

# KHẢO SÁT SỰ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE VÀ HAEMOPHILUS INFLUENZAE GÂY VIÊM PHỔI Ở NGƯỜI LỚN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA THÀNH PHỐ CẦN THƠ

TRẦN ĐỖ HÙNG, TRẦN QUỐC LUẬN, PHẠM ĐỨC THỌ

## TÓM TẮT

Đặt vấn đề ở nước ta, viêm phổi có tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao, đặc biệt ở người lớn. Tính nhạy cảm của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* gây viêm phổi với các kháng sinh ngày càng giảm. Việc sử dụng kháng sinh không hợp lý càng làm gia tăng sự đề kháng kháng sinh. Mục tiêu Xác định tỷ lệ nhiễm *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* gây viêm phổi ở người lớn và đánh giá sự đề kháng kháng sinh của hai chủng vi khuẩn này. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện từ tháng 03/2010 đến tháng 05/2011 trên tổng số 137 bệnh nhân người lớn viêm phổi tại bệnh viện Đa Khoa Thành phố Cần Thơ (79 nam, 58 nữ). Tiến hành lấy bệnh phẩm đàm của bệnh nhân theo hướng dẫn của WHO, nuôi cấy, phân lập, xác định tỷ lệ nhiễm *S. pneumoniae*, *H. influenzae* và làm kháng sinh đồ để xác định mức độ đề kháng kháng sinh của hai chủng vi khuẩn. Kết quả nghiên cứu Tỷ lệ phân lập *S. pneumoniae* chiếm 38,0%, *H. influenzae* chiếm 27,0%. Kết quả kháng sinh đồ cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *S. pneumoniae* và *H. influenzae* lần lượt theo các tỷ lệ: 33,3% và 95,8% với ampicillin, 8,3% và 45,7% với amox-acid clavulanic, ceftriaxon 4,2% và 68,6%, cefuroxim 12,0% và 75%, ceftazidim 38,8% và 67,6%, cefotaxim 6,7% và 51,5%, co-trimoxazol 86,4% và 59,4%, efoperazon 7,1% và 66,7%, norfloxacin 82,1% và 70,6%, ciprofloxacin 57,1% và 62,9%, levofloxacin 51,1%, gentamicin 39,6% và 68,6%, imipenem 1,9% và 0,0%. Kết luận Cần tăng cường công tác giám sát mức độ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn, thường xuyên thông báo và cập nhật đến các thầy thuốc để điều trị có hiệu quả, tránh lạm dụng kháng sinh.

## SUMMARY

Background In our country, pneumonia is popular and has high mortality rate, particularly in adult patients. Susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* pneumonia with antibiotics is declining. The use of antibiotics unreasonably is increasing antibiotic resistance. Objectives To determine the rate of getting *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in pneumonic adults and assess the extent of antibiotic resistance of these bacteria. Methods Cross-sectional descriptive study was conducted from 03/2010 to 05/2011 in 137 pneumonic adults at Can Tho general hospital (79 male, 58 female). Collecting the clinical specimens – sputa - of patients under the guidance of WHO, culture, isolation, determine the rate and the level of antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae*. Results The rate of isolation of *S. pneumoniae* accounted for 38.0%, *H. influenzae* 27.0%. The extend of antibiotic resistance of *S. pneumoniae* and *H. influenzae* is in turn: 33.3% and

95.8% with ampicillin, 8.3% and 45.7% with amox-acid clavulanic, ceftriaxon 4.2% and 68.6%, cefuroxim 12.0% and 75%, ceftazidim 38.8% and 67.6%, cefotaxim 6.7% and 51.5%, co-trimoxazol 86.4% and 59.4%, efoperazon 7.1% and 66.7%, norfloxacin 82.1% and 70.6%, ciprofloxacin 57.1% and 62.9%, levofloxacin 51.1%, gentamicin 39.6% and 68.6%, imipenem 1.9% and 0.0%. Conclusions It's necessary to increase monitoring the level of antibiotic resistant of bacteria, regularly inform and update to the physician to treat effectively, avoid overuse of antibiotics.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi là bệnh phổ biến ở mọi nước trên thế giới, đặc biệt ở đối tượng người lớn. Tại Việt Nam, bệnh có tỷ lệ mắc cao và là một trong những nguyên nhân hàng đầu trong nhiễm khuẩn bệnh viện. Trong những năm gần đây, tính nhạy cảm của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* gây viêm phổi ở người lớn với các kháng sinh ngày càng giảm. Việc sử dụng kháng sinh không hợp lý càng làm tăng sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn. Giám sát sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn có khả năng gây viêm phổi đã trở thành vấn đề cấp thiết.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm xác định tỷ lệ phân lập và mức độ kháng kháng sinh của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* gây viêm phổi ở người lớn đang nằm điều trị tại bệnh viện, từ đó giúp cơ sở y tế có chiến lược sử dụng kháng sinh hợp lý, hiệu quả.

