

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGUYỄN NGỌC ANH**

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÃN GIÁP  
HOẠT TÍNH BẰNG METHYLPREDNISOLONE  
KẾT HỢP AZATHIOPRINE**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

TP Hồ Chí Minh – Năm 2017

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGUYỄN NGỌC ANH**

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÃN GIÁP  
HOẠT TÍNH BẰNG METHYLPREDNISOLONE  
KẾT HỢP AZATHIOPRINE**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Chuyên ngành: Nhân Khoa**

**Mã số: 62720157**

**Người hướng dẫn khoa học:**

- 1. GS. TS. LÊ MINH THÔNG**
- 2. PGS. TS. NGUYỄN THỊ BÍCH ĐÀO**

**TP Hồ Chí Minh – Năm 2017**

## **LỜI CAM ĐOAN**

*Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.*

*Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là hoàn toàn trung thực  
và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.*

***Nguyễn Ngọc Anh***

## MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Danh mục các chữ viết tắt, các thuật ngữ Anh - Việt tương đương	
Danh mục các bảng, các hình, biểu đồ, sơ đồ	
ĐẶT VẤN ĐỀ .....	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....	3
1.1. Sơ lược về bệnh Graves.....	3
1.2. Bệnh nhãn giáp: Những khía cạnh lâm sàng.....	9
1.3. Điều trị nội khoa bệnh nhãn giáp.....	20
1.4. Tình hình nghiên cứu điều trị bệnh nhãn giáp hiện nay và tính cần thiết của đề tài.....	27
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	35
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	35
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	37
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	59
3.1. Mô tả đặc điểm của 2 nhóm: MP và MP + Aza .....	59
3.2. So sánh hiệu quả điều trị của MP và MP+Aza.....	62
3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả kiểm soát viêm .....	83
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	85
4.1. Tính hiệu quả của MP và MP + Aza.....	85
4.2. Tính an toàn của MP và MP + Aza.....	102
4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả kiểm soát viêm .....	109
4.4. Ý nghĩa và tính ứng dụng của đề tài .....	111
KẾT LUẬN.....	114
KIẾN NGHỊ.....	116
CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

# DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

## Tiếng Việt

- KTC: Khoảng tin cậy
- TDP: Tác dụng phụ
- TKT: Thần kinh thị
- Tr. b  $\pm$  Đlc: Trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn

## Tiếng Anh

- Aza: Azathioprine
- CAS: Clinical Activity Score
- CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
- DON: Dysthyroid Optic Neuropathy
- EUGOGO: European Group on Graves' Orbitopathy.
- GO: Graves' Orbitopathy hoặc Graves' Ophthalmology
- ITT: Intention-to-treat
- MP: Methylprednisolone
- PP: Per Protocol
- TED: Thyroid Eye Disease
- TR-Ab: TSH receptor antibody
- TES: Total Eye Score

## DANH MỤC CÁC THUẬT NGỮ ANH - VIỆT

- Activity: Độ viêm
- Active phase: Giai đoạn tiến triển (pha hoạt tính)
- Combined Immunosuppression: Ức chế miễn dịch kết hợp
- Dysthyroid Optic Neuropathy: Bệnh thần kinh thị do rối loạn chức năng tuyến giáp.
- Graves' Orbitopathy: Bệnh hốc mắt Graves
- Graves' Ophthalmopathy: Bệnh mắt Graves:
- Immunomodulatory Drugs: Các thuốc điều hoà miễn dịch
- Inactive phase # Stable phase: Giai đoạn không tiến triển, ổn định
- Intention-to-treat (ITT): (Phân tích theo) dự định phân bố ngẫu nhiên ban đầu
- Intravenous Methylprednisolone pulse therapy: Liệu pháp methylprednisolone tĩnh mạch xung
- NOSPECS: Phân loại NOSPECS
- Per Protocol: (Phân tích theo) những bệnh nhân đã hoàn tất qui trình
- Pulse Therapy: Liệu pháp xung
- Severity: Độ nặng
- Sight-threatening: Đe dọa mất thị lực
- Thyroid Eye Disease: Bệnh nhãn giáp
- Thyroid - Stimulating Hormone Receptor: Thụ thể TSH
- TSH receptor antibody: Kháng thể kháng thụ thể TSH
- Total Eye Score: Tổng điểm mắt
- Common Terminology Criteria for Adverse Events: Tiêu chí thuật ngữ chung cho tác dụng phụ

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Đặc điểm của bệnh Graves. ....	4
Bảng 1.2: Phân độ NOSPECS cải biên.....	12
Bảng 1.3: Thang đo độ viêm lâm sàng .....	16
Bảng 1.4: Phân độ nặng của bệnh nhãn giáp theo EUGOGO.....	18
Bảng 1.5: Các dấu hiệu chèn ép thần kinh thị trong DON.. ..	19
Bảng 1.6: Khuyến cáo điều trị bệnh nhãn giáp mức trung bình – nặng.....	23
Bảng 1.7: Các cách dùng Methylprednisolone thường gặp. ....	24
Bảng 1.8: Các nghiên cứu dùng MP xung cho TED trung bình – nặng.....	27
Bảng 1.9: Các thuốc điều hoà miễn dịch thường dùng trong bệnh viêm mắt.....	29
Bảng 1.10: Các nghiên cứu kết hợp Glucocorticoid + điều hoà miễn dịch....	32
Bảng 2.1: Các biến số nghiên cứu và thời điểm đánh giá.....	42
Bảng 2.2: Phân độ TDP về công thức máu và sinh hoá máu.....	52
Bảng 2.3: Tiêu chuẩn cải thiện độ nặng dùng trong các thử nghiệm lâm sàng của EUGOGO .....	55
Bảng 2.4: Tổng điểm mắt theo NOSPECS .....	56
Bảng 3.1: Mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của 2 nhóm trước điều trị.....	60
Bảng 3.2: Xét nghiệm chức năng tuyến giáp tại thời điểm t0 và t6.....	61
Bảng 3.3: Bảng sống (life table) ước tính xác suất hoạt tính tích tụ còn lại trong mỗi khoảng thời gian. ....	63
Bảng 3.4: So sánh độ rộng khe mi 2 nhóm trước và sau 6, 12 tháng điều trị. ....	65
Bảng 3.5: So sánh độ lồi mắt 2 nhóm trước và sau 6, 12 tháng điều trị.....	67
Bảng 3.6: So sánh độ vận nhãn 2 nhóm trước và sau 6, 12 tháng điều trị ....	69
Bảng 3.7: So sánh tỉ lệ cải thiện lồi mắt, vận nhãn, song thị của nhóm MP và nhóm MP + Aza sau 6, 12 tháng điều trị theo ITT .....	75
Bảng 3.8: So sánh tỉ lệ cải thiện lồi mắt, vận nhãn, song thị theo PP .....	76

Bảng 3.9: Mô tả đặc điểm trước và sau điều trị của 3 ca ngoại lệ .....	79
Bảng 3.10: So sánh các chỉ số TDP chung của 2 phương thức điều trị .....	80
Bảng 3.11: Tác dụng phụ trên công thức máu và chỉ số sinh hoá máu .....	81
Bảng 3.12: So sánh các tác dụng phụ thường gặp khác.....	82
Bảng 3.13: Mô hình COX ước tính mức độ ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ đến kết quả kiểm soát viêm.....	83
Bảng 4.1: So sánh hiệu quả của các loại Methylprednisolone đơn liệu pháp trên độ hoạt tính lâm sàng của bệnh nhãn giáp.....	88
Bảng 4.2: So sánh hiệu quả của các liệu pháp kết hợp trên độ hoạt tính lâm sàng của bệnh nhãn giáp.....	89
Bảng 4.3: So sánh tỉ lệ cải thiện khoảng cách bờ mi, lồi mắt, vận nhãn, song thị giữa các nghiên cứu.....	94
Bảng 4.4: So sánh tỉ lệ cải thiện thị lực sau 6 tháng giữa các liệu pháp ức chế miễn dịch trong điều trị DON .....	98
Bảng 4.5: Tỉ lệ các biến chứng giữa các nghiên cứu.....	104
Bảng 4.6: So sánh tác dụng phụ của Azathioprine trong điều trị TED .....	107



## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1.: Mô hình bệnh sinh bệnh Graves.....	6
Hình 1.2: Mô hình bệnh sinh bệnh nhãn giáp. ....	7
Hình 1.3: Giai đoạn tiến triển (A) Giai đoạn không tiến triển (B).....	10
Hình 1.4: Dấu co trợn mí trên và dấu bất đồng vận mi - nhãn cầu.....	13
Hình 1.5: Bệnh nhân có viêm mô mềm, lồi mắt và hạn chế vận nhãn.....	14
Hình 1.6: Viêm loét giác mạc nặng dọa thủng.....	14
Hình 1.7: Mất thị lực (NOSPECS-6): .....	14
Hình 2.1: Hình ảnh phù mi.....	43
Hình 2.2: Hình ảnh đỏ mi.....	44
Hình 2.3: Dấu hiệu viêm cục lệt và nếp gấp kết mạc.....	44
Hình 2.4: Kỹ thuật đo khoảng cách bờ mi.....	45
Hình 2.5: Co trợn mí trên và dưới.....	46
Hình 2.6: Đo độ lồi bằng thước Hertel.....	46
Hình 2.7: kỹ thuật phản chiếu ánh sáng (light reflex) lượng giá vận nhãn. ...	47
Hình 2.8: Kỹ thuật khám tìm dấu khiếm khuyết đồng tử hướng tâm.....	49
Hình 2.9: Đánh giá độ chặt hẹp đỉnh hốc mắt theo Nugent.....	50
Hình 2.10: Phì đại bụng cơ, phì đại bụng và gân cơ.....	51

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1: Đường cong Rundle .....	10
Biểu đồ 1.2: Đường cong Rundle cải biên và ảnh hưởng của thời điểm điều trị ức chế miễn dịch lên kết quả “độ nặng” .....	17
Biểu đồ 1.3: Đường cong Rundle cải biên và ảnh hưởng của điều trị ức chế miễn dịch.....	17
Biểu đồ 3.1: Độ hoạt tính lâm sàng của nhóm MP và MP + Aza trước và sau điều trị.....	62
Biểu đồ 3.2: Biểu đồ Kaplan – Meier so sánh tỉ lệ kiểm soát hoạt tính của 2 nhóm MP và MP + Aza theo thời gian. ....	64
Biểu đồ 3.3: Độ rộng khe mi trước và sau điều trị của từng bệnh nhân trong nhóm MP và MP + Aza. ....	66
Biểu đồ 3.4: Độ lồi mắt trước và sau điều trị của từng bệnh nhân trong nhóm MP và MP + Aza.....	68
Biểu đồ 3.5: Độ vận nhãn trước và sau điều trị của nhóm MP và MP + Aza. ....	70
Biểu đồ 3.6: Thay đổi song thị trước và sau 6 tháng điều trị.....	71
Biểu đồ 3.7: Thị lực trước và sau điều trị 2 tuần của nhóm DON .....	72
Biểu đồ 3.8: Thị lực trước và sau 6 tháng điều trị của nhóm DON .....	73
Biểu đồ 3.9: Thị lực trước và sau 12 tháng điều trị của nhóm DON .....	74
Biểu đồ 3.10: Tổng điểm mắt trước và sau 6 tháng điều trị .....	77

## DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1: Sinh lý bệnh các triệu chứng của bệnh nhãn giáp .....	11
Sơ đồ 1.2: Sơ đồ chẩn đoán bệnh nhãn giáp. ....	15
Sơ đồ 1.3: Phác đồ điều trị bệnh nhãn giáp của EUGOGO .....	21
Sơ đồ 2.1: Sơ đồ quyết định dùng Azathioprine dựa theo công thức máu, chức năng gan dùng trong nghiên cứu.....	41
Sơ đồ 2.2: Tóm tắt qui trình nghiên cứu .....	57

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhãn giáp (Thyroid Eye Disease) còn gọi là bệnh mắt Graves (Graves Ophthalmology, Graves Orbitopathy), hay bệnh hốc mắt liên quan tuyến giáp (Thyroid Associated Orbitopathy) là một tình trạng viêm tự miễn ở hốc mắt có liên quan chặt chẽ với bệnh tuyến giáp tự miễn [12], [53]. Bệnh cảnh lâm sàng thường bắt đầu từ giai đoạn tiến triển với các biểu hiện: Phù mi, phù sung huyết kết mạc, co trợn mí, lồi mắt, liệt vận nhãn, hở mi, viêm loét giác mạc hoặc chèn ép thần kinh thị. Những tổn thương này có thể gây mất thị lực, song thị và biến dạng vể mặt, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, dẫn đến nhu cầu cần thiết phải điều trị.

Điều trị ức chế miễn dịch (Glucocorticoid, thuốc điều hoà miễn dịch) thường được thực hiện sớm trong giai đoạn tiến triển của bệnh. Mục tiêu là khống chế phản ứng viêm tự miễn trong hốc mắt, qua đó làm thay đổi tiến trình tự nhiên của bệnh theo chiều hướng tốt hơn: giảm viêm mô mềm, cải thiện thị lực, cải thiện song thị, giảm co trợn mí và giảm lồi mắt [23], [29].

Glucocorticoid được dùng để điều trị bệnh nhãn giáp hơn bốn mươi năm qua, hiện nay vẫn là thuốc chủ yếu. Nhiều nghiên cứu cho thấy: Methylprednisolone tĩnh mạch liều cao có hiệu quả hơn và dung nạp tốt hơn Prednisolone uống [11], [72], [85], [116]. Theo hướng dẫn của EUGOGO năm 2008, Methylprednisolone tĩnh mạch liều cao là lựa chọn đầu tiên trong điều trị bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển mức độ trung bình – nặng và đe dọa mất thị lực. Tuy nhiên, do giai đoạn tiến triển thường kéo dài từ 6 – 18 tháng, nên cách dùng Methylprednisolone tĩnh mạch trong 3 tháng hiện hành không hoàn toàn kiểm soát được quá trình viêm. Khoảng 35% – 55% bệnh

nhân vẫn còn viêm sau 1 liệu trình điều trị ban đầu là vấn đề nan giải hiện tại [15], [20], [137].

Đã có những báo cáo khả quan về việc kết hợp Glucocorticoid với Cyclosporine hay Azathioprine trong điều trị bệnh nhãn giáp nặng, để tăng hiệu quả chống viêm, giảm bớt liều Glucocorticoid [34], [35], [71], [93].

Azathioprine, thuốc điều hoà miễn dịch thuộc nhóm chống chuyển hoá (Antimetabolite Immunosuppressants), thường được sử dụng an toàn với Methylprednisolone tĩnh mạch trong điều trị xơ cứng rải rác [33], [90], viêm mạch máu Wegener [59]. Vài nghiên cứu đã cho thấy: Azathioprine dung nạp tốt hơn Cyclosporine [10], không gây độc thận và không tác dụng phụ tim mạch [84], giá thành lại rẻ hơn, nên có thể coi nó ưu điểm hơn Cyclosporine.

Trong điều trị bệnh nhãn giáp, có 2 nghiên cứu đã cho thấy: sự kết hợp Methylprednisolone tĩnh mạch + Azathioprine + Prednisolone + xạ trị [34], [35] có tác dụng giảm độ viêm, giảm độ nặng, giảm nhu cầu phẫu thuật hơn 4 lần so với liệu pháp Glucocorticoid đơn thuần. Tuy vậy, liệu Methylprednisolone tĩnh mạch + Azathioprine có tốt hơn Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần trong điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển hay không, đến nay, vẫn còn chưa rõ. Do đó, chúng tôi tiến hành “Nghiên cứu điều trị bệnh nhãn giáp hoạt tính bằng Methylprednisolone tĩnh mạch kết hợp Azathioprine” với các mục tiêu sau:

1. So sánh tính hiệu quả, tính an toàn của liệu pháp kết hợp Methylprednisolone tĩnh mạch + Azathioprine với liệu pháp Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần trong điều trị bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển.
2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả kiểm soát viêm trong điều trị bệnh nhãn giáp như: tuổi, giới, hút thuốc lá, thời gian phát hiện tổn thương mắt, TR-Ab, độ viêm, độ lồi mắt và song thị trước điều trị.

## **Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. Sơ lược về bệnh Graves**

#### **1.1.1. Lâm sàng**

Bệnh Graves là một bệnh lý tự miễn, là nguyên nhân chủ yếu của cường giáp. Cường giáp trong bệnh Graves là do kháng thể kháng thụ thể TSH (TR-Ab), ban đầu được gọi là yếu tố kích thích tuyến giáp tác dụng kéo dài (long-acting thyroid stimulators: LATS), liên kết và kích hoạt các thụ thể TSH trên bề mặt tế bào biểu mô tuyến giáp, làm tuyến giáp tăng sản, phì đại và gia tăng sản xuất hormone tuyến giáp. Bệnh Graves có thể gặp ở bất kỳ tuổi nào, nhưng thường xuất hiện ở lứa tuổi từ 30 – 50. Tỷ lệ phát sinh hàng năm ở nữ là 16 /100.000 và ở nam là 3/100.000 [14].

Biểu hiện lâm sàng của bệnh Graves bao gồm những dấu hiệu của nhiễm độc giáp và những dấu đặc hiệu riêng của bệnh Graves (bảng 1). Khi nhiễm độc giáp được xác định, việc chẩn đoán bệnh Graves có thể được thiết lập bởi sự hiện diện của tổn thương mắt (bệnh nhãn giáp), hiếm hơn (dưới 1%), có thể thấy phù niêm trước xương chày [48] hoặc to đầu chi.

Biểu hiện mắt (bệnh nhãn giáp) có thể được phát hiện lâm sàng khoảng 50% ở các người bệnh Graves, tỷ lệ này có thể lớn hơn nhiều nếu chẩn đoán thêm với CT hoặc MRI hốc mắt. Các dấu hiệu có giá trị khác bao gồm một bướu cổ lan tỏa sờ có mạch đập, sự hiện diện của kháng thể kháng thụ thể TSH (TR-Ab). Trong trường hợp nghi ngờ, xạ hình tuyến giáp cho thấy sự tăng hấp thu iod phóng xạ, mật độ đồng nhất của tuyến giáp giúp xác định bệnh Graves, loại trừ bướu giáp nhân độc hoặc viêm tuyến giáp [14].

Bảng 1.1: Đặc điểm của bệnh Graves. Nguồn Brent G.A 2008” [14]

<b>Đặc điểm của nhiễm độc giáp tố</b>
- Tim mạch: Hồi hộp, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp tâm thu, suy tim
- Thần kinh cơ: Run bàn tay, yếu cơ, dễ kích thích, nói nhiều, mất ngủ.
- Dấu tăng chuyển hóa: Tăng thân nhiệt, sụt cân, khó chịu nóng.
- Tiêu hóa: Ăn nhiều, (vẫn gầy), tiêu chảy
- Tiết niệu sinh dục: Tiểu nhiều, giảm tinh dục, rối loạn kinh nguyệt, vô sinh, liệt dương và chứng vú to nam giới.
- Da: bàn tay ấm, ẩm ướt, rối loạn sắc tố da, tóc khô, dễ rụng
<b>Đặc điểm của bệnh Graves</b>
- Bướu giáp: lớn, thường lan tỏa, đều, mềm, đàn hồi hoặc hơi cứng, có thể có rung miu tâm thu, thổi tâm thu tại bướu
- Tổn thương Mắt <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Co trợn mí, bất đồng vận mi nhãn cầu, nhìn trùng...</li> <li>+ Lồi mắt</li> <li>+ Song thị, hạn chế vận nhãn</li> <li>+ Viêm hốc mắt: phù mi, phù sung huyết kết mạc...</li> <li>+ Viêm, loét giác mạc</li> <li>+ Chèn ép thị thần kinh: mờ mắt</li> </ul>
- Phù niêm khu trú (localized myxedema); to đầu chi (acropathy)

Các thể lâm sàng: Yếu tố luôn có mặt là sự nhiễm độc giáp tố. Hai yếu tố khác là bướu giáp và biểu hiện mắt có thể thay đổi tạo nên các thể lâm sàng:

*Theo hình thái của bướu giáp:* Bướu giáp lan tỏa, bướu nhân, đa nhân hóa độc, bệnh Basedow không có bướu giáp

*Theo các biểu hiện về mắt:* Thể bệnh Graves bình giáp; Thể với các biểu hiện mắt có trước nhiễm độc giáp tố; thể với các biểu hiện mắt tồn lưu hoặc nặng lên sau khi đã điều trị nhiễm độc giáp tố [8].

### **1.1.2. Bệnh sinh**

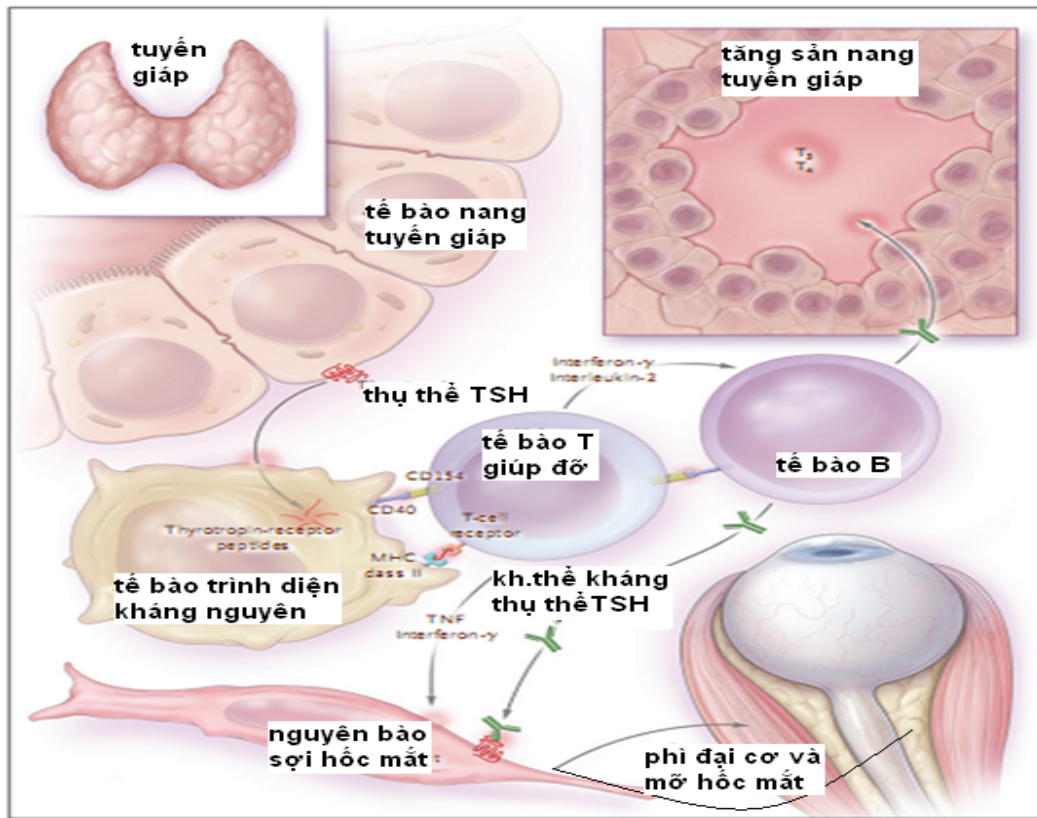
Ở người lớn, bình thường có sự dung nạp với các kháng nguyên hiện diện trong thai nhi, do đó, các kháng nguyên này được cơ thể công nhận là “của chính mình”. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, sự dung nạp có thể bị mất, dẫn đến phản ứng miễn dịch chống lại những kháng nguyên này, gây nên bệnh tự miễn. Người ta cho rằng cơ chế của bệnh tự miễn bao gồm sự giả phân tử (molecular mimicry), sự sửa đổi protein bất thường hay giải phóng các kháng nguyên ẩn. Ở bệnh Graves, kháng nguyên mất sự dung nạp của cơ thể được xác định là thụ thể TSH trên tế bào nang tuyến giáp [96].

Nguyên nhân khởi động phản ứng miễn dịch chống lại thụ thể TSH còn chưa rõ. Người ta cho rằng có sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và môi trường. Yếu tố di truyền có liên quan đến bệnh Graves bao gồm các gen mã hóa các thụ thể Thyroglobulin, thụ thể TSH, HLA-DR $\beta$ -Arg74, kháng nguyên tế bào T độc 4 (CTLA4), CD25 và CD40. Các yếu tố môi trường như chế độ ăn nhiều Iode, tiếp xúc với khói thuốc lá, nhiễm trùng và căng thẳng.

Cơ chế của bệnh Graves được Bahn giả định như hình 1.1, 1.2. Theo đó, ở người có tổ bầm di truyền, trong một môi trường thuận lợi, tế bào T mất dung nạp với thụ thể TSH trên tế bào nang tuyến giáp, dẫn đến phản ứng miễn dịch chống lại các thụ thể này. Thụ thể TSH bị các tế bào trình diện kháng nguyên nhận diện, xử lý và trình diện những peptid của nó với tế bào T giúp đỡ qua phức hợp phù hợp mô chủ yếu (MHC) lớp II. Lúc này, những tế bào T giúp đỡ trở nên hoạt hoá và tương tác với tế bào B qua cầu nối CD154 – CD40,



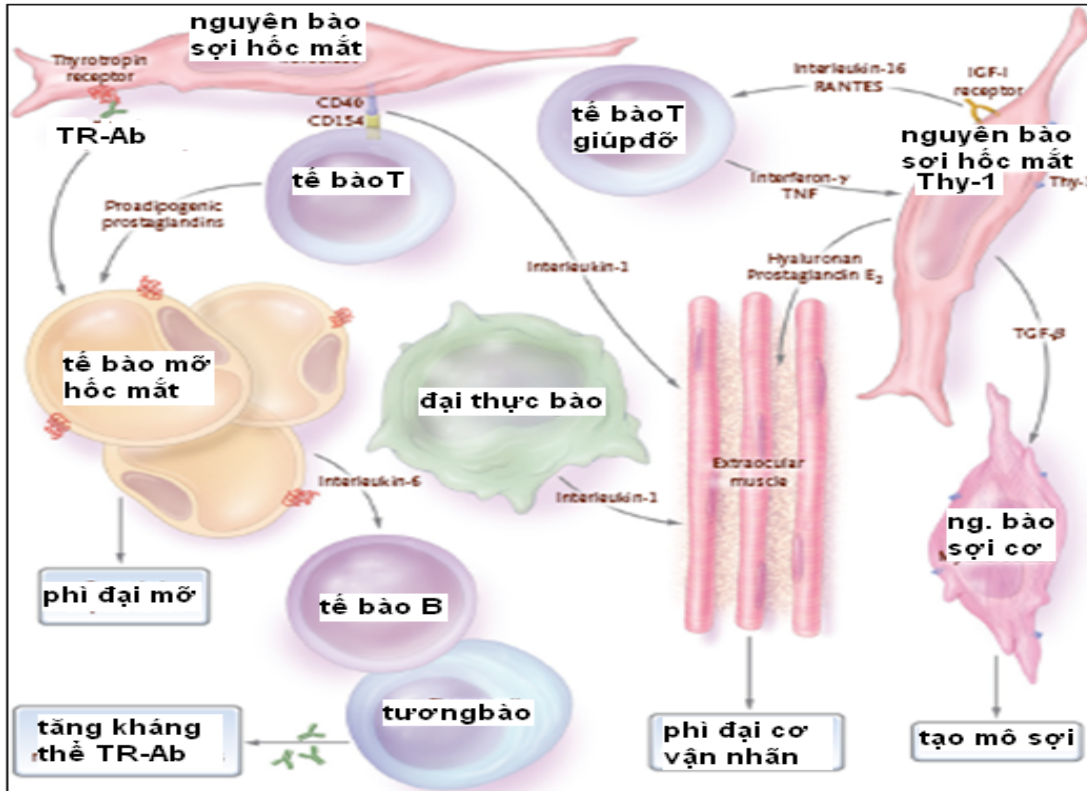
chế tiết interleukin-2 và interferon- $\gamma$ . Những interleukin-2 và interferon- $\gamma$  này kích thích tế bào B biệt hoá thành tương bào và sản xuất kháng thể TR-Ab. TR-Ab sẽ liên tục kích thích các thụ thể TSH trên tế bào nang tuyến giáp, làm tuyến giáp tăng sản, tăng chế tiết T3 and T4, kích thích các thụ thể TSH trên nguyên bào sợi hốc mắt gây bệnh nhãn giáp (hình 1.1) [12].



Hình 1.1.: Mô hình bệnh sinh bệnh Graves. “Nguồn: Bahn RS, 2010” [12]

Ở hốc mắt (hình 1.2), khi bị kích hoạt bởi TR-Ab, một phân nhóm của nguyên bào sợi (còn gọi là tiền tế bào mỡ) sẽ biệt hoá thành tế bào mỡ, với sự gia tăng biểu hiện thụ thể TSH. Trong khi đó, một nhóm nguyên bào sợi khác (có biểu hiện kháng nguyên màng Thy-1) được kích thích bởi interferon- $\gamma$  và TNF sẽ gia tăng sản xuất hyaluronan. Tương tự, sự kích thích thụ thể IGF-1 biểu hiện trên màng nguyên bào sợi hốc mắt cũng dẫn đến chế tiết các chất

hóa hướng động như interleukin-16 và RANTES (regulated upon activation normal T-cell expressed and secreted). Các chất này thu hút tế bào T hoạt hóa và các tế bào miễn dịch đơn nhân khác vào hốc mắt.



Hình 1.2: Mô hình bệnh sinh bệnh nhãn giáp. “Nguồn: Bahn RS, 2010” [12]

Sự tương tác trực tiếp giữa tế bào T với nguyên bào sợi hốc mắt thông qua cầu nối CD154 – CD40 sẽ chế tiết interleukin -1 cùng với đại thực bào tại chỗ. Các tế bào T giúp đỡ type 1(Th1) được kích hoạt sản xuất interferon- $\gamma$  và TNF. Các cytokin này (interleukin -1, interferon- $\gamma$  và TNF) sẽ kích thích nguyên bào sợi sản xuất một lượng lớn prostaglandin E2 và các hyaluronan ngậm nước, tích lũy vào những sợi cơ ngoại nhãn và trong mô mỡ hốc mắt làm tăng thể tích các mô này. Các tế bào T kích hoạt cũng sản xuất ra những prostaglandin tiền mỡ có chức năng kích thích các tiền tế bào mỡ biệt hóa

thành tế bào mỡ trưởng thành, góp phần làm tăng thể tích mô mỡ. Những tế bào mỡ và nguyên bào sợi sản xuất interleukin-6 làm tăng tế bào B trưởng thành và tăng tiết kháng thể kháng thụ thể TSH. Nguyên bào sợi hóc mắt cũng tăng sản xuất TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) có chức năng vừa kích thích sản xuất hyaluronan vừa kích thích Thy-1 biệt hóa thành nguyên bào sợi cơ (myofibroblasts), tham gia vào sự phát triển của mô sợi, đặc biệt trong giai đoạn muộn của bệnh. (hình 1.2) [12].

### 1.1.3. Điều trị

Có 3 phương pháp điều trị bệnh Graves: thuốc kháng giáp, iod phóng xạ và phẫu thuật cắt tuyến giáp. Điều trị bằng thuốc kháng giáp ít có nguy cơ nhược giáp, bệnh nhân có thể ngoại trú, nhưng tỉ lệ tái phát cao. Iod phóng xạ với chi phí thấp, ít tác dụng phụ nhưng gia tăng nguy cơ nhiễm bức xạ và nhược giáp. Phẫu thuật với ưu điểm đạt bình giáp nhanh chóng, ít khi tái phát nhưng nguy cơ nhược giáp phải dùng hormone thay thế và các tai biến phẫu thuật. Việc chọn lựa từng phương pháp hay phối hợp điều trị tùy thuộc đặc điểm bệnh lý của bệnh nhân trong quá trình điều trị [14].

**Thuốc kháng giáp:** Methimazole 5mg, Carbimazole 5mg, và Propylthiouracil (PTU) 50mg.

Cơ chế tác dụng: các thuốc kháng giáp ức chế phần lớn các giai đoạn tổng hợp hormone giáp. PTU ức chế chuyển T4 thành T3 ngoại vi. Carbimazole ức chế khử iod tuyến giáp.

Liều lượng, cách dùng: Đối với nhóm Thiouracil, có thể bắt đầu với liều cao chia nhiều lần, khi đạt bình giáp dùng liều độc nhất buổi sáng. Propylthiouracil 200-600mg/ngày. Sau 4 - 8 tuần giảm 50 - 200mg/một hoặc hai lần/ ngày. Đối với nhóm imidazole: do có tác dụng kháng giáp trên 24 giờ,

dùng liều độc nhất buổi sáng. Methimazole bắt đầu 15 - 30mg/ngày hoặc Carbimazole 30 – 45mg/ngày trong 1-2 tháng sau đó dùng liều duy trì 5-20mg/ ngày. Sự cải thiện các triệu chứng cường giáp thường xảy ra trong vòng 3-4 tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc kháng giáp. Liều lượng của thuốc được điều chỉnh theo nồng độ T4, T3 và TSH.

Tiêu chuẩn ngưng thuốc: khi dùng liều rất nhỏ sau một thời gian không thấy bệnh tái phát trở lại. Thể tích tuyến giáp nhỏ lại trên siêu âm (bình thường 18 - 20cm<sup>3</sup>). TR-Ab âm tính. Tỷ lệ lui bệnh (TSH bình thường khi bệnh nhân không dùng thuốc) là 30-50%, tái phát xảy ra trong hơn 50%.

Tác dụng phụ của thuốc: đáng kể nhất là giảm bạch cầu hạt (0,3 – 0,5%), thường xảy ra trong 3 tháng đầu của điều trị. Các dấu hiệu giảm bạch cầu bao gồm sốt cao viêm họng. Những tác dụng phụ khác bao gồm rối loạn tiêu hóa, vàng da, ban đỏ, đau khớp, viêm gan hiếm gặp. Do vậy, cần phải kiểm tra định kỳ công thức máu, chức năng gan trong khi điều trị [8], [14].

## **1.2. Bệnh nhân giáp: những khía cạnh lâm sàng**

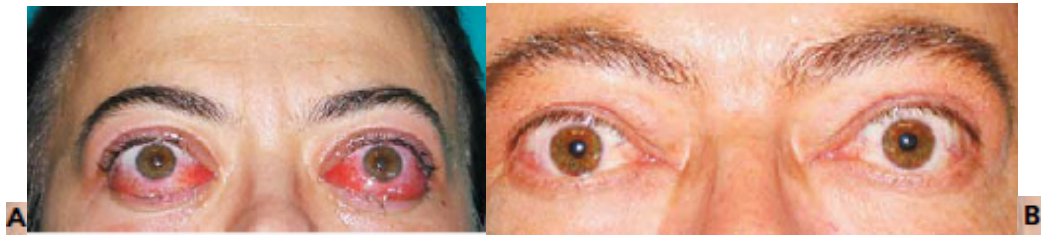
Bệnh nhân giáp là một tình trạng viêm hóc mắt có liên hệ chặt chẽ với bệnh tuyến giáp tự miễn. Hầu hết các bệnh nhân đều có một tiền sử bệnh Graves với biểu hiện cường giáp, nhưng đôi khi cũng có những người bình giáp hoặc nhược giáp [115]. Tỷ lệ phát sinh chung của bệnh nhân giáp là 16 ca/100.000/ năm ở nữ, và 2,9/100.000/ năm ở nam [25]. Trong đó, tỷ lệ của nhóm trung bình – nặng là: 16,1/1.000.000/năm (26,7 ở nữ và 5,4 ở nam) [21]. Trong những người bị bệnh Graves, tỷ lệ phát sinh bệnh nhân giáp thay đổi từ 13% - 69% tùy theo từng nghiên cứu [29], [53].

### **1.2.1. Tiến triển tự nhiên của bệnh nhân giáp.**

Bệnh nhân giáp có 2 giai đoạn: giai đoạn tiến triển (active phase) và giai đoạn không tiến triển, ổn định (inactive phase, stable phase). Giai đoạn

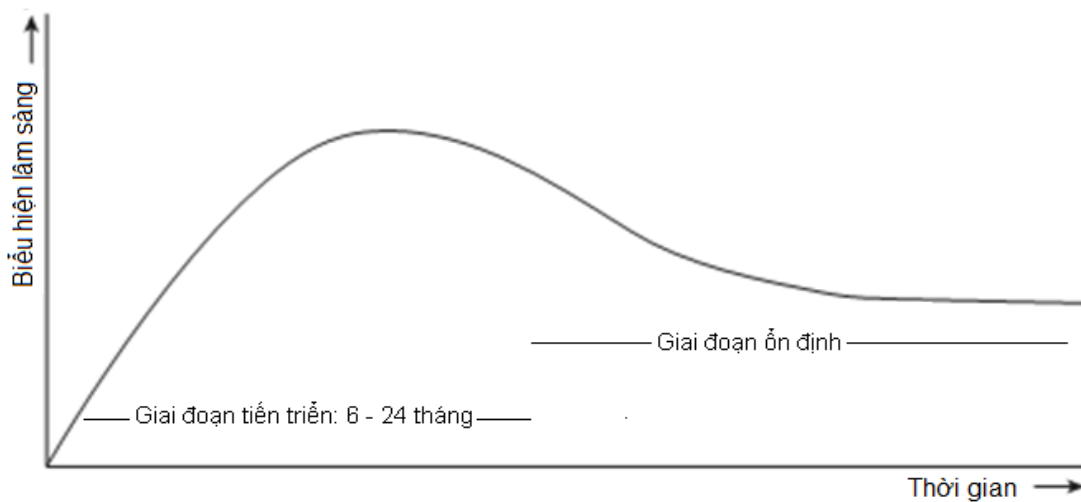
tiến triển thường kéo dài từ 6 – 24 tháng, biểu hiện bởi viêm hốc mắt, lồi mắt, co trợn mí, hạn chế vận nhãn, song thị, nặng hơn là mất thị lực (hình 1.3 A) [8], [12], [24], [41], [96]. Ở người có đỉnh hốc mắt hẹp, sự phì đại quá mức các cơ vận nhãn có thể chèn ép thần kinh thị gây mất thị lực (từ 3 - 5%) [134].

Giai đoạn ổn định là sự thoái lui của quá trình viêm. Tuy nhiên, các dấu chứng lồi mắt, co trợn mí, hạn chế vận nhãn vẫn còn tồn tại ở một mức độ nào đó (hình 1.3 B). Tiến trình tự nhiên của bệnh nhãn giáp được biểu thị bằng 1 đường cong gọi là đường cong Rundle (biểu đồ 1.1) [27].



Hình 1.3: Giai đoạn tiến triển (A) và giai đoạn không tiến triển (B).

“Nguồn: Bartalena L, 2009” [24].

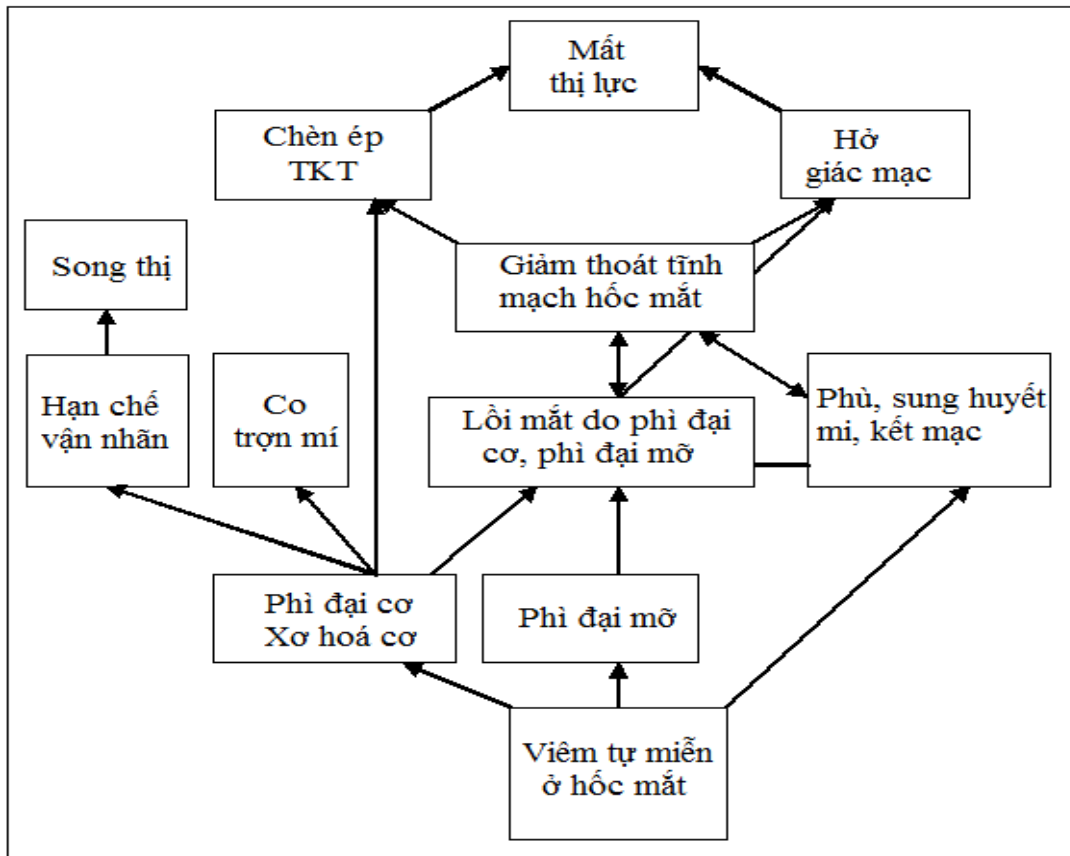


Biểu đồ 1.1: Đường cong Rundle và diễn tiến của bệnh nhãn giáp.

“Nguồn: Bartley G.B, 2011” [27].

Ghi chú: Trong giai đoạn tiến triển, các triệu chứng tiến triển nặng nhất, rồi giảm dần và ổn định ở giai đoạn không tiến triển.

Cơ chế của những tổn thương mắt trong bệnh nhãn giáp được tóm tắt qua sơ đồ 1.1. Theo đó, quá trình viêm hốc mắt sẽ dẫn đến phì đại cơ, phì đại mỡ, phù, sung huyết mi, kết mạc. Lồi mắt là kết quả của sự tăng thể tích cơ và mỡ hốc mắt. Sự phì đại và xơ dính các cơ (nhất là giai đoạn muộn) sẽ gây nên hạn chế vận nhãn và song thị. Cơ nâng mi, cơ Muller co rút quá mức để chống lại lực kéo căng từ cơ trực dưới phì đại, hoặc sự dính của cơ nâng mi trên vào tổ chức xung quanh gây nên dấu co trợn mí trên. Nhiều cơ cùng phì đại ở đỉnh hốc mắt có thể chèn ép thần kinh thị gây mờ mắt. Chèn ép này gia tăng bởi sự giảm thoát lưu tĩnh mạch hốc mắt (do tĩnh mạch mắt trên bị cơ trực trên phì đại chèn ép). Lồi mắt quá nặng sẽ gây hở và loét giác mạc. Mất thị lực là kết quả cuối cùng của chèn ép thần kinh thị hoặc loét giác mạc.



Sơ đồ 1.1: Sinh lý bệnh các triệu chứng của bệnh nhãn giáp

## 1.2.2. Khám lâm sàng và chẩn đoán

### 1.2.2.1. Khám lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhãn giáp phong phú và đa dạng.

Triệu chứng cơ năng: thường gặp là cộm xốn mắt, chảy nước mắt, sợ ánh sáng, đau trong hốc mắt hoặc song thị, mờ mắt.

Triệu chứng thực thể: phù mi, phù kết mạc, sung huyết kết mạc (giai đoạn tiến triển) cùng với co trợn mí, lồi mắt, hạn chế vận nhãn, viêm loét giác mạc do hở giác mạc. Nặng hơn là giảm thị lực do chèn ép thần kinh thị với các biểu hiện: mất thị trường, khiếm khuyết đồng tử hướng tâm, phù hoặc teo gai thị.

