

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỐT GIẢM BẠCH CẦU HẠT Ở BỆNH NHÂN BẠCH CẦU CẤP DÒNG LYMPHO

Phan Huy Thuấn¹, Phạm Thị Minh Khoa¹
Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bạch cầu cấp dòng lympho là một bệnh ác tính hay gặp nhất ở trẻ em, sốt giảm bạch cầu hạt là một trong những biến chứng nguy hiểm trong điều trị bệnh bạch cầu cấp dòng lympho.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho.

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 90 lượt bệnh nhân từ 1 tháng đến 15 tuổi được chẩn đoán bạch cầu cấp dòng lympho có sốt giảm bạch cầu hạt sau khi bắt đầu điều trị hóa trị liệu, từ tháng 02/2013 đến tháng 06/2014.

Kết quả: Không có trường hợp nào tử vong. Nhóm không có điều chỉnh kháng sinh (KS) sau liệu pháp KS ban đầu chiếm 64,4% so với 35,6% của nhóm có điều chỉnh KS. Ở nhóm không điều chỉnh kháng sinh, KS được dùng ban đầu theo kinh nghiệm là Ceftazidime chiếm 65,5% và kế đến là phối hợp Amikacin + Ceftazidime chiếm 24,1%. Ở nhóm có điều chỉnh kháng sinh, phối hợp KS Meropenem + Amikacin chiếm 59,4%, kế đó là Meropenem + Vancomycin 18,8%, và Meropenem đơn độc là 12,5%. Thời gian kéo dài của sốt ở nhóm có điều chỉnh KS với trung vị 4 ngày so với 2 ngày ở nhóm không điều chỉnh KS ($p < 0,01$). Thời gian trung vị sử dụng kháng sinh ở nhóm không điều chỉnh KS là 7 ngày so với 12 ngày ở nhóm có điều chỉnh KS ($p < 0,01$). Thời gian trung vị để bạch cầu hạt đạt đến mức $500/\text{mm}^3$ là 8 ngày ở nhóm có điều chỉnh KS và 6,5 ngày ở nhóm không điều chỉnh KS ($p > 0,05$). Thời gian trung vị để bạch cầu hạt đạt đến mức $1000/\text{mm}^3$ là 12 ngày ở nhóm có điều chỉnh KS và 10 ngày ở nhóm không điều chỉnh KS ($p > 0,05$).

Kết luận: Chẩn đoán sớm và điều trị tích cực theo đúng phác đồ sẽ cải thiện đáng kể kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho.

Từ khóa: Điều trị, sốt giảm bạch cầu hạt, bạch cầu cấp

ABSTRACT

RESULTS OF TREATMENT OF NEUTROPENIA FEVER IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Phan Huy Thuan¹, Pham Thi Minh Khoa¹

Backgrounds: Acute lymphoblastic leukemia is the most common malignant disease in children, in which neutropenia fever is one of the most common and serious complications in the treatment of acute lymphoblastic leukemia.

Objective: To evaluate the results of treatment of neutropenia fever in children with acute lymphoblastic leukemia.

Method and Patients: A cross sectional descriptive study on 90 episodes of neutropenia fever after starting chemotherapy from 02/2013 to 06/2014 in 49 children aged from 1 month to 15 year old diagnosed with acute lymphoblastic leukemia at Pediatrics center of Hue Central Hospital.

1. Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 7/7/2015; Ngày phản biện (revised): 24/7/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 15/8/2015
- Người phản biện: Phạm Hoàng Hưng
- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Huy Thuấn
- Email: thuanph1967@gmail.com

Kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho

Results: No case of death. Group without initial empirical antibiotherapy modification accounts for 64.4% compared. In group without antibiotherapy modification, initial empirical antibiotics including Ceftazidime accounts for 65.5%, followed by the combination of Amikacin + Ceftazidime (24.1%). In group with antibiotherapy modification, a combination of Meropenem + Amikacin accounts for 59.4%, followed by Vancomycin + Meropenem (18.8%), and monotherapy of Meropenem (12.5%). The median duration of fever in group with antibiotherapy modification is 4 days compared to 2 days in group without antibiotherapy modification ($p < 0.01$). The median duration of antibiotics use in group without antibiotherapy modification is 7 days compared to 12 days in group with antibiotherapy modification ($p < 0.01$). The median duration, in which the absolute neutrophil count reaches to level of $500 / \text{mm}^3$, is 8 days in group with antibiotherapy modification and is 6,5 days in group without antibiotherapy modification ($p > 0.05$). The median duration, in which the absolute neutrophil count reaches to level of $1000 / \text{mm}^3$, is 12 days in group with antibiotherapy modification and is 10 days in group without antibiotherapy modification ($p > 0.05$).

Conclusion: Early diagnosis and prompt antibiotics treatment in accordance with the protocol will significantly improve the outcomes of neutropenia fever in children with acute lymphoblastic-leukemia.

Key words: Treatment, neutropenia fever, leukemia

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu cấp dòng lympho (BCCL) là một bệnh ác tính hay gặp nhất ở trẻ em, chiếm một phần tư các trường hợp ung thư trẻ em và 75% các trường hợp bạch cầu cấp (BCC). Tần suất mắc bệnh này hằng năm vào khoảng năm trường hợp trên một trăm ngàn trẻ, bệnh hay gặp nhất ở nhóm trẻ 2-5 tuổi [1], [2].

