Vietnam Journal of Community Medicine, Vol. 67, Special Issue 14, 347-353

A SCOPING REVIEW OF BIOFILM DETECTION METHODS IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS

Trịnh Xuân Anh[1], Đỗ Bá Hưng[2,3], Nguyễn Hoàng Thanh[3]

[1]Vinh Phuc General Hospital – No. 01 Ton That Tung, Vinh Phuc Ward, Phu Tho, Vietnam
[2]National ENT Hospital – No. 78 Giai Phong, Kim Lien Ward, Hanoi; 3 Hanoi Medical University – No. 01 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam

Received: 27/06/2026
Reviced: 19/08/2026; Accepted: 09/09/2026

ABSTRACT

Objective: To describe the characteristics of published studies and the methods used to detect biofilm in patients with chronic rhinosinusitis (CRS).

Search and review methods: A scoping review was conducted following the five-stage Arksey and O'Malley framework and reported according to PRISMA-ScR. Literature was searched in PubMed, the Cochrane Library, Google Scholar and selected Vietnamese medical journals/libraries for records published from January 2010 to June 2026, in English or Vietnamese. Three reviewers independently screened records against a PCC framework (patients with CRS; methods directly detecting biofilm on sinonasal tissue; no context restriction); disagreements were resolved with the supervisors. Data were charted and narratively summarised; methodological quality appraisal was not performed, consistent with JBI guidance for scoping reviews, and no meta-analysis was conducted.

Results: Of 784 records identified, 61 full texts were assessed after deduplication and title/abstract screening, and 22 studies were included (39 excluded at full-text stage). Studies were published in 2010–2023 (81.8% in 2010–2014), mostly with small samples (63.6% <50), and all obtained specimens intraoperatively. Direct detection techniques included CLSM/SDCM (50.0%), LIVE/DEAD BacLight (31.8%), SEM (27.3%), H&E (27.3%), Gram staining (22.7%), FISH (18.2%), and PNA-FISH, immunofluorescence and optical coherence tomography (4.5% each); two studies additionally assessed in vitro biofilm-forming ability as supportive evidence. Biofilm-positive rates ranged from 54.2% to 88.0% in disease groups (up to 97.1–100% in some small subgroups) and 0% to 56.0% in controls. Criteria for biofilm identification varied considerably across studies.

Conclusions: No single method has been standardised as a reference standard for biofilm detection in CRS. Current evidence largely derives from surgical CRS populations, with small samples and substantial methodological heterogeneity. Future studies should standardise sampling sites, specimen processing, identification criteria and outcome reporting.

Keywords: biofilm; chronic rhinosinusitis; biofilm detection; confocal microscopy; fluorescence in situ hybridization; scoping review.

*Corresponding author
Email: trinhanh.ent@gmail.com **Phone**: (+84) 867762511 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6590

TỔNG QUAN CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁT HIỆN BIOFILM Ở BỆNH NHÂN VIÊM MŨI XOANG MẠN TÍNH

Trịnh Xuân Anh[1], Đỗ Bá Hưng[2,3], Nguyễn Hoàng Thanh[3]

[1]Bệnh viện Đa khoa Vĩnh Phúc – Số 01 Tôn Thất Tùng, phường Vĩnh Phúc, Phú Thọ, Việt Nam
[2]Bệnh viện Tai Mũi Họng Trung ương – Số 78 Giải Phóng, phường Kim Liên, Hà Nội; 3 Trường Đại học Y Hà Nội – Số 01 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 27/06/2026
Ngày chỉnh sửa: 19/08/2026; Ngày duyệt đăng: 09/09/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm các nghiên cứu đã công bố và các phương pháp phát hiện biofilm ở bệnh nhân viêm mũi xoang mạn (VMXM).

Phương pháp tìm kiếm và tổng quan tài liệu: Tổng quan luận điểm được thực hiện theo khung 5 bước Arksey–O'Malley, báo cáo theo PRISMA-ScR. Tài liệu được tìm kiếm trên PubMed, Cochrane Library, Google Scholar và các tạp chí/thư viện y học trong nước, xuất bản từ 01/2010 đến 06/2026, bằng tiếng Anh hoặc tiếng Việt. Ba nghiên cứu viên độc lập sàng lọc theo khung PCC (bệnh nhân VMXM; phương pháp phát hiện biofilm trực tiếp trên mô; không giới hạn bối cảnh); bất đồng được giải quyết cùng người hướng dẫn. Dữ liệu được trích xuất và tổng hợp mô tả; không đánh giá chất lượng phương pháp học (theo khuyến cáo JBI, không bắt buộc với tổng quan luận điểm) và không phân tích gộp.

Kết quả: Từ 784 bản ghi ban đầu, sau loại trùng lặp và sàng lọc, 61 toàn văn được đánh giá và 22 nghiên cứu được đưa vào (39 bị loại ở giai đoạn toàn văn). Các nghiên cứu công bố 2010–2023 (81,8% giai đoạn 2010–2014), cỡ mẫu nhỏ (63,6% <50), bệnh phẩm mô/niêm mạc lấy trong phẫu thuật (22/22). Phương pháp phát hiện trực tiếp gồm CLSM/SDCM (50,0%), LIVE/DEAD BacLight (31,8%), SEM (27,3%), H&E (27,3%), nhuộm Gram (22,7%), FISH (18,2%); PNA-FISH, miễn dịch huỳnh quang và OCT (mỗi loại 4,5%); 2 nghiên cứu bổ sung đánh giá khả năng tạo biofilm in vitro như bằng chứng bổ trợ. Tỷ lệ dương tính dao động 54,2–88,0% ở nhóm bệnh (một số phân nhóm tới 97,1–100%) và 0–56,0% ở nhóm chứng. Tiêu chuẩn xác định biofilm không thống nhất giữa các nghiên cứu.

Kết luận: Chưa có phương pháp thống nhất làm tiêu chuẩn tham chiếu để phát hiện biofilm trong VMXM; bằng chứng hiện có chủ yếu từ bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật, cỡ mẫu nhỏ, không đồng nhất về kỹ thuật và tiêu chuẩn xác định. Cần chuẩn hoá vị trí lấy mẫu, xử lý bệnh phẩm, tiêu chuẩn nhận định và cách báo cáo kết quả.

