

**TÌNH HÌNH KHÁNG KHÁNG SINH CỦA CÁC CHỦNG VI KHUẨN
KLEBSIELLA PNEUMONIAE SINH β -LACTAMASES
PHỔ RỘNG PHÂN LẬP ĐƯỢC TẠI BỆNH VIỆN
VIỆT NAM - THỤY ĐIỂN, UÔNG BÍ**

Đoàn Thị Hồng Hạnh*

Lê Văn Phụng**

Nguyễn Thái Sơn và CS***

TÓM TẮT

Từ 2006 - 2008, tại Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển, Uông Bí (Quảng Ninh), chúng tôi phân lập được 272 chủng *Klebsiella pneumoniae*. Trong đó, 55,1% (150/272) chủng được xác định có sinh β -lactamases phổ rộng (ESBLs) bằng kỹ thuật “hai khoanh giấy”. Các chủng *K.pneumoniae* sinh ESBLs đều là những chủng đa kháng thuốc. Các chủng vi khuẩn không sinh ESBLs có tỷ lệ nhạy cảm với các kháng sinh thử nghiệm > 60%, trừ tetracyclin tỷ lệ nhạy cảm là 15,2%.

* Từ khoá: *Klebsiella pneumoniae*; β -lactamases phổ rộng; Kháng kháng sinh.

**ANTIBIOTIC RESISTANCE STATUS OF
KLEBSIELLA PNEUMONIAE ISOLATES OBTAINED
IN VIETNAM - SWEDEN, UONGBI HOSPITAL**

Doan Thi Hong Hanh

Le Van Phung

Nguyen Thai Son et al

SUMMARY

There were 272 *Klebsiella pneumoniae* isolates obtained during the period of 2006 - 2008 in the Vietnam - Sweden, Uongbi Hospital, Quangninh province. Among them, there were 55.1% (150/272) of strains producing extended - spectrum β -lactamases (ESBLs) were detected by double - disk method. All strains producing ESBLs were multidrug - resistant. Antibiotic susceptible rate of non-ESBLs producing were over 60%, except susceptible rate of tetracyclin was 15.2%.

* Key words: *Klebsiella pneumoniae*; ESBLs; Antibiotic resistance.

* Bệnh viện Việt Nam – Thụy Điển, Uông Bí

** Trường Đại học Y Hà Nội

*** Bệnh viện 103

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, ở Việt Nam cũng như các nước đang phát triển, bệnh nhiễm trùng vẫn đứng hàng đầu trong mô hình bệnh tật. Việc dùng kháng sinh điều trị, nhất là sử dụng rộng rãi những kháng sinh mới, phổ rộng đã nhanh chóng làm gia tăng kháng thuốc của vi khuẩn. *Klebsiella pneumoniae* (*K.pneumoniae*) là một trong các tác nhân gây bệnh có tỷ lệ kháng thuốc cao gây nhiễm trùng đường tiết niệu, đường hô hấp và nhiều loại nhiễm trùng khác.

Vào khoảng thập niên 80, nhóm cephalosporin được dùng rộng rãi trong điều trị những bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm, sau đó các vi khuẩn đã nhanh chóng kháng lại nhóm kháng sinh này do chúng sản sinh ra một loại enzyme có tác dụng thủy phân vòng β -lactam gọi là β -lactamases. β -lactamases đầu tiên được tìm thấy ở *Escherichia coli* (*E.coli*) và *K.pneumoniae* là TEM-1 và SHV-1. Chúng kháng lại các kháng sinh như ampicilline, piperacillin, cephalothin. Việc sử dụng kháng sinh không hợp lý và lây truyền chéo trong bệnh viện dẫn đến những đột biến của TEM-1 và SHV-1, tạo ra các biến chủng mới gọi là β -lactamases phổ rộng (ESBLs – Extended Spectrum β -lactamases) [8].

Các ESBLs được báo cáo đầu tiên tại Đức năm 1983 và lan truyền nhanh chóng ở châu Âu vào giữa thập kỷ 80. Cuối thập kỷ này, chúng đã xuất hiện ở Hoa Kỳ và kể từ đó trở đi ESBLs lưu hành tại nhiều bệnh viện trên khắp thế giới. Tỷ lệ xuất hiện ESBLs khác nhau giữa các cơ sở điều trị khác nhau. Tỷ lệ xuất hiện các chủng *K.pneumoniae* có ESBLs ở Pháp là 50%, ở Mỹ là 66,7% [8].

