

# MỨC ĐỘ NHẠY CẢM VỚI KHÁNG SINH VÀ MỘT SỐ KIỂU GEN ĐỀ KHÁNG BETALACTAM CỦA *K. AEROGENES* PHÂN LẬP TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Nguyễn Thị Việt Hà<sup>1,2</sup>, Nguyễn Thị Vân Anh<sup>1</sup>  
Nguyễn Văn Tấn<sup>1</sup> và Phạm Hồng Nhung<sup>1,3,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Lào Cai

<sup>3</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Nghiên cứu được thực hiện trên 193 chủng phân lập từ các loại bệnh phẩm tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1 - 12/2023 nhằm xác định mức độ nhạy cảm với các kháng sinh và xác định năm kiểu gen mã hoá carbapenemase, sáu kiểu gen mã hoá ESBL bằng phương pháp PCR. Kết quả *K. aerogenes* phân lập được nhiều nhất từ bệnh phẩm dịch tiết hô hấp (79,3%). 150 chủng có kiểu hình kháng carbapenem, trong đó kiểu gen mã hoá ESBL thường gặp nhất là  $bla_{TEM}$ ,  $bla_{CTX-M1}$ ,  $bla_{OXA-1}$  (hơn 40%), kiểu gen mã hoá carbapenemase thường gặp nhất là  $bla_{OXA-48}$  (70%). Tỷ lệ các chủng mang kiểu gen mã hoá carbapenemase phối hợp  $bla_{NDM} + bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC} + bla_{OXA-48}$  lần lượt là 17,3%, 3,3%. *K. aerogenes* đã đề kháng hầu hết kháng sinh hay được sử dụng, chỉ còn nhạy cảm với một số kháng sinh như ceftazidime/avibactam (67,8%), trimethoprim/sulfamethoxazole (41,4%), amikacin (27,9%), gentamycin (18,1%) nồng độ ức chế tối thiểu của fosfomycin ( $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ ) là 61,1%. Dữ liệu cung cấp cơ sở cho bác sỹ lâm sàng lựa chọn kháng sinh điều trị khi chưa có kết quả kháng sinh đồ.

**Từ khoá:** *K. aerogenes*, kiểu gen carbapenemase, ESBL, mức độ nhạy cảm kháng sinh.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, *Klebsiella aerogenes* là một trong những tác nhân hay gặp gây ra các vụ dịch nhiễm khuẩn bệnh viện bùng phát tại nhiều khu vực địa lý trên thế giới, làm tăng tỉ lệ tử vong và thất bại trong quá trình điều trị.<sup>1-4</sup> Trong số đó, nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, viêm phổi liên quan thở máy, nhiễm khuẩn tiết niệu do *K. aerogenes* là những bệnh cảnh đáng quan ngại đặc biệt hay gặp ở bệnh nhân khoa hồi sức tích cực, là những bệnh nhân nặng, sức đề kháng giảm, chịu nhiều thủ thuật can thiệp và nằm viện dài ngày.<sup>5-7</sup> Nghiên cứu tại Nhật Bản của Kamio K

năm 2022 cho thấy *K. aerogenes* cùng với *E. cloacae* chiếm 60% trong số các căn nguyên *Enterobacterales* gây nhiễm trùng bệnh viện.<sup>8</sup> Một nghiên cứu được thực hiện ở 27 bệnh viện ở Châu Âu từ năm 2020 – 2022 cho thấy *K. aerogenes* cũng là căn nguyên thường gặp phân lập được từ máu của bệnh nhân hồi sức (36,9%), trong đó kết quả nổi bật lên là tỉ lệ kiểu hình kháng cephalosporin thế hệ ba (29,8%), sản xuất quá mức ampC (32,1%), tỉ lệ phát hiện NDM 4,8%, OXA-48 33,3%.<sup>9</sup> Tại Việt Nam, *K. aerogenes* cũng là một trong những căn nguyên gây nhiễm khuẩn hô hấp thường gặp ở bệnh nhân Khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai, chiếm tỉ lệ 4,1% trong tổng số các căn nguyên phân lập được.<sup>10</sup> Nghiên cứu tại Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An năm 2022, *K. aerogenes* là căn nguyên đứng thứ tư (11%) trong tổng số căn nguyên gây viêm phổi

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hongnhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 04/10/2024

