

TÌNH HÌNH KHÁNG KHÁNG SINH CỦA *ACINETOBACTER BAUMANNII* PHÁT HIỆN ĐƯỢC TẠI VIỆN PASTEUR TP HỒ CHÍ MINH

NGÔ THỊ HỒNG PHƯƠNG*, NGUYỄN QUỐC HIỆU**
CAO HỮU NGHĨA***, VŨ LÊ NGỌC LAN***, TRẦN THÁI THANH****

TÓM TẮT

Acinetobacter là nhóm vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện và kháng đa kháng sinh. Tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn này ngày càng tăng. Chúng tôi đã khảo sát tỷ lệ kháng kháng sinh và sàng lọc nhanh các chủng có khả năng tạo men metallo-beta-lactamase (MBL) từ 30 chủng *A. baumannii* phân lập được trên 195 mẫu bệnh phẩm tại viện Pasteur TP Hồ Chí Minh. Kết quả: Tỷ lệ kháng các loại kháng sinh được dùng hầu như trên 90%, nhạy hoàn toàn với Colistin và 50% số chủng sản xuất men MBL.

Từ khóa: kháng kháng sinh, *Acinetobacter baumannii*, MPL, Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh.

ABSTRACT

Antibiotics resistance of acinetobacter baumannii identified at Pasteur Institute Ho Chi Minh City

Acinetobacter is a group of bacteria that cause hospital infections and they are multidrug resistance. Their antibiotic resistance rate is increasing. We investigated the rate of antibiotic resistance and screened strains that can produce metallo-β-lactamase (MBL) from 30 strains *A. baumannii* isolated on 195 specimens at Pasteur Institute Ho Chi Minh city. Results: the rate of antibiotics resistance is almost over 90%, *A. baumannii* has perfect susceptibility to Colistin and 50% strains produced MBL.

Keyword: antibiotics resistance, *Acinetobacter baumannii*, MBL, Pasteur Institute Ho Chi Minh City.

1. Đặt vấn đề

Acinetobacter là những vi khuẩn Gram âm, đa hình (hình cầu khuẩn hoặc cầu trực khuẩn), rất dễ nhầm lẫn với các vi khuẩn thuộc giống *Neisseria*. Chúng có thể được tìm thấy ở đất, nước, môi trường ẩm ướt trong bệnh viện, trên dụng cụ y tế qua sử dụng... Chúng cũng có thể thường trú ở da người khỏe mạnh, đặc biệt là nhân viên y tế. Vi khuẩn *Acinetobacter* là một trong những tác nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn bệnh viện. Chúng gây những bệnh lí khác nhau với mức độ khác nhau, từ viêm phổi đến

* HVCH, Trường Đại học Sư phạm TPHCM

** SV, Trường Đại học Công nghiệp Thực phẩm

*** BS, Viện Pasteur TPHCM

**** BS, Bệnh viện Ngoại thần kinh Quốc tế TPHCM

nhiễm khuẩn vết thương và nhiễm khuẩn huyết nặng.

Tỉ lệ *Acinetobacter* spp. gây nhiễm khuẩn bệnh viện đã tăng lên đều đặn trong những năm gần đây trên thế giới. Kết hợp với tỉ lệ nhiễm khuẩn tăng, một tỉ lệ tăng lên của chúng không nhạy cảm kháng sinh, cụ thể carbapenems, thì đặc biệt đáng lo ngại.

