

1.6. VIÊM LOÉT GIÁC MẠC DO VI KHUẨN

1. Triệu chứng lâm sàng

1.1. Cơ năng

- Thời gian ủ bệnh ngắn
- Đỏ mắt
- Đau mắt vừa phải đến dữ dội
- Chói mắt, sợ ánh sáng
- Nhìn mờ
- Xuất tiết
- Xốn và đau cấp tính khi đang dùng kính tiếp xúc

1.2. Thực thể

- Phù mi, xuất tiết nhầy mủ
- Kết mạc cương tụ.
- Giác mạc:
 - + Thâm nhiễm nhu mô giác mạc màu trắng xám hoặc vàng, hình tròn hoặc bầu dục, bờ rõ, bề mặt nhầy, khuyết biểu mô / mỏng nhu mô giác mạc bên dưới, phù nhu mô xung quanh, nhãn màng Descemet
 - + Lắng đọng mủ sau giác mạc
- Tiền phòng: có/không mủ (mủ vô trùng nếu giác mạc chưa thủng).
- Dính mống sau, máu tiền phòng và tăng nhãn áp có thể xảy ra ở những trường hợp nặng.

2. Phân độ viêm loét giác mạc do vi khuẩn:

"Kích thước ổ loét là tiêu chuẩn bắt buộc trong phân độ nặng của viêm loét GM"

Hình thái	Độ 1	Độ 2	Độ 3
Vị trí	Ngoại vi	Trung tâm hoặc cạnh trung tâm	Trung tâm hoặc cạnh trung tâm
Kích thước ổ thâm nhiễm	<2 mm	2 – 6 mm	≥ 6 mm
Thâm nhiễm	1/3 nhu mô nông	2/3 nhu mô giữa	Đến 1/3 nhu mô sâu
Phản ứng tiền phòng	Nhẹ	Trung bình hay nặng, xuất tiết fibrin	Nặng, mủ tiền phòng

Nguồn: Duane's Ophthalmology (2013 edition)

3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Dựa vào kết quả soi tươi, nhuộm Gram, vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường – vi khuẩn kháng thuốc định tính, PCR.

4. Nguyên nhân

4.1. Tác nhân

Viêm loét giác mạc nhiễm trùng được xem là do vi khuẩn cho đến khi được chứng minh do tác nhân khác hoặc cho đến khi thất bại với điều trị thử bằng thuốc nhỏ mắt kháng sinh. Dấu hiệu lâm sàng sẽ thay đổi tùy theo mức độ của bệnh và tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên, cho dù đã có định hướng lâm sàng ban đầu, vẫn phải tuân thủ điều trị kháng sinh phổ rộng từ đầu và làm xét nghiệm vi sinh phù hợp.

- *Staphylococcus spp.*: thâm nhiễm nhu mô tròn, bờ rõ, màu trắng – xám, có thể lan rộng thành áp-xe nhu mô sâu
 - *Streptococcus spp.*: thâm nhiễm dạng nhầy mù (diễn tiến nhanh, phản ứng tiền phòng hay mù tiền phòng nhiều); hoặc dạng tinh thể (diễn tiến chậm hơn, thường ở bệnh nhân dùng thuốc nhỏ steroids trong thời gian dài, ví dụ như bệnh nhân ghép giác mạc).
 - *Pneumococcus spp.*: tiền sử chấn thương, viêm túi lệ, thâm nhiễm từ vùng chấn thương lan đến trung tâm, phản ứng tiền phòng và mù tiền phòng nhiều, fibrin mặt sau giác mạc, thâm nhiễm sâu nhu mô
 - *Pseudomonas spp.*: bệnh diễn tiến rất nhanh, thâm nhiễm giác mạc diễn tiến nhanh đến hoại tử giác mạc, bề mặt nhầy, mù tiền phòng, chất tiết (ghèn) nhầy mù, phù đục giác mạc xung quanh (kính mờ “ground-glass”), thường gặp ở bệnh nhân mang kính sát tròng.
 - *Moraxella spp.*: thường gặp ở bệnh nhân có bệnh lý bề mặt nhãn cầu mạn tính hay suy giảm miễn dịch. Thâm nhiễm thường diễn tiến chậm, khu trú ở phần dưới của giác mạc, thường tròn chiều dày và ít khi thủng.
 - Các tác nhân có thể xâm nhập và gây bệnh với biểu mô giác mạc nguyên vẹn gồm: *Neisseria*, *Corynebacterium*, *Haemophilus*, *Shigella*, *Listeria*
- Viêm loét giác mạc nhiễm trùng do vi khuẩn có thể đồng nhiễm tác nhân khác

