

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bỏng là một tổn thương thường gặp, cả trong chiến tranh và thời bình. Bệnh nhân bỏng có nguy cơ cao bị nhiễm trùng do nhiều nguyên nhân khác nhau như vi khuẩn, nấm... Cho đến nay nhiễm trùng vẫn là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu ở bệnh nhân bỏng.

Nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng có nhiều mức độ khác nhau như nấm phát triển trên bề mặt tổn thương hay nấm xâm lấn sâu xuống vùng mô lành, nhiễm nấm huyết. *Candida* chiếm thành phần chủ yếu, ngoài ra còn một số loại nấm sợi như *Aspegillus*, *Fusarium*, *Mucor*.... Hiện nay đã xuất hiện tình trạng nấm kháng với thuốc kháng nấm. Mức độ kháng thuốc khác nhau với từng loài nấm và từng loại thuốc kháng nấm..

Tại Việt Nam hàng năm có hàng ngàn bệnh nhân bị bỏng, trong đó có rất nhiều bệnh nhân nặng, phải điều trị tại các đơn vị Hồi sức tích cực. Tuy nhiên tình trạng nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng còn ít được chú ý nghiên cứu. Do đó chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài luận án “*Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học và kết quả điều trị nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng nặng tại Bệnh viện Bỏng quốc gia (2017 – 2019)*” với 3 mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ và một số yếu tố liên quan nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng (03/2017 – 12/2019).*
2. *Xác định thành phần loài nấm ở bệnh nhân bỏng nặng bằng phương pháp hình thái và sinh học phân tử.*
3. *Đánh giá độ nhạy của nấm với một số thuốc kháng nấm và kết quả điều trị nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng.*

## **NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN**

1. Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam xác định được tỷ lệ nhiễm nấm xâm thực, xâm lấn cũng như các yếu tố liên quan trên bệnh nhân bỏng nhiệt mức độ nặng.

2. Ứng dụng phương pháp hình thái và kỹ thuật sinh học phân tử xác định được thành phần loài nấm trên bệnh nhân bỏng.

3. Đánh giá được mức độ nhạy của nấm *Candida* với các thuốc kháng nấm hay dùng trong điều trị.

4. Xây dựng được các phác đồ điều trị và đánh giá kết quả điều trị phác đồ thuốc kháng nấm ở bệnh nhân bỏng.

### **Bố cục của luận án**

Luận án có 120 trang (không kể phần tài liệu tham khảo, phụ lục), kết cấu thành 4 chương:

Đặt vấn đề: 2 trang; Tổng quan: 33 trang;

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: 22 trang;

Kết quả nghiên cứu: 32 trang (có 33 bảng và 19 hình);

Bàn luận: 28 trang;

Kết luận: 2 trang; Kiến nghị: 1 trang.

Luận án tham khảo 168 tài liệu.

## **CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN**

### **1.1. Tỷ lệ và yếu tố liên quan nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng**

#### ***1.1.1. Khái niệm, phân loại***

##### ***1.1.1.1. Khái niệm và đặc điểm bỏng***

Bỏng là một loại tổn thương/chấn thương hoặc vết thương do những yếu tố không phải cơ học mà do yếu tố nhiệt (nóng/lạnh), hóa, bức xạ (ion hóa, không ion hóa...) gây nên. Trong đó bỏng do nhiệt là chủ yếu.

Bỏng được coi là một bệnh với các giai đoạn giai đoạn phản ứng cấp tính, giai đoạn nhiễm trùng – nhiễm độc cùng các biến chứng, giai đoạn phục hồi.

#### *1.1.1.2. Khái niệm và vai trò y học của nấm*

Nấm là những sinh vật có nhân thực, có thành tế bào, dị dưỡng và sinh sản bằng bào tử. Nấm có thể gây bệnh nấm ở da và bệnh nấm dưới da - nội tạng. Thuật ngữ bệnh nấm xâm lấn thường được dùng để chỉ nhiễm nấm huyết và các trường hợp nấm xâm lấn các cơ quan nội tạng.

#### *1.1.1.3. Khái niệm, phân loại nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng*

Nấm phát triển/ô nhiễm nấm/nhiễm nấm xâm thực (FC) khi phân lập được nấm trên bề mặt vết bỏng hay các vị trí có nấm hoại sinh khác (dịch hô hấp, phân, nước tiểu...);

Nhiễm nấm vết thương/bỏng (FWI) khi nấm xâm lấn xuống tổ chức sống tại vết thương;

Nhiễm nấm huyết (fungemia) khi phân lập được nấm trong máu.

Nhiễm nấm xâm lấn: Nhiễm nấm vết thương, nhiễm nấm huyết.

### **1.1.2. Tỷ lệ nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng**

#### *1.1.2.1. Tỷ lệ nhiễm nấm xâm thực*

Một nghiên cứu tại Italia trên những BN nằm ở ICU thấy 92,3% BN đã nhiễm nấm ngay khi nhập ICU.

#### *1.1.2.2. Tỷ lệ nhiễm nấm vết thương*

Tỷ lệ nhiễm nấm vết thương bỏng dao động từ 2 – 20%.

#### *1.1.2.3. Tỷ lệ nhiễm nấm huyết*

Tỷ lệ nhiễm nấm huyết khoảng 3–5% bệnh nhân bỏng.

