

## V. KẾT LUẬN

Người bệnh sau 1 tháng khởi phát ĐQN được điều trị tại Trung tâm Đột Quy có chất lượng cuộc sống từ trung bình đến tốt khá cao đặc biệt cao ở lĩnh vực sức khỏe chức năng. Người bệnh có CLCS kém chiếm tỉ lệ thấp. Tỷ lệ người bệnh sau điều trị ĐQN 1 tháng có thể độc lập chức năng sinh hoạt cơ bản hàng ngày chiếm tỷ lệ cao, trên 90%

Tuổi càng cao thì CLS-SK càng thấp. Những người về hưu có CLCS cao hơn với những NB đang còn làm việc ở lĩnh vực sức khỏe tâm thần

Chỉ số Barthel càng cao, bệnh nhân càng có CLCS tốt trên tất cả các lĩnh vực của CLCS

Những người bị tăng huyết áp có CLCS thấp hơn ở các lĩnh vực sức khỏe thể chất, sức khỏe chức năng, gia đình và xã hội. Hút thuốc lá làm tăng CLCS của những người bị ĐQN ở lĩnh vực sức khỏe tinh thần. Những người không bị mắc bệnh lý kèm theo có CLCS tốt hơn những người bị mắc từ 1 bệnh lý kèm theo trở lên ở lĩnh vực sức khỏe chức năng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Thị Yên Nhi (2010), "Kết quả phục hồi chức năng bệnh nhân liệt nửa người do tai biến mạch não tại bệnh viện điều dưỡng – phục hồi chức năng Thừa Thiên Huế năm 2005-2009", đề tài cấp cơ sở, Bệnh viện điều dưỡng – phục hồi chức năng Thừa Thiên Huế.
2. World Stroke Organization (2015). World Stroke Campaign, <<http://www.world-stroke.org/advocacy/world-stroke-campaign>> [Accessed 16 October 2016].
3. Nguyễn Đình Tuấn (2020) "Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ở tháng thứ 3 sau đột quy não theo thang đo tác động của đột quy não (SIS 3.0)" luận án Tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội
4. Đặng Thị Hàn (2017) "Đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh đột quy não điều trị tại bệnh viện y học cổ truyền tỉnh Nam Định năm 2017", Tạp chí Khoa học điều dưỡng, tập 1 số 02
5. Cao Phi Phong và Trần Trung Thành (2013) "Đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân sau đột quy", Báo khoa học thành phố Hồ Chí Minh, 1(17), 78-84
6. Sarah M. Alotaibi et al (2021) "Assessment of the stroke-specific quality-of-life scale in KFHU, Khobar", Neurosciences Journal, 26 (2),171-178.

# PHÂN TÍCH MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN VIỆC SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRÊN BỆNH NHÂN HỆ NGOẠI TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THÁI BÌNH, NĂM 2020

Trần Thị Lý<sup>1</sup>, Lê Thị Hằng<sup>2</sup>, Phạm thế Dũng<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Điều trị kháng sinh có khả năng làm tăng sức đề kháng của vật chủ, phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn. Tuy nhiên những chỉ định chưa đúng hoặc lạm dụng có thể dẫn đến tình trạng kháng kháng sinh. **Mục tiêu:** Phân tích một số yếu tố liên quan đến việc sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân hệ ngoại tại bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2020. **Phương pháp:** Điều tra cắt ngang, nghiên cứu định lượng kết hợp định tính. **Kết quả:** Hai nhóm yếu tố ảnh hưởng đến việc sử dụng kháng sinh của NB bao gồm: (1) Các yếu tố thuộc về bác sĩ: Không chỉ định làm KSD, đáp ứng nhu cầu NB, chỉ định theo kinh nghiệm và thói quen của cá nhân. (2) Các yếu tố thuộc về tổ chức quản lý: Thiếu thuốc, chưa ứng dụng CNTT trong quản lý thuốc, thiếu dược sĩ lâm sàng, công tác kiểm soát nhiễm khuẩn chưa tốt (chưa đảm bảo điều kiện chăm sóc hậu phẫu), chưa có phác đồ

hướng dẫn cụ thể về việc sử dụng kháng sinh dự phòng. **Từ khóa:** Yếu tố ảnh hưởng, Sử dụng kháng sinh, bệnh nhân hệ ngoại

