

Một số cập nhật trong chẩn đoán viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Hồ Huỳnh Quang Trí

Viện Tim TP. Hồ Chí Minh

MỞ ĐẦU

Năm 1885, GS. William Osler, một trong những người đặt nền tảng cho y học hiện đại, đã phát biểu như sau: “Ít có bệnh nào về mặt chẩn đoán gây nhiều khó khăn như viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (VNTMNK), những khó khăn mà trong nhiều trường hợp là không thể khắc phục được. Nhiều thầy thuốc giỏi không sợ mất uy tín khi nhìn nhận rằng ở một nửa trong số bệnh nhân VNTMNK mà họ đã khám, chẩn đoán chỉ được xác định sau khi bệnh nhân chết”. Câu nói này phản ánh những khó khăn lớn trong việc chẩn đoán VNTMNK ở thời điểm đó. Hiện nay y học đã đạt rất nhiều tiến bộ, tuy nhiên chẩn đoán VNTMNK trong nhiều trường hợp cũng

vẫn còn là một thách thức đối với thầy thuốc. Kể từ khi được công bố năm 2000, tiêu chuẩn Duke cải biên đã được các hội chuyên khoa khuyến cáo dùng để chẩn đoán VNTMNK (bảng 1) [1]. Dù được công nhận là bộ tiêu chuẩn tốt nhất từ trước đến nay để chẩn đoán VNTMNK, tiêu chuẩn Duke cải biên cũng chỉ có độ nhạy 70-79% [2,3]. Độ nhạy không cao này có liên quan với một số yếu tố, trong đó phải kể đến tỷ lệ cấy máu âm tính tương đối cao và những hạn chế của siêu âm tim thông thường. Trong thời gian gần đây đã có nhiều cải tiến quan trọng trong các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tim mạch và vì sinh được ứng dụng vào việc xác định chẩn đoán VNTMNK cũng như xác định vi khuẩn gây bệnh.

Bảng 1. Tiêu chuẩn Duke cải biên chẩn đoán VNTMNK [1]

VNTMNK chắc chắn (definite endocarditis)	VNTMNK có thể (possible endocarditis)	Loại trừ VNTMNK (rejected endocarditis)
2 tiêu chuẩn chính, hoặc 1 tiêu chuẩn chính và ≥3 tiêu chuẩn phụ, hoặc 5 tiêu chuẩn phụ	1 tiêu chuẩn chính và 1-2 tiêu chuẩn phụ, hoặc tiêu chuẩn phụ	0 tiêu chuẩn chính và 1-2 tiêu chuẩn phụ, hoặc 1 tiêu chuẩn chính và 0 tiêu chuẩn phụ
<p>Tiêu chuẩn chính</p> <p>A. Bằng chứng về xét nghiệm:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vi khuẩn điển hình gây VNTMNK từ 2 mẫu cấy máu riêng biệt: streptococcus viridans, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus bovis</i>, nhóm HACEK (<i>Haemophilus spp</i>, <i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>, <i>Cardiobacterium hominis</i>, <i>Eikenella spp</i>, <i>Kingella kingae</i>) hoặc enterococcus mắc phải trong cộng đồng mà không có một ổ nhiễm nguyên phát, hoặc - Vi sinh vật có thể gây VNTMNK từ ≥2 mẫu cấy máu lấy cách nhau >12 giờ, hoặc từ cả 3 hoặc đa số trong ≥4 mẫu cấy máu (mẫu đầu và mẫu cuối lấy cách nhau ít nhất 1 giờ), hoặc - Một mẫu cấy máu dương tính với <i>Coxiella burnetti</i> hoặc nồng độ kháng thể IgG pha I >1/800. 		

B. Bằng chứng tổn thương nội tâm mạc trên siêu âm tim:

- Siêu âm tim dương tính: khối lồi lư trong tim bám trên van tim hoặc cấu trúc nâng đỡ, hoặc nằm trên đường đi của dòng hở van hoặc bám trên vật liệu ghép mà không có một lý giải khác về mặt giải phẫu học, hoặc áp-xe cơ tim, hoặc sút một phần van tim nhân tạo mới xuất hiện.

- Hở van tim mới xuất hiện (tăng hoặc thay đổi âm thổi có từ trước không được tính).

