

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ TIÊM BEVACIZUMAB DƯỚI KẾT MẠC SAU PHẪU THUẬT CẮT BÈ CÙNG GIÁC MẠC

PHẠM THỊ LIÊN¹,
VŨ ANH TUẤN¹, MAI THỊ ANH THU²,
LƯU THỊ THIỀU HOA², VŨ HẢI HÀ³
¹Trường Đại học Y Hà Nội
²Bệnh viện Mắt Hà Nội cơ sở 2
³Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả tiêm Bevacizumab (BEV) dưới kết mạc sau phẫu thuật cắt bè cùng giác mạc.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng được tiến hành trên 46 mắt của 40 bệnh nhân (BN) trên 40 tuổi được chẩn đoán glôcôm nguyên phát và có chỉ định phẫu thuật cắt bè. Bệnh nhân được phân chia ngẫu nhiên thành hai nhóm. Nhóm I gồm 23 mắt phẫu thuật cắt bè có tiêm Bevacizumab (2,5 mg/0,1 ml) dưới kết mạc và nhóm II gồm 23 mắt phẫu thuật cắt bè đơn thuần. BN được theo dõi 1 ngày, 1 tuần, 2 tuần, 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau mổ.

Kết quả: Thị lực logMAR trung bình ở nhóm I tăng từ $0,76 \pm 0,71$ trước mổ lên $0,46 \pm 0,62$ tại thời điểm cuối theo dõi sau mổ. Nhóm II, thị lực logMAR trung bình tăng từ $0,97 \pm 0,93$ trước mổ lên $0,83 \pm 1,01$ thời điểm cuối theo dõi sau mổ (tương ứng, $p < 0,05$ và $p > 0,05$). Nhãn áp trung bình trước mổ ở nhóm I là $39,17 \pm 5,68$ mmHg và $42,65 \pm 7,58$ mmHg ở nhóm II ($p > 0,05$). Thời điểm cuối theo dõi sau mổ, nhãn áp trung bình ở nhóm I là $14,96 \pm 1,79$ mmHg và $19,87 \pm 6,81$ mmHg ở nhóm II ($p < 0,001$). Tỷ lệ điều chỉnh nhãn áp hoàn toàn ở nhóm I là 95,7% và 69,6% ở nhóm II tại thời điểm cuối theo dõi ($p < 0,05$). Tỷ lệ sẹo bong có chức năng ở nhóm I là 100% và 69,6% ở nhóm II tại thời điểm cuối theo dõi ($p < 0,05$). Nhóm I gặp ít biến chứng và can thiệp số thuốc hạ nhãn áp sau mổ thấp hơn nhóm II. Thời điểm cuối theo dõi, nhóm I không ghi nhận trường hợp nào phải dùng thuốc hạ nhãn áp và số thuốc hạ nhãn áp trung bình sau mổ ở nhóm II là $0,52 \pm 0,84$ ($p < 0,05$). Hiệu quả điều trị tốt ở nhóm I là 95,7% và 69,6% ở nhóm II tại thời điểm cuối theo dõi ($p < 0,05$).

Chịu trách nhiệm: Phạm Thị Liên
Email: lienhuong91hmu@gmail.com
Ngày nhận: 14/7/2021
Ngày phản biện: 21/8/2021
Ngày duyệt bài: 13/9/2021

Kết luận: Tiêm Bevacizumab (2,5 mg/0,1 ml) dưới kết mạc sau phẫu thuật cắt bè có hiệu quả điều trị cao và an toàn cho những bệnh nhân glôcôm.

Từ khoá: Bevacizumab, cắt bè, glôcôm.

SUMMARY

EVALUATION EFFECTIVE SUBCONJUNCTIVAL BEVACIZUMAB INJECTION AFTER TRABECULECTOMY SURGERY

Objectives: To evaluate effective subconjunctival Bevacizumab (BEV) injection after trabeculectomy surgery.

