

Tỉ lệ vi khuẩn đề kháng kháng sinh và các yếu tố liên quan ở vết loét nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường đã sử dụng kháng sinh tuyến trước

Huỳnh Tấn Đạt^{1*}, Nguyễn Mạnh Nguyên²

¹Khoa Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bệnh viện Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột, Tỉnh Đắk Lắk, Việt Nam

Tóm tắt

Mục tiêu: Vi khuẩn đề kháng kháng sinh là vấn đề quan trọng cần được quan tâm trong nhiễm trùng vết loét bàn chân đái tháo đường, đặc biệt ở bệnh nhân đã được sử dụng kháng sinh trước đó. Nghiên cứu muốn xác định tỉ lệ vi khuẩn đề kháng kháng sinh và các yếu tố liên quan ở vết loét nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường đã sử dụng kháng sinh ở các bệnh viện tuyến trước nhằm chọn lựa kháng sinh điều trị nhiễm trùng bàn chân phù hợp hơn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả những bệnh nhân đái tháo đường bị nhiễm trùng bàn chân được điều trị kháng sinh ở các bệnh viện tuyến trước ít nhất 48 giờ trở lên nhập vào khoa Nội tiết bệnh viện Chợ Rẫy được đưa vào nghiên cứu từ tháng 11 năm 2022 đến tháng 5 năm 2023. Các vết loét nhiễm trùng được cấy định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ trước khi sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm.

Kết quả: Nghiên cứu có 99 bệnh nhân có tuổi trung bình $60,0 \pm 11,0$ tuổi, nam chiếm 65,7%, BMI trung bình $20,2 \pm 3,7$ kg/m², HbA1c trung bình $10,0 \pm 2,4\%$, thời gian trung vị bị đái tháo đường 10 (3-15) năm và thời gian trung vị điều trị tuyến dưới 8 (4-14) ngày. Tỉ lệ vi khuẩn mọc trong các mẫu cấy 71,7% (71/99): vi khuẩn Gram âm chiếm 56,4%, vi khuẩn Gram dương chiếm 43,6% trong đó tụ cầu vàng kháng methicilline (MRSA) chiếm tỉ lệ cao nhất 28,2%, kể đến *Klebsiella pneumoniae* chiếm 14,1%. Tỉ lệ vi khuẩn đa kháng với kháng sinh ở vi khuẩn Gram âm là 75,0% và ở vi khuẩn Gram dương là 76,5%. Yếu tố liên quan với vi khuẩn đa kháng với kháng sinh có ý nghĩa đối với vi khuẩn Gram dương là thời gian nằm viện ở tuyến trước trên 7 ngày ($p=0,04$).

Kết luận: Vết loét nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường đã sử dụng kháng sinh ở tuyến dưới có vi khuẩn Gram âm chiếm ưu thế nhưng MRSA chiếm tỉ lệ cao nhất 28,2%. Vi khuẩn Gram âm và Gram dương đa kháng với kháng sinh chiếm tỉ lệ cao lần lượt 75,0% và 76,5%. Yếu tố liên quan đến tình trạng vi khuẩn Gram dương đa kháng với kháng sinh là thời gian điều trị ở tuyến dưới trên 7 ngày.

Từ khóa: loét nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường; đề kháng kháng sinh; vi khuẩn đa kháng với kháng sinh

Ngày nhận bài: 23-12-2024 / Ngày chấp nhận đăng bài: 19-02-2025 / Ngày đăng bài: 24-02-2025

*Tác giả liên hệ: Huỳnh Tấn Đạt. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam. E-mail: huynhtandat@ump.edu.vn

© 2025 Bản quyền thuộc về Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh.

Abstract

THE PREVALANCE OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA AND RELATED FACTORS IN INFECTED DIABETIC FOOT ULCERS TREATED WITH ANTIBIOTICS AT LOWER-LEVEL HOSPITALS

Huynh Tan Dat, Nguyen Manh Nguyen

Objectives: Antibiotic-resistant bacteria are an important concern in diabetic foot ulcer infections, especially in patients who have been prescribed antibiotics previously. The study aimed to determine the rate of antibiotic-resistant bacteria and their related factors in infected antibiotic-treated diabetic foot ulcers in lower-level hospitals to select appropriate antibiotics for treating foot infections.

Methods: A descriptive cross-sectional design was applied. The study included diabetic patients with foot infections who were treated with antibiotics in lower-level hospitals for at least 48 hours or more admitted to the Endocrinology Department of Cho Ray Hospital from November 2022 to May 2023. Infected foot ulcers were cultured for bacterial identification and an antibiogram was performed before using empirical antibiotics.

Results: The study included 99 patients with an average age of 60.0 ± 11.0 years old, 65.7% male, average BMI of 20.2 ± 3.7 kg/m², average HbA1c of $10.0 \pm 2.4\%$, median duration of diabetes of 10 (3-15) years and median duration of lower-level hospital treatment of 8 (4-14) days. The percentage of bacteria in the culture samples was 71.7% (71/99) in which gram-negative bacteria accounted for 56.4% and gram-positive bacteria for 43.6%, of which methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) accounted for the highest rate (28.2%), followed by *Klebsiella pneumoniae* for 14.1%. The rate of multidrug-resistant (MDR) gram-negative bacteria was 75.0% and that of MDR gram-positive bacteria was 76.5%. Factor associated with MDR Gram-positive bacteria was lower-level hospital stay more than 7 days ($p=0.04$).

