

BỆNH MELIOIDOSIS: ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, LÂM SÀNG, CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Thị Phương Thảo, Trần Xuân Chương

Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Melioidosis (hay còn gọi là bệnh Whitmore) là bệnh do trực khuẩn gram âm sống nội bào *Burkholderia pseudomallei* gây ra, được mô tả lần đầu tiên bởi Whitmore và Krishnaswami tại Myanmar, lưu hành tại các quốc gia nằm giữa 20° vĩ độ Bắc và 20° vĩ độ Nam. Nhiễm trùng xảy ra do tiếp xúc qua vết thương ở da với đất, nước nhiễm bệnh hoặc do hít phải bụi nhiễm vi khuẩn, ngoài ra còn do nuốt phải vi khuẩn. Các yếu tố nguy cơ của bệnh là đái tháo đường, nghiện rượu, bệnh thận mạn. Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng, bao gồm nhiễm trùng không triệu chứng, viêm phổi, loét da/áp-xe dưới da, viêm khớp nhiễm trùng, viêm xương - tủy xương, viêm tiết niệu - sinh dục, viêm não - tủy, nhiễm trùng huyết/shock nhiễm trùng, áp-xe tại các cơ quan nội tạng. Chẩn đoán xác định bệnh dựa vào nuôi cấy vi khuẩn. Điều trị bao gồm liệu pháp tấn công ít nhất 2 tuần với ceftazidime hoặc meropenem, imipenem; trong một số trường hợp cần phối hợp với sulfamethoxazole-trimethoprim; chọn lựa thuốc thứ 2 là amoxicillin - sau đó liệu pháp duy trì trong ít nhất 3 tháng với sulfamethoxazole-trimethoprim, nếu vi khuẩn đề kháng, chọn lựa thuốc thứ 2 là amoxicillin - clavunate và doxycycline. Bệnh chưa có vắc-xin dự phòng.

Từ khóa: *Burkholderia pseudomallei*, bệnh melioidosis, bệnh Whitmore

Summary

MELIOIDOSIS: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL CHARACTERISTICS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

Nguyen Thi Phuong Thao, Tran Xuan Chuong

Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Melioidosis is a disease caused by intracellular gram-negative bacilli *Burkholderia pseudomallei*, first described by Whitmore and Krishnaswami in Burma, circulating in countries between 20° North latitude and 20° South latitude. Infections occur by skin-to-skin contact with infected soil or water through skin injury; or by inhaling infected dust. Some risk factors of the disease: diabetes, alcoholism, chronic kidney disease. The disease has a variety of clinical manifestations, including asymptomatic infection, pneumonia, skin ulcers/abscesses, osteomyelitis, encephalomyelitis, septicemia/septic shock, abscesses in internal organs. Definite diagnosis of melioidosis requires a positive culture of *B. pseudomallei*. Treatment includes initial intensive therapy for at least 2 weeks with ceftazidime or meropenem, imipenem combined with sulfamethoxazole-trimethoprim in some situations; followed by eradication therapy for at least 3 months with sulfamethoxazole-trimethoprim with or without doxycycline. The disease has not vaccine.

Key words: *Burkholderia pseudomallei*, melioidosis, Whitmore

1. GIỚI THIỆU

Melioidosis là bệnh do trực khuẩn gram âm sống nội bào *Burkholderia pseudomallei*. Bệnh được mô tả lần đầu tiên bởi Whitmore và Krishnaswami tại Rangoon, Myanmar.

Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng, bao gồm nhiễm trùng không triệu chứng, loét khu trú/áp-xe dưới da, viêm phổi, nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng, áp-xe tại các cơ quan nội tạng [10].

2. TÁC NHÂN GÂY BỆNH

Burkholderia pseudomallei là trực khuẩn gram âm nội bào, di động, hiếu khí, trước đây có tên gọi là *Pseudomonas pseudomallei*. Vi khuẩn sống hoại thư trong đất và trên bề mặt nước ở các vùng dịch tễ lưu hành.

3. ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ

Bệnh được báo cáo tại các quốc gia nằm giữa

20° vĩ độ Bắc và 20° vĩ độ Nam, chủ yếu tập trung tại các nước như Việt Nam, Campuchia, Lào, Thái Lan, Malaysia, Singapore và Bắc Úc. Một số trường hợp lẻ tẻ được ghi nhận tại Bắc-Trung Mỹ, châu Âu, châu Phi, Ấn Độ.