Ở các nước đang phát triển nói chung và Việt Nam nói riêng, tỉ lệ tử vong trong điều trị bệnh BCCL còn cao so với các nước tiên tiến. Có nhiều nguyên nhân làm cho tử vong bệnh BCCL tăng cao ở các nước đang phát triển như: phát hiện bệnh muộn, thiếu thuốc hóa trị liệu, công việc điều trị hỗ trợ đặc biệt điều trị nhiễm trùng còn khó khăn. Ước chế tùy sau hóa trị liệu điều trị ung thư, đặc biệt sốt giảm bạch cầu (BC) hạt là một trong các biến chứng đáng sợ nhất của điều trị bệnh BCCL. Hầu hết các bệnh nhân BCCL tử vong trong giai đoạn điều trị cảm ứng cũng như trong giai đoạn sau khi lui bệnh đều liên quan đến biến chứng nhiễm trùng trong bối cảnh sốt giảm BC hạt [18].

Với mục đích cố gắng cải thiện tỉ lệ tử vong do biến chứng nhiễm trùng trong bối cảnh sốt giảm BC hạt do hóa trị liệu điều trị bệnh BCCL tại trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài này nhằm:

- Đánh giá kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân BCCL.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Chọn tất cả bệnh nhân từ 1 tháng đến 15 tuổi được chẩn đoán BCCL có sốt giảm BC hạt sau khi bắt đầu điều trị hóa trị liệu.

Thời gian từ tháng 02/2013 đến tháng 06/2014.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung ương Huế.

* Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh BCCL ở trẻ em [7]: dựa vào tủy đồ: có trên 25% tế bào nguyên bào lympho ở tủy xương.

* Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh BCCL có sốt giảm bạch cầu hạt [4]:

- Nhiệt độ $\geq 38,3^\circ\text{C}$ bất kỳ thời điểm nào, hoặc nhiệt độ $\geq 38^\circ\text{C}$ kéo dài hơn một giờ hoặc có hai lần nhiệt độ $\geq 38^\circ\text{C}$ trong một giai đoạn 12 giờ, và

- Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính $\leq 0,5 \times 10^9 / \text{L}$.

* Tiêu chuẩn loại trừ:

- BCC dòng tủy, suy tủy, u lympho không Hodgkin, các bệnh lý thuộc u đặc.

- Tiền sử dị ứng với các thuốc dùng trong nghiên cứu: nhóm betalactams hoặc nhóm aminoglycosides, vancomycin, meropenem ...

- Đang được điều trị KS tĩnh mạch.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Bệnh viện Trung ương Huế

- Chọn mẫu ngẫu nhiên. Chúng tôi đã chọn được 90 lượt bệnh nhân vào điều trị đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu.

- Bệnh nhân được phân nhóm nguy cơ theo tiêu chuẩn IDSA 2010 (Hiệp hội các bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ)

* Nguy cơ cao (IDSA 2010)

Có bất kỳ một trong các dấu hiệu dưới đây là được xếp vào nhóm nguy cơ cao:

1. Giảm BC hạt nặng (SLBC hạt $\leq 100/\text{mm}^3$) được dự đoán là sẽ kéo dài >7 ngày.

2. Có bằng chứng của suy chức năng gan hoặc suy thận.

3. Có bằng chứng của tình trạng bệnh kèm đang hoạt động.

* Nguy cơ thấp (IDSA 2010)

Thỏa mãn các tiêu chuẩn dưới đây:

1. Giảm BC hạt có tiên đoán là sẽ phục hồi trong vòng 7 ngày.

2. Chức năng gan và thận bình thường.

3. Không có tình trạng bệnh kèm đang hoạt động.

Điều trị theo phác đồ (Theo hướng dẫn của IDSA 2010 và Handbook of pediatrics hematology and oncology, nhà xuất bản Đại học Oxford 2008) [4], [22]

- Điều chỉnh kháng sinh (KS):

+ **Có điều chỉnh kháng sinh:** bệnh nhân được thay hoặc thêm KS bắt đầu từ thời điểm 48 giờ sau liệu pháp KS ban đầu.

+ **Không có điều chỉnh KS:** bệnh nhân được giữ nguyên liệu pháp KS ban đầu cho đến hết liệu trình điều trị.

- Liệu trình điều trị [16], [18], [22]

+ Đối với trường hợp xác định được tiêu điểm nhiễm trùng hoặc/và có kết quả mẫu cấy bệnh phẩm (+), sẽ tiếp tục KS trong khoảng thời gian thích hợp tùy thuộc vào vi khuẩn, tiêu điểm nhiễm trùng, độ nặng lâm sàng lúc khởi đầu, diễn biến CRP, và số lượng BC hạt.

+ Đối với trường hợp không xác định được tiêu điểm nhiễm trùng và kết quả mẫu cấy bệnh phẩm (-), KS sẽ được duy trì cho đến khi bệnh nhân hết sốt hai

ngày liên tục và số lượng BC hạt $> 500/\text{mm}^3$, miễn là các bệnh nhân này được điều trị KS ít nhất năm ngày.

Phương pháp xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y sinh học, sử dụng phần mềm thống kê SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Phân bố theo giới

Yếu tố	n (90)	%
Nam	58	64,4
1- 9 tuổi	63	70
Tế bào B	49	54,5
Tăng cường muộn	32	35,6

Nhận xét:

- Nam nhiều gần gấp đôi nữ (64,4% so với 35,6%).