Conclusions: Infected diabetic foot ulcers treated with antibiotics at the lower-level hospitals had a higher proportion of gram-negative bacteria than that of gram-positive bacteria, but MRSA had the highest rate of 28.2%. MDR gram-negative and gram-positive bacteria accounted for about 2/3 of patients. The factor related to MDR Gram-positive bacteria was lower-level hospital stay of more than 7 days.

Keywords: infected diabetic foot ulcer; antibiotic resistance; multi-drug resistant (MDR) bacteria

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loét chân ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) rất thường gặp và tăng theo thời gian mắc bệnh ĐTĐ do liên quan đến các biến chứng mạch máu nhỏ và mạch máu lớn. Ước tính 19 – 34% bệnh nhân ĐTĐ bị loét chân trong suốt cuộc đời và khoảng 50% vết loét sẽ dẫn đến nhiễm trùng và nhiều vết loét nhiễm trùng diễn tiến nặng cần nhập viện điều trị [1,2]. Kháng sinh (KS) là một trong những phương pháp quan trọng nhất để điều trị nhiễm trùng chân ĐTĐ. Tuy nhiên tỉ lệ vi khuẩn (VK) kháng với KS ngày càng gia tăng trên thế giới, đặc biệt tình trạng đa kháng ở vết loét chân ĐTĐ làm giảm khả năng lành vết loét, kéo dài thời gian nằm viện và tăng tỉ lệ tử vong. Tỉ lệ VK đa kháng KS thay đổi tùy nghiên cứu (NC) tùy thuộc vào định nghĩa và đặc điểm dân số NC. NC gộp của Yang S

năm 2024 dựa trên 21 bài báo với dân số NC 4.885 bệnh nhân ĐTĐ loét chân cho thấy tỉ lệ VK đa kháng thuốc chiếm 50,86% trong đó VK Gram dương chiếm 19,81% và VK Gram âm chiếm 32,84% [3]. Ngoài vấn đề VK kháng thuốc theo cơ chế sinh tồn của VK dưới áp lực thuốc, tác giả Yang S cũng đưa ra các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến tình trạng đa kháng KS của VK là bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh thận, viêm xương, phân loại Wagner, tiền sử nhập viện trước đó và sử dụng thuốc KS trước đó [3].

Ở Việt Nam, nhiều NC về VK học ở vết loét nhiễm trùng bàn chân ĐTĐ cho kết quả VK tụ cầu chiếm tỉ lệ cao nhất và đưa ra tỉ lệ các VK kháng với KS, đồng thời cũng đề cập đến tình trạng đa kháng nhưng không nêu rõ định nghĩa VK đa kháng cũng như không phân ra vết loét nhiễm trùng đã sử dụng KS hay chưa sử dụng KS [4-6]. Hơn nữa các NC cũng

chưa đề cập đầy đủ các yếu tố liên quan đến tình trạng đa kháng của VK đối với KS. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm hiểu biết hơn về mô hình vi khuẩn, tình trạng VK đa kháng với KS và các yếu tố liên quan đến tình trạng đa kháng bao gồm giới tính, BMI, thời gian điều trị ở tuyến dưới, mức độ nhiễm trùng, kích thước vết loét, bạch cầu máu, CRP, Albumin, glucose máu, HbA1c, eGFR ở các vết loét nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường đã điều trị KS ít nhất 48 giờ trở lên nhằm cung cấp thêm kiến thức cho chọn lựa KS ban đầu phù hợp hơn, mang lại hiệu quả cao hơn trong điều trị nhiễm trùng bàn chân ĐTĐ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh ĐTĐ bị nhiễm trùng bàn chân đã được điều trị KS ở tuyến trước ít nhất 48 giờ trở lên nhập viện và điều trị tại khoa Nội tiết bệnh viện Chợ Rẫy thời gian từ tháng 11/2022 đến tháng 5/2023 được đưa vào NC.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

2.2.2. Cỡ mẫu

Tính theo công thức: $n = \frac{Z_{1-\alpha}^2 (1-p)p}{d^2}$

Trong đó,

α là ngưỡng sai lầm loại một, tương ứng với KTC 95%, $\alpha = 5\%$,

d là sai số biên (chọn $=0,12$),

$Z_{1-\alpha}$ trị số phân phối chuẩn với $\alpha = 5\%$: 1,96, p là tỷ lệ VK đa kháng tiên đoán. Theo nghiên cứu của Yan X năm 2022 [7], tỉ lệ VK đa kháng KS trên vết loét nhiễm trùng bàn chân đái tháo đường ở nhóm VK Gram âm là 61,68% và ở nhóm VK Gram dương là 50,67%. Như vậy chọn $d1=61,68$ (VK Gram âm) và $d2=50,67$ (VK Gram dương).

Như vậy cỡ mẫu ước tính cho VK đa kháng Gram âm là 64 và Gram dương là 67. Ước tính khoảng 20% mẫu cấy không mọc VK nên cỡ mẫu ước tính là 84 [8].

2.2.3. Phương pháp thực hiện

Bệnh nhân ĐTĐ bị nhiễm trùng bàn chân nhập vào khoa Nội tiết đủ tiêu chuẩn NC và đồng ý tham gia NC sẽ được đưa vào NC. Sau đó bệnh nhân sẽ được lấy mù vết loét bàn chân theo qui trình đem cấy trước khi bắt đầu dùng KS hoặc không quá 24 giờ sau khi nhập viện. Phương pháp cấy mù vết loét: cắt lọc vết loét bằng kéo hoặc dao mổ sau đó rửa sạch bằng nước muối sinh lý vô trùng, kế tiếp sử dụng que cấy bông gòn lấy mù theo phương pháp phết nông theo hình zigzag kết hợp với ấn que xuống vết loét và xoay vòng lấy mù và dịch tiết từ vết loét cho vào lọ bệnh phẩm vô trùng. Đối với ổ nhiễm trùng tụ mù sâu, lấy mù cấy bằng ống kim tiêm vô khuẩn qua vùng da lành đã được sát khuẩn trước. Sau đó gửi bệnh phẩm đến phòng xét nghiệm. Chúng tôi cũng thu thập các biến số liên quan và hồi cứu loại, nhóm KS bệnh nhân đã được dùng ở tuyến trước.

