

ANTIBIOTIC RESISTANCE OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* AND *ESCHERICHIA COLI* STRAINS ISOLATED FROM THE INTENSIVE CARE UNIT PATIENTS IN THANH NHAN HOSPITAL

Nguyen Thi Loan^{2,3}, La Thi Huyen^{1,2}, Nguyen Minh Hien^{4*}

¹Institute of Biotechnology- Vietnam Academy of Science and Technology

²Graduate University of Sciences and Technology- Vietnam Academy of Science and Technology,

³Hoa Lu University, ⁴Thanh Nhan hospital

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p>Received: 20/5/2021</p> <p>Revised: 02/7/2021</p> <p>Published: 13/7/2021</p>	<p>The objective of the study was to describe the antibiotic resistance situation of hospital-acquired strains of <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> isolated from patients admitted to the Intensive Care Unit of Thanh Nhan Hospital - Ha in 2016. In this study, the patient samples had cultured, performed the antibiogram and then carried out a cross-sectional description. Results shown that 25 strains of <i>Staphylococcus aureus</i> (accounting for 7.5%) and 38 strains of <i>Escherichia coli</i> (accounting for 11.48%) were isolated from 1434 cultured hospital infection samples. <i>Staphylococcus aureus</i> had a rate of resistance to carbapenem group of 62.5%, ampicilline of 95% and were still fully sensitive to vancomycine. <i>Escherichia coli</i> had a resistance rate to cephalosporins group from 45.5% to 60.5%, carbapenems such as meropenem, imipenem, ertapenem had a low resistance rate of less than 9.1%.</p>
<p>KEYWORDS</p> <p>Hospital-acquired infection</p> <p>Bacterial pathogens</p> <p>Antimicrobial resistance</p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	

SỰ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA CÁC CHỦNG *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* VÀ *ESCHERICHIA COLI* PHÂN LẬP TỪ BỆNH NHÂN ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC- BỆNH VIỆN THANH NHÀN

Nguyễn Thị Loan^{2,3}, Lã Thị Huyền^{1,2}, Nguyễn Minh Hiền^{4*}

¹Viện Công nghệ Sinh học - Viện Hàn Lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Học Viện Khoa học và Công nghệ - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

³Trường Đại học Hoa Lu, ⁴Bệnh viện Thanh Nhàn

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
<p>Ngày nhận bài: 20/5/2021</p> <p>Ngày hoàn thiện: 02/7/2021</p> <p>Ngày đăng: 13/7/2021</p>	<p>Mục tiêu của nghiên cứu là mô tả tình hình kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện là <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> phân lập tại khoa Hồi sức tích cực của bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội trong năm 2016. Trong nghiên cứu này, các mẫu bệnh phẩm được nuôi cấy, phân lập, định danh vi khuẩn và thực hiện kháng sinh đồ, sau đó tiến hành mô tả cắt ngang. Kết quả đã phân lập được 25 chủng vi khuẩn <i>Staphylococcus aureus</i> (7,5%) và 38 chủng vi khuẩn <i>Escherichia coli</i> (11,5%) từ 1434 mẫu bệnh phẩm nhiễm khuẩn bệnh viện. <i>Staphylococcus aureus</i> có tỷ lệ kháng với kháng sinh nhóm carbapenem là 62,5%, ampicilline là 95% và còn nhạy hoàn toàn với vancomycine. <i>Escherichia coli</i> có tỷ lệ đề kháng với kháng sinh nhóm cephalosporin từ 45,5% đến 60,5%, các carbapenem như meropenem, imipenem, ertapenem có tỷ lệ kháng thấp dưới 9,1%.</p>
<p>TỪ KHÓA</p> <p>Nhiễm khuẩn bệnh viện</p> <p>Tác nhân gây nhiễm khuẩn bệnh viện</p> <p>Kháng kháng sinh</p> <p><i>Escherichia coli</i></p> <p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.4526>

