MỨC ĐỘ ĐỀ KHÁNG VÀ TỈ LỆ VI KHUẨN DAI DẲNG VỚI COLISTIN CỦA CÁC CHỦNG *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Nguyễn Khắc Tiệp[1], Thân Thị Dung Nhi[2] và Phạm Hồng Nhung[2,3,✉]

[1]*Trường Đại học Dược Hà Nội*

[2]*Bệnh viện Bạch Mai*

[3]*Trường Đại học Y Hà Nội*

247 chủng Klebsiella pneumoniae phân lập từ Trung tâm Hồi sức tích cực (HSTC) - Bệnh viện Bạch Mai năm 2019 - 2021 được xác định giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) colistin bằng phương pháp vi pha loãng. Kết quả cho thấy tỉ lệ vi khuẩn kháng với colistin là 29,1%. Lựa chọn các chủng không kháng với colistin (có giá trị MIC ≤ 2µg/ml) thực hiện đánh giá tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin sau 5 giờ và 24 giờ tiếp xúc kháng sinh. Tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin sau 5 giờ và 24 giờ lần lượt là 23% và 19% (giá trị trung bình). Tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin phân bố không đều và không tăng theo MIC.

Từ khóa: Klebsiella pneumoniae, colistin, MIC, dai dẳng.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Klebsiella pneumoniae là căn nguyên gây bệnh thường gặp của nhiều nhiễm trùng cơ hội như: viêm phổi, áp xe gan, nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng đường tiểu, đặc biệt là tại các đơn vị hồi sức tích cực. Song hành cùng điều đó, vi khuẩn đang có mức độ đề kháng rất cao với nhiều loại kháng sinh, kể cả các loại kháng sinh dự trữ cuối cùng như: carbapenem, cephalosporin, floroquinolon.[1] Vì vậy, colistin, kháng sinh có khả năng diệt khuẩn Gram âm và phối hợp hiệu quả với các thuốc khác, đã được sử dụng để điều trị nhiễm trùng do *K. pneumoniae* đa kháng và trở thành một trong ba kháng sinh được sử dụng nhiều nhất, sau meropenem và imipenem.[2,3] Mặt khác, ngay cả khi vi khuẩn nhạy cảm với kháng sinh trong các thử nghiệm *in vitro*, đôi khi lại không đem lại đáp ứng trên lâm sàng. Các nghiên cứu gần đây đã cung cấp những bằng chứng quan trọng về vai trò của hiện tượng vi khuẩn dai dẳng với kháng sinh trong các nhiễm trùng dai dẳng và tái phát. Vi khuẩn có biểu hiện đặc tính này có thể thúc đẩy sự phát triển đề kháng kháng sinh.[4] Gần đây, khái niệm và đặc điểm của hiện tượng này mới được công nhận trong một tuyên bố đồng thuận gồm một số lượng lớn các nhà khoa học hàng đầu trong lĩnh vực.[5] Dai dẳng kháng sinh là hiện tượng một nhóm nhỏ vi khuẩn trong quần thể nhạy cảm, có khả năng tồn tại dưới tác dụng của kháng sinh diệt khuẩn. Hiện tượng được đặc trưng bởi sự tồn tại đồng thời cả hai quần thể vi sinh vật, với phần lớn vi sinh vật đáp ứng với kháng sinh như một quần thể nhạy cảm và phần nhỏ đáp ứng kém hoặc không đáp ứng với kháng sinh.[5] Điểm khác biệt lớn nhất của kiểu hình dai dẳng kháng sinh là không có sự tăng về giá trị MIC so với kiểu hình đề kháng. Các vi sinh vật dai dẳng với kháng sinh dừng hoạt động hoặc biểu hiện trạng thái ngủ đông, khi đó chúng không phát triển và giảm chuyển hóa so với trạng thái bình thường và vì vậy có khả năng dung nạp

