

- Transl Med, 17(1), 73.
2. **Huang L., Bogale B., Tang Y. et al.** (2019). Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophoctoderm biopsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(28), 14105–14112.
  3. **Farra, F. Choucair, and J. Awwad**, "Non-invasive pre-implantation genetic testing of human embryos: an emerging concept," *Hum Reprod*, vol. 33, no. 12, pp. 2162–2167, Dec. 2018, doi: 10.1093/humrep/dey314.
  4. **Hanson B.M., Tao X., Hong K.H. và cộng sự.** (2021). Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy exhibits high rates of deoxyribonucleic acid amplification failure and poor correlation with results obtained using trophoctoderm biopsy. *Fertility and Sterility*, 115(6), 1461–1470.
  5. **Yeung Q.S.Y., Zhang Y.X., Chung J.P.W., et al.** (2019). A prospective study of non-invasive preimplantation genetic testing for aneuploidies (NIPGT-A) using next-generation sequencing (NGS) on spent culture media (SCM). *J Assist Reprod Genet*, 36(8), 1609–1621.
  6. **Rubio C., Navarro-Sánchez L., García-Pascual C.M., et al.** (2020). Multicenter prospective study of concordance between embryonic cell-free DNA and trophoctoderm biopsies from 1301 human blastocysts. *Am J Obstet Gynecol*.
  7. **Minasi M.G., Fabozzi G., Casciani V., et al.** (2015). Improved blastocyst formation with reduced culture volume: comparison of three different culture conditions on 1128 sibling human zygotes. *J Assist Reprod Genet*, 32(2), 215–220.
  8. **Munné S., Wells D.** (2017). Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril*, 107(5), 1085–1091.
  9. **Shilenkova Y.V., Pendina A.A., Mekina I.D. et al.** (2020). Age and Serum AMH and FSH Levels as Predictors of the Number of Oocytes Retrieved from Chromosomal Translocation Carriers after Controlled Ovarian Hyperstimulation: Applicability and Limitations. *Genes (Basel)*, 12(1), 18.
  10. **Ebner T., Shebl O., Moser M. et al.** (2010). Group culture of human zygotes is superior to individual culture in terms of blastulation, implantation and live birth. *Reprod Biomed Online*, 21(6), 762–768.

## NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA NHÓM VI KHUẨN ESKAPE VÀ CHI PHÍ LIÊN QUAN TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI GIAI ĐOẠN 2020-2021

Nguyễn Thị Quỳnh Nga<sup>1</sup>, Nguyễn Phan Thùy Nhiên,  
Dương Thị Hồng Đoàn, Phan Văn Quốc Việt,  
Bạch Hoàng Hải Triều, Huỳnh Phương Thảo

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Đề kháng kháng sinh là vấn đề toàn cầu với gánh nặng kinh tế và bệnh tật ngày càng tăng. Nghiên cứu này nhằm phân tích đặc điểm và so sánh chi phí điều trị bệnh nhân đề kháng và không đề kháng kháng sinh của vi khuẩn ESKAPE. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu đánh giá gánh nặng kinh tế của các vi khuẩn ESKAPE từ tháng 1/2020 đến tháng 10/2021 tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, TP.HCM. **Kết quả:** Trong 2130 trường hợp phân lập được, có 1176 ca đề kháng (chiếm 55,23%) và 954 ca nhạy cảm (chiếm 44,77%). *E. coli* chiếm tỷ lệ cao nhất (31,22%), tiếp theo là *S. aureus* (20,19%), *K. pneumoniae* (20,09%), *P. aeruginosa* (14,51%) và thấp nhất là *A. baumannii* (13,99%). Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đề kháng cao hơn bệnh nhân nhạy cảm ở các vi khuẩn *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* và *S. aureus*. Các

ca đề kháng ở tất cả các nhóm vi khuẩn đều có độ tuổi trung vị cao hơn, thời gian nằm viện dài hơn, tỷ lệ tử vong cao hơn, chi phí điều trị cũng cao hơn đáng kể so với các ca nhạy cảm. Tỷ lệ tử vong cao nhất được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân nhiễm *A. baumannii*, thấp nhất ở nhóm *E. coli*. *P. aeruginosa* đề kháng có tổng chi phí điều trị trung bình cao nhất (339 triệu VNĐ), *E. coli* đề kháng có tổng chi phí thấp nhất (49 triệu VNĐ). Chi phí thuốc, đặc biệt là thuốc kháng sinh, chiếm tỷ lệ cao nhất trong chi phí điều trị ở tất cả các nhóm vi khuẩn. Đa số bệnh nhân không hưởng bảo hiểm y tế, ngoại trừ *E. coli* có tỷ lệ hưởng 80% bảo hiểm cao. **Kết luận:** Đề kháng kháng sinh là một vấn đề nghiêm trọng, tỷ lệ bệnh nhân đề kháng ngày càng cao chi phí điều trị cũng có xu hướng tăng theo thời gian với các biến động đáng kể, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kiểm soát kháng kháng sinh và tối ưu hóa chi phí điều trị. **Từ khóa:** Chi phí trực tiếp y tế, đề kháng kháng sinh, kháng sinh, ESKAPE.

### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN ESKAPE PATHOGENS AND ASSOCIATED COSTS AT THE HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES DURING 2020-2021

**Introduction:** Antibiotic resistance is a global

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Quỳnh Nga

Email: nguyenthiquynhnga@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 16.9.2024

Ngày duyệt bài: 14.10.2024

issue with increasing economic and health burdens. This study aims to analyze the characteristics and compare the treatment costs of patients with antibiotic-resistant and non-resistant infections caused by ESKAPE pathogens. **Materials and Methodology:** A retrospective study was conducted to assess the economic burden of ESKAPE bacteria from January 2020 to October 2021 at the Hospital for Tropical Diseases in Ho Chi Minh City. **Results and discussions:** Among 2,130 isolates, 1,176 cases were resistant (accounting for 55.23%) and 954 cases were sensitive (accounting for 44.77%). *E. coli* had the highest prevalence (31.22%), *S. aureus* (20.19%), *K. pneumoniae* (20.09%), *P. aeruginosa* (14.51%), and *A. baumannii* had the lowest prevalence (13.99%). The study found a higher proportion of resistant cases in patients with *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. aureus*. In all bacterial groups, resistant cases were associated with higher median age, longer hospital stays, higher mortality rates, and significantly higher treatment costs compared to sensitive cases. The highest mortality rate was observed in patients infected with *A. baumannii*, while the lowest was seen in *E. coli* cases. Resistant *P. aeruginosa* had the highest average total treatment cost (339 million VND), while resistant *E. coli* had the lowest total cost (49 million VND). Drug costs, particularly antibiotics, represented the largest proportion of treatment expenses across all bacterial groups. Most patients were not covered by health insurance, except for those infected with *E. coli*, where most of the patients had 80% insurance coverage. **Conclusion:** Antibiotic resistance is a serious problem, with the proportion of resistant patients increasing and treatment costs rising over time, emphasizing the importance of controlling antibiotic resistance and optimizing treatment costs.

**Keywords:** Direct Medical Costs, Antibiotic Resistance, Antibiotics, ESKAPE

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đề kháng kháng sinh là vấn đề toàn cầu với gánh nặng kinh tế và bệnh tật ngày càng tăng. Ước tính đến năm 2050, đề kháng kháng sinh gây giảm 1,1 - 3,8% GDP toàn cầu mỗi năm<sup>(5)</sup>. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh ở Việt Nam thuộc vùng cao nhất Châu Á (khoảng 40%), với hàng nghìn ca tử vong mỗi năm và sự đề kháng nghiêm trọng của vi khuẩn lao, sốt rét và nhiễm trùng bệnh viện<sup>(7)</sup>. Các sinh vật ESKAPE là nguyên nhân chính của các nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc sức khỏe và tình trạng đề kháng kháng sinh ở các sinh vật này thường liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong cũng như gánh nặng kinh tế cao hơn đáng kể so với các chủng vi sinh khác<sup>(4)</sup>. Nghiên cứu này phân tích đặc điểm bệnh nhân và chi phí điều trị liên quan đến đề kháng kháng sinh của vi khuẩn ESKAPE, từ đó đưa ra giải pháp quản lý giảm gánh nặng kinh tế từ đề kháng kháng sinh.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả, sử dụng dữ liệu từ hồ sơ bệnh án điện tử tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh giai đoạn 2020 – 2021, thỏa các tiêu chí lựa chọn và loại trừ.

**Tiêu chí lựa chọn:** - Người bệnh điều trị nội trú tại bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP.HCM giai đoạn 2020 – 2021, có đầy đủ thông tin chi phí, đặc điểm nhân khẩu học và kết quả vi sinh.

- Người bệnh nhiễm khuẩn với ít nhất một mẫu dương tính không trùng lặp với: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* và *Staphylococcus aureus*, được điều trị kháng sinh liên tiếp ít nhất 3 ngày kể từ ngày lấy mẫu và có thực hiện kháng sinh đồ.

**Tiêu chí loại trừ:** - Dữ liệu trên hồ sơ bệnh án điện tử không đầy đủ thông tin, thời gian sử dụng thuốc không nằm trong khoảng thời gian nghiên cứu, thời gian nằm viện ít hơn 4 ngày hoặc kéo dài quá 90 ngày.

**Phân tích số liệu:** Kết quả phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm R 4.3.0, sử dụng phép thử t-Student, Mann-Whitney U, chi-squared/Fisher. Mức ý nghĩa thống kê:  $p < 0,05$ .

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.** Bảng 1 trình bày đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu bao gồm giới tính, tuổi, nơi cư trú, năm nhập viện, mức hưởng bảo hiểm y tế.

