

Tác nhân gây bệnh trong viêm mủ nội nhãn nội sinh do vi khuẩn

Pathogens in bacterial endogenous endophthalmitis

Đỗ Tấn, Trần Anh Thư

Bệnh viện Mắt Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm tác nhân gây bệnh trong viêm mủ nội nhãn nội sinh do vi khuẩn. **Đối tượng và phương pháp:** Phân tích bằng kỹ thuật vi sinh tế bào và phân tử (PCR và giải trình tự) mẫu bệnh phẩm dịch kính của 110 bệnh nhân viêm mủ nội nhãn nội sinh do vi khuẩn được phẫu thuật tại Bệnh viện Mắt Trung ương trong 2 năm 2012 - 2013. **Kết quả:** Nuôi cấy đạt tỷ lệ dương tính thấp (10,9%) và có sự thiếu đồng nhất giữa nhuộm soi và nuôi cấy. PCR và giải trình tự có độ nhạy cao hơn (54% tổng số) trong đó *S. pneumoniae* là căn nguyên phổ biến nhất, chiếm tới 54,2% trong tổng số các trường hợp định danh được vi khuẩn. Các trực khuẩn Gram âm (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Stenotrophomonas* sp., *Enterobacter* và *P. maltophilia*) chiếm tỷ lệ rất thấp, chỉ từ 1,7 - 10,2%. **Kết luận:** Mặc dù nuôi cấy vi khuẩn vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán và điều trị các bệnh lý nhiễm trùng nói chung, nó chỉ có giá trị tham khảo trong chẩn đoán và điều trị viêm mủ nội nhãn nội sinh do vi khuẩn do tỷ lệ dương tính quá thấp. Chẩn đoán vi sinh của viêm mủ nội nhãn nội sinh do vi khuẩn cần dựa trên kết hợp nhuộm soi, nuôi cấy và PCR-giải trình tự.

Từ khóa: Viêm mủ nội nhãn nội sinh do vi khuẩn, PCR, nhuộm soi, nuôi cấy vi khuẩn.

Summary

Objective: To characterize the pathogens of bacterial endogenous endophthalmitis (BEE). **Subject and method:** Analysing vitreous samples with cellular and molecular techniques from 110 BEE patients who had been treated with vitrectomy at Vietnam National Institute of Ophthalmology over 2 years of 2012 and 2013. **Result:** Positive rate was low of 10.9% with culture and the inconsistency did exist between Gram staining and culture. PCR and sequencing got better sensitivity of 54% with Gram (+) accounting for 54.2% (32/59) of PCR detected cases. Gram (-) rods (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Stenotrophomonas* sp., *Enterobacter* and *P. maltophilia*) were rarely seen accounting for 1.7 - 10.2%. **Conclusion:** Although culture remained gold standard for diagnosis and treatment of infectious diseases, it had limited use if BEE due to low positive rate. Biological diagnosis in BEE should base on the combination of Gram staining, culture and PCR-sequencing.

Keywords: Bacterial endogenous endophthalmitis, vitrectomy, PCR-sequencing, Gram staining, culture.

Ngày nhận bài: 24/9/2019, ngày chấp nhận đăng: 07/10/2019

Người phản hồi: Đỗ Tấn, Email: dotan20042005@yahoo.com - Bệnh viện Mắt Trung ương

