

XÁC ĐỊNH KIỂU GEN MÃ HÓA CARBAPENEMASE CỦA CÁC CHỦNG KLEBSIELLA PNEUMONIAE SINH CARBAPENEMASE CHƯA PHÂN NHÓM ĐƯỢC BẰNG HỆ THỐNG PHOENIX M50

H' Nương Niê^{1,✉}, Phạm Hồng Nhung^{2,3}, Trần Minh Châu²

Vũ Ngọc Hiếu², Lại Đức Trường¹

¹Bệnh viện Đa khoa vùng Tây Nguyên

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Bạch Mai

Việc gia tăng tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem đang trở thành mối lo của toàn thế giới.¹ Các chủng *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem do sinh men carbapenemase hoặc kết hợp với sinh ESBL, AmpC. Trong nghiên cứu này, kiểu gen mã hóa carbapenemase được phát hiện bằng kỹ thuật PCR như bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{OXA48} , bla_{VIM} , bla_{IMP} trong số 187 chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase. Kiểu gen mã hóa carbapenemase phổ biến nhất là bla_{KPC} (58,3%), bla_{NDM} (21,4%) và $bla_{OXA-48-like}$ (18,7%). Nghiên cứu không phát hiện chủng nào mang gen bla_{VIM} hay bla_{IMP} . Có 53 trong số 187 chủng mang gen mã hóa carbapenemase phối hợp như $bla_{KPC}+bla_{NDM}$, $bla_{KPC}+bla_{OXA48-like}$, $bla_{NDM}+bla_{OXA-48-like}$ và $bla_{KPC}+bla_{NDM}+bla_{OXA-48-like}$. Các chủng này đề kháng cao với hầu hết các kháng sinh sử.

Từ khóa: carbapenemase, đề kháng kháng sinh, *Klebsiella pneumoniae*, gen kháng kháng sinh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Klebsiella pneumoniae là tác nhân gây bệnh nghiêm trọng.¹ Các chủng này thường gây nhiễm khuẩn huyết, nhiễm trùng tiết niệu, viêm phổi và viêm màng não.^{2,3} Ở Mỹ, *Klebsiella pneumoniae* là tác nhân đứng thứ 3 trong các tác nhân hay gặp gây nhiễm khuẩn bệnh viện sau *Clostridium difficile* và *Staphylococcus aureus*.⁴ Các kháng sinh họ carbapenem được sử dụng ngày càng phổ biến để điều trị các nhiễm khuẩn, nhất là trong các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, việc lạm dụng các kháng sinh carbapenem đã làm gia tăng tình trạng đề kháng của nhóm kháng sinh này ở nhiều khu vực trên thế giới.^{5,6} Đây là thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng

trong việc lựa chọn kháng sinh. *Klebsiella pneumoniae* có nhiều cơ chế đề kháng kháng sinh khác nhau như sinh các enzyme, mất porin hoặc phối hợp nhiều cơ chế đề kháng. Carbapenemase thường được phân loại thành 3 nhóm A, B và D.⁷ Việc phân biệt rõ ràng các kiểu gen mã hóa carbapenemase ở chủng *Klebsiella pneumoniae* rất quan trọng trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị: ceftazidime-avibactam được khuyến cáo để điều trị các nhiễm trùng do các chủng có enzyme KPC và OXA-48 nhưng lại không có tác dụng với nhóm B, trong khi đó meropenem-vaborbactam lại có tác dụng với các chủng sinh carbapenemase nhóm A nhưng lại không có tác dụng với các chủng sinh carbapenemase nhóm B và nhóm D, imipenem-relebactam có hiệu quả với các chủng mang enzyme KPC và sinh AmpC.^{8,9} Các *Klebsiella pneumoniae* có enzyme NDM, VIM và IMP vẫn còn nhạy cảm với aztreonam trong khi các chủng có OXA-48 thì tỷ lệ nhạy cảm