2.2.4. Biến số nghiên cứu

VK đa kháng KS theo đề xuất của các chuyên gia quốc tế năm 2012 được thông qua bởi Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh Châu Âu (ECDC: European Centre for Disease Prevention and Control) và Mỹ (CDC: Centers for Disease Control and Prevention): VK kháng ít nhất với một KS trong 1 nhóm KS và kháng từ 3 nhóm KS trở lên [9].

Chẩn đoán nhiễm trùng và mức độ nhiễm trùng chân ĐTĐ theo đồng thuận Hiệp hội Nhiễm trùng Mỹ (IDSA) và Nhóm chuyên trách quốc tế bàn chân ĐTĐ (IWGDF) [10].

2.2.5. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Excel, xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 17. Biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ %. Biến định lượng phân phối chuẩn được mô tả bằng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, biến phân phối không chuẩn được mô tả bằng trung vị (tứ phân vị 25th – 75th).

Sử dụng chỉ số tỷ số tỷ lệ hiện mắc PR và 95% khoảng tin cậy (KTC) để mô tả mối liên quan giữa tình trạng VK đa kháng với các biến số, khi $p < 0,05$ và KTC 95% không chứa 1 được xem có ý nghĩa thống kê. Khi một số biến có tần số rất nhỏ (0 ca hoặc 1 ca), chúng tôi sử dụng việc hiệu chỉnh các test thống kê với một số phương pháp hiệu chỉnh để tránh nguy cơ dương tính giả có thể bao gồm:

(1) Phương pháp hồi quy: Sử dụng hồi quy Poisson có hiệu chỉnh bằng cách áp dụng phương pháp Huber-White để ước

lượng sai số chuẩn, giúp giảm thiểu tỷ lệ giả dương khi số lượng biến không đủ lớn;

(2) Phân tầng: nếu một đặc điểm biến có tần số thấp, có thể xem xét phân tầng dựa trên các biến khác để tăng số lượng quan sát trong từng nhóm phân loại, từ đó giảm thiểu hiện tượng gián đoạn trong phân tích;

(3) Phương pháp Bayesian: Các mô hình Bayesian có thể cung cấp ước lượng tốt hơn khi có dữ liệu thưa thớt, vì chúng có thể kết hợp các thông tin từ các nguồn khác hoặc từ các nghiên cứu trước đó;

(4) Phương pháp thống kê phi parametric: Trong một số trường hợp, sử dụng các phương pháp phi thông số như test Fisher cho dữ liệu nhị phân có thể giúp tránh được những vấn đề liên quan đến phân phối dữ liệu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

NC của chúng tôi có 99 bệnh nhân ĐTD nhập viện vì loét nhiễm trùng bàn chân đã sử dụng KS ở tuyến trước ít nhất 48 giờ trở lên có những đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng NC (n=99)

Đặc điểm	Tần số	Tỉ lệ (%)
Giới nam	65	65,7
Tuổi*	60,0 ± 11,0	
BMI (kg/m ²)	20,2 ± 3,7	
Thời gian mắc ĐTD**	10 (3-15)	
Thời gian nằm viện tuyến trước (ngày)**	8 (4-14)	
Phân bố thời gian nằm viện tuyến trước (ngày)		
48 giờ - ≤ 7 ngày	48	48,5
8 - 14 ngày	29	29,3
15 - 28 ngày	20	20,2
>28 ngày	2	2,0
Bạch cầu máu (k/uL)*	15,1 ± 7,3	
CRP (mg/L)*	103,2 ± 70,6	
Đường huyết lúc nhập viện (mg/dL)*	216,7 ± 104,4	
HbA1c (%)*	10,0 ± 2,4	
Albumin máu (g/dL)*	3,3 ± 2,7	
eGFR (ml/phút/1,73 m ² da)*	71,6 ± 2,7	

* Trung bình ± Độ lệch chuẩn;

** Trung vị và khoảng tứ phân vị

Các đặc điểm chung nổi bật: nam chiếm ưu thế, thời gian bị ĐTD lâu năm, tình trạng dinh dưỡng kém với BMI < 18 kg/m² chiếm 16,1% và albumin trung bình thấp hơn giá trị bình thường (chỉ 13,1% có albumin máu > 3,5 g/dL), kiểm soát đường huyết (ĐH) rất kém với HbA1c trung bình 10,0% trong đó HbA1c > 10% chiếm 54,6%. Bệnh nhân có thời gian trung vị nằm viện tuyến trước là 8 ngày.

