

Mối liên quan giữa mức độ kháng carbapenem và sự xuất hiện gen mã hóa carbapenemase của các chủng *Acinetobacter baumannii* phân lập tại một số bệnh viện

Lưu Thị Vũ Nga^{1*}, Phạm Hồng Nhung², Trần Thị Vân Phương³, Phạm Duy Thái³, Trần Huy Hoàng³

¹Bệnh viện Thanh Nhàn

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

Ngày nhận bài 2/4/2020; ngày chuyển phản biện 6/4/2020; ngày nhận phản biện 4/5/2020; ngày chấp nhận đăng 7/5/2020

Tóm tắt:

Bên cạnh các yếu tố độc lực, khả năng đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn *Acinetobacter baumannii* đã khiến chúng trở thành căn nguyên gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp nhất. Ở *A. baumannii*, kháng carbapenem chủ yếu do carbapenemase. Trong nghiên cứu này, 144 chủng *A. baumannii* phân lập từ 9 bệnh viện thuộc 3 miền ở Việt Nam được nghiên cứu để xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của kháng sinh và tìm mối liên quan giữa mức độ kháng carbapenem và sự xuất hiện một số gen mã hóa carbapenemase. Kết quả nghiên cứu cho thấy, 7/9 kháng sinh bị kháng trên 70,8%; 83,3% số chủng kháng cả 3 kháng sinh thuộc nhóm carbapenem với MIC₅₀, MIC₉₀ lần lượt là 32-64 µg/ml và ≥64 µg/ml. 100% số chủng nhạy cảm colistin với MIC₅₀ là 0,25 µg/ml và MIC₉₀ là 0,5 µg/ml. Các chủng chỉ mang gen *bla*_{OXA-51} có tỷ lệ đề kháng kháng sinh và MIC thấp hơn nhiều so với các chủng có ≥2 gen mã hóa carbapenemase (với p<0,01). 100% các chủng có *bla*_{OXA-23} và chủng mang *bla*_{NDM-1} kháng carbapenem và với MIC rất cao. Kết luận: có mối liên quan giữa mức độ kháng carbapenem và sự xuất hiện của gen *bla*_{OXA-23} và *bla*_{NDM-1}. Colistin trở thành “vũ khí” cuối cùng trong điều trị nhiễm trùng do *A. baumannii* đa kháng.

Từ khóa: *A. baumannii*, MIC carbapenem, MIC colistin.

Chỉ số phân loại: 3.5

Đặt vấn đề

Acinetobacter baumannii được xác định là một trong những căn nguyên gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp nhất. Cùng với mức độ đề kháng kháng sinh ngày càng cao, *A. baumannii* kháng carbapenem được Tổ chức Y tế thế giới xếp vào nhóm vi khuẩn ưu tiên số 1 hiện nay trong kiểm soát và điều trị [1]. Kháng kháng sinh đang là một thách thức trong điều trị nhiễm khuẩn do *A. baumannii*. Tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm khuẩn do *A. baumannii* đa kháng dao động từ 29-64% [2].

A. baumannii có thể đề kháng với tất cả các kháng sinh hiện có sử dụng trên lâm sàng do có cơ chế đề kháng phong phú. Tuy nhiên, sinh enzyme carbapenemase vẫn là cơ chế kháng carbapenem chủ yếu ở *A. baumannii*. Nhiều loại carbapenemase nhóm A, B, D đã được tìm thấy ở *A. baumannii* [3].

Tại Việt Nam, khả năng gây bệnh và mức độ kháng kháng sinh của *A. baumannii* đang gia tăng đáng báo động [4, 5]. Một số gen mã hóa carbapenemase ở *A. baumannii*

thường gặp là *bla*_{OXA-51}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-58} [6, 7]. Ngoài các bệnh viện tuyến trung ương, một số bệnh viện tuyến tỉnh và khu vực cũng đã xuất hiện các chủng *A. baumannii* mang gen *bla*_{NDM-1} và phối hợp với nhiều hơn 2 gen mã hóa carbapenemase khác trên một chủng [4]. Do hoạt tính thủy phân kháng sinh của từng loại carbapenemase khác nhau nên mức độ đề kháng kháng sinh có thể khác nhau. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm xác định MIC của một số kháng sinh với các chủng *A. baumannii* và tìm mối liên quan giữa mức độ kháng carbapenem và sự xuất hiện một số gen mã hóa carbapenemase.