- Nhóm tuổi 1 - 9 tuổi chiếm ưu thế với tỉ lệ 70%.

- BCCL tế bào B chiếm ưu thế với tỉ lệ 54,5%.

- Các đợt sốt giảm BC hạt xảy ra ưu thế ở pha tăng cường muộn chiếm 35,6%.

3.2. Kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân BCCL

3.2.1. Vấn đề sử dụng kháng sinh

Bảng 3.2. Tỉ lệ điều chỉnh kháng sinh

Kết quả	Số đợt sốt (n)	%
Không điều chỉnh KS	58	64,4
Có điều chỉnh kháng sinh	32	35,6
Tử vong	0	0

Nhận xét: Không có trường hợp nào tử vong. Nhóm không có điều chỉnh kháng sinh sau liệu pháp kháng sinh ban đầu chiếm ưu thế với tỉ lệ 64,4%.

Bảng 3.3. Phân bố nhóm nguy cơ theo nhóm điều trị

Nhóm nguy cơ	Có điều chỉnh kháng sinh		Không điều chỉnh KS	
	n (32)	%	n (58)	%
Nguy cơ cao	27	84,4	33	56,9
Nguy cơ thấp	5	15,6	25	43,1
P	p<0,05			

Kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho

Nhận xét: Bệnh nhân nguy cơ cao chiếm tỉ lệ ở 0,05). Bệnh nhân nguy cơ thấp chiếm tỉ lệ ở nhóm không điều chỉnh KS cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không điều chỉnh (84,4% so với 56,9%, $p < 0,05$). Bệnh nhân nguy cơ thấp chiếm tỉ lệ ở nhóm có điều chỉnh (43,1% so với 15,6%, $p < 0,05$).

Bảng 3.4. Đặc điểm sử dụng KS theo kinh nghiệm

Kháng sinh	Có điều chỉnh KS		Không điều chỉnh KS		p
	n (32)	%	n (58)	%	
Kháng sinh uống					
- Augmentin	0	0	1	1,7	-
- Augmentin+ Cipro	1	3,1	3	5,2	>0,05
Một kháng sinh					
Ceftazidime	8	25	38	65,5	<0,01
Meropenem	4	12,5	0	0	-
Phối hợp 2 KS					
- Ceftazidim+Amik	23	71,9	14	24,1	<0,01
- Meronem +Amik	19	59,4	0	0	-
- Vanco+Amik	1	3,1	0	0	-
- Oxacillin+Amik	0	0	1	1,7	-
- Meronem+Vanco	6	18,8	0	0	-
Phối hợp 3 KS					
Mero+Vanco+Amik	1	3,1	0	0	-
Mero+Vanco+Piper	1	3,1	0	0	-
Cefta+Amik+Metro	0	0	1	1,7	-
Kháng nấm					
Fluconazol	1	3,1	0	0	-
Amphotericin B	1	3,1	0	0	-
Kháng virus					
Acyclovir	0	0	2	3,4	-

Nhận xét:

- Ở nhóm không điều chỉnh KS, KS được dùng ban đầu theo kinh nghiệm là Ceftazidime chiếm ưu thế 38/58 (65,5%) và phối hợp Amikacin + Ceftazidime chiếm 14/58 (24,1%).

- Ở nhóm có điều chỉnh KS, phối hợp KS chiếm ưu thế là Meropenem + Amikacin chiếm 19/32 (59,4%), kế đó là Meropenem + Vancomycin 6/32 (18,8%), và Meronem đơn độc 4 /32 (12,5%).

Bảng 3.5. Các lý do điều chỉnh kháng sinh

Lý do điều chỉnh KS	Số trường hợp (n=32)	%
Có kết quả cấy	4	12,5
Phát hiện tiêu điểm mới	19	59,4
Theo kinh nghiệm	9	28,1

Nhận xét: Thay đổi kháng sinh theo phỏng đoán tác nhân gây bệnh của tiêu điểm nhiễm trùng mới chiếm ưu thế 19/32 (59,4%).

3.2.2. Đánh giá kết quả điều trị

Bảng 3.6. Thời gian kéo dài của sốt kể từ thời điểm bắt đầu cho KS

Thời gian kéo dài của sốt (ngày)	Có điều chỉnh KS		Không đ.chỉnh KS		p
	n (32)	%	n (58)	%	
1 - 2	0	0	40	69	-
>2 - 4	13	40,6	17	29,3	>0,05
>4 - 7	17	53,2	1	1,7	<0,01
>7	2	6,2	0	0	-
Thời gian trung vị	4 (2 - 5)		2 (2 - 3)		<0,01

Nhận xét: Thời gian kéo dài sốt 4 - 7 ngày chiếm tỉ lệ ở nhóm có điều chỉnh KS cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không điều chỉnh (53,2% so với 1,7%, $p < 0,01$). Thời gian kéo dài của sốt ở nhóm có điều chỉnh kháng sinh (trung vị 4 ngày) lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm không điều chỉnh KS (trung vị 2 ngày) ($p < 0,01$).