Từ khoá: biofilm; viêm mũi xoang mạn; phát hiện biofilm; kính hiển vi điện tử quét; lai; tổng quan luận điểm.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm mũi xoang mạn (VMXM) là tình trạng viêm niêm mạc mũi và các xoang cạnh mũi kéo dài trên 12 tuần, được chẩn đoán dựa trên triệu chứng lâm sàng kết hợp bằng chứng nội soi hoặc cắt lớp vi tính [1]. Đây là bệnh lý mạn tính thường gặp, ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng sống, với cơ chế bệnh sinh phức tạp liên quan viêm, dị ứng, bất thường giải phẫu, rối loạn miễn dịch và vi sinh vật [1,2].

Biofilm là cộng đồng vi sinh vật bám trên bề mặt sinh học, được bao bọc trong chất nền ngoại bào do chính vi sinh vật tạo ra, giúp vi khuẩn tăng đề kháng với đáp ứng miễn dịch và kháng sinh, góp phần vào nhiễm trùng mạn tính, tái phát hoặc khó điều trị [3,4]. Các nghiên cứu nền tảng công bố trước năm 2010 của Sanderson và cộng sự, Foreman và cộng sự đã bước đầu chứng minh sự hiện diện của biofilm trên niêm mạc mũi xoang bằng kính hiển vi điện tử và kính hiển vi đồng tiêu [5,6]. Từ đó, nhiều kỹ thuật khác nhau tiếp tục được áp dụng: kính hiển vi đồng tiêu, kính hiển vi điện tử quét, nhuộm Hematoxylin-Eosin (H&E)/Gram, lai huỳnh quang tại chỗ (FISH), miễn dịch huỳnh quang, chụp cắt lớp kết hợp quang học (OCT) và các thử nghiệm tạo biofilm in vitro. Tuy nhiên, việc phát hiện biofilm trên niêm mạc mũi xoang chưa được chuẩn hoá; sự khác biệt về bệnh phẩm, xử lý mẫu, tiêu chuẩn hình thái và cách đọc kết quả làm hạn chế khả năng so sánh giữa các nghiên cứu [7].

Vì vậy, tổng quan luận điểm (scoping review) này được thực hiện nhằm: (1) mô tả đặc điểm các nghiên cứu đã công bố về phát hiện biofilm ở bệnh nhân VMXM; và (2) mô tả các phương pháp phát hiện biofilm và tiêu chuẩn xác định kết quả đã được sử dụng trong các nghiên cứu này.

2. PHƯƠNG PHÁP TỔNG QUAN

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Tổng quan luận điểm được thực hiện theo khung 5 bước Arksey và O'Malley, dưới sự hướng dẫn phương pháp học của Viện Joanna Briggs (JBI), và báo cáo theo bảng kiểm PRISMA-ScR [8].

*Tác giả liên hệ
Email: trinhanh.ent@gmail.com **Điện thoại**: (+84) 867762511 **DOI:** 10.52163/yhc.v67iCD14.6590

2.2. Câu hỏi tổng quan và khung PCC

Population: bệnh nhân được chẩn đoán VMXM (có hoặc không polyp mũi) theo tiêu chuẩn lâm sàng kết hợp nội soi/CLVT; tiêu chuẩn lựa chọn không giới hạn theo tuổi, song trên thực tế cả 22 nghiên cứu được đưa vào đều thực hiện trên người trưởng thành. Concept: các phương pháp/kỹ thuật phát hiện biofilm trực tiếp trên bệnh phẩm mô/niêm mạc mũi xoang; các thử nghiệm chỉ đánh giá khả năng tạo biofilm in vitro của chủng phân lập không được dùng làm tiêu chí lựa chọn chính mà chỉ ghi nhận như bằng chứng bổ trợ khi đi kèm phát hiện trực tiếp trên mô. Context: không giới hạn khu vực địa lý hay tuyến điều trị.

2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ

Lựa chọn: nghiên cứu gốc (thử nghiệm lâm sàng hoặc quan sát), có toàn văn, công bố bằng tiếng Anh hoặc tiếng Việt từ 01/2010 đến 06/2026, mô tả rõ cách thức tiến hành, nhận định kết quả, ưu và nhược điểm của phương pháp phát hiện biofilm. Mốc 01/2010 được chọn vì đây là giai đoạn CLSM, FISH, SEM và nhuộm mô học đối chiếu bắt đầu được ứng dụng phổ biến hơn trên bệnh phẩm niêm mạc mũi xoang người; các nghiên cứu nền tảng công bố trước 2010 (ví dụ [5,6]) do đó chỉ được trích dẫn làm bối cảnh ở phần Đặt vấn đề chứ không đưa vào phân tích định lượng — đây là giới hạn được thừa nhận vì có thể bỏ sót một số bằng chứng nền tảng ban đầu. Loại trừ: không phải nghiên cứu gốc (tóm tắt hội nghị, thư toà soạn), tổng quan hệ thống/phân tích gộp, nghiên cứu trên động vật hoặc tử thi, và nghiên cứu không lấy được toàn văn qua các nguồn truy cập sẵn có của nhóm nghiên cứu (thư viện Trường Đại học Y Hà Nội và cơ sở dữ liệu công khai); nhóm nghiên cứu không liên hệ trực tiếp tác giả gốc để xin toàn văn, do đó loại trừ vì lý do này có nguy cơ gây sai lệch lựa chọn (selection bias), được ghi nhận là hạn chế ở phần Bàn luận.

2.4. Nguồn thông tin và chiến lược tìm kiếm

Tài liệu được tìm kiếm trên PubMed, Cochrane Library, Google Scholar và các nguồn trong nước (Tạp chí Nghiên cứu Y học, Tạp chí Y học Việt Nam, Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam, Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội), tìm kiếm được thực hiện đến hết tháng 6/2026. Câu lệnh tiếng Anh (PubMed, rút gọn): câu lệnh tương ứng được điều chỉnh cho Cochrane Library và Google Scholar (loại bản ghi gắn nhãn "review"/"systematic review"); câu lệnh tiếng Việt: "chẩn đoán biofilm" và "viêm mũi xoang mạn". Toàn bộ kết quả trả về của mỗi nguồn được đưa vào sàng lọc, không giới hạn số bản ghi Google Scholar được rà soát (PubMed n=173; Cochrane n=22; Google Scholar n=589; Thư viện ĐH Y Hà Nội n=0; N=784). Câu lệnh tìm kiếm đầy đủ cho từng cơ sở dữ liệu được trình bày trong Phụ lục bổ sung.