Phương pháp nghiên cứu

Chủng vi khuẩn

144 chủng *A. baumannii* phân lập được ở 9 bệnh viện của 3 miền: Bắc (Thanh Nhàn, Xanh Pôn, Bắc Giang, 108), Trung (Huế, Nghệ An, Hà Tĩnh), Nam (Chợ Rẫy, Nhi đồng) (năm 2016).

Các chủng được định danh bằng thanh định danh API-20NE (BioMerieux - Pháp).

*Tác giả liên hệ: Email: luuvunga@gmail.com

Association of carbapenem resistance levels with the presence of carbapenemase coding genes among *Acinetobacter baumannii* strains isolated from some hospitals

Thi Vu Nga Luu^{1*}, Hong Nhung Pham²,
Thi Van Phuong Tran³,
Duy Thai Pham³, Huy Hoang Tran³

¹Thanh Nhan Hospital

²Hanoi Medical University

³National Institute of Hygiene and Epidemiology

Received 2 April 2020; accepted 7 May 2020

Abstract:

In addition to virulence factors, antibiotic resistance has helped strains of *Acinetobacter baumannii* become one of the most common agents of hospital-acquired infections. In *A. baumannii*, carbapenem resistance is mainly mediated by carbapenemase. In this study, 144 strains of *A. baumannii* isolated from 9 hospitals in representing 3 regions of Vietnam were studied to detect the minimum inhibitory concentration (MIC) and find an association between carbapenem resistance levels and the appearance of some carbapenemase coding genes. Results: more than 70.8% of the isolated were resistant to 7/9 antibiotics tested; 83.3% strains were resistant to 3 carbapenem antibiotics with MIC₅₀ and MIC₉₀ values were 32-64 µg/ml and ≥64 µg/ml, respectively; 100% strains were susceptible to colistin (MIC₅₀=0.25 µg/ml and MIC₉₀=0.5 µg/ml). Strains with only *bla*_{OXA-51} showed much lower rates of antibiotic resistance and MIC than those with ≥2 carbapenemase genes (p<0.01). 100% strains carrying *bla*_{OXA-23} and *bla*_{NDM-1} were resistant to carbapenem with very high MIC values. Conclusion: there is an association between carbapenem resistance and the appearance of gene *bla*_{OXA-23} and *bla*_{NDM-1}. Colistin is the last resort for the treatment of multidrug-resistant *A. baumannii*.

Keywords: *A. baumannii*, MIC carbapenem, MIC colistin.

Classification number: 3.5

Tính nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn

Xác định MIC của các kháng sinh: imipenem, meropenem, doripenem, ceftazidime, cefepime, levofloxacin, amikacin, minocycline và colistin với các chủng *A. baumannii*.

Đối với các kháng sinh imipenem, meropenem, doripenem, ceftazidime, cefepime, levofloxacin, amikacin, minocycline sử dụng phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch và phương pháp vi pha loãng đối với colistin theo hướng dẫn của Viện Chuẩn thức xét nghiệm lâm sàng Hoa Kỳ (CLSI M07-A10) [5]. Kết quả MIC được phiên giải theo tiêu chuẩn của CLSI M100 S28 [6].

Kỹ thuật xác định MIC của colistin được thực hiện trên đĩa 96 giếng tiêu chuẩn - đáy tròn được làm bằng polypropylene (Hãng Corning) và sử dụng bột kháng sinh colistin sulfate salt (Sigma) cho thử nghiệm. *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 [6], *E. coli* NCTC 13846 dương tính với *mcr1* (MIC colistin là 4 µg/ml) được sử dụng để kiểm tra chất lượng [7].