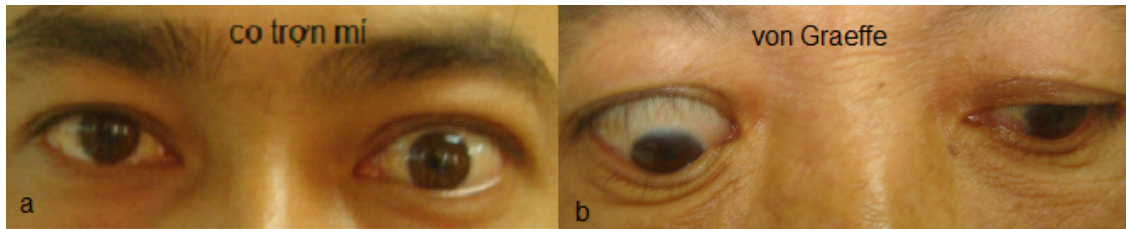
Để hệ thống hoá các triệu chứng tổn thương mắt của người bệnh nhãn giáp, năm 1969, Werner đã đưa ra phân loại NOSPECS (bảng 1.1).

*Bảng 1.2: Phân độ NOSPECS. Nguồn: Werne S.C, 1977 [131].*

Phân độ	Ký hiệu	Mô tả
0	N: No signs	Không có dấu hiệu và triệu chứng gì
1	O: Only signs	Chỉ có những dấu khu trú ở mi mắt như: co trợn mí, nhìn trùng, lidlag...
2	S: Soft tissue	Viêm mô mềm
3	P: Proptosis	Lồi mắt
4	E: Extraocular muscle	Có tổn thương cơ vận nhãn
5	C: Cornea	Tổn thương giác mạc
6	S: Sight loss	Mất thị lực do thị thần kinh bị chèn ép

Theo đó, các tổn thương mắt của bệnh nhãn giáp có thể chia thành 6 mức độ từ nhẹ đến nặng. Mức độ sau chưa chắc nặng hơn mức độ trước, và có thể có nhiều mức độ trên một bệnh nhân.

- Độ 1 là tổn thương giới hạn ở mí mắt, thường gặp nhất là dấu co trợn mí (dấu Dalrymple, hình 1.4 A). Co trợn mí được định nghĩa là bờ mí trên ngang hoặc cao hơn cực trên của rìa giác củng mạc, hoặc bờ mí dưới thấp hơn rìa giác củng mạc. Đây là một triệu chứng quan trọng, xuất hiện với tần số 74% ở thời điểm chẩn đoán và trên 90% trong 18 tháng theo dõi, được coi như là triệu chứng đặc thù để chẩn đoán bệnh nhãn giáp [27].

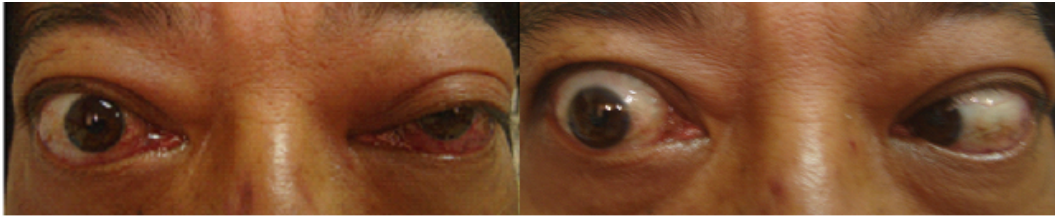


Hình 1.4: (a) Dấu co trợn mí trên (Dalrymple), (b) Dấu bất đồng vận mi-nhãn cầu (Von Graeffe). Lộ củng mạc trắng khi bệnh nhân nhìn xuống Nguồn: bệnh nhân LVL-21.

Khi bệnh nhân nhìn xuống, mí trên và nhãn cầu di chuyển xuống không tương xứng, làm cho 1 phần củng mạc không được mí trên che phủ, lộ ra, gọi là dấu bất đồng vận mi nhãn cầu hay dấu Von Graeffe, (hình 1.4 B). Ngoài ra, nhiều dấu hiệu bất thường khác của mí trên cũng được mô tả như dấu Stellwag (nhìn trừng) hay dấu Rosenbach (mí mắt run tư thể nhắm)...[8].

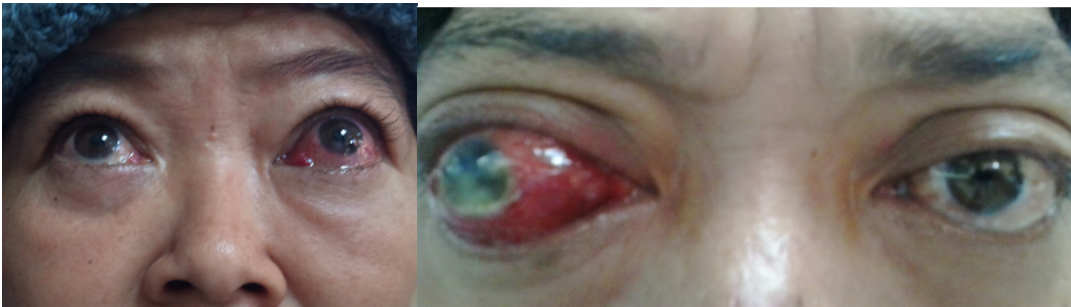
- Độ 2: có tổn thương viêm mô mềm như phù mí, phù kết mạc, sung huyết kết mạc, cùng với các triệu chứng cơ năng như: chảy nước mắt, sợ ánh sáng, đau sau nhãn cầu (hình 1.5 phải).
- Độ 3: có lồi mắt. Lồi mắt được định nghĩa là độ lồi  $\geq 3\text{mm}$  so với người bình thường cùng tuổi, giới, chủng tộc. Ví dụ người da trắng là  $\geq 20\text{mm}$  [27], người da đen nữ  $\geq 23\text{mm}$ , nam  $\geq 25\text{mm}$ , người Đài loan  $\geq 19\text{mm}$ , người Nhật Bản, Hàn Quốc:  $18\text{mm}$  [69] và Việt Nam:  $15\text{mm}$  [4].
- Độ 4: có tổn thương cơ vận nhãn, được đánh giá qua giới hạn vận nhãn, song thị và phì đại bụng cơ vận nhãn trên CTscan/MRI.



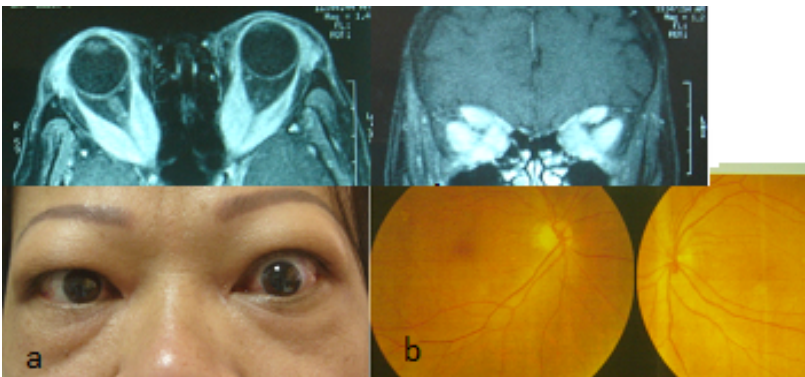


Hình 1.5: bệnh nhân có viêm mô mềm, lồi mắt và hạn chế vận nhãn. MP giới hạn khi liếc qua phải, NOSPECS II, III, IV. Nguồn: bệnh HV- 37.

- Độ 5: có tổn thương giác mạc các mức độ từ viêm thâm nhiễm (5a), loét nhẹ (5b) đến nặng là loét mờ toàn bộ hoặc thủng giác mạc (5c) (hình 1.6).
- Độ 6: mất thị lực do tổn thương thần kinh thị. Thị lực từ 20/20 – 20/60 là mất thị lực nhẹ (6a); từ 20/70 – 20/200: trung bình (6b); nhỏ hơn 20/200: mất thị lực nặng (6c) (hình 1.7).



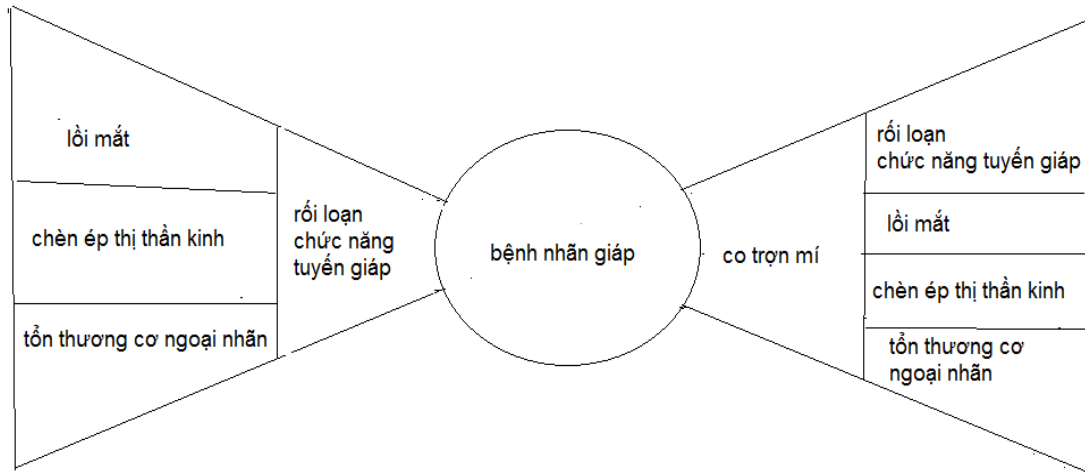
Hình 1.6: Loét giác mạc doạ thủng (NOSPECS-5c). “Nguồn bệnh NTL-22”



Hình 1.7: Mất thị lực (NOSPECS- 6): phù gai thị, thần kinh thị bị chèn ép bởi các cơ vận nhãn phì đại ở đỉnh hốc mắt. “Nguồn: bệnh NTND-7”.

### 1.2.2.2. Chẩn đoán

Không có một triệu chứng lâm sàng hoặc một xét nghiệm đơn lẻ nào đặc hiệu cho bệnh nhãn giáp. Để tiêu chuẩn hóa chẩn đoán, Bartley GB và cộng sự [26] đã đề nghị chẩn đoán như sơ đồ 1.2.



Sơ đồ 1.2: Chẩn đoán bệnh nhãn giáp. “Nguồn Bartley G.B, 1995” [26].

Theo đó, bệnh nhãn giáp được xác định nếu có rối loạn chức năng tuyến giáp (lâm sàng hoặc cận lâm sàng) cộng với một trong các dấu hiệu: lòi mắt, tổn thương cơ vận nhãn, chèn ép thần kinh thị. Trong trường hợp không có rối loạn chức năng tuyến giáp, bệnh được xác định nếu có dấu co trợn mí cộng với một trong các dấu: lòi mắt, tổn thương cơ vận nhãn, chèn ép thần kinh thị.

Đối với những biểu hiện viêm hốc mắt, lòi mắt, co trợn mí một bên nhưng bình giáp, sẽ làm thêm CT scan hoặc MRI hốc mắt và TR-Ab. CT scan giúp xác định hình ảnh phì đại bụng cơ đặc hiệu cho bệnh nhãn giáp cũng như loại trừ các loại tổn thương tương tự (u giả viêm hốc mắt, u lympho hốc mắt...) [54]. Nếu có phì đại bụng cơ ngoại nhãn, thì sự xuất hiện đồng thời TR-Ab trong tuần hoàn làm cho việc chẩn đoán bệnh nhãn giáp trên bệnh nhân bình giáp trở nên thuyết phục hơn [77].

### 1.2.3. Phân loại: độ viêm (activity) và độ nặng (severity)

Dù phân loại NOSPECS đã hệ thống các kiểu tổn thương mắt trên người bệnh nhãn giáp, nhưng không thể áp dụng cho điều trị. Năm 2008, phân loại EUGOGO ra đời dựa vào khái niệm “độ viêm” lâm sàng và “độ nặng”. Phân độ này là cơ sở để quyết định điều trị.

#### 1.2.3.1. Độ viêm

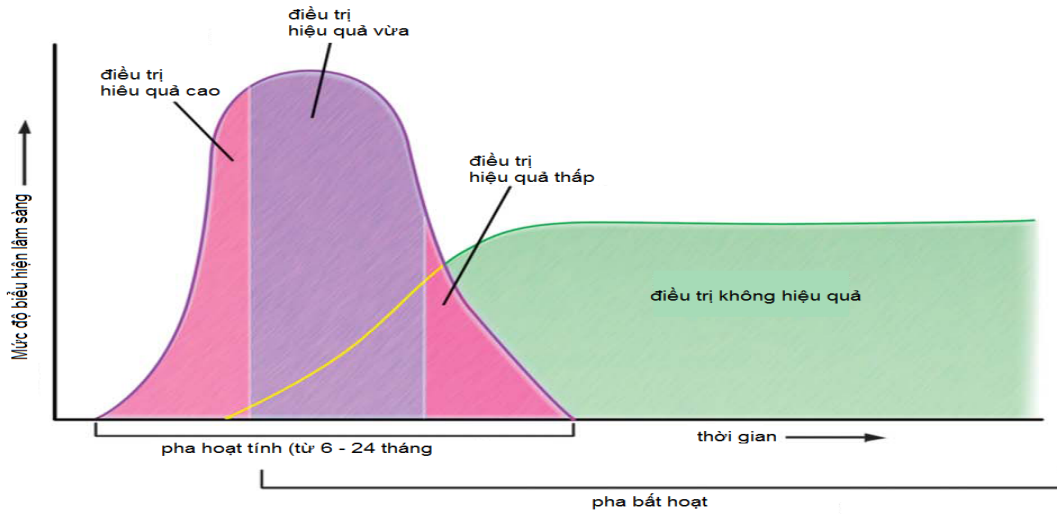
Độ viêm lâm sàng (Clinical Activity Score: CAS) là thang đo mức độ viêm của bệnh, cũng như dùng để xác định bệnh nhãn giáp ở giai đoạn tiến triển (active) hay không tiến triển (inactive). Thang đo này được Mourits lần đầu tiên giới thiệu năm 1997 [94] gồm 10 yếu tố. Hiện nay, thang đo độ viêm lâm sàng đã được EUGOGO điều chỉnh còn 7 yếu tố như bảng 1.3.

*Bảng 1.3: Thang đo độ viêm lâm sàng. “Nguồn: Bartalena, 2008” [22]*

	<i>Triệu chứng</i>	<i>Điểm</i>
Đau	Đau tự nhiên sau hậu nhãn cầu	1
	Đau khi cố gắng liếc mắt	1
Đỏ	Đỏ mi mắt	1
	Đỏ kết mạc	1
Sung	Phù mi mắt	1
Phù	Phù kết mạc	1
	Sung đỏ nếp gấp kết mạc góc trong	1

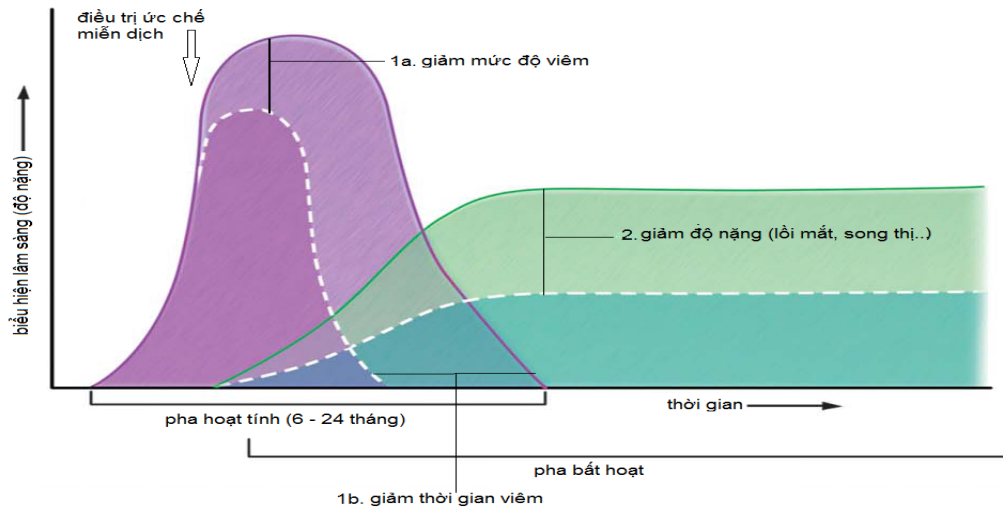
*Ghi chú: Mỗi dấu hiệu, nếu có, cho 1 điểm. Tổng cộng 7 điểm, nếu CAS  $\geq 3$  gọi là giai đoạn tiến triển.*

Điều trị ức chế miễn dịch thường được thực hiện sớm trong giai đoạn tiến triển của bệnh nhãn giáp. Ức chế miễn dịch không có hiệu quả trong giai đoạn ổn định [19], [56]. Tác động của điều trị ức chế miễn dịch lên tiến trình tự nhiên của bệnh được minh họa qua biểu đồ 1.2; 1.3.



Biểu đồ 1.2: Đường cong Rundle cải biên và ảnh hưởng của thời điểm điều trị. “Nguồn: Bhatti, 2014” [29].

Ghi chú: Đường cong hình chuông úp đồ biểu diễn độ viêm trong giai đoạn tiến triển, đường cong màu xanh biểu diễn độ nặng. Điều trị hiệu quả cao trong giai đoạn tiến triển sớm, không hiệu quả trong giai đoạn ổn định.



Biểu đồ 1.3: Đường cong Rundle cải biên và ảnh hưởng của điều trị.

Ức chế miễn dịch sẽ gây nên 2 hiệu quả: (1) giảm mức độ và thời gian viêm, (2) giảm độ nặng (lòi mắt, song thị, vận nhãn...).

“Nguồn: Bhatti, 2014” [29].

### 1.2.3.2. Độ nặng

Dựa vào các dấu hiệu: tổn thương thần kinh thị, loét giác mạc, lồi mắt, co trợn mí...EUGOGO chia độ nặng của bệnh nhãn giáp được chia làm 3 mức: (1) đe dọa mất thị lực, (2) trung bình-nặng, và (3) nhẹ (bảng 1.4).

*Bảng 1.4: Phân độ nặng của bệnh nhãn giáp theo EUGOGO. “Nguồn: Bartalena, 2008” [22]*

---

#### ***Phân độ nặng của bệnh nhãn giáp theo EUGOGO***

---

##### **1. Bệnh nhãn giáp đe dọa mất thị lực gồm:**

- Bệnh thần kinh thị do rối loạn chức năng tuyến giáp (DON, xem bảng 1.5)
- Lồi mắt nặng đe dọa loét giác mạc (NOSPECS 5)

Điều trị DON: Glucocorticoid xung, sau 2 tuần không đáp ứng: phẫu thuật.

##### **2. Bệnh nhãn giáp trung bình - nặng: có ít nhất một trong các dấu hiệu:**

- Co trợn mí  $\geq 2\text{mm}$
- Viêm mô mềm  $\geq$  trung bình; (NOSPECS  $\geq 2\text{b}$ )
- Lồi mắt  $\geq 3\text{mm}$  (so với mắt bình thường cùng chủng tộc, giới) (NOSPECS  $\geq 3\text{a}$ )
- Song thị theo hướng hoặc hằng định (NOSPECS  $\geq 4\text{b}$ )

Điều trị: ức chế miễn dịch (thể tiến triển); phẫu thuật (giảm áp hốc mắt, phẫu thuật lé, phẫu thuật mi) nếu cần, với thể ổn định.

##### **3. Bệnh nhãn giáp nhẹ nếu:**

- Co trợn mí  $< 2\text{mm}$
- Viêm mô mềm nhẹ
- Lồi mắt  $< 3\text{mm}$  (so với mắt bình thường cùng chủng tộc, giới)
- Song thị thoáng qua hoặc không song thị

Điều trị: nước mắt nhân tạo; Selenium  $100\mu\text{g}/\text{ngày}/6$  tháng và theo dõi.

---

Phân độ nặng 3 mức của EUGOGO đơn giản, dễ thực hành, giúp quyết định điều trị dựa trên phân tích lợi ích. Sự kết hợp giữa độ viêm và độ nặng trong phân loại bệnh nhãn giáp được cả châu Âu [19], [87], [125] và Mỹ [29], [53], [56] chấp nhận, và là cơ sở hướng dẫn điều trị hiện hành (bảng 1.4).

*Bảng 1.5: Các dấu hiệu chèn ép thần kinh thị trong DON. “Nguồn: Dayan 2007 [40], Mc Keag, 2007 [91], Weis, 2011” [128].*

<i><b>Dấu hiệu</b></i>	<i><b>Mô tả</b></i>
Tổn thương chức năng thị giác	- Mất thị lực và/hoặc - Khuyết thị trường và hoặc - Giảm thị lực màu
Đồng tử	- Dấu khiếm khuyết hướng tâm
Đĩa thị	- Phù gai, hoặc teo gai
Hình ảnh học hốc mắt	- Phì đại bụng cơ vận nhãn, chèn ép TTK ở đỉnh hốc mắt

#### **1.2.4. Các yếu tố nguy cơ của sự xuất hiện và tiến triển bệnh nhãn giáp**

Các yếu tố không điều chỉnh được là: di truyền, giới tính (nữ mắc nhiều hơn nam), tuổi lớn [20]. Vài gen nhạy cảm với bệnh Graves (HLA, CTLA-4, TNF, IFN- $\gamma$ , ICAM-1) đã được đề xuất như là một yếu tố nguy cơ làm bùng phát bệnh nhãn giáp nhưng những kết quả nghiên cứu còn chưa nhất quán.

Các yếu tố điều chỉnh được bao gồm: hút thuốc lá, tình trạng chức năng tuyến giáp, mức TR-Ab trong máu, điều trị bằng iod phóng xạ [20], [21].

Người ta thấy rằng, những bệnh nhân cường giáp và nhược giáp đều có tổn thương mắt nặng hơn gấp 3 lần những bệnh nhân ở trạng thái bình giáp [80], [29]. Do vậy, giữ bình giáp là 1 mục tiêu quan trọng trong điều trị bệnh nhãn giáp [22]. Điều trị cường giáp bằng thuốc kháng giáp và phẫu thuật cắt

tuyến giáp không làm thay đổi tiến trình tự nhiên của TED, trong khi điều trị iod phóng xạ có thể làm xuất hiện hay tiến triển nặng hơn TED khoảng 15 – 20% các trường hợp[15].

TR-Ab đã được báo cáo là 1 yếu tố nguy cơ độc lập với sự xuất hiện và tiến triển bệnh nhãn giáp, giúp tiên lượng bệnh [46]. Hiện chưa có cách trực tiếp làm giảm mức TR-Ab máu, nhưng, điều trị bằng thuốc kháng giáp và cắt tuyến giáp có liên quan đến sự sụt giảm mức TR-Ab, trong khi đó, <sup>131</sup>I thường làm tăng nồng độ TR-Ab máu sau điều trị và kéo dài [21].

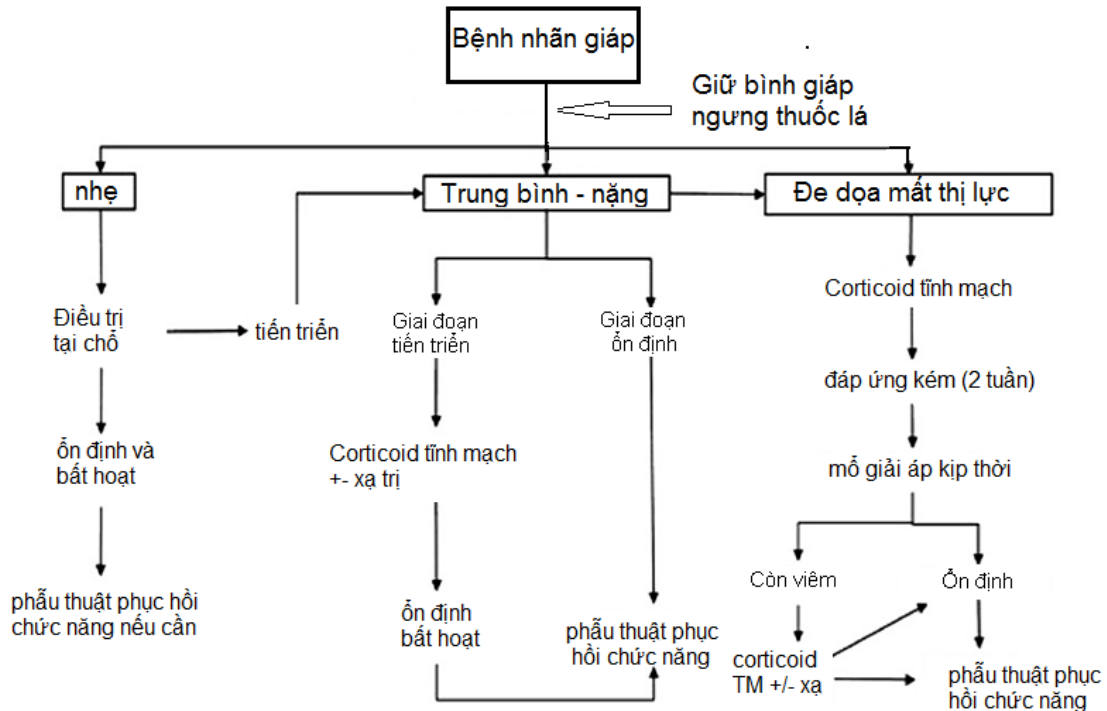
Hút thuốc lá được xác định là yếu tố nguy cơ mạnh làm bùng phát, làm nặng thêm của bệnh nhãn giáp. Sự liên quan này cũng được quan sát thấy ở vài bệnh tự miễn khác. Người ta cho rằng, độc tố của thuốc lá có thể ức chế kích hoạt tế bào T không đặc hiệu, giảm các tế bào T tiêu diệt tự nhiên, làm suy giảm cả miễn dịch tế bào cùng miễn dịch dịch thể [105], [121]

### **1.3. Điều trị nội khoa bệnh nhãn giáp**

Điều trị bệnh nhãn giáp gồm điều trị nội khoa trong giai đoạn tiến triển và phẫu thuật phục hồi chức năng (giải áp hốc mắt, phẫu thuật lé và phẫu thuật mí) trong giai đoạn ổn định.

Điều trị nội khoa, chủ yếu là liệu pháp ức chế miễn dịch, được thực hiện trong giai đoạn tiến triển của bệnh, với mục tiêu ức chế phản ứng viêm tự miễn ở hốc mắt, qua đó sẽ làm giảm lồi mắt, giảm co trợn mí, cải thiện vận nhãn, cải thiện thị lực và song thị. Những vấn đề được xem xét khi lên kế hoạch điều trị bao gồm: (1) chọn lựa điều trị tuyến giáp; (2) phân loại “độ nặng”, “độ viêm” của bệnh nhãn giáp; (3) những yếu tố nguy cơ và các tình trạng liên quan (ví dụ các trường hợp không nên dùng Methylprednisolone tĩnh mạch liều cao).

Năm 2008, EUGOGO khuyến cáo lựa chọn điều trị bệnh nhãn giáp dựa trên “độ nặng” và “độ viêm” của bệnh như sơ đồ 1.3 [22].



Sơ đồ 1.3: Phác đồ điều trị bệnh nhãn giáp của EUGOGO.

“Nguồn: Bartalena & Cs, 2008” [22].

### 1.3.1. Điều trị cường giáp trên bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển

Theo EUGOGO, nên ưu tiên duy trì bình giáp trên người bệnh nhãn giáp [19]. Tuy nhiên, chọn lựa công cụ nào (thuốc kháng giáp, iod phóng xạ, cắt tuyến giáp) với thứ tự ưu tiên ra sao để duy trì bình giáp trên người bệnh nhãn giáp hiện chưa thống nhất.

Đồng thuận năm 2015 của Hội Nội tiết Ý [24] khuyến cáo ưu tiên điều trị bằng Glucocorticoid đối với bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển thể trung bình – nặng. Bình giáp nên được khôi phục kịp thời và giữ ổn định [24]. Việc lựa chọn các phương thức điều trị cường giáp tối ưu trong những trường hợp này còn tranh cãi. Thứ nhất, điều trị lâu dài với thuốc kháng giáp cho đến



bệnh nhãn giáp trở nên ổn định, phẫu thuật hoặc iod phóng xạ sẽ tiến hành sau. Cách thứ hai là phẫu thuật ngay khi bệnh nhân được đưa về bình giáp với thuốc, dù cho bệnh nhãn giáp vẫn còn ở giai đoạn tiến triển. Hiện tại, người ta vẫn chưa rõ phương pháp nào là thích hợp hơn [19], [63]. Thuốc kháng giáp và cắt bỏ tuyến giáp không làm thay đổi tiến trình tự nhiên của bệnh nhãn giáp, trong khi điều trị iod phóng xạ có thể làm bùng phát các tổn thương mắt (bệnh nhãn giáp) hay tiến triển nặng hơn (15 – 20%). Điều này có thể dự phòng với 1 liệu trình Glucocorticoid liều thấp (0,2mg/kg/ngày trong 6 tuần) khi điều trị iod phóng xạ [9], [21].

Đối với bệnh nhãn giáp thể đe dọa mất thị lực (DON/ lồi mắt nặng, tổn thương giác mạc): Đây là trường hợp khẩn cấp, nên dùng Glucocorticoid tĩnh mạch liều cao tức thời, và phẫu thuật giảm áp hóc mắt nếu không đáp ứng sau 2 – 4 tuần. Cường giáp, trong trường hợp này, cần phải được điều trị bằng thuốc kháng giáp. Iode phóng xạ và cắt tuyến giáp, nếu cần, phải được trì hoãn cho đến khi đe dọa mất thị lực được chữa khỏi và bệnh nhân được đưa về trạng thái không tiến triển [24], [63].

### **1.3.2. Điều trị bệnh nhãn giáp thể nhẹ**

Đối với thể nhẹ, chỉ cần ngưng thuốc lá, giữ bình giáp, dùng nước mắt nhân tạo để chống khô mắt và theo dõi. Có thể dùng lăng kính để điều chỉnh song thị. Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng năm 2011 về tác dụng của Selenium đối với TED thể nhẹ cho thấy: Nhóm dùng selenium (100µg/ngày x 6 tháng) cải thiện các tổn thương mắt tốt hơn (61% so với 36%) và ít tiến triển lên mức độ nặng hơn (7% so với 26%) nhóm không dùng Selenium [86].

### 1.3.3. Điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển trung bình - nặng

Dù không bị đe dọa mất thị lực, những tổn thương mắt của bệnh nhãn giáp trung bình – nặng, ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống cần phải xem xét khả năng điều trị. Điều trị ức chế miễn dịch với giai đoạn tiến triển, phẫu thuật cho giai đoạn ổn định. Glucocorticoid (uống hoặc tĩnh mạch) hiện nay vẫn là công cụ điều trị chủ yếu [19], [29] [76]. Theo EUGOGO, Glucocorticoid tĩnh mạch liều cao là lựa chọn đầu tiên đối với bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển trung bình – nặng. Đối với những bệnh nặng, không kiểm soát viêm được trong liệu trình đầu tiên (khoảng 35 – 55%), có thể dùng liệu pháp kết hợp glucocorticoid + điều hòa miễn dịch (bảng 1.6). Glucocorticoid tại chỗ (tiêm hậu cầu, cạnh cầu, hiệu quả giới hạn, có thể dùng trong trường hợp không thể dùng đường toàn thân [44].

*Bảng 1.6: Khuyến cáo điều trị bệnh nhãn giáp mức trung bình – nặng.*

*“Nguồn Bartalena & Cs, 2013”*

<b>Giai đoạn Tiến triển</b>	- <i>Lựa chọn đầu tiên:</i> Glucocorticoid tĩnh mạch liều cao. Tổng liều < 8g. - <i>Lựa chọn thứ 2</i> (cho những ca tái phát trong liệu trình đầu): tiếp tục 1 liệu trình Glucocorticoid tĩnh mạch liều cao; hoặc glucocorticoid + xạ trị hốc mắt, hoặc kết hợp glucocorticoid + thuốc điều hòa miễn dịch (cyclosporine), hoặc Rituximab
<b>Giai đoạn ổn định</b>	- Phẫu thuật phục hồi chức năng nếu cần (phẫu thuật giảm áp hốc mắt, phẫu thuật lé, phẫu thuật mi mắt.

#### 1.3.3.1. Glucocorticoid uống

Liều Glucocorticoid uống thường bắt đầu từ 60 – 100mg prednisolone / ngày, giảm dần. Thời gian điều trị dao động từ 3 – 6 tháng, tỉ lệ đáp ứng khoảng 50%. Khả năng tái viêm là thường gặp khi ngưng thuốc hoặc giảm

liều. Biến chứng khi uống lâu dài: Cushing (7%), đái tháo đường, tăng huyết áp (8%), tăng cân (20%), loãng xương, loét dạ dày, tăng nhãn áp, đục thủy tinh thể cũng đã được báo cáo [11], [72], [116].

### 1.3.3.2. Glucocorticoid tĩnh mạch

Với tác động nhanh, mạnh, Glucocorticoid tĩnh mạch liều cao được coi như là một giải pháp thay thế cho Glucocorticoid uống kéo dài nhiều tác dụng phụ [52], [116]. Nhiều thử nghiệm lâm sàng [11], [72], [85], [111] cho thấy: hiệu quả tổng thể của đường tĩnh mạch cao hơn so với đường uống (80% so với 50%), và tính dung nạp cũng tốt hơn (ít tác dụng phụ thông thường như tăng cân, Cushing, đái tháo đường, tăng huyết áp).

#### - Liều lượng, cách dùng

Đến nay, chưa có phác đồ tối ưu nào được xác định. Nhìn chung, liều Methylprednisolone cho mỗi lần truyền là 250mg, 500mg hoặc 1000mg (pha với 100ml glucose 5% hoặc NaCl 0,9%, truyền tĩnh mạch chậm trong 1 – 2 giờ), trong 3 ngày liên tiếp, hoặc cách ngày, hoặc cách tuần. Thời gian điều trị thông thường là 12 – 16 tuần. Tổng liều không quá 8g để phòng ngừa các biến chứng nặng. Có 3 cách thường dùng như bảng 1.7.

*Bảng 1.7: Các cách dùng Methylprednisolone tĩnh mạch xung thường gặp.*

*Nguồn: Bothun E.D (2009) [28]*

Tác giả	Liều lượng, cách dùng
Kahaly (2005) [72]	Methylprednisolone 500mg tĩnh mạch 1lần/1tuần x 6 tuần; rồi 250mg 1lần/1tuần x 6 tuần tiếp theo. Tổng liều 4,5g.
Van Geest (2008) [123]	Methylprednisolone 500mg tĩnh mạch/ngày x 3 ngày (1 chu kỳ) trong 4 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 4 tuần.
Marcocci (2001) [85]	Methylprednisolone 15mg/kg trong 4 chu kỳ, rồi 7,5mg/kg trong 4 chu kỳ tiếp. Một chu kỳ gồm 2 xung cách ngày. Mỗi chu kỳ cách nhau 2 tuần.

Mới đây, EUGOGO khuyến cáo liều 500mg 1 lần/ tuần trong 6 tuần, rồi 250mg / tuần trong 6 tuần tiếp theo. Đối với những trường hợp nặng, nên dùng liều 750mg 1 lần/tuần trong 6 tuần rồi 500mg 1 lần/tuần trong 6 tuần tiếp theo. Tổng liều 7,5g [21].

- Tác dụng phụ, theo dõi

Các tác dụng phụ của Methylprednisolone tĩnh mạch thường xảy ra trong quá trình truyền hoặc trong vòng 24 giờ điều trị bao gồm: đánh trống ngực, nóng phừng và khó tiêu thoáng qua. Những tác dụng phụ liên quan đến Glucocorticoid uống kéo dài như tăng cân, tăng huyết áp, đặc điểm Cushing ... ít gặp hơn [11], [72]. Tuy hiếm gặp, nhưng Methylprednisolone tĩnh mạch liều cao cũng có những tác dụng phụ nặng về tim mạch hay tổn thương gan cấp, đe dọa hoặc gây tử vong liên quan đến liều tích lũy cao từ 8,3 – 15g [88], [89]. Do vậy, liệu pháp này không nên dùng cho những bệnh nhân có rối loạn chức năng gan, viêm gan, bệnh tim mạch nặng, tăng huyết áp nặng, đái tháo đường nặng không kiểm soát được. Một sự tầm soát trước điều trị về những bệnh tiềm ẩn, cùng với sự theo dõi sát sao trong và sau điều trị là bắt buộc [22].

1.3.3.3. *Xạ trị*

Xạ trị hốc mắt đã được dùng để điều trị bệnh nhãn giáp từ nhiều thập niên qua dựa trên sự nhạy cảm với tia xạ của các nguyên bào sợi và lympho bào hốc mắt cũng như tính kháng viêm không đặc hiệu của nó [53]. Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã cho thấy nhóm bệnh nhãn giáp có xạ trị tốt hơn nhóm không xạ trị, và xạ trị kết hợp với Glucocorticoid uống tốt hơn xạ trị đơn liệu pháp [85], [100], [116]. Liều tích lũy 20 Gy mỗi mắt, trong khoảng thời gian 2 tuần thường được sử dụng. Một tổng liều 10 Gy cũng cho kết quả tương đương. Các biến chứng hiếm gặp, bao gồm bệnh võng mạc bực

xạ, đục thủy tinh thể, và nguy cơ ung thư ước tính khoảng 0,39%. Do vậy, xạ trị hốc mắt không nên dùng với những người có bệnh võng mạc đái tháo đường, cao huyết áp và những người trẻ hơn 35 tuổi [87], [120].

Năm 2001, Gorman và cộng sự đã công bố một kết quả gây tranh cãi rằng: Xạ trị hốc mắt không tốt hơn so với diễn tiến tự nhiên của bệnh [55]. Đánh giá năm 2008 của hội nhãn khoa Mỹ cho rằng hiệu quả của xạ trị trong điều trị bệnh nhãn giáp là giới hạn vì thiếu các bằng chứng chuẩn. Nó có thể cải thiện vận nhãn, mặc dù chứng cứ là do tác động của xạ trị kết hợp với Glucocorticoid uống. Cần phải nghiên cứu thêm [30].

#### **1.3.4. Điều trị thể đe dọa mất thị lực (sight-threatening).**

##### *1.3.4.1. Thể bệnh thần kinh thị do rối loạn chức năng tuyến giáp (DON)*

Thể chèn ép thần kinh thị do rối loạn chức năng tuyến giáp (DON) làm thị lực sụp giảm nhanh và nghiêm trọng, do đó cần phải được điều trị tức thời với Glucocorticoid tĩnh mạch liều cao. Về liều lượng, chưa có một đồng thuận nào được thống nhất. Tùy theo từng tác giả, bệnh có thể được điều trị với Methylprednisolone 500mg – 1000mg tĩnh mạch trong 3 ngày liên tiếp, có thể lặp lại sau 1 tuần nếu không đáp ứng, sau đó duy trì bằng đường uống. Nếu thị lực và/hoặc viêm không cải thiện, hoặc kém hơn sau 2 tuần, nên kịp thời phẫu thuật giải áp hốc mắt [19], [29], [87].

##### *1.3.4.2. Thể tổn thương giác mạc (sight-threatening corneal breakdown)*

Trong những trường hợp lồi mắt nặng, hở mi, ngoài việc sử dụng Glucocorticoid, cần phải bảo vệ giác mạc bằng cách thường xuyên nhỏ nước mắt nhân tạo, phẫu thuật mi, hoặc các biện pháp tạm thời khác cho đến khi giác mạc khỏi hẳn. Phẫu thuật giảm áp hốc mắt cần được xem xét nếu các biện pháp trên không hiệu quả [22].

## 1.4. Tình hình nghiên cứu điều trị bệnh nhân giáp hiện nay và tính cần thiết của đề tài

### 1.4.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

#### 1.4.1.1. Hiệu quả và hạn chế của Glucocorticoid đơn liệu pháp

Như trên đã nói, hiện nay, điều trị bệnh nhân giáp vẫn dựa chủ yếu vào tính ức chế miễn dịch không đặc hiệu của Glucocorticoid trong giai đoạn tiến triển và phẫu thuật trong giai đoạn không tiến triển [22], [29]. Nhưng, giai đoạn tiến triển thường kéo dài từ 6 – 24 tháng, dùng Glucocorticoid uống dài ngày hiệu quả không cao trong khi lại có nhiều tác dụng phụ nặng nề.

Để khắc phục, người ta thay đổi đường uống thành đường tĩnh mạch liều cao, ngắt quãng, để vừa tạo một nên một sự ức chế nhanh, mạnh lên toàn bộ hệ thống miễn dịch, vừa giảm bớt thời gian sử dụng Glucocorticoid để giảm bớt tác dụng phụ. Trong gần 3 thập kỷ qua, trên thế giới, có rất nhiều nghiên cứu điều trị bệnh nhân giáp tiến triển bằng Methylprednisolone tĩnh mạch liều cao đã được thực hiện (bảng 1.8).

*Bảng 1.8: Các nghiên cứu dùng MP xung cho TED trung bình – nặng.*

Tác giả	Năm	Cỡ mẫu	Liều lượng, cách dùng Methylprednisolone	Đáp ứng %	TDP (ca)
Macchia [83]	2001	25	1g/tuần x 6. Tổng liều 12g	84	Nặng
Marcocci [85]	2001	41	15mg/kg/ngày x 2 trong 8 tuần. Tổng liều: 12g	88	14 vừa, 2 nặng
Ohtsuka [100]	2003	41	1g/ngày x 3 ngày, lặp lại sau 1 tuần. Uống duy trì	36,6	-
Kulig [79]	2009	29	1g/ngày x 3; 3 – 7 vòng	84	-

Tambe K [119]	2010	27	1g/ngày x 3, sau đó uống duy trì	83	Nhẹ, vừa
Hart [62]	2005	18	500mg/ngày x 3, uống duy trì	66	1 nhẹ
Mensah [92]	2009	28	0,7g/ngày x 3, uống duy trì	75	-
Ng C M [98]	2005	16	500mg/ngày x 3, uống duy trì + xạ trị	87,5	-
Van Geest [123]	2008	6	500mg/ngày x 3 dùng 4 vòng cách nhau 1 tháng	83	Thoáng qua, nhẹ
Kahaly [72]	2005	35	500mg/tuần x 6; rồi 0,25g /tuần x 6. Tổng liều: 4,5g	77	8 nhẹ
Bartalena [20]	2012		2,25g / 12 tuần 4,48g / 12 tuần 7,97g / 12 tuần	28 35 52	2 nặng 3 nặng 5 nặng

Tuy nhiên, dù sử dụng cách nào thì hiệu quả của Glucocorticoid đơn liệu pháp cũng chỉ đạt từ 50 – 80% lên độ viêm và khoảng 38% lên độ nặng sau khi kết thúc 1 liệu trình 3 tháng [116], [137].

Một thử nghiệm lâm sàng lớn trên 159 bệnh nhân nhãn giáp của EUGOGO năm 2012 đã cho thấy một vấn đề đáng quan ngại là: khoảng 35% đến 55% bệnh nhân vẫn còn tiến triển sau khi kết thúc điều trị ở thời điểm 12 tuần. Ngoài ra, hiện tượng nặng lên trong khoảng giữa thời gian giữa các chu kỳ dùng thuốc cũng là một vấn đề đã được ghi nhận [23], [97].

Điều trị như thế nào đối với những trường hợp này? Nhiều chuyên gia đã cho ý kiến, chủ yếu dựa vào kinh nghiệm rằng, hoặc bổ sung thêm 1 liệu trình Glucocorticoid (uống, tĩnh mạch), hoặc dùng liệu pháp kết hợp

(Glucocorticoid + Xạ trị + Azathioprine hay Cyclosporine) hoặc thử nghiệm các thuốc điều trị trúng đích, ví dụ Rituximab [18], [125], [133].

#### 1.4.1.2. Giải pháp kết hợp trong điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển

Sự kết hợp Glucocorticoid và các thuốc điều hoà miễn dịch (bảng 1.9), từ lâu, đã được dùng có hiệu quả trong chống thải ghép và các bệnh viêm tự miễn có bản chất kéo dài [57]. Trong nhãn khoa, liệu pháp kết hợp Glucocorticoid và Azathioprine [68], [103], Cyclosporine [70], cyclophosmide [107] dùng để điều trị các bệnh viêm mắt tự miễn cũng đã được hướng dẫn chi tiết.