4.2. Yếu tố nguy cơ

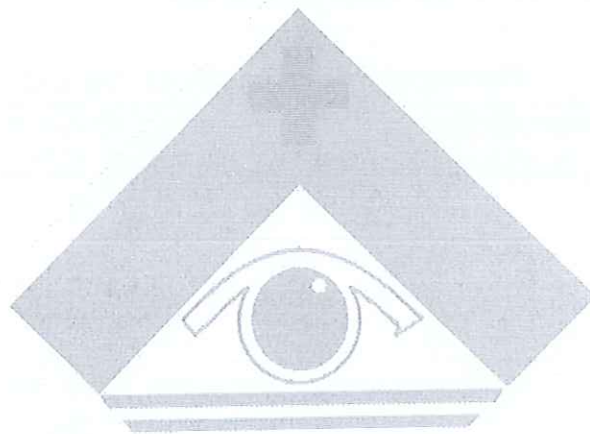
- Ngoại sinh
 - + Kính tiếp xúc: đeo qua đêm, quá thời hạn, vệ sinh không đúng cách.
 - + Chấn thương: nông nghiệp, công nghiệp, bóng, dị vật.
 - + Phẫu thuật mi và mắt trước đó (phẫu thuật khúc xạ, đục thủy tinh thể, ghép giác mạc...).
 - + Thuốc nhỏ tại chỗ và toàn thân: kháng viêm NSAIDs, corticoid, thuốc tê, thuốc có chất bảo quản, thuốc hạ nhãn áp, thuốc ức chế miễn dịch.
- Nội sinh
 - + Tại mắt:
 - Do mi mắt: hờ mi, nhiễm trùng mi, lông quặm, sạn vôi...

- Do nhiễm trùng từ mô xung quanh: viêm bờ mi, viêm mủ túi lệ, viêm kết mạc do lậu, ...
- Do giác mạc: khô mắt, giảm cảm giác giác mạc, tróc biểu mô giác mạc tái phát, viêm giác mạc do virus bại nhiễm.
- + Toàn thân: đái tháo đường, suy dinh dưỡng, bệnh lý mô liên kết, rối loạn da niêm (hội chứng Stevens-Johnson, pemphigoid), suy giảm miễn dịch, bệnh mảnh ghép chống ký chủ...

5. Chẩn đoán phân biệt

- *Viêm loét giác mạc do nấm*: tiền căn chấn thương do thực vật, đeo kính tiếp xúc. Thâm nhiễm giác mạc có bờ lông vũ, bề mặt gồ, sắc tố bề mặt, sang thương vệ tinh. *Candida spp.* thường gặp ở mắt có sẵn bệnh lý bề mặt nhãn cầu và có hình dạng giống sang thương của vi khuẩn.
- *Viêm loét giác mạc do amíp (Acanthamoeba spp.)*: thường đau dữ dội, viêm quanh thần kinh giác mạc. Tiền căn thường liên quan đến kính tiếp xúc (do vệ sinh không đúng), chấn thương, nhiễm nước bẩn trong khi đeo kính áp tròng. Trong giai đoạn đầu, sang thương biểu mô có thể giống HSV hơn là vi khuẩn. Trong giai đoạn muộn (tuần thứ 3-8), thâm nhiễm hay có dạng vòng.
- *Viêm loét giác mạc do HSV*: da mi có thể thấy bóng nước, thâm nhiễm biểu mô giác mạc dạng cành cây. Bệnh nhân thường có tiền căn tái phát ở một mắt. Nếu phát hiện thâm nhiễm nhu mô bắt màu fluorescein trên bệnh nhân bị viêm giác mạc nhu mô do HSV, cần loại trừ bội nhiễm vi khuẩn.
- *Viêm loét giác mạc do Mycobacterium spp. không đặc hiệu*: sau chấn thương do thực vật hay phẫu thuật tại mắt (phẫu thuật đục thể thủy tinh, ghép giác mạc, phẫu thuật khúc xạ...). Bệnh diễn tiến chậm, soi tươi tìm *trực khuẩn* bằng acid-fast và vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường trên môi trường Lowenstein-Jensen (có thể mọc sau 8 tuần).
- *Loét và mỏng giác mạc vô trùng*: thường không có xuất tiết, thâm nhiễm nhu mô rìa giác mạc, có/không bắt màu ở bề mặt và tân mạch lân cận, có thể nhuyễn giác mạc (thường liên quan đến bệnh toàn thân: viêm đa khớp dạng thấp, u hạt Wegener, sarcoidosis...), viêm mỏng mắt nhẹ. Kết quả vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường âm tính.
- *Tăng mẫn cảm với Staphylococcus spp.*: thường ở 2 mắt, viêm bờ mi/viêm tuyến Meibomius đi kèm, cương tụ kết mạc khu trú hơn là lan tỏa, đốm thâm nhiễm cách rìa giác mạc một khoảng giác mạc trong, đôi khi kèm khuyết biểu mô.
- *Thâm nhiễm giác mạc vô trùng*: do phản ứng miễn dịch với dung dịch kính áp tròng hoặc thiếu oxy khi đeo kính áp tròng. Thâm nhiễm nhỏ dưới biểu mô ở chu biên, biểu mô ít bắt màu fluorescein và phản ứng tiền phòng. Được chẩn đoán sau khi loại trừ các nguyên nhân nhiễm trùng khác. Viêm kết giác mạc do

