

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐOÀN THỊ HỒNG HẠNH

NGHIÊN CỨU CHẨN ĐOÁN VIÊM MỦ NỘI NHÃN
SAU PHẪU THUẬT CÓ ỨNG DỤNG PCR THỜI GIAN THỰC
VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP HỒ CHÍ MINH, Năm 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

ĐOÀN THỊ HỒNG HẠNH

NGHIÊN CỨU CHẨN ĐOÁN VIÊM MỦ NỘI NHÃN
SAU PHẪU THUẬT CÓ ỨNG DỤNG PCR THỜI GIAN THỰC
VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

NGÀNH: NHÃN KHOA

MÃ SỐ: 62720157

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. TS.BS VÕ QUANG MINH

2. PGS.TS.BS NGUYỄN CÔNG KIỆT

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

ĐOÀN THỊ HỒNG HẠNH

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	ii
DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH VIỆT.....v	
DANH MỤC CÁC HÌNH.....	vi
DANH MỤC CÁC BẢNG	vii
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ	x
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	4
1.1. Viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật	4
1.2. Định danh tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật.....	12
1.3. PCR thời gian thực trong chẩn đoán viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.....	15
1.4. Điều trị viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.....	24
1.5. Tình hình nghiên cứu về viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.....	34
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Thiết kế nghiên cứu	38
2.2. Đối tượng nghiên cứu	38
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	39
2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu	39
2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc.....	40
2.6. Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu	49
2.7. Quy trình nghiên cứu	50
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu	58
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	59
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....	61
3.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.....	61

3.2. Phổ tác nhân gây viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.....	69
3.3. Kết quả điều trị viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.....	78
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	93
4.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.....	93
4.2. Phổ tác nhân gây viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.....	98
4.3. Kết quả điều trị viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.....	110
KẾT LUẬN.....	128
KIẾN NGHỊ.....	130
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ	131
TÀI LIỆU THAM KHẢO	i
PHỤ LỤC	xi

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
BBT		Bóng bàn tay
ĐLC		Độ lệch chuẩn
ĐNT		Đếm ngón tay
KTC		Khoảng tin cậy
ST+		Sáng tối dương
ST -		Sáng tối âm
VMNN		Viêm mủ nội nhãn
CEVE	Complete and Early Vitrectomy for Endophthalmitis	Nghiên cứu cắt dịch kính sớm và hoàn toàn trong viêm mủ nội nhãn
Ct	Cycle threshold	Chu kỳ ngưỡng
DNA	Deoxyribonucleic acid	
EVS	Endophthalmitis Vitrectomy Study	Nghiên cứu cắt dịch kính trong viêm mủ nội nhãn
MRSA	Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin
MRSCN	Methicillin Resistant <i>Staphylococci</i> Coagulase Negative	<i>Staphylococci</i> coagulase âm kháng methicillin
MRSE	Methicillin Resistant <i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> kháng methicillin
MSSA	Methicillin Sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi polymerase
SCN	<i>Staphylococci</i> Coagulase Negative	<i>Staphylococci</i> coagulase âm

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1: VMNN cấp tính sau phẫu thuật.....	4
Hình 1.2: Tụ mủ hoàng điểm.....	8
Hình 1.3: Đĩa thạch máu với liên cầu tán huyết beta.....	14
Hình 1.4: Chu kỳ nhiệt.....	17
Hình 1.5: Vị trí đoạn gen được chọn để định danh vi khuẩn – vi nấm. ...	19
Hình 1.6: Biểu đồ khuếch đại của PCR thời gian thực.....	21
Hình 1.7: Biểu đồ chuẩn của PCR thời gian thực.....	22
Hình 1.8: Bong vồng mạc do hoại tử vồng mạc gây lỗ rách.	33
Hình 2.1: Phân độ đục dịch kính trên soi đáy mắt.....	44
Hình 2.2: Phân độ đục dịch kính trên siêu âm B	45
Hình 2.3: Kết quả thử nghiệm kháng sinh đồ.....	46
Hình 2.4: Kết quả PCR thời gian thực chẩn đoán tác nhân gây bệnh	47
Hình 2.5: Rút dịch kính và tiêm kháng sinh nội nhãn	54
Hình 2.6: Các môi trường nuôi cấy	57

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1: Các đoạn mồi sử dụng trong PCR.....	20
Bảng 1.2: Liều dùng các kháng sinh tiêm nội nhãn.....	26
Bảng 2.1: Bảng đối chiếu thị lực thập phân và thị lực logMAR	42
Bảng 2.2: Phân độ vẩn đục dịch kính trên soi đáy mắt	43
Bảng 2.3: Phổ tác nhân có thể phát hiện bằng PCR thời gian thực.....	56
Bảng 2.4: Đoạn mồi và đoạn dò được sử dụng trong nghiên cứu	57
Bảng 3.1 Đặc điểm dịch tể học các bệnh nhân VMNN sau phẫu thuật ...	62
Bảng 3.2: Đặc điểm lâm sàng VMMN sau phẫu thuật.....	63
Bảng 3.3: So sánh đặc điểm dịch tể và lâm sàng theo kết quả PCR thời gian thực	65
Bảng 3.4: So sánh đặc điểm dịch tể và lâm sàng theo nhóm điều trị	67
Bảng 3.5: Các tổn thương quan sát được trong phẫu thuật cắt dịch kính.	68
Bảng 3.6: So sánh kết quả của PCR thời gian thực và nuôi cấy	69
Bảng 3.7: Đối chiếu tác nhân gây bệnh phát hiện bằng nuôi cấy và PCR thời gian thực	70
Bảng 3.8: Phổ tác nhân gây bệnh phát hiện bằng PCR thời gian thực	73
Bảng 3.9: PCR thời gian thực định lượng tác nhân gây bệnh	74
Bảng 3.10: Số lượng bản sao tác nhân gây bệnh trong mẫu thử	75
Bảng 3.11: Tương quan giữa số bản sao và triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện.....	76
Bảng 3.12: Độ nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn	77
Bảng 3.13: Độ nhạy kháng sinh vancomycin và ceftazidime theo tác nhân	77
Bảng 3.14: Số mũi tiêm kháng sinh nội nhãn điều trị	78
Bảng 3.15: So sánh nhóm thị lực sau điều trị với thị lực nhập viện.....	80
Bảng 3.16: So sánh kết quả thị lực giữa các nhóm tác nhân gây bệnh	80

Bảng 3.17: So sánh độ phù đục giác mạc trước và sau điều trị.....	81
Bảng 3.18: Thay đổi mũ tiền phòng sau điều trị	82
Bảng 3.19: So sánh độ đục dịch kính trên soi đáy mắt trước và sau điều trị	82
Bảng 3.20: Kiểm định Mc Nemar so sánh độ đục dịch kính trước và sau điều trị.....	83
Bảng 3.21: So sánh độ đục dịch kính trên siêu âm trước và sau điều trị..	83
Bảng 3.22: Kết quả điều trị chung	84
Bảng 3.23: Kết quả điều trị giữa hai nhóm PCR thời gian thực âm và dương tính.....	84
Bảng 3.24: Kết quả điều trị giữa hai nhóm cắt dịch kính và tiêm kháng sinh nội nhãn.....	85
Bảng 3.25: Nguyên nhân gây giảm thị lực sau VMNN.....	85
Bảng 3.26: Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thị lực sau điều trị.	87
Bảng 3.27: Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thị lực sau điều trị theo mô hình hồi qui đa biến	88
Bảng 3.28: So sánh kết quả thị lực giữa hai nhóm tiêm nội nhãn và cắt dịch kính	89
Bảng 3.29: So sánh kết quả thị lực giữa hai nhóm cắt dịch kính và tiêm nội nhãn có thị lực nhập viện \leq BBT.....	89
Bảng 3.30: Các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng đục dịch kính sau điều trị	91
Bảng 3.31: Các yếu tố ảnh hưởng tới độ đục dịch kính sau điều trị theo mô hình hồi qui đa biến	92
Bảng 4.1: So sánh hiệu quả PCR thời gian thực và nuôi cấy theo các nghiên cứu.....	99
Bảng 4.2: Phổ tác nhân gây bệnh theo các nghiên cứu khác nhau	102
Bảng 4.3: Kết quả định lượng tác nhân gây bệnh theo các nghiên cứu .	106

Bảng 4.4: Cắt dịch kính khởi đầu điều trị VMNN sau phẫu thuật theo các nghiên cứu khác nhau	111
Bảng 4.5: Sự cải thiện thị lực sau điều trị VMNN sau phẫu thuật theo các nghiên cứu.....	113

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, SƠ ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Nhóm tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật phát hiện bằng PCR thời gian thực	72
Biểu đồ 3.2: Số lượng bản sao trong mẫu thử	75
Biểu đồ 3.3: Diễn tiến thị lực sau điều trị VMNN sau phẫu thuật	79
Sơ đồ 2.1: Quy trình tiến hành nghiên cứu	50
Sơ đồ 2.2: Quy trình chẩn đoán và điều trị	53

ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mủ nội nhãn (VMNN) là tình trạng viêm của các tổ chức bên trong nhãn cầu do các tác nhân vi sinh vật gây ra, thường gây đe dọa đến thị lực của người bệnh nên đòi hỏi phải được điều trị kịp thời. Viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật là bệnh thường gặp nhất trong các loại viêm mủ nội nhãn và cũng là cấp cứu nhãn khoa vì tính chất phá hủy nhanh chóng các cấu trúc nội nhãn ngay cả khi bệnh đã được can thiệp điều trị, nhằm cứu vãn thị lực cho người bệnh.

Trong chẩn đoán và điều trị VMNN sau phẫu thuật, việc xác định đúng và sớm tác nhân gây bệnh bằng cách phân tích mẫu dịch kính đóng vai trò quan trọng để có thể đưa ra phác đồ điều trị kháng sinh kháng nấm hiệu quả, giảm thiểu việc dùng kháng sinh phổ rộng một cách không phù hợp nhằm làm giảm khả năng gây độc tới võng mạc và tạo ra các dòng vi khuẩn kháng thuốc. Phương pháp thường được sử dụng để xác định tác nhân gây bệnh là soi tươi, nuôi cấy vi sinh vật và kháng sinh đồ. Tuy nhiên, phương pháp nuôi cấy vi sinh vật cho kết quả dương tính khá thấp theo một số nghiên cứu vào khoảng 25%-56% [22], [52],[59], [68] do mẫu dịch nội nhãn thường chỉ lấy được số lượng ít nên không lấy được đủ số lượng vi khuẩn để nuôi cấy có thể phát hiện được, hay do bệnh nhân đã được điều trị kháng sinh tiêm vào nội nhãn trước đó. Việc sử dụng các kỹ thuật sinh học phân tử trong chẩn đoán y khoa như kỹ thuật PCR (polymerase chain reaction) mở ra một kỷ nguyên mới trong việc phát hiện và mô tả các đặc điểm của vi sinh vật gây bệnh VMNN sau phẫu thuật. Ưu điểm của PCR là độ nhạy cao, có khả năng phát hiện những vi sinh vật mà nuôi cấy khó khăn hay mất nhiều thời gian như vi nấm hay vi khuẩn kỵ khí và không đòi hỏi cần phải có vi sinh vật sống trong mẫu thử. Do đó, việc áp dụng PCR trong VMNN sau phẫu thuật làm tăng khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh giúp ích cho công tác chẩn đoán

và điều trị. Hiện nay, kỹ thuật PCR được phát triển thêm thành PCR thời gian thực có thể cho kết quả khá nhanh trong vòng 5 giờ, tạo điều kiện thuận lợi cho việc điều trị kháng sinh nhanh chóng và từ đó giảm nguy cơ gây biến chứng [15].

Về phương diện điều trị, VMNN nói chung và VMNN sau phẫu thuật nói riêng vẫn là một thách thức đối với các bác sĩ chuyên ngành dịch kính – võng mạc về cả mặt chỉ định cũng như kỹ thuật. Kể từ những khuyến cáo của nghiên cứu EVS đã có từ cách đây hơn 25 năm vốn là kim chỉ nam trong điều trị VMNN sau phẫu thuật cho tới hiện tại đã có những nghiên cứu đưa ra quan điểm điều trị mới khác với EVS như nghiên cứu CEVE [52], [53], [74]. Trước đây, dựa trên kết quả nghiên cứu EVS, VMNN được chỉ định tiêm kháng sinh nội nhãn với những trường hợp thị lực khởi đầu tốt hơn mức ST+, cắt dịch kính chỉ giới hạn ở những mắt có thị lực vào viện thấp từ mức ST+ trở xuống, nhưng CEVE đã mở rộng chỉ định của cắt dịch kính: phẫu thuật tiến hành sớm hơn và trên cả những mắt có thị lực khởi đầu tốt hơn để có thể điều trị kịp thời làm giảm thiểu những tổn thương do tác động của độc tố trên võng mạc. Cho tới hiện nay, phẫu thuật cắt dịch kính trở nên phổ biến hơn và được thực hiện nhiều hơn. Tuy nhiên, chỉ định cắt dịch kính vẫn chưa được thống nhất giữa các bác sĩ thực hành lâm sàng. Kết quả điều trị VMNN sau phẫu thuật thay đổi phụ thuộc vào nhiều yếu tố như thị lực khởi đầu, kết quả nuôi cấy, tình trạng mắt lúc nhập viện, hay người bệnh có được chỉ định điều trị bằng phẫu thuật cắt dịch kính hay không.

Hiện nay, tại Việt Nam, các nghiên cứu về VMNN sau phẫu thuật hầu như chưa nghiên cứu sâu về tác nhân gây bệnh và đánh giá hiệu quả điều trị dựa trên kết quả tác nhân gây bệnh. Các nghiên cứu từ nước ngoài đưa ra những kết quả phổ tác nhân gây bệnh khác nhau. Ngoài ra, cũng chưa có nghiên cứu báo cáo về các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị VMNN sau

phẫu thuật. Đồng thời, cùng với những cải tiến về mặt dụng cụ, phẫu thuật cắt dịch kính trở nên hiệu quả và an toàn hơn nên được chỉ định rộng rãi hơn trên đối tượng người bệnh VMNN sau phẫu thuật. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Chẩn đoán viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật có ứng dụng PCR thời gian thực và đánh giá kết quả điều trị” cũng nhằm trả lời câu hỏi: PCR thời gian thực góp phần như thế nào trong chẩn đoán tác nhân VMNN sau phẫu thuật và các yếu tố nào ảnh hưởng tới kết quả điều trị VMNN sau phẫu thuật về mặt chức năng cũng như giải phẫu.

Nghiên cứu thực hiện nhằm các mục tiêu sau:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng VMNN sau phẫu thuật
2. Mô tả phổ tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật có ứng dụng PCR thời gian thực và so sánh độ nhạy của PCR thời gian thực với nuôi cấy.
3. Xác định kết quả điều trị VMNN sau phẫu thuật và phân tích các yếu tố nguy cơ liên quan tới kết quả điều trị.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

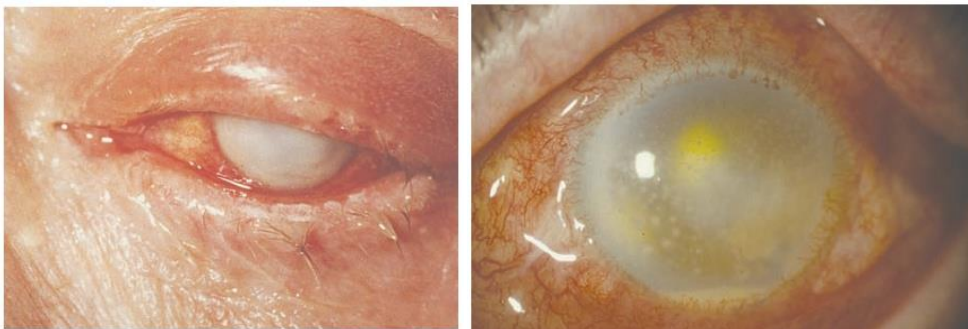
1.1.1. Định nghĩa

Viêm mủ nội nhãn là tình trạng viêm của các mô nội nhãn, hậu quả của sự xâm nhập tác nhân vi khuẩn vào bán phần sau của nhãn cầu. Viêm mủ nội nhãn ngoại sinh do tác nhân gây bệnh từ môi trường bên ngoài xâm nhập vào nhãn cầu và thường gặp là biến chứng sau phẫu thuật nội nhãn: mổ đục thủy tinh thể, cắt dịch kính, cắt bè củng mạc... và tiêm thuốc vào buồng dịch kính, hay sau chấn thương. Viêm mủ nội nhãn gây viêm nặng và phá hủy các cấu trúc nội nhãn đưa đến giảm thị lực trầm trọng hay mù tuyệt đối nhanh chóng có thể chỉ sau một hay vài ngày.

1.1.2. Phân loại viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

1.1.2.1. Viêm mủ nội nhãn khởi phát cấp tính sau phẫu thuật

VMNN cấp tính sau phẫu thuật được định nghĩa là VMNN xảy ra trong vòng 6 tuần sau phẫu thuật. Đa số các trường hợp xảy ra sau phẫu thuật điều trị đục thủy tinh thể. Tỷ lệ VMNN khởi phát cấp tính sau phẫu thuật đục thủy tinh thể dao động trong khoảng 0,03% - 0,2% [31], [64]. VMNN sau phẫu thuật cắt dịch kính với đường vào 23G hay 25G xảy ra với tỷ lệ khoảng 0% - 1,3% [34], [77]. VMNN sau các phẫu thuật khác ít gặp hơn như: ghép giác mạc xuyên, ấn độn củng mạc, đặt van dẫn lưu trong điều trị glaucoma [93].



Hình 1.1: VMNN cấp tính sau phẫu thuật

“Nguồn: David Seal, 2007” [25].

1.1.2.2. Viêm mủ nội nhãn khởi phát muộn sau phẫu thuật

VMNN khởi phát muộn sau phẫu thuật được định nghĩa là VMNN khởi phát từ 6 tuần sau phẫu thuật. VMNN khởi phát muộn sau phẫu thuật ít gặp hơn so với VMNN khởi phát cấp tính với tỉ lệ vào khoảng 1/3,5, và chỉ chiếm 7,2% trong tổng số trường hợp VMNN sau phẫu thuật. Tỉ lệ mới mắc được ước tính vào khoảng 0,02% [6].

1.1.2.3. Viêm mủ nội nhãn sau cắt bè củng mạc

Viêm mủ nội nhãn liên quan tới bong kết mạc sau cắt bè củng mạc có thể khởi phát cấp tính hay khởi phát muộn hơn sau phẫu thuật. Khởi phát muộn thường gặp hơn khởi phát cấp tính. Thời gian từ khi phẫu thuật cho đến lúc khởi phát bệnh dao động thường gặp trong khoảng 1,5 năm tới 7 năm sau phẫu thuật. Tỉ lệ mắc bệnh là vào khoảng 0,17% tới 13,2% [9], [94].

1.1.2.4. Viêm mủ nội nhãn sau tiêm thuốc vào khoang dịch kính

Tỉ lệ VMNN sau tiêm chất chống tăng sinh nội mô mạch máu (anti-VEGF) vào khoảng từ 0,02% tới 0,32% cho mỗi lần tiêm [29]. Do mỗi bệnh nhân thường được tiêm nhiều lần, tỉ lệ mắc bệnh trên từng người bệnh sẽ cao hơn. Theo một phân tích tổng hợp lớn gồm 350.535 mũi tiêm trong 45 nghiên cứu công bố từ năm 2005 tới 2012 báo cáo tỉ lệ là 0,056% hay 1 lần tiêm trên 1779 lần tiêm [29].

1.1.3. Chẩn đoán lâm sàng viêm mủ nội nhãn

1.1.3.1. Triệu chứng cơ năng

Theo nghiên cứu Cắt dịch kính trong viêm mủ nội nhãn (EVS) [74], các triệu chứng thường gặp trong VMNN khởi phát cấp tính sau phẫu thuật đực thủy tinh thể: giảm thị lực (94%), cương tụ kết mạc (82%), đau nhức mắt (74%), phù nề mi mắt (35%). Triệu chứng đau nhức mắt trong VMNN thường với cường độ đau trung bình tới nặng. Các triệu chứng thường gặp khác như: nhìn thấy ruồi bay, sợ ánh sáng, chảy nước mắt, chảy ghèn, đỏ mắt,

mi mắt sưng nề và không thể mở mắt được. Ngoài ra, triệu chứng của VMNN sau cắt bề cứng mạc có thể gặp đau đầu, đau vùng cung mày.

1.1.3.2. Triệu chứng thực thể

- + Kết mạc cương tụ , phù nề
- + Phù giác mạc có hay không kèm thâm nhiễm giác mạc, có thể thấy mũ bám tại đường mở giác mạc để vào tiền phòng
- + Vẩn đục tiền phòng do fibrin, tế bào viêm trong tiền phòng, vi khuẩn, do tăng nồng độ protein trong tiền phòng. Có thể có xuất huyết tiền phòng. Có thể thấy mũ tiền phòng lắng đọng xuống dưới theo trọng lực.
- + Màng fibrin được hình thành bám dính mặt trước kính nội nhãn, thủy tinh thể, chắn ngang diện đồng tử.
- + Đồng tử co nhỏ, dính dính đồng tử
- + Vẩn đục dịch kính nhiều mức độ, có thể thấy những ổ mũ trong khoang dịch kính
- + Nếu có thể khám được võng mạc, có thể thấy bệnh võng mạc do VMNN: xuất huyết võng mạc, trắng quanh thành mạch, vùng hoại tử võng mạc, phù hoàng điểm, mũ đọng tại hoàng điểm [27].
- + VMNN khởi phát muộn thường tiến triển chậm và có phản ứng viêm nhẹ. So với VMNN khởi phát cấp tính VMNN khởi phát muộn sau phẫu thuật ít gặp mũ tiền phòng hơn, triệu chứng đau có thể có hoặc không, có thể có lắng đọng mặt sau giác mạc dạng u hạt. Triệu chứng thực thể thường gặp là mảng trắng trên bề mặt bao [80].

1.1.4. Cơ chế gây tổn thương võng mạc trong viêm mũ nội nhãn

Một khi xâm nhập vào trong nhãn cầu, các tác nhân gây bệnh gây ra tình trạng viêm nghiêm trọng. Thành tế bào các vi khuẩn có thể gây độc và vi khuẩn có thể tiết ra nội độc tố hay ngoại độc tố cũng như các enzym có hại khác. Độc lực của tác nhân gây bệnh trên lâm sàng biểu hiện bởi nhiễm trùng

khởi phát sớm sau phẫu thuật, bệnh tiến triển nhanh và có các triệu chứng trầm trọng. Độc tố vi khuẩn và sản phẩm của phản ứng viêm dẫn tới các bệnh lý võng mạc do nhiễm trùng như: hoại tử võng mạc lan rộng. Hôn hợp dễ bay hơi gồm các sản phẩm phản ứng viêm, tác nhân gây bệnh, tế bào bạch cầu,...có trọng lượng lớn và có khuynh hướng “chìm” xuống điếm sâu nhất trong khoang dịch kính. Trong trường hợp bệnh nhân nằm nhiều các sản phẩm này lắng đọng tại hoàng điếm và gây tổn thương hoàng điếm. Cơ chế gây tổn thương võng mạc theo các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật là do các độc tố được sản xuất và đáp ứng viêm của cơ thể, các quá trình này có thể xảy ra rất nhanh do đó cần phải nhanh chóng lấy đi các độc tố và chất gây viêm này.

Theo nghiên cứu EVS và nghiên cứu của Dib, bệnh lý hoàng điếm viêm mủ nội nhãn (endophthalmitis maculopathy) hay tụ mủ hoàng điếm (macular hypopyon) là nguyên nhân gây giảm thị lực [27], [74]. Bệnh lý này bao gồm các tổn thương có thể điều trị như phù hoàng điếm, tăng sinh trước hoàng điếm và các tổn thương không thể hồi phục như teo hoàng điếm. Phẫu thuật cắt dịch kính cũng nhằm lấy đi mủ tích tụ tại hoàng điếm để cứu vãn thị lực cho người bệnh.

Các tác động của độc tố vi khuẩn và phản ứng viêm của cơ thể có thể gây ra tổn hại vĩnh viễn không thể cải thiện. Ngay cả khi các phẫu thuật điều trị sửa chữa thành công về mặt giải phẫu, sự phục hồi về mặt chức năng cũng không hoàn toàn. Các biến chứng làm tổn hại thị lực trầm trọng như phù hoàng điếm dạng nang, màng trước hoàng điếm có thể là do đáp ứng của cơ thể hơn là do tổn thương trực tiếp bởi tác nhân gây bệnh.



Hình 1.2: Tụ mủ hoàng điểm

“Nguồn: Dib, 2020” [27]

1.1.5. Phổ tác nhân gây bệnh theo loại viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

1.1.5.1. Viêm mủ nội nhãn cấp tính sau phẫu thuật

Nguồn gốc của nhiễm khuẩn nội nhãn trong phần lớn các trường hợp VMNN cấp tính sau phẫu thuật là quần thể vi khuẩn thường trú trên bề mặt nhãn cầu và da mi người bệnh. Theo một nghiên cứu trên bệnh nhân VMNN do cầu khuẩn coagulase âm sau mổ đục thủy tinh thể thì vi khuẩn phân lập trong mẫu dịch nội nhãn tương đồng với vi khuẩn phân lập từ da mi trong 68% trường hợp. Ngoài ra, một số dụng cụ phẫu thuật hay chất liệu để bơm nội nhãn trong lúc mổ bị nhiễm khuẩn cũng là nguồn bệnh VMNN như một loạt ca VMNN sau mổ đục thủy tinh thể do *Fusarium oxysporum* từ chất nhầy [17].

Theo nghiên cứu EVS trên bệnh nhân VMNN sau mổ đục thủy tinh thể do vi khuẩn, trong số các trường hợp cấy bệnh phẩm dương tính, 94,2% là vi khuẩn Gram - dương [74]. Trong số đó, tụ cầu khuẩn coagulase âm là tác nhân thường gặp nhất (70%), tác nhân thường gặp tiếp theo là *Staphylococcus aureus* (9,9%) và *Streptococcus* (9%), vi khuẩn Gram - âm (6,5%). Tương tự nghiên cứu của Chiquet và nhóm nghiên cứu FRIENDS trên 100 mắt VMNN cấp sau mổ đục thủy tinh thể tại Pháp cũng báo cáo tác

nhân Gram - dương chiếm ưu thế 94,3% [20]. Trái lại theo nghiên cứu của Joseph và cộng sự tại Ấn Độ, tác nhân Gram - dương chỉ chiếm 54,1%, tác nhân Gram - âm chiếm 45,9% [48]. Theo nghiên cứu tại Hà Lan của Pjil và cộng sự, có khoảng 2,4% trường hợp VMNN cấp dương tính với đa vi khuẩn gây bệnh [71]. Một nghiên cứu khác của Chen tại Đông Bắc Mỹ cho biết tỉ lệ VMNN do đa vi khuẩn gây bệnh có thể lên tới 11,9% [19].

VMNN sau mổ cắt dịch kính ít gặp hơn đáng kể so với VMNN sau phẫu thuật thủy tinh thể nhưng phổ tác nhân gây bệnh tương tự nhau: *Staphylococcus* coagulase âm tính cũng là tác nhân thường gặp nhất của VMNN cấp sau phẫu thuật cắt dịch kính [24], [77].

Theo đa số các nghiên cứu được tiến hành tại Mỹ và EVS, không có trường hợp nào VMNN khởi phát cấp tính do nấm được ghi nhận. Tuy nhiên theo Wykoff nghiên cứu tại viện mắt Bascom Palmer ở Miami – Mỹ từ năm 1990 tới năm 2006 có 13 trường hợp VMNN sau phẫu thuật do nấm chủ yếu là các loài *Aspergillus* chiếm tỉ lệ 38%, các loài *Candida* chiếm tỉ lệ 23% [96]. Theo tác giả Chen nghiên cứu từ năm 1988 tới 2008, VMNN sau phẫu thuật do nấm chiếm tỉ lệ 6,9% trong phổ tác nhân gây bệnh [19]. Ngoài ra, có một số báo cáo từ Ấn Độ cho biết có tỉ lệ nhiễm nấm cao sau phẫu thuật từ 17% tới 22% [11], [66], thậm chí 70% [56], trong đó *Aspergillus* cũng là tác nhân thường gặp nhất.

1.1.5.2. Viêm mủ nội nhãn muộn sau phẫu thuật

VMNN khởi phát muộn sau phẫu thuật được định nghĩa là VMNN khởi phát từ 6 tuần sau phẫu thuật. Trong VMNN khởi phát muộn, tác nhân gây bệnh đứng hàng đầu là *Propionibacterium acnes* gặp trong 41% - 63% trường hợp và nấm là tác nhân gây bệnh thường gặp đứng thứ hai chiếm 16% - 27% các trường hợp [6], [80]. Ngoài ra, theo Al-Mezaine có tới 17,6% trường hợp nhiễm đa khuẩn [6]. Các loài *Staphylococcus* cũng được báo cáo

trong phổ tác nhân gây VMNN muộn với bệnh cảnh tương tự như *Propionibacterium acnes*, nhưng trong trường hợp này thường là các loài có độc lực yếu hơn như *Staphylococcus coagulase âm* [80].

1.1.5.3. Viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật cắt bì củng mạc

Tương tự như VMNN khởi phát cấp tính sau phẫu thuật thủy tinh thể, *Staphylococcus coagulase âm* (như *Staphylococcus epidermidis*) và *S. aureus* là các tác nhân thường được phân lập trong VMNN sau cắt bì củng mạc khởi phát sớm. Ngược lại, tác nhân gây bệnh thường gặp trong VMNN muộn sau phẫu thuật cắt bì củng mạc: các loài *Streptococcus* (30%), và các tác nhân Gram - âm (như *Moraxella catarrhalis*) (28%), *Staphylococcus coagulase âm* và *S. aureus* chỉ chiếm 12% [16], [58]. VMNN cấp sau cắt bì khởi phát do có sự xâm nhập của vi khuẩn thường trú trong thời gian phẫu thuật còn VMNN muộn là do các vi khuẩn thâm nhập xuyên qua kết mạc và qua thành mỏng của bong kết mạc nhờ các nội độc tố của một số chủng vi khuẩn [98].

1.1.5.4. Viêm mủ nội nhãn sau tiêm thuốc vào dịch kính

Hai phân tích tổng hợp cho biết tác nhân thường gặp nhất gây VMNN sau tiêm anti-VEGF nội nhãn là *Staphylococcus coagulase âm* (tỉ lệ tổng hợp là 38%-65%) và các loài *Streptococcus* (29%-31%) [29], [61], một báo cáo khác cho biết tỉ lệ nhiễm khuẩn do *Streptococcus* có thể lên tới 56% [32]. Các tác nhân ít gặp hơn cũng được ghi nhận là *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *S. epidermidis*, và *S. aureus*. Nếu như các loài *Staphylococcus coagulase âm* là tác nhân thường gặp nhất trong VMNN sau phẫu thuật và sau tiêm thuốc vào khoang dịch kính, các chủng *Streptococcus* thường gặp nhiều gấp 3 lần trong VMNN sau tiêm thuốc vào khoang dịch kính so với sau phẫu thuật. Các loài *Streptococcus* chiếm 41% vi khuẩn thường trú vùng miệng, do đó, cơ chế gây nhiễm trùng trong VMNN sau tiêm thuốc có thể do nhiễm trùng bề mặt nhãn cầu do vi khuẩn thường trú từ vùng miệng họng

[61]. Trong một số nghiên cứu, một tỉ lệ lớn các trường hợp được chẩn đoán lâm sàng là VMNN có kết quả nuôi cấy âm tính (46,5%-48%) [29], [61].

1.1.6. Sự thay đổi phổ tác nhân gây bệnh VMNN sau phẫu thuật

Nghiên cứu của Gentile và cộng sự công bố vào năm 2014 về khuynh hướng thay đổi phổ tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật trong thời gian 25 năm cho biết có sự gia tăng đáng kể tỉ lệ các tác nhân kháng thuốc được phân lập như: tỉ lệ phân lập *Staphylococcus aureus* kháng methicillin/oxacillin (MRSA) từ 18% lên tới 55%, tỉ lệ *Staphylococcus epidermidis* kháng methicillin/oxacillin (MRSE) tăng từ 31% lên tới hơn 50%. Tác giả cho biết khuynh hướng này xảy ra là do sự lạm dụng các kháng sinh có vòng β -lactam [33]. Tương tự Huz và cộng sự cũng cho biết có sự gia tăng tỉ lệ MRSA so với *Staphylococcus aureus* nhạy methicillin/oxacillin (MSSA) phân lập được từ mẫu dịch kính. Hơn nữa, theo Huz có tới 85% MRSA kháng với các fluoroquinolones thế hệ thứ tư và hầu hết đều kháng cefuroxime là các kháng sinh thường được sử dụng làm kháng sinh dự phòng sau phẫu thuật [44]. Holland trong báo cáo của mình cũng cho biết MRSA thường đa kháng kháng sinh, không chỉ kháng fluoroquinolones mà còn giảm nhạy cảm với vancomycin là thuốc hàng đầu hiện nay để điều trị MRSA [42].

Các tụ cầu khuẩn không có men coagulase (SCN) là tác nhân thường gặp gây VMNN sau phẫu thuật được báo cáo có tình trạng gia tăng đề kháng kháng sinh như fluoroquinolones. Theo nghiên cứu của Stringham tại Mỹ khi so sánh tỉ lệ đề kháng với các fluoroquinolones giữa các khoảng thời gian 1995-1999 so với 2010-2016 cho thấy có sự gia tăng với tỉ lệ SCN kháng với ciprofloxacin từ 28% lên 56%, kháng levofloxacin từ 17% lên 56%, kháng moxifloxacin từ 22% lên 57% [85]. Gần đây, theo nghiên cứu của Shivaramaiah vào năm 2018 cũng báo cáo tình trạng SCN gây VMNN gia tăng khả năng đề kháng vancomycin [81].

Nghiên cứu của Pan ở Ấn Độ nơi mà tỉ lệ VMNN sau phẫu thuật do *Pseudomonas* cao cũng báo cáo khuynh hướng đa kháng kháng sinh của loài vi khuẩn này, đặc biệt kháng các fluoroquinolones, aminoglycosides và kháng với ceftazidime [69].

Cơ chế đề kháng với methicillin và các penicillin M khác là nhờ có gen *mecA* giúp vi khuẩn tổng hợp được các protein gắn penicillin PBP-2a và PBP-2b nên không còn ái lực với vòng β -lactam nữa [76]. Một cơ chế chủ yếu giúp vi khuẩn kháng được fluoroquinolones là do có các đột biến gen ParC và ParE làm biến đổi cấu trúc men topoisomerase IV của vi khuẩn Gram - dương [81]. Một số vi khuẩn Gram - âm như *Pseudomonas* có thể tiết ra men β -lactamase có thể phá hủy các kháng sinhcephalosporin phổ rộng như ceftazidime [5].

1.2. Định danh tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật

VMNN sau phẫu thuật là cấp cứu nhãn khoa nên chẩn đoán VMNN sau phẫu thuật khởi đầu là chẩn đoán nhanh dựa trên các triệu chứng lâm sàng, được khẳng định lại bằng xét nghiệm cận lâm sàng phân lập được tác nhân gây bệnh trong mẫu dịch nội nhãn. Tuy nhiên các mẫu nuôi cấy âm tính không loại trừ được chẩn đoán VMNN. Đồng thời việc phân lập được tác nhân gây bệnh cũng giúp lựa chọn kháng sinh phù hợp trong điều trị.

1.2.1. Lấy mẫu bệnh phẩm

Mẫu dịch kính đã được một số nghiên cứu chứng minh là cho kết quả tỉ lệ nuôi cấy dương tính cao hơn là mẫu thủy dịch [20], [22], [52] do đó trong chẩn đoán VMNN sau phẫu thuật bệnh phẩm thường được lấy là mẫu dịch kính để làm tăng khả năng chẩn đoán tác nhân gây bệnh. Mẫu dịch kính thường được lấy bằng cách hút dịch kính với kim và ống tiêm hay có thể được lấy bằng đầu cắt dịch kính (khi cắt dịch kính được chỉ định). Không có

sự khác biệt trong kết quả xét nghiệm vi sinh giữa mẫu dịch kính lấy bằng hút dịch kính và cắt dịch kính [12].

1.2.2. Nhuộm Gram

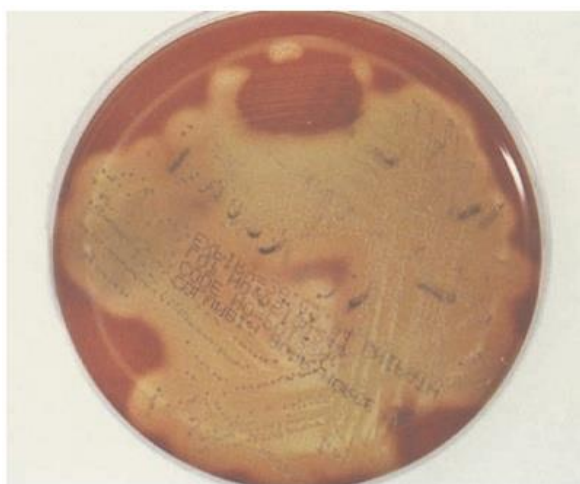
Sau khi lấy mẫu bệnh phẩm dịch nội nhãn, bệnh phẩm sẽ được soi tươi và nhuộm với một số loại thuốc nhuộm thường nhất là nhuộm Gram để xác định sơ bộ và nhanh chóng loại tác nhân gây bệnh trước khi được cấy chuyên vào môi trường thích hợp. Nhuộm Gram cung cấp thông tin về hình thái (cầu hay trực khuẩn), cấu trúc thành tế bào (Gram - âm hay Gram - dương). Vi khuẩn được phân nhóm Gram - âm hay Gram - dương dựa trên cấu trúc thành tế bào là cấu trúc cứng chắc bao quanh màng tế bào có tính co giãn. Cấu trúc thành tế bào vi khuẩn Gram - dương gồm 90% là các peptidoglycan, ngược lại peptidoglycan chỉ chiếm 20% trong thành tế bào vi khuẩn Gram - âm [25].

Thuốc nhuộm nguyên thủy tím tinh thể (tím Gentian) gắn ưu thế với peptidoglycan. Thành tế bào vi khuẩn Gram - âm chứa ít peptidoglycan và nhiều lipid nên thuốc nhuộm nguyên thủy tím tinh thể bị rửa sạch khi chất khử màu (acetone) được thêm vào. Thay vào đó, vi khuẩn Gram - âm lại bắt màu chất nhuộm đối kháng là safranin, nên bắt màu đỏ. Nấm men bắt màu thuốc nhuộm nguyên thủy (xanh-tím), thành ngoài sợi nấm bắt màu tím còn tế bào chất bắt màu hồng. Nấm sợi rất khó phát hiện bằng nhuộm Gram. Mức độ tương quan giữa nhuộm Gram và nuôi cấy dao động trong khoảng 16%-88% [43].

1.2.3. Nuôi cấy vi sinh vật

Có 3 loại môi trường dùng để nuôi cấy vi sinh vật: môi trường không chọn lọc (ví dụ như thạch máu, thạch chocolate hay thạch dinh dưỡng), môi trường chọn lọc, môi trường phân biệt. Khoảng 95% các tác nhân nấm và vi khuẩn có thể được phân lập bằng cách sử dụng phối hợp môi trường thạch

chocolate và dung dịch thioglycolate ủ dưới điều kiện 35°C có CO₂ trong tối thiểu 5-7 ngày. Đối với hầu hết các tác nhân gặp trong nhãn khoa, các môi trường nuôi cấy thông thường như thạch máu và thạch chocolate (nuôi cấy vi khuẩn), thạch Sabouraud (nấm), dung dịch thioglycolate và tim não (cho vi khuẩn và nấm) là thích hợp và đầy đủ. Đôi khi phải dùng các môi trường đặc biệt đối với một số tác nhân đặc biệt như *Mycobacteria* [23], [25].



Hình 1.3: Đĩa thạch máu với liên cầu tán huyết beta

“Nguồn: David Seal, 2007” [25].

1.2.4. Xét nghiệm kháng sinh đồ

Thử nghiệm độ nhạy cảm của các kháng sinh hay gọi tắt là kháng sinh đồ được chỉ định thực hiện trên các vi khuẩn gây bệnh phân lập được nhằm lựa chọn kháng sinh điều trị phù hợp đặc biệt là khi vi khuẩn đã từng được ghi nhận là có thể kháng với các kháng sinh điều trị đầu tay kinh nghiệm. Đồng thời, kháng sinh đồ cũng rất cần thiết phải được thực hiện để giám sát tình hình đề kháng kháng sinh, góp phần hạn chế nguy cơ lây lan kháng thuốc

Kháng sinh đồ có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật [5] sau:

_ Kỹ thuật khuếch tán kháng sinh trong thạch từ đĩa kháng sinh. Kết quả kháng sinh đồ theo phương pháp khuếch tán là một kết quả định tính cho biết vi khuẩn kháng (R), nhạy (S) hay trung gian (I) đối với kháng sinh.

_ Kỹ thuật xác định nồng độ ức chế tối thiểu MIC (Minimal Inhibitory Concentration). Kháng sinh đồ theo phương pháp tìm MIC cho một kết quả định lượng.

_ Kỹ thuật phát hiện các enzyme phá hủy kháng sinh như β -lactamase, AmpC, hay phát hiện các protein giúp vi khuẩn thay đổi cấu trúc phân tử đích để đề kháng kháng sinh như protein mecA giúp tụ cầu kháng penicillin M.