*Bảng 1.9: Các thuốc điều hoà miễn dịch thường dùng trong bệnh viêm mắt. Nguồn Grinyo, 2012 [57].*

Tên thuốc	Cơ chế	Liều lượng	Tác dụng phụ
<b>Nhóm chống chuyển hoá</b>			
Methotrexate	Ức chế dihydrofolate reductase	7,5 – 25mg/tuần, uống.	Viêm dạ dày ruột, độc gan, mệt mỏi, viêm phổi kẽ
Azathioprine	Thay đổi chuyển hoá purine	100 – 200 mg/ngày, uống.	Viêm dạ dày ruột, độc gan...
Mycophenolate mofetil	Ức chế tổng hợp purine	1 – 3g/ngày	Tiêu chảy, buồn nôn, loét dạ dày ruột...
<b>Nhóm ức chế tín hiệu tế bào T</b>			
Cyclosporine	Ức chế NF-AT (yếu tố nhân tế bào T kích hoạt)	2,5 – 5mg/kg/ngày uống	Độc thận, tăng HA, tăng sản nước, độc gan...
Tacrolimus	ức chế NF-AT	0,1 – 0,2mg/kg/ngày	Độc thận, tăng HA, đái tháo đường...
Sirolimus	Ức chế tế bào T ở giai đoạn G1	6mg, rồi 4mg TM/ngày	Tiêu hoá, da...



---

**Nhóm Alkyl hoá**

Cyclophosgiai đoạnmide	Tạo liên kết ngang giữa DNA	1 – 2mg/kg/ngày	Viêm bàng quang xuất huyết, vô sinh, tăng nguy cơ ung thư
---------------------------	--------------------------------	-----------------	---

**Các tác nhân sinh học (Biologic Agents)**

Infliximab	Ức chế TNF- $\alpha$	3mg/kg TM các tuần 0, 2, 6.	Nhiễm trùng, ung thư, suy tim
Rituximab	Gắn vào CD20 trên tế bào B	1g TM cách 2 tuần, lặp lại	Phản ứng quá mẫn, nhiễm trùng...

---

Đối với bệnh nhãn giáp, sự kết hợp Glucocorticoid với các thuốc điều hoà miễn dịch như: Cyclosporine [71], [93], [106], Azathioprine [34], [35], Methotrexate [109], [117] cũng đã được nghiên cứu sử dụng (bảng 1.10).

Hiệu quả của sự kết hợp Cyclosporine và Prednisolone uống trong điều trị bệnh nhãn giáp đã được 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng xác định. Năm 1986, Kahaly và cộng sự [71] đã so sánh 2 nhóm: nhóm điều trị bằng Prednisolone đơn thuần và nhóm điều trị kết hợp Prednisolone + Cyclosporine cho 40 bệnh nhãn giáp có độ NOSPECS từ III – V. Kết quả sau 12 tháng là: Nhóm điều trị đơn thuần có 12/20 ca tái hoạt, kích thước cơ vận nhãn không đổi, trong khi đó, nhóm kết hợp chỉ có 1/20 ca tái hoạt và có 9/20 ca giảm kích thước cơ vận nhãn; không có tác dụng phụ nặng nào được ghi nhận. Hiệu quả của liệu pháp kết hợp Prednisolone + Cyclosporine cũng được khẳng định lại trong một nghiên cứu của Prummel năm 1989 [106].

Năm 2006, Meyer [93] đã dùng liệu pháp kết hợp Methylprednisolone tĩnh mạch + Prednisolone uống + Cyclosporine uống điều trị cho 44 bệnh nhãn giáp tiến triển có song thị nặng, trong đó 14 trường hợp mất thị lực do chèn ép thần kinh thị. Kết quả cải thiện thị lực là 100%, cải thiện song thị

90% sau 3 năm theo dõi. Tác dụng phụ thường gặp là: tăng huyết áp 23%, tăng creatine (16,6%), nhiễm trùng 4,5%.

Azathioprine, thuốc điều hoà miễn dịch thuộc nhóm chống chuyển hoá, dung nạp tốt hơn Cyclosporine [10], không gây độc thận và không tác dụng phụ tim mạch [84], giá thành lại rẻ hơn nhiều lần nên có thể coi là ưu điểm hơn Cyclosporine. Sự kết hợp giữa Azathioprine và Glucocorticoid cũng đã được nghiên cứu trong điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển nặng.

Năm 1997, Claridge KG và cộng sự [35] đã dùng Prednisolone + Azathioprine + xạ trị để điều trị cho 40 bệnh nhân giáp tiến triển trung bình - nặng, trong đó có 15 trường hợp mất thị lực do chèn ép thị thần kinh (DON). Kết quả sau 14 tháng: tất cả các bệnh nhân đều không tiến triển và 14/15 bệnh nhân (93,3%) thuộc nhóm DON cải thiện thị lực. Các tác giả đã kết luận: so với liệu pháp Glucocorticoid đơn thuần, liệu pháp kết hợp đã làm giảm đáng kể độ nặng lâu dài của bệnh nhân giáp, giảm hơn 4 lần sự cần thiết phải phẫu thuật phục hồi chức năng.

Năm 2014 Chalvatzis và cộng sự đã dùng phương pháp kết hợp Methylprednisolone tĩnh mạch + Azathioprine uống + Prednisolone uống + xạ trị điều trị cho 88 bệnh nhân giáp tiến triển trung bình - nặng, có song thị và phì đại cơ vận nhãn. Tỷ lệ không tiến triển sau 6 tháng là 65%. Tỷ lệ thành công tính chung là 73,9%, với 9/88 bệnh nhân (10,2%) có tác dụng phụ nhẹ, trung bình liên quan với Azathioprine (4,5% buồn nôn; 2,2% tăng men gan; 3,4% giảm bạch cầu) trong suốt quá trình điều trị 12 tháng [34]. Theo Chalvatzis và cộng sự, liệu pháp kết hợp này đã được áp dụng thường qui ở Bệnh viện Mắt Bristol, Anh quốc trên 10 năm qua [34].

*Bảng 1.10: Các nghiên cứu kết hợp Glucocorticoid + ức chế miễn dịch trong điều trị bệnh nhãn giáp.*

Tác giả	Năm	Liệu pháp kết hợp
Kahaly [71]	1986	Prednisolone + Cyclosporine
Prummel [106]	1989	Prednisolone + Cyclosporine
Meyer P [93]	2006	Methylpred+Prednisolone+ Cyclosporine
Claridge [35]	1997	Prednisolone + Azathioprine + xạ trị
Chalvatzis [34]	2014	Methylpred + Pred + Azathioprine + xạ trị
Strianese [117]	2014	Methylprednisolone + Pred+ Methotrexate
Rivera-Grana [110]	2015	Methotrexate + Prednisolone

Tuy nhiên, những nghiên cứu nói trên đã dùng kết hợp Glucocorticoid + Azathioprine + Xạ trị, nên kết quả tốt thu được có thể có vai trò của xạ trị. Do vậy, câu hỏi: Liệu pháp kết hợp Glucocorticoid + Azathioprine có tốt hơn Glucocorticoid đơn thuần hay không, đến nay vẫn chưa có lời giải đáp. Một thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả của 4 phương pháp điều trị: (1) Glucocorticoid + Azathioprine + Xạ trị; (2) Glucocorticoid + Azathioprine; (3) Glucocorticoid + Xạ trị; (4) Glucocorticoid đơn thuần, đang được tiến hành ở Anh quốc để trả lời câu hỏi trên [108].

Với Methotrexate, năm 2014 Strianese và cộng sự đã dùng Glucocorticoid + Methotrexate điều trị cho 33 bệnh nhãn giáp tái tiến triển với Glucocorticoid đơn thuần. Sau 12 tháng, 94% không tiến triển, 67% cải thiện vận nhãn [117] và 77% cải thiện thị lực. Năm 2015, Rivera-Grana [110] đã báo cáo kết quả điều trị 14 bệnh nhãn giáp tiến triển không dung nạp với Glucocorticoid bằng phương pháp kết hợp Prednisolone + Methotrexate. Kết quả là 58,3% cải thiện thị lực và 35,4% cải thiện vận nhãn sau 7,5 tháng.

Hiện tại, ngoài thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của liệu pháp kết hợp Glucocorticoid với Azathioprine nói trên [108], EUGOGO còn đang tiến hành 1 thử nghiệm so sánh hiệu quả của phương pháp kết hợp Methylprednisolone tĩnh mạch + Mycophenolate mofetil với Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần, kết quả đã được báo cáo một phần vào đầu năm 2016 [109], [21].

#### **1.4.2. Tình hình nghiên cứu tại Việt Nam**

Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về bệnh này. Năm 2000 tác giả Nguyễn Văn Đàm và Hoàng Trung Vinh có nghiên cứu “Đặc điểm lâm sàng và kết quả bước đầu đánh giá triệu chứng lồi mắt ở 38 bệnh nhân Basedow được điều trị kết hợp thuốc kháng giáp và thuốc ức chế miễn dịch” [3]. Bốn năm sau, các tác giả Phan Thanh Sơn, Trần Hữu Dàng, Hoàng Ngọc Chương đã báo cáo về các biểu hiện mắt đa dạng, phân bố đều theo phân loại NOSPECS (độ 5+ 6 là 6,5%) trên 31 bệnh nhân Basedow [4]. Qua đó, các tác giả cũng nhận định về sự khó khăn khi dùng phân loại NOSPECS để theo dõi tiến triển của tổn thương; sự kết hợp của nhiều cấp độ NOSPECS trên cùng 1 mắt. Cũng với chủ đề phân loại bệnh nhãn giáp, năm 2014 các tác giả Hoàng Phương Chi và cộng sự đã báo cáo tỉ lệ độ NOSPECS 5, 6 (đe dọa mất thị lực) là 8,7 %, song thị: 55%, lồi mắt: 57%, co trợn mí: 84%. Đặc biệt có 45% bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển, cần phải được điều trị ức chế miễn dịch [1].

Về điều trị, năm 2014 Lê Minh Thông, Nguyễn Ngọc Anh đã báo cáo sự cải thiện thị lực của 8/9 mắt với điều trị Methylprednisolone tĩnh mạch liều cao + Azathioprine [7]. Mới đây các tác giả Nguyễn Chiến Thắng, Nguyễn Văn Đàm, Phạm Trọng Văn với các nghiên cứu về phẫu thuật giảm áp hốc mắt điều trị bệnh mắt Basedow [5], [6] đã báo cáo tỉ lệ tăng thị lực 38/40 mắt,

cùng với giảm độ lồi mắt trung bình từ 2,3 – 3,2 mm, cải thiện co trợn mí 47,7% và không có biến chứng trầm trọng nào được ghi nhận.

### **1.4.3. Tính cần thiết của đề tài**

Hiện nay, Methylprednisolone tĩnh mạch liều cao là lựa chọn đầu tiên trong điều trị bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển. Tuy nhiên, làm thế nào với một tỉ lệ viêm không kiểm soát được từ 35 – 55% sau khi kết thúc 1 liệu trình 3 tháng điều trị bằng Methylprednisolone đơn thuần hiện đang là vấn đề nan giải [137]. [23]. Các nghiên cứu điều trị kết hợp Methylprednisolone + Azathioprine + xạ trị trên thế giới đã cho thấy kết quả tốt với những trường hợp này [34], [35]. Ở nước ta, đến nay chưa có nghiên cứu nào điều trị bệnh nhãn giáp bằng Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần hay kết hợp với các thuốc điều hòa miễn dịch. Giả định liệu pháp kết hợp Methylprednisolone + Azathioprine sẽ tốt hơn Methylprednisolone đơn thuần trong điều trị bệnh nhãn giáp. Do vậy, nghiên cứu hiệu quả của liệu pháp kết hợp: Methylprednisolone tĩnh mạch với Azathioprine, bằng cách so sánh nó với liệu pháp Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần là cần thiết để kiểm định giả thuyết trên.

## **CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Dân số mục tiêu:

Bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển trung bình – nặng, đe dọa mất thị lực.

Dân số chọn mẫu:

Tất cả những người bị bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển mức độ trung bình – nặng và đe dọa mất thị lực điều trị tại Bệnh viện Mắt Tp HCM từ tháng 3 năm 2011 đến tháng 9 năm 2014. Tất cả bệnh nhân đều được đưa về bình giáp trước khi vào nghiên cứu.

#### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh**

##### *2.1.1.1. Tiêu chuẩn xác định bệnh Graves*

- Lâm sàng: Nếu có triệu chứng lâm sàng của cường giáp và các biểu hiện tổn thương mắt (bảng 1.1, trang 4) là có thể xác định. Các triệu chứng khác gồm bướu giáp mạch, và phù niêm trước xương chày.
- Xét nghiệm: FT<sub>4</sub> tăng (>2,4ng/dL) và TSH giảm (<0,4μIU/L). Nồng độ TR-Ab tăng (> 1,75). [8]

Trong trường hợp cường giáp nhưng TR-Ab âm tính (<1,75IU/L), xạ hình tuyến giáp tuyến giáp giúp phân biệt cường giáp do bệnh Graves (tăng bắt giữ Iode phóng xạ, đồng nhất) hay do các nguyên nhân khác (viêm giáp, u độc giáp...) [8], [14].

##### *2.1.1.2. Tiêu chuẩn xác định bệnh nhãn giáp*

Bệnh nhãn giáp được xác định khi có đồng thời tổn thương mắt và rối loạn chức năng tuyến giáp hiện tại hay trong quá khứ:

- Có tổn thương mắt đặc trưng bao gồm: co trợn mí; lồi mắt; song thị hay hạn chế vận nhãn, lé; viêm mô mềm hốc mắt; viêm loét giác mạc, chèn ép thần kinh thị.
- Có hội chứng cường giáp lâm sàng (bảng 1.1, tr 4) hoặc xét nghiệm ( $FT_4 > 2,4\text{ng/dL}$  và  $TSH < 0,4\mu\text{IU/L}$ ) đã được chẩn đoán, điều trị.

Trường hợp bình giáp, bệnh nhãn giáp được xác định khi:

- Có TR-Ab dương tính ( $>1,75\text{IU/L}$ )
- Có phì đại bụng cơ qua CTscan hoặc MRI cộng với các dấu hiệu: co trợn mí, lồi mắt, song thị, hạn chế vận nhãn, theo Frueh [51]. Các bệnh lý hốc mắt như u hay viêm tự miễn... có thể gây các triệu chứng lồi mắt, song thị, liệt vận nhãn được loại trừ qua hỏi bệnh, khám lâm sàng, xét nghiệm và CT, MRI hốc mắt.

#### 2.1.1.3. Tiêu chuẩn xác định giai đoạn tiến triển

Dựa vào thang đo độ viêm lâm sàng (CAS) bệnh nhãn giáp của Mourits [94], được EUGOGO đồng thuận [19] như bảng 1.3 (trang 16). Theo đó, mỗi dấu chứng hiện diện là 1 điểm, tổng cộng 7 điểm, nếu  $CSA \geq 3$  là bệnh nhãn giáp ở giai đoạn tiến triển.

#### 2.1.1.4. Tiêu chuẩn xác định độ nặng của bệnh

Theo EUGOGO [19]: Dựa vào độ nặng, nhẹ của: lồi mắt, co trợn mí, viêm mô mềm, hạn chế vận nhãn, song thị, tổn thương giác mạc, tổn thương thần kinh thị, thị lực, chia TED làm 3 mức: nhẹ, trung bình – nặng, và đe dọa mất thị lực, (bảng 1.4, trang 18).

#### 2.1.1.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán DON

Chẩn đoán DON được nghi ngờ nếu có các dấu chứng ở bảng 1.5 (trang 19). Theo đó, thể DON được xác định khi bệnh nhãn giáp có biểu hiện rối loạn chức năng thị giác (thị lực, sắc giác và thị trường), và rối loạn chức năng thị giác này là do thần kinh thị (biểu hiện qua phù gai, teo gai, hoặc có dấu

khiểm khuyết đồng tử hướng tâm), và tổn thương thần kinh thị do phì đại cơ chèn ép ở đỉnh hốc mắt phải được thấy bằng CTscan hoặc MRI.

### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

Loại trừ các bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, và bệnh nhân có một trong các vấn đề sau:

- Tuổi < 20 hoặc > 65.
- Đã xạ trị hốc mắt trong vòng 3 tháng trước đó.
- Có thai hoặc chuẩn bị có thai
- Đái tháo đường không kiểm soát được (HbA1c > 7%).
- Tăng huyết áp không kiểm soát được (huyết áp tâm thu  $\geq$  140mmHg và hoặc huyết áp tâm trương  $\geq$  90mmHg
- Bệnh tim mạch nặng.
- Loét dạ dày tá tràng tiến triển.
- Có bất thường chức năng gan, thận tại thời điểm chọn bệnh [ALT > 40U/L; Creatine > 120mM/L; Anti-HCV, HBsAg dương tính
- Bạch cầu < 4.000; Tiểu cầu < 150.000; Hb < 10g/dl.
- Lao đã được chẩn đoán và đang điều trị.
- HIV/AIDS.
- Loãng xương.

## **2.2. Phương pháp nghiên cứu**

### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Thử nghiệm lâm sàng, có nhóm chứng, so sánh kết quả điều trị bệnh nhân giáp tiến triển trung bình – nặng và DON bằng hai phương pháp:

- Nhóm MP: Methylprednisolone tĩnh mạch xung đơn thuần



- Nhóm MP + Aza: Methylprednisolone tĩnh mạch xung kết hợp uống Azathioprine.

### 2.2.2. Cỡ mẫu & phương pháp chọn mẫu

#### 2.2.2.1. Cỡ mẫu

Tỉ lệ cải thiện viêm mô mềm, theo 1 nghiên cứu năm 2008 của van Geest RJ với phác đồ 500mg Methylprednisolone x 3 ngày x 4 lần, mỗi lần cách nhau 1 tháng, là 50% [123]. Chúng tôi thực hiện 1 nghiên cứu pilot gồm 7 ca điều trị bằng Methylprednisolone đơn thuần (nhóm MP) và 7 ca điều trị bằng Methylprednisolone kết hợp Azathioprine uống (nhóm MP+Aza). Sau 4 tháng, nhóm MP có 3/7 (42,8%) và nhóm MP+Aza có 6/7 ca (85,7%) đạt trạng thái không tiến triển. Từ đó, giả định rằng điều trị kết hợp sẽ làm tăng tỉ lệ không tiến triển ở cuối liệu trình lên khoảng 42% so với Glucocorticoid đơn liệu pháp. Cỡ mẫu của nghiên cứu được ước tính với năng lực  $(1 - \beta)$  80%, phát hiện mức độ khác biệt vượt trội 42% như trên, sai lầm loại I,  $\alpha = 0,05$ , lực nghiên cứu  $(1 - \beta) = 0,8$ . Cỡ mẫu cho mỗi nhóm được ước tính theo công thức sau:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Với:

$$\alpha = 0,05, z(1-\alpha/2) = 1,96$$

$$(1 - \beta) = 0,8, z(1-\beta) = 0,842$$

$$P_1 = 0,43; p_2 = 0,85; \bar{P} = (p_1 + p_2)/2 = 0.645$$

Thế số vào, tính được  $n = 19,4$ . Như vậy mỗi nhóm cần 20 ca. Để bù trừ cho số lượng mất theo dõi trong suốt quá trình nghiên cứu (15 - 30%), chúng

tôi chọn cỡ mẫu chung cho 2 nhóm là 52 ca, mỗi nhóm sau khi chia ngẫu nhiên là 26 ca.

#### 2.2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn ngẫu nhiên đơn như sau:

- Đánh số thứ tự 52 phong bì theo thứ tự thời gian được tuyển chọn.
- Dùng máy tính với phần mềm “Randomization Allocation Software” để phân ngẫu nhiên 52 bệnh nhân làm 2 nhóm. Ví dụ:
  - + Nhóm MP: 1, 2, 3, 6, 7, 8, 9...42, 43, 45, 48, 51
  - + Nhóm MP +Aza: 4, 5, 11, 16, 17... 47, 49, 50, 52
- Bệnh nhân sẽ được chia vào nhóm phù hợp với số thứ tự

#### 2.2.3. Quy trình điều trị

##### 2.2.3.1. Tầm soát trước điều trị

Trước khi điều trị, tất cả các bệnh nhân được đưa về bình giáp bởi các bác sĩ nội tiết. Bệnh nhân cũng được các bác sĩ nội khoa đánh giá các vấn đề sau: Huyết áp, công thức máu, đường huyết đói, chức năng gan (ALT, AST, Bilirubin), Anti-HCV, HBsAg, chức năng thận (BUN, Creatine) điện tim, siêu âm tim, điện giải đồ, loét dạ dày và các vấn đề khác như đã liệt kê ở phần tiêu chí loại trừ.

##### 2.2.3.2. Điều trị chính

Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm điều trị như sau:

- *Nhóm MP*: Điều trị với Methylprednisolone 500mg (giai đoạn với 100ml glucose 5%) truyền tĩnh mạch chậm trong 90 phút, trong 3 ngày liên tiếp (gọi là 1 chu kỳ). Liệu trình điều trị gồm 4 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 1 tháng. Tổng liều điều trị là 6g.

- *Nhóm MP + Aza*: Điều trị kết hợp: liều lượng và đường dùng Methylprednisolone như nhóm MP, nhưng đồng thời phối hợp Azathioprine uống 2mg/kg/ngày trong 6 tháng. Liều lượng của Azathioprine được điều chỉnh tùy theo sự dung nạp của bệnh nhân và qua khám, theo dõi công thức máu, chức năng gan, thận theo sơ đồ 2.1.
- + Đối với những bệnh nhân có biểu hiện chèn ép thần kinh thị, sau vòng Methylprednisolone đầu tiên, tiếp tục dùng Prednisolone uống liều 40mg/ngày giảm dần 10mg mỗi 2 tuần. Lặp lại vòng thứ 2 nếu viêm hoặc thị lực không cải thiện sau 1 tuần. Nếu thị lực không cải thiện sau 2 tuần, chuyển phẫu thuật giảm áp.
- + Đối với những bệnh nhân khi kết thúc 4 vòng MP mà vẫn còn tiến triển, tiếp tục dùng thêm prednisolone uống. Liều khởi đầu 40mg/ngày, giảm dần 5- 10mg mỗi 2 tuần.

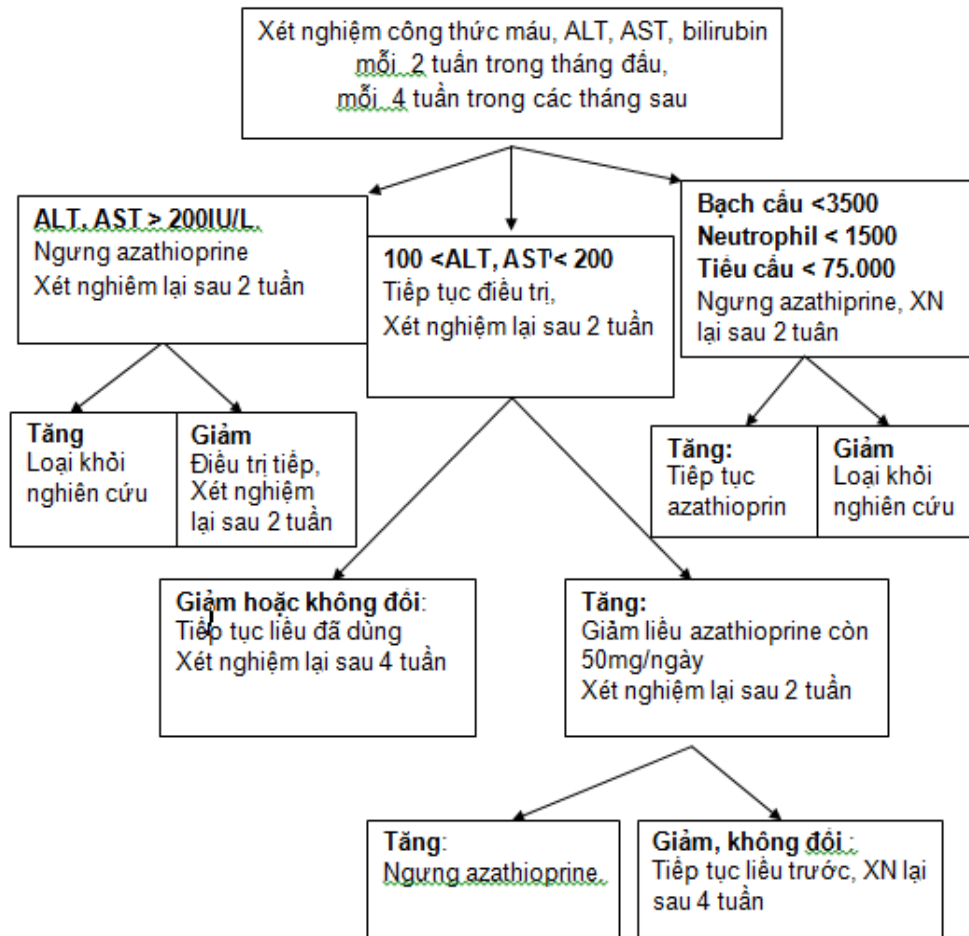
#### 2.2.3.3. Duy trì bình giáp và các điều trị phụ:

Trong quá trình nghiên cứu nêu:

- TSH, fT4, fT3 bình thường, không đổi chế độ điều trị, theo dõi mỗi 3 tháng TSH, fT4
  - TSH thấp, fT4, fT3 tăng:
    - + Nếu chưa điều trị, dùng carbimazole liều 40mg/ngày
    - + Nếu đang dùng thyroxine, giảm xuống còn 25 – 50µg/ngày.
 Theo dõi TSH, fT4 mỗi 6 tuần
  - Trường hợp TSH > 4µIU/mL hoặc fT4 thấp, bắt đầu hoặc tăng liều thyroxine 50µg/ngày. Theo dõi TSH, fT4 mỗi 6 tuần
- Ngoài ra: Ngưng thuốc lá; Nước mắt nhân tạo Calcium 1000mg/ngày + vitamin D 800 UI/ngày, Omeprazole 20mg/ngày trong mỗi lần sử dụng Methylprednisolone tĩnh mạch.

#### 2.2.3.4. Điều chỉnh liều lượng và tiêu chí ngưng điều trị

- Điều chỉnh liều lượng
  - + Dựa vào sơ đồ 2.1 [108], và tác dụng phụ xảy ra ở mức độ 2 theo tiêu chí thuật ngữ chung cho tác dụng phụ (CTCAE) [37]. .
- Tiêu chí ngưng điều trị bao gồm:
  - + Các trường hợp ngưng theo sơ đồ 2.1
  - + Tác dụng phụ xảy ra ở mức độ 3, 4 theo CTCAE
  - + Bệnh nặng hơn sau 3 tháng điều trị
  - + Bệnh nhân không đồng ý điều trị tiếp



Sơ đồ 2. 1: Sơ đồ quyết định dùng Azathioprine dựa theo công thức máu, chức năng gan dùng trong nghiên cứu. “Nguồn: Rajendram, 2008” [108].

### 2.2.4. Các biến số nghiên cứu: Định nghĩa, thời điểm và cách thu thập

Có 3 nhóm biến số chính: (1) tính hiệu quả, (2) tính an toàn, (3) yếu tố nguy cơ liên quan đến kiểm soát viêm (bảng 2.1).

Bảng 2.1: Các biến số nghiên cứu và thời điểm đánh giá

Nhóm biến số	Tên biến số	Thời điểm thu thập								
		Ngày 0	Tuần 1	Tuần 2	Tuần 4	Tuần 8	Tuần 12	Tuần 16	Tuần 24	Tuần 48
<b>Biến số về tính hiệu quả</b>	Độ viêm lâm sàng	x			x	x	x	x	x	x
	Khoảng cách bờ mi	x			x	x	x	x	x	x
	Lòi mắt	x			x	x	x	x	x	x
	Vận nhãn	x			x	x	x	x	x	x
	Song thị	x			x	x	x	x	x	x
	Thị lực	x		x	x	x	x	x	x	x
	DON			x						
<b>Biến số về tính an toàn</b>	CTM	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	ALT, AST,	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	HBsAg, Anti-HCV	x								
	Creatine	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	Đường huyết	x	x	x	x	x	x	x	x	x
	TDP khác	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Biến số yếu tố nguy cơ</b>	Tuổi, giới, hút thuốc	x								
	TRAb	x			x		x		x	x
<b>ft4, TSH</b>		x			x		x		x	x

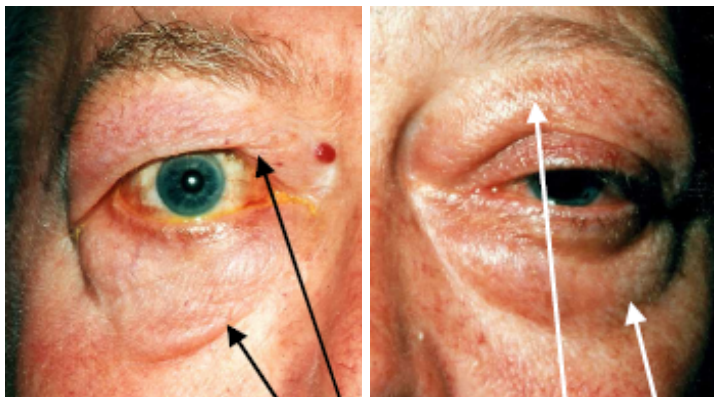
#### 2.2.4.1. Các biến số về tính hiệu quả (trên tổn thương mắt)

Các biến số về tính hiệu quả tổn thương mắt được 1 được phân thành 2 nhóm: hiệu quả trên “**độ viêm**” và hiệu quả trên “**độ nặng**” theo qui trình của EUGOGO [135] và được đánh giá bởi bác sĩ Mắt. Những trường hợp tổn thương 2 mắt, các phép tính thống kê chỉ sử dụng đối với mắt nặng hơn. Cụ thể như sau:

##### + **Độ viêm lâm sàng (CAS)**

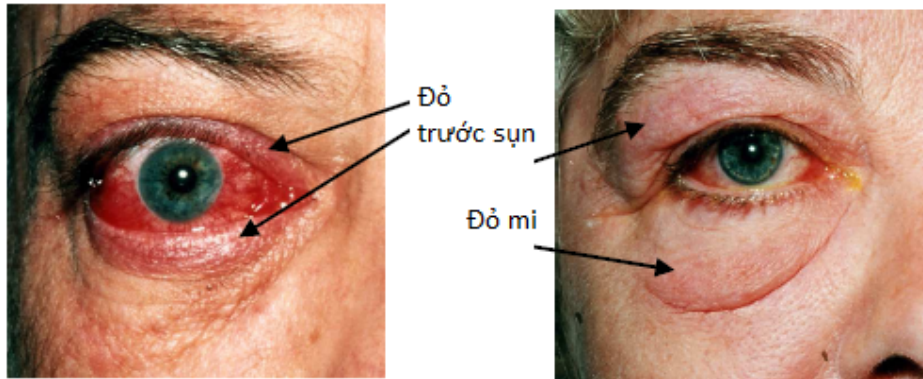
Độ viêm lâm sàng được đánh giá theo thang điểm 7 của Mourits. Theo đó các dấu hiệu: Đau sau nhãn cầu, đau khi liếc, phù mi, đỏ mi, phù kết mạc, đỏ kết mạc, đỏ cục lệ được khám. Mỗi dấu, nếu có, cho 1 điểm. Nếu bệnh nhân có  $\geq 3$  điểm thì coi là ở giai đoạn tiến triển (bảng 1.2).

- *Đau* tự nhiên sau nhãn cầu hoặc đau hốc mắt khi liếc: Được coi là có nếu kéo dài hơn một vài giây và thường xuyên (có/không).
- *Phù mi* (hình 2.1): Được coi là có khi thấy có dịch dưới da mi (mũi tên đen) hoặc dày da mi (mũi tên trắng). Khi bệnh nhân nhìn xuống 45 độ, nếp gấp da giữa mi trên tạo thành 1 góc. Biến nhị giá.



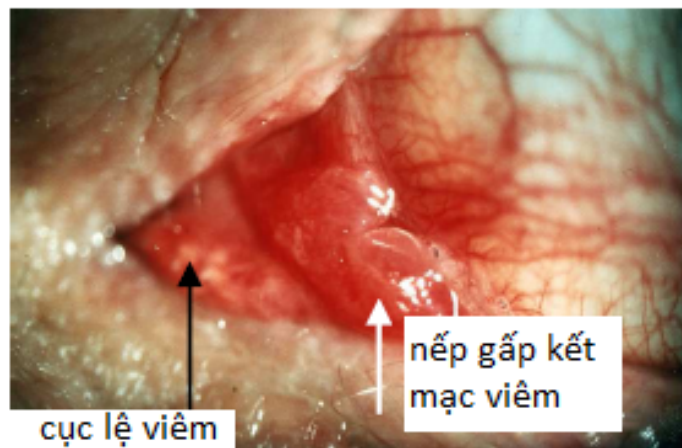
Hình 2.1: Hình ảnh phù mi. “Nguồn Salvi M, 2012” [112].

- *Đỏ mi* được đối chiếu với hình 2.2, có phân biệt với đỏ trước sụn do viêm bờ mi và đỏ toàn mắt. Biến nhị giá (có / không)



Hình 2.2: hình ảnh đở mi. “Nguồn: Salvi M, 2012” [112]

- *Đỏ kết mạc*: có / không.
- *Phù kết mạc*: có / không.
  - o Kỹ thuật khám: dùng đèn khe, chiếu nghiêng 60 độ giữa rìa và góc mắt ngoài. Phù kết mạc gọi là có khi kết mạc tách ra khỏi củng mạc tới hoặc vượt quá đường xám (đánh giá độ dày) và chiều rộng của sự tách kết mạc khỏi củng mạc  $\geq 1/3$  chiều rộng khe mi.
- *Viêm cục lệ và nếp gấp kết mạc góc trong*: (có / không). Bình thường cục lệ là một điểm màu vàng nhạt, nằm trong nếp gấp kết mạc. Gọi là viêm nếu cục lệ hoặc nếp gấp kết mạc đỏ như hình 2.3.



Hình 2.3: Dấu hiệu viêm cục lệ và nếp gấp kết mạc.

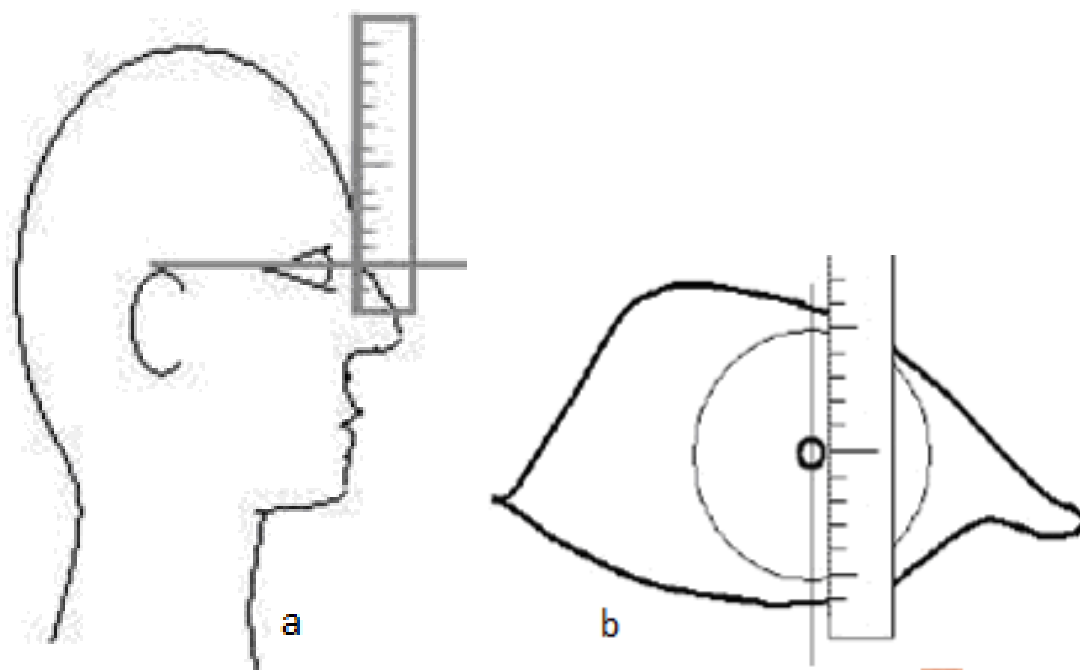
“Nguồn: Salvi M, 2012” [112]

### + **Độ nặng**

Nhóm biến số về độ nặng bao gồm các biến sau: độ rộng khe mi, độ lồi mắt, vận nhãn, song thị, thị lực, DON. Phương pháp đo lường như sau:

- *Độ rộng khe mi*: tính bằng mm

Kỹ thuật đo: bảo bệnh nhân nhìn thẳng vào mục tiêu xa, sao cho đường thẳng đi qua góc mắt ngoài và bờ trên của tai song song mặt đất (hình 2.5a). Chiều rộng khe mi là khoảng cách của 2 bờ mi qua trung tâm đồng tử (hình 2.5b).



Hình 2.4: Kỹ thuật đo độ rộng khe mi (a): tư thế đo đúng. (b) Cách ghi: mí trên +1, mí dưới +1, độ rộng khe mi 12mm. “Nguồn Salvi M, 2012” [112].

Co trợn mí trên (hình 2.6): được coi là có nếu bờ mi trên ngang hoặc quá khỏi rìa giác mạc. Co trợn mí được dùng để chẩn đoán TED, về định lượng, co trợn mí được tính qua độ rộng khe mi.

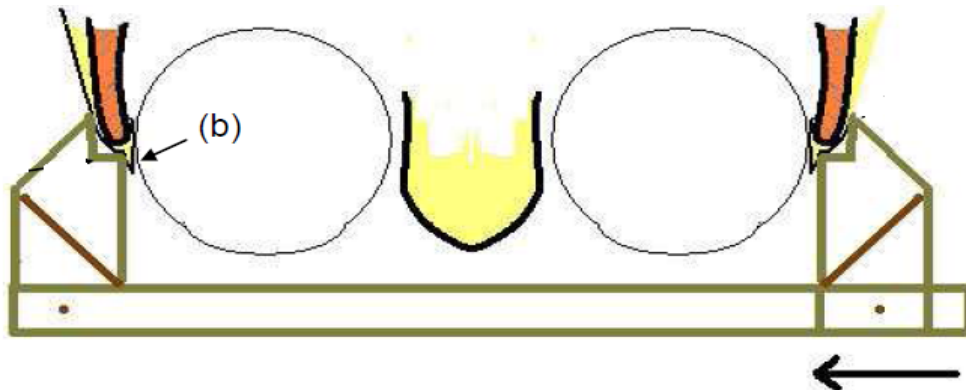




Hình 2.5: Co trợn mí trên và dưới. “Nguồn: Dolman, 2012” [41].

- *Lòi mắt*: tính bằng mm dùng thước Hertel.

Kỹ thuật: cho bệnh nhân ngồi ở tư thế sao cho mắt người bệnh ngang mức mắt người đo. Đặt chân của thước Hertel vào bờ ngoài hốc mắt phải, ngang mức khoé mắt ngoài. Điều chỉnh chiều rộng của thước phía trái cho vừa với 2 bờ xương hốc mắt ngoài (hình 2.7). Giữ thước song song với mặt đất. Nhắc bệnh nhân mở rộng 2 mắt, định thị vào mắt người đo. Để đo độ lòi mắt phải, người đo nhìn mắt trái, điều chỉnh đầu qua lại cho đến khi xác định được vị trí đo là 2 gạch đỏ trên gương của thước chồng lên nhau. Đối chiếu vị trí của đỉnh giác mạc trên thước. Ghi số đo, ví dụ MP 19mm, MT 21mm, khoảng cách 2 mắt 110mm. Làm tương tự với mắt trái.



Hình 2.6: Đo độ lòi bằng thước Hertel. “Nguồn: Salvi M, 2012” [112]

Theo Ngô Như Hòa, độ lồi mắt trung bình của người Việt Nam bình thường là  $12 \pm 1,75$  [4]. Chúng tôi chọn giá trị  $\geq 15\text{mm}$ , hoặc độ lồi 2 mắt cách nhau trên 2mm gọi là lồi mắt.

- *Hạn chế vận nhãn:*

Lượng giá độ hạn chế vận nhãn theo kỹ thuật phản chiếu ánh sáng (Light Reflex) [41]. Theo đó, vận nhãn có thể được chia từ  $0^\circ - 45^\circ$  theo bốn hướng bằng cách sử dụng nguyên tắc Hirschberg. Bệnh nhân được đo từng mắt, yêu cầu nhìn hết sức theo 4 hướng: lên, xuống, trái và phải trong khi người đo quan sát ánh phản chiếu của đèn trên giác mạc bệnh nhân (hình 2.8). Nếu ánh phản xạ chỉ chạm cạnh của đồng tử, mắt liếc được  $15^\circ$  (hạn chế độ 3), giữa đồng tử và rìa,  $30^\circ$  (độ 2) và ở rìa,  $45^\circ$  (độ 1), quá rìa: vận nhãn bình thường (độ 0). Tính tổng số độ vận nhãn theo 4 hướng. Vận nhãn 1 mắt bình thường theo 4 hướng là  $45^\circ \times 4 = 180^\circ$ . Thí dụ một mắt bị hạn chế vận nhãn 3 hướng trên dưới và ngoài độ 2 thì vận nhãn của tổng cộng theo 4 hướng của mắt đó là  $(30^\circ \times 3) + 45^\circ = 135^\circ$



Hình 2.7: Kỹ thuật phản chiếu ánh sáng (Light Reflex) lượng giá vận nhãn. Bệnh nhân này nhìn lên được  $45^\circ$ , nếu phản chiếu ánh sáng ở bờ đồng tử (mô phỏng chấm trắng) thì bệnh nhân chỉ nhìn lên được  $15^\circ$ , nếu ở giữa bờ đồng tử và rìa giác mạc thì ghi  $30^\circ$ . “Nguồn: Dolman, 2012” [41], [42].

- *Song thị:*

Song thị được đánh giá theo độ song thị chủ quan của Gorman (Gorman score) gồm: không song thị (0); song thị từng lúc (1); song thị theo hướng (2); song thị liên tục (3) [135].

- *Tổn thương giác mạc: (có/không)*

Bệnh nhân nghi ngờ có tổn thương giác mạc được đánh giá qua sinh hiển vi, có nhuộm fluorescein 2%. Có 2 mức độ:

Không: nếu giác mạc không bắt màu fluorescein

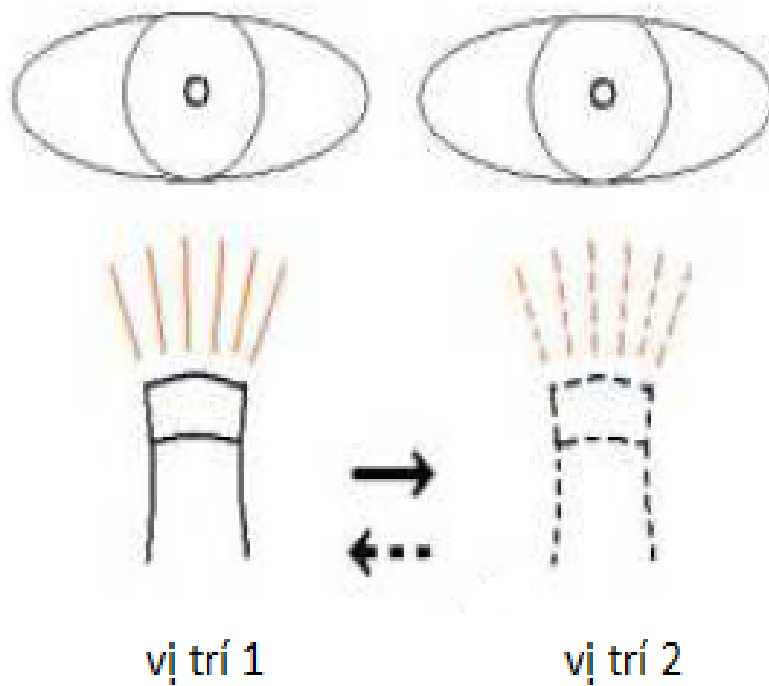
Có nếu tổn thương theo A, B, và C:

- \* A: nếu có tổn thương dạng chấm
- \* B: nếu tổn thương từng vùng nhiều hơn dạng chấm
- \* C: nếu giác mạc mờ đục, hoại tử, thủng (loại trừ)

- *Bệnh thị thần kinh do rối loạn chức năng tuyến giáp (DON)*

- \* *Thị lực:* dùng bảng thị lực Snellen và thị lực thập phân
- \* *Nhãn áp:* đo bằng nhãn áp kế Schiötz, tính bằng mmHg. Giá trị  $\geq 24$ mmHg được coi là tăng nhãn áp
- \* *Dấu khiếm khuyết đồng tử hướng tâm:* (có / không).