Kỹ thuật PCR phát hiện gen kháng carbapenem

Kỹ thuật PCR được sử dụng để phát hiện một số gen mã hóa carbapenemase: *bla*_{OXA-51}, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-58}, *bla*_{OXA-24}, *bla*_{NDM-1}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM}, *bla*_{GIM}, *bla*_{SIM}, *bla*_{SPM}.

Sử dụng các đoạn môi đặc hiệu, chu trình nhiệt và các bước tiến hành như đã được mô tả trong các nghiên cứu trước đây [8, 9]. Chứng dương cho gen là ADN khuôn mẫu tách chiết từ các chủng vi khuẩn *A. baumannii* mang các gen kháng carbapenem đã được xác định qua phản ứng PCR và sản phẩm khuếch đại được giải trình tự và khẳng định trên NCBI [10].

Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được quản lý bằng phần mềm excel, tính tỷ lệ %, kết quả được thể hiện qua các bảng và biểu đồ.

Địa điểm nghiên cứu

Phòng Kháng kháng sinh - Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội thông qua.

Kết quả

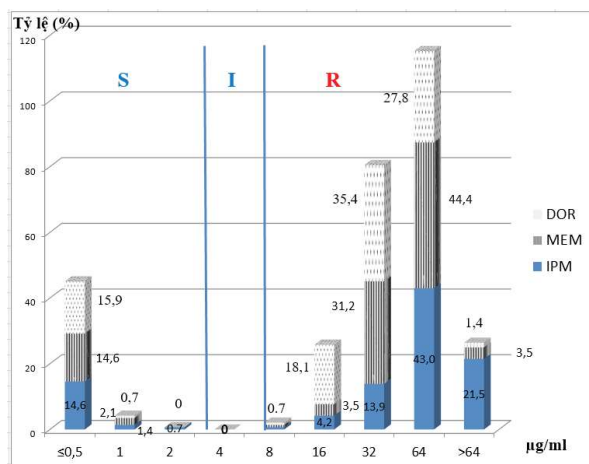
Tổng số 144 chủng *A. baumannii* thu thập tại 9 bệnh viện bao gồm: Thanh Nhàn (n=22), Xanh Pôn (n=17), Bắc Giang (n=13), Nghệ An (n=10), Hà Tĩnh (n=15), Huế (n=23), Chợ Rẫy (n=14), 108 (n=15), Nhi đồng (n=15) được sử dụng cho nghiên cứu, kết quả cho thấy:

7/9 kháng sinh đã bị kháng từ ≥70,8% và MIC₅₀, MIC₉₀ rất cao; minocyclin có tỷ lệ kháng chưa cao (21,5%) nhưng tỷ lệ trung gian là 13,2% nên tỷ lệ nhạy cảm chỉ là 65,3%. 100% số chủng còn nhạy cảm với colistin (bảng 1).

Bảng 1. MIC của kháng sinh với chủng *A. baumannii*.

Kháng sinh	Dải MIC μg/ml (n=144)	MIC ₅₀ μg/ml (n=144)	MIC ₉₀ μg/ml (n=144)	Tỷ lệ (%)		
				R	I	S
Imipenem	0,025->64	64	>64	83,3	0	16,7
Meropenem	0,06->64	32	64	83,3	0	16,7
Doripenem	0,015->64	32	64	83,3	0	16,7
Ceftazidime	8->128	128	>128	85,4	1,4	13,2
Cefepim	2->128	128	>128	84,0	1,4	14,6
Amikacin	0,5->256	>256	>256	70,8	7,6	21,6
Levofloxacin	0,06->64	64	>64	83,3	4,2	12,5
Minocyclin	0,25-32	2	16	21,5	13,2	65,3
Colistin	<0,25-1	0,25	0,5	0,0	0,0	100

Ghi chú: S: nhạy cảm; I: trung gian; R: kháng.



Hình 1. Phân bố dải giá trị MIC của các kháng sinh carbapenem.
IPM: imipenem, MEM: meropenem, DOR: doripenem.