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung
Bệnh viện Bạch Mai
Email: hongnhung@hmu.edu.vn
Ngày nhận: 03/04/2024
Ngày được chấp nhận: 02/05/2024

kháng sinh.[5] Các hiện tượng dai dẳng đã được nghiên cứu trên vi khuẩn *E. coli*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* và *P. aeruginosa* nhưng còn chưa phổ biến ở *K. pneumoniae* mặc dù có sự gia tăng đáng lo ngại về các ca nhiễm trùng nghiêm trọng do vi khuẩn này gây ra.[6,7] Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá mức độ kháng kháng sinh và tính tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng liên quan đến colistin của các chủng *K. pneumoniae* phân lập từ Trung tâm Hồi sức tích cực - Bệnh viện Bạch Mai năm 2019 - 2021.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chủng *K. pneumoniae* phân lập từ các người bệnh điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực - Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2019 đến 12/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Chủng *K. pneumoniae* đầu tiên phân lập được từ mỗi người bệnh.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các chủng *K. pneumoniae* trùng lặp từ cùng một người bệnh, khi người bệnh có nhiều bệnh phẩm tại thời điểm đầu tiên.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Tính cỡ mẫu tối thiểu sử dụng công thức ước lượng một giá trị trung bình:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \times \frac{x^2}{(x\varepsilon)^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu tối thiểu nghiên cứu cần có.

Chọn α = 0,05 thì $Z_{1-\alpha/2}$ = 1,96.

s là độ lệch chuẩn, x là giá trị trung bình của tỉ lệ tồn tại dai dẳng của vi khuẩn với kháng sinh. Chọn x = 25,7 và độ lệch chuẩn s = 33,1 theo nghiên cứu về tỉ lệ dai dẳng của *K. pneumoniae* với amikacin.[8]

ε là mức sai lệch tương đối giữa tham số mẫu và tham số quần thể, chọn ε = 0,3.

Do đó cỡ mẫu cần có là 71 chủng vi khuẩn.

Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ các chủng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ từ tháng 1/2019 đến 12/2021.

Thực tế, lấy được 247 chủng *K. pneumoniae* vào nghiên cứu.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

Định danh và xác định mức độ nhạy cảm của vi khuẩn với colistin: Các chủng *K. pneumoniae* được định danh bằng hình thái khuẩn lạc, nhuộm Gram và MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Bremen, Đức). Xác định giá trị MIC colistin bằng phương pháp vi pha loãng theo khuyến cáo của CLSI M07-A10 năm 2015 như sau: bột kháng sinh colistin (Merch, New Jersey, US) pha trong nước cất thu được nồng độ 1 mg/mL và bảo quản tại -70°C. Kháng sinh được thử nghiệm theo dải nồng độ pha loãng bậc 2 từ 4 µg/ml đến 0,0625 µg/ml trong các plate 96 giếng. Kết quả MIC của kháng sinh với vi khuẩn được đọc tại giếng có nồng độ thấp nhất ức chế được sự phát triển của vi khuẩn, quan sát bằng mắt thường. Phiên giải kết quả mức độ nhạy cảm của *K. pneumoniae* với colistin theo tiêu chuẩn của CLSI M100 32nd edition.[9]

Xác định tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin: Các vi khuẩn không kháng với colistin theo tiêu chuẩn của CLSI M100 32nd (175 chủng) được phát triển đến pha cân bằng sau 2 lần cấy chuyển, lần 1 ủ qua đêm và lần 2 ủ 24 giờ, 37°C trong môi trường MHB thể tích 3ml. Sau đó, để các vi khuẩn tiếp xúc với colistin ở nồng độ 50 lần MIC và tiếp xúc với nước cất (là mẫu đối chứng) trong 0 giờ, 5 giờ và 24 giờ ở 37°C, liên tục lắc nhẹ ống nuôi cấy (sử dụng máy lắc: 130 vòng/phút). Tại các thời điểm, cấy 10 µl canh khuẩn lên bề mặt thạch và ủ qua đêm để đếm số khuẩn lạc, từ đó tính lượng vi khuẩn có

