unfixed travoprost 0.004%/timolol 0.5% for glaucoma or ocular hypertension: a randomized trial", *American journal of ophthalmology*, 176 pp. 61-69.
11. Bensoussan L, Blondin C, Baudouin C, Hamard P, et al, (2003), "Flow cytometric analysis of HLA-DR, IL-6 and IL-8 expression by conjunctival epithelial cells from patients with prolonged topical antiglaucoma treatments", *Journal francais d'ophtalmologie*, 26 (8), pp. 782-789.
12. Bradley J M, Anderssohn A M, Colvis C M, Parshley D E, et al, (2000), "Mediation of Laser Trabeculoplasty–Induced Matrix Metalloproteinase Expression by IL-1 β and TNF α ", *Investigative ophthalmology & visual science*, 41 (2), pp. 422-430.
13. Budenz D L, Fredette M-J, Feuer W J, Anderson D R, (2008), "Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes", *Ophthalmology*, 115 (4), pp. 661-666.
14. Chauhan B C, Garway-Heath D F, Goñi F J, Rossetti L, et al, (2008), "Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma", *British Journal of Ophthalmology*, 92 (4), pp. 569-573.
15. Chen E, Golchin S, Blomdahl S, (2004), "A comparison between 90 and 180 selective laser trabeculoplasty", *Journal of Glaucoma*, 13 (1), pp. 62-65.

16. Chen W, Andom T, Bhattacharjee P, Paterson C, (1997), "Intracellular calcium mobilization following prostaglandin receptor activation in human ciliary muscle cells", *Current eye research*, 16 (8), pp. 847-853.
17. Chi S C, Kang Y-N, Hwang D-K, Liu C J-I, (2020), "Selective laser trabeculoplasty versus medication for open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials", *British Journal of Ophthalmology*, 104 (11), pp. 1500-1507.
18. Cvenkel B, (2004), "One-year follow-up of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma", *Ophthalmologica*, 218 (1), pp. 20-25.
19. Cvenkel B, Kolko M, (2020), "Current medical therapy and future trends in the management of glaucoma treatment", *Journal of Ophthalmology*, 2020
20. Daldal H, Balikoglu Yilmaz M, (2022), "Effects of the Presence of Pseudoexfoliation on Intraocular Pressure and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Macular Degeneration Receiving Intravitreal Ranibizumab", *Clinics and Practice*, 12 (1)
21. Damji K F, Shah K C, Rock W J, Bains H S, et al, (1999), "Selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty: a prospective randomised clinical trial", *British journal of ophthalmology*, 83 (6), pp. 718-722.
22. De Keyser M, De Belder M, De Groot V, (2017), "Randomized prospective study of the use of anti-inflammatory drops after selective laser trabeculoplasty", *Journal of glaucoma*, 26 (2), pp. 22-29.
23. Desai M A, Lee R K, (2008), "The medical and surgical management of pseudoexfoliation glaucoma", *International ophthalmology clinics*, 48 (4), pp. 95.
24. Drolsum L, Haaskjold E, Davanger M, (1993), "Pseudoexfoliation syndrome and extracapsular cataract extraction", *Acta ophthalmologica*, 71 (6), pp. 765-770.

25. Drolsum L, Ringvold A, Nicolaissen B, (2007), "Cataract and glaucoma surgery in pseudoexfoliation syndrome: a review", *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 85 (8), pp. 810-821.
26. Elhawy E, Kamthan G, Dong C Q, Danias J, (2012), "Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations", *Human genomics*, 6 (1), pp. 1-10.
27. Elias E K, Sathish G, Narayaniyamma V, (2018), "Gonioscopic features of pseudoexfoliation syndrome and its relation with glaucoma", *Kerala Journal of Ophthalmology*, 30 (2), pp. 112.
28. Feldman R M, (2003), "Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension", *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 19 (1), pp. 23-35.
29. Franks W A, Miller M H, Hitchings R A, Jeffrey M N, (1990), "Secondary angle closure in association with pseudoexfoliation of the lens capsule", *Acta ophthalmologica*, 68 (3), pp. 350-352.
30. Ge J, Li X, Sun X, He X, et al, (2015), "Randomized parallel group study of 0.0015% tafluprost ophthalmic solution in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension (comparison with 0.005% latanoprost ophthalmic solution)", *[Zhonghua yan ke za zhi] Chinese journal of ophthalmology*, 51 (2), pp. 95-102.
31. Goldenfeld M, Geyer O, Segev E, Kaplan-Messas A, et al, (2011), "Selective laser trabeculoplasty in uncontrolled pseudoexfoliation glaucoma", *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 42 (5), pp. 390-393.
32. Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P, Johnson D H, et al, (1997), "Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in

- pseudoexfoliation syndrome", *Investigative ophthalmology & visual science*, 38 (12), pp. 2435-2446.
33. Gračner T, (2001), "Intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma", *Ophthalmologica*, 215 (4), pp. 267-270.
 34. Grørdum K, Heijl A, Bengtsson B, (2005), "Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation", *Ophthalmology*, 112 (3), pp. 386-390.
 35. Gungor S G, Akman A, Bayer A, Elgin U, et al, (2021), "The characteristics of pseudoexfoliation glaucoma in Ankara, the capital of Turkey"
 36. Harasymowycz P J, Papamatheakis D G, Latina M, De Leon M, et al, (2005), "Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks", *American journal of ophthalmology*, 139 (6), pp. 1110-1113.
 37. Heijl A, Leske M C, Bengtsson B, Hyman L, et al, (2002), "Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial", *Archives of ophthalmology*, 120 (10), pp. 1268-1279.
 38. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, et al, (1994), "Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome", *German journal of ophthalmology*, 3 (3), pp. 148-153.
 39. Hietanen J, Tarkkanen A, Kivelä T, (1994), "Galactose-containing glycoconjugates of the ciliary body and lens in capsular glaucoma: a lectin histochemical study", *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 232 (10), pp. 575-583.

40. Holló G, (1996), "Argon and low energy, pulsed Nd: YAG laser trabeculoplasty: A prospective, comparative clinical and morphological study", *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 74 (2), pp. 126-131.
41. Holló G, Katsanos A, (2016), "Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma: from genetics to surgery", *Advances in Medicine and biology New York: Nova Science Publishers Inc*, pp. 199-225.
42. Holló G, Katsanos A, Boboridis K G, Irkec M, et al, (2018), "Preservative-free prostaglandin analogs and prostaglandin/timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: efficacy, safety and potential advantages", *Drugs*, 78 (1), pp. 39-64.
43. Holló G, Katsanos A, Konstas A G, (2015), "Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 9 pp. 907.
44. Holló G, Konstas A, Tsironi S, Irkec M, et al, (2006), "Diurnal IOP Control With Bimatoprost vs Latanoprost in Exfoliative Glaucoma: A Crossover Observer-Masked Three-Center Study", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47 (13), pp. 433-433.
45. Holló G, Ropo A, (2015), "Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma", *Current medical research and opinion*, 31 (1), pp. 13-16.
46. Holló G, Topouzis F, Fechtner R D, (2014), "Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular hypertension: advantages in clinical practice", *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15 (12), pp. 1737-1747.
47. Honrubia F, Garcia-Sánchez J, Polo V, De La Casa J M, et al, (2009), "Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other

- prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials", *British journal of ophthalmology*, 93 (3), pp. 316-321.
48. Irkec M, (2012), "Clinical features of exfoliative glaucoma", *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma 2nd ed Savona, Italy: Publicomm Srl*, pp. 119-124.
49. Jeng S M, Karger R A, Hodge D O, Burke J P, et al, (2007), "The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome", *Journal of glaucoma*, 16 (1), pp. 117-121.
50. Kagan D B, Gorfinkel N S, Hutnik C M, (2014), "Mechanisms of selective laser trabeculoplasty: a review", *Clinical & experimental ophthalmology*, 42 (7), pp. 675-681.
51. Kara N, Altan C, Yuksel K, Tetikoglu M, (2013), "Comparison of the efficacy and safety of selective laser trabeculoplasty in cases with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma", *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 29 (9), pp. 500-504.
52. Karger R A, Jeng S M, Johnson D H, Hodge D O, et al, (2003), "Estimated incidence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Olmsted County, Minnesota", *Journal of glaucoma*, 12 (3), pp. 193-197.
53. Katsanos A, Konstas A G, Mikropoulos D G, Quaranta L, et al, (2018), "A review of the clinical usefulness of selective laser trabeculoplasty in exfoliative glaucoma", *Advances in therapy*, 35 (5), pp. 619-630.
54. Katz L J, Steinmann W C, Kabir A, Molineaux J, et al, (2012), "Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial", *Journal of Glaucoma*, 21 (7), pp. 460-468.