## Mục tiêu nghiên cứu:

1. Xác định tỷ lệ nhiễm *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* gây viêm phổi ở người lớn.
2. Xác định sự đề kháng kháng sinh của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* gây viêm phổi ở người lớn.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**1. Đối tượng nghiên cứu:** Người bị viêm phổi đang điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Thành Phố Cần Thơ

Tiêu chuẩn lựa chọn (WHO): Lựa chọn bệnh nhân bị viêm phổi đang nằm điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Thành Phố Cần Thơ theo tiêu chuẩn sau:

Triệu chứng mới xuất hiện có ít nhất 3 trong 4 dấu hiệu sau:

- Có một trong những biểu hiện toàn thân: Mệt mỏi, ớn lạnh (hoặc sốt), chán ăn, sa sút tri giác mới xuất hiện.
- Có một trong biểu hiện cơ năng hô hấp: Nặng ngực, khó thở, ho, khạc đàm đục.
- Các biểu hiện thực thể khi khám phổi: Tiếng thổi bất thường, ran nổ.
- X quang ngực: Hình ảnh thâm nhiễm (tổn thương 1 áp đáy phế nang) một.

Tiêu chuẩn loại trừ: Lao phổi, u phổi, các biến chứng phổi không nhiễm khuẩn như nhồi máu phổi xẹp phổi, bệnh nhân không đồng ý hợp tác, trường hợp bệnh phẩm không đạt tiêu chuẩn cần phải lấy lại mà bệnh nhân không đồng ý.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

- *Thiết kế nghiên cứu*: tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang.

- *Cỡ mẫu nghiên cứu*: Mẫu:  $n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2}$

n: cỡ mẫu tối thiểu.

p: Tỷ lệ cân đối.

d: Độ chính xác (hay gọi là sai số cho phép), d = 0,05.

$Z_{1-\alpha/2}$ : Hệ số tin cậy, chọn độ tin cậy là 95%  $\rightarrow Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ .

$P = 9,6\% = 0,096 \rightarrow 1 - 0,096 = 0,904 \rightarrow 133$  mẫu.

Như vậy tổng cộng là 133 mẫu.

## 3. Vật liệu nghiên cứu

### 3.1. Bệnh phẩm

Lấy bệnh phẩm đờm theo hướng dẫn của WHO [42]

### 3.2. Nuôi cấy, phân lập, xác định vi khuẩn và tiến hành làm kháng sinh đồ

Bệnh phẩm được cấy phân vùng trên môi trường thạch máu có gentamycin 5g/ml. Sau đó tiến hành phân lập và xác định vi khuẩn *S. pneumoniae*. Đối với *H. influenzae*, bệnh phẩm được cấy phân vùng trên môi trường thạch chocolate có bacitracin 300#g/ml, tiếp đó tiến hành phân lập và xác định vi khuẩn.

Tiến hành làm kháng sinh đồ *S. pneumoniae* trên môi trường Mueller-Hinton có thêm 5% máu thỏ và kháng sinh đồ *H.influenzae* trên môi trường Mueller-Hinton theo phương pháp Kirby-Bauer. Ghi nhận kết quả vi khuẩn nhạy hay trung gian hay kháng đối với kháng sinh thí nghiệm [5].

Kết quả được xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 3 năm 2010 đến tháng 5 năm 2011, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên tổng số 137 người (79 nam, 58 nữ) bị viêm phổi tại Bệnh viện Đa khoa Thành Phố Cần Thơ. Toàn bộ mẫu bệnh phẩm được mang đi phân lập vi khuẩn và làm kháng sinh đồ.

