

KHẢO SÁT MỨC ĐỘ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA *ACINETOBACTER* VÀ *PSEUDOMONAS* PHÂN LẬP TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI NĂM 2010

Nguyễn Phú Hương Lan* Nguyễn Văn Vĩnh Châu* Đinh Nguyễn Huy Mẫn* Lê Thị Dương*
Nguyễn Thị Thu Yến*

Tóm tắt

Nhiễm khuẩn do trực trùng Gram âm kháng thuốc, thường do *Acinetobacter* và *Pseudomonas*, là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do nhiễm trùng trên toàn thế giới cũng như tại Việt Nam. Khảo sát này thực hiện trên 181 bệnh phẩm dịch hút khí quản và 396 mẫu cấy máu dương tính tại Bệnh viện (BV) Bệnh Nhiệt Đới TP Hồ Chí Minh trong năm 2010. Trong dịch hút khí quản, *Acinetobacter* phân lập được với tỉ lệ cao 50,5% (92 mẫu) và *Pseudomonas* 31% (71 mẫu). Tỉ lệ phân lập thấp hơn trong cấy máu với *Acinetobacter* 4% (16 chủng) và *Pseudomonas* 3% (14 chủng). *Pseudomonas* có tỉ lệ kháng thuốc với các kháng sinh cephalosporin thế hệ III, fluoroquinolone, các phối hợp cephalosporin- thuốc ức chế β -lactamase từ 18-32% trong dịch hút khí quản và từ 0-21% trong cấy máu. Vi khuẩn này đề kháng thấp với imipenem (4,1%) và với meropenem (1,4%).

Acinetobacter đa kháng và kháng carbapenem rất cao trong dịch hút khí quản (75%) trong khi tỉ lệ này thấp hơn trong cấy máu (31%). Hầu hết các chủng kháng với imipenem cũng kháng với meropenem. Không phân lập được chủng *Acinetobacter spp* nào kháng colistin trong năm 2010.

Tỉ lệ *Acinetobacter* và *Pseudomonas* đa kháng thuốc phân lập được trong dịch hút khí quản với tỉ lệ cao. Kết quả thử nghiệm nhạy cảm kháng sinh cho thấy meropenem và imipenem là lựa chọn điều trị cho hai vi khuẩn này.

Abstract

AN INVESTIGATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *ACINETOBACTER* AND *PSEUDOMONAS* SPP. ISOLATED AT HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES, HOCHIMINH CITY IN 2010.

Infections with multi-drug resistant Gram negative bacilli, especially *Acinetobacter* and *Pseudomonas spp*, were among the top infectious causes of death all over the world as well as in Vietnamese hospitals. This study investigated on 181 tracheal aspirate (TA) samples and 396 positive blood cultures collected in 2010 at Hospital for Tropical Diseases, Hochiminh City. In tracheal aspirate samples, *Acinetobacter* was isolated with the highest rate of 50.5% (92 specimens) and *Pseudomonas* of 31% (71 specimens). The figures for blood cultures were lower with 4% for *Acinetobacter* (16 isolates) and 3% for *Pseudomonas* (14 isolates).

Pseudomonas spp were found to have resistance to cephalosporins of 3rd generation (3-G), fluoroquinolones, combinations of 3-G cephalosporin and β -lactamase inhibitors in the order of 18% to 32% in TA and less than 21% in blood samples. This pathogen had a low resistance rate to imipenem (4.1%) and to meropenem (1.4%).

Acinetobacter spp isolated from tracheal aspirate samples were also reported to resist to various antibiotics including carbapenem at higher rate (75%) than those from

blood samples (31%). The resistance rates of *Acinetobacter spp* to imipenem and meropenem are almost the same. Most of the imipenem resistant strains were also meropenem resistant. There was no isolates that resisted to colistin in 2010.

Multidrug-resistant *Acinetobacter* and *Pseudomonas spp* in tracheal aspirate samples were found at large proportion. Susceptibility testing showed that meropenem and imipenem were the drugs of choice for these two resistant pathogens.