trong ống nuôi cấy theo đơn vị CFU/ml (colony forming unit - đơn vị hình thành khuẩn lạc, 1 khuẩn lạc là 1 CFU). Khi canh khuẩn quá đặc làm vi khuẩn mọc dày, pha loãng canh khuẩn theo tỉ lệ 1/10 - 1/10^9 trong dung dịch PBS để thực hiện đếm CFU dễ dàng hơn. Tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng mỗi thời điểm được tính theo công thức sau[4]:

$$\text{Tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với kháng sinh} = \frac{\text{CFU/ml khi tiếp xúc với kháng sinh colistin}}{\text{CFU/ml tiếp xúc với nước cất}}$$

Xử lý số liệu

Số liệu được quản lí, lưu trữ bằng phần mềm Microsoft Excel 2019.

Sử dụng T-test và test χ^2 trên phần mềm SPSS 22.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 2/2022 đến tháng 8/2022.

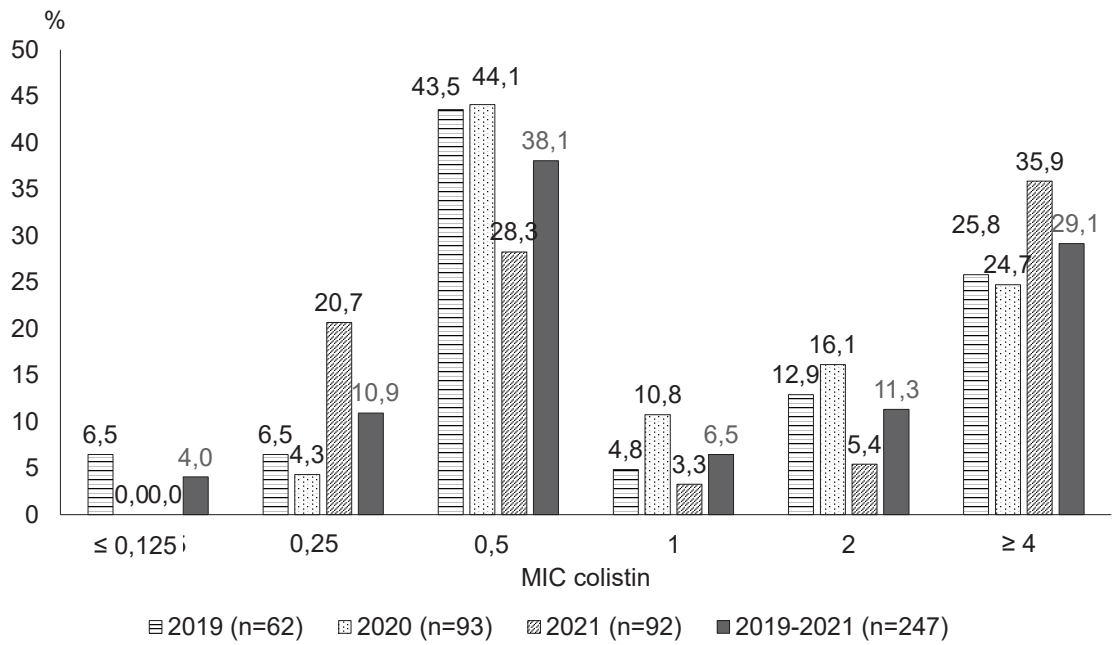
Địa điểm nghiên cứu:

Khoa Vi sinh - Bệnh viện Bạch Mai.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc của nghiên cứu y học.