1.3. PCR thời gian thực trong chẩn đoán viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

Cho tới hiện tại, việc chẩn đoán lâm sàng và điều trị viêm mủ nội nhãn chưa có nhiều thay đổi nhưng trong lĩnh vực chẩn đoán tác nhân gây bệnh bằng kỹ thuật sinh học phân tử lại có những bước tiến đáng kể. PCR và gần đây là PCR thời gian thực đã hỗ trợ các biện pháp chẩn đoán kinh điển như nuôi cấy bệnh phẩm trong việc chẩn đoán nhanh và sớm tác nhân gây bệnh giúp ích điều trị và cải thiện tiên lượng bệnh [22].

1.3.1. Nguyên tắc của PCR kinh điển và PCR thời gian thực

1.3.1.1. Nguyên tắc của PCR kinh điển

PCR là kỹ thuật nhân bản DNA trong ống nghiệm do Kerry Mullis phát hiện và áp dụng năm 1985. Kỹ thuật này dựa vào các chu kỳ nhiệt độ để nhân bản đoạn DNA đích theo cấp số nhân để sau 30 đến 40 chu kỳ đoạn DNA đích được nhân bản thành hàng tỉ bản sao dễ dàng được phát hiện [4], [21].

Các bước tiến hành PCR: trước hết tách chiết DNA từ mẫu thử bằng các kit tách chiết thích hợp; sau đó cho tách chiết này vào các ống phản ứng chứa hỗn hợp PCR thích hợp để thực hiện các chu kỳ nhiệt cho khuếch đại DNA đích; cuối cùng là phát hiện sản phẩm khuếch đại của DNA đích (nếu là PCR thời gian thực thì bước này được thực hiện trong quá trình chạy PCR) [21].

Nguyên liệu cần thiết cho phản ứng PCR được cung cấp trong một bộ xét nghiệm PCR bao gồm [22]:

- deoxynucleotide triphosphate (dNTP),

- men polymerase chịu nhiệt

- một cặp mồi (mồi xuôi-mồi ngược) là hai đoạn oligonucleotide đơn dài khoảng 15-30 base có trình tự bổ sung đặc hiệu với hai đầu 3' và 5' của đoạn DNA đích cần nhân bản.

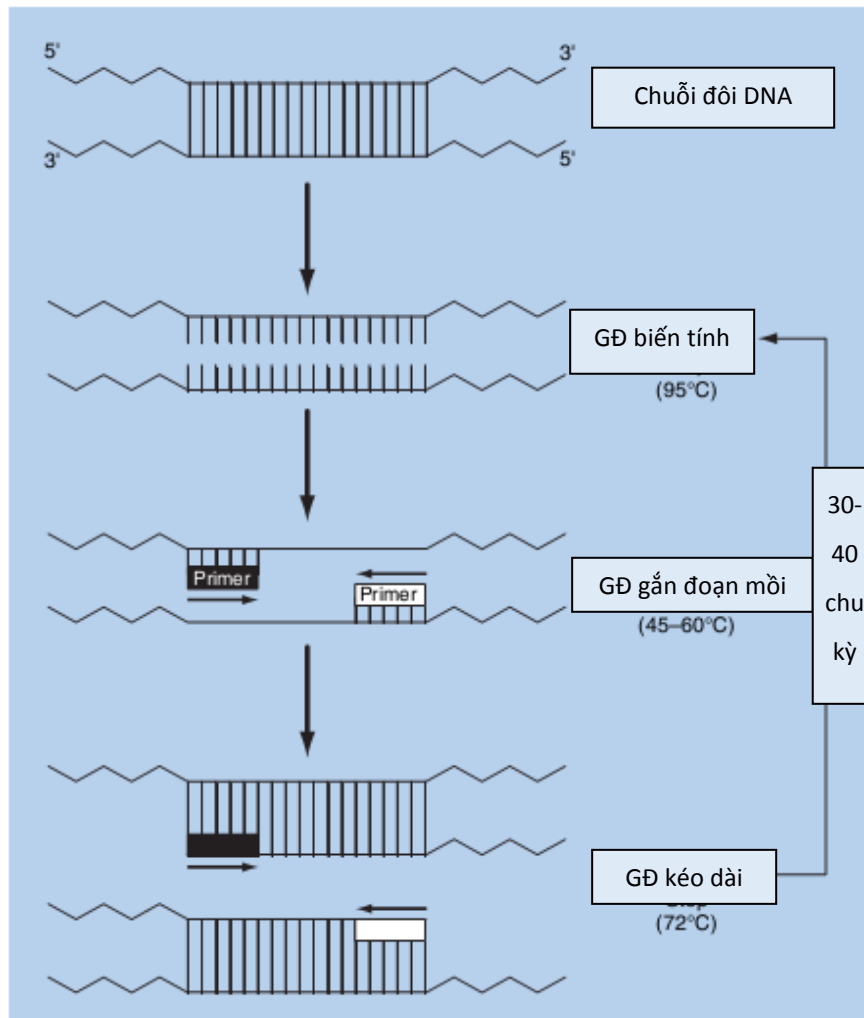
- Ion Mg^{2+} cần thiết cho hoạt động của men polymerase chịu nhiệt

Mỗi chu kỳ nhiệt gồm 3 bước [25]:

(1) Biến tính: Nhiệt độ tăng lên 94-96°C để tách hai sợi DNA ra bằng cách phá vỡ cầu nối hydrogen nối 2 sợi DNA. Trước chu kỳ đầu tiên, DNA thường được biến tính đến thời gian mở chuỗi để đảm bảo DNA cần khuếch đại và mồi được phân tách hoàn toàn và chỉ còn dạng sợi đơn. Thời gian: 1-2 phút

(2) Gắn đoạn mồi: Sau khi 2 sợi DNA tách ra, nhiệt độ được hạ thấp xuống để mồi có thể gắn vào sợi DNA đơn. Nhiệt độ giai đoạn này phụ thuộc vào đoạn mồi và thường thấp hơn nhiệt độ biến tính 50°C (45-60°C). Sử dụng sai nhiệt độ trong giai đoạn này dẫn đến việc đoạn mồi không gắn hoàn toàn vào DNA đích, hay gắn một cách tùy tiện. Thời gian: 1-2 phút.

(3) Kéo dài: Cuối cùng, men polymerase bền nhiệt gắn tiếp vào sợi trống, bắt đầu bám vào và hoạt động dọc theo sợi DNA. Nhiệt độ kéo dài phụ thuộc vào men polymerase. Thời gian của bước này phụ thuộc vào cả men polymerase và chiều dài mảnh DNA cần khuếch đại.



Hình 1.4: Chu kỳ nhiệt

“Nguồn: David Seal, 2007 ” [25].

1.3.1.2. Nguyên tắc PCR thời gian thực

Với phương pháp PCR (ngày nay được gọi là PCR kinh điển), sau khi đã khuếch đại DNA, cần tiến hành giai đoạn sau PCR, kết quả PCR được phát hiện dựa vào điện di trên thạch agarose để xác định kích thước và/hoặc dựa vào lai với đoạn dò đặc hiệu để xác định trình tự đặc hiệu của sản phẩm khuếch đại xem có trùng khớp với kích thước và/hoặc trình tự đoạn DNA đích không. Với phương pháp PCR thời gian thực thì kết quả PCR được đọc ngay trong quá trình chạy PCR mà không cần phải thực hiện giai đoạn phân tích sau PCR nhờ khả năng phát huỳnh quang của ống phản ứng trong quá trình

chạy PCR một khi có sản phẩm khuếch đại xuất hiện trong hỗn hợp PCR. Huỳnh quang sẽ càng sớm xuất hiện khi số lượng đoạn DNA đích ban đầu trong mẫu thử cho vào hỗn hợp PCR càng nhiều, chính nhờ nguyên lý này mà PCR thời gian thực không chỉ được dùng để phát hiện mà còn để định lượng được DNA đích ban đầu [4]. Đồng thời PCR thời gian thực cho kết quả nhanh hơn đáng kể so với PCR kinh điển: kết quả có thể tới tay bác sĩ điều trị trong vòng 5 giờ vì không cần phải thực hiện giai đoạn phân tích sau PCR. Ngoài ra cũng vì không cần thực hiện giai đoạn sau PCR nên PCR thời gian thực làm giảm nguy cơ ngoại nhiễm do thao tác nhiều trên mẫu thử [21].

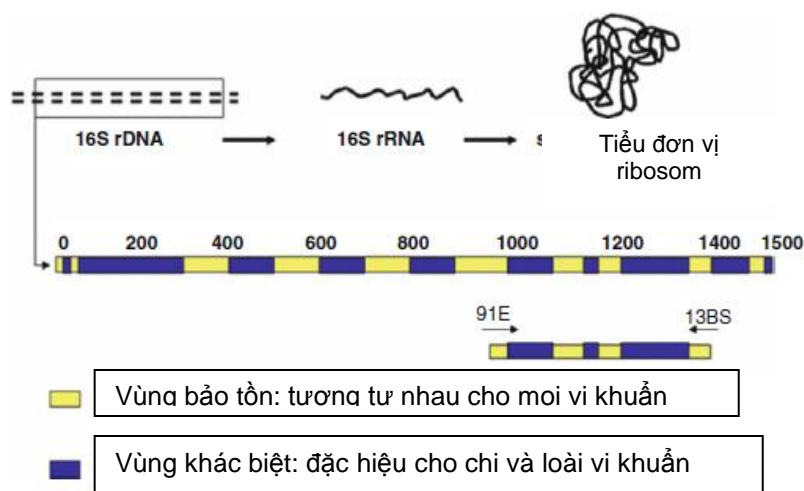
Kết quả của PCR kinh điển chỉ được đọc sau khi hoàn tất phản ứng khuếch đại, trong trường hợp diễn giải kết quả định lượng thì đây cũng chỉ là kết quả định lượng số bản sao của DNA đích sau khi hoàn tất khuếch đại. Do đó số lượng bản sao cuối cùng không phản ánh chính xác số lượng bản DNA đích có trong mẫu thử mà chỉ là số lượng bản sao cực đại có trong ống sau giai đoạn bình nguyên. Như vậy, PCR thời gian thực chính xác hơn PCR kinh điển trong việc định lượng DNA đích vì việc định lượng được tiến hành ngay trong giai đoạn lũy thừa của phản ứng [4].

PCR thời gian thực có nhiều ưu điểm so với PCR kinh điển như tiết kiệm thời gian, có tính định lượng, tỉ lệ ngoại nhiễm thấp hơn, độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn, dễ chuẩn hóa.

1.3.1.3. PCR định danh tác nhân gây bệnh

Đoạn gen thường được chọn để làm đoạn đích trong quá trình nhân bản DNA để phát hiện DNA của vi khuẩn hay vi nấm là một vùng trên RNA ribosom (rRNA). Vùng này được chọn là vì hai nguyên do cơ bản: đây là vùng có nucleotide được bảo tồn khá tốt có nhiều thông tin di truyền, đồng thời vùng gen này có số lượng lớn làm tăng độ nhạy của xét nghiệm trong phát hiện tác nhân gây bệnh. Trong số các đoạn rRNA hiện diện trên tế bào vi

khuẩn đoạn 16S rRNA thường được lựa chọn để định danh vi khuẩn. Đối với vi nấm đoạn 18S rRNA và gần đây là 28S rRNA được sử dụng để định danh vi nấm [86], [87], [88].



Hình 1.5: Vị trí đoạn gen được chọn để định danh vi khuẩn – vi nấm.

“Nguồn: Chiquet, 2016” [21]

Đoạn gen 16S rRNA gồm những vùng bảo tồn có chứa thông tin chung của hầu hết các vi khuẩn, các đoạn môi phổ quát thông dụng (universal primer) được thiết kế để gắn kết bổ sung với những đoạn gen này trên DNA đích. Ngoài ra, vùng 16S rRNA có những vùng khác biệt có thể dùng để định danh vi khuẩn tới mức chi (genera) và loài (species), do đó các đoạn môi đặc hiệu (specific primer) gắn kết bổ sung với vùng khác biệt này được thiết kế cho PCR đặc hiệu giúp định danh chi tiết nhất tác nhân gây bệnh.

Bảng 1.1: Các đoạn mồi sử dụng trong PCR.

Tên	Cấu tạo đoạn mồi 5'-3'	Loại
U1	TTGGAGAGTTTGATCCTGGCTC	Phổ quát
U2	GGCGTGCTTAACACATGCAAGTCG	Phổ quát
Pa1	AAGGCCCTGCTTTTGTGG	Đặc hiệu cho <i>P. acnes</i>
91E	TCAAAGAATTGACGGGGGC	Phổ quát
13BS	GCCCGGGAACGTATTAC	Phổ quát

“Nguồn: Bispo, 2011” [15].

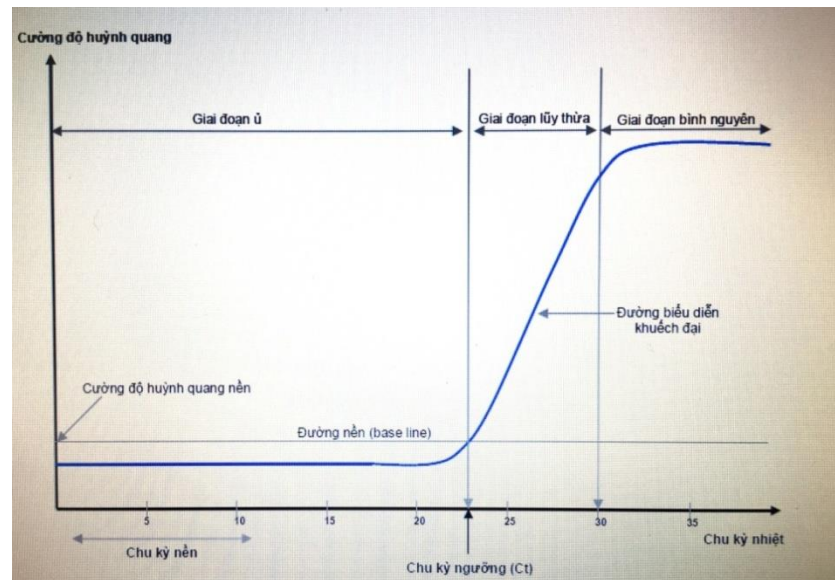
1.3.2. Các vấn đề kỹ thuật cơ bản của PCR thời gian thực

1.3.2.1. Biểu đồ khuếch đại của PCR thời gian thực

Trong PCR thời gian thực, hiển thị cơ bản để người làm thí nghiệm có thể quan sát được quá trình nhân bản DNA trong các ống phản ứng là một biểu đồ khuếch đại. Biểu đồ này có trục tung là cường độ huỳnh quang phát ra từ các ống phản ứng khi nhận ánh sáng kích thích còn trục hoành là các chu kỳ nhiệt. Trên biểu đồ này, trong những chu kỳ đầu, cường độ huỳnh quang được hiển thị bằng một đường nằm ngang vì DNA đích đã nhân bản nhưng chưa đủ số lượng để chất phát huỳnh quang phát ra ánh sáng đủ cường độ để máy ghi nhận. Giai đoạn này được gọi là “giai đoạn ủ” hay “giai đoạn tiềm phục”. Khi số lượng bản sao DNA đạt đến một ngưỡng nhất định thì đường biểu diễn bắt đầu đi lên và cường độ huỳnh quang từ lúc này sẽ tăng gấp đôi sau mỗi chu kỳ nhiệt do số bản sao DNA tăng gấp đôi sau mỗi chu kỳ trong giai đoạn lũy thừa. Giai đoạn này được gọi là “giai đoạn lũy thừa” về cường độ huỳnh quang. Cho đến “giai đoạn bình nguyên”, cường độ huỳnh quang trong ống phản ứng sẽ không tăng nữa và đường biểu diễn nằm ngang [22].

Chu kỳ ngưỡng (Ct) là chu kỳ nhiệt mà ở tại thời điểm này thiết bị PCR thời gian thực ghi nhận được tín hiệu huỳnh quang phát ra từ ống phản ứng bắt đầu vượt qua cường độ huỳnh quang nền. Để có thể xác định được cường

độ huỳnh quang nền, thiết bị PCR thời gian thực sẽ ghi nhận cường độ tín hiệu huỳnh quang xuất hiện trong ống phản ứng trong một số chu kỳ đầu gọi là chu kỳ nền (basic cycle), và lấy trung bình cộng của các cường độ huỳnh quang này làm cường độ huỳnh quang nền. Đường cắt ngang đi qua điểm cường độ huỳnh quang nền gọi là đường nền (base line) [4]. Chu kỳ ngưỡng sớm hay muộn (Ct cao hay thấp) là do số lượng DNA đích ban đầu trong mẫu thử (được gọi là Sq, Starting quantity) nhiều hay ít.



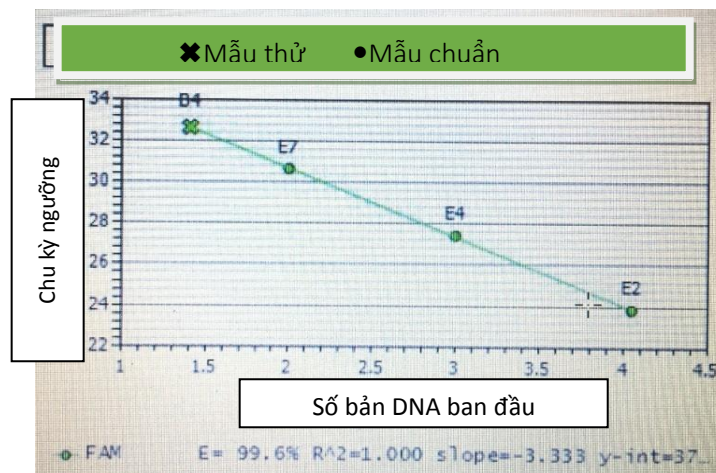
Hình 1.6: Biểu đồ khuếch đại của PCR thời gian thực

“Nguồn: Phạm Hùng Vân, 2009” [4]

1.3.2.2. Biểu đồ chuẩn của PCR thời gian thực

Để định lượng được số bản DNA ban đầu có trong mẫu thử, cần làm PCR thời gian thực của mẫu thử cùng lúc với các mẫu chuẩn có số lượng DNA đích ban đầu đã biết rõ số lượng. Sau khi hoàn tất các chu kỳ nhiệt của PCR, mỗi mẫu chuẩn và mẫu thử sẽ có đường biểu diễn khuếch đại tương ứng với một chu kỳ ngưỡng. Đường biểu diễn chuẩn thể hiện mối quan hệ giữa chu kỳ ngưỡng được biểu diễn trên trục tung ($Y=Ct$) và số lượng bản DNA đích ban đầu có trong mẫu chuẩn được biểu diễn trên trục hoành (X). Do các mẫu chuẩn thường được pha loãng cách nhau theo hệ số pha loãng 10, nên số

lượng bản DNA đích trong các mẫu chuẩn được biểu thị bằng logarith cơ số 10 của số lượng này. Dựa trên biểu đồ chuẩn có thể xác định được số lượng DNA đích ban đầu có trong mẫu thử (S_q). Giá trị này được tính toán nhờ vào hàm số biểu thị tương quan giữa chu kỳ ngưỡng (C_t) với logarith cơ số 10 của số lượng bản DNA đích ban đầu có trong ống phản ứng ($X = \log_{10} S_q$). Hàm số đó là $C_t = \text{slope}(\log_{10} S_q) + \text{intercept}$, với các thông số slope và intercept đều được hiển thị trên biểu đồ chuẩn từ đó máy sẽ tính toán và hiển thị số lượng DNA đích ban đầu của mẫu thử (S_q) [36].



Hình 1.7: Biểu đồ chuẩn của PCR thời gian thực

“Nguồn: Phạm Hùng Vân, 2009” [4].

1.3.2.3. Máy PCR thời gian thực

Máy bao gồm một buồng ủ nhiệt chạy chương trình luân nhiệt và thiết bị PCR thời gian thực là một thiết bị quang học có hai chức năng: (1) Có các nguồn sáng phát ra được các tia sáng kích thích có bước sóng xác định lên các ống phản ứng PCR, (2) Có máy quay hay cảm biến quang ghi nhận được ánh sáng huỳnh quang phát ra từ các ống phản ứng [4].

1.3.2.4. Hóa chất và thuốc thử trong PCR thời gian thực

Chìa khóa kỹ thuật chính của PCR thời gian thực chính là chất phát huỳnh quang được thêm vào ống phản ứng. Chất huỳnh quang này phải sẽ làm cho ống phản ứng phát huỳnh quang khi có sự hiện diện của sản phẩm

khuếch đại từ DNA đích và không phát huỳnh quang khi không có sản phẩm khuếch đại. Hiện nay chất phát huỳnh quang đang được sử dụng có thể là một loại phẩm nhuộm huỳnh quang chèn vào sợi đôi DNA (ví dụ như SYBR I) hoặc là một đoạn dò có gắn chất phát huỳnh quang (ví dụ như Taqman probe, Beacon probe, hay probe lai) [4].

1.3.3. Ưu nhược điểm của PCR so với nuôi cấy phát hiện vi sinh vật gây bệnh

+ Xét nghiệm PCR và PCR thời gian thực so với nuôi cấy vi sinh vật trong chẩn đoán xác định tác nhân gây bệnh có những ưu điểm như [4], [22]:

_ PCR không đòi hỏi tác nhân vi sinh còn sống nên khi không làm xét nghiệm ngay lập tức thì mẫu không cần phải được giữ trong môi trường chuyên chở trong thời gian có hạn như nuôi cấy,

_ Các bước làm xét nghiệm PCR rất đơn giản và dễ chuẩn hóa nếu các thuốc thử đều được cung cấp hay được pha chế dưới dạng kit. Trong khi đó, quá trình nuôi cấy vi sinh vật phức tạp và khó chuẩn hóa hơn.

_ Kết quả xét nghiệm cuối cùng sẽ đến tay bác sĩ lâm sàng nhanh hơn xét nghiệm vi sinh, có thể trong vòng 5 giờ kể từ khi bắt đầu làm xét nghiệm.

_ Phát hiện được các tác nhân vi sinh vật gây bệnh khó nuôi cấy (*Propionibacterium acnes*,...), hay có thời gian nuôi cấy quá lâu (*M. tuberculosis*).

_ Đặc biệt trong chuyên ngành nhãn khoa và chẩn đoán viêm mủ nội nhãn, PCR thời gian thực ưu thế hơn nuôi cấy vì dịch nội nhãn chỉ có thể lấy số lượng ít, vi khuẩn khu trú trên một số cấu trúc như kính nội nhãn bao sau, hoặc sau khi đã tiêm kháng sinh nội nhãn làm giảm khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh của nuôi cấy.

+ PCR có một số khuyết điểm so với nuôi cấy: giá thành cao. Nuôi cấy vi sinh vật có ưu thế hơn PCR thời gian thực trong việc có thể làm kháng sinh

đồ tìm khả năng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn. Tuy nhiên hiện nay, PCR đa môi (multiplex PCR) cũng có thể được sử dụng để phát hiện các đột biến gen kháng thuốc của vi khuẩn [5].

1.3.4. PCR thời gian thực ứng dụng trong chẩn đoán VMNN sau phẫu thuật

Nhờ khuếch đại rồi mới phát hiện nên PCR và PCR thời gian thực đạt được độ nhạy rất cao. Do đó, PCR và PCR thời gian thực là một công cụ rất hữu dụng trong phát hiện các tác nhân vi sinh vật gây bệnh. Thay vì nuôi cấy bộ gen như trong nuôi cấy, PCR và PCR thời gian thực chỉ khuếch đại một đoạn một đoạn gen đặc hiệu của vi sinh vật gây bệnh thành hàng tỉ bản sao rồi sau đó định danh các bản sao này. Do đó, PCR cũng đặc hiệu như nuôi cấy nhưng lại nhạy cảm hơn nuôi cấy rất nhiều vì nuôi cấy phụ thuộc rất nhiều vào các khâu lấy mẫu, bảo quản mẫu, thời gian trì hoãn từ khi lấy mẫu đến khi bắt đầu tiến hành nuôi cấy, và đặc biệt nhất là phải chọn lựa cho đúng môi trường thích hợp cho khâu phân lập [4]. Theo tác giả Cornut báo cáo tổng hợp từ 16 nghiên cứu đều cho thấy khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh của PCR khoảng 82,3% cao hơn so với nuôi cấy chỉ có 40,5%, đồng thời tỉ lệ dương tính giả của PCR khá thấp vào khoảng dưới 3% [22]. Không những vậy, một số nghiên cứu còn báo cáo tỉ lệ phát hiện tác nhân của PCR lên tới 95% [78], [87].

1.4. Điều trị viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

1.4.1. Nguyên tắc điều trị viêm mủ nội nhãn

VMNN sau phẫu thuật là cấp cứu nhãn khoa do đó việc điều trị cần được tiến hành sớm nhất có thể và đúng cách thức nhằm cứu vãn thị lực cho người bệnh, tránh phải bỏ mắt. Nguyên tắc của điều trị viêm mủ nội nhãn bao gồm [28]:

- Diệt vi khuẩn

- Chặn dòng thác phản ứng viêm và các hậu quả của dòng thác này trên võng mạc

- Lấy đi các sản phẩm của phản ứng viêm trong khoang dịch kính

- Điều trị các biến chứng của nhiễm trùng

- Giảm thiểu các biến chứng do quá trình nhiễm trùng gây ra hay từ chính việc điều trị

Mục tiêu diệt khuẩn đạt được bằng điều trị kháng sinh theo nhiều đường như tiêm nội nhãn hay đường toàn thân, dùng kim tiêm hay sau phẫu thuật cắt dịch kính.

Mục tiêu giảm thiểu phản ứng viêm được thực hiện bằng các biện pháp nội khoa như sử dụng thuốc kháng viêm đường tiêm nội nhãn hay toàn thân và có thể cần phải điều trị ngoại khoa cắt dịch kính nhằm lấy bớt các sản phẩm của phản ứng viêm trong khoang dịch kính.

Để điều trị các biến chứng của viêm mủ nội nhãn: đục dịch kính kéo dài, bong võng mạc, màng tăng sinh trước võng mạc gây co kéo thường phải chỉ định điều trị ngoại khoa [90].

1.4.2. Điều trị nội khoa viêm mủ nội nhãn

1.4.2.1. Kháng sinh kháng nấm tiêm nội nhãn

Vào cuối những năm 1970 và đầu 1980, Peyman và Baum đã mở rộng việc sử dụng kháng sinh nội nhãn và đây là cơ sở chính của liệu pháp điều trị viêm mủ nội nhãn [63]. Ngày nay kháng sinh nội nhãn được sử dụng trong gần như toàn bộ các trường hợp viêm mủ nội nhãn.

Việc lựa chọn kháng sinh tiêm vào khoang dịch kính dựa trên các yếu tố như sau: Đa số trường hợp tại thời điểm tiêm kháng sinh nội nhãn tác nhân gây bệnh vẫn chưa được định danh nên chọn kháng sinh bao quát cả vi trùng Gram - dương và Gram - âm là cần thiết. Có thể phải tiêm hai loại kháng sinh để đảm bảo bao quát được vi khuẩn gây bệnh. Theo khuyến cáo

của Hiệp hội phẫu thuật thủy tinh thể và khúc xạ châu Âu (ESCRS), kháng sinh lựa chọn đầu tay để tiêm nội nhãn nên tiêm phối hợp vancomycin và ceftazidime. Cửa sổ điều trị cần được xem xét giữa hiệu quả kháng vi sinh vật và khả năng gây độc võng mạc. Thời gian tác dụng cũng đóng vai trò trong việc lựa chọn kháng sinh vì một số thuốc như ciprofloxacin có thời gian bán hủy rất ngắn [63]. Tiêm hỗn hợp một thuốc thuộc nhóm cephalosporin và một thuốc aminoglycoside (gentamicin) hay vancomycin để điều trị viêm mủ nội nhãn trên một mắt đã lấy thủy tinh thể và cắt dịch kính thì hỗn hợp này có thời gian bán hủy khoảng 10 giờ. Sau khoảng 48 giờ, hầu hết kháng sinh đã được thanh thải hết làm giảm hiệu quả điều trị do đó việc tiêm nhắc lại có thể được tiến hành sau 48 giờ. Một khuyến cáo để giảm độc tính trên võng mạc trên mắt đã cắt dịch kính thì nồng độ của kháng sinh tiêm nội nhãn cần giảm 50% [25]. Bảng 1.2 mô tả liều dùng tiêm nội nhãn của một số thuốc kháng sinh kháng nấm thường được sử dụng cũng như liều dùng đường toàn thân phối hợp nhằm làm tăng nồng độ thuốc trong khoang dịch kính.

Bảng 1.2: Liều dùng các kháng sinh tiêm nội nhãn.

Tên thuốc	Liều tiêm nội nhãn ($\mu\text{g}/0,1\text{ml}$)	Thời gian tồn tại	Liều dùng tĩnh mạch
Amikacin	400	24-48	15mg/kg/24h
Amphotericin	5 hoặc 10	24-48	0,1-1,0mg/kg/24h
Cefazolin	2000	16	1g/4h
Ceftazidime	2000	16-24	1,5g/6h
Cefuroxim	2000	16-24	1,5g/6h
Gentamicin	200	48	5mg/kg/24h
Methicillin	2000	40	1g/4h
Vancomycin	1000	72	1g/12h

“Nguồn: David Seal, 2007” [25].

+ Các nghiên cứu về phổ tác nhân gây viêm mũ nội nhãn cho biết có sự gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc với các fluoroquinolones. Các vi khuẩn kháng thuốc này có khuynh hướng đa kháng kháng sinh và giảm nhạy cảm với vancomycin. Do đó một số các kháng sinh mới đang được nghiên cứu và sử dụng nhằm điều trị các vi khuẩn kháng thuốc như: linezolid, tigecycline... có phổ kháng khuẩn rộng [73]. Một nghiên cứu bước đầu sử dụng piperacillin/tazobactam trong điều trị *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng kháng sinh với liều tiêm nội nhãn là 0,25mg/0,1ml có hiệu quả đáng kể [70].

1.4.2.2. Điều trị kháng sinh toàn thân

Theo nghiên cứu EVS [74] được công bố từ năm 1995, kháng sinh đường toàn thân không giúp cải thiện thị lực trong viêm mũ nội nhãn sau phẫu thuật đục thủy tinh thể. Tuy nhiên trong nghiên cứu này vẫn có một số bất cập trong chọn lựa kháng sinh tĩnh mạch, chẳng hạn như amikacin có độ thâm nhập vào nhãn cầu kém được sử dụng để điều trị phổ vi trùng Gram - dương, và ceftazidime không bao quát được các vi khuẩn Gram - dương, nhưng trong nghiên cứu này có tới hơn 90% có kết quả nuôi cấy là vi khuẩn Gram - dương nên kết quả thị lực không cải thiện.

Hiện nay, một số kháng sinh có độ thâm nhập vào khoang dịch kính tốt hơn và có thể đạt tới nồng độ điều trị như một số fluoroquinolones thế hệ 4 (gatifloxacin, moxifloxacin) khi sử dụng đường uống theo nghiên cứu của Hariprasad và cộng sự [38], [39]. Ngoài ra, ceftazidime tiêm tĩnh mạch và kháng sinh có vòng beta-lactam như imipenem truyền tĩnh mạch cũng đạt được nồng độ điều trị trong khoang dịch kính [37]. Tuy nhiên vẫn chưa có đủ bằng chứng để ủng hộ sử dụng các kháng sinh này đường toàn thân thường quy trong điều trị viêm mũ nội nhãn sau phẫu thuật. Trong một số trường hợp có thể cân nhắc sử dụng kháng sinh toàn thân như các trường hợp có biểu

hiện lâm sàng nặng nề như viêm toàn nhãn, mù nhiều đây tiên phòng, thị lực không còn nhận biết sáng tối [37].

Với các trường hợp nhiễm nấm, amphotericin nên dùng đường toàn thân nếu đã được sử dụng để tiêm nội nhãn. Ngoài ra, nhóm imidazole cũng thường được chỉ định dùng đường toàn thân và hiệu quả tốt hơn đối với các nhiễm nấm toàn thân hơn là nhiễm nấm nội nhãn [26].

1.4.3. Phẫu thuật cắt dịch kính trong điều trị VMNN sau phẫu thuật

Phẫu thuật cắt dịch kính trong VMNN sau phẫu thuật có nhiều tác dụng đáng kể [28]:

- Phẫu thuật cắt dịch kính giúp lấy một lượng mẩu lớn hơn giúp cung cấp thông tin hữu ích trong chẩn đoán.

- Điều trị kịp thời nhanh chóng các bệnh lý tránh các biến chứng của tình trạng viêm hoại tử kéo dài và ngay cả khi chưa xác định tác nhân gây bệnh

- Tăng lượng khí Oxy tới võng mạc.

- Lấy đi các sản phẩm của phản ứng viêm tích tụ trong khoang dịch kính do đó làm giảm tác hại lên võng mạc và hoàng điểm

- Cho phép quan sát được võng mạc để điều trị các bệnh lý phối hợp cũng như biến chứng.

- Giúp đưa thuốc tới võng mạc làm tăng hiệu quả điều trị.

- Rút ngắn thời gian bệnh, tránh tình trạng nặng thêm của bệnh gây ra các biến chứng, thúc đẩy quá trình hồi phục thị lực.

1.4.3.1. Chỉ định cắt dịch kính

+ Chỉ định của phẫu thuật cắt dịch kính theo EVS

Nghiên cứu EVS được thực hiện trong 4 năm (từ tháng 1 năm 1990 đến tháng 4 năm 1994), là một nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên, có đối chứng duy nhất về cắt dịch kính điều trị VMNN sau phẫu thuật. Nghiên cứu thực

hiện trên 420 mắt bệnh VMNN cấp tính sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể được chia làm hai nhóm: cắt dịch kính (218 mắt) và nhóm chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn (202 mắt) [74].

EVS đã đưa ra kết luận: chỉ nên chỉ định cắt dịch kính ngay từ lần điều trị đầu tiên đối với mắt có thị lực sáng tối trở xuống, còn mắt có thị lực tốt hơn thì nên chỉ định tiêm kháng sinh nội nhãn [35]. Nghiên cứu này được xem như kim chỉ nam trong thực hành lâm sàng điều trị cắt dịch kính trong viêm mủ nội nhãn và được áp dụng bởi nhiều bác sĩ dịch kính võng mạc.

+ Chỉ định của phẫu thuật cắt dịch kính theo CEVE

Nghiên cứu CEVE là một nghiên cứu hồi cứu trên 47 mắt viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật được báo cáo vào năm 2005 (10 năm sau nghiên cứu EVS) có quan điểm khác với nghiên cứu EVS về chỉ định cắt dịch kính. Bệnh nhân VMNN sau phẫu thuật trong nghiên cứu này được chỉ định cắt dịch kính không dựa trên thị lực mà dựa triệu chứng lâm sàng mắt ánh hồng võng mạc hay dựa trên tiến triển xấu đi của bệnh sau 24 giờ [53]. Kết quả của phẫu thuật cắt dịch kính theo CEVE khả quan hơn so với EVS:

- 91% bệnh nhân có thị lực cuối cùng từ 20/40 trở lên so với 53% của EVS;

- không có trường hợp nào bị bong võng mạc sau phẫu thuật so với 7% bị bong võng mạc và không có trường hợp nào bị teo nhãn hay phải bỏ mắt so với 6,2% ở nhóm không được cắt dịch kính của EVS.

Từ kết quả nghiên cứu, CEVE khuyến cáo cắt dịch kính nên được thực hiện sớm hơn khi thị lực chưa ở mức sáng tối, khi không còn thấy ánh hồng võng mạc hay tình trạng viêm tiến triển xấu đi sau 24 giờ vì các lý do như: Cắt dịch kính sớm được xem như là biện pháp đề phòng biến chứng xảy ra khi tình trạng bệnh kéo dài. Đồng thời, cắt dịch kính sớm làm giảm nguy cơ phẫu thuật: phẫu thuật sớm khi giác mạc còn chưa phù nề nhiều dễ quan sát

hơn trong mổ. Các mô nội nhãn chưa bị hoại tử nên dễ thao tác hơn và giảm nguy cơ trong mổ như rách võng mạc gây bong võng mạc.

Nhóm nghiên cứu CEVE tiếp tục cập nhật kết quả nghiên cứu trong một báo cáo vào năm 2020 sau khi hồi cứu kết quả điều trị viêm mủ nội nhãn cấp sau phẫu thuật đục thủy tinh thể trên 62 mắt từ năm 2007 tới 2017: có 79% trường hợp có thị lực từ 20/40 trở lên. Trong nghiên cứu nối tiếp này 77% bệnh nhân được chỉ định cắt dịch kính sớm khi dịch kính vẫn đục nhiều không cho phép đánh giá tổn thương hoàng điểm. Có 23% trường hợp chỉ điều trị khởi đầu bằng tiêm kháng sinh nội nhãn, tuy nhiên sau đó 50% số ca chỉ tiêm kháng sinh này được chỉ định cắt dịch kính do tiến triển xấu đi của bệnh [27]. Tương tự, nghiên cứu của Kitsche năm 2020 cũng báo cáo bệnh nhân được cắt dịch kính sớm chỉ có 42% cần được tái điều trị so với 85% bệnh nhân trong nhóm tiêm kháng sinh nội nhãn ngay từ đầu [51].

+ Các nghiên cứu khác về cắt dịch kính điều trị VMNN sau phẫu thuật

Cho tới nay, việc chỉ định cắt dịch kính và thời điểm cắt dịch kính vẫn còn là chủ đề được bàn cãi. Các nghiên cứu xoay quanh vấn đề này cũng đưa ra các kết luận khác nhau về vai trò của phẫu thuật cắt dịch kính. Một số nghiên cứu không tìm thấy vai trò của cắt dịch kính sớm trong VMNN sau phẫu thuật: nghiên cứu của Chaudhary vào năm 2013 [18], nghiên cứu hồi cứu của Kurniawan [55].

_ Nghiên cứu của Mason 2017 là nghiên cứu hồi cứu có so sánh kết quả giữa cắt dịch kính (82 mắt) và tiêm kháng sinh nội nhãn (44 mắt) cho biết chỉ có nhóm mắt có thị lực khởi đầu thấp dưới 20/400 cắt dịch giúp cải thiện thị lực hiệu quả tốt hơn chỉ tiêm nội nhãn [60].

Một số lớn nghiên cứu khác lại củng cố cho kết quả của CEVE và có khuynh hướng thiên về việc cắt dịch kính sớm. Các nghiên cứu này đều báo

cáo kết quả thị lực khả quan sau phẫu thuật cắt dịch kính với số trường hợp có thị lực từ 20/40 trở lên đều cao hơn so với kết quả của nghiên cứu EVS: nghiên cứu của Tan 2007 có 83,3% trường hợp [89], nghiên cứu của Almanjoumi 2012 có 80% trường hợp [7].

_ Nghiên cứu của Altan 2009 cho biết có 52,9% mắt VMNN sau phẫu thuật điều trị cắt dịch kính có cải thiện thị lực so với 29,4% mắt chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn và ít cần phải tái can thiệp điều trị do tình trạng nhiễm khuẩn kém kiểm soát [8].

+ Tóm lại, nghiên cứu CEVE và những nghiên cứu ủng hộ CEVE tiến hành sau EVS đều có nhược điểm so với EVS là những nghiên cứu hồi cứu không có đối chứng chia nhóm ngẫu nhiên, kích thước mẫu không đủ lớn nên kết luận của những nghiên cứu này không có độ mạnh tương đương với EVS. Do đó vẫn cần có thêm những nghiên cứu khác với thiết kế tốt hơn để có thể khẳng định ưu thế của cắt dịch kính sớm so với tiêm kháng sinh nội nhãn đơn thuần trong điều trị VMNN sau phẫu thuật. Ngoài ra trong thực hành lâm sàng việc tiêm kháng sinh nội nhãn dễ dàng thực hiện hơn với dụng cụ đơn giản, có thể thực hiện ngay tại phòng khám trong khi cắt dịch kính cần phải chuẩn bị phòng mổ, dụng cụ máy móc và cần phẫu thuật viên có kinh nghiệm vì không thể lường trước được các tình huống khó khăn xảy ra trong mổ ở mắt có tình trạng viêm nặng như viêm mù nội nhãn.

1.4.3.2. Cách thức thực hiện phẫu thuật cắt dịch kính

Về cách thức thực hiện phẫu thuật, nghiên cứu EVS khuyến cáo cách thức tiến hành cắt dịch kính: chỉ nên cắt dịch kính trung tâm, không cần làm bong dịch kính sau và cắt vỏ dịch kính vì nguy cơ gây rách võng mạc nhất là ở những mắt có đục dịch kính dày đặc. Mục tiêu của EVS với cắt dịch kính là để lấy một lượng lớn hơn dịch kính để tìm tác nhân gây bệnh, việc lấy đi

những sản phẩm của phản ứng viêm là mục tiêu thứ yếu nên EVS yêu cầu chỉ cần cắt dịch kính trung tâm là đủ [74].

