

So sánh một số yếu tố nguy cơ giữa 2 nhóm nhiễm nấm máu do *C. albicans* và *C. non-albicans*

Comparison of some risk factors between 2 groups of blood candidemia by *C. albicans* and *C. non-albicans*

Ngô Minh Xuân*, Nguyễn Thị Ngọc Diễm**

*Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch,
**Bệnh viện Nhi Đồng 1

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh các yếu tố nguy cơ của nhiễm nấm *Candida spp.* ở trẻ sơ sinh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu các yếu tố nguy cơ liên quan đến nhiễm nấm máu ở 2 nhóm trẻ có nhiễm nấm *C. albicans* và *C. non-albicans* trên 90 trẻ sơ sinh nhập viện tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 06/2014 đến tháng 06/2019 được chẩn đoán nhiễm nấm *Candida* máu. **Kết quả:** Không có sự khác biệt về tuổi thai, cân nặng lúc sinh, giới tính, ngày tuổi nhập viện, dị tật bẩm sinh, phẫu thuật ổ bụng, tỷ lệ đặt và thời gian lưu nội khí quản, số loại và thời gian sử dụng kháng sinh trước nhiễm nấm, tỷ lệ sử dụng kháng H2, thời gian nuôi tĩnh mạch lipid. Nhóm *C. non-albicans* so với *C. albicans* có tỷ lệ đặt catheter và thời gian lưu catheter tĩnh mạch trung tâm dài hơn, thời gian nuôi ăn tĩnh mạch kéo dài, thời gian sử dụng kháng sinh dài hơn, thời gian nằm viện kéo dài. **Kết luận:** Tỷ lệ đặt catheter, thời gian lưu catheter tĩnh mạch trung tâm, thời gian nuôi ăn tĩnh mạch, thời gian sử dụng kháng sinh, thời gian nằm viện của nhóm *C. non-albicans* kéo dài hơn nhóm *C. albicans*.

Từ khóa: Yếu tố nguy cơ, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*.

Summary

Objective: Comparison of risk factors for Candidemia *Candida spp.* in newborn infants. **Subject and method:** The retrospective study of the risk factors associated with Candidemia in two groups of children infected with *C. albicans* and *C. non-albicans* on 90 newborns admitted to Children's Hospital 1 from June 2014 to June 2019 was diagnosed with Candida blood infection. **Result:** There were no differences in gestational age, birth weight, sex, date of admission, birth disability, abdominal surgery, intubation rates and retention time, number and duration of antibiotic use before fungal infection, the rate of using anti-H2, duration of intravenous lipid feeding. The *C. non-albicans* group compared with *C. albicans* had a higher rate of catheter use and length of retention of central venous catheters, longer duration of intravenous feeding, longer duration of antibiotic use, and length of hospital stay prolonged. **Conclusion:** The rate of catheter placement, retention time of central venous catheter, duration of venous feeding, duration of antibiotic use, hospitalization period of *C. non-albicans* group was longer than that of *C. albicans* group.

Keywords: Risk factors, *Candida albicans*, *Candida non-albicans*.

Ngày nhận bài: 10/4/2020, ngày chấp nhận đăng: 15/4/2020

Người phản hồi: Ngô Minh Xuân; Email: xuanlien62@pnt.edu.vn - Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