3.2. Đặc điểm của vết loét và sử dụng kháng sinh ở tuyến trước

Vết loét có diện tích trung vị khá lớn 6,3 cm² trong đó 64,6% có kích thước vết loét > 4cm², đa số có mức độ nhiễm trùng trung bình và nặng (90,9%), tổn thương mô nặng (Wagner 3, 4 và 5 chiếm 91,9%). Chỉ có 53 trường hợp loét chân (53,5%) có ghi KS sử dụng ở tuyến trước, trong đó đa số sử dụng 2 KS để điều trị nhiễm trùng vết loét (66,1%) trong đó đa số phối hợp Vancomycine với 1 kháng sinh điều trị Gram âm (Ceftazidime, Ceftriaxone, Cefoperazol, Amikacine hoặc nhóm carbapeneme) (Bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm vết loét và sử dụng kháng sinh ở tuyến trước

Đặc điểm	Tần số (n=99)	Tỉ lệ (%)
Diện tích vết loét (cm ²) (trung vị - tứ phân vị)	6,3 (3,1-12,6)	
Phân độ nhiễm trùng IDSA/IWGDF		
Nhẹ	9	9,1
Trung bình	67	67,7
Nặng	23	23,2
Phân độ Wagner		
Độ 2	8	8,1
Độ 3	53	53,5
Độ 4	36	36,4
Độ 5	2	2,0
Số loại kháng sinh sử dụng tuyến trước theo giấy chuyển viện (n=53)		
1 loại	13	24,5
2 loại	35	66,1
3 loại	5	9,4

3.3. Đặc điểm vi khuẩn cấy ở vết loét nhiễm trùng

Tất cả 99 bệnh nhân đều được nuôi cấy VK ở vết loét, tuy nhiên chỉ có 71 mẫu cấy (71,7%) có VK mọc. Từ 60 mẫu cấy có 1 VK và 9 mẫu có 2 VK chúng tôi phân lập được tổng cộng 78 VK. Đặc điểm VK được trình bày trong Bảng 3.

VK Gram âm chiếm tỉ lệ 56,4% trong đó *Klebsiella pneumoniae* có tỉ lệ cao nhất 16,7%, VK Gram dương có tỉ lệ

ít hơn 43,6% trong đó MRSA có tỉ lệ cao nhất 28,2%.

Bảng 3. Đặc điểm vi khuẩn học ở vết loét nhiễm trùng

	Đặc điểm	Tần số (n=71)	Tỉ lệ (%)
Số VK phân lập được trên vết loét	1 VK	60	84,5
	2 VK	9	12,7
	3 VK (tập khuẩn)	2	2,8
	Các VK phân lập được	Tần số (n=78)	Tỉ lệ (%)
Gram âm		44	56,4
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	13	16,7
	<i>Escherichia coli</i>	7	9,0
	<i>Acinetobacter baumannii</i>	7	9,0
	VK Gram âm khác	17	21,7
Gram dương		34	43,6
	Tụ cầu kháng methicilline (MRSA)	22	28,2
	VK Gram dương khác	12	15,4

3.4. Đặc điểm vi khuẩn đa kháng

VK Gram âm: có tỷ lệ đa kháng KS 75,0% trong đó *Acinetobacter baumannii* và *Escherichia coli* có tỷ lệ đa kháng chiếm 100%, *Klebsiella* có tỷ lệ này 76,9%. *Klebsiella pneumoniae* kháng ceftriaxone 54,5%, cefoperazol/sulbactam 66,7%, nhóm Quinolone 50-54,5%, nhóm Aminoglycoside 50,0%, nhóm Carbapeneme 30-36,4% và Piperacillin/tazobactam 54,5%; *Acinetobacter baumannii* kháng gần như tất cả các KS trừ colistine và kháng với nhóm Carbapeneme 85,7%; *Escherichia coli* kháng ceftriaxone 50,0%, nhóm Quinolone 83,3%, Amikacine 16,7%, nhóm

Carbapeneme 16,7% và Piperacillin/tazobactam 50,0% và chưa ghi nhận kháng cefoperazol/sulbactam (không trình bày trong bảng).

VK Gram dương: có tỷ lệ đa kháng 76,5% trong đó MRSA đa kháng chiếm tỷ lệ 65,4%. MRSA kháng với Clindamycin 90,9%, với Ciprofloxacin 72,7%, với Moxifloxacin 63,6% và chỉ kháng Trimethoprim/Sulfamethoxazole 0,5%, trong khi chưa ghi nhận kháng với: Rifampicin, Teicoplanin, Vancomycin và Linezolid (không trình bày trong bảng).

Bảng 4. Đặc điểm vi khuẩn kháng kháng sinh

Đặc điểm	Kháng 1 nhóm KS (n, %)	Kháng 2 nhóm KS (n, %)	Đa kháng KS (n, %)
Gram âm (n=44)	7 (15,9)	4 (9,1)	33 (75,0)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=13)	13 (15,4)	1 (7,7)	10 (76,9)
<i>Escherichia coli</i> (n=7)	0	0	7 (100,0)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n=7)	0	0	7 (100,0)
VK khác (n=17)	5 (29,4)	3 (17,7)	9 (52,9)
Gram dương (n=34)	7 (20,6)	1 (2,9)	26 (76,5)
MRSA (n=22)	1 (4,6)	0	21 (95,4)
VK khác (n=12)	6 (50,0)	1 (8,3)	5 (41,7)

3.5. VK đa kháng KS và các yếu tố liên quan

Đánh giá mối liên quan giữa VK Gram dương và Gram âm với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng được trình bày trong Bảng 5 và 6.