Đặt vấn đề

Acinetobacter và *Pseudomonas* là hai tác nhân hàng đầu trong nhiễm khuẩn bệnh viện hiện nay trên thế giới. Cả hai đều là trực khuẩn Gram âm hiếu khí có khả năng thường trú trong môi trường, đặc biệt là bám dính dai dẳng trên các bề mặt và các thiết bị máy thở.⁽¹⁾

Viêm phổi bệnh viện là bệnh cảnh nhiễm trùng bệnh viện thường gặp, chỉ đứng sau nhiễm trùng tiểu. Đối tượng có nguy cơ cao mắc viêm phổi bệnh viện là các bệnh nhân được hỗ trợ thông khí cơ học xâm lấn. Biểu hiện viêm phổi bệnh viện thường xuất hiện trong khoảng thời gian 48-72 giờ sau khi bệnh nhân được đặt nội khí quản và thở máy.

Tác nhân viêm phổi bệnh viện chiếm ưu thế là vi trùng. Nguồn gốc các vi khuẩn này thường từ đường tiêu hóa, từ các thiết bị máy thở và qua bàn tay nhân viên y tế trong quá trình chăm sóc bệnh nhân. Trong nhóm các vi khuẩn gây bệnh, trực trùng Gram âm là tác nhân thường phân lập nhất. Trong một số nghiên cứu, các bệnh nhân thở máy dài ngày có tỉ lệ viêm phổi do *Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp* đa kháng và MRSA lên đến 70%.^(2,3)

Theo Hiệp Hội Lồng Ngực Hoa Kỳ, trực trùng Gram âm kháng thuốc, đặc biệt là *Pseudomonas* và *Acinetobacter* chiếm từ 30%-71% tổng số tác nhân trong viêm phổi bệnh viện giai đoạn muộn. Việc dùng kháng sinh phổ rộng, đặc biệt là họ cephalosporin III đã được ghi nhận làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn *Acinetobacter* và *Pseudomonas* đa kháng trong đường hô hấp. Hai loại vi khuẩn này đã xuất hiện kháng với nhiều họ kháng sinh, ngay cả với các kháng sinh phổ rộng mới.⁽²⁾

* Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới TP.HCM

Theo số liệu thống kê tại BV Bệnh Nhiệt Đới trong các năm gần đây, tỉ lệ phân lập được *Acinetobacter* và *Pseudomonas* ngày càng nhiều, nhất là trên các bệnh nhân được thông khí cơ học. Song song với tỉ lệ xuất hiện, mức độ kháng thuốc của hai vi khuẩn trên cũng gia tăng đối với nhiều loại kháng sinh phổ rộng. Vì thế việc theo dõi liên tục và đánh giá thường xuyên mức độ kháng thuốc của *Acinetobacter* và *Pseudomonas* là rất cần thiết, nhằm giúp các bác sĩ lâm sàng có chiến lược sử dụng kháng sinh hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

Mục tiêu nghiên cứu nhằm đánh giá sự đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter* và *Pseudomonas* phân lập được từ các bệnh phẩm dịch hút khí quản và cấy máu tại BV Bệnh Nhiệt Đới năm 2010.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- **Đối tượng:** Tất cả các mẫu bệnh phẩm dịch hút khí quản (DHPQ) và bệnh phẩm cấy máu dương tính với tác nhân vi trùng thu thập được tại BV Bệnh Nhiệt Đới trong năm 2010. Các mẫu bệnh phẩm này được cấy và thực hiện kháng sinh đồ để xác định tỉ lệ phân lập và sự đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter* spp và *Pseudomonas*.

- **Vật liệu:** Môi trường, sinh phẩm, kháng sinh đĩa giấy của hãng OXOID (Pháp).

Định danh vi khuẩn bằng bộ định danh API của hãng Bio-Merieux (Pháp).

- **Phương pháp:** Dịch hút khí quản được chuyển ngay đến khoa vi sinh trong vòng 1 giờ sau khi lấy. Bệnh phẩm được tiến hành cấy định lượng với độ pha loãng 100 lần. Ngưỡng cut-off vi khuẩn có khả năng gây bệnh là >10⁵ đơn vị tạo khuẩn (CFU)/ml.

Cấy máu được thực hiện bằng môi trường cấy máu và máy ủ Bactec trong điều kiện hiếu khí.

Vi khuẩn được định danh bằng các test sinh hóa cổ điển và bộ định danh API (Bio-Merieux). Chủng chuẩn là chủng *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 và *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978. Kháng sinh đồ được thực hiện bằng phương pháp kháng sinh khuếch tán Kirby-Bauer, độ đục huyền dịch vi khuẩn được xác định ở ngưỡng 0,5 McFarland (tương đương với 10⁸ CFU) bằng máy đo độ đục Vitek.