Tác giả liên hệ: H' Nương Niê

Bệnh viện Đa khoa vùng Tây Nguyên

Email: nuongyk04@gmail.com

Ngày nhận: 23/08/2022

Ngày được chấp nhận: 08/09/2022

với các kháng sinh cephalosporin phổ rộng chỉ còn 20%. Đây là một thách thức đối với việc dự phòng nhiễm khuẩn và lựa chọn kháng sinh của bác sĩ lâm sàng.⁷

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase vẫn chưa nhiều, đặc biệt là việc xác định các gen mã hóa carbapenemase để tối ưu hóa việc lựa chọn kháng sinh của bác sĩ lâm sàng. Hiện nay, thẻ NMIC 500 của hệ thống Phoenix M50 đã được sử dụng để phát hiện đồng thời phân nhóm cho vi khuẩn sinh carbapenemase tại một số bệnh viện. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu này vẫn còn một tỷ lệ không nhỏ các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase chưa định nhóm được bằng hệ thống này.^{10,11} Từ những nghiên cứu trên, ta thấy được một phần còn bỏ ngỏ trong kết quả phân tích trên hệ thống Phoenix M50 là vẫn còn các carbapenemase khác chưa phân nhóm được, gây khó khăn trong việc lựa chọn kháng sinh thích hợp. Nguyên nhân của việc không phân nhóm được có thể là do hệ thống đang sử dụng không phân tích được, cũng có thể do các chủng này mang gen phối hợp, hoặc có thể chúng kết hợp với cơ chế đề kháng kháng sinh khác như kết hợp với cơ chế sinh ESBL, AmpC... Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để xác định kiểu gen mã hóa carbapenemase của các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase chưa phân nhóm được bằng hệ thống Phoenix M50 và đánh giá mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là các chủng

Klebsiella pneumoniae sinh carbapenemase chưa phân nhóm được bằng hệ thống Phoenix M50 thu thập tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 8/2021 đến tháng 7/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Chỉ lấy chủng *Klebsiella pneumoniae* ở lần phân lập đầu tiên. Các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase được xác định bằng hệ thống Phoenix M50 nhưng không phân loại được carbapenemase thuộc nhóm nào.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các chủng *Klebsiella pneumoniae* ở cùng một bệnh nhân, ở mẫu bệnh phẩm khác.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: lấy mẫu thuận tiện và có 187 chủng đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu trong khoảng thời gian từ tháng 8/2021 đến tháng 7/2022.

Các bước tiến hành: các chủng *Klebsiella pneumoniae* đủ tiêu chuẩn được tách chiết thu DNA bằng nhiệt, chạy PCR đa mồi bằng H-Star PCR Master Mix 2 (BioFACT™, Korea) để phát hiện 5 gen mã hóa carbapenemase là *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{OXA-48-like}, *bla*_{VIM} và *bla*_{IMP}. Sản phẩm PCR được điện di trong thạch agarose 1,5% trong đệm 0,5x Tris-acetate-EDTA (TAE). Nhuộm mẫu DNA bằng thuốc nhuộm SYRB Safe DNA gel stain (BioFACT™, Korea), đọc kết quả qua máy chụp ảnh gel điện di. Kháng sinh đồ được thực hiện tự động trên máy Phoenix M50, phiên giải kết quả nhạy, trung gian và kháng theo tiêu chuẩn của CLSI 2021.¹²

Bảng 1. Trình tự mồi được sử dụng^{13,14}

Kiểu gen mã hóa carbapenemase	kích thước gen (bp)	Trình tự mồi
<i>bla</i> _{KPC}	900	5'-TGTCAGTGTATCGCCGTC-3' 5'-CTCAGTGCTCTACAGAAAACC-3'

bla_{IMP}	587	5'-GAAGGCGTTTATTGTTTCATAC-3' 5'-GTACGTTTCAAGAGTGATGC-3'
bla_{VIM}	389	5'-GTTTGGTCGCATATCGCAAC-3' 5'-AATGCGCAGCACCAGGATAG-3'
bla_{NDM}	782	5'-GCAGCTTGTCGGCCATGCGGGC-3' 5'-GGTCGCGAAGCTGAGCACCGCAT-3'
$bla_{OXA-48-like}$	438	5'-GCGTGGTTAAGGATGAACAC-3' 5'-CATCAAGTTCAACCCAACCG-3'