Về giới tính, kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân nhiễm *E. coli* (nữ>nam), *K. pneumoniae* và *P. aeruginosa* (nam>nữ). *E. coli* và *K. pneumoniae* đề kháng có tỷ lệ nữ (62,12% và 51,49%) cao hơn nam, trong khi *A. baumannii* và *P. aeruginosa* có tỷ lệ đề kháng ở nam (57,14% và 52,32%) cao hơn nữ. Các nhóm vi khuẩn đều có tỉ lệ đề kháng ở TP.HCM cao hơn, đặc biệt là *A. baumannii* đề kháng ở nhóm bệnh nhân cư trú tại TP.HCM chiếm tỉ lệ cao hơn đáng kể (72,59%) so với nhóm bệnh nhân ở nơi khác. Đa số bệnh nhân thuộc các nhóm vi khuẩn đều có tỉ lệ không hưởng BHYT cao, ngoại trừ *E. coli* có tỷ lệ hưởng 80% bảo hiểm chiếm đa số (54,12%).

**3.2. Đặc điểm bệnh lý liên quan đến đề kháng kháng sinh:** Bảng 2 trình bày đặc điểm bệnh lý của mẫu nghiên cứu bao gồm khoa nhập viện, vị trí lấy mẫu, trạng thái xuất viện, số ngày nằm viện, phân loại đề kháng.

Trong 2130 trường hợp phân lập vi khuẩn ESKAPE, có 1176 ca đề kháng (chiếm 55,23%) và 954 ca nhạy cảm (chiếm 44,77%). Trong các ca thu thập được, *E. coli* chiếm tỷ lệ cao nhất

(31,22%), tiếp theo là *S. aureus* và *K. pneumoniae* với tỉ lệ lần lượt là 20,19% và 20,09%, *P. aeruginosa* chiếm 14,51% và thấp nhất là *A. baumannii* với 13,99%. *A. Baumannii*,

*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. aureus* có tỉ lệ bệnh nhân đề kháng cao hơn bệnh nhân nhạy cảm, *P. aeruginosa* có tỉ lệ đề kháng và nhạy cảm gần như bằng nhau.

**Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ học của mẫu nghiên cứu**

Biến số	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Đề kháng N = 259	Nhạy cảm N = 39	Đề kháng N = 425	Nhạy cảm N = 240	Đề kháng N = 235	Nhạy cảm N = 193	Đề kháng N = 151	Nhạy cảm N = 158	Đề kháng N = 324	Nhạy cảm N = 106
<b>Giới tính, n (%)</b>										
Nam	148 (57,14%)	27 (69,23%)	161 (37,88%)	68 (28,33%)	114 (48,51%)	137 (70,98%)	79 (52,32%)	101 (63,92%)	227 (70,06%)	76 (71,70%)
Nữ	111 (42,86%)	12 (30,77%)	264 (62,12%)	172 (71,67%)	121 (51,49%)	56 (29,02%)	72 (47,68%)	57 (36,08%)	97 (29,94%)	30 (28,30%)
<b>Tuổi, trung vị (khoảng tứ phân vị)</b>	61 (50, 68)	53 (30, 62)	56 (42, 68)	52 (41, 63)	59 (50, 71)	55 (44, 63)	64 (51, 68)	56 (42, 67)	42 (27, 57)	39 (25, 55)
<b>Nơi cư trú, n (%)</b>										
TP HCM	188 (72,59%)	19 (48,72%)	170 (40,00%)	133 (55,42%)	157 (66,81%)	99 (51,30%)	93 (61,59%)	65 (41,14%)	148 (45,68%)	55 (51,89%)
Nơi khác	71 (27,41%)	20 (51,28%)	255 (60%)	107 (44,58%)	78 (33,19%)	94 (48,7%)	58 (38,41%)	93 (58,86%)	176 (54,32%)	51 (48,11%)
<b>Năm nhập viện, n (%)</b>										
2020	69 (26,64%)	19 (48,72%)	306 (72,00%)	158 (65,83%)	86 (36,60%)	119 (61,66%)	60 (39,74%)	91 (57,59%)	220 (67,90%)	67 (63,21%)
2021	190 (73,36%)	20 (51,28%)	119 (28,00%)	82 (34,17%)	149 (63,40%)	74 (38,34%)	91 (60,26%)	67 (42,41%)	104 (32,10%)	39 (36,79%)
<b>Mức hưởng BHYT, n (%)</b>										
0%	180 (69,50%)	16 (41,03%)	101 (23,76%)	50 (20,83%)	146 (62,13%)	61 (31,61%)	83 (54,97%)	48 (30,38%)	91 (28,09%)	38 (35,85%)
80%	45 (17,37%)	16 (41,03%)	230 (54,12%)	151 (62,92%)	55 (23,40%)	98 (50,78%)	38 (25,17%)	70 (44,30%)	154 (47,53%)	46 (43,40%)
95%	3 (1,16%)	1 (2,56%)	18 (4,24%)	4 (1,67%)	2 (0,85%)	6 (3,11%)	5 (3,31%)	9 (5,70%)	10 (3,09%)	3 (2,83%)
100%	31 (11,97%)	6 (15,38%)	76 (17,88%)	35 (14,58%)	32 (13,62%)	28 (14,51%)	25 (16,56%)	31 (19,62%)	69 (21,30%)	19 (17,92%)