### **1.1.3. Yếu tố liên quan nhiễm nấm**

#### *1.1.3.1. Các yếu tố liên quan đến bệnh lý bỏng*

- Các thay đổi bệnh lý sau bỏng liên quan đến nhiễm nấm

Tổn thương da do nhiệt cùng sự suy giảm của hệ thống miễn dịch tế bào và dịch thể toàn thân và tại chỗ là những yếu tố quan trọng gây nhiễm trùng, biến chứng ở BN bị bỏng nặng. Quá trình xâm nhập của vi khuẩn ở vết bỏng xảy ra sớm. Nhiễm nấm thường bắt đầu xuất hiện vào tuần thứ hai, tỉ lệ tăng cao nhất ở tuần thứ ba, thứ tư sau bỏng.

#### *1.1.3.2. Các yếu tố liên quan tới điều trị bỏng*

Trên BN bỏng phải trải qua nhiều lần phẫu thuật, truyền máu nhiều lần, dinh dưỡng bằng đường tĩnh mạch (TPN) và liệu pháp thay thế thận là các yếu tố làm suy giảm hệ miễn dịch của BN từ đó tạo điều kiện cho nhiễm nấm sau bỏng.

#### *1.1.3.3. Yếu tố liên quan đến môi trường*

Nguy cơ nhiễm nấm từ môi trường xung quanh của BN trong các đơn vị chăm sóc bỏng.

## **1.2. Kỹ thuật định danh và thành phần loài nấm ở bệnh nhân bỏng**

### **1.2.1. Kỹ thuật định danh loài nấm**

#### *1.2.2.1. Kỹ thuật định danh bằng hình thái*

- Định danh nấm men: Có thể phát hiện bào tử áo; sự hình thành ống mầm, các phản ứng sinh hóa hoặc sử dụng môi trường hóa màu. Có một số hệ thống định danh tự động như Vitek II

- Định danh nấm sợi: Chủ yếu dựa vào đặc điểm hình thái đại thể, vi thể và theo khóa định danh.

#### *1.2.2.2. Định danh loài nấm bằng sinh học phân tử*

Trước kia nhiều kỹ thuật được áp dụng để định loài nấm như RFLP, RAPD... Hiện nay hay ứng dụng giải trình tự vùng giao gen (internal transcribed spacer regions (ITS1/ITS2) hoặc vùng khác.

### **1.2.2. Thành phần loài nấm trên bệnh nhân bỏng**

*Thành phần loài gây nhiễm nấm xâm thực:* Các tác nhân nấm hay gặp là *Candida*, *Aspergillus*, *Fusarium*, *Mucor*... *C. albicans* là tác nhân thường gặp nhất tuy nhiên non-*albicans* có xu hướng đang tăng lên.

*Thành phần loài gây nhiễm nấm vết thương*

Một số NC trên thế giới cho thấy nấm men là căn nguyên hàng đầu của nhiễm nấm vết thương, ngoài ra còn gặp một số loại nấm sợi như *Aspergillus*, *Syncephalestrum* và *Fusarium*.

*Thành phần loài gây nhiễm nấm huyết*

Năm loài hay gặp nhất gây nhiễm nấm xâm lấn là *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei*. Thành phần loài *Candida* thay đổi tùy theo vị trí địa lý, đối tượng BN cũng như tiền sử dùng thuốc kháng nấm.

*Một số nghiên cứu về thành phần loài nấm ở Việt Nam*

Một số nghiên cứu tại bệnh viện bỏng quốc gia phát hiện bệnh nhân bỏng nhiễm nấm huyết, tất cả đều nhiễm *C. albicans*.

## **1.3. Độ nhạy cảm của nấm với một số thuốc kháng nấm và kết quả điều trị nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng**

### **1.3.1. Các nhóm thuốc kháng nấm**

1.3.1.1. *Thuốc nhóm polyene:* Amphotericin B

1.3.1.2. *Thuốc nhóm azole:* Fluconazol, voriconazol.

1.3.1.3. *Thuốc nhóm echinocandins:* Caspofungin, micafungin

1.3.1.4. *Flucytosin (5-FC):* Flucytosin.

### **1.3.2. Độ nhạy cảm của nấm với thuốc kháng nấm**

1.3.2.1. *Các kỹ thuật đánh giá độ nhạy cảm của nấm với thuốc kháng nấm*

Có hai qui trình kỹ thuật chuẩn là CLSI (của Mỹ) và (EUCAST) (châu Âu). Các bộ kit thương mại như Etest, Vitek 2, Sensititre YeastOne có độ tương đồng cao với kỹ thuật chuẩn.

#### 1.3.2.2. Độ nhạy cảm của nấm với một số thuốc kháng nấm

- Độ nhạy cảm của nấm *Candida* với thuốc kháng nấm

*C. albicans* thường nhạy với azoles và amphotericin B. *C. glabrata* ít nhạy với azoles và amphotericin B. *C. krusei* kém nhạy với tất cả các thuốc.

Echinocandin có tác dụng tốt với *Candida*, kể cả *Candida* kháng azole, rất hiếm gặp *Candida* kháng echinocandins,

+ Độ nhạy cảm của *Aspergillus* : Đã có kháng azole.

*Fusarium* thường kháng amphotericin B.

### 1.3.3. Điều trị nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng

#### 1.3.3.1. Tiếp cận điều trị

Điều trị dự phòng khi BN có nguy cơ nhưng không có biểu hiện lâm sàng. Điều trị kinh nghiệm khi BN có nguy cơ, có biểu hiện lâm sàng nghi ngờ. Điều trị định hướng khi BN có nguy cơ, có biểu hiện lâm sàng, có marker dương tính hay điểm gợi ý. Điều trị đặc hiệu khi có kết quả chẩn đoán xác định.

+ Điều trị bệnh nấm xâm lấn do *Candida*: Thường dùng amphotericin B hoặc caspofungin, xuống thang với azol.

+ Điều trị bệnh nấm xâm lấn do *Aspergillus*: Dùng triazole echinocandin (caspofungin, micafungin) hay amphotericin B.

