

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 NHÂN
SAU PHẪU THUẬT CÓ ỨNG DỤNG PCR THỜI GIAN THỰC
VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

Ngành: Nhãn khoa

Mã số: 62720157

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH, Năm 2023

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:
TS.BS VÕ QUANG MINH
PGS.TS.BS NGUYỄN CÔNG KIỆT

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường, họp tại
Vào hồi: giờ, ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mủ nội nhãn (VMNN) sau phẫu thuật 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 chẩn đoán và điều trị kịp thời. Chẩn đoán 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 khả năng gây độc tới võng mạc. Phương pháp thường được sử dụng để xác định tác nhân gây bệnh là soi tươi, nuôi cấy và kháng sinh đồ cho kết quả dương tính khá thấp khoảng 25%-56%. Việc áp dụng PCR thời gian thực trong VMNN sau phẫu thuật đã được báo cáo làm tăng khả năng phát hiện tác nhân gây bệnh vì PCR thời gian thực là phương pháp có độ nhạy cao, không cần vi sinh vật sống, thời gian trả kết quả ngắn và đặc biệt thích hợp với những mẫu thử có hàm lượng ít như mẫu dịch nội nhãn.

Về phương diện điều trị, 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. 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 > ST+, cắt dịch kính chỉ giới hạn ở những mắt có thị lực vào viện thấp \leq ST+, 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. Cho tới hiện nay, phẫu thuật cắt dịch kính trở nên phổ biến hơn. Tuy nhiên, chỉ định cắt dịch kính vẫn chưa được thống nhất giữa các bác sĩ khi 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.

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.

2. Tính cấp thiết của luận án

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. Do đó, việc thực hiện nghiên cứu này là cần thiết.

3. Ý nghĩa thực tiễn và đóng góp mới của đề tài

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam mô tả một cách đầy đủ phổ tác nhân gây viêm mù nội nhãn sau phẫu thuật nhờ ứng dụng kết quả PCR thời gian thực và giúp chỉ định điều trị kháng sinh thích hợp tránh gây độc võng mạc. Đồng thời nghiên cứu cũng cho thấy phẫu thuật cắt dịch kính giúp làm cải thiện về mặt chức năng và giải phẫu, hướng tới mở rộng chỉ định cắt dịch kính trong điều trị viêm mù nội nhãn.

4. Cấu trúc luận án

Luận án có 128 trang gồm: đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu 3 trang, tổng quan 34 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 23 trang, kết quả 32 trang, bàn luận 33 trang, kết luận 2 trang và kiến nghị 1 trang. Luận án có 42 bảng, 14 hình, 3 biểu đồ, 2 sơ đồ. Luận án có 97 tài liệu tham khảo, trong đó 5 tài liệu tiếng Việt và 92 tài liệu tiếng Anh.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

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

+ 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:

_ Nhóm nghiên cứu FRIENDS tại Pháp, 2008: 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%.

_ 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.

_ Bispo (2011): độ nhạy của PCR là 95,3% và dương giả là 3,2%.

_ Sugita nghiên cứu tại Tokyo (2011): 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. 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). 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

_ Theo 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. 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).

_ Theo Joseph 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. Mất 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.

_ Theo Jayasudha, PCR nhạy hơn nuôi cấy trong việc phát hiện đa nhiễm khuẩn nội nhãn với hơn hai chủng vi khuẩn cùng gây VMNN.

_ Nghiên cứu gần đây của Kosacki (2020), PCR thời gian thực hiệu quả hơn nuôi cấy trong phát hiện tác nhân gây bệnh sau khi đã tiêu kháng sinh nội nhãn (với tỉ lệ là 60% so với 39%). 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).

_ 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.

+ Về phương diện điều trị, các nghiên cứu trên thế giới chia làm hai khuynh hướng:

_ 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 tiêu kháng sinh nội nhãn (202 mắt). 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 tiêu kháng sinh nội nhãn. Nghiên cứu này được xem như kim chỉ nam trong thực hành lâm sàng.

+ 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 mất ánh hồng võng mạc hay dựa trên tiến triển xấu đi của bệnh sau 24 giờ. 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.

CEVE khuyến cáo cắt dịch kính nên được thực hiện sớm hơn vì các lý do: 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.

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. 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 mủ nội nhãn.

1.2 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), 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. 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. 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%.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu quan sát, hàng loạt ca, tiền cứu.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số nghiên cứu

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 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. Cỡ mẫu của nghiên cứu

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 [66].