Tổng hợp các báo cáo từ năm 1910-2014 ghi nhận có khoảng 165.000 (95%CI 68,000-412,000) ca bệnh melioidosis ở người mỗi năm trên toàn thế giới, trong đó có gần 89.000 (95%CI 36,000-227,000) trường hợp tử vong.

Tại Việt Nam, trường hợp đầu tiên được Pons và Advier báo cáo trên 1 thai phụ trẻ tuổi tại Thủ Đức năm 1925. Sau đó trong giai đoạn 1940-1970, nhiều ca được báo cáo trên lính Pháp, Mỹ tham chiến tại Việt Nam.

B.pseudomallei là vi khuẩn sống hoại sinh, lan truyền trong đất bùn và nước. Vi khuẩn thường có mặt ở những vùng đất sét ẩm ướt. Bệnh thường xảy ra vào mùa mưa, do vi khuẩn di chuyển từ đất lên mặt nước, đồng thời mưa kèm gió làm phân tán các hạt bụi trong không khí.

Nhiễm trùng xảy ra do tiếp xúc qua vết thương ở da với đất, nước nhiễm bệnh hoặc do hít phải bụi nhiễm vi khuẩn, ngoài ra còn do nuốt phải vi khuẩn.

Bệnh có thể xảy ra ở người bình thường khỏe mạnh, mặc dù những trường hợp bệnh nặng, tử vong thường hiếm khi được ghi nhận trên những cơ địa không có yếu tố nguy cơ xác định. Một số yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh là đái tháo đường, nghiện rượu, có bệnh lý thận mạn. Vi khuẩn có thể định cư và gây nhiễm trùng phổi ở những bệnh nhân xơ nang phổi.

Những yếu tố nguy cơ khác là có bệnh phổi mạn, thalassemia. Bệnh lý ác tính, sử dụng liệu pháp steroid, liệu pháp ức chế miễn dịch khác, suy tim xung huyết, bệnh lý u hạt mạn tính, bệnh ứ sắt ở phổi và lao được xem là những yếu tố nguy cơ có thể, nhưng chưa được xác định là yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh.

4. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Nghiên cứu huyết thanh học cho thấy hầu hết các trường hợp nhiễm trùng là không triệu chứng. Những biểu hiện lâm sàng nặng chủ yếu xảy ra trên cơ địa có yếu tố nguy cơ.

Howe và cs đã chia ra 3 hình thái lâm sàng bệnh: cấp, bán cấp và mạn tính. Hiệp hội bệnh Truyền nhiễm Thái Lan đưa ra cách phân loại như sau dựa vào 345 ca bệnh trên lâm sàng:

- Nhiễm trùng đa ổ kèm theo nhiễm trùng huyết (45% ca, tỷ lệ tử vong 87%).
- Nhiễm trùng khu trú kèm theo nhiễm trùng huyết (12% ca, tỷ lệ tử vong 17%).

- Nhiễm trùng khu trú (42% ca, tỷ lệ tử vong 9%).
- Nhiễm trùng huyết thoáng qua (0,3% ca).

Viêm phổi:

Trong số các cơ quan nhiễm trùng, viêm phổi là bệnh cảnh lâm sàng hay gặp nhất, chiếm khoảng 50% số ca. Viêm phổi có thể biểu hiện nhẹ nhàng không phân biệt được với các viêm phổi do nguyên nhân khác hoặc diễn tiến thành viêm phổi cấp nặng với sốc nhiễm trùng kèm theo. Bệnh nhân có kèm nhiễm trùng huyết thường có sốt, mệt, ho, đau ngực. X quang phổi có hình ảnh thâm nhiễm dạng nốt lan tỏa có thể ở cả 2 trường phổi, tổn thương liên kết lại, tạo hang, tiến triển nhanh, phù hợp với hình ảnh viêm phổi hoại tử, nhiều ổ áp-xe do lan từ đường máu tới trên sinh thiết phổi. Bệnh nhân viêm phổi không có nhiễm trùng huyết thường biểu hiện chủ yếu với ho, khạc đàm mủ, khó thở, X quang có hình ảnh đông đặc 1 hoặc 2 thùy phổi. Viêm phổi bán cấp hoặc mạn tính thường có biểu hiện giống lao phổi với sốt, sụt cân, ho đàm, có khi ho ra máu, thâm nhiễm thùy trên phổi có hoặc không tạo hang trên phim X quang. Nghiên cứu Darwin ghi nhận có khoảng 9% ca chẩn đoán nhầm là lao phổi. Vi khuẩn có thể định cư ở đường hô hấp và gây bệnh cho bệnh nhân xơ nang phổi và giãn phế quản [13].

Nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai trên 64 ca melioidosis giai đoạn 2012-2015, ghi nhận bệnh cảnh viêm phổi chiếm chủ yếu (68,8%), trong đó viêm phổi nhiều thùy (40,6%), một thùy (21,8%), tổn thương đám mờ (25%), dạng kẽ (10,9%), dạng nốt mờ (10,9%), tràn dịch màng phổi (28,1%)[1]. Nghiên cứu của Lê Vũ Phong và cs (2017) tại Bệnh viện Trung ương Huế trên 25 bệnh nhân melioidosis từ năm 2013-2016 ghi nhận tỷ lệ viêm phổi là 28% [4].

Loét da hoặc áp-xe:

Nghiên cứu Darwin (540 ca xác định melioidosis theo dõi trong 20 năm ở Bắc Úc) cho thấy trong 28% bệnh nhân không nhiễm trùng huyết có biểu hiện loét da hoặc áp-xe. Và những tổn thương này không đáp ứng với kháng sinh đường uống được dùng trước khi nhập viện. Tuy nhiên, viêm mô tế bào lan tỏa thường hiếm gặp [9], [12].

Nghiên cứu của Trần Đăng Khoa (2017) tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh và nghiên cứu của Lê Vũ Phong (2017) tại Bệnh viện Trung ương Huế ghi nhận nhiễm trùng da mô mềm chiếm tỷ lệ lần lượt là 31% và 16% [2], [4].

Viêm khớp nhiễm trùng và viêm xương tủy xương:

Triệu chứng và dấu hiệu của viêm khớp và viêm xương tủy xương có thể là biểu hiện ban đầu khiến bệnh nhân nhập viện điều trị (chiếm tỷ lệ 3% trong nghiên cứu Darwin) hoặc khởi phát sau khi nhập

viêm với một chẩn đoán ban đầu khác, thường là viêm phổi. Trong các khớp, khớp gối là vị trí nhiễm trùng thường gặp nhất, kế đến là mắt cá chân, khớp hông và khớp vai.

Nghiên cứu của Trần Đăng Khoa (2017, Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới TP. Hồ Chí Minh), Lê Vũ Phong (2017, Bệnh viện Trung ương Huế), Đỗ Duy Cường (2017, Bệnh viện Bạch Mai) ghi nhận bệnh viêm xương khớp chiếm tỷ lệ lần lượt là 17%; 16%; 9,5%.

Viêm tiết niệu-sinh dục:

Thường biểu hiện với sốt, đau trên xương mu, tiểu khó, có thể kèm tiêu chảy. Tuyến tiền liệt sưng đau có thể phát hiện khi thăm trực tràng.

Nghiên cứu của Lê Vũ Phong ghi nhận tỷ lệ viêm tiết niệu-sinh dục là 4%. Nghiên cứu của Trần Đăng Khoa ghi nhận có 3% trường hợp biểu hiện áp-xe tuyến tiền liệt.

Viêm não-tủy:

Nghiên cứu ở Bắc Úc ghi nhận thể bệnh này chiếm khoảng 4% trường hợp. Biểu hiện với yếu chi, dấu hiệu tiểu não, liệt dây thần kinh sọ (VI, VII). Hầu hết các trường hợp có tri giác bình thường hoặc rối loạn ở mức độ nhẹ. Dịch não tủy có sự gia tăng bạch cầu, trong đó bạch cầu đơn nhân chiếm ưu thế, protein tăng, đường bình thường hoặc giảm nhẹ [7], [8].

Nghiên cứu của Trần Đăng Khoa cho thấy tỷ lệ viêm màng não mủ là 3%.