1. Đặt vấn đề

Nhiễm nấm thường do các chủng *Candida* với bệnh cảnh lâm sàng từ nhẹ như nhiễm nấm da đến nặng như nhiễm *Candida* máu. *C. albicans* là tác nhân thường gặp gây bệnh nhất của nấm *Candida* với tỷ lệ 80% [1]. Tuy nhiên trong những năm gần đây ghi nhận sự gia tăng của nhóm *C. nonalbicans* như *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* và *C. glabrata*. Tại các nước châu Á, tỷ lệ nhiễm nấm máu do *C. non-albicans* cao chiếm 75% trong đó *C. parapsilosis* chiếm 58,5% [2]. Các yếu tố nguy cơ của nhiễm nấm *Candida* spp. máu ở trẻ sơ sinh bao gồm: Sinh non dưới 32 tuần, Apgar < 5 lúc 5 phút, sốc, điều trị hơn 2 loại kháng sinh, dinh dưỡng tĩnh mạch trên 5 ngày, truyền lipid trên 7 ngày, catheter tĩnh mạch trung ương, nằm viện trên 7 ngày, đặt nội khí quản. Những yếu tố nguy cơ này làm gia tăng tình trạng nhiễm nấm máu ở trẻ sơ sinh. Ở nước ta, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá những yếu tố nguy nhiễm nấm *Candida* spp. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *So sánh một số yếu tố nguy cơ của nhiễm nấm Candida spp. ở trẻ sơ sinh.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 90 trẻ sơ sinh nhập viện tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 06/2014 đến tháng 06/2019 được

chẩn đoán nhiễm nấm *Candida* máu. Chia 2 nhóm, nhóm *C. albicans* có kết quả cấy nấm khẳng định và nhóm *C. non-albicans* được xác định bằng kết quả cấy nấm.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Kết quả cấy máu dương tính với *Candida* spp.

Được điều trị bằng thuốc kháng nấm.

Tiêu chuẩn loại trừ

Hồ sơ không đầy đủ số liệu cần thu thập.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

Tuổi thai, cân nặng trẻ lúc sinh, ngày tuổi nhập viện, dị tật bẩm sinh, phẫu thuật ổ bụng, catheter tĩnh mạch trung tâm, thời gian lưu catheter tĩnh mạch trung tâm, thời gian lưu nội khí quản, thời gian nuôi ăn tĩnh mạch, thời gian nuôi tĩnh mạch lipid, số loại kháng sinh, thời gian sử dụng kháng sinh, điều trị kháng H2, thời gian nằm viện trước cấy nấm (+).

2.3. Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm trẻ nhiễm nấm máu do *C. albicans* và *C. non-albicans*

Đặc điểm	<i>C. albicans</i> (n = 25)	<i>C. non-albicans</i> (n = 65)	p
Tuổi thai (tháng)	32,9 ± 3,9	31,3 ± 3,7	>0,05
Trẻ trai	13 (52%)	33 (50,8%)	>0,05
Dị tật bẩm sinh	7 (28%)	20 (30,8%)	>0,05

Nhận xét: Về đặc điểm dịch tễ giữa 2 nhóm *C. albicans* và *C. non-albicans* không có sự khác biệt về tuổi thai, giới tính, dị tật bẩm sinh.

Bảng 2. Cân nặng lúc sinh của trẻ nhiễm nấm máu do *C. albicans* và *C. non-albicans*

Đặc điểm	<i>C. albicans</i> (n = 25)	<i>C. non-albicans</i> (n = 65)	p
Cân nặng lúc sinh (g)	2154 ± 881	1753 ± 826,9	>0,05
Đủ cân	8 (32%)	10 (15,4%)	>0,05
Nhẹ cân	6 (24%)	20 (30,8%)	
Rất nhẹ cân	8 (32%)	18 (27,7%)	

Cực nhẹ cân	3 (12%)	17 (26,1%)	
-------------	---------	------------	--

Nhận xét: Về đặc điểm dịch tễ giữa 2 nhóm *C. albicans* và *C. non-albicans* không có sự khác biệt về cân nặng lúc sinh.

Bảng 3. Đặc điểm trẻ thời điểm nhập viện ở trẻ nhiễm nấm máu do *C. albicans* và *C. non-albicans*

Đặc điểm	<i>C. albicans</i> (n = 25)	<i>C. non-albicans</i> (n = 65)	p
Ngày tuổi nhập viện (ngày tuổi)	8,4 ± 6,9	9,8 ± 7,7	>0,05
Thời gian nằm viện trước cấy nấm (+)	23,4 ± 12,8	31,3 ± 14,8	<0,05

Nhận xét: Về đặc điểm dịch tễ giữa 2 nhóm *C. albicans* và *C. non-albicans* không có sự khác biệt về ngày tuổi nhập viện. Tuy nhiên, giữa 2 nhóm lại có sự khác biệt về yếu tố thời gian nằm viện trước cấy nấm dương tính.