Materials and Methods: The randomized controlled clinical trials study. A total of 46 eyes of 40 patients over 40 years old with primary glaucoma and have trabeculectomy surgery. Patients were divided into two groups. Group I included 23 eyes trabeculectomy surgery with subconjunctival Bevacizumab (2.5 mg/ 0.1 ml) injection and group II included 23 eyes trabeculectomy surgery. Patients were followed up at 1 day, 1 week, 2 weeks, 1month, 3 months and 6 months after surgery.

Results: The mean of best – corrected visual acuity logMAR in group I improved from 0.76 ± 0.71 preoperative to 0.46 ± 0.62 at last follow – up after surgery. Group II, the mean of best – corrected visual acuity logMAR improved from 0.97 ± 0.93 preoperative to 0.83 ± 1.01 at last follow – up after surgery ($p < 0.05$ and $p > 0.05$, respectively). The mean preoperative intraocular pressure in group I was 39.17 ± 5.68 mmHg and 42.65 ± 7.58 mmHg in group II ($p > 0.05$). At last follow – up after surgery, mean intraocular pressure in group I was 14.96 ± 1.79 mmHg and 19.87 ± 6.81 mmHg in group II ($p < 0.001$). Rate of complete success intraocular pressure in group I was 95.7% and 69.6% in group II at last follow-up ($p < 0.05$). Rate of blebs function in group I was 100% and 69.6% in group II at last follow-up ($p < 0.05$). Group I have a little complications and mean number of antiglaucoma medication after surgery shorter than group II. At

last follow - up, group I have no cases require antiglaucoma medication and mean number of antiglaucoma medication after surgery in group II was 0.52 ± 0.84 ($p < 0.05$). The effect good treatment in group I was 95.7% and 69.6% in group II at last follow - up ($p < 0.05$).

Conclusions: subconjunctival Bevacizumab (2.5 mg/ 0.1 ml) injection after trabeculectomy surgery is high effective and safe for glaucomatous patient.

Keywords: Bevacizumab, trabeculectomy, glaucoma.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Glôcôm là một tình trạng bệnh lý của thần kinh thị giác, tiến triển mạn tính, đặc trưng bởi sự chết dần của các tế bào hạch võng mạc, dẫn đến sự thay đổi về cấu trúc và chức năng của nhãn cầu như tổn thương gai thị, tổn hại thị trường đặc hiệu và thường liên quan đến tình trạng nhãn áp cao. Những tổn thương do bệnh glôcôm không có khả năng hồi phục^[1,2].

Có nhiều phương pháp điều trị glôcôm khác nhau, trong đó phẫu thuật cắt bè củng - giác mạc theo phương pháp của Cairns (1968) là phẫu thuật được sử dụng nhiều nhất. Phương pháp này có tỷ lệ thành công sau mổ cao và biến chứng ít hơn so với các phẫu thuật lỗ rò khác. Tuy nhiên, tỷ lệ thành công của phẫu thuật này có xu hướng giảm dần theo thời gian. Để cải thiện tỷ lệ thành công của phẫu thuật thuốc chống chuyển hoá như 5 Fluoro-Uracine và Mitomycine C đã được sử dụng một cách rộng rãi nhằm hạn chế sự phát triển của các nguyên bào xơ^[3,4]. Tuy nhiên tác dụng phụ của các thuốc chống chuyển hoá như nhãn áp quá thấp sau mổ, rò vết mổ kéo dài, sẹo bong quá phát... là khá phổ biến.