Mỗi gen theo thứ tự gồm mỗi xuôi và mỗi ngược

Xử lý số liệu

Sử dụng các biểu mẫu để thu thập số liệu, bảng tính excel để nhập liệu và tính các tỷ lệ.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là thử nghiệm trong phòng

thí nghiệm, không can thiệp vào quá trình điều trị, không ảnh hưởng đến kết quả điều trị và tâm lý người bệnh. Các thông tin chỉ sử dụng vào mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Kiểu gen mã hóa carbapenemase

Bảng 2. Tỷ lệ kiểu gen mã hóa carbapenemase (n = 187)

Kiểu gen mã hóa carbapenemase	Số chủng	Tỷ lệ (%)
bla_{KPC}	109	58,3
bla_{NDM}	44	21,4
$bla_{OXA-48-like}$	35	18,7
$bla_{NDM-OXA-48-like}$	17	9,1
$bla_{KPC-NDM}$	16	8,6
$bla_{KPC-OXA-48-like}$	14	7,5
$bla_{KPC-NDM-OXA-48-like}$	6	3,2
Các chủng không mang một trong các gen trên	44	23,5

Trong số 187 chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase thì tỷ lệ bla_{KPC} 53,1%, bla_{NDM} 21,4%, $bla_{OXA-48-like}$ 18,7%. Chúng tôi không phát hiện được chủng nào mang gen bla_{VIM} hoặc bla_{IMP} . Ngoài ra, kết quả nghiên cứu còn cho thấy có các chủng mang từ 2 kiểu gen mã hóa carbapenemase như $bla_{KPC}+bla_{NDM}$ chiếm tỷ lệ 8,6%, $bla_{KPC}+bla_{OXA-48-like}$ 7,5%, $bla_{NDM}+bla_{OXA-48-like}$ 9,1%. Có 6 chủng mang 3 gen mã hóa

carbapenemase là $bla_{KPC}+bla_{NDM}+bla_{OXA-48-like}$ chiếm tỷ lệ 3,2%. Có 44 chủng không mang một trong các gen trên (bảng 2).

2. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *Klebsiella pneumoniae*

Các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase đều đề kháng với hầu hết các kháng sinh nhóm β -lactam như piperacillin-tazobactam, cephalosprins thế hệ 2, 3, 4. Đề kháng

trên 90% với kháng sinh nhóm quinolones và carbapenem. Các chủng này chỉ còn nhạy cảm với 4 kháng sinh là amikacin, gentamicin, ceftazidime-avibactam và fosfomycin. Các chủng mang gen bla_{KPC} còn nhạy cảm trên 80% với amikacin, ceftazidime-avibactam và fosfomycin. Trong khi chủng mang gen $bla_{OXA-48-like}$ chỉ còn nhạy cảm 55-70% với 4 kháng

sinh này. Các chủng mang bla_{NDM} chỉ còn nhạy cảm khoảng 60% với amikacin và fosfomycin, 40% với gentamicin. Hầu hết, các chủng mang 1 gen này chỉ còn nhạy cảm dưới 50% với gentamicin. Fosfomycin còn nhạy cảm nhất đối với các chủng mang gen phối hợp từ 70 - 90% trong khi đó tỷ lệ nhạy cảm với gentamicin là 83,3%.

Bảng 3. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của từng kiểu gen mã hóa carbapenemase

Kiểu gen	n	Tỷ lệ nhạy cảm (%)			
		Ceftazidime-avibactam	Fosfomycin	Amikacin	Gentamicin
bla_{KPC}	109	84,4	83,5	85,3	46,8
bla_{NDM}	44	32,5	67,5	60,0	40,0
$bla_{OXA-48-like}$	35	57,1	71,4	68,6	60,0
$bla_{NDM-OXA-48-like}$	17	47,1	70,6	58,8	58,8
$bla_{KPC-NDM}$	16	50,0	75,0	75,0	62,5
$bla_{KPC-OXA-48-like}$	14	57,1	92,9	85,7	71,4
$bla_{KPC-NDM-OXA-48-like}$	6	66,7	83,3	83,3	83,3