Ở Anh, sự nhiễm khuẩn bệnh viện do *Acinetobacter* kháng carbapenems đã xảy ra từ năm 2000. Giữa năm 2004 và 2008 tỉ lệ không nhạy cảm với meropenem đã tăng từ 13 đến 29%. Trong năm 2008 sự không nhạy của *Acinetobacter* với các lớp khác của kháng sinh được báo cáo: aminoglycosides khoảng 20%; ciprofloxacin 30%; ceftazidime 70%; cefotaxime 89%; piperacillin/ tazobactam 50%. Ở châu Âu, tỉ lệ kháng cao nhất được báo cáo ở các vùng Địa Trung Hải bao gồm Hi Lạp, Thổ Nhĩ Kỳ, Ý và Nhật. [10]

Ở Mỹ, dữ liệu nhiễm khuẩn bệnh viện xác định 65-75% bởi *Acinetobacter* đa kháng thuốc, và không nhạy với carbapenem tăng từ 9% trong năm 1995 lên 57% trong năm 2008. [10]

Hiện nay, *Acinetobacter* được xem là vi khuẩn hàng đầu gây viêm phổi bệnh viện tại những bệnh viện lớn trong nước và kháng với hầu hết kháng sinh kể cả những kháng sinh phổ rộng mạnh nhất hiện nay. Trong tổng kết của Bộ Y tế năm 2004, phần lớn những kháng sinh sử dụng thường xuyên hiện nay đã bị kháng như ceftriaxone 70%, ceftazidime 64%, ciprofloxacin 55% và *Acinetobacter* trở thành tác nhân hàng đầu kháng toàn bộ kháng sinh cùng với *P. aeruginosa* gây rất nhiều khó khăn cho công tác điều trị. [4]

Qua các kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới và trong nước cho thấy: nhiễm khuẩn bệnh viện do *Acinetobacter* và khả năng kháng kháng sinh của vi khuẩn này có xu hướng ngày càng tăng. Việc nhiễm khuẩn bệnh viện do *Acinetobacter* và việc sử dụng kháng sinh hợp lí ảnh hưởng trực tiếp đến sự sống còn của bệnh nhân. Nếu chủng *Acinetobacter* gây nhiễm khuẩn bệnh viện có khả năng sản xuất men metallo- β lactamase (enzym giúp vi khuẩn có khả năng kháng các kháng sinh nhóm beta-lactam) và nếu gen mã hóa cho enzym này nằm trên plasmid thì đây là vấn đề nghiêm trọng vì khả năng di truyền ngang. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu: “**Tình hình kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii* phát hiện được tại Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh**”, nhằm mục tiêu:

- Khảo sát tình hình kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii*;
- Xác định tỉ lệ các chủng có khả năng sản xuất men metallo- β lactamase.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Vi khuẩn *Acinetobacter baumannii* phân lập được từ các bệnh phẩm: đờm, mũi, máu, dịch não tủy, nước tiểu tại phòng Vi sinh bệnh phẩm, khoa LAM, Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh từ 07/2012- 01/2013.

Chúng tôi đã sử dụng các phương pháp sau:

- Phân lập vi khuẩn trên môi trường Columbia agar + 5% máu cừu và chocolate agar (đối với bệnh phẩm: đờm, mũi, máu, dịch não tủy); môi trường Bromocresol purple

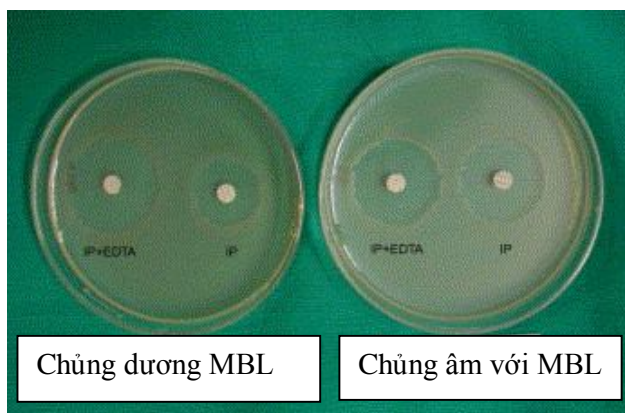
(đối với bệnh phẩm là nước tiểu).

- Định danh vi khuẩn bằng bộ định danh vi khuẩn API 20E của hãng Biomeieux (Pháp).

