

ÁP DỤNG KỸ THUẬT PCR ĐA MỒI XÁC ĐỊNH KIỂU GEN MÃ HÓA CARBAPENEMASE TRÊN CÁC CHỦNG *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SINH CARBAPENEMASE

Ngô Văn Quỳnh✉, Vũ Thị Hà, Vũ Thị Diệp
Hà Thị Thu Trang, Nguyễn Thị Thu
Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

Nhiễm trùng do vi khuẩn kháng kháng sinh, đặc biệt là *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem, đang gia tăng và gây khó khăn trong điều trị. Các kháng sinh mới như ceftazidime/avibactam, meropenem/vabobactam... đã được phát triển để điều trị chọn lọc theo từng nhóm carbapenemase. Việc xác định nhóm carbapenemase có vai trò quan trọng trong lựa chọn kháng sinh. Trong nghiên cứu này, 95 chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase được xác định kiểu gen mã hóa carbapenemase bằng kỹ thuật PCR. Các chủng *K. pneumoniae* mang 7 kiểu gen mã hóa carbapenemase, theo thứ tự là bla_{KPC} (26,3%), bla_{NDM} (25,3%), $bla_{NDM+OXA-48}$ (21,1%), bla_{OXA-48} (18,9%), $bla_{KPC+NDM}$ (3,2%), $bla_{KPC+OXA-48}$ (2,1%) và $bla_{KPC+NDM+OXA-48}$ (2,1%). Nghiên cứu không phát hiện chủng nào mang gen bla_{IMP} và bla_{VIM} . Các chủng này đề kháng cao với hầu hết các kháng sinh được sử dụng.

Từ khóa: Carbapenemase, kháng kháng sinh, *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, bệnh nhiễm trùng vẫn là một trong những nguyên nhân gây tử vong cao, không chỉ riêng tại Việt Nam mà còn trên toàn thế giới. Nhiễm trùng gây nên bởi các vi khuẩn Gram âm nổi lên như là một vấn đề thách thức lớn do tình trạng kháng kháng sinh tăng cao, điều trị kháng sinh phức tạp. Nổi bật là họ *Enterobacteriales* kháng carbapenem đã được Tổ chức Y tế Thế giới xếp loại cảnh báo nguy hiểm cao nhất.¹ Tại Mỹ, theo báo cáo của CDC mỗi năm có khoảng 13.100 bệnh nhân nằm viện bị nhiễm *Enterobacteriales* kháng carbapenem, trong đó có 1100 ca tử vong và tiêu tốn khoảng 130 triệu đôla mỗi năm.² Trong đó, *Klebsiella pneumoniae* có mức độ đề kháng carbapenem nghiêm trọng và gia tăng nhanh nhất theo thời gian. Tại Trung

tâm Hồi sức tích cực - Bệnh viện Bạch Mai năm 2023, *K. pneumoniae* là một trong các tác nhân gây bệnh hàng đầu với tỷ lệ phân lập 18,0%, đặc biệt tỷ lệ nhạy cảm với carbapenem chỉ còn dưới 20%.³

Kháng sinh nhóm carbapenem là những kháng sinh có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong nhóm β -lactam, là một trong những lựa chọn cuối cùng cho những trường hợp nhiễm *K. pneumoniae* đa kháng.⁴ Tuy vậy, việc lạm dụng kháng sinh làm gia tăng tình trạng đề kháng của nhóm kháng sinh này ở nhiều khu vực trên thế giới.⁴ Các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem thường kháng nhiều kháng sinh khác, và chỉ còn rất ít lựa chọn điều trị như colistin, fosfomicin, amikacin.^{5,6} *K. pneumoniae* kháng carbapenem được phân thành 2 nhóm chính: *K. pneumoniae* kháng carbapenem do sinh carbapenemase và không sinh carbapenemase. Trong đó nhóm *K. pneumoniae* sinh carbapenemase được chú ý nhiều hơn vì chiếm tỷ lệ chủ yếu, đề kháng hầu