Hình 1 cho thấy, đối với các chủng còn nhạy cảm với carbapenem, MIC ≤ 0,5 μg/ml là chủ yếu. Đối với các chủng đề kháng, MIC = 32-64 μg/ml là chủ yếu; MIC của doripenem thấp hơn imipenem và meropenem, tỷ lệ doripenem có MIC = 16 μg/ml là 18,1% so với 4,2% và 3,5% của imipenem và meropenem. Tỷ lệ imipenem có MIC > 64 μg/ml là nhiều nhất (21,5% so với 3,5% và 1,4% của meropenem và doripenem).

Bảng 2. Tỷ lệ gen mã hóa carbapenemase ở các chủng *A. baumannii*.

Gen	OXA-51	OXA-23	OXA-58	NDM-1	OXA-24, IMP, SIM, GIM, VIM, SPM
<i>A. baumannii</i> (n=114)	144/144 (100%)	115/144 (79,9%)	8/144 (5,6%)	9/144 (6,3%)	0/144 (0%)

Bảng 2 cho thấy, 100% số chủng mang gen *bla*_{OXA-51}; 79,9% số chủng mang gen *bla*_{OXA-23}; số chủng mang gen *bla*_{OXA-58} và *bla*_{NDM-1} chiếm tỷ lệ thấp; không có chủng nào mang gen OXA-24, IMP, SIM, GIM, VIM, SPM.

Bảng 3. Mức độ đề kháng kháng sinh của các chủng mang gen mã hóa carbapenemase.

Gen mã hóa carbapenemase	Số lượng (tỷ lệ %)	Tỷ lệ (%) đề kháng kháng sinh							
		IPM	MEM	DOR	CAZ	CFP	LEV	AK	MI
<i>bla</i> _{OXA-51} *	23 (16,0)	4,3	4,3	4,3	13,0	4,3	21,7	8,7	8,7
Có ≥ 2 gen	121 (84,0)	98,4	98,4	98,4	99,2	99,2	95,0	82,7	21,5
p		<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01

Ghi chú: *: chỉ mang *bla*_{OXA-51}; IPM: imipenem, MEM: meropenem, DOR: doripenem, CAZ: ceftazidime, CFP: cefepime, LEV: levofloxacin, AK: amikacin, MI: minocycline.

Bảng 3 cho thấy, 16,0% số chủng chỉ mang gen *bla*_{OXA-51} có tỷ lệ đề kháng kháng sinh thấp hơn nhiều so với các chủng có ≥ 2 gen mã hóa carbapenemase (với p < 0,01).

Bảng 4. Giá trị MIC của carbapenem ở các chủng mang gen mã hóa carbapenemase.

Các gen mã hóa carbapenemase	Số lượng gen và tỷ lệ %	MIC ≤ 2 μg/ml			MIC = 8-32 μg/ml			MIC ≥ 64 μg/ml		
		IPM	MEM	DOR	IPM	MEM	DOR	IPM	MEM	DOR
<i>bla</i> _{OXA-51} *	23 16,0	22 95,7	22 95,7	22 95,7	1 4,3	1 4,3	1 4,3			
<i>bla</i> _{OXA-51} + <i>bla</i> _{OXA-58}	2 1,4	2 100	2 100	2 100						
<i>bla</i> _{OXA-51} + <i>bla</i> _{OXA-23}	106 73,6				25 23,6	46 43,4	74 69,8	81 76,4	60 56,6	32 30,2
<i>bla</i> _{OXA-51} + <i>bla</i> _{OXA-58} + <i>bla</i> _{OXA-23}	4 2,8				1 25,0	2 50,0	4 100	3 75,0	2 50,0	
<i>bla</i> _{OXA-51} + <i>bla</i> _{NDM-1}	2 1,4				1 50,0	1 50,0	1 50,0	1 50,0	1 50,0	1 50,0
<i>bla</i> _{OXA-51} + <i>bla</i> _{OXA-23} + <i>bla</i> _{NDM-1}	5 3,5							5 100	5 100	5 100
<i>bla</i> _{OXA-51} + <i>bla</i> _{OXA-58} + <i>bla</i> _{NDM-1}	2 1,4				1 50,0	1 50,0	1 50,0	1 50,0	1 50,0	1 50,0

Ghi chú: *: chỉ mang *bla*_{OXA-51}; IPM: imipenem, MEM: meropenem, DOR: doripenem.