Nghiên cứu CEVE có quan điểm khác so với EVS cho rằng nên cắt dịch kính toàn bộ, nghĩa là có làm bong dịch kính sau và cắt vỏ dịch kính sau sạch nhất tới mức có thể (không cắt dịch kính ra tới chu biên võng mạc) nhằm lấy đi càng nhiều càng tốt các sản phẩm gây độc lắng đọng, đặc biệt khi bệnh nhân nằm các sản phẩm gây độc này có khuynh hướng đọng lại tại hoàng điểm [28]. Theo nhóm nghiên cứu CEVE, việc cắt dịch kính ngày nay được thực hiện ngày càng hiệu quả và an toàn nhờ những cải tiến về mặt dụng cụ như: đầu cắt tốc độ cao và ổn định (10000 lát cắt/ phút so với 600 lát cắt/phút ở thời kỳ của nghiên cứu EVS) giảm lực co kéo lên võng mạc tránh hút và cắt phạm võng mạc, hệ thống góc nhìn rộng và đèn nội nhãn có độ sáng cao. Lỗ rách gây bong võng mạc thường là do võng mạc hoại tử thủng hơn là do cắt phạm võng mạc trong phẫu thuật. Ngoài ra việc cắt dịch kính còn làm trong lại dịch kính giúp dễ dàng theo dõi tiến triển của bệnh nhất là trong trường hợp nếu có tái viêm mức độ đục dịch kính thay đổi dễ nhận biết hơn [27].

1.4.3.3. Biến chứng của phẫu thuật cắt dịch kính

Rách và bong võng mạc: xảy ra trong khoảng 7,8%-14% trường hợp [7], [74]. Theo một số nghiên cứu gần đây, tỉ lệ bong võng mạc sau phẫu thuật được báo cáo thấp hơn ở mức 6% song song với sự phát triển của phương tiện và kỹ thuật cắt dịch kính làm cho phẫu thuật trở nên an toàn và dễ dàng hơn [27], [40].

Rách võng mạc có thể xảy ra do nhiều cơ chế như: dụng cụ phẫu thuật đụng chạm võng mạc hay là hậu quả sau cố gắng làm bong dịch kính trên vùng võng mạc hoại tử. Chỗ rách có thể được điều trị bằng laser quang đông có hay không kèm thêm chất ấn độn trong như dầu silicone [27]. Nghiên cứu

của tác giả Đỗ Như Hơn tại Viện mắt Trung Ương cũng cho thấy hiệu quả của bơm dầu silicone giúp cải thiện thị lực và giảm tỉ lệ bong võng mạc sớm cũng như bong tái phát trên bệnh nhân VMNN nội sinh được điều trị bằng cắt dịch kính [1].



Hình 1.8: Bong võng mạc do hoại tử võng mạc gây lỗ rách.

“Nguồn: Dib và cộng sự, 2020” [27]

1.4.4. Kết quả và yếu tố tiên lượng thị lực sau điều trị

Nhóm nghiên cứu CEVE đã báo cáo độc lực của vi khuẩn là chỉ báo mạnh nhất cho tiên lượng thị lực kém (thị lực giảm trầm trọng dưới 5/200) [27]. Theo Altan, tác nhân gây bệnh là vi khuẩn Gram - âm là yếu tố cho biết tiên lượng thị lực kém, nguy cơ tiến triển tới mù tịt, teo nhãn cao [8]. Theo Ho, kết quả nuôi cấy âm tính là yếu tố tiên lượng thị lực tốt hơn sau điều trị [40]. Nghiên cứu hồi cứu của Friling cho biết thị lực khả quan thường gặp ở nhóm bệnh có kết quả nuôi cấy âm tính hay dương tính với *Staphylococci coagulase âm* [31] tương đồng với ý kiến của EVS. Lalwani báo cáo kết quả thị lực thấp hơn 20/200 thường gặp ở nhóm bệnh nhiễm các chủng *Streptococcus* [57]. Kuriyan cũng báo cáo kết quả thị lực rất thấp ở những bệnh nhân viêm mủ nội nhãn do *Streptococcus* với 75% bệnh nhân có thị lực dưới 20/400 và có 25% mắt phải bỏ mắt [54].

Một số yếu tố khác cũng là yếu tố cho biết kết quả điều trị kém như thời gian đến khám muộn và thị lực kém lúc nhập viện (thị lực sáng tối trở

xuống) [27]. Theo EVS, thị lực khởi đầu thấp là yếu tố tiên lượng quan trọng nhất đối với thị lực sau điều trị [74]. Theo Kaynak, teo nhãn xảy ra trong 12,5% trường hợp thị lực sáng tối dương trước điều trị [49].

Theo báo cáo của Shao, một số yếu tố tiên lượng thị lực kém khác có thể kể đến như: phù giác mạc nhiều, mũ tiền phòng cao hơn 1,5mm, đục dịch kính nặng và có kèm bong võng mạc [79].

1.5. Tình hình nghiên cứu về viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

1.5.1. Tình hình nghiên cứu viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật trên thế giới

+ Đã có nhiều công trình nghiên cứu báo cáo về ứng dụng của PCR thời gian thực trong chẩn đoán VMNN sau phẫu thuật hỗ trợ nuôi cấy làm tăng khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh. Không chỉ giúp định danh vi khuẩn PCR thời gian thực còn hỗ trợ trong chẩn đoán định lượng tác nhân gây bệnh:

_ Tác giả Chiquet và cộng sự trong nhóm nghiên cứu FRIENDS (French Institutional Endophthalmitis Study) tại Pháp, 2008 kết luận PCR hiệu quả hơn nuôi cấy trong việc phát hiện tác nhân gây bệnh VMNN sau phẫu thuật sau khi tiêm kháng sinh nội nhãn với kết quả dương tính là 70% so với 9%. Tỷ lệ ngoại nhiễm trong mẫu thử là 2% [20].

_ Tác giả Seal và cộng sự (2008) cho biết PCR làm tăng khả năng phát hiện vi sinh vật gây bệnh lên 20% so với nuôi cấy [78].

_ Tác giả Bispo (2011) cho biết độ nhạy của PCR là 95,3% và dương giả là 3,2% [14].

_ Sugita và cộng sự nghiên cứu tại Tokyo (2011) cho biết nuôi cấy vi sinh vật cho kết quả dương tính là 53% còn PCR cho kết quả dương tính 95% trong VMNN do vi khuẩn [88]. Không những vậy, PCR định lượng còn giúp phân biệt ngoại nhiễm hay nhiễm trùng nội nhãn thực sự thông qua số bản

sao trong nhiễm trùng thực sự tăng cao đáng kể ($1,7 \times 10^3$ - $1,7 \times 10^9$ bản sao/ml). Tác giả này cũng nghiên cứu dùng PCR định lượng để tìm tác nhân nấm trong VMNN do nấm và kết luận: PCR định lượng giúp tìm vi nấm gây bệnh nhanh hơn so với nuôi cấy, đáng tin cậy vì có thể xác định số bản sao để khẳng định có nhiễm nấm thật sự hay không [86].

_ Theo nghiên cứu của Melo, PCR thời gian thực phát hiện được vi khuẩn trong 91% trường hợp so với 75% trường hợp được phát hiện bởi nuôi cấy. Cũng theo tác giả này, giá trị của chu kỳ ngưỡng (Ct) dùng để phân biệt giữa viêm mủ nội nhãn và ngoại nhiễm là 36 đối với PCR thời gian thực phổ quát (universal real-time PCR) [62].

_ Theo Joseph và cộng sự nghiên cứu tại Ấn Độ, trong VMNN cấp tính sau phẫu thuật PCR có kết quả dương tính là 66%, so với nuôi cấy là 34% với 54,1% trường hợp nhiễm khuẩn Gram - dương. Mắt nhiễm khuẩn Gram - dương có sự hồi phục thị lực sau 3 tháng tốt hơn mắt nhiễm khuẩn Gram - âm. Kết quả PCR phù hợp 100% với kết quả nuôi cấy vi sinh vật [48].

_ Một số các nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật PCR trong chẩn đoán VMNN đã có những phát hiện mới đáng lưu ý về phổ vi sinh vật gây bệnh: tác giả Jayasudha và cộng sự tiến hành nghiên cứu trong 3 năm tại Ấn Độ công bố vào 2014 cho biết PCR nhạy hơn nuôi cấy trong việc phát hiện đa nhiễm khuẩn nội nhãn với hơn hai chủng vi khuẩn cùng gây VMNN [46].

_ Nghiên cứu của Mishra tại Ấn Độ, 2018 báo cáo khả năng phát hiện tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật của PCR thời gian thực là 69,56% so với 8,7% phát hiện bằng nuôi cấy thông thường và 30,76% nuôi cấy tự động [65].

_ Nghiên cứu gần đây của Kosacki và cộng sự công bố vào năm 2020, PCR thời gian thực hiệu quả hơn nuôi cấy trong phát hiện tác nhân gây bệnh sau khi đã tiêm kháng sinh nội nhãn (với tỉ lệ là 60% so với 39%), đồng thời PCR thời gian thực định lượng cũng giúp chẩn đoán phân biệt nhiễm trùng

nội nhãn hoạt động với ngoại nhiễm (dựa vào số lượng bản sao tăng cao vượt trội $1,4 \times 10^3$ tới $3,9 \times 10^5$ bản sao/ml) [52].

_ Theo các nghiên cứu, yếu tố chủ yếu giúp tiên lượng thị lực sau điều trị là độc lực của tác nhân gây bệnh: kết quả nuôi cấy âm tính hay dương tính với các tác nhân *Staphylococci coagulase* âm có tiên lượng thị lực tốt, nhiễm khuẩn *Streptococcus* hay các vi khuẩn Gram - âm có tiên lượng kém [31], [40].

+ Về phương diện điều trị, các nghiên cứu trên thế giới chia làm hai khuynh hướng: một khuynh hướng theo hướng nghiên cứu EVS phẫu thuật cắt dịch kính chỉ nên tiến hành trên những mắt có thị lực sáng tối dương và ở những mắt có thị lực tốt hơn thì chỉ định tiêm kháng sinh nội nhãn [74]. Nghiên cứu CEVE và các nghiên cứu tương tự tiến hành sau EVS trong thời kỳ phẫu thuật cắt dịch kính có những cải tiến đáng kể tiến hành cắt dịch kính sớm hơn, triệt để hơn nhằm lấy đi các sản phẩm độc hại trên võng mạc. Nhóm nghiên cứu CEVE đã báo cáo kết quả điều trị cải thiện đáng kể so với EVS: có tới 79% -91% bệnh nhân có thị lực cuối cùng hơn 5/10 so với chỉ 53% của nghiên cứu EVS và tỉ lệ biến chứng bong võng mạc sau phẫu thuật giảm so với trước [7], [27], [40].

Theo báo cáo của Yanuzzi tại Mỹ năm 2017, các bác sĩ điều trị vẫn có khuynh hướng chỉ định điều trị khởi đầu là tiêm kháng sinh nội nhãn (90%) hơn là cắt dịch kính sớm (10%) [97]. Theo khảo sát của Floney và cộng sự, các nhà nhãn khoa thường khởi đầu điều trị bằng tiêm kháng sinh nội nhãn và chỉ định cắt dịch kính nếu sau 48 giờ theo dõi tình trạng lâm sàng tiến triển xấu [30].

1.5.2. Tình hình nghiên cứu viêm mủ nội nhãn tại Việt Nam

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về phổ tác nhân gây bệnh VMNN nói chung và VMNN sau phẫu thuật nói riêng còn ít. Có thể kể đến là nghiên cứu

của Phạm Hồng Nhung và cộng sự tại BV Mắt Trung Ương (2008) [2], trên bệnh nhân viêm mủ nội nhãn nội sinh kết luận nuôi cấy cho kết quả dương tính khá thấp là 13%, nhuộm soi là 34,8% còn PCR cho kết quả dương tính trong tất cả các trường hợp. Với vi khuẩn chiếm gần phân nửa số trường hợp là phế cầu. Nghiên cứu của tác giả Đỗ Như Hơn và cộng sự trên 108 mắt VMNN nội sinh kết luận tỉ lệ dương tính của nuôi cấy khá thấp chỉ có 13,9% các mẫu dịch kính dương tính. Nghiên cứu của tác giả này cũng cho thấy hiệu quả của bơm dầu silicone giúp cải thiện thị lực và giảm tỉ lệ bong võng mạc sớm cũng như bong võng mạc tái phát trên bệnh nhân VMNN nội sinh được điều trị bằng cắt dịch kính [1]. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Vũ Uyên và cộng sự tại BV Mắt TP HCM sử dụng PCR trên tất cả các mẫu thử lấy từ những bệnh nhân bị nhiễm trùng mắt gồm cả bán phần trước và sau cho kết quả dương tính là 45,2% [3].

Như vậy, hiện nay tại Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào trên bệnh VMNN sau phẫu thuật là loại VMNN thường gặp nhất và cũng là một cấp cứu nhãn khoa, đặc biệt là các nghiên cứu đi sâu về mặt tác nhân gây bệnh. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mong muốn đưa ra một mô tả đầy đủ hơn về phổ vi sinh vật gây VMNN sau phẫu thuật thông qua việc ứng dụng kỹ thuật sinh học phân tử là phương pháp khá nhạy và có độ chính xác khá cao đồng thời đánh giá kết quả điều trị cũng như các yếu tố giúp tiên lượng điều trị.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát, hàng loạt ca, tiến cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số nghiên cứu

+ Dân số đích: Bệnh nhân người lớn (trên 18 tuổi) mắc bệnh viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật sinh sống tại Việt Nam

+ Dân số lấy mẫu: Bệnh nhân người lớn (trên 18 tuổi) đến khám tại bệnh viện Mắt TP Hồ Chí Minh, được chẩn đoán và điều trị viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật tại thời điểm nhập viện.

2.2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân nhập viện tại khoa Dịch kính – Võng mạc của bệnh viện Mắt TP Hồ Chí Minh thỏa các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật chấp thuận tham gia vào nghiên cứu, cam kết đồng ý lấy dịch kính làm xét nghiệm, cắt dịch kính xét nghiệm và điều trị khi có chỉ định

- Bệnh nhân có thời gian theo dõi đủ 6 tháng

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có tiền sử chấn thương sau khi được phẫu thuật nhãn khoa trước đó.

- Bệnh nhân có tiền sử viêm nội nhãn trước đó như viêm màng bồ đào, viêm thượng củng mạc, viêm mủ nội nhãn.

- Bệnh nhân có bong võng mạc, bong hắc mạc tại lần khám đầu tiên

- Bệnh nhân không lấy được đủ lượng dịch kính để làm xét nghiệm

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Các bệnh nhân viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật đến khám và nhập viện điều trị tại bệnh viện Mắt TP Hồ Chí Minh từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2020.

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

2.4.1. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được tính theo công thức tính cỡ mẫu dùng để so sánh độ nhạy của 2 phương pháp với mẫu có bắt cặp, phép kiểm McNemar theo Beam và Conner [13] và Obuchowski [67].

$$n = \frac{[z_{\alpha/2}\sqrt{\omega} + z_{\beta}\sqrt{\omega - \delta^2}]^2}{\delta^2}$$

Trong đó n : cỡ mẫu

α : sai lầm loại 1, chọn α là 5%. $z_{\alpha/2} = 1,645$

β : là sai lầm loại 2, chọn β là 90%. $z_{\beta} = 1,280$

δ : hiệu số hai độ nhạy của 2 phương pháp. Theo nghiên cứu của tác giả Mishra tại Ấn Độ [65] và Chiquet tại Pháp [20] cho biết độ nhạy của PCR là 69% và nuôi cấy là 54% nên chọn: $p_1 = 0,69$ và $p_2 = 0,54$. $\delta = p_1 - p_2 = 0,15$

ω : khả năng bắt tương hợp giữa 2 phương pháp. PCR tương hợp khá cao với nuôi cấy vi sinh vật theo các nghiên cứu trước đây [48], nên chọn giá trị nhỏ nhất của ω là δ . Như vậy, $\omega = 0,15$

Áp dụng công thức trên tính được cỡ mẫu tối thiểu là 54 mắt bệnh.

Trên thực tế chúng tôi đã đưa vào nghiên cứu 58 mắt viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật.

2.4.2. Phương pháp chọn mẫu

Tất cả các bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu và không có tiêu chuẩn loại trừ đều được đưa vào nghiên cứu. Lấy đủ số lượng bệnh nhân từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu cho đến khi đạt kích thước mẫu mong muốn và không vượt quá thời hạn cho phép để theo dõi bệnh là 6 tháng.

2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

Số liệu được thu thập theo một mẫu cho sẵn, là các giá trị của biến số nghiên cứu

2.5.1. Biến số dịch tễ học

+ Tuổi: biến định lượng, tính bằng năm. Để thuận tiện cho việc sử dụng mô hình hồi quy đa biến, tuổi được chia thành hai nhóm: ≤ 60 tuổi và > 60 tuổi

+ Giới: biến nhị giá, có 2 giá trị: nữ; nam

+ Mắt bệnh: biến nhị giá, có 2 giá trị: phải; trái.

+ Tiền sử can thiệp nội nhãn trước VMNN (phẫu thuật/ thủ thuật đã tiến hành tại mắt), biến định danh gồm các giá trị: phẫu thuật lấy thủy tinh thể, phẫu thuật cắt dịch kính, phẫu thuật cắt bè củng mạc, thủ thuật tiêm thuốc nội nhãn, phẫu thuật treo kính củng mạc

+ Thời gian khởi phát bệnh được định nghĩa là thời gian từ khi phẫu thuật có đường vào nội nhãn cho tới khi xuất hiện triệu chứng: biến định lượng, tính bằng ngày.

+ Thời gian từ khi có triệu chứng cho tới khi nhập viện: biến định lượng, tính bằng ngày

2.5.2. Biến số về đặc điểm viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

+ Thị lực

Thị lực được đo bằng bảng đo thị lực Snellen và được ghi nhận dưới dạng thị lực thập phân từ 1/10 đến 10/10 (tương ứng từ 0,1 đến 1). Nếu mắt

có thị lực thấp hơn 1/10 sẽ được đo thị lực đếm ngón tay (ĐNT), sau đó sẽ được chuyển sang thị lực thập phân theo công thức:

$$\text{Thị lực thập phân} = \text{ĐNT} \times m/50 \text{ (x tính bằng mét)}$$

Thị lực được ghi nhận vào bảng thu thập số liệu bằng 2 giá trị: thị lực logMAR và thị lực thập phân là biến định lượng. Thị lực thập phân được đổi sang thị lực logMAR theo công thức

$$\text{Thị lực logMAR} = -\log(\text{thị lực thập phân})$$

Để khảo sát sự cải thiện thị lực sau điều trị một cách cụ thể hơn, chúng tôi chia nhóm thị lực thập phân thành các nhóm:

- Thị lực \leq ST+ ($< 0,001$)
- Thị lực BBT – $<$ ĐNT1M ($0,001 - < 0,01$)
- Thị lực ĐNT1M – ĐNT5M ($0,01 - < 0,1$)
- Thị lực 1/10 – 5/10 ($0,1 - 0,5$)
- Thị lực $>$ 5/10 ($> 0,5$)

Bảng 2.1: Bảng đối chiếu thị lực thập phân và thị lực logMAR

Bảng Snellen	Bảng thập phân	LogMAR
20/10	2,00	-0.30
20/12,5	1,60	-0.20
20/16	1,25	-0.10
20/20	1,00	0,00
20/25	0,80	+0,10
20/32	0,63	+0,20
20/40	0,50	+0,30
20/50	0,40	+0,40
20/63	0,32	+0,50
20/80	0,25	+0,60
20/100	0,20	+0,70
20/125	0,16	+0,80
20/160	0,13	+0,90
20/200	0,10	+1,00
20/250	0,08	+1,10
20/320	0,06	+1,20
20/400	0,05	+1,30
20/800	ĐNT3M	+1,40
20/1000	0,02	+1,60
20/2000	0,01	+2,00
20/4000	ĐNT0,5M	+2,50
20/20000	0,001 (BBT)	+3,00
ST+	ST+	+4,00

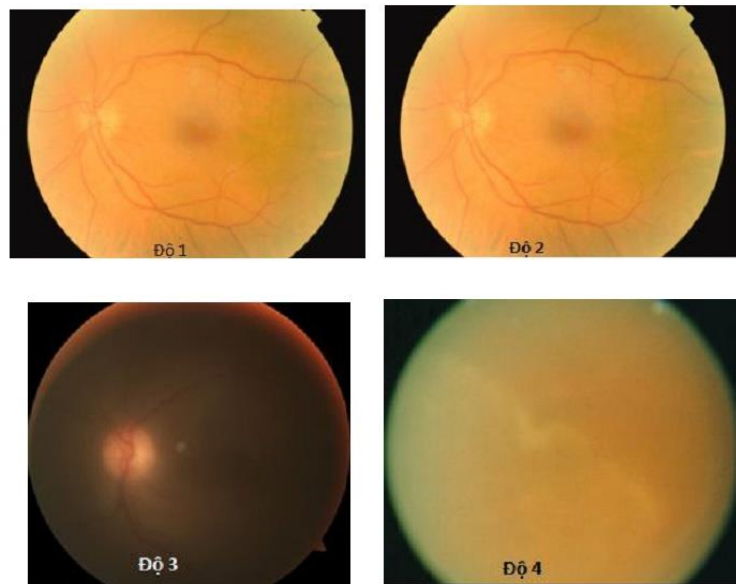
“Nguồn: Holladay, 2004” [41]

- + Độ phù đục của giác mạc được phân độ theo Shortt [82]:
 - _ Phù đục giác mạc nhẹ: còn nhìn thấy chi tiết mống mắt
 - _ Phù đục giác mạc trung bình: không nhìn rõ chi tiết mống mắt, chỉ còn thấy bờ đồng tử
 - _ Phù đục giác mạc nặng: không quan sát thấy bờ đồng tử
- + Tình trạng mũ tiền phòng: biến định lượng tính bằng số mm độ cao của ngăn mũ trong tiền phòng. Độ cao ngăn mũ được đo bằng cách đo chiều cao khe sáng được điều chỉnh trùng khớp với ngăn mũ tiền phòng và đọc kết quả trên thước đo milimet được tích hợp trên sinh hiển vi khám mắt.
- + Tình trạng vẩn đục dịch kính: được đánh giá bằng soi đáy mắt và trên siêu âm B nhãn cầu.
 - _ Tình trạng đục dịch kính khám bằng đèn soi đáy mắt gián tiếp được phân độ theo EVS-1995 [74]

Bảng 2.2: Phân độ vẩn đục dịch kính trên soi đáy mắt

Mức độ	Tình trạng vẩn đục dịch kính
1	Thấy rõ các mạch máu võng mạc
2	Chỉ quan sát thấy mạch máu ở mức chia thứ 2 trở lên
3	Chỉ nhìn thấy gốc các mạch máu lớn
4	Không thấy mạch máu võng mạc, còn thấy ánh hồng đồng tử
5	Không thấy ánh hồng võng mạc

“Nguồn: *Endophthalmitis Vitrectomy Study group, 1995*” [74]

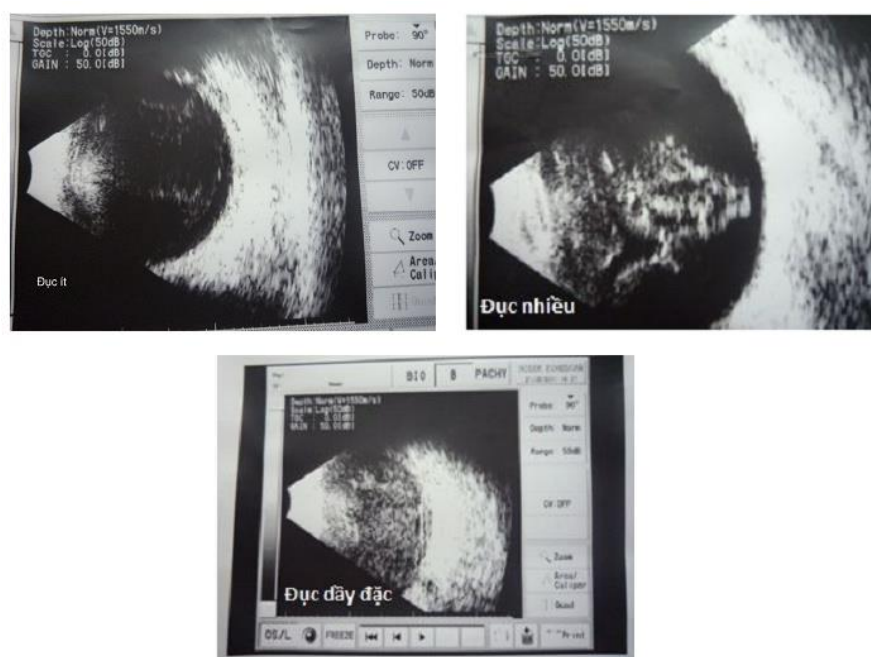


Hình 2.1: Phân độ đục dịch kính trên soi đáy mắt

“Nguồn: *Endophthalmitis Vitrectomy Study group, 1995*” [74].

Để thuận tiện cho việc tính toán thống kê, chúng tôi phân nhóm đục dịch kính thành hai mức: nặng gồm những trường hợp đục dịch kính độ 4-5; nhẹ gồm những trường hợp đục dịch kính mức độ 1-3.

_ Tình trạng vẩn đục dịch kính trên siêu âm được chia làm 3 mức độ: ít (vẩn đục hạt nhỏ kích thước khoảng 2mm, rải rác), nhiều (vẩn đục kích thước to hơn 3-8 mm, tỏa lan), vẩn đục dày đặc (mảng đám đục)



Hình 2.2: Phân độ đục dịch kính trên siêu âm B

“Nguồn: Đỗ Như Hơn, 2011” [1]

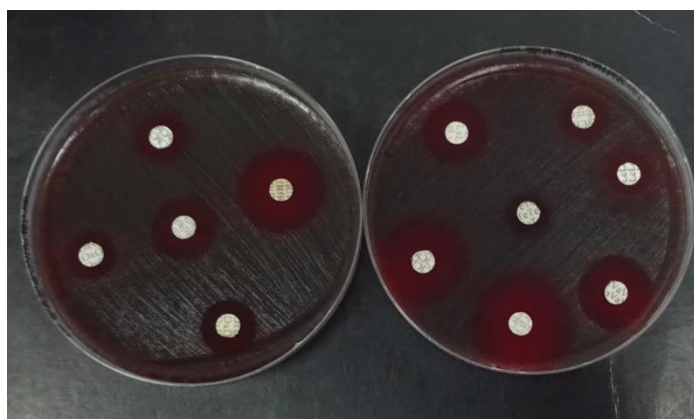
+ Các tổn thương khác trên võng mạc quan sát được trong phẫu thuật cắt dịch kính: lắng đọng mủ trong khoang dịch kính, hoại tử võng mạc, ổ viêm hắc võng mạc, tắc mạch võng mạc được ghi nhận có hay không.

2.5.3. Biến số tác nhân gây viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

+ Kết quả nuôi cấy vi sinh vật

_ Kết quả nuôi cấy gồm có 2 giá trị: dương tính hay âm tính với vi sinh vật gây bệnh

_ Nếu kết quả nuôi cấy dương tính, vi sinh vật gây bệnh sẽ được định danh đồng thời được thực hiện thử nghiệm nhạy cảm kháng sinh trên kháng sinh đồ bằng phương pháp khuếch tán kháng sinh trong thạch từ đĩa kháng sinh. Kết quả kháng sinh sẽ bao gồm: kháng (R), nhạy (S) hay trung gian đối với kháng sinh.



Hình 2.3: Kết quả thử nghiệm kháng sinh đồ

“Nguồn: bệnh nhân có mã số nhập viện 19563852 - phụ lục danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu”

+ Kết quả PCR thời gian thực

Kết quả PCR thời gian thực gồm có 2 giá trị: dương tính hay âm tính với vi sinh vật gây bệnh. Kết quả PCR thời gian thực định danh vi khuẩn vi nấm gây bệnh.

Giá trị chu kỳ ngưỡng Ct của chu kỳ nhiệt.

Số lượng bản copies của vi sinh vật gây bệnh trong mỗi mẫu dịch kính, đây là biến số định lượng tính bằng số bản sao tác nhân gây bệnh trên mỗi ml mẫu dịch kính. Trên trang kết quả PCR thời gian thực số lượng bản copies của vi sinh vật được quy định là DU (Detection Unit) và được mô tả dưới dạng lũy thừa cơ số 10. Ví dụ trong hình 2.4 số bản sao vi khuẩn trong bảng kết quả là 4,50E+07 tương đương với số bản sao vào khoảng $4,5 \times 10^7$ (45.000.000 bản sao)

_ Chẩn đoán tác nhân gây bệnh là vi khuẩn, trong lần lấy mẫu đầu tiên: Số bản sao $>100/\text{ml}$ được cho là đáng kể và có khả năng gây nhiễm trùng nội nhãn theo Sugita [88]

_ Chẩn đoán tác nhân gây bệnh là vi nấm, trong lần lấy mẫu đầu tiên: Số bản sao >10/ml được cho là đáng kể và có khả năng gây nhiễm nấm nội nhãn theo Sugita [86].

KẾT QUẢ PHÁT HIỆN TÁC NHÂN VI SINH

STT	Tác nhân	Ct	DU	STT	Tác nhân	Ct	DU
Vi khuẩn cộng đồng				Virus			
1	<i>S. pneumoniae</i>	22.23	4.50E+07	1	<i>Influenzavirus A</i>	N/D	-
2	<i>H. influenzae</i>	(-)	-	2	<i>Influenzavirus B</i>	N/D	-
3	<i>M. catarrhalis</i>	(-)	-	3	<i>Influenzavirus C</i>	N/D	-
4	<i>S. pyogenes (GAS)</i>	(-)	-	4	<i>Parainfluenzavirus 1</i>	N/D	-
5	<i>S. agalactiae (GBS)</i>	(-)	-	5	<i>Parainfluenzavirus 2</i>	N/D	-
6	<i>S. suis</i>	(-)	-	6	<i>Parainfluenzavirus 3</i>	N/D	-
7	<i>H. influenzae type b</i>	(-)	-	7	<i>Rhinovirus</i>	N/D	-
Vi khuẩn không điển hình				8	<i>RSV</i>	N/D	-
1	<i>Mycoplasma</i>	(-)	-	9	<i>hMPV</i>	N/D	-
2	<i>M. pneumoniae</i>	(-)	-	10	<i>Measles virus</i>	N/D	-
3	<i>C. pneumoniae</i>	(-)	-	11	<i>Adenovirus</i>	N/D	-
4	<i>C. trachomatis</i>	(-)	-	12	<i>HSV 1</i>	N/D	-
5	<i>C. psittaci</i>	(-)	-	13	<i>HSV 2</i>	N/D	-
6	<i>L. pneumophila</i>	(-)	-	14	<i>VZV</i>	N/D	-
7	<i>B. pertussis</i>	(-)	-	15	<i>CMV</i>	N/D	-
8	<i>B. parapertussis</i>	(-)	-	16	<i>EBV</i>	N/D	-
Vi nấm				Vi khuẩn bệnh viện			
1	<i>P. carinii</i>	(-)	-	1	<i>MRSA</i>	(-)	-
2	<i>Aspergillus</i>	(-)	-	2	<i>MRSE</i>	(-)	-
3	<i>A. fumigatus</i>	(-)	-	3	<i>MSSA</i>	(-)	-
4	<i>A. flavus</i>	(-)	-	4	<i>MSSE</i>	(-)	-
5	<i>A. niger</i>	(-)	-	5	<i>MRSCN</i>	(-)	-
6	<i>A. terreus</i>	(-)	-	6	<i>Có PVL</i>	(-)	-
7	<i>C. albicans</i>	(-)	-	7	<i>E. faecalis</i>	(-)	-
8	<i>C. kefyr</i>	(-)	-	8	<i>E. faecium</i>	(-)	-
9	<i>C. tropicalis</i>	(-)	-	9	<i>E. cloacae</i>	(-)	-
10	<i>C. parapsilosis</i>	(-)	-	10	<i>E. coli</i>	(-)	-
11	<i>C. krusei</i>	(-)	-	11	<i>K. pneumoniae</i>	(-)	-
12	<i>C. glabrata</i>	(-)	-	12	<i>P. aeruginosa</i>	(-)	-
Tác nhân khác				13	<i>A. baumannii</i>	(-)	-
1	<i>Toxoplasma gondii</i>	(-)	-	14	<i>B. cepacia</i>	(-)	-
2	<i>Toxocara canis</i>	(-)	-	15	<i>E. meningoseptica</i>	(-)	-
3	<i>Toxocara cati</i>	(-)	-	16	<i>S. maltophilia</i>	(-)	-
4	<i>P. acnes</i>	(-)	-	17	<i>M. morgani</i>	(-)	-
5	<i>P. granulosum</i>	(-)	-	18	<i>Citrobacter</i>	(-)	-
				19	<i>Providencia</i>	(-)	-
				20	<i>P. mirabilis</i>	(-)	-

Hình 2.4: Kết quả PCR thời gian thực chẩn đoán tác nhân gây bệnh

(DU: Detection Unit: Số bản sao tác nhân gây bệnh trong mẫu thử)

“Nguồn: bệnh nhân có mã số nhập viện 19563852 - phụ lục danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu”

2.5.4. Biến số diễn tiến và kết quả điều trị

+ Phương pháp điều trị:

Số mũi tiêm kháng sinh nội nhãn: biến định lượng, số mũi tiêm kháng sinh vào buồng dịch kính trong suốt quá trình điều trị.

Cắt dịch kính: biến nhị giá, có hay không.

+ Các biến số theo dõi diễn tiến quá trình điều trị

Thị lực: được ghi nhận tại các thời điểm theo dõi lúc xuất viện, 3 tháng, 6 tháng sau điều trị như đã được mô tả trong phần biến số về đặc điểm VMNN sau phẫu thuật.

Độ phù đục giác mạc: tương tự như đã được mô tả trong phần biến số về đặc điểm VMNN sau phẫu thuật.

Mủ tiền phòng: tương tự như đã được mô tả trong phần biến số về đặc điểm VMNN sau phẫu thuật

Mức độ đục dịch kính sau điều trị cũng được ghi nhận trên soi đáy mắt và trên siêu âm như đã mô tả ở trên.

+ Biến số kết quả điều trị: biến định danh có 3 giá trị:

Tốt: khi thị lực sau cùng $\geq 1/10$ và độ đục dịch kính sau điều trị được phân độ 1-2.

Thất bại: khi không thỏa mãn 1 trong 2 tiêu chuẩn về mặt chức năng hay hình thái: thị lực sau cùng $< \text{ĐNT}1\text{M}$ hay độ đục dịch kính còn ở mức độ nặng 4-5.

Vừa: các trường hợp còn lại, thị lực trong khoảng $\text{ĐNT}1\text{M} - \text{ĐNT}5\text{M}$ và độ đục dịch kính 1-3.

+ Nguyên nhân gây giảm thị lực sau điều trị: xơ hóa dịch kính võng mạc, rách/bong võng mạc; loạn dưỡng giác mạc; hoại tử võng mạc, mức nội nhãn. Các biến chứng này là biến nhị giá được qui định với hai giá trị, có hay không xảy ra biến chứng.

2.6. Phương pháp, công cụ đo lường, thu thập số liệu

2.6.1. Các phương tiện sử dụng trong khám và chẩn đoán

- _ Bảng thử thị lực Snellen, thuốc dẫn đồng tử Mydrin-P 0,5%.
- _ Sinh hiển vi khám mắt, kính soi đáy mắt không tiếp xúc (Volk Superfield 90D), nhãn áp kế Schiötz. Đèn soi đáy mắt gián tiếp và kính 20D
- _ Máy siêu âm B, máy chụp hình màu đáy mắt và chụp hình màu bán phần trước

2.6.2. Các phương tiện sử dụng để điều trị

- _ Vành mi, compa, bơm tiêm 1ml, 5ml và kim 26G, 30G để rút dịch kính và tiêm kháng sinh kháng nấm nội nhãn.
- _ Bộ dụng cụ phẫu thuật gồm: hệ thống phẫu thuật dịch kính Acurus (Alcon Lab, Inc., Fort Worth, TX) và hệ thống phẫu thuật dịch kính Stellaris (Bausch & Lomb), hệ thống sinh hiển vi phẫu thuật, hệ thống kính góc nhìn rộng không tiếp xúc (BIOM), kính tiếp xúc phẳng, đầu cắt dịch kính, đầu đèn nội nhãn, hệ thống đường nước, đầu đốt trong, dao 23G, thanh ấn cứng mạc, các chất để bơm nội nhãn: dầu Silicone, khí nở (SF6 hay C3F8), chỉ Vicryl 7.0 để đóng đường mở cứng mạc.

2.6.3. Phương tiện thực hiện kỹ thuật PCR thời gian thực và nuôi cấy

- _ Bộ dụng cụ để lấy mẫu và chuyên chở bệnh phẩm
- _ Máy PCR thời gian thực tại phòng thí nghiệm sinh học phân tử Nam Khoa và bộ kit thử dành cho PCR thời gian thực đạt chuẩn: Kit khuếch đại có chứng dương được cung cấp; có chứng nội tại sử dụng chung môi với DNA đích được cung cấp với hàm lượng bản sao tối thiểu; có hệ thống chống ngoại nhiễm
- _ Các phương tiện dùng để nuôi cấy: đĩa thạch, buồng ủ.

2.6.4. Phương tiện quản lý thu thập số liệu

_ Hồ sơ bệnh án của người bệnh từ lúc nhập viện cho đến khi ra viện, số khám bệnh theo dõi trong quá trình tái khám sau 3 và 6 tháng.

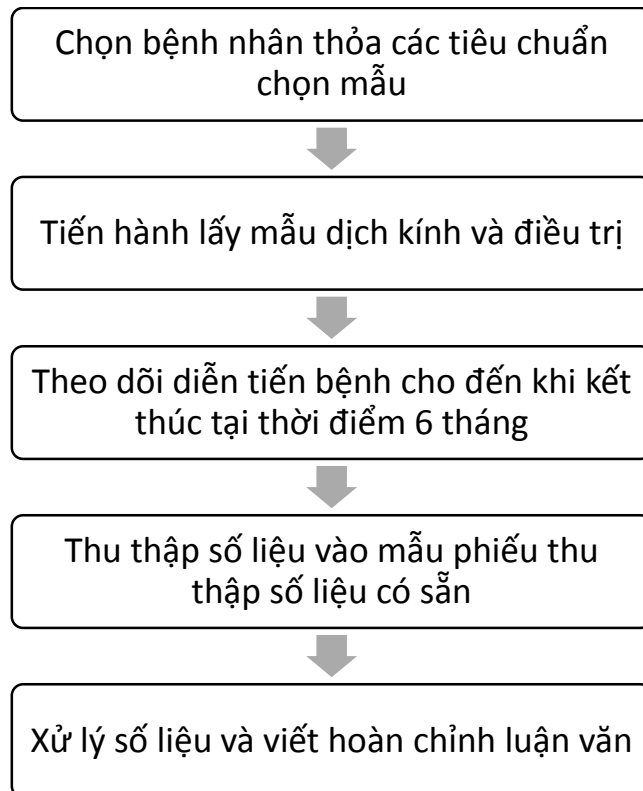
_ Sử dụng phiếu thu thập số liệu soạn sẵn để ghi nhận các thông tin dịch tễ học, kết quả thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị và quá trình theo dõi tiến triển bệnh.

_ Các kết quả PCR thời gian thực được chuyển đến nghiên cứu viên trong thời gian sớm nhất qua email từ công ty Nam Khoa: vì bệnh nhân VMNN sau phẫu thuật được lấy mẫu vào cuối giờ chiều ngày trước nên kết quả sẽ được trả trong buổi sáng của ngày kế tiếp. Kết quả nuôi cấy được gửi trực tiếp từ phòng xét nghiệm của BV Mắt TPHCM sau 3 đến 5 ngày.

2.7. Quy trình nghiên cứu

2.7.1. Quy trình tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo quy trình được mô tả trong sơ đồ 2.1



Sơ đồ 2.1: Quy trình tiến hành nghiên cứu

2.7.2. Quy trình chẩn đoán và điều trị

+ Quy trình chẩn đoán

Bệnh nhân được khám và chẩn đoán viêm mũ nội nhãn sau phẫu thuật khi có can thiệp nội nhãn trước đó và dựa trên các triệu chứng lâm sàng:

_ Triệu chứng cơ năng: đỏ, đau nhức mắt, chảy ghèn, sợ ánh sáng, nhìn mờ

_ Triệu chứng thực thể: giảm thị lực, vân đục hay mũ tiền phòng, xuất tiết diện đồng tử, đục dịch kính.

Bệnh nhân được làm hồ sơ nhập viện, hỏi bệnh sử về tiền căn phẫu thuật trước nhập viện, có tham khảo giấy ra viện cũ.

Bệnh nhân được chỉ định siêu âm B trong trường hợp dịch kính vân đục nhiều và đề tìm các tổn thương khác của dịch kính võng mạc. Trong một số trường hợp có thể khám được đáy mắt bệnh nhân được chỉ định chụp hình màu đáy mắt.

+ Quy trình điều trị

_ Trong vòng 6 giờ sau nhập viện, bệnh VMNN là cấp cứu của khoa dịch kính võng mạc, nên bệnh nhân sẽ được tiến hành lấy mẫu dịch kính 0,3ml làm xét nghiệm và tiêm kháng sinh nội nhãn. Sau khi lấy mẫu bệnh nhân được tiêm kháng sinh nội nhãn gồm 1mg/1ml vancomycin và 2,25mg/1ml ceftazidime.