Ngày được chấp nhận: 23/10/2024

liên quan thở máy tại khoa chống độc.<sup>11</sup>

Betalactam là nhóm kháng sinh có phổ tác dụng rộng, hay được sử dụng để điều trị các nhiễm trùng do *K. aerogenes*, đặc biệt là carbapenem được sử dụng cho vi khuẩn đa kháng. Tỷ lệ *K. aerogenes* kháng thuốc ngày càng cao, vi khuẩn có cơ chế kháng thuốc đa dạng, có thể kháng thuốc bằng nhiều cơ chế như sinh ESBL, carbapenemase, hoặc phối hợp nhiều cơ chế kèm mất porin, thay đổi tính thấm của màng.<sup>12</sup> Theo hướng dẫn của Hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) năm 2024 có nhiều kháng sinh mới để điều trị vi khuẩn kháng thuốc như ceftazidime/avibactam, meropenem/vaborbactam, cefiderocol nhưng hiệu quả của các kháng sinh này phụ thuộc vào cơ chế đề kháng của vi khuẩn.<sup>13</sup> Tuy nhiên, tại Việt Nam hiện nay có rất ít nghiên cứu xác định được các gen đề kháng thường gặp và mức độ nhạy cảm kháng sinh của *K. aerogenes*, phác đồ điều trị của bác sĩ chủ yếu theo kinh nghiệm. Do đó, xây dựng được bộ dữ liệu về mức độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh cũng như xác định được các kiểu gen mã hoá enzym kháng kháng sinh thường gặp ở *K. aerogenes* sẽ giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn được loại kháng sinh phù hợp nhất cho bệnh nhân. Chính vì vậy, chúng tôi triển khai nghiên cứu này với 2 mục tiêu: 1) *Xác định mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng K. aerogenes phân lập được tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2023 - 12/2023.* 2) *Xác định một số kiểu gen mã hoá sinh ESBLs và carbapenemase thường gặp của các chủng K. aerogenes phân lập được.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Chủng *K. aerogenes* phân lập được trên mẫu bệnh phẩm nuôi cấy dịch tiết hô hấp, máu, mủ, nước tiểu, dịch ổ bụng và các dịch khác của bệnh nhân tại Bệnh viện Bạch Mai.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

Tất cả các chủng *K. aerogenes* phân lập lần

đầu trên mẫu nuôi cấy của bệnh nhân tại bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2023 - 12/2023.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

Các chủng *K. aerogenes* chết, không phục hồi trong quá trình lưu giữ chủng, các chủng thiếu thông tin.

### 2. Phương pháp

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

**Cỡ mẫu:** Lấy mẫu thuận tiện, toàn bộ đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu. Thực tế thu được 193 chủng.

#### **Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

**Địa điểm:** Khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai.

**Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 1/2023 - 12/2023.

#### **Quy trình tiến hành nghiên cứu**

Chủng *K. aerogenes* đã được phân lập từ các loại bệnh phẩm, được định danh bằng máy Malditof (Brucker, Đức) và làm kháng sinh đồ thường quy trên hệ thống máy kháng sinh đồ tự động Phoenix M50 (BD, Mỹ). Kết quả kháng sinh đồ được phiên giải theo hướng dẫn CLSI M100.<sup>14</sup> Phương pháp PCR được sử dụng để xác định gen mã hoá carbapenemase với các chủng có kiểu hình kháng ít nhất một trong ba kháng sinh nhóm carbapenem (etarpenem, imipenem, meropenem), trình tự mỗi và chu trình nhiệt theo nghiên cứu của tác giả Doyle và cộng sự.<sup>15</sup> PCR được dùng để xác định gen mã hoá ESBL với các chủng có kiểu hình kháng ít nhất một cephalosporin thế hệ ba (cefotaxim, ceftriaxone, ceftazidime), trình tự mỗi và chu trình nhiệt theo nghiên cứu của Dallenne.<sup>16</sup> Nếu cùng một bệnh nhân có các loại bệnh phẩm khác nhau cùng dương tính với *K. aerogenes* thì chọn phân lập đầu tiên để thực hiện PCR. Toàn bộ chủng được tách DNA bằng phương pháp tách nhiệt: Dùng chủng *Klebsiella aerogenes* mới nuôi cấy, lấy ba đến năm khuẩn lạc nghiên

đều trong 100µl nước cất. Đun huyền dịch ở 95°C trong 10 phút. Cho mẫu vào tủ âm trong 15 phút. Rã đông mẫu cho mẫu hóa lỏng và ly tâm mẫu 14.000rpm trong 10 phút. Thu lấy dịch

nổi để làm PCR. Bảo quản dung dịch chứa ADN ở -20°C.<sup>15</sup> PCR sử dụng H-star PCR master Mix 2 (BioFACT™, Korea). Primer được sản xuất từ công ty Integrated DNA Technologies, Mỹ.

**Bảng 1. Trình tự môi cho phản ứng PCR phát hiện liệu gen mã hoá carbapenemase<sup>15</sup>**

Kiểu gen mã hóa carbapenemase	kích thước gen (bp)	Trình tự môi
<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	900	5'-TGTCACTGTATCGCCGTC-3' 5'-CTCAGTGCTCTACAGAAAACC-3'
<i>bla</i> <sub>IMP</sub>	587	5'-GAAGGCGTTTATTGTTTCATAC-3' 5'-GTACGTTTCAAGAGTGATGC-3'
<i>bla</i> <sub>VIM</sub>	389	5'-GTTTGGTTCGCATATCGCAAC-3' 5'-AATGCGCAGCACCAGGATAG-3'
<i>bla</i> <sub>NDM</sub>	782	5'-GCAGCTTGTCGGCCATGCGGGC-3' 5'-GGTCGCGAAGCTGAGCACC GCAT-3'
<i>bla</i> <sub>OXA-48-like</sub>	438	5'-GCGTGGTTAAGGATGAACAC-3' 5'-CATCAAGTTCAACCCAACCG-3'