Nhiễm khuẩn huyết:

Nghiên cứu Darwin: 55% ca có nhiễm trùng huyết với tỷ lệ tử vong là 20% [9]. Nghiên cứu của Lê Vũ Phong báo cáo tỷ lệ nhiễm trùng huyết là 88%, trong đó có 16% có sốc nhiễm trùng [4].

Nhiễm trùng khác:

- Áp-xe cơ quan như gan, lách, thận, tuyến tiền liệt, áp-xe vùng hàm mặt. Biểu hiện thường gặp là sốt, ớn lạnh, run, có hoặc không kèm tụt huyết áp. Triệu chứng khu trú tại cơ quan thường ít gặp. Tỷ lệ áp-xe gan trong nghiên cứu của Trần Đăng Khoa, Đỗ Duy Cường lần lượt là 10% và 11,1%. Tỷ lệ áp-xe lách trong nghiên cứu của Trần Đăng Khoa (2017), Đỗ Duy Cường (2017) lần lượt là 13% và 14,3%.

- Viêm tuyến mang tai có mủ: là bệnh cảnh thường gặp ở trẻ em tại Thái Lan, chiếm > 40% trường hợp melioidosis ở trẻ em Thái Lan. Nghiên cứu của Lê Vũ Phong (2017) tại Bệnh viện Trung ương Huế báo cáo tỷ lệ viêm tuyến mang tai mủ chiếm 4%.

Một số ổ nhiễm trùng khác được báo cáo lẻ tẻ bao gồm phình mạch hình nấm, áp-xe trung thất, tràn dịch màng ngoài tim, áp-xe tuyến thượng thận.

Nhiễm trùng sơ sinh:

Nghiên cứu tại Thái Lan báo cáo 22 ca bệnh ở trẻ

sơ sinh vắng khuẩn huyết và hoặc viêm màng não do *Burkholderia pseudomallei*, trong đó 2/10 (20%) do lây truyền từ mẹ sang con, 4/10 (40%) nhiễm trùng bệnh viện, 4/10 (40%) nhiễm trùng mắc phải tại cộng đồng, trong số đó 16/22 (73%) tử vong. Nghiên cứu tại Bắc Úc về lây truyền *Burkholderia pseudomallei* qua sữa mẹ có thể liên quan đến tình trạng viêm vú của mẹ, sữa mẹ dương tính với *Burkholderia pseudomallei*.

Melioidosis ở trẻ em:

Chiếm 5-15% tổng số ca mắc, tỷ lệ tử vong 35%. Gặp chủ yếu ở trẻ miễn dịch bình thường, chỉ có 25% có bệnh lý đi kèm. Nhiễm trùng da ở trẻ em cao hơn người lớn (60% so với 13% trường hợp ở người lớn). Viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết ít xảy ra ở trẻ em (20% và 16%), trong khi ở người lớn viêm phổi là biểu hiện chính (54%). Viêm tuyến mang tai mủ chiếm 40% các trường hợp trẻ em ở Campuchia và Thái Lan.

Tại Việt Nam, theo ghi nhận tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, từ tháng 1/2015 - 8/2017, có 22 bệnh nhi cấy các bệnh phẩm dương tính với *Burkholderia pseudomallei*. Trong đó tỷ lệ nam: nữ là 1,44:1 (13/9). Nhóm tuổi mắc bệnh melioidosis nhiều nhất là 6-10 tuổi chiếm 40,9%. Biểu hiện lâm sàng bao gồm nhiễm trùng huyết (81,8%), viêm, áp-xe tuyến mang tai (63,6%), viêm phổi (22,7%), nhiễm trùng thần kinh trung ương (13,6%), sốc nhiễm trùng (9,1%), áp-xe da đầu (4,5%), viêm phúc mạc (4,5%) [3].

5. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán xác định bệnh dựa vào nuôi cấy vi khuẩn. Sử dụng môi trường thạch Ashdown's chứa gentamicin cho phép chọn lọc sự phát triển của *B.pseudomallei*. Bệnh phẩm bao gồm máu, đàm, phết họng, phết trực tràng, phết tổn thương da và vết loét, dịch áp-xe.

Test ngưng kết hồng cầu gián tiếp (indirect hemagglutination test), ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) và một số xét nghiệm huyết thanh khác có thể được sử dụng. Tuy nhiên giá trị giới hạn trong vùng dịch tễ bệnh.