## SUMMARY

### ANALYZE SOME FACTORS AFFECTING THE USE OF ANTIBIOTICS ON SURGICAL PATIENTS AT THAI BINH GENERAL HOSPITAL, IN 2020

**Background:** Antibiotic treatment has the potential to increase host resistance, prevention and control of bacterial infections. However, improper indications or abuse can lead to antibiotic resistance. **Objectives:** Analyzing some factors affecting the use of antibiotic on surgical patients at Thai Binh General Hospital, in 2020. **Methods:** Cross-sectional survey, quantitative combined qualitative research. **Results:** Two groups of factors affecting the use of antibiotics including: (1) Factors that belong to the doctors: Do not prescribe as an antibiogram, responses to the needs of patients, indications according to the experience and habits of the individual. (2) Factors belong to the management: Lack of drugs, lack of IT for drug management, lack of clinical pharmacists, poor infection control, there is no specific guideline on the use of prophylactic antibiotics.

<sup>1</sup>Bệnh viện Phổi Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Lý

Email: ly13021984@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.4.2023

Ngày duyệt bài: 9.5.2023

**Key words:** Affected factors, Use antibiotics, Surgical patients.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

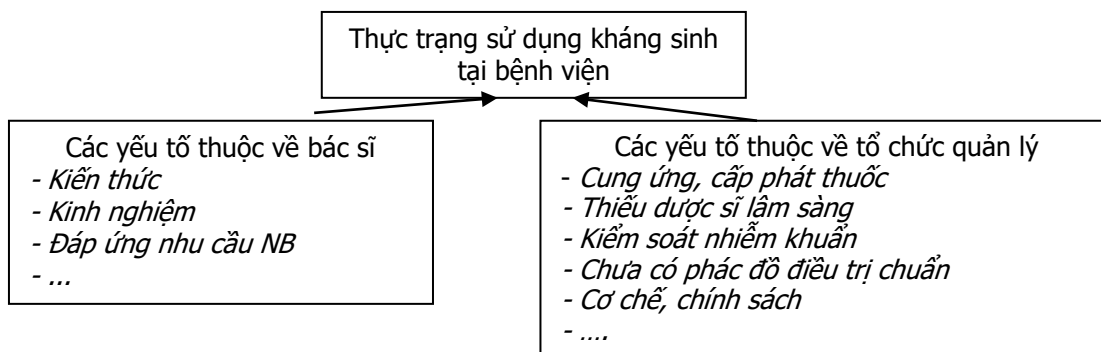
Kháng kháng sinh là một trong những vấn đề lớn nhất toàn cầu mà xã hội phải đối mặt, nó đặt ra mối đe dọa lớn cho xã hội, tính bền vững của các hệ thống chăm sóc sức khỏe hiện đại, an ninh lương thực và nền kinh tế toàn cầu [1]. Vi khuẩn có thể có được sức đề kháng thông qua đột biến tự phát hoặc phổ biến hơn là do chuyển gen từ các vi khuẩn khác. Do đó, sự kháng thuốc có thể lan rộng khi quần thể kháng thuốc nhân lên và tạo ra sự kháng thuốc cho thế hệ tiếp theo.

Báo cáo về thực trạng sử dụng kháng sinh của Trung tâm kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ năm 2019 cho thấy chỉ riêng trong năm 2018, khoảng 269 triệu đơn thuốc kháng sinh đã được phân phối từ các nhà thuốc ngoại trú tại Hoa Kỳ, đủ cho năm trong số sáu người nhận được một đơn thuốc kháng sinh mỗi năm. Ít nhất 30% trong số các đơn thuốc kháng sinh này là không cần thiết [2].

Tại Việt Nam, thực trạng sử dụng kháng sinh bất hợp lý trong ngoại khoa cũng đang là một vấn đề hết sức báo động. Theo nghiên cứu của

tác giả Nguyễn Thanh Lương [3] (2019) về Triển khai thí điểm chương trình Kháng sinh dự phòng tại Khoa phẫu thuật lồng ngực bệnh viện Bạch Mai, 100% bệnh nhân không được sử dụng kháng sinh dự phòng phù hợp với hướng dẫn của ASHP (2013).

