

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
VIỆN SÓT RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

BỘ Y TẾ

-----o0o-----

NGŨ THỊ THẨM

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH
NẤM *CANDIDA* SPP MIỆNG TRÊN NGƯỜI BỆNH HIV/AIDS TẠI BỆNH VIỆN HỮU
NGHỊ ĐA KHOA NGHỆ AN (2022-2024)**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI, 2024

Luận án được hoàn thành tại
VIỆN SỐ RÉT - KÝ SINH TRÙNG - CÔN TRÙNG TRUNG ƯƠNG

Hướng dẫn khoa học

- 1. PGS.TS. Vũ Văn Du**
- 2. TS. Quế Anh Trâm**

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Mạnh Hùng

Phản biện 2: PGS.TS. Đoàn Huy Hậu

Phản biện 3: PGS.TS. Lê Trần Anh

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Viện, họp tại Viện sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương vào hồi

8 giờ 30, ngày tháng năm 2024

Có thể tìm đọc luận án tại:

- Thư viện quốc gia Việt Nam
- Thư viện Viện sốt rét – Ký sinh trùng – Côn trùng Trung ương

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, có 85,6 triệu người đã bị nhiễm HIV và 40,4 triệu người đã chết vì các bệnh liên quan đến AIDS. Tại Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HIV cao, tính đến hết năm 2020, số nhiễm HIV là 213.724 người, trong đó có điều trị ARV là 155.973 người, chỉ đạt 73%, số tử vong tích lũy đến năm 2020 là 109.446 người. Theo báo cáo từ Trung tâm Kiểm soát bệnh tật (CDC) Nghệ An, tính từ năm 1996 đến năm 2024, ghi nhận gần 11.000 người nhiễm HIV [3], [4].

Căn nguyên gây tổn thương miệng thường gặp nhất ở người nhiễm HIV là nấm miệng do *Candida* spp [8], [9], [10]. Theo nghiên cứu của Sirun Meng và CS (2024) trên 12.612 người nhiễm HIV, có 71,2% người bệnh mắc một hoặc nhiều nhiễm trùng cơ hội, trong đó tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng cơ hội là 9%, và nguyên nhân nấm miệng do *Candida* spp đứng hàng thứ ba [84]. Chính vì vậy, việc phòng ngừa, chẩn đoán và kiểm soát sức khỏe răng miệng là cần thiết phải lồng ghép, như một phần của việc điều trị y tế cho bệnh nhân nhiễm HIV [7], [12]. Tại Việt Nam, theo Nguyễn Ngọc Thiên Hương và CS (2007), tổn thương miệng do *Candida* spp là thường gặp nhất ở người bệnh HIV (62,7%) [12]. Tại trung tâm nhiệt đới – Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An lượng bệnh nhân HIV đến khám và điều trị khoảng gần 800 bệnh nhân trong năm 2023, trong đó có tỷ lệ cao bệnh nhân HIV/AIDS nhiễm nấm miệng [13]. Việc xác định đặc điểm tổn thương miệng cũng như loài gây bệnh rất có ý nghĩa trong cả tiên lượng và thực hành điều trị với bệnh nhân HIV/AIDS, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: ***Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nấm Candida spp miệng trên người bệnh HIV/AIDS tại Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa tỉnh Nghệ An năm 2022-2024***, với 3 mục tiêu sau:

1. Xác định tỷ lệ mắc bệnh, một số yếu tố liên quan và mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nấm miệng trên người bệnh HIV/AIDS tại Nghệ An năm 2022- 2024.
2. Xác định thành phần loài nấm gây bệnh ở miệng trên người bệnh HIV/AIDS tại Nghệ An năm 2022 - 2024.
3. Đánh giá kết quả điều trị bệnh nấm miệng bằng Fluconazole đường uống ở người bệnh HIV/AIDS tại Nghệ An.

TÍNH KHOA HỌC, TÍNH MỚI VÀ TÍNH THỰC TIỄN CỦA LUẬN ÁN

Các nghiên cứu về bệnh nấm miệng tại Việt Nam đang thực hiện trên đối tượng chung đến khám, hoặc trên đối tượng suy giảm miễn dịch toàn thân như người bệnh ung thư, hoặc rối loạn hoặc suy giảm miễn dịch tại chỗ như một số tình trạng răng miệng như đeo răng giả, chưa có nghiên cứu nào về bệnh nấm miệng trên đối tượng HIV/AIDS. Nghiên cứu có sử dụng sinh học phân tử (PCR, giải trình tự gen) trong xác định thành phần loài nấm.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 115 trang, trong đó: Đặt vấn đề (2 trang); Tổng quan tài liệu (32 trang); Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (22 trang); Kết quả nghiên cứu (34 trang); Bàn luận (31 trang); Kết luận (2 trang); Kiến nghị (1 trang); Những đóng góp mới của đề tài (1 trang); Danh mục các công trình khoa học đã công bố (1 trang); 37 bảng kết quả, 8 hình kết quả và 119 tài liệu tham khảo.

Chương 1.

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổn thương miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS

Có hơn 30 tổn thương miệng có liên quan đến nhiễm HIV [12]:

Bảng 1.1: Phân loại tổn thương miệng liên quan đến HIV

Nhóm 1: Các tổn thương <i>liên quan mật thiết</i> với nhiễm HIV	Nhóm 2: Các tổn thương có <i>liên quan</i> với nhiễm HIV	Nhóm 3: Các tổn thương <i>có thể gặp</i> ở người nhiễm HIV
<i>Nhiễm Candida</i> dạng ban đỏ, dạng màng giả	Nhiễm Mycobacterium avium - Cellulare, <i>M. tuberculosis</i>	Nhiễm Actinomyces israeli, <i>E. coli</i> , Klebsiella; Pneumoniae
Bạch sản tóc	Nhiễm sắc melanin	Bệnh mèo quào
Kaposi sarcoma	Viêm miệng lở loét hoại tử	Phản ứng thuốc
Bệnh nha chu: ban đỏ vùng nướu viền, viêm nướu lở loét hoại tử, viêm nha chu lở loét hoại tử.	Bệnh tuyến nước bọt : khô miệng, phì đại tuyến nước bọt một hay 2 bên	Tăng tế bào dạng biểu mô ở thành mạch máu
	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu	Nhiễm nấm ngoài <i>Candida</i> spp: <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Geotrichum</i> , <i>Candidum</i> spp, <i>Histoplasma capsulatum</i> , <i>Aspergillus flavus</i>
	Loét	Rối loạn thần kinh như liệt mặt, đau dây thần kinh tam thoa
	Nhiễm <i>Herpes simplex</i> , HPV	Viêm miệng áp tơ tái phát
		Nhiễm virus: Cytomegalovirus, Molluscum contagiosum

1.2. Tổn thương khoang miệng do nấm ở người bệnh HIV/AIDS

Bất kỳ loài nấm nào có mặt trong môi trường đều có khả năng gây bệnh đối với người suy giảm miễn dịch nhưng thường gặp nhất là các loài nấm *Candida* spp, các loài khác thì ít gặp hơn [23], [24]. *Candida* spp thích nghi với môi trường cao, có thể sống tự nhiên ngoài môi trường.

- Khả năng gây bệnh

Bình thường có thể tìm thấy *Candida* kí sinh ở trên da, trong khoang miệng (30%), đường tiêu hóa (38%), phế quản (17%), nếp nhăn hậu môn (46%), âm đạo... mà không gây bệnh, chúng sống cộng sinh và cân bằng trong vi hệ bình thường [27], [28].

Cơ chế bệnh sinh của bệnh nấm kết hợp 3 yếu tố: vật chủ, nấm, các yếu tố thay đổi môi trường vi hệ. Khi mất cân bằng giữa các yếu tố này, *Candida* từ một sinh vật cộng sinh sẽ gây bệnh bằng cách bám dính vào các tế bào biểu mô niêm mạc, sau đó xâm nhập vào biểu mô nhờ men phân hủy protein đặc hiệu do *Candida* tiết ra, rồi nhân lên, phát triển ồ ạt và gây bệnh. Đối với *C. albicans*

thì khả năng bám dính và xâm nhập vào niêm mạc cao hơn các loài khác. Điều này đã lý giải vì sao nhiễm *Candida* niêm mạc chủ yếu do loài *C. albicans* gây ra [29], [30]. *Candida* spp gây bệnh cho người khi cơ thể suy giảm miễn dịch hoặc có yếu tố thuận lợi. Bệnh do nấm *Candida* thường hay tái phát. *Candida* có hơn 300 chủng khác nhau, tuy nhiên tồn tại và gây bệnh cho người chỉ gồm một số chủng trong đó loài *C. albicans* là hay gặp nhất, ngoài ra còn có *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. crusei*, *C. parapsilosis*, *C. dubliniensis*, *C. pseudotropicalis*... mỗi loài có độc tính khác nhau nên khả năng gây bệnh và độ nhạy cảm kháng sinh chống nấm cũng khác nhau [25], [31], [32].

Candida có thể gây bệnh ở nhiều cơ quan tổ chức từ nông đến sâu như: nông ở da, niêm mạc, hoặc xâm nhập sâu vào nội tạng như tim, phổi, não, máu... và có thể gây tử vong. Sự phát triển của chúng chịu sự kiểm chế của các vi khuẩn sống trong vi hệ. Chúng trở nên gây bệnh khi có điều kiện thuận lợi, sức đề kháng suy giảm và mất cân bằng trong vi hệ.

- ***Yếu tố nguy cơ nhiễm nấm Candida spp***

Sự phát triển gây bệnh của chúng phụ thuộc nhiều yếu tố [33], [34]: Yếu tố cơ học: chấn thương, băng bó tại chỗ. Yếu tố sinh lý: trẻ sơ sinh, phụ nữ có thai, thay đổi pH âm đạo như trong thời kỳ kinh nguyệt. Yếu tố dinh dưỡng như thiếu vitamin A, B và C, thiếu vitamin D; bệnh do thiếu sắt (nhiễm *Candida* niêm mạc mãn tính). Yếu tố bệnh lý: đái tháo đường, bệnh nội tiết như suy giáp hay suy tuyến cận giáp, suy thận cấp hoặc mạn tính (chạy thận nhân tạo), bệnh ác tính đặc biệt là bệnh bạch cầu, u lympho, thiếu máu bất sản, tình trạng ức chế miễn dịch thường liên quan đến bệnh nhân đang điều trị ung thư, bệnh nhân ghép tạng, hay hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV/AIDS). Do dùng thuốc kháng sinh phổ rộng kéo dài, xạ trị, các thuốc ức chế miễn dịch khác trong điều trị bệnh tự miễn hoặc ung thư, thuốc ngừa thai đặc biệt có estrogen chiếm ưu thế.... Nhiễm Covid-19 là yếu tố có thể làm trầm trọng thêm tình trạng nhiễm nấm *Candida* miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS do làm giảm khả năng miễn dịch của vật chủ và làm tổn thương các mô khác nhau ở niêm mạc miệng. Bệnh nhiễm nấm *Candida* liên quan đến đeo răng giả, có thể làm phức tạp thêm bệnh COVID-19 và làm tăng tỷ lệ mắc và các bệnh liên quan tử vong [38], [39].