IV. BÀN LUẬN

Các chủng *Klebsiella pneumoniae* là tác nhân gây nhiễm trùng phổ biến, đặc biệt là nhiễm trùng bệnh viện. Mức độ đề kháng với các nhóm kháng sinh của các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase rất cao và có nguy cơ lan truyền rất lớn, nhất là bệnh nhân nằm viện lâu ngày, bệnh nhân suy giảm miễn dịch... gây khó khăn trong công tác điều trị. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích trên 187 chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase chưa phân nhóm được bằng hệ thống Phoenix M50 của hãng BD. Kết quả các chủng này mang một hay nhiều gen mã hóa carbapenemase như bla_{KPC} , bla_{NDM} , $bla_{OXA-48-like}$. Ngoài ra, có 44 chủng không xác định được gen nào mặc dù kết quả chủng này sinh carbapenemase. Điều này có thể là do các chủng này mang gen mã hóa carbapenemase

khác ngoài 5 gen được thiết kế trong mỗi của sinh phẩm chạy multiplex PCR mà nghiên cứu đang sử dụng. Ngoài ra, đây cũng có thể là kết quả dương tính giả do hạn chế của hệ thống Phoenix này. Hệ thống Phoenix của BD có độ nhạy 97,9% và độ đặc hiệu là 81,4% khi phát hiện các chủng sinh carbapenemase, tỷ lệ phát hiện đúng/ phân nhóm đúng carbapenemase đối với nhóm A là 100%/ 78,6%, nhóm B là 100%/ 100%, nhóm D là 80%/ 60%.¹⁵ Ngoài ra, có thể các chủng này mang các enzyme khác như ESBL hoặc AmpC. Vì vậy, việc nghiên cứu các chủng này cần tiến hành thêm ở khía cạnh này. Nghiên cứu xác định được gen mã hóa carbapenemase chiếm tỷ lệ cao nhất là bla_{KPC} . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Trịnh Văn Sơn trên 50 chủng *Klebsiella pneumoniae* tại Bệnh viện

Trung ương Quân đội 108 khi phát hiện các gen bla_{NDM-1} , bla_{VIM} , bla_{KPC} và bla_{OXA-48} với tỷ lệ tương ứng là 24,0%, 12,0%, 2,0% và 2,0%.¹⁶ Tương tự, kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của Trần Diệu Linh nghiên cứu trên 264 chủng vi khuẩn kháng carbapenem cho thấy có 127 chủng (48,11%) dương tính với các gen kháng carbapenem, trong đó gen bla_{NDM} chiếm tỉ lệ cao nhất 29,92%, bla_{OXA-23} 12,88%, các gen khác chiếm tỷ lệ thấp hơn.¹⁷ Như vậy, theo thời gian có sự gia tăng tỷ lệ các gen mã hóa carbapenemase ở các chủng *Klebsiella pneumoniae*. Tỷ lệ các chủng *Klebsiella pneumoniae* mang gen mã hóa carbapenemase ở Iran thấp hơn với bla_{IMP} 15,6%, bla_{VIM} 2,42% và bla_{NDM-1} 1,92%.¹⁸ Nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ, các enzyme sinh carbapenemase trên 50 chủng *Klebsiella pneumoniae* như sau: có 29 chủng mang enzyme OXA-48 (58%), 1 chủng mang enzyme NDM-1 (2%), 4 chủng (8%) mang cả enzyme NDM-1 and OXA-48.¹⁹

Việc lạm dụng các kháng sinh nhóm carbapenem đã làm gia tăng tình trạng đề kháng của nhóm kháng sinh này ở nhiều khu vực trên thế giới.^{5,6} Đây là thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn kháng sinh. Theo một nghiên cứu ở Châu Á thì *K. pneumoniae* đề kháng cao với amikacin (40,8%), aztreonam (73,3%), ceftazidime (75,7%), ciprofloxacin (59,8%), colistin (2,9%), cefotaxime (79,2%), cefepime (72,6) và imipenem (65,6%). Các chủng này mang gen mã hóa carbapenemase như bla_{KPC-2} (14,6%).²⁰ Tuy nhiên, nghiên cứu ở Iran cho thấy các chủng *Klebsiella pneumoniae* mang các gen mã hóa carbapenemase như bla_{IMP} , bla_{VIM} và bla_{NDM-1} vẫn còn nhạy cảm với nhiều kháng sinh như cephalosporins thế hệ 3,4, aminoglycosides, quinolones và carbapenem. Tỷ lệ đề kháng cao trên 90% với ampicillin.¹⁸ Theo nghiên cứu của tác giả Lương Hồng Loan và Huỳnh Minh Tuấn tại Đại