Qua khảo sát nhanh tại bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình, việc kê đơn kháng sinh vẫn chủ yếu theo kinh nghiệm, thói quen của bác sĩ, ít hoặc không tuân theo phác đồ do hướng dẫn còn chung chung, chưa cụ thể cho từng trường hợp, nhất là phác đồ cho kháng sinh dự phòng. Do đó việc tìm hiểu các yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sử dụng kháng sinh tại bệnh viện hiện nay là cần thiết cho việc đánh giá, quản lý sử dụng kháng sinh. Kết quả này sẽ được dùng làm cơ sở cho việc xây dựng, bổ sung, chỉnh sửa phác đồ điều trị nhằm nâng cao hiệu quả sử dụng kháng sinh, giảm nhiễm khuẩn bệnh viện, hạn chế tình trạng kháng kháng sinh từ đó nâng cao hiệu quả kinh tế. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến việc sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân hệ Ngoại tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Thái Bình năm 2020".



**Sơ đồ 1. Khung lý thuyết nghiên cứu**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

❖ **Với nghiên cứu định lượng.** Hồ sơ bệnh án (HSBA) của NB điều trị tại khoa Ngoại tổng hợp và Chấn thương chỉnh hình – Bông, ra viện trong khoảng thời gian từ 01/05/2020 đến 31/07/2020.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

+ HSBA tại các khoa lựa chọn được kê đơn điều trị bằng ít nhất 1 loại kháng sinh trong thời gian nằm viện.

+ Có thời gian nằm viện tối thiểu 3 ngày.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ HSBA của NB dưới 18 tuổi.

+ HSBA của NB mắc các bệnh lý về tâm

thần; bệnh lý gan, thận; bệnh tự miễn.

❖ **Với nghiên cứu định tính**

- Lãnh đạo 2 khoa: khoa Ngoại tổng hợp và Chấn thương chỉnh hình – Bông;

- Bác sĩ đang công tác tại hai khoa ngoại;

- Điều dưỡng trưởng hai khoa ngoại;

- Dược sĩ lâm sàng bệnh viện.

**2.2. Địa điểm nghiên cứu:** Khoa Ngoại tổng hợp và Chấn thương chỉnh hình – Bông, BVĐK Thái Bình

**2.3. Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 10/2020 đến tháng 5/2021

**2.4. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, nghiên cứu định lượng kết hợp định tính

**2.5. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:**

**❖ Với nghiên cứu định lượng**

- Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p(1-p)}{d^2} \quad (1)$$

n: Cỡ mẫu tối thiểu cần thiết.

Z<sup>2</sup><sub>1-α/2</sub>: Hệ số tin cậy = 1,96 với α=0,05.

p: Tỷ lệ ước lượng trong các nghiên cứu tương ứng đã công bố (p = 0,7)

d: Là sai số mong muốn hoặc sai số cho phép (d=0,05).

- Cỡ mẫu thực tế nghiên cứu: 350

- Cách chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên hệ thống với khoảng cách chọn mẫu k=20

+ Bước 1: Lập danh sách NB tại 2 khoa trong thời gian thu thập số liệu (N= 7.500 NB)

+ Bước 2: Tính hệ số k = N/n = 7.500/350 = 20

+ Bước 3: HSBA có số thứ tự 1, 21, 41,... được chọn vào mẫu cho đến khi đủ cỡ mẫu 350.

**❖ Với nghiên cứu định tính:** 07 bác sĩ, dược sĩ

**2.6. Phương tiện nghiên cứu**

**❖ Với số liệu định lượng**

- HSBA của NB tại 2 khoa ngoại

- Phiếu thu thập thông tin từ HSBA của NB gồm hai phần:

+ Phần 1. Thông tin chung của NB: Từ A0 đến A10

+ Phần 2. Thực trạng sử dụng kháng sinh: từ B1 đến B10

**❖ Với số lượng định tính**

- Bảng hướng dẫn phỏng vấn sâu cho từng đối tượng theo vị trí công tác

**2.7. Xử lý và phân tích số liệu**

**❖ Với số liệu định lượng**

- Làm sạch, mã hoá và nhập bằng phần mềm Epi Data 3.1, sau đó xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0.

- Phân tích mô tả (tỷ lệ phần trăm, trung bình, độ lệch chuẩn) được sử dụng để mô tả đặc điểm, tình trạng sử dụng kháng sinh của NB.

**❖ Với số liệu định tính**

- Phân tích trích dẫn theo chủ đề

- Bổ sung, lý giải cho kết quả định lượng và các yếu tố ảnh hưởng theo mục tiêu 2

**2.8. Chỉ số, biến số nghiên cứu**

**❖ Biến số định lượng**

- Nhóm biến số về NB: Tuổi, giới tính, đối tượng người bệnh, số ngày điều trị, bệnh kèm theo, chẩn đoán phẫu thuật, loại phẫu thuật, kết quả điều trị.