Bảng 5. Mối liên quan giữa VK Gram dương đa kháng với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm		Đa kháng (n=34)		p	PR (KTC 95%)	
		Không (8)	Có (26)			
Giới tính nam		3 (13,6)	19 (86,4)	0,066	1,48 (0,89-2,46)	
BMI < 18,5		3 (50,0)	3 (50,0)	0,328	0,64 (0,27-1,56)	
Thời gian bị ĐTD >10 năm		1 (0,1)	10 (99,9)	0,116	1,31 (0,94-1,82)	
Thời gian nằm viện tuyến trước	48giờ - 7 ngày	7 (33,3)	14 (66,7)	0,257	1,29 (0,83-1,98)	
	≥ 8 ngày	1 (14,3)	12 (83,7)	0,040	3,96 (1,02-34,97)	
Diện tích vết loét > 4 cm ²		6 (35,3)	11 (64,7)	0,106	0,73 (0,50-1,08)	
Mức độ nhiễm trùng	Trung bình	6 (30,0)	14 (70,0)	0,463	0,84 (0,53-1,34)	
	Nặng	1 (12,5)	7 (87,5)	0,832	1,05 (0,67-1,65)	
Độ Wagner*		Độ 3	6 (27,3)	16 (72,7)	0,475	1,45 (0,52-4,07)
Bạch cầu máu (k/uL)		17,4±9,4	14,8±9,3	0,498	0,99 (0,97-1,02)	
HbA1c (%)		10,9±1,8	10,4±2,2	0,484	0,97 (0,89-1,05)	

Đặc điểm	Đa kháng (n=34)		p	PR (KTC 95%)
	Không (8)	Có (26)		
CRP (mg/L)	131,3±70,4	105,1±95,1	0,722	1,00 (0,99-1,00)
Albumin máu (g/dL)	2,8±0,64	3,0±0,5	0,697	1,16 (0,55-2,42)
eGFR (ml/phút/1,73 m ² da)	71,9±33,1	85,4±53,3	0,738	1,00 (0,99-1,01)

(*) Độ Wagner 4 không phân tích do có giá trị 0

Bảng 6. Mối liên quan giữa VK Gram âm đa kháng với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm		Đa kháng (n=44)		p	PR (KTC 95%)
		Không (11)	Có (33)		
Giới tính nam		8 (26,7)	22 (73,3)	0,709	0,93 (0,66-1,32)
BMI < 18,5 kg/m ²		-	4 (100,0)	-	-
Thời gian bị ĐTD >10 năm		4 (21,1)	15 (70,8)	0,597	1,10 (0,78-1,54)
Thời gian nằm viện tuyến trước	48h-7 ngày	7 (29,2)	17 (100,0)	0,490	0,81 (0,31-2,67)
	≥ 8 ngày	4 (14,3)	16 (85,7)	0,230	1,33 (0,33-4,73)
Diện tích vết loét > 4 cm ²		6 (20,7)	23 (29,3)	0,359	1,19 (0,79-1,78)
Mức độ nhiễm trùng	Trung bình	9 (28,1)	23 (71,9)	0,07	0,85 (0,17-5,21)
	Nặng	1 (9,1)	10 (90,9)	0,112	1,26 (0,95-1,67)
Độ Wagner	Độ 3	7 (25,9)	20 (74,1)	0,806	1,11 (0,48-2,58)
	Độ 4	3 (21,4)	11 (78,6)	0,707	1,18 (0,50-2,77)
Bạch cầu máu (k/uL)		10,7±5,1	15,7±6,7	0,273	1,03 (0,98-1,08)
HbA1c (%)		9,3±2,9	9,8±2,3	0,552	1,02 (0,95-1,11)
CRP (mg/L)		56,9±63,9	106,6±62,7	0,274	1,00 (0,99-1,01)
Albumin máu (g/dL)		3,4±0,6	3,6±4,6	0,932	1,00 (0,92-1,09)
eGFR (ml/phút/1,73 m ² da)		75,0±41,0	65,5±32,7	0,690	1,00 (0,99-1,01)

Thời gian nằm viện ở tuyến trước trên 7 ngày có liên liên quan có ý nghĩa thống kê với VK Gram dương đa kháng KS với p=0,04, các yếu tố khác liên quan không có ý nghĩa với VK Gram dương đa kháng (Bảng 5).

Tất cả các yếu tố khảo sát ghi nhận không có liên quan đến tình trạng VK Gram âm đa kháng KS (Bảng 6).

4. BÀN LUẬN

NC có 99 trường hợp loét nhiễm trùng bàn chân đã được điều trị KS ở tuyến trước ít nhất 48 giờ trở lên có những nguy cơ của tình trạng nhiễm trùng và nhiễm trùng diễn tiến nặng: tuổi trung bình khá cao 60 tuổi, thời gian bị ĐTD lâu năm với trung vị 10 năm, kiểm soát ĐH kém với HbA1c trung bình 10,0%, tình trạng suy dinh dưỡng khá cao với BMI trung bình 20,2, BMI < 18,5 kg/m² chiếm 16,1% và albumin trung bình

thấp hơn giá trị bình thường. Các kết quả này tương tự như các NC nhiễm trùng bàn chân ở bệnh nhân ĐTD trong nước [4-6,11]. Các NC nhiễm trùng chân ĐTD ở Trung Quốc cho thấy độ tuổi trung bình thay đổi 50,2-64,0, thời gian ĐTD 10,5-15 năm, HbA1c trung bình 7,9-8,6%, BMI trung bình 24,9-30,1 [7,12]. So với 2 NC này dân số NC của chúng tôi kiểm soát ĐH kém hơn và BMI thấp hơn. Tuổi trung bình cao và thời gian ĐTD lâu năm kèm kiểm soát ĐH kém sẽ tăng các biến chứng mạn ĐTD trong đó có biến chứng thần kinh ngoại biên và mạch máu chi dưới dễ dẫn đến loét chân và nhiễm trùng chân nặng cần nhập viện để điều trị. Tình trạng suy dinh dưỡng trong NC có thể do bệnh nhân ăn uống kém, dị hóa đạm do tình trạng nhiễm trùng nặng và kéo dài, mất dịch tiết qua vết loét do tình trạng nhiễm trùng. Kết quả này tương tự như NC trong nước với BMI trung bình 21,9 và BMI < 18,5 kg/m² chiếm 15,4% [11]. Tình trạng suy dinh dưỡng góp phần vết loét dễ bị nhiễm trùng và nhiễm trùng nặng