### 1. Kết quả phân lập *S.pneumoniae*, *H.influenzae* gây viêm phổi ở người lớn

Bảng 1: Tỷ lệ phân lập *S.pneumoniae*, *H.influenzae* và các vi khuẩn khác

Vi khuẩn	Tỷ lệ nhiễm		
	n	Số lượng	%
<i>S.pneumoniae</i>	137	52	38,0
<i>H.influenzae</i>	137	37	27,0
Vi khuẩn khác	137	48	35,0

Nhận xét: Tỷ lệ phân lập *S. pneumoniae* 38,0% và *H. influenzae* 27,0%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ ; Tỷ lệ phân lập các vi khuẩn khác 35,0%.

### 2. Mức độ đề kháng kháng sinh của *S. pneumoniae* và *H.influenzae* gây viêm phổi ở người lớn

Bảng 2: Mức độ đề kháng kháng sinh của *S. pneumoniae*

Kháng sinh	N	Nhạy		Trung gian		Kháng	
		n	%	n	%	n	%
Ampicillin	51	29	56,9	5	9,8	17	33,3
Amox/a.clav	48	39	75,0	8	16,7	4	8,3
Ceftriaxon	48	42	87,5	4	8,3	2	4,2
Cefuroxim	50	34	68,0	10	20,0	6	12,0
Caftazidim	49	19	38,8	11	22,4	19	38,8
Cefotaxim	45	32	71,1	10	22,2	3	6,7
Co-trimoxazol	44	5	11,4	1	2,3	38	86,4
Cefoperazon	42	28	66,7	11	26,2	3	7,1
Norfloxacin	39	2	5,1	5	12,8	32	82,1
Gentamicin	48	23	47,9	6	12,5	19	39,6
Ciprofloxacin	49	14	28,6	7	14,3	28	57,1
Levofloxacin	47	23	48,9	0	0	24	51,1
Imipenem	52	51	98,1	0	0	1	1,9

- *S. pneumoniae* nhạy cảm 56,9% với ampicillin, 75,0% với hỗn hợp amoxicillin-acid clavulavinc, 87,5% với ceftriaxon, 68,0 với cefuroxim, 71,1% với cefotaxim, nhạy cảm thấp với nhóm quinolon: ciprofloxacin 28,6% và levofloxacin với 48,9%.

- Đặc biệt *S. pneumoniae* đề kháng với co-trimoxazol 86,4%, đề kháng với norfloxacin 82,1%, ceftazidim 38,8%.

- Nhạy cảm với nhóm imipenem với 98,1%.

Bảng 3. Mức độ đề kháng kháng sinh của *H. influenzae*

Kháng sinh	N	Nhạy		Trung gian		Kháng	
		n	%	n	%	n	%
Ampicillin	24	0	0	1	4,2	23	95,8
Amox/a.clav	35	10	28,6	9	25,7	16	45,7
Ceftriaxon	35	8	22,9	3	8,6	24	68,6
Cefuroxim	32	6	18,8	2	6,3	24	75,0
Cefotaxim	33	8	24,2	8	24,2	17	51,5
Ceftazidim	37	7	18,9	5	13,5	25	67,6
Co-trimoxazol	32	11	34,4	2	6,3	19	59,4
Cefexim	37	11	29,7	11	29,7	15	40,5
Tetracyclin	36	5	13,9	4	11,1	27	75,0
Norfloxacin	34	4	11,8	6	17,6	24	70,6
Levofloxacin	33	10	30,3	1	3,0	22	66,7
Gentamicin	35	11	31,4	0	0	24	68,6
Ciprofloxacin	35	10	28,6	3	8,6	22	62,9
Co-trimoxazol	34	34	100	0	0	0	0

- Kết quả cho thấy *H. influenzae* nhạy cảm với amoxicillin – acid clavunavinc 28,6%. Đề kháng với ampicillin 95,8%, đề kháng co-trimoxazol 59,4%, tetracycline 75,0%, gentamicin 68,6%.

- Sự đề kháng ở nhóm cephalosporin: ceftriaxon 68,6%, cefuroxim 75,0%, ceftazidim 67,6%. Mức độ đề kháng với nhóm quinolon cũng được ghi nhận khá cao với ciprofloxacin 62,9%, levofloxacin 66,7%, norfloxacin 70,6%.