Mỗi gen theo thứ tự gồm môi xuôi và môi ngược

**Bảng 2. Trình tự môi cho phản ứng PCR phát hiện kiểu gen mã hoá ESBL<sup>16</sup>**

Kiểu gen mã hóa ESBL	kích thước gen (bp)	Trình tự môi
<i>bla</i> <sub>TEM</sub>	800	5'-TGTCACTGTATCGCCGTC-3' 5'-CTCAGTGCTCTACAGAAAACC-3'
<i>bla</i> <sub>SHV</sub>	713	5'-GAAGGCGTTTATTGTTTCATAC-3' 5'-GTACGTTTCAAGAGTGATGC-3'
<i>bla</i> <sub>OXA-1</sub>	565	5'-GTTTGGTTCGCATATCGCAAC-3' 5'-AATGCGCAGCACCAGGATAG-3'
<i>bla</i> <sub>CTX-M1</sub>	688	5'-GCAGCTTGTCGGCCATGCGGGC-3' 5'-GGTCGCGAAGCTGAGCACC GCAT-3'
<i>bla</i> <sub>CTX-M2</sub>	404	5'-CGTTAACGGCACGATGAC-3' 5'-CGATATCGTTGGTGGTRCCAT-3'
<i>bla</i> <sub>CTX-M9</sub>	561	5'-TCAAGCCTTGCCGATCTGGT-3' 5'-TGATTCTCGCCGCTGAAG-3'

Mỗi gen theo thứ tự gồm môi xuôi và môi ngược

**Bảng 3. Chu trình nhiệt cho phản ứng PCR phát hiện kiểu gen mã hoá carbapenemase, ESBL<sup>15,16</sup>**

	Các bước	Phát hiện gen carbapenemase	Phát hiện gen ESBL
35 chu kì	Biến tính ban đầu	95°C trong 5 phút	94°C trong 10 phút
	Biến tính	95°C trong 45s	94°C trong 40s
	Gắn mồi	45°C trong 45s	60°C trong 40s
	Kéo dài mồi	72°C trong 1 phút	72°C trong 1 phút
	Kéo dài cuối cùng	72°C trong 8 phút	72°C trong 7 phút
	Bảo quản	4°C	4°C

Sản phẩm PCR được điện di trên gel thạch và được nhuộm bằng SYRB safe DNA gel stain (BioFACT™, Korea). Kiểm soát chất lượng bởi chứng âm và chứng dương được chạy cùng mẫu trong mỗi lần thực hiện PCR và điện di. Chứng âm là *Escherichia coli* ATCC 25922 và *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1706, chứng dương là *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705 mang KPC, *Klebsiella pneumoniae* 6701 mang enzyme IMP và SHV; *Klebsiella pneumoniae* 7245 mang enzyme NDM và SHV, chủng từ kết quả ngoại kiểm UK NEQAS mang enzyme OXA-48-like, CTX-M, chủng mang TEM, OXA-1 đã được xác nhận bằng phương pháp giải trình tự gene.

**Xử lý số liệu:** Số liệu được xử lý bằng phần mềm Microsoft excel 2019 và SPSS 26.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này là thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, không can thiệp trực tiếp trên bệnh nhân và quá trình điều trị. Thông tin và kết quả thu thập được chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

## III. KẾT QUẢ

Trong năm 2023, thu thập được 454 chủng *K. aerogenes*, có nhiều chủng được phân lập từ nhiều loại bệnh phẩm khác nhau từ cùng một bệnh nhân, chọn được 193 chủng thoả mãn tiêu

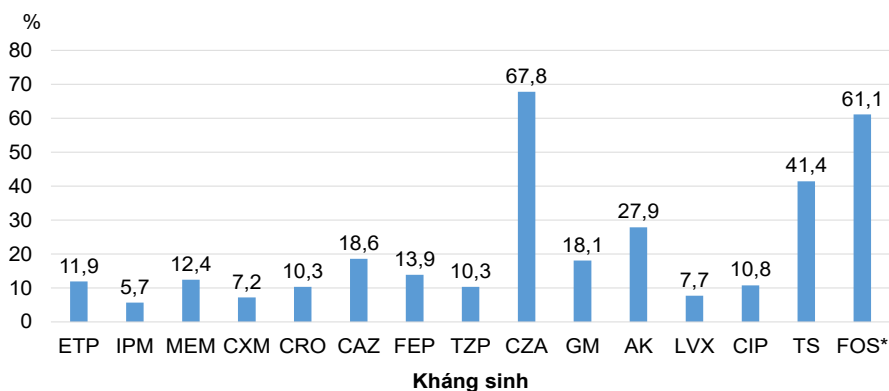
chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Trong đó *K. aerogenes* chủ yếu phân lập được từ bệnh phẩm dịch tiết hô hấp (đờm, dịch phế quản) chiếm tỉ lệ 79,3%, các bệnh phẩm khác chiếm tỉ lệ thấp hơn hẳn dưới 10%. Cụ thể, nước tiểu chiếm tỉ lệ 7,3%, máu 2,6%, mủ 2,6%, dịch ổ bụng 2,1% và các loại dịch khác 6,1%.

### 1. Mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng *K. aerogenes*

193 chủng phân lập được trong nghiên cứu có mức độ nhạy cảm với các kháng sinh còn rất thấp, đặc biệt là các kháng sinh nhóm carbapenem và các cephalosporins, các kháng sinh nhóm khác như quinolon, aminoglycoside cũng thấp tương tự. Ceftazidime/avibactam còn hiệu quả tác dụng 67,8%, trimethoprim/sulfamethoxazole là 41,4% và MIC của fosfomycin  $\leq$  16  $\mu$ g/mL chiếm tỉ lệ 61,1% (fosfomycin không phân loại mức độ nhạy cảm) (Biểu đồ 1).