và tăng nguy cơ VK kháng thuốc. Bệnh nhân nam trong NC chúng tôi chiếm tỉ lệ cao 65,5% tương tự với các NC ở Trung Quốc chiếm khoảng 2/3 dân số NC [7,12]. Giới nam có thể vận động và lao động chân tay nhiều hơn, tuân thủ điều trị, mang giày dép và vệ sinh kém hơn nữ có thể lí giải bị loét chân nhiều hơn dẫn đến nhiễm trùng chân nặng cần nhập viện.

Thời gian trung vị nằm điều trị loét nhiễm chân ở tuyến dưới là 8 ngày, vết loét không tiến triển hoặc nhiễm trùng không được kiểm soát nên chuyển đến bệnh viện Chợ Rẫy. Thời gian này ngắn hơn so với NC trước đó ở cùng địa điểm NC với thời gian trung bình 14,2 ngày [11]. Bệnh nhân nằm điều trị ở tuyến dưới không tiến triển nên khi chuyển lên bệnh viện Chợ Rẫy vết loét vẫn còn bị nhiễm trùng thể hiện qua bạch cầu máu cao (trung bình 15,1 k/uL) và CRP cao (trung bình 103,2 mg/L) (Bảng 1), tổn thương mô nhiều với kích thước vết loét trung vị 6,3 cm², đa số có Wagner độ 3 (53,5%) và độ 4 (36,4%) và bị nhiễm trùng mức độ trung bình (67,7%) và nặng (23,2%) (Bảng 2). Thời gian nằm tuyến dưới ngắn hơn trong NC chúng tôi nên mức độ nhiễm trùng và tổn thương mô có thể ít hơn so với NC khác có thời gian nằm viện tuyến dưới lâu hơn (14 ngày): kích thước vết loét trung vị 9 cm², Wagner 4 có tỉ lệ 43,1% và mức độ nhiễm trùng nặng 41,6% [11].

Trong NC của chúng tôi, VK Gram âm có tỉ lệ cao hơn VK Gram dương (56,4% so với 43,6%), tuy nhiên tính theo tỉ lệ từng VK thì tụ cầu vàng đặc biệt tụ cầu kháng methicilline (*MRSA*) chiếm tỉ lệ cao nhất 28,2%, kế đến là *Klebsiella pneumoniae* chiếm 16,7%. Kết quả này tương tự như các NC trong nước và quốc tế và phù hợp với khuyến cáo của nhóm quốc tế chuyên trách bàn chân ĐTĐ ghi nhận VK Gram âm chiếm ưu thế ở vết loét nhiễm trùng chân ĐTĐ ở các nước có khí hậu nóng ẩm như ở Việt Nam [4-8,10,12-14].

Trong NC tỉ lệ VK đa kháng với KS khá cao: VK Gram âm là 75,0% tương đương với VK Gram dương 76,5% (Bảng 4). Tỉ lệ VK đa kháng KS trong các NC trên thế giới thay đổi do tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau chưa được thống nhất, ngoài ra còn phụ thuộc đặc điểm dân số NC và vùng địa lý. NC gộp của Yang S từ 21 bài báo trên thế giới với 4885 bệnh nhân loét nhiễm trùng chân ĐTĐ công bố đến tháng 11/2023 có cùng tiêu chuẩn chẩn đoán cho kết quả tỉ lệ VK đa kháng là 50,86% trong đó VK Gram dương chiếm 19,81% và VK Gram âm chiếm 32,84%³. NC của Liu X có cùng tiêu chuẩn

chẩn đoán có tỉ lệ VK đa kháng là 51% [12]. NC của Gadepelli R ở Ấn Độ ghi nhận tỉ lệ này là 72,0% với định nghĩa VK đa kháng là hiện diện MRSA và VK tiết ESBL (extended spectrum β -lactamase) với tỉ lệ VK Gram âm đa kháng cao hơn VK Gram dương (56,0% so với 44,7%) [13]. NC của Noor S và NC của Zubair M cũng ở Ấn Độ có cùng tiêu chuẩn chẩn đoán như NC của Gadepelli R ghi nhận tỉ lệ VK đa kháng lần lượt là 57% và 45%, trong đó NC của Zubair M cũng có tỉ lệ VK Gram âm đa kháng nhiều hơn VK Gram dương (68,5% so với 43,2%) [14,15]. NC ở Trung Quốc của Yan X có cùng tiêu chuẩn chẩn đoán với Gadepelli R, tỉ lệ VK đa kháng là 57,1% [7]. NC của chúng tôi có tỉ lệ VK đa kháng cao hơn các NC khác, đặc biệt là NC của Liu X (có cùng tiêu chuẩn chẩn đoán) có thể do khác biệt về dân số NC và có các yếu tố liên quan đến VK đa kháng khác nhau [12]. Trong NC chúng tôi bệnh nhân đang nằm viện ở tuyến trước và đang sử dụng KS ở tuyến trước, trong khi NC của Liu X chọn tiêu chuẩn nhập viện trong vòng 12 tháng và sử dụng KS trong vòng 30 ngày nên nguy cơ hiện diện VK đa kháng thấp hơn.