- Nhóm biến số về sử dụng kháng sinh: Kháng sinh đồ, loại vi khuẩn/nấm, loại kháng

sinh, đường dùng, ngày sử dụng, phối hợp kháng sinh, thay đổi kháng sinh, mục đích sử dụng, lý do sử dụng kháng sinh.

**❖ Biến số định tính**

- Nhận định, giải thích về tình hình sử dụng kháng sinh dựa trên một số kết quả phát hiện trong nghiên cứu định lượng.

- Một số yếu tố ảnh hưởng đến việc sử dụng kháng sinh tại khoa từ phía bác sĩ.

- Một số yếu tố ảnh hưởng đến việc sử dụng kháng sinh thuộc về bệnh viện.

- Một số yếu tố ảnh hưởng đến sử dụng kháng sinh thuộc về chính sách y tế.

**III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**

**3.1. Thực trạng sử dụng kháng sinh**

**Bảng 3.2. Thực trạng sử dụng kháng sinh (n=350)**

Nội dung		n	%
Làm KSD	Không làm	240	68,6
	Có làm	110	32,4
Đường dùng kháng sinh	Đường tĩnh mạch	296	84,5
	Đường uống	24	6,9
	Cả hai	30	8,6
Phối hợp kháng sinh	1 loại	194	55,4
	2 loại	156	44,6
Lý do sử dụng kháng sinh	Có chẩn đoán nhiễm khuẩn trước khi sử dụng	58	16,6
	Không có chẩn đoán nhiễm khuẩn nhưng có dấu hiệu nhiễm khuẩn	158	45,1
	Không có dấu hiệu nhiễm khuẩn	134	38,3
Mục đích sử dụng kháng sinh	Điều trị	248	70,9
	Dự phòng và Điều trị	102	29,1

**Nhận xét:** 68,6% trường hợp không có chỉ định làm kháng sinh đồ (KSD), chỉ có 32,4 % NB có chỉ định làm KSD (do có nhiễm trùng vết mổ hoặc điều trị kháng sinh dài ngày không tiến triển).

84,5% NB được chỉ định sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch, 6,9% đường uống và 8,6% sử dụng cả đường uống và tĩnh mạch. 44,6% NB có chỉ định phối hợp 2 loại kháng sinh.

100% NB dùng kháng sinh sau mổ, trong đó 45,1% NB sử dụng kháng sinh không có chẩn đoán nhiễm khuẩn nhưng có dấu hiệu nhiễm khuẩn, 38,3% NB không có dấu hiệu nhiễm khuẩn nhưng vẫn được sử dụng kháng sinh, chỉ có 16,6% NB được chỉ định sử dụng kháng sinh

khi có chẩn đoán nhiễm khuẩn trước khi sử dụng. Mục đích sử dụng kháng sinh chủ yếu là để điều trị với 70,9%.

### **3.2. Một số yếu tố ảnh hưởng đến tình trạng sử dụng kháng sinh**

#### **3.2.1. Yếu tố thuộc về cá nhân bác sĩ**

**Kiến thức và thái độ của các bác sĩ ngoại khoa về việc sử dụng kháng sinh.** Hầu hết các bác sĩ khi được phỏng vấn đều nắm được nguyên tắc sử dụng kháng sinh trên NB phẫu thuật.

"Việc dùng kháng sinh nếu như không có bằng chứng nhiễm khuẩn thì đối với những trường hợp chưa trong chẩn đoán thì tuyệt nhiên là không dùng, đó là điều rất rõ ràng" (PVS 01).

Bên cạnh đó việc lựa chọn kháng sinh theo kháng sinh đồ cũng được các bác sĩ biết bởi đó là căn cứ để các bác sĩ lựa chọn kháng sinh.

"Kháng sinh đồ là căn cứ sát sao nhất đối với môi trường vi khuẩn của một người bệnh cụ thể, ngoài ra cũng có thể dựa trên các chủng vi khuẩn đang tồn tại tại bệnh viện mà khoa Vi sinh đã lên danh sách" (PVS 03).

Về kháng sinh dự phòng, các bác sĩ đều khẳng định đã biết về nguyên tắc kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật và quan điểm của các bác sĩ đối với người bệnh phẫu thuật thì kháng sinh dự phòng là điều cần thiết. Tình trạng kháng sinh cũng là vấn đề các bác sĩ lo ngại.