PCR (polymerase chain reaction) đã được đưa vào sử dụng trong chẩn đoán nhưng cho đến nay kết quả cho thấy có độ nhạy và độ đặc hiệu chưa cao [11].

Hình ảnh học:

- X quang phổi: Tổn thương trên phim X quang của bệnh nhân viêm phổi cấp do melioidosis có thể là hình ảnh đông đặc thùy hoặc nhiều thùy phổi, tổn thương hoại tử phổi, tràn dịch màng phổi. Tạo hang và hình ảnh áp-xe với mức hơi dịch cũng thường gặp.

- CT (computed tomography) và MRI (magnetic resonance image): Phim CT bụng và chậu nên được thực hiện thường qui ở bệnh nhân người lớn nghi ngờ hoặc đã xác định melioidosis, để xác định tổn thương áp-xe không triệu chứng ở tuyến tiền liệt, lách, thận, gan.

Bệnh nhân viêm não - tủy có hình ảnh CT sọ não bình thường, tuy nhiên lại có hình ảnh tổn thương đáng kể trên phim MRI với tăng tín hiệu T2 [6].

6. ĐIỀU TRỊ

Tất cả các trường hợp bệnh, ngay cả bệnh nhẹ, nên được điều trị với liệu pháp tấn công trong ít nhất 2 tuần bằng đường tĩnh mạch, sau đó với liệu pháp duy trì bằng đường uống trong ít nhất 3 tháng. *B.pseudomallei* có đặc tính đề kháng với penicillin, ampicillin, cephalosporin thế hệ I và II, gentamycin, tobramycin và streptomycin.

• Điều trị tấn công:

Ceftazidime (50 mg/kg đến 2 g tiêm TM mỗi 6 giờ) hoặc 6g/ngày (người lớn) hoặc

Meropenem (25 mg/kg đến 1 g tiêm TM mỗi 8 giờ) hoặc

Imipenem (25 mg/kg đến 1g tiêm TM mỗi 6 giờ)

Phối hợp với sulfamethoxazole- trimethoprim (SMX-TMP, 40/8 mg/kg đến 1600/320 mg) mỗi 12 giờ trong các trường hợp có tổn thương tại hệ thần kinh trung ương, ổ áp-xe sâu hoặc áp-xe nội tạng, xương, khớp và tuyến tiền liệt. (Thêm acid folic 5mg/ngày uống).

Thời gian điều trị: Ít nhất 14 ngày hoặc 4 - 8 tuần đối với trường hợp nặng như bệnh phổi lan tỏa, ổ áp-xe sâu hoặc áp-xe nội tạng, viêm xương tủy, viêm khớp mủ hoặc viêm não tủy [6].

Ceftazidim là lựa chọn ưu thế trong điều trị tấn công. Kết quả nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên tại Thái Lan so sánh ceftazidim (120 mg/kg/ngày) với liệu pháp 3 thuốc không có ceftazidim gồm chloramphenicol, trimethoprim-sulfamethoxazol và doxycyclin cho thấy tỷ lệ tử vong ở những trường hợp nặng trong nhóm có ceftazidim giảm 50% [16].

Carbapenem: imipenem và meropenem có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) thấp nhất đối với *Burkholderia pseudomallei*. Nghiên cứu in-vitro cho thấy carbapenem có tác dụng diệt khuẩn đối với *B. pseudomallei* tốt hơn so với ceftazidim. Trên lâm sàng, một nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có so sánh tại Thái Lan ở những ca melioidosis nặng đã ghi nhận imipenem có hiệu quả tương tự ceftazidim, không có khác biệt về tỷ lệ tử vong giữa các nhóm, tỷ lệ thất bại điều trị ở nhóm dùng imipenem là thấp hơn. Ngoài ra, nghiên cứu cho thấy nhóm dùng meropenem có kết quả điều trị tốt hơn nhóm dùng ceftazidim.

Liệu pháp kết hợp TMP-SMX làm giảm tỷ lệ tử vong so với nhóm đơn trị liệu ceftazidim được ghi nhận trong 2 nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng trên 449 bệnh nhân melioidosis nặng tại Thái Lan. Trong một nghiên cứu theo dõi ở 190 bệnh nhân xác định melioidosis, tại trung vị 71 tuần sau xuất viện ghi nhận không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong cũng như tỷ lệ tái phát bệnh xác định bằng nuôi cấy dương tính trở lại giữa nhóm dùng đơn trị liệu ceftazidime và nhóm có phối hợp thêm TMP-SMX trong đợt điều trị tấn công [16].