55. Keating G M, (2016), "Tafluprost ophthalmic solution 0.0015%: a review in glaucoma and ocular hypertension", *Clinical drug investigation*, 36 (6), pp. 499-508.
56. Kennedy J B, SooHoo J R, Kahook M Y, Seibold L K, (2016), "Selective laser trabeculoplasty: an update", *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 5 (1), pp. 63-69.
57. Kent S S, Hutnik C M, Birt C M, Damji K F, et al, (2015), "A randomized clinical trial of selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in patients with pseudoexfoliation", *Journal of glaucoma*, 24 (5), pp. 344-347.
58. Khanday S, Yousuf S, Jasmine A. Ocular Profile of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma: JMSCR, 2018.
59. Kim E J, Kim Y-H, Kang S-H, Lee K W, et al, (2013), "In vitro effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs on primary cultured human conjunctival fibroblast cells", *Korean journal of ophthalmology*, 27 (6), pp. 446-453.
60. Kivelä T T, (2018), "Histopathology of exfoliation syndrome", *Journal of Glaucoma*, 27 pp. S38-S43.
61. Konstas A, Hollo G, Astakhov Y, Teus M, et al, (2006), "Presentation and long-term follow-up of exfoliation glaucoma in Greece, Spain, Russia, and Hungary", *European journal of ophthalmology*, 16 (1), pp. 60-66.
62. Konstas A, Mylopoulos N, Karabatsas C, Kozobolis V, et al, (2004), "Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0.005% compared to timolol maleate 0.5% as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma", *Eye*, 18 (9), pp. 893-899.

63. Konstas A G, Hollo G, Astakhov Y S, Teus M A, et al, (2004), "Factors Associated With Long-term Progression or Stability in Exfoliation Glaucoma", *Archives of Ophthalmology*, 122 (1), pp. 29-33.
64. Konstas A G, Kozobolis V P, Katsimpris I E, Boboridis K, et al, (2007), "Efficacy and safety of latanoprost versus travoprost in exfoliative glaucoma patients", *Ophthalmology*, 114 (4), pp. 653-657.
65. Konstas A G, Mantziris D A, Stewart W C, (1997), "Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma", *Archives of Ophthalmology*, 115 (2), pp. 182-185.
66. Koucheiki B, Hashemi H, (2012), "Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma", *Journal of glaucoma*, 21 (1), pp. 65-70.
67. Kramer T R, Noecker R J, (2001), "Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes", *Ophthalmology*, 108 (4), pp. 773-779.
68. Krieglstein G. *Glaucoma—Medical Diagnosis & Therapy* (vol. 1), *Surgical Management* (vol. 2): Springer, 2016.
69. Kùchle M, Nguyen N X, Hannappel E, Naumann G O, (1995), "The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome", *Ophthalmic research*, 27 (Suppl. 1), pp. 136-142.
70. Kumagami T, Wakiyama H, Kusano M, Kajiyama A, et al, (2014), "Comparison of Corneal Safety and Intraocular Pressure-Lowering Effect of Tafluprost Ophthalmic Solution with Other Prostaglandin Ophthalmic Solutions", *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 30 (4), pp. 340-345.
71. Kuwayama Y, Komemushi S, (2008), "Phase III confirmatory study of 0.0015% DE-085 (Tafluprost) ophthalmic solution as compared to

- 0.005% latanoprost ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension", *あたらしい眼科*, 25 (11), pp. 1595-1602.
72. Kuwayama Y, Komemushi S, (2010), "Intraocular pressure lowering effect of 0.0015% tafluprost as compared to placebo in patients with normal tension glaucoma: randomized, double-blind, multicenter, phase III study", *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 114 (5), pp. 436-443.
73. Kuwayama Y, Nomura A, (2014), "Prospective observational post-marketing study of tafluprost for glaucoma and ocular hypertension: short-term efficacy and safety", *Advances in therapy*, 31 (4), pp. 461-471.
74. Lal S R, Singh P R, (2021), "The High Prevalence of Narrow Angles and Angle Closure Glaucoma in Eyes with Exfoliation Syndrome", *International Journal of Ophthalmology & Visual Science*, 6 (1), pp. 54.
75. Latina M A, Park C, (1995), "Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions", *Experimental eye research*, 60 (4), pp. 359-371.
76. Latina M A, Sibayan S A, Shin D H, Noecker R J, et al, (1998), "Q-switched 532-nm Nd: YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study", *Ophthalmology*, 105 (11), pp. 2082-2090.
77. Latina M A, Tumbocon J A J, (2002), "Selective laser trabeculoplasty: a new treatment option for open angle glaucoma", *Current opinion in ophthalmology*, 13 (2), pp. 94-96.
78. Leahy K E, White A J, (2015), "Selective laser trabeculoplasty: current perspectives", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 9 pp. 833.

79. Lee E J, Kim T-W, Park K H, Seong M, et al, (2009), "Ability of Stratus OCT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma", *Investigative ophthalmology & visual science*, 50 (2), pp. 662-668.
80. Li X, Wang W, Zhang X, (2015), "Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty versus topical medication in the treatment of open-angle glaucoma", *BMC ophthalmology*, 15 (1), pp. 1-9.
81. Łukasik U, Kosior-Jarecka E, Wróbel-Dudzińska D, Kustra A, et al, (2020), "Clinical Features of Pseudoexfoliative Glaucoma in Treated Polish Patients", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 14 pp. 1373.
82. McAlinden C, (2014), "Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review", *Eye*, 28 (3), pp. 249-258.
83. Melamed S, Simon G J B, Levkovitch-Verbin H, (2003), "Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilot study", *Archives of ophthalmology*, 121 (7), pp. 957-960.
84. Miglior S, Bertuzzi F, (2015), "Exfoliative glaucoma: new evidence in the pathogenesis and treatment", *Progress in brain research*, 221 pp. 233-241.
85. Miraftabi A, Nilforushan N, Nassiri N, Nouri-Mahdavi K, (2016), "Selective laser trabeculoplasty in patients with pseudoexfoliative glaucoma vs primary open angle glaucoma: a one-year comparative study", *International journal of ophthalmology*, 9 (3), pp. 406.
86. Moubayed S P, Hamid M, Choremis J, Li G, (2009), "An unusual finding of corneal edema complicating selective laser trabeculoplasty", *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*, 44 (3), pp. 337-338.