* Corresponding author. Email: hienshbvtm@gmail.com

1. Giới thiệu

Tổ chức Y tế thế giới đưa ra cảnh báo, đến năm 2050 tình trạng kháng thuốc có thể là nguyên nhân gây tử vong cho 10 triệu người mỗi năm trên toàn cầu, người bệnh phải nằm viện lâu hơn và tỷ lệ tử vong tăng lên ở tất cả các lứa tuổi [1]. Vi khuẩn *Staphylococcus aureus* và *Escherichia coli* là các tác nhân chính gây nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV), có tỷ lệ đề kháng rất cao với các kháng sinh thường dùng trong bệnh viện. *Staphylococcus aureus* có thể gây nhiễm trùng đa dạng ở phổi, xương, tim, có liên quan đến truyền dịch, ống thở, nhiễm khuẩn vết bỏng, nhiễm khuẩn vết mổ [2]. *S. aureus* được điều trị bằng penicillin từ những năm 1960, nay các chủng *S. aureus* đã kháng penicillin và thậm chí xuất hiện các kháng sinh mới như oxacillin, naftacillin và vancomycine. Theo Anthony (2016), trong số 71 bệnh nhân được chăm sóc đặc biệt, số bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết chiếm 49%, nguyên nhân do *S. aureus* chiếm tỷ lệ cao nhất (18,2%) và 80% *S. aureus* được phân lập kháng methicilline (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*- MRSA) [3]. Mỗi năm tại Liên minh Châu Âu (EU) có ít nhất 25.000 bệnh nhân chết vì nhiễm vi khuẩn đa kháng thuốc [4].

Họ vi khuẩn đường ruột (*Enterobacteriaceae*) thường cư trú trên đường tiêu hoá của người và động vật đang là mối quan tâm lớn trong nhiễm khuẩn bệnh viện, do có khả năng kháng cao với các kháng sinh nhóm amiglycoside, beta-lactam và có khả năng truyền tính kháng sinh qua plasmid. *E. coli* đề kháng với cephalosporin thế hệ thứ 3, vì đây là kháng sinh đường tiêu hoá được dùng phổ biến khi điều trị các viêm nhiễm nặng. *E. coli* đề kháng bằng cách tiết ra các enzyme beta-lactamase phổ rộng, các enzyme này phá huỷ được rất nhiều kháng sinh nhóm beta-lactam. Các loại *E. coli* có thể gây ra nhiễm khuẩn thận, bàng quang và các bộ phận khác trong cơ thể [5], [6].

Khoa Hồi sức tích cực của bệnh viện Thanh Nhàn là nơi tiếp nhận các bệnh nhân nặng, điều trị dài ngày; do vậy đây là nơi tiêu thụ lượng kháng sinh khá lớn, kể cả các kháng sinh thuộc nhóm dự trữ cuối cùng như carbapenem. Vì vậy, mục tiêu của nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ gây nhiễm khuẩn bệnh viện và mức độ kháng kháng sinh của vi khuẩn *S. aureus* và *E. coli*. Kết quả nghiên cứu là cơ sở để kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện và xây dựng kế hoạch phác đồ sử dụng kháng sinh, chương trình quản lý kháng sinh phù hợp với dịch tễ đề kháng tại bệnh viện Thanh Nhàn trong các năm tiếp theo.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

- 1434 mẫu bệnh phẩm: Mẫu đờm, dịch hút phế quản, nước tiểu, máu của bệnh nhân nhiễm khuẩn bệnh viện điều trị tại khoa Hồi sức tích cực bệnh viện Thanh Nhàn - Hà Nội.

- 63 chủng vi khuẩn (23 chủng *Staphylococcus aureus* và 38 chủng *Escherichia coli*) phân lập từ các mẫu bệnh phẩm.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Phương pháp nuôi cấy, phân lập:

Nuôi cấy, phân lập vi khuẩn trên các môi trường thạch: Thạch máu Columbia, thạch chocolate, chai cây ái khí của BioMerieux (sử dụng bộ cây máu tự động BacT/ALERT 3D).

Quy trình nuôi cấy từng loại bệnh phẩm: Nước tiểu, máu, dịch, mủ, bệnh phẩm đường hô hấp) được thực hiện theo quy trình thực hành vi sinh của Bộ Y tế.

Định danh vi khuẩn: Dựa vào hình thể vi khuẩn qua nhuộm soi, tính chất sinh vật hóa học (Sử dụng bộ định danh: Api 20E, Api 20NE, Api Stap) (Hãng BioMerieux).

2.2.2. Xác định mức độ kháng kháng sinh của các chủng phân lập được bằng phương pháp kháng sinh khuếch tán trong thạch (Kirby-Bauer).

Sử dụng môi trường Mueller Hinton agar (MH) và khoanh giấy kháng sinh của Mast (Anh). Tiêu chuẩn phiên giải: S (sensitive), I (intermediate), R (Resistant) theo hướng dẫn của CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*) được cập nhật hàng năm.