III. KẾT QUẢ



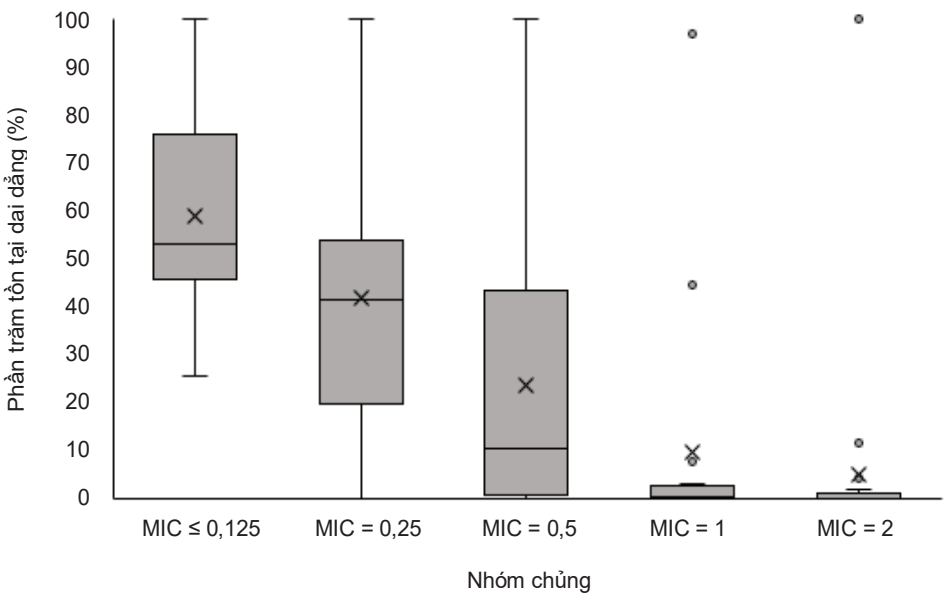
Biểu đồ 1. Phân bố giá trị MIC colistin của các chủng *K. pneumoniae*

Phân bố giá trị MIC colistin của *K. pneumoniae* không đồng đều. Tỉ lệ vi khuẩn không đề kháng với colistin tính chung 2019-2021 là 70,9%. Trong đó, các chủng có MIC colistin = 0,5 µg/ml là chiếm tỉ lệ cao nhất với 38,1%. Các chủng có giá trị MIC khác đều có tỉ lệ thấp (≤ 11,3%), thấp nhất là các chủng có MIC ≤ 0,125 µg/ml (chỉ chiếm tỉ lệ 4%). Tính riêng từng năm, năm 2019, tỉ lệ vi khuẩn không đề kháng với colistin là 74,2%, tỉ lệ cao nhất cũng là các chủng có MIC = 0,5 µg/ml (43,5%). Sự phân bố này khá giống với sự phân bố vi khuẩn của năm 2020 khi vi khuẩn có MIC = 0,5 µg/ml cũng chiếm tỉ lệ cao nhất và tỉ lệ đề kháng với colistin là 24,7%. Trong khi đó, năm 2021 là năm có mức độ vi khuẩn đề kháng với colistin cao nhất, lên tới 35,9% và tỉ lệ vi khuẩn có MIC = 0,5 µg/ml thấp hơn nhiều so với hai năm còn lại (28,3%). Nhìn chung, từ năm 2019 đến năm 2021, tỉ lệ vi khuẩn đề kháng với colistin tăng thêm 10% từ 25,8 đến 35,9% năm 2021.

Bảng 1. Tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin sau khi tiếp xúc với kháng sinh 5 giờ và 24 giờ (thời điểm t_5 và t_{24})

Thời gian tiếp xúc kháng sinh	Số chủng	Tỉ lệ dai dẳng trung bình
T_5	175	23,0%
T_{24}	175	19,0%

Tỉ lệ *K. pneumoniae* dai dẳng với colistin trung bình ở thời điểm sau 5 giờ và 24 giờ tiếp xúc với kháng sinh lần lượt là 23% và 19%. Sau 5 giờ tiếp xúc kháng sinh, tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin cao hơn so với 24 giờ tiếp xúc, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với khoảng tin cậy 99% (p < 0,01).