• Điều trị duy trì:

Chọn một trong các phác đồ sau:

- SMX-TMP liều cao (40/8 mg/kg đến 1600/320 mg) mỗi 12 giờ (> 60kg: 2 viên 960mg (800/160 mg) mỗi 12 giờ; 40-60 kg: 3 viên 480mg (400/80 mg) mỗi 12 giờ; < 40 kg: 1 viên 960mg hoặc 2 viên 480mg mỗi 12 giờ; bổ sung acid folic 5 mg/ngày uống) có hoặc không kết hợp với: Doxycycline (2,5 mg/kg đến 100 mg) mỗi 12 giờ.

- Amoxicillin-clavulanate đơn trị liệu hoặc dùng quinolone đường uống

Thời gian điều trị: Tối thiểu 3 tháng, hoặc kéo dài 6 tháng trong trường hợp có viêm xương tủy, viêm não.

Một nghiên cứu trên 116 bệnh nhân melioidosis tại Thái Lan nhằm so sánh liệu pháp kết hợp chloramphenicol (chỉ sử dụng trong vòng 4 tuần đầu tiên), TMP-SMX, và doxycyclin với sử dụng đơn trị liệu doxycyclin. Tỷ lệ tái phát bệnh cao hơn có ý nghĩa ở nhóm dùng đơn trị liệu doxycyclin. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Currie BJ tại Bắc Úc. Sau đó, một nghiên cứu tại Thái Lan cho thấy sử dụng chloramphenicol trong liệu pháp kết hợp với TMP-SMX và doxycyclin không mang lại hiệu quả có ý nghĩa.

Đơn trị liệu TMP-SMX cho thấy những trường hợp tái phát chỉ xảy ra ở những người không tuân thủ (Nghiên cứu tại Bắc Úc). Kết quả nghiên cứu này khẳng định vai trò quan trọng của TMP-SMZ trong điều trị duy trì tránh tái phát bệnh.

• Điều trị hỗ trợ:

- Dẫn lưu ổ áp-xe đối với áp-xe tuyến tiền liệt. Phình mạch hình nấm thường đòi hỏi phẫu thuật cấp cứu. Ngược lại, ổ mủ tại cơ quan nội tạng thường đáp ứng với điều trị nội khoa và hiếm khi phải dẫn lưu.

- Recombinant Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): melioidosis thường kết hợp với suy giảm chức năng bạch cầu đa nhân trung tính. Vì vậy, G-CSF được đưa vào điều trị trên những bệnh nhân sốc nhiễm trùng do melioidosis tại vùng Bắc Úc từ tháng 12/1998. Sau đó, một nghiên cứu thực

hiện hồi cứu số liệu trên 42 bệnh nhân xác định melioidosis có sốc nhiễm trùng giai đoạn 1989-2002 về tỷ lệ tử vong trước và sau khi đưa vào liệu pháp G-CSF. Kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong ở nhóm có dùng G-CSF giảm đáng kể (10%) so với nhóm không dùng G-CSF (95%). Tuy nhiên, hiệu quả này không được ghi nhận trong nghiên cứu tại Thái Lan trên 60 bệnh nhân nghi ngờ melioidosis được sử dụng G-CSF hoặc giả dược. Sau đó melioidosis được xác định bằng nuôi cấy ở 18 bệnh nhân dùng G-CSF và 23 bệnh nhân dùng giả dược. Liệu pháp G-CSF kết hợp với giảm tỷ lệ tử vong không có ý nghĩa (70% so với 87%), và ở nhóm bệnh nhân xác định melioidosis là 83% so với 96%. Thời gian sống dài hơn có ý nghĩa ở nhóm dùng G-CSF (34 so với 15 giờ).

• Nguy cơ tái phát:

Giải trình tự gen của những trường hợp tái phát cho thấy đa số bệnh nhân tái phát do thất bại với điều trị duy trì hơn là nhiễm mới. Điều này được thể hiện trong nghiên cứu trên 889 bệnh nhân

melioidosis Thái Lan được theo dõi sau đợt điều trị tấn công, ghi nhận có 86 bệnh nhân tái phát (9,7%) và 30 bệnh nhân tái nhiễm (3,4%).