1. Đặt vấn đề

Viêm mủ nội nhãn nội sinh do vi khuẩn (VMNNNSVK) là một bệnh lý viêm nhiễm nặng nề ở các mô và dịch nội nhãn, do sự xâm nhập của vi khuẩn từ cơ quan khác qua đường máu đến mắt, có thể gây tổn hại lớn về chức năng thị giác thậm chí có thể phải bỏ nhãn cầu. Việc chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời là rất cần thiết để bảo tồn thị lực cho bệnh nhân. Trong điều trị, xác định được nguyên nhân gây bệnh giúp lựa chọn kháng sinh phù hợp sẽ giúp ngăn chặn được sự nhân lên của vi khuẩn gây phá hủy tổ chức nội nhãn làm tăng hiệu quả điều trị. Tại Việt Nam, trong thực hành lâm sàng, việc xác định nguyên nhân gây bệnh chủ yếu dựa vào các kỹ thuật vi sinh kinh điển là nhuộm soi và nuôi cấy. Tác giả Trần Thị Nguyệt Thanh và Hoàng Thị Hiền (2005) đã nghiên cứu một số tác nhân gây VMNNNSVK với kỹ thuật kinh điển trên dịch kính của bệnh nhân được chẩn đoán viêm mủ nội nhãn nội sinh, tuy nhiên kết quả dương tính còn thấp (22,2%) [1].

Ngày nay, với sự phát triển của công nghệ sinh học, phản ứng khuếch đại chuỗi (PCR) và kỹ thuật giải trình tự gen (sequencing) được ứng dụng để khắc phục các nhược điểm của kỹ thuật vi sinh kinh điển: Độ nhạy và độ đặc hiệu cao, lượng bệnh phẩm cần rất ít, thời gian trả kết quả nhanh, có thể phát hiện được vi khuẩn cho dù vi khuẩn đã chết hoặc bị ức chế do có mặt của kháng sinh.

2. Đối tượng và phương pháp

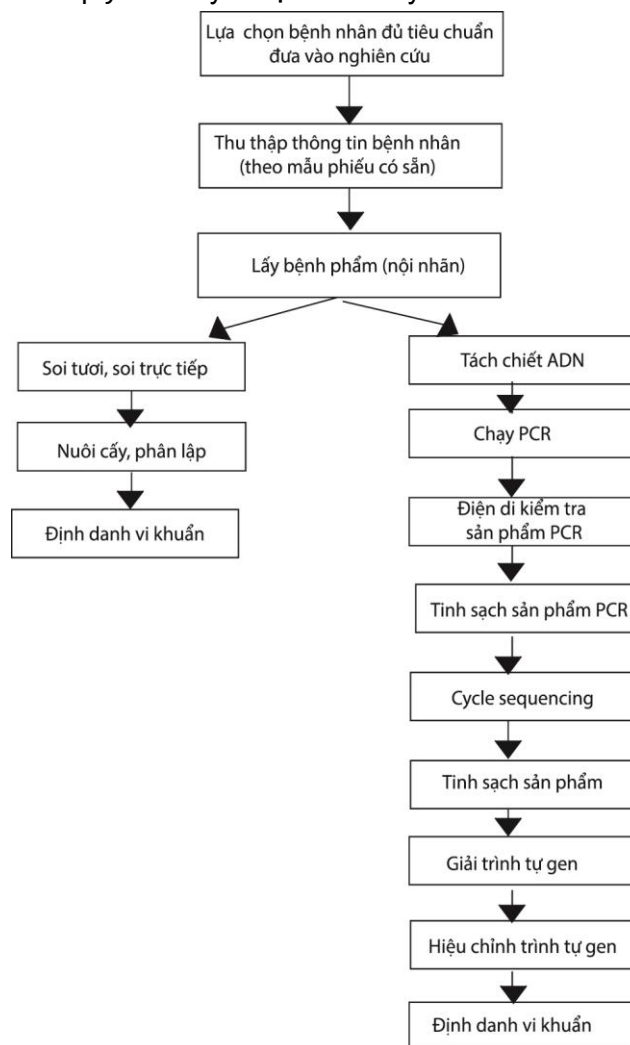
Nghiên cứu này được tiến hành trên phân tích vi sinh bệnh phẩm dịch kính của 110 bệnh nhân VMNNNSVK có chỉ định điều trị bằng phẫu thuật cắt dịch kính kết hợp bơm dầu nội nhãn tại Bệnh viện Mắt Trung ương trong 2 năm 2012 và 2013.

Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân khi được đưa vào nghiên cứu đều được thăm khám nhãn khoa và toàn thân toàn diện nhằm đánh giá tình trạng tại mắt, nguy cơ toàn thân và hướng đến cơ chế bệnh sinh.

Các xét nghiệm vi sinh dịch nội nhãn gồm 2 loại: Vi sinh tế bào (gồm soi tươi, nhuộm soi và nuôi cấy) và vi sinh phân tử (tách chiết ADN, chạy PCR vi khuẩn và giải trình tự định danh).

Bệnh phẩm nội nhãn được lấy và phân tích theo quy trình kỹ thuật dưới đây:



Sơ đồ 1. Quy trình lấy và phân tích bệnh phẩm

3. Kết quả

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm vi sinh trực tiếp

Kết quả nhuộm soi	Số lượng	Tỷ lệ %
Không thấy vi khuẩn	19	17,3
CK Gram (+)	51	46,4
TK Gram (+)	5	4,5
TK Gram (-)	27	24,5
CK Gram (+) + TK Gram	6	5,5

(+)		
CK Gram (+) + TK Gram (-)	1	0,9
TK Gram (+) + TK Gram (-)	1	0,9
Tổng số	110	100,0

CK: Cầu khuẩn, TK: Trục khuẩn.

Trong 19 trường hợp nhuộm soi âm tính, vi khuẩn vẫn xác định được trên PCR.

Bảng 2. Kết quả định danh vi khuẩn bằng kỹ thuật nuôi cấy

TT	Tên vi khuẩn	Số lượng	Tỷ lệ %
Vi khuẩn Gram dương			
1	<i>Staphylococcus aureus</i>	1	8,3
2	<i>Corynebacterium</i> sp.	1	8,3
3	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	41,7
4	<i>Bacillus</i> sp.	2	16,7
Vi khuẩn Gram âm			
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	16,7
6	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	8,3
	Tổng	12	100

Trong khi đó, nuôi cấy chỉ phân lập được vi khuẩn ở 12 mẫu, chiếm 10,9%. Còn lại 98 mẫu (89,1%) không phân lập được vi khuẩn. Tất cả các trường hợp nuôi cấy này khi làm kháng sinh đồ đều thấy nhạy cảm với kháng sinh sẵn có tại bệnh viện: Vi khuẩn Gram dương nhạy cảm với vancomycine, vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với ceftazidime. Khi đối chiếu xem xét sự phù hợp về kết quả của hai phương pháp này cho thấy 83,3% (10/12) các trường hợp kết quả nhuộm soi phù hợp với kết quả định danh bằng phương

pháp nuôi cấy phân lập, 2 trường hợp cuối cùng cho kết quả không phù hợp.

Có 59 mẫu được giải trình tự gene và được định danh đến mức chi và/hoặc loài (53,6%), 51 mẫu còn lại hoặc là không khuếch đại được gene 16S rRNA hoặc khi giải trình tự quá xấu không đọc được kết quả. Kết quả giải trình tự cho thấy có gặp cầu khuẩn Gram (+), trục khuẩn Gram (+), trục khuẩn Gram (-) nhưng không thấy có mặt của cầu khuẩn Gram (-). Căn nguyên gặp với tỷ lệ lớn nhất là *S. pneumoniae* (29,1%).