Tiêu chuẩn phụ

A. Bệnh tim tạo thuận lợi hoặc chích ma túy tĩnh mạch

B. Sốt $\geq 38^{\circ}\text{C}$

C. Hiện tượng mạch máu: thuyên tắc động mạch, nhồi máu phổi nhiễm khuẩn, phình mạch do nhiễm khuẩn, xuất huyết nội sọ, xuất huyết kết mạc, sang thương Janeway

D. Hiện tượng miễn dịch: viêm cầu thận, nốt Osler, chấm Roth, yếu tố thấp

E. Cây máu dương tính nhưng chưa đủ thành tiêu chuẩn chính hoặc có bằng chứng huyết thanh học của nhiễm khuẩn đang diễn tiến bởi vi sinh vật có thể gây VNTMNK

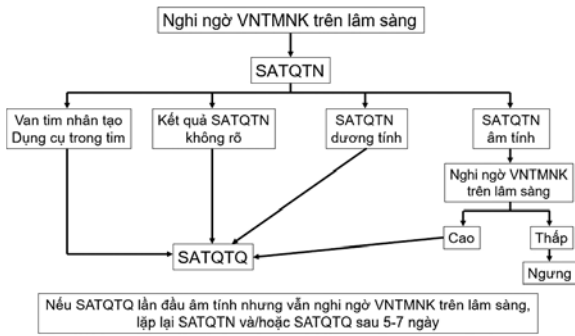
CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH VIÊM NỘI TÂM MẠC NHIỄM KHUẨN: CÓ GÌ MỚI HIỆN NAY?

1. Siêu âm tim

Hiện nay siêu âm tim vẫn là nền tảng của chẩn đoán hình ảnh VNTMNK. Siêu âm qua thành ngực (SATQTN) là phương tiện chẩn đoán hình ảnh ban đầu trong cả VNTMNK trên van nguyên gốc lẫn VNTMNK trên van nhân tạo. Trong VNTMNK trên van nguyên gốc, SATQTN có độ nhạy 50-90% và độ đặc hiệu khoảng 90% trong phát hiện sang thương [4]. Trong VNTMNK trên van nhân tạo, SATQTN có độ nhạy thấp hơn, từ 40% đến 70% [4]. SATQTN cung cấp những thông tin quan trọng giúp đánh giá kích thước và chức năng của các tâm thất và mức độ nặng về mặt huyết động của tổn thương van. Siêu âm tim qua thực quản (SATQTQ) được chỉ định trong các trường hợp sau: (1) SATQTN dương tính (để xác nhận chẩn đoán và khảo sát sang thương kỹ hơn); (2) SATQTN cho kết quả không rõ; (3) nghi ngờ biến chứng; (4) bệnh nhân mang van tim nhân tạo, đặc biệt là van nhân tạo cơ học, hoặc có dụng cụ trong tim [4,6]. Trong VNTMNK trên van nguyên gốc, SATQTQ có độ nhạy 90-100% và độ đặc hiệu khoảng 90% trong phát hiện sùi và có hiệu năng

vượt trội so với SATQTN trong phát hiện các biến chứng như thủng, áp-xe hay dò [4]. Trong VNTMNK trên van nhân tạo, phân tích gộp của Habets và cộng sự cho thấy SATQTQ có độ nhạy 86% (khoảng tin cậy 95%: 77-92%) trong xác định chẩn đoán [5]. Năm 2015 Hội Tim châu Âu đã đưa ra hướng dẫn về xử trí VNTMNK, trong đó có chỉ định siêu âm tim được nêu trên hình 1 (trong trường hợp VNTMNK trên van nguyên gốc bên tim phải đơn thuần và SATQTN cho hình ảnh chất lượng cao và kết quả rõ ràng thì không bắt buộc phải làm SATQTQ) [6].

Hiện nay siêu âm tim có dựng hình 3D theo thời gian thực (gọi là siêu âm tim 4D) được dùng khá phổ biến ở nhiều trung tâm phẫu thuật tim. Siêu âm tim 4D giúp cải thiện hơn nữa việc phát hiện và định vị các tổn thương van tim (nguyên gốc lẫn nhân tạo) và các biến chứng của VNTMNK như dò, áp-xe. Trên hình 2 là hình ảnh siêu âm tim 4D của một bệnh nhân đã được thay van động mạch chủ nhân tạo và sửa van 2 lá có đặt vòng van nhân tạo tại Viện Tim. Sau mổ bệnh nhân bị VNTMNK với áp-xe tại gốc động mạch chủ dò vào nhĩ trái (mũi tên). Bệnh nhân đã được mổ lại thay van động mạch chủ mới, làm sạch áp-xe và đóng đường dò.