Kỹ thuật khám (hình 2.8): Bệnh nhân định thị vào mục tiêu trước, tầm xa. Giữ nguồn sáng 3 giây ở vị trí 1, đánh giá độ co và thời gian co của đồng tử. Chuyển nguồn sáng sang vị trí 2, giữ 3 giây, đánh giá độ co và thời gian co của đồng tử. So sánh 2 bên. Chuyển nguồn sáng sang vị trí 1, giữ 3 giây, đánh giá độ co và thời gian co của đồng tử. So sánh với mắt kia. Lặp lại như vậy cho đến khi chắc chắn rằng có một bên độ co ít hơn và thời gian co ngắn hơn bên kia (RAPD +), hoặc phản xạ 2 bên bằng nhau (RAPD -). Nếu chỉ có 1 đồng tử phản ứng với ánh sáng thì so sánh đáp ứng co của phản xạ ánh sáng trực tiếp và phản xạ đồng cảm của mắt đó. Nếu phản xạ trực tiếp mắt, phản xạ đồng cảm còn thì RAPD +.



Hình 2.8: Kỹ thuật khám tìm dấu khiếm khuyết đồng tử hướng tâm (RAPD).

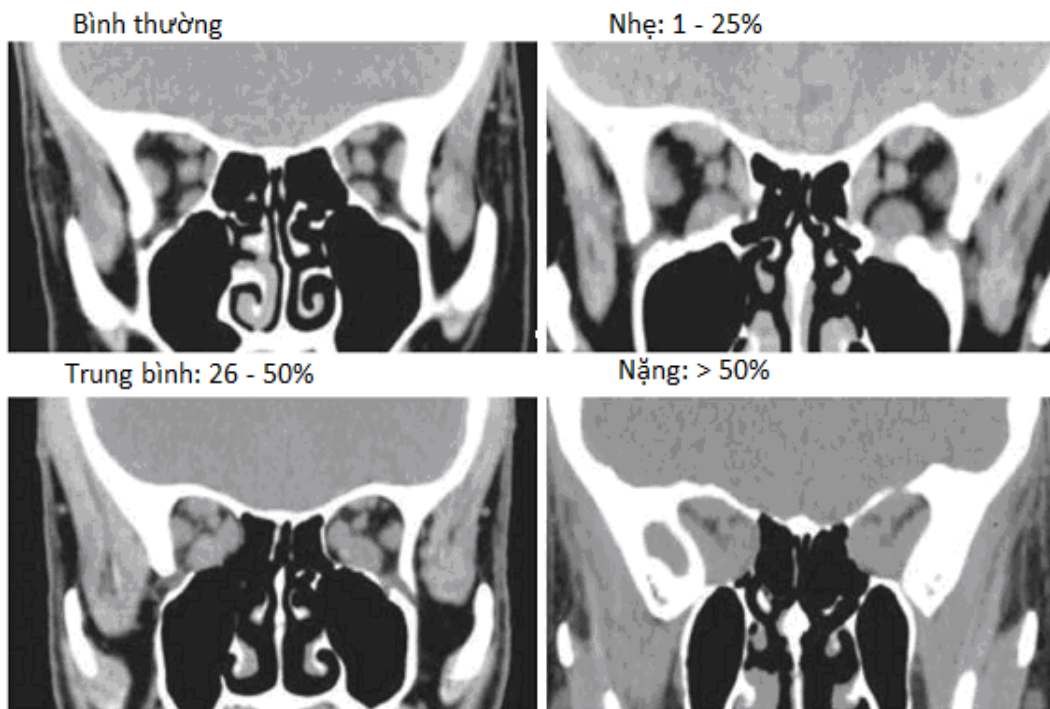
Nguồn: “Salvi M, 2012” [112].

\* Phù gai thị và teo gai thị: (có / không)

Hai dấu này được đánh giá qua soi đáy mắt với đèn soi trực tiếp và gián tiếp. Một số trường hợp nghi ngờ, chụp hình đáy mắt và theo dõi qua thời gian.

\* Hình ảnh hẹp đỉnh hóc mắt trên CTscan/MRI.

Hình ảnh chặt hẹp đỉnh hóc mắt trên CTscan được đánh giá theo phương pháp Nugent [99]. Theo phương pháp này, độ chặt hẹp của đỉnh hóc mắt được ước lượng bằng sự lu mờ mỡ hóc mắt quanh thần kinh thị trên film, lát cắt qua đỉnh hóc mắt tư thế coronal. Bình thường: độ 0, nhẹ (độ 1): mờ từ 1 – 25%, trung bình (độ 2): 26 – 50%, nặng (độ 3): trên 50% (hình 2.9).

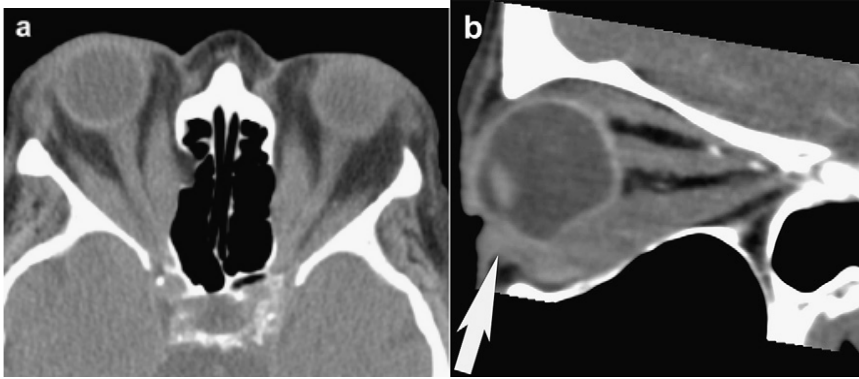


Hình 2.9: Đánh giá độ hẹp đỉnh hốc mắt theo Nugent. “Nguồn: Nugent, 1990 [99], Weis, 2011” [128].

Hẹp đỉnh hốc mắt được coi là có nếu hình ảnh CTscan từ mức trung bình đến nặng. Chưa có một đồng thuận nào về cách đánh giá sự chật hẹp ở đỉnh hốc mắt trong bệnh nhãn giáp chèn ép thần kinh thị. Lý do chúng tôi chọn phương pháp này vì nó đơn giản, có độ nhạy cao (79,2 – 87,5%), và cho đến nay, được nhiều người sử dụng [54], [99], [128], [95].

\* Hình ảnh phì đại bụng cơ trên CT/MRI (hình 2.10)

Hình ảnh phì đại bụng cơ dùng để chẩn đoán phân biệt trong những ca khó như bệnh nhãn giáp bình giáp, bệnh nhãn giáp 1 mắt, viêm hốc mắt vô căn thể cơ (hình 2.10b: phì đại cả bụng cơ và gân cơ).



Hình 2.10: (a) phì đại bụng cơ trong bệnh nhãn giáp và (b) phì đại bụng và gân cơ trong viêm cơ. “Nguồn: Muller - Forrell, 2012” [95].

#### 2.2.4.2. Các biến số về tính an toàn (tác dụng phụ của thuốc)

Các biến số về tác dụng phụ (TDP) của thuốc bao gồm:

- Tăng men gan (ALT, AST), tăng huyết áp, tăng cân, đặc điểm Cushing, tăng đường huyết, viêm loét dạ dày tá tràng, mất ngủ, đánh trống ngực, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, tăng creatinin, buồn nôn, nôn, rụng tóc... Đây là những TDP thường gặp của Methylprednisolone tĩnh mạch và Azathioprine từ các nghiên cứu trước). Ghi nhận những tác dụng phụ mới xuất hiện nếu có. Những biến số này được đánh giá bởi các bác sĩ nội khoa và bác sĩ chuyên khoa có liên quan.
- Tất cả các tác dụng phụ được chia thành 5 mức độ theo tiêu chí thuật ngữ chung cho tác dụng phụ (CTCAE) [37]:
  - + Độ 1: nhẹ
  - + Độ 2: trung bình
  - + Độ 3: nặng
  - + Độ 4: đe dọa tính mạng
  - + Độ 5: tử vong liên quan đến thuốc

Các biến số TDP cụ thể như sau:

- Phân độ TDP về máu và sinh hoá theo CTCAE (bảng 2.2) [37]

Bảng 2.2: Phân độ TDP về công thức máu và sinh hoá máu. “Nguồn CTC, 2003”[37].

Tác dụng phụ	Phân độ				
	1	2	3	4	5
Bạch cầu (toàn bộ)	<4000 - 3000/mm <sup>3</sup>	< 3000 – 2000/ mm <sup>3</sup>	< 2000 – 1000/mm <sup>3</sup>	< 1000/mm <sup>3</sup>	Từ vong
Neutrophils	<1500/mm <sup>3</sup>	< 1500 - 1000/mm <sup>3</sup>	< 1000 – 5000/mm <sup>3</sup>	< 500 /mm <sup>3</sup>	Từ vong
Tiểu cầu	<75000/mm <sup>3</sup>	75.000 – 50.000/mm <sup>3</sup>	50.000 – 25.000/mm <sup>3</sup>	25000/ mm <sup>3</sup>	Từ vong
Hemoglobin	10g/dl	<10 – 8 g/dl	<8 – 6,5g/dl	<6,5 g/dl	Từ vong
ALT	> 40 – 100 U/L	> 100 – 200 U/L	> 200 – 800 U/L	> 800 U/L	Từ vong
AST	> 92,5 U/L	92,5 – 185 U/L	> 185 – 740 U/L	> 740 U/L	Từ vong
Creatinine	>120 – 180 mM/L	> 180 – 360 mM/L	> 360 – 720 mM/L	720 mM/L	Từ vong
Tăng đường huyết (đói)	> 120 – 160 mg/dL	> 160 – 250 mg/dL	> 250 – 500 mg/dL	> 500 mg/dL	Từ vong

– Phân độ các TDP có thể gặp khác theo CTCAE [37]

- + Tăng huyết áp: (1) Nhẹ: HA tâm trương > 20mmHg hoặc HA > 100/150, thoáng qua (< 24 giờ), không cần điều trị; (2) Trung bình: HA tâm trương > 20mmHg hoặc HA > 100/150 liên tục > 24 giờ. Cần phải dùng 1 loại thuốc; (3) Nặng: HA tâm trương > 20mmHg hoặc HA > 100/150 liên tục > 24 giờ. Cần phải dùng nhiều hơn 1

loại thuốc, hoặc điều trị tích cực hơn độ 2; (4) Đe dọa tính mạng: cơn tăng HA ác tính; (5) Tử vong.

- + Viêm loét dạ dày tá tràng: (1) Nhẹ: không triệu chứng, chẩn đoán dựa trên X quang/nội soi; (2) Trung bình: có triệu chứng, thay đổi chức năng tiêu hoá (thay đổi cách ăn uống, cần bổ sung dinh dưỡng bằng đường miệng), nhu cầu dinh dưỡng tĩnh mạch < 24 giờ; (3) Nặng: có triệu chứng và thay đổi chức năng tiêu hoá nặng, phải dinh dưỡng bằng đường tĩnh mạch hoặc qua ống  $\geq 24$ h; (4) Đe dọa tính mạng, (5) Tử vong.
- + Đặc điểm Cushing (Cushingoid features): được coi là có (độ 2) nếu có những đặc điểm: mặt mập tròn như mặt trăng, da ửng đỏ; tăng cân; tụ mỡ vùng bụng làm tăng vòng eo; da mỏng, có vết nứt, dễ bầm khi va chạm nhẹ...
- + Tăng cân (> 3kg)
- + Mất ngủ: có/không
- + Đánh trống ngực: có/không
- + Rụng tóc:(1) Nhẹ: rụng làm thưa tóc hoặc từng mảng nhỏ; (2) Trung bình: rụng hoàn toàn
- + Buồn nôn: (1) Nhẹ: chán ăn, nhưng chưa thay đổi thói quen ăn uống; (2) Trung bình: phải dùng thuốc giảm triệu chứng nhưng chưa sụt cân, chưa mất nước và chưa suy dinh dưỡng; (3) Nặng: nặng hơn độ 2, cần phải nuôi dưỡng đường tĩnh mạch, đường ống > 24 giờ.
- + Nôn: (1) Nhẹ: 1 lần/ 24 giờ; (2) Trung bình: 2 – 5lần/ 24 giờ; (3) Nặng: > 5 lần/ 24 giờ

#### **2.2.4.3. *Biến số về yếu tố nguy cơ liên quan đến kiểm soát viêm***

- + Tuổi (năm); Giới (nam/nữ); Hút thuốc lá (có/không); Thời gian phát hiện bệnh nhân giáp (tháng)



- + TR-Ab được đo bằng kỹ thuật định lượng tự động, thể hệ 3, theo nguyên lý ức chế gắn kết TSH (3<sup>rd</sup>TBII). Giá trị TR-Ab > 1,75 IU/l được xem là dương tính [64].
- + Độ viêm lâm sàng (CAS); Độ lồi mắt; Song thị đã mô tả ở trang 43, 46 và 48.
- ❖ Các biến số khác:
  - + Chức năng tuyến giáp: FT3, FT4, TSH được đo bằng máy miễn dịch tự động Elecsys 2010 and cobas e 411 analyzer (Roche Diagnostics – Nhật Bản) dựa trên nguyên lý phát quang điện hóa học (Electrochemiluminescence Based Assays) tại Trung tâm Y Khoa MEDIC, Tp HCM. Bệnh được coi bình giáp nếu TSH từ 0,4 – 4 $\mu$ IU/L và FT4 từ 0,8 – 2,4ng/dL; cường giáp nếu TSH < 0,4 và FT4 > 2,4ng/dL; nhược giáp nếu TSH > 4 $\mu$ IU/L và FT4 < 0,8ng/dL [8].
  - + Ctscan/MRI được dùng trong quá trình chẩn đoán, không đưa vào phân tích như là biến kết cục.

### 2.2.5. Đánh giá kết cục (outcomes)

Các biến số về tính hiệu quả được đánh giá bởi bác sĩ Mắt. Các biến số về tính an toàn được đánh giá bởi các bác sĩ Nội tiết, Nội khoa. Các bác sĩ đánh giá này độc lập với nghiên cứu.

#### 2.2.5.1. Đánh giá tính hiệu quả

- + *Hiệu quả trên độ viêm*: Đánh giá qua so sánh:
  - \* Tỷ lệ kiểm soát viêm trung bình trong 12 tháng: là tỷ lệ bệnh nhân được đưa về giai đoạn ổn định (CAS < 3) sau điều trị. Tỷ lệ kiểm soát viêm = 1 – tỷ lệ viêm còn lại sau điều trị.
  - \* Thời gian kiểm soát viêm trung bình: là thời gian điều trị trung bình để đưa bệnh từ giai đoạn viêm trở về giai đoạn ổn định.

\* Điểm CAS trung bình sau 3, 6 và 12 tháng điều trị.

- + *Hiệu quả trên độ nặng*: Được đánh giá tại các thời điểm 6 tháng, 12 tháng kể từ lúc bắt đầu điều trị. Các biến số về độ nặng bao gồm: độ rộng khe mi, lồi mắt, vận nhãn, song thị, thị lực và tổng điểm mắt (TES: Total Eye Score).

Tiêu chuẩn đạt *cải thiện* độ nặng theo EUGOGO, ( bảng 2.3).

*Bảng 2.3: Tiêu chuẩn cải thiện độ nặng dùng trong các thử nghiệm lâm sàng của EUGOGO. “Nguồn Wiersinga, 2006” [135].*

<b><i>Biến số</i></b>	<b><i>Thay đổi yêu cầu</i></b>
Độ rộng khe mi	$\geq 2$ mm
Lồi mắt	$\geq 2$ mm
Song thị	$\geq 1$ mức độ
Vận nhãn	$\geq 15$ độ ít nhất trong 1 hướng
Thị lực	Cải thiện $\geq 2$ dòng của bảng Snellen

- *Tổng độ nặng mắt* (Total Eye Score: *TES*): Tính theo phân độ NOSPECS cải biên như sau [106], [130]:

Bệnh nhân có tổn thương được ghi điểm tương ứng theo bảng 2.4. Ví dụ 1 bệnh nhân có chèn ép thần kinh thị (thị lực 1/10), CAS = 6, lồi mắt 24mm, song thị từng lúc, trợn mí. Cách tính điểm là, TES = 12 + 4 + 9 + 4 + 1 = 30. Trong nghiên cứu này, biến đổi trên 5 điểm được coi là có cải thiện.

#### **2.2.5.2. *Đánh giá tính an toàn***

Đánh giá tính an toàn dựa trên so sánh tần số và mức độ tác dụng phụ (TDP) xuất hiện của 2 phác đồ trong suốt quá trình điều trị. Bệnh nhân có nhiều mức độ thì sẽ tính mức độ nặng nhất. Cụ thể như sau:

- (1) Tổng số người TDP
- (2) Tổng số lượt TDP

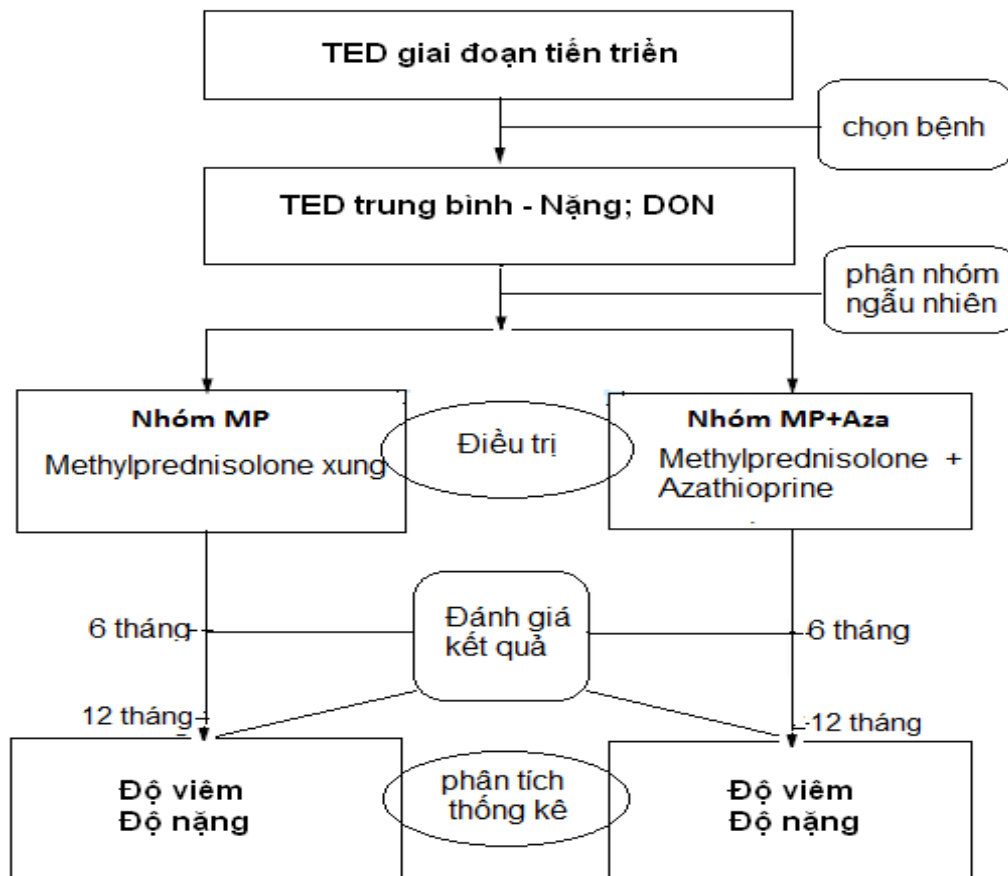
- (3) Tần số TDP nặng (độ 3) và đe dọa tính mạng (độ 4)  
 (4) Các trường hợp ngưng điều trị vì TDP  
 (5) Tần số, tỉ lệ các TDP thường gặp

Bảng 2.4: Tổng điểm mắt theo NOSPECS. “Nguồn Werner, 1969” [130].

Phân độ	Ký hiệu		Điểm
0	<b>N: No signs</b>		+ 0
1	<b>O: Only signs</b>		+ 1
2	<b>S: Soft tissue</b>	Viêm mô mềm	
	- 0		+ 0
	- Nhẹ (CAS: 3 – 4)		+ 2
	- Tr.Bình (CAS: 5 – 6)		+ 4
	- Nặng: (CAS $\geq 7$ )		+ 6
3	<b>P: Proptosis*</b>	Lồi mắt	
	- 0 ( $\leq 15\text{mm}$ )		+ 0
	- Nhẹ (16 – 17mm)		+ 3
	- Tr. Bình (18 – 20)		+ 6
	- Nặng ( $\geq 21\text{mm}$ )		+ 9
4	<b>E: Extraocular muscle</b>	Có tổn thương cơ vận nhãn	
	- 0		+ 0
	- Song thị từng lúc		+ 4
	- Song thị theo hướng		+ 8
	- Song thị hằng định		+ 12
5	<b>C: Cornea</b>	Tổn thương giác mạc	
	- 0		+ 0
	- Viêm		+ 5
	- Loét		+ 10
	- Mờ, thủng		+ 15
6	<b>S: Sight loss (thập phân)</b>	Mất thị lực do thần kinh thị	
	- $> 0,67$		+ 0
	- 0,66 – 0,33		+ 6
	- 0,32 – 0,1		+ 12
	- $< 0,1$		+ 18

Tiêu chuẩn lồi mắt áp dụng cho người Việt Nam ( $\geq 15\text{mm}$ ) [4].

Toàn bộ qui trình nghiên cứu được tóm tắt theo sơ đồ 2.2



Sơ đồ 2.2: Tóm tắt qui trình nghiên cứu

### 2.2.5. Phương tiện nghiên cứu.

- Bộ nhãn áp kế Shiotz; Bảng đo thị lực Snellen
- Thước đo độ lồi Hertel của Đức sản xuất
- Hình phim chụp hốc mắt bằng Cắt lớp điện toán hoặc Cộng hưởng từ
- Sinh hiển vi khám mắt. Đèn soi đáy mắt
- Máy chụp hình màu đáy mắt
- Máy miễn dịch tự động Elecsys 2010 and cobas e 411 analyzer (Roche Diagnostics – Nhật Bản)
- Thuốc: Solu-Medrol 500mg (Methylprednisolone ) của Hãng Pfizer; Imurel 50mg (Azathioprine) của hãng GlaxoSmithKline

### 2.2.6. Phương pháp thống kê

Hiệu quả điều trị của Methylprednisolone tĩnh mạch đơn thuần và Methylprednisolone tĩnh mạch + Azathioprine được so sánh (qua độ viêm và độ nặng) với chính nó tại các thời điểm trước và sau điều trị. Sự so sánh cũng được thực hiện giữa 2 nhóm theo kiểu Intention-to-treat (phân bố ban đầu) và kiểu Per Protocol (theo qui trình) để xác định liệu pháp nào tốt hơn.

Dùng trung bình, độ lệch chuẩn (trung vị và IQR cho phân phối không chuẩn) để mô tả các biến định lượng, tỉ lệ để mô tả biến định tính. Test chi bình phương, test chính xác Fisher dùng để so sánh 2 tỉ lệ, t test, Man-Whitney test, Wilcoxon test để so sánh các số trung bình. Ước tính Kaplan – Meier được dùng để ước tính tỉ lệ kiểm soát viêm theo thời gian và thời gian đạt ổn định trung bình của 2 nhóm. Log-Rank test được dùng để so sánh 2 đại lượng của 2 nhóm trên. Hồi qui COX được dùng để ước lượng các yếu tố nguy cơ liên quan đến kiểm soát viêm.

Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê. Tất cả các phép tính được thực hiện bằng phần mềm SPSS 16.0.

### 2.2.7. Vấn đề y đức

Đề cương nghiên cứu đã được hội đồng chấm đề cương ĐHYD T.p HCM phê duyệt, và được hội đồng khoa học kỹ thuật Bệnh Viện Mắt T.p HCM cho phép thực hiện. Tất cả các bệnh nhân tham gia đã được giải thích rõ về mục tiêu và đồng ý tham gia nghiên cứu có bảng đồng thuận. Những bệnh nhân không đồng ý sẽ được điều trị theo phác đồ cũ. Tất cả các thông tin liên quan đến bệnh nhân được bảo mật.

## Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Mô tả đặc điểm của 2 nhóm: MP và MP + Aza

Từ tháng 3/1011 đến tháng 4/2014, tại Bệnh viện Mắt T.p HCM, chúng tôi đã tuyển chọn được 52 ca đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu. Năm mươi hai ca được phân bố ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm MP (26 ca) được điều trị bằng Methylprednisolone tĩnh mạch xung đơn thuần và nhóm MP+Aza (26 ca) điều trị bằng Methylprednisolone tĩnh mạch xung + Azathioprine uống.

Trong quá trình điều trị, nhóm MP có 5 ca mất theo dõi (3 ca bỏ điều trị sau 2 chu kỳ, 1 ca loại khỏi nghiên cứu vì viêm loét dạ dày tá tràng sau 2 vòng, 1 ca chuyển thành DON phải chuyển phẫu thuật giải áp hốc mắt). Nhóm MP+Aza có 1 ca ngưng điều trị viêm loét dạ dày tá tràng nặng, 2 ca chuyển phẫu thuật nhưng cả 2 đều không đồng ý, và đề nghị được tiếp tục điều trị nội khoa. Sau 6 tháng kể từ vòng điều trị đầu tiên, nhóm MP còn 21 ca và nhóm MP+Aza còn 25 ca. Kết quả điều trị sẽ được phân tích theo 2 cách: phân bố ban đầu (Intention – to – treat ) và theo qui trình (Per Protocol).

Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của 2 nhóm trước điều trị được mô tả qua bảng 3.1.

Theo đó, 2 nhóm phân bố tương đồng về: tuổi (47,5 so với 45;  $p = 0,51$ ); tỉ lệ hút thuốc lá (31,6% so với 22,2%;  $p = 0,52$ ); TSH (0,5 so với 0,39  $\mu\text{IU/mL}$ ;  $p = 0,28$ ); FT4 (1,19 so với 1,35 ng/dl;  $p = 0,28$ ); nồng độ TR-Ab (7,85 IU/l so với 6,24 IU/l;  $p = 0,94$ ). Ngoài ra, cũng có sự tương đồng về độ tiến triển lâm sàng, độ rộng khe mi, độ lồi mắt, độ hạn chế vận nhãn, song thị cũng như về phân bố DON (20,8% so với 32%;  $p = 0,42$ ) và thị lực.

Bảng 3.1: Mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng của 2 nhóm trước điều trị

<b>Đặc điểm</b>	<b>MP</b>	<b>MP+Aza</b>	<b>P</b>
	<b>n = 26</b>	<b>n = 26</b>	
Tuổi, năm: Tr.b (Đlc)	47,5 (9)	45 (13)	0,51 <sup>c</sup>
Giới nữ: n (%)	13 (50%)	13 (50%)	1,0 <sup>a</sup>
T.gian cường giáp, tháng: Tr.v(IQR)	12 (117)	12 (27)	0,7 <sup>d</sup>
Thời gian TED, tháng: Tr.vị (IQR)	5 (9)	4 (6)	0,7 <sup>d</sup>
Hút thuốc lá: n (%)	13 (50%)	9 (34,6%)	0,26 <sup>a</sup>
TSH $\mu$ IU/mL: Tr.vị (IQR)	0,50 (1,68)	0,39 (1,67)	0,28 <sup>d</sup>
FT <sub>4</sub> , ng/dl: Tr.vị (IQR)	1,19 (0,88)	1,35 (4,1)	0,28 <sup>d</sup>
FT <sub>3</sub> pg/mL: Tr.vị (IQR)	3,20 (1,33)	2,69 (1,86)	0,06 <sup>d</sup>
TR-Ab, IU/L: Tr.vị (IQR)	7,85 (7,0)	6,24 (13,6)	0,94 <sup>d</sup>
CAS, điểm : Tr.vị (IQR)	4 (2)	4 (1,75)	0,67 <sup>d</sup>
Tỉ lệ tiến triển	100%	100%	-
Độ rộng khe mi, mm: Tr.b (Đlc)	11 (1)	12 (1)	0,47 <sup>c</sup>
Lồi mắt, mm: Tr.b (Đlc)	19 (4)	20,5 (3,3)	0,63 <sup>c</sup>
Hạn chế vận nhãn, độ: Tr.b (Đlc)	256 (30)	240 (45)	0,22 <sup>c</sup>
Liên tục	3 (11,5%)	2 (7,7%)	
Song thị Theo hướng	6 (23,1%)	8 (30,8%)	0,72 <sup>a</sup>
Từng lúc	6 (23,1%)	5 (19,2%)	
Tổn thương giác mạc: ca	0	2	
DON: ca, n (%)	6 (23%)	7 (26,9%)	0,34 <sup>a</sup>
Thị lực (thập phân)	0,2 (0,3)	0,1 (0,3)	0,59 <sup>d</sup>

Ghi chú: DON: Dysthyroid optic neuropathy; Tr.b (Đlc): Trung bình (độ lệch chuẩn); Tr.vị (IQR): Trung vị (IQR); IQR: (Interquartile range): hiệu số của bách phân vị thứ 75 và bách phân vị thứ 25 (a):  $\chi^2$  test; (c) t test; (d) Mann-Whitney U test.

Xét nghiệm TSH, FT4 của nhóm MP và MP+Aza tại thời điểm ngưng điều trị (tháng thứ 6) được mô tả qua bảng 3.2.

*Bảng 3.2: Xét nghiệm chức năng tuyến giáp tại thời điểm mới vào ( $t_0$ ) và sau 6 tháng ( $t_6$ )*

	$T_0$			$T_6$		
	MP	MP + Aza	$p^d$	MP	MP + Aza	$p^d$
TSH: Tr.vị(IQR)	0,57(2,3)	0,51(1,72)	0,28	1,48(7,83)	0,75 (4,17)	0,68
FT4:Tr.vị(IQR)	1,3 (1,1)	1,30(3,64)	0,28	0,9 (0,8)	1,32 (1,38)	0,27

*Ghi chú:*

*Tr.vị(IQR): Trung vị (IQR); (d) Mann-Whitney U test.*

Nhận xét:

Tại thời điểm mới vào nghiên cứu, trung vị TSH của nhóm MP và nhóm MP+Aza lần lượt là 0,57 và 0,51, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,28$ ). Trung vị FT4 của nhóm MP và MP+Aza lần lượt là 1,3 và 1,3. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,28$ ). Tất cả đều bình giáp.

Tại thời điểm 6 tháng, trung vị TSH của nhóm MP và nhóm MP+Aza lần lượt là 1,48 và 0,75, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,68$ ). Tương tự, trung vị FT4 của nhóm MP và MP+Aza lần lượt là 0,9 và 1,32, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,27$ ).



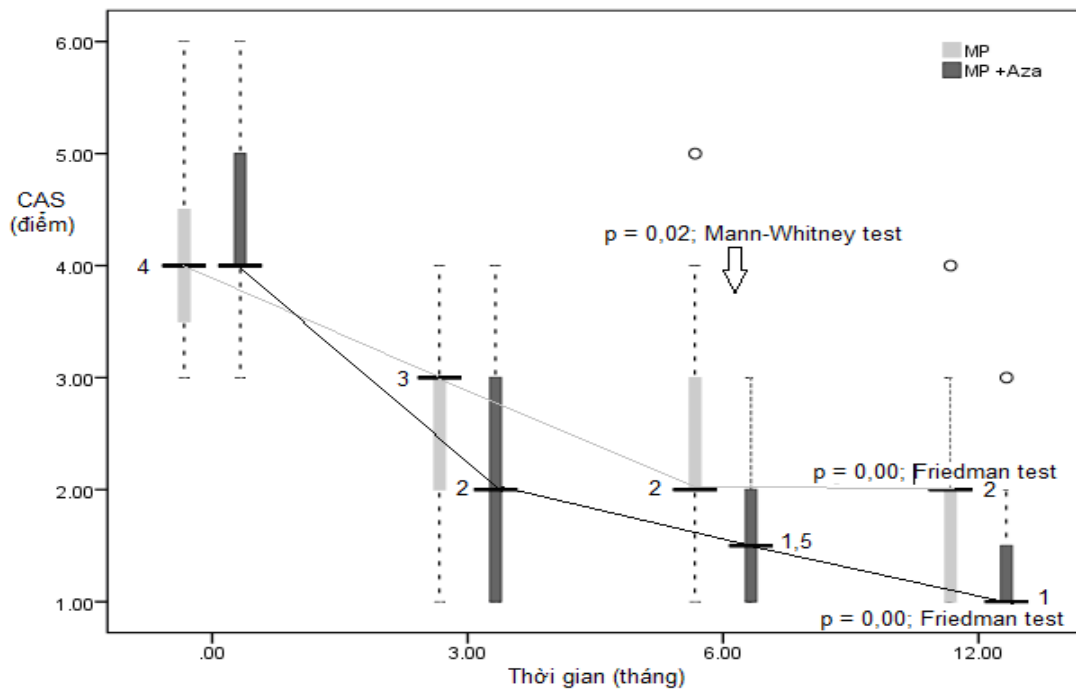
### 3.2. So sánh hiệu quả điều trị của MP và MP+Aza

#### 3.2.1. So sánh hiệu quả trên độ viêm

##### 3.2.1.1. Điểm viêm lâm sàng CAS trung bình sau điều trị

Phân bố điểm CAS của 2 nhóm trước và sau điều trị 3, 6, 12 tháng được biểu thị qua biểu đồ 3.1.

Theo đó, trước điều trị, số trung vị (nhỏ nhất - lớn nhất) của nhóm MP và nhóm MP + Aza giống nhau là 4 (3 – 6). Sau 3 tháng, điểm CAS của nhóm MP và nhóm MP + Aza lần lượt là 3 (1 – 4) và 2 (1 – 4). Sau 6 tháng 2 (1 – 4) và 1,5 (1 – 3), và sau 12 tháng 2 (1 – 3) và 1 (1 – 2). Khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các thời điểm trong từng nhóm (MP hoặc MP + Az;  $p = 0,00$ ; Friedman test). Khi so sánh 2 nhóm tại các thời điểm trên, khác biệt chỉ có ở tháng thứ 6, ( $p = 0,02$ ; Mann-Whitney U test).



Biểu đồ 3.1: Phân bố điểm viêm lâm sàng của nhóm MP và MP + Aza trước và sau điều trị theo thời gian.

*Ghi chú: CAS: clinical activity score. Friedman test kiểm định khác biệt CAS tại các thời điểm trong 1 nhóm. Mann-Withney test kiểm định khác biệt của 2 nhóm tại các thời điểm tương ứng.*

### 3.2.1.2. Tỷ lệ kiểm soát viêm

Tỷ lệ kiểm soát viêm tức là tỷ lệ đạt giai đoạn ổn định sau điều trị.

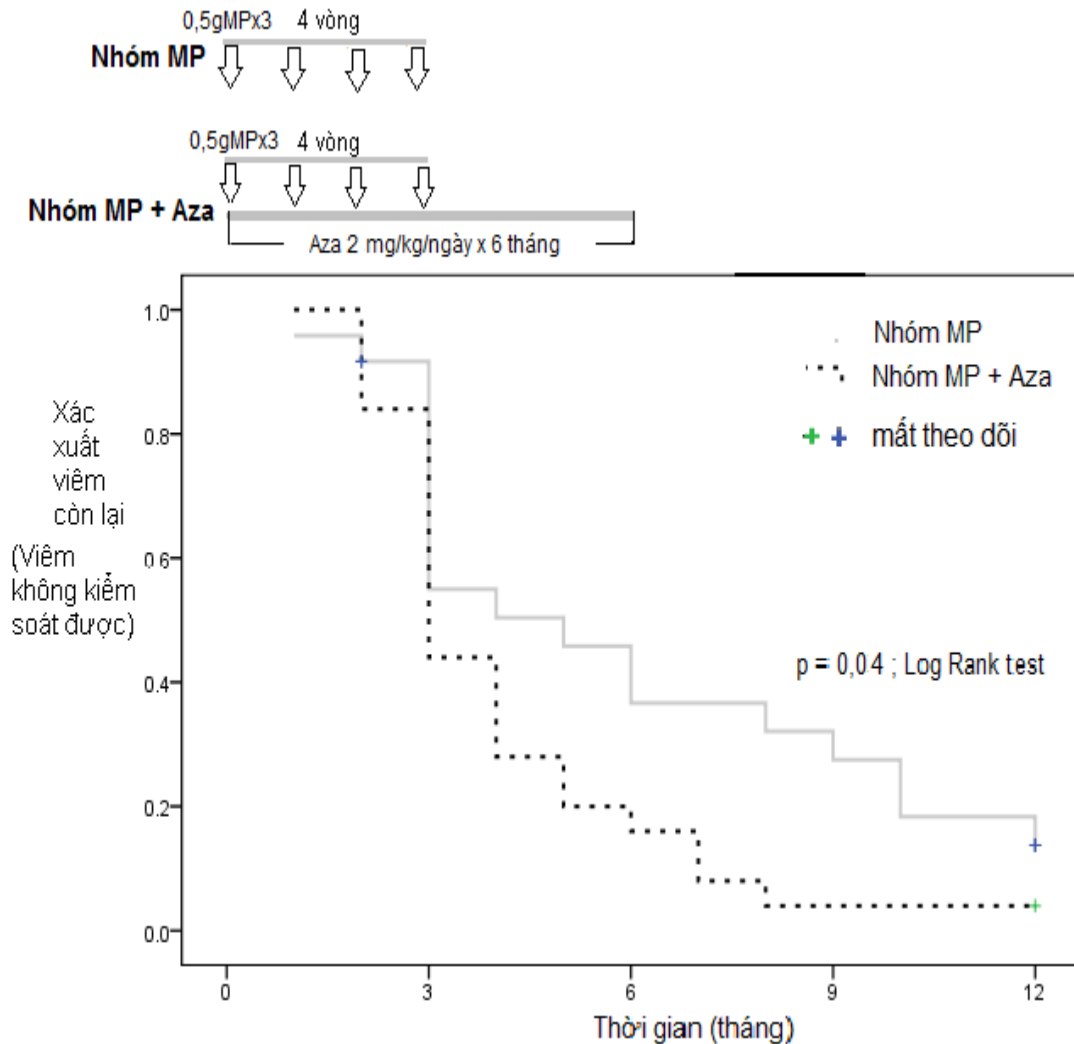
Tỷ lệ kiểm soát viêm = 1 – tỷ lệ viêm còn lại (không kiểm soát được). Bảng 3.3 ước tính xác suất viêm tích tụ còn lại (viêm không kiểm soát được) trong mỗi khoảng thời gian. Theo đó, xác suất viêm tích tụ còn lại trong tháng thứ 6 là 38% ở nhóm MP và 16% ở nhóm MP + Aza. Điều này có nghĩa: tỷ lệ kiểm soát viêm lần lượt là 62% và 84%. Tính tương tự, tỷ lệ kiểm soát viêm của nhóm MP và MP + Aza lần lượt là 45% và 56% tại tháng thứ 3 của qui trình điều trị.

*Bảng 3.3: Bảng sống sót (life table) ước tính xác suất viêm tích tụ còn lại (viêm không kiểm soát được) trong mỗi khoảng thời gian.*

	Thời điểm (tháng)	Số ca không viêm tích tụ	Số ca viêm còn lại	Tỷ lệ viêm tích tụ còn lại	Sai số chuẩn của tỷ lệ tích tụ
MP	3	10	12	0,55	0,10
	<b>6</b>	13	8	<b>0,38</b>	0,10
	12	18	3	0,14	0,07
MP + Aza	3	14	11	0,44	0,10
	<b>6</b>	21	4	<b>0,16</b>	0,07
	12	24	0	0,04	0,03

*Ghi chú:*

*MP: Methylprednisolone; Aza: Azathioprine*



Biểu đồ 3.2: Biểu đồ Kaplan – Meier so sánh tỉ lệ viêm không kiểm soát được của 2 nhóm MP và MP+Aza theo thời gian. Ghi chú: Aza: Azathioprine MP: Methylprednisolone;  $\uparrow \uparrow \uparrow \uparrow$ : 4 chu kỳ (500mg MP/ngày x 3 ngày liên tiếp), mỗi chu kỳ cách nhau 1 tháng.

Biểu đồ Kaplan – Meier (biểu đồ 3.2) so sánh tỉ lệ kiểm soát viêm của nhóm MP và MP + Aza trong toàn bộ thời gian 12 tháng. Theo đó, Tỉ lệ viêm không kiểm soát được của nhóm điều trị bằng MP cao hơn tỉ lệ của nhóm điều trị bằng MP 1,73 lần, nếu tính chung trong 12 tháng, (HR: Harzard Ratio = 1,73; KTC : khoảng tin cậy: 95%: 0,92 – 3,22). Sau khi điều chỉnh các yếu

tổ nguy cơ, tỉ lệ này là 3,3 (HR = 3,3; KTC 95%: 1,29 – 8,51; p= 0,01; xem bảng 3.12, trang 82).

### 3.2.1.3. Thời gian kiểm soát viêm trung bình

Ước tính Kaplan – Meier cũng cho biết thời gian kiểm soát viêm (đạt ổn định) trung bình của nhóm MP và nhóm MP + Aza lần lượt là  $6,1 \pm 0,8$  và  $4,1 \pm 0,4$  (tháng), khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,04$ ; Log-rank test). Thời gian kiểm soát viêm nhanh hoặc chậm, kéo dài được minh họa qua hình ở phụ lục 1 (Hình PL 1.5; PL 1.6).

## 3.2.2. So sánh hiệu quả trên độ nặng

### 3.2.2.1. Hiệu quả lên độ rộng khe mi

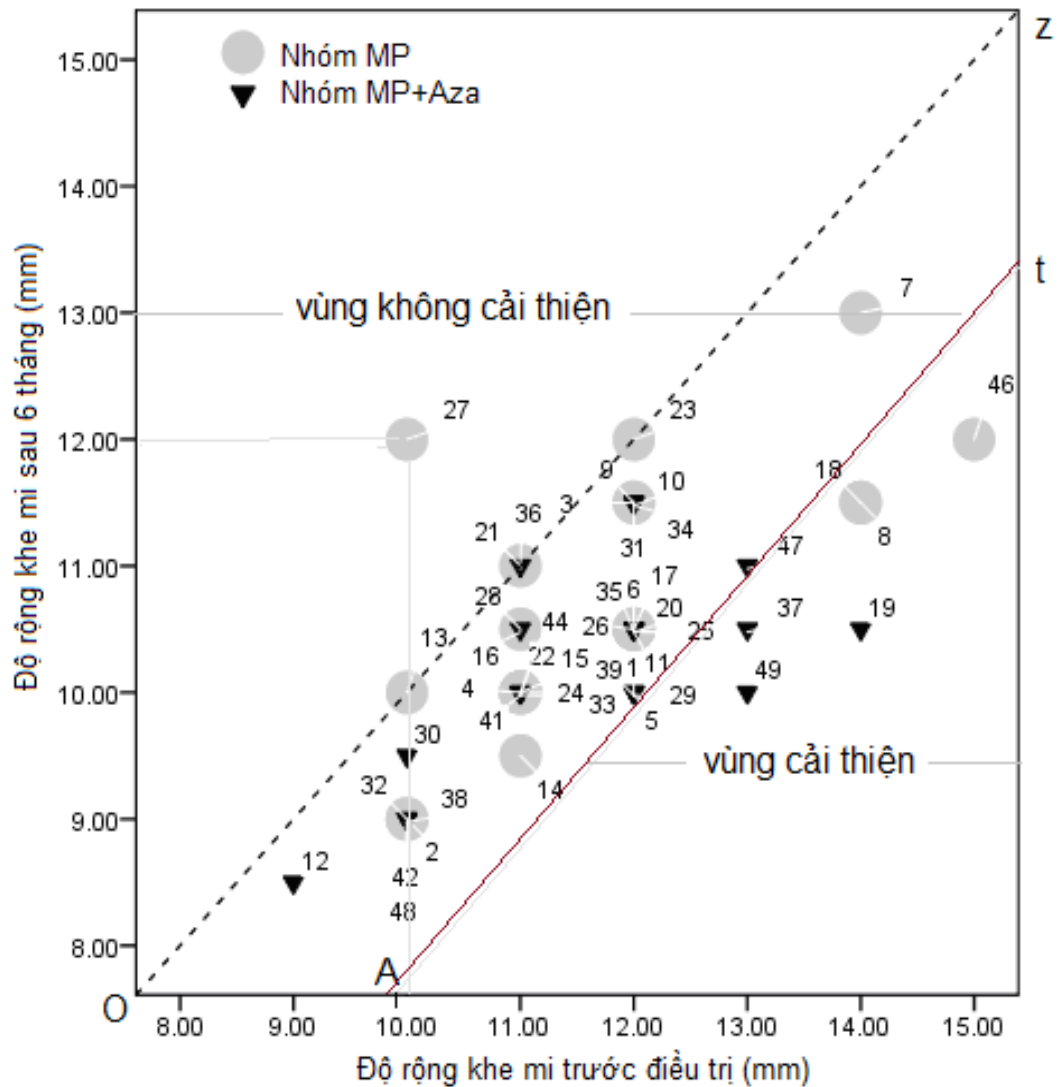
Sự thay đổi của độ rộng khe mi trước và sau 6, 12 tháng điều trị của các bệnh nhân trong nhóm MP và MP + Aza được so sánh tổng thể trong bảng 3.4 và mô tả chi tiết qua biểu đồ 3.3.