Adenovirus thâm nhiễm thường ở trung tâm giác mạc và ít đậm đặc hơn kèm với tiền sử viêm kết mạc cấp trước đó.



BỆNH VIỆN MẮT TP. HCM

6. Cận lâm sàng**6.1 Bệnh phẩm**

- Mô giác mạc, dịch tiền phòng, dịch pha lê thể, kính áp tròng và hộp đựng kính nếu bệnh nhân có đeo kính áp tròng.

6.2 Các phương pháp cận lâm sàng

- Soi tươi: tìm nấm sợi, nấm men.
- Nhuộm Gram: tìm cầu khuẩn Gram (+), Gram (-), song cầu Gram (-) hình hạt cà phê, trực khuẩn Gram (-).
- Vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường: định danh vi khuẩn. Thời gian vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường: 7 ngày cho vi khuẩn ưa khí, 7-14 ngày cho vi khuẩn kỵ khí, 4-6 tuần cho mycobacterium và vi khuẩn kỵ khí trước khi báo cáo âm tính
- Vi khuẩn kháng thuốc định tính: đánh giá độ nhạy của kháng sinh.
- Sinh thiết giác mạc: Thâm nhiễm nhu mô sâu
- PCR: Sang thương không điển hình và/hoặc không đáp ứng điều trị

Phương pháp nhuộm cho các tác nhân

Phương pháp nhuộm	Tác nhân quan sát được	Ghi chú
Gram	Tốt nhất cho vi khuẩn, có thể thấy nấm và amip	Phân biệt Gram âm và dương, nhanh (5 phút)
Giemsa	Vi khuẩn, nấm, <i>Chlamydia</i> , amip	Nhanh (2 phút)
Acid-fast	<i>Mycobacterium</i> , <i>Nocardia</i>	Có kết quả sau 1 giờ, đáng tin cậy cho <i>Mycobacterium</i>
Cam Acridine	Vi khuẩn, nấm và amip	Cần kính hiển vi huỳnh quang, nhanh (2 phút)
Trắng Calcofluor	Nấm, amip, microsporidia	Cần kính hiển vi huỳnh quang, nhanh (2 phút)

Nguồn: Mark J. Mannis, Edward J. Holland (2021). Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. Elsevier.

6.3 Chỉ định soi tươi, vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường và làm vi khuẩn kháng thuốc định tính:

- Thực hiện khi:
 - + Thâm nhiễm trung tâm, lớn và/hoặc sâu trong nhu mô hoặc có nhuyễn giác mạc
 - + Nhiễm trùng mạn tính hoặc không đáp ứng kháng sinh phổ rộng
 - + Tiền căn phẫu thuật giác mạc
 - + Sang thương không điển hình gợi ý đến nấm, amip hoặc mycobacterium