Bảng 3.7. Thời gian sử dụng kháng sinh toàn bộ

Kháng sinh	n	%	Thời gian sử dụng KS (ngày)			p
			Trung vị	N.nhất	D.nhất	
Có điều chỉnh KS	32	35,6	12 (10-12)	7	23	<0.01
Không điều chỉnh KS	58	64,4	7 (5-10)	5	14	

Nhận xét: Nhóm không có điều chỉnh KS có thời gian sử dụng KS trung vị là 7 ngày, còn nhóm có điều chỉnh KS thì thời gian sử dụng KS kéo dài hơn với trung vị 12 ngày, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Bảng 3.8. Thời gian SLBC hạt đạt ngưỡng 500/mm³ tính từ thời điểm bắt đầu cho KS

Thời gian BC hạt < 500/mm ³ (ngày)	Có điều chỉnh kháng sinh		Không điều chỉnh kháng sinh		p
	n (32)	%	n (58)	%	
1 - 3	1	3,1	7	12,2	>0,05
4 - 7	12	37,5	29	50	>0,05
≥8	19	59,4	22	37,8	>0,05
Trung vị	8 (6 - 10)		6,5 (5 - 12)		>0,05

Nhận xét: Thời gian trung vị để SLBC hạt phục hồi đến ngưỡng 500/mm³ ở nhóm có điều chỉnh KS là 8 ngày, ở nhóm không có điều chỉnh KS là 6,5 ngày. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Thời gian SLBC hạt đạt ngưỡng 1000/mm³ tính từ thời điểm bắt đầu cho KS

Thời gian BC hạt < 1000/mm ³ (ngày)	Có điều chỉnh kháng sinh		Không điều chỉnh KS	
	n (32)	%	n (58)	%
4 - 7	4	12,5	17	29,3
8 - 10	7	21,9	13	22,4
11 - 14	13	40,6	13	22,4
>14	8	25	15	25,9
Trung vị	12 (9,5 - 14,5)		10 (7 - 15)	
p	>0,05			

Nhận xét: Thời gian trung vị để SLBC hạt phục hồi đến ngưỡng 1000/mm³ ở nhóm có điều chỉnh KS là 12 ngày, ở nhóm không có điều chỉnh KS là 10 ngày. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1 cho thấy về giới, nam nhiều gần gấp đôi nữ (64,4% so với 35,6% các đợt sốt). Theo nghiên cứu của Pratupjai và cs tại một bệnh viện Thái Lan cho thấy rằng nam chiếm tỉ lệ cao 61% [19]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy tỉ lệ vượt trội của bệnh nhân nam so với nữ [5], [9]. Tỉ lệ nam ưu thế hơn nữ ở tất cả các nghiên cứu có thể là do tỉ lệ nam bao giờ cũng nhiều hơn nữ ở BCCL nói chung.

Về tuổi, nhóm tuổi 1 - 9 tuổi chiếm ưu thế với tỉ lệ 70%, tương tự kết quả nghiên cứu của Chong C. Y với 71% bệnh nhân thuộc nhóm 2 - 10 tuổi [5]. Tương tự như yếu tố giới, nhóm tuổi 1-9 tuổi chiếm tỉ lệ cao là do đây là nhóm tuổi của BCCL nguy cơ thường chiếm khoảng 65 - 75% BCCL [24].

Về loại BCCL, gặp tất cả các phân nhóm tế bào lympho với tỉ lệ ưu thế của dòng tế bào B chiếm 54,5%, tỉ lệ này tương ứng với tỉ lệ các dòng tế bào của BCCL theo nghiên cứu các tác giả khác [23].

Về pha hóa trị bệnh nhân đang sử dụng, sốt giảm BC hạt có thể xảy ra ở tất cả các pha hóa trị liệu BCCL. Nghiên cứu này cho thấy số đợt sốt giảm BC hạt xảy ra ưu thế ở pha tăng cường muộn chiếm 35,6%. Kết quả nghiên cứu này hơi khác so với Pratupjai và cs các đợt sốt giảm BC hạt xảy ra ưu thế ở pha cảm ứng chiếm 44,2%, kế đến là pha duy trì chiếm 19,6%, và củng cố 11,6%) [19]. Chong C. Y ghi nhận 46,1% các đợt sốt giảm BC hạt xảy ra ở pha cảm ứng, và 53,8% đợt sốt xảy ra ở pha tăng cường [5]. Sự khác nhau về tần suất xuất hiện sốt giảm BC hạt ở các pha hóa trị liệu giữa nghiên cứu này với các tác giả nước ngoài có thể là do phác đồ hóa trị liệu điều trị ung thư sử dụng ở các trung tâm là khác nhau, nên mức độ ức chế tùy ở mỗi pha hóa trị liệu cũng có thể khác nhau.