*Bảng 3.4: So sánh độ rộng khe mi 2 nhóm trước và sau 6, 12 tháng điều trị*

	<b>Nhóm MP</b> (Tr.b $\pm$ Đlc; mm)	<b>Nhóm MP + Aza</b> (Tr.b $\pm$ Đlc; mm)	<b>P<sup>c</sup></b>
Trước điều trị	11,6 $\pm$ 1,4	11,6 $\pm$ 1,2	0,77
6 tháng	10,7 $\pm$ 1,0	10,2 $\pm$ 0,8	0,056
12 tháng	10,5 $\pm$ 1,0	10,0 $\pm$ 0,8	0,06
P <sup>c*</sup>	0,00	0,00	

*Ghi chú: (c) t test, so sánh 2 nhóm MP và MP+Aza. (c\*:t bắt cặp test, so sánh trước và sau điều trị của từng nhóm. Tr.b  $\pm$  Đlc: trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn.*

*Nhận xét: Cả 2 nhóm: MP và MP + Aza đều có tác dụng giảm độ rộng khe mi, một cách có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p^{c*} = 0,00$ ), nhưng không có sự khác nhau giữa nhóm MP và nhóm MP + Aza tại các thời điểm trên ( $p^c = 0,056$ ).*



Biểu đồ 3.3: Độ rộng khe mi trước và sau 6 tháng điều trị của từng bệnh nhân. Mỗi kí hiệu ● hay ▼ là 1 bệnh của nhóm MP hay MP + Aza.

Nhận xét: Những bệnh nhân nằm từ đường At về bên phải có độ rộng khe mi giảm ít nhất 2mm so với trước điều trị (cải thiện lâm sàng). Theo đó, có 3 bệnh nhân (11,5 %) ở nhóm MP và 8 bệnh nhân (30,8%) ở nhóm MP + Aza có độ rộng khe mi giảm ít nhất 2 mm. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,09$ ;  $\chi^2$  test, xem bảng 3.6; 3.7).

Minh họa cải thiện độ rộng khe mi ở phụ lục 1 (Hình PL 1.3; 1.5; 1.7).

### 3.2.2.2. Hiệu quả lên lõi mắt

Sự thay đổi của độ lõi mắt trước và sau 6, 12 tháng điều trị của các bệnh nhân trong nhóm MP và nhóm MP + Aza được mô tả, so sánh tổng thể trong bảng 3.5.

*Bảng 3.5: So sánh độ lõi mắt 2 nhóm trước và sau 6 tháng điều trị*

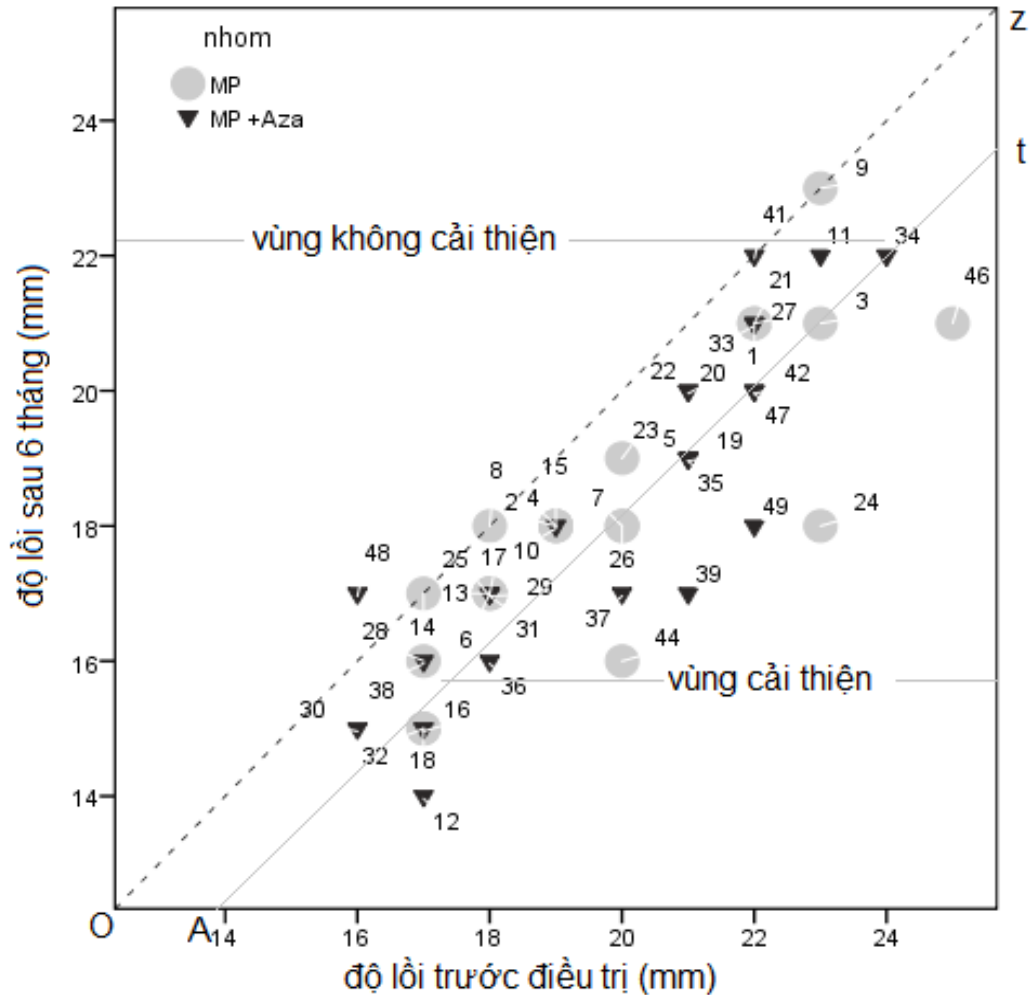
	<b>Nhóm MP</b>	<b>Nhóm MP + Aza</b>	<b>P<sup>c</sup></b>
	(Tr. B ± Đlc; mm)	(Tr. B ± Đlc; mm)	
Trước điều trị	19,9 ± 2,4	20 ± 2,3	0,89
6 tháng	18,2 ± 2,1	18,4 ± 2,3	0,72
12 tháng	17,5 ± 2,2	17,4 ± 2,3	0,92
P <sup>c*</sup>	0,00	0,00	

*Ghi chú: (c) t test, so sánh 2 nhóm MP và MP+Aza. (c\*:t bắt cặp test, so sánh từng nhóm trước và sau điều trị. Tr. B ± Đlc: trung bình ± độ lệch chuẩn.*

*Nhận xét: Cả MP và MP + Aza đều có tác dụng giảm độ lõi mắt một cách có ý nghĩa từ khoảng 20mm xuống còn 18mm so với trước điều trị (p = 0,00). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về độ lõi mắt sau 6 tháng điều trị giữa nhóm dùng MP và nhóm dùng MP + Aza (18,2mm so với 18,4mm; p = 0,72).*

Sự cải thiện độ lõi mắt lâm sàng (giảm ít nhất 2mm) sau 6 tháng điều trị được biểu thị chi tiết qua biểu đồ 3.4. Theo đó, sau 6 tháng, có 12 bệnh nhân (46,2%) ở nhóm MP + Aza và 8 bệnh nhân (30,8 %) ở nhóm MP và có độ lõi mắt giảm ít nhất 2 mm, (những bệnh nhân nằm từ đường thẳng At về bên phải, ở vùng cải thiện). Tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê

( $p = 0,25$ ;  $\chi^2$  test; xem bảng 3.7; 3.8 ). Minh hoạ cải thiện lồi mắt ở phụ lục 1, (hình PL 1.5; 1.7).



Biểu đồ 3.4: Độ lồi mắt trước và sau điều trị của nhóm MP và MP+Aza. Mỗi kí hiệu ● hay ▼ là 1 bệnh nhân của nhóm MP hay MP + Aza

Nhận xét: Những bệnh nhân nằm từ đường At về bên phải có độ lồi giảm ít nhất 2mm so với trước điều trị (có cải thiện lồi mắt lâm sàng). Theo đó, nhóm MP có 8 ca (30,8%) và nhóm MP+Aza có 12 ca (46,2%) ở vùng cải thiện.

### 3.2.2.3. Hiệu quả lên vận nhãn

Sự thay đổi của độ vận nhãn trước và sau 6, 12 tháng điều trị của các bệnh nhân trong nhóm MP và MP + Aza được mô tả, so sánh tổng thể trong bảng 3.6.

*Bảng 3.6: So sánh độ vận nhãn 2 nhóm trước và sau 6 tháng điều trị*

	<b>Nhóm MP</b> (Tr. B ± Đlc; độ)	<b>Nhóm MP + Aza</b> (Tr. B ± Đlc; độ)	<b>P<sup>c</sup></b>
Trước điều trị	249 ± 41	244 ± 31	0,58
6 tháng	276 ± 28	296 ± 21	0,02
12 tháng	283 ± 33	305 ± 39	0,04
p <sup>c*</sup>	0,00	0,00	

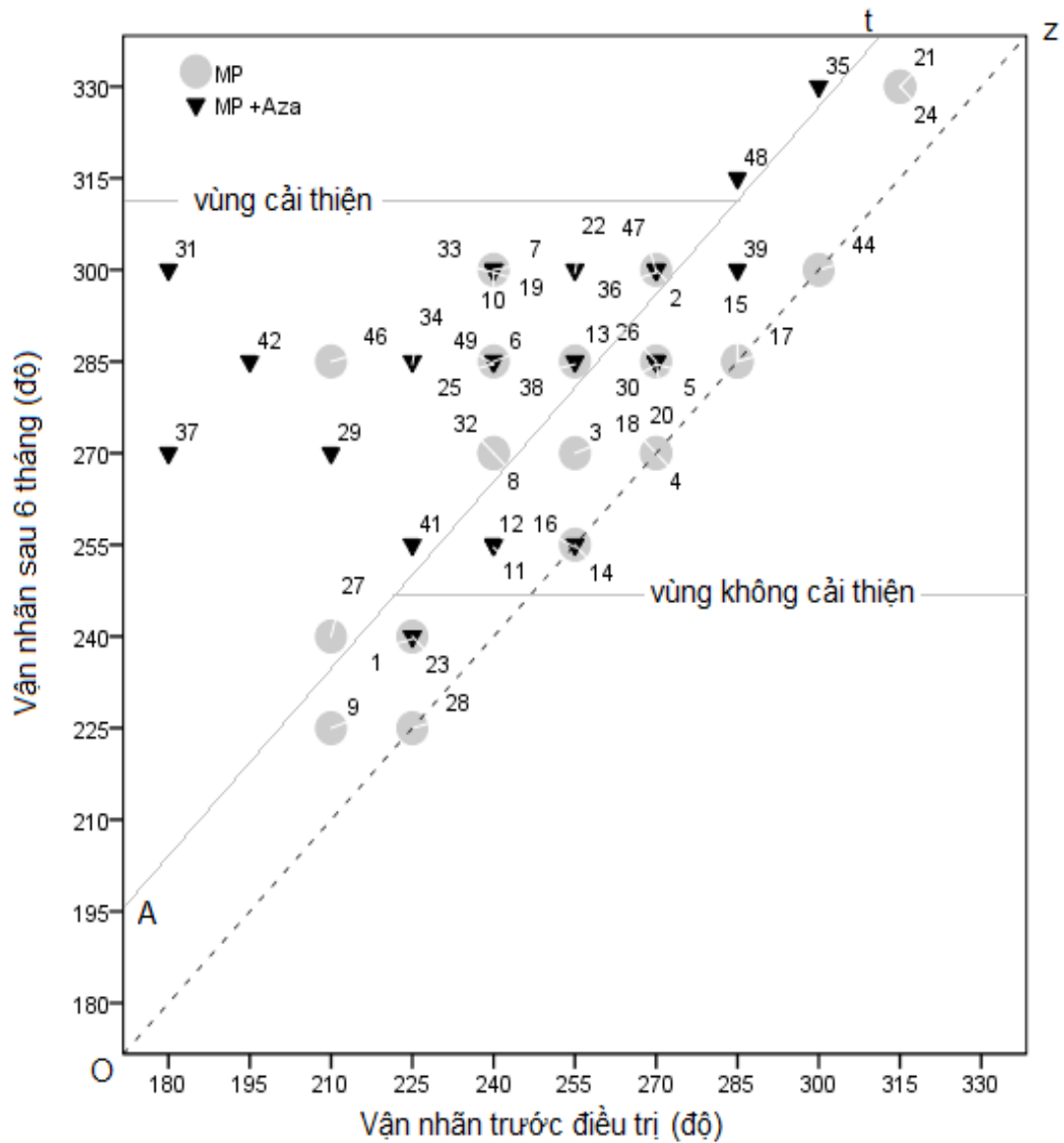
*Ghi chú: (c) t test, so sánh 2 nhóm MP và MP+Aza. (c\*):t bắt cặp test, so sánh từng nhóm trước và sau điều trị. Tr. B ± Đlc: trung bình ± độ lệch chuẩn.*

*Nhận xét: sau 6 tháng điều trị, nhóm MP cải thiện vận nhãn từ 249 độ lên 276 độ. Nhóm MP + Aza cải thiện từ 244 lên 296 độ. Khác biệt so với trước điều trị của cả hai nhóm đều có ý nghĩa thống kê ( $p^{c*} = 0,00$ ). Hiệu quả cải thiện vận nhãn sau 6 tháng điều trị ở nhóm MP + Aza (296 độ) tốt hơn nhóm MP (276 độ). Khác biệt có ý nghĩa thống kê;  $p = 0,02$ ).*

Sự cải thiện vận nhãn lâm sàng (cải thiện > 15<sup>0</sup>) của nhóm MP và MP + Aza sau 6 tháng được biểu diễn chi tiết qua biểu đồ 3.5. Những bệnh nhân nằm từ đường thẳng At về bên trái (vùng cải thiện) của đồ thị có mức cải thiện trên 15 độ (cải thiện lâm sàng hạn chế vận nhãn). Theo đó, có 17 bệnh nhân (65,4%) ở nhóm MP + Aza và 8 bệnh nhân (30,8%) ở nhóm MP cải thiện vận nhãn. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,01$ , xem bảng 3.7; 3.8).

Mình hoạ cải thiện vận nhãn ở phụ lục 1 (hình PL 1.4).





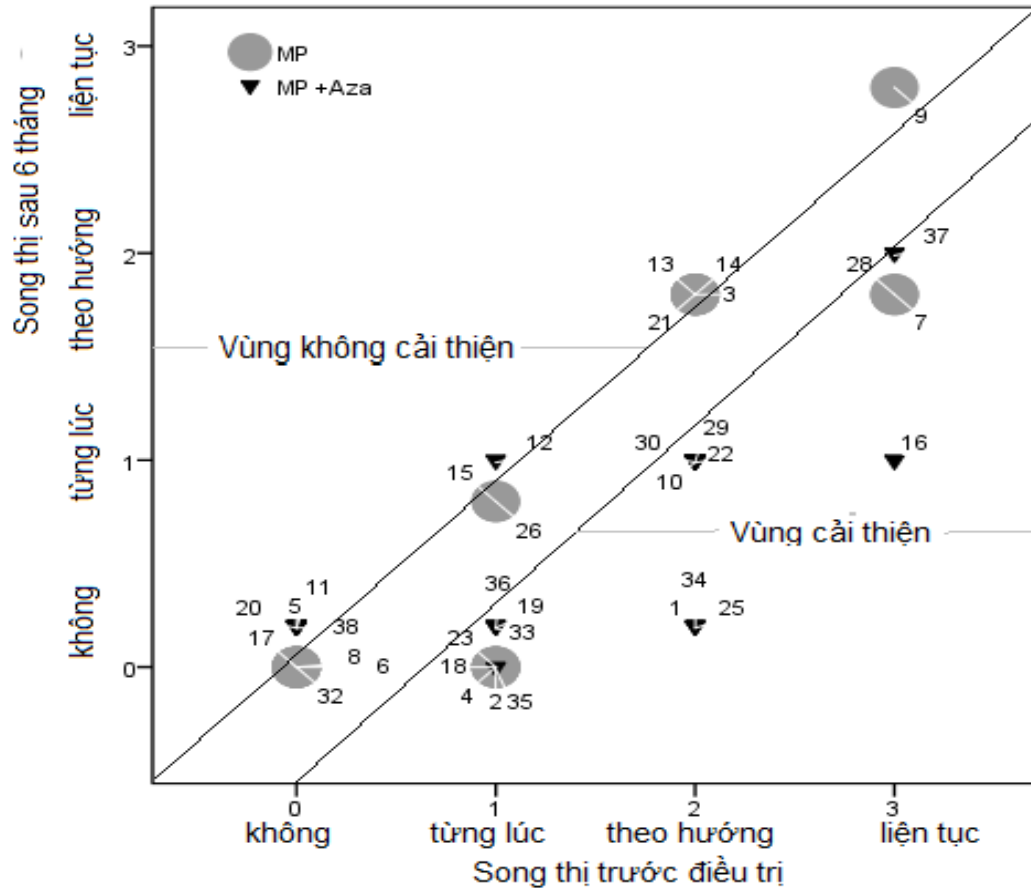
Biểu đồ 3.5: Độ vận nhãn trước và sau điều trị của từng bệnh nhân.

Mỗi kí hiệu ● hay ▼ là 1 bệnh nhân của nhóm MP hay MP + Aza

Nhận xét: Những bệnh nhân nằm từ đường At về bên trái (vùng cải thiện) có độ vận nhãn tăng  $> 15^0$  so với trước điều trị (có cải thiện vận nhãn lâm sàng). Nhóm MP có 8 ca (30,8%), nhóm MP+Aza có 17 ca (65,4%) cải thiện vận nhãn.

### 3.2.2.4. Hiệu quả lên song thị

Chi tiết về biến đổi các loại hình song thị trước và sau 6 tháng điều trị được thể hiện qua biểu đồ 3.6. Theo đó, tỉ lệ cải thiện song thị của nhóm MP là 26,9% (7/26) và nhóm MP +Aza là 61,5% (16/26). Khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,01$ ;  $\chi^2$  test, xem bảng 3.7; 3.8).

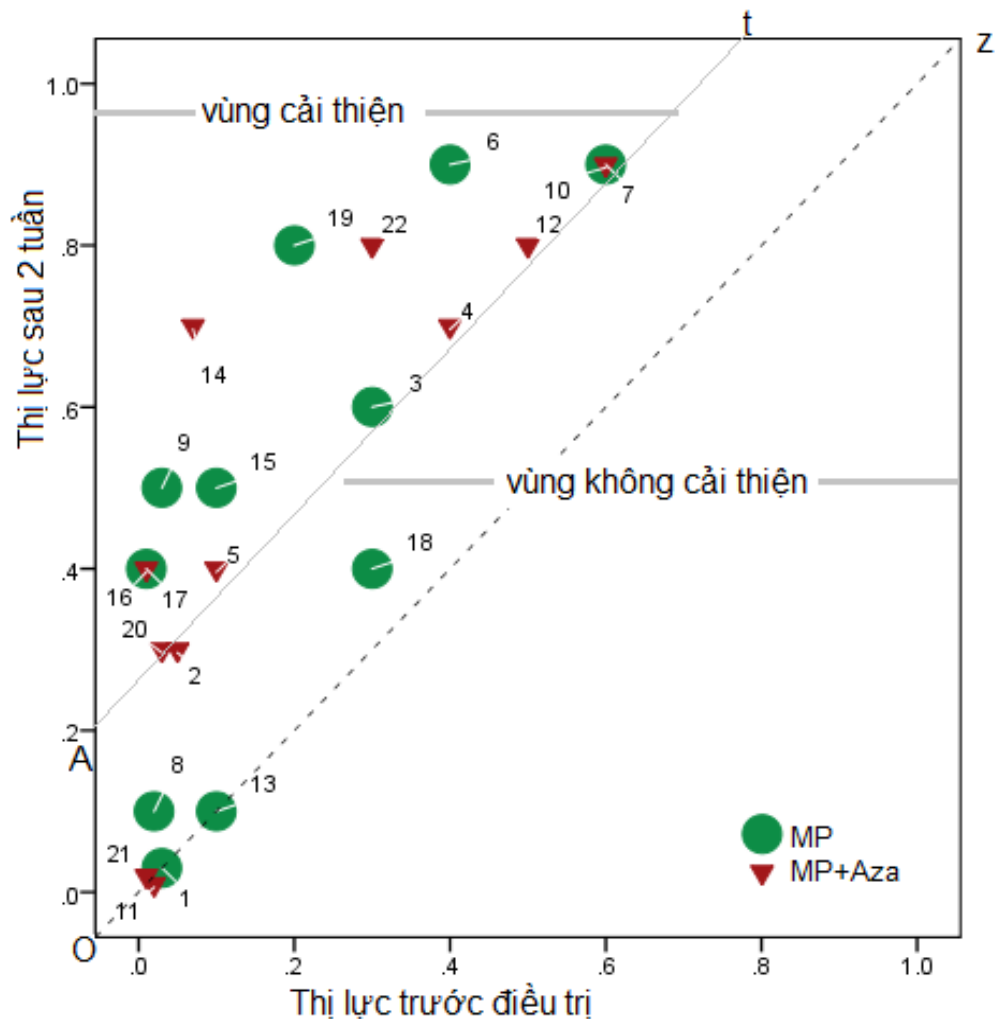


Biểu đồ 3.6: Thay đổi song thị trước và sau 6 tháng điều trị của từng bệnh nhân. Mỗi ký hiệu ● hay ▼ là 1 bệnh của nhóm MP hay MP + Aza

Nhận xét: Ở nhóm MP, trước điều trị có 16 ca song thị (từng lúc: 7; theo hướng: 6; liên tục: 3; không song thị: 8). Sau 6 tháng, có 7 ca cải thiện ít nhất 1 mức độ (trong vùng cải thiện). Ở nhóm MP + Aza, trước điều trị có 17 ca song thị (từng lúc: 5; theo hướng: 10; liên tục: 2; không song thị: 8). Sau 6 tháng, có 16 ca cải thiện ít nhất 1 mức độ (nằm trong vùng cải thiện).

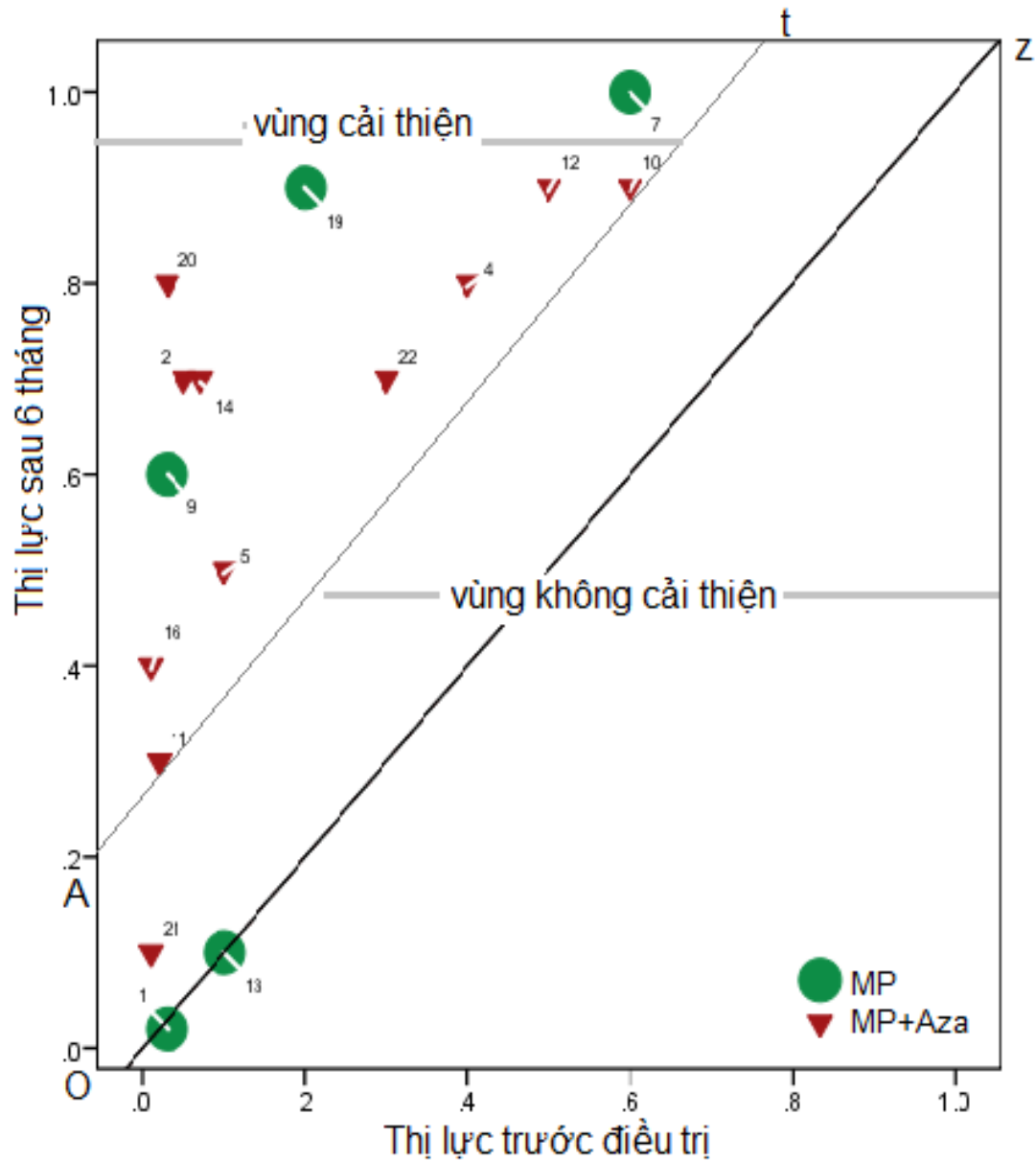
### 3.2.2.5. Hiệu quả lên thị lực

Hiệu quả lên thị lực của 2 nhóm chỉ đánh giá trên những bệnh nhân giáp tiến triển chèn ép thần kinh thị (DON). Biến đổi thị lực trước điều trị, sau 2 tuần 6, 12 tháng điều trị được mô tả chi tiết trong biểu đồ 3.7; 3.8 và 3.9.



Biểu đồ 3.7: Thị lực trước và sau điều trị 2 tuần của 22 mắt DON (nhóm MP: 6 ca, 11 mắt; nhóm MP+Aza 7 ca 11 mắt).

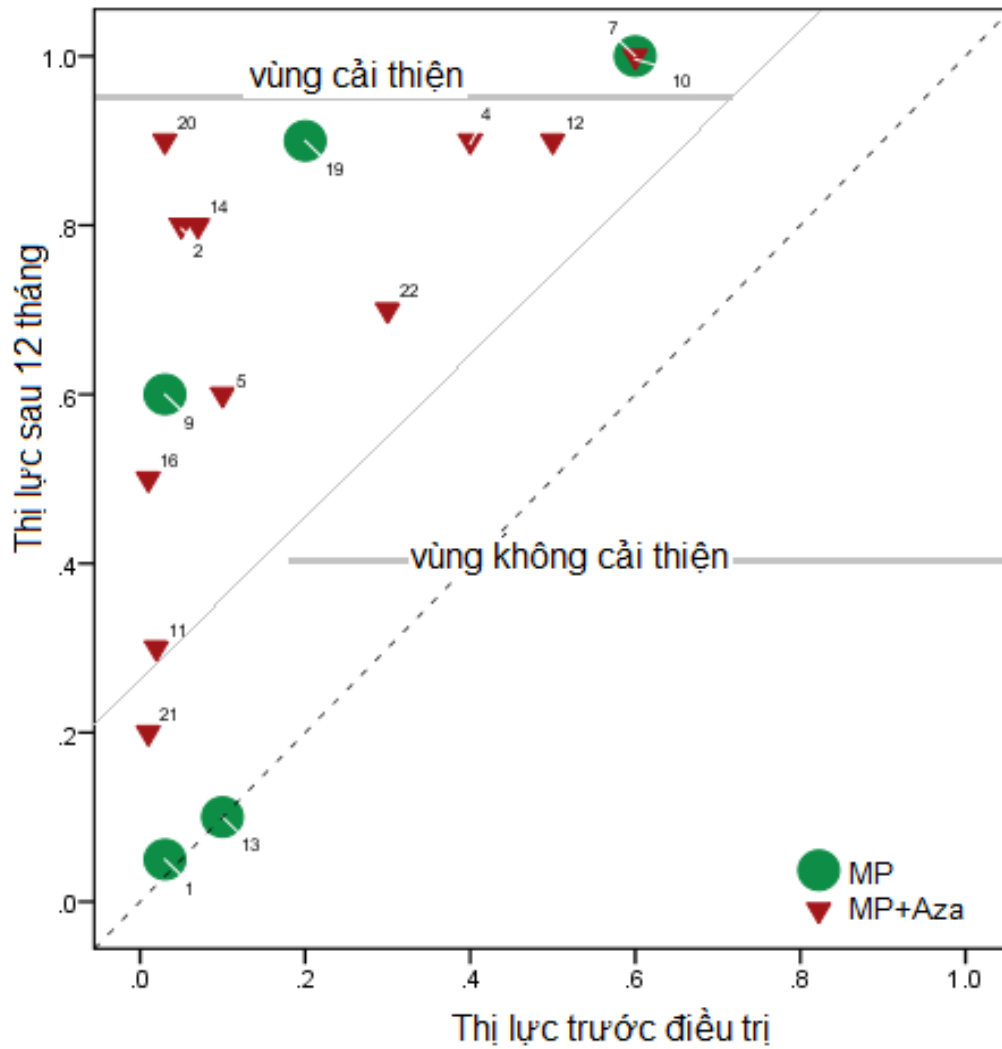
Nhận xét: Những bệnh nhân nằm từ đường At về bên trái (vùng cải thiện) là có thay đổi  $\geq 2$  hàng thị lực so với trước điều trị. Sau 2 tuần, nhóm MP có 7/11 mắt (63,6%), nhóm MP+Aza có 9/11 mắt (81,8%) cải thiện thị lực.



Biểu đồ 3.8 : Thị lực trước và sau 6 tháng điều trị của nhóm DON.

Ghi chú: Những bệnh nhân nằm từ đường At về bên trái (vùng cải thiện) là có thay đổi  $\geq 2$  hàng thị lực so với trước điều trị

Nhận xét: Sau 6 tháng, nhóm MP có 3 ca (6 mắt) mất theo dõi. Trong 5 mắt (3 ca) còn lại, có 3 mắt (60%) cải thiện thị lực. Nhóm MP+Aza có 10/11 mắt (90,9%) cải thiện thị lực trên 2 hàng.



Biểu đồ 3.9 : Thị lực trước và sau 12 tháng điều trị của nhóm DON.

Nhận xét: Sau 12 tháng, giống như thời điểm 6 tháng, nhóm MP có 3 ca (6 mắt) mắt theo dõi. Trong 5 mắt (3 ca) còn lại, có 3 mắt (60%) cải thiện thị lực. Nhóm MP+Aza có 10/11 mắt (90,9%) cải thiện thị lực trên 2 hàng.

Minh họa cải thiện thị lực ở hình phụ lục 1 (Hình PL 1.5; 1.6; 1.7; 1.8).

### 3.2.2.6. So sánh tỉ lệ cải thiện độ nặng

Hiệu quả trên độ nặng, xét về tiêu chí cải thiện lâm sàng, đối với từng biến số như: độ rộng khe mi, lồi mắt, vận nhãn, song thị, thị lực, được so sánh, phân tích theo 2 kiểu ITT (bảng 3.7) và PP (bảng 3.8).

Bảng 3.7: Tỷ lệ cải thiện độ nặng của 2 nhóm theo phân tích ITT

	Nhóm MP N = 26	Nhóm MP + Aza N = 26	p <sup>a</sup>
Độ rộng khe mi: n (%)			
- 6 tháng	3 (11,5)	8 (30,8)	0,09
- 12 tháng	5 (19,2)	12 (46,1)	0,08
Lồi mắt: n (%)			
- 6 tháng	8 (30,8)	12 (46,2)	0,25
- 12 tháng	7 (26,9)	12 (46,2)	0,1
Vận nhãn: n (%)			
- 6 tháng	8 (30,8)	17 (65,4)	<b>0,01</b>
- 12 tháng	8 (30,8)	18 (69,2)	<b>0,00</b>
Cải thiện song thị: n (%)			
- 6 tháng	7 (26,9)	16 (61,5)	<b>0,01</b>
- 12 tháng	8 (30,7)	17 (65,3)	<b>0,01</b>
Thị lực*: n (%)			
- 2 tuần	7(63,6)	9 (81,8)	0,10
- 6 tháng	3 (27,2)	10 (90,9)	-
Cải thiện TES: n (%)			<b>0,01</b>
- 12 tháng	12 (46,2)	22 (84,6)	

Ghi chú: <sup>(a)</sup>:  $\chi^2$  test. \*Chỉ nhóm DON (MP: 11 mắt & MP+Aza: 11 mắt.).  
 Nhóm MP sau 2 tuần có 7/11 mắt (63,6%) cải thiện thị lực; sau 6 tháng, mắt theo dõi 6 mắt (3 ca), chỉ còn 5 mắt, trong đó 3 mắt (3/11 = 27,2%) cải thiện.  
 Nhóm MP+Aza: sau 2 tuần có 9/11 mắt (81,8%) cải thiện; sau 6 tháng, có 10/11(90,9%) mắt cải thiện.

Nhận xét: Sau 6, 12 tháng, MP+Aza có hiệu quả hơn MP về cải thiện vận nhãn (p= 0,01), song thị (p = 0,01). Hiệu quả lên thị lực không so sánh do

nhóm MP mất theo dõi 6 mắt chỉ còn 5 mắt. Hiệu quả lên độ rộng khe mi, lồi mắt của 2 nhóm là không khác biệt ( $p > 0,05$ ).

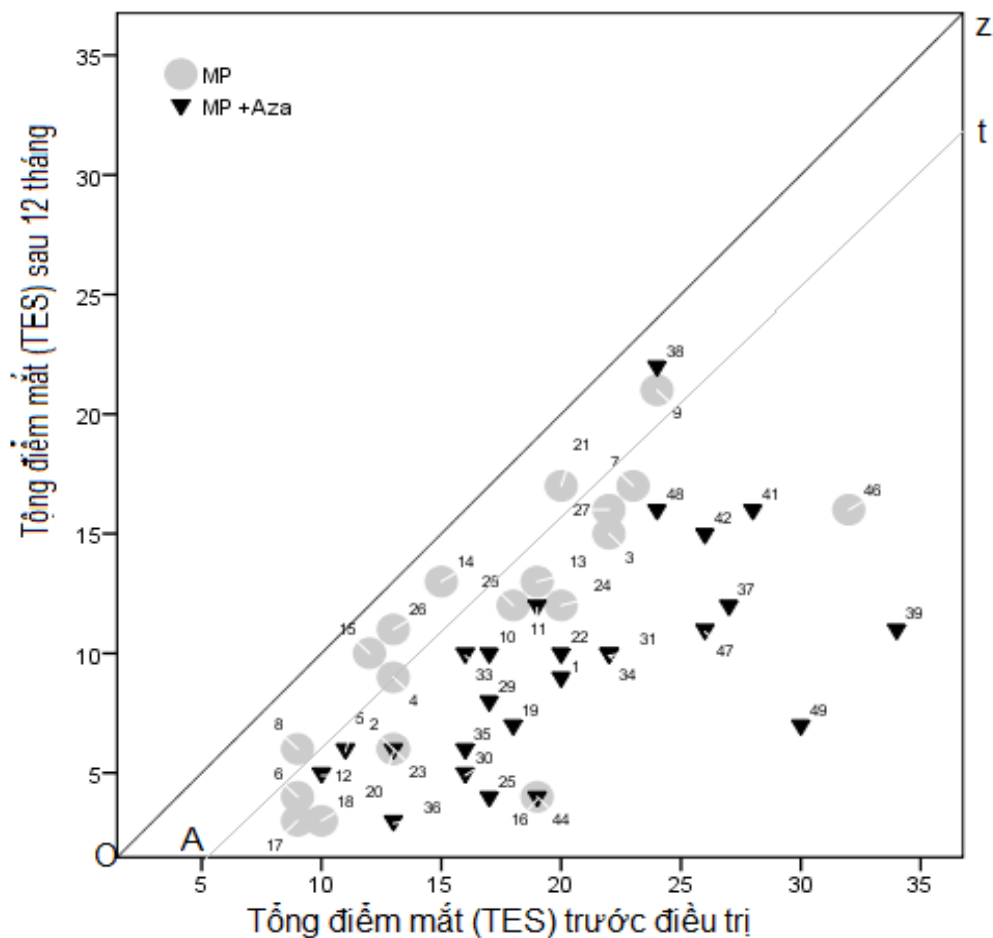
*Bảng 3.8: Tỷ lệ cải thiện độ nặng của 2 nhóm theo phân tích PP*

	Nhóm MP N = 21	Nhóm MP + Aza N = 25	p <sup>a</sup>
<b>Độ rộng khe mi: n (%)</b>			
- 6 tháng	3 (14,3)	8 (32,0)	0,16
- 12 tháng	5 (23,8)	12 (48,0)	0,08
<b>Lồi mắt: n (%)</b>			
- 6 tháng	8 (38,1)	12 (48,0)	0,5
- 12 tháng	7 (33,3)	12 (48,0)	0,3
<b>Vận nhãn: n (%)</b>			
- 6 tháng	8 (38,1)	17 (68,0)	<b>0,01</b>
- 12 tháng	8 (38,1)	18 (72,0)	<b>0,00</b>
<b>Cải thiện song thị: n (%)</b>			
- 6 tháng	7 (26,9)	16 (61,5)	<b>0,01</b>
- 12 tháng	8 (38,1)	17 (68,0)	<b>0,01</b>
<b>Thị lực*: n (%)</b>			
- 2 tuần	7 (63,6)	9 (81,8)	0,10
- 6 tháng	3 (60,0)	10 (90,9)	<b>0,04</b>
<b>Cải thiện TES: n (%)</b>			
- 12 tháng	12 (46,2)	22 (84,6)	<b>0,01</b>

*Ghi chú: (a):  $\chi^2$  test; \*Chỉ nhóm DON (MP: 11 mắt & MP+Aza: 11 mắt). Nhóm MP sau 6 tháng, chỉ còn 5 mắt, trong đó 3 mắt (3/5 = 60%) cải thiện. Nhóm MP+Aza: có 10/11(90,9%) mắt cải thiện thị lực. Khác biệt có ý nghĩa thống kê.*

Nhận xét: Sau 6, 12 tháng, MP+Aza có hiệu quả hơn MP về cải thiện hạn chế vận nhãn ( $p=0,01$ ), cải thiện song thị ( $p=0,01$ ), cải thiện thị lực ( $p=0,04$ ) cải thiện tổng điểm mắt ( $p=0,02$ ). Hiệu quả lên độ rộng khe mi, lồi mắt của MP+Aza và MP là không khác biệt ( $P > 0,05$ ).

Hiệu quả tổng thể trên độ nặng (TES) được biểu thị qua biểu đồ 3.10. Theo đó, tỉ lệ giảm trên 5 điểm TES của nhóm MP + Aza và nhóm MP lần lượt là 88% và 57%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê, ( $p=0,02$ ; bảng 3.7, 3.8).



Biểu đồ 3.10: Tổng điểm mắt trước và sau 12 tháng điều trị. Những bệnh nhân nằm từ đường At về bên phải là có cải thiện độ nặng lâm sàng (> 5điểm) so với trước điều trị. Sau 12 tháng, nhóm MP còn 12/21 ca (57%) giảm hơn 5 điểm. Nhóm MP+Aza có 22/25 ca (88%) giảm hơn 5 điểm.



### **Những trường hợp ngoại lệ**

Trong quá trình điều trị, có 3 ca (nhóm MP + Aza: 2; nhóm MP: 1) thị lực không cải thiện, được chuyển phẫu thuật, nhưng vì bệnh nhân từ chối phẫu thuật nên tiếp tục được điều trị nội khoa. Chi tiết 3 bệnh này được mô tả qua bảng 3.10 và các hình phụ lục 1.8; 1.9; 1.10.

Ca 1: (Hình PL 1.8). Bệnh nhân nữ, 55 tuổi, bệnh nhân giáp tiến triển nặng đang điều trị MP + Aza đến tháng thứ 2 thì có biểu hiện giảm thị lực và được chẩn đoán DON với biểu hiện lâm sàng như bảng 3.9. Bệnh được điều trị với phác đồ MP 500mg x3 + prednisolone + Azathioprine, thị lực có cải thiện, nhưng sau đó viêm nặng lên, thị lực giảm lại nhanh chóng khi liều Glucocorticoid giảm. Bệnh nhân đã được hội chẩn phẫu thuật, nhưng phẫu thuật đã không được thực hiện. Do vậy, điều trị nội khoa được tiếp tục. Cuối tháng thứ 3, sau khi kết thúc liệu trình 6,6g MP bệnh nhân vẫn ở giai đoạn tiến triển nặng, thị lực chưa cải thiện (2/10). Bệnh được truyền thêm 1 chu kỳ MP 500mg tĩnh mạch, sau đó uống giảm dần trong 3 tháng. Sau 6 tháng điều trị với tổng liều 8,7g MP, hết viêm (không tiến triển), thị lực cải thiện MP 5/10; MT 7/10. Hết trợn mí, Gai thị teo nhẹ.

Ca 2: (hình PL 1.9) Bệnh nhân nữ, 55 tuổi, sau nhiều lần khám vì đỏ và mờ mắt (8 tháng) cuối cùng đã được chẩn đoán DON với lâm sàng như trong bảng 3.9. Sau 1 tháng điều trị với MP + Aza, thị lực không cải thiện, bệnh nhân được hội chẩn phẫu thuật nhưng phẫu thuật đã không được thực hiện. Bệnh tiếp tục được điều trị nội khoa vì còn ở giai đoạn tiến triển (CAS = 3). Sau 6 tháng hết viêm (CAS = 1), thị lực cải thiện ít từ ĐNT 2m đến 3/10.

Ca 3: (hình PL 1.10) Bệnh nhân nữ, 45 tuổi, đau nhức và mờ mắt, sau nhiều lần khám (8 tháng) bệnh được chẩn đoán DON với biểu hiện lâm sàng như bảng 3.9, và được điều trị với MP đơn thuần. Tuy nhiên, thị lực không cải thiện sau 6 tháng, mặc dù đã hết viêm, trở về trạng thái không tiến triển.

Ngoài ra, 2 ca tổn thương giác mạc mức độ 5a, 5b NOSPECS (hình phụ lục 3.8) tiến triển tốt, giác mạc liền hoàn toàn sau 6 tháng điều trị. Các tổn thương khác đi kèm với viêm giác mạc của 2 bệnh này đã phân tích chung vào độ nặng và độ tiến triển (minh họa hình phụ lục 1; Hình PL 1.11; 1.12).