Có nhiều yếu tố liên quan đến VK đa kháng đã được đưa ra và không đồng nhất giữa các NC. NC chúng tôi chỉ tìm thấy yếu tố liên quan có ý nghĩa với VK Gram dương là thời gian nằm viện ở tuyến trước trên 7 ngày ($p=0,04$) (Bảng 5). Tất cả bệnh nhân đều được dùng kháng sinh trước khi chuyển viện. VK kháng với KS chủ yếu từ 3 cơ chế: cơ chế bản thân VK tự kháng ≥ 1 nhóm KS, tạo đề kháng bằng tạo ra đột biến gen hoặc nhận các gen đề kháng từ các VK khác [16]. Như vậy với giảm sức đề kháng, vết loét tổn thương mô nặng, lâu lành, nằm viện lâu và dùng KS dài ngày sẽ tăng nguy cơ VK đa kháng với KS, điều này giải thích cho kết quả NC chúng tôi có tỉ lệ VK đa kháng cao khoảng 2/3 dân số NC. Kết quả này cũng tương tự NC của Yang S ghi nhận nhiều yếu tố trong đó có tiền sử nhập viện và sử dụng KS trước đó liên quan có ý nghĩa với VK đa kháng [3]. NC của Liu X có cùng tiêu chuẩn chẩn đoán với NC của Yang S cho thấy các yếu tố liên quan đến VK đa kháng là tiền sử nhập viện [3,12], kích thước vết loét $> 4\text{cm}^2$, điều trị phẫu thuật và CRP. NC của Noor S cũng ghi nhận sử dụng KS trước đó, BMI thấp, HbA1c có liên quan đến VK đa kháng trong khi thời gian bị ĐTĐ, phân độ Wagner liên quan không có ý nghĩa, tương tự như NC của chúng tôi [14]. NC của Yan X cũng ghi nhận sử

dụng KS trước đó, BMI, HbA1c và kích thước vết loét liên quan có ý nghĩa với VK đa kháng và phân độ Wagner liên quan không có ý nghĩa [7]. NC của Zubair M ghi nhận ngoài thời gian nằm viện có liên quan có ý nghĩa đến VK đa kháng còn có yếu tố kích thước vết loét $> 4 \text{ cm}^2$ [15]. Chúng tôi ghi nhận thời gian bị ĐTD > 10 năm, BMI, HbA1c, phân độ Wagner và kích thước vết loét liên quan không có ý nghĩa với VK đa kháng có thể do phân bố các yếu tố này giữa 2 nhóm VK đa kháng và không đa kháng khác biệt không nhiều. Hơn nữa VK kháng với kháng sinh từ 3 cơ chế trong đó có cơ chế tiếp xúc với kháng sinh từ trước là một trong những yếu tố quan trọng, các yếu tố khác (HbA1c, BMI, kích thước vết loét...) có thể là phụ góp phần làm nặng thêm tình trạng nhiễm trùng và tình trạng đa kháng [16]. Ở Việt Nam tình trạng bệnh nhân tự mua thuốc kháng sinh để điều trị bệnh nhiễm trùng, trong đó có nhiễm trùng chân trước khi nhập viện (tỉ lệ này là 50% trong 1 NC ở Việt Nam) có thể làm tăng VK đa kháng và có thể là yếu tố quan trọng hơn các yếu tố khác [6]. Ngoài ra các NC có cỡ mẫu lớn như NC của Yang S với cỡ mẫu 4.885 bệnh nhân và NC của Liu X với 348 bệnh nhân nên dễ tìm ra nhiều yếu tố nguy cơ liên quan đến VK đa kháng hơn [3,12]. Các NC cũng đưa ra các yếu tố khác liên quan có ý nghĩa đến VK đa kháng như bệnh động mạch chi dưới, bệnh thần kinh ngoại biên, viêm xương [3,7,14,15]. NC của chúng tôi không khảo sát các yếu tố này.

NC ghi nhận *MRSA* chưa kháng với Teicoplanin, Vancomycine, Linezolid tương tự như NC trước đó cùng địa điểm trên dân số chung *Staphylococcus aureus* chỉ kháng Teicoplanin 0,16%, Vancomycine 0,03% và không kháng Linezolid [7]. Vì vậy có thể sử dụng 3 nhóm KS này để điều trị *MRSA*.

Hạn chế của đề tài

NC chúng tôi chỉ ghi nhận được thông tin về kết quả cấy VK và KS sử dụng ở tuyến trước qua giấy chuyển viện với 53 trường hợp (53,5%) nên không phân tích được việc sử dụng KS sử dụng trước đó với VK đa kháng, cũng như gặp khó khăn trong định hướng chọn lựa kháng sinh theo kinh nghiệm ban đầu.

Qua NC này cho thấy thông tin về VK học trên vết loét nhiễm trùng và KS sử dụng ở tuyến trước rất quan trọng nên được ghi đầy đủ giúp cho việc chọn lựa kháng sinh ban đầu

theo kinh nghiệm sẽ phù hợp hơn và hiệu quả hơn. Ngoài ra, các NC và thực hành lâm sàng nên theo định nghĩa VK đa kháng của Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh của Châu Âu và Mỹ để đồng nhất thông tin về tỉ lệ và tình trạng VK đa kháng ở các khu vực khác nhau [9].