Ghi chú: dữ liệu in nghiêng đậm cho thấy kết quả phân tích có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (p<0,05)

**Bảng 2. Đặc điểm bệnh lý của mẫu nghiên cứu**

Biến số	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Đề kháng N = 259	Nhạy cảm N = 39	Đề kháng N = 425	Nhạy cảm N = 240	Đề kháng N = 235	Nhạy cảm N = 193	Đề kháng N = 151	Nhạy cảm N = 158	Đề kháng N = 324	Nhạy cảm N = 106
<b>Khoa nhập viện</b>										
Khoa Nhi	0 (0,00%)	1 (2,56%)	10 (2,35%)	7 (2,92%)	0 (0,00%)	2 (1,04%)	0 (0,00%)	3 (1,90%)	29 (8,95%)	10 (9,43%)
Khoa lâm sàng	92 (35,52%)	14 (35,90%)	254 (59,76%)	172 (71,67%)	99 (42,13%)	99 (51,30%)	57 (37,75%)	33 (20,89%)	177 (54,63%)	61 (57,55%)
Khoa Nhiễm	46 (17,76%)	7 (17,95%)	78 (18,35%)	46 (19,17%)	24 (10,21%)	31 (16,06%)	6 (3,97%)	13 (8,23%)	30 (9,26%)	10 (9,43%)
ICU	121 (46,72%)	17 (43,59%)	83 (19,53%)	15 (6,25%)	112 (47,66%)	61 (31,61%)	88 (58,28%)	109 (68,99%)	88 (27,16%)	25 (23,58%)
<b>Vị trí lấy mẫu</b>										
Dịch rửa phế quản	216 (83,40%)	24 (61,54%)	10 (2,35%)	2 (0,83%)	119 (50,64%)	51 (26,42%)	96 (63,58%)	96 (60,76%)	59 (18,21%)	16 (15,09%)
Máu	22 (8,49%)	8 (20,51%)	122 (28,71%)	106 (44,17%)	32 (13,62%)	88 (45,60%)	9 (5,96%)	15 (9,49%)	70 (21,60%)	28 (26,42%)
Đờm	5 (1,93%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,42%)	5 (2,13%)	1 (0,52%)	5 (3,31%)	3 (1,90%)	2 (0,62%)	0 (0,00%)
Nước tiểu	10 (3,86%)	6 (15,38%)	256 (60,24%)	98 (40,83%)	67 (28,51%)	20 (10,36%)	24 (15,89%)	13 (8,23%)	7 (2,16%)	3 (2,83%)
Vết thương	4 (1,54%)	0 (0,00%)	2 (0,47%)	1 (0,42%)	7 (2,98%)	5 (2,59%)	12 (7,95%)	20 (12,66%)	127 (39,20%)	41 (38,68%)
Khác	2 (0,78%)	1 (2,56%)	35 (8,25%)	32 (13,33%)	5 (2,13%)	28 (14,5%)	5 (3,3%)	11 (6,95%)	11 (18,21%)	18 (16,98%)
<b>Trạng thái xuất viện</b>										
Cải thiện	70 (27,03%)	18 (46,15%)	359 (84,47%)	200 (83,33%)	100 (42,55%)	136 (70,47%)	53 (35,10%)	102 (64,56%)	229 (70,68%)	82 (77,36%)
Không cải thiện	35 (13,51%)	10 (25,64%)	36 (8,47%)	18 (7,50%)	30 (12,77%)	35 (18,13%)	30 (19,87%)	27 (17,09%)	51 (15,74%)	20 (18,87%)
Nặng hơn	33 (12,74%)	3 (7,69%)	23 (5,41%)	22 (9,17%)	23 (9,79%)	12 (6,22%)	25 (16,56%)	15 (9,49%)	31 (9,57%)	2 (1,89%)
Tử vong	121 (46,72%)	8 (20,51%)	7 (1,65%)	0 (0,00%)	82 (34,89%)	10 (5,18%)	43 (28,48%)	14 (8,86%)	13 (4,01%)	2 (1,89%)
<b>Số ngày nằm viện</b>	27 (16, 42)	22 (12, 41)	12 (9, 20)	9 (7, 11)	26 (16, 46)	16 (11, 28)	47 (30, 65)	34 (19, 50)	16 (9, 30)	14 (8, 28)
<b>Phân loại đề kháng</b>										
MDR	257 (99,23%)	6 (15,38%)	407 (95,76%)	132 (55,00%)	225 (95,74%)	30 (15,54%)	130 (86,09%)	17 (10,76%)	295 (91,05%)	42 (39,62%)
Non-MDR	2 (0,77%)	33 (84,62%)	18 (4,24%)	108 (45,00%)	10 (4,26%)	163 (84,46%)	21 (13,91%)	141 (89,24%)	64 (60,38%)	29 (27,55%)