4.2. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị ở nghiên cứu này nhìn chung khả quan, không có trường hợp nào tử vong, cũng như không có trường hợp nào bị di chứng sau điều trị sốt giảm BC hạt. **Bảng 3.2** cho thấy có 58 đợt sốt được điều trị thành công mà không cần điều chỉnh

liệu pháp KS ban đầu theo kinh nghiệm chiếm ưu thế với tỉ lệ 64,4% và có 32 đợt sốt được điều trị thành công cần phải điều chỉnh KS chiếm 35,6%. Hany A. Sayed và cs ghi nhận một kết quả điều trị không thuận lợi với nhiễm trùng tồn lưu chiếm 22,7%, và tử vong liên quan với nhiễm trùng là 3% [10], các tác giả khác ghi nhận tử vong dao động từ 1-3% đặc biệt trong giai đoạn điều trị cảm ứng [13]. Ở Việt Nam, Bùi Ngọc Lan ghi nhận tỉ lệ tử vong do nhiễm trùng ở bệnh nhân sốt giảm BC hạt là 5,2% [3]. Kết quả điều trị của nghiên cứu này có sự khác biệt với các nghiên cứu của các tác giả khác có thể là do nghiên cứu này chỉ chọn bệnh nhân BCCL, so với các tác giả khác đối tượng nghiên cứu rộng hơn bao gồm bệnh lý ung thư nói chung, hoặc cả hai loại bệnh BCC (lympho, tủy).

Bảng 3.3 cho thấy bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao chiếm tỉ lệ cao hơn có ý nghĩa ở nhóm có điều chỉnh KS so với nhóm không điều chỉnh (84,4% so với 56,9%, $p < 0,05$). Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp chiếm tỉ lệ cao hơn có ý nghĩa ở nhóm không điều chỉnh KS so với nhóm có điều chỉnh (43,1% so với 15,6%, $p < 0,05$).

Nghiên cứu này sử dụng phác đồ điều trị sốt giảm BC hạt của IDSA và tuân thủ nghiêm ngặt các bước điều trị, điều chỉnh KS theo lưu đồ. Theo quy định của phác đồ, bệnh nhân nguy cơ thấp sẽ được bắt đầu KS phối hợp bằng đường uống, KS ban đầu bằng đường tĩnh mạch sẽ được chỉ định cho nhóm bệnh nhân nguy cơ cao. Tuy vậy theo nhiều tác giả, chưa có bằng chứng thuyết phục cho việc sử dụng rộng rãi KS đường uống ban đầu ở trẻ em [6], [12]. Nhiều trung tâm nghiên cứu vẫn chỉ dùng KS tĩnh mạch cho cả hai nhóm nguy cơ [14]. Trong nghiên cứu này chỉ sử dụng KS đường uống cho trẻ lớn, nguy cơ thấp, uống thuốc dễ dàng, tổng trạng tốt và đánh giá nhiễm trùng có thể chỉ định được KS bằng đường uống vào thời điểm ban đầu. **Bảng 3.4** cho thấy số bệnh nhân dùng KS đường uống với Augmentin và Ciprofloxacin khá thấp chỉ có 5 đợt sốt chiếm tỉ lệ 5/90 (5,6%). Sau 24-48 giờ điều trị ban đầu nếu bệnh nhân kém đáp ứng sẽ được điều chỉnh KS, nghiên cứu này cho thấy nhóm

không điều chỉnh KS chiếm 58/90 (64,4%), và nhóm có điều chỉnh KS chiếm 32/90 (35,6%), kết quả này gần tương đương với nghiên cứu của Pratupjai và cs với nhóm không điều chỉnh KS chiếm 39,4% và có điều chỉnh KS chiếm 43,7% và tác giả này không dùng KS bằng đường uống [19]. Chúng tôi có thể chỉ định một KS đường tiêm đơn độc, hoặc phối hợp 2-3 loại KS tùy vào tình trạng nhiễm trùng và sự đáp ứng của bệnh nhân. Liệu pháp KS tiêm ban đầu chủ yếu là chỉ định Cefazidime hoặc Cefazidime + Amikacin, đây là loại phối hợp có thể tạo nên tác dụng hiệp đồng chống lại một số vi khuẩn gram âm và làm giảm đến mức tối thiểu sự xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng thuốc trong quá trình điều trị [21]. Ở nhóm không điều chỉnh KS, KS được dùng ban đầu theo kinh nghiệm là Cefazidime chiếm ưu thế 38/58 (65,5%) và phối hợp Amikacin + Cefazidime chiếm 14/58 (24,1%), tỉ lệ đáp ứng KS ban đầu của nghiên cứu này tương đương với kết quả của Ariffin và cs ghi nhận được tỉ lệ thành công 51,2% đối với sự phối hợp 2 loại KS này [21]. Ở nhóm có điều chỉnh KS, ngay khi bắt đầu liệu pháp KS theo kinh nghiệm, có 8/32 (25%) trường hợp dùng Cefazidime, 23/32 (71,9%) trường hợp dùng Cefazidime + Amikacin, 1/32 (3,1%) dùng KS đường uống. Tất cả 32 trường hợp trên đều không đáp ứng sau 24-48 giờ liệu pháp KS ban đầu, và được điều chỉnh KS theo tiêu điểm mới, hoặc theo kết quả cấy, hoặc theo kinh nghiệm. Sự phối hợp KS chiếm ưu thế ở nhóm có điều chỉnh KS là Meropenem + Amikacin chiếm 19/32 (59,4%), kế đó là Meropenem + Vancomycin 6/32 (18,8%), và Meropenem đơn độc 4/32 (12,5%). Các loại phối hợp 2 hoặc 3 KS khác là không đáng kể như Vancomycin + Amikacin, Meropenem + Vancomycin + Amikacin, Meropenem + Vancomycin + Piperacillin, mỗi phối hợp trên chỉ có một trường hợp. Nghiên cứu này có 2 đợt sốt kéo dài sau 5-7 ngày phải dùng kháng nấm, 1/32 (3,1%) dùng Fluconazol, 1/32 (3,1%) dùng Amphotericin B. So sánh với Pratupjai [19], tỉ lệ sử dụng Cefazidime + Amikacin ở nhóm không điều chỉnh KS của tác giả này cũng chiếm ưu thế 54/60 (90%), và ở nhóm có điều chỉnh KS số đợt sốt

cần chuyển sang Meropenem chiếm ưu thế 34/120 (28,3%), kế đến là Amphotericin B 28/120 (23,3%), Vancomycin 15/120 (12,5%), Ciprofloxacin 8/120 (6,7%), Amikacin + Cefazidime 8/120 (6,7%).