87. Nagar M, Luhishi E, Shah N, (2009), "Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty", *British journal of ophthalmology*, 93 (4), pp. 497-501.
88. Nagar M, Ogunyomade A, O'brart D, Howes F, et al, (2005), "A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma", *British Journal of Ophthalmology*, 89 (11), pp. 1413-1417.
89. Nakagawa S, Usui T, Yokoo S, Omichi S, et al, (2012), "Toxicity evaluation of antiglaucoma drugs using stratified human cultivated corneal epithelial sheets", *Investigative ophthalmology & visual science*, 53 (9), pp. 5154-5160.
90. Naumann G O, Schlötzer-Schrehardt U, Kuchle M, (1998), "Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestations", *Ophthalmology*, 105 (6), pp. 951-968.
91. Netland P A, Ye H, Streeten B W, Hernandez M R, (1995), "Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma", *Ophthalmology*, 102 (6), pp. 878-886.
92. Nguyen N X, Kuchle M, Martus P, Naumann G, (1999), "Quantification of blood--aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open-angle glaucoma", *Journal of glaucoma*, 8 (1), pp. 18-23.
93. Niwano Y, Iwasawa A, Ayaki M, (2014), "Ocular surface cytotoxicity and safety evaluation of tafluprost, a recently developed anti-glaucoma prostaglandin analog", *Ophthalmology and eye Diseases*, 6 pp. OED. S12445.

94. Ocakoglu O, Koyluoglu N, Kayiran A, Tamcelik N, et al, (2004), "Microvascular blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in unilateral exfoliation syndrome", *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 82 (1), pp. 49-53.
95. Ozaki M, (2018), "Mechanisms of glaucoma in exfoliation syndrome", *Journal of glaucoma*, 27 pp. S83-S86.
96. Parrish R K, Palmberg P, Sheu W-P, Group X S, (2003), "A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure:: A 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study", *American journal of ophthalmology*, 135 (5), pp. 688-703.
97. Pascolini D, Mariotti S P, (2012), "Global estimates of visual impairment: 2010", *British Journal of Ophthalmology*, 96 (5), pp. 614-618.
98. Pellinen P, Huhtala A, Tolonen A, Lokkila J, et al, (2012), "The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo", *Current eye research*, 37 (2), pp. 145-154.
99. Peng W, Zhong X, Yu M, (2014), "Meta-analysis of randomized controlled trials comparing selective laser trabeculoplasty with prostaglandin analogue in the primary treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertention", *[Zhonghua yan ke za zhi] Chinese journal of ophthalmology*, 50 (5), pp. 343-348.
100. Petchyim S, (2018), "Secondary Acute Angle-Closure Attack: Diagnosis and Management", *Siriraj Medical Journal*, 70 (1), pp. 91-94.
101. Plateroti P, Plateroti A M, Abdolrahimzadeh S, Scuderi G, (2015), "Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma: a review

of the literature with updates on surgical management", *Journal of ophthalmology*, 2015 pp.

102. Prasad N, Murthy S, Dagianis J J, Latina M A, (2009), "A comparison of the intervisit intraocular pressure fluctuation after 180 and 360 degrees of selective laser trabeculoplasty (SLT) as a primary therapy in primary open angle glaucoma and ocular hypertension", *Journal of glaucoma*, 18 (2), pp. 157-160.
103. Puska P, Tarkkanen A, (2001), "Exfoliation syndrome as a risk factor for cataract development: five-year follow-up of lens opacities in exfoliation syndrome", *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 27 (12), pp. 1992-1998.
104. Reardon G, Schwartz G F, Mozaffari E, (2004), "Patient persistency with topical ocular hypotensive therapy in a managed care population", *American journal of ophthalmology*, 137 (1), pp. S3-S12.
105. Regina M, Bunya V Y, Orlin S E, Ansari H, (2011), "Corneal edema and haze after selective laser trabeculoplasty", *Journal of glaucoma*, 20 (5), pp. 327-329.
106. Rhee D J, Krad O, Pasquale L R, (2009), "Hyphema following selective laser trabeculoplasty", *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 40 (5), pp. 493-494.
107. Ringvold A, (1999), "Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome", *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 77 pp. 371-375.
108. Ritch R, (1994), "Exfoliation syndrome and occludable angles", *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 92 pp. 845.
109. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, (2001), "Exfoliation syndrome", *Survey of ophthalmology*, 45 (4), pp. 265-315.

110. Sathish G, Elias E K, (2018), "Patterns of pseudoexfoliation deposits and its relation to intraocular pressure and retinal nerve fiber layer defects", *TNOA Journal of Ophthalmic Science and Research*, 56 (3), pp. 146.
111. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann G, (1995), "Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study", *Investigative ophthalmology & visual science*, 36 (9), pp. 1750-1764.
112. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann G O, (1994), "A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome", *American journal of ophthalmology*, 118 (6), pp. 730-743.
113. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann G O, (2006), "Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome", *American journal of ophthalmology*, 141 (5), pp. 921-937.
114. Schwartz G. Current use of latanoprost and travoprost: a six-month, population-based cohort study. Presented as a poster session at the annual meeting of the American Glaucoma Society 2005;pp. 3-6.
115. Schwartz G F, Reardon G, Mozaffari E, (2004), "Persistency with latanoprost or timolol in primary open-angle glaucoma suspects", *American journal of ophthalmology*, 137 (1), pp. 13-16.
116. Shazly T A, Farrag A N, Kamel A, Al-Hussaini A K, (2011), "Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt", *BMC ophthalmology*, 11 (1), pp. 1-6.
117. Shazly T A, Smith J, Latina M A, (2011), "Long-term safety and efficacy of selective laser trabeculoplasty as primary therapy for the treatment of pseudoexfoliation glaucoma compared with primary open-angle glaucoma", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 5 pp. 5.

118. Shibata M, Sugiyama T, Ishida O, Ueki M, et al, (2012), "Clinical results of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma in Japanese eyes: comparison of 180 degree with 360 degree SLT", *Journal of Glaucoma*, 21 (1), pp. 17-21.
119. Shigeeda T, Tomidokoro A, Araie M, Koseki N, et al, (2002), "Long-term follow-up of visual field progression after trabeculectomy in progressive normal-tension glaucoma", *Ophthalmology*, 109 (4), pp. 766-770.
120. Shihadeh W A, Ritch R, Liebmann J M, (2006), "Hyphema occurring during selective laser trabeculoplasty", *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 37 (5), pp. 432-433.
121. Shuba L, Nicolela M T, Rafuse P E, (2007), "Correlation of capsular pseudoexfoliation material and iridocorneal angle pigment with the severity of pseudoexfoliation glaucoma", *Journal of glaucoma*, 16 (1), pp. 94-97.
122. Skalicky S E, Goldberg I, McCluskey P, (2012), "Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma", *American journal of ophthalmology*, 153 (1), pp. 1-9. e2.
123. Song J, (2016), "Complications of selective laser trabeculoplasty: a review", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 10 pp. 137.
124. Song J S A, Vianna J, Shuba L, Rafuse P, et al, (2018), "Evaluating selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in pseudoexfoliation glaucoma patients", *Canadian Journal of Ophthalmology*, 53 (1), pp. 70-75.
125. SooHoo J R, Seibold L K, Ammar D A, Kahook M Y, (2015), "Ultrastructural changes in human trabecular meshwork tissue after laser trabeculoplasty", *Journal of ophthalmology*, 2015