2.5. Lựa chọn nghiên cứu

Tài liệu được quản lý và loại trùng lặp bằng Zotero 6.0. Ba nghiên cứu viên độc lập (Trịnh Xuân Anh, Đỗ Bá Hưng, Nguyễn Hoàng Thanh) sàng lọc độc lập theo tiêu đề/tóm tắt, sau đó theo toàn văn dựa trên tiêu chuẩn lựa chọn/loại trừ đã nêu; bất đồng được thảo luận và giải quyết cùng hai giảng viên hướng dẫn. Quy trình lựa chọn được trình bày theo lưu đồ PRISMA-ScR (Hình 1).

2.6. Trích xuất và tổng hợp dữ liệu

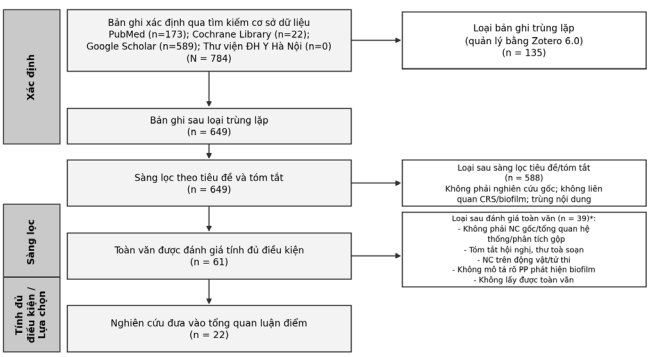
Dữ liệu được trích xuất vào bảng chuẩn hoá trên Microsoft Excel, gồm tác giả, năm công bố, quốc gia, thiết kế, đối tượng và cỡ mẫu, bệnh phẩm và vị trí lấy mẫu, phương pháp phát hiện, tiêu chuẩn xác định biofilm, cách đọc kết quả và kết quả chính. Với nghiên cứu phối hợp nhiều kỹ thuật, mỗi kỹ thuật được ghi nhận riêng trong Bảng 2 (tần suất phương pháp), nên tổng lượt sử dụng lớn hơn 22; mẫu số của mỗi tỷ lệ trong Bảng 2 là 22 (tổng số nghiên cứu). Dữ liệu được tổng hợp mô tả bằng tần số/tỷ lệ phần trăm; không thực hiện phân tích gộp do tính không đồng nhất về thiết kế, quần thể và phương pháp. Theo hướng dẫn JBI, đánh giá chất lượng phương pháp học (critical appraisal) không bắt buộc với tổng quan luận điểm và không được thực hiện trong nghiên cứu này — hạn chế này được ghi nhận ở phần Bàn luận.

Trong toàn bộ bài viết, thuật ngữ "phát hiện biofilm" được dùng nhất quán thay cho "chẩn đoán biofilm", vì phần lớn nghiên cứu chỉ báo cáo tỷ lệ dương tính hoặc mô tả kỹ thuật mà không tổng hợp được độ nhạy, độ đặc hiệu hay độ lặp lại so với một tiêu chuẩn tham chiếu; thuật ngữ "chẩn đoán" chỉ được giữ khi trích dẫn nguyên văn tên nghiên cứu gốc.

3. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả tìm kiếm và lựa chọn

Tìm kiếm ban đầu xác định 784 bản ghi. Sau khi loại 135 bản ghi trùng lặp, 649 bản ghi được sàng lọc theo tiêu đề/tóm tắt, loại 588; 61 toàn văn được đánh giá tính đủ điều kiện, loại 39 theo các tiêu chuẩn đã nêu (mục 2.3); 22 nghiên cứu được đưa vào tổng quan (Hình 1).



Hình 1. Sơ đồ lựa chọn nghiên cứu theo PRISMA-ScR

3.2. Đặc điểm chung của các nghiên cứu

Các nghiên cứu công bố trong giai đoạn 2010–2023, tập trung chủ yếu ở 2010–2014 (18/22; 81,8%); giai đoạn 2015–2019 và 2020–2026 mỗi giai đoạn 2 nghiên cứu (9,1%). Đa số cỡ mẫu nhỏ: <50 (14/22; 63,6%), 50–100 (7/22; 31,8%), >100 chỉ 1/22 (4,5%, nghiên cứu của Dong và cộng sự [25]). Phân bố địa lý: châu Âu 8 nghiên cứu (36,4%, chủ yếu Hungary), châu Á 6 (27,3%, toàn bộ tại Trung Quốc), châu Đại Dương 6 (27,3%), châu Mỹ 2 (9,1%); không ghi nhận nghiên cứu từ châu Phi. Thiết kế: quan sát tiến cứu 9/22 (40,9%), cắt ngang 6/22 (27,3%), bệnh-chứng 3/22 (13,6%), thuần tập tiến cứu 3/22 (13,6%), hồi cứu có đối chứng 1/22 (4,5%).

Toàn bộ 22/22 nghiên cứu lấy bệnh phẩm trong phẫu thuật; do đó quần thể nghiên cứu chủ yếu đại diện cho nhóm VMXM có chỉ định phẫu thuật (thường là bệnh nặng, dai dẳng hoặc thất bại điều trị nội khoa), không đại diện cho toàn bộ bệnh nhân VMXM trong cộng đồng — một dạng sai lệch phổ bệnh (spectrum bias) cần lưu ý khi khái quát hoá kết quả. Bệnh phẩm chủ yếu là mô/

sinh thiết niêm mạc mũi xoang (thường kèm polyp mũi ở phân nhóm CRSwNP); một số nghiên cứu bổ sung phết vi sinh hoặc mẫu xương. 18/22 nghiên cứu nêu rõ tiêu chí về kháng sinh trước lấy mẫu (không dùng 2–4 tuần trước mổ, hoặc báo cáo tỷ lệ đã dùng 4,2–40,7%); 19/22 nêu rõ tiêu chí về corticoid trước lấy mẫu (tỷ lệ dùng tại chỗ trước mổ 25,0–100,0% ở các nghiên cứu có báo cáo).