### 2. Kiểu gen mã hoá ESBL, carbapenemase của các chủng *K. aerogenes*

Trong 193 chủng thu thập được, có 152 chủng có kiểu hình kháng ít nhất một cephalosporin thế hệ ba, PCR xác định được các chủng này mang gen  $bla_{TEM}$ ,  $bla_{CTX-M1}$ ,  $bla_{OXA-1}$  chiếm tỉ lệ cao hơn hẳn các gen khác (đều hơn 40%), (tỉ lệ mỗi gen được tính nằm trong kiểu gen đơn lẻ và phối hợp với các kiểu



**Biểu đồ 1. Tỷ lệ nhạy cảm với các loại kháng sinh của *K. aerogenes***

(ETP: etarpenem, IPM: imipenem, MEM: meropenem, CXM: cefuroxime, CRO: ceftriaxone, CAZ: ceftazidime, FEP: cefepime, TZP: piperacillin/tazobactam, CZA: ceftazidime/avibactam, GM: gentamicin, AK: amikacin, CIP: ciprofloxacin, TS: trimethoprim -sulfamethoxazole, FOS\*: Tỷ lệ các chủng có MIC fosfomycin  $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ , không có breakpoint cho *K. aerogenes* theo CLSI)

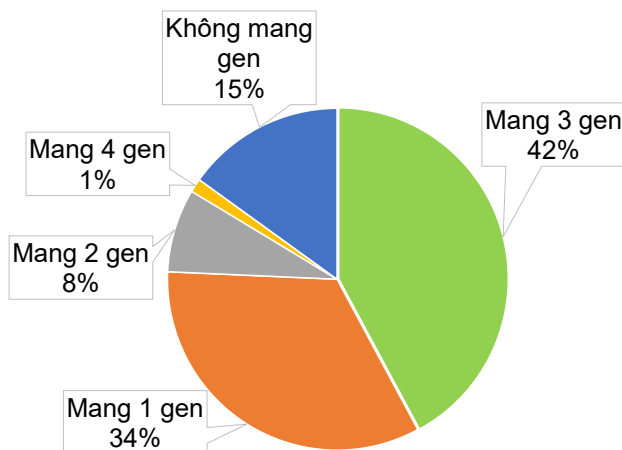
gen sinh ESBL khác trong tổng số 152 chủng phân tích),  $bla_{\text{CTX-M9}}$ ,  $bla_{\text{SHV}}$  không chiếm ưu thế bằng ba kiểu gen trên. Nghiên cứu không phát

hiện chủng nào mang gen  $bla_{\text{CTX-M2}}$ ; Trong đó có tỷ lệ nhỏ các chủng không mang gen nào trong sáu gen được xác định (15,1%).

**Bảng 4. Tỷ lệ các chủng *K. aerogenes* kháng cephalosporin thế hệ ba mang gen mã hoá ESBL (n = 152)**

Gen mã hoá ESBL	$bla_{\text{TEM}}$	$bla_{\text{CTX-M1}}$	$bla_{\text{OXA-1}}$	$bla_{\text{CTX-M9}}$	$bla_{\text{SHV}}$	$bla_{\text{CTX-M2}}$	Không mang gen*
n	75	74	71	48	7	0	23
%	49,3	48,7	46,7	31,6	4,6	0	15,1

\*: Chủng không mang gen ESBL nào trong số sáu gen được xác định



**Biểu đồ 2. Tỷ lệ các chủng *K. aerogenes* mang gen mã hoá ESBL phối hợp**

Trong số 152 chủng có kiểu hình sinh ESBL chủng mang từ ba gen mã hoá ESBL chiếm tỉ lệ cao hơn hẳn tỉ lệ các chủng mang hai gen hoặc một gen (42%), chủng chỉ mang một gen

chiếm tỉ lệ hơn 30%, chủng mang hai gen dưới 10%, các chủng mang bốn gen mã hoá ESBL chỉ chiếm tỉ lệ nhỏ.

**Bảng 5. Phân bố các chủng *K. aerogenes* kháng carbapenem theo kiểu gen mã hoá carbapenemase**

Kiểu gen	Phân loại theo Ambler <sup>17</sup>	Số lượng	%
<i>bla</i> <sub>KPC</sub>	Mã hoá carbapenemase nhóm A	2	1,3
<i>bla</i> <sub>NDM</sub>	Mã hoá carbapenemase nhóm B	2	1,3
<i>bla</i> <sub>OXA48</sub>	Mã hoá carbapenemase nhóm D	105	70,0
<i>bla</i> <sub>KPC</sub> + <i>bla</i> <sub>OXA48</sub>	Mã hoá carbapenemase nhóm A, D	5	3,3
<i>bla</i> <sub>NDM</sub> + <i>bla</i> <sub>OXA48</sub>	Mã hoá carbapenemase nhóm B, D	26	17,3
Chủng không mang gen trong năm gen được xác định		10	6,6
Tổng số		153	100