+ Điều trị bệnh nấm xâm lấn do *Fusarium*: Voriconazol.

#### 1.3.3.2. Đánh giá kết quả điều trị nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng

Các chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng thường qui, các xét nghiệm nấm, sự xuất hiện các biến chứng nặng, kết quả cuối cùng (tử vong/sống).

## **Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **2.1. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1: Tỷ lệ và yếu tố liên quan nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng**

#### **2.1.1. Đối tượng nghiên cứu**

- Bệnh nhân bỏng nhiệt nóng, mức độ nặng, tại bệnh viện Bỏng quốc gia.

#### **2.1.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2017 – 12/2019.

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Hồi sức cấp cứu, bệnh viện Bỏng quốc gia, Phòng thí nghiệm nấm, bộ môn Ký sinh trùng và côn trùng, Học viện Quân y.

#### **2.1.3. Vật liệu nghiên cứu**

- Bệnh án NC.

- Dụng cụ thu thập bệnh phẩm, xét nghiệm nấm, nuôi cấy nấm.

#### **2.1.3. Phương pháp nghiên cứu**

2.1.3.1. *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu mô tả, phân tích, tiến cứu.

2.1.3.2. *Cỡ mẫu nghiên cứu*

Được tính theo công thức nghiên cứu tỷ lệ, tính được cỡ mẫu = 385 (bệnh nhân). Luận án thu thập thông tin của 400 BN.

2.1.3.3. *Nội dung nghiên cứu*

Xác định tỷ lệ nhiễm nấm xâm thực, nhiễm nấm xâm lấn; yếu tố liên quan nhiễm nấm xâm thực, xâm lấn trên BN bỏng nhiệt.

2.1.3.4. *Phương pháp chọn mẫu*: có chủ đích, toàn bộ.

2.1.3.5. *Phương pháp xác định biến số và đo lường biến số*

2.1.3.6. *Các chỉ số đánh giá*

- Các chỉ số đánh giá tỷ lệ nhiễm nấm

Tỷ lệ nhiễm nấm xâm thực, nhiễm nấm vết thương, nhiễm nấm huyết

Chỉ số nấm xâm thực, Nhiễm nấm xâm thực nặng: khi chỉ số CI  $\geq 0,5$ .

- Yếu tố liên quan nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng nhiệt

#### *2.1.3.7. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu*

- Kỹ thuật khám, đánh giá, mô tả tổn thương bỏng.
- Kỹ thuật thu thập bệnh phẩm: Theo kỹ thuật thường quy, hàng tuần.
- Kỹ thuật phát hiện nấm trong bệnh phẩm: Nhuộm soi, nuôi cấy.
- Kỹ thuật xác định yếu tố liên quan nhiễm nấm

#### *2.1.3.8. Vật liệu nghiên cứu*

- Bệnh án NC.
- Dụng cụ thu thập bệnh phẩm, xét nghiệm nấm, nuôi cấy nấm.

#### *2.1.3.9. Phân tích và xử lý số liệu*

Theo phương pháp thống kê y sinh học, bằng phần mềm SPSS 16.0;

## **2.2. Đối tượng, phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2 xác định thành phần loài nấm phân lập được từ bệnh nhân bỏng nặng**

### ***2.2.1. Đối tượng nghiên cứu***

- Nấm: phân lập được trên BN bỏng tham gia trong mục tiêu 1.

### ***2.2.3. Phương pháp nghiên cứu***

*2.2.3.1. Thiết kế nghiên cứu:* nghiên cứu thực nghiệm.

*2.2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu*

Các mẫu nấm phân lập được từ BN bỏng ở mục tiêu 1.

*2.2.3.3. Phương pháp chọn mẫu*

- Định loài dựa vào đặc điểm hình thái, sinh hóa: toàn bộ.
- Định loài bằng kỹ thuật sinh học phân tử: các chủng nấm phân lập được từ mô sinh thiết, máu, các chủng được định danh loài nấm men hiếm gặp, một số chủng đại diện loài hay gặp.

*2.2.3.6. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu*

- Định danh nấm trong tiêu bản mô bệnh học



- Kỹ thuật quan sát đại thể, vi thể, định danh theo khóa phân loại.
- Định danh nấm men: Môi trường Brilliance Candida Agar, máy Vitek 2.
- Định danh nấm bằng kỹ thuật sinh học phân tử: Khuếch đại gen (PCR) với mồi ITS1, ITS4, giải trình tự gen, so sánh với genbank.

### **2.3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu mục tiêu 3**

#### **2.3.1. Xác định độ nhạy cảm của nấm**

##### *2.3.1.1. Đối tượng nghiên cứu*

- Nấm: 184 chủng nấm *Candida* phân lập được trên BN bông.

##### *2.3.1.5. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu*

Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) bằng máy Vitek 2.

##### *2.3.1.6. Các chỉ số đánh giá*

- Mức độ đáp ứng nhạy, đáp ứng trung gian và kháng với thuốc kháng nấm dựa vào giá trị MIC và tiêu chuẩn của Mỹ (CLSI).

#### **2.3.2. Đánh giá kết quả điều trị nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng**

##### *2.3.2.1. Đối tượng nghiên cứu*

- Bệnh nhân: BN bỏng nặng, điều trị tại bệnh viện Bỏng quốc gia.