Khi nghiên cứu quá trình liền sẹo của tổ chức các tác giả đều thống nhất rằng sự hình thành các mạch máu tân tạo ở vùng tổn thương là yếu tố then chốt khởi động quá trình này^[3, 5]. Chính vì vậy thời gian gần đây nhiều thử nghiệm lâm sàng sử dụng thuốc chống tăng sinh nội mạc mạch (Anti-Vascular Endothelial Growth Factor: anti-VEGF) trong phẫu thuật glôcôm đã được thực hiện đem lại những kết quả rất tích cực^[3, 6]. Trong bối cảnh đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá hiệu quả tiêm Bevacizumab dưới kết mạc sau phẫu thuật cắt bè củng – giác mạc” với mục tiêu: Đánh giá hiệu quả hạ nhãn áp và hình thành sẹo bong của tiêm Bevacizumab dưới kết mạc sau phẫu thuật cắt bè củng – giác mạc.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Những BN trên 40 tuổi được chẩn đoán xác định glôcôm nguyên phát và có chỉ định phẫu thuật cắt bè tại Bệnh viện Mắt Hà Nội 2. Chúng tôi loại trừ những mắt có biến chứng xẹp tiền phòng, bong hắc mạc sau phẫu thuật cắt bè phải điều trị trên 03 ngày.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng trong giai đoạn từ tháng 1/2021 đến tháng 9/2021. Bốn sáu mắt của 40 BN thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu, được chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm, mỗi nhóm 23 mắt bao gồm nhóm I cắt bè có tiêm BEV dưới kết mạc và nhóm II cắt bè đơn thuần. BN có số thứ tự lẻ sẽ được đưa vào nhóm nghiên cứu và BN có số thứ tự chẵn sẽ được đưa vào nhóm chứng.

Sau phẫu thuật cắt bè không biến chứng BN trong nhóm nghiên cứu sẽ được tiêm dưới kết mạc 2,5mg BEV trong thể tích 0,1ml (dung dịch BEV nồng độ 25 mg/ml) cách vị trí mổ cắt bè 1 – 2 cung giờ vào thời điểm 3-7 ngày sau mổ.

Sau khi tiêm BN được khám lại vào các thời điểm 1 ngày, 1 tuần, 2 tuần, 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng. Tại các thời điểm này người bệnh được đo thị lực (Snellen), nhãn áp (Goldmann) và khám sinh hiển vi để đánh giá tình trạng sẹo bong và phát hiện các biến chứng.

Chụp OCT bán phần trước được chỉ định vào các thời điểm 1 tháng, 3 tháng và 6 tháng sau tiêm, sử dụng máy SIRRUS-HD OCT 400, Carl-Zeiss, Germany.

Đánh giá hiệu quả

Hiệu quả tốt: Nhãn áp điều chỉnh hoàn toàn; sẹo bong tốt hoặc khá; không có biến chứng.

Hiệu quả trung bình: Nhãn áp điều chỉnh tương đối, phải dùng thêm thuốc; sẹo bong xấu và có biến chứng sau điều trị nhưng không nghiêm trọng.

Hiệu quả kém: Điều trị nhãn áp thất bại hoặc nhãn áp quá thấp; sẹo xơ dính và có các biến chứng nặng sau điều trị như nhiễm trùng, rò sẹo bong, bong hắc mạc...

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Sử dụng phương pháp thống kê mô tả. So sánh sự khác nhau của hai nhóm độc lập và phân tích mối tương quan của biến định tính bằng tỷ lệ chênh (OR), test χ^2 . So sánh sự khác nhau của hai nhóm độc lập bằng test T - student. Phân tích mối tương quan của biến định lượng bằng hệ số tương quan (r) của Person, phân tích tương quan và hồi quy.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đa số BN ở nhóm tuổi trên 60 tuổi, nhóm I có 15 BN chiếm tỷ lệ 62,5% và nhóm II có 17 BN chiếm 73,9%. Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu là $65,15 \pm 9,58$. Nhóm I có tuổi trung bình là $63,74 \pm 10,11$ và nhóm II có tuổi trung bình là $65,00 \pm 9,11$. Tỷ lệ nam ở nhóm I cao hơn ở nhóm II, chiếm 65,2%. Tỷ lệ nữ ở nhóm II cao hơn nhóm I với 47,8%. Sự khác biệt giữa hai nhóm về độ tuổi trung bình và giới chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