- Xác định mức độ kháng kháng sinh của các chủng *Acinetobacter* phân lập được bằng phương pháp Kirby- Bauer, sử dụng môi trường Mueller Hinton (MH) và khoanh giấy kháng sinh của hãng Bio- Rad, đọc kết quả theo tiêu chuẩn CLSI (2012).

- Phương pháp đĩa Imipenem- EDTA: đây là phương pháp dùng đĩa đôi, đặt đồng thời 1 đĩa Imipenem và 1 đĩa Imipenem cộng 750 μ g disodium EDTA.2H₂O lên môi trường MH đã cấy chủng *A. baumannii* cần kiểm tra, để nhận biết chủng sản xuất men MBL:

+ Chủng sản xuất men MBL: đường kính vùng ức chế vi khuẩn ở đĩa IMP-EDTA tăng 6-13mm (trung bình 9,4mm) so với đường kính vùng ức chế vi khuẩn tạo ra bởi đĩa Imipenem không cộng EDTA.



+ Chủng không sản xuất men MBL: đường kính vùng ức chế vi khuẩn ở đĩa IMP-EDTA tăng 1-7mm (trung bình 4,0mm) so với đường kính vùng ức chế vi khuẩn tạo ra bởi đĩa Imipenem không cộng EDTA.

Tuy nhiên, một tỉ lệ nhỏ *Acinetobacter baumannii* dương tính với MBL và âm tính với MBL lại biểu hiện âm tính giả và dương tính giả. Để giải quyết vấn đề này, ta căn cứ: đối với chủng không sản xuất men MBL thì đường kính vùng ức chế vi khuẩn ở đĩa Imipenem-EDTA ≤ 14 mm, trong khi chủng sản xuất MBL là ≥ 17 mm. [7]

- Ghi nhận và xử lý kết quả bằng phần mềm Excel 2010.

3. Kết quả nghiên cứu

Với 30 chủng *Acinetobacter* được định danh, làm kháng sinh đồ và tiến hành phương pháp đĩa IMP- EDTA, chúng tôi ghi nhận các kết quả sau:

3.1. Đặc tính mẫu

Trong thời gian từ 07/2012-01/2013, chúng tôi phân lập được 30 chủng *Acinetobacter baumannii* từ 195 mẫu bệnh phẩm (đờm, mủ, máu, dịch não tủy, nước tiểu). Với 30 chủng *A. baumannii* phân lập được, tỉ lệ xuất hiện ở bệnh nhân nam là

83,3 % (25 bệnh nhân) và 16,7% bệnh nhân nữ (5 bệnh nhân). Đa phần các bệnh nhân nhiễm *A. baumannii* là các bệnh nhân lớn tuổi từ 50 tuổi trở lên (22 bệnh nhân chiếm 73,3%).

3.2. Sự phân bố vi khuẩn Acinetobacter

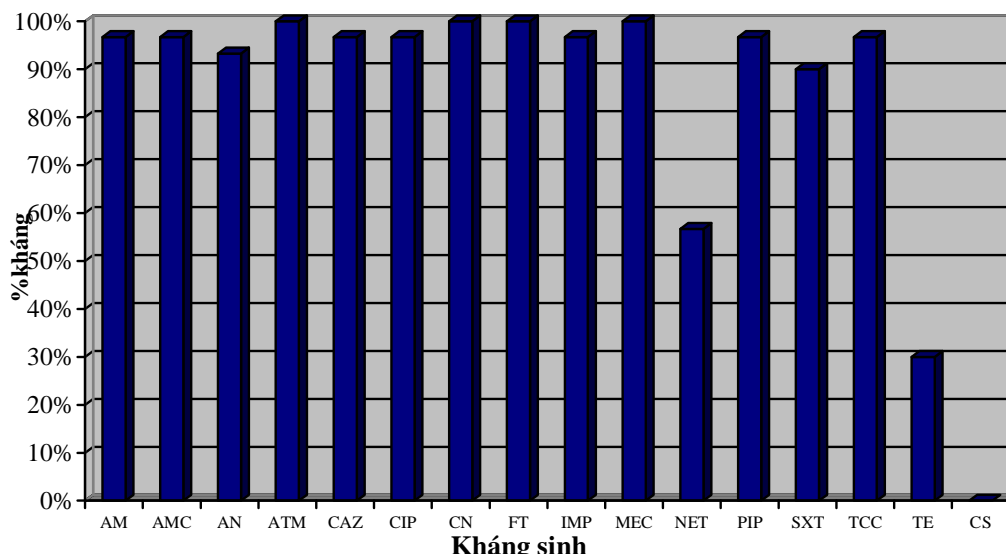
Tất cả các chủng *Acinetobacter* phát hiện được là loài *Acinetobacter baumannii* và phân lập được từ đờm, mũi, máu. Kết quả trình bày ở bảng 1.