Ghi chú: dữ liệu in nghiêng đậm cho thấy kết quả phân tích có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm (p<0,05)

**3.3. Đặc điểm chi phí liên quan đến đề kháng kháng sinh**

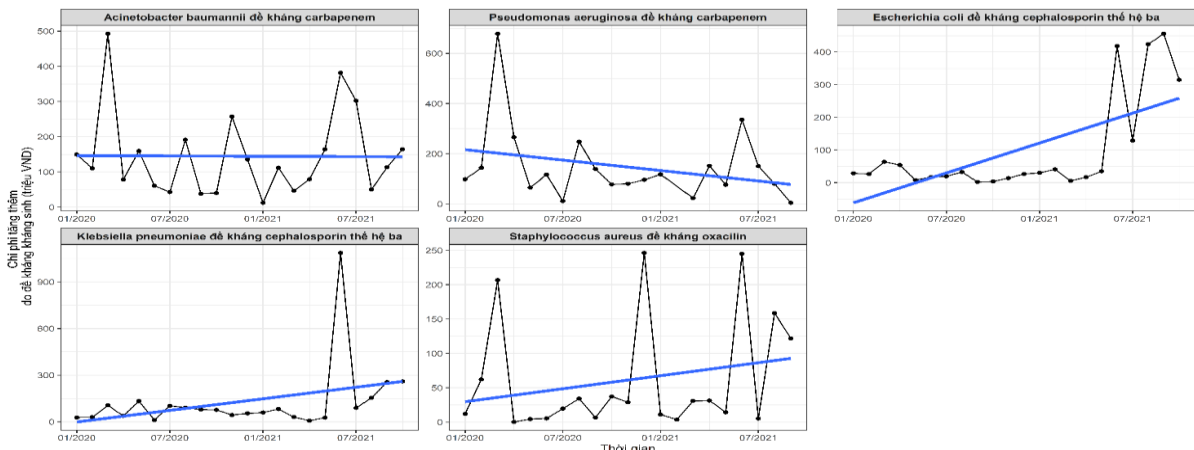
**Bảng 3. Đặc điểm chi phí điều trị liên quan đến đề kháng kháng sinh**

Cấu phần chi phí	<i>Acinetobacter baumannii</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Đề kháng N = 259	Nhạy cảm N = 39	Đề kháng N = 425	Nhạy cảm N = 240	Đề kháng N = 235	Nhạy cảm N = 193	Đề kháng N = 151	Nhạy cảm N = 158	Đề kháng N = 324	Nhạy cảm N = 106
Tổng viện phí	247.562.752 (315.376.164)	158.525.109 (298.530.439)	49.406.347 (116.228.713)	22.323.081 (60.913.012)	282.131.717 (446.999.172)	75.558.524 (129.273.766)	339.059.488 (373.097.014)	151.648.941 (155.601.873)	65.427.433 (108.111.202)	45.792.709 (72.625.887)
Giường bệnh	16.737.106 (17.256.853)	18.163.612 (22.547.624)	9.295.986 (15.545.027)	4.584.053 (8.416.359)	19.121.789 (22.812.599)	11.246.171 (12.572.495)	31.849.648 (26.471.827)	24.806.214 (22.089.140)	10.530.033 (14.099.939)	9.978.722 (15.797.470)
Khám bệnh	3.558 (11.702)	3.799 (13.675)	2.699 (23.922)	179 (2.769)	3.749 (11.994)	2.847 (10.623)	3.055 (10.937)	1.614 (8.151)	1.692 (8.291)	798 (5.785)
Thuốc	133.902.249 (159.475.334)	71.608.785 (139.862.618)	21.386.967 (51.339.376)	9.742.054 (34.921.906)	144.669.971 (209.412.300)	37.142.148 (76.765.842)	177.044.575 (183.649.191)	70.872.279 (94.076.946)	30.460.100 (62.905.185)	18.307.418 (32.025.298)
Kháng sinh	54.844.018 (65.450.297)	26.125.499 (59.930.378)	8.922.022 (22.741.620)	2.695.168 (7.423.175)	60.152.649 (80.451.186)	13.384.079 (32.276.959)	65.634.935 (54.079.709)	27.007.658 (49.136.181)	10.303.230 (21.067.998)	5.997.982 (10.765.516)
Máu	6.118.106 (12.672.862)	5.552.929 (24.197.872)	1.206.108 (8.041.643)	472.200 (2.340.491)	7.186.204 (16.568.765)	1.408.118 (4.791.920)	8.227.082 (13.740.873)	2.097.447 (4.645.179)	1.565.318 (6.205.227)	892.582 (3.158.847)
Xét nghiệm	26.433.646 (23.773.391)	16.732.240 (23.263.488)	6.416.523 (11.672.859)	3.669.065 (5.815.939)	27.580.434 (31.316.803)	9.019.427 (12.394.885)	35.653.230 (38.046.811)	17.911.389 (18.685.550)	8.918.193 (11.471.088)	6.560.938 (8.523.434)
CDHA-TDCN	1.417.037 (1.151.203)	1.046.059 (1.046.793)	582.924 (909.499)	339.606 (462.448)	1.476.590 (1.448.153)	760.166 (957.872)	2.222.158 (1.651.669)	1.260.154 (1.131.314)	748.916 (858.024)	913.394 (1.204.593)
PTTT	33.546.939 (53.912.811)	25.096.479 (36.337.878)	6.998.466 (18.754.860)	2.456.493 (11.524.782)	41.796.951 (83.338.158)	10.073.054 (16.117.309)	49.995.430 (53.608.919)	27.639.150 (25.968.000)	9.617.789 (17.326.904)	7.172.208 (16.693.340)
Vật tư y tế	23.451.804 (72.269.543)	17.932.971 (84.047.355)	3.118.177 (26.169.042)	892.066 (4.746.857)	35.518.044 (106.543.974)	5.191.514 (21.886.029)	28.291.789 (99.874.409)	5.440.589 (9.401.540)	2.753.726 (9.011.259)	1.756.181 (3.331.510)
Vận chuyển	5.952.380 (7.387.203)	2.388.235 (4.517.854)	398.528 (1.820.033)	167.402 (914.278)	4.777.985 (6.280.505)	715.215 (2.632.630)	5.772.521 (7.999.907)	1.620.107 (3.789.613)	831.679 (3.387.399)	210.468 (455.501)