3.3. Các phương pháp phát hiện biofilm

Bảng 1 trình bày tần suất sử dụng các nhóm phương pháp/kỹ thuật trên 22 nghiên cứu. Nhóm kính hiển vi đồng tiêu/huỳnh quang được dùng nhiều nhất (CLSM/SDCM 11/22, 50,0%; LIVE/DEAD BacLight 7/22, 31,8%, thường phối hợp với CLSM). SEM được ghi nhận trong 6/22 (27,3%), là kỹ thuật duy nhất một số nghiên cứu sử dụng đơn độc. H&E và nhuộm Gram lần lượt dùng trong 6/22 (27,3%) và 5/22 (22,7%). FISH và PNA-FISH dùng trong 4/22 (18,2%) và 1/22 (4,5%), cho phép định danh vi khuẩn đặc hiệu tại chỗ. Miễn dịch huỳnh quang và OCT mỗi kỹ thuật xuất hiện trong 1/22 (4,5%). Hai nghiên cứu [25,28] bổ sung đánh giá khả năng tạo biofilm in vitro bằng crystal violet assay hoặc microtiter plate assay trên chủng phân lập; đây là bằng chứng bổ trợ về đặc tính sinh học vi khuẩn, không phải bằng chứng phát hiện biofilm trực tiếp trên mô, và được tách riêng khỏi các kỹ thuật phát hiện trực tiếp trong Bảng 1.

Tiêu chuẩn xác định biofilm không hoàn toàn thống nhất: 13/22 (59,1%) mô tả dựa trên sự hiện diện của chất nền ngoại bào/polysaccharide bao quanh cụm vi khuẩn; 4/22 (18,2%) không nêu rõ tiêu chuẩn hình thái chi tiết mà dựa trên đánh giá hình ảnh của tác giả. Về cách đọc: đa số đánh giá định tính dương tính/âm tính; 16/22 (72,7%) ghi nhận yếu tố làm mù hoặc đánh giá độ phù hợp giữa người đọc; 6/22 (27,3%) sử dụng thêm chấm điểm hoặc định lượng (ví dụ thang điểm BBF [18], định lượng thể tích bằng ImageJ [25]).

Bảng 1. Tần suất sử dụng các nhóm phương pháp/kỹ thuật phát hiện biofilm (n = 22 nghiên cứu)

Nhóm phương pháp	Kỹ thuật cụ thể	Vai trò trong phát hiện biofilm	Số NC/22 (%)	Hình thức sử dụng
Kính hiển vi đồng tiêu/ huỳnh quang	CLSM/SDCM	Quan sát cấu trúc huỳnh quang, cấu trúc 3 chiều của biofilm	11 (50,0%)	Phối hợp
	LIVE/DEAD BacLight	Đánh giá vi khuẩn sống/chết, thường kèm CLSM	7 (31,8%)	Phối hợp
Kính hiển vi điện tử	SEM	Quan sát hình thái bề mặt, cấu trúc 3 chiều	6 (27,3%)	5 đơn độc; 1 phối hợp
Mô học/nhuộm thường quy	H&E	Nhận diện cụm vi khuẩn/chất nền trên mô	6 (27,3%)	Phối hợp
	Nhuộm Gram	Hỗ trợ nhận diện vi khuẩn Gram dương/âm	5 (22,7%)	Phối hợp
	Miễn dịch huỳnh quang (PNAG)	Phát hiện thành phần chất nền exopolysaccharide	1 (4,5%)	Phối hợp
Lai huỳnh quang tại chỗ	FISH	Định danh vi khuẩn đặc hiệu tại chỗ	4 (18,2%)	Phối hợp
	PNA-FISH	Định danh đích bằng đầu dò PNA huỳnh quang	1 (4,5%)	Phối hợp
Hình ảnh học khác	OCT	Quan sát lớp/cấu trúc nghi biofilm ít xâm lấn hơn	1 (4,5%)	Phối hợp
Đánh giá khả năng tạo biofilm in vitro†	Crystal violet assay	Định lượng sinh khối biofilm in vitro của chủng phân lập	1 (4,5%)	Phối hợp
	Microtiter plate assay	Đánh giá khả năng tạo biofilm của chủng phân lập	1 (4,5%)	Phối hợp

† Đánh giá khả năng tạo biofilm in vitro của chủng phân lập trong điều kiện nuôi cấy — bằng chứng bổ trợ về đặc tính sinh học của vi khuẩn, không phải bằng chứng phát hiện biofilm trực tiếp trên mô bệnh nhân.

Bảng 2. Đặc điểm và kết quả của 22 nghiên cứu được đưa vào tổng quan luận điểm

STT [TLTK]	Tác giả, năm, quốc gia	Thiết kế	Đối tượng (n bệnh/n chứng)	Bệnh phẩm & vị trí lấy mẫu	Phương pháp phát hiện	Tỷ lệ dương tính bệnh; chứng (n/N)	Ghi chú
1 [9]	Foreman, 2010 Úc	QS tiến cứu	CRS n=20; chứng: 0	Mô/sinh thiết niêm mạc xoang – xoang hàm/ hốc sàng	CLSM+LIVE/ DEAD BacLight; CLSM+FISH	BacLight/CLSM 65,0% (13/20); FISH/CLSM 70,0% (14/20); chứng: không áp dụng	S. aureus, H. influenzae
2 [10]	Hochstim, 2010 Hoa Kỳ	QS tiến cứu	CRS n=24; chứng n=10	Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang – xoang sàng (CRS)/cuốn giữa (chứng)	H&E+FISH; CLSM+LIVE/ DEAD BacLight	62,5% (15/24); 10,0% (1/10)	H&E phù hợp với FISH
3 [11]	Singhal, 2010 Úc	Thuần tập tiến cứu	CRS n=51; chứng n=5	Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang – phức hợp lỗ-ngách/các xoang	CLSM+LIVE/ DEAD BacLight	70,6% (36/51); chứng: không báo cáo	Liên quan kết cục ESS kém
4 [12]	Bezerra, 2011 Brazil	Cắt ngang	CRSwNP n=33; chứng n=27	Mô/sinh thiết niêm mạc xoang – niêm mạc bóng sàng	SEM	72,7% (24/33); 48,1% (13/27)	Khác biệt không có YNTK
5 [13]	Singhal, 2011 Úc	Thuần tập tiến cứu	CRS n=39; chứng: 0	Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang – phức hợp lỗ-ngách/các xoang	CLSM+FISH	76,9% (30/39); chứng: không áp dụng	S. aureus, H. influenzae, P. aeruginosa
6 [14]	Tóth, 2011 Hungary	QS tiến cứu	CRSwNP n=50; chứng n=12	Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang – gốc polyp (CRS)/cuốn dưới (chứng)	H&E+Gram	88,0% (44/50); 0% (0/12)	H&E phù hợp với Gram
7 [15]	Wood, 2011 New Zealand	QS tiến cứu	CRSwNP+CRSsNP n=18; chứng n=7	Mô/sinh thiết niêm mạc xoang – xoang sàng/ xoang bướm	Nhuộm Gram trên mô học	77,8% (14/18); 42,9% (3/7)	Tăng thâm nhiễm lympho T/đại thực bào
8 [16]	Chen, 2012 Trung Quốc	QS tiến cứu	CRS n=24; chứng n=12	Mô/sinh thiết niêm mạc xoang – mỏm móc/xoang sàng/xoang hàm	SEM	54,2% (13/24); 8,3% (1/12)	Điểm CT/nội soi không khác biệt