_ Bệnh nhân được khám lại mỗi 24 giờ, đánh giá tiến triển của bệnh:

▪ Sau 48 giờ, trong trường hợp bệnh có cải thiện: giác mạc bớt phù, giảm mũ tiền phòng và xuất tiết, giảm đục dịch kính, bệnh nhân sẽ được tiếp tục tiêm kháng sinh tiêm nội nhãn dựa theo kết quả PCR và kháng sinh đồ: tiêm vancomycin đối với các trường hợp nhiễm khuẩn Gram - dương và ceftazidime đối với tác nhân Gram - âm, trong trường hợp có nhiễm nấm nội nhãn bệnh nhân sẽ được tiêm thêm thuốc kháng nấm amphotericin 0,05mg/1

ml. Tổng số mũi tiêm kháng sinh nội nhãn không vượt quá 4 mũi và khoảng cách tối thiểu giữa hai mũi tiêm là 48 giờ.

- Trong trường hợp bệnh tiến triển với các triệu chứng: mắt còn đau nhức, mủ tiền phòng tái phát, siêu âm dịch kính còn vẩn đục nhiều hay vẩn đục tăng lên. Sau 48 giờ đồng hồ, nếu các triệu chứng gia tăng, bệnh nhân được chỉ định cắt dịch kính. Bệnh nhân sẽ tiếp tục được tiêm kháng sinh nội nhãn khi kết thúc phẫu thuật. Sau phẫu thuật không tiêm kháng sinh nội nhãn thêm.

- Trong quá trình điều trị, một số trường hợp được chỉ định cắt dịch kính sau khi đã tiêm kháng sinh nội nhãn và có cải thiện triệu chứng nhưng tình trạng dịch kính vẫn còn đục độ 4-5 khi khám đáy mắt hay siêu âm còn đục mức độ trung bình - nặng.

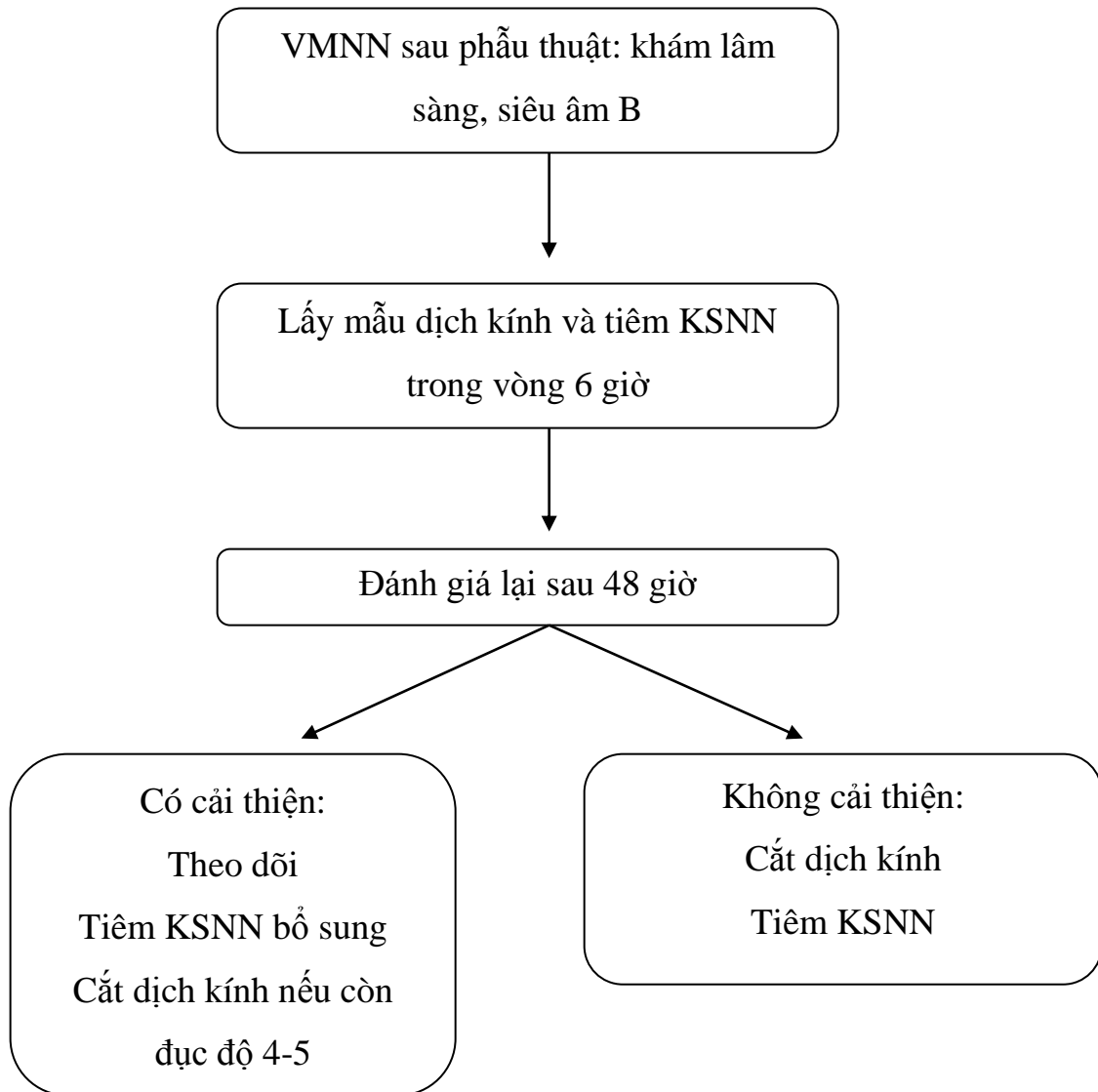
- Một số trường hợp tiên lượng xấu ngay từ khởi đầu với các triệu chứng tiến triển nặng, giác mạc đục nặng không thể chỉ định cắt dịch kính, mục tiêu điều trị để bảo tồn nhãn cầu bệnh nhân có thể được tiêm nhiều hơn 3 mũi kháng sinh nội nhãn, số mũi tiêm kháng sinh nội nhãn tối đa là 6 mũi.

_ Bệnh nhân được ra viện khi được đánh giá ổn định: mắt hết đau nhức, tiền phòng sạch mủ, dịch kính đục mức độ nhẹ (độ 1-3).

_ Các bệnh nhân sẽ được nhỏ thuốc kháng sinh tại chỗ thuộc nhóm quinolones có khả năng thâm sâu vào nội nhãn hơn, nhỏ corticosteroid tại chỗ, thuốc liệt điều tiết nhỏ tại chỗ. Đồng thời bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng sinh toàn thân thuộc nhóm quinolones.

Tất cả các mẫu dịch kính được lấy vô trùng sẽ được gửi 0,2 ml để soi tươi, nuôi cấy và làm kháng sinh đồ tại bệnh viện Mắt TP HCM và 0,1 ml được gửi đi để làm PCR tại phòng xét nghiệm Nam Khoa. Mẫu dịch kính làm PCR được chứa trong ống lấy mẫu và chuyển tới trung tâm xét nghiệm trong

vòng 2 giờ. Trong suốt quá trình điều trị chỉ lấy mẫu dịch kính để làm PCR thời gian thực và nuôi cấy một lần tại thời điểm nhập viện.



Sơ đồ 2.2: Quy trình chẩn đoán và điều trị

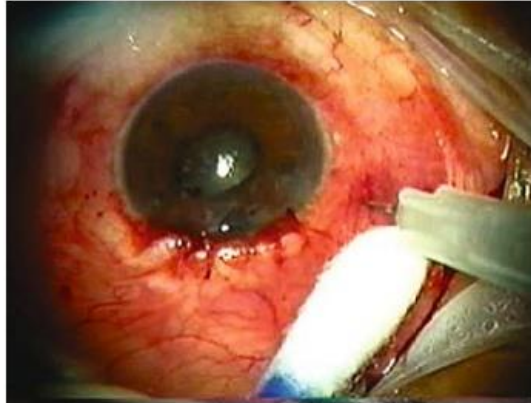
2.7.2.1. Kỹ thuật lấy mẫu dịch kính

+ Kỹ thuật rút dịch kính

– Trước khi tiến hành lấy mẫu, bề mặt nhãn cầu được sát khuẩn bằng dung dịch povidone iodine 5% trong vòng 1 phút và rửa sạch bằng dung dịch nước muối đẳng trương.

– Tiêm thuốc tê lidocain 2% dưới kết mạc

- Dùng kim 23G gắn với xy ranh 3ml đâm xuyên qua kết mạc và củng mạc cách rìa khoảng 4mm. Lấy khoảng 0,3 ml mẫu dịch kính.
- Tiêm kháng sinh nội nhãn 1mg/0,1ml vancomycin và 2,25mg/0,1ml ceftazidime được pha riêng trong 2 xy ranh.
- Kiểm tra nhãn áp sau tiêm



Hình 2.5: Rút dịch kính và tiêm kháng sinh nội nhãn

“Nguồn: *Vitreo-retinal Surgery Progress III, 2009*” [75]

+ Kỹ thuật cắt dịch kính

- Gây tê hậu nhãn cầu.
- Mở củng mạc qua vùng phẳng thể mi cách rìa 3,5 mm vị trí bờ dưới cơ trực ngoài cho đường nước nhưng không mở cho nước vào.
- Mở củng mạc ở các vị trí 2 giờ và 10 giờ.
- Đưa đầu cắt dịch kính vào một xy ranh cầm tay được nối vào đầu dây hút nước và người phụ sẽ hút dịch kính nhẹ nhàng bằng xy ranh này trong khi phẫu thuật viên cắt dịch kính chậm để lấy mẫu dịch kính.
- Mở đường nước vào và rút đầu cắt dịch kính ra.
- Đầu cắt dịch kính được nối lại với máy cắt dịch kính để tiến hành cắt dịch kính.

– Khi đã hoàn thành cắt dịch kính, tiêm kháng sinh nội nhãn 1mg/0,1ml vancomycin và 2,25mg/0,1ml ceftazidime được pha riêng trong 2 xy ranh.

– Khâu đường mở củng mạc và kiểm tra độ kín đường mở.

2.7.2.2. Phân tích mẫu dịch kính tìm tác nhân gây bệnh

+ Qui trình PCR thời gian thực để phát hiện tác nhân gây bệnh trong mẫu thử được thực hiện tại phòng thí nghiệm sinh học phân tử của công ty Nam khoa đã được công nhận đạt tiêu chuẩn ISO 9001:2008 WHO GMP/GLP, ISO 15189 và ISO 17025.

_ Acid nucleic được chiết tách từ mẫu thử dùng máy chiết tách tự động Kingfisher Flex với bộ kit tách chiết nucleic acid NKIVD DNARNAPREP MAGBEAD do công ty Nam Khoa sản xuất và đã đăng ký sử dụng tại Sở Y Tế TP. Hồ Chí Minh.

- Acid nucleic sau khi được tách chiết được thực hiện PCR thời gian thực đa mồi (multiplex real-time PCR) bằng máy PCR thời gian thực của BIORAD (CFX96 touch screen) với các đoạn mồi và đoạn dò được thiết kế tham khảo đã được mô tả trong các nghiên cứu [45], [92]. Chúng tôi xin mô tả đại diện một số đoạn mồi và đoạn dò được sử dụng trong nghiên cứu trong bảng 2.4.

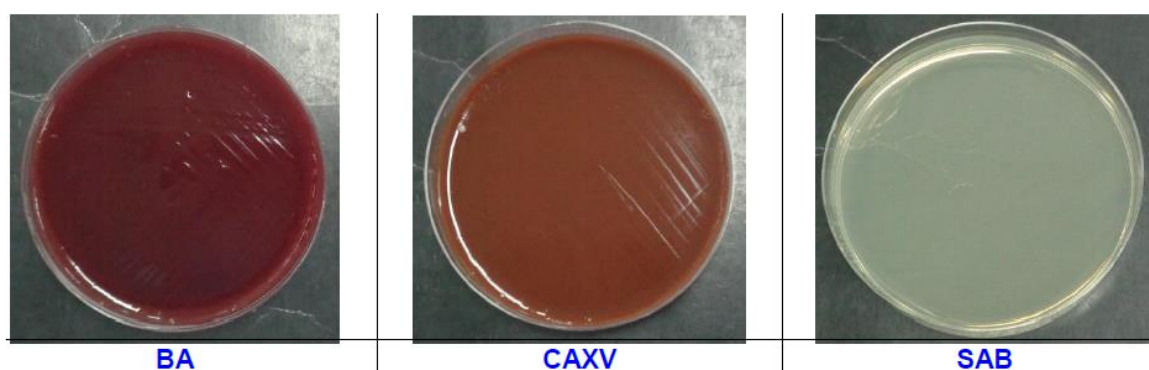
Phổ phát hiện tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật gồm có 37 tác nhân vi khuẩn (vi khuẩn cộng đồng, vi khuẩn không điển hình và vi khuẩn bệnh viện) và 12 tác nhân vi nấm được liệt kê trong bảng 2.3.

Bảng 2.3: Phổ tác nhân có thể phát hiện bằng PCR thời gian thực

Tác nhân vi khuẩn	Tác nhân vi khuẩn	Tác nhân vi nấm
1. <i>S.pneumoniae</i>	20. <i>MRSCN</i>	1. <i>P.carinii</i>
2. <i>H.influenzae</i>	21. <i>S.aureus</i> Có <i>PVL</i>	2. <i>Pan Aspergillus</i>
3. <i>M. catarrhalis</i>	22. <i>E. faecalis</i>	3. <i>A.fumigatus</i>
4. <i>S.pyogenes</i> (<i>GAS</i>)	23. <i>E.faecium</i>	4. <i>A.flavus</i>
5. <i>S. agalactiae</i> (<i>GBS</i>)	24. <i>E.cloaceae</i>	5. <i>A.niger</i>
6. <i>S.suis</i>	25. <i>E.coli</i>	6. <i>A.terrus</i>
7. <i>H.influenzae</i> type <i>b</i>	26. <i>K.pneumoniae</i>	7. <i>C.albicans</i>
8. <i>Mycoplasma</i>	27. <i>P.aeruginosa</i>	8. <i>C.kefyr</i>
9. <i>M.pneumoniae</i>	28. <i>A.baumannii</i>	9. <i>C.tropicalis</i>
10. <i>C.pneumoniae</i>	29. <i>B.cepacia</i>	10. <i>C. parapsilosis</i>
11. <i>C.trachomatis</i>	30. <i>E. meningoceptica</i>	11. <i>C.krusei</i>
12. <i>C.psittaci</i>	31. <i>S.maltophilia</i>	12. <i>C.glabrata</i>
13. <i>L.pneumophila</i>	32. <i>M.morganii</i>	
14. <i>B.pertussis</i>	33. <i>Citrobacter</i>	
15. <i>B. parapertussis</i>	34. <i>Providencia</i> sp.	
16. <i>MRSA</i>	35. <i>P.mirabilis</i>	
17. <i>MRSE</i>	36. <i>P.acnes</i>	
18. <i>MSSA</i>	37. <i>P.granulosum</i>	
19. <i>MSSE</i>		

Bảng 2.4: Đoạn môi và đoạn dò được sử dụng trong nghiên cứu

Tác nhân	Môi xuôi - môi ngược - đoạn dò	Gen đích	Kích thước
<i>Staphylococcus aureus</i>	5'-CAACAATACATTTTAGTATCTG-3' 5'-CCAACCTTCTTGGATGCGTTG-3' FAM-AT(G)ATATTGCC-Eclipse	Cap 5G và Cap 8G	141
MRSA	5'-TAACATTGATCGCAACGTTC-3' 5'-GCTTTGGTCTTTCTGCATTC-3' FAM-TG(G)GATCATAGC-Eclipse	mecA	106
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5'-CGGAGACCTTCAGCAACA-3' 5'-CGCAGCAGGATGCCGAC-3' FAM-CCTTCCTCA(A)CT-Eclipse	gyrB	319
<i>Candida spp</i>	5'-TGGGTTTGGTGTGAGCA-3' 5'-CAAGCAATGTTTTTGGTTAG-3' FAM-AAT(G)GCTTAGGT-Eclipse	ITS2	120

**Hình 2.6: Các môi trường nuôi cấy**

“Nguồn: bệnh nhân có mã số nhập viện 17092408 - phụ lục danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu”

+ Mẫu dịch kính làm xét nghiệm vi sinh sẽ được chuyển tới phòng xét nghiệm trong vòng 1 giờ, và được cấy chuyển lên thạch chocolate, thạch máu và môi trường Sabouraud. Các đĩa thạch chocolate, thạch máu được ủ trong vòng tối thiểu là 48 giờ ở nhiệt độ 37°C với 5% CO₂. Đĩa thạch Sabouraud được ủ ở nhiệt độ 32°C trong 72 giờ và sau đó là trong 25 °C trong 2 tuần.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

Dữ liệu sẽ được nhập, xử lý và phân tích bằng phần mềm IBM SPSS Statistics.

+ Thống kê mô tả

Các biến định tính được mô tả bằng tần số và tỉ lệ phần trăm.

Các biến định lượng được mô tả bằng số trung bình, độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95%, trung vị và khoảng tứ phân vị

+ Thống kê phân tích

Sử dụng phép kiểm McNemar để so sánh khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh của phương pháp nuôi cấy vi sinh vật và PCR thời gian thực và so sánh số liệu mô tả các thay đổi trước và sau điều trị.

Sử dụng phép kiểm Mann Whitney để so sánh thị lực logMAR trung bình của hai mẫu độc lập, phép kiểm Wilcoxon để so sánh thị lực logMAR trung bình với mẫu bắt cặp. Sử dụng phép kiểm Kruskal Wallis để so sánh thị lực logMAR trung bình của nhiều nhóm

Sử dụng phép kiểm chi bình phương để so sánh các tỉ lệ, sử dụng phép kiểm chính xác Fisher khi có tần số lý thuyết <4.

Sử dụng hệ số Spearman để mô tả mối tương quan giữa số bản sao tác nhân gây bệnh trong mẫu xét nghiệm với thị lực trước điều trị.

Sử dụng mô hình hồi qui logistic đa biến để khảo sát các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thị lực và độ đục dịch kính sau mổ.

Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

+ Kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng bảng và biểu đồ.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

2.9.1. Các nguy cơ của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện là nghiên cứu can thiệp lâm sàng, tiền cứu, có chẩn đoán, theo dõi và đánh giá bệnh nhân trong quá trình điều trị. Tuy nhiên cách thức thực hiện nghiên cứu không làm chậm trễ hay ảnh hưởng tới kết quả điều trị của người bệnh và không gây ra các tổn thương về mặt thể chất và tâm lý của người bệnh. Nghiên cứu được thực hiện theo phác đồ điều trị đã được xét duyệt của bệnh viện.

2.9.2. Sự tự nguyện của đối tượng nghiên cứu

Việc tham gia vào nghiên cứu hoàn toàn là sự tự nguyện của người bệnh. Người bệnh hoàn toàn có quyền từ chối, và chấm dứt tham gia nghiên cứu tại bất kỳ thời điểm nào của nghiên cứu mà không cần phải đưa ra lý do. Và quyết định chấm dứt không tham gia nghiên cứu này cũng hoàn toàn không ảnh hưởng đến bất kỳ quá trình điều trị, chăm sóc, và theo dõi bệnh của người bệnh. Người bệnh vẫn sẽ được điều trị theo đúng quy trình và theo đúng phác đồ mà không có bất kỳ sự phân biệt đối xử nào.

2.9.3. Tính bảo mật thông tin

Mọi thông tin cá nhân cũng như thông tin về tình trạng sức khỏe của các đối tượng nghiên cứu sẽ được giữ bí mật một cách tuyệt đối trong suốt quá trình nghiên cứu, và chỉ có người chịu trách nhiệm thực hiện nghiên cứu mới có thể tiếp cận những thông tin này. Mọi thông tin đều được sử dụng với một mục đích duy nhất là phục vụ quá trình nghiên cứu. Khi nghiên cứu hoàn thành, các dữ liệu được sử dụng trong các báo cáo khoa học và các ấn phẩm khoa học cũng bảo đảm tính bảo mật thông tin của đối tượng nghiên cứu.

2.9.4. Tính pháp lý

Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh (Quyết định số 413/ĐHYD-HĐĐĐ) về vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Sau khi tiến hành thu thập số liệu từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2020 tại bệnh viện Mắt TPHCM, chúng tôi đã đưa vào nghiên cứu 58 trường hợp mắt viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn mẫu. Kết quả của nghiên cứu được trình bày dưới đây

3.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

3.1.1. Đặc điểm dịch tễ học

Đặc điểm dịch tễ học bệnh nhân VMNN sau phẫu thuật được mô tả trong bảng 3.1:

+ Bệnh nhân bị VMNN sau phẫu thuật trong nghiên cứu có tuổi trung bình là 61,9 tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 28, lớn tuổi nhất là 90 tuổi.

+ Tỷ lệ mắc bệnh ở hai giới nam và nữ là tương đương nhau.

+ Đa số VMNN xảy ra sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể chiếm tới 77,6% tổng số trường hợp, phẫu thuật cắt dịch kính đứng hàng thứ hai chiếm 12,1%, các phẫu thuật loại khác ít gặp hơn chiếm tỷ lệ khoảng từ 2% tới 5%.

+ Đại đa số các trường hợp VMNN sau phẫu thuật đều có thời gian khởi phát bệnh cấp tính (< 6 tuần) chiếm 91,4%, chỉ có 5 trường hợp trong mẫu nghiên cứu có thời gian khởi phát muộn hơn 6 tuần tính từ lúc phẫu thuật. Trong 5 trường hợp này, có 2 trường hợp khởi phát sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể, 1 trường hợp sau phẫu thuật cắt bè củng mạc, 1 sau phẫu thuật cắt dịch kính và 1 sau cài kính củng mạc.

+ Thời gian trung bình từ khi có triệu chứng cho tới khi nhập viện là 7 ngày, ngắn nhất là 1 ngày và tối đa là 30 ngày.

Bảng 3.1 Đặc điểm dịch tễ học các bệnh nhân VMNN sau phẫu thuật

Đặc điểm dịch tễ học	N	Tỉ lệ (%)
Tuổi		
Trung bình (\pm độ lệch chuẩn)	61,9 (\pm 12,1)	
Lớn nhất – nhỏ nhất	28 - 90	
Giới		
Nam	30	51,7%
Nữ	28	48,3%
Mắt bệnh		
Phải	34	58,6%
Trái	24	41,4%
Tiền sử can thiệp trước VMNN		
Lấy thủy tinh thể	45	77,6%
Cắt dịch kính	7	12,1%
Cắt bè củng mạc	3	5,2%
Tiêm thuốc nội nhãn	2	3,4%
Cài kính củng mạc	1	1,7%
Thời gian khởi phát (từ khi phẫu thuật tới có triệu chứng VMNN) (ngày)		
Cấp (<6 tuần)	53	91,4%
Trung bình (\pm độ lệch chuẩn)	15,4 (\pm 10,6)	
Ngắn nhất – dài nhất	1 - 35	
Muộn (>6 tuần)	5	8,6%
Thời gian từ khi có triệu chứng tới khi khám nhập viện (ngày)		
Trung bình (\pm độ lệch chuẩn)	7 (\pm 6,7)	
Trung vị	4	
Ngắn nhất - dài nhất	1 - 30	

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm nhập viện

3.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.2: Đặc điểm lâm sàng VMMN sau phẫu thuật

Các đặc điểm lâm sàng	N	Tỉ lệ (%)
Nhóm thị lực thập phân		
≤ ST+ (< 0,001)	17	29,3%
BBT - <ĐNT1M (0,001 - < 0,01)	30	51,7%
ĐNT1M - ĐNT5M (0,01 - < 0,1)	6	10,3%
1/10 - 5/10 (0,1 – 0,5)	5	8,6%
>5/10 (> 0,5)	0	0%
Độ phù đục giác mạc		
Nhẹ	16	27,6%
Trung bình	32	55,2%
Nặng	10	17,2%
Mủ tiền phòng		
Có mủ tiền phòng	47	81%
Vẫn đục tiền phòng không mủ	11	19%
Chiều cao ngăn mủ (thấp nhất – cao nhất): 0,2mm – 4mm		
Độ đục dịch kính trên soi đáy mắt gián tiếp		
Độ 1	0	0%
Độ 2	1	1,7%
Độ 3	4	6,9%
Độ 4	26	44,8%
Độ 5	27	46,6%
Độ đục dịch kính trên siêu âm		
Ít	6	10,3%
Nhiều	34	58,6%
Dày đặc	18	31%

Thị lực nhập viện khá thấp với logMAR trung bình lúc nhập viện là 2,9 (± 1) tương đương với thị lực thập phân BBT, thị lực logMAR cao nhất lúc nhập viện là 4,0 tương đương với thị lực thập phân ST+ hay ST-, thị lực logMAR thấp nhất là 0,3 tương đương với thị lực thập phân 5/10. Khi chia nhóm thị lực thập phân để mô tả thị lực nhập viện cụ thể hơn, chúng tôi nhận thấy có tới 29,3% mắt bệnh VMNN sau phẫu thuật có thị lực \leq ST+ và 51,7% có thị lực BBT tới ĐNT1M. Như vậy khoảng 80% số trường hợp trong mẫu nghiên cứu có thị lực rất thấp lúc mới nhập viện.

Đa số bệnh nhân VMNN sau phẫu thuật trong mẫu nghiên cứu nhập viện trong tình trạng giác mạc phù đục từ trung bình tới nặng chiếm tới 72,4% tổng số trường hợp.

Có tới 81,0% trường hợp VMNN sau phẫu thuật có mũ tiền phòng tại thời điểm nhập viện. Mức độ mũ tiền phòng khác nhau từ vệt mũ nhỏ kích thước đo được trên sinh hiển vi khám mắt khoảng 0,2-0,5mm cho tới mức đầy nửa tiền phòng 4,0mm.

Về mức độ đục dịch kính tại thời điểm nhập viện, đại đa số mắt VMNN sau phẫu thuật có đục dịch kính mức độ nặng từ 4 tới 5 (độ 4 tương ứng với mức không thấy chi tiết võng mạc chỉ thấy ánh hồng đồng tử, độ 5 tương ứng với mức không thấy ánh hồng đồng tử) chiếm tới 91,4% các trường hợp.

Về biểu hiện trên hình ảnh siêu âm lúc nhập viện, chúng tôi nhận thấy chỉ có khoảng 10% số trường hợp VMNN sau phẫu thuật có vẩn đục ít với hình ảnh là những hạt nhỏ 2mm rải rác trong dịch kính. Có tới gần 90% bệnh nhân có vẩn đục mức độ nhiều tới dày đặc thành mảng đám có kích thước lớn hay khối đục chiếm trọn khoang dịch kính.

3.1.2.2. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng theo kết quả PCR thời gian thực

Bảng 3.3: So sánh đặc điểm dịch tễ và lâm sàng theo kết quả PCR thời gian thực

Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng	PCR thời gian thực		P
	Âm tính	Dương tính	
Tuổi			
≤ 60 tuổi	10 (17,2%)	14 (24,1%)	0,141
> 60 tuổi	8 (13,8%)	26 (44,9%)	
Thời gian khởi phát			
≤ 15 ngày	7 (12,1%)	23 (39,7%)	0,189
> 15 ngày	11 (19%)	17 (29,2%)	
Loại can thiệp			
Lấy thủy tinh thể	17 (29,3%)	28 (48,3%)	0,046
Phẫu thuật khác	1 (1,7%)	12 (20,7%)	
Thị lực nhập viện			
≤ BBT	12 (20,7%)	35 (60,3%)	0,061
>BBT	6 (10,3%)	5 (8,7%)	
Phù giác mạc			
Nhẹ	7 (12,1%)	9 (15,5%)	0,196
Trung bình - nặng	11 (19%)	31 (53,4%)	
Mủ tiền phòng			
Không	4 (6,9%)	7 (12,1%)	0,671
Có	14 (24,1%)	33 (56,9%)	
Đục dịch kính khi soi đáy mắt			
Nhẹ	2 (3,4%)	3 (5,2%)	0,650
Nặng	16 (27,6%)	37 (63,8%)	

Theo kết quả của kiểm định Chi bình phương, không có sự khác biệt về đặc điểm dịch tễ học và triệu chứng lâm sàng giữa hai nhóm có kết quả PCR thời gian thực dương tính và âm tính ngoại trừ tiền sử can thiệp trên mắt bệnh trước đó ($p=0,046 < 0,05$). Chúng tôi ghi nhận nhóm mắt có tiền sử can thiệp bằng các phẫu thuật khác (cắt dịch kính, cắt bè củng mạc,...) có số trường hợp có PCR thời gian thực dương tính cao hơn đáng kể so với trường hợp âm tính.

3.1.2.3. Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng theo nhóm điều trị

Chúng tôi so sánh đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng giữa hai nhóm được chỉ định điều trị khác nhau: cắt dịch kính và nhóm chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn. Theo kết quả của phép kiểm Chi bình phương, không có sự khác biệt về đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng tại thời điểm nhập viện giữa hai nhóm cắt dịch kính và tiêm thuốc nội nhãn ngoại trừ tiền sử can thiệp trên mắt bệnh trước đó ($p=0,009 < 0,05$). Chúng tôi ghi nhận nhóm mắt có tiền sử can thiệp bằng các phẫu thuật khác (cắt dịch kính, cắt bè củng mạc,...) chỉ có 1 trường hợp được chỉ định cắt dịch kính thấp hơn đáng kể so với 12 trường hợp được chỉ định tiêm nội nhãn.

Bảng 3.4: So sánh đặc điểm dịch tễ và lâm sàng theo nhóm điều trị

Đặc điểm dịch tễ và lâm sàng	Phương pháp điều trị		p
	Tiêm nội nhãn	Cắt dịch kính	
Tuổi			
≤ 60 tuổi	16 (27,6%)	8 (13,8%)	0,296
> 60 tuổi	18 (31%)	16 (27,6%)	
Thời gian khởi phát			
≤ 15 ngày	18 (31%)	12 (20,7%)	0,825
> 15 ngày	16 (27,6%)	12 (20,7%)	
Loại can thiệp			
Lấy thủy tinh thể	22 (37,9%)	23 (39,7%)	0,009
Phẫu thuật khác	12 (20,7%)	1 (1,7%)	
Thị lực nhập viện			
≤ BBT	26 (44,8%)	21 (36,2%)	0,333
>BBT	8 (13,8%)	3 (5,2%)	
Phù giác mạc			
Nhẹ	12 (20,7%)	4 (6,9%)	0,118
Trung bình - nặng	22 (37,9%)	20 (34,5%)	
Mủ tiền phòng			
Không	6 (10,3%)	5 (8,6%)	0,760
Có	28 (48,3%)	19 (32,8%)	
Đục dịch kính khi soi đáy mắt			
Nhẹ	4 (6,9%)	1 (1,7%)	0,310
Nặng	30 (51,7%)	23 (39,7%)	
PCR thời gian thực			
Âm tính	12 (20,7%)	6 (10,3%)	0,404
Dương tính	22 (37,9%)	18 (31%)	

Theo kết quả của phép kiểm Chi bình phương, không có sự khác biệt về đặc điểm dịch tễ học và lâm sàng tại thời điểm nhập viện giữa hai nhóm cắt dịch kính và tiêm thuốc nội nhãn ngoại trừ tiền sử can thiệp trên mắt bệnh trước đó ($p=0,009 < 0,05$). Chúng tôi ghi nhận nhóm mắt có tiền sử can thiệp bằng các phẫu thuật khác (cắt dịch kính, cắt bè củng mạc,...) chỉ có 1 trường hợp được chỉ định cắt dịch kính, thấp hơn đáng kể so với 12 trường hợp được chỉ định tiêm nội nhãn.

3.1.2.4. Các tổn thương quan sát được trong phẫu thuật cắt dịch kính

Phần lớn các trường hợp VMNN sau phẫu thuật tại thời điểm nhập viện đều đục dịch kính mức độ nặng nên không quan sát được đáy mắt trong lần khám đầu tiên và không thể đánh giá được các tổn thương võng mạc. Chúng tôi chỉ quan sát được các tổn thương võng mạc trong 24 trường hợp có thực hiện phẫu thuật cắt dịch kính và ghi nhận các tổn thương võng mạc trong VMNN sau phẫu thuật.

Bảng 3.5: Các tổn thương quan sát được trong phẫu thuật cắt dịch kính

	N	Tỉ lệ (%)
Lắng đọng mủ trong dịch kính, không tổn thương võng mạc	17	70,8%
Hoại tử võng mạc	3	12,5%
Viêm võng mạc	3	12,5%
Viêm tắc mạch võng mạc	1	4,2%

Khoảng 70% các trường hợp VNMM sau phẫu thuật có lắng đọng các khúm mủ trong khoang dịch kính mà không có tổn thương trên võng mạc. Chúng tôi ghi nhận 12,5% trường hợp (3 trong số 24 trường hợp mổ cắt dịch kính) có tình trạng nặng hoại tử võng mạc lan rộng. Ngoài ra có 3 trường hợp có viêm võng mạc với các ổ viêm thâm nhiễm rải rác trên võng mạc và 1 trường hợp viêm trắng thành mạch võng mạc.

3.2. Phổ tác nhân gây viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

3.2.1. So sánh hiệu quả phát hiện tác nhân gây bệnh của PCR thời gian thực và nuôi cấy

Bảng 3.6: So sánh kết quả của PCR thời gian thực và nuôi cấy

Kết quả			PCR thời gian thực		Tổng cộng
			Dương tính	Âm tính	
Nuôi cấy	Dương tính	N	17	1	18
		%	29,3%	1,7%	31%
	Âm tính	N	23	17	40
		%	39,7%	29,3%	69%
Tổng cộng		N	40	18	58
		%	69%	31%	100%

Kiểm định Mc Nemar $p < 0,001$

Phương pháp nuôi cấy cho kết quả dương tính trong 18/58 trường hợp chiếm tỉ lệ 31%, phương pháp PCR thời gian thực cho kết quả dương tính trong 40/58 trường hợp chiếm tỉ lệ 69%. Từ bảng 3.6, chúng tôi tính được độ nhạy của PCR thời gian thực là 97,6% còn độ nhạy của nuôi cấy là 43,9%. Trong 40 trường hợp có kết quả nuôi cấy âm tính, PCR thời gian thực phát hiện được tác nhân gây bệnh trong 23 trường hợp. Kiểm định Mc Nemar so sánh độ nhạy của hai phương pháp cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với PCR thời gian thực đã làm tăng khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh lên so với chỉ sử dụng nuôi cấy là 39,7% với giá trị $p < 0,001$.

3.2.2. Định danh tác nhân gây viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

+ **Đối chiếu kết quả định danh vi khuẩn bằng nuôi cấy và PCR thời gian thực**

Bảng 3.7: Đối chiếu tác nhân gây bệnh phát hiện bằng nuôi cấy và PCR thời gian thực

STT	Nuôi cấy	PCR thời gian thực
1	<i>Staphylococcus coagulase negative SCN</i>	Methicillin – resistant <i>Staphylococcus coagulase negative MRSCN</i>
2	<i>SCN</i>	Methicillin – sensitive <i>Staphylococcus epidermidis MSSE</i>
3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
4	<i>SCN</i>	Methicillin – resistant <i>Staphylococcus epidermidis MRSE</i>
5	<i>SCN</i>	MRSCN, <i>Propionibacterium acnes</i>
6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
7	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
8	<i>SCN</i>	Methicillin – sensitive <i>Staphylococcus epidermidis</i>
9	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
10	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>MRSE</i>
11	<i>Proteus mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
12	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
13	<i>MRSCN</i>	<i>MRSE</i>
14	<i>Streptococcus a-hemolytic</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
15	<i>SCN</i>	<i>MSSE</i>
16	<i>Chryseomonas luteola</i>	<i>Morganella morgani, Providencia</i>
17	<i>MRSCN</i>	<i>MRSE</i>
18	<i>Streptococcus a-hemolytic</i>	Âm tính

Phương pháp nuôi cấy cho kết quả dương tính trong 18/58 trường hợp. Trong số 18 trường hợp dương tính này, PCR thời gian thực cho kết quả dương tính trong 17 trường hợp. Chúng tôi đã tiến hành đối chiếu kết quả định danh tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật giữa hai phương pháp. Theo kết quả bảng đối chiếu tác nhân gây bệnh phát hiện bằng hai phương pháp (bảng 3.7), chúng tôi nhận thấy có sự tương hợp trong 16/18 trường hợp giữa hai phương pháp. PCR thời gian thực giúp định danh chi tiết hơn so với nuôi cấy vi khuẩn với định danh vi khuẩn tới mức loài: các trường hợp nuôi cấy chỉ định danh được tới mức giống như các trường hợp nuôi cấy dương tính với *Staphylococcus coagulase* âm, PCR thời gian thực cho phép định danh tới mức loài trong các trường hợp này là *Staphylococcus epidermidis* nhạy hay kháng với methicillin.

Tuy nhiên có 3 trường hợp cho kết quả khác biệt giữa PCR thời gian thực và nuôi cấy:

_ Trường hợp thứ nhất (số thứ tự 5 trong bảng 3.7): nuôi cấy cho kết quả dương tính với *Staphylococcus coagulase* âm, PCR thời gian thực cho kết quả dương tính với *Staphylococcus coagulase* âm và *Propionibacterium acnes*. Đây có thể là trường hợp nhiễm đa khuẩn nên PCR phát hiện nhiều tác nhân hơn nuôi cấy nhưng kết quả vẫn tương đồng với nuôi cấy

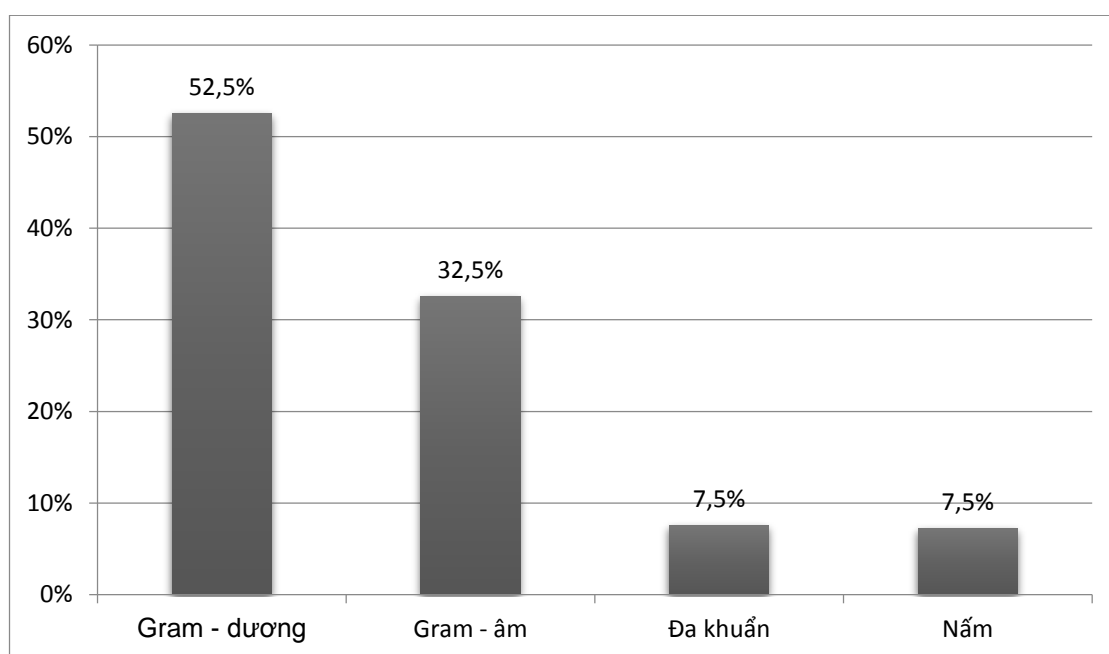
_ Trường hợp thứ hai (số thứ tự 16 trong bảng 3.7): nuôi cấy cho kết quả dương tính với *Chryseomonas luteola*, kết quả PCR thời gian thực dương tính với *Morganella morgani* và *Providencia*. Đây là trường hợp nhiễm đa khuẩn mà nuôi cấy và PCR thời gian thực phát hiện được nhiều tác nhân vi khuẩn khác nhau đồng thời trên mắt VMNN sau phẫu thuật.

_ Trường hợp thứ ba (số thứ tự 18 trong bảng 3.7): PCR thời gian thực cho kết quả âm tính nhưng nuôi cấy cho kết quả dương tính với

Streptococcus a-hemolytic, tuy nhiên không xác định được cụ thể loài vi khuẩn liên cầu nào gây bệnh.

+ Phổ tác nhân gây bệnh phát hiện bằng PCR thời gian thực

PCR thời gian thực phát hiện được tác nhân gây bệnh trong 40 trường hợp trong đó có 3 trường hợp nhiễm nấm nội nhãn chiếm tỉ lệ 7,5%, và 37 trường hợp nhiễm khuẩn nội nhãn chiếm tỉ lệ 92,5%. Phổ tác nhân vi khuẩn gây bệnh có 85% trường hợp nhiễm đơn khuẩn và 7,5% nhiễm đa khuẩn (tức đồng nhiễm từ hai vi khuẩn trở lên), số trường hợp nhiễm nấm chiếm thiểu số 7,5% trong đó có một trường hợp nhiễm hai loại nấm.



Biểu đồ 3.1: Nhóm tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật phát hiện bằng PCR thời gian thực

Tác nhân chiếm ưu thế gây VMNN sau phẫu thuật là vi khuẩn Gram - dương chiếm tỉ lệ 52,5% các trường hợp, tác nhân Gram - âm đứng hàng thứ hai với 32,5% các trường hợp.