Bảng 1. Tỷ lệ A. baumannii phân lập được từ các loại bệnh phẩm

STT	Bệnh phẩm	Số mẫu	Tần suất	Tỷ lệ(%)
1	Đờm	45	24	80
2	Mũi	36	4	13,3
3	Máu	35	2	6,7
4	Dịch não tủy	72	0	0
5	Nước tiểu	7	0	0
	Tổng cộng	195	30	100

3.3. Khảo sát mức độ kháng kháng sinh của Acinetobacter baumannii

Mức độ kháng kháng sinh của *A. baumannii* (hình 1)



Hình 1. Mức độ kháng kháng sinh của Acinetobacter baumannii

AM: Ampicillin; **AMC:** Amoxicillin/clavulanic acid; **AN:** Amikacin; **ATM:** Aztreonam; **CAZ:** Ceftazidime; **CIP:** Ciprofloxacin; **CN:** Cephalexine; **FT:** Nitrofurantoin; **IMP:** Imipenem; **MEC:** Mecillinam; **NET:** Netilmicin; **PIP:** Piperacillin; **SXT:** Cotrimoxazole; **TCC:** Ticarcillin/ clavulanic acid; **TE:** Tetracyline;

CS: Colistin.

Tỉ lệ *Acinetobacter baumannii* có khả năng tạo men MBL

Trên 195 mẫu bệnh phẩm, chúng tôi phân lập được 30 chủng *Acinetobacter baumannii*, trong đó có 15 chủng (50%) có khả năng sản xuất men MBL.

4. Bàn luận

4.1. Đặc tính mẫu

Chúng tôi phân lập được 30 chủng *Acinetobacter baumannii* từ các bệnh phẩm: đờm, máu, mủ tại phòng Vi sinh bệnh phẩm, khoa LAM, Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh. Bệnh phẩm phân lập được các chủng *A. baumannii* này là bệnh phẩm được lấy từ các bệnh nhân lớn tuổi (đa phần 50 tuổi trở lên) và bệnh nặng, giới nam chiếm tỉ lệ cao hơn nữ (83,3% so với 16,7%). Tỉ lệ này phản ánh đặc điểm bệnh nhân chưa thể kháng định tỉ lệ nhiễm *A. baumannii* ở nam cao hơn nữ.

4.2. Sự phân bố của vi khuẩn trong các loại bệnh phẩm

Kết quả thu được: 24 chủng (80%) *A. baumannii* phân lập được từ đờm. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Cao Minh Nga (2008) [3] là 83,1%. Điều này có thể nói đường hô hấp là cửa vào rất quan trọng của vi khuẩn này. Và cũng theo Trần Văn Ngọc [4]: *Acinetobacter* là vi khuẩn hàng đầu gây viêm phổi bệnh viện tại những bệnh viện lớn trong nước và kháng với hầu hết kháng sinh.