Xử lý số liệu: Bằng phần mềm Microsoft excel 2010 trong quản lý, phân tích thống kê số liệu. Các biến định tính được mô tả theo số lượng và tỷ lệ phần trăm.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Hồi sức tích cực (HSTC), khoa vi sinh bệnh viện Thanh Nhân.

3. Kết quả và bình luận

3.1. Kết quả phân lập các chủng *S. aureus* và *E. coli* từ các mẫu bệnh phẩm

Trong năm 2016, có 1434 mẫu bệnh phẩm NKBV tại khoa HSTC được nuôi cấy theo qui trình chuẩn đã được phê duyệt. Kết quả phân lập được 331 chủng vi khuẩn gây bệnh (tỷ lệ dương tính: 23,1%).

Bảng 1. Tỷ lệ *E. coli* và *S. aureus* phân lập từ các mẫu bệnh phẩm

STT	Mẫu bệnh phẩm	<i>E. coli</i> n (%)	<i>S. aureus</i> n (%)	Khác n (%)
1	Hô Hấp (n=175)	13 (34,2)	5 (20,0)	157 (89,7)
2	Máu (n= 56)	9 (23,7)	9 (36,0)	38 (67,9)
3	Nước tiểu (n= 23)	8 (21,0)	0 (0,0)	15 (65,2)
4	Mủ (n=27)	3 (7,9)	6 (24,0)	18 (66,7)
5	Dịch (n=10)	2 (5,3)	1 (4,0)	7 (70,0)
6	Catheter (n=40)	3 (7,9)	4 (16,0)	33 (82,5)
	Tổng (n=331)	38 (11,5)	25 (7,6)	268 (80,9)

Tỷ lệ phân lập *S. aureus* từ các mẫu bệnh phẩm

Kết quả Bảng 1 chỉ ra đã phân lập được 25 chủng vi khuẩn *S. aureus* từ các mẫu bệnh phẩm chiếm tỷ lệ 7,6%. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Hà Mạnh Tuấn và Hoàng Trọng Kim (8,8%) [7], thấp hơn nhiều kết quả của Trần Thị Hà Phương và Mai Thị Tiết (30%) [8]. Có thể do mẫu bệnh phẩm của chúng tôi lấy từ khoa Hồi sức tích cực ngay từ khi theo dõi phát hiện sớm các triệu chứng nhiễm khuẩn bệnh viện. Theo Bảng 1 tỷ lệ phân lập vi khuẩn *S. aureus* chủ yếu từ mẫu bệnh phẩm máu và mủ với tỷ lệ lần lượt là 36% và 24%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của bệnh viện Bạch Mai (2014) là máu (chiếm 35,6%), mủ (chiếm 20,1%) [9]. Tuy nhiên, khi xem xét tỷ lệ xuất hiện các chủng vi khuẩn *S. aureus* trong mỗi loại bệnh phẩm dương tính thì *S. aureus* chiếm tỷ lệ cao nhất trong bệnh phẩm mủ 6/27 (22,2%), tiếp theo là máu 9/56 (16,1%). Điều này cho thấy, *S. aureus* là tác nhân chính gây nhiễm khuẩn vết bỏng, nhiễm khuẩn vết mổ.