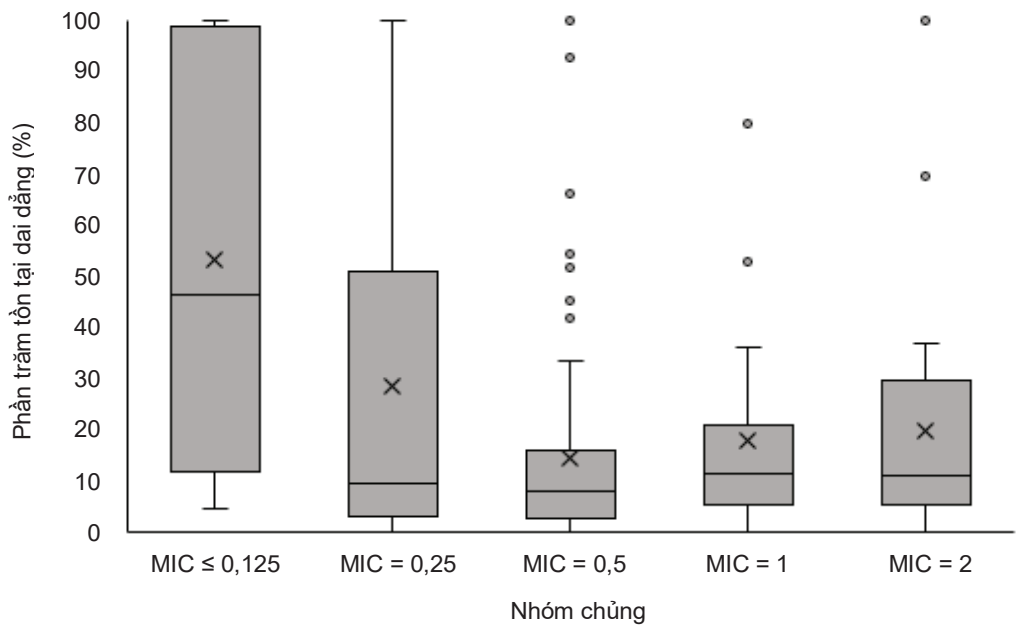


Biểu đồ 2. Phân bố tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin tại thời điểm t_5 theo MIC colistin

Chú thích: (∘): giá trị ngoại lai, (X): giá trị trung bình của nhóm chủng

Phân bố tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin theo MIC tại thời điểm t_5 không đều. Có thể quan sát thấy đối với colistin các chủng có MIC cao hơn lại có tỉ lệ tồn tại dai dẳng với kháng sinh thấp hơn. Các chủng vi khuẩn có MIC ≤ 0,5 µg/ml có tỉ lệ dai dẳng với colistin cao hơn rõ ràng so với các chủng có MIC 1 - 2 µg/ml sau 5 tiếng tiếp xúc với kháng sinh (p < 0,01).

Phân bố tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin theo MIC tại thời điểm t_{24} không đều. Xu hướng tương tự thời điểm t_5, các chủng có MIC cao hơn có tỉ lệ tồn tại dai dẳng với kháng sinh thấp hơn, chủng vi khuẩn có MIC ≤ 0,25 µg/ml có tỉ lệ dai dẳng với colistin cao hơn hẳn so với các chủng có MIC 0,5 - 2 µg/ml sau 24 tiếng tiếp xúc với kháng sinh (p < 0,01).



Biểu đồ 3. Phân bố tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin tại thời điểm t_{24} theo MIC colistin
Chú thích: (∘): giá trị ngoại lai, (X): giá trị trung bình của nhóm chủng