Tác giả liên hệ: Ngô Văn Quỳnh
Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn
Email: ngoquynhmu@gmail.com
Ngày nhận: 02/10/2024
Ngày được chấp nhận: 06/11/2024

hết các kháng sinh nhóm β -lactam, hay phối hợp với các cơ chế đề kháng khác và đặc biệt là khả năng lan truyền gen kháng thuốc do các gen tổng hợp carbapenemase phần lớn nằm trên plasmid hoặc transposon.^{5,6} Dựa trên cấu trúc phân tử, các β -lactamase được chia làm 4 nhóm chính A, B, C, D; các carbapenemase thuộc 3 nhóm A, B, D.⁷ Trước tình trạng gia tăng của vi khuẩn kháng kháng sinh, việc đưa các kháng sinh mới vào điều trị là rất cần thiết. Tuy vậy, các thuốc mới này chỉ tác dụng chọn lọc trên từng nhóm carbapenemase, ví dụ như ceftazidime/avibactam tác dụng trên các chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase nhóm A và D nhưng không có tác dụng với nhóm B.⁸ Trong khi đó, meropenem/vabobactam, imipenem-cilastatin/relebactam có tác dụng với các chủng sinh carbapenemase nhóm A nhưng không có tác dụng với nhóm B và nhóm D.^{8,9} Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về kiểu gen mã hóa carbapenemase, tuy nhiên sự phân bố các kiểu gen có thể khác biệt theo vùng miền. Vậy nên cần làm nghiên cứu tại mỗi khu vực, bệnh viện để xem xét sự phân bố các kiểu gen, giúp tối ưu lựa chọn kháng sinh khi chưa có kết quả kháng sinh đồ, đồng thời so sánh với các khu vực khác. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích xác định kiểu gen mã hóa carbapenemase trên chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase bằng kỹ thuật PCR đa mồi 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 *K. pneumoniae* kháng carbapenem và sinh carbapenemase phân lập được tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn từ tháng 1/2024 đến tháng 10/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Các chủng *Klebsiella pneumoniae* kháng

carbapenem được thu thập bằng cách lấy mẫu toàn bộ từ các chủng phân lập từ tất cả các loại bệnh phẩm, được xác định đề kháng carbapenem theo kháng sinh đồ thường quy tại Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn.

+ Xác định các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem theo cơ chế sinh carbapenemase bằng kỹ thuật bất hoạt carbapenem cải tiến (mCIM).

Tiêu chuẩn loại trừ: Các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem phân lập trên cùng một loại bệnh phẩm trên cùng một bệnh nhân.

2. Phương pháp

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

Cỡ mẫu: lấy mẫu thuận tiện và có 95 chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu.

Các bước tiến hành: các chủng *K. pneumoniae* đủ tiêu chuẩn được tách chiết thu DNA bằng nhiệt, chạy real-time PCR đa mồi bằng bộ hóa chất Allplex™ Entero-DR Assay (Seegene, Korea) để phát hiện 5 gen mã hóa carbapenemase là *bla*_{KPC}, *bla*_{NDM}, *bla*_{IMP}, *bla*_{VIM} và *bla*_{OXA-48}. Bộ hóa chất đạt chứng nhận IVD và kiểm soát chất lượng phản ứng bằng chứng dương, chứng âm và chứng nội trong mỗi lần thực hiện. Kháng sinh đồ được thực hiện thường quy tại bệnh viện Xanh Pôn bằng phương pháp khoan giấy khuếch tán, với kháng sinh colistin thực hiện phương pháp vi pha loãng bằng bộ hóa chất Sensititre™ FRCOL (Thermo Fisher Scientific) đạt IVD. Kết quả phiên giải theo hướng dẫn của CLSI M100 năm 2024.¹⁰

Thu thập - lưu trữ và xử lý số liệu: Số liệu được quản lý, lưu trữ và xử lý bằng phần mềm Microsoft Office 365.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên chủng

vi khuẩn, không can thiệp trực tiếp trên bệnh nhân. Tất cả thông tin liên quan đến bệnh nhân đều được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Tỷ lệ các gen mã hóa carbapenemase của các chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase

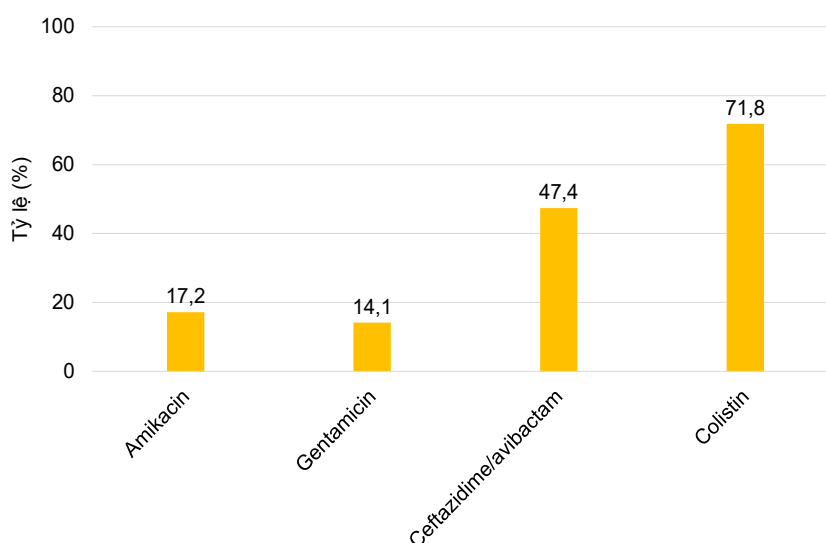
Bảng 1. Tỷ lệ các gen mã hóa carbapenemase (n = 95)

Nhóm carbapenemase	Kiểu gen mã hóa carbapenemase	Số lượng	Tỷ lệ (%)
A	bla_{KPC}	32	33,7
B	bla_{NDM}	49	51,6
	bla_{VIM}/bla_{IPM}	0	0,0
D	bla_{OXA-48}	42	44,2
	$bla_{NDM+OXA-48}$	20	21,1
Nhóm phối hợp	$bla_{NDM+KPC}$	3	3,2
	$bla_{KPC+OXA-48}$	2	2,1
	$bla_{KPC+NDM+OXA-48}$	2	2,1

Trong số 95 chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase, tỷ lệ bla_{KPC} , bla_{NDM} và bla_{OXA-48} lần lượt là 33,7%, 51,6% và 44,2%. Không phát hiện được chủng nào mang gen bla_{VIM} hay bla_{IPM} . Các chủng mang từ 2 kiểu gen mã hóa carbapenemase khác nhau, cao nhất là $bla_{NDM+OXA-48}$ chiếm tỷ lệ 21,1%; $bla_{NDM+KPC}$ và

$bla_{KPC+OXA-48}$ chiếm tỷ lệ ít hơn lần lượt là 3,2% và 2,1%. Có 2 chủng mang cả 3 kiểu gen mã hóa carbapenemase là $bla_{KPC+NDM+OXA-48}$ chiếm tỷ lệ 2,1%.