học Y dược TP. Hồ Chí Minh trên 599 chủng trực khuẩn Gram âm phân lập được từ máu, đờm và nước tiểu, *Klebsiella pneumoniae* kháng cephalosporins III (53,4 - 57,4%), carbapenem (23,6 - 25%), levofloxacin (56,1%), aminoglycosides (16,2 - 20%), kháng sinh phối hợp chất ức chế β -lactamase (21,6 - 35,1%); nhóm tiết ESBL hoặc carbapenemase kháng cao cephalosporin III, cefoperazone-sulbactam, piperacillin-tazobactam và levofloxacin so với nhóm không tiết men.²¹ Tương tự, các nghiên cứu ở Bệnh viện Bạch mai và Bệnh viện Việt Đức cho thấy các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase có mức độ đề kháng cao với nhiều nhóm kháng sinh.^{10,11} Kết quả này tương tự với kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, các chủng này chỉ còn nhạy cảm với 4 kháng sinh như amikacin, gentamicin, fosfomycin, ceftazidim-avibactam. Đây có thể là định hướng cho lâm sàng khi lựa chọn kháng sinh để điều trị các tác nhân này. Trong các chủng mang gen phối hợp thì vẫn còn khá nhạy cảm các kháng sinh trên như fosfomycin khoảng 70 - 90%, ceftazidime/avibactam từ 40 - 60%. Đặc biệt, các chủng chỉ mang 1 gen như bla_{NDM} hoặc bla_{OXA-48} có mức độ đề kháng kháng sinh cao hơn so với các chủng gen phối hợp. Có chăng việc kết hợp các gen kháng thuốc khác nhau trong 1 chủng có thể làm giảm hoặc ức chế tính đề kháng kháng sinh của các chủng này nhưng do số lượng chủng này cũng chưa nhiều nên cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn thì mới có thể khẳng định vấn đề này.

V. KẾT LUẬN

Các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase đề kháng cao với nhiều nhóm kháng sinh, chỉ còn nhạy cảm với một số kháng sinh như amikacin, fosfomycin, gentamicin và ceftazidime/avibactam. Kiểu gen mã hóa carbapenemase phát hiện được trong nghiên cứu cao nhất là bla_{KPC} . Việc phân nhóm carbapenemase rất quan trọng trong việc lựa

chọn kháng sinh điều trị thích hợp trong các nhiễm trùng do *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai và Trường Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence*. 2017;8(4):460-469.

2. Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clinical microbiology reviews*. 1998;11(4):589-603.

3. Mahon CR, Lehman DC, Manuselis G. Textbook of diagnostic microbiology-e-book. fifth ed. Elsevier Health Sciences; 2018:428-429.

4. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, et al. Multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(13):1198-1208.

5. Hawser SP, Bouchillon SK, Lascols C, et al. Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolates from intra-abdominal infections and molecular characterization of ertapenem-resistant isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(8):3917.

6. Nordmann P, Cuzon G, Naas T. The real threat of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing bacteria. *The Lancet infectious diseases*. 2009;9(4):228-236.

7. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Emerging infectious diseases*. 2011;17(10):1791.

8. Lomovskaya O, Sun D, Rubio-Aparicio D, et al. Vaborbactam: Spectrum of beta-

lactamase inhibition and impact of resistance mechanisms on activity in Enterobacteriaceae. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2017;61(11):e01443-17.

9. Sheu C-C, Chang Y-T, Lin S-Y, Chen Y-H, Hsueh P-R. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: An update on therapeutic options. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:80.