4.3. Khảo sát mức độ kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii*

Theo hình 1, ta thấy *Acinetobacter baumannii* kháng với hầu hết kháng sinh, mức độ kháng là rất cao. Mức độ kháng với các kháng sinh: AM (96,7%); AMC (96,7%); AN (93,3%); ATM (100%); CAZ (96,7%); CIP (96,7%), CN (100%); FT (100%); IPM (96,7%); MEC (100%), NET (56,7%); PIP (96,7%), SXT (90%); TCC (96,7%); TE (30%); CS (0%). Tỉ lệ này cho thấy mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn này hầu như trên 90% (trừ TE (30%) và NET (56,7%)), nhạy hoàn toàn với CS.

So sánh với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác thì tỉ lệ kháng kháng sinh của *Acinetobacter* tăng lên rất nhiều.

Tác giả	IMP	AM	CAZ	AN	CIP	NET
Bộ y tế (2004)		94%	64%	71%	80%	
Cao Minh Nga (2008)	17%		32%	31%	26%	34%
Chúng tôi	96,7%	96,7%	96,7 %	96,7%	96,7%	56,7%

Từ bảng so sánh kết quả khảo sát, chúng tôi thấy rằng mức độ kháng kháng sinh của *Acinetobacter* đã tăng lên rất cao. Theo tác giả Cao Minh Nga [3] kháng sinh có thể dùng để điều trị nhiễm khuẩn do *Acinetobacter* nếu mức độ kháng thấp hơn 30% và IMP là kháng sinh nên “để dành”. Nhưng kết quả khảo sát của chúng tôi thì vi khuẩn này kháng với tất cả các kháng sinh thường được sử dụng hiện nay ở mức độ từ 30% trở lên và đa phần trên 90% (trừ CS nhạy 100%). Điều này thật sự là hiện trạng đáng lo ngại và nguy cơ *Acinetobacter* kháng với tất cả kháng sinh là rất có khả năng. Nguyễn

nhân sai lệch tỉ lệ kháng kháng sinh của *Acinetobacter* giữa kết quả khảo sát của các tác giả trước và khảo sát của chúng tôi có thể do khoảng cách thời gian, đặc tính bệnh nhân, địa điểm thu mẫu nghiên cứu. Cũng theo nghiên cứu của tác giả Cao Minh Nga trong 2 năm (2006 và 2007) [3] thì tỉ lệ kháng các kháng sinh của *Acinetobacter* phân lập được từ đàm năm sau cao hơn năm trước. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới.

So sánh với nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới về khả năng kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii*:

Tác giả	% kháng kháng sinh							
	PIP	IMP	TCC	ATM	CAZ	AN	CS	CIP
Afaf I. Shehata (76 chủng)			100	100	100	54	0	
Paweł Nowak, Paulina Paluchowska, Alicja Budak. (ICU) (72 chủng)	100	100			96	51	0	100
Chúng tôi (30 chủng)	96,7	96,7	96,7	100	96,7	93,3	0	96,7

Trong nghiên cứu này thì khả năng kháng kháng sinh của *A. baumannii* hầu như hoàn toàn giống với kết quả khảo sát năm 2012 của tác giả trên thế giới. Sự trùng hợp này khẳng định: khả năng kháng kháng sinh của *A. baumannii* ở nước ta đã tăng lên rất cao và khẳng định kết quả nghiên cứu của chúng tôi là xác thực. Kháng sinh duy nhất mà *A. baumannii* còn nhạy hoàn toàn là Colistin, cho nên việc thận trọng trong sử dụng Colistin trong điều trị nhiễm khuẩn nói chung sẽ góp phần tránh khả năng toàn kháng của vi khuẩn này trong tương lai.