Bảng 3. Kết quả định danh vi khuẩn bằng kỹ thuật giải trình tự gen

STT	Vi khuẩn	Số lượng	Tỷ lệ %
Vi khuẩn Gram dương			
1	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	32	29,1
2	<i>Enterococcus</i> sp.	5	4,5
3	<i>S. epidermidis</i>	3	2,7
4	<i>S. aureus</i>	3	2,7
5	<i>Bacillus</i> sp.	1	0,9
Vi khuẩn Gram âm			
6	<i>P. aeruginosa</i>	6	5,6
7	<i>K. pneumoniae</i>	3	2,7
8	<i>Stenotrophomonas</i> sp.	3	2,7
9	<i>Enterobacter</i>	2	1,8
10	<i>P. maltophilia</i>	1	0,9
11	Sản phẩm PCR yếu hoặc trình tự xấu	51	46,4
	Tổng số	110	100

Khi đối chiếu với nhuộm soi thấy trong 19 trường hợp nhuộm soi âm tính, có 10 trường hợp (55,6%) vẫn định danh được vi khuẩn bằng phương pháp giải trình tự gen. Trong 10 trường hợp này thì đến 9 trường hợp là âm tính cả khi nhuộm soi và khi nuôi cấy. 9 trường hợp còn lại vẫn phát hiện vi khuẩn trên PCR nhưng do chất lượng tín hiệu xấu nên không làm được giải trình

tự để định danh. Trong số 12 trường hợp nuôi cấy dương tính, 7 trường hợp (58,3%) có kết quả PCR định danh được vi khuẩn. 71,4% (5/7) các trường hợp kết quả nuôi cấy và kết quả định danh vi khuẩn bằng PCR là trùng khớp với nhau. Trong số 98 trường hợp nuôi cấy âm tính, có 52 trường hợp định danh được vi khuẩn bằng PCR (53,1%). Vi khuẩn định danh được nhiều nhất là *Streptococcus pneumoniae* (29,1%).

Trong số 110 bệnh nhân, có 24 trường hợp có các bệnh lý toàn thân kèm theo, tuy nhiên liên quan đến kết quả PCR. Chúng tôi chỉ phân tích 13 trường hợp bệnh lý nhiễm trùng ở cơ quan khác, gặp nhiều nhất là viêm mũi họng (4,5%). 61,5% (8/13) xác định được nguyên nhân vi khuẩn bằng phương pháp nuôi cấy hoặc PCR, và nguyên nhân 100% là *Streptococcus pneumoniae*.

4. Bàn luận

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nhuộm soi dương tính tương đối cao (83,6%), trong đó hình ảnh cầu khuẩn Gram (+) được tìm thấy nhiều nhất (46,4%). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Jackson TL (2003) cho thấy căn nguyên gây viêm nội nhãn thường gặp là các cầu khuẩn Gram dương [2].

Cùng với nhuộm soi, bệnh phẩm sẽ được cấy vào các môi trường thích hợp và làm các thử nghiệm để định danh vi khuẩn. Phương pháp này vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán và là một công cụ hỗ trợ rất đắc lực cho điều trị bởi khi nuôi cấy vi khuẩn dương tính nó không những cho phép xác định loại vi khuẩn gây bệnh mà còn cho phép làm kháng sinh đồ và giúp cho việc hiệu chỉnh điều trị theo kháng sinh đồ. Tuy nhiên, kết quả nuôi cấy vi khuẩn ở trong điều kiện hiện tại ở Việt Nam đạt kết quả thấp (13% - 22,2%) [1]. Tỷ lệ dương tính thấp có thể do nhiều nguyên nhân: Do bệnh phẩm ít, loãng, do vi khuẩn kẹt ở các bề mặt cứng như thể thủy tinh nhân tạo, hoặc do bản thân vi khuẩn phát triển rất chậm và một lý do rất quan trọng là do bệnh nhân đã dùng kháng sinh trước đó [3]. Trong số 98 bệnh nhân có kết quả nuôi cấy âm