Chương 2.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1: *Nghiên cứu tỷ lệ mắc, một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nấm miệng trên bệnh nhân HIV/AIDS*

- ***Đối tượng nghiên cứu:*** Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh nấm miệng do *Candida* spp. Bệnh nhân đã được chẩn đoán nhiễm HIV (tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm HIV theo quyết định số 5968/QĐ-BYT của Bộ Y tế năm 2021) [4], đang điều trị ngoại trú hoặc nội trú tại trung tâm Nhiệt Đới- bệnh viện Hữu Nghị đa khoa tỉnh Nghệ An. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc nấm miệng do *Candida* spp theo quyết định số 75/QĐ-BYT của Bộ Y Tế năm 2015 về chẩn đoán và điều trị bệnh Da Liễu). ***Loại trừ:*** Người bệnh nhỏ hơn 18 tuổi; Người bệnh đã dùng thuốc chống nấm toàn thân hoặc tại chỗ vùng miệng trong vòng 1 tháng.

- ***Địa điểm nghiên cứu:*** Trung tâm Nhiệt Đới- Bệnh viện Hữu Nghị đa khoa tỉnh Nghệ An
- ***Thời gian nghiên cứu:*** Từ tháng 1/2022 đến tháng 5/2024.
- ***Thiết kế nghiên cứu:*** Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu mô tả.
- ***Cỡ mẫu nghiên cứu:*** Áp dụng công thức tính cỡ mẫu tối thiểu cho một tỷ lệ hiện mắc:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{1 - p}{p \epsilon^2}$$

Trong đó: n: Cỡ mẫu tối thiểu; p: Tỷ lệ ước đoán quần thể, chọn p = 0,5 (tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về đề tài này nên chọn p = 0,5). $Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy, ứng với độ tin cậy 95% thì $Z_{1-\alpha/2} =$

1,96; ϵ : Sai số tương đối mong muốn chọn $\epsilon = 0,1$. Với các giá trị đã chọn, cỡ mẫu là 385 bệnh nhân, trên thực tế chúng tôi đã nghiên cứu 393 bệnh nhân.

- Nội dung nghiên cứu

Mô tả các thông tin chung về đối tượng nghiên cứu: đặc điểm nhân khẩu học (tuổi, giới, nghề nghiệp, trình độ học vấn), thói quen ăn uống, vệ sinh răng miệng, tiền sử nhiễm bệnh và điều trị bệnh HIV/AIDS, các bệnh lý kèm theo.

- Xác định tỷ lệ mắc, phân bố tỷ lệ mắc theo một số thông tin của đối tượng. Xác định một số yếu tố liên quan đến bệnh nấm miệng: đặc điểm nhân khẩu học, thói quen, hành vi, tiền sử bệnh HIV/AIDS và bệnh kèm theo.

- Xác định đặc điểm lâm sàng: tổn thương cơ bản, vị trí, số lượng, thể lâm sàng. Xác định đặc điểm cận lâm sàng đối tượng mắc bệnh nấm miệng.

- **Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:** Kỹ thuật phỏng vấn người bệnh; Kỹ thuật thăm khám lâm sàng phát hiện tổn thương do nấm miệng; Kỹ thuật lấy bệnh phẩm ở miệng; Kỹ thuật xét nghiệm trực tiếp trong dung dịch Hydroxit Kali phát hiện nấm; Kỹ thuật nuôi cấy nấm trên môi trường Sabouraud Dextrose Agar

- Các chỉ số nghiên cứu

Tỷ lệ nhiễm nấm miệng chung. Tỷ lệ nhiễm nấm miệng theo độ tuổi, theo trình độ học vấn, dân tộc, nơi ở, theo nghề nghiệp, theo thu nhập bệnh nhân. Một số yếu tố liên quan theo thói quen ăn uống, vệ sinh răng miệng của bệnh nhân, tiền sử nhiễm bệnh và điều trị bệnh HIV/AIDS, các bệnh kèm theo thường gặp ở bệnh nhân. Tỷ lệ triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể, thể lâm sàng và một số xét nghiệm sinh hóa máu, tải lượng vi rút trên đối tượng mắc bệnh.

2.2. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2: *Xác định thành phần loài nấm gây bệnh nấm miệng trên bệnh nhân HIV/AIDS*

- **Đối tượng nghiên cứu:** Các mẫu bệnh phẩm có kết quả soi tươi hoặc nuôi cấy nấm (+).

- **Địa điểm nghiên cứu:** Địa điểm thực hiện nuôi cấy, định danh nấm bằng hình thái học và sinh học phân tử: Tại phòng phân tích Kỹ Thuật Cao, bộ môn Ký Sinh Trùng - Côn Trùng, Học viện Quân Y, Bộ Quốc phòng.

- **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 1/2022 đến tháng 5/2024.

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả trong phòng thí nghiệm.

- Cỡ mẫu nghiên cứu

Định danh loài bằng hình thái học: Tất cả mẫu bệnh phẩm thu được từ miệng bệnh nhân có tổn thương miệng có kết quả xét nghiệm soi tươi và/ hoặc nuôi cấy nấm dương tính.

Định danh loài nấm bằng kỹ thuật PCR - RFLP: Toàn bộ chủng nấm phân lập được.

Định loài nấm bằng kỹ thuật giải trình tự gen: Giải trình tự mẫu đại diện cho từng loài, mẫu không xác định được bằng hai phương pháp trên, mẫu có kết quả không đồng nhất. Kết quả định danh bằng giải trình tự là kết quả cuối cùng.

- **Nội dung nghiên cứu** : Nuôi cấy, tăng sinh mẫu nấm dương tính trên môi trường Sabouraud Dextrose Agar; Xác định loài bằng phương pháp hình thái: thử nghiệm huyết thanh, nuôi cấy, phân loài nấm bằng môi trường thạch CHROMagar™ Candida; Định loài nấm bằng phương pháp sinh học phân tử: Sử dụng kỹ thuật PCR – RFLP, giải trình tự gen định loài nấm. So sánh trình tự các mẫu gen của các mẫu nấm trong đề tài với ngân hàng gen quốc tế.

- Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

+ Kỹ thuật cấy nấm trên môi trường thạch CHROMagar™ Candida

+ Kỹ thuật thử nghiệm huyết thanh

+ Kỹ thuật PCR-RFLP xác định một số loài Candida thường gặp

Bảng 2.3. Danh sách môi xuôi và ngược sử dụng cho kỹ thuật PCR-RFLP xác định một số nấm men gây bệnh thường gặp:

Tên môi	Trình tự (5'-3')	Độ dài môi	Vị trí bám môi
ITS1	TCC GTA GGT GAA CCT GCG G	19	Thay đổi tùy loài nấm
ITS4	TCC TCC GCT TAT TGA TAT GC	20	

Xác định loài nấm dựa vào sản phẩm PCR và cắt giới hạn

Bảng 2.5. Kích thước sản phẩm PCR và cắt bằng enzyme *MspI*

Loài nấm	Kích thước sản phẩm PCR với cặp môi ITS1-ITS4	Kích thước sản phẩm cắt giới hạn với <i>MspI</i>
<i>C. albicans complex</i>	535	297, 238
<i>C. glabrata complex</i>	871	557, 314
<i>C. tropicalis</i>	524	340, 184
<i>C. krusei</i>	510	261, 249
<i>C. guilliermondii</i>	608	371, 155, 82
<i>C. parapsilosis complex</i>	520	520

- **Kỹ thuật điện di trên gel agarose kiểm tra sản phẩm PCR**

- **Kỹ thuật giải trình tự gen**

- **Các chỉ số trong nghiên cứu:** Tỷ lệ, thành phần loài bằng kỹ thuật nuôi cấy xác định hình thái; Tỷ lệ, thành phần loài bằng phương pháp PCR- RFLP; Tỷ lệ, thành phần loài bằng phương pháp giải trình tự gen; Tỷ lệ đơn nhiễm hay đồng nhiễm loài nấm.

2.3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu mục tiêu 3: Đánh giá kết quả điều trị bệnh nấm miệng bằng Fluconazole 150mg uống ở bệnh nhân HIV/AIDS tại Nghệ An.

- **Đối tượng nghiên cứu:** Người bệnh HIV/AIDS có chẩn đoán xác định nhiễm nấm miệng theo Quyết định số 75/QĐ-BYT của Bộ y tế năm 2015 tài liệu Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh Da liễu. **Loại trừ:** Người bệnh có chống chỉ định dùng thuốc Fluconazol. Mẫn cảm fluconazol, hoặc các thuốc cùng nhóm kháng nấm (như imidazole), hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc. Đang dùng các thuốc khác như terfenadin hoặc astemizol, cisapride pimozone và quinidin, rối loạn chuyển hóa porphyrin cấp.

- **Địa điểm nghiên cứu:** Trung tâm Nhiệt đới – Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An

- **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 1/2022 đến tháng 5/2024

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp không đối chứng.

- **Cỡ mẫu nghiên cứu:** Toàn bộ bệnh nhân được chẩn đoán bệnh nấm miệng do *Candida* spp, gồm bệnh nhân điều trị nội trú và ngoại trú HIV/AIDS.

- **Nội dung nghiên cứu:** Lựa chọn đối tượng can thiệp điều trị nhiễm nấm miệng là bệnh nhân được chẩn đoán xác định nấm miệng theo tiêu chuẩn lựa chọn ở trên. Lựa chọn phác đồ theo hướng dẫn điều trị và chăm sóc HIV/AIDS (Quyết định số 5968/QĐ-BYT ngày 31/12/2021 của Bộ Y tế [4]):

+ Người lớn: Fluconazole 100 - 200mg/ngày x 7 - 14 ngày.

+ Trẻ em: 3 - 6 mg/kg x 1 lần/ngày x 7 - 14 ngày.

+ Bệnh án theo dõi; Thu thập, đánh giá hiệu quả điều trị và các tác dụng không mong muốn trên đối tượng nghiên cứu sau 4 tuần điều trị.

- **Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu**

Sử dụng phác đồ điều trị nấm miệng do *Candida* spp trên bệnh nhân HIV theo hướng dẫn của Bộ y tế năm 2021 như sau: Người lớn: Fluconazole 100 - 200mg/ngày x 7 - 14 ngày

Trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng fluconazole 150mg (biệt dược: Salgad 150mg) viên

uống trong vòng 7 ngày cho tất cả bệnh nhân.