Với sự phân bố theo nhóm gen phát hiện được trong nghiên cứu, khi phân tích trên 105 chủng chỉ xác định được gen *bla*<sub>OXA-48</sub>, là gen phát hiện được với tỉ lệ cao nhất trong nghiên cứu, có 58 chủng mang ba gen ESBL phối hợp (55,2%), tỉ lệ các chủng mang một gen sinh ESBL là 32,4% và hai gen sinh ESBL là 9,5%. Tỉ lệ các chủng không mang một gen ESBL nào rất nhỏ (2,9%). Trong đó, gen chiếm tỉ lệ chủ yếu là *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>OXA-1</sub> và *bla*<sub>CTX-M1</sub>. Phân tích trên 26 chủng có kiểu gen phối hợp hai nhóm B, D, số lượng các chủng mang một gen mã

hoá ESBL chiếm tỉ lệ cao nhất 11/26 chủng (42,3%). Loại gen sinh ESBL thường gặp nhất là *bla*<sub>CTX-M9</sub>. Trong đó có 8/26 chủng (30,7%) không mang gen sinh ESBL nào trong số sáu gen được xác định. Khi phân tích trên 10 chủng không mang một gen mã hoá carbapenemase nào trong số năm gen được xác định, có 2/10 chủng mang ba gen mã hoá ESBL loại *bla*<sub>TEM</sub>, *bla*<sub>OXA-1</sub> và *bla*<sub>CTX-M1</sub>; 2/10 chủng mang một gen mã hoá *bla*<sub>CTX-M9</sub>, 5/10 chủng không mang gen mã hoá ESBL nào.

**Bảng 6. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của *K. aerogenes* kháng carbapenem theo kiểu gen**

Kháng sinh	Chủng mang <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> (n = 105)	Chủng mang <i>bla</i> <sub>OXA-48</sub> + <i>bla</i> <sub>NDM</sub> (n = 26)
ceftazidime	13 (12,4%)	0 (0%)
gentamicin	5 (4,8%)	2 (7,7%)
amikacin	22 (21,0%)	2 (7,7%)
trimethoprim/sulfamethoxazole	34 (32,4%)	19 (73,1%)
ceftazidime/avibactam	93 (88,6%)	3 (11,5%)
fosfomicin MIC ≤ 16 µg/mL	74 (70,4%)	15 (57,7%)

*K. aerogenes* chỉ còn nhạy cảm với một số ít các loại kháng sinh, và tỉ lệ nhạy cảm có sự chênh lệch giữa các nhóm, trong đó ceftazidime/avibactam còn hiệu quả tác dụng cao ở nhóm mang gen sinh carbapenemase nhóm D (88,6%), Ở nhóm B, D nổi bật lên là tỉ lệ chủng còn nhạy trimethoprim/sulfamethoxazole 73,1% (19/26 chủng). MIC fosfomycin  $\leq$  16  $\mu$ g/ml cao đồng đều ở các nhóm mang gen kháng, nhóm D là 70,4% và nhóm B, D là 57,7% (15/26 chủng). Trong nhóm aminoglycoside, gentamicin chỉ còn rất ít tác dụng, mức độ hiệu quả ở các nhóm gen thấp 4,8% với nhóm D và 7,7% (2/26 chủng) còn nhạy với nhóm B, D, trong khi amikacin hiệu quả tác dụng khả quan hơn, số chủng nhạy là 21,0% với nhóm D và mức độ tác dụng còn thấp với nhóm B, D phối hợp, 7,7% (2/26 chủng) còn nhạy. Khi phân tích tỉ lệ vi khuẩn còn nhạy cảm ceftazidime trong nhóm có mang gen bla<sub>OXA-48</sub>, là gen carbapenemase xuất hiện nhiều nhất và gen ESBL, kết quả cho thấy trong nhóm không mang gen ESBL và mang gen bla<sub>OXA-48</sub> vẫn còn 2/19 chủng nhạy, với nhóm mang một gen ESBL và mang gen bla<sub>OXA-48</sub> vẫn còn 13/17 chủng nhạy ceftazidime.

#### IV. BÀN LUẬN

*K. aerogenes* chủ yếu gây nhiễm trùng cơ hội ở cộng đồng hoặc trong bệnh viện, như nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, nhiễm khuẩn đường tiết niệu...<sup>12</sup> Tuy chỉ chiếm một tỉ lệ nhỏ so với các căn nguyên khác nhưng *K. aerogenes* lại có khả năng kháng nhiều loại kháng sinh, gây nhiễm trùng cơ hội trên những bệnh nhân nằm viện, đặc biệt là ở khoa hồi sức tích cực, dẫn đến tăng gánh nặng điều trị và tăng nguy cơ tử vong cho người bệnh. Theo nghiên cứu của Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Tuấn Linh về nhiễm trùng do các trực khuẩn gram âm thường gặp tại trung tâm hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai năm 2023, *K. aerogenes* chiếm 4,1% trong tổng số các căn nguyên