tính ở nghiên cứu này, có 28,6% đã được điều trị ở tuyến trước hoặc tự điều trị với cách dùng thuốc không đúng trong thời gian ít nhất là 2 ngày và nhiều nhất là 14 ngày. Một lý do nữa là việc lấy bệnh phẩm bằng phương pháp cắt dịch kính khá phức tạp, cần có sự chuẩn bị kỹ càng nên không thể tiến hành ngay khi bệnh nhân vào viện. Trong thời gian đó, bệnh nhân vẫn phải được điều trị theo quy trình là truyền kháng sinh tĩnh mạch và tiêm kháng sinh nội nhãn. Với các lý do trên, nuôi cấy vi khuẩn đạt kết quả dương tính là điều hết sức khó khăn. Trong số các chủng vi khuẩn phân lập được, *Streptococcus pneumoniae* là căn nguyên vi khuẩn gặp nhiều nhất, chiếm 41,7%. Trong 12 mẫu phân lập được căn nguyên gây bệnh, 11 mẫu là của những bệnh nhân khỏe mạnh, không có bệnh lý toàn thân kèm theo. 1 mẫu phân lập được vi khuẩn *S. pneumoniae* trên bệnh nhân bị viêm họng cấp kèm theo. Kết quả nghiên cứu này tương đối giống với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước như Hoàng Thị Hiền (2005) [1], Đỗ Tấn (2012), Greenwald và cộng sự (1986) [4].

Kết quả nhuộm soi và kết quả nuôi cấy không đồng nhất. Rất nhiều mẫu bệnh phẩm nhuộm soi thấy nhưng nuôi cấy lại không mọc, có 1 trường hợp nhuộm soi âm tính nhưng nuôi cấy lại tìm thấy vi khuẩn là *Enterobacter cloacae*. Lý do thấy hình ảnh vi khuẩn trên tiêu bản nhuộm soi nhưng nuôi cấy lại không mọc có thể là do bệnh nhân đã dùng kháng sinh không đủ để tiêu diệt hết vi khuẩn nhưng lại ức chế được sự nhân lên của vi khuẩn hoặc căn nguyên gây bệnh, khiến cho không nuôi cấy được trên môi trường nhân tạo hoặc không mọc được trong điều kiện nuôi cấy thông thường. Những trường hợp nhuộm soi không thấy hình ảnh vi khuẩn nhưng nuôi cấy dương tính có thể là do độ nhạy của xét nghiệm nhuộm soi thấp hơn so với độ nhạy của xét nghiệm nuôi cấy (cần số lượng vi khuẩn ít hơn để mọc). Để có thể nhìn thấy hình ảnh vi khuẩn trên tiêu bản nhuộm Gram thì mẫu bệnh phẩm phải có ít nhất là 10^5 vi khuẩn/ml bệnh phẩm. Trong khi đó, để kết quả nuôi cấy dương tính, chỉ cần có khoảng 10 - 100 vi

khuẩn/ml bệnh phẩm là đủ. Trong số 11 trường hợp nhuộm soi dương tính và sau đó nuôi cấy phân lập được vi khuẩn thì 10 trường hợp trùng khớp giữa kết quả nhuộm soi và kết quả nuôi cấy. Có 1 trường hợp nhuộm soi cho kết quả là trực khuẩn Gram dương nhưng lại phân lập được vi khuẩn là *S. pneumoniae*. Các sai sót có thể gặp phải của xét nghiệm nhuộm soi trực tiếp, có thể do quy trình lấy bệnh phẩm, nhuộm soi, người đọc kết quả.

PCR và giải trình tự

Ứng dụng kỹ thuật PCR và giải trình tự khắc phục được hầu hết các nhược điểm của các xét nghiệm vi sinh kinh điển: (i) Lượng bệnh phẩm cần ít hơn; (ii) Độ nhạy rất cao; độ đặc hiệu cao; (iii) Vẫn có khả năng chẩn đoán ngay cả khi đã dùng kháng sinh do kỹ thuật xác định DNA của vi khuẩn, không nhất thiết yêu cầu vi khuẩn còn sống như kỹ thuật nuôi cấy; (iv) Trả lời kết quả nhanh sau 6 giờ. Trong nghiên cứu này chúng tôi đạt tỷ lệ dương tính trên PCR và giải trình tự là 53,6% cao hơn rất nhiều so với kết quả vi sinh kinh điển. Trong các mẫu phân tích 54,2% (32/59) các trường hợp cho kết quả là phế cầu (*S. pneumoniae*) một loại vi khuẩn cư trú thường xuyên và gây bệnh ở vùng hầu họng. Kết quả này cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Đỗ Tấn (2011) khi giải trình tự 23 mẫu bệnh phẩm dịch kính định danh được 11/23 chủng là *S. pneumoniae*, chiếm 47,8%.