Độ nhạy cảm kháng sinh: kháng, nhạy được xác định theo hướng dẫn của CLSI 2010 - Hoa Kỳ.

Kết quả

Trong năm 2010 có 181 mẫu bệnh phẩm dịch hút khí quản và 396 mẫu bệnh phẩm cấy máu dương tính với tác nhân vi trùng đã được thu thập tại BV Bệnh Nhiệt Đới.

Bảng 1: Số lượng và tỉ lệ số chủng *Acinetobacter* và *Pseudomonas* phân lập được

| | Dịch hút khí quản (n=181) | Cấy máu (n=396) |
|----------------------|---------------------------|-----------------|
| <i>Acinetobacter</i> | 92 (50,5%) | 16 (4%) |
| <i>Pseudomonas</i> | 71 (31%) | 14 (3%) |

1. Tỉ lệ phân lập của *Pseudomonas* và *Acinetobacter* trong các loại bệnh phẩm:

Bảng 1 trình bày số lượng và tỉ lệ số chủng *Acinetobacter* và *Pseudomonas* phân lập được từ hai loại bệnh phẩm cho thấy đây là hai tác nhân quan trọng trong nhiễm trùng hô hấp tại bệnh viện so với nhiễm trùng huyết

2. Tỉ lệ đề kháng của *Pseudomonas* và *Acinetobacter*

Kháng sinh đồ với các loại kháng sinh được dùng tại BV Bệnh Nhiệt Đới TP.HCM được thực hiện với hai loại vi khuẩn này.

Đối với *Pseudomonas* được phân lập từ DHKQ, tỉ lệ đề kháng với các kháng sinh là 18-32%, trừ imipenem và meropenem còn tương đối thấp (4,1% và 1,4%, theo thứ tự). Trong khi đó các mẫu cấy máu dương tính với *Pseudomonas* còn nhạy cảm 100% với amikacin, imipenem và meropenem, còn lại thì tỉ lệ kháng là 21,5% (hình 1).

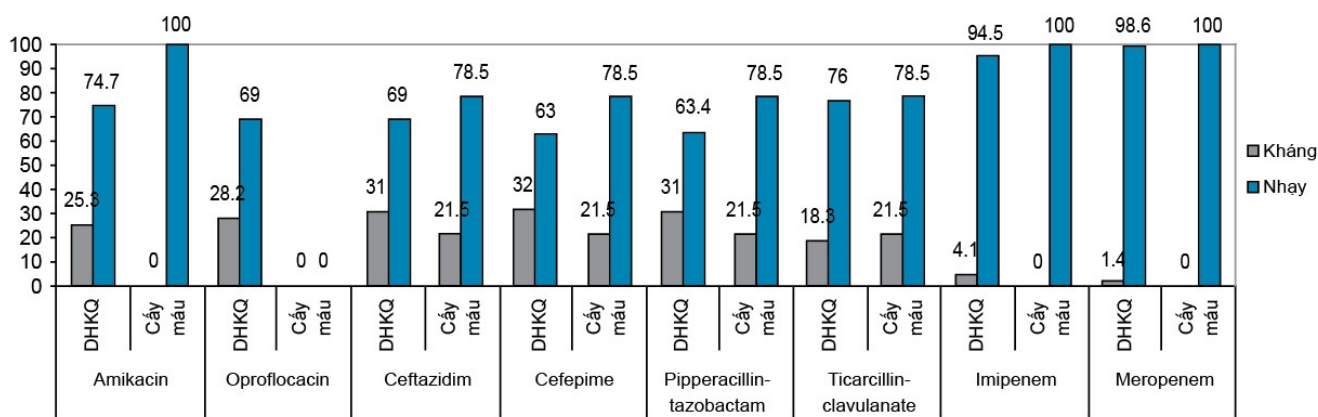
Đối với *Acinetobacter* tỉ lệ đề kháng kháng sinh khá cao cho phân lập từ DHKQ (73%-90%) và phân lập từ cấy máu (36%-57%) trừ colistin còn nhạy cảm 100% cho cả phân lập từ DHKQ và cấy máu và amikacin còn nhạy cảm 100% cho phân lập cấy máu (hình 2).