Việc phát hiện các chủng vi khuẩn sinh ESBLs có ý nghĩa quan trọng về mặt vi sinh lâm sàng, giúp cho thầy thuốc lựa chọn kháng sinh một cách hợp lý nhằm giảm chi phí trong điều trị. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ các chủng *K.pneumoniae* sinh β -lactamases phổ rộng (ESBLs) phân lập được tại Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển, Uông Bí bằng kỹ thuật “hai khoanh giấy” (double - disk method).

2. Nghiên cứu mức độ kháng kháng sinh của các chủng *K.pneumoniae* phân lập được.

ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**1. Đối tượng nghiên cứu.**

Các chủng vi khuẩn *K.pneumoniae* phân lập được tại Bệnh viện Việt Nam - Thụy Điển, Uông Bí trong 3 năm (2006 - 2008).

2. Vật liệu nghiên cứu.

Môi trường, sinh phẩm, khoanh giấy kháng sinh đồ cần thiết cho nuôi cấy, định danh làm kháng sinh đồ và xác định vi khuẩn có sinh ESBLs.

3. Phương pháp nghiên cứu.

- Phân lập, định danh vi khuẩn theo phương pháp thường quy xét nghiệm vi sinh vật.

- Tiến hành định danh vi khuẩn trên máy định danh để khẳng định chủng vi khuẩn chọn vào nghiên cứu.

- Làm kháng sinh đồ theo kỹ thuật khoanh giấy khuếch tán trong thạch (theo hướng dẫn của Hội đồng Quốc gia về tiêu chuẩn vi sinh lâm sàng - National Committee of Clinical Laboratory Standard - NCCLS) [6].

- Phát hiện các chủng vi khuẩn sinh ESBLs bằng kỹ thuật “hai khoanh giấy”.

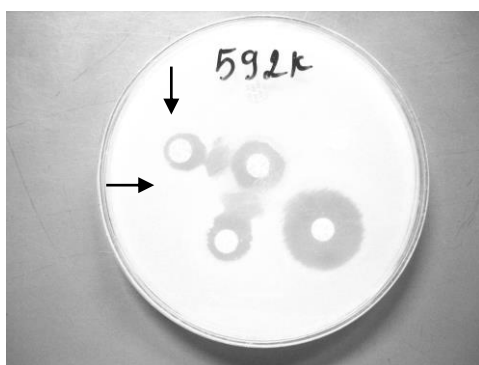
*** Xử lý số liệu:**

Xử lý bằng phương pháp thống kê y học và phân tích mức độ kháng kháng sinh trên chương trình WHONET 5.1.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Tỷ lệ vi khuẩn sinh ESBLs.

Tổng số chủng *K.pneumoniae* phân lập được trong 3 năm là 272, trong đó tỷ lệ sinh ESBLs là 150/272 = 55,1%.



Hình 1: Hình ảnh kháng sinh đồ của chủng ESBLs (+) phát hiện bằng kỹ thuật “hai khoanh giấy”. (Vòng vô khuẩn các khoanh kháng sinh mở rộng (mũi tên) là dấu hiệu cho biết vi khuẩn sinh ESBLs).

Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ vi khuẩn *K.pneumoniae* sinh ESBLs khác nhau tùy theo vùng. Theo kết quả Chương trình giám sát đề kháng kháng sinh (SMART-Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trend) năm 2003 của Paterson D.L. và CS: tỷ lệ *K.pneumoniae* sinh ESBLs cao nhất ở Trung Đông (20%), sau đến châu Á - Thái Bình Dương (18%), Mỹ Latinh

(14%), châu Âu (11%) và thấp nhất là Mỹ (7%) [7]. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ sinh ESBLs của *K.pneumoniae* là 55,1%, cao hơn so với các nước trong khu vực khi so sánh với kết quả của chương trình SMART [7] và chương trình SENTRY Asia-Pacific Surveillance Program (tỷ lệ sinh ESBLs là 20,3%) [4].