Hình 1. Chỉ định siêu âm tim ở người nghỉ ngờ VNTMNK theo Hội Tim châu Âu (2015). Ghi chú: SATQTN = siêu âm tim qua thành ngực; SATQTTQ = siêu âm tim qua thực quản



Hình 2. Hình ảnh siêu âm tim 4D qua thực quản (nhìn từ nhĩ trái) của một bệnh nhân VNTMNK trên van động mạch chủ nhân tạo. Mũi tên chỉ áp-xe ở gốc động mạch chủ dò vào trong nhĩ trái cạnh vòng van 2 lá nhân tạo (Hình do BS Nguyễn Tiến Hào cung cấp)

CT tim

So với SATQTTQ, chụp cắt lớp vi tính (computed tomography - CT) tim có độ nhạy tương đương trong phát hiện áp-xe, phình giả và sút van nhân tạo, nhưng có độ nhạy hơi thấp hơn trong phát hiện sỏi (91% so với 99%) [7,8]. CT tim đặc biệt hữu ích ở người bệnh có cửa sổ siêu âm kém và có chống chỉ định với SATQTTQ [8]. Một chỉ định được ưa chuộng hiện nay của CT tim là đánh giá trước mổ các trường hợp VNTMNK trên van động mạch chủ nhân tạo [4,8]. Trên hình 3 là hình ảnh CT áp-xe ở gốc động mạch chủ cạnh van nhân tạo của một

bệnh nhân nữ 34 tuổi bị VNTMNK sau thay van động mạch chủ tại Viện Tim. Bệnh nhân được mổ lại để cố định van động mạch chủ nhân tạo và đã tử vong sau mổ.

Các ưu điểm và hạn chế của CT tim được nêu trên bảng 2. Hướng dẫn 2015 của Hội Tim châu Âu xếp CT dương tính (sang thương cạnh van được xác định bởi CT tim) là một tiêu chuẩn chính chẩn đoán VNTMNK ngang với siêu âm tim dương tính [6].



Hình 3. Hình ảnh áp-xe gốc động mạch chủ (Ao) cạnh van nhân tạo. Ghi nhận khối tụ dịch lợn cợn không đồng nhất ở vị trí cạnh van (1) được bao quanh bởi lớp mô viêm dày bất thuốc cản quang viên (2), đậm độ dịch 0-40 HU, có thể có khí bên trong (3) (Hình do BS. Nguyễn Xuân Trinh cung cấp)

FDG-PET và xạ hình với bạch cầu được đánh dấu phóng xạ

Chụp cắt lớp phát xạ positron (positron emission tomography - PET) với fludeoxyglucose (FDG-PET) và xạ hình với bạch cầu được đánh dấu phóng xạ là 2 phương pháp chẩn đoán hình ảnh VNTMNK tương đối mới. Cơ sở của FDG-PET là sự tăng bắt giữ chất phóng xạ ¹⁸F-fluorodeoxyglucose ở những tế bào có tăng chuyển hóa, ví dụ ở vùng có viêm. Trong phương pháp thứ hai, bạch cầu được trích ly từ máu người

bệnh và đánh dấu bằng phóng xạ, sau đó được tiêm trở lại cho người bệnh. Xạ hình cho phép xác định vị trí mô viêm là nơi tập trung nhiều bạch cầu.

FDG-PET có thể phát hiện sớm VNTMNK và phát hiện các vị trí nhiễm khuẩn di căn [8]. Nghiên cứu của Swart cho thấy FDG-PET có độ nhạy 91% và độ đặc hiệu 95% trong chẩn đoán VNTMNK trên van tim nhân tạo [9]. Cả FDG-PET lẫn xạ hình với bạch cầu được đánh dấu phóng xạ đều có độ nhạy

và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán VNTMNK ở người có dụng cụ trong tim [10-12]. Các ưu điểm và hạn chế của 2 phương pháp này được nêu trên bảng 2. Trong hướng dẫn 2015 của Hội Tim châu Âu, FDG-PET hoặc xạ hình với bạch cầu được đánh dấu phóng xạ dương tính (phát hiện hoạt tính bất thường quanh vị trí gắn van tim nhân tạo, với điều kiện van đã được thay hơn 3 tháng) được xếp là tiêu chuẩn chính ngang với siêu âm tim dương tính [6].