Tỉ lệ *Acinetobacter* đa kháng (chỉ còn nhạy với imipenem và meropenem) và kháng với imipenem hoặc meropenem đều khá cao ở mẫu DHKQ (74%-75%) so với mẫu cấy máu (31%) (hình 3).

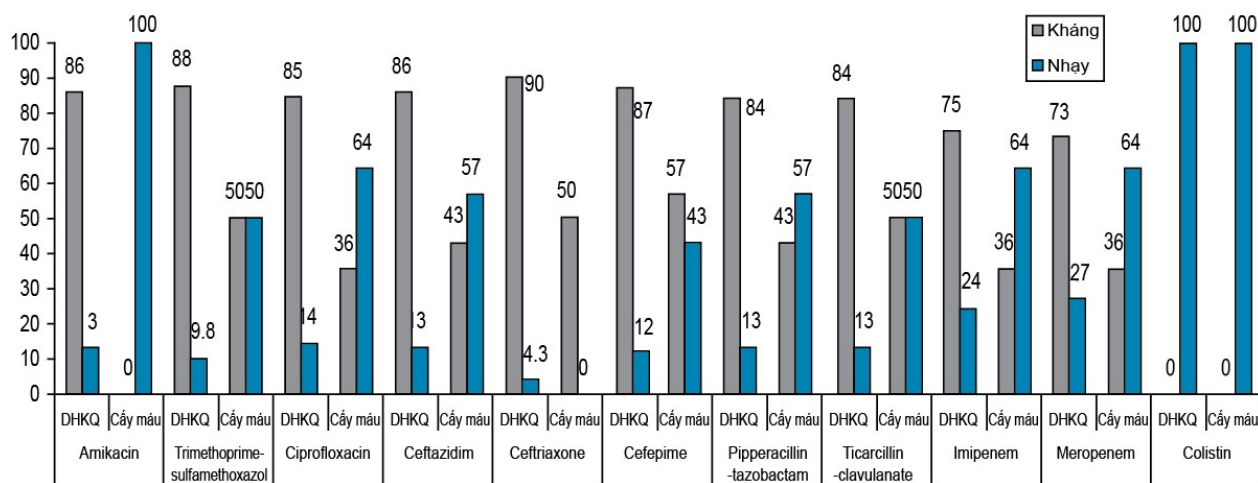
Bàn luận

Khảo sát này cho thấy hai tác nhân thường gây nhiễm trùng bệnh viện là *Pseudomonas* và *Acinetobacter* spp chiếm tỉ lệ khá cao trong nhiễm trùng hô hấp hơn nhiễm trùng huyết tại BV Nhiệt Đới TP.HCM năm 2010. Đây cũng là xu hướng chung trên thế giới⁽⁴⁾ và các bệnh viện trong nước.⁽⁵⁻⁷⁾

Số liệu thống kê cho thấy *Pseudomonas* phân lập được trong dịch hút khí quản chiếm tỉ lệ cao nhất (31%) và trong nhiễm trùng huyết với tỉ lệ thấp hơn nhiều (3%). Tỉ lệ *Pseudomonas* cao này khá tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Các nghiên cứu của Châu Âu cũng có tỉ lệ *Pseudomonas* trong bệnh phẩm hô hấp từ 14% đến 55% tùy theo chất lượng chăm sóc, sử dụng kháng sinh tình hình nhiễm trùng bệnh viện tại các cơ sở y tế.^(2,8,9)



Hình 1. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *Pseudomonas* từ các loại bệnh phẩm được phân lập tại BV Bệnh Nhiệt Đới TPHCM năm 2010



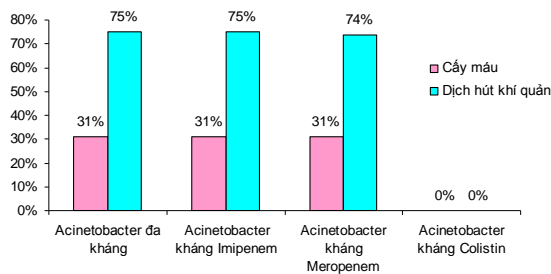
Hình 2. Tỷ lệ kháng kháng sinh của *Acinetobacter* từ các loại bệnh phẩm được phân lập tại BV Bệnh Nhiệt Đới TPHCM năm 2010

Tại BV Nhiệt Đới TPHCM, *Pseudomonas* trong nhiễm trùng huyết thường gặp ở đối tượng bệnh nhân HIV/AIDS hoặc trong bệnh cảnh nhiễm trùng bệnh viện.