##### *2.2.2.3. Phương pháp nghiên cứu*

- Thiết kế nghiên cứu: Đánh giá hiệu quả phác đồ, không đối chứng.
- Cỡ mẫu nghiên cứu: Toàn bộ BN có chỉ định thuốc kháng nấm.
- Chỉ định điều trị
  - + Điều trị định hướng nấm: Khi BN bỏng có yếu tố nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn, có sốt, nhiễm nấm xâm thực nặng ( $CI \geq 0,5$ ); Quy tắc tiên đoán nhiễm nấm xâm lấn Ostrosky-Zeichner, Điểm Candida  $> 2,5$ .
  - + Điều trị đặc hiệu nấm: Khi chẩn đoán xác định nhiễm nấm xâm lấn.
- Phác đồ điều trị: Fluconazol, caspofungin khi nhiễm nấm men, voriconazol: khi nhiễm nấm sợi.

### Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Kết quả nghiên cứu tỷ lệ và yếu tố liên quan nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng

##### 3.1.1. Thông tin về đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là 29,74 tuổi.

Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là trẻ  $\leq 10$  tuổi và từ 31 – 40 tuổi.

Nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu (77,8%, nam/nữ = 3,49/1).

Diện tích bỏng chung là 44,39%; bỏng sâu là 17,72%.

Thời gian nằm viện trung bình 36,73 ngày, thời gian nằm ICU trung bình của BN nghiên cứu là 18,39 ngày.

BN có nhiều hậu quả nặng với nhiều can thiệp điều trị. Tỷ lệ tử vong 19,50%.

##### 3.1.2. Tỷ lệ nhiễm nấm

**Bảng 3.4. Tỷ lệ nhiễm nấm ở đối tượng nghiên cứu**

Chỉ tiêu		n	%	
Nhiễm nấm (360)	Nhiễm nấm xâm thực đơn thuần (309)	309	77,25	
	Nhiễm nấm xâm thực + nhiễm nấm xâm lấn (51)	Nhiễm nấm vết thương	37	9,25
		Nhiễm nấm huyết	11	2,75
		Nhiễm nấm vết thương – nhiễm nấm huyết	3	0,75
Không nhiễm nấm (40)		40	10,00	
Tổng		400	100	

Có 90% BN nhiễm nấm xâm thực, 12,75% BN nhiễm nấm xâm lấn.

Tất cả các BN nhiễm nấm xâm lấn đều có nhiễm nấm xâm thực.

Phân bố tỷ lệ nhiễm nấm xâm thực và xâm lấn ở bệnh nhân nam là nữ khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.6. Tỷ lệ nhiễm nấm theo nhóm tuổi**

Chỉ tiêu Nhóm tuổi	n	Nhiễm xâm thực		Nhiễm xâm lấn	
		n1	Tỷ lệ (%)	n2	Tỷ lệ (%)
1 - 15 (1)	113	97	85,84	6	5,31
16 – 65 (2)	267	244	91,39	42	15,73
66 – 94 (3)	20	19	95,00	3	15,00
Tổng	400	360	100	51	100
p		0,192		0,019	

Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn ở nhóm 1 – 15 tuổi thấp hơn  $p < 0,05$ ).

### 3.1.3. Các yếu tố liên quan nhiễm nấm

#### 3.1.3.1. Yếu tố liên quan nhiễm nấm xâm thực

**Bảng 3.9. Phân tích đa biến yếu tố liên quan nhiễm nấm xâm thực**

Nhiễm nấm xâm thực Yếu tố		Có	Không	OR (CI 95%)	p
Nhiễm trùng nặng	Có	306	27	1,620 (0,701 - 3,746)	0,259
	Không	54	13		
Glucose máu cao	Có	162	9	1,355 (0,539 - 3,406)	0,518
	Không	198	31		
Lọc máu	Có	59	1	4,758 (0,594 - 38,139)	0,142
	Không	301	39		
Nuôi đường tĩnh mạch	Có	277	23	1,402 (0,626 - 3,138)	0,412
	Không	83	17		

Phân tích đa biến chưa thấy yếu tố nào làm tăng nguy cơ nhiễm nấm xâm thực ở nhóm BN nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

Tỷ lệ nhiễm nấm xâm thực ít thay đổi theo thời gian.

## 3.1.3.2. Các yếu tố liên quan nhiễm nấm xâm lấn

**Bảng 3.14. Phân tích đa biến yếu tố liên quan nhiễm nấm xâm lấn**

Nhiễm nấm xâm lấn Yếu tố		Có	Không	OR (CI 95%)	p
Nhiễm trùng nặng	Có	49	284	0,250	0,167
	Không	2	65	(0,035 - 1,787)	
Nằm lâu ở ICU	Có	41	166	2,572	<b>0,030</b>
	Không	10	183	(1,098 - 6,023)	
Suy thận	Có	21	57	0,899	0,823
	Không	30	292	(0,352 - 2,293)	
Tăng glucose máu	Có	45	126	4,067	<b>0,014</b>
	Không	6	223	(1,333 - 12,408)	
Catheter	Có	48	228	0,976	0,974
	Không	3	121	(0,219 - 4,350)	
Lọc máu	Có	23	38	2,257	0,086
	Không	28	311	(0,892 - 5,709)	
Dinh dưỡng tĩnh mạch	Có	50	250	4,588	0,226
	Không	1	99	(0,389 - 54,155)	
Hô hấp nhân tạo	Có	30	94	0,738	0,502
	Không	21	255	(0,305 - 1,789)	
Thuốc ức chế miễn dịch	Có	45	165	2,398	0,106
	Không	6	184	(0,832 - 6,913)	
Nhiễm nấm xâm thực nặng	Có	45	197	2,790	<b>0,036</b>
	Không	6	152	(1,071 - 7,265)	

Tăng đường máu, nhiễm nấm xâm thực nặng, nằm lâu ở ICU làm tăng nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn.

Tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn tăng theo thời gian.