+ *Một số thông tin thuốc Salgad 150 mg:*

Thành phần: Mỗi viên Salgad 150mg có chứa Fluconazol: 150mg. Tá dược (Cellulose vi tinh thể M112, magnesi stearat, natri starch glycolat, natri lauryl sulfat): vừa đủ 1 viên. Dạng bào chế: Viên nang cứng. *Nhà sản xuất:* SĐK: VD-28483-17. Nhà sản xuất: Công ty TNHH Dược phẩm Đạt Vi Phú. Đóng gói: Hộp 1 vỉ x 1 viên.

+ *Đánh giá kết quả điều trị:* Khởi trên lâm sàng tổn thương sạch 100%; Không khởi trên lâm sàng tổn thương không hết 100%; Tỷ lệ bệnh nhân khởi hoàn toàn: khi bệnh khởi về lâm sàng, hết các triệu chứng cơ năng và thực thể và xét nghiệm nấm âm tính. Phỏng vấn đánh giá các tác dụng không mong muốn của thuốc.

- *Các chỉ số nghiên cứu:* Tỷ lệ bệnh nhân khởi bệnh sau 4 tuần; Tỷ lệ bệnh nhân mắc TDKMM; Tỷ lệ chủng nấm *Candida* spp không khởi sau điều trị 4 tuần

2.4 Phương pháp nhập và phân tích số liệu

Các số liệu được tổng hợp và tính toán bằng Excel 2010 và các phân tích thống kê được thực hiện bằng SPSS phiên bản 20.0.

2.5. Sai số và hạn chế sai số

Tuân thủ các tiêu chuẩn lựa chọn, sàng tuyển đối tượng nghiên cứu. Các số liệu được kiểm tra cẩn thận hai lần. Điều tra viên phải được tập huấn kỹ và thống nhất về các tiêu chí đánh giá, cách thu thập số liệu. Trong quá trình phỏng vấn, điều tra viên cần giải thích rõ ràng mục đích của nghiên cứu và động viên đối tượng tham gia trả lời thành thật.

Trong quá trình điều tra, giám sát viên giám sát chặt chẽ việc thu thập thông tin của điều tra viên để kịp thời khắc phục những sai sót, yêu cầu thu thập lại đối với những thông tin còn thiếu. Các phiếu hỏi và phiếu khám được kiểm tra lại, hoàn thiện và làm sạch số liệu trước khi phân tích.

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

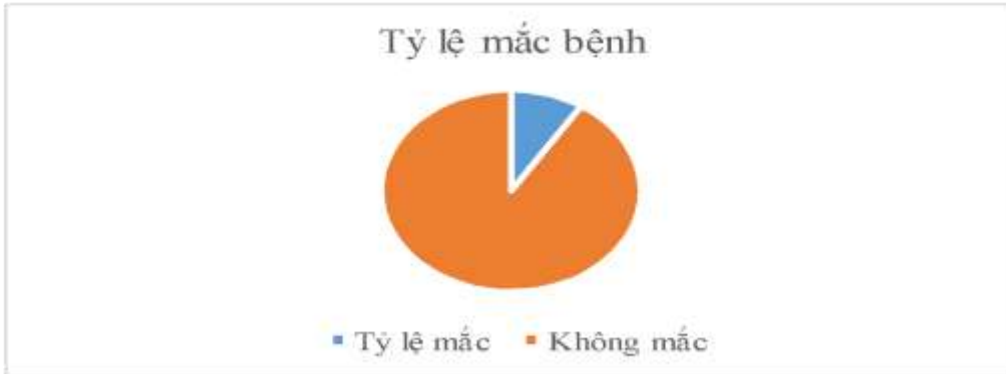
Tuân thủ nghiêm ngặt các quy định trong nghiên cứu y – sinh học như: Trước khi phỏng vấn, khám bệnh đối tượng nghiên cứu được thông báo và nói rõ mục đích nghiên cứu. Giữ bí mật về tình trạng sức khỏe của người tham gia nghiên cứu. Đề tài được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học trong Quyết định số 303/QĐ-VSR ngày 26/3/2019 của Viện Sốt rét – KST – CTTU và được sự chấp thuận của bệnh nhân, của lãnh đạo Trung tâm Nhiệt Đới - Bệnh viện đa khoa Nghệ An.

Chương 3.
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Với 393 người bệnh HIV/AIDS được khám, điều trị nội trú và ngoại trú đã xác định có 42 người mắc nấm miệng, các kết quả lâm sàng và cận lâm sàng như sau:

3.1. Tỷ lệ mắc bệnh, một số yếu tố liên quan và mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nấm miệng trên người bệnh HIV/AIDS

- *Tỷ lệ mắc và một số yếu tố liên quan đến bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS*



Hình 3.1: Tỷ lệ mắc bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS

Nhận xét:

Tỷ lệ mắc bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS trong nghiên cứu là 10,7% (42/393).

- *Phân bố bệnh nhân mắc bệnh theo một số đặc điểm nhân khẩu học*

Bảng 3.5. Một số đặc điểm nhân khẩu học đối tượng mắc bệnh (n=42)

		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	28	66,7
	Nữ	14	33,3
Dân tộc	Kinh	37	88,1
	Khác	5	11,9
Trình độ học vấn	Tiểu học	9	21,4
	THCS	16	38,1
	THPT	16	38,1
	CD-DH	1	2,4
Nơi ở	Thành thị	13	31,0
	Nông thôn	22	52,4
	Miền núi	7	16,6
Nghề nghiệp	HS-SV	1	2,4
	Cán bộ công chức	0	0
	Công nhân	16	38,0
	Nông dân	6	14,2
	Buôn bán tự do	15	35,7
	Không có việc làm	2	4,8
	Nghề khác	2	4,8
Thu nhập	≥5 triệu	19	45,2
	>5 triệu- ≤ 10 triệu	21	50,0
	> 10 triệu	2	4,8
Béo phì		4	9,5

Nhận xét:

Trong 42 đối tượng mắc bệnh, giới tính nam hay gấp hơn nữ gấp 2 lần; dân tộc Kinh hay gấp hơn các dân tộc khác gấp 7,4 lần; hay gặp ở người có trình độ học vấn THCS đến THPT với tỷ lệ 76,2%; hay gặp người sống ở nông thôn với 53,4%; nghề nghiệp chủ yếu là công nhân và buôn bán tự do với 73,8%; thu nhập chủ yếu dưới 10tr với 95,2%; tỷ lệ bệnh nhân béo phì là 9,5%.

- Một số yếu tố liên quan đến bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS

Kết quả phân tích liên quan đa biến cho thấy:

Bảng 3.15. Kết quả phân tích đa biến yếu tố liên quan đến bệnh nấm miệng

Biến số nghiên cứu	Giá trị p	OR, 95%CI:
Dân tộc	0,945	0,763 (0,000-1,577)
Học vấn	0,392	0,457(0,076-2,739)
Nơi ở	0,747	0,363(0,001-170,988)
Thu nhập	0,296	2,378(0,468-12,084)
Hút thuốc	0,160	3,820(0,590-24,747)
Số lần chải răng	0,032	9,057(1,205-68,075)
Ăn/uống đồ ngọt	0,173	7,246(0,420-12,497)
Uống rượu	0,145	0,158(0,013-1,891)
Quan hệ bằng miệng	0,758	2,307(0,011-46,931)
Đeo răng giả	0,001	15,104(2,840-80,339)
Mất răng	0,091	6,656(0,739-59,981)
Bệnh kèm theo	0,611	0,574(0,068-4,869)
Dùng kháng sinh	0,219	0,081(0,001-4,471)
Nội trú HIV/AIDS	0,006	11,970(3,855-37,145)
Giai đoạn HIV	0,001	8,363(2,217-31,552)
Điều trị ARV	0,001	1,214(0,906-12,314)
Tuân thủ điều trị ARV	0,001	8,261 (4,916 – 14,094)

Nhận xét:

Kết quả phân tích đa biến một số yếu tố có liên quan đến bệnh nấm miệng với các giá trị OR, 95%CI: tương ứng: Số lần chải răng ≤ 1 lần/ ngày [9,057(1,205-68,075), $p < 0,05$], đeo răng giả [15,104(2,840-80,339), $p < 0,01$], bệnh nhân điều trị nội trú [11,970(3,855-37,145), $p < 0,05$] và giai đoạn HIV/AIDS [8,363(2,217-31,552), $p < 0,01$], bệnh nhân tuân thủ điều trị ARV [8,261 (4,916 – 14,094), $p < 0,01$].

- Các đặc điểm lâm sàng bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS

Bảng 3.16. Tỷ lệ có triệu chứng cơ năng và sốt (n = 42):

	Số lượng	Tỷ lệ %
Có biểu hiện cơ năng	32	76,2
Có biểu hiện sốt	18	42,9
Tổng	42	100,0

Nhận xét:

Trong tổng số 42 bệnh nhân mắc nấm miệng, có 76,2 % (32/42) bệnh nhân có biểu hiện cơ năng, và có 42,9% (18/42) bệnh nhân có biểu hiện sốt.

- Đặc điểm triệu chứng thực thể bệnh nấm miệng

Trong tổng số 45 bệnh nhân có tổn thương miệng nghi ngờ, có 42 người bệnh tương ứng 93,3% được chẩn đoán nấm miệng,

Bảng 3.18. Phân bố tổn thương cơ bản bệnh nám miệng (n=42):

Đặc điểm tổn thương	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Giả mạc	26	61,9
Đỏ niêm mạc	19	45,2
Đỏ nướu	14	33,3
Teo, mất nhú lưỡi	7	16,7
Nứt góc miệng 2 bên	1	2,4
Loét miệng	1	2,4
Nứt góc miệng 1 bên	1	2,4
Sẩn đỏ, hạt màu đỏ hoặc dạng nhú màu đỏ	0	0,0
Hoại tử	0	0,0
Lưỡi hình bản đồ	0	0,0

Nhận xét:

Tổn thương cơ bản hay gặp nhất là giả mạc (61,9%), tiếp đến đỏ niêm mạc (45,2%), tiếp đến là đỏ nướu (33,3%) các tổn thương khác như teo, mất nhú lưỡi, nứt góc miệng, vết loét ít gặp hơn.

Bảng 3.20. Phân bố thể lâm sàng bệnh nám miệng:

Thể lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ %
Thể giả mạc	25	51,0
Thể ban đỏ	13	26,5
Viêm góc miệng	4	8,2
Viêm lưỡi hình thoi	7	14,3
Thể bạch sản	0	0,0
Thể khác	0	0,0
Tổng	49	100,0

Nhận xét:

Thể lâm sàng hay gặp nhất là thể giả mạc với 51%, tiếp theo là thể ban đỏ (26,5%) và viêm lưỡi hình thoi (14,3%), thể viêm góc miệng ít gặp nhất với 8,2%.