Bảng 3.8: Phổ tác nhân gây bệnh phát hiện bằng PCR thời gian thực

Tác nhân gây bệnh	N	Tỉ lệ (%)
Gram - dương		
<i>MRSE</i>	8	20%
<i>MSSE</i>	3	7,5%
<i>MRSCN</i>	3	7,5%
<i>MRSA</i>	1	2,5%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	3	7,5%
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	7,5%
<i>Propionibacterium acnes</i>	1	2,5%
Gram - âm		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	12,5%
<i>Escherichia coli</i>	3	7,5%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	2,5%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1	2,5%
<i>Proteus mirabilis</i>	1	2,5%
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2,5%
Nhiễm đa khuẩn	3	7,5%
<i>MRSCN, P. acnes</i>	1	2,5%
<i>E. coli, K.pneumoniae, A.baumannii, MRSCN</i>	1	2,5%
<i>Morganella morgani, Providencia</i>	1	2,5%
Nhiễm nấm nội nhân	3	7,5%
<i>Candida albicans, Candida parasilosis</i>	1	2,5%
<i>Aspergillus sp</i>	1	2,5%
<i>Candida tropicallis</i>	1	2,5%

Tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là vi khuẩn *Staphylococcus epidermidis* cũng là vi khuẩn thuộc

nhóm *Staphylococcus coagulase âm* chiếm tỉ lệ 27,5% gồm hai loại nhạy và kháng methicillin (MSSE và MRSE), trong đó vi khuẩn kháng methicillin chiếm ưu thế so với chủng nhạy methicillin (20% so với 7,5%). Các *Staphylococcus coagulase âm* kháng methicillin khác (MRSCN) cũng là nguyên nhân thường gặp đứng hàng thứ hai gây VMNN sau phẫu thuật chiếm tỉ lệ 12,5%. Tính gộp lại, vi khuẩn thuộc nhóm *Staphylococcus coagulase âm* là tác nhân hàng đầu gây VMNN sau phẫu thuật với tỉ lệ ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 40% các trường hợp. Trong các tác nhân Gram âm, tác nhân thường gặp gây VMNN nặng là *Pseudomonas aeruginosa* chiếm tỉ lệ 12,5%, đứng hàng thứ hai là *E.coli* chiếm tỉ lệ 10%. Ngoài ra, tỉ lệ các tụ cầu khuẩn kháng methicillin trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi (bao gồm MRSE, MRSCN, MRSA) nếu tính gộp cả những trường hợp đa nhiễm khuẩn chiếm tỉ lệ khá cao 35%.

PCR thời gian thực định danh được 3 trường hợp nhiễm nấm và 3 trường hợp nhiễm đa khuẩn mà nuôi cấy thông thường không phát hiện được.

3.2.3. PCR thời gian thực định lượng tác nhân gây bệnh

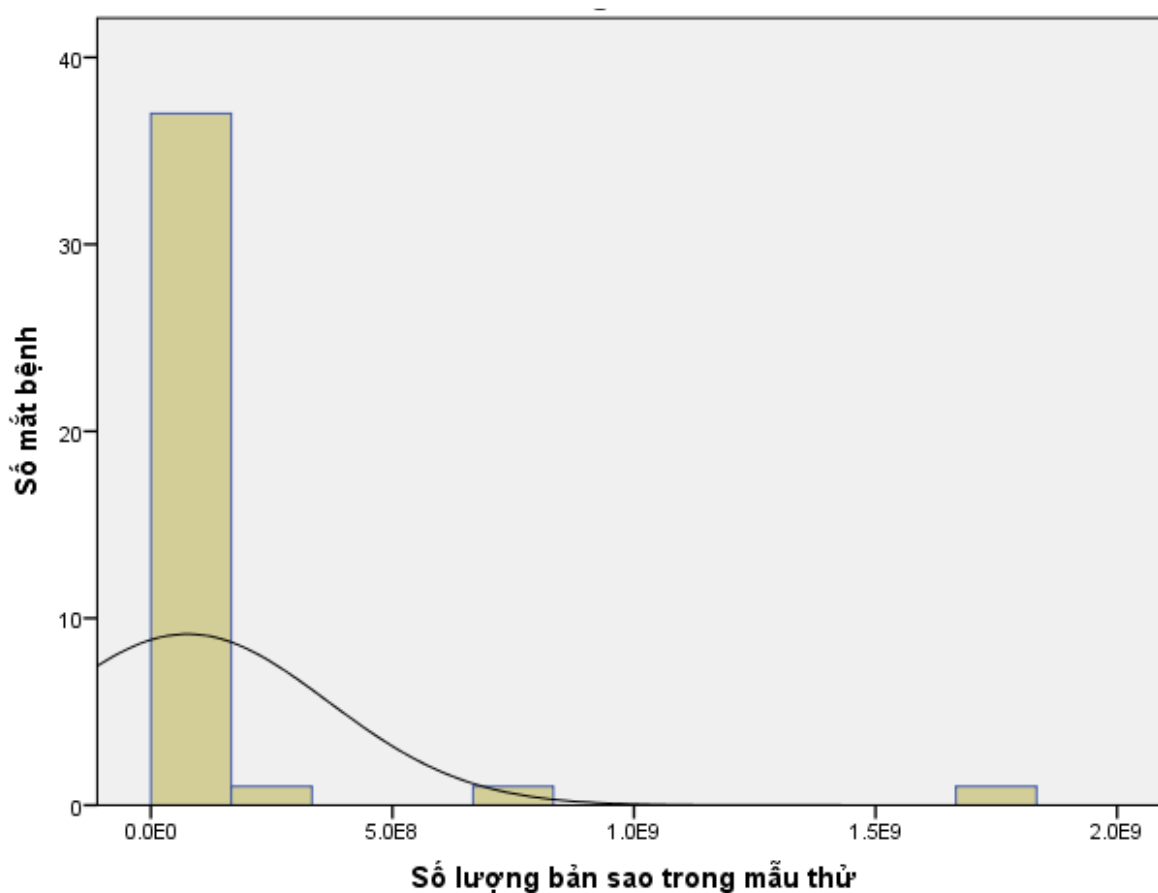
Bảng 3.9: PCR thời gian thực định lượng tác nhân gây bệnh

Các giá trị	Chu kỳ ngưỡng Ct	Số bản sao trong 1ml mẫu thử
Cao nhất	35,8	$3,6 \times 10^3$
Thấp nhất	17	$1,7 \times 10^9$

Giá trị ngưỡng Ct của PCR thời gian thực trong nghiên cứu của chúng tôi dao động từ 17 tới 35,8 tương ứng với số bản sao DNA trong 1ml thời điểm nhập viện có giá trị khá cao tương ứng với tình trạng nhiễm trùng nội nhãn hoạt động.

Bảng 3.10: Số lượng bản sao tác nhân gây bệnh trong mẫu thử

	Trung bình	Bách phân vị 25	Trung vị	Bách phân vị 75
Số bản sao trong mẫu thử	$7,6 \times 10^7$	$6,8 \times 10^4$	$8,4 \times 10^5$	$1,3 \times 10^7$

**Biểu đồ 3.2: Số lượng bản sao trong mẫu thử**

Số lượng bản sao trong mẫu thử dịch kính có phân phối lệch phải và có khoảng dao động khá rộng: số bản sao trong mẫu thử thấp nhất là $3,6 \times 10^3$, cao nhất lên tới $1,7 \times 10^9$. Giá trị trung vị $8,4 \times 10^5$ cho thấy tải lượng tác nhân gây bệnh lúc nhập viện rất lớn.

Bảng 3.11: Tương quan giữa số bản sao và triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện

Triệu chứng lâm sàng	Hệ số Spearman	p
Thị lực logMAR	0,36	0,022
Độ phù đục giác mạc	0,40	0,010
Độ đục dịch kính	0,37	0,018

Chúng tôi ghi nhận có mối tương quan phi tuyến tính giữa số lượng bản sao trong 1ml mẫu thử lúc nhập viện với các triệu chứng thị lực logMAR, độ đục giác mạc và độ đục dịch kính lúc nhập viện với $p < 0,05$ kiểm định hai phía. Như vậy số lượng bản sao càng nhiều thì thị lực lúc nhập viện càng thấp, độ phù đục giác mạc càng nhiều và độ đục dịch kính càng nhiều.

3.2.4. Ngoại nhiễm mẫu thử PCR thời gian thực

Chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp (chiếm tỉ lệ 3,5%) có tình trạng ngoại nhiễm mẫu thử trong quá trình PCR thời gian thực nên dẫn tới kết quả PCR thời gian thực không phù hợp với lâm sàng và nuôi cấy

_ Trường hợp thứ nhất: PCR thời gian thực dương tính với tác nhân nấm *Aspergillus* (Chu kỳ ngưỡng Ct 34,4) và *Candida parasilosis* (Ct 36,3). Tuy nhiên, diễn tiến lâm sàng không tương ứng với kết quả PCR thời gian thực và kết quả soi tươi nuôi cấy âm tính với tác nhân nấm, đồng thời chu kỳ ngưỡng khá cao nên chúng tôi ghi nhận đây là trường hợp ngoại nhiễm

_ Trường hợp thứ hai: PCR thời gian thực dương tính với tác nhân MRSE (Ct 23,5) và *Candida albicans* (Ct 36,9), tuy nhiên kết quả nuôi cấy dương tính với *Staphylococcus coagulase* âm. Diễn tiến lâm sàng phù hợp với bệnh cảnh nhiễm khuẩn nội nhãn nên chúng tôi kết luận đây là trường hợp ngoại nhiễm nấm *Candida albicans* trong mẫu thử và tác nhân gây bệnh được xác định là MRSE (*Staphylococcus epidermidis* kháng methicillin).

3.2.5. Độ nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn

Bảng 3.12: Độ nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn

Kháng sinh	Nhạy	Kháng
Vancomycin	11/12	1/12
Ceftazidime	7/9	2/9
Levofloxacin	9/18	9/18
Ofloxacin	4/8	4/8
Cefuroxim	8/13	5/13

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, có 18 trường hợp có kết quả nuôi cấy dương tính được thực hiện thử nghiệm kháng sinh đồ của tác nhân gây bệnh được phân lập. Đa số trường hợp vi khuẩn vẫn nhạy với hai kháng sinh đầu tay để điều trị VMNN sau phẫu thuật là vancomycin (11/12 trường hợp) và ceftazidime (7/9 trường hợp), hai trường hợp kháng ceftazidime thuộc nhóm vi khuẩn Gram - dương và vẫn nhạy cảm với vancomycin. Tuy nhiên tỉ lệ vi khuẩn kháng các thuốc thuộc họ quinolones khá cao lên tới 50% các trường hợp được thực hiện kháng sinh đồ. Đồng thời tỉ lệ kháng cefuroxim cũng khá cao với 5 trên 13 trường hợp được thực hiện kháng sinh đồ (38,5%).

Bảng 3.13: Độ nhạy kháng sinh vancomycin và ceftazidime theo tác nhân

Nhóm vi khuẩn	Kết quả nuôi cấy	N	Vancomycin		Ceftazidime	
			Nhạy	Kháng	Nhạy	Kháng
Gram - dương	MRSCN và SCN	9	8	1		
	<i>Streptococcus sp</i>	4	4	0		
	<i>Chryseomonas luteola</i>	1			1	0
Gram - âm	<i>P. aeruginosa</i>	3			3	0
	<i>Proteus mirabilis</i>	1			1	0

Chỉ có 1 trường hợp vi khuẩn Gram - dương (MRSCN) kháng với vancomycin là thuốc điều trị đầu tay đối với phổ vi khuẩn Gram - dương. Tất cả các trường hợp nhiễm khuẩn Gram - âm đều nhạy với ceftazidime là thuốc tiêm nội nhãn đầu tay.

3.3. Kết quả điều trị viêm mắt nội nhãn sau phẫu thuật

3.3.1. Phương pháp điều trị

Tất cả các bệnh nhân VMNN sau phẫu thuật khi nhập viện đều được điều trị khởi đầu bằng cách rút mẫu dịch kính để xét nghiệm và tiêm kháng sinh nội nhãn tại thời điểm nhập viện. Sau đó tùy vào đáp ứng lâm sàng để chỉ định cắt dịch kính. Số mũi tiêm kháng sinh trung bình trong suốt quá trình điều trị là 3,48 ($\pm 0,9$).

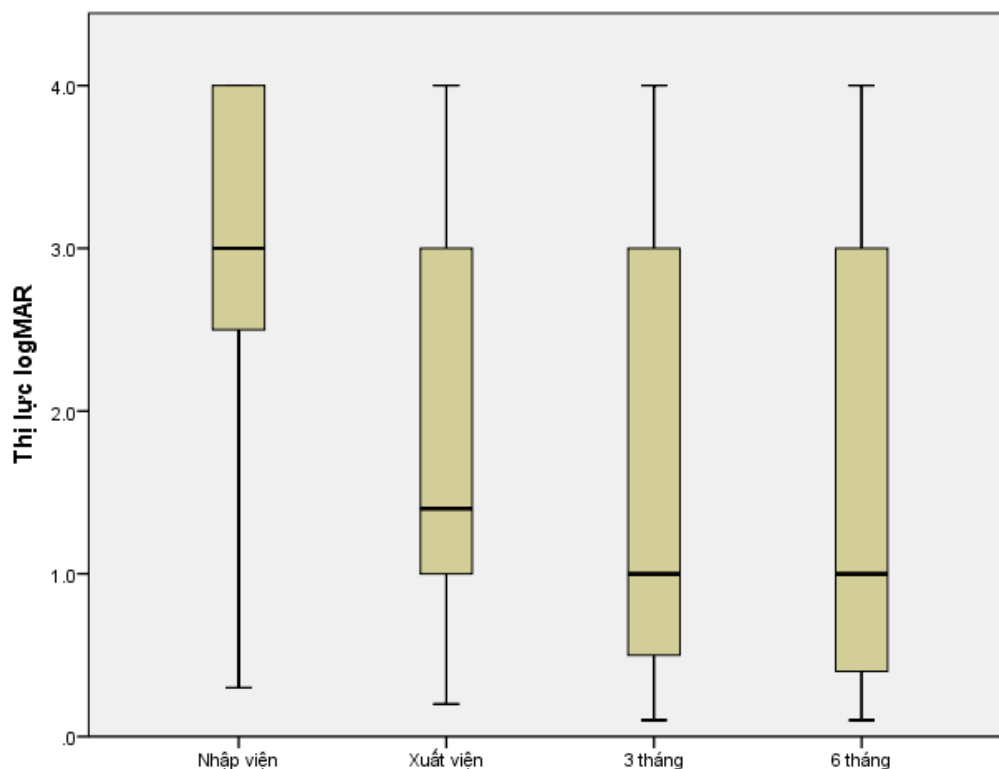
Bảng 3.14: Số mũi tiêm kháng sinh nội nhãn điều trị

Số mũi tiêm nội nhãn	N	Tỉ lệ (%)
2	4	6,9%
3	31	53,4%
4	17	29,3%
5	3	5,2%
6	3	5,2%

Khoảng 50% các trường hợp được tiêm 3 mũi kháng sinh nội nhãn, khoảng 30% trường hợp được tiêm 4 mũi kháng sinh nội nhãn trong quá trình điều trị.

Phẫu thuật cắt dịch kính được chỉ định cho 24 trong số 58 trường hợp VMNN sau phẫu thuật, chiếm tỉ lệ 41,4% tổng số trường hợp tham gia nghiên cứu. Thời gian trung bình từ khi nhập viện cho tới khi cắt dịch kính là 6,8 ($\pm 3,5$ ngày), thời gian sớm nhất là 1 ngày và muộn nhất là 12 ngày. Số mũi tiêm kháng sinh trung bình trước phẫu thuật cắt dịch kính là 2,58 ($\pm 1,2$).

3.3.2. Diễn tiến thị lực sau điều trị



Biểu đồ 3.3: Diễn tiến thị lực sau điều trị VMNN sau phẫu thuật

Thị lực logMAR trung bình tại các thời điểm lúc xuất viện, sau 3 tháng và sau 6 tháng khác biệt với thị lực logMAR tại thời điểm nhập viện có ý nghĩa thống kê với trị số $p < 0,001$ theo phép kiểm Wilcoxon. Thị lực logMAR tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,108 > 0,05$. Như vậy, thị lực của người bệnh VMNN sau phẫu thuật có cải thiện đáng kể sau điều trị từ mức thị lực logMAR trung bình lúc nhập viện là 2,9 (tương đương thị lực thập phân BBT) lên mức 2,0 (tương đương ĐNT1M) tại thời điểm xuất viện, đạt mức 1,7 và 1,6 (tương đương ĐNT2M) tại thời điểm 3 tháng và 6 tháng.

Bảng 3.15: So sánh nhóm thị lực sau điều trị với thị lực nhập viện

Nhóm thị lực	Nhập viện N (%)	Xuất viện N (%)	3 tháng N (%)	6 tháng N (%)
\leq ST+	17 (29,3)	14 (24,1)	13 (22,4)	14 (24,1)
BBT – < ĐNT1M	30 (51,7)	7 (12,1)	6 (10,3)	5 (8,6)
ĐNT1M – ĐNT5M	6 (10,3)	15 (25,9)	3 (5,2)	3 (5,2)
1/10 – 5/10	5 (8,6)	20 (34,5)	27 (46,6)	26 (44,8)
> 5/10	0 (0)	2 (3,4)	9 (15,5)	10 (17,2)

Phân tích mức độ cải thiện thị lực theo nhóm thị lực thập phân, chúng tôi nhận thấy chỉ có nhóm thị lực lúc nhập viện \leq ST + hầu như không có sự cải thiện thị lực sau điều trị. Nhóm thị lực BBT – < ĐNT1M có sự thay đổi nhiều nhất về mặt thị lực so với các nhóm còn lại. Tại thời điểm 6 tháng sau nhập viện có 62% trường hợp có thị lực thập phân \geq 1/10, trong đó 10 trường hợp (17,2%) có thị lực > 5/10, tuy nhiên vẫn còn tới 19 trường hợp (32,7%) có thị lực thập phân < ĐNT1M.

Bảng 3.16: So sánh kết quả thị lực giữa các nhóm tác nhân gây bệnh

Nhóm tác nhân	N	Thị lực logMAR trung bình (\pm ĐLC)			
		Nhập viện	Xuất viện	3 tháng	6 tháng
Gram - dương	21	3,0 (\pm 0,8)	1,9 (\pm 1,3)	1,6 (\pm 1,3)	1,6 (\pm 1,3)
Gram - âm	13	3,3 (\pm 0,9)	2,7 (\pm 1,4)	2,5 (\pm 1,6)	2,4 (\pm 1,7)
Đa khuẩn	3	2,4 (\pm 1,4)	1,7 (\pm 2,0)	1,5 (\pm 2,1)	1,5 (\pm 2,1)
Nấm	3	4,0 (0)	4,0 (0)	4,0 (\pm 0)	4,0 (0)
Giá trị p		0,067	0,055	0,101	0,091

Chúng tôi ghi nhận thị lực logMAR trung bình của nhóm nhiễm khuẩn Gram - âm cao hơn nhóm Gram - dương tại các thời điểm nhập viện, xuất viện, sau 3 và 6 tháng tương đương với mức thị lực thập phân của nhóm

nhiễm khuẩn Gram - dương tốt hơn so với nhóm Gram - âm tại các thời điểm. Nhóm mắt nhiễm nấm nội nhãn sau phẫu thuật gồm 3 trường hợp đều có thị lực logMAR lúc nhập viện cao tương đương mức thị lực thập phân ST+ và không cải thiện sau điều trị. Tuy nhiên, kết quả của kiểm định Kruskal Wallis lại không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tác nhân với giá trị $p > 0,05$.

3.3.3. Diễn tiến về mắt giải phẫu sau điều trị

+ Độ phù đục giác mạc

Bảng 3.17: So sánh độ phù đục giác mạc trước và sau điều trị

Độ phù đục giác mạc	Trước điều trị	Sau điều trị
Không phù đục giác mạc	0 (0%)	23 (39,7%)
Nhẹ	16 (27,6%)	25 (43,1%)
Trung bình	32 (55,2%)	2 (3,4%)
Nặng	10 (17,2%)	8 (13,8%)

Kiểm định Chi bình phương với $p < 0,001$

Chúng tôi ghi nhận có 72,4% trường hợp có phù đục giác mạc mức trung bình nặng trước điều trị giảm còn 17,2% sau điều trị. Sự cải thiện độ phù đục giác mạc có ý nghĩa thống kê với phép kiểm Chi bình phương có giá trị $p < 0,001$.

+ **Mủ tiên phòng**

Bảng 3.18: Thay đổi mủ tiên phòng sau điều trị

Kết quả			Sau điều trị		Tổng cộng
			Có	Không	
Trước điều trị	Có	N %	1 1,7%	46 79,3%	47 81%
	Không	N %	0 0%	11 19%	11 19%
Tổng cộng		N %	1 1,7%	57 98,3%	58 100%

Kiểm định Mc Nemar với $p < 0,001$

Trước điều trị, trong số 58 trường hợp có tới 81% trường hợp có mủ trong tiên phòng nhiều mức độ nhưng sau điều trị chỉ có một trường hợp nhiễm trùng nội nhãn nặng không kiểm soát được phải tiến hành bỏ mắt là còn mủ đặc tiên phòng. Kiểm định Mc Nemar so sánh kết quả trước và sau điều trị cho thấy có sự cải thiện mủ tiên phòng đáng kể với $p < 0,001$.

+ **Độ đục dịch kính trên soi đáy mắt**

Bảng 3.19: So sánh độ đục dịch kính trên soi đáy mắt trước và sau điều trị

Mức độ đục dịch kính	Nhập viện N (%)	Xuất viện N (%)	3 tháng N (%)	6 tháng N (%)
1		25 (43,1%)	40 (69%)	41 (70,7%)
2	1 (1,7%)	15 (25,9%)	3 (5,2%)	2 (3,4%)
3	4 (6,9%)	4 (19%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)
4	26 (44,8%)	3 (5,2%)	2 (3,4%)	2 (3,4%)
5	27 (46,6%)	11 (19%)	11 (19%)	11 (19%)

Chúng tôi ghi nhận trước điều trị đa số các trường hợp có đục dịch kính mức độ nặng độ 4 (chỉ thấy được ánh hồng đồng tử, không thấy võng mạc) hay mức độ 5 (không thấy được ánh hồng võng mạc) cải thiện sau điều

trị chỉ còn 2 trường hợp đục độ 4 (3,4%), và 11 trường hợp đục độ 5 (19%). Có tới 41% trường hợp được phân độ 1 tương đương với mức thấy rõ chi tiết mạch máu võng mạc khi khám đáy mắt. Chúng tôi tiến hành kiểm định sự thay đổi độ đục dịch kính trước và sau điều trị bằng kiểm định McNemar theo bảng 3.20.

Bảng 3.20: Kiểm định McNemar so sánh độ đục dịch kính trước và sau điều trị

Mức độ đục dịch kính	Nhập viện N (%)	Xuất viện N (%)	3 tháng N (%)	6 tháng N (%)
Nhẹ (độ1-3)	5 (8,6%)	44 (75,9%)	45 (77,6%)	45(77,6%)
Nặng (độ 4-5)	53 (91,4%)	14 (24,1%)	13 (22,4%)	13 (22,4%)
Giá trị p		p <0,001	p <0,001	p <0,001

Kiểm định McNemar so sánh kết quả độ đục dịch kính tại các thời điểm xuất viện, sau 3 tháng và sau 6 tháng đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thời điểm nhập viện với $p < 0,001$ chứng tỏ có sự cải thiện độ đục dịch kính đáng kể sau điều trị so với thời điểm nhập viện.

+ Độ đục dịch kính trên siêu âm

Bảng 3.21: So sánh độ đục dịch kính trên siêu âm trước và sau điều trị

Độ đục dịch kính	Lúc nhập viện	Sau điều trị
Ít (rải rác, kích thước 2mm)	6 (10,3%)	44 (75,9%)
Nhiều (3-8mm, tỏa lan)	34 (58,6%)	6 (10,3%)
Dày đặc (mảng rộng)	18 (31%)	8 (13,8%)
Giá trị p kiểm định Chi bình phương	p <0,001	

Tương tự với kết quả đánh giá độ đục dịch kính trên soi đáy mắt, độ đục dịch kính trên siêu âm được cải thiện đáng kể sau điều trị theo kết quả

kiểm định Chi bình phương với $p < 0,001$. Tuy nhiên vẫn còn 8 trường hợp (13,8%) có đục dịch kính dày đặc sau điều trị.

3.3.4. Kết quả điều trị

Bảng 3.22: Kết quả điều trị chung

Kết quả điều trị	N	%
Tốt	36	62
Vừa	3	5,2
Thất bại	19	32,8

Chúng tôi ghi nhận kết quả chung cuộc điều trị VMNN sau phẫu thuật được xếp loại tốt với thị lực $\geq 1/10$ và độ đục dịch kính mức độ 1-2 chiếm đa số 62%, tuy nhiên có tới 32,8% trường hợp thất bại trong điều trị khi thị lực ở mức $< \text{ĐNT1M}$ hay độ đục dịch kính còn ở độ 4-5.

Bảng 3.23: Kết quả điều trị giữa hai nhóm PCR thời gian thực âm và dương tính

Kết quả điều trị	PCR thời gian thực âm tính		PCR thời gian thực dương tính	
	n	%	n	%
Tốt	15	83,3	21	52,5
Vừa	0	0	3	7,5
Thất bại	3	16,7	16	40

Kết quả điều trị VMNN sau phẫu thuật theo nhóm kết quả PCR thời gian thực ghi nhận có 83,3% trường hợp PCR thời gian thực âm tính đạt kết quả tốt so với 52,2% PCR thời gian thực dương tính. Đồng thời tỉ lệ thất bại sau điều trị ở nhóm PCR thời gian thực âm tính (16,7%) cũng thấp hơn nhóm PCR thời gian thực dương tính (40%).

Bảng 3.24: Kết quả điều trị giữa hai nhóm cắt dịch kính và tiêm kháng sinh nội nhãn

Kết quả điều trị	Tiêm nội nhãn		Cắt dịch kính	
	N	%	N	%
Tốt	18	53	18	75
Vừa	1	2,9	2	8,3
Thất bại	15	44,1	4	16,7

Chúng tôi nhận thấy kết quả điều trị VMNN sau phẫu thuật phân loại tốt ở hai nhóm chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn và cắt dịch kính không khác biệt nhiều (53% so với 75%), tuy nhiên tỉ lệ thất bại ở nhóm tiêm nội nhãn là 44,1% cao hơn so với 16,7% ở nhóm cắt dịch kính.

3.3.5. Các biến chứng gây giảm thị lực nặng

Tại thời điểm 6 tháng sau xuất viện là thời điểm theo dõi sau cùng, chúng tôi ghi nhận có 19 trường hợp có thị lực thấp ở mức BBT cho tới mất thị lực hoàn toàn. Chúng tôi ghi nhận các nguyên nhân gây giảm thị lực ở nhóm mắt này theo bảng 3.25.

Bảng 3.25: Nguyên nhân gây giảm thị lực sau VMNN

Nguyên nhân gây giảm thị lực	N	%
Tăng sinh xơ hóa dịch kính võng mạc	7	12,1%
Bong võng mạc	5	8,6%
Đục giác mạc	3	5,2%
Viêm tắc mạch	2	3,4%
Hoại tử củng mạc	1	1,7%
Teo gai	1	1,7%
Mức nội nhãn	1	1,7%

Chúng tôi ghi nhận nguyên nhân thường gặp gây giảm thị lực là do tăng sinh xơ hóa dịch kính võng mạc chiếm tỉ lệ 12,1%. Bong võng mạc có hay không kèm bong hắc mạc là nguyên nhân thường gặp thứ hai gây giảm thị lực trầm trọng sau VMNN sau phẫu thuật chiếm tỉ lệ 8,6%. Có 1 trường hợp hoại tử nắp củng mạc do VMNN sau cắt bè củng mạc. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp phải chỉ định mức nội nhãn do nhiễm trùng nặng không kiểm soát.

Trong số các trường hợp bong võng mạc, có 2 trường hợp xảy ra sau phẫu thuật cắt dịch kính trong tổng số 24 trường hợp được phẫu thuật cắt dịch kính tương ứng với tỉ lệ bong võng mạc sau phẫu thuật là 8,3%.

3.3.6. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị

3.3.6.1. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thị lực

Mô hình hồi qui logistic đa biến được sử dụng để phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thị lực sau điều trị. Biến số phụ thuộc được khảo sát là biến nhị giá gồm hai giá trị: nhóm mắt VMNN sau phẫu thuật có thị lực sau cùng $< 1/10$ và nhóm mắt có thị lực sau cùng $\geq 1/10$. Các yếu tố ảnh hưởng là các biến độc lập bao gồm: tuổi (≤ 60 tuổi/ >60 tuổi), thời gian khởi phát (≤ 15 ngày/ > 15 ngày), loại can thiệp nội nhãn trước VMNN (lấy thủy tinh thể/ các phẫu thuật thủ thuật khác), thị lực nhập viện (\leq BBT/ $>$ BBT), tình trạng phù giác mạc (mức độ nhẹ/trung bình - nặng), mù tiền phòng (có/không), kết quả PCR thời gian thực (âm tính/ dương tính), cắt dịch kính (có/không).

Bảng 3.26: Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thị lực sau điều trị.

Các yếu tố ảnh hưởng	Tình trạng thị lực sau điều trị (< 0,1/≥ 0,1)		
	OR	KTC95%	p
Tuổi (≤ 60 tuổi/>60 tuổi)	1,017	0,945 - 1,095	0,656
Thời gian khởi phát (≤ 15 ngày/ > 15 ngày)	1,030	0,997 - 1,063	0,072
Loại can thiệp (Lấy thủy tinh thể/ khác)	0,251	0,028 - 2,230	0,215
Thị lực nhập viện (≤ BBT/ > BBT)	7,746	1,181 - 50,797	0,033
Phù giác mạc (nhẹ/trung bình - nặng)	0,146	0,017 - 1,278	0,082
Mủ tiền phòng (có/không)	0,438	0,050 - 3,823	0,455
Kết quả PCR thời gian thực (âm tính/ dương tính)	0,076	0,008 - 0,706	0,023
Cắt dịch kính (có/không)	6,113	0,982 - 38,051	0,052

Kết quả hồi qui logistic đa biến cho biết các yếu tố như tuổi, thời gian khởi phát, loại can thiệp trước VMNN, tình trạng phù giác mạc, mủ tiền phòng và phẫu thuật cắt dịch kính không phải là các yếu tố tác động tới kết quả thị lực sau điều trị. Ngược lại, các yếu tố có ảnh hưởng tới kết quả thị lực sau điều trị bao gồm: thị lực lúc nhập viện ($p=0,033 < 0,05$), kết quả PCR thời gian thực ($p=0,023 < 0,05$). Như vậy, thị lực thấp từ mức BBT trở xuống tại thời điểm nhập viện là yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thị lực sau điều trị $< 1/10$ với OR: 7,746, KTC95%: 1,181 - 50,797. Kết quả PCR thời gian thực dương tính cũng là yếu tố tiên lượng thị lực sau điều trị $< 1/10$ với OR: 0,076, KTC95%: 0,008 - 0,706.

Bảng 3.27: Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thị lực sau điều trị theo mô hình hồi qui đa biến

Các yếu tố ảnh hưởng		Thị lực sau điều trị	
		$\leq 1/10$	$> 1/10$
Thị lực nhập viện	\leq BBT	21 (44,7%)	26 (55,3%)
	$>$ BBT	1 (9,1%)	10 (90,9%)
PCR thời gian thực	Âm tính	3 (16,7%)	15(83,3%)
	Dương tính	19 (47,5%)	21 (52,5%)

Chúng tôi mô tả cụ thể hơn về các yếu tố tiên lượng thị lực sau điều trị đã được chứng minh bằng mô hình hồi qui đa biến. Chúng tôi ghi nhận nhóm mắt VMNN sau phẫu thuật có thị lực khởi đầu thấp \leq BBT sau điều trị có tới 21 trường hợp (44,7%) có thị lực $\leq 1/10$, trong khi nhóm thị lực $>$ BBT chỉ có 1 trường hợp (9,1%) có thị lực $\leq 1/10$. Nhóm mắt có kết quả PCR thời gian thực âm tính chỉ có 3 trường hợp có thị lực sau điều trị $\leq 1/10$ trái ngược với 19 trường hợp của nhóm có kết quả PCR thời gian thực dương tính. Như vậy, thị lực nhập viện \leq BBT và kết quả PCR thời gian thực dương tính là yếu tố tiên lượng khả năng hồi phục kém $\leq 1/10$ sau điều trị.

Ngoài ra, phẫu thuật cắt dịch kính cũng là yếu tố có khuynh hướng ảnh hưởng tới kết quả thị lực $\leq 1/10$ sau điều trị với p là 0,052 rất gần với mức có ý nghĩa thống kê. Do đó, chúng tôi khảo sát thêm về kết quả thị lực giữa nhóm mắt có cắt dịch kính và nhóm mắt không cắt dịch kính chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn.

Bảng 3.28: So sánh kết quả thị lực giữa hai nhóm tiêm nội nhãn và cắt dịch kính

Phương pháp điều trị	N	Thị lực logMAR trung bình (\pm ĐLC)	
		Lúc nhập viện	6 tháng
Không cắt dịch kính	34	2,9 (\pm 1,1)	1,9 (\pm 1,7)
Cắt dịch kính	24	3,0 (\pm 0,7)	1,2 (\pm 1,2)
Giá trị p		0,096	0,448

Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thị lực logMAR trung bình giữa nhóm mắt chỉ được tiêm nội nhãn và nhóm được điều trị bằng cắt dịch kính tại thời điểm nhập viện cũng như thời điểm theo dõi sau cùng (6 tháng sau điều trị) theo phép kiểm Mann – Whitney. Tuy nhiên khi khảo sát nhóm mắt có thị lực khởi đầu thấp \leq BBT (tương đương thị lực logMAR \leq 3,0), chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm được can thiệp bằng cắt dịch kính so với nhóm chỉ tiêm nội nhãn tại thời điểm 6 tháng sau điều trị.

Bảng 3.29: So sánh kết quả thị lực giữa hai nhóm cắt dịch kính và tiêm nội nhãn có thị lực nhập viện \leq BBT

Phương pháp điều trị	n	Thị lực logMAR trung bình (\pm ĐLC)	
		Lúc nhập viện	6 tháng
Không cắt dịch kính	22	3,5 (\pm 0,5)	2,8 (\pm 1,5)
Cắt dịch kính	18	3,3 (\pm 0,5)	1,5 (\pm 1,3)
Giá trị p		0,155	0,012

Với những mắt có thị lực nhập viện thấp \leq BBT, chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt giữa thị lực logMAR trung bình tại thời điểm nhập viện giữa hai nhóm mắt chỉ tiêm nội nhãn và nhóm có cắt dịch kính theo kết quả kiểm định Mann Whitney. Tuy nhiên tại thời điểm 6 tháng nhóm cắt dịch

kính có thị lực logMAR trung bình thấp hơn đáng kể tương ứng với thị lực thập phân tốt hơn so với nhóm chỉ tiêm nội nhãn ($p=0,012 < 0,05$). Điều này cho thấy phẫu thuật cắt dịch kính có thể là yếu tố tiên lượng tốt đối với những trường hợp có thị lực khởi đầu thấp \leq BBT.

3.3.6.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả độ đục dịch kính

Chúng tôi cũng sử dụng mô hình hồi qui logistic đa biến để phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả độ đục dịch kính sau điều trị. Biến số phụ thuộc được khảo sát là tình trạng đục dịch kính sau điều trị gồm hai giá trị: nhóm mắt VMNN sau phẫu thuật có độ đục dịch kính nhẹ (độ 1-3) và nhóm mắt có độ đục dịch kính nặng (độ 4-5) sau điều trị. Các yếu tố ảnh hưởng là các biến độc lập bao gồm: tuổi (≤ 60 tuổi/ >60 tuổi), thời gian khởi phát (≤ 15 ngày/ > 15 ngày), loại can thiệp nội nhãn trước VMNN (phẫu thuật lấy thủy tinh thể/ các phẫu thuật thủ thuật khác), thị lực nhập viện (\leq BBT/ $>$ BBT), mũ tiền phòng (có/không), kết quả PCR thời gian thực (âm tính/ dương tính), cắt dịch kính (có/không). Kết quả phân tích các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả độ đục dịch kính sau điều trị được ghi nhận trong bảng 3.30.

Bảng 3.30: Các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng đục dịch kính sau điều trị

Các yếu tố ảnh hưởng	Tình trạng đục dịch kính sau điều trị (đục nhẹ/đục nặng)		
	OR	KTC95%	p
Tuổi (≤ 60 tuổi/ > 60 tuổi)	0,473	0,070 - 3,215	0,444
Thời gian khởi phát (≤ 15 ngày/ > 15 ngày)	0,979	0,956 - 1,004	0,096
Loại can thiệp (Lấy thủy tinh thể/ khác)	8,640	1,128 - 66,150	0,038
Thị lực nhập viện (\leq BBT/ $>$ BBT)	0	0	0,998
Mủ tiền phòng (có/không)	4,949	0,263 - 93,117	0,285
Kết quả PCR thời gian thực (âm tính/ dương tính)	18,610	1,024 - 338,380	0,048
Cắt dịch kính (có/không)	0,095	0,012 - 0,732	0,024

Kết quả phân tích hồi qui đa biến logistic cho thấy không có sự tác động của các yếu tố như tuổi, thời gian khởi phát, mù tiền phòng, thị lực thấp lúc nhập viện lên mức độ đục dịch kính sau điều trị. Các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng đục dịch kính sau điều trị bao gồm: loại can thiệp nội nhãn trước VMNN ($p=0,038 < 0,05$), kết quả PCR thời gian thực ($p=0,048 < 0,05$) và điều trị bằng phẫu thuật cắt dịch kính ($p=0,024 < 0,05$). Phân tích cụ thể cho thấy mắt VMNN sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể có mức độ đục dịch kính sau điều trị cải thiện khả quan hơn so với các loại phẫu thuật thủ thuật khác với OR: 8,640, KTC95%: 1,128 - 66,150. Mắt bệnh VMNN có kết quả PCR thời gian thực âm tính có sự hồi phục độ trong dịch kính sau điều trị tốt hơn nhóm mắt có kết quả PCR thời gian thực dương tính với OR: 18,610, KTC95%:

1,024 - 338,380. Phẫu thuật cắt dịch kính cũng là yếu tố ảnh hưởng tới sự cải thiện độ trong suốt của dịch kính sau điều trị với OR: 0,095, KTC95%: 0,012 - 0,732.

Bảng 3.31: Các yếu tố ảnh hưởng tới độ đục dịch kính sau điều trị theo mô hình hồi qui đa biến

Các yếu tố ảnh hưởng		Độ đục dịch kính	
		Nhẹ (độ 1-3)	Nặng (độ 4-5)
Loại can thiệp	Lấy thủy tinh thể	40 (89,9%)	5 (11,1%)
	Phẫu thuật thủ thuật khác	5 (38,5%)	8 (61,5%)
PCR thời gian thực	Âm tính	18 (100%)	0 (0%)
	Dương tính	27 (67,5%)	13 (32,5%)
Cắt dịch kính	Có	23 (95,8%)	1 (4,2%)
	Không	22 (64,7%)	12(35,3%)

Chúng tôi mô tả cụ thể hơn về các yếu tố tiên lượng độ đục dịch kính sau điều trị đã được chứng minh bằng mô hình hồi qui đa biến. Chúng tôi ghi nhận nhóm mắt VMNN sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể có tới 40 trường hợp (89,9%) có đục dịch kính mức độ nhẹ sau điều trị so với nhóm can thiệp khác có 5 trường hợp đục nhẹ (38,5%) và 8 trường hợp (61,5%) còn đục dịch kính nặng sau điều trị. Nhóm mắt có kết quả PCR thời gian thực âm tính sau điều trị không có trường hợp nào còn đục dịch kính mức độ nặng so với nhóm PCR thời gian thực dương tính có 13 trường hợp (32,5%) còn đục dịch kính nặng sau điều trị. Nhóm mắt được điều trị phẫu thuật cắt dịch kính tại thời điểm theo dõi sau cùng chỉ có 1 trường hợp còn đục dịch kính nặng so với 12 trường hợp ở nhóm chỉ tiêm nội nhãn. Tóm lại các yếu tố phẫu thuật lấy thủy tinh thể, PCR thời gian thực âm tính và có điều trị cắt dịch kính là các yếu tố tiên lượng cải thiện độ đục dịch kính sau điều trị.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Sau khi tiến hành phân tích dữ liệu nghiên cứu trên 58 trường hợp VMNN sau phẫu thuật đã được điều trị tại BV Mắt TP Hồ Chí Minh từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2020, kết hợp đối chiếu với các nghiên cứu trong và ngoài nước, chúng tôi xin bàn luận để làm rõ hơn các kết quả đã trình bày.