- + Sang thương đa ổ trên giác mạc.
- Lưu ý:
 - + Ổ loét dọa thủng hoặc thủng sẽ được lấy bệnh phẩm tại phòng mổ.
 - + Trong trường hợp không đáp ứng với điều trị: *ngưng thuốc từ 12-24 tiếng* và làm lại xét nghiệm.
 - + Kết quả xét nghiệm nên được hiểu theo tình huống lâm sàng. Xét nghiệm âm tính không có nghĩa là không có nhiễm trùng

7. Chỉ định điều trị

7.1. Chỉ định điều trị ngoại trú

- Viêm loét giác mạc độ 1 hoặc 2

7.2. Chỉ định điều trị nội trú

- Viêm loét giác mạc độ 3
- Viêm loét giác mạc độ 2 biến chứng thủng (> 2 mm) hoặc bệnh nhân không có điều kiện tái khám thường xuyên

8. Điều trị

8.1. Nội khoa

- Điều trị ngay theo kết quả thăm khám lâm sàng với kháng sinh phổ rộng.
- Điều chỉnh thuốc theo đáp ứng lâm sàng và kết quả vi khuẩn kháng thuốc định tính

8.1.1. Kháng sinh tại chỗ

- Điều trị khởi đầu: thuốc nhỏ Fluoroquinolone (Moxifloxacin, Levofloxacin, Ciprofloxacin, Besifloxacin, ...) mỗi 1-2 giờ khi thức.
- Trường hợp không đáp ứng với điều trị đơn trị liệu ban đầu:
 - + Nên dùng liều tấn công mỗi 5 phút trong 30 phút đầu; sau đó mỗi 30 phút cho đến hết ngày đầu tiên, sau đó nhỏ mỗi giờ
 - + Phối hợp kháng sinh nhỏ tăng nồng độ (thuốc có sẵn hoặc thuốc pha chế).
 - + Phối hợp nhóm thuốc khác.
- Gợi ý sử dụng kháng sinh cho một số loại vi khuẩn:

Tác nhân	Kháng sinh	Nồng độ thuốc nhỏ	Nồng độ thuốc tiêm dưới kết mạc
Không tìm ra tác nhân hoặc đa tác nhân	Cefazolin/Vancomycin	25-50 mg/ml	100 hoặc 25 mg trong 0.5 ml
	Tobramycin/Gentamycin/Fluoroquinolone	9-14 mg/ml Tuỳ biệt được	20 mg trong 0.5 ml
Cầu trùng Gram (+)	Cefazolin	50 mg/ml	100 mg trong 0.5 ml
	Vancomycin	10-50 mg/ml	ml
	Bacitracin	10,000 đơn vị	25 mg trong 0.5 ml
	Fluoroquinolones	Tuỳ biệt được	

Tác nhân	Kháng sinh	Nồng độ thuốc nhỏ	Nồng độ thuốc tiêm dưới kết mạc
Trực trùng Gram (-)	Tobramycin/Gentamicin Ceftazidime Fluoroquinolones	9–14 mg/ml 50 mg/ml Tuỳ biệt được	20 mg trong 0.5 ml 100 mg trong 0.5 ml
Cầu trùng Gram (-)	Ceftriaxone Ceftazidime Fluoroquinolones	50 mg/ml 50 mg/ml Tuỳ biệt được	100 mg trong 0.5 ml 100 mg trong 0.5 ml
Trực trùng Gram (+) (<i>Mycobacterium</i> không phải lao)	Amikacin Clarithromycin Azithromycin Fluoroquinolones	20–40 mg/ml 10 mg/ml 10 mg/ml Tuỳ biệt được	20 mg trong 0.5 ml
Trực trùng Gram (+) (<i>Nocardia</i>)	Sulfacetamide Amikacin Trimethoprim/sulfamethoxazole: trimethoprim sulfamethoxazole	100 mg/ml 20–40 mg/ml 16 mg/ml 80 mg/ml	20 mg trong 0.5 ml

Nguồn: BCSC Basic and Clinical Science Course™, Section 8: External Disease and Cornea (2022, American Academy of Ophthalmology).