- Một số đặc điểm cận lâm sàng bệnh nám miệng

Bảng 3.21. Kết quả xét nghiệm GOT/GPT (n=42)

	SGOT (U/L)	SGPT (U/L)
Giá trị trung bình	52,5	39,2
Giá trị trung vị	29,0	27,0
Độ lệch chuẩn	91,7	32,3
Giá trị tối thiểu	15,0	10,0
Giá trị tối đa	616,0	191,0

Nhận xét:

Kết quả cho thấy giá trị trung bình của GOT/GPT là 52,5/39,2 U/L, với giá trị tối thiểu lần lượt là 15/10 U/L, giá trị tối đa lần lượt là 616,0/191,0 U/L với độ lệch chuẩn là 91,7/32,3.

Bảng 3.22. Tỷ lệ bệnh nhân tăng enzym gan (n=42)

Tăng men gan ≥ 40 (U/L)	Số lượng	Tỷ lệ %
SGOT	18	42,9
SGPT	16	38,1

Nhận xét:

Kết quả cho thấy có 42,9% (18/42), 38,1% (16/42) bệnh nhân có tăng enzym gan tương ứng với 2 chỉ số SGOT và SGPT, tình trạng tăng men gan này có 2 nguyên nhân chính: bệnh nhân mắc bệnh lý gan đi kèm như viêm gan B/C, xơ gan hoặc do dùng thuốc ARV hoặc thuốc điều trị khác.

Bảng 3.24. Kết quả xét nghiệm tải lượng vi rút (n = 42)

Tải lượng vi rút	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nhóm 1 (≤ 20 copies/ml)	15	35,7
Nhóm 2 (> 20 copies/ml)	27	64,3
Tổng	42	100,0

Nhận xét:

Kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có TLVR trên 20 copies/ml cao nhất 63,4% (18/42), tiếp theo là TLVR ≤ 20 copies/ml với 35,7%. Trong đó TLVR nhóm 2 chủ yếu gặp bệnh nhân điều trị nội trú với tình trạng HIV mới phát hiện hoặc bỏ trị; TLVR nhóm 1 chủ yếu gặp bệnh nhân ngoại trú với tình trạng đang điều trị ARV và tuân thủ điều trị ARV.

- Liên quan giữa tải lượng vi rút và mắc bệnh nấm miệng

Đánh giá tải lượng vi rút theo tiêu chuẩn của WHO có giá trị theo dõi tình trạng bệnh nhân HIV/AIDS. Từ tải lượng vi rút giúp bác sỹ lâm sàng dự báo nguy cơ nhiễm trùng cơ hội trong đó có nhiễm nấm miệng.

Bảng 3.25. Liên quan giữa tải lượng vi rút và bệnh nấm miệng

Tải lượng vi rút		Nấm miệng		Tổng	P	OR, 95%CI:
		Có	Không			
Nhóm	Nhóm 1 (≥ 20 copies/ml)	27	3	30	0,0001	208,6 (102 – 300)
	Nhóm 2 (< 20 copies/ml)	15	348	363		
	Tổng	42	351	393		

Nhận xét:

Kết quả bảng trên cho thấy bệnh nhân có tải lượng vi rút ≥ 20 copies/ml có nguy cơ mắc nấm miệng cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê với OR, 95%CI, $p < 0,05$.

3.2. Đặc điểm thành phần loài nấm gây bệnh nấm miệng**3.2.1. Kết quả định danh loài nấm bằng hình thái****Bảng 3.26. Kết quả định danh loài nấm bằng hình thái**

STT	Loài	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	<i>C. albicans</i>	36	65,5
2	<i>C. tropicalis</i>	7	12,7
3	<i>C. glabrata</i>	4	7,3
4	<i>C. krusei</i>	2	3,6
5	<i>Candida spp.</i>	6	10,9
Tổng		55	100,0

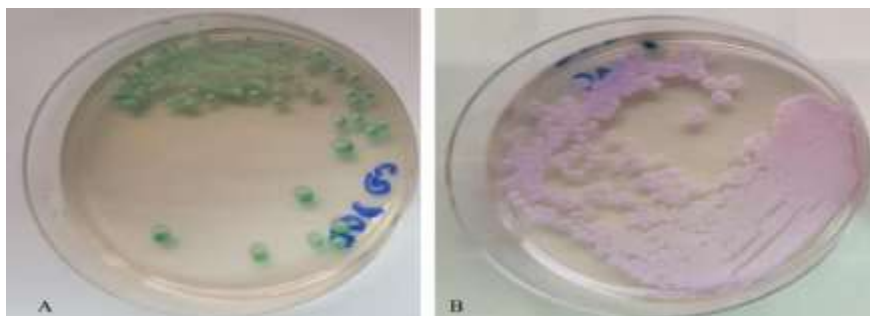
Nhận xét:

Trong 42 mẫu bệnh phẩm phân lập được 55 loài, trong đó:

Loài *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 65,5% (36/55), tiếp đến là *C. tropicalis* 12,7% (7/55).

Loài *C. glabrata* và *C. krusei* ít gặp hơn với tỷ lệ 7,3% (4/55) và 3,6% (2/55); và có tới 10,9% (6/55) loài *Candida* spp không xác định được bằng phương pháp hình thái.

- **Kết quả nuôi cấy nấm trong môi trường CHROMagar™ *Candida* và sinh ống mầm của nghiên cứu này:**



Hình 3.3. Kết quả cấy nấm trên môi trường CHROMagar™ *Candida*

Trong hình trên, hình A có màu sắc phù hợp với nấm *C. albicans*, hình 3.3.B có màu sắc phù hợp với nấm *C. krusei*.

3.2.2. Kết quả định danh bằng kỹ thuật PCR – RFLP

Bảng 3.27. Kết quả định danh bằng kỹ thuật PCR – RFLP

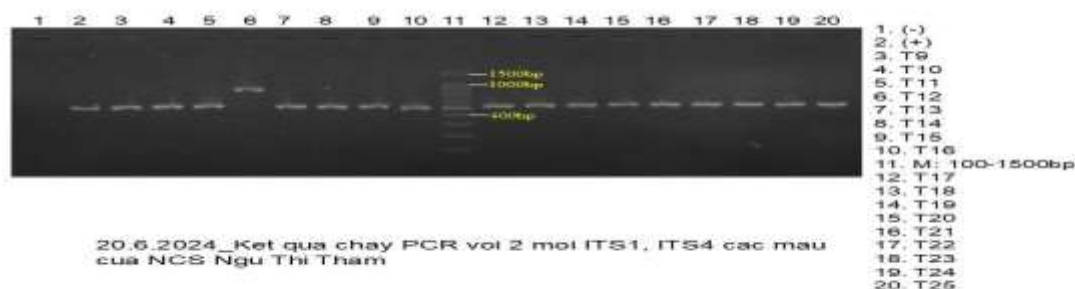
STT	Loài	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	<i>C. albicans</i>	35	63,6
2	<i>C. tropicalis</i>	11	20,0
3	<i>C. glabrata</i>	1	1,8
4	<i>C. krusei</i>	1	1,8
5	<i>C. parapsilosis</i>	2	3,6
6	<i>C. guilliermondii</i>	1	1,8
7	<i>Candida</i> spp.	4	7,3
Tổng		55	100,0

Nhận xét:

Kết quả chạy PCR – RFLP của các mẫu nấm thu được và bằng hình thái có kết quả tương đồng. Trong 55 loài phân lập được, *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất (63.6%); tiếp đến là *C. tropicalis* 20%; *C. parapsilosis* 3,6%; *C. glabrata*, *C. krusei* và *C. guilliermondii* ít gặp hơn với tỷ lệ 1,8%;

Có 4 mẫu (7,3%) không xác định được bằng phương pháp PCR-RFLP.

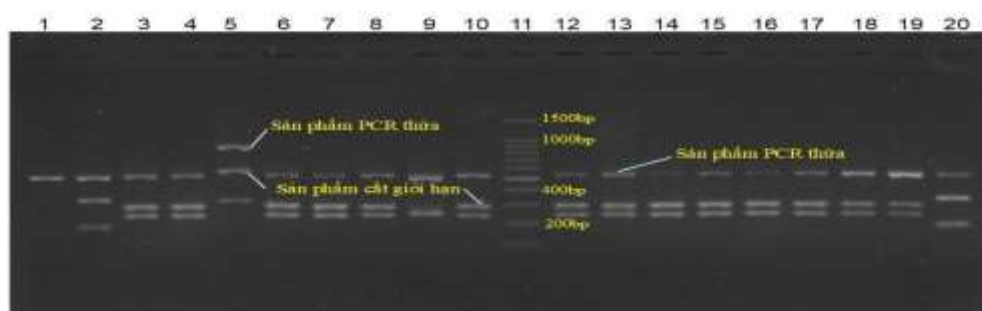
- Kết quả chạy PCR



Hình 3.5. Sản phẩm PCR với 2 môi ITS1 và ITS4

Trong hình trên, giếng 1 là chứng âm, giếng 2 là chứng dương, giếng 3 đến 10 tương ứng là các mẫu từ T9 đến T16, giếng 11 là thang DNA chuẩn, giếng 12 đến 20 tương ứng là các mẫu từ T17 đến T25.

- Kết quả cắt giới hạn



Hình 3.6. Sản phẩm cắt giới hạn với enzyme MspI

Trong hình trên, giếng 1 là chứng dương (*C. parapsilosis*), giếng 2-10 tương ứng từ mẫu T9 đến T17, giếng 11 thang DNA chuẩn (100-1500bp), giếng 12 đến 20 tương ứng từ mẫu T18 đến T25.

Nhận xét:

Sản phẩm điện di là các vạch sáng rõ nét, phù hợp với các kết quả trong ngân hàng gen bank của các mẫu chuẩn quốc tế loài nấm.

3.2.3. Kết quả định danh bằng giải trình tự

Bảng 3.29. Kết quả định danh bằng giải trình tự

STT	Loài	Số lượng	Tỷ lệ (%)
1	<i>C. albicans</i>	33	60,0
2	<i>C. tropicalis</i>	11	20,0
3	<i>C. glabrata</i>	1	1,8
4	<i>C. krusei</i>	1	1,8
5	<i>C. parapsilosis</i>	1	1,8
6	<i>C. dubliniensis</i>	2	3,6
7	<i>C. metapsilosis</i>	1	1,8
8	<i>C. mesorugosa</i>	2	3,6
9	<i>Kodamaea ohmeri</i>	2	3,6
10	<i>Meyerozyma caribbica</i>	1	1,8
Tổng		55	100,0

Nhận xét:

Kết quả phát hiện 10 loài nấm, trong đó: *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 60%(33/55); *C. tropicalis* 20%(11/55); Các loài ít gặp hơn như *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis*, *Meyerozyma caribbica* đều chiếm 1,8%(1/55); *C. mesorugosa* chiếm 3,6%(2/55). Nghiên cứu đã phát hiện một số loài gây bệnh hiếm gặp như *Kodamaea ohmeri* 3,6%(2/55), *Meyerozyma caribbica* 1,8%(1/55).