126. Sutton A, Gouws P, Ropo A, (2008), "Tafluprost, a new potent prostanoid receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers", *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 46 (8), pp. 400-406.
127. Suzuki K, Teranishi S, Sagara T, Yoshino H, et al, (2015), "Safety and efficacy of benzalkonium chloride-optimized tafluprost in Japanese glaucoma patients with existing superficial punctate keratitis", *Journal of glaucoma*, 24 (6), pp. 145-150.
128. Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M, et al, (2004), "Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug", *Experimental eye research*, 78 (4), pp. 767-776.
129. Tang M, Fu Y, Fu M-s, Fan Y, et al, (2011), "The efficacy of low-energy selective laser trabeculoplasty", *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 42 (1), pp. 59-63.
130. Tekin K, Inanc M, Elgin U, (2019), "Monitoring and management of the patient with pseudoexfoliation syndrome: current perspectives", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 13 pp. 453.
131. Topouzis F, Anastasopoulos E. Incidence of pseudoexfoliation syndrome: Aristotle University of Thessaloniki, 2009.
132. Traverso C E, Ropo A, Papadia M, Uusitalo H, (2010), "A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of Tafluprost compared with latanoprost", *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 26 (1), pp. 97-104.
133. Uusitalo H, Pillunat L E, Ropo A, Investigators P I S, (2010), "Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a

- randomized, double-masked phase III study", *Acta ophthalmologica*, 88 (1), pp. 12-19.
134. van der Valk R, Webers C A, Schouten J S, Zeegers M P, et al, (2005), "Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials", *Ophthalmology*, 112 (7), pp. 1177-1185.
135. Vesti E, Kivelä T, (2000), "Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma", *Progress in retinal and eye research*, 19 (3), pp. 345-368.
136. Wasyluk J T, Piekarniak-Woźniak A, Grabska-Liberek I, (2014), "The hypotensive effect of selective laser trabeculoplasty depending on iridocorneal angle pigmentation in primary open angle glaucoma patients", *Archives of medical science: AMS*, 10 (2), pp. 306.
137. Weinand F, Althen F, (2006), "Long-term clinical results of selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open angle glaucoma", *European journal of ophthalmology*, 16 (1), pp. 100-104.
138. Weinreb R, Kim D-M, Lindsey J, (1992), "Propagation of ciliary smooth muscle cells in vitro and effects of prostaglandin F2 alpha on calcium efflux", *Investigative ophthalmology & visual science*, 33 (9), pp. 2679-2686.
139. Weinreb R N, Khaw P T, (2004), "Primary open-angle glaucoma", *The lancet*, 363 (9422), pp. 1711-1720.
140. White A J, Mukherjee A, Hanspal I, Sarkies N J, et al, (2013), "Acute transient corneal endothelial changes following selective laser trabeculoplasty", *Clinical & experimental ophthalmology*, 41 (5), pp. 435-441.
141. Wong M O M, Lee J W Y, Choy B N K, Chan J C H, et al, (2015), "Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser

trabeculoplasty in open-angle glaucoma", *Survey of Ophthalmology*, 60 (1), pp. 36-50.

142. Yee R W, (2007), "The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review", *Current Opinion in Ophthalmology*, 18 (2), pp. 134-139.

143. Zhang X, Vadoothker S, Munir W M, Saeedi O, (2019), "Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach", *Eye & contact lens*, 45 (1), pp. 11.

PHỤ LỤC

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

Số thứ tự:.....

Mã số BN:.....

I/ HÀNH CHÁNH:

Họ tên:.....Năm sinh:.....

Giới tính: Nam Nữ

Địa chỉ:.....

Số điện thoại:.....

Ngày bắt đầu điều trị:.....

II/ TIỀN SỬ GIA ĐÌNH: Có Không

III/ CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU CHÍNH

1. Mắt bệnh: MP MT

2. Thị lực:

	Không kính	Chỉnh kính
Trước điều trị		
1 tuần		
1 tháng		
3 tháng		
6 tháng		
9 tháng		
12 tháng		

3. Nhãn áp:

	NA	Mức hạ NA	Tỷ lệ hạ NA
1 giờ			
1 ngày			
1 tuần			
1 tháng			
3 tháng			
6 tháng			
9 tháng			
12 tháng			

4. Khám lâm sàng

Đặc điểm	Trước điều trị	6 tháng	12 tháng
C/D			
Lắng đọng sắc tố	<input type="checkbox"/> Độ 1 <input type="checkbox"/> Độ 2 <input type="checkbox"/> Độ 3 <input type="checkbox"/> Độ 4		
Đục thể thủy tinh	<input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Độ 1 <input type="checkbox"/> Độ 2 <input type="checkbox"/> Độ 3 <input type="checkbox"/> Độ 4		

5. Độ dày lớp sợi thần kinh

Độ dày lớp sợi thần kinh	Trước điều trị	6 tháng	12 tháng
Trung bình			
Phía trên			
Phía mũi			
Phía dưới			
Phía TD			

6. Thị trường:

	Trước điều trị	6 tháng	12 tháng
MD			
PSD			

8. Nhóm điều trị: PG

THVBLCL

9. Điều trị bổ sung

	Có điều trị bổ sung	Số thuốc bổ sung
1 tuần		
1 tháng		
3 tháng		
6 tháng		
9 tháng		
12 tháng		

10. Liên quan đến nhóm THVBLCL:

- Số xung laser:.....

- Tổng năng lượng laser:

11. Biện chứng sau THVBLCL

Biện chứng	Có	Không
Cảm giác khó chịu		
Cương tụ kết mạc		
Phản ứng tiền phòng		
Dính góc TP		
Con tăng NA		

12. Tác dụng phụ của Tafluprost

Tác dụng phụ	Có	Không
Cảm giác khó chịu		
Cương tụ kết mạc		
Tổn thương biểu mô GM		
Biến đổi da mi, lông mi		
Thay đổi sắc tố móng		

KHÔNG IN PHẦN NÀY

1. Hà T M, Huỳnh Đ T L, (2021), "Đánh giá kết quả tạo hình vùng bè chọn lọc bằng laser trong điều trị glôcôm góc mở nguyên phát", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 137 (1), pp. 23-29.
2. Limburg H, (2007), "Kết quả đánh giá nhanh Mù lòa có thể phòng tránh được tại 16 tỉnh thành của Việt nam. ", *Dự án xúc tiến thực hiện sáng kiến "Thị giác 2020" Viện Mắt trung ương p 40-41*, pp.
3. Yên Đ H, (2016), "So sánh hiệu quả của laser tạo hình vùng bè chọn lọc và Tafluprost 0.0015% trong điều trị glaucoma góc mở. ", *Luận án chuyên khoa cấp II*, pp.
4. Shi J-M, Jia S-B, (2012), "Selective laser trabeculoplasty", *International journal of ophthalmology*, 5 (6), pp. 742.
5. Aoki T, Kitazawa K, Inatomi T, Kusada N, et al, (2020), "Risk factors for corneal endothelial cell loss in patients with pseudoexfoliation syndrome", *Scientific Reports*, 10 (1), pp. 1-6.
6. Ayaki M, Iwasawa A, Niwano Y, (2012), "Cell viability score as an integrated indicator for cytotoxicity of benzalkonium chloride-containing antiglaucoma eyedrops", *Biocontrol science*, 17 (3), pp. 121-128.
7. Ayala M, (2014), "Intraocular pressure reduction after initial failure of selective laser trabeculoplasty (SLT)", *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 252 (2), pp. 315-320.
8. Ayala M, Chen E, (2011), "Comparison of selective laser trabeculoplasty (SLT) in primary open angle glaucoma and pseudoexfoliation glaucoma", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 5 pp. 1469.
9. Ayala M, Landau Högbeck I, Chen E, (2011), "Inflammation assessment after selective laser trabeculoplasty (SLT) treatment", *Acta ophthalmologica*, 89 (4), pp. e306-e309.
10. Barnebey H S, Robin A L, (2017), "Adherence to fixed-combination versus unfixed travoprost 0.004%/timolol 0.5% for glaucoma or ocular hypertension: a randomized trial", *American journal of ophthalmology*, 176 pp. 61-69.
11. Bensoussan L, Blondin C, Baudouin C, Hamard P, et al, (2003), "Flow cytometric analysis of HLA-DR, IL-6 and IL-8 expression by conjunctival epithelial cells from patients with prolonged topical antiglaucoma treatments", *Journal francais d'ophtalmologie*, 26 (8), pp. 782-789.