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

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 Mishra và Chiquet, độ nhạy của PCR là 69% và nuôi cấy là 54% nên chọn: $\delta = p_1 - p_2 = 0,15$

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, nên chọn giá trị nhỏ nhất của ω là δ . $\omega = 0,15$

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

Trên thực tế, đưa vào nghiên cứu 58 mắt VMNN sau phẫu thuật.

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

Biến số nghiên cứu gồm biến số dịch tễ học, biến số mô tả đặc điểm VMNN sau phẫu thuật, biến số mô tả tác nhân gây VMNN, biến số về diễn tiến và kết quả điều trị.

2.5. Qui trình nghiên cứu

2.5.1. Qui trình tiến hành nghiên cứu

2.5.2. Qui trình chẩn đoán và điều trị

+ Qui 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 cơ năng và thực thể. Bệnh nhân được làm hồ sơ nhập viện, chỉ định siêu âm B, chụp hình màu đáy mắt nếu môi trường đủ trong suốt.

+ Quy trình điều trị

_ Trong vòng 6 giờ sau nhập viện, 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, 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, nếu có nhiễm nấm nội nhãn 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.

▪ 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 mù, dịch kính đục mức độ nhẹ (độ 1-3).

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.

2.5.3. 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 môi (multiplex real-time PCR) bằng máy PCR thời gian thực của BIORAD (CFX96 touch screen) với các đoạn môi và đoạn dò được thiết kế tham khảo đã được mô tả trong các nghiên cứu khác.

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.

+ 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.

2.6. Phương pháp phân tích dữ liệu

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

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

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, có 58 trường hợp VMNN sau phẫu thuật thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu.

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

Bảng: Đặc điểm lâm sàng VMNN sau phẫu thuật

Các đặc điểm lâm sàng	Tần số (n)	Tỉ lệ (%)
Nhóm thị lực thập phân		
≤ ST+	17	29,3%
BBT - <ĐNT1M	30	51,7%
ĐNT1M - ĐNT5M	6	10,3%
1/10 - 5/10	5	8,6%
>5/10	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%
Vấn 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%

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

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%. Độ nhạy của PCR thời gian thực là 97,6%, 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. 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%.

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

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. Theo kết quả đối chiếu tác nhân gây bệnh phát hiện bằng hai phương pháp, chúng tôi nhận thấy có sự tương hợp trong 16/18 trường hợp giữa hai phương pháp. Tuy nhiên có 3 trường hợp cho kết quả khác biệt giữa PCR thời gian thực và nuôi cấy:

_ Trường hợp thứ nhất: 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 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: PCR thời gian thực cho kết quả âm tính nhưng nuôi cấy cho kết quả dương tính với *Streptococcus a-hemolytic*.

+ **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.

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. Vi khuẩn thuộc nhóm *Staphylococcus coagulase* âm là tác nhân hàng đầu gây VMNN sau phẫu thuật 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%. Ngoài ra, tỉ lệ các tụ cầu khuẩn kháng methicillin nếu tính gộp cả những trường hợp đa nhiễm khuẩn 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

Giá trị ngưỡng Ct của PCR thời gian thực dao động từ 17 tới 35,8 tương ứng với số bản sao DNA trong 1ml thời điểm nhập viện $3,6 \times 10^3$ tới $1,7 \times 10^9$

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.

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

3.2.5. Độ nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn

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. Tuy nhiên tỉ lệ kháng quinolones khá cao lên tới 50% và cefuroxime là 38,5% trong các trường hợp làm kháng sinh đồ.

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

3.3.1. Phương pháp điều trị

Số mũi tiêm kháng sinh trung bình trong suốt quá trình điều trị là $3,48 (\pm 0,9)$. Khoảng 50% các trường hợp được tiêm 3 mũi kháng sinh nội nhãn, 30% trường hợp được tiêm 4 mũi kháng sinh nội nhãn trong quá trình điều trị.

Phẫu thuật cắt dịch kính được chỉ định 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), 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

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 ($p < 0,001$, Wilcoxon).

Nhóm thị lực lúc nhập viện \leq ST + hầu như không có sự cải thiện thị lực sau điều trị. 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 \geq 5/10, tuy nhiên vẫn còn tới 19 trường hợp (32,7%) có thị lực thập phân $<$ ĐNT1M.

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. Nhóm mắt nhiễm nấm nội nhãn sau phẫu thuật gồm 3 trường hợp đều có thị lực thấp 4,0 logMAR (ST+) lúc nhập viện 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

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 tiền phòng

Trước điều trị, có tới 81% trường hợp có mủ trong tiền 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 tiền phòng. Kiểm định Mc Nemar so sánh kết quả trước và sau điều trị cho thấy có sự cải thiện mủ tiền phòng đáng kể với $p < 0,001$.