3.2.4. Tổng hợp kết quả nhiễm đơn loài, đồng nhiễm

Bảng 3.30. Kết quả nhiễm đơn loài, đồng nhiễm ở bệnh nhân

Tình trạng nhiễm	Loài nấm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đơn nhiễm	<i>C. albicans</i>	25	45,5
	<i>C. tropicalis</i>	5	9,1
	<i>C. mesorugosa</i>	1	1,8
Đồng nhiễm	<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	4	7,3
	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	1	1,8
	<i>C. tropicalis</i> + <i>C. dubliniensis</i>	1	1,8
	<i>C. krusei</i> + <i>C. dubliniensis</i>	1	1,8
	<i>C. parapsilosis</i> + <i>C. mesopsilosis</i>	1	1,8
	<i>C. albicans</i> + <i>Kodamaea ohmeri</i>	1	1,8
	<i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i> + <i>Meyerozyma caribbica</i>	1	1,8
	<i>C. albicans</i> + <i>C. mesorugosa</i> + <i>Kodamaea ohmeri</i>	1	1,8
	Tổng	42	76,2

Nhận xét:

Kết quả có 31 bệnh nhân đơn nhiễm một loài (73,8%), 11 người bệnh đồng nhiễm nấm (26,2%) trong đó có 9 bệnh nhân (21,4%) nhiễm phối hợp 2 loài; 02 bệnh nhân (4,8%) nhiễm 3 loài.

3.3. Kết quả điều trị nấm miệng và các tác dụng không mong muốn

Với 42 bệnh nhân HIV/AIDS nhiễm nấm miệng được điều trị bằng phác đồ kháng nấm của Bộ Y tế kết hợp điều trị ARV thường quy, kết quả:

3.3.1. Kết quả điều trị nấm miệng

Bảng 3.31. Kết quả khám lại sau 4 tuần điều trị (n = 42)

Kết quả khám lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Hết tổn thương	33	78,6
Không hết tổn thương	6	14,3
Không khám lại	3	7,1
Tổng	42	100,0
Kết quả xét nghiệm		
Âm tính	33	78,6
Dương tính	6	14,3
Không xét nghiệm lại	3	7,1
Tổng	42	100

Nhận xét: Tỷ lệ hết tổn thương trên lâm sàng sau 4 tuần là 78,6%, tương ứng với tỷ lệ xét nghiệm nấm âm tính sau 4 tuần là 78,6% (33/42).

Có 7,1% (3/42) bệnh nhân không khám lại.

Bảng 3.32. Tỷ lệ khỏi bệnh nấm miệng sau 4 tuần với người bệnh khám lại (n = 39)

Kết quả sau 4 tuần điều trị	Số lượng	Tỷ lệ %
Hết tổn thương lâm sàng, xét nghiệm nấm (-)	33	84,6
Không hết tổn thương và xét nghiệm nấm (+)	6	15,4
Tổng	39	100,0

Nhận xét: Những bệnh nhân còn biểu hiện lâm sàng đều xét nghiệm (+) coi là không khỏi bệnh. Trong 42 người bệnh tham gia điều trị có 39 người bệnh khám lại sau 4 tuần. Trong số những bệnh nhân đến khám, xét nghiệm lại, tỷ lệ bệnh nhân điều trị khỏi là 84,6%(33/39).

Bảng 3.33. Kết quả tải lượng vi rút trước và sau điều trị nấm miệng theo tiêu chuẩn

	Kết quả xét nghiệm tải lượng vi rút	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Giá trị p
Trước điều trị (1)	Không phát hiện(≤ 50 copies/mL)	15	38,5	0,001
	Dương tính (> 50 copies/mL)	24	61,5	
	Tổng	39	100,0	
Sau điều trị (2)	Không phát hiện (≤ 50 copies/mL)	24	61,5	
	Dương tính (> 50 copies/mL)	15	38,5	
	Tổng	39	100,0	

Nhận xét:Tỷ lệ người bệnh có tải lượng vi rút (> 50 copies/mL) giảm từ 61,5%(24/42) trước điều trị giảm xuống 38,5%(15/42) sau điều trị, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$.

3.3.2. Các tác dụng không mong muốn

Bảng 3.36. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Không	33	78,6
Có	9	11,4
Tổng	42	100,0

Nhận xét: Tỷ lệ có tác dụng không mong muốn là 11,4% (9/42).

Chương 4.

BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ mắc và một số yếu tố liên quan đến bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS

Nhiễm trùng cơ hội chỉ xuất hiện ở bệnh nhân HIV/AIDS khi tình trạng miễn dịch của cơ thể suy giảm nghiêm trọng do người bệnh không tuân thủ phác đồ điều trị ARV. Các nhiễm trùng cơ hội thường gặp gồm: Viêm phổi do vi khuẩn, vi rút, lao phổi, viêm màng não do Cryptococcus, nhiễm trùng huyết và nặng nề nhất là tử vong. Các nhiễm trùng cơ hội thường xuất hiện khi số lượng tế bào T CD4 + < 200 tế bào/ μ L. Trong đó nhiễm nấm miệng cũng chiếm một tỷ lệ rất cao. Khoang miệng là một trong những biểu hiện do virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) sự nhiễm trùng. Trong quá trình nhiễm HIV, 95% người nhiễm HIV có một hoặc nhiều tổn thương ở khoang miệng trong thời gian mắc bệnh [64]. Luận điểm này đã được rất nhiều nhà khoa học trên thế giới và Việt Nam công bố

- Tại Trung Quốc Sirun Meng và CS nghiên cứu ở 12.612 bệnh nhân nhiễm HIV được nhận vào nghiên cứu đoàn hệ này. Trong số đó, 8982 (71,2%) mắc một hoặc nhiều nhiễm trùng cơ hội. Tỷ lệ tử vong chung tại bệnh viện là 9,0%. Trong số các bệnh nhân, 35,6% đồng nhiễm một nhiễm trùng cơ hội và 64,4% đồng nhiễm nhiều hơn hai nhiễm trùng cơ hội cùng một lúc. Hơn 60,6% có số lượng tế bào T CD4 + < 200 tế bào/ μ L. Viêm phổi (39,8%), bệnh lao (35,3%) và nhiễm nấm Candida (28,8%) là những bệnh nhiễm trùng cơ hội phổ biến nhất. Viêm màng não do Cryptococcus đồng nhiễm và viêm da là những nhiễm trùng cơ hội kết hợp phổ biến nhất. Các hình thái tổn thương niêm

mạc trong người bệnh nấm miệng rất điển hình như các mảng trắng trong niêm mạc miệng, đau, chảy máu, khó nuốt... [89], kết quả này được khẳng định thêm trong nghiên cứu của Marco Tarozzi (2023), khi nghiên cứu ở 177 bệnh nhân trong đó có 30 (16,9%) có biểu hiện các bệnh liên quan đến HIV ở niêm mạc miệng, chủ yếu gặp ở người > 35 tuổi, đang điều trị bằng liệu pháp kháng vi-rút kết hợp (cART) và có số lượng CD4+ < 500/ μ L. Các bệnh niêm mạc miệng liên quan đến HIV/AIDS. Chẩn đoán và quản lý sớm các tổn thương miệng ở bệnh nhân HIV+ phải là một phần của quá trình theo dõi thường xuyên [10].

Tỷ lệ mắc bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS trong nghiên cứu này là 10,7% (42/393). Tỷ lệ này tương đương với các nghiên cứu trên thế giới như: 10,2% tại Chad [9], 11% tại Cameroon [85], 9,7% tại Senegal [90], 12% tại Tanzania [91]. Tỷ lệ mắc nấm miệng phụ thuộc rất nhiều yếu tố như: Giai đoạn của bệnh HIV/AIDS, tình trạng vệ sinh răng miệng, việc tuân thủ điều trị ARV của bệnh nhân kết hợp với các biện pháp dinh dưỡng, thể dục thể thao, khám và điều trị kịp thời các nhiễm trùng cơ hội và chất lượng y tế của đất nước sở tại cũng như các chính sách của chính phủ trong quản lý, chăm sóc người bệnh HIV/AIDS. Trong 42 đối tượng mắc bệnh, nhóm tuổi trung bình mắc bệnh là $44,6 \pm 8,8$ tuổi, độ tuổi hay gặp nhất là 40 - 49 tuổi, không gặp ở độ tuổi dưới 20 tuổi và trên 70 tuổi. Giới tính nam hay gặp hơn nữ gấp 2 lần; dân tộc Kinh hay gặp hơn các dân tộc khác gấp 7,4 lần; hay gặp ở người có trình độ học vấn THCS đến THPT với tỷ lệ 76,2%; hay gặp người sống ở nông thôn với 53,4%; nghề nghiệp chủ yếu là công nhân và buôn bán tự do với 73,8%; thu nhập chủ yếu dưới 10 tr với 95,2%; tỷ lệ bệnh nhân béo phì là 9,5%.

4.1.3. Một số yếu tố liên quan đến bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS

Một số yếu tố liên quan đến bệnh nấm miệng là : Số lần đánh răng ≤ 1 lần/ ngày, đeo răng giả, bệnh nhân điều trị nội trú, giai đoạn HIV/AIDS.

Kết quả nghiên cứu, cho thấy: thu nhập ≤ 7 triệu/tháng có nguy cơ mắc bệnh cao hơn, với các giá trị OR, > 1, p < 0,05. Kết quả này cũng phù hợp với thực tế hầu hết người nhiễm HIV/AIDS là người nghèo, trình độ học vấn thấp, thu nhập thấp và đa số sống ở nông thôn, vùng núi có điều kiện kinh tế xã hội kém phát triển. Khi có các triệu chứng cơ năng, thực thể bệnh do nấm miệng người bệnh ít quan tâm, không đến cơ sở y tế khám và chữa bệnh kịp thời.