Trong hai loại bệnh phẩm, *Pseudomonas* kháng thuốc được ghi nhận nhiều ở chủng phân lập từ dịch hút khí quản. Tỷ lệ kháng các họ kháng sinh thường gặp vào khoảng từ 18% - 32%. Cụ thể, mức đề kháng các thuốc dùng điều trị họ *Pseudomonas* như ceftazidim là 31%, ciprofloxacin 28%, piperacillin-tazobactam 31%, amikacin 25%.

Trong khi đó, *Pseudomonas* phân lập từ bệnh phẩm máu còn nhạy cảm cao với các kháng sinh thường dùng. Các kháng sinh như ceftazidim, ciprofloxacin, amikacin đều nhạy cảm hoàn toàn với chủng *Pseudomonas* trong nhiễm trùng huyết.

Trong năm 2010, các kháng sinh họ carbapenem như imipenem và meropenem vẫn còn nhạy cảm gần như tuyệt đối với vi khuẩn *Pseudomonas* trong tất cả các bệnh phẩm, kể cả trong dịch hút khí quản. Imipenem dù đã được đưa vào sử dụng điều trị



Hình 3. Tỷ lệ *Acinetobacter* đa kháng

viêm phổi bệnh viện trong 10 năm nay vẫn còn tác dụng cao trên chủng này.

Nhìn chung *Pseudomonas* phân lập được tại khoa cấp cứu BV Bệnh Nhiệt Đới có mức đề kháng thấp với ceftazidim và họ carbapenem so với các nghiên cứu trong nước.^(7,10,11) Theo nghiên cứu của Phạm Hùng Vân và nhóm Midas, tỷ lệ kháng với imipenem và meropenem lần lượt là 20,7% và 15,4%.⁽¹¹⁾ *Pseudomonas* tại BV Trưng Vương có tỷ lệ đề kháng imipenem cao đến 50%.⁽⁷⁾

Acinetobacter hiện diện với tỉ lệ gây bệnh trên 50% mẫu dịch hút khí quản, là tác nhân chiếm tỉ lệ cao nhất. Tương tự như *Pseudomonas*, *Acinetobacter* phân lập được trên hầu hết các bệnh nhân thở máy lâu ngày tại bệnh viện (uốn ván, viêm não, xơ gan). Đây là đại diện tiêu biểu cho vi khuẩn kháng thuốc thường trú tại bệnh viện. So với các nghiên cứu ở bệnh viện khác trong nước, tỉ lệ *Acinetobacter* gây viêm phổi do thở máy ở BV Nhân Dân Gia Định và Chợ Rẫy lần lượt là 42,5% và 45%.⁽¹¹⁾ Tại Pháp, tỉ lệ nhiễm *Acinetobacter* là 40%,⁽⁸⁾ tại Ấn Độ là 41,8%⁽⁹⁾ đều thấp hơn nghiên cứu này.

Tỉ lệ *Acinetobacter* trong nhiễm trùng huyết chỉ chiếm tỉ lệ nhỏ (4%) so với các tác nhân nhiễm trùng huyết chiếm ưu thế là họ Enterobacteriaceae. Nghiên cứu tại bệnh viện Trung Vương vào năm 2010 cho kết quả cao hơn, tỉ lệ *Acinetobacter* trong nhiễm trùng huyết vào khoảng 15%.⁽⁷⁾ Điều đáng chú ý là nhiễm khuẩn huyết *Acinetobacter* spp thường thấy ở bệnh nhân viêm phổi cộng đồng hoặc bệnh nhân nhiễm trùng bệnh viện nặng.⁽⁵⁾