## BÀN LUẬN

### 1. Tỷ lệ *S. pneumoniae* và *H. influenzae* phân lập từ mẫu bệnh phẩm ở người lớn bị viêm phổi

#### 1.1. Tỷ lệ phân lập *S. pneumoniae*

Tỷ lệ *S. pneumoniae* chúng tôi phân lập được là 38,0%, có sự khác nhau về tỷ lệ phân lập so với các nghiên cứu của các tác giả khác (12% - 60%), có thể là do các nghiên cứu tiến hành trên các lứa tuổi khác nhau và ở các vùng miền khác nhau.

Ngoài *S. pneumoniae* là tác nhân gây viêm phổi chính (10,0-30,0%) ảnh hưởng đến sức khỏe, chúng tôi còn phân lập được một số tác nhân như *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus spp*, *Escherichia coli*...

Tuổi là yếu tố quan trọng đã được nhiều tác giả khẳng định trong mối liên quan với các căn nguyên gây bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ *S. pneumoniae* phân lập được ở nhóm tuổi >65 là 34,7%, chiếm tỷ lệ cao nhất.

#### 1.2. Tỷ lệ phân lập *H. influenzae*

Tỷ lệ *H. influenzae* phân lập được trong nghiên cứu của chúng tôi là 27,0%. Kết quả này chịu ảnh hưởng của các yếu tố như mật độ dân cư, mức độ ô nhiễm môi trường, tình hình giao lưu kinh tế, phong tục tập quán... [5]. Mặt khác, tỷ lệ phân lập *H. influenzae* còn phụ thuộc vào từng thời điểm nghiên cứu khác nhau.

Nhìn chung, độ tuổi thường gặp >65 là 29,9%, chiếm tỷ lệ cao nhất. Điều này có thể giải thích do sự suy giảm hệ thống miễn dịch ở những người lớn tuổi.

### 2. Đánh giá mức độ đề kháng kháng sinh của *S. pneumoniae* và *H. influenzae* gây viêm phổi ở người lớn

#### 2.1. Mức độ đề kháng kháng sinh của *S. pneumoniae*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy *S. pneumoniae* đã đề kháng với ampicillin là 33,3 %, đặc biệt co-trimoxazol là 86,4%; norfloxacin là 82,1% tỷ lệ kháng gia tăng ở ceftazidim là 38,8%. Kết quả tỷ lệ đề kháng này cao hơn số liệu của chương trình ASTS năm 1997-1998 là 14,0-22,0%. Co-trimoxazol là kháng sinh có hoạt phổ không mạnh đối với *S. pneumoniae*, sau một thời gian dài được sử dụng rộng rãi, độ nhạy cảm của kháng sinh này càng ngày càng giảm.

Trong nghiên cứu, *S. pneumoniae* kháng với ceftriaxon 4,2%, cefotaxim 6,7%, ciprofloxacin 57,1 %, amoxicillin-acid clavulanic 8,3%. Kết quả này gần tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Văn Thành tại Bệnh viện Đa khoa Cần Thơ (2004).

Norfloxacin và ceftazidim phổ tác dụng mạnh đã mới được đưa vào điều trị, do lạm dụng những kháng sinh trên nên xuất hiện chủng kháng tăng cao. Điều này cũng cho thấy chúng ta cũng không có nhiều sự lựa chọn trong các quinolon và cephalosporin, nhất là khi dùng đơn độc trong viêm phổi.

#### 2.2. Mức độ đề kháng kháng sinh của *H. influenzae*

Các chủng *H. influenzae* chúng tôi phân lập được ở Bệnh viện Đa khoa Phố Cần Thơ có tỷ lệ kháng co-trimoxazol 59,4%, tỷ lệ kháng ampicillin rất cao 95,8%. *H. influenzae* không chỉ kháng lại một kháng sinh đơn thuần mà còn đa kháng nhiều loại kháng sinh. Đó là nguyên nhân quan trọng gây khó khăn cho việc điều trị sau này.