Căn nguyên vi khuẩn Gram dương thường gặp thứ hai trong nghiên cứu của chúng tôi là *Enterococcus* sp. Với 5 mẫu được định danh, chiếm 8,5% (5/59). Nghiên cứu của chúng tôi chỉ sử dụng gen 16rRNA trong định danh căn nguyên vi khuẩn, hạn chế của gen này là chỉ định danh được đến mức độ chi với một số chủng vi khuẩn mà không được đến mức độ loài. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của tác giả Hoàng Thị Hiền (2005) phân lập được chủng *Enterococcus* là 21,4%. Trong nghiên cứu của Okada (1994) tỷ lệ liên cầu phân lập được là 32% (9/28 mắt) [5].

Các vi khuẩn Gram (-) trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 25,4% trong tổng số các mẫu định danh được (15/59), trong đó *Pseudomonas aeruginosa* là chủng chiếm tỷ lệ cao nhất 10,2% (6/59 mẫu). Tác giả Đỗ Tấn (2012) khi nuôi cấy phân lập vẫn định danh được 15,7% là *P. aeruginosa* trong tổng số các mẫu nuôi cấy dương tính. Trong 6 mẫu *P. aeruginosa* chúng tôi định danh được bằng kỹ thuật PCR thì có 1 mẫu trùng với kết quả nuôi cấy dương tính, 5 mẫu còn lại kết quả nuôi cấy đều âm tính. Theo y văn thế giới, từ năm 1935 đến năm 2000 chỉ có 15 trường hợp viêm nội nhãn nội sinh do *P. aeruginosa*. Jackson và cộng sự (2003) tiến hành hồi cứu 267 ca bệnh trong vòng 17 năm tại Anh đã nhận thấy tỷ lệ mắc viêm nội nhãn nội sinh do *P. aeruginosa* có xu hướng tăng lên và một nửa trong số bệnh nhân này đều dưới 25 tuổi [2]. *P. aeruginosa* là một vi khuẩn có độc lực mạnh, gây bệnh bằng nhiều yếu tố độc lực như độc tố và protease, khi gây bệnh sẽ làm bệnh nhân mất thị lực nhanh chóng. *P. aeruginosa* thường gây bệnh ở những bệnh nhân xơ nang phổi (CF) hay bệnh nhân nhiễm trùng tiết niệu, có đặt sonde đường niệu hay suy giảm hệ miễn dịch, bệnh bạch cầu... thường liên quan đến nhiễm trùng bệnh viện. Tuy nhiên, những bệnh nhân của chúng tôi bị viêm nội nhãn nội sinh do *P. aeruginosa* đều là người khỏe mạnh, độ tuổi từ 17 - 55 tuổi, không có bệnh lý toàn thân đi kèm và không có thời gian nằm viện trước đó [6].

Ở các nước Đông Á như Đài Loan, Hàn Quốc căn nguyên viêm nội nhãn nội sinh hay gặp nhất là các trực khuẩn Gram (-), đặc biệt là *Klebsiella*. Lý do vì sao ở các nước này lại có một sự khác biệt về tỷ lệ bắt gặp *Klebsiella* cao như vậy cũng chưa có được làm rõ. Tuy nhiên, người ta cũng thấy rằng tỷ lệ áp xe gan do *Klebsiella* ở nhóm bệnh nhân thuộc các nước này khá cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi chủng *Klebsiella pneumoniae* là căn nguyên vi khuẩn Gram âm hay gặp thứ hai, chiếm 3/59 mẫu. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Ramakrishnan và cộng sự (2009) khi nghiên cứu hồi cứu 10 năm về viêm nội nhãn nội

sinh ghi nhận *K. pneumonia* là căn nguyên vi khuẩn Gram âm đứng thứ hai sau *P. aeruginosa* [7]. Chúng tôi cũng không phát hiện bệnh nhân nào bị áp xe gan.