Hiện nay các nhà khoa học đều có nhận định nhiễm nấm miệng ngoài yếu tố thuận lợi ở bệnh nhân HIV/AIDS thì các yếu tố về thói quen sinh hoạt như hút thuốc, ăn/uống đồ ngọt thường xuyên, uống rượu hàng ngày/nghiện rượu, quan hệ tình dục bằng miệng cũng có liên quan nhiễm nấm miệng cao hơn. Trong nghiên cứu này cho thấy: Hút thuốc, ăn/uống đồ ngọt thường xuyên, uống rượu hàng ngày/nghiện rượu, quan hệ tình dục bằng miệng với các giá trị OR 95%CI, p tương ứng với tình trạng nhiễm nấm miệng như sau: [4,162:2,150 - 8,054, p < 0,01]; [11,533: 3,353- 39,674, p < 0,01]; [3,889:1,663- 9,097, p < 0,01]; [6,673:1,440 - 30,913, p < 0,05]. Kết quả này gợi ý: bệnh nấm miệng là nhiễm trùng cơ hội, trên bệnh nhân HIV/AIDS đã có suy giảm miễn dịch sẵn có cộng thêm kiến thức, thực hành vệ sinh răng miệng kém và sinh hoạt tình dục bừa bãi, không lành mạnh là nguyên nhân dẫn đến nhiễm nấm miệng. Nhận định của chúng tôi cũng hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước [3], [8], [9].

Các yếu tố răng giả, mất răng, chảy máu chân răng, đánh răng ≤ 1 lần/ ngày có nguy cơ nhiễm nấm miệng cao, với các giá trị OR 95%CI, p tương ứng: [3,082:1,517- 6,262, p < 0,01]; [7,044:3,200- 15,506, p < 0,01], [40,596: 15,483- 106,442, p < 0,01], [31,474: 13,831 - 71,621, p < 0,01]. Theo một số nghiên cứu, khả năng phát triển bệnh nấm Candida ở miệng ở bệnh nhân đeo răng giả cao gấp 6,9 lần so với những người lớn tuổi không đeo. Việc đeo răng giả là nguyên nhân dẫn đến kích ứng cơ học, dẫn đến các tình trạng bệnh lý mà hay gặp nhất là nấm miệng do *Candida* spp, tỉ lệ mắc viêm miệng do đeo răng giả là 11%-67% [60], [61], [62], [63].

Nhiều nhà khoa học trên thế giới và Việt Nam cũng có báo cáo tình trạng nhiễm nấm miệng tăng cao ở những bệnh nhân có bệnh nhân có bệnh lý nền hoặc dùng kháng sinh. Kết quả của chúng tôi cũng minh chứng và khẳng định thêm nhận định này của các nhà khoa học, nguy cơ mắc bệnh cao hơn người không có bệnh nền và không dùng kháng sinh với các giá trị OR, 95%CI, giá trị p tương ứng là: [7,575: 3,835- 14,959, p < 0,01]; [31,391: 12,782- 77,093, p < 0,01].

Nhiễm HIV/AIDS bản chất là bệnh nhiễm trùng gây suy giảm miễn dịch, hệ thống miễn dịch của người bệnh suy giảm dần theo từng giai đoạn 1,2,3,4 của bệnh tương ứng với các giai đoạn bệnh thì số lượng tế bào TCD3, TCD4 giảm dần, dẫn đến cơ thể lâm vào tình trạng mất dần khả năng miễn dịch, không còn sức đề kháng với các tác nhân gây bệnh trong đó đặc biệt là nấm *Candida* spp, việc điều trị và tuân thủ phác đồ điều trị nấm miệng ở bệnh nhân có tính chất quan trọng trong điều trị. Kết quả của nghiên cứu này đã một lần nữa khẳng định nhận định trên, cụ thể các kết quả: Bệnh nhân điều trị nội trú, hoặc không tuân thủ điều trị có nguy cơ mắc nấm miệng cao hơn người tuân thủ điều trị, với các giá trị OR, 95%CI, p tương ứng: [41,212:17,496 – 97,074, p < 0,01]; [16,217:10,916 – 24,094, p < 0,01].

Tỷ lệ bệnh nhân nội trú mắc bệnh là 68,6%, gấp 13,7 lần so với bệnh nhân ngoại trú là 5% và có ý nghĩa thống kê. Điều này là do bệnh nhân nội trú chủ yếu ở giai đoạn II, III, IV so với chủ yếu giai đoạn I ở bệnh nhân ngoại trú; bệnh nhân nội trú chủ yếu tiếp cận và tuân thủ điều trị ARV thấp, chủ yếu là bệnh nhân mới mắc, bỏ trị hoặc không điều trị so với bệnh nhân ngoại trú đa số điều trị ARV và tuân thủ điều trị, đồng thời bệnh kèm theo nhiều dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh nấm miệng cao một cách có ý nghĩa thống kê.

Vai trò các yếu tố gây nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS là khác nhau, vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi sử dụng phân tích tương quan đa biến để tìm ra các yếu tố có vai trò quan trọng nhất gây nấm miệng ở đối tượng nghiên cứu. Kết quả phân tích đa biến một số yếu tố có liên quan đến bệnh nấm miệng đã tìm ra 4 yếu tố có vai trò quan trọng nhất, gồm: Số lần đánh răng ≤ 1 lần/ ngày, đeo răng giả, bệnh nhân điều trị nội trú, giai đoạn HIV/AIDS, với các giá trị OR, 95%CI, p tương ứng: [9,057: 1,205- 68,075, p < 0,05], [15,104:2,840-80,339, p < 0,01], [11,970: 3,855 – 37,145, p < 0,01], [8,363: 2,217 – 31,552, p < 0,01]. Thực tế ở vùng núi Nghệ An nhiều bệnh nhân nhiễm HIV/AIDS giai đoạn III, IV là hộ nghèo, cô đơn hoặc người già không nơi nương tựa, nhiều người có liên quan với buôn bán vận chuyển ma túy nơi biên giới Việt Lào, một tỷ lệ lớn người bệnh đã từng thụ lý án tù tại các cơ sở của tỉnh Nghệ An.

Ngoài các yếu tố vệ sinh răng miệng, các nhà khoa học trên thế giới đã chứng minh, nhiễm Nhiễm COVID-19 là yếu tố làm trầm trọng thêm bệnh nấm *Candida* ở miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS. Nhiễm COVID-19 là yếu tố làm trầm trọng thêm bệnh nấm *Candida* ở miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS, do COVID-19 có thể gây ra tình trạng giảm bạch cầu, làm giảm thêm khả năng chống lại mầm bệnh của vật chủ. Virus SARS-CoV-2 cũng có thể tấn công trực tiếp các mô khác nhau ở niêm mạc miệng, góp phần làm trầm trọng thêm mức độ nghiêm trọng của bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS. Điều này được minh chứng bởi nghiên cứu của các nhà khoa học M Hasan Hapid (2023), khi ông mô tả một trường hợp bệnh nhân nam 56 tuổi được tư vấn từ khu cách ly Covid-19 đến Khoa Răng miệng với biểu hiện đau miệng, khó chịu liên quan đến mảng trắng bao phủ bề mặt lưỡi. Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm HIV/AIDS và nhiễm Covid-19. Hướng dẫn quản lý là duy trì vệ sinh răng miệng, sử dụng thuốc chống nấm như hỗn dịch uống nystatin và fluconazole, nước súc miệng chlorhexidine gluconate 0,2% và Vaseline [38], [39].

4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nấm miệng trên bệnh nhân HIV/AIDS

Trong tổng số 42 bệnh nhân mắc nấm miệng, có 76,2 % (32/42) bệnh nhân có biểu hiện cơ năng, và có 42,9% (18/42) bệnh nhân có biểu hiện sốt.

Trong số 32 bệnh nhân có biểu hiện cơ năng, biểu hiện hay gặp nhất là cảm giác miệng khô, ăn không ngon miệng (84,4%), tiếp theo là giảm hoặc mất vị giác (81,9%) và cảm giác đắng miệng (43,8%), ngoài ra một số biểu hiện khác ít gặp hơn như đau rát trong miệng, đau rát khi há miệng nuốt vướng, nuốt khó, nuốt đau. Khoang miệng là ngõ vào của cơ thể, thường xuyên tiếp xúc với đồ ăn, thức uống và không khí, kết hợp trên nền bệnh nhân đang có tình trạng suy giảm miễn dịch mắc phải (HIV/AIDS) làm tăng nguy cơ mắc bệnh ở miệng. Các biểu hiện cơ năng trên phù với nhiều nghiên cứu trên thế giới [29], [31], [33].

Tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương miệng nghi ngờ được chẩn đoán xác định nấm miệng là 93,3% (42/45). Tổn thương cơ bản hay gặp nhất là giả mạc (61,9%), tiếp đến đỏ niêm mạc (45,2%), tiếp đến là đỏ nướu (33,3%) các tổn thương khác như teo, mất nhú lưỡi, nứt góc miệng, vết loét ít gặp hơn.

Vị trí hay gặp nhất là bề mặt lưỡi (57,1%), trong đó mặt trên hay gặp nhất và hay gặp gấp 11 lần so với mặt dưới và mặt bên; tiếp đến là ở nướu răng (54,8%) và hàm trên nướu hay gặp hơn hàm dưới gấp 1,5 lần. Các vị trí khác như niêm mạc má, góc miệng, vùng khẩu cái, vùng niêm mạc, hầu họng ít gặp hơn (42,9% - 7,1%), trong đó tổn thương góc miệng 2 bên là hay gặp nhất và gấp 5 lần so với tổn thương góc miệng 1 bên.

Thể lâm sàng hay gặp nhất là thể giả mạc với 51%, tiếp theo là thể ban đỏ (26,5%) và viêm lưỡi hình thoi (14,3%), thể viêm góc miệng ít gặp nhất với 8,2%.

Theo kết quả trên, nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy thể lâm sàng hay gặp nhất ở bệnh nấm miệng do *Candida spp* trên bệnh nhân HIV/AIDS là thể giả mạc, tiếp đến là dạng hồng ban [59], [86], [87]. Trong khi một nghiên cứu khác lại cho thấy thể lâm sàng hay gặp nhất là nấm miệng không điển hình, tiếp theo là thể viêm lưỡi hình thoi [9]. Nghiên cứu của chúng tôi tuy tỷ lệ nhiễm nấm miệng là tương đương nhau nhưng thể lâm sàng lại khác với nghiên cứu của Joseph Fokam và cộng sự (2023), tỷ lệ mắc bệnh nấm miệng do *Candida* trên bệnh nhân HIV là 11%, trong đó 28% là thể giả mạc, 72% là thể ban đỏ [85].

Các triệu chứng lâm sàng nhiễm nấm miệng gây đau đớn, chảy máu, khó nuốt và phiền toái trong sinh hoạt cho người bệnh và các tổn thương do nấm miệng chỉ xuất hiện khi tình trạng vệ sinh răng miệng và miễn dịch của người bệnh rất kém, điều này được khẳng định trong nghiên cứu của Yessy Novianti (2023), ông mô tả loạt 5 ca bệnh và nhận thấy những mảng trắng trong miệng và đau khi nuốt, 3 bệnh nhân có số tế bào lympho (TLC) của họ <1,170 tế bào/mm³, 02 bệnh nhân đã ngừng điều trị ARV có số lượng CD4 < 40 tế bào/mm³. Chỉ số vệ sinh răng miệng đơn giản hóa (OHI-S) của bệnh nhân ở mức trung bình đến kém [21].