*Bảng 3.9: Mô tả đặc điểm trước và sau điều trị của 3 ca ngoại lệ.*

<b>Đặc điểm</b>	<b>Ca 1*</b>	<b>Ca 2**</b>	<b>Ca 3 ***</b>
Thời gian từ lúc mờ mắt đến lúc điều trị (tháng)	2	8	7
fT4	7,5	2,5	3,2
TSH	0,1	0,00	0,00
TR-Ab (IU/L)	> 40	35	> 40
Nhãn áp (mmHg)	11,2	11,2	2M: 17,3
RAPD	Không	Có	Có
Gai thị	MP: phù	MP: teo	MP: teo
	MT: phù	MT: teo	MT: phù
CT/MRI hóc mắt	Nugent 3	Nugent 3	Nugent 3
CAS (trước; sau 9 tháng)	MP: 6; 1	MP: 3; 2	MP: 3; 2
	MT: 5; 1	MT: 2; 2	MT: 3; 2
Lồi mắt (mm)	21	16	MP: 17
	20	16	MT: 18
Thị lực trước điều trị	ĐNT 3m	ĐNT 2m	MP: ĐNT 3m
	ĐNT 1/10	ĐNT 1m	MT: 1/10
Thị lực sau 9 tháng	5/10	1/10	MP: ĐNT 2m
	7/10	3/10	MT: 1/10

*Ghi chú: \*Hình phụ lục 1: PL 1.8; \*\* PL 1.9; \*\*\* PL 1.10*

### 3.2.3. So sánh tác dụng phụ của MP và MP+Aza

Tác dụng phụ (TDP) của 2 phương thức điều trị được mô tả và so sánh trong các bảng 3.10; 3.11; 3.12

Bảng 3.10 cho thấy, số người bị tác dụng phụ trong nhóm MP + Aza là 14 (53,8%), cao hơn số người bị biến cố trong nhóm MP là 8(30,7 %), tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,09$ ). Tổng số lượt TDP của nhóm MP+Aza (30) cũng cao hơn nhóm MP (17). Tuy nhiên, cả 2 nhóm, không có trường hợp nào có TDP nặng trở lên ( $\geq$  độ 3). Mỗi nhóm đều có 1 trường hợp phải ngưng điều trị vì biến chứng viêm loét dạ dày tá tràng mức độ 2, bệnh nhân từ chối điều trị tiếp.

*Bảng 3.10: So sánh các chỉ số TDP chung của 2 phương thức điều trị*

<b><i>Biến chứng</i></b>	<b><i>Nhóm</i></b>	<b><i>Nhóm</i></b>	<b><i>p</i></b>
	<b><i>MP</i></b>	<b><i>MP + Aza</i></b>	
	<i>n = 26</i>	<i>n = 26</i>	
Số người bị TDP: n (%)	8 (30,7)	14 (53,8)	0,09 <sup>a</sup>
Tổng số lượt TDP: n	17	30	
Ngưng điều trị vì TDP: n (%)	1(4,0)*	1 (4,0)*	
TDP $\geq$ độ 3	0 (0)	0 (0)	

*Ghi chú:*

<sup>a</sup>:  $\chi^2$  test; \*Ngưng điều trị do viêm loét dạ dày tá tràng mức độ 2.

Bảng 3.11 mô tả các TDP về máu và sinh hoá máu. Theo đó, trong suốt quá trình 6 tháng điều trị và theo dõi, nhóm MP chỉ có 1 trường hợp tăng đường huyết độ 1 (150mg%).

Nhóm MP+Aza có 2 trường hợp giảm bạch cầu độ 1 ( $3.500/\text{mm}^3$  và  $3.800/\text{mm}^3$ ); 3 trường hợp tăng ALT/AST (1 trường hợp tăng độ 2) và 1 trường hợp tăng creatinine độ 1. Tất cả những trường hợp này đều trở về bình thường sau 1 tháng giảm liều Azathioprine còn 50mg/ ngày.

*Bảng 3.11: Tác dụng phụ trên công thức máu và chỉ số sinh hoá máu*

<b>TDP trên xét nghiệm máu và sinh hóa</b>		<b>Nhóm MP n = 26</b>	<b>Nhóm MP + Aza n = 26</b>	<b>Ghi chú * (giá trị bất thường)</b>
Giảm Bạch cầu: n (%)	Độ 1	0 (0)	2 (7,69)	3.500/mm <sup>3</sup> 3.800/mm <sup>3</sup>
	Độ 2	0 (0)	0 (0)	-
Giảm tiểu cầu: n (%)	Độ 1	0 (0)	0 (0)	-
	Độ 2	0 (0)	0 (0)	-
Giảm Hemoglobin: n (%)	Độ 1	0 (0)	0 (0)	-
	Độ 2	0 (0)	0 (0)	-
Tăng ALT: n (%)	Độ 1	0 (0)	2 (7,69)	60 U/L 80 U/L
	Độ 2	0 (0)	1 (3,84)	130 U/L
Tăng AST: n (%)	Độ 1	0 (0)	2 (7,69)	43 U/L 72 U/L
	Độ 2	0 (0)	1 (3,84)	130 U/L
Tăng Creatinine: n (%)	Độ 1	0 (0)	1 (3,84)	134mM/L
	Độ 2	0 (0)	0 (0)	-
Tăng đường huyết: n (%)	Độ 1	1 (3,84)	0 (0)	150mg%
	Độ 2	0 (0)	0 (0)	-

*Ghi chú:*

\* Giá trị bất thường cụ thể của từng trường hợp được mô tả ở cột nhóm MP, MP+Aza

Bảng 3.12 so sánh các TDP thường gặp khác. Theo đó, các TDP như loét dạ dày tá tràng, đặc điểm Cushing, mất ngủ, đánh trống ngực, tăng nhãn áp gặp ở cả 2 nhóm với tỉ lệ từ 4 – 19%, nhiều nhất là viêm loét dạ dày tá tràng (19%). Các biến cố khác như rụng tóc, buồn nôn là TDP của Azathioprine nên không có ở nhóm MP đơn thuần. Ngoại trừ 6 trường hợp viêm loét dạ dày tá tràng mức độ trung bình (cả 2 nhóm), Các TDP còn lại hầu hết ở mức độ nhẹ.

*Bảng 3.12: So sánh các tác dụng phụ thường gặp khác*

Các TDP khác		Nhóm	Nhóm	p
		MP n = 26	MP + Aza n = 26	
Tăng huyết áp	Độ 1	0 (0)	0 (0)	0,00
	Độ 2	0 (0)	0 (0)	
Dạ dày tá tràng	Độ 1	1 (3,8)	1 (3,8)	
	Độ 2	2 (7,7)	4 (15,4)	
Đặc điểm Cushing	Độ 2	3 (11,5)	2 (7,7)	
Mất ngủ	Độ 1	3 (11,5)	2 (7,7)	
Đánh trống ngực	Độ 1	3 (11,5)	2 (7,7)	
Rụng tóc	Độ 1	0 (0)	3 (11,5)	
Buồn nôn	Độ 1	0 (0)	1(3,8)	
	Độ 2	0 (0)	0 (0)	
Nôn	Độ 1	0 (0)	0 (0)	
	Độ 2	0 (0)	0 (0)	
Tăng nhãn áp		4 (15,4)	5 (19,2)	

### 3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả kiểm soát viêm

Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả kiểm soát tiến triển trong 12 tháng (ngoài ảnh hưởng của phác đồ điều trị) sẽ được ước tính bằng mô hình hồi qui Cox (Cox's proportional hazards model) và được mô tả trong bảng 3.13.

*Bảng 3.13: Mô hình COX ước tính mức độ ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ đến kết quả kiểm soát viêm*

	HR	KTC 95%	p
Tuổi (năm)	0,95	0,91 – 1	0,05
Giới (nam/nữ)	2,3	0,68 – 7,84	0,18
Hút thuốc lá (có/không)	1,98	0,61 – 6,39	0,25
Thời gian phát hiện tổn thương mắt (tháng)	1,01	0,98 – 1,05	0,49
TR-Ab (IU/L)	1,00	0,97 – 1,04	0,86
CAS (điểm)	<b>0,45</b>	0,26 – 0,77	<b>0,00</b>
Độ lồi mắt (mm)	1,16	0,91 – 1,47	0,23
Song thị (có / không)	0,66	0,42 – 1,05	0,08
Nhóm (MP/MP+Aza)	<b>3,31</b>	1,29 – 8,51	<b>0,01</b>

*Ghi chú:*

*HR hazard ratio: tỉ số rủi ro hay tỉ số nguy cơ dùng trong mô hình hồi qui COX.*

*KTC: khoảng tin cậy. Chữ in đậm: có ý nghĩa thống kê.*

Theo đó, nhóm điều trị bằng MP có tỉ lệ viêm không kiểm soát được tính chung 12 tháng cao hơn nhóm điều trị bằng MP + Aza là 3,3 lần. Khác biệt có ý nghĩa thống kê, ( $p = 0,01$ ).

Ngoài ra, mặc dù tất cả bệnh nhân trước điều trị đều ở giai đoạn viêm ( $CAS \geq 3$ ), nhưng mức độ viêm cao hay thấp trước điều trị cũng ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Bệnh nhân có CAS cao hơn 1 điểm (trước điều trị) thì tỉ lệ viêm không kiểm soát sau điều trị sẽ giảm 2,2 lần.

Các yếu tố khác như: hút thuốc lá, thời gian phát hiện tổn thương mắt, TR-Ab, độ lồi mắt, tình trạng song thị nặng trước điều trị, trong mô hình này, không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê.

## Chương 4: BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của nhóm MP là 47,5, cao hơn 2,5 tuổi so với nhóm MP + Aza, tuy nhiên, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,51$ ; t test). Nhóm MP có 10 nữ (52,6%), tương đương với số lượng nữ trong nhóm MP + Aza là 9 (50%), ( $p = 0,87$ , test  $\chi^2$ ). Hai nhóm cũng có phân bố tương đồng về các yếu tố nguy cơ như: tỉ lệ người bệnh hút thuốc lá (31,6% so với 22,2%;  $p = 0,52$ ), TSH, FT4 trước và sau điều trị (bảng 3.2), nồng độ kháng thể kháng thụ thể TSH (TR-Ab) trong huyết thanh (7,85 IU/l so với 6,24 IU/l;  $p = 0,94$ , test Mann-Whitney U). Ngoài ra, giữa 2 nhóm cũng có sự tương đồng về độ tiến triển lâm sàng (cùng 4 điểm;  $p = 0,67$ ), về độ rộng khe mí (11mm so với 12mm;  $p = 0,47$ ), độ lồi mắt (19mm so với 20,5mm;  $p = 0,63$ ), về mức độ hạn chế vận nhãn ( $256^0$  so với  $240^0$ ;  $p = 0,22$ ), về song thị ( $p = 0,72$ , test  $\chi^2$ ), về phân bố DON (20,8% so với 32%;  $p = 0,42$ ) và thị lực.

Như là kết quả của quá trình phân nhóm ngẫu nhiên, sự tương đồng của hai nhóm về những đặc điểm dịch tễ, lâm sàng cũng như các yếu tố nguy cơ đã được thể hiện (bảng 3.1; 3.2). Do vậy, trong nghiên cứu này, khác biệt về kết quả điều trị sẽ qui cho sự khác biệt về liệu pháp, mà cụ thể là do tác động thêm vào của Azathioprine.

### 4.1. Tính hiệu quả của MP và MP + Aza.

Liệu pháp ức chế miễn dịch, với mục đích kiểm soát phản ứng viêm tự miễn diễn ra trong hốc mắt, qua đó sẽ làm giảm độ nặng của bệnh: giảm phì đại cơ, giảm phì đại mỡ hốc mắt, bảo tồn thị lực, cải thiện song thị, giảm co trợn mí và lồi mắt [23], [29].



Methylprednisolone tĩnh mạch xung với hiệu quả và tính dung nạp tốt hơn Prednisolone uống hiện tại là lựa chọn đầu tay trong điều trị bệnh nhân giáp tiến triển [19], [29]. Tuy nhiên, với liệu pháp này, vẫn có một tỉ lệ tiến triển không kiểm soát được từ 35 – 55% sau khi kết thúc 3 tháng điều trị. Đây là thách thức chính trong điều trị bệnh nhân giáp hiện tại [18], [20]. Trong trường hợp này, nhiều tác giả sử dụng liệu pháp kết hợp (combined therapy) Glucocorticoid với các thuốc điều hoà miễn dịch, hoặc với xạ trị, hoặc kết hợp cả 3 [34], [35], [71] [93], [98], [106], [108].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi giả định sự kết hợp Azathioprine vào một liệu trình Methylprednisolone tĩnh mạch xung sẽ làm tăng hiệu quả chống viêm, kéo dài thời gian điều trị phù hợp với thời gian tiến triển lâu dài của bệnh, và do đó, sẽ đạt được những kết quả lâu dài tốt hơn về thị lực, cải thiện song thị, cải thiện vận nhãn, giảm co trợn mí, giảm lồi mắt. Dữ liệu từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phù hợp với giả định này.

#### **4.1.2. Hiệu quả lên độ viêm lâm sàng**

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ kiểm soát viêm (đạt ổn định) sau 6 tháng của nhóm MP và nhóm MP + Aza lần lượt là 63% và 84%. Điều này có nghĩa là vẫn còn 37% ở nhóm MP và 16% ở nhóm MP + Aza ở trạng thái viêm, cần được điều trị. Nhìn chung trong 12 tháng, tỉ lệ còn viêm của nhóm MP cao hơn nhóm MP + Aza 3,3 lần sau khi đã điều chỉnh các yếu tố nguy cơ. Chúng tôi cũng tìm được thời gian đạt ổn định trung bình khi điều trị bệnh nhân giáp tiến triển bằng MP đơn thuần là 6,1 tháng, dài hơn có ý nghĩa so với thời gian 4,1 tháng khi điều trị bằng MP + Aza ( $p = 0,04$ ), (biểu đồ 3.2).

Năm 2008, R J van Geest [123] với phác đồ giống như phác đồ của nghiên cứu này ở nhánh MP đơn thuần, đã báo cáo tỉ lệ ổn định sau 6 tháng là 67%, tương đồng với tỉ lệ 63% mà chúng tôi tìm thấy trong nhánh MP, thấp

hơn so với tỉ lệ 80% mà Roy và cộng sự báo cáo mới đây (năm 2015) với phác đồ tương tự (500mg MP x 3 ngày mỗi tháng trong 4 tháng) [113]. Sự khác biệt này có thể do mẫu của Roy có tỉ lệ hút thuốc lá thấp hơn.

Cũng với liệu pháp MP đơn thuần nhưng với cách dùng mỗi tuần 1 xung, năm 2012, trong một thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm lớn nhằm xác định liều tối ưu (250mg, 540mg, và 830mg MP) điều trị bệnh nhân giáp tiến triển, Bartalena và cộng sự đã báo cáo tỉ lệ bệnh nhân không tiến triển sau điều trị với 3 liều lượng từ thấp đến cao lần lượt là 45%, 65%, và 60% [20]. Tỉ lệ này tương đối nhất quán với tỉ lệ 63% của chúng tôi và với tỉ lệ 70% trong báo cáo mới năm 2014 của Vannucchi và cộng sự [124].

Như vậy, tỉ lệ bệnh nhân ổn định sau 1 liệu trình điều trị đối với Methylprednisolone tĩnh mạch đơn liệu pháp, thay đổi từ 45% - 80%, tùy theo liều lượng từng xung, khoảng cách giữa các xung, tổng liều, tổng thời gian điều trị và cũng tùy theo đặc điểm của mẫu nghiên cứu (đặc tính riêng biệt của từng cá thể, thời gian mắc bệnh...). Phác đồ điều trị tối ưu, đến nay, vẫn chưa được xác định [14]. Và, tỉ lệ không tiến triển ở nhánh điều trị MP đơn thuần của nghiên cứu này là nhất quán với nhiều kết quả nghiên cứu vừa kể trên (bảng 4.1), tuy nhiên, vẫn thấp hơn so với tỉ lệ không tiến triển ở nhánh điều trị bằng MP + Aza kết hợp (bảng 4.2).

Ở nhánh điều trị MP + Aza kết hợp, tỉ lệ còn viêm (còn ở giai đoạn tiến triển) sau 6 tháng là 16%. Hay nói cách khác, tỉ lệ ổn định sau 6 tháng điều trị của nhánh dùng MP + Aza trong nghiên cứu này là 84%, cao hơn tỉ lệ 63% ở nhánh dùng MP đơn thuần, và cũng cao hơn tỉ lệ (thay đổi từ 45 – 80%) của các nghiên cứu khác với liệu pháp MP đơn thuần.

*Bảng 4.1: So sánh hiệu quả của các loại Methylprednisolone đơn liệu pháp trên độ tiến triển lâm sàng của bệnh nhãn giáp.*

<b>Tác giả</b>	<b>Năm công bố</b>	<b>Liều lượng, cách dùng</b>	<b>% ổn định sau 6 tháng</b>
Van Geest & Cs [123]	2008	4 x 500 ivMP <sup>3</sup>	67%
Roy & Cs [111]	2015	4 x 500 ivMP <sup>3</sup>	80%
Tembe & Cs [119]	2010	1 x 1000 ivMP <sup>3</sup> + Pred	75%
Bartalena & Cs [20]	2012	12 x 250 ivMP <sup>1</sup>	45%
		12 x 540 ivMP <sup>1</sup>	65%
		12 x 830 ivMP <sup>1</sup>	60%
Vannucchi & Cs	2014	16 x 500 ivMP <sup>1</sup>	70%
		16 x 830 ivMP <sup>1</sup>	70%
Nguyễn Ngọc Anh & Cs (nhánh MP)	2015	4 x 500 ivMP <sup>3</sup>	63%

*Ghi chú:*

*4 × 500 ivMP<sup>3</sup> : Methylprednisolone 500mg tĩnh mạch × 3 ngày/tháng x 4 tháng; 1000 ivMP<sup>1</sup>: Methylprednisolone 1000mg tĩnh mạch x 3 ngày; 12 × 830 ivMP<sup>1</sup>: Methylprednisolone 830mg tĩnh mạch/tuần × 6, rồi 415mg Methylprednisolone tĩnh mạch/tuần x 6 tiếp theo.*

*Tương tự cho 12 × 250 ivMP<sup>1</sup> và 12 × 250 ivMP<sup>1</sup>; 16 × 500 ivMP<sup>1</sup> : Methylprednisolone 500mg/ tuần × 16.*

So sánh kết quả ở nhánh MP + Aza trong nghiên cứu này với các kết quả điều trị bằng liệu pháp kết hợp của các tác giả khác là rất khó khăn, vì không có nhiều nghiên cứu. Liệu pháp kết hợp các phương tiện ức chế miễn dịch thường chỉ được dùng như là bước thứ 2 (second – line), trong những

trường hợp bệnh nhân gặp tiến triển nặng, kéo dài, hoặc đề kháng với Glucocorticoid. Hơn nữa, do có nhiều công cụ ức chế miễn dịch (Glucocorticoid, các loại thuốc điều hoà miễn dịch, xạ trị) nên cũng có nhiều kiểu phối hợp khác nhau. Chúng tôi sẽ chọn những phương thức điều trị kết hợp gần giống nhất với phương thức phối hợp của mình để so sánh (bảng 4.2).

*Bảng 4.2: So sánh hiệu quả của các liệu pháp kết hợp trên độ viêm lâm sàng của bệnh nhân gặp.*

<b>Tác giả</b>	<b>Năm</b>	<b>Liều lượng, cách dùng</b>	<b>% ổn định sau 6 tháng</b>
Chalvaszit & Cs [34]	2014	1x 500 ivMP <sup>1</sup> + Aza + Pred + xạ trị	73%
Strianese & Cs [117]	2014	6 x 500 ivMP <sup>2</sup> + Pred + Mtx	80%
Claridge & Cs [35]	1997	Pred + Aza + xạ trị	100%*
Kahaly & Cs [71]	1986	Pred + Cyc	95%
Nguyễn Ngọc Anh & Cs (nhánh MP + Aza)	2015	4 x 500 ivMP <sup>3</sup> + Aza	84%

*Ghi chú:*

*ivMP: Methylprednisolone tĩnh mạch; Pred: prednisolone; Aza: Azathioprine;*

*Cyc: Cyclosporine; Mtx: methotrexate; \* tỉ lệ sau 14 tháng.*

*500 ivMP<sup>4</sup>: ivMP 500mg x 3 ngày/tháng x 4 tháng;*

*500 ivMP<sup>1</sup>: ivMP 500mg/ ngày duy nhất;*

*6 x 500 ivMP<sup>2</sup>: ivMP 500mg x 2/tuần x 6 tuần.*

Năm 1986, Kahaly và cộng sự đã báo cáo 1 tỉ lệ ổn định đạt được sau 6 tháng điều trị kết hợp prednisolone uống và Cyclosporine là 95% [71]. Năm 1997, Claridge báo cáo tỉ lệ ổn định 100% sau 14 tháng điều trị kết hợp prednisolone uống + Azathioprine + xạ trị [35]. Cũng với phác đồ kết hợp 3 yếu tố prednisolone + Azathioprine + xạ trị, cùng với 1 liều 500mg Methylprednisolone tĩnh mạch lúc bắt đầu, năm 2014, Chalvaszit và cộng sự [34] đã báo cáo tỉ lệ ổn định 73% tại thời điểm 6 tháng (bảng 4.3).

Kết quả khác nhau giữa các báo cáo trên có thể do sự khác nhau về điều trị. Mặc dù cùng là liệu pháp kết hợp Glucocorticoid với Azathioprine, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi dùng Methylprednisolone tĩnh mạch xung nhiều đợt, còn các tác giả trên dùng đường uống và có kèm xạ trị. Ngoài ra, tỉ lệ 100% của Claridge là tính ở thời điểm 14 tháng, thời điểm cuối của giai đoạn tiến triển, bệnh có thể thoái triển tự nhiên. Dù sao, các nghiên cứu trên cũng cho thấy 1 tỉ lệ ổn định đạt được sau điều trị của liệu pháp kết hợp từ 73 – 100%, cao hơn liệu pháp MP đơn thuần (45% - 77%), nhất quán với kết quả nghiên cứu của chúng tôi rằng: liệu pháp kết hợp có hiệu quả tốt hơn so với Methylprednisolone đơn liệu pháp trong việc cải thiện độ viêm lâm sàng của bệnh nhãn giáp.

#### **4.1.3. Hiệu quả lên độ nặng**

Như trên đã phân tích, trong nghiên cứu này, sự kết hợp Azathioprine vào một liệu trình Methylprednisolone tĩnh mạch xung với giả định sẽ làm tăng và kéo dài hiệu quả chống viêm, qua đó sẽ giảm phì đại cơ, giảm phì đại mỡ hốc mắt, và do vậy, sẽ giảm co trợn mí, giảm lồi mắt, cải thiện vận nhãn và song thị. Dữ liệu từ nghiên cứu này một lần nữa, cho thấy phù hợp với giả định trên.

Sau điều trị, mặc dù giữa nhóm MP + Aza và nhóm MP không có sự khác biệt về cải thiện độ rộng khe mi, về giảm độ lồi mắt. Tuy nhiên, nhóm dùng MP + Aza tốt hơn nhóm dùng MP về mức độ cải thiện vận nhãn, cũng như mức độ cải thiện song thị. Khác biệt này có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 6 tháng. Sự nhất quán trong kết quả phân tích theo phân bố ban đầu (ITT: intention-to-treat, bảng 3.7) và phân tích theo qui trình (PP: per-protocol, bảng 3.8) càng củng cố kết luận của nghiên cứu. Chúng tôi sẽ diễn giải ý nghĩa của kết quả này qua so sánh với các nghiên cứu khác điều trị MP đơn thuần và MP kết hợp (bảng 4.3).

- *Hiệu quả lên vận nhãn*

Trong nghiên cứu này, MP và MP + Aza đều có hiệu quả cải thiện hạn chế vận nhãn so với trước điều trị. Tuy nhiên, nhóm dùng MP + Aza có kết quả tốt hơn. Sau 6 tháng điều trị, tỉ lệ cải thiện hạn chế vận nhãn (giảm trên  $15^{\circ}$ ) ở nhóm MP và nhóm MP + Aza lần lượt là 30,8% và 65,4%; sau 12 tháng các tỉ lệ này lần lượt là 30,8 và 69,2%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,01$ ; biểu đồ 3.5; bảng 3.6).

Tỉ lệ cải thiện vận nhãn ở nhánh MP trong nghiên cứu này nhất quán với tỉ lệ từ 21 - 46% trong nghiên cứu mới đây của Bartalena [20] với MP đơn liệu pháp bất kể liều lượng, và thấp hơn tỉ lệ cải thiện vận nhãn 46% mà Kahaly đã báo cáo trước đó [72] (bảng 4.4). Nguyên nhân của khác biệt này, chúng tôi cũng thống nhất theo cách giải thích của Bartelena [20], là do mẫu nghiên cứu của Kahaly có nhiều bệnh tiến triển nặng, với thời gian phát hiện tổn thương mắt sớm nên có thể dễ đáp ứng với điều trị hơn.

Nhìn chung với MP đơn liệu pháp, tỉ lệ cải thiện vận nhãn, tùy theo từng nghiên cứu, dao động từ 28 – 46 %. Trong khi đó, tỉ lệ này ở nhánh điều trị kết hợp MP + Aza là 65,4% sau 6 tháng, tương đồng với kết quả 67% (6

tháng) của Strianese & Cs với liệu pháp kết hợp Methylprednisolone + Prednisolone + Methotrexate.

- *Hiệu quả lên song thị*

Tương tự như hiệu quả lên vận nhãn, MP và MP + Aza đều có hiệu quả cải thiện song thị so với trước điều trị. Tỷ lệ cải thiện và khỏi song thị ở nhóm dùng MP + Aza sau 6 tháng là 61,5%, cao hơn so với nhóm dùng MP đơn thuần (26,9%). Và sau 12 tháng, tỷ lệ cải thiện song thị lần lượt là 30 và 65%. Khác biệt là có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,01$ ; biểu đồ 3.6; bảng 3.7; 3.8).

Tỷ lệ cải thiện song thị 33% ở nhánh dùng MP đơn thuần trong nghiên cứu này tương đương với tỷ lệ 32% của Roy (cùng liều lượng và cách dùng) [111], thấp hơn tỷ lệ 46% của Kahaly (liều 500mg MP mỗi tuần 1 lần) [72], và tỷ lệ 42% của Nedeljkovic trong 1 nghiên cứu gần đây [97] với cách dùng xen kẽ prednisolone uống giữa các chu kỳ cách nhau 1 tháng (1 chu kỳ: 2 xung 500mg MP cách ngày) trong 6 tháng liên tiếp. Khác biệt này, như đã nói trên, có thể do đặc điểm nhóm bệnh trong nghiên cứu của Beleslin và Kahaly có tỷ lệ hút thuốc lá cao, mức TR-Ab cao và thời gian mắc bệnh dài hơn trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi. Nhìn chung, hiệu quả cải thiện song thị của MP đơn thuần thay đổi từ 32% - 46%, thấp hơn so với tỷ lệ 61,5% ở nhánh dùng MP + Aza của nghiên cứu này (bảng 4.3).

Sự khác biệt về tỷ lệ cải thiện song thị ở nhánh MP + Aza so với nhánh MP đơn thuần có ý nghĩa ở cả cách phân tích ITT (61,5% so với 26,9%) và phân tích PP (64% so với 33,3%). Như vậy, sự khác biệt này là bản chất. Tỷ lệ cải thiện song thị của nhánh MP + Aza trong nghiên cứu này (61,5%) cũng nhất quán với tỷ lệ 65% của Chalvaszit với phác đồ MP + Aza + xạ trị [34], và thấp hơn tỷ lệ 90% của Myer với liệu pháp MP + Pred + Cyclosporine [93]. Tuy nhiên, những nghiên cứu điều trị kết hợp nói trên chủ yếu thực hiện trên những bệnh nhân hoặc có song thị nặng và/hoặc đã đề kháng với

Glucocorticoid, hay đã sử dụng Glucocorticoid dài ngày, nhiều biến chứng. Do vậy, tỉ lệ cải thiện song thị có thể còn cao hơn nếu điều trị kết hợp ngay từ đầu trên nhóm bệnh nhân nhẹ hơn.

- *Hiệu quả lên độ rộng khe mi*

Trong nghiên cứu này, sau 6, 12 tháng điều trị, cả MP và MP + Aza đều có tác dụng giảm độ rộng khe mi, một cách có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị (nhóm MP, từ 12mm xuống 11mm; nhóm MP + Aza từ 12mm xuống 10mm). Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm dùng MP và nhóm dùng MP + Aza tại các thời điểm trên ( $p = 0,056$ ; bảng 3.4). Nếu xét theo tiêu chí cải thiện độ rộng khe mi lâm sàng (giảm ít nhất 2mm), sau 6 tháng, có 3 bệnh nhân (11,5 %) ở nhóm MP và 8 bệnh nhân (30,8%) ở nhóm MP + Aza có độ rộng khe mi giảm ít nhất 2 mm (bảng 3.4;  $p = 0,09$ ). Sau 6 tháng, tỉ lệ cải thiện độ rộng khe mi giữa nhóm MP và MP+Aza lần lượt là 19 và 46%. Tuy nhiên, khác biệt vẫn không có ý nghĩa thống kê.

Mặc dù khác biệt không có ý nghĩa thống kê, nhưng sự cải thiện về mặt lâm sàng, trong trường hợp này (tỉ lệ cải thiện ở nhóm MP + Aza lớn hơn nhóm MP khoảng 2,7 lần), là khó bỏ qua. Mặt khác, so với tỉ lệ cải thiện độ rộng khe mi mà Bartalena L & cs báo cáo mới đây với Methylprednisolone đơn liệu pháp cho 3 loại liều lượng thay đổi (19% - 23%) [20], tỉ lệ cải thiện độ rộng khe mi ở nhánh điều trị với MP đơn thuần trong nghiên cứu này (11 - 19%) là thấp, nhưng ở nhánh MP + Aza (30 - 46%) lại cao hơn một ít, (bảng 4.3). Như vậy, liệu pháp MP + Aza cho thấy có sự cải thiện độ rộng khe mi tốt hơn so với điều trị bằng MP đơn thuần bất kể liều lượng và cách dùng.

- *Hiệu quả lên lồi mắt*



*Bảng 4.3: So sánh tỉ lệ cải thiện độ rộng khe mi, lồi mắt, vận nhãn, song thị giữa các nghiên cứu.*

Tác giả	Liều lượng, cách dùng	Tỉ lệ cải thiện sau 6 tháng (%)			
		khe mi	Lồi mắt	Vận nhãn	Song thị
Kahaly & Cs (2005) [72]	12x500MP <sup>1</sup>	-	60	46	46*
Bartalena & Cs (2012) [20]	12x250MP <sup>1</sup>	23	32	21	-
	12x500MP <sup>1</sup>	19	20	26	-
	12x830MP <sup>1</sup>	19	21	46	-
Beleslin	6x500MP <sup>2</sup>	68	44	-	42
Roy & Cs [111]	4x500MP <sup>3</sup>				32
Chalvaszit & Cs (2014)	1x500MP <sup>1</sup> +Pred+Aza+xạ				65
Strianese & Cs (2014) [117]	6x500MP <sup>2</sup> +Pred+Mtx			67	-
PAR Meyer (2006)	3x500MP <sup>2</sup> +Pred+Cyc				90
Ng.Ngoc Anh (2015)	4x500MP <sup>3</sup>	11,5	30,8	30,8	26,9
	4x500MP <sup>3</sup> +Aza	30,8	46,2	65,4	61,5

*Ghi chú: ivMP: Methylprednisolone tĩnh mạch; Pred: prednisolone; Aza: Azathioprine; Cyc: Cyclosporine; Mtx: methotrexate; 500 ivMP<sup>4</sup> : ivMP 500mg x 3 ngày/tháng x 4 tháng; 500 ivMP<sup>1</sup>: ivMP 500mg/ ngày duy nhất; 6 x 500 ivMP<sup>2</sup>: ivMP 500mg x 2/tuần x 6 tuần.*

Tương tự như độ rộng khe mí, cả MP và MP + Aza, sau 6, 12 tháng điều trị, đều có tác dụng giảm độ lồi mắt một cách có ý nghĩa từ khoảng 20mm xuống còn 18mm so với trước điều trị, nhưng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm (MP: 18,2mm so với PM + Aza:18,4mm;  $p = 0,056$ ). Về tiêu chuẩn cải thiện lâm sàng, sau 6 tháng, có 12 bệnh nhân (46,2%) ở nhóm MP + Aza và 8 bệnh nhân (30,8 %) ở nhóm MP và có độ lồi mắt giảm ít nhất 2 mm. Sau 12 tháng, tỉ lệ này lần lượt là 46% và 27%. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,25$ ;  $\chi^2$  test ).

Tỉ lệ cải thiện lồi mắt 37% ở nhánh MP của nghiên cứu này gần với tỉ lệ 21 – 32% của Bartalena [20] và thấp hơn 1 ít so với tỉ lệ 42% của Nedeljkovic [97], nhưng lại thấp hơn nhiều so với tỉ lệ 60% đã được Kahaly báo cáo trước đó [72], (bảng 4.3). Sự khác biệt này, như đã phân tích ở phần vận nhãn và song thị, có thể do sự khác nhau của mẫu nghiên cứu và phác đồ điều trị.

Nhìn chung, tỉ lệ cải thiện lồi mắt khoảng từ 20 – 40% đối với liệu pháp MP đơn thuần. Trong nghiên cứu này, tỉ lệ cải thiện lồi mắt ở nhánh điều trị kết hợp là 48%. Cao hơn 1 ít so với MP đơn liệu pháp, nhưng khác biệt là không có ý nghĩa ( $p = 0,5$ ; bảng 3.7; 3.8).

- *Hiệu quả trên thị lực*

Hiệu quả lên thị lực của nghiên cứu này chỉ đánh giá trên những bệnh có chèn ép thần kinh thị (DON) nhằm lượng giá vai trò của liệu pháp ức chế miễn dịch trong việc bảo vệ chức năng thần kinh thị giác.

DON là thể đe dọa mất thị lực nhanh chóng do thần kinh thị bị chèn ép, nên cần phải được điều trị khẩn cấp với liều lượng đủ mạnh ngay từ đầu. Mặc dù chưa có hướng dẫn nào cụ thể được đưa ra, nhiều tác giả vẫn thống nhất rằng, điều trị DON nên bắt đầu với Methylprednisolone tĩnh mạch trước (liều từ 500mg – 1g MP trong 3 - 5 ngày liên tiếp), có thể lặp lại sau 1 hoặc 2 tuần, sau đó uống với liều khởi đầu tối đa 60mg/ngày, giảm dần. Nếu sau 2 tuần, thị

lực không cải thiện sẽ phẫu thuật giảm áp hóc mắt ngay [19], [29], [87], [125], [126].

Tuy nhiên, vấn đề là, sau khi đáp ứng với 1 hoặc 2 xung ban đầu, DON lại thường nặng lên về sau, khi mà liều lượng Glucocorticoid duy trì đã giảm hoặc kết thúc. Hơn nữa, giai đoạn tiến triển của bệnh (nhất là giai đoạn nặng như DON) thường kéo dài gấp nhiều lần so với thời gian điều trị qui ước 3 tháng. Đối với những bệnh DON có chèn ép nặng, thị lực giảm sút nhanh chóng, Methylprednisolone tĩnh mạch liều cao (ivMP) đơn thuần không đủ để giảm chèn ép thần kinh thị, phẫu thuật giải áp hóc mắt thực hiện ngay trong giai đoạn tiến triển là hợp lý [19], [29]. Nhưng đối với những ca DON không nặng lắm, thị lực chưa giảm nhiều, nếu không kiểm soát được giai đoạn viêm kịp thời, bệnh có thể nặng hơn. Thậm chí từ thể trung bình - nặng, có thể chuyển thành DON [20], [72]. Chưa có sự đồng thuận nào được tìm thấy để giải quyết những vấn đề trên [29], [125], [87].

Trong nghiên cứu này, những bệnh nhân có đe dọa mất thị lực (DON), sau chu kỳ 500mg ivMP ban đầu, được điều trị kết hợp thêm prednisolone uống giảm dần, liên tục cho đến chu kỳ tiếp theo. Trong vòng 2 tuần, nếu thị lực không cải thiện, hoặc nặng hơn sẽ chuyển phẫu thuật.

Trước điều trị, thị lực trung bình của nhóm MP (6 ca, 11 mắt) và nhóm MP + Aza (7 ca, 11 mắt) lần lượt là 0,2 và 0,1. Sau 2 tuần, nhóm MP có 7/11 mắt (63,6%), nhóm MP+Aza có 9/11 mắt (81,8%) cải thiện thị lực. Sau 6, 12 tháng, nhóm MP có 3 mắt (2 ca) cải thiện thị lực, 6 mắt (3 ca) mất theo dõi (1 ca chuyển phẫu thuật, 2 ca bỏ điều trị). Nhóm MP+Aza có 10/11 mắt cải thiện thị lực trên 2 hàng.

Nhìn chung, với phân tích theo phân bố ban đầu (intention-to-treat) sự cải thiện thị lực sau 6 tháng, ở nhóm MP + Aza và nhóm MP lần lượt là 90%. Và 60%. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,04$ ; bảng 3.8). Tuy nhiên, vì cỡ

mẫu quá nhỏ lại có mất mẫu trong quá trình điều trị, nên kết luận về thị lực cần phải được củng cố với cỡ mẫu lớn hơn. Không may, DON là 1 bệnh hiếm, chỉ chiếm tỉ lệ khoảng 3 – 5% trong bệnh nhãn giáp, nên một nghiên cứu với cỡ mẫu đủ lớn, có đối chứng với DON là 1 điều cực kỳ khó khăn. Và đó cũng là lý do tại sao, cho đến nay, y văn chỉ có 1 thử nghiệm lâm sàng đối chứng duy nhất về điều trị DON với cỡ mẫu khiêm tốn: cả 2 nhóm chỉ có 15 bệnh nhân [126].

Kết quả thị lực trong nghiên cứu này nhất quán với tỉ lệ đã được báo cáo với liệu pháp kết hợp của Meyer [93], của Claridge, và cao hơn các tác giả điều trị với liệu pháp MP tĩnh mạch đơn thuần: từ 39% - 77,8%, (bảng 4.4) [38], [82]. Sự khác biệt về kết quả cải thiện và bảo tồn thị lực của trong các nghiên cứu, ngoài yếu tố kết hợp MP + Aza + Prednisolone, có thể còn phụ thuộc vào liều lượng, thời gian mà MP được dùng.

Thể viêm giác mạc, đe dọa mất thị lực có 2 ca (4%) ở mức độ 5a và 5b NOSPECS không bao gồm trong phân tích thị lực vì thần kinh thị không bị ảnh hưởng. Một ca sau điều trị MP + Aza 3 tháng (kèm nước mắt nhân tạo, kháng sinh nhỏ), bệnh không tiến triển, tiến hành phẫu thuật hạ mi, mắt nhắm kín, giác mạc hết viêm, liền sẹo tốt (hình phụ lục 1.11). Ca kia điều trị với MP + Aza (nước mắt nhân tạo + kháng sinh nhỏ), giai đoạn viêm kéo dài, sau 9 tháng, bệnh trở về không tiến triển, giác mạc hết viêm, liền sẹo hoàn toàn (phụ lục 1; 3.12).

- *Hiệu quả trên tổng độ nặng*

Hiệu quả trên tổng độ nặng được tính theo tổng điểm mắt (Total eye score: TES) dựa vào phân loại NOSPECS cải biên. Theo đó, tỉ lệ giảm trên 5 điểm TES của nhóm MP + Aza và nhóm MP lần lượt là 88% và 57%, khác biệt có ý nghĩa thống kê (bảng 3.7; 3.8). Như vậy, một lần nữa, dù phân tích riêng

từng biến số độ nặng, hay tính tổng độ nặng, thì nhóm điều trị MP + Aza vẫn cho thấy mức độ cải thiện lâm sàng tốt hơn nhóm điều trị bằng MP đơn thuần.

Tóm lại, liệu pháp kết hợp MP + Aza cho thấy có hiệu quả hơn MP đơn thuần trong việc kiểm soát tiến triển, cải thiện vận nhãn và song thị. Sự cải thiện và bảo tồn thị lực cần phải nghiên cứu tiếp với cỡ mẫu lớn hơn.

*Bảng 4.4: So sánh tỉ lệ cải thiện thị lực sau 6, 12 tháng giữa các liệu pháp ức chế miễn dịch trong điều trị DON.*

Tác giả	Cỡ mẫu	Liều lượng, cách dùng	Tỉ lệ cải thiện (thị lực)
Mourits M (2001) [82]	62	1 x 500 ivMP <sup>4</sup> + Pred + xạ trị	39%
Wakelkamp (2005) [126]	9	2 x 1000 ivMP <sup>3</sup> + Pred	56%
Tambe K (2010) [119]	9	2 x 1000 ivMP <sup>3</sup> + pred	77,8%
Currò N1 (2014) [38]	24	2 x 1000 ivMP <sup>3</sup> + pred	42,5%
Claridge & Cs (1997) [35]	15	Pred + Aza + xạ trị	100%
PAR Meyer [93] (2006) [93]	14	3x500MP <sup>2</sup> +Pred+Cyc	100%
Ng. Ngọc Anh & Cs (2015)	13	ivMP <sup>3</sup> + Pred+ Aza	90 %

*Ghi chú:*

*2 x 500 ivMP<sup>3</sup>: Methylprednisolone 500mg tĩnh mạch x 3 ngày, lặp lại 2 lần, mỗi lần cách nhau 1 tuần. 4 x 1000 ivMP<sup>1</sup>: Methylprednisolone 1000mg tĩnh mạch x4 ngày liên tiếp. 3 x 500 ivMP<sup>2</sup>: Methylprednisolone 500mg tĩnh mạch x 2/ tuần, lặp lại 3 lần, mỗi lần cách nhau 1 tuần.*

### **Các trường hợp ngoại lệ**

Ba ca ngoại lệ tiếp tục được điều trị ức chế miễn dịch lâu dài sau khi không phẫu thuật giải áp hốc mắt đã cung cấp nhiều thông tin liên quan đến giới hạn của liệu pháp ức chế miễn dịch trong điều trị DON.

Ca 1, sau vòng MP 500mg x 3 cách nhau 1 tháng, thị lực mờ nhanh, viêm không cải thiện, gai thị phù và được điều trị với prednisolone uống duy trì, cùng với Azathioprine xen kẽ giữa các vòng. Sau khi kết thúc liệu trình 3 tháng với tổng liều 6,6g MP bệnh nhân vẫn ở giai đoạn tiến triển, thị lực có cải thiện nhưng chưa nhiều (2/10). Bệnh được xem xét phẫu thuật lần 2, nhưng vì nhiều lý do, phẫu thuật đã không được thực hiện. Và bệnh nhân được truyền thêm 1 chu kỳ MP 500mg tĩnh mạch, sau đó uống giảm dần trong 3 tháng. Sau 6 tháng điều trị với tổng liều 8,7g MP, bệnh nhân hết viêm (không tiến triển), thị lực cải thiện (MP 5/10; MT 7/10), hết trợn mí, giảm lồi mắt (3mm), gai thị hết phù, chuyển qua teo nhẹ, không có biến chứng gì (hình phụ lục 1: 1.8). Quá trình điều trị bệnh nhân này có 3 ngoại lệ. Đó là không phẫu thuật, tổng liều MP > 8g, và thời gian điều trị > 3 tháng. Tuy nhiên, kết quả điều trị có thể nói là thành công tốt. Lý do cho các ngoại lệ này (ngoại trừ khả năng phẫu thuật) là, khuyến cáo về liều lượng và thời gian điều trị MP là ý kiến của các chuyên gia cho các trường hợp chung, không áp dụng cho những trường hợp đặc biệt.

Ca 2, ca 3 có đặc điểm chung là được điều trị muộn (8 tháng từ lúc bắt đầu mờ mắt), bệnh nhân đến với thị lực giảm nặng ( $\leq 1/10$ ), độ tiến triển không cao ( $\leq 3$ ), teo gai, và chèn ép thần kinh thị nhiều. Kết quả điều trị sau 6 tháng là cải thiện ít (ca 2) và không cải thiện (ca 3).

Câu hỏi đặt ra cho 3 trường hợp trên là: Yếu tố nào quyết định sự thành công của ca 1 và thất bại của ca 3? Nếu được phẫu thuật, những bệnh nhân này có tốt hơn không? Về yếu tố quyết định sự thành công, thất bại, câu trả

lời theo chúng tôi là ở việc *điều trị sớm, điều trị đủ liều lượng, thời gian* vào giai đoạn tiến triển của bệnh (biểu đồ minh hoạ 1.2; 1.3) [29]. Thật vậy, theo nhiều tác giả, điều trị ức chế miễn dịch vào giai đoạn sớm sẽ làm giảm viêm, giảm phù nề hốc mắt, giảm sự phì đại cơ và phì đại mỡ, do đó sẽ giảm chèn ép, cải thiện tưới máu thị thần kinh tốt hơn [23], [29], [94].