Tỷ lệ phân lập *E. coli* từ các mẫu bệnh phẩm

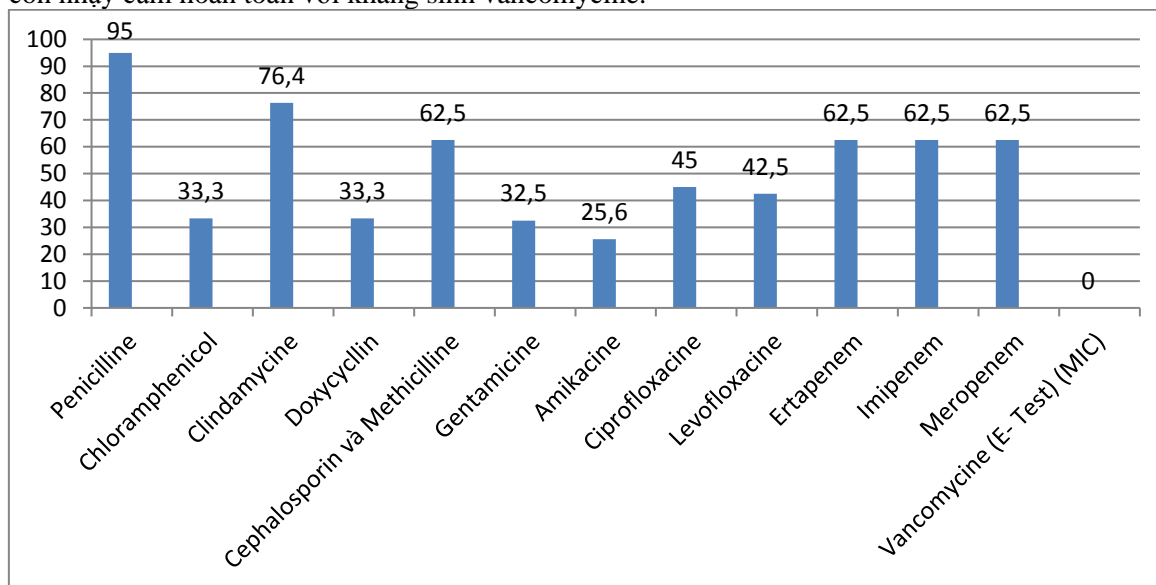
Trong nghiên cứu này chúng tôi phân lập được 38 chủng *E. coli* từ các mẫu bệnh phẩm: đờm, mủ, máu, nước tiểu, dịch và Catheter chiếm tỷ lệ 11,5%. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Hà Mạnh Tuấn và Hoàng Trọng Kim là 11,3% [7]. Tuy nhiên kết quả của chúng tôi cao hơn so với kết quả của Trần Thị Hà Phương và Mai Thị Tiết (2014) tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai là 10% [8].

Bảng 1 cho thấy, trong tổng số 38 chủng vi khuẩn *E. coli* phân lập được, có 13 chủng từ mẫu bệnh phẩm hô hấp (chiếm 34,2%), 9 chủng phân lập từ mẫu bệnh phẩm máu (chiếm 23,7%). Xét về tỷ lệ xuất hiện các chủng *E. coli* trong mỗi loại bệnh phẩm dương tính thì *E. coli* chiếm tỷ lệ cao nhất trong mẫu bệnh phẩm nước tiểu 8/23 (chiếm 34,8%), tiếp theo là dịch 2/10 (chiếm 20%). Do vậy, đường tiết niệu là con đường xâm nhiễm quan trọng của vi khuẩn *E. coli* và chứng tỏ *E. coli* là tác nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

3.2. Tỷ lệ đề kháng với kháng sinh của *S. aureus* và *E. coli*

Tỷ lệ đề kháng với kháng sinh của *S. aureus*

Kết quả kháng sinh đồ Hình 1 cho thấy, vi khuẩn *S. aureus* kháng penicilline tới 95%, clindamycine 76,4%, cephalosporin và methicilline 62,5%. Với kháng sinh nhóm carbapenem như: ertapenem, imipenem, meropenem tỉ lệ kháng là 62,5% mỗi loại. Tuy nhiên, vi khuẩn này còn nhạy cảm hoàn toàn với kháng sinh vancomycine.



Hình 1. Kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn *Staphylococcus aureus*

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng về tỷ lệ kháng penicillin của vi khuẩn *S. aureus* so với kết quả của nhóm tác giả Nguyễn Hữu An tại viện Pasteur thành phố Hồ Chí Minh (93,7%) [10]. Vi khuẩn *S. aureus* còn nhạy 100% với vancomycine. Kết quả này hoàn toàn giống với kết quả khi nghiên cứu đánh giá tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi thở máy tại khoa Hồi sức tích cực và chống độc bệnh viện Đa khoa Bình Dương của tác giả Huỳnh Trương Anh Đức và cộng sự [11].

Về tỷ lệ đề kháng với kháng sinh nhóm carbapenem (imipenem, meropenem, ertapenem), đây là nhóm kháng sinh quan trọng được xem là vũ khí hữu hiệu nhất để điều trị các bệnh nhiễm trùng thì nay đã kháng 62,5%. Từ kết quả này nhóm tác giả nhận thấy, khi bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn bệnh viện do vi khuẩn *S. aureus* thì không nên điều trị bằng các kháng sinh thông thường, thậm chí cả kháng sinh carbapenem. Tuy nhiên, 100% các chủng *S. aureus* vẫn còn nhạy cảm với vancomycine, kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của bệnh viện Bạch Mai [9]. Vì vậy, theo chúng tôi, khi xác định bệnh nhân bị nhiễm khuẩn bệnh viện do *S. aureus* thì kháng sinh ban đầu cần được lựa chọn điều trị là vancomycine.