phân lập được. Trong đó, tỉ lệ *K. aerogenes* phân lập được từ dịch tiết hô hấp chiếm tỉ lệ 5,4%.<sup>11</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ phân bố của *K. aerogenes* cao nhất là trong bệnh phẩm dịch tiết hô hấp chiếm tỉ lệ 79,3% trong tổng số chủng phân lập được. Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy, *K. aerogenes* đã đề kháng nhiều loại kháng sinh, tỉ lệ nhạy cảm với các kháng sinh thường được sử dụng trên lâm sàng còn rất thấp, tuy nhiên ceftazidime/avibactam và trimethoprim/sulfamethoxazole còn khả năng tác dụng với tỉ lệ cao hơn hẳn, là một cân nhắc trong lựa chọn điều trị cho bác sĩ lâm sàng. Với fosfomycin, tuy không được xác định mức độ nhạy cảm theo CLSI M100, tuy nhiên theo 1 nghiên cứu của Beata Kowalska-Krochmal năm 2022 với các loài *Klebsiella*, mức độ nhạy cảm với fosfomycin chỉ còn 66% nhưng với nồng độ ức chế tối thiểu nằm trong khoảng từ 8 - 32  $\mu$ g/mL (điểm gãy với các chủng nhạy cảm theo EUCAST) là một yếu tố để cân nhắc sử dụng fosfomycin đường tĩnh mạch đơn trị liệu hoặc phối hợp để điều trị vi khuẩn kháng carbapenem.<sup>18</sup> Bên cạnh đó, tỉ lệ kiểu gen quy định khả năng sinh enzym kháng carbapenem phát hiện lớn nhất trong nghiên cứu là bla<sub>OXA-48</sub>. OXA-48 là carbapenemase được phân loại vào nhóm D, khả năng phân giải carbapenem yếu hơn các enzym thuộc phân nhóm khác nên kết quả kháng sinh đồ có thể không kháng carbapenem.<sup>19</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm không mang gen ESBL và mang gen bla<sub>OXA-48</sub> vẫn còn 2/19 chủng nhạy ceftazidime, với nhóm mang một gen ESBL và mang gen bla<sub>OXA-48</sub> vẫn còn 13/17 chủng nhạy ceftazidime. Do OXA-48 có ái lực với carbapenem mạnh hơn các cephalosporin nên vẫn còn tỉ lệ ceftazidime có hiệu quả điều trị với *K. aerogenes*. Đây cũng là điểm khác biệt với các enzym carbapenemase thuộc nhóm phân loại khác như nhóm A, B. Tuy nhiên, do

vi khuẩn thường kết hợp thêm kiểu gen sinh ESBL và có thể kèm theo cơ chế kháng cảm ứng ampC chưa xác định được nên tỉ lệ nhạy ceftazidime cũng không cao, chỉ 12,4%. Vi khuẩn kháng thuốc theo cơ chế kháng cảm ứng ampC có thể dẫn tới nguy cơ thất bại điều trị với ceftazidime mặc dù kết quả kháng sinh đồ còn nhạy cảm.<sup>20</sup> Với các chủng *K. aerogenes* mang gen  $bla_{NDM}$  và  $bla_{NDM} + bla_{OXA-48}$  phối hợp, thực sự khó khăn cho điều trị khi chỉ còn rất ít kháng sinh nhạy cảm, chỉ còn trimethoprim/sulfamethoxazole còn hiệu quả tác dụng, MIC fosfomycin  $\leq 16$  mg/mL là một cân nhắc lựa chọn kháng sinh cho bác sĩ lâm sàng. Theo hướng dẫn điều trị của IDSA 2024, trimethoprim/sulfamethoxazole là một trong những lựa chọn ưu tiên cho điều trị enterobacterales kháng carbapenem gây viêm bàng quang không biến chứng, viêm bể thận hoặc nhiễm trùng đường tiểu phức tạp. Trong khi đó, fosfomycin hiện chỉ mới khuyến cáo điều trị cho *E. coli* trường hợp viêm bàng quang không biến chứng.<sup>21</sup> Tuy nhiên với vi khuẩn đa kháng phân lập từ các vị trí nhiễm trùng khác ngoài đường niệu, lựa chọn kháng sinh cho điều trị là rất khó khăn, fosfomycin vẫn được xem như một lựa chọn điều trị phối hợp với kháng sinh khác khi MIC thấp.<sup>22,23</sup> Đặc biệt trong nghiên cứu có ba chủng tuy phát hiện thấy gen  $bla_{NDM} + bla_{OXA-48}$  nhưng vẫn còn nhạy ceftazidime/avibactam. Điều này có thể lý giải là do vi khuẩn có thể mang gen kháng thuốc nhưng không biểu hiện ra kiểu hình, hoặc có thể do vi khuẩn mang nhiều cơ chế kháng thuốc khác phối hợp như ESBL, mất porin, thay đổi tính thấm màng tế bào nên đã ức chế sự biểu hiện của gen. Do đó, kháng sinh đồ để xác định kiểu hình kháng thuốc là rất quan trọng. Trong nghiên cứu của Kentaruo Takei và cộng sự năm 2024, các gen  $bla_{IMP1}$ ,  $bla_{IMP6}$ ,  $bla_{NDM1}$ ,  $bla_{NDM5}$  được phát hiện trong 67 chủng phân lập kháng carbapenem.<sup>24</sup> Một