Joseph Fokam (2023), nghiên cứu đặc điểm của bệnh nấm miệng theo tình trạng điều trị bằng thuốc kháng vi-rút ở 18 bệnh nhân nhiễm HIV tại hai cơ sở y tế ở Yaoundé Cameroon: Kết quả 13 trường hợp ban đỏ và 5 trường hợp giả mạc, 77,8%(14/18) và 22,2%(4/18) có CD4 < 200 tế bào/mm³ và CD4>200 tế bào/mm³, tương ứng (p < 0,0001). Dựa trên tải lượng virus, sự xuất hiện của bệnh nấm *Candida* ở miệng phần lớn được quan sát thấy ở những đối tượng có TLVR ≥1000 bản sao/ml, 83,3%(15/18), so với 16,7%(3/18), với TLVR <1000 bản sao/ml, không phân biệt dạng nấm *Candida* (p < 0,01). Ông có khuyến cáo ở những người sống chung với HIV, bệnh nấm *Candida* ban đỏ và giả mạc thường gặp khi không điều trị ARV, do suy giảm miễn dịch và sự nhân lên tích cực của virus. Bất chấp vai trò bảo vệ của điều trị ARV, người sống với HIV nên điều trị bệnh nấm miệng [85].

Tại Việt Nam, nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Lê Hữu Doanh và Hà Minh Tuấn về thể lâm sàng hay gặp nhất là giả mạc (82,6%), nhưng nghiên cứu này thực hiện trên tất cả bệnh nhân nấm miệng đến khám bao gồm cả HIV/AIDS [67].

Hiện nay, nhiều quan điểm của các nhà khoa học trên thế giới cho rằng nhiễm *Candida albicans* ở bệnh nhân HIV thúc đẩy rối loạn sinh lý đường ruột và viêm toàn thân Những người nhiễm

HIV bao gồm cả những người đang điều trị bằng thuốc kháng vi-rút, có đặc điểm là sự suy giảm tế bào T CD4 + và rối loạn sinh học trong ruột của họ, sự xâm lấn của *C. albicans* thường xuyên xảy ra, gây ra tỷ lệ lưu hành cao và tỷ lệ mắc cao, tổn thương hàng rào ruột và mức độ dịch chuyển vi khuẩn cao cũng khá phổ biến ở nhóm đối tượng này [11].

Kết quả xét nghiệm các chỉ số men gan ta thấy giá trị trung bình của GOT/GPT là 52,5/39,2 U/L với độ lệch chuẩn tương ứng là 91,7/32,3. Có 18/42 (42,9%) và 16/42 (38,1%) bệnh nhân có tình trạng tăng men gan tương ứng với 2 chỉ số GOT và GPT.

Tình trạng tăng men gan này có 2 nguyên nhân chính: bệnh nhân mắc bệnh lý gan đi kèm như viêm gan B/C, xơ gan hoặc do dùng thuốc ARV hoặc thuốc điều trị khác. Xét nghiệm creatinin máu có giá trị trung bình là 93,7 mmol/l với độ lệch chuẩn là 37,5; Có 9/42 tương ứng 21,4% bệnh nhân tăng creatinin máu. Tình trạng này là do bệnh lý suy chức năng thận kèm theo hoặc do dùng thuốc ARV hoặc thuốc điều trị khác. Kết quả đo tải lượng vi rút ta thấy tỷ lệ bệnh nhân có tải lượng vi rút nhóm 2 (>20 cps/ml) cao nhất chiếm 64,3% (27/42) , tiếp theo là TLVR nhóm 1 (\leq 20cps/ml) 35,7%(15/42). Tải lượng vi rút là lượng vi rút HIV đo được trong máu bệnh nhân (đơn vị: copy/ml), nếu như trước đây các nghiên cứu cũng như hướng dẫn về chẩn đoán và điều trị HIV/AIDS dùng chỉ số T-CD4 thì ngày nay người ta dùng chỉ số TLVR để đánh giá về tình trạng miễn dịch trước, trong điều trị ARV, và theo dõi đáp ứng hay thất bại điều trị ARV. Sở dĩ ngày nay dùng chỉ số TLVR do chỉ số này thể hiện lượng vi rút HIV trong máu sẽ xuất hiện sớm hơn việc giảm chỉ số T-CD4 thể hiện đáp ứng miễn dịch của cơ thể. TLVR \leq 20cps/ml được xem là không phát hiện vi rút trong máu.

4.3. Thành phần loài nấm gây bệnh nấm miệng

Qua các xét nghiệm về hình thái học và sinh học phân tử định danh loài nấm từ 42 đối tượng mắc bệnh nấm miệng, trong 55 chủng phân lập được phát hiện 10 loài nấm, trong đó chủng *C. albicans* (60%) là hay gặp hơn non-*C. albicans* (40%), và chủng *C. tropicalis* (20%) là hay gặp nhất trong non-*C. albicans*, các loài khác ít gặp hơn tỷ lệ 1,8% - 3,6% như *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. mesorugosa*. Sự chiếm ưu thế của *C. albicans* có thể liên quan đến khả năng chuyển đổi từ dạng nấm men sang dạng sợi nấm, sản xuất các enzyme thủy phân, màng sinh học và các yếu tố bám dính cần thiết cho quá trình gây bệnh và sự dịch chuyển sang các loài non-*C. albicans* ở những người nhiễm HIV có thể là do tình trạng suy giảm miễn dịch đáng kể thúc đẩy sự phát triển của các loài non-*C. albicans* [99], [100], [101].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trước đây được tiến hành ở Ethiopia [102] và thấp hơn so với nghiên cứu ở Cameroon bởi Miguel và CS [103], ở Nam Phi bởi Owotade và Patel [104] và ở Ghana bởi Kwamin và cộng sự [93]. Tuy nhiên, Enwuru [105] và Anbesa và cộng sự [106] báo cáo tỷ lệ lưu hành thấp của *C. albicans* so với nghiên cứu của chúng tôi. Ngoài ra, Agwu và CS [97], Taverne-Ghadwal và cộng sự [94] và Berberi và cộng sự [107] báo cáo tỷ lệ *C. albicans* cao hơn và các phân lập non-*C. albicans* thấp ở Tây Nam Uganda, Chad và Lebanon, lần lượt nhấn mạnh xu hướng thay đổi của nấm Candida hầu hòng đối với các loài non-*C. albicans*. Những mâu thuẫn trong sự phân bố của các loài Candida có thể là do sự khác biệt trong quần thể nghiên cứu về vị trí địa lý, nhân khẩu học, đặc điểm lâm sàng, tình trạng miễn dịch, sử dụng ARV và liệu pháp chống nấm [96]. Nghiên cứu của chúng tôi bằng kỹ thuật giải trình tự gen phát hiện được một số loài gây bệnh rất hiếm gặp tại Việt Nam như *Kodamaea ohmeri* (3,6%), *Meyerozyma caribbica* (1,8%). Để khẳng định vai trò gây bệnh của các loài này thì cần có nghiên cứu sâu hơn, rộng hơn. Trong 42 bệnh nhân mắc nấm miệng, có 31 bệnh nhân đơn nhiễm một loài nấm (56,4%), có 11 bệnh nhân (19,8%) nhiễm phối hợp, trong đó chủ yếu nhiễm hai loài, có 2 bệnh nhân nhiễm 3 loài nấm.

Hamid Morovati (2023), Nhận dạng phân tử 169 bệnh nhân nhiễm HIV bằng nuôi cấy, xét nghiệm phân tử thông qua phương pháp đa hình chiều dài đoạn giới hạn phản ứng chuỗi polymerase

đã được áp dụng để xác định các chủng phân lập sử dụng enzyme giới hạn MspI. Phương pháp khuếch tán đĩa xác định độ nhạy cảm của nấm men phân lập với các thuốc kháng nấm thông thường theo quy trình CLSI M44-A2. Kết quả, 81 người tham gia (47,92%) dương tính với OC và *Candida albicans* là loại nấm men phổ biến nhất (53,98%). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 36 tuổi (IQR=10,5; 17-59). Những bệnh nhân được điều trị bằng thuốc kháng nấm giảm 97,3% nguy cơ mắc OC (OR: 0,027; 95% CI: 0,008-0,091; p-value: 0,000). Điều trị bằng thuốc kháng nấm làm giảm nguy cơ OC tới 97,3% (OR=0,027; 95%CI = 0,008-0,091; p = 0,000) và điều trị bằng thuốc kháng vi-rút làm giảm nguy cơ OC 4,42 lần (OR = 4,423; 95%CI = 1,697-11,528 ; p = 0,002). Tỷ lệ kháng thuốc chống nấm gồm fluconazole, ketoconazole, itraconazole, amphotericin B và nystatin lần lượt là 15,93%, 8,85%, 7,96%, 5,31% và 4,42% [110].

4.4. Kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của thuốc

Nguyên tắc lựa chọn thuốc kháng nấm phải đảm bảo các yêu cầu sau: Một là có khả năng ngấm qua thành, vách tế bào nấm; Hai là không độc hoặc ít độc với người sử dụng; Ba là có hiệu quả điều trị cao; Bốn là giá thành phù hợp với bệnh nhân HIV/AIDS bởi vì hầu hết người nhiễm HIV/AIDS là người nghèo, khả năng chi trả hạn chế. Hiện nay trên thế giới có nhiều nghiên cứu hiệu lực của thuốc kháng nấm như: Nghiên cứu của Ekwealor (2023), thử nghiệm độ nhạy cảm với thuốc chống nấm được thực hiện bằng phương pháp khuếch tán đĩa Kirby-Bauer sử dụng đĩa fluconazole, clotrimazole, ketoconazole và nystatin và kết quả: có 98 (65,3%) người tham gia nhiễm HIV dương tính với bệnh nấm miệng, với 4 loài *Candida* được phân lập; *Candida albicans* (62,2%), *Candida glabrata* (18,4%), *Candida tropicalis* (12,2%) và *Candida krusei* (7,1%). Năm mươi chín (60,2%) trong số 98 người tham gia có số lượng tế bào CD4+ < 200, 33 (33,7%) có số lượng trong khoảng 200-399 và 6 (6,1%) có số lượng tế bào trong khoảng 400-499 tế bào/ μ L (p=0,001). Tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* không khác biệt đáng kể giữa người tham gia là nữ (67,0%, 65/97) và nam (62,3%, 33/53) (p=0,6598), nhưng tỷ lệ lưu hành cao hơn đáng kể (p<0,05) ở độ tuổi người tham gia. nhóm 21-30 tuổi (80,7%, 42/52), ly hôn (100%, 1/1) và đã kết hôn (75%, 45/60), có trình độ tiểu học (73,7%, 42/57), dân sự người hầu (85,7%, 18/21) và những người thực hiện vệ sinh răng miệng mỗi ngày một lần (71,9%, 69/96). Nystatin (77,6%, 76/98) cho thấy hoạt tính kháng nấm in vitro thấp nhất trong khi fluconazole và ketoconazole (68,4%, 62/98) cho thấy hoạt tính kháng nấm in vitro thấp nhất. Ông đã kết luận: Bệnh nấm *Candida* ở miệng phổ biến ở những bệnh nhân nhiễm HIV trong quần thể nghiên cứu, với bằng chứng về sự đề kháng in vitro của các chủng *Candida* phân lập với các thuốc chống nấm sẵn có. Chẩn đoán đúng, xét nghiệm độ nhạy cảm và điều trị nhiễm trùng sẽ hữu ích trong việc kiểm soát nhiễm nấm *Candida* miệng ở bệnh nhân nhiễm [111].