### 3.2. Kết quả nghiên cứu thành phần loài nấm ở bệnh nhân bỏng nặng

#### 3.2.1. Thành phần loài nấm gây nhiễm nấm xâm thực

**Bảng 3.15. Cơ cấu nấm men, nấm sợi ở bệnh nhân bỏng nặng**

Nấm men, nấm sợi	Số lượng	(%)/số nhiễm (n=360)	(%)/tổng số BN (n=400)
Nấm men	360	100	90
Nấm sợi	28	7,78	7,00
Nhiễm phối hợp	28	7,78	7,00

100% trường hợp nhiễm nấm đều nhiễm nấm men. 7,78% BN nhiễm phối hợp cả nấm men, nấm sợi).

**Bảng 3.16. Thành phần loài nấm men ở bệnh nhân nhiễm nấm**

Loài	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>C. albicans</i>	151	41,94
<i>C. tropicalis</i>	164	45,56
<i>C. parapsilosis</i>	23	6,39
<i>C. lusitaniae</i>	4	1,11
<i>C. glabrata</i>	5	1,39
<i>C. dubliniensis</i>	4	1,11
<i>C. famata</i>	3	0,83
<i>C. ciferrii</i>	2	0,56
<i>C. krusei</i>	2	0,56
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. duobushaemulonii</i>	1	0,28
<i>C. parapsilosis</i> + <i>Kodemaia ohmeri</i>	1	0,28

Phát hiện 10 loài *Candida*, trong đó *C. tropicalis* (45,56% ) chiếm tỷ lệ cao nhất, sau đó là *C. albicans* (41,94%).

**Bảng 3.18. Thành phần loài nấm sợi ở bệnh nhân nhiễm nấm**

Loài	Số lượng	(%)/số nhiễm nấm (n=360)	(%)/số nhiễm nấm sợi (n=28)
<i>A. fumigatus</i>	11	3,06	39,29
<i>A. oryzae</i>	6	1,67	21,43
<i>A. flavus</i>	6	1,67	21,43
<i>A. chevalieri</i>	2	0,56	7,14
<i>A. nomius</i>	2	0,56	7,14
<i>Fusarium solani</i>	1	0,28	3,57

*Aspergillus* chiếm tỷ lệ chủ yếu (27/28 trường hợp=96,43%), ngoài ra còn gặp *Fusarium solani*.

Loài *A. fumigatus* hay gặp nhất trong số nấm sợi (39,29%).

### 3.2.2. Thành phần loài nấm gây nhiễm nấm xâm lấn

**Bảng 3.20. Thành phần loài nấm men gây nhiễm nấm vết thương**

Loài nấm	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
		Trên số nhiễm FWI (n=40)	Trên số FWI do nấm men (n=29)
<i>C. tropicalis</i>	20	50,0	68,97
<i>C. albicans</i>	7	17,5	24,14
<i>C. parapsilosis</i>	1	2,5	3,45
<i>K. ohmeri</i>	1	2,5	3,45

Nhiễm nấm vết thương do nấm men phổ biến nhất là *C. tropicalis* (50,0%), *C. albicans* (17,5%).

**Bảng 3.21. Thành phần loài nấm sợi gây nhiễm nấm vết thương**

Loài nấm	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
		Trên số FWI (n=40)	Trên số FWI do nấm sợi (n=14)
<i>A. fumigatus</i>	6	15,00	42,86
<i>A. flavus</i>	3	7,50	21,43
<i>A. oryzae</i>	2	5,00	14,29
<i>A. nomius</i>	1	2,50	7,14
<i>A. chevalieri</i>	1	2,50	7,14
<i>F. solani</i>	1	2,50	7,14

Nấm *Aspergillus* là tác nhân chủ yếu gây FWI do nấm sợi (13/14 trường hợp), ngoài ra còn gặp *F. solani* (1/14 BN). Loài *Aspergillus* hay gặp là *A. fumigatus* (15%), *A. flavus* (7,5%),.

**Bảng 3.23. Thành phần loài gây nhiễm nấm huyết**

Loài	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>C. tropicalis</i>	9	64,29
<i>C. albicans</i>	3	21,43
<i>C. parapsilosis</i>	2	14,29
Tổng	14	100

Căn nguyên phổ biến nhất là *C. tropicalis* (64,29%), *C. albicans* (21,43%). Ngoài ra còn gặp *C. parapsilosis*.

### **3.3. Kết quả nghiên cứu xác định độ nhạy của nấm và đánh giá kết quả điều trị nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng**

#### **3.3.1. Kết quả xác định độ nhạy của nấm với thuốc kháng nấm**

**Bảng 3.24. Tỷ lệ đáp ứng của *Candida* với từng loại thuốc kháng nấm**

Thuốc	n*	Nhạy		Trung gian		Kháng	
		n <sub>1</sub>	%	n <sub>2</sub>	%	n <sub>3</sub>	%
Fluconazol	180	150	83,33	9	5,00	21	11,67
Voriconazol	181	163	90,06	7	3,87	11	6,08
Caspofungin	181	177	97,79	3	1,66	1	0,55
Micafungin	181	180	99,45	1	0,55	0	0,00
Amphotericin B	183	177	96,72	0	0,00	6	3,28
Flucytosin	182	172	94,51	6	3,30	4	2,20

Thuốc nhóm echinocandin (caspofungin và micafungin) có tỷ lệ nhạy cao nhất. Tỷ lệ nhạy thấp nhất là thuốc nhóm azole: Fluconazol (83,33%), sau đó là voriconazol (90,06%). Thuốc flucytosin (94,51%) và amphotericin B (96,72%) có tỷ lệ nhạy tương đối cao.

Nấm *C. albicans* chưa kháng echinocandin. Tỷ lệ nhạy với fluconazol thấp (86,49%), Tỷ lệ nhạy với flucytosin, voriconazol và amphotericin B khoảng 95%.