Bảng 4 cho thấy, các chủng chỉ có *bla*_{OXA-51} hoặc *bla*_{OXA-51}+*bla*_{OXA-58} còn nhạy cảm tốt với carbapenem (95,7% với MIC ≤ 2 μg/ml). 100% các chủng có *bla*_{OXA-23} kháng carbapenem và tỷ lệ MIC ≥ 64 μg/ml cao. Các chủng có *bla*_{NDM-1} khi kết hợp với các gen khác thì khả năng kháng carbapenem là 100%.

Bảng 5. Phân bố dải giá trị MIC của colistin.

	MIC (µg/ml)				
	<0,25	0,25	0,5	1,0	≥2
Tần số	47	71	24	2	0
Tỷ lệ (%)	32,6	49,3	16,7	1,4	0

Bảng 5 cho thấy, phân bố dải MIC colistin từ <0,25-1 µg/ml. 1/3 số chủng có MIC<0,25 µg/ml, 1/2 số chủng có MIC=0,25 µg/ml và chưa có chủng nào kháng colistin.

Bàn luận

144 chủng *A. baumannii* được nghiên cứu với 9 loại kháng sinh được thử nghiệm, kết quả là 7/9 kháng sinh đã bị kháng từ ≥70,8% và MIC₅₀, MIC₉₀ rất cao (MIC₅₀ và MIC₉₀ của 3 kháng sinh carbapenem lần lượt là 32-64 µg/ml và ≥64 µg/ml; ceftazidime, cefepime là 128 µg/ml và >128 µg/ml; levofloxacin là 64 µg/ml và >64 µg/ml; amikacin đều >256 µg/ml). Minocyclin có tỷ lệ kháng chưa cao (21,5%) nhưng tỷ lệ trung gian là 13,2% nên tỷ lệ nhạy cảm chỉ là 65,3%. 100% số chủng nhạy cảm với colistin.

Hiện tại, *A. baumannii* đã phát triển đề kháng với hầu hết các kháng sinh hiện có và đa kháng kháng sinh (MDR) được ghi nhận rộng rãi. MDR là kiểu đề kháng rất thường gặp ở *A. baumannii* [2, 5]. Tỷ lệ MDR ở *A. baumannii* thuộc các nước OECD (Tổ chức hợp tác và phát triển kinh tế) dao động từ 27,3-86,5% và ở các nước không phải OECD là 69,9-90,8% [2]. MDR ở *A. baumannii* cao hơn nhiều *P. aeruginosa* (82 so với 42,8%) [11]. Điều này được lý giải bởi các yếu tố quyết định đề kháng kháng sinh ở *A. baumannii* thường được kết hợp trong các yếu tố di truyền di động, như trình tự chèn (Insertion sequence - IS), transposon, gen cassette, integron và cụm gen kháng (Resistance island - RI) [3]. Integron là cơ chế di truyền cho phép vi khuẩn thích nghi, phát triển và đặc biệt là phát triển tính đề kháng kháng sinh thông qua việc thu nhận, lưu giữ và biểu hiện của các gen mới. Nhiều nghiên cứu cho thấy integron có vai trò quan trọng trong phát triển tính MDR ở *A. baumannii*. Integron có liên quan đáng kể với khả năng đề kháng một số kháng sinh nhất định, bao gồm beta-lactam, aminoglycosides, quinolones [12].

Tỷ lệ kháng kháng sinh trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự mức độ kháng của các chủng *A. baumannii* ở châu Á [8]: trong số 253 *A. baumannii*, 82,5% kháng carbapenem; tỷ lệ kháng với các kháng sinh khác (ngoại trừ polymyxin) cũng rất cao: 86,5% (ceftazidime), 76,2% (gentamicin), 89,7% (ciprofloxacin), 86,1% (piperacillin-tazobactam).