5. KẾT LUẬN

Qua NC 99 bệnh nhân ĐTD bị loét nhiễm trùng chân đã điều trị KS ở tuyến trước, chúng tôi rút ra các kết luận tỉ lệ VK Gram âm nhiều hơn VK Gram dương (56,4% so với 43,6%) nhưng *MRSA* chiếm tỉ lệ cao nhất 28,2%. VK Gram âm và Gram dương đa kháng với kháng sinh chiếm tỉ lệ cao lần lượt là 75,0% và 76,5%. Yếu tố liên quan có ý nghĩa đến tình trạng vi khuẩn Gram dương đa kháng với kháng sinh thời gian nằm viện ở tuyến dưới trên 7 ngày. Trên lâm sàng cần chú ý tới tỉ lệ VK đa kháng cao ở những bệnh nhân có sử dụng KS ít nhất 48 giờ trở lên và các yếu tố liên quan đến VK đa kháng với KS để chọn lựa kháng sinh theo kinh nghiệm ban đầu phù hợp, cải thiện chất lượng điều trị.

Nguồn tài trợ

Nghiên cứu không nhận tài trợ.

Xung đột lợi ích

Không có xung đột lợi ích tiềm ẩn nào liên quan đến bài viết này được báo cáo.

ORCID

Huỳnh Tấn Đạt

<https://orcid.org/0000-0001-6070-5107>

Đóng góp của các tác giả

Ý tưởng nghiên cứu: Huỳnh Tấn Đạt

Đề cương và phương pháp nghiên cứu: Huỳnh Tấn Đạt, Nguyễn Mạnh Nguyên

Thu thập dữ liệu: Nguyễn Mạnh Nguyên

Giám sát nghiên cứu: Huỳnh Tấn Đạt

Nhập dữ liệu: Nguyễn Mạnh Nguyên

Quản lý dữ liệu: Nguyễn Mạnh Nguyên

Phân tích dữ liệu: Huỳnh Tấn Đạt, Nguyễn Mạnh Nguyên

Viết bản thảo đầu tiên: Huỳnh Tấn Đạt

Góp ý bản thảo và đồng ý cho đăng bài: Huỳnh Tấn Đạt,
Nguyễn Mạnh Nguyên

Cung cấp dữ liệu và thông tin nghiên cứu

Tác giả liên hệ sẽ cung cấp dữ liệu nếu có yêu cầu từ Ban biên tập.

Chấp thuận của Hội đồng Đạo đức

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 889-HĐĐĐ-ĐHYD, ngày 22-11-2022.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. McDermott K, Fang M, Boulton AJM, Selvin E, Hicks CW. Etiology, Epidemiology, and Disparities in the Burden of Diabetic Foot Ulcers. *Diabetes Care*. 2023;46(1):209-221.
2. Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from the Eurodiale study. *Diabetologia*. 2007;50(1):18-25.
3. Yang S, Hu L, Zhao Y, Meng G, Xu S, Han R. Prevalence of multidrug-resistant bacterial infections in diabetic foot ulcers: A meta-analysis. *Int Wound J*. 2024;21(4):e14864.
4. Lê Quốc Tuấn, Nguyễn Thị Lệ. Đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn học trên vết loét nhiễm khuẩn bàn chân ở bệnh nhân đái tháo đường tại bệnh viện Chợ Rẫy. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 2012;16(1):390-394.
5. Phan Thị Kim Ngân, NTBĐ. Vi Khuẩn học của nhiễm trùng vết loét bàn chân ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường type 2 <60 và ≥ 60 tuổi. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 2014;18(4):9.
6. Phạm Như Hào, LTPQ, Huỳnh Tấn Đạt. Khảo sát các yếu tố nguy cơ nhiễm trùng chân mức độ nặng ở bệnh nhân đái tháo đường. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 2017;21(2):24-29.
7. Yan X, Song JF, Zhang L, Li X. Analysis of risk factors for multidrug-resistant organisms in diabetic foot infection. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):46.
8. Huỳnh Tấn Đạt, Nguyễn Thy Khuê. Mức độ nhiễm trùng và vi trùng học trong loét chân đái tháo đường. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 2016;20(1):341-345.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
10. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, et al. IWGDF/IDSA guidelines on the diagnosis and treatment of diabetes-related foot infections (IWGDF/IDSA 2023). *Diabetes Metab Res Rev*. 2024;40(3):e3687.
11. Huỳnh Tấn Đạt, Nguyễn Thy Khuê. Tỷ lệ và các yếu tố liên quan đoạn chi dưới ở bệnh nhân đái tháo đường có loét chân. *Tạp Chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2024;27(2):89-98.
12. Liu X, Ren Q, Zhai Y, Kong Y, Chen D, Chang B. Risk Factors for Multidrug-Resistant Organisms Infection in Diabetic Foot Ulcer. *Infect Drug Resist*. 2022;15:1627-1635.
13. Gadepalli R, Dhawan B, Sreenivas V, Kapil A, Ammini AC, Chaudhry R. A clinico-microbiological study of diabetic foot ulcers in an Indian tertiary care hospital. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1727-32.
14. Noor S, Borse AG, Ozair M, Raghav A, Parwez I, Ahmad J. Inflammatory markers as risk factors for infection with multidrug-resistant microbes in diabetic foot subjects. *Foot (Edinb)*. 2017;32:44-48.
15. Zubair M, Malik A, Ahmad J. Clinico-microbiological study and antimicrobial drug resistance profile of diabetic foot infections in North India. *Foot (Edinb)*. 2011;21(1):6-14.
16. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Med*. 2006;119(6Suppl1):S3-10.
17. Trần Thị Thanh Nga, TTP, Mai Nguyệt Thu Hồng, Lục Thị Vân Bích, Nguyễn Văn Khôi. Tỷ lệ nhiễm *Staphylococcus aureus* trên các cầu khuẩn gram dương và đề kháng kháng sinh của vi khuẩn này tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 1/2013 - 12/2015. *Y học Thành Phố Hồ Chí Minh*. 2018;22(3):72-79.