12. Bradley J M, Anderssohn A M, Colvis C M, Parshley D E, et al, (2000), "Mediation of Laser Trabeculoplasty–Induced Matrix Metalloproteinase Expression by IL-1 β and TNF α ", *Investigative ophthalmology & visual science*, 41 (2), pp. 422-430.
13. Budenz D L, Fredette M-J, Feuer W J, Anderson D R, (2008), "Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes", *Ophthalmology*, 115 (4), pp. 661-666. e664.
14. Chauhan B C, Garway-Heath D F, Goñi F J, Rossetti L, et al, (2008), "Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma", *British Journal of Ophthalmology*, 92 (4), pp. 569-573.
15. Chen E, Golchin S, Blomdahl S, (2004), "A comparison between 90 and 180 selective laser trabeculoplasty", *Journal of Glaucoma*, 13 (1), pp. 62-65.
16. Chen W, Andom T, Bhattacharjee P, Paterson C, (1997), "Intracellular calcium mobilization following prostaglandin receptor activation in human ciliary muscle cells", *Current eye research*, 16 (8), pp. 847-853.
17. Chi S C, Kang Y-N, Hwang D-K, Liu C J-l, (2020), "Selective laser trabeculoplasty versus medication for open-angle glaucoma: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials", *British Journal of Ophthalmology*, 104 (11), pp. 1500-1507.
18. Cvenkel B, (2004), "One-year follow-up of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma", *Ophthalmologica*, 218 (1), pp. 20-25.
19. Cvenkel B, Kolko M, (2020), "Current medical therapy and future trends in the management of glaucoma treatment", *Journal of Ophthalmology*, 2020 pp.
20. Daldal H, Balikoglu Yilmaz M, (2022), "Effects of the Presence of Pseudoexfoliation on Intraocular Pressure and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Patients with Macular Degeneration Receiving Intravitreal Ranibizumab", *Clinics and Practice*, 12 (1), pp.
21. Damji K F, Shah K C, Rock W J, Bains H S, et al, (1999), "Selective laser trabeculoplasty vargon laser trabeculoplasty: a prospective randomised clinical trial", *British journal of ophthalmology*, 83 (6), pp. 718-722.
22. De Keyser M, De Belder M, De Groot V, (2017), "Randomized prospective study of the use of anti-inflammatory drops after selective laser trabeculoplasty", *Journal of glaucoma*, 26 (2), pp. e22-e29.
23. Desai M A, Lee R K, (2008), "The medical and surgical management of pseudoexfoliation glaucoma", *International ophthalmology clinics*, 48 (4), pp. 95.

24. Drolsum L, Haaskjold E, Davanger M, (1993), "Pseudoexfoliation syndrome and extracapsular cataract extraction", *Acta ophthalmologica*, 71 (6), pp. 765-770.
25. Drolsum L, Ringvold A, Nicolaisen B, (2007), "Cataract and glaucoma surgery in pseudoexfoliation syndrome: a review", *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 85 (8), pp. 810-821.
26. Elhaway E, Kamthan G, Dong C Q, Danias J, (2012), "Pseudoexfoliation syndrome, a systemic disorder with ocular manifestations", *Human genomics*, 6 (1), pp. 1-10.
27. Elias E K, Sathish G, Narayaniyamma V, (2018), "Gonioscopic features of pseudoexfoliation syndrome and its relation with glaucoma", *Kerala Journal of Ophthalmology*, 30 (2), pp. 112.
28. Feldman R M, (2003), "Conjunctival hyperemia and the use of topical prostaglandins in glaucoma and ocular hypertension", *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 19 (1), pp. 23-35.
29. Franks W A, Miller M H, Hitchings R A, Jeffrey M N, (1990), "Secondary angle closure in association with pseudoexfoliation of the lens capsule", *Acta ophthalmologica*, 68 (3), pp. 350-352.
30. Ge J, Li X, Sun X, He X, et al, (2015), "Randomized parallel group study of 0.0015% tafluprost ophthalmic solution in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension (comparison with 0.005% latanoprost ophthalmic solution)", [*Zhonghua yan ke za zhi*] *Chinese journal of ophthalmology*, 51 (2), pp. 95-102.
31. Goldenfeld M, Geyer O, Segev E, Kaplan-Messas A, et al, (2011), "Selective laser trabeculoplasty in uncontrolled pseudoexfoliation glaucoma", *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 42 (5), pp. 390-393.
32. Gottanka J, Flügel-Koch C, Martus P, Johnson D H, et al, (1997), "Correlation of pseudoexfoliative material and optic nerve damage in pseudoexfoliation syndrome", *Investigative ophthalmology & visual science*, 38 (12), pp. 2435-2446.
33. Gračner T, (2001), "Intraocular pressure response to selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open-angle glaucoma", *Ophthalmologica*, 215 (4), pp. 267-270.
34. Grørdum K, Heijl A, Bengtsson B, (2005), "Risk of glaucoma in ocular hypertension with and without pseudoexfoliation", *Ophthalmology*, 112 (3), pp. 386-390.
35. Gungor S G, Akman A, Bayer A, Elgin U, et al, (2021), "The characteristics of pseudoexfoliation glaucoma in Ankara, the capital of Turkey", pp.

36. Harasymowycz P J, Papamatheakis D G, Latina M, De Leon M, et al, (2005), "Selective laser trabeculoplasty (SLT) complicated by intraocular pressure elevation in eyes with heavily pigmented trabecular meshworks", *American journal of ophthalmology*, 139 (6), pp. 1110-1113.
37. Heijl A, Leske M C, Bengtsson B, Hyman L, et al, (2002), "Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial", *Archives of ophthalmology*, 120 (10), pp. 1268-1279.
38. Helbig H, Schlötzer-Schrehardt U, Noske W, Kellner U, et al, (1994), "Anterior-chamber hypoxia and iris vasculopathy in pseudoexfoliation syndrome", *German journal of ophthalmology*, 3 (3), pp. 148-153.
39. Hietanen J, Tarkkanen A, Kivelä T, (1994), "Galactose-containing glycoconjugates of the ciliary body and lens in capsular glaucoma: a lectin histochemical study", *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology*, 232 (10), pp. 575-583.
40. Holló G, (1996), "Argon and low energy, pulsed Nd: YAG laser trabeculoplasty: A prospective, comparative clinical and morphological study", *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 74 (2), pp. 126-131.
41. Holló G, Katsanos A, (2016), "Exfoliation syndrome and exfoliative glaucoma: from genetics to surgery", *Advances in Medicine and biology New York: Nova Science Publishers Inc*, pp. 199-225.
42. Holló G, Katsanos A, Boboridis K G, Irkec M, et al, (2018), "Preservative-free prostaglandin analogs and prostaglandin/timolol fixed combinations in the treatment of glaucoma: efficacy, safety and potential advantages", *Drugs*, 78 (1), pp. 39-64.
43. Holló G, Katsanos A, Konstas A G, (2015), "Management of exfoliative glaucoma: challenges and solutions", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 9 pp. 907.
44. Holló G, Konstas A, Tsironi S, Irkec M, et al, (2006), "Diurnal IOP Control With Bimatoprost vs Latanoprost in Exfoliative Glaucoma: A Crossover Observer-Masked Three-Center Study", *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47 (13), pp. 433-433.
45. Holló G, Ropo A, (2015), "Intraocular pressure decrease with preservative-free fixed and unfixed combination of tafluprost and timolol in pseudoexfoliative glaucoma", *Current medical research and opinion*, 31 (1), pp. 13-16.
46. Holló G, Topouzis F, Fechtner R D, (2014), "Fixed-combination intraocular pressure-lowering therapy for glaucoma and ocular