Tỷ lệ kháng kháng sinh nhóm quinolon: ciprofloxacin 62,9%, norfloxacin 70,6%, levofloxacin 66,7%, tỷ lệ kháng kháng sinh nhóm cephalosporin mức báo động: ceftriaxon 68,6%, cefuroxim 75,0% cao hơn với nghiên cứu của Phạm Hùng Vân và Cs (2005) tại thành phố Hồ Chí Minh thì *H. influenzae* còn nhạy với ceftriaxon 97,0%, levofloxacin 97,0%. Điều này cho thấy tình trạng *H. influenzae* đề kháng kháng sinh thông thường ở Bệnh viện Đa khoa Thành Phố Cần Thơ ngày càng trở nên phổ biến. Có thể việc điều trị

kháng sinh không đúng cho người dân làm gia tăng mức độ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn

Từ các kết quả trong nghiên cứu này của chúng tôi cho rằng beta- lactam, cephalosporin thế hệ 2 và 3 vẫn là kháng sinh hiệu quả trong điều trị viêm phổi nhập viện không có yếu tố nguy cơ. Các yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn đặc biệt cần được xem xét trước khi chỉ định kháng sinh kinh nghiệm. Do tính kháng thuốc cao của *S. pneumoniae* và *H. influenzae*, các quinolon (kể cả các quinolon mới) và macrolid nên thận trọng khi chỉ định đơn độc và cần có thêm các bằng chứng nghiên cứu khách quan về hiệu quả invitro để xác định.

### KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu bệnh phẩm đàm của 137 bệnh nhân bị viêm phổi tại Bệnh viện Đa khoa Thành Phố Cần Thơ. Trong thời gian nghiên cứu từ 03/2010 đến 5/2011 chúng tôi xin rút ra một số nhận xét sau đây:

1. Tỷ lệ phân lập *S. pneumoniae* và *H. influenzae* gây viêm phổi ở người lớn: có 52 chủng *S. pneumoniae* đương tính chiếm 38,0% và 37 chủng *H. influenzae* đương tính chiếm 27,0%.

2. Mức độ đề kháng kháng sinh của *S. pneumoniae* và *H. influenzae* gây viêm phổi ở người lớn.

+ Mức độ đề kháng kháng sinh của *S. pneumoniae* gây viêm phổi ở người lớn: Ampicillin (33,3%), amoxicid clavulanic (8,3%) ceftriaxon (4,2%), cefuroxim (1 2,0%), ceftazidim (38,8%) cefotaxim (6,7%), co-trimoxazol (86,4%) efoperazon (7,1%), norfloxacin (82,1%), ciprofloxacin (57,1%), levofloxacin (51,1%), gentamicin (39,6%), imipenem (1,9%).

+ Mức độ đề kháng kháng sinh của *H. influenzae* gây viêm phổi ở người lớn: Ampicillin (95,8%), amoxicid clavunavic (45,7%), ceftriaxon (68,6%), cefuroxim (75,0%), ceftazidim (67,6%), cefotaxim (51,5%), co-trimoxazol (59,4%), cefexim (40,5%) tetracyclin (75,0%), norfloxacin (70,6%), ciprofloxacin (62,9%), evofloxacin (66,7%)' gentamicin (68,6%), imipenem (0,0%).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trịnh Thị Bích và cộng sự (1996), “Độ nhạy cảm kháng sinh của *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* ở cộng đồng huyện Quảng Xương-Thanh Hóa” Tạp chí thông tin Y Dược, Viện thông tin thư viện Y học Trung ương, Hà Nội.

2. Nguyễn Việt Cô và cộng sự (1987), “Tình hình bệnh phổi nhiễm khuẩn ở người lớn và việc sử dụng thuốc kháng sinh Điều trị bệnh hiện nay”, Báo cáo sinh hoạt khoa học, Viện lao và bệnh phổi, tập 4, tr 37-45.

3. Nguyễn Thanh Hồi (2003), “Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và vi khuẩn học của viêm phổi mắc phải tại cộng đồng do vi khuẩn hiếu khí điều trị tại khoa hô hấp-Bệnh viện Bạch Mai”. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện.

4. Nguyễn Văn Thành (2004), “Kháng sinh trị liệu trong viêm phổi người lớn nhập viện: một số phân tích ở góc độ vi trùng học”, Bộ Y tế xuất bản.

5. Macfarlane JT (2005), “Acute respiratory infection in adults”, In Resp. Med (2d ED) Eds. London, vol I. pp 445-476.

6. WHO News and Activities (2008), “Acute respiratory infection, the forgotten pandemic”, Bulletin of the World Health Organization, 76 (1), pp101-103.