

XÁC ĐỊNH MỨC ĐỘ NHẠY CẢM KHÁNG SINH VÀ KIỂU GENE CARBAPENEMASE CỦA MỘT SỐ VI KHUẨN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* PHÂN LẬP TỪ BỆNH PHẨM ĐƯỜNG HÔ HẤP VÀ Ổ BỤNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2022 - 2023

Nguyễn Thị Lan Hương¹ và Phạm Hồng Nhung^{1,2,✉}

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

200 chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập từ bệnh phẩm dịch hô hấp và dịch ổ bụng tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2022 - 2023 được làm kháng sinh đồ bằng hệ thống tự động BD Phoenix M50. Tất cả được xác định 5 kiểu gene mã hóa carbapenemase thường gặp (bla_{NDM} , bla_{OXA-23} , bla_{OXA-48} , bla_{IMP} , bla_{KPC}) bằng kỹ thuật PCR. Kết quả cho thấy các chủng *K. pneumoniae* từ đường hô hấp có mức độ nhạy cảm thấp (16 - 51%), các chủng *K. pneumoniae* phân lập từ dịch ổ bụng có mức độ nhạy cảm cao hơn (51 - 71%) với các kháng sinh thử nghiệm. 42,5% các chủng *K. pneumoniae* mang các gene mã hóa cho carbapenemase. Kiểu gene mã hóa carbapenemase phổ biến nhất là bla_{KPC} (21%), bla_{NDM} (15%), không phát hiện chủng nào mang bla_{IMP} . Có 51 trong số 85 chủng mang gene mã hóa carbapenemase phối hợp như $bla_{KPC} + bla_{OXA-48}$, $bla_{KPC} + bla_{NDM}$, $bla_{KPC} + bla_{OXA-48} + bla_{NDM}$ và đều đề kháng cao với hầu hết các kháng sinh. Dữ liệu nghiên cứu cung cấp cơ sở cho các bác sĩ lâm sàng trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm cho các nhiễm trùng do *K. pneumoniae* khi chưa có kết quả kháng sinh đồ.

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

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng do *K. pneumoniae* đa kháng đang là mối lo ngại, thách thức trong điều trị đối với các bác sĩ lâm sàng đặc biệt là trong nhiễm trùng đường hô hấp dưới (LRIs) và nhiễm trùng ổ bụng (IAls). Đây là bệnh cảnh nhiễm trùng hàng đầu dẫn đến nhiễm khuẩn huyết và có tỷ lệ tử vong cao trong điều trị nội khoa và phẫu thuật liên quan đến ổ bụng.^{1,2} Cơ chế kháng thuốc thường gặp và khó điều trị nhất là vi khuẩn sinh men carbapenemase. Các loại carbapenemase phổ biến nhất là KPC, OXA-48, NDM, VIM, IMP với tỷ lệ chênh lệch lớn giữa các quốc gia và khu vực.^{3,4} Kháng

sinh mới ceftazidime-avibactam, là kết hợp của ceftazidime và một chất ức chế β -lactamase mới có hoạt tính chống lại vi khuẩn Gram âm đa kháng. Ceftazidime-avibactam có tác dụng chọn lọc trên từng nhóm carbapenemase, điều trị tốt với các *Enterobacteriales* sinh carbapenemase nhóm A và nhóm D, nhưng không có tác dụng với các chủng sinh carbapenemase nhóm B. Từ khi được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt để điều trị (2015) đến nay đã có khá nhiều báo cáo về các đột biến trên gene bla_{KPC} kháng lại ceftazidime-avibactam.⁵⁻⁷ Do đó, việc cung cấp dữ liệu về kháng sinh đồ tích lũy và phân bố giá trị MIC của ceftazidime-avibactam kèm theo định nhóm carbapenemase là việc cần thiết và hữu ích giúp các bác sĩ lâm sàng xây dựng được phác đồ điều trị và lựa chọn kháng

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hongnhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 28/10/2024

Ngày được chấp nhận: 11/11/2024

sinh thích hợp trong điều trị.^{5,8} Vì những lý do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Xác định mức độ nhạy cảm kháng sinh và kiểu gene carbapenemase của một số vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp và ổ bụng tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2022-2023” với hai mục tiêu:

1. Xác định mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng *Klebsiella pneumoniae* gây nhiễm khuẩn đường hô hấp và ổ bụng.

2. Xác định kiểu gene mã hóa cho carbapenemase của các chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập từ đường hô hấp và ổ bụng tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2022 - 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các chủng *K. pneumoniae* được nuôi cấy phân lập lần đầu tiên từ bệnh phẩm đường hô hấp dưới (đờm, dịch phế quản) và dịch ổ bụng từ tháng 10/ 2022 đến tháng 3/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Các chủng *K. pneumoniae* được nuôi cấy phân lập lần đầu tiên từ bệnh phẩm đường hô hấp dưới (đờm, dịch phế quản) và dịch ổ bụng.