Bảng 2. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh VNTMNK.

Phương pháp	Khi nào thực hiện?	Ưu điểm	Hạn chế
Siêu âm tim qua thành ngực (SATQTN)	Nghi VNTMNK	Áp dụng rộng rãi Thực hiện nhanh Cung cấp thông tin huyết động Không xâm lấn	Độ nhạy thấp trong phát hiện áp-xe và khi có van nhân tạo Có thể bỏ sót sùi nhỏ Phụ thuộc người làm
Siêu âm tim qua thực quản (SATQTQ)	Nghi VNTMNK dù SATQTN âm tính hoặc cho kết quả không rõ Nghi VNTMNK trên van nhân tạo	Độ nhạy cao hơn SATQTN, đặc biệt khi có van nhân tạo hoặc dụng cụ trong tim Không bị bức xạ	Phải nhịn đói trước Không làm được nếu có bất thường cấu trúc miệng-hầu hoặc thực quản Nguy cơ liên quan gây mê Phụ thuộc người làm
CT tim, có hoặc không kèm chụp mạch vành	Nghi VNTMNK khi SATQTN âm tính hoặc cho kết quả không rõ và chống chỉ định SATQTQ Đánh giá chu phẫu hệ động mạch vành và động mạch chủ ở người bệnh VNTMNK	Phát hiện nhiễm khuẩn lan rộng (áp-xe, dò, phình giả) Có thể phát hiện thuyên tắc phổi Thay thế chụp động mạch vành cản quang trong đánh giá trước mổ	Có thể bỏ sót sùi nhỏ và thủng Chất cản quang có iode khiến loại trừ người có suy thận hoặc dị ứng iode Phơi nhiễm bức xạ Độ nhạy giảm khi có rối loạn nhịp
FDG-PET	Nghi VNTMNK ở người có van nhân tạo hoặc dụng cụ trong tim và siêu âm tim âm tính hoặc cho kết quả không rõ Đu khuẩn huyết dai dẳng và CT âm tính, để nhận diện và kiểm soát ổ nhiễm	Nhận diện các vị trí nhiễm khuẩn di căn Tăng độ nhạy của tiêu chuẩn Duke, nhất là ở người có dụng cụ trong tim Có thể nhận diện nguồn du khuẩn huyết Nhạy hơn siêu âm tim trong chẩn đoán áp-xe trong tim và phình giả	Dương giả, đặc biệt trong 3 tháng đầu sau mổ tim, hoặc khi có viêm mạch, u, dị vật, viêm sau mổ Âm giả sau khi dùng kháng sinh vài ngày Không đánh giá được nhiễm khuẩn ở não, nướu răng, thận Phải kiêng ăn tinh bột 12-24 giờ trước Đắt, không sẵn có

Xạ hình với bạch cầu đánh dấu phóng xạ	Giống FDG-PET	Đặc hiệu hơn FDG-PET	Thời gian khảo sát dài Đắt, không sẵn có Phơi nhiễm bức xạ
--	---------------	----------------------	--

Tiếp cận bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn với cấy máu âm tính

Cấy máu là một xét nghiệm chuẩn bắt buộc phải thực hiện ở người nghi mắc VNTMNK. Hội Tim châu Âu và Hiệp hội Tim Mỹ khuyến cáo lấy ít nhất 3 bộ cấy máu (mỗi bộ gồm chai hiếu khí và chai kỵ khí) từ những vị trí chích tĩnh mạch khác nhau, lần lấy máu đầu và cuối cách nhau ít nhất 1 giờ [6,13]. Lấy đúng lượng máu cần thiết (ví dụ chai BD BACTEC Plus Aerobic là 8-10 ml). Thời gian ủ chai cấy máu chuẩn là 5 ngày. Thời gian này là phù hợp để phát hiện hầu hết các tác nhân gây VNTMNK, bao gồm các loài nấm *Candida* [14]. Các vi khuẩn nhóm HACEK khó nuôi cấy nên trước đây cần thời gian ủ chai cấy máu dài, tuy nhiên với các hệ thống cấy máu hiện nay thì điều này không còn cần thiết [15]. Các hệ thống cấy máu hiện nay cũng chứa đủ các chất bổ sung để hỗ trợ sự phát triển của các loài *Abiotrophia* và *Granulicatella* (liên cầu khuẩn khiếm khuyết về mặt dinh dưỡng) nên không cần phải cấy chuyển ra các môi trường khác [14].