STT [TLTK]	Tác giả, năm, quốc gia	Thiết kế	Đối tượng (n bệnh/n chứng)	Bệnh phẩm & vị trí lấy mẫu	Phương pháp phát hiện	Tỷ lệ dương tính bệnh; chứng (n/N)	Ghi chú
9 [17]	Karosi, 2012 Hungary	Bệnh-chứng	CRSwNP n=36; chứng n=8	Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang – polyp mũi (CRS)/cuốn dưới (chứng)	H&E+Gram	80,5% (29/36); 0% (0/8)	Liên quan biểu hiện TNFR
10 [18]	Li, 2012 Trung Quốc	QS tiến cứu	CRS n=27; chứng n=10	Mô/sinh thiết niêm mạc xoang – xoang sàng	CLSM+LIVE/ DEAD BacLight	59,3% (16/27); 0% (0/10)	Điểm BBF liên quan triệu chứng
11 [19]	Sun, 2012a Trung Quốc	Cắt ngang	CRS n=31; chứng n=11	Mô/sinh thiết niêm mạc xoang – mỏm móc/hốc sàng	SEM	64,5% (20/31); 0% (0/11)	Tăng TLR2/NF-κB
12 [20]	Sun, 2012b Trung Quốc	Bệnh-chứng	CRSwNP n=19; chứng n=12	Mô/sinh thiết niêm mạc xoang – mỏm móc/hốc sàng	SEM	68,4% (13/19); 0% (0/12)	Liên quan mức độ viêm
13 [21]	Tan, 2012 Úc	QS tiến cứu	CRS n=36; chứng n=8	Phết vi sinh + niêm mạc mũi xoang – vị trí không cố định	CLSM+PNA-FISH	S.aureus bề mặt 77,8% (28/36); nội bào 55,6% (20/36); chứng 0% (0/8)	S. aureus nội bào luôn kèm biofilm bề mặt
14 [22]	Foreman, 2013 Úc	QS tiến cứu	CRS n=20; chứng n=5	Phết vi sinh + niêm mạc xoang – khe giữa/hốc sàng	Miễn dịch huỳnh quang PNAG+CLSM; CLSM+FISH	S.aureus FISH 65,0% (13/20); PNAG 60,0% (12/20); CNS FISH 25,0% (5/20); chứng: FISH/PNAG 0%, CNS FISH 20,0% (1/5)	PNAG tương quan với FISH S. aureus
15 [23]	Tóth, 2013 Hungary	Bệnh-chứng	CRSwNP n=27; chứng n=6	Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang – polyp mũi/ cuốn dưới	OCT+H&E+Gram	81,5% (22/27); 0% (0/6)	OCT–H&E/ Gram "phù hợp" 96,3%* (xem 3.4)
16 [24]	Csomor, 2014 Hungary	Hồi cứu có đối chứng	CRSwNP n=56; chứng n=10	Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang – polyp mũi/ cuốn dưới	H&E+Gram	83,9% (47/56); 0% (0/10)	Không khác biệt độ dày theo INCS
17 [25]	Dong, 2014 Trung Quốc	Thuần tập tiến cứu	CRS n=84; chứng n=22	Niêm mạc xoang + mô xương – xoang sàng/vách sàng	CLSM+LIVE/ DEAD BacLight	54,8% (46/84); 0% (0/22)	BBF liên quan viêm xương; định lượng thể tích bằng ImageJ
18 [26]	Wang, 2014 Trung Quốc	Cắt ngang	CRSwNP n=19; CRSsNP n=15; chứng n=13	Mô/sinh thiết niêm mạc xoang – xoang sàng/ polyp/cuốn dưới	SEM	CRSwNP 73,7% (14/19); CRSsNP 73,3% (11/15); 0% (0/13)	Liên quan thâm nhiễm viêm/ miễn dịch bẩm sinh
19 [27]	Danielsen, 2016 Na Uy	Cắt ngang	CRSwNP n=34; CRSsNP n=27; chứng n=25	Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang – cuốn giữa/ mỏm móc/bóng sàng	CLSM+LIVE/ DEAD BacLight	CRSwNP 97,1% (33/34); CRSsNP 81,5% (22/27); 56,0% (14/25)	Phân bố khác nhau theo vị trí sinh thiết
20 [28]	Di Luca, 2018 Ý	Cắt ngang	CRS n=12; chứng n=5	Mô/sinh thiết + phết/dịch mũi xoang – niêm mạc xoang/polyp	CLSM+SYTO9; crystal violet/ OD595 (in vitro)†	CRSwNP 100% (3/3); CRSsNP 50,0% (4/8); 0% (0/5)	Chủng phân lập có khả năng tạo biofilm in vitro
21 [29]	Manciula, 2020 Romania	QS tiến cứu	CRSwNP+CRSsNP n=40; chứng n=10	Mô/sinh thiết niêm mạc xoang – xoang hàm/ xoang sàng	H&E+SEM	75,0% (30/40); 0% (0/10)	H&E tương quan tốt với SEM
22 [30]	Popov, 2023 Bulgaria	QS tiến cứu	CRS n=66; chứng n=14	Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang – mỏm móc	SDCM+LIVE/ DEAD BacLight	68,2% (45/66); 28,6% (4/14)	Không liên quan rõ MUC5AC/ MUC5B

Chú thích: QS: quan sát; CRS: viêm mũi xoang mạn; CRSwNP/CRSsNP: VMXM có/không polyp mũi; "chứng: không áp dụng" = nghiên cứu không có nhóm chứng; "chứng: không báo cáo" = không cung cấp số liệu nhóm chứng.