IV. BÀN LUẬN

Colistin là kháng sinh nhóm O theo CLSI M100 32nd trong điều trị nhiễm trùng do các vi khuẩn họ *Enterobacterales*. Trong thời kỳ đầu sử dụng colistin, đã có nhiều báo cáo liên quan độc tính thận và thần kinh.[10] Chính vì thế, colistin đã bị đình chỉ sử dụng một thời gian ngắn sau đó. Tuy nhiên, các báo cáo 10 năm qua cho thấy độc tính của nó ít hơn nhiều so với trước đây, cùng với tình trạng vi khuẩn kháng các kháng sinh ngày càng tăng cao góp phần đưa colistin vào phác đồ điều trị nhiễm khuẩn nhiều hơn. Theo kết quả nghiên cứu, tỉ lệ *K. pneumoniae* phân lập từ Trung tâm Hồi sức tích cực - Bạch Mai đề kháng với colistin là 29,1% (giai đoạn 2019 - 2021). Đây là con số đáng báo động tỉ lệ khi *K. pneumoniae* kháng colistin tại các nước khác chỉ khoảng 4,5% tại Trung Quốc, Hàn Quốc 6,8%, Singapore 6,3% và Canada là 2,9%.[11-14] Mặt khác, thực trạng đề kháng cao với colistin cũng đã được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây trên thế giới. Nghiên cứu của Vardakas và cs. thực hiện trên 104 bệnh nhân tại khoa Hồi sức tích cực ở Hy Lạp năm 2014 cho thấy tỉ lệ đề kháng của *K. pneumoniae* với colistin là 32,6%.[15] Một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại 19 khoa Hồi sức tích cực tại Hy Lạp cũng cho tỉ lệ *K. pneumoniae* đề kháng colistin khá cao, với tỉ lệ kháng colistin chung là 20%.[15] Tỉ lệ vi khuẩn phân lập từ trung tâm Hồi sức tích cực cao vì đây là nơi tiếp nhận và điều trị những bệnh nhân nặng, điều trị dài ngày hoặc đã trải qua một thời gian điều trị từ tuyến dưới. Do đó, các chủng vi khuẩn phân lập từ những bệnh nhân này có xu hướng kháng nhiều loại kháng sinh kể cả carbapenem, dẫn tới tăng tỉ lệ sử dụng colistin, sinh ra áp lực chọn lọc lớn thúc đẩy quá trình phát triển đề kháng của vi khuẩn với colistin.

Ngay cả khi vi khuẩn hoàn toàn nhạy cảm với kháng sinh thử nghiệm thì một số trường hợp lại không đem lại đáp ứng trên lâm sàng hoặc biểu hiện nhiễm trùng dai dẳng kéo dài.

Vì vậy, hiện tượng vi khuẩn dai dẳng với kháng sinh đã được quan tâm và chú ý. Hiện tượng được phát hiện đã lâu nhưng đến năm 2019, các định nghĩa và cách đánh giá mới được thống nhất. Đây là hiện tượng ở mức độ quần thể, thể hiện bằng đường cong diệt khuẩn hai pha, biểu hiện cho hai nhóm vi khuẩn: một là các vi khuẩn bị chết nhanh bằng kháng sinh và hai là các vi khuẩn vẫn có khả năng tồn tại.[5] Vi khuẩn dai dẳng với kháng sinh là vi khuẩn trong quần thể nhạy cảm, có khả năng tồn tại dưới tác dụng của kháng sinh diệt khuẩn. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều tranh cãi trong cơ chế hình thành hiện tượng này. Các nghiên cứu về vấn đề này còn rời rạc và tập trung vào các căn nguyên gây nhiễm trùng bệnh viện ESKAPE (*E. faecium, S. aureus, K. pneumoniae, A. baumannii, P. aeruginosa, E. coli*). Ngoài *E. faecium* chưa có nghiên cứu thì các vi khuẩn còn lại trong nhóm đều đã được quan tâm tìm hiểu. Tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với kháng sinh colistin tại thời điểm t_5 và t_{24} có giá trị trung bình lần lượt là 23% và 19%. Những tỉ lệ này rất cao khi so sánh với kết quả của một nghiên cứu được thực hiện trên chủng *K. pneumoniae* ATCC 100031. Chủng này có tỉ lệ tồn tại dai dẳng với ciprofloxacin là 1%, 0,1%, 0,01% lần lượt khi tiếp xúc với các nồng độ kháng sinh là 12,5 lần MIC, 25 lần MIC và 50 lần MIC. Hay khi cho chủng này tiếp xúc với một aminoglycoside khác là kanamycin tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng cũng rất thấp 1% và 0,0001% khi tiếp xúc với nồng độ 5 lần MIC và nồng độ 50 lần MIC.[16]

Tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng với colistin không tăng khi MIC tăng. Điều này càng khẳng định vai trò colistin trong điều trị nhiễm trùng do *K. pneumoniae*. Ngược lại, trường hợp tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng tăng dần theo chiều tăng của MIC có thể là một dấu hiệu xấu, bởi xu hướng phát triển thành chủng đề kháng nhanh hơn. Hiện tượng *K. pneumoniae* tăng tỉ lệ dai dẳng theo giá trị MIC có thể quan sát thấy khi tiếp xúc với amikacin, do đó cần theo dõi và đưa ra cảnh báo với bác sĩ lâm sàng khi sử dụng amikacin trong điều trị.[8] Tóm lại, tỉ lệ vi khuẩn tồn tại dai dẳng với kháng sinh không phải là hằng số cố định, phụ thuộc vào loại kháng sinh được dùng và cả giá trị MIC của kháng sinh với vi khuẩn.

Cơ chế hình thành đặc tính dai dẳng kháng sinh của vi khuẩn hiện vẫn là một câu hỏi chưa có câu trả lời. Các thay đổi về bộ máy di truyền chưa được phát hiện, nên đây vẫn được coi là một hiện tượng không có tính di truyền. Có một vài cơ chế như tăng cường biểu hiện một gen như gen *Hip A7* trên *E. coli* hay tồn tại trong màng sinh học biofilm cũng giúp vi khuẩn có khả năng dai dẳng cao hơn theo Kim Lewis.[17,18] Mối liên quan giữa nhiễm trùng dai dẳng và sự có mặt của các vi khuẩn dai dẳng đã được chứng minh (ví dụ ở *Pseudomonas aeruginosa, Candida,* và *Mycobacterium tuberculosis)*.[19-21] Điều này cũng cho thấy mức độ đáng lo ngại về nhiễm trùng dai dẳng và tái nhiễm *K. pneumoniae* trong môi trường bệnh viện, đặc biệt là môi trường hồi sức.

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu 247 chủng *K. pneumoniae* phân lập từ Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai năm 2019 - 2021: vi khuẩn *K. pneumoniae* có tỉ lệ kháng với colistin tương đối cao (29,1%). Đối với các chủng không kháng, tỉ lệ vi khuẩn dai dẳng sau 5 giờ và 24 giờ tiếp xúc kháng sinh đều rất cao (lần lượt là 23% và 19%). Tuy nhiên, tỉ lệ này không tăng khi MIC tăng là một dấu hiệu tích cực.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Hồng Nhung. Báo cáo số liệu năm 2018 tại Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch mai. *Cảnh Giác Dược Online*. Published online 2019.

2. Nguyễn Hoàng Anh. Tối ưu liều của colistin trên bệnh nhân nặng dựa trên PK/PD: ví dụ về quản lý kháng sinh thông qua làm việc nhóm (hồi sức tích cực - vi sinh - dược lâm sàng). *Cảnh Giác Dược Online*. Published online 2018.

3. Nguyễn Hoàng Anh. Dược động/lực học (PK/PD) của colistin ứng dụng trong điều trị viêm phổi bệnh viện kháng thuốc tại Việt Nam. *Cảnh Giác Dược Online*. Published online 2017.

4. Nguyen TK, Peyrusson F, Dodémont M, et al. The Persister Character of Clinical Isolates of *Staphylococcus aureus* Contributes to Faster Evolution to Resistance and Higher Survival in THP-1 Monocytes: A Study With Moxifloxacin. *Front Microbiol*. 2020;11:587364. doi:10.3389/fmicb.2020.587364

5. Balaban NQ, Helaine S, Lewis K, et al. Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(7):441-448. doi:10.1038/s41579-019-0196-3

6. Dat VQ, Vu HN, Nguyen The H, et al. Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: aetiology, drug resistance, and treatment outcome. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):493. doi:10.1186/s12879-017-2582-7