4.4. Tỷ lệ *Acinetobacter baumannii* có khả năng tạo men MBL

Với phương pháp này có thể giúp các cơ sở chưa có điều kiện sử dụng hết tất cả kháng sinh nhóm beta-lactam khi làm kháng sinh đồ có thể sàng lọc nhanh chủng *A. baumannii* có men MBL để có liệu pháp điều trị hợp lý cho người bệnh. Trong 30 chủng, chúng tôi phát hiện được 50% số chủng có khả năng sản xuất men MBL. Đặc biệt trong nhóm *A. baumannii* có khả năng sản xuất men MBL, nếu vi khuẩn mang và biểu hiện gen bla_{NDM-1} thì người bệnh sẽ vô cùng nguy hiểm vì vi khuẩn sẽ kháng với tất cả kháng sinh nhóm beta-lactam (bao gồm hầu hết kháng sinh được dùng trong điều trị nhiễm khuẩn) và mức độ nguy hiểm tăng lên gấp bội bởi khả năng di truyền ngang của gen bla_{NDM-1} nằm trên plasmid.

5. Kết luận

Qua việc khảo sát 30 chủng *Acinetobacter baumannii*, chúng tôi rút ra kết luận:

1. Tỷ lệ bệnh nhân nam bị nhiễm cao hơn nữ. Lứa tuổi nhiễm *Acinetobacter baumannii* chủ yếu từ 50 trở lên.

2. Kết quả phân lập và định danh: 100% vi khuẩn *Acinetobacter* phát hiện được là *Acinetobacter baumannii*.

3. Tỷ lệ kháng kháng sinh là rất cao, hầu hết kháng trên 90% các kháng sinh được thử nghiệm kể cả IMP (96,7%), ngoại trừ Colistin là nhạy 100%.

Đề nghị: Các cơ quan hữu quan nên xem xét, nghiên cứu và đề ra giải pháp cho tình hình kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lại Văn Hoàn (2011), *Đánh giá thực trạng nhiễm trùng Bệnh viện tại Trung tâm Chống độc- Bệnh viện Bạch Mai*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
2. Nhóm Nghiên cứu Quốc gia của GARP-Việt Nam, Nguyễn Văn Kính (2010), *Phân tích thực trạng: Sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam*, The center for disease dynamics, economics & policy (CDDP), Washington DC- New Delhi.
3. Cao Minh Nga (2008), “Sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại bệnh viện Thống Nhất trong năm 2006”, *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 12, 194-200.
4. Trần Văn Ngọc (2008), *Sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi bệnh viện và phương pháp điều trị thích hợp trong giai đoạn hiện nay*, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh.
5. Trần Thị Quyên (2012), *Khảo sát sự kháng kháng sinh của Staphylococcus aureus và các chủng Staphylococcus spp. tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định*, Luận văn Thạc sĩ Sinh học, Đại học Sư phạm TP Hồ Chí Minh.
6. Afaf I. Shehata (2012), “Phenotypic and genotypic typing of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* by plasmid profiles and multiplex -PCR typing”, *Science Journal of Microbiology*, pp. 274.
7. Dongeun Yong, Kyungwon Lee, Jong Hwa Yum, Hee Bong Shin, Gian Maria Rossolini and Yunsop Chong (2002), “Imipenem-EDTA disk method for differentiation of metallo- β -lactamase-producing clinical isolates of *Pseudomonas* spp. and *Acinetobacter* spp.”, *Journal of Clinical Microbiology*, 40, pp. 3798-3801.
8. Ming-Feng Lin, Kai-Chih Chang, Chung-Yu Lan, Juiling Chou, Jai-Wei Kuo, Chih-Kai Chang, and Ming-Li Liou (2011), “Molecular epidemiology and antimicrobial resistance determinants of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in five proximal hospitals in Taiwan”, *Jpn. J. Infect. Dis.*, 64, pp. 222-227.
9. Paweł Nowak, Paulina Paluchowska, Alicja Budak (2012), “Distribution of blaOXA genes among carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* nosocomial strains in Poland”, *New Microbiologica*, 35, pp. 317-325.
10. WHO (2011), *Guidelines for control and prevention of multi-drug resistant organisms (MDRO) excluding MRSA in the healthcare setting*.

(Ngày Tòa soạn nhận được bài: 29-3-2013; ngày phản biện đánh giá: 20-4-2013;
ngày chấp nhận đăng: 21-6-2013)