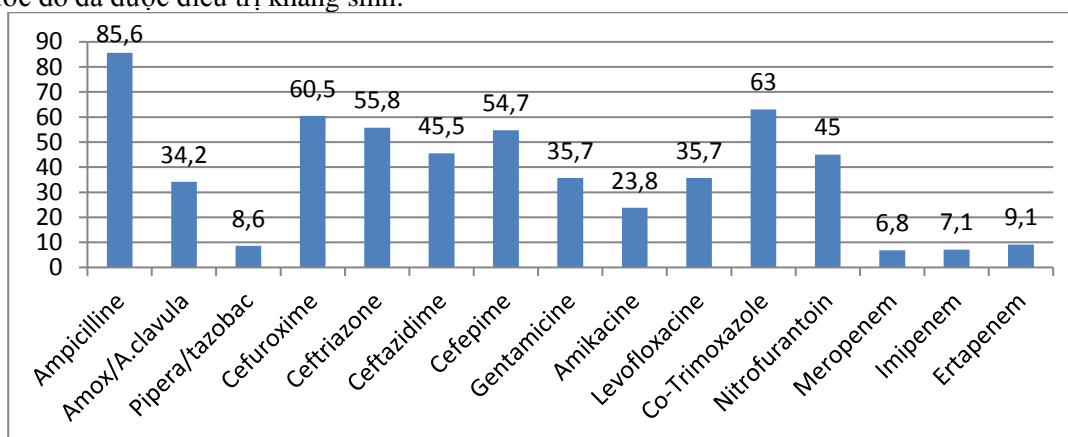
Tỷ lệ kháng kháng sinh của *E. coli*

Escherichia coli là trực khuẩn Gram (-) có khả năng sinh ESBL qua trung gian plasmid, do đó đề kháng với các kháng sinh nhóm cephalosporin và aztreonam. *E. coli* thường hình thành 3 kiểu kháng với aminoglycosid do chúng có thể sản xuất ra một số enzyme như acetyltransferase và nucleotidyltransferase. Đề kháng chéo của *E. coli* với quinolone xảy ra ở nhiều mức độ thay đổi tùy theo từng thuốc [12].

Kết quả kháng sinh đồ ở hình 2 cho thấy, các chủng *E. coli* đề kháng với các kháng sinh nhóm cephalosporin từ 45 - 60,5%, tiếp đến là co-trimoxazole 63,0%. Tỷ lệ đề kháng với kháng sinh piperacillin/tazobactam, amikacine còn thấp với tỉ lệ lần lượt là: 8,6% và 23,8%.

Các kháng sinh nhóm carbapenem còn có hiệu quả cao với *E. coli*, tỉ lệ đề kháng với các kháng sinh meropenem, imipenem, ertapenem của vi khuẩn này lần lượt là: 6,8%, 7,1% và 9,1%. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Đinh Vạn Trung tại bệnh viện Quân đội 108 (tỉ lệ kháng là 2%) [13]. Điều này có thể giải thích do các bệnh nhân trong nghiên cứu

này được điều trị tại khoa Hồi sức tích cực nên đây là những bệnh nhân mắc bệnh nặng có thể trước đó đã được điều trị kháng sinh.



Hình 2. Kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn *E. coli*

4. Kết luận

1. Tỷ lệ vi khuẩn *S. aureus* phân lập từ các mẫu bệnh phẩm là 7,5% và *S. aureus* phân lập chủ yếu ở bệnh phẩm máu 37% và mũi 24%. *S. aureus* có tỷ lệ kháng cao với các kháng sinh nhóm carbapenem (chiếm 62,5%) và còn nhạy 100% với kháng sinh vancomycine.

2. Tỷ lệ vi khuẩn *E.coli* phân lập từ các mẫu bệnh phẩm là 11,5%. *E. coli* phân lập chủ yếu từ bệnh phẩm hô hấp 34,2% và máu 23,7%. *E. coli* kháng kháng sinh nhóm cephalosporin với tỉ lệ từ 45,5 đến 65,5%, co-trimoxazole 63%, các carbapenem (meropenem, imipenem, ertapenem) có tỷ lệ kháng thấp dưới 9,1%.