Về điều chỉnh kháng sinh sau liệu pháp KS kinh nghiệm ban đầu, chúng tôi thực hiện theo hướng dẫn của phác đồ điều trị IDSA theo nguyên tắc nếu bệnh nhân có đáp ứng sau 24 - 48 giờ điều trị KS ban đầu thì liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm ban đầu vẫn được giữ nguyên cho đủ liệu trình bất kể bệnh nhân có được phát hiện tiêu điểm mới hoặc định danh được vi khuẩn gây bệnh. Bệnh nhân chỉ được thay đổi KS nếu sau 48 giờ điều trị bệnh nhân vẫn còn sốt, và sự điều chỉnh tiếp theo đó dựa vào tác nhân gây bệnh và kháng sinh đồ nếu xác định được, hoặc dựa vào loại tiêu điểm nhiễm trùng để phỏng đoán tác nhân và phối hợp KS phổ rộng để kiểm soát nhiễm trùng, và chỉ khi không có bằng chứng về vi khuẩn hoặc tiêu điểm nhiễm trùng thì bệnh nhân mới được điều chỉnh KS bằng cách sử dụng KS phối hợp phổ rộng cho cả vi khuẩn gram âm và gram dương hoặc phối hợp thêm kháng nấm theo phác đồ điều trị [15], [17]. Trong nghiên cứu này nhóm bệnh nhân có tiêu điểm nhiễm trùng khá cao chiếm 57/90 (63,3%), **bảng 3.5** cho thấy trong đó có 19 đợt sốt có tiêu điểm cần thay đổi KS theo phỏng đoán tác nhân của tiêu điểm đó chiếm 19/32 (59,4%) các đợt sốt có điều chỉnh KS. Nghiên cứu này ghi nhận được 10 mẫu cấy định danh được vi khuẩn, nhưng chỉ có 4 đợt sốt được chỉ định điều chỉnh KS vì không đáp ứng với KS trước đó chiếm tỉ lệ 4/32 (12,5 %). 9 đợt sốt được điều chỉnh KS phổ rộng theo kinh nghiệm vì không định hướng được tác nhân gây bệnh chiếm tỉ lệ 9/32 (28,1%). Chong C. Y ghi nhận tỉ lệ nhóm có điều chỉnh KS cao hơn nghiên cứu này, với 43 đợt sốt giảm bạch cầu hạt có thay đổi KS chiếm 55,8% so với 35,5% (32/90) của nghiên cứu này. Các lý do thay đổi KS theo kinh nghiệm của tác giả này cũng tương tự như nghiên cứu của tôi bao gồm đáp ứng kém lâm sàng (37%), vi khuẩn kháng thuốc (23,2%), có nhiễm trùng mới (11,6%) [5].

Sốt là dấu hiệu quan trọng để đánh giá sự đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Điều trị có đáp ứng là khi nhiệt độ bệnh nhân trở về bình thường liên tục ít nhất là 24h. **Bảng 3.6** cho thấy ở nhóm không điều chỉnh KS thời gian sốt kéo dài 1-2 ngày chiếm ưu thế với tỉ lệ 40/58 (69%), kế đó là nhóm 2-4 ngày chiếm 17/58 (29,3%). Bệnh nhân sốt > 2 ngày sau liệu pháp KS ban đầu nhưng vẫn không được điều chỉnh KS ở 17 đợt sốt này là vì nhóm bệnh nhân này có tiêu điểm nhiễm trùng, có xu hướng giảm sốt và liệu pháp KS phổ rộng ban đầu đã có thể kiểm soát được tác nhân gây bệnh phỏng đoán nên bệnh nhân sẽ được theo dõi thêm 24-48 giờ sau để quyết định tiếp. Riêng ở nhóm có điều chỉnh KS thì thời gian sốt luôn luôn kéo dài > 2 ngày, nhóm sốt 4-7 ngày chiếm ưu thế với tỉ lệ 17/32 (53,2%), và kế đến là nhóm sốt kéo dài 2-4 ngày chiếm tỉ lệ 13/32 (40,6%). Thời gian kéo dài sốt 4-7 ngày chiếm tỉ lệ cao có ý nghĩa ở nhóm có điều chỉnh KS so với nhóm không điều chỉnh (53,2% so với 1,7%, $p < 0,01$). Thời gian kéo dài của sốt ở nhóm có điều chỉnh KS (trung vị 4 ngày) lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm không điều chỉnh KS (trung vị 2 ngày) ($p < 0,01$). Theo Chong C. Y thời gian kéo dài trung bình của sốt là 3 ngày đối với nhóm bệnh nhân hồi phục so với 7 ngày ở nhóm bệnh nhân tử vong [5]. Rocio Garcia-Carbonero thực hiện nghiên cứu có đối chứng so sánh sử dụng G-CSF ở bệnh nhân ung thư có sốt giảm BC hạt cho kết quả khác với nghiên cứu này, với thời gian sốt trung bình cho cả hai nhóm có và không điều trị G-CSF chỉ kéo dài 1 ngày [20].