"Kháng kháng sinh làm tình trạng người bệnh nặng lên, kéo dài thời gian điều trị, người bệnh mệt mỏi, thầy thuốc cũng áp lực theo, ảnh hưởng đến người khác trong cộng đồng do lây lan vi khuẩn kháng thuốc" (PVS 01).

**Kinh nghiệm, thói quen sử dụng kháng sinh của các bác sĩ ngoại khoa.** Bên cạnh sự hiểu biết của các bác sĩ thì kinh nghiệm và thói quen chỉ định kháng sinh cũng là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến việc sử dụng kháng sinh cho NB. Theo các bác sĩ, phẫu thuật viên là người nắm rõ nhất tình trạng người bệnh và cuộc phẫu thuật nên khi chưa có xét nghiệm thì vẫn phải theo kinh nghiệm và sự hiểu biết của bác sĩ.

"Phác đồ là cái chuẩn nhất đối với các trường hợp thông thường, còn đối với những trường hợp mà người bệnh nặng bởi vì kháng sinh đồ không thể có ngay thì kinh nghiệm của phẫu thuật viên là chính. Bởi vì phẫu thuật viên là người quan sát cái tổn thương trong mổ" (PVS 01).

Các bác sĩ đều biết việc chỉ định kháng sinh phải dựa trên KSD nhưng trên thực tế chỉ định làm KSD cho NB rất hạn chế. KSD chỉ được làm khi điều trị dai dẳng kéo dài mà không đáp ứng,

hay trên những người bệnh có tiền sử dị ứng kháng sinh. Do vậy, việc sử dụng kháng sinh vẫn dựa trên kinh nghiệm thói quen là chính.

"Thực tế mình cũng biết sử dụng kháng sinh chưa đúng nguyên tắc, chuẩn là trước khi sử dụng kháng sinh phải có kháng sinh đồ nhưng đợi kết quả kháng sinh đồ cũng phải mất ít nhất 3 đến 5 ngày mà như vậy ngư không thể chờ được. Do vậy mình thường dùng kháng sinh phổ rộng có nghĩa là dùng phủ, bao vây" (PVS 02).

Bên cạnh đó bệnh viện chưa xây dựng phác đồ điều trị cụ thể trong từng trường hợp cũng là một yếu tố góp phần cho việc sử dụng kháng sinh phụ thuộc vào kinh nghiệm thói quen là chính.

"Mặc dù ở khoa đã xây dựng được bộ phác đồ điều trị nhưng chưa thể bao hết toàn bộ các mặt bệnh, trong phần lớn trường hợp kinh nghiệm của bác sĩ mới là yếu tố quyết định dùng kháng sinh như thế nào" (PVS 02).

**3.2.2. Yếu tố thuộc về người bệnh và điều dưỡng viên.** Việc tuân thủ thực hiện y lệnh của điều dưỡng có tính chất tương đối. Hàng ngày bác sĩ thăm khám và ghi y lệnh thực hiện thuốc. Bộ phận điều dưỡng sẽ thực hiện theo y lệnh của bác sĩ. Tuy nhiên việc thực hiện thuốc theo đúng thời gian chỉ có tính chất tương đối. Qua phỏng vấn sâu việc đưa thuốc vào buổi tối còn chưa thống nhất và khó thực hiện.

"Theo y lệnh các bác sĩ ghi y lệnh thời điểm đưa thuốc 2 lần hay 3 lần/ngày hoặc 8 giờ hay 12 giờ/lần. Thực tế thực hiện như vậy rất khó, thông thường việc thực hiện thuốc được thực hiện vào buổi sáng và buổi chiều và lần lượt theo người bệnh" (PVS 04).

Tâm lý của NB cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến việc chỉ định kháng sinh của các bác sĩ. Có bác sĩ chia sẻ nếu không cho kháng sinh sau mổ NB sẽ thắc mắc. Khi NB được dùng thuốc hàng ngày họ sẽ tin tưởng vào bác sĩ và cảm thấy được quan tâm.

"Người bệnh có tiềm thức sau mổ phải sử dụng kháng sinh, nếu không thấy sử dụng kháng sinh họ cũng không yên tâm. Đó cũng là tâm lý dễ hiểu thôi, vì lâu nay đã vào viện là phải dùng kháng sinh." (PVS 01).