**Ghi chú:** - Dữ liệu in nghiêng đậm cho thấy kết quả phân tích có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm đề kháng và nhạy cảm ( $p < 0,05$ )  
 - CDHA-TDCN: Chẩn đoán hình ảnh - Thăm dò chức năng; PTTT: Phẫu thuật-Thủ thuật

Bảng 3 mô tả đặc điểm chi phí điều trị liên quan đến đề kháng kháng sinh. Đối với tất cả các nhóm vi khuẩn, nhóm đề kháng có tổng chi phí điều trị trung bình cao hơn nhóm nhạy cảm. Trong đó, *P. aeruginosa* đề kháng có tổng chi phí điều trị trung bình cao nhất 339.059.488

(373.097.014) VNĐ; tiếp theo là *K. pneumoniae* đề kháng 282.131.717 (446.999.172) VNĐ, *A. baumannii* đề kháng 247.562.752 (315.376.164) VNĐ; *E. coli* có tổng chi phí điều trị thấp nhất 49.406.347 (116.228.713) VNĐ.



**Hình 1. Đặc điểm chi phí điều trị tăng thêm liên quan đến đề kháng kháng sinh**

Các biểu đồ ở hình 1 mô tả xu hướng chi phí tăng thêm hằng tháng do đề kháng kháng sinh từ 1/2020 đến 12/2021. Đối với hầu hết các vi khuẩn, chi phí điều trị có xu hướng tăng theo thời gian, đặc biệt là *E. coli* và *S. aureus*. Tuy nhiên, *P. aeruginosa* lại cho thấy xu hướng giảm nhẹ. Chi phí tăng thêm điều trị *K. pneumoniae* và *E. coli* tăng đột biến vào 7/2021, *A. baumannii* và *S. aureus* cũng có đỉnh chi phí cao ở giai đoạn này.

#### IV. BÀN LUẬN

**4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.** Trung vị tuổi của mẫu nghiên cứu dao động từ 41- 59 tuổi giữa các nhóm vi khuẩn. Nhóm đề kháng ở tất cả các nhóm vi khuẩn đều có tuổi trung vị cao hơn nhóm nhạy cảm trừ *S. aureus*. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Chung-Jong Kim và cs (2014).<sup>(6)</sup>

Tỷ lệ *E. coli* chiếm cao nhất (31,22%) trong các ca bệnh, tương tự với kết quả nghiên cứu tại một bệnh viện bệnh truyền nhiễm Đông Nam Rumania với tỷ lệ nhiễm *E. coli* là 38,26%.<sup>(3)</sup> Sau đó là *S. aureus* (20,19%) và *K. pneumoniae* (20,09%), *P. aeruginosa* (14,51%) và thấp nhất là *A. baumannii* (13,99%). Khi so sánh với kết quả trong nghiên cứu về của tác giả Huỳnh Phương Thảo và cs. (năm 2020) tại bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới trong giai đoạn 2018 – 2020 với kết quả tỷ lệ *E. coli* (48,67%), *S. aureus* (29,27%), *K. pneumoniae* (15,86%), *P. aeruginosa* (11,62%) *A.baumannii* (7,52%),<sup>(2)</sup> có thể thấy tỉ lệ *E. coli* giảm trong khi *A. baumannii* tăng gần như gấp đôi so với giai đoạn trước. Điều này tương đồng với một số nghiên cứu ở Việt Nam và thế giới cũng có kết quả rằng trong giai đoạn COVID-19, tỷ lệ nhiễm khuẩn thứ phát do *A. baumannii* tăng cao đột biến.<sup>(1)</sup>

**4.2. Đặc điểm bệnh lý liên quan đến đề kháng kháng sinh:** Sau khi điều trị, *A. baumannii* có tỉ lệ tử vong cao (46,72% ở nhóm đề kháng), mặc dù chiếm tỷ lệ phần trăm thấp trong các ca bệnh, cần phải lưu ý bởi vì *A. baumannii* là chủng vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng kháng sinh rất cao (khoảng 45% là MDR<sup>(3)</sup>). Tại bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, mức độ đề kháng kháng sinh của chủng *A.baumannii* rất cao (259/298 ca đề kháng, chiếm 86,91%), trong đó 99,23% ca đề kháng thuộc chủng MDR.