Với nguyên tắc lựa chọn thuốc điều trị nấm có hiệu quả cao nhất, ít tác dụng phụ nhất, rẻ tiền và bảo hiểm chi trả, thì trong số những bệnh nhân đến khám, xét nghiệm lại thì lựa chọn của fluconazole 150 mg là phù hợp với điều kiện thực tế tại Nghệ An.

Kết quả tỷ lệ bệnh nhân điều trị khỏi là 84,6% (33/39). Kết quả này tương đương với các nghiên cứu trước đây được tiến hành để đánh giá hiệu quả về mặt lâm sàng và nấm học của fluconazole 150mg điều trị nấm miệng do *Candida* spp trên bệnh nhân HIV/AIDS, cho thấy hiệu quả 87% – 100% [112], [113], [114], nhưng những nghiên cứu này thời gian điều trị là 14 ngày so với nghiên cứu của chúng tôi là 7 ngày.

Kết quả xét nghiệm tải lượng vi rút sau điều trị ở ngưỡng không phát hiện (TLVR \leq 20 cps/ml) là 61,5% (24/39), tăng lên 1,6 lần trước điều trị, điều này cho thấy hiệu quả của việc kết hợp điều trị ARV sớm và điều trị nấm làm thúc đẩy hồi phục miễn dịch cơ thể.

Tác dụng không mong muốn trong nghiên cứu là 11,4% (9/42), tỷ lệ này cao hơn hẳn so với nghiên cứu của Omar Jm Hamza và cs [109]. Chủng nấm *C. albicans* là loài hay gặp nhất ở những

bệnh nhân điều trị không khỏi. Điều này có thể do chủng *C. albicans* là chủng hay gặp nhất trong nghiên cứu (60%) nên xác suất thất bại điều trị cũng tỉ lệ thuận với tỷ lệ này, hoặc có thể do hiện tượng đề kháng ngày càng cao của *C. albicans* do việc sử dụng phổ biến fluconazole 150mg trong điều trị nấm trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Để quản lý người bệnh nâng cao kết quả điều trị, nâng cao chất lượng cuộc sống người bệnh cần kết hợp tốt việc sử dụng thuốc kháng vi rút mà phác đồ điều trị ARV của Bộ y tế là cần thiết. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về cải thiện chất lượng cuộc sống người bệnh HIV/AIDS mắc bệnh nấm miệng.

KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ mắc, một số yếu tố liên quan, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nấm miệng trên người bệnh HIV/AIDS

Nghiên cứu trên 393 người bệnh HIV/AIDS có 42 người mắc bệnh nấm miệng do *Candida* spp. Chiếm 10,7% (42/393). Một số yếu tố có liên quan đến bệnh nấm miệng gồm: Số lần chải răng, đeo răng giả, bệnh nhân điều trị nội trú HIV/AIDS, giai đoạn HIV/AIDS, điều trị ARV và tuân thủ điều trị ARV. Có 76,2 % (32/42) bệnh nhân có biểu hiện cơ năng và có 42,9% (18/42) bệnh nhân có biểu hiện sốt. Biểu hiện hay gặp nhất là cảm giác miệng khô, ăn không ngon miệng (84,4%), giảm hoặc mất vị giác (81,3%) và cảm giác đắng miệng (43,8%), ít gặp hơn như đau rát trong miệng, đau rát khi há miệng nuốt vướng, nuốt khó, nuốt đau. Triệu chứng thực thể: tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương miệng nghi ngờ mắc nấm miệng là 93,3% (42/45). Tổn thương cơ bản giả mạc (61,9%), tiếp đến đỏ niêm mạc (45,2%), tiếp đến là đỏ nướu (33,3%) các tổn thương khác như teo, mất nhú lưỡi, nứt góc miệng, vết loét ít gặp hơn. Vị trí hay gặp nhất là bề mặt lưỡi (57,1%), tiếp đến là ở nướu răng (54,8%) và hàm trên nướu hay gặp hơn hàm dưới gấp 1,5 lần. Các vị trí khác như niêm mạc má, góc miệng, vùng khẩu cái, vùng niêm mạc, hầu họng ít gặp hơn (42,9% - 7,1%), trong đó tổn thương góc miệng 2 bên là hay gặp nhất và gấp 5 lần so với tổn thương góc miệng 1 bên.

Thể lâm sàng hay gặp nhất là thể giả mạc với 51%, thể ban đỏ (26,5%) và viêm lưỡi hình thoi (14,3%), thể viêm góc miệng ít gặp nhất với 8,2%. Các thể bạch sản, một số thể khác như lưỡi lông đen, viêm môi do *Candida* spp không gặp trong nghiên cứu.

Đặc điểm cận lâm sàng: Có 42,9% (18/42), 38,1% (16/42) bệnh nhân có tăng enzym gan tương ứng với 2 chỉ số SGOT và SGPT, có 21,4% bệnh nhân tăng creatinin máu. Xét nghiệm tải lượng vi rút: tỷ lệ bệnh nhân có TLVR trên 1000 copies/ml cao nhất 42,9% (18/42), TLVR \leq 50 copies/ml và từ 20 đến < 1000 copies/ml tương ứng 35,7% và 24,1%. TLVR nhóm 1 chủ yếu gặp bệnh nhân ngoại trú HIV/AIDS đang điều trị ARV và tuân thủ điều trị ARV.

2. Đặc điểm thành phần loài nấm gây bệnh nấm miệng

Kết quả phân lập từ 55 mẫu nấm, kết quả định danh bằng hình thái và sinh học phân tử phát hiện 10 loài nấm, trong đó loài *C. albicans* (60%), non-*C. albicans* (40%), và loài *C. tropicalis* (20%) là hay gặp nhất trong non-*C. albicans*, các loài khác ít gặp hơn tỷ lệ 1,8% - 3,6% như *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. mesorugosa*. Đã phát hiện được một số loài nấm hiếm gặp như *Kodamaea ohmeri* 3,6% (2/55), *Meyerozyma caribbica* 1,8% (1/55).

3. Kết quả điều trị và các tác dụng không mong muốn

Trong số 42 bệnh nhân tham gia điều trị có 39 bệnh nhân tái khám, trong đó tỷ lệ bệnh nhân điều trị khỏi là 84,6% (33/39). Xét nghiệm tải lượng vi rút không phát hiện (\leq 20 copies/mL) sau điều trị là 61,5% (24/39), tăng lên 1,6 lần trước điều trị.

Điều trị không khỏi chủ yếu gặp bệnh nhân nam 83,3% (5/42), *Candida albicans* có mặt trong 100,0% (6/6) ca bệnh điều trị không khỏi. Tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn là 11,4% (9/42), chủ yếu biểu hiện ở đường tiêu hóa, trong đó buồn nôn chiếm 16,7%, các tác dụng phụ có thể gặp với tỷ lệ thấp hơn là tiêu chảy, đau bụng, đầy hơi tương ứng 9,5%, 4,8%, 4,8%.

KIẾN NGHỊ

Đối với bệnh nhân

Bệnh nhân ngoài khám định kỳ và tuân thủ điều trị ARV cần khám sàng lọc định kỳ phòng các bệnh nhiễm trùng cơ hội, đặc biệt là khám định kỳ sức khỏe răng miệng trên đối tượng đeo răng hoặc khám răng miệng khi có biểu hiện viêm. Hướng dẫn đánh răng ngày ít nhất 2 lần.

Đối với nhân viên y tế

Bệnh nấm miệng vẫn là một chỉ điểm mạnh mẽ của sự xuất hiện HIV/AIDS, sự thất bại điều trị ARV. Đồng thời nấm miệng cũng thường gặp ở bệnh nhân đeo răng giả mặc dù tải lượng vi rút <20 cps/ml.

Lưu ý một số yếu tố liên quan đến nấm miệng số lần chải răng, đeo răng giả, bệnh nhân điều trị nội trú HIV/AIDS, giai đoạn HIV/AIDS, không điều trị ARV và không tuân thủ điều trị ARV.

Đối với nghiên cứu

Đề xuất mở rộng nghiên cứu, theo dõi về tỉ lệ tái phát sau điều trị nấm bằng Fluconazole sau 4 tuần để có biện pháp dự phòng kịp thời.

Đồng thời đề xuất nghiên cứu về kháng nấm đồ để lựa chọn phác đồ phù hợp tại từng trung tâm/cơ sở.

**CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Ngũ Thị Thắm, Vũ Văn Du, Quế Anh Trâm (2024), Nghiên cứu tỷ lệ mắc và một số yếu tố liên quan bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS tại Trung tâm Nhiệt đới Bệnh viện Hữu nghị đa khoa tỉnh Nghệ An (2022-2024). *Tạp chí Y học Cộng đồng*, Số 65(6), Tr.153-163
2. Ngũ Thị Thắm, Vũ Văn Du, Quế Anh Trâm (2024), Xác định thành phần loài nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS tại Trung tâm Nhiệt đới Bệnh viện Hữu nghị đa khoa tỉnh Nghệ An (2022 -2024). *Tạp chí Y học Cộng đồng*, Số 65(5), Tr.164-172
3. Ngũ Thị Thắm, Vũ Văn Du, Quế Anh Trâm (2024), Đánh giá kết quả điều trị bệnh nấm miệng ở bệnh nhân HIV/AIDS tại Trung tâm Nhiệt đới Bệnh viện Hữu nghị đa khoa tỉnh Nghệ An (2022-2024). *Tạp chí Y học Cộng đồng*, Số 65(5), Tr.173-179