7. Tai AYC, Stuart RL, Sidjabat HE, et al. Local acquisition and nosocomial transmission of *Klebsiella pneumoniae* harbouring the blaNDM-1 gene in Australia. *Med J Aust*. 2015;202(5):270-272. doi:10.5694/mja14.01637

8. Pham HN, Than TDN, Nguyen HA, et al. Antibiotic Resistance, Biofilm Formation, and Persistent Phenotype of *Klebsiella pneumoniae* in a Vietnamese Tertiary Hospital: A Focus on Amikacin. *Microb Drug Resist*. Published online March 20, 2024. doi:10.1089/mdr.2023.0267

9. Ii JSL, Weinstein MP, Bobenchik AM, et al. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2020;40(1):362.

10. Cai Y, Lee W, Kwa AL. Polymyxin B versus colistin: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(12):1481-1497. doi:10.1586/14787210.2015.1093933

11. Liu Y, Lin Y, Wang Z, et al. Molecular Mechanisms of Colistin Resistance in *Klebsiella pneumoniae* in a Tertiary Care Teaching Hospital. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:673503. doi:10.3389/fcimb.2021.673503

12. Suh JY, Son JS, Chung DR, et al. Nonclonal emergence of colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates from blood samples in South Korea. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):560-562. doi:10.1128/AAC.00762-09

13. Tan TY, Ng SY. The in-vitro activity of colistin in gram-negative bacteria. *Singapore Med J*. 2006;47(7):621-624.

14. Walkty A, DeCorby M, Nichol K, et al. In vitro activity of colistin (polymyxin E) against 3,480 isolates of gram-negative bacilli obtained from patients in Canadian hospitals in the CANWARD study, 2007-2008. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(11):4924-4926. doi:10.1128/AAC.00786-09

15. Konstantinos Z Vardakas, Dimitrios K Matthaiou, Matthew E Falagas, et al. Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit. *J Infect*. 2015;70(6):592-9. doi: 10.1016/j.jinf.2014.11.003

16. Ren H, He X, Zou X, et al. Gradual increase in antibiotic concentration affects persistence of *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(12):3267-3272. doi:10.1093/jac/dkv251

17. Moyed HS, Bertrand KP. HipA, a newly recognized gene of *Escherichia coli* K-12 that affects frequency of persistence after inhibition of

murein synthesis. *J Bacteriol*. 1983;155(2):768-775. doi:10.1128/jb.155.2.768-775.1983

18. Lewis K. Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5(1):48-56. doi:10.1038/nrmicro1557

19. Mulcahy LR, Burns JL, Lory S, et al. Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* Strains Producing High Levels of Persister Cells in Patients with Cystic Fibrosis. *J Bacteriol*. 2010;192(23):6191-6199. doi:10.1128/JB.01651-09

20. LaFleur MD, Qi Q, Lewis K. Patients with Long-Term Oral Carriage Harbor High-Persister Mutants of Candida albicans. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(1):39-44. doi:10.1128/AAC.00860-09

21. Zhang Y, Yew WW, Barer MR. Targeting Persisters for Tuberculosis Control. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(5):2223-2230. doi:10.1128/AAC.06288-11

Summary

ANTIMICROBIAL RESISTANCE AND PERSISTENCE FRACTION OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* WITH COLISTIN

Colistin MIC of 247 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from the ICU, Bach Mai Hospital in 2019 -2021 were determined by the broth microdilution method. Strains that were not resistant to colistin (MIC ≤ 2 µg/ml) were selected and the persistence fraction with colistin after 5 and 24 hours of exposure to antibiotic were measured. The result showed that the rate of bacteria resistant to colistin was 29.1%. For strains not resistant to colistin, the persistence fraction after 5 hours and 24 hours of antibiotic exposure is extremely high, 23% and 19%, respectively, and did not increase as the MIC increased.

Keywords: Klebsiella pneumoniae, colistin, MIC, persistence.