- hypertension: advantages in clinical practice", *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15 (12), pp. 1737-1747.
47. Honrubia F, Garcia-Sánchez J, Polo V, De La Casa J M, et al, (2009), "Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials", *British journal of ophthalmology*, 93 (3), pp. 316-321.
 48. Irkec M, (2012), "Clinical features of exfoliative glaucoma", *Exfoliation Syndrome and Exfoliative Glaucoma 2nd ed Savona, Italy: Publicomm Srl*, pp. 119-124.
 49. Jeng S M, Karger R A, Hodge D O, Burke J P, et al, (2007), "The risk of glaucoma in pseudoexfoliation syndrome", *Journal of glaucoma*, 16 (1), pp. 117-121.
 50. Kagan D B, Gorfinkel N S, Hutnik C M, (2014), "Mechanisms of selective laser trabeculoplasty: a review", *Clinical & experimental ophthalmology*, 42 (7), pp. 675-681.
 51. Kara N, Altan C, Yuksel K, Tetikoglu M, (2013), "Comparison of the efficacy and safety of selective laser trabeculoplasty in cases with primary open-angle glaucoma and pseudoexfoliative glaucoma", *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 29 (9), pp. 500-504.
 52. Karger R A, Jeng S M, Johnson D H, Hodge D O, et al, (2003), "Estimated incidence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Olmsted County, Minnesota", *Journal of glaucoma*, 12 (3), pp. 193-197.
 53. Katsanos A, Konstas A G, Mikropoulos D G, Quaranta L, et al, (2018), "A review of the clinical usefulness of selective laser trabeculoplasty in exfoliative glaucoma", *Advances in therapy*, 35 (5), pp. 619-630.
 54. Katz L J, Steinmann W C, Kabir A, Molineaux J, et al, (2012), "Selective laser trabeculoplasty versus medical therapy as initial treatment of glaucoma: a prospective, randomized trial", *Journal of Glaucoma*, 21 (7), pp. 460-468.
 55. Keating G M, (2016), "Tafluprost ophthalmic solution 0.0015%: a review in glaucoma and ocular hypertension", *Clinical drug investigation*, 36 (6), pp. 499-508.
 56. Kennedy J B, SooHoo J R, Kahook M Y, Seibold L K, (2016), "Selective laser trabeculoplasty: an update", *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, 5 (1), pp. 63-69.
 57. Kent S S, Hutnik C M, Birt C M, Damji K F, et al, (2015), "A randomized clinical trial of selective laser trabeculoplasty versus argon laser

- trabeculoplasty in patients with pseudoexfoliation", *Journal of glaucoma*, 24 (5), pp. 344-347.
58. Khanday S, Yousuf S, Jasmine A. Ocular Profile of Patients with Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma: JMSCR, 2018.
 59. Kim E J, Kim Y-H, Kang S-H, Lee K W, et al, (2013), "In vitro effects of preservative-free and preserved prostaglandin analogs on primary cultured human conjunctival fibroblast cells", *Korean journal of ophthalmology*, 27 (6), pp. 446-453.
 60. Kivelä T T, (2018), "Histopathology of exfoliation syndrome", *Journal of Glaucoma*, 27 pp. S38-S43.
 61. Konstas A, Hollo G, Astakhov Y, Teus M, et al, (2006), "Presentation and long-term follow-up of exfoliation glaucoma in Greece, Spain, Russia, and Hungary", *European journal of ophthalmology*, 16 (1), pp. 60-66.
 62. Konstas A, Mylopoulos N, Karabatsas C, Kozobolis V, et al, (2004), "Diurnal intraocular pressure reduction with latanoprost 0.005% compared to timolol maleate 0.5% as monotherapy in subjects with exfoliation glaucoma", *Eye*, 18 (9), pp. 893-899.
 63. Konstas A G, Hollo G, Astakhov Y S, Teus M A, et al, (2004), "Factors Associated With Long-term Progression or Stability in Exfoliation Glaucoma", *Archives of Ophthalmology*, 122 (1), pp. 29-33.
 64. Konstas A G, Kozobolis V P, Katsimpris I E, Boboridis K, et al, (2007), "Efficacy and safety of latanoprost versus travoprost in exfoliative glaucoma patients", *Ophthalmology*, 114 (4), pp. 653-657.
 65. Konstas A G, Mantziris D A, Stewart W C, (1997), "Diurnal intraocular pressure in untreated exfoliation and primary open-angle glaucoma", *Archives of Ophthalmology*, 115 (2), pp. 182-185.
 66. Koucheiki B, Hashemi H, (2012), "Selective laser trabeculoplasty in the treatment of open-angle glaucoma", *Journal of glaucoma*, 21 (1), pp. 65-70.
 67. Kramer T R, Noecker R J, (2001), "Comparison of the morphologic changes after selective laser trabeculoplasty and argon laser trabeculoplasty in human eye bank eyes", *Ophthalmology*, 108 (4), pp. 773-779.
 68. Krieglstein G. Glaucoma—Medical Diagnosis & Therapy (vol. 1), Surgical Management (vol. 2): Springer, 2016.
 69. Küchle M, Nguyen N X, Hannappel E, Naumann G O, (1995), "The blood-aqueous barrier in eyes with pseudoexfoliation syndrome", *Ophthalmic research*, 27 (Suppl. 1), pp. 136-142.

70. Kumagami T, Wakiyama H, Kusano M, Kajiyama A, et al, (2014), "Comparison of Corneal Safety and Intraocular Pressure–Lowering Effect of Tafluprost Ophthalmic Solution with Other Prostaglandin Ophthalmic Solutions", *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 30 (4), pp. 340-345.
71. KUWAYAMA Y, KOMEMUSHI S, (2008), "Phase III confirmatory study of 0.0015% DE-085 (Tafluprost) ophthalmic solution as compared to 0.005% latanoprost ophthalmic solution in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension", *あたらしい眼科*, 25 (11), pp. 1595-1602.
72. Kuwayama Y, Komemushi S, (2010), "Intraocular pressure lowering effect of 0.0015% tafluprost as compared to placebo in patients with normal tension glaucoma: randomized, double-blind, multicenter, phase III study", *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 114 (5), pp. 436-443.
73. Kuwayama Y, Nomura A, (2014), "Prospective observational post-marketing study of tafluprost for glaucoma and ocular hypertension: short-term efficacy and safety", *Advances in therapy*, 31 (4), pp. 461-471.
74. Lal S R, Singh P R, (2021), "The High Prevalence of Narrow Angles and Angle Closure Glaucoma in Eyes with Exfoliation Syndrome", *International Journal of Ophthalmology & Visual Science*, 6 (1), pp. 54.
75. Latina M A, Park C, (1995), "Selective targeting of trabecular meshwork cells: in vitro studies of pulsed and CW laser interactions", *Experimental eye research*, 60 (4), pp. 359-371.
76. Latina M A, Sibayan S A, Shin D H, Noecker R J, et al, (1998), "Q-switched 532-nm Nd: YAG laser trabeculoplasty (selective laser trabeculoplasty): a multicenter, pilot, clinical study", *Ophthalmology*, 105 (11), pp. 2082-2090.
77. Latina M A, Tumbocon J A J, (2002), "Selective laser trabeculoplasty: a new treatment option for open angle glaucoma", *Current opinion in ophthalmology*, 13 (2), pp. 94-96.
78. Leahy K E, White A J, (2015), "Selective laser trabeculoplasty: current perspectives", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 9 pp. 833.
79. Lee E J, Kim T-W, Park K H, Seong M, et al, (2009), "Ability of Stratus OCT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma", *Investigative ophthalmology & visual science*, 50 (2), pp. 662-668.
80. Li X, Wang W, Zhang X, (2015), "Meta-analysis of selective laser trabeculoplasty versus topical medication in the treatment of open-angle glaucoma", *BMC ophthalmology*, 15 (1), pp. 1-9.