10. Nguyễn Tuấn Linh. Tìm hiểu cơ chế đề kháng carbapenem do carbapenemase ở các chủng Enterobacteriaceae kháng carbapenem bằng kỹ thuật bất hoạt carbapenem cải tiến, khoanh giấy phôi hợp và PCR. Trường Đại học Y Hà Nội; 2018.

11. Trần Hải Yến. Phân loại carbapenemase và tìm hiểu kiểu cách đề kháng của các chủng *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem tại khoa Hồi sức cấp cứu bệnh viện hữu nghị Việt Đức từ 5/2019 đến 5/2020. Trường Đại học Y Hà Nội; 2020.

12. Weinstein M, Lewis J, Bobenchick A, et al. CLSI M100 ED31: 2021 performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Accessed; 2021.

13. Doyle D, Peirano G, Lascols C, Lloyd T, Church DL, Pitout JD. Laboratory detection of Enterobacteriaceae that produce carbapenemases. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(12):3877-3880.

14. Poirel L, Walsh TR, Cuvillier V, Nordmann P. Multiplex PCR for detection of acquired carbapenemase genes. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2011;70(1):119-123.

15. Cho H, Kim JO, Choi JE, et al. Performance evaluation of automated BD Phoenix NMIC-500 panel for carbapenemase detection in carbapenem-resistant and carbapenem-susceptible Enterobacteriales. *Journal of microbiological methods*.

2020;177:106042.

16. Sơn TV, Mạnh ND, Quyên ĐT, Phương NTK. Giá trị của kiểu gen trong xác định *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem gây nhiễm khuẩn huyết. *Tạp chí Y Dược lâm sàng 108*. 2020;15(4).

17. Trần Diệu Linh, Nguyễn Thị Kim Phương, Phạm Duy Thái, Nguyễn Thanh Thủy. Vi khuẩn Gram âm mang gen mã hoá enzyme carbapenemase phân lập tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong giai đoạn từ 2014 đến 2015. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2018;1(28):45.

18. Saremi M, Saremi L, Feizy F, et al. The prevalence of VIM, IMP, and NDM-1 metallo-beta-lactamase genes in clinical isolates of

Klebsiella pneumoniae in Qom Province, Iran. *Journal of Medical Microbiology and Infectious Diseases*. 2020;8(1):34-39.

19. Candan ED, Aksöz N. *Klebsiella pneumoniae*: Characteristics of carbapenem resistance and virulence factors. *Acta Biochim Pol*. 2015;62(4):867-74.

20. Effah CY, Sun T, Liu S, Wu Y. *Klebsiella pneumoniae*: An increasing threat to public health. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2020;19(1):1-9.

21. Lương Hồng Loan, Huỳnh Minh Tuấn. Trục khuẩn gram âm tiết esbl, ampc, carbapenemase và phổ đề kháng kháng sinh tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ chí minh. 2020;2(24).

Summary

DETECTION OF CARBAPENEMASE GENES IN KLEBSIELLA PNEUMONIAE AS UNTYPED CARBAPENEMASE PRODUCER BY PHOENIX M50

Increasing prevalence of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* is a global concern. Carbapenem resistant in *Klebsiella pneumoniae* can be mediated by carbapenemase production or by extended-spectrum beta-lactamase or AmpC beta-lactamase production. In this study, carbapenemase-encoding genes including bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{OXA48} , bla_{VIM} , and bla_{IMP} were detected in 187 carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae* by multiplex PCR. The most commonly encountered carbapenemase genes were bla_{KPC} (58.3%), bla_{NDM} (21.4%) and $bla_{OXA-48-like}$ (18.7%). The bla_{VIM} and bla_{IMP} genes were not detected in any of these isolates. 53 of the 187 isolates harboured multiple carbapenemase genes such as $bla_{KPC}+bla_{NDM}$, $bla_{KPC}+bla_{OXA-48-like}$, $bla_{NDM}+bla_{OXA-48-like}$, and $bla_{KPC}+bla_{NDM}+bla_{OXA-48-like}$. Most of these isolates were highly resistant to many commonly used antibiotics.

Keywords: carbapenemase, antibiotic resistance, *Klebsiella pneumoniae*, ARM genes.