* Xem mục 3.4: "độ phù hợp" 96,3% giữa OCT và H&E/ Gram là tỷ lệ đồng thuận thô trên một nghiên cứu đơn lẻ [23], không kèm hệ số kappa/bảng 2×2 và không có tiêu chuẩn vàng độc lập.

† Bằng chứng bổ trợ (đặc tính sinh học in vitro của chủng phân lập), không phải phát hiện trực tiếp biofilm trên mô bệnh nhân.

3.4. Kết quả phát hiện biofilm

Đặc điểm chi tiết và kết quả từng nghiên cứu được trình bày trong Bảng 2. Tỷ lệ biofilm dương tính ở nhóm bệnh dao động rộng, phần lớn trong khoảng 54,2–88,0%; một số phân nhóm CRSwNP/CRSsNP nhỏ ghi nhận tỷ lệ cao hơn, tới 97,1–100% [27,28]. Ở nhóm chứng, nhiều nghiên cứu không phát hiện biofilm (0%), trong khi một số nghiên cứu vẫn ghi nhận tỷ lệ dương tính 8,3–56,0% [16,27]. Do khác biệt về kỹ thuật, tiêu chuẩn xác định, loại bệnh phẩm và vị trí lấy mẫu, các khoảng tỷ lệ này chỉ mang tính mô tả phạm vi kết quả đã công bố của từng nghiên cứu/nhóm kỹ thuật (xem số nghiên cứu và mẫu số cụ thể tại Bảng 2), không phải ước lượng gộp và không nên dùng để so sánh độ chính xác giữa các nhóm phương pháp có nguyên lý khác nhau.

Một nghiên cứu đối chiếu trực tiếp hai kỹ thuật trên cùng bệnh phẩm ghi nhận "độ phù hợp" 96,3% giữa OCT và H&E/Gram trong nhận diện biofilm [23]; đây là tỷ lệ đồng thuận thô (percent agreement) trên một nghiên cứu đơn lẻ, không kèm hệ số kappa hay bảng 2×2, và không có tiêu chuẩn vàng độc lập để tính độ chính xác chẩn đoán. Kết quả này cần được diễn giải thận trọng, không hàm ý độ chính xác chẩn đoán và không nên ngoại suy cho các đối chiếu kỹ thuật khác.

Không phải tất cả nghiên cứu đều định danh loài vi khuẩn. Trong số các nghiên cứu định danh trực tiếp bằng FISH/PNA-FISH hoặc miễn dịch huỳnh quang tại chỗ, S. aureus là loài được ghi nhận nổi bật nhất, bên cạnh H. influenzae, P. aeruginosa và tụ cầu coagulase âm tính [9,13,21,22].

4. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung và tính đại diện của bằng chứng. Phần lớn nghiên cứu công bố trong giai đoạn 2010–2014, cỡ mẫu nhỏ, thực hiện chủ yếu tại châu Âu, Đông Á và châu Đại Dương — những khu vực có điều kiện trang thiết bị chuyên sâu — và không có nghiên cứu từ châu Phi. Toàn bộ 22/22 nghiên cứu lấy bệnh phẩm trong phẫu thuật nên quần thể nghiên cứu chủ yếu đại diện cho nhóm VMXM có chỉ định can thiệp ngoại khoa, không đại diện cho toàn bộ bệnh nhân VMXM trong cộng đồng [1,7]; đây là sai lệch phổ bệnh (spectrum bias) cần lưu ý, đồng thời phản ánh việc phần lớn kỹ thuật hiện có (CLSM/SDCM, SEM, FISH, H&E/Gram) đều cần bệnh phẩm mô xâm lấn, chưa phù hợp áp dụng thường quy ngoại trú.

Bệnh phẩm và yếu tố tiền phân tích. Mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang là bệnh phẩm phù hợp về nguyên lý vì biofilm tồn tại dưới dạng cấu trúc bám dính trên bề mặt niêm mạc và trong chất nền ngoại bào. Tuy nhiên, vị trí lấy mẫu, loại bệnh phẩm nhóm chứng và việc kiểm soát kháng sinh/corticoid trước lấy mẫu không đồng nhất giữa các nghiên cứu; các thuốc này có thể làm thay đổi mật độ vi khuẩn, tín hiệu huỳnh quang và tình trạng viêm tại chỗ, ảnh hưởng đến khả năng phát hiện biofilm và là một nguồn gây không đồng nhất quan trọng khi so sánh tỷ lệ dương tính giữa các nghiên cứu.

Đặc điểm các nhóm phương pháp. Mỗi nhóm kỹ thuật dựa trên nguyên lý phát hiện khác nhau nên không thể xem là tương đương. CLSM/SDCM (kết hợp LIVE/DEAD hoặc SYTO9) cho phép quan sát cấu trúc ba chiều và tín hiệu huỳnh quang, được dùng nhiều nhất, nhưng không định danh được loài nếu không phối hợp FISH. FISH/PNA-FISH định danh vi khuẩn đặc hiệu ngay trong cấu trúc nghi biofilm, song phạm vi phát hiện giới hạn bởi bộ đầu dò được chọn. SEM cho hình ảnh hình thái bề mặt trực tiếp, nhưng quy trình cố định/khử nước có thể làm biến dạng chất nền ngoại bào giàu nước, tạo nguy cơ giả ảnh, và không phân biệt vi khuẩn sống/chết. H&E và nhuộm Gram dễ tiếp cận, chi phí thấp, phù hợp thực hành giải phẫu bệnh thường quy, nhưng phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm người đọc và không định danh được loài. OCT và miễn dịch huỳnh quang mới chỉ được báo cáo trong 1 nghiên cứu mỗi loại nên bằng chứng còn hạn chế. Các thử nghiệm tạo biofilm in vitro (crystal violet, microtiter plate) đánh giá đặc tính sinh học của chủng phân lập trong điều kiện nuôi cấy, không chứng minh trực tiếp sự hiện diện của biofilm trên niêm mạc bệnh nhân, nên chỉ nên xem là bằng chứng bổ trợ, không thay thế cho phát hiện trực tiếp trên mô [28].