81. Łukasik U, Kosior-Jarecka E, Wróbel-Dudzińska D, Kustra A, et al, (2020), "Clinical Features of Pseudoexfoliative Glaucoma in Treated Polish Patients", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 14 pp. 1373.
82. McAlinden C, (2014), "Selective laser trabeculoplasty (SLT) vs other treatment modalities for glaucoma: systematic review", *Eye*, 28 (3), pp. 249-258.
83. Melamed S, Simon G J B, Levkovitch-Verbin H, (2003), "Selective laser trabeculoplasty as primary treatment for open-angle glaucoma: a prospective, nonrandomized pilot study", *Archives of ophthalmology*, 121 (7), pp. 957-960.
84. Miglior S, Bertuzzi F, (2015), "Exfoliative glaucoma: new evidence in the pathogenesis and treatment", *Progress in brain research*, 221 pp. 233-241.
85. Miraftabi A, Nilforushan N, Nassiri N, Nouri-Mahdavi K, (2016), "Selective laser trabeculoplasty in patients with pseudoexfoliative glaucoma vs primary open angle glaucoma: a one-year comparative study", *International journal of ophthalmology*, 9 (3), pp. 406.
86. Moubayed S P, Hamid M, Choremis J, Li G, (2009), "An unusual finding of corneal edema complicating selective laser trabeculoplasty", *Canadian journal of ophthalmology Journal canadien d'ophtalmologie*, 44 (3), pp. 337-338.
87. Nagar M, Luhishi E, Shah N, (2009), "Intraocular pressure control and fluctuation: the effect of treatment with selective laser trabeculoplasty", *British journal of ophthalmology*, 93 (4), pp. 497-501.
88. Nagar M, Ogunyomade A, O'brart D, Howes F, et al, (2005), "A randomised, prospective study comparing selective laser trabeculoplasty with latanoprost for the control of intraocular pressure in ocular hypertension and open angle glaucoma", *British Journal of Ophthalmology*, 89 (11), pp. 1413-1417.
89. Nakagawa S, Usui T, Yokoo S, Omichi S, et al, (2012), "Toxicity evaluation of antiglaucoma drugs using stratified human cultivated corneal epithelial sheets", *Investigative ophthalmology & visual science*, 53 (9), pp. 5154-5160.
90. Naumann G O, Schlötzer-Schrehardt U, Küchle M, (1998), "Pseudoexfoliation syndrome for the comprehensive ophthalmologist: intraocular and systemic manifestations", *Ophthalmology*, 105 (6), pp. 951-968.
91. Netland P A, Ye H, Streeten B W, Hernandez M R, (1995), "Elastosis of the lamina cribrosa in pseudoexfoliation syndrome with glaucoma", *Ophthalmology*, 102 (6), pp. 878-886.

92. Nguyen N X, Küchle M, Martus P, Naumann G, (1999), "Quantification of blood--aqueous barrier breakdown after trabeculectomy: pseudoexfoliation versus primary open-angle glaucoma", *Journal of glaucoma*, 8 (1), pp. 18-23.
93. Niwano Y, Iwasawa A, Ayaki M, (2014), "Ocular surface cytotoxicity and safety evaluation of tafluprost, a recently developed anti-glaucoma prostaglandin analog", *Ophthalmology and eye Diseases*, 6 pp. OED. S12445.
94. Ocakoglu O, Koyluoglu N, Kayiran A, Tamcelik N, et al, (2004), "Microvascular blood flow of the optic nerve head and peripapillary retina in unilateral exfoliation syndrome", *Acta ophthalmologica Scandinavica*, 82 (1), pp. 49-53.
95. Ozaki M, (2018), "Mechanisms of glaucoma in exfoliation syndrome", *Journal of glaucoma*, 27 pp. S83-S86.
96. Parrish R K, Palmberg P, Sheu W-P, Group X S, (2003), "A comparison of latanoprost, bimatoprost, and travoprost in patients with elevated intraocular pressure:: A 12-week, randomized, masked-evaluator multicenter study", *American journal of ophthalmology*, 135 (5), pp. 688-703.
97. Pascolini D, Mariotti S P, (2012), "Global estimates of visual impairment: 2010", *British Journal of Ophthalmology*, 96 (5), pp. 614-618.
98. Pellinen P, Huhtala A, Tolonen A, Lökkila J, et al, (2012), "The cytotoxic effects of preserved and preservative-free prostaglandin analogs on human corneal and conjunctival epithelium in vitro and the distribution of benzalkonium chloride homologs in ocular surface tissues in vivo", *Current eye research*, 37 (2), pp. 145-154.
99. Peng W, Zhong X, Yu M, (2014), "Meta-analysis of randomized controlled trials comparing selective laser trabeculoplasty with prostaglandin analogue in the primary treatment of open-angle glaucoma or ocular hypertension", [*Zhonghua yan ke za zhi*] *Chinese journal of ophthalmology*, 50 (5), pp. 343-348.
100. Petchyim S, (2018), "Secondary Acute Angle-Closure Attack: Diagnosis and Management", *Siriraj Medical Journal*, 70 (1), pp. 91-94.
101. Plateroti P, Plateroti A M, Abdolrahimzadeh S, Scuderi G, (2015), "Pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma: a review of the literature with updates on surgical management", *Journal of ophthalmology*, 2015 pp.
102. Prasad N, Murthy S, Dagianis J J, Latina M A, (2009), "A comparison of the intervisit intraocular pressure fluctuation after 180 and 360 degrees of selective laser trabeculoplasty (SLT) as a primary therapy in primary