2. Hiệu quả tiêm Bevacizumab

Thị lực logMAR trung bình trước mổ của BN nhóm I là $0,76 \pm 0,71$ và nhóm II là $0,97 \pm 0,93$. Thời điểm 6 tháng sau mổ, thị lực LogMAR trung bình ở nhóm I là $0,43 \pm 0,62$ và ở nhóm II là $0,95 \pm 1,07$. Sự khác biệt này của hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 1. Biến đổi thị lực của số mắt điều trị trước và sau phẫu thuật

LogMAR	Thị lực	Nhóm I	Nhóm II	p
	Trước mổ	$0,76 \pm 0,71$	$0,97 \pm 0,93$	0,79
	2 tuần	$0,61 \pm 0,61$	$1,01 \pm 0,94$	0,18
	1 tháng	$0,53 \pm 0,61$	$0,89 \pm 1,00$	0,37
	3 tháng	$0,53 \pm 0,64$	$0,88 \pm 1,02$	0,26
	6 tháng	$0,43 \pm 0,62$	$0,95 \pm 1,07$	0,04
	Thời điểm cuối	$0,46 \pm 0,62$	$0,83 \pm 1,01$	0,13
	p1	0,01	0,21	

Mann-Whitney, p: so sánh giữa hai nhóm.

Test Wilcoxon, p1: so sánh trước mổ và thời điểm cuối theo dõi trong một nhóm.

Nhãn áp trung bình tại thời điểm cuối theo dõi ở nhóm I là $14,96 \pm 1,79$ mmHg và $19,87 \pm 6,81$ mmHg ở nhóm II. Sự khác biệt này ở thời điểm cuối theo dõi của hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 2. Nhãn áp trung bình của số mắt điều trị trước và sau mổ

Thời điểm	Nhóm I	Nhóm II	p
	IOP_{TB} ($\bar{X} \pm SD$)	IOP_{TB} ($\bar{X} \pm SD$)	
Trước mổ	$39,17 \pm 5,68$	$42,65 \pm 7,58$	0,08
1 tuần	$12,43 \pm 2,67$	$11,87 \pm 4,36$	0,28
2 tuần	$13,61 \pm 1,97$	$15,04 \pm 3,57$	0,13
1 tháng	$13,96 \pm 2,26$	$16,52 \pm 6,97$	0,44
3 tháng	$14,09 \pm 2,31$	$16,05 \pm 2,63$	0,01
6 tháng	$15,05 \pm 1,91$	$17,57 \pm 5,40$	0,02
Thời điểm cuối	$14,96 \pm 1,79$	$19,87 \pm 6,81$	0,000
p1	0,000 ($< 0,001$)	0,000 ($< 0,001$)	

Nhãn áp điều chỉnh hoàn toàn ở cả hai nhóm có khuynh hướng giảm dần theo thời gian,

nhóm I giảm từ 100% ở thời điểm 2 tuần xuống 95,7% ở thời điểm cuối và nhóm II giảm từ 82,6% ở thời điểm 2 tuần xuống 69,6% ở thời điểm cuối theo dõi. Sự khác biệt về hiệu quả điều chỉnh nhãn áp của hai nhóm tại thời điểm cuối theo dõi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Hiệu quả điều chỉnh nhãn áp tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm Nhãn áp		2 tuần (n=46)	1 tháng (n=46)	3 tháng (n=46)	6 tháng (n=35)
Nhóm I	Hoàn toàn	23 (100%)	23 (100%)	22 (95,7%)	15 (93,8%)
	Tương đối	0 (0%)	0 (0%)	1 (4,3%)	1 (6,2%)
	Thất bại	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nhóm II	Hoàn toàn	19 (82,6%)	19 (82,6%)	17 (73,9%)	13 (68,4%)
	Tương đối	3 (13%)	1 (4,3%)	2 (8,7%)	2 (10,5%)
	Thất bại	1 (4,3%)	3 (13%)	4 (17,4%)	4 (21,1%)
p		0,10	0,10	0,06	0,09