4.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

4.1.1. Đặc điểm dịch tễ học

+ Viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật là biến chứng hiếm gặp tuy nhiên lại gây hậu quả nghiêm trọng là mối quan tâm của nhiều bác sĩ nhãn khoa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh VNMM sau phẫu thuật thường gặp nhất là sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể với gần 80% các trường hợp trong mẫu nghiên cứu. Vì phẫu thuật lấy thủy tinh thể là phẫu thuật nhãn khoa được thực hiện phổ biến nhất nên tần suất xảy ra viêm mủ nội nhãn thường gặp hơn các loại phẫu thuật khác. Ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi mô tả thêm được các trường hợp VMNN hiếm gặp hơn như VMNN sau phẫu thuật cắt dịch kính (chiếm tỉ lệ cao thứ hai trong mẫu nghiên cứu). VMNN sau phẫu thuật cắt dịch kính hiếm gặp hơn được giải thích là do dịch kính vốn là môi trường tăng trưởng của vi khuẩn đã được lấy đi trong phẫu thuật cắt dịch kính. Hiện tại, chỉ có một số trung tâm nhãn khoa lớn mới có thể thực hiện phẫu thuật cắt dịch kính và BV Mắt TP HCM - nơi tiến hành nghiên cứu cũng là trung tâm phẫu thuật dịch kính võng mạc lớn với số lượng bệnh nhân đông nên chúng tôi cũng thu thập vào mẫu nghiên cứu một số trường hợp VMNN sau phẫu thuật cắt dịch kính. Chúng tôi cũng ghi nhận 2 trường hợp VMNN sau tiêm thuốc nội nhãn. Ngày nay cùng với việc gia tăng tần suất tiêm thuốc nội nhãn tỉ lệ VMNN sau tiêm thuốc nội nhãn cũng tăng theo.

+ Đại đa số các trường hợp trong nghiên cứu đều có thời gian khởi phát bệnh cấp tính, trung bình là trong vòng 15 ngày kể từ khi tiến hành phẫu

thuật. Chỉ có 8,6% trường hợp có khởi phát muộn trên 6 tuần sau phẫu thuật. Kết quả này cũng tương tự với báo cáo của tác giả Al-Mezaine vào năm 2009 chỉ chiếm 7,2% trong tổng số trường hợp VMNN sau phẫu thuật [6].

Trong số các trường hợp VNMM muộn trong nghiên cứu của chúng tôi, có một trường hợp sau mổ cài kính củng mạc 10 tháng. VMNN xảy ra do càng kính cài vào củng mạc theo thời gian xuyên củng mạc kết mạc ra ngoài tạo đường vào cho vi khuẩn xâm nhập vào nội nhãn. Hiện nay phẫu thuật cài kính củng mạc ngày càng được thực hiện phổ biến thì nguy cơ VMNN do càng kính xuyên qua củng mạc cần được chú ý để có các biện pháp phòng tránh trong phẫu thuật chẳng hạn như vùi càng kỹ hơn vào củng mạc.

Một trường hợp VMNN muộn khác xảy ra sau phẫu thuật cắt bè củng mạc 3 tháng. Theo báo cáo của tác giả Razeghinejad, VMNN muộn sau cắt bè củng mạc có thể khởi phát muộn tới vài năm sau phẫu thuật và là biến chứng trầm trọng vì tiên lượng thị lực thường rất kém [72]. Cơ chế gây VMNN muộn sau cắt bè củng mạc được lý giải do vi khuẩn xâm nhập xuyên qua kết mạc và qua thành mỏng của bong kết mạc nhờ các nội độc tố của vi khuẩn [98]. Trường hợp này trong nghiên cứu của chúng tôi có kết quả PCR thời gian thực dương tính với *Haemophilus influenzae* cũng là một tác nhân có độc lực mạnh thường gặp gây VMNN sau cắt bè củng mạc.

+ Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, thời gian từ khi có triệu chứng cho tới khi đến nhập viện của người bệnh thường gặp trong vòng 4 tới 7 ngày cho thấy một khi khởi phát bệnh diễn tiến nhanh với các triệu chứng gây khó chịu nhiều khiến cho người bệnh phải đi khám. Nghiên cứu của Kelkar tại Ấn Độ thời gian xuất hiện triệu chứng thường ngắn trung bình khoảng 2,6 ngày (dao động trong khoảng 2 giờ tới 15 ngày). Cũng theo tác giả này, các trường hợp đến khám sớm từ khi mới xuất hiện triệu chứng có kết quả thị lực sau cùng tốt hơn các trường hợp đến khám muộn [50]. Tuy nhiên

nghiên cứu của Ho tại Úc lại không tìm thấy liên quan giữa thời gian đến khám và kết quả thị lực sau điều trị [40]. Bệnh viện nơi thực hiện nghiên cứu là bệnh viện tuyến cuối nhận bệnh từ các địa phương khác chuyển tới nên có thể có sự kéo dài thời gian nhập viện do người bệnh đến khám và điều trị từ các bệnh viện địa phương không giảm bệnh mới chuyển viện.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng tại thời điểm nhập viện

4.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng

+ Thị lực trung bình lúc nhập viện của người bệnh VMNN trong nghiên cứu tương đương mức BBT và có tới khoảng 30% trường hợp có thị lực \leq ST+, có nghĩa là thị lực khởi đầu của nghiên cứu rất thấp. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu của tác giả Ho năm 2019 tại Sydney – Úc [40], của tác giả Mason năm 2017 tại Birmingham – Mỹ [60], của Kelkar năm 2016 tại Ấn Độ [50] cũng báo cáo thị lực khởi đầu của bệnh nhân VMNN sau phẫu thuật rất thấp ở mức BBT. Điều này cho thấy mức độ trầm trọng của bệnh ngay từ đầu gây mất chức năng thị giác sớm và nhanh đòi hỏi phải được chẩn đoán và điều trị kịp thời.

Các triệu chứng lâm sàng của VMNN sau phẫu thuật khá rầm rộ biểu hiện tình trạng nặng của bệnh.

+ Đa số bệnh nhân nhập viện trong tình trạng phù giác mạc trung bình (không nhìn rõ chi tiết mống mắt, chỉ thấy bờ đồng tử) và nặng (không nhìn thấy bờ đồng tử). Tình trạng giác mạc này gây khó khăn cho việc đánh giá các tổn thương của bán phần sau. Đồng thời, đục giác mạc nhiều cũng là nguyên nhân làm trì hoãn phẫu thuật cắt dịch kính và là yếu tố gây ảnh hưởng tới tầm quan sát trong phẫu thuật có thể đưa đến biến chứng cắt phạm phải võng mạc. Do đó nếu có chỉ định cắt dịch kính, giác mạc cần phải được chuẩn bị tốt trước mổ bằng các phương pháp điều trị như nhỏ dung dịch đường ưu trương, thuốc nhỏ corticosteroid làm giảm phù giác mạc [53].

+ Có tới hơn 80% trường hợp trong nghiên cứu nhập viện với tình trạng lắng đọng mủ trong tiền phòng nhiều mức độ: có thể là vệt mủ có chiều cao khoảng 0,2 – 0,5 mm cho tới những ngấn mủ đặc hơn nửa tiền phòng. Mủ tiền phòng cũng góp phần làm giảm thị lực của người bệnh nhiều hơn, đồng thời là yếu tố cản trở tầm nhìn của phẫu thuật viên trong lúc mổ. Mủ tiền phòng cũng là chỉ báo cho tình trạng đáp ứng điều trị thuốc kháng sinh tiêm nội nhãn: độ giảm của ngấn mủ tiền phòng cho biết có đáp ứng điều trị. Những trường hợp còn lại tuy không có mủ tiền phòng nhưng vẫn có phản ứng viêm nặng trong tiền phòng với mức độ vẫn đục thường ở mức nặng làm mờ chi tiết màng mắt. Ngoài ra một số trường hợp phản ứng viêm xuất tiết nhiều trong tiền phòng hình thành nên màng fibrin bám dính tại diện đồng tử có thể gây nghẽn đồng tử và tăng nhãn áp.

+ Đại đa số các trường hợp VMNN sau phẫu thuật đều nhập viện với tình trạng đục dịch kính ở mức độ nặng độ 4 (không quan sát được võng mạc chỉ còn thấy ánh hồng) hay độ 5 (không còn thấy được ánh hồng võng mạc). Đánh giá ánh hồng võng mạc còn hay không theo nghiên cứu CEVE và CEVE mở rộng (Complete and Early Vitrectomy for Endophthalmitis) là yếu tố căn bản để chỉ định thực hiện cắt dịch kính sớm, có thể sớm tới mức ngay khi nhập viện [27], [53]. Đồng thời đây cũng là yếu tố giúp theo dõi tiến triển của bệnh. Trong giai đoạn cấp của quá trình viêm có sự tích tụ của xác bạch cầu đa nhân, vi khuẩn và các sản phẩm của quá trình viêm gây vẫn đục dịch kính. Sau giai đoạn cấp, các sản phẩm này sẽ hình thành nên các màng xơ co kéo có thể gây bong võng mạc và gây tổ chức hóa dịch kính.

+ Tương ứng với tình trạng đục dịch kính khi soi đáy mắt, chúng tôi ghi nhận đại đa số trường hợp có tình trạng đục dịch kính mức độ từ nhiều tới dày đặc chiếm hết khoang dịch kính. Đục dịch kính dày đặc trên siêu âm tương ứng với đục dịch kính độ 5 trên khám lâm sàng. Siêu âm hữu ích trong

một số trường hợp khi giác mạc đục quá nhiều gây khó khăn cho việc thăm khám bán phần sau.

4.1.2.2. Đặc điểm dịch tể và lâm sàng theo kết quả PCR thời gian thực

Theo kết quả so sánh đặc điểm dịch tể học và lâm sàng theo kết quả PCR thời gian thực chúng tôi nhận thấy nhóm mắt có tiền sử can thiệp trước VMNN sau các phẫu thuật khác với lấy thủy tinh thể có kết quả PCR thời gian thực dương tính cao hơn. Có thể lý giải điều này là do trong nhóm này có những trường hợp đã được phẫu thuật cắt dịch kính trước đó nên khi lấy mẫu dịch kính xét nghiệm thì dịch kính lỏng hơn giúp thao tác hút dịch kính dễ thực hiện hơn và lấy được lượng mẫu nhiều hơn.

Chúng tôi ghi nhận, nhóm mắt có kết quả PCR thời gian thực dương tính có thị lực nhập viện thấp \leq BBT (35 trường hợp) cao hơn so với nhóm mắt có kết quả PCR thời gian thực âm tính (12 trường hợp) dù chưa tới mức có ý nghĩa thống kê, nhưng có thể PCR thời gian thực là một chỉ số báo hiệu tình trạng nặng khi nhập viện để bác sĩ lâm sàng có hướng theo dõi điều trị sát sao hơn nhằm can thiệp điều trị kịp thời.

4.1.2.3. Đặc điểm dịch tể và lâm sàng theo nhóm điều trị

Nhóm mắt có tiền sử can thiệp trước đó bằng các phẫu thuật thủ thuật như cắt dịch kính, cắt bè củng mạc,... chỉ có 1 trường hợp được chỉ định cắt dịch kính so với 12 trường hợp được chỉ định tiêm nội nhãn có thể là do những trường hợp này thường nhập viện trong tình trạng nặng giác mạc phù nề nhiều, nhiễm trùng nội nhãn nặng vượt quá khả năng cắt dịch kính nên chỉ được điều trị bằng tiêm kháng sinh nội nhãn với mục tiêu trước hết là bảo tồn nhãn cầu.

4.1.2.4. Các tổn thương quan sát được trong cắt dịch kính

Do đa số các trường hợp nhập viện trong tình trạng phù giác mạc và đục dịch kính từ trung bình đến nặng nên chúng tôi thường không ghi nhận

được tình trạng võng mạc tại thời điểm nhập viện. Tuy nhiên trong những trường hợp được chỉ định phẫu thuật cắt dịch kính, chúng tôi mới có điều kiện quan sát được các tổn thương trên võng mạc.

Đa số các trường hợp chỉ có phản ứng viêm xảy trong buồng dịch kính dẫn tới lắng đọng các sản phẩm của phản ứng viêm này tạo thành các ổ mù nhiều kích thước trong khoang dịch kính và lắng đọng trên bề mặt võng mạc. Các ổ mù này thường tập trung nhiều ở phía dưới theo trọng lực. Trong thời gian đầu các ổ mù này chưa dính chặt và hình thành các dải co kéo nên chỉ cần dùng đầu cắt dịch kính hút trên bề mặt là có thể làm sạch mù trong khoang dịch kính và trên bề mặt võng mạc. Tuy nhiên võng mạc trải qua quá trình viêm nặng rất dễ rách do đó động tác hút này vẫn tiềm ẩn nguy cơ gây rách và bong võng mạc trong phẫu thuật. Có 17 trường hợp trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi làm sạch mù trên bề mặt hoàng điểm và võng mạc, chúng tôi quan sát trên đại thể thấy võng mạc và hoàng điểm không có tổn thương. Tuy nhiên trong một số nhỏ trường hợp, chúng tôi ghi nhận các tổn thương có thể gây đe dọa thị lực như các tổn thương hoại tử võng mạc với hình ảnh võng mạc mụn phù trắng có thể kèm các dải xơ dính dịch kính co kéo khiến việc cắt dịch kính gặp nhiều khó khăn. Hoại tử võng mạc dẫn tới hình thành các lỗ rách võng mạc dẫn tới bong võng mạc. Ngoài ra các tổn thương viêm võng mạc hay viêm mạch võng mạc với thâm nhiễm trắng võng mạc, xuất huyết rộng và trắng quanh thành mạch cũng là yếu tố gây giảm thị lực.

4.2. Phổ tác nhân gây viêm mù nội nhãn sau phẫu thuật

4.2.1. So sánh hiệu quả phát hiện tác nhân gây bệnh của PCR thời gian thực và nuôi cấy

Nhiều nghiên cứu khác nhau trên thế giới đã được thực hiện nhằm so sánh khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh của PCR thời gian thực với tiêu

chuẩn vàng là nuôi cấy. Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy ưu thế của PCR thời gian thực so với nuôi cấy trong việc phát hiện tác nhân gây bệnh như các nghiên cứu được liệt kê trong bảng 4.1.

Bảng 4.1: So sánh hiệu quả PCR thời gian thực và nuôi cấy theo các nghiên cứu

Tác giả	Năm	Nuôi cấy	PCR thời gian thực
Bispo [14]	2010	47,6%	95,3%
Melo [62]	2011	75%	91%
Sugita [88]	2011	53%	95%
Joseph [48]	2012	34%	66%
Mishra [65]	2018	8,7%	69,56%
Kosacki [52]	2020	66%	63%
ĐTH Hạnh	2022	31%	69%

Tương tự với kết quả của các nghiên cứu của các tác giả khác nhau trên thế giới, chúng tôi ghi nhận PCR thời gian thực nhạy hơn nuôi cấy trong việc phát hiện tác nhân gây bệnh VMNN sau phẫu thuật. Theo một số nghiên cứu, tỉ lệ dương tính có thể lên tới 95% [14], [88]. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Kosacki hiệu quả của PCR thời gian thực không khác biệt có ý nghĩa với nuôi cấy, nhưng cũng theo tác giả này sau khi đã tiêm kháng sinh nội nhãn PCR thời gian thực có hiệu quả vượt trội hơn nuôi cấy trong phát hiện tác nhân gây bệnh (tỉ lệ phát hiện của PCR thời gian thực 60% so với 39% nuôi cấy) [52]. Khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh khác nhau theo các nghiên cứu có thể do ba yếu tố sau: phương pháp PCR thời gian thực được sử dụng trong từng nghiên cứu, bản chất của mẫu thử và dân số nghiên cứu theo tác giả Chiquet [20]. Mẫu thử lấy từ dịch kính cho kết quả dương tính cao hơn so với mẫu thử lấy từ thủy dịch [22], [52]. Một số các nghiên cứu lấy mẫu từ tất

cả các trường hợp VMNN nói chung kể cả VMNN nội sinh và VMNN sau chấn thương dẫn tới có sự khác biệt trong tỉ lệ phát hiện tác nhân gây bệnh của PCR thời gian thực.

Các tác giả đã lý giải cho sự ưu thế của PCR thời gian thực so với nuôi cấy trong phát hiện tác nhân gây bệnh là do tính đặc biệt của việc lấy mẫu dịch nội nhãn thường chỉ lấy được một lượng rất ít dịch làm giảm khả năng phát hiện tác nhân của phương pháp nuôi cấy. Trong khi đó với chỉ một lượng rất ít mẫu PCR thời gian thực vẫn có khả năng phát hiện được vật chất di truyền của tác nhân gây bệnh nhờ vào khả năng khuếch đại DNA. Ngoài ra, tác nhân gây bệnh thường khu trú trên các cấu trúc trong nội nhãn như bề mặt kính nội nhãn hay bao thủy tinh thể nên hiện diện trong mẫu thử với số lượng rất ít nhưng cũng nhờ vào khả năng khuếch đại DNA nên PCR thời gian thực vẫn có khả năng phát hiện tác nhân ưu thế so với nuôi cấy. Không những vậy, PCR thời gian thực còn giúp khảo sát mang tính định lượng số bản sao tác nhân gây bệnh trong mẫu thử. Một ưu điểm khác của PCR thời gian thực so với nuôi cấy là PCR thời gian thực có thể cho kết quả nhanh trong vòng 5 tiếng đồng hồ so với nuôi cấy tốn thời gian từ 48 giờ cho đến vài tuần. PCR thời gian thực được cải tiến từ PCR kinh điển: kết quả có thể được đọc trong giai đoạn khuếch đại mà không cần tiến hành giai đoạn sau PCR thời gian thực nên giúp rút ngắn thời gian xét nghiệm đầy nhanh thời gian chẩn đoán. Do đó PCR thời gian thực hữu ích trong những trường hợp nhập viện sớm và cần chẩn đoán phân biệt giữa VMNN sau phẫu thuật với các trường hợp khác có biểu hiện lâm sàng tương tự như viêm màng bồ đào hay hội chứng ngộ độc bán phần trước nhãn cầu nhằm có hướng điều trị phù hợp và tránh việc sử dụng kháng sinh bừa bãi.

4.2.2. Định danh tác nhân gây viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

Chẩn đoán VMNN sau phẫu thuật là chẩn đoán nhanh trên lâm sàng dựa vào các triệu chứng khởi phát và chẩn đoán xác định lại bằng cách phân lập được tác nhân gây bệnh từ mẫu thử dịch kính. Chúng tôi tiến hành định danh tác nhân gây bệnh bằng phương pháp tiêu chuẩn được sử dụng từ trước tới nay là nuôi cấy đồng thời với PCR thời gian thực giúp tăng khả năng phát hiện tác nhân.

+ Đối chiếu kết quả định danh vi khuẩn bằng nuôi cấy và PCR thời gian thực

Khi đối chiếu kết quả định danh của hai phương pháp chúng tôi nhận thấy có sự tương đồng kết quả giữa hai phương pháp trong 17/18 trường hợp dương tính với cả hai phương pháp. Có duy nhất một trường hợp cho kết quả khác biệt giữa hai phương pháp: nuôi cấy dương tính với *Chryseomonas luteola*, PCR thời gian thực dương tính với *Morganella morgani* và *Providencia*. Chúng tôi cho rằng trong trường hợp này với *Chryseomonas luteola* không phải là tác nhân gây bệnh phổ biến nên trong kit thử có sẵn không có đoạn mồi đặc hiệu tương ứng để phát hiện tác nhân này. Tuy nhiên PCR thời gian thực giúp phát hiện thêm hai tác nhân khác đồng nhiễm với số bản sao vi khuẩn trong 1ml dịch nội nhãn rất cao lên tới 10^8 cho thấy đây không phải là tình trạng ngoại nhiễm mà là nhiễm trùng hoạt tính thực sự.

Tương tự với kết quả của chúng tôi, tác giả Chiquet nghiên cứu tại Pháp 2008 [20], tác giả Joseph tại Ấn Độ 2012 [48], tác giả Kosacki tại Pháp 2020 [52] cũng cho biết PCR thời gian thực tương đồng với nuôi cấy trong 100% trường hợp.

Chúng tôi ghi nhận một trường hợp có kết quả nuôi cấy dương tính với *Streptococcus a-hemolytic* nhưng PCR thời gian thực cho kết quả âm tính. Đây là kết quả âm tính giả vì trên thực tế lâm sàng người bệnh có đáp ứng

với điều trị kháng sinh và kết quả nuôi cấy dương tính xác định chẩn đoán VMNN sau phẫu thuật. PCR thời gian thực âm tính trong trường hợp này có thể là do lượng mẫu lấy được rất ít hay do một vài tác nhân đặc biệt (trong trường hợp này là loài *Streptococcus*) không thể phát hiện được bằng một bộ đoạn môi có sẵn theo như lý giải của tác giả Chiquet [20].

+ Phổ tác nhân gây bệnh phát hiện bằng PCR thời gian thực

Bảng 4.2: Phổ tác nhân gây bệnh theo các nghiên cứu khác nhau

	Kosacki [52]	Mishra [65]	ĐTHHạnh
Gram - dương	93%	61,42%	52,5%
SCN		36,42%	40%
<i>S.epidermidis</i>	42,5%	24,4%	27,5%
Gram - âm	7%	38,58%	30,2%
<i>P.aeruginosa</i>	0,65%	11,02%	12,5%

Phổ tác nhân gây bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các nghiên cứu đến từ Ấn Độ như nghiên cứu của tác giả Mishra năm 2018 [65], Joseph năm 2012 với tác nhân Gram - dương chiếm hơn 50% số tác nhân [48]. Trong số các tác nhân Gram - dương nhóm *Staphylococcus coagulase* âm là nhóm tác nhân thường gặp nhất và *Staphylococcus epidermidis* là tác nhân hàng đầu gây VMNN sau phẫu thuật. Tác nhân Gram - âm chiếm khoảng 30% với *Pseudomonas aeruginosa* là tác nhân Gram - âm thường gặp nhất. Khác biệt với chúng tôi cũng như các nhóm nghiên cứu từ Ấn Độ, các tác giả Chiquet [20], Kosacki tại Pháp [52], Gentile tại Mỹ [33] và Ho tại Úc [40] báo cáo tỉ lệ nhiễm khuẩn Gram - dương trong nghiên cứu khá cao lên tới 85% - 93%, còn nhiễm khuẩn Gram - âm chỉ ở mức 7% - 10% và *Pseudomonas aeruginosa* cũng không phải là tác nhân Gram - âm chiếm ưu thế. Theo nghiên cứu của Altan tại Thổ Nhĩ Kỳ, tỉ lệ nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* vào khoảng 24,5% và đây cũng là tác nhân gây

VMNN sau phẫu thuật đục thủy tinh thể thường gặp đứng hàng thứ hai. Tại Ấn Độ nơi có tỉ lệ nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* chiếm ưu thế đã có báo cáo tỉ lệ này có thể lên tới mức hơn 50% [10].

Chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp mẫu PCR thời gian thực dương tính với *Streptococcus pneumoniae*, trong đó có 2 trường hợp sau phẫu thuật cắt bề cứng mạc và 1 trường hợp sau tiêm thuốc nội nhãn. *Streptococcus pneumoniae* được báo cáo là tác nhân thường gặp gây VMNN sau cắt bề cứng mạc và tiêm thuốc nội nhãn [16], [61] có độc lực cao nên thường gây giảm thị lực trầm trọng. Phổ tác nhân gây bệnh thay đổi khác nhau như vậy do phân bố các vùng địa lý khác nhau và thời điểm nghiên cứu khác nhau, mặt khác do sự không đồng nhất trong các nghiên cứu: các nghiên cứu thu thập mẫu là những trường hợp VMNN sau phẫu thuật thường có tỉ lệ vi khuẩn Gram - dương cao do nguồn gốc của nhiễm khuẩn được cho là từ những nguồn vi khuẩn thường trú trên bề mặt nhãn cầu.

Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ các tụ cầu khuẩn kháng methicillin trong mẫu nghiên cứu là 35%. Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Gentile về sự thay đổi phổ tác nhân gây bệnh cũng báo cáo có sự gia tăng các tụ cầu kháng methicillin như tỉ lệ MRSE tăng từ 31% lên tới hơn 50% và MRSA tăng từ 18% lên tới hơn 50% [33]. Theo tác giả Holland, các tụ cầu khuẩn kháng thuốc thường có khuynh hướng đa kháng kháng sinh nên gây khó khăn cho việc điều trị đặc biệt là khi không có nhiều lựa chọn cho kháng sinh tiêm nội nhãn trong trường hợp VMNN [42].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, PCR thời gian thực phát hiện được 3 trường hợp nhiễm đa khuẩn chiếm tỉ lệ 7,5% không phát hiện được bằng nuôi cấy. Một số các nghiên cứu cũng báo cáo các trường hợp VMNN sau phẫu thuật do đa vi khuẩn gây bệnh: nghiên cứu của Pijl tại Hà Lan báo cáo 2,4% trường hợp VMNN cấp sau phẫu thuật nhiễm đa khuẩn [71], Chen tại Đông

Bắc Mỹ báo cáo tỉ lệ này lên tới 11,9% [19] sau VMNN nói chung. Đặc biệt, nghiên cứu của tác giả Jayasudha tại Ấn Độ sử dụng PCR thời gian thực để phát hiện tác nhân gây bệnh báo cáo có 25 trường hợp trên tổng số 30 mẫu PCR dương tính với đa khuẩn sau VMNN nói chung [46].

Chúng tôi ghi nhận có 3 trường hợp nhiễm nấm nội nhãn chiếm tỉ lệ 7,5% nhờ PCR thời gian thực. Đây là các trường hợp rất khó phát hiện bằng nuôi cấy thông thường, điều này cho thấy ưu điểm của PCR thời gian thực so với nuôi cấy. Tác nhân nấm rất khó nuôi cấy và tốn nhiều thời gian, trong nghiên cứu chúng tôi có thực hiện nuôi cấy mẫu bệnh phẩm trên môi trường Sabouraud nhưng không phát hiện vi nấm gây bệnh. Tương tự, tác giả Sugita cũng cho rằng PCR thời gian thực là một công cụ đáng tin cậy để tầm soát và chẩn đoán nhiễm nấm nội nhãn hiệu quả [86]. VMNN sau phẫu thuật do nấm rất ít gặp so với vi khuẩn và thường gặp hơn ở các nước đang phát triển như Ấn Độ. Theo báo của các tác giả Ho, Kosacki hay Mishra, không ghi nhận các trường hợp VMNN cấp tính sau phẫu thuật do nấm [40], [52], [65]. Tuy nhiên, theo các nghiên cứu khác của tác giả Chen và Gentile tại Mỹ, tác nhân nấm chiếm tỉ lệ khoảng 4,6% - 6,9% trong phổ tác nhân gây VMNN nói chung. Theo nghiên cứu của Kitsche công bố năm 2020 tại Đức, tỉ lệ nhiễm trùng nội nhãn do nấm vào khoảng 8,1% [51]. Theo các tác giả Gentile và Wykoff nghiên cứu tại Mỹ, các loài nấm thường gặp gây VMNN là *Aspergillus* và *Candida* [33], [96]. Ngoài ra, một số báo cáo từ Ấn Độ cho biết tỉ lệ nhiễm nấm sau phẫu thuật khá cao từ 17% tới 22% [11],[66].

4.2.3. PCR thời gian thực định lượng tác nhân gây bệnh

PCR thời gian thực không chỉ giúp định danh tác nhân gây bệnh mà còn có thể định lượng được số bản sao tác nhân trong 1ml mẫu thử. Việc định lượng này có thể giúp phân biệt nhiễm trùng thực sự hay là có tình trạng ngoại nhiễm mẫu thử.

Bảng 4.3: Kết quả định lượng tác nhân gây bệnh theo các nghiên cứu

Tác giả	Năm	Chu kỳ ngưỡng Ct	Số bản sao/ml
Melo (Brazil) [62]	2011	19,5 – 34,5	
Sugita (Nhật) [88]	2011		$1,7 \times 10^3 - 1,7 \times 10^9$
Joseph (Ấn Độ) [48]	2012	19 – 28,09	$1,4 \times 10^5 - 3,6 \times 10^7$
Kosacki (Pháp) [52]	2020	22,97 – 35,49	$1,4 \times 10^3 - 3,9 \times 10^5$
ĐTH Hạnh	2022	17 – 35,8	$3,6 \times 10^3 - 1,7 \times 10^9$

Theo các tác giả Sugita, Kosacki số lượng bản sao tác nhân trong 1ml mẫu thử tăng cao chứng tỏ có tình trạng nhiễm trùng nội nhãn đang hoạt động để phân biệt với tình trạng ngoại nhiễm trong mẫu thử thường có số bản sao thấp dưới 1000 trong 1ml mẫu thử [52], [88]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bản sao trong mẫu thử khá nhiều tương tự với các nghiên cứu của các tác giả khác. Theo tác giả Melo, giá trị chu kỳ ngưỡng để phân biệt giữa nhiễm trùng thật sự và ngoại nhiễm là 36 với phương pháp PCR thời gian thực phổ quát (universal real-time PCR) [62].

Chúng tôi ghi nhận có sự tương quan giữa số bản sao tác nhân gây bệnh với các triệu chứng lâm sàng lúc nhập viện. Tải lượng càng nhiều chứng tỏ vi khuẩn đang trong tình trạng nhân lên rất mạnh gây phản ứng viêm nhiều dẫn tới phù giác mạc và đục dịch kính trầm trọng hơn, hậu quả làm giảm thị lực nặng nề hơn.

Tác giả Kosacki trong nghiên cứu có ứng dụng PCR thời gian thực để theo dõi số bản sao tác nhân gây bệnh cho biết đối với những trường hợp nhiễm *Staphylococcus epidermidis* (chủng vi khuẩn chủ yếu gây VMNN sau phẫu thuật) số bản sao trong mẫu thử cao hơn đáng kể ở nhóm có thị lực sau cùng < 20/40 so với nhóm có thị lực sau cùng > 20/40 [52]. Ngoài ra, tác giả Kosacki cũng khảo sát sự thay đổi số bản sao vi khuẩn sau một mũi tiêm

kháng sinh nội nhãn nhưng không có sự giảm số lượng tác nhân gây bệnh được ghi nhận. Tác giả đã lý giải nguyên nhân là do PCR thời gian thực không khảo sát được tác nhân còn sống hay không mà có thể đã nhân bản những mảnh DNA của vi khuẩn đã chết nên không ghi nhận được sự thay đổi bản sao vi khuẩn sau điều trị kháng sinh nội nhãn.

4.2.4. Ngoại nhiễm trong mẫu thử PCR thời gian thực

Chúng tôi ghi nhận có hai trường hợp mẫu thử PCR thời gian thực bị ngoại nhiễm. Cả hai trường hợp đều dương tính với tác nhân nấm như *Aspergillus*, *Candida albicans*, *Candida parasilosis* tuy nhiên cả hai trường hợp đều có giá trị chu kỳ ngưỡng cao tương ứng với số bản sao rất ít, trái ngược với các trường hợp nhiễm nấm thực sự có nghiên cứu có số bản sao khá nhiều. Ngoài ra hai trường hợp này trên lâm sàng được chẩn đoán VMNN sau phẫu thuật do vi khuẩn và đáp ứng với thuốc kháng sinh tiêm nội nhãn mà không cần dùng thuốc kháng nấm tiêm nội nhãn. Ngoài ra, một trong hai trường hợp nêu trên có kết quả PCR thời gian thực dương tính với MRSE với số bản sao rất nhiều ($1,9 \times 10^7/\text{ml}$) phù hợp với diễn tiến lâm sàng cũng như kết quả nuôi cấy nên chúng tôi ghi nhận đây là ngoại nhiễm mẫu thử. Nguyên nhân gây ngoại nhiễm có thể xảy ra trong quá trình lấy mẫu hay trong quá trình chuẩn bị tiến hành làm PCR thời gian thực theo Sugita [87]. Các vi nấm kể trên cũng là những tác nhân thường trú trên da và lông mi nên có thể làm ngoại nhiễm mẫu thử trong quá trình lấy mẫu.

Tỉ lệ ngoại nhiễm trong mẫu thử của chúng tôi là 3,4% tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như Chiquet tại Pháp năm 2008 là 2% [20]. Một số các nghiên cứu có nhóm đối chứng có báo cáo tỉ lệ dương giả của PCR thời gian thực khá thấp: tác giả Bispo nghiên cứu trên mẫu thủy dịch sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể cho biết tỉ lệ dương giả 3,2% với giá trị chu kỳ ngưỡng rất cao ở mức giá trị 39 [14]; trong nghiên cứu của tác giả

Sugita có 3 trường hợp là những mẫu thử dịch kính lấy từ mắt bị viêm màng bồ đào vô căn nhưng có kết quả PCR thời gian thực dương tính với số bản sao tác nhân gây bệnh thấp [87]. Theo tác giả Sugita, kết quả dương tính giả có thể do các vấn đề kỹ thuật khi chuẩn bị tiến hành PCR thời gian thực từ khâu tách chiết cho đến khâu khuếch đại, hay ngoại nhiễm trong quá trình lấy mẫu, ngoài ra tình trạng sử dụng corticoid tại chỗ kéo dài cũng có thể làm cho kết quả dương tính giả. Do đó theo tác giả Cornut, để kiểm soát tình trạng dương giả cần phải có các biện pháp kiểm soát trong khi tiến hành PCR thời gian thực như: một chứng kiểm soát quá trình tách chiết, chứng âm để xác định trong quá trình khuếch đại không có ngoại nhiễm, các hóa chất hay men được thêm vào tránh nhiễm chéo trong quá trình phát hiện sản phẩm khuếch đại [22].

4.2.5. Độ nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn

Chúng tôi ghi nhận trong nghiên cứu chỉ có 1 trường hợp nhiễm khuẩn Gram - dương (tụ cầu khuẩn coagulase âm kháng methicillin MRSCN) kháng với vancomycin là thuốc đầu tay để tiêm nội nhãn điều trị nhiễm khuẩn Gram - dương, các trường hợp còn lại đều nhạy với vancomycin. Các trường hợp nhiễm khuẩn Gram - âm vẫn nhạy cảm với ceftazidime là kháng sinh đầu tay để tiêm nội nhãn điều trị nhiễm khuẩn Gram - âm. Theo báo cáo của tác giả Gentile vào năm 2014, có tới 99% vi khuẩn Gram - dương nhạy với vancomycin và 90% Gram - âm nhạy với ceftazidime. Theo báo cáo của tác giả Yanuzzi năm 2017, 100% các trường hợp nhiễm khuẩn Gram - dương vẫn nhạy cảm với vancomycin, nhưng chỉ có 51% tác nhân gây bệnh nhạy cảm với ceftazidime [97]. Tuy nhiên chúng tôi ghi nhận tỉ lệ kháng với các thuốc họ quinolones (hơn 50%) và cefuroxime lại khá cao mà đây là các thuốc được sử dụng để dự phòng nhiễm khuẩn trước và trong phẫu thuật. Hiện nay, sự gia tăng tần suất sử dụng các thuốc nhỏ quinolones kéo theo

tình trạng tăng tỉ lệ vi khuẩn kháng với nhóm thuốc này kể cả các quinolones thế hệ mới. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Stringham báo cáo có sự gia tăng tỉ lệ SCN kháng với quinolones lên tới hơn 56% [85]. Gần đây, theo nghiên cứu của tác giả Shivarahmaiah, các vi khuẩn SCN có khuynh hướng gia tăng khả năng đề kháng với vancomycin [81]. Các tác giả Holland và Huz cũng báo cáo tình trạng *Staphylococcus aureus* kháng methicillin đa kháng kháng sinh: kháng các quinolones thế hệ thứ tư, kháng cefuroxime và giảm nhạy cảm với vancomycin [42], [44]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nhiễm khuẩn *P.aeruginosa* kháng kháng sinh. Tuy nhiên, nghiên cứu của Pan ở Ấn Độ nơi có tỉ lệ VMNN sau phẫu thuật do *P.aeruginosa* cao đã báo cáo khuynh hướng đa kháng kháng sinh của loài vi khuẩn này kể cả với ceftazidime [69]. Nghiên cứu của Ambiya tại Ấn Độ 2016 cũng báo cáo chỉ có khoảng 58% - 64% vi khuẩn Gram - âm nhạy với ceftazidime nhưng đa số nhạy với imipenem nên đây có thể là lựa chọn thay thế ceftazidime thích hợp [10].

Hiện nay dù chưa có báo cáo nào cho biết có tình trạng gia tăng đề kháng vancomycin và ceftazidime, việc sử dụng kháng sinh điều trị VMNN sau phẫu thuật cũng cần phải thận trọng và phù hợp vì tỉ lệ mới mắc các vi khuẩn kháng hai kháng sinh này đang gia tăng trong các nhiễm khuẩn bệnh viện mà VMNN sau phẫu thuật cũng được xem là một nhiễm khuẩn bệnh viện [33].

4.3. Kết quả điều trị viêm mắt nội nhãn sau phẫu thuật

4.3.1. Phương pháp điều trị

VMNN sau phẫu thuật là cấp cứu nhãn khoa do đó việc điều trị luôn được tiến hành khẩn cấp ngay sau khi chẩn đoán. Các lựa chọn điều trị bao gồm rút dịch kính lấy mẫu để làm xét nghiệm và tiêm kháng sinh nội nhãn hay cắt dịch kính ngay từ đầu lấy mẫu để làm xét nghiệm và bơm kháng sinh nội nhãn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân nhập viện đều được điều trị khởi đầu bằng rút dịch kính và tiêm kháng sinh nội nhãn, không có trường hợp nào được chỉ định cắt dịch kính khởi đầu ngay từ lúc nhập viện vì để tiến hành cắt dịch kính cần phòng mổ đặc biệt và phẫu thuật viên chuyên ngành dịch kính võng mạc nhưng đây không phải là điều kiện có sẵn tại thời điểm nhập viện. Chúng tôi chỉ định cắt dịch kính sau khi đã khởi đầu điều trị bằng tiêm kháng sinh nội nhãn trong 41,1% trường hợp tham gia nghiên cứu. Phẫu thuật cắt dịch kính được thực hiện sau trung bình 6,8 ngày kể từ lúc nhập viện, sớm nhất là 1 ngày và muộn nhất là 12 ngày. Như vậy, chúng tôi thực hiện phẫu thuật cắt dịch kính có tính trì hoãn sau khoảng 2 tới 3 mũi tiêm kháng sinh và kháng viêm nội nhãn khi tình trạng nhãn cầu ổn định hơn. Điều này giúp cho phẫu thuật dễ kiểm soát hơn nhất là khi giác mạc giảm phù nề giúp cho việc quan sát trong mổ dễ dàng hơn và giảm các nguy cơ biến chứng khi cắt dịch kính trên mắt còn quá “nóng”. Tác giả Sridhar khi so sánh giữa các thời điểm cắt dịch kính cũng cho biết không có sự khác biệt về kết quả thị lực sau điều trị giữa nhóm cắt dịch kính sớm trước 24 giờ hay muộn hơn sau 48 giờ tới 14 ngày tính từ lúc nhập viện [84].

Bảng 4.4: Cắt dịch kính khởi đầu điều trị VMNN sau phẫu thuật theo các nghiên cứu khác nhau

Tác giả	Năm	Tiêm nội nhãn	Cắt dịch kính khởi đầu	Cắt dịch kính trong một đợt điều trị
Pijl (Hà Lan) [71]	2010	90%	10%	18,9%
Sridhar (Mỹ) [84]	2017	67,1%	32,9%	
Yanuzzi (Mỹ) [97]	2017	90%	10%	
Dib (Mỹ) [27]	2020	22,6%	77,4%	89%
ĐTH Hạnh	2022	100%	0%	41,1%

Theo kết quả của bảng 4.4, khuynh hướng điều trị ban đầu của đa số các tác giả vẫn là rút dịch kính và tiêm kháng sinh nội nhãn, cắt dịch kính được chỉ định sau đó trong cùng đợt điều trị khi cần thiết. Theo nghiên cứu của tác giả Yanuzzi tại Miami - Mỹ [97], cắt dịch kính ngay từ lúc nhập viện mà không rút dịch kính và tiêm kháng sinh nội nhãn có xu hướng giảm đi khi so sánh khuynh hướng điều trị giữa thập kỷ 2006-2015 với 1996-2005. Tác giả Yanuzzi lý giải xu hướng này là do không có sẵn phòng mổ, tình trạng toàn thân không cho phép hay do tình trạng đục giác mạc không cho phép cắt dịch kính. Chúng tôi cũng không thể tiến hành cắt dịch kính ngay từ lúc nhập viện cho tất cả các trường hợp trong nghiên cứu cũng vì điều kiện phòng mổ cũng như phẫu thuật viên không có sẵn tại thời điểm nhập viện. Hơn nữa, VMNN sau phẫu thuật cũng là cấp cứu nhãn khoa cần được can thiệp ngay nên chúng tôi tiêm kháng sinh nội nhãn ngay tại thời điểm nhập viện, sau đó theo dõi diễn tiến lâm sàng trong vòng 48 giờ và tùy theo diễn tiến lâm sàng để chỉ định cắt dịch kính.

Số mũi tiêm kháng sinh nội nhãn trong một đợt điều trị của chúng tôi thường là từ 3 tới 4 mũi tiêm vào khoang dịch kính. Số mũi tiêm không nên vượt quá 3 mũi tiêm vì nguy cơ gây độc võng mạc [63]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 6 trường hợp được tiêm 5-6 mũi kháng sinh nội nhãn. Đây là những trường hợp VMNN tiên lượng nặng do thị lực khởi đầu thấp và tác nhân gây bệnh là những tác nhân có độc lực cao như *Pseudomonas aeruginosa* và *Streptococcus pneumoniae* kèm với diễn tiến lâm sàng nặng khó kiểm soát nên việc điều trị gần như là để bảo tồn nhãn cầu. Do đó bệnh nhân được chỉ định tiêm kháng sinh nội nhãn đến khi lâm sàng ổn định nên có số mũi tiêm nhiều hơn 3 mũi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhờ áp dụng kết quả PCR thời gian thực nên chúng tôi có thể lựa chọn kháng sinh phù hợp tiêm nội nhãn thay vì sử dụng cả hai loại kháng sinh phổ rộng là vancomycin và ceftazidime. Việc giảm thiểu kháng sinh tiêm nội nhãn giúp làm giảm tình trạng kháng sinh gây độc võng mạc. Việc tiêm phối hợp hai loại kháng sinh đã được báo cáo làm tăng nguy cơ gây độc võng mạc [63]. Vancomycin trong một số nghiên cứu gần đây được báo cáo có khả năng gây viêm tắc mạch võng mạc xuất huyết [91], [95]. Trong trường hợp võng mạc đã bị tổn thương do quá trình viêm mù nội nhãn, việc tiêm quá nhiều kháng sinh sẽ khiến tình trạng tổn thương võng mạc ngày càng nghiêm trọng hơn. Do đó việc lựa chọn kháng sinh thích hợp dựa theo kết quả PCR thời gian thực cũng làm giảm biến chứng và tăng hiệu quả điều trị.