Một số lý do thất bại điều trị duy trì:

- Kém tuân thủ điều trị: đây là yếu tố quan trọng nhất.

- Thời gian điều trị: ≤ 8 tuần có tỷ lệ tái phát cao hơn so với ≥ 12 tuần. Nghiên cứu tại Thái Lan đã chỉ ra tỷ lệ tái phát ở nhóm điều trị trong 12-16 tuần thấp hơn nhóm ≤ 8 tuần. Vì vậy, thời gian điều trị duy trì được khuyến cáo là 12-20 tuần hoặc ít nhất 3 tháng.

- Tái phát thường gặp ở những ca nặng so với những trường hợp bệnh khu trú. Điều này nhấn mạnh việc kéo dài thời gian đợt điều trị tấn công trong trường hợp có các biểu hiện nặng. Nhiễm trùng lan tỏa và cấy máu (+) cũng là những yếu tố nguy cơ tái phát.

Điều trị đợt tái phát thường đòi hỏi khởi đầu lại đợt điều trị tấn công, sau đó là điều trị duy trì [6].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Duy Cường (2017), Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm và kết quả điều trị bệnh nhân Melioidosis tại bệnh viện Bạch Mai 2012-2017, Hội nghị khoa học toàn quốc bệnh Melioidosis 2017. TP Huế, 10.2017
2. Trần Đăng Khoa (2017), Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng bệnh Melioidosis tại BV Bệnh Nhiệt đới TP Hồ Chí Minh, Hội nghị khoa học toàn quốc bệnh Melioidosis 2017. TP Huế, 10.2017
3. Nguyễn Trần Nam (2017), Bệnh Melioidosis ở trẻ em, Hội nghị khoa học toàn quốc bệnh Melioidosis 2017. TP Huế, 10.2017
4. Lê Vũ Phong (2017), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh Melioidosis tại BVTW Huế 2013-2016, Hội nghị khoa học toàn quốc bệnh Melioidosis 2017. TP Huế, 10.2017
5. Brady et al (2012), Evidence consensus was developed as published previously, PLoS NTD;6(8):e1760.
6. Cheng AC, Lowe M, Stephens DP, Currie BJ (2003), Ethical problems of evaluating a new treatment for melioidosis, *BMJ*; 327:1280.
7. Currie BJ. et al (2013), Epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of melioidosis, *Uptodate*.
8. Currie BJ, Fisher DA, Howard DM et al (2000), Endemic melioidosis in tropical northern Australia: a 10-year prospective study and review of literature, *Clin Infect Dis*; 31:981.
9. Currie BJ, Ward L, Cheng AC. (2010), The epidemiology and clinical spectrum of melioidosis: 540 cases from the 20 year Darwin prospective study; *Plos Negl Trop Dis*; 4:e900.
10. Harrison's Infectious disease 18th (2012), Infections due to *Pseudomonas* species and related organisms, Mc Graw-Hill, NewYork, USA, Chap. 152.
11. Kingsley PV et al (2016), Pitfalls and optimal approaches to diagnose melioidosis, *Asian Pac J Trop Med.*; 9(6):515-24.
12. Gibney KB, Cheng AC, Currie BJ (2008), Cutaneous melioidosis in the tropical top end of Australia: a prospective study and review of the literature. *Clin Infect Dis*; 47:603.
13. Meumann EM, Cheng AC, Ward L, Currie BJ (2012), Clinical features and epidemiology of melioidosis pneumonia: results from a 21-year study and review of the literature. *Clin Infect Dis*; 54:362.
14. Raja NS et al (2015), *Burkholderia pseudomallei* causing bone and joint infections: a clinical update, *J Travel Med*, 22(6):410-4
15. Ralph A., John McBride, Bart Currie (2004), Transmission of *Burkholderia pseudomallei* via breast milk in Northern Australia, *The pediatric infectious disease journal*, Volume 23, number 12.
16. Thatrimontrichai A., and Gunlawadee Maneenil, (2012), Neonatal Melioidosis: Systematic review of the literature, *The pediatric infectious disease journal*, Volume 31, number 11.