Tỷ lệ và mức độ kháng kháng sinh ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu trên các chủng *A. baumannii* gây nhiễm khuẩn huyết ở một số bệnh viện thuộc 3 miền của Việt Nam năm 2011-2012 [9]: tỷ lệ kháng carbapenem là 83,3 so với 51,2%; MIC₅₀ và MIC₉₀ của carbapenem tương ứng là 32-64 và ≥64 µg/ml so với 8 và 16 µg/ml. Như vậy, đã có sự phát triển mức độ kháng kháng sinh rất nhanh theo thời gian ở các chủng *A. baumannii*.

Theo một phân tích về mức độ kháng kháng sinh của *A. baumannii* toàn cầu: chỉ trong 11 năm (2006-2016), tỷ lệ đề kháng của *A. baumannii* đối với imipenem đã tăng từ 23,8 lên 73,9% ở các nước OECD. Sự gia tăng tỷ lệ kháng kháng sinh ở các nước OECD nhanh hơn so với các nước không thuộc OECD trong 11 năm qua. Hiện nay, tỷ lệ này gần tương tự nhau (73,9 và 77,8%), các nước đều phải đối mặt với mức độ nghiêm trọng của tình trạng đề kháng kháng sinh [2].

10 năm trước đây, carbapenem là kháng sinh được sử dụng như là lựa chọn cuối cùng cho điều trị trực khuẩn Gram âm đa kháng. Nhưng hiện nay, các kháng sinh này đã gần như không còn tác dụng với *A. baumannii*. Trong nghiên cứu này, cả 3 kháng sinh carbapenem là imipenem, meropenem, doripenem đều đã bị kháng 83,3%; MIC₅₀ (32-64 µg/ml) và MIC₉₀ (≥64 µg/ml) cao hơn rất nhiều (≥16 lần) so với tiêu chuẩn nhạy cảm. Đối với các chủng còn nhạy cảm với carbapenem, MIC≤0,5 µg/ml là chủ yếu; không có chủng nào MIC ở mức độ trung gian. Còn đối với các chủng đề kháng, MIC=32-64 µg/ml là chủ yếu. Tuy nhiên, trong 3 kháng sinh nhóm carbapenem thì doripenem có MIC thấp hơn (=16 µg/ml) là 18,1% so với 4,2% và 3,5% của imipenem và meropenem. Trong khi, tỷ lệ imipenem có MIC>64 µg/ml là nhiều nhất (21,5 so với 3,5 và 1,4% của meropenem và doripenem). Điều này là phù hợp do doripenem ít bị thủy phân bởi nhiều loại beta-lactamase nhóm A, C, D so với imipenem và meropenem; thủy phân doripenem bởi beta-lactamsae chậm hơn từ 2 đến 150 lần so với imipenem ngoại trừ SPM-1 [13].

Kết quả xác định gen mã hóa carbapenemase: 100% số chủng mang gen *bla*_{OXA-51}, 79,9% chủng mang gen *bla*_{OXA-23}. Gen *bla*_{OXA-58} và *bla*_{NDM-1} chiếm tỷ lệ thấp (5,6 và 6,3%). Không có chủng nào mang gen *bla*_{OXA-24}, *bla*_{IMP}, *bla*_{GIM}, *bla*_{SPM}, *bla*_{SIM}, *bla*_{VIM}. Các chủng chỉ có *bla*_{OXA-51} (16,0%) có tỷ lệ kháng kháng sinh thấp hơn nhiều so với các chủng có ≥2 gen mã hóa carbapenemase (với p<0,01) [ngoại trừ chủng mang 2 gen *bla*_{OXA-51}+*bla*_{OXA-58} (1,4%) còn nhạy cảm 100% với carbapenem]. 100% các chủng có *bla*_{OXA-23} kháng carbapenem và tỷ lệ MIC≥64 µg/ml cao. Các chủng có *bla*_{NDM-1} khi kết hợp với các gen khác thì khả năng kháng carbapenem là 100%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự một số nghiên cứu khác. Gen *bla*_{OXA-51} nằm trên nhiễm sắc thể, là gen nội tại tự nhiên của *A. baumannii* và nó thường không dẫn đến kháng carbapenem trừ khi có một trình tự chèn -*ISAbal* được đưa vào khu vực promoter và gây quá biểu hiện của gen *bla*_{OXA-51} [14]. Tuy nhiên, tỷ lệ *bla*_{OXA-51} có *ISAbal* thường thấp, nên các chủng chỉ có *bla*_{OXA-51} thường vẫn nhạy cảm tốt với carbapenem [15]. Tương tự OXA-51, OXA-58 ở *A. baumannii* có hoạt tính thủy phân carbapenem yếu, nên các chủng nếu chỉ có *bla*_{OXA-58} thường vẫn nhạy cảm với carbapenem.