Bảng 4. Đánh giá sẹo bong trên lâm sàng tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm Sẹo bong		1 tháng (n = 46)	3 tháng (n = 46)	6 tháng (n = 35)	TĐ cuối (n = 46)
Nhóm I	Sẹo tốt	18 (78,3%)	18 (78,3%)	13 (81,2%)	17 (73,9%)
	Sẹo khá	5 (21,7%)	5 (21,7%)	3 (18,8%)	6 (26,1%)
	Sẹo xấu	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Nhóm II	Sẹo tốt	3 (13%)	3 (13%)	2 (10,5%)	2 (8,7%)
	Sẹo khá	16 (69,6%)	14 (60,9%)	11 (57,9%)	14 (60,9%)
	Sẹo xấu	4 (17,4%)	6 (26,1%)	6 (31,6%)	7 (30,4%)
p		$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$	$< 0,05$

Tỷ lệ sẹo bong có chức năng ở nhóm I là 100% ở tất cả các thời điểm theo dõi sau mổ. Nhóm II, tỷ lệ sẹo bong có chức năng giảm từ 82,6% ở thời điểm 1 tháng xuống 69,6% ở thời điểm cuối theo dõi. Sự khác biệt này của hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Chúng tôi ghi nhận ở nhóm I không có trường hợp nào phải dùng thuốc hạ nhãn áp ở các thời điểm theo dõi. Trong khi đó, nhóm II có 7 mắt cần dùng thuốc hạ nhãn áp sau mổ và số thuốc hạ nhãn áp trung bình ở thời điểm cuối theo dõi là $0,52 \pm 0,84$. Sự khác biệt này của hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả ở lần đánh giá cuối cùng cho thấy hiệu quả điều trị tốt ở nhóm I là 95,7% và ở nhóm II là 69,6% tại thời điểm cuối theo dõi. Hiệu quả điều trị không tốt ở nhóm II cao hơn nhóm I với 7 mắt chiếm 30,4%. Sự khác biệt về hiệu quả chung của điều trị tại thời điểm theo dõi cuối cùng giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của BN là $65,15 \pm 9,58$. Nhóm I gồm 23 mắt có độ tuổi trung bình là $63,74 \pm 10,11$ và nhóm II có 23 mắt có độ tuổi trung bình là $65,00 \pm 9,11$. Cả hai nhóm, nam đều chiếm tỷ lệ cao hơn với 58,7%. Nghiên cứu của Akkan (2015)⁵ cũng cho kết quả tương tự, độ tuổi trung bình ở nhóm cắt bè có tiêm BEV dưới kết mạc là $64,3 \pm 8,1$; tỷ lệ nam/nữ là 13/8 và ở nhóm cắt bè áp MMC là $64,1 \pm 9,1$; tỷ lệ nam/nữ là 11/10.

Nghiên cứu của Akkan cho thấy thị lực logMAR trung bình trước mổ là $0,09 \pm 0,09$ và cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt này có thể là do tỷ lệ glôcôm góc mở trong nghiên cứu của Akkan cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Thị lực logMAR trung bình tại thời điểm cuối theo dõi trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn Akkan. Thị lực LogMAR trung bình của Akkan là $0,19 \pm 0,08$ ở thời điểm cuối theo dõi.

Nhãn áp trung bình ở nhóm tiêm BEV của chúng tôi là $14,96 \pm 1,79$ mmHg tại thời điểm cuối theo dõi. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Ghanem (2011)⁷, nhãn áp trung bình ở thời điểm cuối theo dõi của tác giả là $11,9 \pm 5,7$ mmHg. Tác giả cho thấy tỷ lệ điều chỉnh nhãn áp thành công hoàn toàn ở nhóm tiêm BEV sau cắt bè tại thời điểm 1 năm cao hơn so với nhóm cắt bè, chiếm 73,3% và ở nhóm cắt bè là 70%. Kết quả này của tác giả thấp hơn của chúng tôi. Tỷ lệ nhãn áp điều chỉnh hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm I là 95,7% tại thời điểm cuối theo dõi.