Thời gian sử dụng kháng sinh toàn bộ được tính từ ngày bắt đầu sử dụng đến khi ngưng KS trên một bệnh nhân, vì vậy ở bệnh nhân được điều chỉnh KS thì thời gian sử dụng KS toàn bộ sẽ bao gồm cả thời gian sử dụng kháng sinh trước điều chỉnh. **Bảng 3.7** cho thấy nhóm không điều chỉnh KS có thời gian sử dụng trung vị 7 ngày, còn nhóm có điều chỉnh KS thì thời gian sử dụng kéo dài hơn với trung vị 12 ngày, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Điều này là hợp lý vì nhóm có điều chỉnh

KS thường thuộc nhóm nhiễm trùng nặng, nhiễm trùng huyết..., nên thời gian sử dụng KS kéo dài hơn. Theo Rocio Garcia-Carbonero thì thời gian sử dụng KS toàn bộ trên 7 ngày chiếm tỉ lệ 43/99 (43,4%) và thời gian sử dụng KS trung bình toàn bộ của tác giả này là 7 ngày, ngắn hơn nhiều so với thời gian trung bình của nhóm có điều chỉnh KS ở nghiên cứu này [20].

Bảng 3.8 cho thấy phần lớn bệnh nhân có thời gian kéo dài BC hạt < 500/mm³ là trên 4 ngày chiếm tỉ lệ 82/90 (91,1%), với thời gian trung vị là 8 ngày đối với nhóm có điều chỉnh KS và 6,5 ngày ở nhóm không điều chỉnh KS, và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Fatih Erbey thời gian kéo dài BC hạt < 500/mm³ ở các đợt sốt của bệnh nhân BCCL là 9,3 ngày [8], và theo nghiên cứu của Hsin - Pao là 10 ngày [11]. Rocio Garcia - Carbonero ghi nhận thời gian phục hồi BC hạt > 500/mm³ ngắn hơn so với nghiên cứu này với thời gian trung bình là 3 ngày, và đa số bệnh nhân có thời gian phục hồi BC hạt > 500/mm³ sau 1 - 7 ngày, trong đó nhóm 1 - 3 ngày chiếm tỉ lệ 129/203 (63,5%) và nhóm 4 - 7 ngày chiếm tỉ lệ 66/203 (32,5%) [20].

Nghiên cứu này cũng đánh giá thời gian BC hạt đạt ngưỡng 1000/mm³, đây là ngưỡng chứng tỏ tùy phục hồi hoàn toàn sau giai đoạn ức chế tùy do hóa trị liệu, **bảng 3.9** cho thấy thời gian trung vị để BC hạt đạt đến mức 1000/mm³ là 12 ngày ở nhóm có điều chỉnh KS và 10 ngày ở nhóm không điều chỉnh KS, và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Rocio Garcia - Carbonero ghi nhận thời gian phục hồi BC hạt đến mức 1000/mm³ dao động từ 3 - 6 ngày với thời gian trung bình là 4 ngày, kết quả này ngắn hơn so với nghiên cứu của tôi [20].

V. KẾT LUẬN

- Không có trường hợp nào tử vong. Nhóm không có điều chỉnh KS sau liệu pháp KS ban đầu chiếm ưu thế với tỉ lệ 64,4% so với 35,6% của nhóm có điều chỉnh KS.

- Tỉ lệ bệnh nhân nguy cơ cao ở nhóm điều chỉnh

Bệnh viện Trung ương Huế

KS cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không điều chỉnh (84,4% so với 56,9%, $p < 0,05$).

- Ở nhóm không điều chỉnh KS, KS được dùng ban đầu theo kinh nghiệm là Ceftazidime chiếm ưu thế 65,5% và kế đến là phối hợp Amikacin + Ceftazidime chiếm 24,1%.

- Ở nhóm có điều chỉnh KS, phối hợp KS Meropenem + Amikacin chiếm ưu thế 59,4%, kế đó là Meropenem + Vancomycin 18,8%, và Meropenem đơn độc là 12,5%.

- Điều chỉnh KS chủ yếu dựa theo phỏng đoán tác nhân gây bệnh của tiêu điểm nhiễm trùng mới chiếm 59,4%, kế đến là dựa theo kinh nghiệm chiếm 28,1%.

- Thời gian kéo dài của sốt ở nhóm có điều chỉnh KS (trung vị 4 ngày) lớn hơn có ý nghĩa so với nhóm không điều chỉnh KS (trung vị 2 ngày) ($p < 0,01$).

- Thời gian trung vị sử dụng KS ở nhóm không điều chỉnh KS là 7 ngày, còn ở nhóm có điều chỉnh KS kéo dài hơn là 12 ngày, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

- Thời gian trung vị để BC hạt đạt đến mức $500/\text{mm}^3$ là 8 ngày ở nhóm có điều chỉnh KS và 6,5 ngày ở nhóm không điều chỉnh KS ($p > 0,05$).