Ngược lại, OXA-23 là loại carbapenemase thường gặp nhất ở *Acinetobacter* kháng carbapenem trên toàn thế giới. Khác với *bla*_{OXA-51}, *bla*_{OXA-23} thường có *ISAbal* ở vùng promotor và có khả năng đề kháng mạnh với carbapenem, còn

đối với chủng không có *ISAbal* thì có thể vẫn nhạy cảm với carbapenem [15].

Gen *bla*_{NDM-1} ngày càng được phát hiện nhiều ở các chủng *A. baumannii* trên toàn thế giới. Ở *Acinetobacter*, *bla*_{NDM-1} thường nằm trong transposon hỗn hợp *Tn125* với trình tự chèn *ISAbal25* ở 2 đầu của gen. Các chủng chứa gen *bla*_{NDM-1} có *ISAbal25* có MIC đối với các kháng sinh carbapenem cao hơn rất nhiều so với chủng không có *ISAbal25* [16].

Hiện nay, *A. baumannii* đã đề kháng được với hầu hết các kháng sinh hiện có, chỉ duy nhất colistin còn tác dụng. Trong nghiên cứu này, chưa phát hiện chủng *A. baumannii* kháng colistin và phân bố dải MIC của colistin từ <0,25-1 µg/ml; 1/3 số chủng có MIC<0,25 µg/ml, MIC₅₀=0,25 µg/ml, MIC₉₀=0,5 µg/ml. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự một nghiên cứu trên các chủng *A. baumannii* phân lập tại Khoa Điều trị tích cực, Bệnh viện Bạch Mai (2011-2015) [13]: MIC₉₀ colistin từ 0,19-0,5 µg/ml, thấp hơn so với *P. aeruginosa* (1-2 µg/ml). Tuy nhiên, cũng cần lưu rằng đã xuất hiện chủng *A. baumannii* có MIC=1 µg/ml và khi sử dụng ngày càng nhiều colistin hơn, rất có thể sẽ xuất hiện các chủng có giá trị MIC cao hơn. Độ biến kháng colistin rất dễ xảy ra khi điều trị bằng colistin ở *A. baumannii* và *P. aeruginosa*. Do vậy, giám sát MIC colistin là rất quan trọng để có thể tính toán liều điều trị cho phù hợp.

Theo hiểu biết của chúng tôi, chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam công bố về đề kháng colistin ở *A. baumannii*. Tuy nhiên, đã có nhiều báo cáo về kháng colistin ở *A. baumannii* trên thế giới [17]. Theo nghiên cứu của Matuschek và cộng sự (2018) [7] cho thấy, kết quả của một số phương pháp xác định MIC của colistin không đồng nhất, có thể cho kết quả đề kháng giả hoặc nhạy cảm giả. Giá trị MIC colistin không chỉ liên quan với kết quả nhạy/kháng mà còn liên quan tới việc tính liều colistin trong điều trị, nên một kết quả thử nghiệm chính xác là rất cần thiết và quan trọng.