Kết quả đánh giá sẹo bọng trên lâm sàng theo Moorfields của Akkan tại thời điểm 1 năm theo dõi là chiều cao sẹo bọng trung bình ở nhóm tiêm BEV là $1,4 \pm 0,5$. Độ rộng sẹo bọng của số mắt điều trị là $3,04 \pm 0,66$ và tình trạng mạch máu trên bề mặt sẹo bọng là $2,19 \pm 0,4$. Sẹo bọng tốt và khá chiếm đa số ở nhóm tiêm BEV. Điều này chứng tỏ tiêm BEV dưới kết mạc sau mổ cắt bè giúp cho sẹo bọng hình thành tốt hơn, toả lan hơn, an toàn và duy trì hiệu quả lâu dài.

Biến chứng sau phẫu thuật và số thuốc hạ

nhãn áp trung bình sau mổ của nhóm tiêm BEV trong nghiên cứu của Trương Thu Lệ Hà (2013)⁸ cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Số thuốc hạ nhãn áp trung bình sau mổ ở nhóm tiêm BEV trong nghiên cứu của tác giả là $0,71 \pm 1,01$ tại thời điểm 6 tháng theo dõi.

KẾT LUẬN

Hiệu quả điều trị tốt ở nhóm tiêm BEV sau phẫu thuật cắt bè là 95,7% tại thời điểm cuối theo dõi cho thấy tiêm 2,5 mg/0,1 ml BEV dưới kết mạc sau phẫu thuật cắt bè là một biện pháp điều trị có hiệu quả cao, an toàn và ít biến chứng trên những bệnh nhân glôcôm nguyên phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hội nhãn khoa Việt Nam. Hướng dẫn về glôcôm. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2014.
2. **Võ Thị Hoàng Lan, Trần Kế Tô, Trang Thanh Nghiệp**, và cộng sự. Nghiên cứu giá trị chẩn đoán glôcôm của chiều dày hoàng điểm và lớp tế bào hạch - đám rối trong theo diện tích đĩa thị. Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2016;20(1):63 - 68.
3. **Abdallah ER, Mohamed MAE-b, Abou Saif HES**. Subconjunctival Bevacizumab versus Mitomycin C Adjunctive to Subscleral Trabeculectomy. The Egyptian Journal of Hospital Medicine. 2019;77(2):4952 - 4955.
4. **Freiberg FJ, Matlach J, Grehn F, Karl S, Klink T**. Postoperative subconjunctival bevacizumab injection as an adjunct to 5-fluorouracil in the management of scarring after trabeculectomy. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.). 2013;7:1211 - 1217.
5. **Akkan JU, Cilsim S**. Role of subconjunctival bevacizumab as an adjuvant to primary trabeculectomy: a prospective randomized comparative 1-year follow-up study. Journal of glaucoma. Jan 2015;24(1):1-8.
6. **Nilforushan N, Yadgari M, Kish SK, Nassiri N**. Subconjunctival bevacizumab versus mitomycin C adjunctive to trabeculectomy. American journal of ophthalmology. Feb 2012;153(2):352-357.e351.
7. **A Ghanem A**. Trabeculectomy with or without Intraoperative Sub-conjunctival Injection of Bevacizumab in Treating Refractory Glaucoma. Journal of Clinical & Experimental Ophthalmology. 2011;02(02).
8. **Trương Thu Lệ Hà**. Nghiên cứu tính hiệu quả và an toàn của Bevacizumab tiêm dưới kết mạc trong phẫu thuật cắt bè củng mạc. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2013.