nghiên cứu khác của Georgi Merhi năm 2023, tỉ lệ *K. aerogenes* là 18% trong tổng số chủng phân lập, gen phát hiện nhiều nhất trong nghiên cứu này là  $bla_{NDM-1}$  (58,5%).<sup>25</sup> Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quang Toàn và cộng sự tại bệnh viện trung ương quân đội 108 cho thấy *K. aerogenes* chiếm 8,7% trong tổng số căn nguyên phân lập được từ mẫu phết trực tràng của bệnh nhân khoa hồi sức tích cực.<sup>26</sup> Trong đó, tỉ lệ đề kháng carbapenem lên tới hơn 90%, vi khuẩn đã kháng 100% với meropenem. Tỉ lệ kiểu gen kháng carbapenem xác định bằng phương pháp test nhanh là KPC 29,3%, NDM 12,2%, OXA 46,3%. Kiểu gen OXA chiếm ưu thế trong các chủng phân lập, tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có những điểm tương đồng và khác biệt trong sự phân bố các kiểu gen kháng kháng sinh so với nghiên cứu của H' Nương Nie và cộng sự năm 2023.<sup>27</sup> Với *K. pneumoniae*,  $bla_{KPC}$  chiếm ưu thế (58,3%),  $bla_{NDM}$  và  $bla_{OXA-48}$  lần lượt là 21,4% và 18,7%, đồng thời cũng không phát hiện chủng nào mang  $bla_{IMP}$ ,  $bla_{VIM}$  giống nghiên cứu của chúng tôi. Như vậy, cùng khu vực địa lý nhưng sự phân bố kiểu gen kháng thuốc giữa các loài cũng rất khác biệt, do đó sử dụng kháng sinh điều trị bệnh nhiễm khuẩn do căn nguyên khác nhau cũng khác nhau, tùy thuộc vào sự phân bố kiểu gen kháng thuốc của mỗi loài.

## V. KẾT LUẬN

Các chủng *K. aerogenes* ghi nhận từ nghiên cứu có kiểu gen kháng ESBL thường gặp nhất là  $bla_{TEM}$ ,  $bla_{CTX-M1}$ ,  $bla_{OXA-1}$ , kiểu gen mã hoá sinh carbapenemase gặp nhiều nhất là  $bla_{OXA-48}$ . Vi khuẩn cũng có tỉ lệ nhạy cảm với kháng sinh các nhóm còn rất thấp, ngoại trừ ceftazidime/avibactam, trimethoprim/sulfamethoxazole, amikacin tỉ lệ nhạy cảm còn cao. Kết quả này có thể cung cấp dữ liệu cho bác sĩ lâm sàng trong lựa chọn kháng sinh để điều trị.



## Lời cảm ơn

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

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Baier - Grabner S, Equiluz-Bruck S, Endress D, et al. A Yersiniabactin-producing *Klebsiella aerogenes* Strain Causing an Outbreak in an Austrian Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2022;41(7):593-599. doi: 10.1097/INF.0000000000003553
- Vargas JM, Moreno Mochi MP, Nuñez JM, et al. Emergence and clonal spread of KPC-2-producing clinical *Klebsiella aerogenes* isolates in a hospital from northwest Argentina. *J Med Microbiol.* 2023;72(1). doi: 10.1099/jmm.0.001635
- Pan F, Xu Q, Zhang H. Emergence of NDM-5 Producing Carbapenem-Resistant *Klebsiella aerogenes* in a Pediatric Hospital in Shanghai, China. *Front Public Health.* 2021;9:621527. doi: 10.3389/fpubh.2021.621527
- Hao M, Shen Z, Ye M, et al. Outbreak Of *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-Producing *Klebsiella aerogenes* Strains In A Tertiary Hospital In China. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3283-3290. doi: 10.2147/IDR.S221279
- Chou A, Sucgang R, Hamill RJ, et al. Mortality difference from *Klebsiella aerogenes* vs *Enterobacter cloacae* bloodstream infections. *Access Microbiol.* 2023;5(2):acmi000421. doi: 10.1099/acmi.0.000421
- Peykov S, Stratev A, Kirov B, et al. First detection of a colistin-resistant *Klebsiella aerogenes* isolate from a critically ill patient with septic shock in Bulgaria. *Acta Microbiol Immunol Hung.* 2022;69(3):209-214. doi: 10.1556/030.2022.01833
- Wesevich A, Sutton G, Ruffin F, et al. Newly Named *Klebsiella aerogenes* (formerly *Enterobacter aerogenes*) Is Associated with Poor Clinical Outcomes Relative to Other *Enterobacter* Species in Patients with Bloodstream Infection. *J Clin Microbiol.* 2020; 58(9):e00582-20. doi: 10.1128/JCM.00582-20
- Kamio K, Espinoza JL. The Predominance of *Klebsiella aerogenes* among Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae* Infections in Japan. *Pathogens.* 2022;11(7):722. doi: 10.3390/pathogens11070722
- Boattini M, Bianco G, Llorente LI, et al. Enterobacterales carrying chromosomal AmpC  $\beta$ -lactamases in Europe (EuESCPM): Epidemiology and antimicrobial resistance burden from a cohort of 27 hospitals, 2020-2022. *Int J Antimicrob Agents.* 2024;63(5):107115. doi:10.1016/j.ijantimicag.2024.107115 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38367844/>
- Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Tuấn Linh. 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. <https://doi.org/10.52852/tcncyh.v178i5.2401>
- Quế Anh Trâm, Nguyễn Thị Hà. Một số đặc điểm vi khuẩn ở người bệnh viêm phổi liên quan thở máy tại khoa chống độc bệnh viện Hữu Nghị đa khoa Nghệ An. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2023;530(1). <https://doi.org/10.51298/vmj.v530i1.6599>
- Davin-Regli A, Pagès JM. *Enterobacter aerogenes* and *Enterobacter cloacae*; versatile bacterial pathogens confronting antibiotic treatment. *Front Microbiol.* 2015;6:392. doi: 10.3389/fmicb.2015.00392
- Pranita D Tamma, Emily L Heil, Julie Ann Justo, et al. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. Infectious Diseases Society of America 2024; Version 4.0 <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/>.
- CLSI. Performance Standards for