Trong kết quả nghiên cứu, có 51 mẫu trong số 110 mẫu hoặc là không có sản phẩm khuếch đại hoặc sản phẩm khuếch đại yếu hoặc tín hiệu đọc trình tự rất kém nên không định danh được. Lý do của kết quả này có thể là mẫu bệnh phẩm viêm nội nhãn nội sinh có thể là căn nguyên thực sự là vi khuẩn nhưng vì mật độ vi khuẩn trong bệnh phẩm quá thấp, không đủ để có thể phát hiện được, do quá trình tách chiết làm rửa trôi mất DNA của vi khuẩn hoặc cũng có thể trong mẫu bệnh phẩm có chất ức chế lên phản ứng PCR.

5. Kết luận

Nuôi cấy đạt tỷ lệ dương tính thấp (10,9%) và có sự không thống nhất giữa nuôi cấy và nhuộm soi. PCR và giải trình tự đạt độ nhạy cao hơn (54%). Căn nguyên gây VMNNNSVK tại Bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng 1/2012 đến tháng 12/2013 xác định trên PCR chủ yếu gặp là cầu khuẩn Gram dương (chiếm 74,6%), trong đó *S. pneumoniae* là căn nguyên phổ biến nhất, chiếm tới 54,2% trong tổng số các trường hợp định danh được vi khuẩn. Các trực khuẩn Gram âm (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Stenotrophomonas* sp., *Enterobacter* và *P. maltophilia*) gây viêm nội nhãn nội sinh chiếm tỷ lệ rất thấp, chỉ từ 1,7 - 10,2%.

Các xét nghiệm vi sinh có vai trò to lớn trong chẩn đoán và điều trị VMNNNSVK. Nuôi cấy vi khuẩn mặc dù vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán và điều trị các bệnh lý nhiễm trùng nói chung chỉ có giá trị tham khảo trong chẩn đoán và điều trị VMNNNSVK do tỷ lệ dương tính quá

thấp (10,9%). Chẩn đoán vi sinh cần dựa trên sự kết hợp của nhuộm soi, nuôi cấy và PCR giải trình tự.

Tài liệu tham khảo

1. Hoàng Thị Hiền (2005) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số tác nhân gây viêm nội nhãn nội sinh*. Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Jackson TL, Eykyn SJ, Graham EM et al (2003) *Endogenous bacterial endophthalmitis: A 17-year prospective series and review of 267 reported cases*. Surv Ophthalmology 48: 403-423.
3. Chee SP, Jap A (2001) *Endogenous endophthalmitis*. Curr Opin Ophthalmol 12: 464-470.
4. Greenwald MJ, Wohl LG, Sell CH (1986) *Metastatic bacterial endophthalmitis: A contemporary reappraisal*. Surv Ophthalmol 31(2): 81-101.
5. Okada AA (1994) *Endogenous bacterial endophthalmitis: Report of ten-year retrospective study*. Ophthalmology 105: 3120-3126.
6. Duaa S, Chalermkulrata W, Millerb MB, Landerscand M, Arisa RM (2006) *Case report bilateral hematogenous Pseudomonas aeruginosa endophthalmitis after lung transplantation*. American Journal of Transplantation 6: 219-224.
7. Ramakrishnan R, Bharathi MJ, Shivkumar C et al (2009) *Microbiological profile of culture-proven cases of exogenous and endogenous endophthalmitis: A 10-year retrospective study*. Eye (Lond) 23: 945-956.