+ Độ đục dịch kính trên soi đáy mắt

Kiểm định Mc Nemar 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. Trước điều trị đa số các trường

hợp có đục dịch kính mức độ nặng độ 4-5 chiếm 91,4% cải thiện sau điều trị chỉ còn 22,4% đục độ 4-5.

3.3.4. Kết quả điều trị

Bảng: Kết quả điều trị chung

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

3.3.5. Các biến chứng gây giảm thị lực nặng

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%. 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

Theo kết quả phân tích hồi qui đa biến, 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; p=0,033 <0,05. 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; p=0,023 <0,05.

Với những mắt có thị lực nhập viện thấp \leq BBT, 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

Kết quả phân tích hồi qui đa biến logistic cho thấy các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng đục dịch kính sau điều trị bao gồm: loại can thiệp nội nhãn trước

VMNN ($p=0,038 < 0,05$ OR: 8,640, KTC95%: 1,128 - 66,150), kết quả PCR thời gian thực ($p=0,048 < 0,05$, OR: 18,610, KTC95%: 1,024 - 338,380) và điều trị bằng phẫu thuật cắt dịch kính ($p=0,024 < 0,05$, OR: 0,095, KTC95%: 0,012 - 0,732).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

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

+ 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, Mason năm 2017, của Kelkar năm 2016 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 móng 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.

_ Hơn 80% trường hợp trong nghiên cứu nhập viện với tình trạng lắng đọng mủ trong tiền phòng. Mủ tiền phòng cũng là chỉ báo cho tình trạng đáp ứng điều trị thuốc kháng sinh tiêm nội nhãn..

_ 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 vĩnh mạc). 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.

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 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 nghiên cứu của Bispo, Melo, Sugita, Joseph, Mishra, Kosacki

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%. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Kosacki tỉ lệ dương tính 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).

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. 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. 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

+ 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.

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 mồi có sẵn theo như lý giải của tác giả Chiquet.

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

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, Joseph 2012 với tác nhân Gram - dương chiếm hơn 50% số tác nhân.

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, Kosacki tại Pháp, Gentile tại Mỹ và Ho tại Úc 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.

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%. 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.

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. 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.

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. 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).

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.

4.3. Kết quả điều trị viêm mủ 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.

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.

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. Vancomycin trong một số nghiên cứu gần đây được báo cáo có khả năng gây viêm tắc mạch võng mạc xuất huyết. 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 cũng làm giảm biến chứng và tăng hiệu quả điều trị.

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

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

+ 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, Gower, Kelkar hay Lalwani.

+ Kết quả PCR thời gian thực: Nghiên cứu của chúng tôi, EVS, Ho và Friling đều báo cáo kết quả thị lực khả quan thường gặp hơn ở nhóm có kết quả nuôi cấy âm tính. 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.

4.3.2.2 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. Có thể 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.

+ 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. 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 ưu điểm so với chỉ tiêm kháng sinh nội nhãn chẳng hạn như: lấy thêm lượng dịch kính để làm xét nghiệm tìm tác nhân gây bệnh hay 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.

KẾT LUẬN

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

77,6% trường hợp có tiền sử can thiệp nội nhãn trước VMNN là phẫu thuật lấy thủy tinh thể. 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 72,4%; đục dịch kính mức độ nặng 4-5 (91,4%); 81% trường hợp có mũ tiền phòng.

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%. Độ nhạy của PCR thời gian thực là 97,6%. Kết quả PCR thời gian thực tương đồng với kết quả nuôi cấy. 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. 35%

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

Đa số trường hợp 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 mũ 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 mũ 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, kết quả PCR thời gian thực. Các yếu tố ảnh hưởng tới tình trạng đục dịch kính sau điều trị bao gồm: loại can thiệp nội nhãn trước VMNN, kết quả PCR thời gian thực và điều trị bằng phẫu thuật cắt dịch kính.

KIẾN NGHỊ

1. Thông qua nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy PCR thời gian thực nên được chỉ định trong những trường hợp như sau để hỗ trợ chẩn đoán: 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 tiêm 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 mũ nội nhãn và vai trò của PCR thời gian thực trong điều trị cắt dịch kính sớm.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đoàn Thị Hồng Hạnh, Võ Quang Minh, Nguyễn Công Kiệt (2020), “Chẩn đoán tác nhân gây viêm mũi 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 mũi nội nhãn sau phẫu thuật”, Tạp chí Y học TP HCM Phụ bản tập 24 số 2: 246-251