- antimicrobial susceptibility testing. 33<sup>th</sup> Ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2023.
15. Doyle D, Peirano G, Lascols C, et al. Laboratory detection of *Enterobacteriaceae* that produce carbapenemases. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(12):3877-3880 doi: 10.1128/JCM.02117-12
16. Dallenne C, Da Costa A, Decré D, et al. Development of a set of multiplex PCR assays for the detection of genes encoding important  $\beta$ -lactamases in *Enterobacteriaceae*. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(3):490-495 doi:10.1093/jac/dkp498
17. Rasmussen BA, Bush K. Carbapenem-hydrolyzing beta-lactamases. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1997;41(2):223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC163693/>
18. Kowalska-Krochmal B, Mączyńska B, Rurańska-Smutnicka D, et al. Assessment of the Susceptibility of Clinical Gram-Negative and Gram-Positive Bacterial Strains to Fosfomycin and Significance of This Antibiotic in Infection Treatment. *Pathogens*. 2022;11(12):1441. Published 2022 Nov 30. doi: 10.3390/pathogens11121441
19. Boyd SE, Holmes A, Peck R, et al. OXA-48-Like  $\beta$ -Lactamases: Global Epidemiology, Treatment Options, and Development Pipeline. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(8):e0021622. doi: 10.1128/aac.00216-22
20. Jacoby GA. AmpC beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2009;22(1):161-182. doi:10.1128/CMR.00036-08
21. Pranita D Tamma, Emily L Heil, Julie Ann Justo, et al. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 2024;ciae403. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae>
22. Tze-Peng Lim, Jocelyn Qi-Min Teo, Audrey Wei-Ling Goh, et al. In Vitro Pharmacodynamics of Fosfomycin against Carbapenem-Resistant *Enterobacter cloacae* and *Klebsiella aerogenes*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(9):e00536-20. doi: 10.1128/AAC.00536-20. <https://doi.org/10.1128/aac.00536-20>
23. Bakthavatchalam Y D, Shankar A, Muthurulandi Sethuvel D P, et al. Synergistic Activity of fosfomycin–meropenem and fosfomycin–colistin Against Carbapenem Resistant *Klebsiella Pneumoniae*: an In Vitro Evidence. *Future Science OA*. 2020;6(4):1. <https://doi.org/10.2144/foa-2019-0074>
24. Takei K, Ogawa M, Sakata R, et al. Molecular Epidemiology of Carbapenem-Resistant *Klebsiella aerogenes* in Japan. *Int J Mol Sci*. 2024;25(8):4494. Published 2024 Apr 19. doi: 10.3390/ijms25084494
25. Merhi G, Amayri S, Bitar I, et al. Whole Genome-Based Characterization of Multidrug Resistant *Enterobacter* and *Klebsiella aerogenes* Isolates from Lebanon. *Microbiol Spectr*. 2023;11(1):e0291722. doi: 10.1128/spectrum.02917-22
26. Nguyễn Quang Toàn, Nguyễn Thị Kim Phương, Bùi Tiến Sỹ, và cs. Đánh giá hiệu quả một số biện pháp can thiệp nhằm làm giảm nhiễm khuẩn bệnh viện tại các đơn vị Hồi sức tích cực, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. *Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy*. 2024. <https://doi.org/10.52389/ydls.v0i0.2296>
27. H'Nương Nie, Phạm Hồng Nhung, Trần Minh Châu, et al. 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*. 2023;160(12V1):1-7. <https://doi.org/10.52852/tcncy.h.v160i12V1.1137>

## Summary

# ANTIBIOTIC SENSITIVITY AND SOME BETALACTAM RESISTANCE GENOTYPES OF *K. AEROGENES* ISOLATED AT BACH MAI HOSPITAL

The study was conducted on 193 strains isolated from clinical specimens at Bach Mai Hospital from January to December 2023 to determine the sensitivity to antibiotics and identify five carbapenemase-encoding genotypes and six ESBL-encoding genotypes by PCR. The results showed that *K. aerogenes* was the most isolated from respiratory secretion specimens (79.3%). 150 strains had carbapenem-resistant phenotypes, of which the most common ESBL-encoding genotypes were  $bla_{TEM}$ ,  $bla_{CTX-M1}$ ,  $bla_{OXA-1}$  (more than 40%), the most common carbapenemase-encoding genotype was  $bla_{OXA-48}$  (70%). The proportion of strains carrying the combined carbapenemase-encoding genotypes  $bla_{NDM} + bla_{OXA-48}$ ,  $bla_{KPC} + bla_{OXA-48}$  were 17.3% and 3.3%, respectively. *K. aerogenes* was resistant to most commonly used antibiotics, only sensitive to some antibiotics such as ceftazidime/avibactam (67.8%), trimethoprim/sulfamethoxazole (41.4%), amikacin (27.9%), gentamicin (18.1%) and the minimum inhibitory concentration of fosfomycin ( $\leq 16 \mu\text{g/mL}$ ) was 61.1%. The data provide a basis for clinicians to select antibiotics for treatment when there are no antibiogram result.

**Keywords:** *K. aerogenes*, carbapenemase gene, ESBL, antibiotic sensitivity.