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

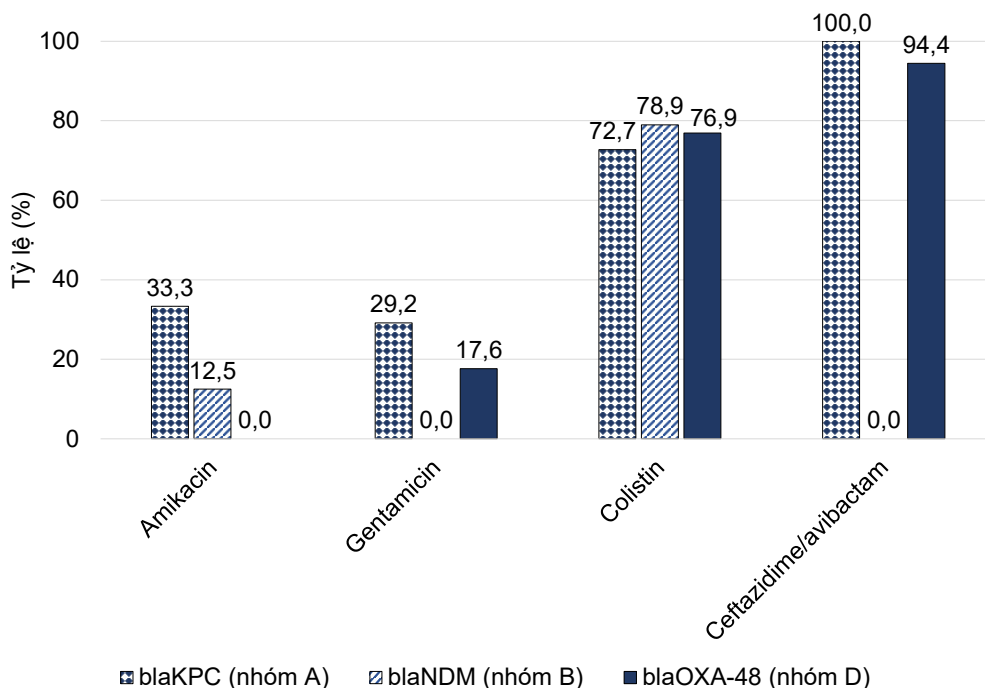


Biểu đồ 1. Tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase

Theo hướng dẫn của CLSI M100 không có phiên giải cho giá trị nhạy cảm của colistin, nhưng chủng *K. pneumoniae* có giá trị MIC ≤ 2 $\mu\text{g/ml}$ được phiên giải là trung gian và ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ là đề kháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những chủng *K. pneumoniae* phiên giải trung

gian với colistin được xem là nhạy cảm.

Các chủng *K. pneumoniae* còn nhạy cảm tương đối với ceftazidime-avibactam (47,4%), nhạy cảm trên 70% với colistin. Trong nhóm aminoglycoside, tỷ lệ nhạy cảm với amikacin và gentamicin chỉ còn dưới 20%.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* mang kiểu gen mã hóa carbapenemase kháng nhau

Các chủng *K. pneumoniae* mang gen bla_{KPC} còn nhạy cảm 100% với ceftazidime/avibactam, trên 70% với colistin. Tỷ lệ nhạy cảm với amikacin và gentamicin lần lượt là 33,3% và 29,2%. Các chủng mang gen bla_{NDM} đề kháng hoàn toàn với ceftazidime/avibactam và gentamicin. Tuy vậy, tỷ lệ nhạy cảm cao với

colistin (78,9%), đối với amikacin còn nhạy cảm 12,5%. Các chủng mang gen bla_{OXA-48} đề kháng hoàn toàn với amikacin, với gentamicin tỷ lệ nhạy cảm chỉ còn dưới 20%. Tỷ lệ nhạy cảm với ceftazidime/avibactam và colistin còn cao lần lượt là 94,4% và 76,9%.

Bảng 2. Số chủng *K. pneumoniae* nhạy cảm với kháng sinh mang kiểu gen mã hóa carbapenemase phối hợp

Kiểu gen	Số lượng	Số chủng nhạy cảm			
		Amikacin	Gentamicin	Ceftazidime-avibactam	Colistin
$bla_{NDM+OXA-48}$	20	1	3	0	12
$bla_{NDM+KPC}$	3	2	0	0	2

Kiểu gen	Số lượng	Số chủng nhạy cảm			
		Amikacin	Gentamicin	Ceftazidime-avibactam	Colistin
$bla_{KPC+OXA-48}$	2	1	0	2	2
$bla_{KPC+NDM+OXA-48}$	2	0	0	0	1

Các chủng *K. pneumoniae* mang $bla_{NDM+OXA-48}$ có 12/20 chủng nhạy cảm với colistin, 0/20 chủng với ceftazidime-avibactam, 1/20 chủng với amikacin và 3/20 chủng với gentamicin. Các chủng mang $bla_{NDM+KPC}$ có 2/3 chủng nhạy cảm với colistin, 0/3 chủng với ceftazidime-avibactam, 2/3 chủng với amikacin và 0/3 chủng với gentamicin. Các chủng mang $bla_{KPC+OXA-48}$ có 2/2 chủng nhạy cảm với colistin, 2/2 chủng với ceftazidime-avibactam, 1/2 chủng với amikacin và 0/2 chủng với gentamicin. Các chủng mang cả 3 gen $bla_{KPC+NDM+OXA-48}$ có 1/2 chủng nhạy cảm với colistin, không có chủng nào nhạy cảm với ceftazidime-avibactam, amikacin và gentamicin.