Tỷ lệ cấy máu âm tính ở người bệnh VNTMNK khoảng 10-20% trong đa số nghiên cứu, nhưng cá biệt có thể lên đến 40% [14,16]. Có 2 nguyên nhân khiến cho bệnh nhân VNTMNK có cấy máu âm tính. Nguyên nhân thứ nhất (thường gặp hơn) là người bệnh mới dùng kháng sinh trước đó. Nguyên nhân thứ hai là vi sinh vật gây bệnh không phát triển trong môi trường cấy máu được dùng.

Cấy máu lại và khai thác thông tin dịch tễ

Đối với các trường hợp cấy máu âm tính đã được dùng kháng sinh trước khi cấy máu, xem xét ngưng kháng sinh 7-10 ngày nếu được và thực hiện cấy máu lại sau thời hạn này. Ở bệnh nhân không có dùng kháng sinh trước đó, các tác nhân gây bệnh thường gặp nhất trong VNTMNK với cấy máu âm tính gồm *Coxiella burnetti* (chiếm tỷ lệ 28-37% các trường hợp), các loài *Bartonella* (tỷ lệ 12-28%) và *Tropheryma whipplei* (tỷ lệ khoảng 6%) [14]. Các tác nhân khác có thể gặp gồm *Brucella*, *Mycoplasma* và *Legionella*. Khai thác kỹ thông tin dịch tễ và biểu hiện lâm sàng giúp tìm manh mối hướng đến tác nhân gây bệnh (bảng 3).

Bảng 3. Vi sinh vật gây VNTMNK với cấy máu âm tính (Godfrey, Chambers)

Vi sinh vật	Manh mối dịch tễ và lâm sàng
<i>Coxiella burnetti</i>	Tiếp xúc với gia súc ở trang trại (trâu, bò, dê, cừu), làm việc ở lò mổ, phơi nhiễm trong phòng thí nghiệm, suy giảm miễn dịch bao gồm nhiễm HIV Nguyên nhân thường gặp của VNTMNK với cấy máu âm tính ở Nam Âu và Trung Đông
<i>Brucella</i>	Dùng các sản phẩm từ sữa không được tiệt trùng, phơi nhiễm với mô và chất tiết từ vật nuôi bị nhiễm khuẩn (trâu, bò, dê, cừu hoặc chó), đã từng đi đến Trung Đông
<i>Bartonella henselae</i>	Tiếp xúc với mèo, nhất là mèo con
<i>Bartonella quintana</i>	Có chấy trên người, tình trạng vô gia cư (vệ sinh kém)

<i>Bartonella spp</i>	Nghiện rượu, đã từng đi đến Bắc Phi
<i>Legionella</i>	Suy giảm miễn dịch, van tim nhân tạo
<i>Mycoplasma</i>	Nhiễm khuẩn cấp, van tim nhân tạo
<i>Tropheryma whipplei</i>	Nghề nghiệp phơi nhiễm với đất, gia súc ở trang trại Đau khớp, sụt cân, tiêu chảy, tổn thương thần kinh trung ương (bệnh Whipple)
Nấm	Chích ma túy tĩnh mạch, suy giảm miễn dịch (bao gồm nhiễm HIV), đã từng mổ tim

Xét nghiệm huyết thanh học

Huyết thanh chẩn đoán *Coxiella burnetii* là xét nghiệm hàng đầu trong khảo sát các trường hợp VNTMNK cấy máu âm tính: Nồng độ kháng thể IgG pha I >1/800 là một tiêu chuẩn chính trong chẩn đoán VNTMNK do *Coxiella burnetii* [1,17]. Nồng độ IgG kháng *Bartonella* >1/800 cũng có giá trị chẩn đoán nhiễm khuẩn do *Bartonella* [16]. Tuy không phải là một tiêu chuẩn chính như đối với *Coxiella burnetii*, huyết thanh chẩn đoán *Bartonella* và *Brucella* cũng được chỉ định trong VNTMNK cấy máu âm tính, nhất là khi có gợi ý về mặt dịch tễ học [4]. *Legionella*, *Mycoplasma* và *Chlamydia* là những tác nhân gây bệnh rất hiếm gặp nên huyết thanh chẩn đoán với các vi khuẩn này không được khuyến cáo thường qui [14,16].