4.3.2. Diễn tiến thị lực sau điều trị

Thông qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy hiệu quả của điều trị VMNN sau phẫu thuật với thị lực cải thiện đáng kể so với thị lực lúc nhập viện chỉ ở mức BBT. Sự cải thiện này khá sớm và nhanh, ngay từ lúc xuất viện thị lực đã ở mức ĐNT1M và tiếp tục hồi phục lên mức ĐNT2M ở thời

điểm 3 tháng và hầu như ít thay đổi kể từ sau 3 tháng cho đến thời điểm theo dõi cuối cùng là 6 tháng.

Bảng 4.5: Sự cải thiện thị lực sau điều trị VMNN sau phẫu thuật theo các nghiên cứu

Tác giả	Năm	Thị lực nhập viện		Thị lực sau cùng	
		LogMAR	Thập phân	LogMAR	Thập phân
Joseph [48]	2012	1,91	BBT	0,8	1,6/10
Mason [60]	2017		ĐNT1M		1/10
Ho [40]	2019	3,0	BBT	1,02	1/10
ĐTH Hạnh	2022	2,9	BBT	1,6	ĐNT2M

Các nghiên cứu khác trên thế giới cũng báo cáo có sự cải thiện thị lực sau điều trị VMNN sau phẫu thuật với các mức độ khác nhau do sự cải thiện thị lực chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố như phổ tác nhân gây bệnh, thời gian đến khám sớm hay muộn, tình trạng bệnh lúc nhập viện. Kết quả cuối cùng của chúng tôi tại thời điểm theo dõi sau cùng có 62% trường hợp có thị lực $\geq 1/10$ tương tự với kết quả nghiên cứu của các tác giả: Mason báo cáo có 56% trường hợp [60], Kelkar báo cáo 66,7% trường hợp [50]. Trong đó số trường hợp có thị lực $> 5/10$ trong nghiên cứu của chúng tôi là 17,2% thấp hơn không đáng kể so với các nghiên cứu của tác giả Altan (24,1%), Ho (23%) [40], Mason (25%) [60]. Tuy nhiên một số nghiên cứu báo cáo tỉ lệ mắt có thị lực sau điều trị $> 5/10$ khá cao như: nghiên cứu EVS là 53% [74], nghiên cứu của Pijl là 51,6% [71], nghiên cứu của tác giả Dib cũng là nghiên cứu CEVE kéo dài báo cáo tỉ lệ này lên tới 79% [27]. Tác giả Dib cho rằng nhờ chỉ định cắt dịch kính sớm và hoàn toàn nên mức cải thiện thị lực tốt hơn. Tuy nhiên cả 3 nghiên cứu của EVS, Pijl, Dib đều có mẫu nghiên cứu chỉ bao gồm các trường hợp sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể nên kết quả thị lực khả quan hơn

so với nghiên cứu của chúng tôi, Ho và Mason. Đồng thời nghiên cứu của EVS, Pijl và Dib đều có phổ tác nhân gây bệnh khác biệt so với chúng tôi với số trường hợp nhiễm khuẩn Gram dương chiếm tỉ lệ cao hơn nên đây cũng có thể là yếu tố dẫn tới sự khác biệt về thị lực sau điều trị.

Chúng tôi khảo sát sự hồi phục thị lực giữa các nhóm thị lực khác nhau ghi nhận nhóm thị lực lúc nhập viện \leq ST+ hầu như không có sự cải thiện thị lực đáng kể sau điều trị, nhóm mắt có thị lực BBT - < ĐNT1M có sự cải thiện thị lực tốt nhất. Tương tự với kết luận của chúng tôi, tác giả Altan 2009 khi so sánh giữa nhóm thị lực lúc nhập viện \leq ST+ và nhóm BBT đã kết luận nhóm BBT có sự cải thiện thị lực tốt hơn nhóm \leq ST+[8].

Chúng tôi khảo sát kết quả thị lực tại các thời điểm trước và sau điều trị giữa các nhóm tác nhân gây bệnh khác nhau ghi nhận nhóm mắt nhiễm khuẩn tác nhân Gram - dương có kết quả thị lực tốt hơn nhóm Gram - âm tại thời điểm sau điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Nhóm mắt nhiễm nấm nội nhãn có thị lực nhập viện thấp nhất ở mức chỉ còn nhận biết được sáng tối và không cải thiện sau điều trị. Trong trường hợp kết quả nuôi cấy dương tính với vi khuẩn Gram - dương, nghiên cứu EVS, nghiên cứu của Friling và nghiên cứu của Yanuzzi cho biết tiên lượng thị lực khả quan hơn nếu kết quả dương tính với *Staphylococcus coagulase* âm [31], [74], [97]. Nghiên cứu của Kuriyan cũng như của Lalwani báo cáo kết quả thị lực thấp ở nhóm mắt dương tính với *Streptococcus sp* [54], [57]. Một số các nghiên cứu khác cho biết nhiễm khuẩn Gram - âm là yếu tố báo hiệu tiên lượng thị lực kém sau điều trị như nghiên cứu của tác giả Altan tại Thổ Nhĩ Kỳ 2009 [8], của tác giả Jeong tại Hàn Quốc 2017[47].

Trong nghiên cứu, chúng tôi có 3 trường hợp nhiễm đa khuẩn được phát hiện bằng PCR thời gian thực. Trường hợp thứ nhất VMNN sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể đồng nhiễm MRSCN và *P.acnes* trong đó số bản sao

của *P.acnes* $2,5 \times 10^5$ /ml cao nhất là tác nhân gây bệnh chính. Trường hợp này, thị lực phục hồi tốt với thị lực sau cùng đạt mức 9/10 với điều trị chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn có thể do nhiễm khuẩn không có độc lực mạnh và được điều trị sớm. Trường hợp thứ hai, mắt bệnh đồng nhiễm 4 loại vi khuẩn *E. coli*, *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *MRSCN*, trong đó có vi khuẩn có độc lực mạnh tuy nhiên tình trạng lâm sàng lại cải thiện tốt và thị lực sau cùng đạt mức 5/10. Có thể lý giải nguyên do trong trường hợp này, kết quả PCR thời gian thực cho số bản sao ở mức thấp chỉ khoảng 10^4 /ml cho thấy tình trạng nhiễm trùng không hoạt tính cao tương ứng tình trạng lúc nhập viện không trầm trọng: tiền phòng chỉ vẫn đục không có mũ và giác mạc phù nhẹ. Trường hợp thứ 3 là một trường hợp VMNN sau mổ cắt dịch kính, đồng nhiễm *Morganella morgani*, *Providencia* phát hiện bằng PCR thời gian thực và *Chryseomonas luteola* phát hiện bằng nuôi cấy. Đây là những vi khuẩn có độc lực mạnh kèm số bản sao hiện diện trong mẫu thử rất cao 10^8 /ml cho thấy tình trạng nhiễm trùng mạnh tương ứng với tình trạng lúc nhập viện khá nặng: giác mạc phù đục nặng, mũ tiền phòng cao 2mm, dịch kính đục toàn bộ. Người bệnh được điều trị bằng tiêm kháng sinh nội nhãn và cắt dịch kính tuy nhiên kết quả thị lực sau cùng ST- do xơ hóa dịch kính.

4.3.3. Diễn tiến về mặt giải phẫu

+ Độ phù đục giác mạc

Chúng tôi ghi nhận có sự cải thiện đáng kể mức độ phù đục giác mạc của người bệnh góp phần làm cải thiện thị lực của người bệnh sau điều trị. Đồng thời thông qua điều trị nội khoa tích cực, giác mạc trong lại tạo điều kiện thuận lợi để có thể đánh giá tiến triển độ đục dịch kính và có thể cắt dịch kính sớm nếu có chỉ định. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, sau điều trị vẫn còn 13,8% trường hợp có tình trạng giác mạc đục nặng, tương tự

nghiên cứu của tác giả Altan cũng báo cáo khoảng 10,2% trường hợp còn tồn tại phù đục giác mạc sau điều trị [8].

+ Mủ tiền phòng

Tình trạng mủ tiền phòng là một yếu tố quan trọng và đáng tin cậy để đánh giá đáp ứng điều trị. Tình trạng này được đánh giá hàng ngày bằng cách đo độ cao của ngăn mủ trong tiền phòng và quan sát sự thay đổi. Chúng tôi nhận thấy trong những trường hợp có đáp ứng tốt với điều trị sau 48 giờ đánh giá thì ngăn mủ này hầu như mất hẳn. Trong một số trường hợp tiến triển chậm hơn, ngăn mủ tuy không mất hẳn nhưng có giảm độ cao so với 48 giờ trước. Trong 58 trường hợp của mẫu nghiên cứu này, chỉ có 1 trường hợp mủ đặc tiền phòng báo hiệu cho tình trạng nhiễm khuẩn không kiểm soát và sau cùng trường hợp này chúng tôi phải tiến hành mức nội nhãn.

+ Độ đục dịch kính trên soi đáy mắt

Chúng tôi nhận thấy độ đục dịch kính có sự cải thiện đáng kể sau điều trị, sự cải thiện này được ghi nhận từ lúc xuất viện và hầu như không cải thiện thêm nhiều từ thời điểm sau 3 tới 6 tháng sau xuất viện. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn 13 trường hợp (22,4%) không có sự cải thiện mức độ đục dịch kính sau điều trị. Đây là những trường hợp nặng lúc nhập viện với thị lực thấp từ ST+ trở xuống, nhiễm khuẩn với những tác nhân độc lực cao như các tác nhân Gram - âm: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, hay *Streptococcus pneumoniae*, hay nhiễm nấm. Các trường hợp này đều không có cải thiện thị lực sau điều trị với các biến chứng làm mất thị lực vĩnh viễn như bong hắc võng mạc, xơ hóa dịch kính võng mạc.

+ Độ đục dịch kính trên siêu âm

Tương tự như kết quả soi đáy mắt, độ đục dịch kính trên siêu âm cũng cải thiện đáng kể sau điều trị, tuy nhiên vẫn có 13,8% trường hợp vẫn được đánh giá đục nặng trên siêu âm. Những trường hợp này cũng là những trường hợp có tiên lượng nặng ngay từ lúc nhập viện và đều được đánh giá đục dịch kính ở mức độ 5 trên soi đáy mắt.

4.3.4. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị tốt theo nghiên cứu của chúng tôi đạt được khi cả hai tiêu chuẩn về mặt chức năng và giải phẫu đều thỏa mãn (thị lực $\geq 1/10$ và đục dịch kính độ 1-2), thất bại về mặt điều trị khi một trong hai tiêu chuẩn không đạt: chức năng thị lực kém $< \text{ĐNT1M}$ hay đục dịch kính nặng độ 4-5.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, nhóm PCR thời gian thực dương tính có tỉ lệ thất bại điều trị cao hơn so với nhóm PCR thời gian thực âm tính. Điều này có thể lý giải do, những trường hợp PCR thời gian thực dương tính là những trường hợp có tình trạng nhiễm trùng đang hoạt động, tác nhân gây bệnh đang tăng sinh mạnh gây phản ứng viêm nhiều làm cho việc điều trị gặp nhiều khó khăn. Ngoài ra, chúng tôi cũng đồng ý với lý giải khác của tác giả Joseph cho kết quả này, nhóm PCR thời gian thực âm tính có thể bao gồm những trường hợp viêm không do nhiễm khuẩn nên khả năng hồi phục tốt hơn dẫn tới kết quả tốt sau điều trị [48].

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, điều trị thất bại ở nhóm chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn cao hơn so với nhóm được chỉ định cắt dịch kính. Một số các nghiên cứu hồi cứu cũng báo cáo kết quả điều trị khả quan hơn ở nhóm mắt được điều trị bằng cắt dịch kính như nghiên cứu của Kuriyan [54], của Siqueira [83]. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác lại không tìm thấy ưu thế của điều trị cắt dịch kính so với tiêm kháng sinh nội nhãn như nghiên cứu của Gower [35]. Nghiên cứu hồi cứu của Gower trên số lượng mắt bệnh lớn (615 mắt) báo cáo kết quả điều trị bằng cắt dịch kính không giúp cải thiện thị

lực sau điều trị tốt hơn chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn bất kể thị lực nhập viện cao hay thấp và tác nhân gây bệnh có độc lực cao hay thấp.

4.3.5. Các biến chứng gây giảm thị lực nặng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, biến chứng thường gặp nhất gây giảm thị lực nặng sau phẫu thuật là xơ hóa dịch kính võng mạc, đây là hậu quả của quá trình viêm nặng nề xảy ra trong khoang dịch kính dẫn tới tình trạng tăng sinh co kéo xơ hóa làm xáo trộn cấu trúc của khối dịch kính và gây ra những co kéo trên võng mạc. Tình trạng này có thể chỉ giới hạn ở những màng co kéo trên võng mạc hay lan rộng trong toàn bộ khoang dịch kính dẫn tới tình trạng tổ chức hóa dịch kính. Tổ chức hóa dịch kính có thể lan rộng toàn khoang dịch kính đến sát mặt sau mỏng mắt kèm tăng sinh tân mạch có thể khám thấy qua diện đồng tử.

Biến chứng thường gặp thứ hai gây giảm thị lực nặng trong VMNN sau phẫu thuật là bong võng mạc chiếm tỉ lệ 8,6% trong nghiên cứu của chúng tôi. Tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Altan báo cáo có 9% [8], tác giả Dib báo cáo có 9% trường hợp có bong võng mạc sau điều trị [27]. Tuy nhiên tác giả Sridhar báo cáo tỉ lệ bong võng mạc sau VMNN sau phẫu thuật lên tới 21,4% [84]. Võng mạc trong trường hợp này trải qua quá trình viêm nặng do độc tố của vi khuẩn và các sản phẩm của phản ứng viêm nên rất mỏng mủn và dễ rách thủng hình thành bong võng mạc. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 3 trường hợp quan sát thấy tình trạng hoại tử võng mạc trong phẫu thuật đều tiến triển tới bong võng mạc. Ngoài ra bong võng mạc còn có thể do dụng cụ đụng chạm phải võng mạc trong khi phẫu thuật hay do bóc dịch kính sau trong mổ gây co kéo làm rách và làm bong võng mạc. Tỉ lệ bong võng mạc sau mổ cắt dịch kính của chúng tôi là 8,3% cũng tương tự như báo cáo của các tác giả khác như: Dib báo cáo có 6,4% trường hợp [27], Ho [40] báo cáo có 6% trường hợp bong võng mạc sau cắt dịch kính. Trong những trường hợp đục dịch kính nặng, việc phân biệt giữa dịch kính vẫn đục thành lớp và võng mạc hoại tử trắng không còn mạch

máu bình thường rất khó khăn do đó rất dễ cắt phạm phải võng mạc gây rách và bong võng mạc.

4.3.6. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị

4.3.6.1. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thị lực

+ Tuổi

Chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa tuổi của người bệnh và tiên lượng thị lực sau điều trị. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Ho cũng không tìm thấy mối liên quan giữa yếu tố tuổi tác và tiên lượng thị lực sau phẫu thuật [40]. Trái lại, tác giả Gower và Jeong tìm thấy mối liên quan giữa tuổi và tiên lượng thị lực sau điều trị: tuổi càng cao thì nguy cơ thị lực sau điều trị càng kém [35], [47]. Tác giả Gower đã giải thích có sự khác biệt trong kết quả nghiên cứu giữa các nghiên cứu khác nhau là do sự khác biệt về dân số nghiên cứu hay là cỡ mẫu.

+ Thị lực lúc nhập viện

Theo kết quả phân tích hồi qui logistic đa biến, thị lực lúc nhập viện là yếu tố tiên lượng cho kết quả thị lực sau điều trị. Thị lực khởi đầu thấp \leq BBT báo hiệu thị lực sau điều trị không cải thiện trên mức 1/10. Tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, đã có nhiều nghiên cứu khác khẳng định thị lực nhập viện là yếu tố tiên lượng quan trọng cho sự hồi phục thị lực như các nghiên cứu của nhóm nghiên cứu EVS [74], của tác giả Gower [35], Kelkar [50] hay Lalwani [57]. Theo nghiên cứu của Kelkar tại Ấn Độ [50], 83,3% các trường hợp VMNN sau phẫu thuật có thị lực lúc nhập viện $>$ BBT đạt được thị lực sau điều trị $>$ 1/10 tương tự với tỉ lệ đạt được trong nghiên cứu của chúng tôi vào khoảng 90,9%.

+ Thời gian khởi phát

Chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa thời gian từ khi có can thiệp nội nhãn tới khi nhập viện và thị lực sau điều trị. Tuy nhiên, nghiên cứu

của tác giả Jeong bao gồm các trường hợp VMNN sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể báo cáo thời gian khởi phát bệnh ngắn dưới 3 ngày biểu hiện đáp ứng viêm mạnh của người bệnh với tình trạng nhiễm trùng nặng với tác nhân có độc lực cao. Tác giả này kết luận các bác sĩ cần phải chú ý những trường hợp khởi phát sớm để điều trị nhanh chóng và kịp thời [47].

+ Loại can thiệp nội nhãn trước VMNN sau phẫu thuật

Chúng tôi không ghi nhận liên quan giữa loại can thiệp phẫu thuật thủ thuật trước VMNN với tiên lượng thị lực sau điều trị. Tương tự với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Sridhar cũng không tìm thấy sự khác biệt về thị lực khởi phát, thị lực sau cùng cũng như sự thay đổi thị lực giữa các nhóm mắt VMNN sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể, tiêm nội nhãn hay cắt bè củng mạc [84]. Tuy nhiên, tác giả Ho ghi nhận tiền sử phẫu thuật lấy thủy tinh thể cũng là một yếu tố cho biết tiên lượng thị lực sau điều trị tốt hơn các loại can thiệp phẫu thuật khác [40].

+ Kết quả PCR thời gian thực

Kết quả phân tích mô hình hồi qui logistic đa biến cho thấy những trường hợp có kết quả PCR thời gian thực âm tính có khả năng hồi phục thị lực sau điều trị ($> 1/10$) tốt hơn so với nhóm có kết quả PCR thời gian thực dương tính. Tác giả Joseph kết luận trong nghiên cứu so sánh giữa PCR thời gian thực và nuôi cấy: kết quả thị lực của người bệnh có kết quả nuôi cấy âm tính và PCR thời gian thực dương tính tương tự kết quả thị lực của người có kết quả nuôi cấy dương tính; người bệnh có kết quả âm tính bởi cả PCR thời gian thực và nuôi cấy không những thị lực lúc nhập viện tốt hơn mà kết quả sau điều trị phục hồi tốt hơn nhóm mắt có kết quả PCR thời gian thực dương tính hay nuôi cấy dương tính [48]. Tuy nhiên tác giả Kosacki lại không tìm thấy mối liên quan giữa kết quả PCR thời gian thực và/hay kết quả nuôi cấy với thị lực sau cùng của người bệnh [52]. Tương tự với nghiên cứu của chúng

tôi, các nghiên cứu khác như nghiên cứu EVS [74], nghiên cứu của Ho [40] và nghiên cứu của Friling [31] đều báo cáo kết quả thị lực khả quan thường gặp hơn ở nhóm có kết quả nuôi cấy âm tính. Theo phân tích của Ho, các trường hợp có kết quả tác nhân gây bệnh dương tính thường là những tác nhân có độc lực mạnh và đang trong thời điểm nhân bản mạnh trong khoang dịch kính do đó có tác động xấu đến kết quả thị lực [40].

+ Phẫu thuật cắt dịch kính

Mô hình hồi qui logistic đa biến không tìm thấy tác động của phẫu thuật cắt dịch kính lên thị lực sau điều trị. Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt về thị lực nhập viện và thị lực tại thời điểm 6 tháng giữa hai nhóm có cắt dịch kính và không cắt dịch kính - chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn. Tương tự với kết quả của chúng tôi, nghiên cứu của Jeong và Pijl cũng không tìm thấy sự khác biệt về kết quả thị lực sau điều trị giữa hai nhóm cắt dịch kính và nhóm chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn [47], [71]. Nghiên cứu EVS là nghiên cứu tiền cứu ngẫu nhiên có đối chứng duy nhất về cắt dịch kính điều trị VMNN sau phẫu thuật được thực hiện trên 420 trường hợp VMNN sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể được báo cáo từ những năm 1995 [74]. Nghiên cứu chia nhóm ngẫu nhiên và so sánh giữa hai nhóm cắt dịch kính và chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn đã kết luận đối với các trường hợp có thị lực khởi đầu \geq BBT thì không có sự khác biệt dù người bệnh được điều trị bằng phương pháp nào. Cắt dịch kính chỉ có hiệu quả tăng hồi phục thị lực lên 3 lần và giảm 50% nguy cơ mất thị lực trầm trọng trên nhóm bệnh nhân có thị lực \leq ST+. Do đó EVS khuyến cáo chỉ nên cắt dịch kính ngay từ đầu đối với mắt có thị lực \leq ST+, còn đối với những trường hợp có thị lực tốt hơn thì nên chỉ định tiêm kháng sinh nội nhãn. Cho đến hiện nay nghiên cứu EVS vẫn là kim chỉ nam trong thực hành lâm sàng. Nghiên cứu của Mason vào năm 2017 cũng có kết luận tương tự với nghiên cứu EVS: cắt dịch kính giúp cải thiện

thị lực ở nhóm mắt có thị lực khởi đầu thấp $< 20/400$ (tức là khoảng ĐNT4M) còn với nhóm thị lực cao hơn thì không có khác biệt giữa nhóm có và không cắt dịch kính [60].

Tuy nhiên, vì kết quả của mô hình hồi qui đa biến rất gần với mức có ý nghĩa thống kê $p=0,052$ nên chúng tôi cho rằng phẫu thuật cắt dịch kính cũng có khuynh hướng ảnh hưởng tới thị lực sau cùng của người bệnh. Chúng tôi tiến hành khảo sát hiệu quả của phẫu thuật cắt dịch kính ở nhóm mắt có thị lực nhập viện thấp \leq BBT ghi nhận nhóm mắt được chỉ định cắt dịch kính có thị lực cao hơn đáng kể so với nhóm chỉ tiêm nội nhãn tại thời điểm 6 tháng dù thị lực khởi đầu của hai nhóm như nhau. Như vậy chúng tôi có cùng quan điểm với EVS, cắt dịch kính chỉ hữu ích với những mắt có thị lực khởi đầu thấp. Tuy nhiên trên thực tế chúng tôi chỉ định cắt dịch kính cho cả những trường hợp có thị lực BBT hay ĐNT trong cùng đợt điều trị khi đã điều trị tiêm kháng sinh và kháng viêm nội nhãn trước và dịch kính vẫn còn đục mức độ nặng. Nhưng cũng có những trường hợp thị lực thấp ở mức ST+ hay ST- nhưng chúng tôi vẫn không chỉ định cắt dịch kính như khuyến cáo của EVS vì tình trạng mắt nặng: giác mạc đục nặng kèm với nhiều nguy cơ trong mổ như rách và bong võng mạc hay có tình trạng xơ hóa dịch kính nhiều lan rộng toàn bộ khoang dịch kính kèm bong hắc võng mạc trên siêu âm (sau khi cân nhắc giữa khả năng hồi phục thị lực cũng như các nguy cơ trong mổ, các điều kiện và mong muốn của bệnh nhân và gia đình).

Sau nghiên cứu EVS 10 năm tức là vào năm 2005, nghiên cứu CEVE được báo cáo, đây là một nghiên cứu hồi cứu trên 47 mắt VMNN sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể. Nghiên cứu này đưa ra các quan điểm khác với nghiên cứu EVS về chỉ định cắt dịch kính [53]. Nhóm tác giả của nghiên cứu này cho rằng chỉ định cắt dịch kính không nên dựa trên thị lực mà dựa trên triệu chứng lâm sàng mắt ánh hồng võng mạc hay bệnh tiến triển xấu đi sau 24 giờ

theo dõi. Kết quả của nghiên cứu CEVE khả quan hơn so với EVS: 91% bệnh nhân có thị lực sau cùng $\geq 20/40$ so với 53% của EVS, không có trường hợp nào bị bong võng mạc sau phẫu thuật so với 7% trường hợp bị bong võng mạc ở nhóm không được cắt dịch kính của EVS. Nhóm nghiên cứu CEVE tiếp tục cập nhật kết quả nghiên cứu trong một báo cáo vào năm 2020 sau khi hồi cứu kết quả điều trị viêm mủ nội nhãn cấp sau phẫu thuật đục thủy tinh thể trên 62 mắt từ năm 2007 tới 2017: có 79% trường hợp có thị lực $> 20/40$ [27]. Theo quan điểm của CEVE cắt dịch kính sớm được xem như biện pháp đề phòng biến chứng xảy ra khi bệnh kéo dài và làm giảm nguy cơ trong phẫu thuật: phẫu thuật sớm khi giác mạc còn chưa phù nề nhiều dễ quan sát hơn trong mổ và các mô nội nhãn chưa bị hoại tử nên dễ thao tác hơn đồng thời giảm nguy cơ trong mổ. Một số nghiên cứu củng cố cho quan điểm của CEVE với khuynh hướng thiên về cắt dịch kính sớm. Các nghiên cứu này đều báo cáo kết quả thị lực khả quan sau phẫu thuật cắt dịch kính với số trường hợp có thị lực $\geq 20/40$ đều cao hơn so với kết quả của nghiên cứu EVS: nghiên cứu của Tan 2007 có 83,3% trường hợp [89], nghiên cứu của Almanjoumi 2012 có 80% trường hợp [7]. Các nghiên cứu của Altan và Kitsche báo cáo tỉ lệ phải tái can thiệp điều trị của nhóm cắt dịch kính thấp hơn đáng kể so với nhóm chỉ tiêm nội nhãn [8], [51].

Tuy nhiên nghiên cứu CEVE và các nghiên cứu ủng hộ đều có một nhược điểm so với EVS là những nghiên cứu hồi cứu không có đối chứng, kích thước mẫu nhỏ hơn nên không có độ mạnh tương đương với EVS. Do đó cắt dịch kính sớm trong điều trị VMNN vẫn còn là vấn đề đang được bàn cãi và cần có nghiên cứu có phương pháp nghiên cứu phù hợp đủ mạnh mới có thể đưa ra kết luận cuối cùng. Theo quan điểm của chúng tôi trong thực hành lâm sàng không phải lúc nào cũng có thể thực hiện phẫu thuật cắt dịch kính sớm vì trong giai đoạn sớm giác mạc thường phù đục rất nhiều cản trở tầm

quan sát trong mổ nên dễ cắt phạm võng mạc. Ngoài ra, để thực hiện được phẫu thuật cắt dịch kính cần phải chuẩn bị phòng mổ, máy móc dụng cụ và cần có phẫu thuật viên có kinh nghiệm trong trường hợp không thể lường trước được các tình huống khó khăn xảy ra trong mổ ở mắt có tình trạng viêm nặng như VMNN. Theo một khảo sát của Floney và cộng sự về khuynh hướng điều trị VMNN sau phẫu thuật, đại đa số các bác sĩ nhãn khoa thường lựa chọn khởi đầu điều trị bằng tiêm kháng sinh nội nhãn và chỉ định cắt dịch kính nếu sau 48 giờ theo dõi tình trạng lâm sàng tiến triển xấu đi [30].

4.3.6.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới độ đục dịch kính sau điều trị

+ Loại can thiệp nội nhãn trước VMNN sau phẫu thuật

Theo kết quả phân tích của chúng tôi, phẫu thuật lấy thủy tinh thể là yếu tố tiên lượng tốt cho mức độ hồi phục tình trạng đục dịch kính sau điều trị. Điều này có thể được lý giải là do phổ tác nhân gây bệnh trong những trường hợp VMNN sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể thường là những tác nhân có độc tính thấp hơn (đa số là các *Staphylococcus coagulase* âm tính) so với các loại phẫu thuật thủ thuật khác trong nghiên cứu của chúng tôi nhiễm khuẩn với các tác nhân có độc tính cao hơn như *Streptococcus pneumoniae* và các tác nhân Gram - âm. Những tác nhân có độc lực cao thường gây ra phản ứng viêm mạnh làm đục dịch kính. Trong một số trường hợp phản ứng viêm này rất khó kiểm soát và có thể dẫn tới hậu quả đục dịch kính kéo dài sau điều trị.

+ Kết quả PCR thời gian thực

Tương ứng với kết quả khảo sát mối liên quan giữa kết quả PCR thời gian thực và chức năng thị lực sau điều trị, chúng tôi ghi nhận kết quả PCR thời gian thực cũng là yếu tố tiên lượng quan trọng thành công về mặt giải phẫu. Tại thời điểm 6 tháng, nhóm PCR thời gian thực dương tính cũng có tới 13 trường hợp vẫn còn đục dịch kính mức độ nặng. Như vậy kết quả PCR

thời gian thực dương tính, đặc biệt trong các trường hợp số bản sao vi khuẩn trong mẫu thử tăng cao cho thấy vi khuẩn có độc lực mạnh và đang trong quá trình nhân bản mạnh gây nên phản ứng viêm trong khoang dịch kính. Kể cả sau khi quá trình viêm đã được kiểm soát thì tình trạng đục dịch kính vẫn không cải thiện.

+ Phẫu thuật cắt dịch kính

Nhóm mắt được phẫu thuật cắt dịch kính có sự cải thiện độ đục dịch kính đáng kể hơn so với nhóm chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn. Phẫu thuật cắt dịch kính có những tác dụng mà chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn thì không thể đạt được hiệu quả tương đương chẳng hạn như: lấy thêm lượng dịch kính để làm xét nghiệm tìm tác nhân gây bệnh, giúp lấy mẫu trong trường hợp dịch kính quá đặc không thể lấy được bằng cách rút dịch kính, giúp đưa thuốc tới võng mạc tốt hơn làm tăng hiệu quả điều trị. Theo nhóm tác giả của nghiên cứu CEVE, phẫu thuật cắt dịch kính giúp làm trong lại môi trường dịch kính giúp dễ dàng theo dõi tiến triển của bệnh đồng thời điều trị nhanh chóng tránh các biến chứng của tình trạng viêm hoại tử kéo dài [27].

Nghiên cứu EVS khuyến cáo về mức độ cắt dịch kính: chỉ nên cắt dịch kính trung tâm, không cần làm bong dịch kính sau và cắt vỏ dịch kính vì nguy cơ gây rách võng mạc [74]. Tuy nhiên, nghiên cứu CEVE lại cho rằng nên cắt dịch kính sạch tới mức có thể, nghĩa là có thể làm bong dịch kính sau và cắt vỏ dịch kính nhưng không cần cắt dịch kính ra tới chu biên với mục tiêu lấy đi nhiều nhất có thể các sản phẩm của phản ứng viêm lắng đọng, nhất là khi bệnh nhân nằm các sản phẩm này có khuynh hướng tích tụ tại hoàng điểm gây giảm thị lực. Chúng tôi trong khi thực hiện phẫu thuật quan sát trong lúc mổ thường thấy các ổ lắng đọng mù trong khoang dịch kính hay nằm trên lớp vỏ dịch kính sát ngay bề mặt võng mạc hoàng điểm. Trong những trường hợp cần phải hút những ổ đọng mù này, chúng tôi sẽ dùng kim

hút có đầu silicone mềm để tránh làm tổn thương thêm võng mạc mà vẫn lấy đi được các sản phẩm của phản ứng viêm lắng đọng. Hiện nay, việc cắt dịch kính được thực hiện ngày càng hiệu quả và an toàn nhờ những cải tiến về máy móc dụng cụ như: hệ thống góc nhìn rộng và đèn nội nhãn có độ sáng cao giúp quan sát tốt trong mổ, đầu cắt dịch kính có tốc độ cao và ổn định 10.000 lát cắt/phút so với 600 lát cắt/ phút ở thời kỳ của nghiên cứu EVS nên làm giảm lực co kéo lên võng mạc tránh hút và cắt phạm võng mạc. Nhờ đó hiện nay cắt dịch kính trong điều trị VMNN vẫn là phẫu thuật phức tạp và khó khăn nhưng vẫn có thể được tiến hành an toàn nhằm phục hồi thị lực hữu ích cho người bệnh.

Do hạn chế trong thiết kế nghiên cứu, chúng tôi chưa đánh giá được cụ thể PCR thời gian thực có giúp cải thiện hiệu quả điều trị hay không. Tuy nhiên thông qua các phân tích ở trên, kết quả điều trị tốt hơn ở nhóm PCR thời gian thực âm tính và PCR thời gian thực cũng là yếu tố tiên lượng về mặt cải thiện chức năng (thị lực) và về mặt giải phẫu (độ đục dịch kính), chúng tôi cho rằng PCR thời gian thực cũng là một yếu tố đóng vai trò quan trọng trong việc chỉ định điều trị. Hơn nữa với khả năng định lượng được tác nhân gây bệnh, PCR thời gian thực cũng cho biết tình trạng nhiễm trùng nội nhãn ở mức độ hoạt tính hay không đồng thời giúp phân biệt có tình trạng nhiễm trùng thật sự hay ngoại nhiễm. Đặc biệt trong thời điểm hiện nay khi mà phẫu thuật cắt dịch kính ngày càng trở nên an toàn và phổ biến, thiết nghĩ các bác sĩ nhãn khoa có thể sử dụng kết quả PCR thời gian thực như là một chỉ báo để chỉ định tiến hành phẫu thuật cắt dịch kính sớm hơn. Chúng tôi cho rằng cần thiết có thêm những nghiên cứu đánh giá tốt hơn sâu hơn khả năng phối hợp giữa PCR thời gian thực và phẫu thuật cắt dịch kính nhằm cải thiện hiệu quả điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đánh giá 58 trường hợp viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật đến khám và điều trị tại Bệnh viện Mắt TP. Hồ Chí Minh từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2020 chúng tôi rút ra được các kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng của viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

Tiền sử can thiệp nội nhãn trước VMNN là phẫu thuật lấy thủy tinh thể chiếm 77,6%.

VMNN cấp sau phẫu thuật chiếm tỉ lệ 91,4%. Có 80% trường hợp có thị lực thấp lúc nhập viện (< ĐNT1M).

Tình trạng lúc nhập viện nặng: phù giác mạc nặng chiếm 72,4%; đục dịch kính mức độ nặng 4-5 chiếm 91,4%; 81% trường hợp có mủ tiền phòng; 90% trường hợp có đục dịch kính mức độ trung bình - nặng trên siêu âm.

Các tổn thương võng mạc khám thấy trong mổ: hoại tử võng mạc, viêm tắc mạch, viêm võng mạc

2. Phổ tác nhân gây VMNN sau phẫu thuật phát hiện bằng PCR thời gian thực

PCR thời gian thực phát hiện tác nhân gây bệnh tốt hơn nuôi cấy với tỉ lệ dương tính 69% so với nuôi cấy dương tính trong 31%. Kết quả PCR thời gian thực tương đồng với kết quả nuôi cấy. Độ nhạy của PCR thời gian thực là 97,6%. Tỉ lệ ngoại nhiễm của PCR thời gian thực là 3,5%

Tác nhân chiếm ưu thế gây VMNN sau phẫu thuật là vi khuẩn Gram - dương (52,5% các trường hợp), tác nhân Gram - âm đứng hàng thứ hai (32,5% các trường hợp), có 7,5% nhiễm đa khuẩn và 7,5% nhiễm nấm. Vi khuẩn thuộc nhóm *Staphylococcus coagulase* âm là tác nhân hàng đầu gây VMNN sau phẫu thuật (40%). Trong các tác nhân Gram âm, tác nhân thường gặp gây VMNN là *Pseudomonas aeruginosa* (12,5%). Tỉ lệ các tụ cầu khuẩn kháng methicillin (MRSE, MRSCN, MRSA) chiếm tỉ lệ khá cao 35%

Giá trị ngưỡng Ct của PCR thời gian thực trong nghiên cứu của chúng tôi dao động từ 17 tới 35,8 tương ứng với số bản sao DNA $3,6 \times 10^3$ - $1,7 \times 10^9$.

Vi khuẩn vẫn nhạy với vancomycin và ceftazidime tuy nhiên tỉ lệ kháng thuốc nhóm quinolones lên tới 50%.

3. Kết quả điều trị viêm mủ nội nhãn sau phẫu thuật

Tất cả các bệnh nhân nhập viện được điều trị khởi đầu bằng tiêm kháng sinh nội nhãn. Có 41,4% trường hợp được chỉ định cắt dịch kính sau trung bình 6,8 ngày kể từ lúc nhập viện.

Có 62% trường hợp có kết quả điều trị tốt, 32,8% trường hợp thất bại trong điều trị. Triệu chứng lâm sàng cải thiện đáng kể: phù giác mạc trung bình nặng giảm còn 17,2%; hết mủ tiền phòng; chỉ còn 22,4% có đục dịch kính nặng. Nguyên nhân gây giảm thị lực nặng sau điều trị thường gặp xơ hóa dịch kính võng mạc và bong võng mạc.

Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị: Các yếu tố có ảnh hưởng tới kết quả thị lực sau điều trị bao gồm: thị lực lúc nhập viện \leq BBT (OR: 7,746, KTC95%: 1,181 - 50,797), kết quả PCR thời gian thực (OR: 0,076, KTC95%: 0,008 - 0,706). Các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng đục dịch kính sau điều trị bao gồm: loại can thiệp nội nhãn trước VMNN (OR: 8,640, KTC95%: 1,128 - 66,150), kết quả PCR thời gian thực (OR: 18,610, KTC95%: 1,024 - 338,380) và điều trị bằng phẫu thuật cắt dịch kính (OR: 0,095, KTC95%: 0,012 - 0,732). Phẫu thuật cắt dịch kính giúp cải thiện thị lực tốt hơn ở những mắt có thị lực khởi đầu thấp \leq BBT.

KIẾN NGHỊ

1. Thông qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy PCR thời gian thực nhạy hơn nuôi cấy trong phát hiện tác nhân gây bệnh tuy nhiên giá thành còn cao và cần trang thiết bị máy móc, nên được chỉ định trong những trường hợp như sau để hỗ trợ nuôi cấy trong việc chẩn đoán sớm tác nhân gây bệnh và điều trị nhanh chóng vì VMNN sau phẫu thuật là bệnh tiến triển nặng gây mất thị lực

- Cần chẩn đoán phân biệt sớm giữa một VMNN sau phẫu thuật với các trường hợp khác có biểu hiện tương tự

- Nghi ngờ tác nhân nhiễm khuẩn là nấm

- Trong những trường hợp khởi phát với bệnh cảnh nặng, thị lực giảm dưới mức BBT để có hướng điều trị kịp thời cho người bệnh hay trong trường hợp đã điều trị tiêu kháng sinh nội nhãn mà tiến triển lâm sàng trở nặng hơn.