IV. BÀN LUẬN

Chúng tôi sử dụng kỹ thuật PCR đa mồi để phân tích 95 chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase. Kết quả các chủng này mang một hoặc nhiều gen mã hóa carbapenemase với bla_{NDM} chiếm tỷ lệ cao nhất 51,6%, bla_{OXA-48} (44,2%) và bla_{KPC} (33,7%). Không phát hiện được chủng nào mang gen bla_{VIM} hoặc bla_{IMP} . bla_{KPC} , bla_{NDM} và bla_{OXA-48} cũng là những kiểu gen lưu hành phổ biến, phù hợp với các nghiên cứu dịch tễ gần đây.¹¹⁻¹³ Các chủng mang từ hai loại kiểu gen khác nhau, cao nhất là $bla_{NDM+OXA-48}$ chiếm tỷ lệ 21,1%, $bla_{NDM+KPC}$ và $bla_{KPC+OXA-48}$ chiếm tỷ lệ thấp hơn, lần lượt là 3,2% và 2,1%. Có 2 chủng mang cả 3 kiểu gen $bla_{KPC+NDM+OXA-48}$ chiếm tỷ lệ 2,1%. Tỷ lệ bla_{NDM} trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Hà Thị Thu Vân với tỷ lệ 61,46%. Tuy nhiên, tỷ lệ bla_{KPC} và bla_{OXA-48} trong nghiên cứu của tác giả này (26,04% và 12,5%) khác biệt so

với kết quả của chúng tôi là 33,7% và 44,2%.¹⁴ Tương tự, nghiên cứu của tác giả Phan Nữ Diệu Hồng trên 20 chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase cũng cho thấy bla_{NDM} chiếm ưu thế (17/20 chủng), 2/20 chủng mang bla_{KPC} và 1/20 chủng mang bla_{OXA-48} .¹⁵ Nghiên cứu khác của tác giả Trịnh Văn Sơn cũng chỉ ra bla_{NDM} , bla_{KPC} và bla_{OXA-48} là những kiểu gen phổ biến, trong đó bla_{NDM} cũng là kiểu gen chiếm ưu thế.¹⁶ Tuy nhiên, nghiên cứu phát hiện bla_{VIM} chiếm một tỷ lệ nhỏ (12,0%) trong khi nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện kiểu gen này.¹⁶ Các nghiên cứu đều chỉ ra bla_{NDM} là kiểu gen chiếm tỷ lệ cao nhất, bla_{KPC} và bla_{OXA-48} chiếm tỷ lệ thấp hơn và khác biệt tùy từng nghiên cứu, trong khi bla_{IMP} và bla_{VIM} hiếm gặp. Tỷ lệ các nhóm gen mã hóa carbapenemase có sự khác biệt giữa các khu vực trên thế giới. Nhiều nghiên cứu dịch tễ tổng hợp dữ liệu từ nhiều quốc gia để đánh giá tỷ lệ các gen mã hóa carbapenemase chính như bla_{KPC} , bla_{NDM} , bla_{OXA-48} , bla_{IMP} và bla_{VIM} . Kết quả cho thấy bla_{KPC} là kiểu gen phổ biến nhất ở Bắc Mỹ và châu Âu, trong khi bla_{NDM} xuất hiện với tần suất cao ở Nam Á và Trung Đông. bla_{OXA-48} và bla_{VIM} cũng được báo cáo với tỷ lệ đáng kể ở khu vực Địa Trung Hải và Trung Đông.^{13,17} Ở khu vực Đông Nam Á, bla_{NDM} là kiểu gen chiếm tỷ lệ cao nhất trên 60%, đặc biệt ở các nước như Thái Lan và Việt Nam.^{12,18}

Các chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase vốn dĩ đã có khả năng thủy phân các β -lactam phổ rộng bao gồm penicillin, cephalosporin, carbapenem và monobactam. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy các chủng này đều kháng toàn bộ với các kháng sinh