Ở ca 1, bệnh nhân đã được điều trị 2 vòng trước khi có biểu hiện sụt giảm thị lực. sau đó bệnh tiếp tục được điều trị tích cực bằng cách xen kẽ prednisolone và Azathioprine uống giữa các vòng trong 6 tháng. Sự can thiệp sớm, đủ liều lượng, đủ thời gian, đã đóng vai trò quyết định trong kết quả tốt của bệnh nhân này. Và với kết quả này, xem xét phẫu thuật có lẽ không cần phải đặt ra.

Ở ca 2 và ca 3, sự điều trị muộn dẫn đến thị lực đã giảm sút trầm trọng, thần kinh thị bị chèn ép lâu ngày, teo gai khó hồi phục. Mặt khác, ở giai đoạn viêm muộn (CAS =2, 3), đã có xơ hoá, nên đáp ứng kém với liệu pháp ức chế miễn dịch. Vấn đề còn lại là: 2 ca này nếu được phẫu thuật giảm áp, có tốt hơn không? Câu trả lời vẫn còn ở phía trước và không phải mục tiêu của nghiên cứu này.

### **Cơ chế khả dĩ về hiệu quả của MP và MP + Aza**

Tác động nhanh, mạnh của Methylprednisolone tĩnh mạch xung, cũng như hiệu quả mạnh hơn khi kết hợp thêm Azathioprine trong điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển có thể giải thích qua những phát hiện mới về dược động học của MP, Aza, và những tác động của nó trên các tế bào miễn dịch.

Ở liều thấp (< 100mg), Glucocorticoid (GCs) tác động chủ yếu qua cơ chế gen. Sau khi qua màng tế bào và liên kết với các thụ thể GC không tiến triển trong bào tương (cGCR). Phức hợp GC/cGCR sẽ di chuyển vào nhân

kích hoạt (transactivation) để tổng hợp nên các protein chống viêm, hoặc bị ức chế (transrepression), ngăn cản tạo các protein gây viêm [31].

Trong trường hợp sử dụng MP xung, nồng độ MP đã quá mức bão hòa của cGCR ( $> 100\text{mg}$  prednisolone), thì tác động đặc hiệu duy nhất thông qua cGCR không còn nữa. Lúc này, những tác động không đặc hiệu thông qua tương tác sinh hóa với màng tế bào được cho là đóng vai trò chính trong tác động điều trị. Một sự đan xen không đặc hiệu của các phân tử Glucocorticoid vào màng tế bào, làm thay đổi chức năng của nó. Kết quả ức chế vận chuyển canxi, natri qua màng bào tương của các tế bào miễn dịch được cho là góp phần giảm viêm và ức chế miễn dịch nhanh chóng [32], [39].

MP tĩnh mạch xung còn ảnh hưởng đa dạng lên các tế bào miễn dịch. Sau khi truyền MP liều xung, tất cả các tế bào tua (dendritic cells) hoàn toàn biến mất, và số lượng tế bào này chỉ đạt mức ban đầu sau 8 ngày [118]. Mà tế bào tua là những tế bào trình diện kháng nguyên mạnh, đóng vai trò trung tâm trong việc khởi động phản ứng miễn dịch chính. Ngoài ra, MP tĩnh mạch xung còn gây nên hiện tượng tế bào T chết theo chương trình (apoptosis) [39], làm giảm tổng hợp glycosaminoglycans (GAG) của nguyên bào sợi [23], [31], cũng như làm giảm đáng kể lượng TR-Ab huyết thanh [78], những thành phần có vai trò quan trọng trong việc tái cấu trúc mô ở hốc mắt của người bệnh nhãn giáp [12], [43], [127].

Hiệu quả vượt trội của liệu pháp kết hợp MP + Aza so với MP đơn thuần trong điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển có lẽ do sự tác động phối hợp của MP và Aza, lên nhiều nhánh trong phản ứng miễn dịch ở hốc mắt của người bệnh. Giai đoạn tiến triển của bệnh nhãn giáp, về mô học, được đặc trưng bởi sự thâm lậu nhiều tế bào lympho T, tế bào mass, một ít lympho B và các cytokines bao gồm IFN- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , và IL-1 $\alpha$  vào giữa các bó sợi cơ và mô mỡ hốc mắt [58], [61], [65], [66]. Do vậy, người ta cho rằng, các thành phần



này, cùng với TR-Ab và nguyên bào sợi hốc mắt, có vai trò trong phản ứng tự miễn ở hốc mắt của người bệnh nhãn giáp, dù cơ chế chính xác còn chưa rõ. [12], [43], [96], [127]. Và sự điều hòa một phản ứng miễn dịch sẽ có hiệu quả hơn khi có nhiều nhánh của nó (ví dụ nhánh tế bào T, tế bào B; nhánh cytokine...) bị can thiệp, đặc biệt ngay từ giai đoạn sớm của bệnh [68].

Trong liệu pháp kết hợp, ngoài tác động của MP, Azathioprine đã tác động mạnh lên sự tăng sinh của cả tế bào T và B. Thật vậy, 6 – thioguanine, chất chuyển hóa tiến triển của Azathioprine, có thể phá vỡ các chức năng của các purine nội sinh, làm gián đoạn quá trình tổng hợp DNA, RNA, protein, do đó ức chế sự tăng sinh của các tế bào, đặc biệt là các tế bào phát triển nhanh chóng mà không có một phương pháp tái chế nucleotide dự phòng, chẳng hạn tế bào lympho T và lympho B. Ngoài ra, Azathioprine cũng ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch theo nhiều cách khác như: giảm số lượng bạch cầu đơn nhân, giảm tổng hợp gamma globulin trong máu, và tác động trên tế bào T qua việc ức chế tín hiệu đồng kích thích (costimulatory signal) làm tế bào T không phân chia được, dẫn đến chết theo chương trình (apoptosis), theo phát hiện mới đây của Tiede và cộng sự [144].

Như vậy, trong điều trị bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển, liệu pháp kết hợp MP + Aza đã tác động mạnh hơn lên nhiều nhánh của các tế bào miễn dịch (nhất là tế bào T, B) so với tác động của MP đơn liệu pháp. Có lẽ do vậy mà hiệu quả chống viêm cũng như ức chế miễn dịch của nó cũng mạnh hơn.

#### **4.2. Tính an toàn của MP và MP + Aza**

Trong nghiên cứu này, ngoài những biến chứng thông thường kể trên, không có biến chứng nào mới lạ xuất hiện. Các biến cố thường gặp do Methylprednisolone tĩnh mạch xung như Cushing, đánh trống ngực, đau thượng vị, khó ngủ, tăng nhãn áp gặp đều ở cả 2 nhóm với tần số thấp (bảng

3.12). Tổng số người bị biến cố trong nhóm MP + Aza là 14 (53,8%), cao hơn so với số người bị biến cố trong nhóm MP 8 (30,7%), tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa ( $p = 0,09$ ). Tần suất biến chứng cao hơn này chủ yếu là do tác dụng phụ của Azathioprine như giảm bạch cầu nhẹ, rụng tóc. Nhóm MP + Aza có 1 ca phải ngưng điều trị: Một vì biến chứng viêm dạ dày tá tràng, 1 do mệt mỏi khó chịu. Nhóm MP cũng có 1 ca ngưng điều trị vì viêm dạ dày tá tràng. Ở nhóm MP + Aza có 1 ca tăng men gan nhẹ (AST: 78, ALAT 130) vào tháng thứ 6, 1 ca tăng creatinine nhẹ, 2 ca giảm bạch cầu nhẹ. Tất cả đều trở về bình thường khi giảm liều Azathioprine còn 50mg/ngày sau 1 tháng. Không có nhóm nào xảy ra biến cố nặng. Riêng biến cố tăng nhãn áp thường xảy ra trong quá trình truyền MP và tất cả đều kiểm soát được với thuốc hạ nhãn áp. Chúng tôi sẽ diễn giải các biến cố trong nghiên cứu này qua so sánh với các nghiên cứu có đề cập đến tác dụng phụ của Methylprednisolone tĩnh mạch xung và Azathioprine.

#### **4.2.1. Tác dụng phụ của MP xung**

Liệu pháp Methylprednisolone tĩnh mạch xung được cho là có hiệu quả hơn, và ít các biến chứng thông thường (đặc điểm Cushing, tăng cân, cao huyết áp, khó ngủ...) hơn so với đường uống [88], [138]. Một số tác dụng phụ nhẹ khác thường xảy ra trong vòng 24 giờ điều trị bao gồm: đánh trống ngực khó ngủ, trầm cảm và các triệu chứng dạ dày, ruột...[20], [138].

Trong 1 phân tích tổng hợp (Meta-analysis) gần đây về vai trò của Methylprednisolone tĩnh mạch xung trong điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển [52], Gao và cộng sự đã phân tích một số lượng lớn bệnh nhân (140 ca) và cho thấy các biến chứng như Cushing, đánh trống ngực, khó ngủ, dạ dày ruột, trầm cảm, tăng huyết áp thường có tần số thấp, nhỏ hơn 10%, tương đồng với ghi nhận của chúng tôi (bảng 4.5). Điều khác biệt là, trong nghiên cứu của

Gao, tỉ lệ tăng đường huyết được ghi nhận là (14%) trong khi chúng tôi chỉ có 1 ca (3,8%) ở nhóm MP, nhất quán với tỉ lệ 3% (1/31 ca) của Roy [111]. Những khác biệt nhỏ về tỉ lệ biến chứng này có lẽ do tần số biến chứng ít, và mẫu nhỏ nên khó phát hiện. Và vì mẫu nhỏ, nên chỉ với 1 hoặc 2 ca biến chứng cũng cho tỉ lệ rất cao.

*Bảng 4.5: Tỉ lệ các biến chứng giữa các nghiên cứu*

	<b>Gao G</b> [52]	<b>Kahaly</b> [72]	<b>Roy A</b> [111]	<b>Anh &amp; cs</b>	
				MP	MP+Aza
Cushing	11 (10,6)	1 (2,8)	3 (10)	3 (11,5)	2 (7,6)
Đánh trống ngực	7 (11,7)	4 (11,4)	-	3 (11,5)	2 (7,6)
Khó ngủ	4 (6,7)	2 (5,7)	-	3 (11,5)	2 (7,6)
Dạ dày ruột	12 (8,6)	1 (2,8)	1 (3)	3 (11,5)	5 (19)
Tăng đường huyết	15 (14,4)	-	1 (3)	1 (3,8)	0 (0)
Tăng huyết áp	2 (1,4)	0 (0)	2 (6)	0 (0)	0 (0)
Tăng nhãn áp	-	-	-	4 (15)	5 (19)

Về tăng men gan, không có trường hợp nào trong nhóm MP đơn thuần. nhóm MP+Aza có 3 ca. Hai ở mức nhẹ (60, 80IU/L), một ca ở mức trung bình (130IU/L) (bảng 3.11). Hai trường hợp tăng men gan nhẹ xảy ra ở tháng thứ 5 khi được điều trị với phác đồ bổ sung do vẫn còn tiến triển, trường hợp kia cũng được điều trị bằng cả 2 phác đồ bổ sung: đe dọa mất thị lực và tiến triển kéo dài (ca ngoại lệ thứ 1). Liều tích lũy khi kết thúc Methylprednisolone ở cuối tháng thứ 3 là 6,7g. Khi giảm liều Azathioprine còn 50mg/ngày, 1 tháng sau, men gan trở về bình thường. Như vậy, sự tăng men gan này, theo chúng tôi, có thể có vai trò của Azathioprine.

Dù có hiệu quả vượt trội hơn, dung nạp tốt hơn so với đường uống, nhưng sau các báo cáo của Weissel M [129] và Marino M [89] về những ca tổn thương gan cấp, đe dọa hoặc gây tử vong khi dùng liều Methylprednisolone tích lũy cao (từ 10 – 24g) đã làm tăng lên mối quan ngại về tính an toàn của nó [57] [97]. Và câu hỏi đặt ra là liều tích lũy Methylprednisolone bao nhiêu thì an toàn?

Năm 2007, Rosario Le Moli và cộng sự [81] đã theo dõi tác dụng phụ của 2 nhóm bệnh nhân: nhóm A gồm 13 bệnh được dùng liều 1g MP x 3 ngày liên tiếp, lặp lại vào tuần thứ 2, sau đó tiếp tục uống với liều giảm dần, tổng liều 8,45g; nhóm B gồm 14 bệnh với liều 500mg MP 1 tuần 1 lần x 6 tuần và 0,25g 1 tuần 1 lần x 6 tuần tiếp theo. Kết quả là không có biến chứng nào đáng kể, không có sự tăng men gan ở 2 nhóm, nhưng có một sự giảm nhẹ tỉ lệ ALT/AST ở nhóm A mà không có ở nhóm B. Và vì biến chứng gan nặng không được quan sát thấy trong nghiên cứu, nên vẫn chưa rõ liệu sự biến đổi nhẹ của men gan trong quá trình điều trị liều MP cao (8,45g) có phải là một yếu tố nguy cơ của suy gan cấp tính hay không. Kết luận của nghiên cứu là: liệu pháp Methylprednisolone tĩnh mạch xung có vẻ khá an toàn nếu tổng liều không quá 8g và chức năng gan cũng như các cơ quan khác của bệnh nhân phải được kiểm tra trước để loại trừ những bệnh gan, tim, phổi tiềm ẩn [81]. Đây là một kết luận quan trọng, như là một hướng dẫn thực hành và đã được chấp nhận rộng rãi ở Châu Âu [19], [87], [125] và Mỹ [56], [53], [28].

Trong một nỗ lực khác nhằm tìm ra những chỉ dấu sàng lọc bệnh nhân trước khi dùng liệu pháp Methylprednisolone tĩnh mạch xung để tránh tổn thương gan cấp, năm 2011, Wichary H [132] đã so sánh nhiều thông số sinh hóa máu, men gan, các marker viêm gan virus... của 30 bệnh nhân bình giáp trước và 2 ngày sau khi dùng MP tĩnh mạch. Kết quả là có sự tăng nhẹ về men gan trước và sau điều trị nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Trong

khi nhóm nghiên cứu có lẽ không đủ lớn để thấy được tỷ lệ tổn thương gan liên quan đến liệu trình điều trị, thì nghiên cứu ghi nhận rằng 7 bệnh nhân trước điều trị, huyết thanh chẩn đoán gợi ý một tiền sử của bệnh viêm gan B, đã không kích hoạt lại viêm gan sau điều trị Methylprednisolone tĩnh mạch xung.

Cũng trong nỗ lực tìm các yếu tố nguy cơ của tổn thương gan cấp, mới đây (tháng 6/2015), Sisti E và cộng sự [114] qua phân tích 1076 ca bệnh nhân giáp tiến triển được điều trị với Methylprednisolone tĩnh mạch xung đã tìm thấy tỉ lệ tổn thương gan cấp là 1,3% và tỉ lệ tử vong do tổn thương gan cấp là 1/1076 ca (0,09%). Các yếu tố nguy cơ được xác định là tuổi  $\geq 53$  (RR = 2,8) và liều lượng cho mỗi xung ( $> 0,57g$ ) và tổng liều ( $> 8,5g$ ). Cùng lúc với Sisti E, Eguchi H và cộng sự [47] cũng đã tìm thấy độ tuổi  $> 50$ , liều tích lũy  $> 8g$  MP, tiền sử nhiễm HBV, HCV là các yếu tố liên quan đến sự tăng men gan trong liệu pháp Methylprednisolone tĩnh mạch xung.

Như vậy, độc gan cấp theo sau liệu pháp Methylprednisolone tĩnh mạch là biến chứng xuất hiện với tần số rất thấp. Các yếu tố nguy cơ cho sự xuất hiện là tuổi cao, liều lượng của mỗi xung và tổng liều cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài việc sàng lọc các bệnh lý tiềm ẩn trước, liều lượng của mỗi xung là 500mgMP, tổng liều 6g, với tuổi trung bình là 45, thấp hơn nhiều so với các mức nguy cơ mà Sisti đưa ra. Đây cũng có thể là lý do mà chúng tôi đã không gặp biến chứng tăng men gan trên mức trung bình nào trong quá trình điều trị. Dĩ nhiên, cỡ mẫu nhỏ để thấy một biến chứng hiếm cũng là một khả năng.

Cơ chế của độc gan từ nhẹ đến nặng còn chưa rõ. Sự kích hoạt của virus viêm gan, hoặc một tác động trực tiếp vào tế bào gan của Methylprednisolone phụ thuộc vào liều lượng, hoặc sự nặng lên của một viêm gan tự miễn... được coi là các nguyên nhân có thể [81], [114].

#### 4.2.2. Tác dụng phụ của MP + Azathioprine

Đối với Azathioprine, tác dụng phụ thông thường nhất là không dung nạp dạ dày ruột, ức chế tuỷ xương (hiếm khi xảy ra với liều thấp và có thể hồi phục). Các tác dụng phụ khác bao gồm độc gan (< 2%), dị ứng, rụng tóc.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 9 lượt tác dụng phụ liên quan đến Azathioprine bao gồm: tăng creatine nhẹ: 1; tăng men gan 3; giảm bạch cầu: 2; rụng tóc: 3. Tất cả các biến cố này đều biến mất khi giảm liều Azathioprine 50mg/ngày trong 1 tháng.

*Bảng 4.6: So sánh tác dụng phụ của Azathioprine trong điều trị TED*

	<b>Chalvaszit &amp; Cs [34]</b>	<b>Claridge &amp; Cs [35]</b>	<b>Anh &amp; Cs</b>
Tổng số TDP	9 (10%)	0 (0)	9 (34%)
Ngưng trị vì TDP	4 (5%)	0	1 (4%)
Nôn, buồn nôn	4 (5%)	-	1 (3,8)
Giảm bạch cầu	3 (3%)	0 (0)	2 (8%)
Tăng men gan	2 (2%)	0(0)	3 (11,5%)
Rụng tóc	-	-	3 (13%)

So với nghiên cứu mới đây của Chalvaszit [34], tỉ lệ người bị biến cố liên quan đến Azathioprine trong nghiên cứu này cao hơn (34% so với 10%). Các biến chứng thường gặp như hội chứng dạ dày ruột, tăng men gan, giảm bạch cầu trong nghiên cứu của chúng tôi và của Chalvaszit đều tương đồng với tần số thấp ( $\leq 3$  ca), mặc dù trước đó, với liệu pháp kết hợp Prednisolone + Azathioprine + xạ trị, Claridge [35] đã báo cáo không gặp một tác dụng phụ nào (bảng 4.5).

Tần suất ngưng Azathioprine vì tác dụng phụ của Chalvaszit là 4/88 (3 ca giảm bạch cầu, 1 ca nôn, buồn nôn). Trong khi đó, chúng tôi có 1 ca vì

buồn nôn, đau thượng vị khi uống Azathioprine từ 4 tuần đầu, phải chuyển đổi qua dùng Methylprednisolone đơn thuần. Biến cố chúng tôi hay gặp là rụng tóc (3/24), trong khi không thấy các tác giả khác đề cập. Biến cố này phục hồi tốt sau khi ngưng uống Azathioprine vài tháng.

Vì không có nhiều nghiên cứu dùng Azathioprine dài hạn trong điều trị bệnh nhân giáp, nên việc lấy kinh nghiệm từ các nghiên cứu điều trị xơ cứng rải rác là thích hợp vì có cùng phác đồ MP tĩnh mạch + Azathioprine. Trong 1 phân tích tổng hợp xuất bản năm 2007 (gồm 698 ca của 5 thử nghiệm lâm sàng điều trị Azathioprine từ 1 – 3 năm) [33], Casetta L và cộng sự đã kết luận: rối loạn tiêu hoá, ức chế tuỷ xương, độc gan là dễ dàng xử lý bằng cách điều chỉnh liều lượng. Ngưng điều trị do tác dụng phụ của Azathioprine là rất thấp và chủ yếu do không dung nạp dạ dày ruột (khoảng 5%). Dữ liệu có sẵn không cho thấy có sự gia tăng nguy cơ ác tính từ Azathioprine. Và nguy cơ ung thư nếu có, có thể liên quan đến thời gian điều trị lâu dài trên 10 năm, với liều tích lũy Azathioprine trên 600g [33]. Một nghiên cứu gồm 755 bệnh nhân dùng Azathioprine cho viêm ruột, theo dõi tối đa là 29 năm đã không tìm thấy tăng nguy cơ ung thư [36]. Một đánh giá quan trọng gần đây về nguy cơ ác tính trong ghép tạng và bệnh tự miễn áp dụng cho các bệnh nhân bị bệnh viêm mắt khó trị kết luận rằng: Azathioprine có thể không làm tăng tổng số nguy cơ ung thư ở mức độ có thể phát hiện [74], [73].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng liều Azathioprine trung bình (2 – 2,5mg/kg), thời gian sử dụng (6 tháng) ngắn hơn Chalvaszit (9 tháng), Claridge (12 tháng) và các tác giả khác (1 – 3 năm) [33], [90], [104] và chúng tôi đã không gặp tác dụng phụ nào đáng kể liên quan đến Azathioprine.

### 4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả kiểm soát viêm

Trong nghiên cứu này, các yếu tố ảnh hưởng đến sự xuất hiện và tiến triển nặng thêm của bệnh nhân giáp được báo cáo trong y văn như: giới tính, tuổi, hút thuốc lá, thời gian phát hiện bệnh nhân giáp, mức TR-Ab trong máu, điều trị bằng  $^{131}\text{I}$ , độ nặng và độ tiến triển của bệnh nhân trước khi điều trị, cũng được phân tích để tìm sự ảnh hưởng của nó đến tình trạng kiểm soát viêm, cùng với ảnh hưởng của phương cách điều trị.

+ Ảnh hưởng của phương cách điều trị: MP và MP+Aza

Phân tích hồi qui COX cho thấy: nhóm điều trị bằng MP có tỉ lệ viêm không kiểm soát được sau 12 tháng cao gấp 3,3 lần nhóm điều trị bằng MP+Aza (HR = 3,3; p= 0,01; bảng 3.13).

Hiệu quả kiểm soát viêm cao của MP + Aza so với MP trong điều trị bệnh nhân giáp tiến triển có lẽ do sự tác động phối hợp của MP và Aza lên nhiều nhánh trong phản ứng miễn dịch ở hóc mắt của người bệnh. MP tinh mạch xung có khả năng tiêu diệt mạnh tế bào tua (dendritic cells), gây chết tế bào T theo chương trình (apoptosis) [39], giảm tổng hợp glycosaminoglycans (GAG) của nguyên bào sợi [23], [31], cũng như làm giảm đáng kể lượng TR-Ab huyết thanh [78]. Azathioprine, ngoài tác động lên sự tăng sinh của tế bào T, tế bào B còn làm giảm số lượng bạch cầu đơn nhân, giảm tổng hợp gamma globulin trong máu và tác động trên tế bào T qua việc ức chế tín hiệu đồng kích thích (costimulatory signal) làm tế bào T không phân chia được, dẫn đến chết theo chương trình (apoptosis). Những tác động này đạt hiệu quả cao sau 6 tuần điều trị, và duy trì trong suốt liệu trình 6 tháng uống, khi mà tác động của MP đã hết do ngưng thuốc vào tháng thứ 3.

+ Ảnh hưởng của độ viêm lâm sàng

Mặc dù tất cả các bệnh nhân trước điều trị đều ở giai đoạn tiến triển (CAS  $\geq$  3), nhưng mức độ nặng của CAS cũng được tìm thấy là yếu tố ảnh



hưởng thêm vào hiệu quả kiểm soát viêm. Bệnh nhân tăng 1 điểm CAS thì tỉ lệ không kiểm soát được giảm đi 2,2 lần (bảng 3.13). Nghĩa là, bệnh nhân có điểm CAS càng cao (càng viêm nhiều) thì tỉ lệ kiểm soát viêm càng tốt. Kết quả này cũng nhất quán với kết quả Kahaly [72], và của Roy trong 1 báo cáo mới đây [111]. Một bệnh nhân ở thể viêm, sung huyết, nhất là đến sớm thì rất đáp ứng với Glucocorticoid. Trong khi đó, 1 bệnh nhân, hoặc viêm ít và đến muộn, hoặc thể xơ ổn định đáp ứng với Glucocorticoid rất kém.

+ Các yếu tố khác:

Hút thuốc lá và nồng độ TR-Ab huyết thanh được cho là có liên quan với độ nặng và độ hoạt tính của bệnh nhân giáp [45], [46]. Hút thuốc lá càng nhiều, nồng độ TR-Ab huyết thanh càng cao thì bệnh càng nặng.. Trong nghiên cứu này, có từ 22 -31% số người hút thuốc lá, thấp hơn so với tỉ lệ hút thuốc lá trong nghiên cứu của Kahaly [72] và Bartalena [20]. Nồng độ TR-Ab trung bình là 7,8 IU/l, tương đương với nồng độ 7,3 IU/l trong nghiên cứu của Bartalena [20] và thấp hơn nồng độ 19 IU/l trong nghiên cứu của Vannucchi [124]. Tuy nhiên, chúng tôi đã không tìm thấy ảnh hưởng của hút thuốc và mức TR-Ab máu lên kiểm soát viêm. Tương tự, giới tính và độ lùi mắt trước điều trị, trong mô hình này, cũng không thấy ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê. Lý do cho vấn đề này có thể do đây là một thử nghiệm phân bố ngẫu nhiên, nên các yếu tố nguy cơ phân bố đồng đều giữa 2 nhóm.

Như vậy, yếu tố ảnh hưởng chủ yếu đến kết quả kiểm soát viêm trong nghiên cứu này là phương cách điều trị và độ viêm lâm sàng. Điều trị bằng MP đơn thuần, có nguy cơ không kiểm soát được tình trạng viêm (tính chung trong 12 tháng) cao hơn điều trị kết hợp MP + Aza 3,3 lần, Ngoài ra, mức độ viêm trước điều trị cũng có ảnh hưởng đến quá trình kiểm soát viêm. Cứ tăng 1 điểm CAS, thì tỉ lệ đáp ứng (kiểm soát viêm) tăng 2,2 lần.

#### 4.4. Ý nghĩa và tính ứng dụng của đề tài

Kết quả chính của nghiên cứu này là: trong điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển, liệu pháp MP và MP + Aza đều có hiệu quả trong kiểm soát viêm, cải thiện thị lực, giảm có mức độ độ rộng khe mi, lồi mắt hạn chế vận nhãn, và song thị. Tuy nhiên, liệu pháp MP + Aza kiểm soát tiến triển tốt hơn, cải thiện vận nhãn, song thị tốt hơn, và cũng có những tác dụng phụ mức độ nhẹ nhiều hơn liệu pháp MP đơn thuần. Phát hiện này đã cung cấp thêm lựa chọn cho giải pháp điều trị kết hợp cho 1 vấn đề thường gặp: sự thất bại kiểm soát viêm sau khi kết thúc liệu trình MP đơn thuần đầu tiên.

Sự thất bại kiểm soát tiến triển sau 1 liệu trình MP đầu tiên là 1 thách thức hiện nay trong điều trị bệnh nhãn giáp. Đồng thuận năm 2008 của EUGOGO [19] khuyến cáo, Glucocorticoid tĩnh mạch xung là đầu tay (first-line) đối với bệnh nhãn giáp tiến triển trung bình – nặng trở lên, tổng liều MP < 8g trong 1 đợt điều trị kéo dài khoảng 3 tháng. Tuy nhiên, đồng thuận này đã không giải quyết một vấn đề nảy sinh là: phải điều trị thế nào nếu liệu trình ban đầu thất bại (sau 3 tháng vẫn không kiểm soát được tình trạng tiến triển của bệnh). Không may, đây lại là một vấn đề thường gặp. Trong 1 nghiên cứu trên 154 người bệnh nhãn giáp tiến triển công bố năm 2012 [20], EUGOGO đã báo cáo tỉ lệ bệnh nhân vẫn còn viêm tiến triển sau 3 tháng điều trị từ 35% đến 55% tùy theo liều lượng. Nhóm người này cần phải được điều trị ra sao? Chưa có một khuyến cáo nào được đưa ra. Theo kinh nghiệm của các chuyên gia [29], [87], [125], [133] liệu pháp kết hợp (Glucocorticoid + xạ trị/và hoặc thuốc điều hoà miễn dịch) hay các thuốc điều trị đích là các hướng đã và đang được nghiên cứu ứng dụng.

Kết quả vượt trội về kiểm soát viêm, vận nhãn và song thị của liệu pháp MP + Aza trong nghiên cứu này cho thấy nó có thể là lựa chọn thích hợp cho những trường hợp liệu pháp MP đơn thuần thất bại.

Trong một nghiên cứu mới công bố năm 2013 [124], Vannucchi và cộng sự đã theo dõi 58 ca bệnh nhãn giáp tiến triển được điều trị bằng MP đơn thuần (liều tích lũy 7,5g) và nhận thấy: đáp ứng giảm viêm xuất hiện khoảng 70%, và chủ yếu xảy ra trong 6 – 8 tuần đầu tiên. Từ đó tác giả nhận định, sau thời gian này, nếu bệnh nhân không đáp ứng, nên thay đổi điều trị MP đơn thuần bằng liệu pháp kết hợp mà không cần phải đợi kết thúc liệu trình 3 tháng. Đồng thuận với quan điểm này, chúng tôi cho rằng, nên cân nhắc sử dụng liệu pháp kết hợp MP + Aza đối với một số trường hợp đặc biệt như: viêm mô mềm nặng kết hợp song thị nặng có chứng cứ của phì đại cơ, hoặc có đe dọa mất thị lực ngay từ đầu, hoặc những trường hợp đáp ứng kém hay không đáp ứng sau 6 tuần điều trị MP đơn thuần mà không cần phải chờ đợi đến hết liệu trình. Lý do là để tránh nguy cơ gia tăng tổng liều Glucocorticoid, cũng như để tạo một can thiệp hiệu quả sớm vào giai đoạn tiến triển của bệnh. Vì can thiệp càng sớm vào giai đoạn tiến triển thì hiệu quả cải thiện độ nặng càng cao [29], [87].

Đây là một thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, do vậy, nó sẽ cung cấp bằng chứng có giá trị hơn so với các nghiên cứu không nhóm chứng. Kết quả của nghiên cứu này sẽ góp phần tăng thêm lựa chọn điều trị đối với những trường hợp không đáp ứng với Glucocorticoid đơn liệu pháp, hoặc những trường hợp kiểm soát viêm thất bại sau liệu trình điều trị đầu tiên.

Ở Việt Nam, đây có lẽ là 1 nghiên cứu đầu tiên về điều trị nội khoa bệnh nhãn giáp giai đoạn tiến triển. Quy trình điều trị của nhánh MP đơn thuần, hay nhánh kết hợp MP + Aza, hay cách điều trị bổ sung cho những trường hợp chèn ép thần kinh thị (DON), những trường hợp vẫn còn viêm khi kết thúc 1 liệu trình qui ước (3 tháng đều) là những qui trình lần đầu tiên được áp dụng. Cùng với nghiên cứu phẫu thuật giảm áp hóc mắt điều trị bệnh nhãn giáp nặng vừa công bố [6], hy vọng một bức tranh chung về điều trị bệnh

nhãn giáp (gồm cả nội khoa và phẫu thuật) sẽ được hình hài, làm nền tảng cho các nghiên cứu sâu hơn.

Các phương tiện chẩn đoán dùng trong nghiên cứu này tương đối hiện đại (Chụp CT/MRI, đo kháng thể kháng thụ thể TSH...). Các tiêu chí chẩn đoán cũng như đo lường kết quả TED là thống nhất với bộ tiêu chí của EUGOGO, có tham chiếu với tiêu chuẩn NOSPECS. Sự phân biệt 2 biến kết cục “độ viêm” và “độ nặng” để sử dụng những phương pháp thống kê thích hợp giúp cho phần so sánh kết quả dễ hiểu và chính xác hơn.

Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng có 1 số nhược điểm. Vì đề tài nghiên cứu có liên quan đến 2 chuyên ngành Mắt và Nội Tiết, nên việc chọn bệnh, điều trị và đánh giá kết quả còn gặp nhiều khó khăn. Mặc dù được sự giúp đỡ rất nhiều từ các Thầy hướng dẫn và các đồng nghiệp, nhưng vì bản thân tác giả chuyên ngành Mắt nên tầm nhìn bao quát về 2 chuyên ngành, nhất là Nội tiết còn hạn chế, dẫn đến việc đánh giá một số khía cạnh Nội tiết trong nghiên cứu có thể chưa được toàn diện.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu điều trị bệnh nhãn giáp tiến triển bằng cách so sánh tính hiệu quả và tính an toàn của liệu pháp MP với MP + Aza chúng tôi rút ra những kết luận sau:

### 1. So sánh hiệu quả điều trị của MP và MP + Aza

#### 1.1. Tính hiệu quả

+ Hiệu quả trên độ viêm

Cả 2 liệu pháp MP và MP + Aza đều có hiệu quả kiểm soát viêm trong giai đoạn tiến triển của bệnh nhãn giáp, tuy nhiên, liệu pháp MP + Aza có hiệu quả hơn liệu pháp MP.

Sau 6 tháng tỉ lệ ổn định (kiểm soát viêm) ở nhóm MP+Aza là 84%, nhóm MP là 63%. Thời gian đạt ổn định trung bình của liệu pháp MP+Aza là 4 tháng, ngắn hơn so với thời gian đạt ổn định của liệu pháp MP (6 tháng).

+ Hiệu quả trên độ nặng

Cả 2 liệu pháp MP và MP + Aza đều có hiệu quả trong cải thiện vận nhãn (30% so với 65%), cải thiện song thị (26% so với 61%), giảm độ rộng khe mi (11% so với 30%), giảm lồi mắt (30% so với 46%). Tuy nhiên, liệu pháp MP + Aza có hiệu quả hơn MP trong cải thiện vận nhãn và cải thiện song thị.

Tỉ lệ cải thiện thị lực ở những bệnh DON sau 6 tháng và 12 tháng khi dùng MP+Aza là 90%.

#### 1.2. Tính an toàn

Cả 2 liệu pháp MP và MP + Aza trong nghiên cứu này đều có những tác dụng phụ như: Viêm loét dạ dày tá tràng, đặc điểm Cushing, mất ngủ, đánh trống ngực ở mức độ nhẹ và trung bình với tần số thấp (< 5). Không có tác dụng phụ nào ở mức độ nặng.

Liệu pháp MP + Aza có thêm những tác dụng phụ mà MP đơn thuần không có như: tăng men gan, giảm bạch cầu, rụng tóc với tỉ lệ  $\leq 11\%$ .

Tất cả những TDP ở nhóm MP + Aza đều ở mức nhẹ và biến mất khi điều chỉnh liều lượng Azathioprine.

**2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kiểm soát viêm:** là phương thức điều trị và độ viêm lâm sàng trước điều trị.

Điều trị bằng MP đơn thuần có tỉ lệ viêm không kiểm soát được sau 12 tháng cao hơn điều trị kết hợp MP + Aza 3,3 lần.

Cứ tăng 1 điểm CAS trước điều trị, thì tỉ lệ viêm không kiểm soát được giảm 2,2 lần.

## **KIẾN NGHỊ**

- Liệu pháp kết hợp MP + Aza nên được cân nhắc sử dụng đối với những trường hợp bệnh nhân gặp tiến triển có: viêm mô mềm nặng, kết hợp song thị và hạn chế vận nhãn nặng, hoặc có đe dọa mất thị lực, đặc biệt, với những trường hợp đáp ứng kém hoặc không đáp ứng sau 6 tuần điều trị bằng liệu pháp MP đơn thuần.
- Tiếp tục nghiên cứu so sánh hiệu quả cải thiện, bảo tồn thị lực, và nhu cầu phẫu thuật giảm áp của 2 liệu pháp MP và MP + Aza với cỡ mẫu lớn hơn.

## CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Ngọc Anh, Lê Minh Thông, Nguyễn Thị Bích Đào. (2015). “Đặc điểm lâm sàng và kháng thể kháng thụ thể TSH của nhóm người bệnh nhãn giáp bình giáp”. *Tạp Chí Y Học Tp. HCM*, tập 18 (1), tr. 240 – 245.
2. Nguyễn Ngọc Anh, Lê Minh Thông, Nguyễn Thị Bích Đào. (2015). “Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhãn giáp hoạt tính bằng Methylprednisolone kết hợp Azathioprine”. *Tạp Chí Y Học Tp. HCM*, tập 18 (1), tr. 246 – 250.



# TÀI LIỆU THAM KHẢO

## TIẾNG VIỆT

1. Hoàng Phương Chi, Lê Minh Thông, Nguyễn Ngọc Anh. (2014). "Nghiên cứu ứng dụng phân loại VISA trong chẩn đoán lâm sàng bệnh lý hốc mắt liên quan tuyến giáp." *Tạp Chí Y Học Tp. HCM*, tập 18 (1), tr. 64 - 69.
2. Phan Dẫn. (2001). *Thực Hành Nhãn Khoa*, NXB Y Học - Hà Nội, tr. 85.
3. Nguyễn Văn Đàm, Hoàng Trung Vinh. (2000). "Đặc điểm lâm sàng và kết quả bước đầu đánh giá triệu chứng lồi mắt ở 38 bệnh nhân Basedow được điều trị kết hợp thuốc kháng giáp và thuốc ức chế miễn dịch". *Kỷ yếu toàn văn công trình NCKH Hội nghị toàn quốc lần thứ nhất về Nội tiết và các rối loạn chuyển hoá*, Nxb Y học, Hà nội, tr. 56 – 65.
4. Phan Thanh Sơn, Trần Hữu Dàng, Hoàng Ngọc Chương. (2004). "Đánh giá tổn thương mắt trên bệnh nhân Basedow theo bảng phân độ NOSPECS." *Tạp chí nhãn khoa Việt Nam*, tập 1 (1), tr. 62 - 67.
5. Nguyễn Chiến Thắng. (2013). "Phẫu thuật giảm áp hốc mắt bằng cát thành xương thành trong và thành dưới hốc mắt kết hợp với lấy mỡ hốc mắt điều trị bệnh mắt liên quan tuyến giáp." *Tạp chí y dược học quân sự*, tập 3 (3), tr. 132 - 136.
6. Nguyễn Chiến Thắng, Nguyễn Văn Đàm, Phạm Trọng Văn. (2014). *Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật giảm áp hốc mắt điều trị bệnh mắt Basedow mức độ nặng*. Luận án tiến sĩ Y học, Đại Học Y Hà Nội.
7. Lê Minh Thông, Nguyễn Ngọc Anh. (2014). "Bệnh nhãn giáp chèn ép thị thần kinh: Đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị ức chế miễn dịch." *Tạp Chí Y Học Tp. HCM*. tập 18 (1), tr. 115 – 118.

8. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê. (2007). *Nội Tiết Học Đại Cương*, NXB Y học Chi nhánh T.P. HCM, tr. 145 - 161.

## **TIẾNG ANH**

9. Acharya S. H., Avenell A., et al. (2008). "Radioiodine therapy (RAI) for Graves' disease (GD) and the effect on ophthalmopathy: a systematic review." *Clin Endocrinol (Oxf)*. 69, (6), pp. 943-950.
10. Ahern M. J., Harrison W., et al. (1991). "A randomised double-blind trial of cyclosporin and Azathioprine in refractory rheumatoid arthritis." *Aust N Z J Med*. 21, (6), pp. 844-849.
11. Aktaran S., Akarsu E., et al. (2007). "Comparison of intravenous Methylprednisolone therapy vs. oral Methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy." *Int J Clin Pract*. 61, (1), pp. 45-51.
12. Bahn R. S. (2010). "Graves' ophthalmopathy." *N Engl J Med*. 362, (8), pp. 726-738.
13. Bahn R. S. (2012). "High-dose intravenous glucocorticoid therapy for Graves' ophthalmopathy: where are we now?". *Thyroid* (22), pp. 1-2.
14. Brent GA. (2008). "Graves' disease". *N Engl J Med*. 358, pp. 2594-605.
15. Bartalena L., Marcocci C., et al. (1998). "Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy." *N Engl J Med*. 338, (2), pp. 73-78.
16. Bartalena L., Pinchera A., et al. (2000). "Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives." *Endocr Rev*. 21, (2), pp. 168 - 199.

17. Bartalena L., Tanda M. L. (2009). "Clinical practice. Graves' ophthalmopathy." *N Engl J Med.* 360, (10), pp. 994-1001.
18. Bartalena L. (2010). "What to do for moderate-to-severe and active Graves' orbitopathy if glucocorticoids fail?" *Clin Endocrinol (Oxf).* 73, (2), pp. 149-152.
19. Bartalena L. (2011). "The dilemma of how to manage Graves' hyperthyroidism in patients with associated orbitopathy." *J Clin Endocrinol Metab.* 96, (3), pp. 592-599.
20. Bartalena L. (2012). "Prevention of Graves' ophthalmopathy." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 26, (3), pp. 371-379.
21. Bartalena L. (2013). "Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease." *Eur Thyroid J.* 2, (4), pp. 259-269.
22. Bartalena L., Baldeschi L., et al. (2008). "Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy." *Thyroid.* 18, (3), pp. 333-346.
23. Bartalena L., Krassas G. E., et al. (2012). "Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous Methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy." *J Clin Endocrinol Metab.* 97, (12), pp. 4454-4463.
24. Bartalena L., Macchia P. E., et al. (2015). "Effects of treatment modalities for Graves' hyperthyroidism on Graves' orbitopathy: a 2015 Italian Society of Endocrinology Consensus Statement." *J Endocrinol Invest.* 38, pp. 481-487.
25. Bartley G. B. (1994). "The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota." *Trans Am Ophthalmol Soc.* 92, pp. 477-588.

26. Bartley G. B., Gorman C. A. (1995). "Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy." *Am J Ophthalmol.* 119, (6), pp. 792-795.
27. Bartley G. B. (2011). "Rundle and his curve." *Arch Ophthalmol.* 129, (3), pp. 356-358.
28. Bothum E.D, Sheurer R.A, et al. (2009). "Update on thyroid eye disease and management." *Clin Ophthalmol.* (3), pp. 543-551.
29. Bhatti M. T., Dutton J. J. (2014). "Thyroid eye disease: therapy in the active phase: a comment: reply." *J Neuroophthalmol.* 34, (4), pp. 426-427.
30. Bradley E. A., Gower E. W., et al. (2008). "Orbital radiation for Graves ophthalmopathy: a report by the American Academy of Ophthalmology." *Ophthalmology.* 115, (2), pp. 398-409.
31. Buttgerit F., Saag K. G., et al. (2005). "The molecular basis for the effectiveness, toxicity, and resistance to glucocorticoids: focus on the treatment of rheumatoid arthritis." *Scand J Rheumatol.* 34, (1), pp. 14-21.
32. Buttgerit F., Scheffold A. (2002). "Rapid glucocorticoid effects on immune cells." *Steroids.* 67, (6), pp. 529-534.
33. Casetta I., Iuliano G., et al. (2007). "Azathioprine for multiple sclerosis." *Cochrane Database Syst Rev.* (4), pp. CD003982.
34. Chalvatzis N. T., Tzamalidis A. K., et al. (2014). "Safety and efficacy of combined immunosuppression and orbital radiotherapy in thyroid-related restrictive myopathy: two-center experience." *Eur J Ophthalmol.* 24, (6), pp. 953-959.
35. Claridge K. G., Ghabrial R., et al. (1997). "Combined radiotherapy and medical immunosuppression in the management of thyroid eye disease." *Eye (Lond).* 11 ( Pt 5), pp. 717-722.

36. Connell W. R., Kamm M. A., et al. (1994). "Long-term neoplasia risk after Azathioprine treatment in inflammatory bowel disease." *Lancet*. 343, (8908), pp. 1249-1252.
37. CTC (2006). Cancer therapy evaluation program, common terminology criteria for adverse event, version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS..
38. Curro N., Covelli D., et al. (2014). "Therapeutic outcomes of high-dose intravenous steroids in the treatment of dysthyroid optic neuropathy." *Thyroid*. 24, (5), pp. 897-905.
39. Czock D., Keller F., et al. (2005). "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids." *Clin Pharmacokinet*. 44, (1), pp. 61-98.
40. Dayan C. M., Dayan M. R. (2007). "Dysthyroid optic neuropathy: a clinical diagnosis or a definable entity?" *Br J Ophthalmol*. 91, (4), pp 409-410.
41. Dolman P. J. (2012). "Evaluating Graves' orbitopathy." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 26, (3), pp. 229-248.
42. Dolman P. J., Cahill K., et al. (2012). "Reliability of estimating ductions in thyroid eye disease: an International Thyroid Eye Disease Society multicenter study." *Ophthalmology*. 119, (2), pp. 382-389.
43. Douglas R. S., Gupta S. (2011). "The pathophysiology of thyroid eye disease: implications for immunotherapy." *Curr Opin Ophthalmol*. 22, (5), pp. 385-390.
44. Ebner R., Devoto M. H., et al. (2004). "Treatment of thyroid associated ophthalmopathy with periocular injections of triamcinolone." *Br J Ophthalmol*. 88, (11), pp. 1380-1386.
45. Eckstein A., Quadbeck B., et al. (2003). "Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy." *Br J Ophthalmol*. 87, (6), pp. 773-776.