Khảo sát mô van tim

Ở bệnh nhân VNTMNK được điều trị ngoại khoa, việc khảo sát mô van/sùi được cắt ra khi mổ là bắt buộc. Mô van được gửi đi khảo sát giải phẫu bệnh và cấy. Dạng và mức độ viêm khi khảo sát giải phẫu bệnh tùy thuộc vi khuẩn gây bệnh: Trong VNTMNK do vi khuẩn có độc lực mạnh như *S. aureus* thường có hiện tượng viêm cấp được đặc trưng bởi thâm nhiễm neutrophil lan rộng với những khúm vi khuẩn lớn và những vùng mô bị tiêu hủy; Trong VNTMNK có diễn tiến bán cấp, ví dụ do streptococcus viridans, bên cạnh những cụm vi khuẩn khu trú và viêm neutrophil thường có hiện tượng lành sẹo với lắng đọng fibrin và tế bào đơn nhân viêm [14].

Phân lập được vi khuẩn qua cấy sùi là một tiêu chuẩn bệnh học cho phép xác định chẩn đoán VNTMNK chắc chắn (definite infective endocarditis), tuy nhiên trên thực tế tỷ lệ cấy sùi dương tính thấp, dao động từ 6% đến 26% trong các báo cáo [18-20].

Trong các trường hợp VNTMNK cấy máu âm tính và cấy sùi cũng âm tính, xác định tác nhân gây bệnh bằng cách phân tích mô van với phương pháp giải trình tự gen 16S rRNA (16S rRNA sequencing) ngày càng được nhiều tác giả khuyến cáo. 16S ribosomal ribonucleic acid (viết tắt 16S rRNA) là thành phần RNA của tiểu đơn vị 30S của ribosome vi khuẩn. Gen mã hóa 16S rRNA được tìm thấy ở tất cả vi khuẩn, giúp nhận diện vi khuẩn bất kể vi khuẩn còn sống hay chết và kết quả khảo sát không bị ảnh hưởng bởi việc dùng kháng sinh [21]. Quy trình phân tích mô van gồm các công đoạn: trích ly DNA vi khuẩn từ mô van, khuếch đại chất liệu di truyền bằng phương pháp PCR (polymerase chain reaction), giải trình tự DNA đã được khuếch đại và so sánh với trình tự của các cơ sở dữ liệu có sẵn để nhận diện vi khuẩn [14]. Hàng loạt nghiên cứu qui mô lớn (với từ 127 đến 283 bệnh nhân VNTMNK có cấy máu âm tính được khảo sát mô van cắt ra khi mổ tim) cho thấy phương pháp giải trình tự gen 16S rRNA giúp nhận diện vi khuẩn gây bệnh trong đa số các trường hợp [22-24]. Bên cạnh bộ xét nghiệm PCR vi khuẩn phổ rộng, một số labo vi sinh còn phát triển các bộ xét nghiệm PCR đặc hiệu cho *Coxiella burnetii*, các loài *Bartonella*, *Tropheryma*

whipplei và *Mycoplasma hominis*. Trong trường hợp giải phẫu bệnh mô van cho thấy có viêm cấp và giải trình tự gen 16S rRNA cho kết quả âm tính, thực hiện thêm các xét nghiệm PCR đặc hiệu nên được cân nhắc [14].

TÓM TẮT

Hiện y giới đã đạt nhiều tiến bộ trong chẩn đoán VNTMNK cả về mặt hình ảnh học lẫn về mặt vi sinh. Về mặt hình ảnh học, các phương pháp CT tim,