- Thời gian trung vị để BC hạt đạt đến mức $1000/\text{mm}^3$ là 12 ngày ở nhóm có điều chỉnh KS và 10 ngày ở nhóm không điều chỉnh KS ($p > 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jacek Toporski (2012), "Dịch tễ học ung thư trẻ em", *Hội thảo ung thư trẻ em khu vực miền Trung*, Tp. Huế, tr. 20-28.
2. Nguyễn Công Khanh (2004), "Bệnh bạch cầu cấp", *Huyết học lâm sàng Nhi khoa*, Nhà xuất bản Y học, tr. 400-438.
3. Bùi Ngọc Lan và cs (2013), "Nghiên cứu biến chứng nhiễm trùng trong giai đoạn hóa trị liệu tấn công ở bệnh nhi bạch cầu cấp dòng lympho", *Kỷ yếu hội thảo ung thư nhi khu vực miền Trung*, Tp. Huế, tr. 40-46.
4. Alison G. Freifeld et al (2011), "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA)", *Clinical Infectious Diseases*, 52, pp. 56-93.
5. Chong C. Y, A M Tan (1998), "Infection in Acute lymphoblastic leukemia", *Ann Acad Med Singapore*, 27, pp. 491-5.
6. Christopher R. Flowers et al (2010), "ASCO guidelines: Guideline for the management of fever and neutropenia in children with cancer and/or undergoing hematopoietic stem cell transplantation", *CMAJ*, 14, 182(18), pp. 1-7.
7. Conter V. et al (2004), "Acute lymphoblastic leukemia", *Orphanet encyclopedia*, <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf>, Creation date: December 10, 2004, pp. 1-13.
8. Fatih Erbey, Ibrahim Bayram et al (2010), "Meropenem monotherapy as an empirical treatment of febrile neutropenia in childhood cancer patients", *Asian Pacific Journal of cancer prevention*, Vol 11, pp. 123-126.
9. Hadir M. Meir, Ibrahim A. Balawi, Hala M. Meer (2001), "Fever and granulocytopenia in children with acute lymphoblastic leukemia under induction therapy", *Saudi Med J*, Vol. 22 (5), pp. 423-427.
10. Hany A. Sayed et al (2009), "Profile of infections in newly diagnosed patients with acute leukemia during the induction phase of treatment", *Journal of Egyptian Nat. Cancer Inst.*, Vol 21, No. 4, pp. 315-322.
11. Hsin - Pao Lai et al (2003), "Bacteremia in hematological and oncological children with febrile neutropenia: experience in a tertiary medical center in Taiwan", *J Microbiol Immunol Infect*, 36, pp. 197-202.
12. Jean Klastersky (2004), "Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications", *Clinical Infectious Diseases*, 39, pp. 32-37.
13. Maria E. Santolaya, Ana M. Alvarez et al (2007),

Kết quả điều trị sốt giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân bạch cầu cấp dòng lympho

- “Admission clinical and laboratory factors associated with death in children with cancer during a febrile neutropenic episode”, *Pediatr Infect Dis J*, 26, pp. 794 -798.
14. Moroni Okera, S. Chan et al (2011), “A prospective study of chemotherapy-induced febrile neutropenia in the South West London Cancer Network”, *Br J Cancer*, 104(3), pp. 407-412.
 15. Muhammad Asim, Alia Zaidi et al (2011), “Death analysis of childhood acute lymphoblastic leukaemia - Experience at Shaukat Khanum Memorial Cancer Hospital and Research Centre, Pakistan”, *JPMa* , Vol. 61, No. 7, pp. 666-670.
 16. Nabil M. Ahmed et al (2011), “Fever in children with chemotherapy-induced neutropenia”, [http:// www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), last updated mars 14, 2011.
 17. NICE clinical guideline (2012), “Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients”, *NICE clinical guideline*, 151, pp. 1-31.
 18. Philip A. Pizzo, David G. Poplack (2006), *Principles and practices of pediatrics oncology*, 5th edition by Lippincott Williams & Wilkins (Philadelphia), pp. 539-580, 1269-1319.
 19. Pratupjai Sanboonrat, Su-on Chainansamit, Kanokwan Sriraksa (2009), “Febrile neutropenia in children with acute leukemia”, *Khon Kaen Medical Journal*, Vol. 33, No. 3, pp. 2-8.
 20. Rocio Garcia-Carbonero, Jose I. Mayordomo (2001), “Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a multicenter randomized trial”, *J Natl Cancer Inst*, 93, pp. 31-38.
 21. Satterlee Mahmud, T. Ghafoor (2004), “Bacterial infections in paediatric patients with chemotherapy induced neutropenia”, *J Pak Med association*, Vol 54, No. 5, pp. 237-242.
 22. Simon Baley and Rod Skinner (2008), *Handbook of pediatrics hematology and oncology*, first edition by Oxford University Press, pp. 216-230.
 23. Vikramjit S. Kanwar (2014), “Pediatric acute lymphoblastic leukemia”, [http:// emedicine.medscape.com/article/990113-medication#showall](http://emedicine.medscape.com/article/990113-medication#showall), updated: Sept 30, 2014.
 24. Zulfiqar Ali Rana, Muhammad Waqar Rabbani, et al (2009), “Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia after induction therapy - 3 years' experience at a single pediatric oncology center”, *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 21(4), pp. 150-152.