Bảng 4. Yếu tố nguy cơ do thực hiện thủ thuật, can thiệp điều trị ở trẻ nhiễm nấm máu do *C. albicans* và *C. non-albicans*

Đặc điểm	<i>C. albicans</i> (n = 25)	<i>C. non-albicans</i> (n = 65)	p
Phẫu thuật ổ bụng	6 (25%)	20 (30,8%)	>0,05
Catheter tĩnh mạch trung tâm	13 (52%)	50 (76,9%)	<0,05
Thời gian lưu catheter tĩnh mạch trung tâm	19,3 ± 3,9	28,02 ± 8,1	<0,001
Đặt nội khí quản	15 (60%)	35 (53,8%)	>0,05
Thời gian lưu nội khí quản	7,8 ± 4,5	8,1 ± 5,3	>0,05
Nuôi ăn tĩnh mạch	23 (92%)	58 (89,2%)	>0,05
Thời gian nuôi ăn tĩnh mạch	20,3 ± 7,4	27,09 ± 13,9	<0,05
Nuôi lipid tĩnh mạch	7 (28%)	28 (43,1%)	>0,05
Thời gian nuôi tĩnh mạch lipid	20,3 ± 12,9	18,6 ± 11,1	>0,05
Số loại kháng sinh	5,6 ± 1,1	5,6 ± 1,3	>0,05
Thời gian sử dụng kháng sinh	22,4 ± 11,8	30,3 ± 14,8	<0,05
Điều trị kháng H2	5 (20%)	9 (13,8%)	>0,05

Nhận xét: Về đặc điểm dịch tễ giữa 2 nhóm *C. albicans* và *C. non-albicans* không có sự khác biệt về phẫu thuật ổ bụng, đặt nội khí quản, nuôi tĩnh mạch lipid, số loại kháng sinh điều trị và sử dụng kháng H2. Tuy nhiên, giữa 2 nhóm lại có sự khác biệt về yếu tố đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, nuôi ăn tĩnh mạch và thời gian sử dụng kháng sinh.

4. Bàn luận

Tuổi thai trung bình trong nhóm nghiên cứu là 31 - 32 tuần. Nhóm nhiễm nấm *C. albicans* có tuổi

thai trung bình là 32,9 ± 3,9 thường cao hơn so với nhóm nhiễm *C. non-albicans* (p>0,05). Điều này phù hợp với cân nặng lúc sinh của 2 nhóm. Nhóm nhiễm *C. non-albicans* có tuổi thai thấp hơn nên cân nặng lúc sinh nhẹ hơn trẻ nhiễm *C. albicans*, cân nặng trung bình là 1.753 ± 826,9 gram so với 2.154 ± 881 gram (p>0,05). Trẻ nhẹ cân dưới 2500 gram ở cả 2 nhóm đều chiếm đa số, tuy nhiên tỷ lệ này trong nhóm *C. nonalbicans* là 84,6% cao hơn nhóm nhiễm *C. albicans* (68%) nhưng cũng không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa (p>0,05). Giới tính nam đều

chiếm trên 50% ở cả 2 nhóm vì trẻ trai thường dễ mắc bệnh hơn trẻ gái. Tỷ lệ trẻ trai trong nhóm *C. albicans* là 52% còn nhóm *C. non-albicans* là 50,8%, chúng tôi cũng không ghi nhận sự khác biệt về giới tính ở cả 2 nhóm. Ngày tuổi nhập viện trong nhóm *C. albicans* trung bình là $8,4 \pm 6,9$ còn trong nhóm *C. non-albicans* là $9,8 \pm 7,7$. Cả 2 nhóm đều ghi nhận ngày tuổi nhập viện đều trên 7 ngày vì *Candida* là tác nhân gây nhiễm trùng sơ sinh muộn nhiều hơn nhiễm trùng sơ sinh sớm.