Khuyến nghị

Khi phát hiện bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn bệnh viện do vi khuẩn *S. aureus* thì nên điều trị bằng kháng sinh vancomycine, còn nhiễm khuẩn bệnh viện do vi khuẩn *E. coli* thì sử dụng được kháng sinh nhóm carbapenem.

Lời cảm ơn

Để hoàn thành nghiên cứu này, chúng tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành đến Sở Khoa học và Công nghệ Hà Nội đã hỗ trợ kinh phí cho đề tài mã số 01C-08/02-2016-3; bệnh viện Thanh Nhàn và Viện Công nghệ sinh học đã hỗ trợ thiết bị máy móc, mẫu bệnh phẩm cũng như các chủng chuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] World Health Organization - WHO, Antimicrobial resistance: *Global report on surveillance 2014*, 2014, pp. 9-30.
- [2] E. Perez-roth, F. Claverie, J. Villar, and S. Mendez, "Multiplex PCR for simultaneous identification of *Staphylococcus aureus* and detection of methicillin and mupirocin resistance," *Journal of clinical Microbiology*, vol. 39, no. 11, pp. 4037-4141, 2001.
- [3] A. A. Iwuafor et al, "Incidence, Clinical Outcome and Risk Factors of Intensive Care Unit Infections in the Lagos University Teaching Hospital (LUTH), Lagos," *Nigeria PloS One*, vol. 11, no. 10, 2016, Art. no. e0165242.
- [4] U.S. Department of Health and Human Services, "CDC report on antibiotic resistance threats in the United States," 2013. [Online]. Available: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/us-cdc-report-antibiotic-resistance-threats-united-states-2013>. [Accessed June 10, 2021].
- [5] P. Jason, K. Younsuck, and D. Bin, "Management of severe sepsis patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study," *BMJ*, vol. 342, pp. 32-45, 2011.

- [6] P. Josefson, K. Stralin, A. Ohlin, T. Ennefors, and B. Dragsten, "Evaluation of a commercial multiplex PCR test (Septi-Fast) in the etiological diagnosis of community- onset bloodstream infections," *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, vol. 30, no. 9, pp. 1127-1134, 2011.
- [7] M. T. Ha and T. K. Hoang, "Frequency of nosocomial infections in the pediatric intensive care unit," *Ho Chi Minh City Journal of Real Medicine*, vol. 9, no. 2, pp. 78-85, 2005.
- [8] T. H. Ph. Tran and T. T. Mai, "Research on hospital infection and related factors at Dong Nai General Hospital in 2014," 2014. [Online]. Available: <http://dnh.org.vn/UserFiles/thuvienvykhoa/file/nhiem-khuan-benh-vien-va-cac-yeu-to-lien-quan.pdf>. [Accessed May 04, 2021].
- [9] H. N. Pham, M. Ph. Dang, and V. A. Le, "The level of antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated at Bach Mai hospital," *Journal of Medical Research*, vol. 90, no. 5, pp. 66-74, 2014.
- [10] H. A. Nguyen, T. T. N. Tran, H. N. Cao, and L. N. L. Vu, "Antibiotic resistance prevalence of *Staphylococcus aureus* among the specimens pathological samples in microbiological laboratory at Pasteur Institute in Ho Chi Minh city," *The Journal of Preventive Medicine*, vol. XXIII, no. 10(146), pp. 270-273, 2013.
- [11] Binh Duong Department of Science and Technology, "Assessing the antibiotic resistance situation of bacteria causing ventilator-associated pneumonia at the Intensive Care Unit, Binh Duong General Hospital and recommending reasonable initial antibiotic use," 17/03/2016. [Online]. Available: <http://sokhcn.binhduong.gov.vn/New/danh-gia-tinh-hinh-de-khang-khang-sinh-cua-vi-khuan-gay-viem-phoi-tho-may-tai-khoa-hoi-suc-tich-cuc-chong-doc-benh-vien-da-khoa-tinh-binh-duong-va-khuyen-cao-su-dung-khang-sinh-ban-dau-hop-ly-296>. [Accessed May 04, 2021].
- [12] R. S. Hotchkiss, G. Monneret, and D. Payen, "Sepsis- induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy," *Nature Reviews Immunology*, vol. 13, no. 12, pp. 862-874, 2013.
- [13] V. T. Dinh, T. K. P. Nguyen, Q. T. Nguyen, T. H. Le, and V. H. Nguyen, "Study on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* at 108 Military Hospital from April 2016 to December 2016," *Clinical medicine*, vol. 108, no. 5, pp. 157-161, 2017.