- Một số lưu ý khi sử dụng kháng sinh:
 - + Một số chế phẩm Fluoroquinolone hiện có: Besifloxacin 6 mg/ml; Ciprofloxacin 3 mg/ml; Levofloxacin 15 mg/ml; Moxifloxacin 5 mg/ml; Ofloxacin 3 mg/ml
 - + Có thể thay thế Cefazolin bằng Cefuroxim 50 mg/ml khi điều trị Gram (+).
 - + Nếu loét nặng và nghi ngờ *Pseudomonas spp.*, nhỏ Tobramycin 15 mg/ml mỗi 30 phút và Cefazolin 50 mg/ml mỗi giờ, ngoài ra, có thể dùng Ceftazidime 50 mg/ml mỗi giờ.
 - + Vancomycin và Bacitracin có thể dùng trên *Enterococcus* và *Staphylococcus* spp kháng thuốc hoặc dị ứng penicillin nhưng không nên dùng đơn độc khi điều trị theo kinh nghiệm do không có tác dụng trên vi khuẩn Gram (-)
 - + Nếu viêm loét giác mạc do *Mycobacterium spp.* không đặc hiệu, nên điều trị dài ngày (nhỏ mỗi giờ trong 1 tuần, sau đó giảm liều) với một trong các thuốc nhỏ sau: Fluoroquinolone, Amikacin 15 mg/ml, Clarithromycin 10 – 40 mg/ml, Tobramycin 15 mg/ml. Có thể kết hợp Clarithromycin uống 500mg x 2 lần/ngày.
 - + Tiêu chuẩn tiêm kháng sinh dưới kết mạc

- Viêm loét giác mạc doạ thủng
- Bệnh nhân không có khả năng nhỏ kháng sinh thường xuyên
- Nhiễm trùng lan đến củng mạc

8.1.2. Kháng sinh toàn thân

- Chỉ định: nhiễm trùng lan đến củng mạc, loét doạ thủng hoặc thủng, viêm mù nội nhãn. Có thể dùng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch.
- Fluoroquinolone đường uống có độ thẩm thấu tốt vào mô nhãn cầu: Ciprofloxacin 500mg – 750mg x 2 lần/ngày, hoặc Moxifloxacin 400mg x 1 lần/ngày; Ofloxacin 400mg x 2 lần/ngày; Levofloxacin 250/500mg x 1 - 2 lần/ngày.
- Nếu viêm loét giác mạc gây ra bởi *Pseudomonas spp.* hay *Serratia spp.*: nên chỉ định sử dụng Ciprofloxacin
- Nếu viêm loét giác mạc gây ra bởi *Neisseria gonorrhoeae*: điều trị theo phác đồ viêm loét giác mạc do lậu.
- Nếu viêm loét giác mạc gây ra bởi *Haemophilus influenza*: cần uống Amoxicillin/Clavulanic acid 20-40 mg/kg/ngày chia ba lần/ngày) để ngăn chặn nhiễm trùng lan rộng toàn thân (viêm tai giữa, viêm phổi, viêm màng não).
- Điều trị phối hợp với các tác nhân khác (nếu bệnh sử hoặc dấu chứng lâm sàng hoặc diễn tiến lâm sàng gợi ý hoặc có kết quả cận lâm sàng)

8.1.3. Điều trị phụ trợ

- Nhỏ thuốc liệt thể mi: giúp giảm đau và ngăn ngừa dính mống sau như Atropin 10 mg/ml nhỏ 2 lần/ngày.
- Viêm loét giác mạc doạ thủng:
 - + Mang kính bảo hộ (không được băng mắt).
 - + Thuốc ức chế men metalloproteinase (Doxycyclin 100mg x 2 lần/ngày)
 - + Thuốc thúc đẩy tổng hợp collagen như Vitamin C 1-2g/ngày.
- Hỗ trợ lành biểu mô: nước mắt nhân tạo, kính tiếp xúc, Vitamin A/C/E, Vitamin B1+B6+B12
- Giảm đau: Paracetamol 500mg x 3 lần/ngày, Diclofenac 50mg x 2-3 lần/ngày, hoặc Ibuprofen và Paracetamol phối hợp.
- Hạ nhãn áp khi có tăng nhãn áp, thủng hoặc doạ thủng giác mạc

8.2. Phẫu thuật

- Ổ loét doạ thủng hoặc thủng có đường kính $\leq 2\text{mm}$: Dán keo và đặt kính tiếp xúc.
- Ổ loét có lỗ thủng $> 2\text{mm}$: Ghép màng ối hoặc mảnh nhu mô hoặc giác củng mạc hoặc giác mạc bảo tồn.
- Loét giác mạc lâu lành: Ghép màng ối hoặc dán keo và đặt kính tiếp xúc.
- Rửa mù tiền phòng: khi mù tiền phòng gây tăng nhãn áp.