46. Eckstein A. K., Plicht M., et al. (2006). "Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease." *J Clin Endocrinol Metab.* 91, (9), pp. 3464-3470.
47. Eguchi H., Tani J., et al. (2015). "Liver Dysfunction Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients with Graves' Orbitopathy." *International Journal of Endocrinology*. Article ID 835979
48. Fatourechi V. (2005). "Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options." *Am J Clin Dermatol.* 6, (5), pp. 295-309.
49. Feldon S. E., Park D. J., et al. (2005). "Autologous T-lymphocytes stimulate proliferation of orbital fibroblasts derived from patients with Graves' ophthalmopathy." *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 46, (11), pp 3913-3921.
50. Feliciello A., Porcellini A., et al. (1993). "Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue." *Lancet.* 342, (8867), pp. 337-338.
51. Frueh B. R. (1984). "Graves' eye disease: Orbital compliance and other physical measurements." *Trans Amn Ophthalmol Soc.* 82, pp 492-598.
52. Gao G., Dai J., et al. (2014). "Meta-analysis of Methylprednisolone pulse therapy for Graves' ophthalmopathy." *Clin Experiment Ophthalmol.* 42, (8), pp. 769-777.
53. Gillespie E. F., Smith T. J., et al. (2012). "Thyroid eye disease: towards an evidence base for treatment in the 21st century." *Curr Neurol Neurosci Rep.* 12, (3), pp. 318-324.
54. Goncalves A. C., Gebrim E. M., et al. (2012). "Imaging studies for diagnosing Graves' orbitopathy and dysthyroid optic neuropathy." *Clinics (Sao Paulo).* 67, (11), pp. 1327-1334.

55. Gorman C. A., Garrity J. A., et al. (2001). "A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy." *Ophthalmology*. 108, (9), pp. 1523-1534.
56. Griepentrog G. J., Garrity J. A. (2009). "Update on the medical treatment of Graves' ophthalmopathy." *Int J Gen Med*. 2, pp. 263-269.
57. Grinyo J. M., Cruzado J. M., et al. (2012). "Immunosuppression in the era of biological agents." *Adv Exp Med Biol*. 741, pp. 60-72.
58. Grubeck-Loebenstein B., Trieb K., et al. (1994). "Retrobulbar T cells from patients with Graves' ophthalmopathy are CD8+ and specifically recognize autologous fibroblasts." *J Clin Invest*. 93, (6), pp. 2738-2743.
59. Guillevin L., Pagnoux C., et al. (2014). "Rituximab versus Azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis." *N Engl J Med*. 371, (19), pp. 1771-1780.
60. Han R., Smith T. J. (2005). "Induction by IL-1 beta of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human orbital fibroblasts: modulation of gene promoter activity by IL-4 and IFN-gamma." *J Immunol*. 174, (5), pp. 3072-3079.
61. Han R., Smith T. J. (2006). "T helper type 1 and type 2 cytokines exert divergent influence on the induction of prostaglandin E2 and hyaluronan synthesis by interleukin-1beta in orbital fibroblasts: implications for the pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy." *Endocrinology*. 147, (1), pp. 13-19.
62. Hart R. H., Kendall-Taylor P., et al. (2005). "Early response to intravenous glucocorticoids for severe thyroid-associated ophthalmopathy predicts treatment outcome." *J Ocul pharmacol Ther*. 21, (4), pp. 328-336.

63. Hegedus L., Bonnema S. J., et al. (2012). "Treating the thyroid in the presence of Graves' ophthalmopathy." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 26, (3), pp. 313-324.
64. Hermsen D., Broecker-Preuss M., et al. (2009). "Technical evaluation of the first fully automated assay for the detection of TSH receptor autoantibodies." *Clin Chim Acta* 401, (1-2), pp. 84-89.
65. Heufelder A. E., Bahn R. S. (1993). "Detection and localization of cytokine immunoreactivity in retro-ocular connective tissue in Graves' ophthalmopathy." *Eur J Clin Invest.* 23, (1), pp. 10-17.
66. Hufnagel T. J., Hickey W. F., et al. (1984). "Immunohistochemical and ultrastructural studies on the exenterated orbital tissues of a patient with Graves' disease." *Ophthalmology.* 91, (11), pp. 1411-1419.
67. Iyer S., Bahn R. (2012). "Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: the role of the TSH receptor." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 26, (3), pp. 281-289.
68. Jabs D. A., Rosenbaum J. T., et al. (2000). "Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel." *Am J Ophthalmol.* 130, (4), pp. 492-513.
69. Jang S. Y., Lee S. Y., et al. (2012). "Clinical features of thyroid-associated ophthalmopathy in clinically euthyroid Korean patients." *Eye (Lond).* 26, (9), pp. 1263-1269.
70. Kacmaz R. O., Kempen J. H., et al. (2010). "Cyclosporine for ocular inflammatory diseases." *Ophthalmology.* 117, (3), pp. 576-584.
71. Kahaly G., Schrezenmeir J., et al. (1986). "Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled,



- randomized and prospective study." *Eur J Clin Invest.* 16, (5), pp. 415-422.
- 72.Kahaly G. J., Pitz S., et al. (2005). "Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy." *J Clin Endocrinol Metab.* 90, (9), pp. 5234-5240.
- 73.Kempen J. H., Daniel E., et al. (2009). "Overall and cancer related mortality among patients with ocular inflammation treated with immunosuppressive drugs: retrospective cohort study." *BMJ.* 339, pp. 2480.
- 74.Kempen J. H., Gangaputra S., et al. (2008). "Long-term risk of malignancy among patients treated with immunosuppressive agents for ocular inflammation: a critical assessment of the evidence." *Am J Ophthalmol.* 146, (6), pp. 802-812 e801.
- 75.Khoo T. K., Coenen M. J., et al. (2008). "Evidence for enhanced Thy-1 (CD90) expression in orbital fibroblasts of patients with Graves' ophthalmopathy." *Thyroid.* 18, (12), pp. 1291-1296.
- 76.Kinsell L. W., Partridge J. W., et al. (1953). "The use of ACTH and cortisone in the treatment and in the differential diagnosis of malignant exophthalmos." *Ann Intern Med.* 38, (5), pp. 913-917.
- 77.Kubo T., Toki J., et al. (2000). "Thyroid-stimulating antibody in a patient with euthyroid Graves' disease." *Endocr J.* 47, (2), pp. 197-201.
- 78.Kubota S., Ohye H., et al. (2005). "Effect of high dose Methylprednisolone pulse therapy followed by oral prednisolone administration on the production of anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in Graves' disease. ." *Endocr J.* 52, pp. 735 - 741.
- 79.Kulig G., Andrysiak-Mamos E., et al. (2009). "Quality of life assessment in patients with Graves' disease and progressive infiltrative

- ophthalmopathy during combined treatment with Methylprednisolone and orbital radiotherapy." *Endokrynol Pol.* 60, (3), pp. 158-165.
- 80.Lazarus J. H. (2012). "Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 26, (3), pp. 273-279.
- 81.Le Moli R., Baldeschi L., et al. (2007). "Determinants of liver damage associated with intravenous Methylprednisolone pulse therapy in Graves' ophthalmopathy." *Thyroid.* 17, (4), pp. 357-362.
- 82.M M., R K., et al. (2001). "Methylprednisolone pulse therapy for patients with dysthyroid optic neuropathy." *Orbit.* 20, (4), pp 275 - 280 .
- 83.Macchia P. E., Bagattini M., et al. (2001). "High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy." *J Endocrinol Invest.* 24, (3), pp. 152-158.
- 84.MacPhee I. A., Bradley J. A., et al. (1998). "Long-term outcome of a prospective randomized trial of conversion from Cyclosporine to Azathioprine treatment one year after renal transplantation." *Transplantation.* 66, (9), pp. 1186-1192.
- 85.Marcocci C., Bartalena L., et al. (2001). "Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study." *J Clin Endocrinol Metab.* 86, (8), pp. 3562-3567.
- 86.Marcocci C., Kahaly G. J., et al. (2011). "Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy." *N Engl J Med.* (364), pp. 1920-1931.
- 87.Marcocci C., Marino M. (2012). "Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 26, (3), pp. 325-337.

88. Marocchi C., Watt T., et al. (2012). "Fatal and non-fatal adverse events of glucocorticoid therapy for Graves' orbitopathy: a questionnaire survey among members of the European Thyroid Association." *Eur J Endocrinol.* 166, (2), pp. 247-253.
89. Marino M., Morabito E., et al. (2004). "Acute and severe liver damage associated with intravenous glucocorticoid pulse therapy in patients with Graves' ophthalmopathy." *Thyroid.* 14, (5), pp. 403-406.
90. Massacesi L., Tramacere I., et al. (2014). "Azathioprine versus beta interferons for relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre randomized non-inferiority trial." *PLoS One.* 9, (11), pp. 113371.
91. McKeag D., Lane C., et al. (2007). "Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey." *Br J Ophthalmol.* 91, (4), pp. 455-458.
92. Mensah A., Vignal-Clermont C., et al. (2009). "Dysthyroid optic neuropathy: atypical initial presentation and persistent visual loss." *Orbit.* 28, (6), pp. 354-362.
93. Meyer P. A. (2006). "Avoiding surgery for thyroid eye disease." *Eye (Lond).* 20, (10), pp. 1171-1177.
94. Mourits M. P., Prummel M. F., et al. (1997). "Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy." *Clin Endocrinol (Oxf).* 47, (1), pp. 9-14.
95. Muller-Forell W. and Kahaly G. J. (2012). "Neuroimaging of Graves' orbitopathy." *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 26, (3), pp. 259-271.
96. Naik V. M., Naik M. N., et al. (2010). "Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms." *Surv Ophthalmol.* 55, (3), pp. 215-226.

97. Nedeljkovic B. B., J C., et al. (2014). "Efficacy and safety of combined parenteral and oral steroid therapy in Graves' orbitopathy." *Hormones* 13, (2), pp. 222 - 228.
98. Ng C. M., Yuen H. K., et al. (2005). "Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study." *Hong Kong Med J.* 11, (5), pp. 322-330.
99. Nugent R. A., Belkin R. I., et al. (1990). "Graves orbitopathy: correlation of CT and clinical findings." *Radiology.* 177, (3), pp. 675-682.
100. Ohtsuka K., Sato A., et al. (2003). "Effect of steroid pulse therapy with and without orbital radiotherapy on Graves' ophthalmopathy." *Am J Ophthalmol.* 135, (3), pp. 285-290.
101. Otto E. A., Ochs K., et al. (1996). "Orbital tissue-derived T lymphocytes from patients with Graves' ophthalmopathy recognize autologous orbital antigens." *J Clin Endocrinol Metab.* 81, (8), pp. 3045-3050.
102. Pappa A., Calder V., et al. (1997). "Analysis of extraocular muscle-infiltrating T cells in thyroid-associated ophthalmopathy (TAO)." *Clin Exp Immunol.* 109, (2), pp. 362-369.
103. Pasadhika S., Kempen J. H., et al. (2009). "Azathioprine for ocular inflammatory diseases." *Am J Ophthalmol.* 148, (4), pp. 500-509 e502.
104. Patel A. A., Swerlick R. A., et al. (2006). "Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future." *J Am Acad Dermatol.* 55, (3), pp. 369-389.
105. Planck T., Shahida B., et al. (2014). "Smoking induces overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy." *Thyroid.* 24, (10), pp. 1524-1532.

106. Prummel M. F., Mourits M. P., et al. (1989). "Prednisone and Cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy." *N Engl J Med.* 321, (20), pp. 1353-1359.
107. Pujari S. S., Kempen J. H., et al. (2010). "Cyclophosphamide for ocular inflammatory diseases." *Ophthalmology.* 117, (2), pp 356-365.
108. Rajendram R., Lee R. W., et al. (2008). "Protocol for the combined immunosuppression & radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED) trial: a multi-centre, double-masked, factorial randomised controlled trial." *Trials.* 9, pp. 6.
109. Riedl M, Kuhn A, et al. (2016). "Prospective, systematically recorded mycophenolate safety data in Graves' orbitopathy." *J Endocrinol Invest.* 2016 Feb 17.
110. Rivera-Grana E., Lin P., et al. (2015). "Methotrexate as a Corticosteroid-Sparing Agent for Thyroid Eye Disease." *J Clin Exp Ophthalmol.* 6, (2),
111. Roy A., D D., et al. (2015). "Efficacy and safety of low dose oral prednisolone as compared to pulse intravenous Methylprednisolone in managing moderate severe Graves' orbitopathy: A randomized controlled trial." *Indian J Endocrinol Metab.* 19, (3), pp. 351 - 358.
112. Salvi M. (2012). Clinical Evaluation EUGOGO ATLAS.
113. Salvi M., G V., et al. (2015). "Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study." *J Clin Endocrinol Metab.* 100, (2), pp. 422-431.
114. Sisti E., Coco B., et al. (2015). "Age and Dose Are Major Risk Factors for Liver Damage Associated with Intravenous Glucocorticoid Pulse Therapy for Graves' Orbitopathy." *Thyroid.* jun, (19), pp. 846-850

115. Stan M. N., Garrity J. A., et al. (2012). "The evaluation and treatment of Graves ophthalmopathy." *Med Clin North Am.* 96, (2), pp. 311-328.
116. Stiebel-Kalish H., Robenshtok E., et al. (2009). "Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis." *J Clin Endocrinol Metab.* 94, (8), pp. 2708-2716.
117. Strianese D., Iuliano A., et al. (2014). "Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease." *J Ophthalmol.* 2014, pp. 128903.
118. Suda T., Chida K., et al. (2003). "High-dose intravenous glucocorticoid therapy abrogates circulating dendritic cells." *J Allergy Clin Immunol* 112:1237–1239. 112, pp. 1237 - 1239.
119. Tambe K., Bhargava J., et al. (2010). "The role of intravenous Methylprednisolone immunosuppression in the management of active thyroid eye disease." *Orbit.* 29, (5), pp. 227-231.
120. Tanda M. L. and Bartalena L. (2012). "Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy." *J Clin Endocrinol Metab.* 97, (11), pp. 3857-3865.
121. Thornton J., Kelly S. P., et al. (2007). "Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review." *Eye (Lond).* 21, (9), pp. 1135-1145.
122. Valyasevi R. W., Erickson D. Z., et al. (1999). "Differentiation of human orbital preadipocyte fibroblasts induces expression of functional thyrotropin receptor." *J Clin Endocrinol Metab.* 84, (7), pp. 2557-2562.
123. van Geest R. J., Sasim I. V., et al. (2008). "Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study." *Eur J Endocrinol.* 158, (2), pp. 229-237.
124. Vannucchi G., Covelli D., et al. (2013). "The therapeutic outcome to intravenous steroid therapy for active Graves' orbitopathy is influenced

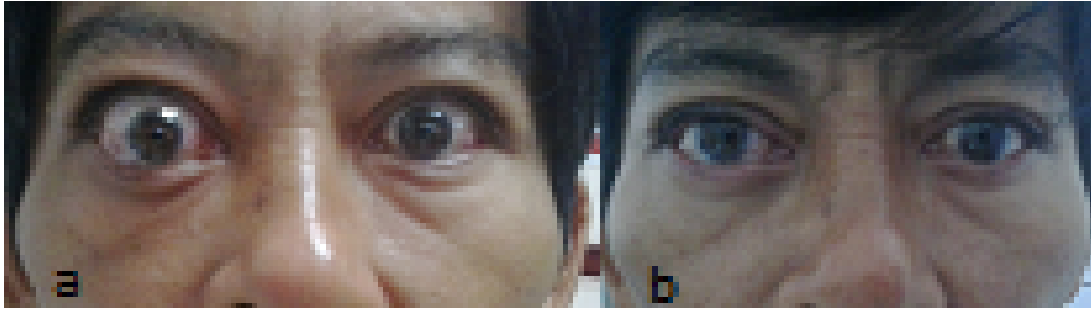
- by the time of response but not polymorphisms of the glucocorticoid receptor." *Eur J Endocrinol*. 170, (1), pp. 55-61.
125. Verity D. H., Rose G. E. (2013). "Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management." *Eye (Lond)*. 27, (3), pp. 308-319.
126. Wakelkamp I. M., Baldeschi L., et al. (2005). "Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial." *Clin Endocrinol (Oxf)*. 63, (3), pp. 323-328.
127. Wang Y., Smith T. J. (2014). "Current concepts in the molecular pathogenesis of thyroid-associated ophthalmopathy." *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 55, (3), pp. 1735-1748.
128. Weis E., Heran M. K., et al. (2011). "Clinical and soft-tissue computed tomographic predictors of dysthyroid optic neuropathy: refinement of the constellation of findings at presentation." *Arch Ophthalmol*. 129, (10), pp. 1332-1336.
129. Weissel M., Hauff W. (2000). "Fatal liver failure after high-dose glucocorticoid pulse therapy in a patient with severe thyroid eye disease." *Thyroid*. 10, (6), pp. 521.
130. Werner S. C. (1969). "Classification of the eye changes of Graves' disease." *Am J Ophthalmol*. 68, (4), pp. 646-648.
131. Werner S. C. (1977). "Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease." *Am J Ophthalmol*. 83, (5), pp. 725-727.
132. Wichary H., Gasinska T. (2012). "Methylprednisolone and hepatotoxicity in Graves' ophthalmopathy." *Thyroid*. 22, (1), pp. 64-69.
133. Wiersinga W. M. (2012). "Graves' orbitopathy: Management of difficult cases." *Indian J Endocrinol Metab*. 16, (Suppl 2), pp. S150-152.

134. Wiersinga W. M. and Bartalena L. (2002). "Epidemiology and prevention of Graves' ophthalmopathy." *Thyroid*. 12, (10), pp. 855-860.
135. Wiersinga W. M., Perros P., et al. (2006). "Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. " *Eur J Endocrinol*. 155, pp. 387 - 398 .
136. Wiersinga W. M., Smit T., et al. (1988). "Temporal relationship between onset of Graves' ophthalmopathy and onset of thyroïdal Graves' disease." *J Endocrinol Invest*. 11, (8), pp. 615-619.
137. Yang M., Wiersinga W. M., et al. (2014). "What is the aim of immunosuppressive treatment in patients with Graves' orbitopathy?" *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 30, (2), pp. 157-161.
138. Zang S., Ponto K. A., et al. (2011). "Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity." *J Clin Endocrinol Metab*. 96, (2), pp. 320-332.

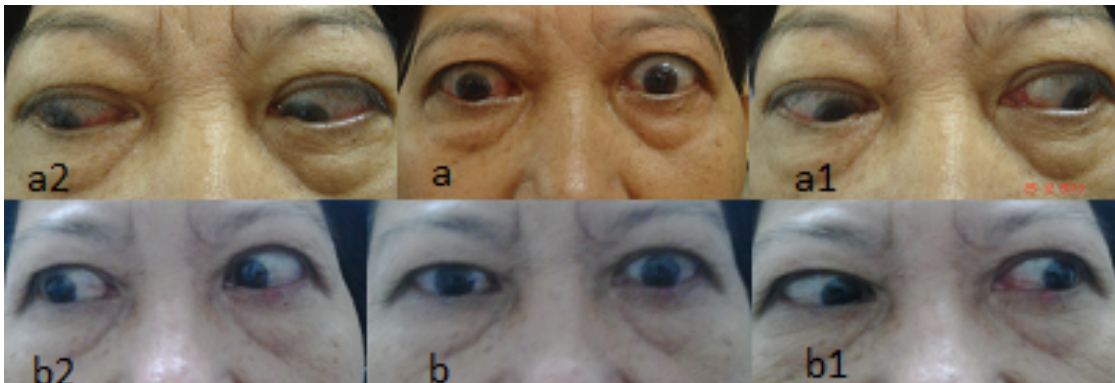


## PHỤ LỤC 1

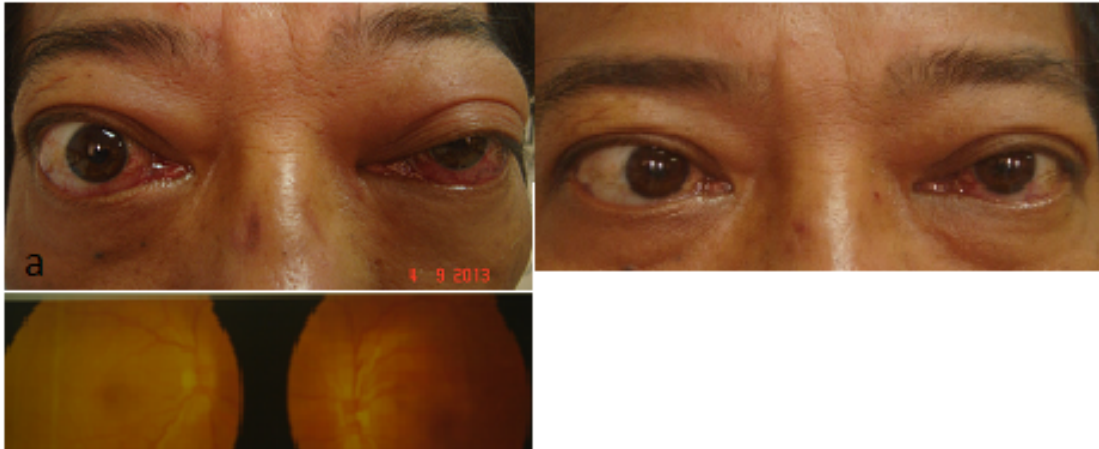
### HÌNH ẢNH KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



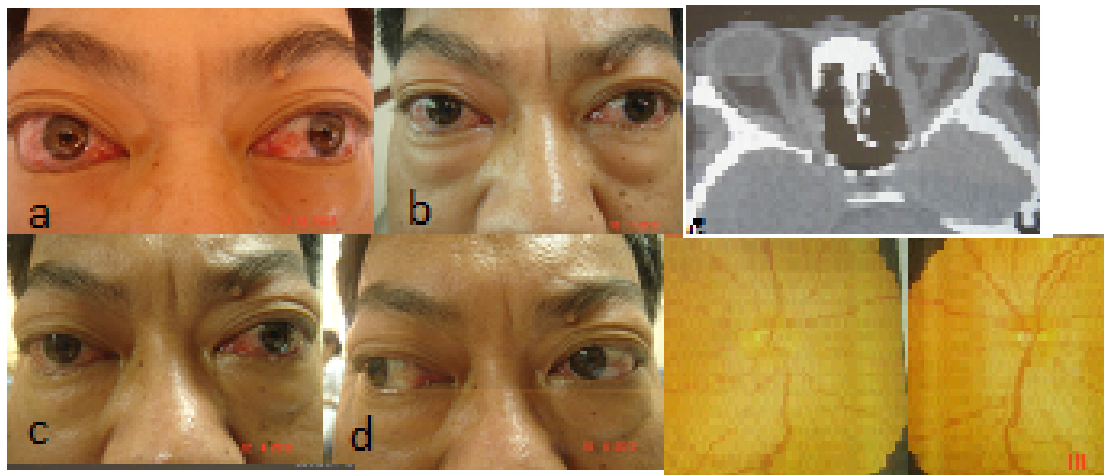
Hình PL1.3: (a) Bệnh nhân giáp trước điều trị: Viêm; lồi mắt (MP 22mm, MT 16mm; độ rộng khe mi MP 13mm, MT 11mm. Sau 6 tháng điều trị: Ổn định: độ lồi MP 20mm, MT 15mm. Độ rộng khe mi MP 11mm, MT 10mm. Cải thiện song thị. Nguồn: bệnh HVT.



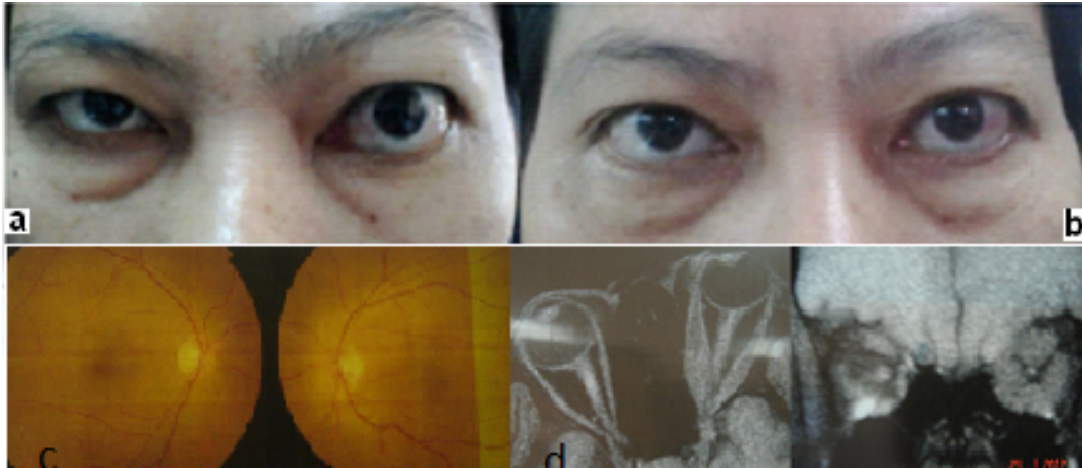
Hình PL 1.4: Bệnh nhân giáp tiến triển nặng. Trước điều trị song thị nặng (liên tục): (a) Tư thế nguyên phát, để nhìn rõ, bệnh nhân luôn ngược đầu lên trên. Co tron 2 mi trên nặng, MP 2m, MT 3mm. (a1) Tư thế liếc trái và (a2) tư thế liếc phải đều bị kéo xuống dưới. (b) Sau điều trị 6 tháng, hết co trợn mí: (b1) tư thế liếc trái và (b2) liếc phải bớt bị co kéo xuống dưới. Hết viêm. Hết song thị. Nguồn: bệnh NTY.



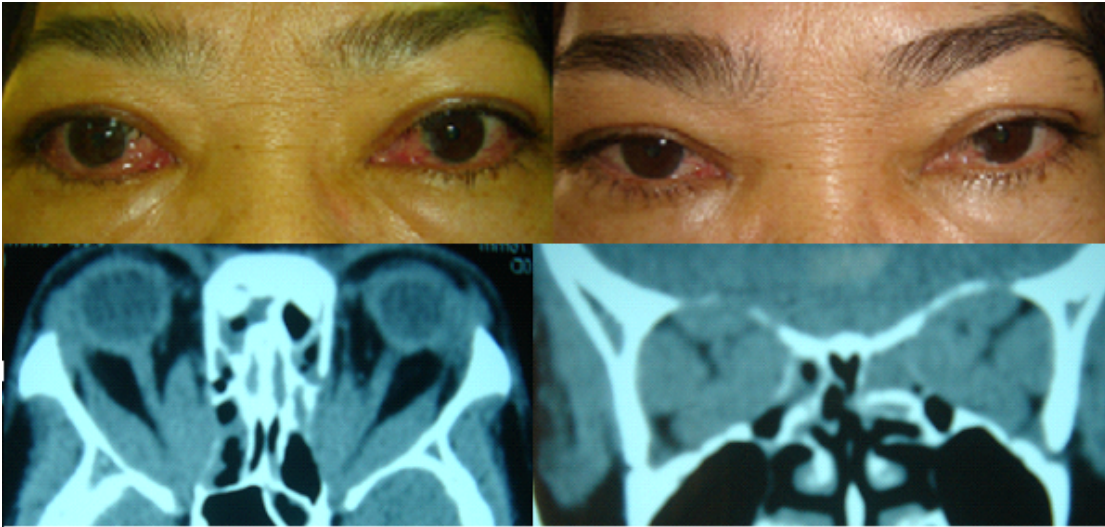
Hình PL 1.5 : Trường hợp đáp ứng giảm viêm cải thiện thị lực nhanh. a: Trước điều trị 2 mắt viêm (CAS = 5); thị lực: MP ĐNT 3m, MT 2/10. Soi đáy mắt thấy (b): 2 mắt phù gai thị. Sau 3 tháng điều trị, đáp ứng nhanh (c): hết viêm (CAS: 1), thị lực cải thiện PM 5/10, MT 7/10. Nguồn: bệnh nhân HVS



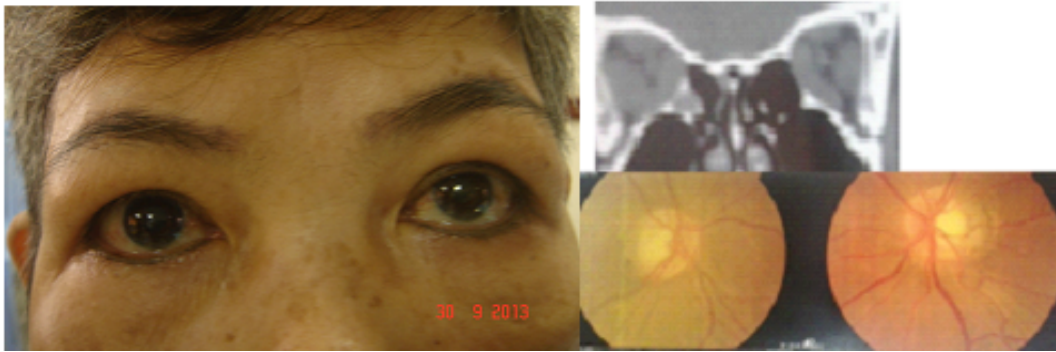
Hình PL 1.6: Giai đoạn tiến triển kéo dài trên 6 tháng. (a): Trước điều trị 2 mắt viêm (CAS = 6); thị lực MP 4/10, MT 9/10; (b): Sau 3 tháng, (c): Sau 6 tháng điều trị, mắt vẫn còn viêm (CAS MP = 3, CAS MT = 4); (d): Sau 9 tháng, 2 mắt hết viêm (CAS = 2), thị lực MP 9/10, MT 9/10; (f): Phù gai thị 2 mắt; (g): Chèn ép thần kinh thị 2 mắt. Nguồn: bệnh HVH.



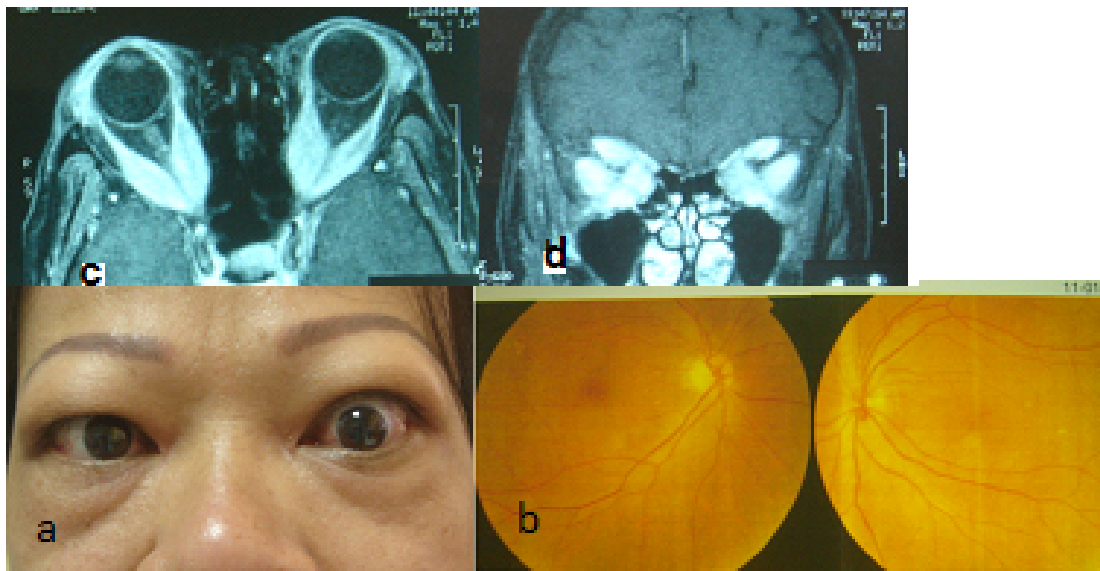
Hình PL 1.7: Bệnh nữ 46 tuổi, MT: DON. (a) Trước điều trị: thị lực MP 10/10, MT ĐNT 2m, độ lồi: MP 17mm, MT 22mm. (b) Sau 9 tháng điều trị: thị lực 2 mắt 9/10; độ lồi: MP 18mm, MT 19mm. Nguồn: bệnh NTTTT



Hình PL 1.8: (Ca 1, bảng 3.9). Bệnh nhân nữ, 57 tuổi, 2 mắt: DON. (a) Trước điều trị: 2 mắt viêm; thị lực 2 mắt < 1/10; KCBM: MP 12mm, MT 12mm; độ lồi MP 21mm, MT 20mm. (b) Sau 7 tháng điều trị: 2 mắt hết viêm, ổn định; thị lực MP 5/10, MT 7/10; độ rộng khe mi 2 mắt: 9mm; độ lồi 2 mắt: 18mm. Nguồn: bệnh HTH.



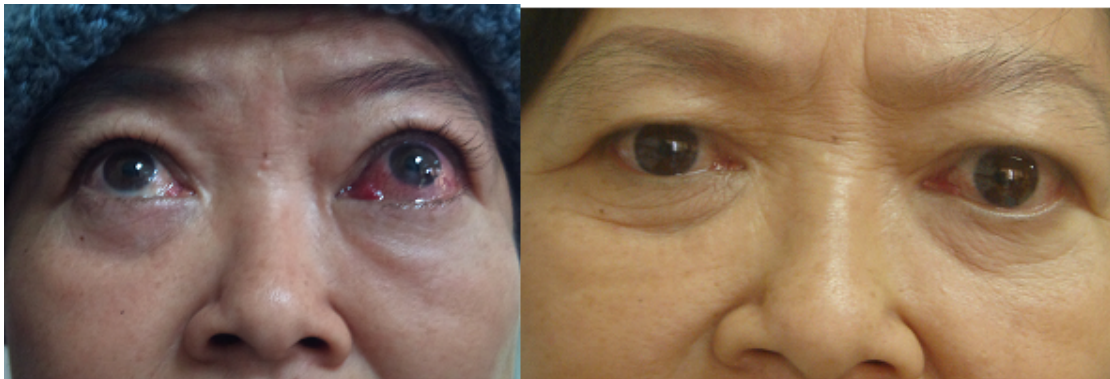
Hình PL 1.9: (ca 2, bảng 3.9) Bệnh nữ, 56t, 2 mắt: DON. MP không đáp ứng với điều trị, MT đáp ứng kém. Nguồn: bệnh NTX.



Hình PL 1. 10: (ca 3, bảng 3.9). (a) Bệnh nhân nữ, 47t, cường giáp ổn, TR-Ab: 40, thị lực 2 mắt  $\leq 1/10$ , tiến triển (CAS mắt phải:2, CAS mắt trái 3). (b) Mắt phải teo gai, mắt trái phù gai. MRI hốc mắt bệnh nhân hình 3.5: (c) Tư thế axil cho thấy phì đại bụng cơ trực trong và trực ngoài 2 mắt, chèn ép thần kinh thị ở đỉnh hốc mắt. (d) Tư thế coronal cho thấy 4 cơ trực : trên, dưới trong, ngoài của 2 mắt phì đại, gây chẹt hẹp đỉnh hốc mắt nặng. Nugent độ 3. Bệnh nhân không đáp ứng với điều trị. Nguồn: bệnh nhân TTND.



*Hình PL 1.11. Bệnh nhân giáp giai đoạn tiến triển có viêm giác mạc. (5a NOSPECS) Mắt nhắm không kín khi ngủ. Bệnh được điều trị ổn định, sau đó đã được phẫu thuật hạ mí.*



*Hình PL 1.12: Bệnh nhân giáp giai đoạn tiến triển có viêm giác mạc (5b NOSPECS). Sau 9 tháng điều trị, bệnh về giai đoạn không tiến triển, giác mạc hết viêm, liền sẹo tốt.*

## PHỤ LỤC II

### BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU BỆNH NHÃN GIÁP (Lần 1)

Họ tên:                                  Tuổi:                                  Giới:                                  ID

Ngày khám:                              Huyết áp:                              Cân nặng:

Tiền sử:

Điều trị nội	Tuyến giáp				Toàn thân	
	FT3	FT4	TSH	TR-Ab	Hút thuốc	
	<b>Triệu chứng</b>	<b>Mã hoá</b>		<b>Đơn vị</b>	<b>Mắt phải</b>	<b>Mắt trái</b>
Thị Giác <b>Vision</b>	Thị lực;	Thập phân				
	Nhãn áp	mmHg				
	Gai thị:	0: bt; 1 phù; 2: teo				
	RAPD	0: không; 1: có				
	Giác mạc	0: bt; 1: viêm, 2: loét, 3: seo, thủng.				
<b>Viêm Inflammation</b>	Đau	Đau tự nhiên sau nhãn cầu.		1		
		Đau khi cố gắng liếc mắt.		1		
	Đỏ	Đỏ mi mắt.		1		
		Đỏ kết mạc.		1		
	Sung phù	Phù mi mắt.		1		
		Phù kết mạc		1		
Sung đỏ cục lệ		1				

	Tổng điểm					
Lé, hạn chế vận nhãn <b>Strabismus</b>	Gorman score Song thị:	Không song thị	0			
		Song thị từng lúc	1			
		Theo hướng	2			
		Liên tục	3			
	Hạn chế vận nhãn	$> 45^{\circ}$	0			
		$30^{\circ} - 45^{\circ}$	1			
		$15^{\circ} - 30^{\circ}$	2			
		$< 15^{\circ}$	3			
Trợn mí Lồi mắt <b>Appearance</b>	Trợn mí [1; 0]		mm			
	Lồi mắt [1; 0]	Độ Hertel				
	Khoảng cách 2 bờ mí		mm			
Cơ vận nhãn	Tổng đường kính tối đa 4 bụng cơ trực: trên, dưới, trong, ngoài		mm			
Phân độ <b>EUGOGO</b>	1: nhẹ, 2 trung bình, 3 nặng, 4 chèn ép TTK					
Phân độ <b>NOSPECS</b>	0; 1(a, b, c); 2(a, b, c); 3(a, b, c); 4(a, b, c); 5(a, b, c); 6(a, b, c).					
Ghi chú						

# BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU BỆNH NHÃN GIÁP

(các lần tiếp theo)

Họ tên:                      Tuổi:                      Giới:                      ID  
 Ngày khám:              Huyết áp:              Cân nặng:  
 Tiền sử:

	Triệu chứng	Mã hoá	Đơn vị	Mắt phải	Mắt trái
Thị Giác <b>Vision</b>	Thị lực;	Thập phân			
	Nhãn áp	mmHg			
	Gai thị:	0: bt; 1 phù; 2: teo			
	RAPD	0: không; 1: có			
	Giác mạc	0: bt; 1: viêm, 2: loét			
<b>Viêm Inflammation</b>	Đau	Đau tự nhiên sau nhãn cầu.	1		
		Đau khi cố gắng liếc mắt.	1		
	Đỏ	Đỏ mi mắt.	1		
		Đỏ kết mạc.	1		
	Sung phù	Phù mi mắt.	1		
		Phù kết mạc	1		
		Sung đỏ nếp kết mạc trong	1		
	Tổng điểm				





# **PHIẾU ĐỒNG THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU**

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÃN GIÁP HOẠT TÍNH BẰNG  
METHYLPREDNISOLONE KẾT HỢP AZATHIOPRINE**

Họ tên bệnh nhân:

Năm sinh:

Họ tên người nhà:

Quan hệ với bệnh nhân:

Sau khi được bác sĩ giải thích về tình trạng bệnh của tôi, lợi ích cũng như rủi ro của điều trị, sau khi đọc kỹ phiếu thông tin về nghiên cứu tôi quyết định:

Đồng ý tham gia nghiên cứu:

Không đồng ý tham gia nghiên cứu:

T.P. HCM, ngày tháng năm

**Nhóm nghiên cứu**

**Bệnh nhân ký tên**

BS Nguyễn Ngọc Anh

**DANH SÁCH BỆNH NHÂN THAM GIA THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG  
TẠI BỆNH VIỆN MẮT TỪ NĂM 2011 - 2014**

<b>TT</b>	<b>Họ Tên</b>	<b>Tuổi</b>	<b>Giới</b>	<b>Ngày khám</b>
1	VÕ VĂN C	1959	Nam	16/10/12
2	NGUYỄN MINH C	1962	Nam	29/11/11
3	CAO VĂN C	1979	Nam	5/6/2012
4	TRẦN NGỌC Đ	1973	Nam	16/1/2014
5	LÊ MINH Đ	1965	Nam	5/12/2013
6	TRỊNH THỊ KIỀU D	1962	Nữ	2/7/2013
7	TRẦN THỊ NGỌC D	1960	Nữ	4/6/2013
8	NGUYỄN THANH H	1976	Nam	14/11/13
9	GIAI ĐOÀN THỊ H	1959	Nữ	10/7/2012
10	HỒ THỊ H	1957	Nữ	29/5/2012
11	NGUYỄN VĂN H	1968	Nam	23/10/12
12	NGUYỄN THỊ MỸ H	1968	Nữ	17/4/2014
13	TRANG THIÊN H	1958	Nữ	6/12/2011
14	TRẦN VĂN H	1966	Nam	3/7/2012
15	VÕ HOÀNG H	1983	Nữ	6/11/2012
16	HỒ VĂN H	1972	Nam	16/10/12
17	NGUYỄN THANH H	54T	Nam	5/7/2013
18	NGUYỄN PHƯƠNG K	1978	Nam	4/6/2013
19	TRẦN VĨNH L	1976	Nam	4/7/2012
20	TRẦN THỊ HUƠNG L	52T	Nữ	2012
21	LÊ VĂN L	1985	Nam	19/9/12
22	NGUYỄN THỊ L	1964	Nữ	15/1/13
23	HOÀNG THỊ M	1966	Nữ	11/1/2012

24	HUỖNH CÔNG M	1963	Nam	17/9/13
25	HUỖNH THỊ LÂM M	1985	Nữ	15/11/11
26	LÊ THƯỜNG N	1968	Nam	11/6/2013
27	TRANG HẢI N	1957	Nữ	13/3/12
28	HỒ THỊ N	1970	Nữ	11/9/2012
29	LÊ THỊ N	1963	Nữ	30/8/11
30	NGÔ VŨ THỊ HOÀNG O	1974	Nữ	7/5/2013
31	NGUYỄN VĂN P	1952	Nam	27/2/14
32	PHẠM THỊ P	1991	Nữ	22/11/11
33	TRẦN HOÀI P	1965	Nam	21/9/11
34	GIAI ĐOÀN VĂN Q	1947	Nam	29/9/11
35	TRẦN THỊ Q	1968	Nữ	15/1/13
36	GIAI ĐOÀN THỊ S	1964	Nữ	14/9/12
37	HỒ VĂN S	1970	Nam	5/9/2013
38	HUỖNH THỊ NHỨT T	1955	Nữ	13/8/13
39	NGUYỄN ĐỨC T	1981	Nam	7/11/2013
40	ĐOÀN QUANG T	1965	Nam	26/11/11
41	NGÔ VĂN T	1950	Nam	21/5/13
42	NGUYỄN THỊ NGỌC T	1966	Nữ	10/4/2012
43	NGUYỄN THỊ T	1942	Nữ	22/11/11
44	HUỖNH VĂN T	1968	Nam	14/11/13
45	TÔ THỊ T	1989	Nữ	6/4/2012
46	ĐẶNG VĨNH T	1979	Nam	19/3/2013
47	NGÔ VĂN T	1950	Nam	21/5/13
48	NGUYỄN THỊ THU T	1968	Nữ	11/9/2012
49	ĐẶNG VĨNH T	1979	Nam	19/3/13
50	PHẠM THỊ U	1951	Nữ	21/1/13
51	NGUYỄN VĂN V	1957	Nam	29/5/12

52	HUỶNH THỊ THANH X	1955	Nữ	16/4/13
53	NGUYỄN THỊ X	1983	Nữ	15/11/11
54	HÀ PHONG V	1974	Nam	23/10/12
55	NGUYỄN THỊ X	1958	Nữ	17/9/13
56	NGUYỄN THỊ Y	1959	Nữ	25/11/13

Ngày tháng năm 2015  
Phòng Kế hoạch Tổng hợp  
Bệnh viện MẮT T.P HCM  
(Đã ký)  
Bs Phạm Nguyên Huân