2. Về mặt điều trị, cần có thêm nghiên cứu có chia nhóm đối chứng để khảo sát kỹ hơn hiệu quả của phẫu thuật cắt dịch kính sớm từ lúc nhập viện để điều trị viêm mủ nội nhãn và đánh giá tốt hơn vai trò của PCR thời gian thực trong chỉ định điều trị cắt dịch kính sớm.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. Đoàn Thị Hồng Hạnh, Võ Quang Minh, Nguyễn Công Kiệt (2020), “Chẩn đoán tác nhân gây viêm mắt nội nhãn sau phẫu thuật có ứng dụng PCR thời gian thực”, *Tạp chí Y học TP HCM Phụ bản tập 24 số 2*: 228-232
2. Đoàn Thị Hồng Hạnh, Võ Quang Minh, Nguyễn Công Kiệt (2020), “Đánh giá kết quả điều trị viêm mắt nội nhãn sau phẫu thuật”, *Tạp chí Y học TP HCM Phụ bản tập 24 số 2*: 246-251

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG VIỆT

- 1 Đỗ Như Hôn, Đỗ Tấn. (2011). "Kết quả bước đầu của phẫu thuật cắt dịch kính kết hợp bơm dầu silicone nội nhãn điều trị viêm mủ nội nhãn nội sinh do vi khuẩn ", *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*, 73(2), 68-75.
- 2 Phạm Hồng Nhung, Đỗ Tấn, Đỗ Như Hôn. (2010). "Ứng dụng PCR và giải trình tự trong chẩn đoán định danh viêm mủ nội nhãn nội sinh do vi khuẩn", *Tạp Chí Nhãn Khoa Việt Nam*, 2010(8), 45-55.
- 3 Nguyễn Vũ Uyên, Lê Xuân Trường. (2014). "Khảo sát giá trị của xét nghiệm định danh vi khuẩn ở bệnh nhân nhiễm khuẩn mắt dựa trên đoạn gen 16S rDNA", *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 18(1), 77-80.
- 4 Phạm Hùng Vân. (2009). *PCR và real-time PCR - Các vấn đề cơ bản và các áp dụng thường gặp*: Nhà xuất bản Y học.tr 34-69
- 5 Phạm Hùng Vân. (2013). *Kháng sinh - Đề kháng kháng sinh - Kháng sinh đồ. Các vấn đề cơ bản thường gặp*: Nhà xuất bản y học.tr 35-60

TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG ANH

- 6 Al-Mezaine H. S., Al-Assiri A., Al-Rajhi A. A. (2009). "Incidence, clinical features, causative organisms, and visual outcomes of delayed-onset pseudophakic endophthalmitis", *Eur J Ophthalmol*, 19(5), 804-811. doi: 10.1177/112067210901900519
- 7 Almanjourni A. M., Combey A., Romanet J. P., Chiquet C. (2012). "23-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy in treatment of post-operative endophthalmitis", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250(9), 1367-1371. doi: 10.1007/s00417-012-1926-7
- 8 Altan T., Acar N., Kapran Z., Unver Y. B., Yurttaser S., Kucuksumer Y., *et al.* (2009). "Acute-onset endophthalmitis after cataract surgery: success of initial therapy, visual outcomes, and related factors", *Retina*, 29(5), 606-612. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181953a31
- 9 Alwitry A., King A. J. (2012). "Surveillance of late-onset bleb leak, blebitis and bleb-related endophthalmitis--a UK incidence study", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250(8), 1231-1236. doi: 10.1007/s00417-011-1920-5
- 10 Ambiya V., Das T., Sharma S., Chhablani J., Dave V., Jalali S., *et al.* (2016). "Comparison of clinico-microbiological profile and treatment outcome of in-house and referred post cataract surgery endophthalmitis in a tertiary care center in South India", *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 6(1), 45. doi: 10.1186/s12348-016-0113-0
- 11 Anand A. R., Therese K. L., Madhavan H. N. (2000). "Spectrum of aetiological agents of postoperative endophthalmitis and antibiotic

- susceptibility of bacterial isolates", *Indian J Ophthalmol*, 48(2), 123-128.
- 12 Barza M., Pavan P. R., Doft B. H., Wisniewski S. R., Wilson L. A., Han D. P., *et al.* (1997). "Evaluation of microbiological diagnostic techniques in postoperative endophthalmitis in the Endophthalmitis Vitrectomy Study", *Arch Ophthalmol*, 115(9), 1142-1150. doi: 10.1001/archophth.1997.01100160312008
 - 13 Beam C. A. (1992). "Strategies for improving power in diagnostic radiology research", *AJR Am J Roentgenol*, 159(3), 631-637. doi: 10.2214/ajr.159.3.1503041
 - 14 Bispo P. J., de Melo G. B., Hofling-Lima A. L., Pignatari A. C. (2011). "Detection and gram discrimination of bacterial pathogens from aqueous and vitreous humor using real-time PCR assays", *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 52(2), 873-881. doi: 10.1167/iovs.10-5712
 - 15 Bispo P. J., Hofling-Lima A. L., Pignatari A. C. (2009). "Molecular biology applied to the laboratory diagnosis of bacterial endophthalmitis", *Arq Bras Oftalmol*, 72(5), 734-740. doi: 10.1590/s0004-27492009000500028
 - 16 Brillat-Zaratzian E., Bron A., Aptel F., Romanet J. P., Cornut P. L., Vandenesch F., *et al.* (2014). "FRIENDS Group: clinical and microbiological characteristics of post-filtering surgery endophthalmitis", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 252(1), 101-107. doi: 10.1007/s00417-013-2503-4
 - 17 Buchta V., Feuermannova A., Vasa M., Baskova L., Kutova R., Kubatova A., *et al.* (2014). "Outbreak of fungal endophthalmitis due to *Fusarium oxysporum* following cataract surgery", *Mycopathologia*, 177(1-2), 115-121. doi: 10.1007/s11046-013-9721-5
 - 18 Chaudhary K. M., Romero J. M., Ezon I., Fastenberg D. M., Deramo V. A. (2013). "Pars plana vitrectomy in the management of patients diagnosed with endophthalmitis following intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injection", *Retina*, 33(7), 1407-1416. doi: 10.1097/IAE.0b013e3182807659
 - 19 Chen X., Adelman R. A. (2012). "Microbial spectrum and resistance patterns in endophthalmitis: a 21-year (1988-2008) review in northeast United States", *J Ocul Pharmacol Ther*, 28(4), 329-334. doi: 10.1089/jop.2011.0204
 - 20 Chiquet C., Cornut P. L., Benito Y., Thuret G., Maurin M., Lafontaine P. O., *et al.* (2008). "Eubacterial PCR for bacterial detection and identification in 100 acute postcataract surgery endophthalmitis", *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(5), 1971-1978. doi: 10.1167/iovs.07-1377

- 21 Christophe Chiquet , Sandrine Boisset , Pierre-Loïc Cornut , Maurin Max. (2016). The molecular diagnosis of endophthalmitis. In Durand ML, Miller JW & Y. LH (Eds.), *Endophthalmitis* (pp. 77-97): Springer International Publishing.
- 22 Cornut P. L., Boisset S., Romanet J. P., Maurin M., Carricajo A., Benito Y., *et al.* (2014). "Principles and applications of molecular biology techniques for the microbiological diagnosis of acute post-operative endophthalmitis", *Surv Ophthalmol*, 59(3), 286-303. doi: 10.1016/j.survophthal.2013.08.002
- 23 Darlene Miller. (2016). Microbiologic Diagnosis in Endophthalmitis. In Durand ML, Miller JW & Y. LH (Eds.), *Endophthalmitis* (pp. 49-75): Springer International Publishing.
- 24 Dave V. P., Pathengay A., Schwartz S. G., Flynn H. W., Jr. (2014). "Endophthalmitis following pars plana vitrectomy: a literature review of incidence, causative organisms, and treatment outcomes", *Clin Ophthalmol*, 8, 2183-2188. doi: 10.2147/OPHTH.S71293
- 25 David Seal, Pleyer Uwe. (2007). *Ocular Infection* (2nd ed.): Informa Healthcare. pp 239-270
- 26 David Seal, Uwe Pleyer. (2007). Endophthalmitis including prevention and trauma. In Davie Seal & U. Pleyer. (Eds.), *Ocular Infection* (2nd ed., pp. 239-270): Informa Healthcare.
- 27 Dib B., Morris R. E., Oltmanns M. H., Sapp M. R., Glover J. P., Kuhn F. (2020). "Complete and Early Vitrectomy for Endophthalmitis After Cataract Surgery: An Alternative Treatment Paradigm", *Clin Ophthalmol*, 14, 1945-1954. doi: 10.2147/OPHTH.S253228
- 28 Ferenc Kuhn, Gini Giampaolo. (2007). Complete and Early Vitrectomy for Endophthalmitis (CEVE) as Today's Alternative to the Endophthalmitis Vitrectomy Study. In Bernd Kirchhof & D. Wong (Eds.), *Vitreo-retinal Surgery* (pp. 54-67): Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 29 Fileta J. B., Scott I. U., Flynn H. W., Jr. (2014). "Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents", *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 45(2), 143-149. doi: 10.3928/23258160-20140306-08
- 30 Fliney G. D., Pecen P. E., Cathcart J. N., Palestine A. G. (2018). "Trends in treatment strategies for suspected bacterial endophthalmitis", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 256(4), 833-838. doi: 10.1007/s00417-018-3910-3
- 31 Friling E., Lundstrom M., Stenevi U., Montan P. (2013). "Six-year incidence of endophthalmitis after cataract surgery: Swedish national

- study", *J Cataract Refract Surg*, 39(1), 15-21. doi: 10.1016/j.jcrs.2012.10.037
- 32 Garg S. J., Dollin M., Storey P., Pitcher J. D., 3rd, Fang-Yen N. H., Vander J., *et al.* (2016). "Microbial Spectrum and Outcomes of Endophthalmitis after Intravitreal Injection Versus Pars Plana Vitrectomy", *Retina*, 36(2), 351-359. doi: 10.1097/IAE.0000000000000694
- 33 Gentile R. C., Shukla S., Shah M., Ritterband D. C., Engelbert M., Davis A., *et al.* (2014). "Microbiological spectrum and antibiotic sensitivity in endophthalmitis: a 25-year review", *Ophthalmology*, 121(8), 1634-1642. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.001
- 34 Govetto A., Virgili G., Menchini F., Lanzetta P., Menchini U. (2013). "A systematic review of endophthalmitis after microincisional versus 20-gauge vitrectomy", *Ophthalmology*, 120(11), 2286-2291. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.04.010
- 35 Gower E. W., Keay L. J., Stare D. E., Arora P., Cassard S. D., Behrens A., *et al.* (2015). "Characteristics of Endophthalmitis after Cataract Surgery in the United States Medicare Population", *Ophthalmology*, 122(8), 1625-1632. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.04.036
- 36 Green M. R., Sambrook J. (2018). "Analysis and Normalization of Real-Time Polymerase Chain Reaction (PCR) Experimental Data", *Cold Spring Harb Protoc*, 2018(10). doi: 10.1101/pdb.top095000
- 37 Grzybowski A., Turczynowska M., Schwartz S. G., Relhan N., Flynn H. W., Jr. (2020). "The Role of Systemic Antimicrobials in the Treatment of Endophthalmitis: A Review and an International Perspective", *Ophthalmol Ther*, 9(3), 485-498. doi: 10.1007/s40123-020-00270-w
- 38 Hariprasad S. M., Mieler W. F., Holz E. R. (2003). "Vitreous and aqueous penetration of orally administered gatifloxacin in humans", *Arch Ophthalmol*, 121(3), 345-350. doi: 10.1001/archophth.121.3.345
- 39 Hariprasad S. M., Shah G. K., Mieler W. F., Feiner L., Blinder K. J., Holeykamp N. M., *et al.* (2006). "Vitreous and aqueous penetration of orally administered moxifloxacin in humans", *Arch Ophthalmol*, 124(2), 178-182. doi: 10.1001/archophth.124.2.178
- 40 Ho I. V., Fernandez-Sanz G., Levasseur S., Ting E., Liew G., Playfair J., *et al.* (2019). "Early Pars Plana Vitrectomy for Treatment of Acute Infective Endophthalmitis", *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 8(1), 3-7. doi: 10.22608/APO.2018414
- 41 Holladay J. T. (2004). "Visual acuity measurements", *J Cataract Refract Surg*, 30(2), 287-290. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.01.014

- 42 Holland E. J., McDonald M. B., Parekh J. G., Sheppard J. D. (2014). "Antibiotic resistance in acute postoperative endophthalmitis", *Ophthalmology*, 121(11 Suppl), S1-9; quiz S10-12. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.06.049
- 43 Hong B. K., Lee C. S., Van Gelder R. N., Garg S. J. (2015). "Emerging techniques for pathogen discovery in endophthalmitis", *Curr Opin Ophthalmol*, 26(3), 221-225. doi: 10.1097/ICU.0000000000000145
- 44 Huz J. I., Mukkamala K., Pagan I. R., Ritterband D., Shah M., Gentile R. C., et al. (2017). "Clinical outcomes and antibiotic susceptibilities of Staphylococcus aureus endophthalmitis", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 255(4), 651-656. doi: 10.1007/s00417-016-3504-x
- 45 Jayasudha R., Narendran V., Manikandan P., Prabakaran S. R. (2014). "Identification of polybacterial communities in patients with postoperative, posttraumatic, and endogenous endophthalmitis through 16S rRNA gene libraries", *J Clin Microbiol*, 52(5), 1459-1466. doi: 10.1128/JCM.02093-13
- 46 Jeong S. H., Cho H. J., Kim H. S., Han J. I., Lee D. W., Kim C. G., et al. (2017). "Acute endophthalmitis after cataract surgery: 164 consecutive cases treated at a referral center in South Korea", *Eye (Lond)*, 31(10), 1456-1462. doi: 10.1038/eye.2017.85
- 47 Joseph C. R., Lalitha P., Sivaraman K. R., Ramasamy K., Behera U. C. (2012). "Real-time polymerase chain reaction in the diagnosis of acute postoperative endophthalmitis", *Am J Ophthalmol*, 153(6), 1031-1037 e1032. doi: 10.1016/j.ajo.2011.12.007
- 48 Kaynak S., Oner F. H., Kocak N., Cingil G. (2003). "Surgical management of postoperative endophthalmitis: comparison of 2 techniques", *J Cataract Refract Surg*, 29(5), 966-969. doi: 10.1016/s0886-3350(02)01892-8
- 49 Kelkar A. S., Kelkar J. A., Barve P. M., Mulay A., Sharma S., Amoaku W. (2016). "Post-clear corneal phacoemulsification endophthalmitis: profile and management outcomes at a tertiary eye care center in western India", *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 6(1), 48. doi: 10.1186/s12348-016-0115-y
- 50 Kitsche M., Herber R., Pillunat L. E., Terai N. (2020). "Clinical and visual outcome of endophthalmitis patients: a single-center experience", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 258(1), 183-189. doi: 10.1007/s00417-019-04480-2
- 51 Kosacki J., Boisset S., Maurin M., Cornut P. L., Thuret G., Hubanova R., et al. (2020). "Specific PCR and Quantitative Real-Time PCR in Ocular Samples from Acute and Delayed-Onset Postoperative

- Endophthalmitis", *Am J Ophthalmol*, 212, 34-42. doi: 10.1016/j.ajo.2019.11.026
- 52 Kuhn F., Gini G. (2005). "Ten years after... are findings of the Endophthalmitis Vitrectomy Study still relevant today?", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243(12), 1197-1199. doi: 10.1007/s00417-005-0082-8
- 53 Kuriyan A. E., Weiss K. D., Flynn H. W., Jr., Smiddy W. E., Berrocal A. M., Albini T. A., *et al.* (2014). "Endophthalmitis caused by streptococcal species: clinical settings, microbiology, management, and outcomes", *Am J Ophthalmol*, 157(4), 774-780 e771. doi: 10.1016/j.ajo.2013.12.026
- 54 Kurniawan E. D., Rocke J. R., Sandhu S. S., Allen P. J. (2018). "Predictors of visual outcome and the role of early vitrectomy in streptococcal endophthalmitis", *Clin Exp Ophthalmol*, 46(4), 424-431. doi: 10.1111/ceo.13077
- 55 Lalitha P., Sengupta S., Ravindran R. D., Sharma S., Joseph J., Ambiya V., *et al.* (2017). "A literature review and update on the incidence and microbiology spectrum of postcataract surgery endophthalmitis over past two decades in India", *Indian J Ophthalmol*, 65(8), 673-677. doi: 10.4103/ijo.IJO_509_17
- 56 Lalwani G. A., Flynn H. W., Jr., Scott I. U., Quinn C. M., Berrocal A. M., Davis J. L., *et al.* (2008). "Acute-onset endophthalmitis after clear corneal cataract surgery (1996-2005). Clinical features, causative organisms, and visual acuity outcomes", *Ophthalmology*, 115(3), 473-476. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.06.006
- 57 Leng T., Miller D., Flynn H. W., Jr., Jacobs D. J., Gedde S. J. (2011). "Delayed-onset bleb-associated endophthalmitis (1996-2008): causative organisms and visual acuity outcomes", *Retina*, 31(2), 344-352. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181e09810
- 58 Lohmann C. P., Linde H. J., Reischl U. (2000). "Improved detection of microorganisms by polymerase chain reaction in delayed endophthalmitis after cataract surgery", *Ophthalmology*, 107(6), 1047-1051; discussion 1051-1042. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00083-x
- 59 Mason L. B., Mason J.O. III, Friedman D.A., Mason J.O. IV. (2017). "Postoperative bacterial endophthalmitis: tap/inject versus sutureless vitrectomy", *Med Res Archives.*, 5(2).
- 60 McCannel C. A. (2011). "Meta-analysis of endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents: causative organisms and possible prevention strategies", *Retina*, 31(4), 654-661. doi: 10.1097/IAE.0b013e31820a67e4

- 61 Melo G. B., Bispo P. J., Campos Pignatari A. C., Hofling-Lima A. L. (2011). "Real-time polymerase chain reaction test to discriminate between contamination and intraocular infection after cataract surgery", *J Cataract Refract Surg*, 37(7), 1244-1250. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.01.025
- 62 Meredith Travis A. (2006). Intravitreal Antimicrobials. In Glenn J. Jaff, Paul Aston & P. A. Pearson. (Eds.), *Intraocular Drug Delivery* (pp. 85-96): Taylor and Francis.
- 63 Miller J. J., Scott I. U., Flynn H. W., Jr., Smiddy W. E., Newton J., Miller D. (2005). "Acute-onset endophthalmitis after cataract surgery (2000-2004): incidence, clinical settings, and visual acuity outcomes after treatment", *Am J Ophthalmol*, 139(6), 983-987. doi: 10.1016/j.ajo.2005.01.025
- 64 Mishra D., Satpathy G., Chawla R., Venkatesh P., Ahmed N. H., Panda S. K. (2019). "Utility of broad-range 16S rRNA PCR assay versus conventional methods for laboratory diagnosis of bacterial endophthalmitis in a tertiary care hospital", *Br J Ophthalmol*, 103(1), 152-156. doi: 10.1136/bjophthalmol-2018-312877
- 65 Narang S., Gupta A., Gupta V., Dogra M. R., Ram J., Pandav S. S., *et al.* (2001). "Fungal endophthalmitis following cataract surgery: clinical presentation, microbiological spectrum, and outcome", *Am J Ophthalmol*, 132(5), 609-617. doi: 10.1016/s0002-9394(01)01180-1
- 66 Obuchowski N. A. (1998). "Sample size calculations in studies of test accuracy", *Stat Methods Med Res*, 7(4), 371-392. doi: 10.1177/096228029800700405
- 67 Okhravi N., Adamson P., Matheson M. M., Towler H. M., Lightman S. (2000). "PCR-RFLP-mediated detection and speciation of bacterial species causing endophthalmitis", *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41(6), 1438-1447.
- 68 Pan U., Jain A., Gubert J., Kumari B., Sindal M. D. (2020). "Antibiotic sensitivity trends of pseudomonas endophthalmitis in a tertiary eye care center in South India: A 12-year retrospective study", *Indian J Ophthalmol*, 68(4), 627-631. doi: 10.4103/ijo.IJO_1145_19
- 69 Pathengay A., Mathai A., Shah G. Y., Ambatipudi S. (2010). "Intravitreal piperacillin/tazobactam in the management of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* endophthalmitis", *J Cataract Refract Surg*, 36(12), 2210-2211. doi: 10.1016/j.jcrs.2010.09.013
- 70 Pijl B. J., Theelen T., Tilanus M. A., Rentenaar R., Crama N. (2010). "Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands", *Am J Ophthalmol*, 149(3), 482-487 e481-482. doi: 10.1016/j.ajo.2009.09.021

- 71 Razeghinejad M. R., Havens S. J., Katz L. J. (2017). "Trabeculectomy bleb-associated infections", *Surv Ophthalmol*, 62(5), 591-610. doi: 10.1016/j.survophthal.2017.01.009
- 72 Relhan N., Albini T. A., Pathengay A., Kuriyan A. E., Miller D., Flynn H. W. (2016). "Endophthalmitis caused by Gram-positive organisms with reduced vancomycin susceptibility: literature review and options for treatment", *Br J Ophthalmol*, 100(4), 446-452. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-307722
- 73 "Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. Endophthalmitis Vitrectomy Study Group". (1995). *Arch Ophthalmol*, 113(12), 1479-1496.
- 74 Rizzo Stanislao, Patelli Fabio, Chow David R. (2009). *Essentials in Ophthalmology: Vitreo-retinal Surgery Progress III*: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.123-142
- 75 Sadaka A., Durand M. L., Sisk R., Gilmore M. S. (2017). "Staphylococcus aureus and its Bearing on Ophthalmic Disease", *Ocul Immunol Inflamm*, 25(1), 111-121. doi: 10.3109/09273948.2015.1075559
- 76 Scott I. U., Flynn H. W., Jr., Dev S., Shaikh S., Mitra R. A., Arevalo J. F., *et al.* (2008). "Endophthalmitis after 25-gauge and 20-gauge pars plana vitrectomy: incidence and outcomes", *Retina*, 28(1), 138-142. doi: 10.1097/IAE.0b013e31815e9313
- 77 Seal D., Reischl U., Behr A., Ferrer C., Alio J., Koerner R. J., *et al.* (2008). "Laboratory diagnosis of endophthalmitis: comparison of microbiology and molecular methods in the European Society of Cataract & Refractive Surgeons multicenter study and susceptibility testing", *J Cataract Refract Surg*, 34(9), 1439-1450. doi: 10.1016/j.jcrs.2008.05.043
- 78 Shao E. H., Yates W. B., Ho I. V., Chang A. A., Simunovic M. P. (2021). "Endophthalmitis: Changes in Presentation, Management and the Role of Early Vitrectomy", *Ophthalmol Ther*, 10(4), 877-890. doi: 10.1007/s40123-021-00406-6
- 79 Shirodkar A. R., Pathengay A., Flynn H. W., Jr., Albini T. A., Berrocal A. M., Davis J. L., *et al.* (2012). "Delayed- versus acute-onset endophthalmitis after cataract surgery", *Am J Ophthalmol*, 153(3), 391-398 e392. doi: 10.1016/j.ajo.2011.08.029
- 80 Shivaramaiah H. S., Relhan N., Pathengay A., Mohan N., Flynn H. W., Jr. (2018). "Endophthalmitis caused by gram-positive bacteria resistant to vancomycin: Clinical settings, causative organisms, antimicrobial

- susceptibilities, and treatment outcomes", *Am J Ophthalmol Case Rep*, 10, 211-214. doi: 10.1016/j.ajoc.2018.02.030
- 81 Shortt A. J., Bunce C., Levis H. J., Blows P., Dore C. J., Vernon A., *et al.* (2014). "Three-year outcomes of cultured limbal epithelial allografts in aniridia and Stevens-Johnson syndrome evaluated using the Clinical Outcome Assessment in Surgical Trials assessment tool", *Stem Cells Transl Med*, 3(2), 265-275. doi: 10.5966/sctm.2013-0025
- 82 Siqueira R. C., Gil A. D., Canamary F., Minari M., Jorge R. (2009). "Pars plana vitrectomy and silicone oil tamponade for acute endophthalmitis treatment", *Arq Bras Oftalmol*, 72(1), 28-32. doi: 10.1590/s0004-27492009000100006
- 83 Sridhar J., Yonekawa Y., Kuriyan A. E., Joseph A., Thomas B. J., Liang M. C., *et al.* (2017). "Microbiologic Spectrum and Visual Outcomes of Acute-Onset Endophthalmitis Undergoing Therapeutic Pars Plana Vitrectomy", *Retina*, 37(7), 1246-1251. doi: 10.1097/IAE.0000000000001358
- 84 Stringham J. D., Relhan N., Miller D., Flynn H. W., Jr. (2017). "Trends in Fluoroquinolone Nonsusceptibility Among Coagulase-Negative Staphylococcus Isolates Causing Endophthalmitis, 1995-2016", *JAMA Ophthalmol*, 135(7), 814-815. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.1826
- 85 Sugita S., Kamoi K., Ogawa M., Watanabe K., Shimizu N., Mochizuki M. (2012). "Detection of Candida and Aspergillus species DNA using broad-range real-time PCR for fungal endophthalmitis", *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 250(3), 391-398. doi: 10.1007/s00417-011-1819-1
- 86 Sugita S., Ogawa M., Shimizu N., Morio T., Ohguro N., Nakai K., *et al.* (2013). "Use of a comprehensive polymerase chain reaction system for diagnosis of ocular infectious diseases", *Ophthalmology*, 120(9), 1761-1768. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.02.020
- 87 Sugita S., Shimizu N., Watanabe K., Katayama M., Horie S., Ogawa M., *et al.* (2011). "Diagnosis of bacterial endophthalmitis by broad-range quantitative PCR", *Br J Ophthalmol*, 95(3), 345-349. doi: 10.1136/bjo.2009.171504
- 88 Tan C. S., Wong H. K., Yang F. P., Lee J. J. (2008). "Outcome of 23-gauge sutureless transconjunctival vitrectomy for endophthalmitis", *Eye (Lond)*, 22(1), 150-151. doi: 10.1038/sj.eye.6702987
- 89 Thomas B. J., Mehta N., Yonekawa Y., Sridhar J., Kuriyan A. E., Relhan N., *et al.* (2017). "PARS PLANA VITRECTOMY FOR LATE VITREORETINAL SEQUELAE OF INFECTIOUS ENDOPHTHALMITIS: Surgical Management and Outcomes", *Retina*, 37(4), 651-656. doi: 10.1097/IAE.0000000000001208

- 90 Todorich B., Faia L. J., Thanos A., Amin M., Folberg R., Wolfe J. D., *et al.* (2018). "Vancomycin-Associated Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis: A Clinical-Pathophysiological Analysis", *Am J Ophthalmol*, 188, 131-140. doi: 10.1016/j.ajo.2018.01.030
- 91 Tran Quang K., Tran Do H., Pham Hung V., Nguyen Vu T., Tran Xuan B., Larsson M., *et al.* (2022). "Study on the co-infection of children with severe community-acquired pneumonia", *Pediatr Int*, 64(1), e14853. doi: 10.1111/ped.14853
- 92 Vaziri K., Schwartz S. G., Kishor K., Flynn H. W., Jr. (2015). "Endophthalmitis: state of the art", *Clin Ophthalmol*, 9, 95-108. doi: 10.2147/OPTH.S76406
- 93 Wallin O., Al-ahramy A. M., Lundstrom M., Montan P. (2014). "Endophthalmitis and severe blebitis following trabeculectomy. Epidemiology and risk factors; a single-centre retrospective study", *Acta Ophthalmol*, 92(5), 426-431. doi: 10.1111/aos.12257
- 94 Witkin A. J., Chang D. F., Jumper J. M., Charles S., Elliott D., Hoffman R. S., *et al.* (2017). "Vancomycin-Associated Hemorrhagic Occlusive Retinal Vasculitis: Clinical Characteristics of 36 Eyes", *Ophthalmology*, 124(5), 583-595. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.11.042
- 95 Wykoff C. C., Flynn H. W., Jr., Miller D., Scott I. U., Alfonso E. C. (2008). "Exogenous fungal endophthalmitis: microbiology and clinical outcomes", *Ophthalmology*, 115(9), 1501-1507, 1507 e1501-1502. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.02.027
- 96 Yannuzzi N. A., Si N., Relhan N., Kuriyan A. E., Albin T. A., Berrocal A. M., *et al.* (2017). "Endophthalmitis After Clear Corneal Cataract Surgery: Outcomes Over Two Decades", *Am J Ophthalmol*, 174, 155-159. doi: 10.1016/j.ajo.2016.11.006
- 97 Yassin S. A. (2016). "Bleb-related infection revisited: a literature review", *Acta Ophthalmol*, 94(2), 122-134. doi: 10.1111/aos.12805

IV. Kết quả tác nhân gây bệnh

1. Kết quả nuôi cấy

Dương tính/ Âm tính

Định danh nếu dương tính:

Kết quả kháng sinh đồ

Tên kháng sinh	Nhạy	Kháng
Cefuroxime		
Ceftazidime		
Vancomycin		
Moxifloxacin		
Levofloxacin		
Ofloxacin		
Imipenem		

2. Kết quả PCR

Tên tác nhân	Chu kỳ ngưỡng	DU

V. Quá trình điều trị và kết quả

Khám	KSNN1	KSNN2	KSNN3
Thị lực			
Nhãn áp			
Phù GM			
Mủ TP – fibrin TP			
Cell và flare tiền phòng			
Đục dịch kính trên soi đáy mắt độ			
Các tổn thương võng mạc thấy trên soi đáy mắt			
Đục dịch kính trên siêu âm độ			
Các tổn thương khác trên siêu âm			
Xử trí thêm			

1. Số mũi tiêm kháng sinh nội nhãn:.....mũi. Loại thuốc:

2. Các điều trị khác

Kháng viêm: toàn thân/ tại chỗ

Hạ áp: toàn thân/tại chỗ

3. Cắt dịch kính:

Sau tiêm kháng sinh nội nhãn:.....mũi

4. Biến chứng sau điều trị:

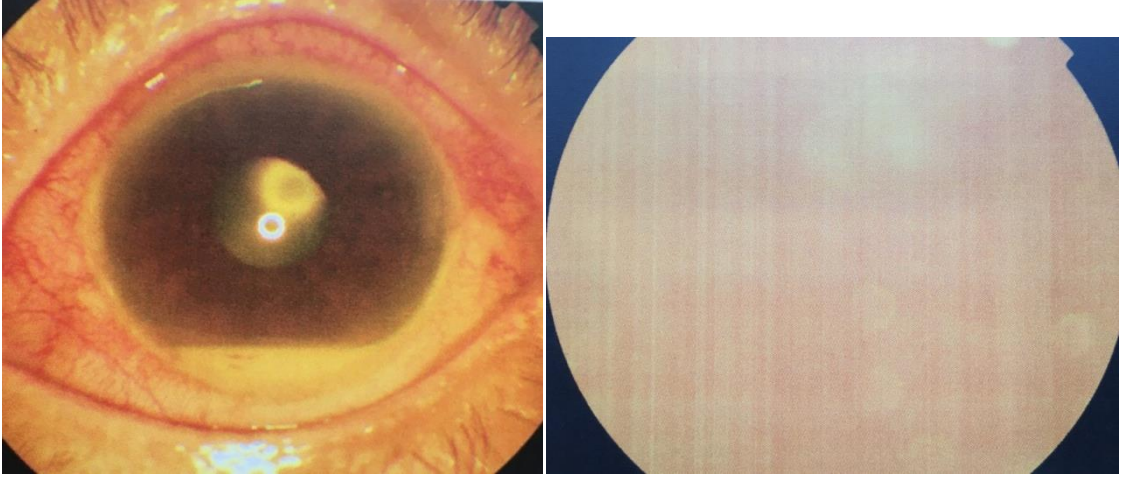
5. Xử trí khác

VI. Theo dõi sau điều trị

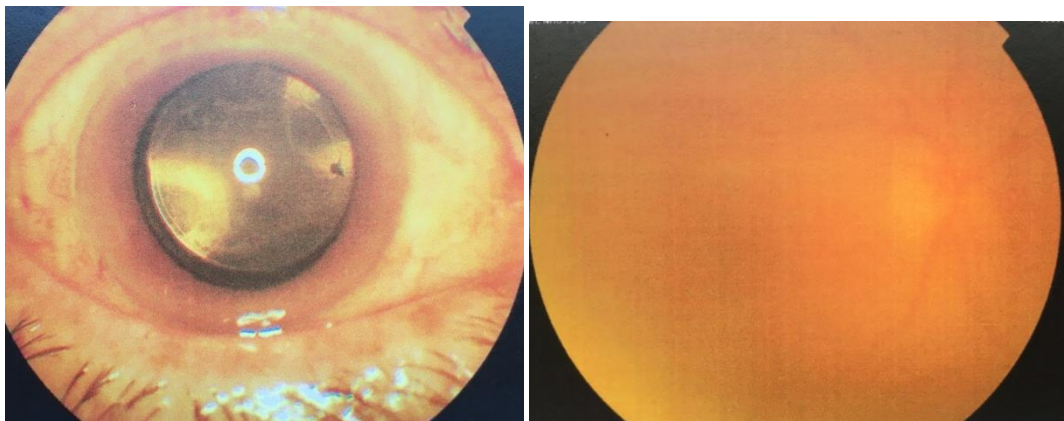
Khám	1 tháng	3 tháng	6 tháng
Thị lực			
Nhãn áp			
Phù GM			
Mủ TP – fibrin TP			
Cell và flare tiền phòng			
Đục dịch kính trên soi đáy mắt độ			
Các tổn thương võng mạc thấy trên soi đáy mắt			
Đục dịch kính trên siêu âm độ			
Các tổn thương khác trên siêu âm			

PHỤ LỤC 2: MỘT SỐ HÌNH ẢNH LÂM SÀNG TRONG NGHIÊN CỨU

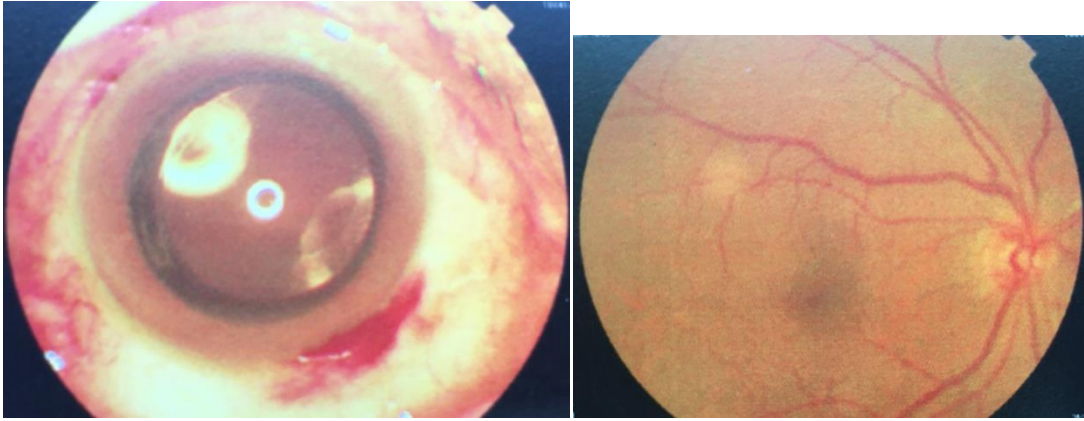
**Hình minh họa ca lâm sàng VMNN sau phẫu thuật lấy thủy tinh thể
(Bệnh nhân mã nhập viện 17052233 - phụ lục danh sách bệnh nhân tham
gia nghiên cứu)**



Hình 1: Tình trạng mắt tại thời điểm nhập viện. (Thị lực BBT, mũ tiền phòng, đục dịch kính độ 4. PCR thời gian thực dương tính với tác nhân *Enterococcus faecalis*, số bản sao $1,15 \times 10^4$. Điều trị: cắt dịch kính và tiêm kháng sinh nội nhãn)

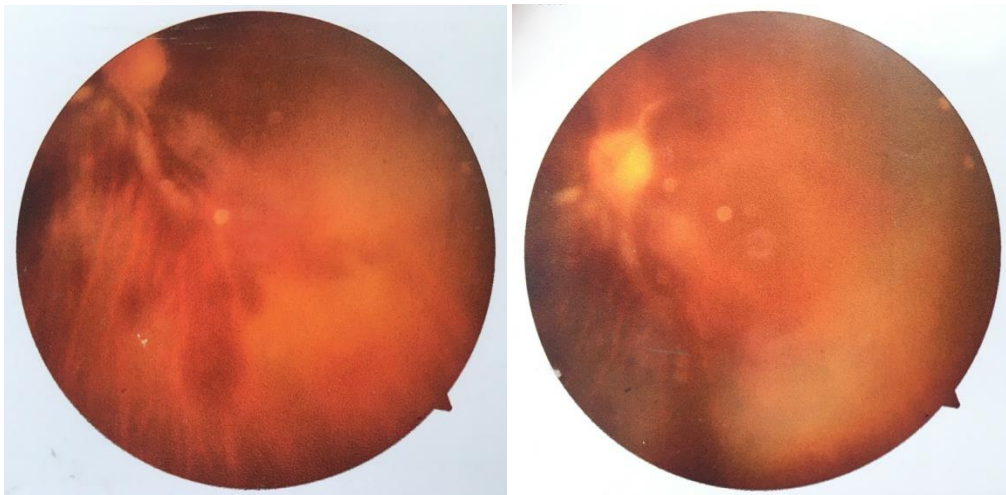


Hình 2: Tình trạng mắt tại thời điểm xuất viện. (Thị lực 1/10, hết mũ tiền phòng, đục dịch kính độ 3)

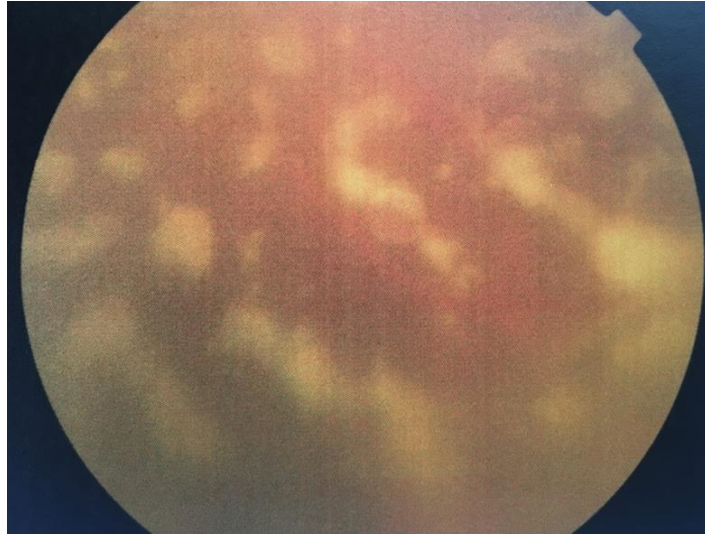


Hình 3: Tình trạng mắt tại thời điểm 3 tháng sau điều trị. (Thị lực 2/10, đục dịch kính độ 1)

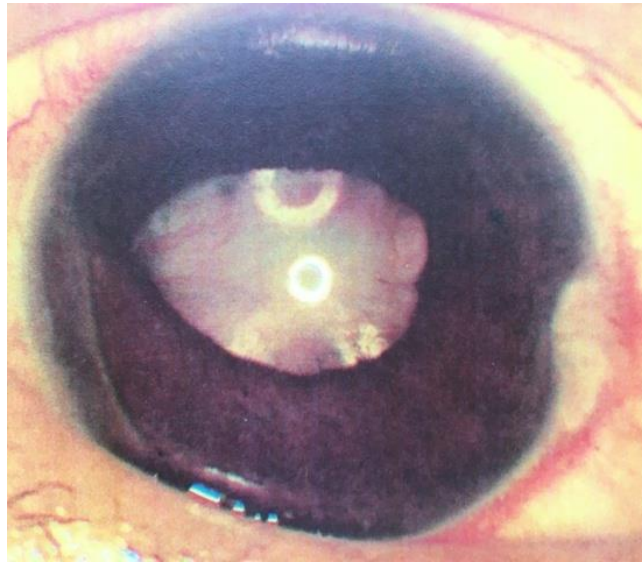
Hình minh họa các tổn thương đáy mắt trong VMNN



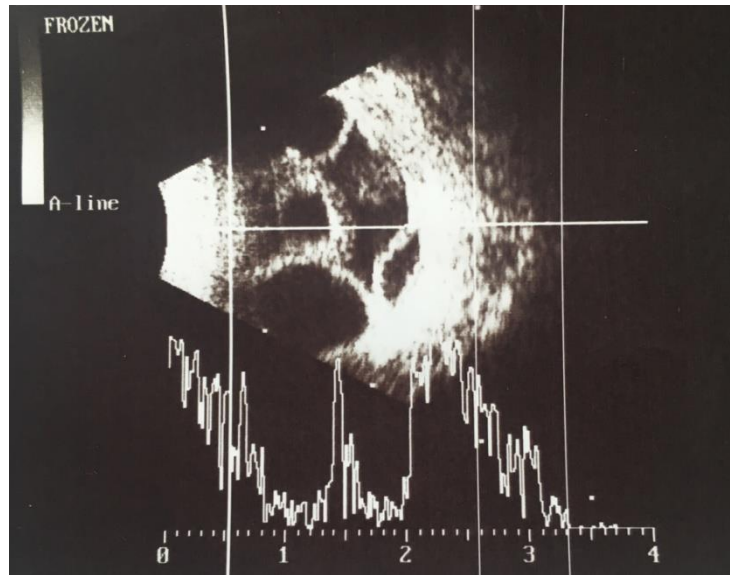
Hình 4: Viêm tắc mạch võng mạc. (Nguồn: bệnh nhân mã nhập viện 19154488 - phụ lục danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu)



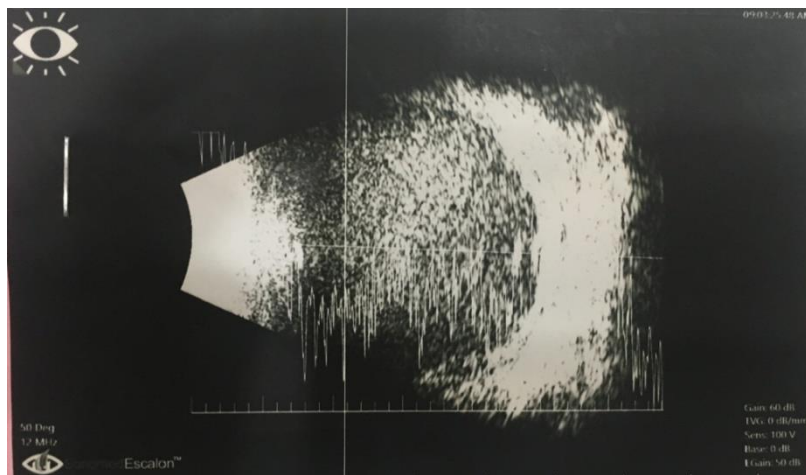
Hình 5: Lắng đọng mủ trong khoang dịch kính. (Nguồn: bệnh nhân mã nhập viện 17608956 - phụ lục danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu)



Hình 6: Xơ hóa dịch kính võng mạc toàn bộ. (Nguồn: bệnh nhân mã nhập viện 19153406 - phụ lục danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu)



Hình 7: Bong vông mạc. (Nguồn: bệnh nhân mã nhập viện 17616301 - phụ lục danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu)



Hình 8: Đục dịch kính dày đặc trên siêu âm (Nguồn: bệnh nhân mã nhập viện 15492836 - phụ lục danh sách bệnh nhân tham gia nghiên cứu)