Về yếu tố nguy cơ nhiễm *Candida* máu, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về các đặc điểm như dị tật bẩm sinh, phẫu thuật ổ bụng, nội khí quản và thời gian lưu nội khí quản, nuôi ăn tĩnh mạch, nuôi lipid tĩnh mạch, số loại kháng sinh sử dụng, điều trị kháng H2. Tuy nhiên trong nghiên cứu ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ và thời gian lưu catheter tĩnh mạch, thời gian nuôi ăn tĩnh mạch, thời gian sử dụng kháng sinh và nằm viện trước cấy nấm dương tính. Cả 2 nhóm đều có tỷ lệ dị tật bẩm sinh tương đương nhau trong nghiên cứu (28% so với 30,8%). Dị tật đường tiêu hóa được ghi nhận nhiều nhất, đặc biệt là teo tắc ruột, đây cũng là nguyên nhân chính của phẫu thuật ổ bụng trong nghiên cứu. Trong 7 trường hợp dị tật bẩm sinh của nhóm *C. albicans* có 6 trường hợp bất thường đường tiêu hóa như không hậu môn và Hirschprung cần phẫu thuật và 1 trường hợp là hội chứng Down. Còn trong nhóm *C. non-albicans*, 18 trường hợp bất thường đường tiêu hóa như teo thực quản, tắc tá tràng, teo hồi tràng, ruột xoay bất toàn, hở thành bụng và 2 trường hợp viêm phúc mạc do biến chứng viêm ruột hoại tử. Các trường hợp này sau khi phẫu thuật cần theo dõi dịch dạ dày, tình trạng chướng bụng do đó cần nuôi ăn tĩnh mạch.

Tỷ lệ đặt nội khí quản được chúng tôi ghi nhận trong 2 nhóm tác nhân *C. albicans* và *C. non-albicans* lần lượt là 60% và 53,8%. Nguyên nhân đặt nội khí quản 1 phần là do các trường hợp phẫu thuật ổ bụng cần gây mê, sau đó thở máy, các trường hợp còn lại do bệnh diễn tiến nặng, suy hô hấp tăng dần không đáp ứng với các hỗ trợ hô hấp thông thường khác nên cần hỗ trợ xâm lấn. Trường hợp trẻ sau phẫu thuật không suy hô hấp, lâm sàng

tiến triển tốt thì có thể được cai máy và rút nội khí quản sớm. Thời gian lưu nội khí quản trung bình 7 - 8 ngày, có 1 số ít trường hợp sau 1 đến 2 ngày đặt nội khí quản thì trẻ tử vong do bệnh cảnh nặng. Nghiên cứu của tác giả Jinjian không ghi nhận sự khác biệt về yếu tố đặt nội khí quản giữa 2 tác nhân [4].

Chúng tôi ghi nhận sự khác biệt về tỷ lệ đặt catheter tĩnh mạch trung tâm và thời gian lưu catheter. Tỷ lệ đặt catheter tĩnh mạch trung tâm trong nhóm *C. non-albicans* là 76,9% cao hơn trong nhóm *C. albicans* là 52% với $p=0,02$. Thời gian lưu catheter cũng kéo dài hơn, trung bình là 28 ngày còn đối với *C. albicans* là 19 ngày ($p<0,001$). Có thể giải thích là do nhóm nhiễm *C. non-albicans* có 1 phần tỷ lệ trẻ dị tật đường tiêu hóa sau phẫu thuật cần nuôi ăn kéo dài. Bên cạnh đó, nhóm nhiễm *C. non-albicans* có tuổi thai thấp và cân nặng lúc sinh nhẹ hơn nhóm nhiễm *C. albicans*. Trẻ sơ sinh đặc biệt non tháng và nhẹ cân rất khó chích và giữ vein ngoại biên. Điều này góp phần làm tăng yếu tố đặt catheter tĩnh mạch trung tâm để truyền thuốc và nuôi ăn tĩnh mạch khi trẻ chưa ăn được bằng đường miệng hoàn toàn, hạn chế các thủ thuật xâm lấn được thực hiện nhiều lần. Nghiên cứu của tác giả Hassan [6] thực hiện 2 năm trên 32 trẻ sơ sinh nhiễm *Candida* máu cũng cho thấy sự khác biệt về thời gian lưu catheter tĩnh mạch giữa 2 nhóm tác nhân.

Trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nuôi ăn tĩnh mạch cao ở cả 2 nhóm tác nhân *C. albicans* (92%) và *C. non-albicans* (89,2%) và không có sự khác biệt có ý nghĩa. Tuy nhiên, thời gian nuôi ăn tĩnh mạch của trẻ trong nhóm nhiễm *C. nonalbicans* dài hơn trung bình 27 ngày so với nhóm *C. albicans* là 20 ngày ($p>0,05$). Tác giả Jinjian [4] và Giuseppina [5] đều cho kết quả tỉ lệ nuôi ăn tĩnh mạch ở nhóm *C. non-albicans* trên 90% cao hơn so với nhóm *C. albicans* (71,4% - 76,7%) và sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,039$ trong nghiên cứu của Giueppina.

Về tỷ lệ và thời gian nuôi lipid tĩnh mạch, chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm tác nhân. Tỷ lệ nuôi lipid tĩnh mạch trong nhóm *C. non-albicans* là 43,1% cao hơn nhóm *C.*

albicans là 28% ($p > 0,05$). Thời gian sử dụng lipid tĩnh mạch ở cả 2 nhóm cũng không có sự khác biệt, nhóm *C. albicans* trung bình $20,3 \pm 12,9$ ngày trong khi nhóm *C. non-albicans* là $18,6 \pm 11,1$ với $p > 0,05$. Lipid tĩnh mạch cần thiết cho trẻ nuôi ăn tĩnh mạch kéo dài tuy nhiên cần nhắc sử dụng khi trẻ có tình trạng nhiễm trùng nặng do đó tỷ lệ trẻ được sử dụng lipid tĩnh mạch không tương đồng với tỷ lệ trẻ nuôi ăn tĩnh mạch trong nhóm nghiên cứu.

Số loại kháng sinh sử dụng ở mỗi nhóm trung bình là 5 đến 6 loại. Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa về số loại kháng sinh được sử dụng. Tác giả khác như Jinjian [4] cũng ghi nhận tỷ lệ cao việc sử dụng nhiều loại kháng sinh trước nhiễm nấm trong 2 nhóm *C. albicans* và *C. non-albicans* nhưng cũng không ghi nhận sự khác biệt. Về thời gian sử dụng kháng sinh trước khi nhiễm nấm, nhóm *C. non-albicans* có thời gian trung bình $30,3 \pm 14,8$ ngày dài hơn so với *C. albicans* $22,4 \pm 11,8$ trong nghiên cứu của chúng tôi. Sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian điều trị kháng sinh trước nhiễm nấm *Candida* giữa 2 nhóm được ghi nhận với $p = 0,01$. Nghiên cứu của Giuseppina cho thấy kéo dài thời gian sử dụng kháng sinh trên 14 ngày đều chiếm tỷ lệ cao trong nhóm *C. non-albicans* (92,3%) và *C. albicans* (85,7%). Còn tác giả Jinjian cũng cho kết quả tương tự với chúng tôi, thời gian dùng kháng sinh trong nhóm *C. non-albicans* là 38 ngày dài hơn trong nhóm *C. albicans* là 28 ngày, cũng ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa ($p = 0,033$) [2].