Tại Việt Nam, kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Chu Thị Nga và CS (32,2%) [2], chương trình ASTS (23,7%) [1], Lại Thị Quỳnh (18,3%) [3] và TP. Hồ Chí Minh (3%) [9].

2. Tỷ lệ các loại bệnh phẩm phân lập được *K.pneumoniae*.

Bảng 1: Tỷ lệ các loại bệnh phẩm.

LOẠI BỆNH PHẨM	ESBLs (+)		ESBLs (-)	
	n = 150	%	n = 122	%
Đờm	47	31,3	63	51,6
Dịch âm đạo	23	15,3	14	11,5
Nước tiểu	22	14,7	13	10,7
Dịch họng mũi	17	11,3	4	3,3
Mủ	16	10,7	9	7,4
Máu	9	6,0	7	5,7
Họng	7	4,7	7	5,7
Khác	9	6,0	5	4,0

Tỷ lệ *K.pneumoniae* phân lập được nhiều nhất là đờm, tiếp đó là dịch âm đạo, nước tiểu, dịch họng mũi, mủ, máu... Riêng với *K.pneumoniae* sinh ESBLs, cao nhất là đờm (31,3%), tiếp theo là dịch âm đạo (15,3%), nước tiểu (14,7%), dịch họng mũi (11,3%), mủ (10,7%), máu (6%) và họng (4,7%).

3. Kết quả kháng kháng sinh:

Bảng 2: Kết quả kháng kháng sinh của các chủng *K.pneumoniae* sinh ESBLs (n = 150).

LOẠI KHÁNG SINH	n	%R	%I	%S
Tetracycline	150	90,0	8,7	1,3
Tobramycin	149	71,8	10,1	18,1
Cefotaxime	150	64,7	33,3	2,0
Gentamicin	150	64,7	0	35,3
Trimethoprim/sulfamethoxazole	150	63,3	11,3	25,3
Ceftriaxone	150	62,0	33,3	4,7
Chloramphenicol	149	59,1	15,4	25,5
Amikacin	150	58,7	14,7	26,7
Ceftazidime	150	57,3	22,0	20,7
Ciprofloxacin	150	42,0	34,7	23,3
Amoxicillin/acid clavulanic	150	41,3	48,0	10,7

* Ghi chú: S= Susceptible (nhạy cảm), I = Intermediate (trung gian), R = Resistance (kháng).

Bảng 3: Kết quả kháng kháng sinh của các chủng *K.pneumoniae* không sinh ESBLs (n = 122).

LOẠI KHÁNG SINH	n	%R	%I	%S
Tetracycline	105	45,7	39,0	15,2
Trimethoprim/sulfamethoxazole	121	23,1	9,9	66,9
Chloramphenicol	122	15,6	9,8	74,6
Tobramycin	122	14,8	13,1	72,1
Amikacin	122	9,8	19,7	70,5
Gentamicin	122	9,8	0	90,2
Ciprofloxacin	122	9,0	26,2	64,8
Amoxicillin/acid clavulanic	119	3,3	17,2	79,5
Ceftazidime	122	1,6	4,1	94,3
Ceftriaxone	122	0,8	6,6	92,6
Cefotaxime	122	0,8	17,2	82,0

Tỷ lệ *K.pneumoniae* sinh ESBLs đều kháng các kháng sinh với tỷ lệ > 50% với nhóm cephalosporin phổ rộng. Tất cả các kháng sinh được thử nghiệm đều có tỷ lệ kháng cao ở những chủng vi khuẩn sinh ESBLs có ý nghĩa so với các chủng vi khuẩn không sinh ESBLs. Điều này càng chứng tỏ tầm quan trọng của việc phát hiện các chủng vi khuẩn sinh ESBLs, giám sát tính kháng thuốc và kiểm soát gia tăng tỷ lệ vi khuẩn sinh ESBLs. Các chủng vi khuẩn không sinh ESBLs có tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh thử nghiệm > 60%, trừ tetracyclin tỷ lệ nhạy cảm là 15,2%.