KẾT LUẬN

Có mối liên quan giữa mức độ kháng kháng sinh nhóm carbapenem với sự xuất hiện của gen *bla*_{OXA-23}. Colistin trở thành “vũ khí” cuối cùng trong điều trị nhiễm trùng nghiêm trọng do *A. baumannii* đa kháng.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này sử dụng kinh phí của đề tài cấp nhà nước “Đánh giá thực trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn tại Việt Nam, xác định đặc điểm cấu trúc gen và yếu tố liên quan của các vi khuẩn kháng thuốc thường gặp ở Việt Nam”, mã số HNQT/SPĐP/02.16 (1/10/2016-30/3/2019). Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] WHO (2017), *WHO Publishes List of Bacteria for Which New Antibiotics are Urgently Needed*, <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/bacteria-antibiotics-needed/en/>.
- [2] R. Xie, et al. (2018), “Analysis of global prevalence of antibiotic

resistance in *Acinetobacter baumannii* infections disclosed a faster increase in OECD countries”, *Emerging Microbes & Infections*, **7**(1), pp.1-10.

- [3] P. Nowak and P. Paluchowska (2016), “*Acinetobacter baumannii*: biology and drug resistance-role of carbapenemases”, *Folia Histochemica et Cytobiologica*, **54**(2), pp.61-74.

- [4] Luu Thi Vu Nga, et al. (2017), “Genotyping of *Acinetobacter baumannii* carrying New Delhi Metallo-Beta-Lactamase-1 gene among inpatients admitted to provincial hospitals in Vietnam, 2016”, *Vietnam Journal of Infectious Diseases*, **4**(20), pp.31-36.

- [5] CLSI (2015), *M07-A10-Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically*; approved Standard-Tenth Edition.

- [6] CLSI (2018), *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Twenty-eighth Informational supplement M100-S28.

- [7] E. Matuschek, et al. (2018), “Antimicrobial susceptibility testing of colistin-evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp.”, *Clinical Microbiology and Infection*, **24**(8), pp.865-870.

- [8] D.H. Kim, et al. (2013), “Spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* global clone 2 in Asia and AbaR-type resistance islands”, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **57**(11), pp.5239-5246.

- [9] Nguyen Thi Thanh Ha (2014), *Research on Clinical and Microbiological Characteristics in Patients with Sepsis Caused by Acinetobacter Baumannii (2011-2012)*, Doctoral thesis of medicine, Scientific Research Institute of Clinical Medicine and Pharmacy 108.

- [10] D. Tran, et al. (2017), “Emergence of New Delhi metallo-beta-lactamase 1 and other carbapenemase-producing *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex among patients in hospitals in Hanoi, Vietnam”, *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, **36**(2), pp.219-225.

- [11] D.R. Chung, et al. (2011), “High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **184**(12), pp.1409-1417.

- [12] M. Pagano, A.F. Martins, and A.L. Barth (2016), “Mobile genetic elements related to carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*”, *Brazilian Journal of Microbiology*, **47**(4), pp.785-792.

- [13] Pham Hong Nhung, Dao Xuan Co, and Bui Thi Hao (2017), “Susceptibility to antibiotics of Gram-negative bacilli isolated in ICU of Bach Mai hospital”, *Journal of Medical Research*, **109**(4), pp.1-8.

- [14] J.F. Turton, et al. (2006), “The role of IS Aba1 in expression of OXA carbapenemase genes in *Acinetobacter baumannii*”, *FEMS Microbiology Letters*, **258**(1), pp.72-77.

- [15] V.C. Kobs, et al. (2016), “The role of the genetic elements bla_{oxa} and IS Aba 1 in the *Acinetobacter calcoaceticus-Acinetobacter baumannii* complex in carbapenem resistance in the hospital setting”, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, **49**(4), pp.433-440.

- [16] A. Makena, et al. (2014), “Biochemical characterization of New Delhi metallo-β-lactamase variants reveals differences in protein stability”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **70**(2), pp.463-469.

- [17] Y. Cai, et al. (2012), “Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **67**(7), pp.1607-1615.