Tỷ lệ *C. tropicalis* kháng azol cao, kháng echinocandin và amphotericin B thấp.

Nấm khác chưa kháng echinocandin.

### **3.3.2. Đánh giá kết quả điều trị nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng**

Điểm Candida score đều trên 3. Sự thay đổi giữa các nhóm chưa có có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).



Chỉ số CI có xu hướng giảm so với trước khi điều trị.

Thời gian sạch nấm trung bình trong mô sinh thiết bệnh nhân kể từ khi dùng thuốc kháng nấm là 12,71 ngày (7 đến 23 ngày); trong máu bệnh nhân là 8,11 ngày (4 đến 12 ngày).

**Bảng 3.32. Kết quả điều trị nhiễm nấm xâm lấn**

Chẩn đoán	n	Khỏi		Không khỏi	
		SL	Tỷ lệ (%)	SL	Tỷ lệ (%)
Nhiễm nấm vết thương	31	24	77,42	7	22,58
Nhiễm nấm huyết	7	2	28,57	5	71,43
FWI + nấm huyết	3	1	33,33	2	66,67
Tổng	41	27	65,85	14	34,15

Kết quả điều trị nhiễm nấm xâm lấn có 65,85% khỏi.

**Bảng 3.33. So sánh tỷ lệ tử vong theo phác đồ và thời gian điều trị nấm ở bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn**

Chỉ tiêu			Không khỏi	Khỏi	Tổng	p
Thời gian điều trị	Định hướng nấm	n	3	16	19	0,048
		%	15,79	84,21	100	
	Đặc hiệu nấm	n	11	11	22	
		%	50,00	50,00	100	
Định hướng điều trị	Điều trị sớm	n	4	13	17	0,383
		%	23,53	76,47	100	
	Điều trị muộn	n	10	14	24	
		%	41,67	58,33	100	

Kết quả điều trị phụ thuộc định hướng điều trị; không liên quan thời gian điều trị.

## Chương 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Tỷ lệ và yếu tố liên quan nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng

#### 4.1.1. Tỷ lệ nhiễm nấm

##### 4.1.1.1. Tỷ lệ nhiễm nấm xâm thực

Có 90% trường hợp nhiễm nấm, trong đó 77,25% trường hợp nhiễm nấm xâm thực đơn thuần, 12,75% trường hợp kết hợp có IFI.

##### 4.1.1.2. Tỷ lệ nhiễm nấm vết thương

Tỷ lệ nhiễm nấm vết thương thấp (9,75%), phù hợp với đa số các NC trên thế giới. Tỷ lệ nhiễm nấm vết thương thấp cũng phù hợp với kết quả nhiễm nấm trên bề mặt vết thương cũng rất thấp.

##### 4.1.1.3. Tỷ lệ nhiễm nấm huyết

Tỷ lệ nhiễm nấm huyết là 3,75%. Tỷ lệ này cũng phù hợp với một số thông báo trên thế giới. Tỷ lệ này cao hơn so với thông báo tại bệnh viện Chợ Rẫy, thành phố Hồ Chí Minh ( 2,09%). Tuy nhiên trong nghiên cứu này là những bệnh nhân bỏng nặng, cần điều trị ở khoa Hồi sức tích cực.

#### 4.1.2. Các yếu tố liên quan nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng

##### 4.1.2.1. Các yếu tố liên quan nhiễm nấm xâm thực

Phân tích đơn biến thấy nhiễm trùng nặng, nằm lâu ở ICU, đường máu cao, lọc máu, TPN liên quan nhiễm nấm; tuy nhiên phân tích đa biến không có yếu tố nào làm tăng nguy cơ nhiễm nấm xâm thực. Với tỷ lệ nhiễm nấm ngay từ khi BN vào ICU đã cao và thay đổi không đáng kể trong quá trình nằm ở ICU thì kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu khác.

##### 4.1.2.2. Các yếu tố liên quan nhiễm nấm xâm lấn

Khi phân tích đơn biến thấy nhiều yếu tố liên quan nhiễm nấm xâm lấn

tuy nhiên phân tích đa biến thấy chỉ có đường máu cao, nhiễm nấm xâm thực nặng và thời gian nằm ICU dài tăng nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn.

## **4.2. Thành phần loài nấm phân lập được từ bệnh nhân bỏng nặng**

### **4.2.1. Thành phần loài nấm gây nhiễm nấm xâm thực**

Kết quả NC cho thấy tất cả các BN nhiễm nấm đều nhiễm nấm men, một số ít nhiễm phối hợp nấm men và nấm sợi. Kết quả này cũng phù hợp với đa số NC.

#### *4.2.1.1. Thành phần loài nấm men*

- Thành phần loài nấm *Candida*: Phát hiện 10 loài *Candida*, trong đó *C. tropicalis* (45,56%), sau đó là *C. albicans* (41,94%). Kết quả NC cho thấy *C. albicans* là loài phổ biến nhưng không còn chiếm trên 50%; phù hợp với một số NC trên thế giới và Việt Nam thấy tỷ lệ *C. albicans* đang giảm còn *Candida* không *albicans* đang tăng lên.

#### *4.2.1.2. Thành phần loài nấm sợi*

Có 28 BN (7%) nhiễm nấm sợi, chủ yếu là *Aspergillus*, một BN nhiễm nấm *Fusarium*. Trong các loài *Aspergillus* thì *A. fumigatus* chiếm đa số (2,75%), ngoài ra còn gặp *A. oryzae*, *A. flavus*...