Nghiên cứu của Yao F. và CS ở Trung Quốc trong 2 năm trên 74 chủng *K.pneumoniae* sinh ESBLs thấy hầu hết đều đa kháng kháng sinh [10]. Trong nghiên cứu này thấy các chủng *K.pneumoniae* sinh ESBLs kháng ciprofloxacin 42%. Kết quả này gần tương tự với nghiên cứu của Liao C.H. ở Đài Loan (36,6%). Nhưng với amikacin, kết quả nghiên cứu chỉ có 26,7% nhạy cảm, trong khi kết quả của Liao C.H. tỷ lệ này là 72,3% [5].

KẾT LUẬN

- 55,1% (150/272) *K.pneumoniae* sinh ESBLs.

- Đa ổ (31,3%) có tỷ lệ phân lập được *K.pneumoniae* sinh ESBLs cao nhất, tiếp theo là dịch âm đạo (15,3%), nước tiểu (14,3%), dịch họng mũi (11,3%), mủ (10,7%), máu (6%) và họng (4,7%).

- Các chủng *K.pneumoniae* phân lập được sinh ESBLs đều đa kháng thuốc, ngoài nhóm cephalosporin thế hệ thứ 3, các chủng vi khuẩn này còn kháng cao với

nhiều kháng sinh thông thường. Các chủng vi khuẩn không sinh ESBLs có tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh thử nghiệm > 60%, trừ tetracyclin tỷ lệ nhạy cảm là 15,2%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Đăng Hà, Nguyễn Đức Hiền, Phạm Văn Ca, Lê Huy Chính, Đoàn Mai Phương, Đoàn Thị Hồng Hạnh, Chu Thị Nga, Nguyễn Thị Nam Liên, Nguyễn Thị Ngọc Huệ, Võ Thị Chi Mai, Phan Văn Bé Bảy và CS. Tình hình kháng kháng sinh năm 2003 của một số vi khuẩn gây bệnh. Thông tin Dược lâm sàng. 2004, 14 (10), tr.1-13.

2. Chu Thị Nga và CS. Tỷ lệ sinh β -lactamases phổ rộng - ESBLs ở các chủng *Klebsiella*, *E.coli* và *Enterobacter* phân lập tại Bệnh viện Việt Tiệp - Hải Phòng từ tháng 7-2005 đến 12-2005. Hội nghị tổng kết công tác Hội đồng thuốc và điều trị, hoạt động theo dõi sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp năm 2005. Hà Nội. 02-2006, tr.38-44.

3. Lại Thị Quỳnh. Khảo sát tình hình sinh β -lactamases phổ rộng ở một số vi khuẩn họ. Luận văn Thạc sỹ. Trường Đại học Y Hà Nội. 2006.

4. Bell J.M. et al. Prevalence and significance of a negative extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) confirmation test result after a positive ESBLs screening test result for isolates of *E.coli* and *K.pneumoniae*: results from the SENTRY Asia-Pacific Surveillance Program. J Clin Microbiol. 2007, 45 (5), pp.1478-1482.

5. Liao C.H. et al. In-vitro activities of 16 antimicrobial agents against clinical isolates of extended-spectrum β -lactamases-producing

E.coli and *K.pneumoniae* in two regional hospitals in Taiwan. J Microbiol immunol infect. 2006, 39 (1), pp.59-66.

6. NCCLS. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Fifteenth informational supplements. 2005, 21 (1), pp.36-39.

7. Paterson D.L. et al. In-vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART). J Antimicrob Chemother. 2005, 55 (6), pp.965-973.

8. Patricia A. Bradford. Extended-spectrum β -lactamases in the 21st Century: characterization, epidemiology and detection of this importance resistance threa. Clin Microbiol Rev. 2001 October, 14 (4), pp.933-951.

9. Van Cao, Duong Quynh Nhu, Huynh Kim Loan, Nguyen Kim Hoang, Thierry Lambert, Guillaume Arlet, Patrice Courvalin. Distribution of extended-spectrum β -lactamases in clinical isolates of *Enterobacteriaceae* in Vietnam. Antimicrob. Agents and Chemother. 2002, 46, pp.3739-3743.

10. Yao F. et al. Incidence of extended-spectrum β -lactamases and characterization of integrons in extended-spectrum β -lactamases-producing *K.pneumoniae* isolated in Shantou, China. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2007, 39 (7), pp.527-532.