#### **3.2.3. Yếu tố thuộc về quản lý**

**Hoạt động quản lý sử dụng thuốc kháng sinh.** Hai yếu tố cơ bản trong quản lý sử dụng kháng sinh là hoạt động cung ứng thuốc và hoạt động được lâm sàng bệnh viện.

Cấp phát, cung ứng thuốc: Danh mục thuốc được xây dựng trên cơ sở danh mục thuốc thiết yếu, danh mục bảo hiểm y tế chi trả, danh mục thuốc năm cũ, tiếp đến là dựa trên mô hình bệnh

tật và cuối cùng mới là đề xuất của các bác sĩ, sự sẵn có của thuốc và hạng của bệnh viện. Đối với thuốc kháng sinh thì còn phụ thuộc vào tình hình kháng thuốc của vi khuẩn tại bệnh viện, do đó tình trạng hết thuốc vẫn xảy ra, dẫn đến việc thay đổi kháng sinh khi điều trị.

"Nói chung là một bệnh viện lớn khoa Dược hết thuốc thì ít xảy ra nhưng nó vẫn xảy ra đây. Đáng lẽ phải báo trước 5 – 7 ngày để thực hiện thế nhưng mà ở đây báo sát luôn. Có khi đang sử dụng một loại kháng sinh lại phải cắt đổi sang kháng sinh khác". (PVS 02).

Công tác dược lâm sàng tại các khoa phòng: Muốn sử dụng thuốc an toàn, hợp lý cho người bệnh cần sự hợp tác chặt chẽ giữa bác sĩ - dược sĩ - điều dưỡng, hoạt động dược lâm sàng bệnh viện có ý nghĩa quan trọng trong việc hỗ trợ, tư vấn, cung cấp thông tin cho các bác sĩ trong việc lựa chọn, chỉnh liều kháng sinh thích hợp. Tuy nhiên hiện nay công tác phối hợp giữa dược lâm sàng với các khoa chuyên môn còn mang tính hình thức, một phần là do nhân lực cán bộ Dược lâm sàng không đảm bảo, thứ hai là bệnh viện chưa xây dựng được quy trình quy định cụ thể dẫn đến khó khăn trong việc kiểm tra, giám sát công tác phối hợp giữa khoa Dược với các khoa chuyên môn.

"Cái thiếu bây giờ là sự phối hợp giữa bác sĩ và dược sĩ lâm sàng còn chưa tốt, cái này cũng khó là bởi vì các nhà dược sĩ 1 tuần mới lên khoa, họ cũng không biết trước các người bệnh nặng nào cần phối hợp, một phần lỗi này cũng từ phía bác sĩ là chưa phối hợp chặt chẽ với dược sĩ thôi, cũng thông cảm vì biết bên đây nhân lực ít." (PVS 01).

**Hoạt động kiểm soát nhiễm khuẩn.** Một câu hỏi đặt ra là tại sao các bác sĩ có thói quen dùng kháng sinh sau mổ ngay cả với phẫu thuật sạch. Tất cả các bác sĩ đều khẳng định rằng do không thể kiểm soát được có hay không nhiễm khuẩn sau mổ. Các bác sĩ đều cho rằng nếu kiểm soát nhiễm khuẩn tốt không những giúp cho việc sử dụng kháng sinh dự phòng có hiệu quả mà còn làm giảm thời gian sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật. Việc sử dụng kháng sinh kéo dài sau phẫu thuật nguyên nhân chủ yếu là do các bác sĩ chưa tin tưởng vào công tác kiểm soát nhiễm khuẩn của bệnh viện.

"Môi trường không đảm bảo, cơ sở hạ tầng không tốt, lại người bệnh quá tải làm sao có thể kiểm soát được nhiễm khuẩn" (PVS 02).

Các yếu tố liên quan đến kiểm soát nhiễm khuẩn ảnh hưởng đến việc sử dụng kháng sinh trong ngoại khoa mà các bác sĩ nhắc tới nhiều

nhất bao gồm: độ vô khuẩn của phòng mổ, điều kiện chăm sóc sau mổ, ý thức của nhân viên y tế. Ngoài ra còn một số yếu tố khác như môi trường bệnh viện, cơ sở vật chất và vệ sinh môi trường bệnh viện, chuẩn bị người bệnh trước mổ.