nhóm cephalosporin, quinolon và carbapenem, chỉ còn nhạy cảm dưới 20% với các kháng sinh nhóm aminoglycoside (amikacin, gentamicin). Tuy vậy, các chủng *K. pneumoniae* vẫn còn nhạy cảm cao với ceftazidime/avibactam và colistin, tương ứng là 47,4% và 71,8%. Kết quả tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Chí Nguyễn trên 110 chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase cho thấy các chủng cũng đề kháng gần như hoàn toàn với các kháng sinh β -lactam và quinolone. Tuy vậy, tỷ lệ nhạy cảm với nhóm aminoglycoside cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, cụ thể tỷ lệ nhạy cảm của amikacin và gentamicin lần lượt là 67,3% và 52,7% so với chỉ 17,2% và 14,1%.¹⁹ Có sự khác biệt như vậy một phần vì tác giả biện luận kết quả theo hướng dẫn của CLSI năm 2020, tuy vậy đến năm 2022 hướng dẫn mới cập nhật điểm gãy của các kháng sinh nhóm aminoglycoside theo chiều hướng giảm tỷ lệ nhạy cảm, dẫn đến tỷ lệ nhạy cảm trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase nhóm A (bla_{KPC}) nhạy cảm 100% với ceftazidime-avibactam, với nhóm D (bla_{OXA-48}) là 94,4% và nhóm B (bla_{NDM}) thì đề kháng hoàn toàn. Với các chủng mang gen kết hợp, ceftazidime-avibactam vẫn nhạy cảm 100% với các chủng mang $bla_{KPC+OXA-48}$, tuy vậy với các chủng mang 2 gen hay cả 3 gen mã hóa có bla_{NDM} , ceftazidime-avibactam bị đề kháng hoàn toàn. Trên lý thuyết avibactam ức chế được carbapenemase nhóm A và D, không có tác dụng trên nhóm B, thực tế nghiên cứu của chúng tôi cũng cho ra kết quả ceftazidime-avibactam nhạy cảm gần như toàn bộ với các chủng sinh carbapenemase nhóm A và nhóm D, nhưng bị đề kháng hoàn toàn bởi các chủng sinh carbapenemase nhóm B. Trong nghiên cứu của tác giả Trần Hải Yến, các chủng *K. pneumoniae* mang bla_{KPC} nhạy cảm 80,8%

với ceftazidime-avibactam, mang bla_{OXA-48} nhạy cảm 80,0% và mang bla_{NDM} nhạy cảm 5,5%.²⁰ Với nghiên cứu của tác giả H' Nương Niê, tỷ lệ nhạy cảm với ceftazidime-avibactam của các chủng *K. pneumoniae* mang bla_{KPC} , bla_{NDM} và bla_{OXA-48} lần lượt là 84,4%, 32,5% và 57,1%.²¹ Kết quả 2 nghiên cứu đều cho thấy các chủng mang bla_{KPC} và bla_{OXA-48} không nhạy cảm hoàn toàn với ceftazidime-avibactam, các chủng mang bla_{NDM} trên lý thuyết là đề kháng với ceftazidime-avibactam, tuy vậy vẫn có một tỷ lệ nhỏ nhạy cảm. Sự khác biệt có thể do mô hình bệnh tật của các bệnh viên là khác nhau và việc sử dụng kháng sinh nhất là các kháng sinh mới cũng khác nhau. Hơn nữa kết quả PCR mới chỉ làm được 5 kiểu gen mã hóa carbapenemase thường gặp, có thể bỏ sót ít nhiều các kiểu gen mã hóa khác ít gặp, dẫn đến có sự chênh lệch trong phiên giải kết quả nhạy kháng ceftazidime-avibactam giữa kết quả kiểu gen và kiểu hình.

Colistin thường được coi là giải pháp cuối cùng trong trường hợp nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* kháng carbapenem. Hướng dẫn của CLSI M100 không có phiên giải nhạy cảm cho colistin, những chủng có giá trị MIC ≤ 2 μ g/ml được phiên giải là trung gian và ≥ 4 μ g/ml là đề kháng. Colistin không nên điều trị đơn độc mà cần phối hợp để tối ưu hóa hiệu quả điều trị, giảm độc tính và hạn chế kháng thuốc.¹⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi, những chủng *K. pneumoniae* trung gian với colistin được xem là nhạy cảm, tỷ lệ nhạy cảm là 71,8%. Cả 3 nhóm *K. pneumoniae* mang chỉ 1 gen đơn lẻ và trong các nhóm chủng mang 2 gen đều có tỷ lệ nhạy cảm với colistin gần như tương đương nhau, ngay cả 2 chủng mang cả 3 gen mã hóa cũng có 1 chủng nhạy cảm với colistin. Ngoài colistin, việc lựa chọn kháng sinh để điều trị *K. pneumoniae* sinh carbapenemase nhóm B (metallo- β -lactamase) là một thách