FDG-PET và xạ hình với bạch cầu đánh dấu phóng xạ đang dần chiếm một vị trí vững chắc bên cạnh siêu âm tim. Về mặt vi sinh, qui trình chẩn đoán các trường hợp VNTMNK với cấy máu âm tính ngày càng hoàn thiện. Ở bệnh nhân được điều trị ngoại khoa, việc phân tích mô van bằng các kỹ thuật sinh học phân tử nên được xem xét nếu cấy máu trước đó âm tính. Trong đa số trường hợp phương pháp này cho phép nhận diện vi khuẩn gây bệnh để từ đó điều chỉnh kháng sinh trị liệu cho phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Li J, Sexton D, Mick N, et al. Proposed modification to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000;30:633-638.
2. Shrestha N, Shakya S, Hussain S, et al. Sensitivity and specificity of Duke criteria for diagnosis of definite infective endocarditis: a cohort study. *Open Forum Infect Dis* 2017;4:S550-S551.
3. El-Dalati S, Cronin D, Shea M, et al. Clinical practice update on infectious endocarditis. *Am J Med* 2020;133:44-49.
4. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G, et al. Challenges in infective endocarditis: State of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:325-344.
5. Habets J, Tanis W, Reitsma JB, et al. Are novel non-invasive imaging techniques needed in patients with suspected prosthetic heart valve endocarditis? A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2015;25:2125-2133.
6. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *Eur Heart J*; doi:1093/eurheartj/ehv319.
7. Koo HJ, Yang DH, Kang J, et al. Demonstration of infective endocarditis by cardiac CT and transesophageal echocardiography: comparison with intraoperative findings. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 19:199-207.
8. Mgbojikwe N, Jones SR, Leucker TM, Brotman DJ. Infective endocarditis: Beyond the usual tests. *Clev Clin J Med* 2019;86:559-567.
9. Swart LE, Gomes A, Scholtens AM, et al. Improving the diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography in prosthetic heart valve endocarditis. *Circulation* 2018;138:1412-1427.
10. Ploux S, Riviere A, Amraoui S, et al. Positron emission tomography in patients with suspected pacing system infections may play a critical role in difficult cases. *Heart Rhythm* 2011;8:1478-1481.
11. Erba PA, Sollini M, Conti U, et al. Radiolabeled WBC scintigraphy in the diagnostic workup of patients with suspected device-related infections. *JACC Cardiovas Imaging* 2013;6:1075-1086.

12. Holcman K, Malecka B, Zabek A, et al. Added value of radiolabeled leukocyte scintigraphy to cardiac device-related infective endocarditis diagnostic criteria. *Eur Heart J* 2019; 40(suppl 1), <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz745.0238>.
13. Baddour LM, Wilson WR, Bayr AS, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:1435-1486.
14. Liesman RM, Pritt BS, Maleszewski JJ, Patel R. Laboratory diagnosis of infective endocarditis. *J Clin Microbiol* 2017;55:2599-2608.
15. Petti CA, Bhally HS, Weinstein MP, et al. Utility of extended blood culture incubation for isolation of *Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella* organisms: a retrospective multicenter evaluation. *J Clin Microbiol* 2006;44:257-259.
16. Godfrey R, Curtis S, Schilling WHK, James PR. Blood culture negative endocarditis in the modern era of 16S rRNA sequencing. *Clin Med* 2020;20:412-416.
17. Chambers HF, Bayer AS. Native-valve infective endocarditis. *N Engl J Med* 2020;383:567-675.
18. Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, et al. Gram stain, culture, and histopathological examination findings for heart valves removed because of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003;36:697-704.
19. Munoz P, Bouza E, Marin M, et al. Heart valves should not be routinely cultured. *J Clin Microbiol* 2008;46:2897-2901.
20. Lamas CC, Fournier PE, Zappa M, et al. Diagnosis of blood culture-negative endocarditis and clinical comparison between blood culture-negative and blood culture-positive cases. *Infection* 2016;44:459-466.
21. Harris KA and Hartley JC. Development of broad-range 16S rDNA PCR for use in the routine diagnostic clinical microbiology service. *J Med Microbiol* 2003;52:685-691.
22. Shrestha NK, Ledtke CS, Wang H, et al. Heart valve culture and sequencing to identify the infective endocarditis pathogen in surgically treated patients. *Ann Thorac Surg* 2015;99:33-37.
23. Peeters B, Herijgers P, Beuselinck K, et al. Added diagnostic value and impact on antimicrobial therapy of 16S rRNA PCR and amplicon sequencing on resected heart valves in infective endocarditis: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:888.
24. Fournier PE, Gouret F, Casalta JP, et al. Blood culture-negative endocarditis: Improving the diagnostic yield using new diagnostic tools. *Medicine* 2017;96:47.