#### **Hoạt động Hội đồng thuốc và điều trị.**

Hoạt động của hội đồng thuốc có vai trò giám sát, hỗ trợ các bác sĩ trong việc sử dụng kháng sinh an toàn, hợp lý, hiệu quả cho người bệnh. Sự quan tâm của lãnh đạo bệnh viện, lãnh đạo khoa phòng có tác động không nhỏ đến việc sử dụng kháng sinh của bác sĩ.

"Mong muốn khoa phòng, bệnh viện có những phác đồ cụ thể như đối với các trường hợp cấp cứu làm sao có phác đồ chuẩn để đối với những người bệnh cấp cứu ấy mình có sẵn cái bảng kiểm rồi thì mình không bị bỏ qua kháng sinh dự phòng chẳng hạn" (PVS 01).

#### **IV. KẾT LUẬN**

100% người bệnh sử dụng kháng sinh điều trị sau phẫu thuật. Không có người bệnh nào sử dụng theo phác đồ kháng sinh dự phòng. 32,4% người bệnh có chỉ định làm kháng sinh đồ.

Hai nhóm yếu tố ảnh hưởng đến việc sử dụng kháng sinh của NB bao gồm: (1) Các yếu tố thuộc về bác sĩ (kiến thức, thái độ, kinh nghiệm và thói quen chỉ định kháng sinh); (2) Các yếu tố thuộc về tổ chức quản lý (cung ứng thuốc, nhiễm khuẩn bệnh viện, phác đồ điều trị).

#### **KHUYẾN NGHỊ**

Bệnh viện cần tổ chức các khóa đào tạo, cập nhật kiến thức về kháng sinh thường xuyên cho các bác sĩ lâm sàng, đồng thời có cơ chế giám sát việc chỉ định thuốc kháng sinh của các bác sĩ, hạn chế chỉ định theo thói quen, kinh nghiệm cá nhân.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **O'Neill J. (2015).** Antimicrobials in agriculture and the environment: reducing unnecessary use and waste. The review on antimicrobial resistance, 1-44.
2. **Centers for Disease Control and Prevention (2019).** Antibiotic Resistant Threats in the United States, United States 2019 .
3. **Nguyễn Thanh Lương (2019).** Triển khai thí điểm chương trình Kháng sinh dự phòng tại Khoa phẫu thuật lồng ngực bệnh viện Bạch Mai, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội.
4. **Sartelli M, Catene F, Ansaloni L. et al (2012).** Complicated intra- abdominal infections in Europe: preliminary data from the first three months of the CIAO study. World Journal of Emergency Surgery, 1, pg. 7-15.
5. **PB. C. Martin, L. Thomachot – Nguyễn Kim Lộc dịch (2004).** Liệu pháp kháng sinh dự

phòng phẫu thuật – Kháng sinh trị liệu trong thực hành lâm sàng, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 330-341.

6. **CDC Guideline (1999).** Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, American Journal of Infection Control, 27(2), pg. 247-260.

7. **Nguyễn Quốc Anh (2008).** Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn vết mổ tại bệnh viện Bạch Mai, Luận án tiến sỹ Y học, Hà Nội, tr. 40-56.
8. **WHO (2012).** The evolving threat of antimicrobial resistance: Options for action. WHO Press, Geneva.

## TẠO DÒNG VÀ BIỂU HIỆN PROTEIN KOJA DUNG HỢP VỚI SUMO TRÊN ESCHERICHIA COLI

Nguyễn Quốc Thái<sup>1</sup>, Dương Mai Hồng<sup>1</sup>, Vũ Thanh Thảo<sup>1</sup>, Trương Phương<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Acid kojic là một tác nhân làm trắng da được sử dụng phổ biến trong mỹ phẩm. Acid kojic được sản xuất bằng phương pháp lên men từ nấm, quá trình này tốn nhiều thời gian và giá sản phẩm tạo ra khá cao. Nghiên cứu gần đây trên *Aspergillus oryzae* đã chỉ ra sản phẩm mã hoá từ gen *kojA* có liên quan đến phản ứng tổng hợp acid kojic từ glucose.

**Mục đích:** tạo được protein KojA tái tổ hợp dạng dung hợp với SUMO trên *Escherichia coli*.

**Phương pháp:** Tạo dòng chủng *E. coli* BL21(DE3) mang plasmid tái tổ hợp pET-SUMO-kojA có khả năng biểu hiện protein KojA ở dạng dung hợp với SUMO. Hòa tan thể vùi KojA và tinh chế thu nhận KojA bằng IMAC.