### **4.2.2. Thành phần loài gây nhiễm nấm xâm lấn**

#### *4.2.2.1. Thành phần loài gây nhiễm nấm vết thương*

- Thành phần loài nấm men, nấm sợi

Kết quả nghiên cứu cho thấy nấm men là căn nguyên hàng đầu của FWI, phù hợp với kết quả NC của một số tác giả khác. Tỷ lệ nhiễm nấm vết thương do nấm sợi cao, trong khi đó tỷ lệ nhiễm nấm xâm thực do nấm sợi khá thấp nhấn mạnh tầm quan trọng của việc bảo vệ vết thương khỏi nguy cơ ô nhiễm từ môi trường.

- Thành phần loài nấm men: Kết quả định danh cho thấy nhiễm nấm vết thương phổ biến nhất là *C. tropicalis* (43,59% trường hợp nhiễm nấm vết thương), sau đó là *C. albicans* (17,95%). *C. tropicalis* là tác nhân phổ biến nhất của FWI, phù hợp với một số NC khác trên thế giới.

- Thành phần loài nấm sợi: *Aspergillus* vẫn là căn nguyên phổ biến nhất trong nhiễm nấm vết thương, phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới, chứng tỏ độc lực cao của *Aspergillus* trong số các loại nấm sợi thường gặp. Một BN nhiễm nấm vết thương do *F. solani*, loài *Fusarium* gặp phổ biến nhất ở người.

#### 4.2.2.2. Thành phần loài gây nhiễm nấm huyết

Kết quả NC căn nguyên gây nhiễm nấm huyết thấy *C. tropicalis* chiếm tỷ lệ chủ yếu (64,29%), sau đó là *C. albicans* (21,43%) và *C. parapsilosis*. Kết quả này phù hợp với một số NC căn nguyên gây nhiễm nấm xâm lấn ở Việt Nam, thấy hầu hết là *C. albicans* và *C. tropicalis*, các loài khác chiếm tỷ lệ thấp.

### 4.3. Độ nhạy cảm của nấm với thuốc kháng nấm và kết quả điều trị nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng

#### 4.3.1. Độ nhạy cảm của nấm với thuốc kháng nấm

- Tình trạng đáp ứng với thuốc kháng nấm khác nhau: Trừ micafungin, các loại thuốc khác đều có kháng. Tỷ lệ nhạy thấp nhất là fluconazol, sau đó là voriconazol, flucytosin, amphotericin B. Thuốc nhóm echinocandin (casposungin và micafungin) có tỷ lệ đáp ứng ở mức nhạy cao.

+ Fluconazol: Tỷ lệ nhạy với fluconazol thấp nhất (83,33%). Kết quả này phù hợp với một số NC cho thấy thuốc nhóm azole, đặc biệt là fluconazol có tỷ lệ giảm đáp ứng và kháng thuốc cao. Tại Việt Nam có thông báo thấy tỷ lệ *Candida* kháng fluconazol rất cao (57,7%).

+ Voriconazol: Kết quả cho thấy 90,06% chủng *Candida* nhạy với voriconazol. NC tại Singapore trên 271 chủng lâm sàng thấy tỷ lệ nhạy với voriconazol tương đối thấp (86,9%).

+ Echinocandin: Có tỷ lệ nhạy khá cao 98,90% với caspofungin và 99,45% với micafungin). Hiện nay echinocandin được coi là ưu tiên trong điều trị bệnh nấm do *Candida*.

+ Amphotericin B: Tỷ lệ nhạy là 96,72%. Tỷ lệ kháng amphotericin B vẫn còn hiếm, có thể do thuốc diệt nấm, hạn chế lựa chọn đột biến.

+ Flucytosin: 94,51% chủng nhạy, tương đương với nhận xét của một số tác giả.

+ Đáp ứng của *C. albicans* với thuốc kháng nấm: Nấm *C. albicans* chưa kháng echinocandin. Kết quả này cũng phù hợp với nhận xét của đa số các tác giả là đa số chủng *C. albicans* vẫn nhạy với các loại thuốc kháng nấm phổ biến tuy nhiên cũng có tỷ lệ kháng, đặc biệt với fluconazol và flucytosin.

+ Đáp ứng của *C. tropicalis* với thuốc kháng nấm: Nấm *C. tropicalis* kháng echinocandin với tỷ lệ thấp; tỷ lệ kháng fluconazol (15,66%), và voriconazol (9,88%) khá cao. Kháng thuốc thu được ở *C. tropicalis* thường cao hơn so với *C. albicans*.

+ Đáp ứng của *Candida* không phải *C. albicans* hay *C. tropicalis*: Có tỷ lệ kháng thuốc cao hơn so với *C. albicans* hay *C. tropicalis*, đặc biệt là với thuốc nhóm azole.

### **4.3.2. Đánh giá kết quả điều trị nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng**

#### **4.3.2.1. Phác đồ điều trị nhiễm nấm trên bệnh nhân bỏng**

Đa số BN dùng phác đồ định hướng nấm, phù hợp với các NC trên thế giới. Tỷ lệ dùng phác đồ đặc hiệu ít.

#### 4.3.2.2. Sự thay đổi xét nghiệm nấm

- Điểm *Candida*: Tất cả các BN đều có điểm *Candida* score trên 3 tại các thời điểm đánh giá, không có sự thay đổi nào có ý nghĩa thống kê.

- Chỉ số nấm xâm thực: CI sau điều trị thuốc kháng nấm có xu hướng giảm dần. Mặc dù vậy thì các bệnh nhân được dùng thuốc điều trị nấm thì vẫn phát hiện được nấm trên các bệnh phẩm không vô khuẩn.

- Kết quả điều trị nấm huyết thấy thời gian sạch nấm trong máu tương tự một số thông báo khác.