Tính không đồng nhất và giới hạn trong đánh giá hiệu quả chẩn đoán. Do thiếu tiêu chuẩn xác định biofilm thống nhất và thiếu tiêu chuẩn tham chiếu độc lập, tổng quan này không thể so sánh độ nhạy, độ đặc hiệu hay độ chính xác chẩn đoán giữa các phương pháp; một phương pháp có tỷ lệ phát hiện cao hơn không đồng nghĩa độ nhạy cao hơn nếu quần thể, vị trí lấy mẫu và tiêu chuẩn đọc khác nhau. Việc một số nghiên cứu vẫn ghi nhận biofilm dương tính ở nhóm chứng không mắc VMXM (8,3–56,0%) cho thấy biofilm không phải dấu hiệu đặc hiệu tuyệt đối cho bệnh; giá trị của nó có thể nằm ở mức độ, thành phần và mối liên quan với đáp ứng viêm hơn là sự hiện diện đơn thuần [16,27]. Vì các lý do trên, tổng quan sử dụng thuật ngữ "phát hiện" thay vì "chẩn đoán" biofilm xuyên suốt bài.

Hạn chế của tổng quan. Thứ nhất, đề cương không được đăng ký công khai trước. Thứ hai, mốc thời gian từ 2010 có thể bỏ sót một số bằng chứng nền tảng công bố trước đó. Thứ ba, loại trừ do không truy cập được toàn văn (không có bước liên hệ tác giả gốc) có nguy cơ gây sai lệch lựa chọn; số lượng loại theo từng lý do cụ thể ở giai đoạn toàn văn (n=39) chưa được số hoá tách biệt và cần bổ sung từ nhật ký sàng lọc gốc. Thứ tư, không thực hiện đánh giá chất lượng phương pháp học theo khuyến cáo JBI cho tổng quan luận điểm, nên không thể phân tầng bằng chứng theo nguy cơ sai lệch. Thứ năm, cỡ mẫu từng nghiên cứu nhỏ và tính không đồng nhất cao về thiết kế, quần thể, bệnh phẩm và tiêu chuẩn xác định khiến các khoảng tỷ lệ trong Bảng 1 chỉ mang tính mô tả, không phải ước lượng gộp.

Định hướng nghiên cứu tiếp theo. Các nghiên cứu tiếp theo cần: (1) chuẩn hoá tiêu chuẩn hình thái/huỳnh quang xác định biofilm và tiêu chí phân biệt với chất nhầy hoặc nhiễm bẩn; (2) so sánh trực tiếp nhiều kỹ thuật trên cùng bệnh phẩm, báo cáo độ nhạy, độ đặc hiệu và độ lặp lại nếu có tiêu chuẩn tham chiếu phù hợp; (3) chuẩn hoá vị trí lấy mẫu và báo cáo đầy đủ yếu tố tiền phân tích; (4) mở rộng định danh vi khuẩn trực tiếp tại chỗ bằng kỹ thuật phân tử hiện đại; và (5) thực hiện nghiên cứu đa trung tâm, cỡ mẫu đủ lớn, có đăng ký đề cương trước.

5. KẾT LUẬN

Tổng quan 22 nghiên cứu công bố 2010–2023 cho thấy các phương pháp phát hiện biofilm ở bệnh nhân VMXM khá đa dạng, trong đó CLSM/SDCM kết hợp LIVE/DEAD BacLight được sử dụng nhiều nhất, tiếp theo là SEM, H&E, nhuộm Gram và FISH/PNA-FISH; hai nghiên cứu bổ sung thử nghiệm tạo biofilm in vitro như bằng chứng bổ trợ. Bệnh phẩm chủ yếu là mô/sinh thiết niêm mạc mũi xoang lấy trong phẫu thuật, phản ánh nhóm bệnh nhân có chỉ định can thiệp ngoại khoa. Hiện chưa có phương pháp nào được chuẩn hoá làm tiêu chuẩn tham chiếu; tiêu chuẩn xác định biofilm và cách đọc kết quả còn khác biệt giữa các nghiên cứu. Tỷ lệ biofilm dương tính dao động rộng ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng, cần được diễn giải theo bối cảnh phương pháp, bệnh phẩm và tiêu chuẩn của từng nghiên cứu, không nên quy về một tỷ lệ chung. Các nghiên cứu tiếp theo cần chuẩn hoá vị trí lấy mẫu, quy trình xử lý bệnh phẩm, tiêu chuẩn nhận định và cách báo cáo kết quả, đồng thời đăng ký đề cương trước khi triển khai.

6. ĐÓNG GÓP CỦA CÁC TÁC GIẢ

Trịnh Xuân Anh: xây dựng ý tưởng, phương pháp, tìm kiếm và sàng lọc tài liệu, trích xuất dữ liệu, viết bản thảo gốc. Đỗ Bá Hưng: xây dựng phương pháp, giám sát, sàng lọc độc lập, giải quyết bất đồng, hiệu đính bản thảo. Nguyễn Hoàng Thanh: sàng lọc độc lập, giải quyết bất đồng, hiệu đính bản thảo. Tất cả tác giả đã đọc và phê duyệt bản thảo cuối cùng.

7. XUNG ĐỘT LỢI ÍCH

Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích liên quan đến bài báo này.

8. LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin cảm ơn Bộ môn Tai Mũi Họng, Trường Đại học Y Hà Nội đã hỗ trợ trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

9. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Fokkens WJ, Bachert C, Douglas R, Gevaert P, Georgalas C, Harvey R, và cs. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinology. 2012;50(23):5-216.

[2] Keating MK, Phillips JC, Phillips J. Chronic Rhinosinusitis. Am Fam Physician. 2023;108(4):370-377.