**Kết quả:** Chủng *E. coli* BL21(DE3) mang plasmid tái tổ hợp pET-SUMO-kojA có khả năng tạo KojA với hiệu suất cao ở dạng thể vùi (môi trường TB, thêm 0,1 mM IPTG ở 25°C). Thể vùi có khả năng hòa tan trong dung dịch ure 6 M, pH 12 ở 25°C và được tinh chế bằng IMAC với hiệu suất 37 mg/L dịch nuôi cấy. **Kết luận:** Nghiên cứu đã tạo dòng thành công chủng *E. coli* BL21(DE3) mang plasmid tái tổ hợp pET-SUMO-kojA có khả năng tạo KojA với hiệu suất cao ở dạng thể vùi. Tinh chế protein KojA thành công bằng cột sắc ký ái lực trên cột Ni Sepharose.

**Từ khóa:** acid kojic, gen *kojA*, pET-SUMO, protein tái tổ hợp

### SUMMARY

#### EXPRESSION OF PROTEIN KOJA FUSED WITH SUMO IN ESCHERICHIA COLI

**Background:** Kojic acid is a skin-lightening agent extensively used in cosmetic products. Kojic acid is produced by fungal fermentation, which is time-consuming, thus elevating the product's price. Recent studies in *Aspergillus oryzae* indicated that gene *kojA* encodes for a protein involved in the synthesis of kojic acid using glucose as substrate. **Objectives:** This study aims to express recombinant KojA fused with SUMO in *Escherichia coli*. **Methods:** Plasmid pET-SUMO-KojA was transformed into *E. coli* BL21(DE3) for

the expression of KojA protein with SUMO tag. KojA as inclusion bodies was dissolved and purified by IMAC.

**Results:** The transformed bacteria can express KojA with high yield, nevertheless as inclusion bodies (TB medium, 0.1 mM IPTG at 25°C). Inclusion bodies could be dissolved in buffer containing 6 M urea, pH 12 at 25°C and purified by IMAC with the final yield of 37 mg/L culture. **Conclusions:** In this study, we have successfully transformed *E. coli* BL21(DE3) with the recombinant plasmid pET-SUMO-kojA. The bacteria expressed KojA with high amount in inclusion bodies. The insoluble protein could be completely dissolved and the pure protein obtained by 1-step purification using Ni-Sepharose column.

**Keywords:** kojic acid, *kojA* gene, pET-SUMO, recombinant protein

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cùng với sự phát triển của xã hội, nhu cầu về làm đẹp ngày càng được quan tâm, đặc biệt là các sản phẩm làm đẹp và trắng da. Trong các thành phần làm trắng da có nguồn gốc tự nhiên, không thể không kể đến acid kojic—một chất chuyển hóa thứ cấp, sinh ra bởi các loài nấm thuộc chi *Aspergillus*. Tác dụng làm trắng da của acid kojic là do ức chế tyrosinase, một enzym then chốt trong quá trình hình thành sắc tố da melanin. Hiện nay acid kojic chủ yếu được tổng hợp bằng phương pháp lên men với chủng nấm phù hợp. Phương pháp sản xuất này vẫn tốn nhiều thời gian (10-20 ngày), dẫn tới giá thành acid kojic còn khá cao [1]. Việc cải tiến sản xuất acid kojic theo xu hướng sinh học tổng hợp (synthetic biology) hoặc cải tiến chuyển hóa (metabolic engineering) đòi hỏi phải hiểu rõ về con đường sinh tổng hợp của acid kojic.

Năm 2010, Terabayashi và các cộng sự đã xác định trong con đường sinh tổng hợp acid kojic ở *Aspergillus oryzae* gen *kojA* có thể mã hóa cho enzym oxy hóa nhóm hydroxyl ở vị trí C<sub>3</sub> của glucose thành nhóm ceton [2]. Đây là một enzym rất có tiềm năng sử dụng làm chất xúc tác sinh học trong nhóm carbohydrat oxidase.

Để góp phần hiểu rõ vai trò của KojA trong con đường sinh tổng hợp acid kojic từ glucose,

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh  
 Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quốc Thái  
 Email: quocthaipharm@gmail.com  
 Ngày nhận bài: 3.3.2023  
 Ngày phản biện khoa học: 24.4.2023  
 Ngày duyệt bài: 10.5.2023