thức lớn. Aztreonam kết hợp với chất ức chế β -lactamase như avibactam là lựa chọn đáng chú ý, vì aztreonam không bị phân hủy bởi metallo- β -lactamase và avibactam giúp ức chế các loại β -lactamase khác. Do chưa có kháng sinh kết hợp trực tiếp aztreonam và avibactam, ceftazidime/avibactam kết hợp với aztreonam là một lựa chọn hữu ích. Ngoài ra, fosfomicin có thể được sử dụng trong phác đồ phối hợp và trong một số trường hợp, liều cao tigecycline cũng là một phương án tốt nhưng có hạn chế trong điều trị nhiễm khuẩn huyết, do tigecycline được phân phối tập trung vào các mô hơn là trong máu.^{5,6,8} Cefiderocol một cephalosporin mới có cơ chế kháng khuẩn độc đáo, thể hiện hoạt tính *in vitro* và *in vivo* mạnh mẽ chống lại nhiều loại vi khuẩn Gram âm, bao gồm *K. pneumoniae* sinh metallo- β -lactamase.^{5,8} Tuy vậy, kháng sinh này hiện chưa có mặt tại Việt Nam. Các phác đồ điều trị cần dựa trên kết quả kháng sinh đồ và thường kết hợp 2 hay nhiều kháng sinh còn nhạy cảm để đạt hiệu quả tốt nhất.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy *bla*_{NDM} phổ biến nhất trong các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase. Các chủng này kháng hầu hết các kháng sinh, nhưng vẫn nhạy cảm với amikacin, gentamicin, ceftazidime-avibactam và colistin. Điều này có thể là định hướng phác đồ kinh nghiệm cho lâm sàng khi chưa có kết quả kháng sinh đồ. Việc xác định nhóm carbapenemase rất quan trọng trong việc lựa chọn kháng sinh phù hợp, nhất là với các kháng sinh mới như ceftazidime/avibactam trong bối cảnh *bla*_{NDM} chiếm tỷ lệ cao, các chủng mang *bla*_{NDM} kháng hoàn toàn với ceftazidime/avibactam. PCR cho kết quả nhanh, độ chính xác cao và cho phép phát hiện đồng thời nhiều kiểu gen sinh carbapenemase, hỗ trợ điều trị sớm. Tuy nhiên chi phí cao, yêu cầu trang thiết

bị hiện đại và chỉ phát hiện được kiểu gen mà không đánh giá khả năng biểu hiện kiểu hình. Có thể áp dụng làm thường quy được ở các bệnh viện lớn, có số lượng mẫu nuôi cấy nhiều và tình hình kháng kháng sinh phức tạp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance, to Guide Research, Development, and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance. 1st ed.; 2024.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. U.S. Department of Health and Human Services; 2019.
3. Nhung PH, Linh NT. Nhiễm trùng do các trực khuẩn Gram âm thường gặp tại Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai năm 2023. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024;178(5):43-51. doi:10.52852/tcncyh.v178i5.2401
4. Codjoe FS, Donkor ES. Carbapenem Resistance: A Review. *Med Sci*. 2018;6(1). doi:10.3390/medsci6010001
5. Rodríguez-Baño J, Gutiérrez-Gutiérrez B, Machuca I, et al. Treatment of Infections Caused by Extended-Spectrum-Beta-Lactamase-, AmpC-, and Carbapenemase-Producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):10.1128/cmr.00079-17. doi:10.1128/cmr.00079-17
6. Sheu CC, Chang YT, Lin SY, et al. Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*: An Update on Therapeutic Options. *Front Microbiol*. 2019;10:80. doi:10.3389/fmicb.2019.00080
7. Ambler RP, Baddiley J, Abraham EP. The structure of β -lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997;289(1036):321-331. doi:10.1098/rstb.1980.0049
8. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-

resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis*. 2019;69(Supplement_7):S565-S575. doi:10.1093/cid/ciz830

9. Patel TS, Pogue JM, Mills JP, et al. Meropenem-vaborbactam: a new weapon in the war against infections due to resistant Gram-negative bacteria. *Future Microbiol*. 2018;13(9):971-983. doi:10.2217/fmb-2018-0054

10. CLSIM100. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 34th Edition. Clinical & Laboratory Standards Institute.