#### 4.3.3.4. Kết quả điều trị cuối cùng

Kết quả điều trị BN mắc nấm xâm lấn, tỷ lệ khỏi 65,85%, tương đương với một số tác giả khác. Tiếp cận điều trị có ý nghĩa quan trọng hơn thời điểm điều trị. Những BN được chỉ định điều trị định hướng nấm có tỷ lệ tử vong thấp hơn so với điều trị đặc hiệu nấm, trong khi đó điều trị sớm không làm giảm tỷ lệ tử vong so với nhóm điều trị muộn.

## KẾT LUẬN

### 1. Tỷ lệ, yếu tố liên quan nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng điều trị tại bệnh viện Bông quốc gia

- Tỷ lệ nhiễm nấm: 90% trường hợp nhiễm nấm, trong đó 77,25% trường hợp nhiễm nấm xâm thực đơn thuần, 12,75% trường hợp nhiễm nấm xâm thực và xâm lấn (9,25% nhiễm nấm vết thương, 2,75% nhiễm nấm huyết, 0,75% phối hợp nhiễm nấm vết thương, nấm huyết). Tỷ lệ nhiễm nấm xâm thực, xâm lấn chưa khác biệt theo nhóm tuổi, giới ngoại trừ tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn ở trẻ em (1 – 15 tuổi) thấp hơn nhóm tuổi khác.

- Yếu tố liên quan nhiễm nấm:

Liên quan nhiễm nấm xâm thực: Bệnh nhân bỏng nặng có tỷ lệ

nhiễm nấm cao ngay từ khi nhập viện. Không có yếu tố nào liên quan nhiễm nấm xâm thực.

Liên quan nhiễm nấm xâm lấn: Glucose máu cao (OR = 4,067), nhiễm nấm xâm thực nặng (OR = 2,790) và nằm lâu ở đơn vị hồi sức tích cực (OR = 2,572) làm tăng nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn.

### **2. Thành phần loài nấm ở bệnh nhân bỏng nặng**

Thành phần loài nấm gây nhiễm nấm xâm thực: 100% trường hợp nhiễm nấm xâm thực đều nhiễm nấm men, 7,78% BN nhiễm phối hợp cả nấm men, nấm sợi. Phát hiện 17 loài nấm, gồm 11 loài nấm men và 6 loài nấm sợi. Nấm men: *Candida tropicalis* chiếm tỷ lệ cao nhất (45,56%), sau đó là *Candida albicans* (41,94%). Nấm sợi: chủ yếu là *Aspergillus* (trong đó *Aspergillus fumigatus* chiếm 39,29%).

Thành phần loài gây nhiễm nấm vết thương: 72,5% trường hợp do nấm men, phổ biến nhất là *Candida tropicalis* (50,0%), *Candida albicans* (17,5%). 35% nhiễm nấm vết thương do nấm sợi, hay gặp *Aspergillus fumigatus* (15%), *Aspergillus flavus* (7,5%), ngoài ra còn gặp *Fusarium solani* (2,5%).

Nhiễm nấm huyết: *Candida tropicalis* chiếm tỷ lệ chủ yếu (64,29%), sau đó là *Candida albicans* (21,43%), *Candida parapsilosis* (14,29%).

### **3. Độ nhạy của nấm với thuốc kháng nấm và kết quả điều trị nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng**

- Đánh giá độ nhạy của 184 chủng nấm *Candida* thấy tỷ lệ nhạy cao với thuốc nhóm echinocandin (caspofungin và micafungin) tỷ lệ nhạy thấp với thuốc nhóm azole.

Nấm *Candida albicans* chưa kháng echinocandin; 5,19% kháng

fluconazol.

Nấm men không phải *Candida albicans* có tỷ lệ kháng cao với azole và amphotericin B, tỷ lệ kháng echinocandin thấp.

- Đánh giá kết quả điều trị

Trên 67 bệnh nhân dùng thuốc kháng nấm: Điểm Candida score ít thay đổi. Chỉ số nấm xâm thực có xu hướng giảm so với trước khi điều trị. Thời gian sạch nấm trung bình trong mô sinh thiết là 12,71 ngày (7 đến 23 ngày); trong máu là 8,11 ngày (4 đến 12 ngày).

Trên 41 bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn: Tỷ lệ khỏi 65,85%. Điều trị định hướng nấm có tỷ lệ tử vong thấp hơn điều trị đặc hiệu nấm. Thời gian điều trị nấm sớm (trong vòng 14 ngày) chưa làm giảm tỷ lệ tử vong so với điều trị muộn (sau 14 ngày).

### **KIẾN NGHỊ**

1. Tích cực sàng lọc nhiễm nấm ở bệnh nhân bỏng nặng, đặc biệt ở những bệnh nhân có glucose máu cao, thời gian nằm viện kéo dài.

2. Sử dụng phác đồ điều trị định hướng nấm khi bệnh nhân có yếu tố nguy cơ (bỏng nặng, glucose máu cao), có sốt mặc dù đã được sử dụng liên tục kháng sinh, khi bệnh nhân có nhiễm nấm xâm thực nặng (Colonization index  $\geq 0,5$ ); Candida score  $> 2,5$ ; Quy tắc tiên đoán nhiễm nấm xâm lấn theo Ostrosky-Zeichner.

3. Thử độ nhạy cảm của nấm với thuốc kháng nấm ở những bệnh nhân nhiễm nấm huyết hay nhiễm nấm vết thương do *Candida* để lựa chọn kháng sinh phù hợp.

4. Theo dõi biến động thành phần loài và mức độ nhạy với thuốc kháng nấm thường xuyên để có những khuyến cáo điều trị phù hợp.