- Mức nội nhãn: loét giác mạc toàn bộ đau nhức có hoặc không kèm viêm mủ nội nhãn, ổ loét thủng rộng phôi tổ chức nội nhãn, loét giác mạc đau nhức trên mắt mất chức năng (thị lực mắt nhận thức ánh sáng).
- Làm chắc nhu mô giác mạc bằng tia cực tím và Riboflavin (Crosslinking): tia cực tím có tác dụng diệt khuẩn, chống nhuyễn mô; tuy nhiên không nên thực hiện nếu giác mạc mỏng dưới 400micron.
- Chỉ định ghép giác mạc điều trị:
 - + Viêm loét giác mạc thủng hoặc dọa thủng > 2mm
 - + Viêm loét giác mạc không đáp ứng với điều trị nội khoa
 - + Viêm loét giác mạc lan tới vùng rìa hoặc nhu mô sâu
 - + Điều trị viêm loét giác mạc bằng phương pháp khác thất bại (Cross-linking, dán keo, ghép màng ối, ghép mảnh nhu mô giác mạc...)

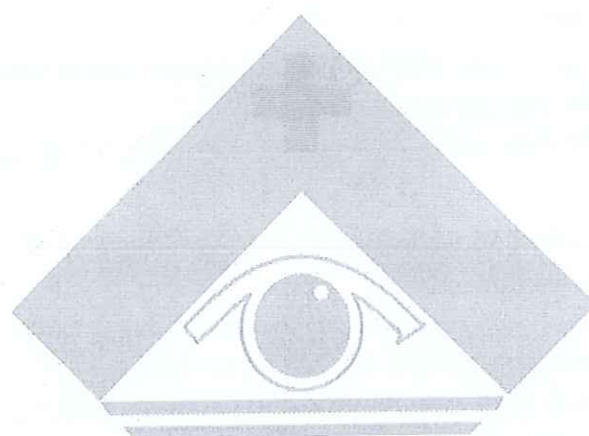
9. Theo dõi

- Tái khám: mỗi ngày hoặc từ 3 – 7 ngày, tùy theo diễn tiến và mức độ nặng của sang thương.
- Theo dõi tiến triển bệnh:
 - + Đáp ứng điều trị: giảm đau (dấu hiệu sớm nhất), giảm khuyết biểu mô và thâm nhiễm, giảm mủ tiền phòng, có tân mạch. Giảm liều kháng sinh từ từ, nhưng chỉ được giảm liều tới mức tối thiểu 3-4 lần/ngày tùy loại thuốc để tránh kháng thuốc. Ngưng kháng sinh nhỏ 7-10 ngày sau khi lành, ngoại trừ *Pseudomonas spp.* sau 3-4 tuần.
 - + Nếu không đáp ứng điều trị, dựa vào kết quả vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường và vi khuẩn kháng thuốc định tính để đánh giá độ nhạy của kháng sinh và điều chỉnh thuốc cho phù hợp.
- Bệnh nhân cần tái khám ngay khi có dấu hiệu nặng: mắt sưng đỏ nhiều, đau nhức, khó mở mắt, chảy nước mắt nhiều, giảm thị lực.
- Theo dõi biến chứng: thủng giác mạc, viêm màng bồ đào, viêm mủ nội nhãn, tăng áp thứ phát.
- Tiêu chuẩn xuất viện:
 - + Hết đau hoặc đau ít.
 - + Cương tụ rìa giảm.
 - + Bề mặt thâm nhiễm sạch, biểu mô hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Amy Lin et al. (2019). "Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern®", Ophthalmology, 126(1), 1.
2. Bagheri N., Wajda N. Brynn, Calvo C., Durrani A. (2017). The Wills Eye Manual: Office and Emergency Room Diagnosis and Treatment of Eye Disease (7th edition). Chapter 4: Cornea, 65-69.

3. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh về mắt.
4. BCSC Basic and Clinical Science Course™, Section 8: External Disease and Cornea (2022, American Academy of Ophthalmology).
5. Mark J. Mannis, Edward J. Holland (2021). Cornea: Fundamentals, Diagnosis and Management. Elsevier.
6. Willian Tasman, Edward A. Jaeger (2013). Duane's Ophthalmology (2013 edition). Chapter 18: Bacterial Corneal Ulcers, 6239-287.



BỆNH VIỆN MẮT TP. HCM