[3] Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. APMIS Suppl. 2013;(136):1-51. doi:10.1111/apm.12099

[4] Fastenberg JH, Hsueh WD, Mustafa A, Akbar NA, Abuzeid WM. Biofilms in chronic rhinosinusitis: Pathophysiology and therapeutic strategies. World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2016;2(4):219-229. doi:10.1016/j.wjorl.2016.03.002

[5] Sanderson AR, Leid JG, Hunsaker D. Bacterial biofilms on the sinus mucosa of human subjects with chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2006;116(7):1121-1126. doi:10.1097/01.mlg.0000221954.05467.54

[6] Foreman A, Psaltis AJ, Tan LW, Wormald PJ. Characterization of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2009;23(6):556-561. doi:10.2500/ajra.2009.23.3413

[7] Foreman A, Boase S, Psaltis A, Wormald PJ. Role of bacterial and fungal biofilms in chronic rhinosinusitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2012;12(2):127-135. doi:10.1007/s11882-012-0246-7

[8] Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, và cs. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. Ann Intern Med. 2018;169(7):467-473. doi:10.7326/M18-0850

[9] Foreman A, Singhal D, Psaltis AJ, Wormald PJ. Targeted imaging modality selection for bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2010;120(2):427-431. doi:10.1002/lary.20705

[10] Hochstim CJ, Choi JY, Lowe D, Masood R, Rice DH. Biofilm detection with hematoxylin-eosin staining. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;136(5):453-456. doi:10.1001/archoto.2010.62

[11] Singhal D, Psaltis AJ, Foreman A, Wormald PJ. The impact of biofilms on outcomes after endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol Allergy. 2010;24(3):169-174. doi:10.2500/ajra.2010.24.3462

[12] Bezerra TFP, Padua FG de M, Gebrim EMMS, Saldiva PHN, Voegels RL. Biofilms in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;144(4):612-616. doi:10.1177/0194599811399536

[13] Singhal D, Foreman A, Jervis-Bardy J, Wormald PJ. Staphylococcus aureus biofilms: Nemesis of endoscopic sinus surgery. Laryngoscope. 2011;121(7):1578-1583. doi:10.1002/lary.21805

[14] Tóth L, Csomor P, Sziklai I, Karosi T. Biofilm detection in chronic rhinosinusitis by combined application of hematoxylin-eosin and gram staining. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2011;268(10):1455-1462. doi:10.1007/s00405-011-1623-x

[15] Wood AJ, Fraser J, Swift S, Amirapu S, Douglas RG. Are biofilms associated with an inflammatory response in chronic rhinosinusitis? Int Forum Allergy Rhinol. 2011;1(5):335-339. doi:10.1002/alr.20060

[16] Chen HH, Liu X, Ni C, và cs. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis and their relationship with inflammation severity. Auris Nasus Larynx. 2012;39(2):169-174. doi:10.1016/j.anl.2011.04.014

[17] Karosi T, Csomor P, Sziklai I. Tumor necrosis factor-α receptor expression correlates with mucosal changes and biofilm presence in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Laryngoscope. 2012;122(3):504-510. doi:10.1002/lary.23190

[18] Li H, Wang D, Sun X, Hu L, Yu H, Wang J. Relationship between bacterial biofilm and clinical features of patients with chronic rhinosinusitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2012;269(1):155-163. doi:10.1007/s00405-011-1683-y

[19] Sun Y, Zhou B, Wang C, và cs. Biofilm formation and Toll-like receptor 2, Toll-like receptor 4, and NF-kappaB expression in sinus tissues of patients with chronic rhinosinusitis. Am J Rhinol Allergy. 2012;26(2):104-109. doi:10.2500/ajra.2012.26.3718

[20] Sun Y, Zhou B, Wang C, và cs. Clinical and histopathologic features of biofilm-associated chronic rhinosinusitis with nasal polyps in Chinese patients. Chin Med J (Engl). 2012;125(6):1104-1109.

[21] Tan NCW, Foreman A, Jardeleza C, Douglas R, Tran H, Wormald PJ. The multiplicity of Staphylococcus aureus in chronic rhinosinusitis: correlating surface biofilm and intracellular residence. Laryngoscope. 2012;122(8):1655-1660. doi:10.1002/lary.23317

[22] Foreman A, Jervis-Bardy J, Boase SJ, Tan L, Wormald PJ. Noninvasive Staphylococcus aureus biofilm determination in chronic rhinosinusitis by detecting the exopolysaccharide matrix component poly-N-acetylglucosamine. Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3(2):83-88. doi:10.1002/alr.21115

[23] Tóth L, Vajas A, Csomor P, Berta A, Sziklai I, Karosi T. Optical coherence tomography for biofilm detection in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2013;270(2):555-563. doi:10.1007/s00405-012-2051-2

[24] Csomor P, Sziklai I, Karosi T. Effects of intranasal steroid treatment on the presence of biofilms in non-allergic patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014;271(5):1057-1065. doi:10.1007/s00405-013-2666-y

[25] Dong D, Yulin Z, Xiao W, và cs. Correlation between bacterial biofilms and osteitis in patients with chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 2014;124(5):1071-1077. doi:10.1002/lary.24424

[26] Wang X, Du J, Zhao C. Bacterial biofilms are associated with inflammatory cells infiltration and the innate immunity in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. Inflammation. 2014;37(3):871-879. doi:10.1007/s10753-013-9807-8

[27] Danielsen KA, Eskeland Ø, Fridrich-Aas K, Orszagh VC, Bachmann-Harildstad G, Burum-Auensen E. Bacterial biofilms in chronic rhinosinusitis; distribution and prevalence. Acta Otolaryngol. 2016;136(1):109-112. doi:10.3109/00016489.2015.1092169

[28] Di Luca M, Navari E, Esin S, và cs. Detection of Biofilms in Biopsies from Chronic Rhinosinusitis Patients: In Vitro Biofilm Forming Ability and Antimicrobial Susceptibility Testing in Biofilm Mode of Growth of Isolated Bacteria. Adv Exp Med Biol. 2018;1057:1-27. doi:10.1007/5584_2017_34

[29] Manciula LG, Jeican II, Tudoran LB, Albu S. Biofilms and inflammation in patients with chronic rhinosinusitis. Med Pharm Rep. 2020;93(4):374-383. doi:10.15386/mpr-1691

[30] Popov G, Aleksandrov R, Petkova V, và cs. Analysis of Bacterial Biofilm Formation and MUC5AC and MUC5B Expression in Chronic Rhinosinusitis Patients. J Clin Med. 2023;12(5):1808. doi:10.3390/jcm12051808.