- open angle glaucoma and ocular hypertension", *Journal of glaucoma*, 18 (2), pp. 157-160.
103. Puska P, Tarkkanen A, (2001), "Exfoliation syndrome as a risk factor for cataract development: five-year follow-up of lens opacities in exfoliation syndrome", *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 27 (12), pp. 1992-1998.
 104. Reardon G, Schwartz G F, Mozaffari E, (2004), "Patient persistency with topical ocular hypotensive therapy in a managed care population", *American journal of ophthalmology*, 137 (1), pp. S3-S12.
 105. Regina M, Bunya V Y, Orlin S E, Ansari H, (2011), "Corneal edema and haze after selective laser trabeculoplasty", *Journal of glaucoma*, 20 (5), pp. 327-329.
 106. Rhee D J, Krad O, Pasquale L R, (2009), "Hyphema following selective laser trabeculoplasty", *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 40 (5), pp. 493-494.
 107. Ringvold A, (1999), "Epidemiology of the pseudo-exfoliation syndrome", *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, 77 pp. 371-375.
 108. Ritch R, (1994), "Exfoliation syndrome and occludable angles", *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 92 pp. 845.
 109. Ritch R, Schlötzer-Schrehardt U, (2001), "Exfoliation syndrome", *Survey of ophthalmology*, 45 (4), pp. 265-315.
 110. Sathish G, Elias E K, (2018), "Patterns of pseudoexfoliation deposits and its relation to intraocular pressure and retinal nerve fiber layer defects", *TNOA Journal of Ophthalmic Science and Research*, 56 (3), pp. 146.
 111. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann G, (1995), "Trabecular meshwork in pseudoexfoliation syndrome with and without open-angle glaucoma. A morphometric, ultrastructural study", *Investigative ophthalmology & visual science*, 36 (9), pp. 1750-1764.
 112. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann G O, (1994), "A histopathologic study of zonular instability in pseudoexfoliation syndrome", *American journal of ophthalmology*, 118 (6), pp. 730-743.
 113. Schlötzer-Schrehardt U, Naumann G O, (2006), "Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome", *American journal of ophthalmology*, 141 (5), pp. 921-937. e922.
 114. Schwartz G. Current use of latanoprost and travoprost: a six-month, population-based cohort study. Presented as a poster session at the annual meeting of the American Glaucoma Society 2005;3-6.
 115. Schwartz G F, Reardon G, Mozaffari E, (2004), "Persistency with latanoprost or timolol in primary open-angle glaucoma suspects", *American journal of ophthalmology*, 137 (1), pp. S13-S16.

116. Shazly T A, Farrag A N, Kamel A, Al-Hussaini A K, (2011), "Prevalence of pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma in Upper Egypt", *BMC ophthalmology*, 11 (1), pp. 1-6.
117. Shazly T A, Smith J, Latina M A, (2011), "Long-term safety and efficacy of selective laser trabeculoplasty as primary therapy for the treatment of pseudoexfoliation glaucoma compared with primary open-angle glaucoma", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 5 pp. 5.
118. Shibata M, Sugiyama T, Ishida O, Ueki M, et al, (2012), "Clinical results of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma in Japanese eyes: comparison of 180 degree with 360 degree SLT", *Journal of Glaucoma*, 21 (1), pp. 17-21.
119. Shigeeda T, Tomidokoro A, Araie M, Koseki N, et al, (2002), "Long-term follow-up of visual field progression after trabeculectomy in progressive normal-tension glaucoma", *Ophthalmology*, 109 (4), pp. 766-770.
120. Shihadeh W A, Ritch R, Liebmann J M, (2006), "Hyphema occurring during selective laser trabeculoplasty", *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 37 (5), pp. 432-433.
121. Shuba L, Nicolela M T, Rafuse P E, (2007), "Correlation of capsular pseudoexfoliation material and iridocorneal angle pigment with the severity of pseudoexfoliation glaucoma", *Journal of glaucoma*, 16 (1), pp. 94-97.
122. Skalicky S E, Goldberg I, McCluskey P, (2012), "Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma", *American journal of ophthalmology*, 153 (1), pp. 1-9. e2.
123. Song J, (2016), "Complications of selective laser trabeculoplasty: a review", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 10 pp. 137.
124. Song J S A, Vianna J, Shuba L, Rafuse P, et al, (2018), "Evaluating selective laser trabeculoplasty versus argon laser trabeculoplasty in pseudoexfoliation glaucoma patients", *Canadian Journal of Ophthalmology*, 53 (1), pp. 70-75.
125. SooHoo J R, Seibold L K, Ammar D A, Kahook M Y, (2015), "Ultrastructural changes in human trabecular meshwork tissue after laser trabeculoplasty", *Journal of ophthalmology*, 2015 pp.
126. Sutton A, Gouws P, Ropo A, (2008), "Tafluprost, a new potent prostanoid receptor agonist: a dose-response study on pharmacodynamics and tolerability in healthy volunteers", *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 46 (8), pp. 400-406.
127. Suzuki K, Teranishi S, Sagara T, Yoshino H, et al, (2015), "Safety and efficacy of benzalkonium chloride-optimized tafluprost in Japanese

- glaucoma patients with existing superficial punctate keratitis", *Journal of glaucoma*, 24 (6), pp. e145-e150.
128. Takagi Y, Nakajima T, Shimazaki A, Kageyama M, et al, (2004), "Pharmacological characteristics of AFP-168 (tafluprost), a new prostanoid FP receptor agonist, as an ocular hypotensive drug", *Experimental eye research*, 78 (4), pp. 767-776.
 129. Tang M, Fu Y, Fu M-s, Fan Y, et al, (2011), "The efficacy of low-energy selective laser trabeculoplasty", *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 42 (1), pp. 59-63.
 130. Tekin K, Inanc M, Elgin U, (2019), "Monitoring and management of the patient with pseudoexfoliation syndrome: current perspectives", *Clinical Ophthalmology (Auckland, NZ)*, 13 pp. 453.
 131. Topouzis F, Anastasopoulos E. Incidence of pseudoexfoliation syndrome: Aristotle University of Thessaloniki, 2009.
 132. Traverso C E, Ropo A, Papadia M, Uusitalo H, (2010), "A phase II study on the duration and stability of the intraocular pressure-lowering effect and tolerability of Tafluprost compared with latanoprost", *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 26 (1), pp. 97-104.
 133. Uusitalo H, Pillunat L E, Ropo A, Investigators P I S, (2010), "Efficacy and safety of tafluprost 0.0015% versus latanoprost 0.005% eye drops in open-angle glaucoma and ocular hypertension: 24-month results of a randomized, double-masked phase III study", *Acta ophthalmologica*, 88 (1), pp. 12-19.
 134. van der Valk R, Webers C A, Schouten J S, Zeegers M P, et al, (2005), "Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials", *Ophthalmology*, 112 (7), pp. 1177-1185.
 135. Vesti E, Kivelä T, (2000), "Exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma", *Progress in retinal and eye research*, 19 (3), pp. 345-368.
 136. Wasyluk J T, Piekarniak-Woźniak A, Grabska-Liberek I, (2014), "The hypotensive effect of selective laser trabeculoplasty depending on iridocorneal angle pigmentation in primary open angle glaucoma patients", *Archives of medical science: AMS*, 10 (2), pp. 306.
 137. Weinand F, Althen F, (2006), "Long-term clinical results of selective laser trabeculoplasty in the treatment of primary open angle glaucoma", *European journal of ophthalmology*, 16 (1), pp. 100-104.
 138. Weinreb R, Kim D-M, Lindsey J, (1992), "Propagation of ciliary smooth muscle cells in vitro and effects of prostaglandin F2 alpha on calcium efflux", *Investigative ophthalmology & visual science*, 33 (9), pp. 2679-2686.

139. Weinreb R N, Khaw P T, (2004), "Primary open-angle glaucoma", *The lancet*, 363 (9422), pp. 1711-1720.
140. White A J, Mukherjee A, Hanspal I, Sarkies N J, et al, (2013), "Acute transient corneal endothelial changes following selective laser trabeculoplasty", *Clinical & experimental ophthalmology*, 41 (5), pp. 435-441.
141. Wong M O M, Lee J W Y, Choy B N K, Chan J C H, et al, (2015), "Systematic review and meta-analysis on the efficacy of selective laser trabeculoplasty in open-angle glaucoma", *Survey of Ophthalmology*, 60 (1), pp. 36-50.
142. Yee R W, (2007), "The effect of drop vehicle on the efficacy and side effects of topical glaucoma therapy: a review", *Current Opinion in Ophthalmology*, 18 (2), pp. 134-139.
143. Zhang X, Vadoothker S, Munir W M, Saeedi O, (2019), "Ocular surface disease and glaucoma medications: a clinical approach", *Eye & contact lens*, 45 (1), pp. 11.