**4.3. Đặc điểm chi phí liên quan đến đề kháng kháng sinh.** Đối với tất cả các nhóm vi khuẩn, các ca bệnh đề kháng kháng sinh đòi hỏi phải sử dụng các thuốc có chi phí cao hơn nên khi xét riêng theo từng loại, nhóm đề kháng có tổng chi phí điều trị trung bình cao gấp 1,5-3,7 lần so với nhóm nhạy cảm với kháng sinh. *P.*

*aeruginosa* đề kháng có tổng chi phí điều trị trung bình cao nhất 339.059.488 (373.097.014) VNĐ; tiếp theo là *K. pneumoniae* đề kháng 282.131.717 (446.999.172) VNĐ, *A. baumannii* đề kháng 247.562.752 (315.376.164) VNĐ; *E. coli* có tổng chi phí điều trị thấp nhất 49.406.347 (116.228.713) VNĐ. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Poojan Shrestha và cs tại Thái Lan (năm 2018), trong đó, chi phí trực tiếp y tế liên quan đến *P. aeruginosa* và *A. baumannii* đề kháng cũng cao nhất, và thấp nhất là *E. coli*.<sup>(8)</sup> Ở tất cả các nhóm vi khuẩn, chi phí thuốc đều chiếm tỷ lệ cao nhất, gần như một nửa so với tổng chi phí trực tiếp y tế.

#### V. KẾT LUẬN

Đề kháng kháng sinh là một vấn đề nghiêm trọng vì tỷ lệ bệnh nhân đề kháng ngày càng cao hơn ở nhiều nhóm vi khuẩn, đặc biệt là các vi khuẩn *A. baumannii*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae*. Chi phí điều trị cũng có xu hướng tăng theo thời gian, với các biến động đáng kể, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kiểm soát kháng kháng sinh và tối ưu hóa chi phí điều trị.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Mai Lê Phương, Phú Trương Thiên, Tín Trần Trọng, et al.** (2023). Đặc điểm đồng nhiễm vi khuẩn trên bệnh nhân COVID-19 tại bệnh viện hồi sức COVID-19. Tạp chí Y học Việt Nam, số 1, 529.
- Thảo Huỳnh Phương** (2020). Đánh giá chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới trước và sau can thiệp trong giai đoạn 2016 - 2020. Luận án chuyên khoa cấp 2. Đại Học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh; 2020.
- Arbune, M., Gurau, G., Niculet, E., et al.** (2021). Prevalence of Antibiotic Resistance of ESKAPE Pathogens Over Five Years in an Infectious Diseases Hospital from South-East of Romania. Infection and drug resistance, 14, 2369–2378.
- Center For Disease Dynamics EP.** Antibiotic Resistance Threats in the United States. 2019. 27/08/2021. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>
- Hutchings, M. I., Truman, A. W., & Wilkinson, B.** (2019). Antibiotics: past, present and future. Current opinion in microbiology, 51, 72–80.
- Kim CJ, Kim HB, Oh MD, et al.** (2014) The burden of nosocomial staphylococcus aureus bloodstream infection in South Korea: a prospective hospital-based nationwide study. BMC infectious diseases. 14:590.
- Santajit, S., & Indrawattana, N.** (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. BioMed research international, 2016, 2475067.
- Shrestha, P., Cooper, B. S., Coast, J., et al.** (2018). Enumerating the economic cost of antimicrobial resistance per antibiotic consumed to inform the evaluation of interventions affecting their use. Antimicrobial resistance and infection control, 7, 98.

# NGHIÊN CỨU HOẠT TÍNH CHẾ TIẾT MỘT SỐ CYTOKINE QUAN TRỌNG CỦA TẾ BÀO GIẾT TỰ NHIÊN CÓ NGUỒN GỐC TỪ BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT

Nguyễn Ngọc Tuấn<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Phương<sup>1</sup>, Nguyễn Trọng Phúc<sup>2</sup>, Phùng Thế Hải<sup>1</sup>, Hoàng Trung Kiên<sup>1</sup>, Nguyễn Đặng Dũng<sup>1</sup>, Đỗ Khắc Đại<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm khảo sát đặc điểm chế tiết một số cytokine quan trọng của tế bào NK có nguồn gốc từ bệnh nhân Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) trong nuôi cấy và đánh giá đặc điểm chế tiết cytokine của tế bào NK khi đồng nuôi cấy với tế bào dòng UTTTL. **Phương pháp nghiên cứu:** tế bào NK được phân lập từ máu ngoại vi của các bệnh nhân có chẩn đoán UTTTL. Tế bào NK sau đó được nuôi cấy tăng sinh, dịch nổi môi trường nuôi cấy được thu hoạch để đánh giá khả năng chế tiết của tế bào. Tế bào NK sau nuôi cấy tăng sinh cũng được đồng nuôi cấy với tế bào dòng UTTTL (PC3) và thu hoạch dịch nổi môi trường tại các thời điểm để đánh giá hoạt tính chế tiết của tế bào. **Kết quả:** Nồng độ các cytokine IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  và GM-CSF có hệ số tăng trung bình lần lượt là 1,9 lần, 2,7 lần và 4,5 lần. Khi đồng nuôi cấy với tế bào PC3, định lượng nồng độ cytokine có trong dịch nổi môi trường cho thấy có sự thay đổi có ý nghĩa tại thời điểm 24 giờ so với 6 giờ và 0 giờ. **Kết luận:** Có sự tăng chế tiết cytokine của tế bào NK trong nuôi cấy và khi đồng nuôi cấy với tế bào dòng UTTTL.

**Từ khóa:** Tế bào NK; ung thư tuyến tiền liệt; nuôi cấy NK; hoạt tính chế tiết.

## SUMMARY

### RESEARCH ON THE SECRETORY ACTIVITY OF KEY CYTOKINES IN NATURAL KILLER CELLS FROM PROSTATE CANCER PATIENTS

**Objectives:** The study aimed to investigate the key cytokines secretion characteristics of natural killer (NK) cells from prostate cancer (PCa) patients using in vitro culture and to assess these characteristics when NK cells are co-cultured with PCa cell lines. **Methods:** NK cells were isolated from the peripheral blood of PCa patients. These cells were cultured and expanded, and the culture supernatant was collected to evaluate cytokine secretion capabilities. Expanded NK cells were then co-cultured with the PCa cell line (PC3), and the supernatant was harvested at various time points to assess cytokine secretion activity. **Results:** The concentrations of the cytokines IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , and GM-CSF exhibited average fold increases of 1.9, 2.7, and 4.5, respectively. The cytokine concentrations in the co-culture supernatant showed significant changes at

24 hours compared to 6 hours and 0 hours. **Conclusion:** NK cell cytokine levels significantly increased during the expansion process and when NK cells were co-cultured with a prostate cancer cell line.

**Keywords:** NK cells; Prostate cancer; NK cell culture; Secretion activity.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Liệu pháp miễn dịch tế bào NK tự thân điều trị ung thư cho đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như tại Việt Nam [1,2,3,4]. Liệu pháp được thực hiện bằng việc nuôi cấy tăng sinh và hoạt hoá tế bào NK phân lập từ máu ngoại vi của bệnh nhân ung thư, sau đó có thể được truyền lại cho chính bệnh nhân đó để điều trị ung thư. Có rất nhiều phương pháp nuôi cấy tăng sinh và hoạt hoá tế bào NK, mỗi phương pháp sử dụng một quy trình và bộ kit nuôi cấy tăng sinh chuyên biệt [1,2,3,4,5]. Để kiểm định kết quả nuôi cấy, các trung tâm thường công bố hoạt tính của tế bào NK sau nuôi cấy gián tiếp thông qua hiệu lực gây độc trực tiếp tế bào dòng ung thư nào đó. Trong khi đó về mặt kinh điển, tế bào NK có hai chức năng chính trong cơ thể người là chức năng gây độc và chức năng chế tiết cytokine. Vậy câu hỏi được đặt ra là trong quá trình nuôi cấy, tế bào NK chế tiết những cytokine quan trọng nào (những cytokine có vai trò chính trong tiêu diệt tế bào ung thư như IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF) vào môi trường nuôi cấy (MTNC) và nếu tế bào NK ở dạng sản phẩm cuối của quá trình nuôi cấy tăng sinh, chúng có tiếp tục chế tiết những cytokine đó không và mức độ chế tiết ra sao khi tiếp xúc với tế bào đích là tế bào ung thư? Trên thế giới cũng như tại Việt Nam có rất ít các báo cáo khoa học nào giải đáp đầy đủ về đặc điểm chế tiết cytokine của tế bào NK trong quá trình nuôi cấy tăng sinh, cũng như trong quá trình đồng nuôi cấy với tế bào ung thư. Xuất phát từ cơ sở lý luận và thực tiễn trên, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu:

- Khảo sát đặc điểm chế tiết một số cytokine quan trọng của tế bào NK ở bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt

- Đánh giá đặc điểm chế tiết một số cytokine quan trọng của tế bào NK khi đồng nuôi cấy với tế bào dòng ung thư tuyến tiền liệt

<sup>1</sup>Học viện Quân y

<sup>2</sup>Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Khắc Đại

Email: dokhacdai@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.9.2024

Ngày duyệt bài: 14.10.2024