Acinetobacter thể hiện tính chất kháng thuốc cao hơn *Pseudomonas*. Các kháng sinh như ceftazidim, ciprofloxacin, piperacilin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate đều bị kháng từ 36% đến 86%. Trong 108 chủng *Acinetobacter*, mức độ kháng các loại kháng sinh của các chủng phân lập được từ dịch hút khí quản cao hơn chủng tìm thấy trong cây máu. Kháng sinh amikacin có mức độ kháng 86% trong DHKQ nhưng lại nhạy 100% trong cây máu. Tỉ lệ kháng imipenem và meropenem, hai kháng sinh phổ rộng thuộc họ carbapenem, gần như tương đương nhau trong cả hai loại bệnh phẩm. Chủng vi khuẩn trong DHKQ kháng imipenem và meropenem ở mức cao (75% và 74%) trong khi chủng cây máu còn nhạy 64% với hai kháng sinh này. Colistin, loại kháng sinh mới được sử dụng điều trị *Acinetobacter* đa kháng thuốc còn nhạy hoàn toàn. Tuy nhiên trong kết quả này, chúng tôi chỉ dùng imipenem đơn chất để thử nghiệm với các chủng *Acinetobacter*. Trong các nghiên cứu in vitro, sự hiệp đồng của imipenem và sulbactam hoặc tigecycline giúp phức hợp này có tác dụng diệt khuẩn trên cả *Acinetobacter* kháng carbapenem.⁽⁶⁾ Tất cả các phân lập *Acinetobacter* đều được ghi nhận là còn nhạy với colistin. Theo phác đồ điều trị *Acinetobacter* kháng thuốc tại bệnh viện, colistin được dùng phối hợp với imipenem nhằm làm tăng mức diệt khuẩn và

phòng ngừa nguy cơ kháng colistin.

Kết luận

Trong năm 2010, *Pseudomonas* còn khá nhạy với ceftazidim, imipenem và meropenem. *Acinetobacter* có khả năng kháng với nhiều kháng sinh. Tỉ lệ kháng imipenem và meropenem gần như tương đương. Không có chủng nào phát hiện kháng colistin.

Mặc dù imipenem đã được sử dụng 10 năm qua để điều trị viêm phổi bệnh viện hoặc bệnh cảnh nhiễm trùng nặng tại khoa hồi sức cấp cứu, các số liệu tổng kết cho thấy không có sự khác biệt nhiều về sự đề kháng của *Acinetobacter* và *Pseudomonas* giữa imipenem và meropenem. Điều này cho thấy sự nhạy cảm các chủng vi khuẩn trên với imipenem được duy trì tốt theo thời gian.

Tài liệu Tham khảo:

1. An APIC Guide 2010. Guide to the elimination of multidrug-resistant *Acinetobacter* transmission in healthcare setting.
2. American Thoracic Society Documents (2005). Guidelines for the management of adult with hospital acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia 2004. Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 388-416.
3. Carvalho M. et al. (2004). Concordance between tracheal aspirate culture and bronchoalveolar lavage analysis in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Jornal Brasileiro de Pneumologia; vol 30 (1): 26-38.
4. Sunenshine R. et al. (2007). Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. Emerging Infectious Diseases Journal Vol 13 (1).
5. Prashanth K, Badrinath S. Nosocomial infections due to *Acinetobacter* species: Clinical findings, risk and prognostic factors. Indian J Med Microbiol 2006;24:39-44
6. Song J. et al. (2007). In vitro activities of carbapenem/sulbactam combination, colistin, colistin/rifampin combination and tigecycline against carbapenem-resistant *Acinetobacter*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy; 60, 317-322.
7. Bùi Nghĩa Thịnh và cộng sự (2010). Khảo sát tình hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn tại khoa Hồi sức tích cực và chống độc Bệnh viện Cấp cứu Trưng Vương 2010.
8. Bou G. et al. (2000). Characterization of a nosocomial outbreak caused by a multiresistant *Acinetobacter baumannii* strain with a carbapenem-hydrolyzing enzyme: high-level carbapenem resistance in *A. baumannii* is not due solely to the presence of beta-lactamases. Journal of Clinical Microbiology 38:3299-305.
9. Naas T. et al. (2005). Outbreak of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Producing the Carbapenemase OXA-23 in a Tertiary Care Hospital of Papeete, French Polynesia. Journal of Clinical Microbiology vol 43 (9): 4826-4829.
10. Đoàn Mai Phương (2011). Đánh giá mức độ đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai trong 3 năm 2008-2009-2010. Y học lâm sàng; 193-199.
11. Phạm Hùng Văn và Nhóm nghiên cứu Midas. Nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng kháng sinh của trực trùng Gram âm để mọc kết quả trên 16 bệnh viện tại Việt Nam.