11. Linh TD, Thu NH, Shibayama K, et al. Expansion of KPC-producing *Enterobacterales* in four large hospitals in Hanoi, Vietnam. *J Glob Antimicrob Resist*. 2021;27:200-211. doi:10.1016/j.jgar.2021.09.007

12. Hoang CQ, Nguyen HD, Vu HQ, et al. Emergence of New Delhi Metallo-Beta-Lactamase (NDM) and *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC) Production by *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Southern Vietnam and Appropriate Methods of Detection: A Cross-Sectional Study. *BioMed Res Int*. 2019;2019(1):9757625. doi:10.1155/2019/9757625

13. Hao Guo, Yuye Wu, Lirong Li, et al. Global emergence of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* co-carrying multiple carbapenemases. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023;21:3557-3563. doi:10.1016/j.csbj.2023.07.013

14. Hà Thị Thu Vân. Đặc điểm phân bố vi khuẩn *Enterobacterales* kháng carbapenem mang gen mã hóa carbapenemase tại Bệnh viện Quân y 103 (2015 - 2019). Luận văn Y học.

15. Phan Nữ Diệu Hồng¹, Mai Văn Tuấn, Nguyễn Thị Ti Na, và cs. Vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem phân lập tại Bệnh viện Trung ương Huế. *Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh*

viện Trung ương Huế. 2021;(68). doi:10.38103/jcmhch.2021.68.11

16. Trịnh Văn Sơn, Nguyễn Đăng Mạnh, Đào Thanh Quyên, và cs. 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. Boyd SE, Holmes A, Peck R, et al. OXA-48-Like β -Lactamases: Global Epidemiology, Treatment Options, and Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(8):e00216-22. doi:10.1128/aac.00216-22

18. Paveenkittiporn W, Lyman M, Biedron C, et al. Molecular epidemiology of carbapenem-resistant *Enterobacterales* in Thailand, 2016 - 2018. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2021;10(1):88. doi:10.1186/s13756-021-00950-7

19. Nguyễn Chí Nguyễn, Nguyễn Dương Hiển, Lê Thúy An, và cs. Xác định tỷ lệ nhiễm và sự đề kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm tại Bệnh viện đa khoa thành phố Cần Thơ và Bệnh viện đa khoa Trung ương Cần Thơ năm 2021-2022. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*. 2022;(50):164-171. doi:10.58490/ctump.2022i50.139

20. 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 Hà Nội.

21. H' Nường Niê, Phạm Hồng Nhung, Trần Minh Châu, và cs. Xác định kiểu gen mã hóa carbapenemase của các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase chưa phân nhóm được bằng hệ thống Phoenix M50. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2022;160(12V1):1-7. doi:10.52852/tcnycy.v160i12V1.1137

Summary

APPLICATION OF MULTIPLEX PCR FOR GENOTYPIC IDENTIFICATION OF CARBAPENEMASE ENCODING GENES IN CARBAPENEMASE PRODUCING *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* STRAINS

Infections caused by antibiotic resistant bacteria, particularly carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae*, are increasing and pose significant challenges in treatment. New antibiotics, such as ceftazidime/avibactam, meropenem/vabobactam... have been developed for selective treatment based on the type of carbapenemase produced. Identifying the specific carbapenemase group is crucial for guiding antibiotic selection. In this study, 95 carbapenemase producing *K. pneumoniae* strains were genotyped using PCR to detect carbapenemase encoding genes. The strains harbored seven carbapenemase genotypes, with the following prevalence: bla_{KPC} (26.3%), bla_{NDM} (25.3%), $bla_{NDM+OXA-48}$ (21.1%), bla_{OXA-48} (18.9%), $bla_{KPC+NDM}$ (3.2%), $bla_{KPC+OXA-48}$ (2.1%) and $bla_{KPC+NDM+OXA-48}$ (2.1%). No strains carrying bla_{IMP} or bla_{VIM} genes were detected. The aforementioned strains exhibited high resistance to most antibiotics used in treatment.

Keywords: Carbapenemase, antibiotic resistance, carbapenemase producing *Klebsiella pneumoniae*.