Điều trị kháng H2 là yếu tố nguy cơ nhiễm *Candida* máu, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sử dụng kháng H2 không cao, chỉ sử dụng trong những trường hợp dịch dạ dày bất thường mà không do nguyên nhân nhiễm trùng hoặc bất thường tiêu hóa hoặc trong trường hợp trào ngược sau phẫu thuật thực quản. Tỷ lệ sử dụng kháng H2 của nhóm *C. albicans* là 20% so với *C. non-albicans* là 13,8%, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự với tác giả Jinjian, tỉ lệ điều trị kháng H2 không cao trong 2 nhóm và cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa [4].

Thời gian nằm viện kéo dài cũng là 1 yếu tố nguy cơ nhiễm *Candida* máu. Nhóm *C. non-albicans* có thời gian nằm viện dài hơn trung bình là 31 ngày

so với nhóm *C. albicans* là 23 ngày. Sự khác biệt này về thời gian nằm viện có ý nghĩa giữa 2 nhóm tác nhân được ghi nhận với $p < 0,05$. Các nghiên cứu của tác giả Basu, Giuseppina, Hung-Wei và Jijian cũng cho thấy thời gian nằm viện của nhóm *C. non-albicans* dài hơn so với nhóm *C. albicans* và cũng ghi nhận sự khác biệt với $p < 0,05$ [2], [3], [4], [7]. Điều này cũng phù hợp với yếu tố lưu catheter tĩnh mạch và nuôi ăn tĩnh mạch kéo dài với sự khác biệt có ý nghĩa trong nhóm *C. non-albicans*.

5. Kết luận

Không có sự khác biệt về tuổi thai, cân nặng lúc sinh, giới tính, ngày tuổi nhập viện.

Không có sự khác biệt về các yếu tố nguy cơ như dị tật bẩm sinh, phẫu thuật ổ bụng, tỷ lệ đặt và thời gian lưu nội khí quản, số loại kháng sinh sử dụng trước nhiễm nấm, tỷ lệ sử dụng kháng H2, thời gian nuôi tĩnh mạch lipid.

Nhóm *C. non-albicans* so với *C. albicans* có tỷ lệ đặt catheter và thời gian lưu catheter tĩnh mạch trung tâm dài hơn, thời gian nuôi ăn tĩnh mạch kéo dài, thời gian sử dụng kháng sinh dài hơn, thời gian nằm viện kéo dài.

Tài liệu tham khảo

1. Motta FA, Dalla-Costa LM, Muro MD et al (2017) *Risk factors for candidemia mortality in hospitalized children*. Jornal de pediatria 93(2): 165-171.
2. Caggiano G, Lovero G, De Giglio O et al (2017) *Candidemia in the neonatal intensive care unit: A retrospective, observational Survey and analysis of literature data*. BioMed research international 2017: 7901763
3. Chi HW, Yang YS, Shang ST et al (2011) *Candida albicans versus non-albicans bloodstream infections: The comparison of risk factors and outcome*. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 44(5): 369-375.
4. Fu J, Ding Y, Wei B et al (2017) *Epidemiology of Candida albicans and non-C. albicans of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China*. BMC infectious diseases 17(1): 329.
5. Botero-Calderon L, Benjamin Jr DK, Cohen-Wolkowicz M (2015) *Advances in the treatment of*

- invasive neonatal candidiasis*. Expert opinion on pharmacotherapy 16(7): 1035-1048.
6. Hassan DM, Yousef RH, Elhamed WAA et al (2018) *Candidemia in the neonatal Intensive care unit: Insights on epidemiology and antifungal drug susceptibility patterns*. Archives of Pediatric Infectious Diseases: 1-6.
 7. Basu S, Kumar R, Tilak R et al (2017) *Candida blood stream infection in neonates: Experience from a tertiary care teaching hospital of central India*. Indian pediatrics 54(7): 556-559.