Tiêu chuẩn loại trừ

Là các chủng vi khuẩn *K. pneumoniae* được phân lập trên cùng một bệnh nhân, và các chủng không phục hồi được từ ống lưu chủng.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Nghiên cứu này nằm trong nghiên cứu đa trung tâm về tình hình kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn đường hô hấp và ổ bụng tại 6 bệnh viện lớn ở Việt Nam của đại học Oxford (Anh).⁹ Mỗi trung tâm thu thập 200

chủng *Enterobacterales* từ bệnh phẩm đường hô hấp dưới và dịch ổ bụng bắt đầu từ tháng 10/2022 đến khi đủ số lượng chủng. Thực tế, chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện, chúng tôi lấy được 200 chủng *K. pneumoniae* trong đó có 100 chủng phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp dưới và 100 chủng phân lập từ dịch ổ bụng vào nghiên cứu.

Nội dung phương pháp nghiên cứu

Các chủng sau khi phân lập từ các loại bệnh phẩm được định danh bằng hệ thống định danh MALDI-TOF (Bruker, Đức). Xác định mức độ nhạy cảm kháng sinh của *K. pneumoniae* bằng panel kháng sinh cho vi khuẩn Gram âm NMIC-500 trên hệ thống tự động BD Phoenix M50 (Mỹ), theo quy trình thường quy của Khoa Vi sinh – Bệnh viện Bạch Mai. Giá trị MIC của các chủng *K. pneumoniae* với ceftazidime-avibactam bằng phương pháp E-test của BioMerieux, Pháp. Kết quả kháng sinh đồ được phiên giải theo hướng dẫn của CLSI M100 (2024).¹⁰ Nghiên cứu mô tả có phân tích để xác định các gene kháng kháng sinh nhóm carbapenemase và β -lactamase phổ rộng của các chủng *K. pneumoniae* bằng phương pháp real-time PCR đa cặp mỗi. DNA vi khuẩn được tách chiết bằng phương pháp tách nhiệt. Tất cả các mẫu DNA được tách chiết sẽ được thực hiện các xét nghiệm bằng phương pháp real-time PCR (SensiFAST™ HRM Kit, Bioline, Hoa kỳ) để phát hiện 5 kiểu gene mã hóa carbapenemase (*bla_{NDM}*, *bla_{OXA-23}*, *bla_{OXA-48}*, *bla_{IMP}*, *bla_{KPC}*) trên máy Real-time PCR LightCycler 480 (Roche, Đức). Trình tự primer và quy trình luân nhiệt theo nghiên cứu của Trần Thị Ngọc Dung và cộng sự năm 2022.¹¹ Sản phẩm PCR được phát hiện dựa trên nhiệt độ nóng chảy (T_m) của mỗi gene đích, những trường hợp không rõ ràng sẽ được chạy PCR đơn mỗi để kiểm tra.

Bảng 1. Các đoạn môi đặc hiệu phát hiện gene mã hóa carbapenemase trong nghiên cứu¹¹

Gen đích (Tm°C)	Primer	Trình tự môi
<i>bla</i> _{KPC} (88,78 ± 0,5)	KPC-F1	5'-TCGTCGCGGAACCATTC-3'
	KPC-R2	5'-ACAGTGGGAAGCGCTCCTC-3'
<i>bla</i> _{IMP} (78,14 ± 0,15)	IMP-F	5'-GGTTTAAAYAAAACAACCACC-3'
	IMP-R	5'-GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC-3'
<i>bla</i> _{OXA-23} (78,26 ± 0,11)	OXA-23-F	5'-ACTTGCTATGTGGTTGCTTC-3'
	OXA-23-R2	5'-GAATCACCTGATTATGTCCTT-3'
<i>bla</i> _{NDM} (87,22 ± 0,11)	NDM-F2	5'-GACAATATCACCGTTGGGAT-3'
	NDM-R2	5'-TAGTGCTCAGTGTCGGCAT-3'
<i>bla</i> _{OXA-48} (82,9 ± 0,08)	OXA-48-F	5'-GCGTGTATTAGCCTTATCGG-3'
	OXA-48-R	5'-GCGGGTAAAAATGCTTGGT-3'

Phân tích số liệu

Toàn bộ dữ liệu các dữ kiện thu thập được nhập và xử lý bằng phần mềm Excel 2019. Sử dụng test χ^2 để so sánh hai tỷ lệ, giá trị $p < 0,05$ được cho là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

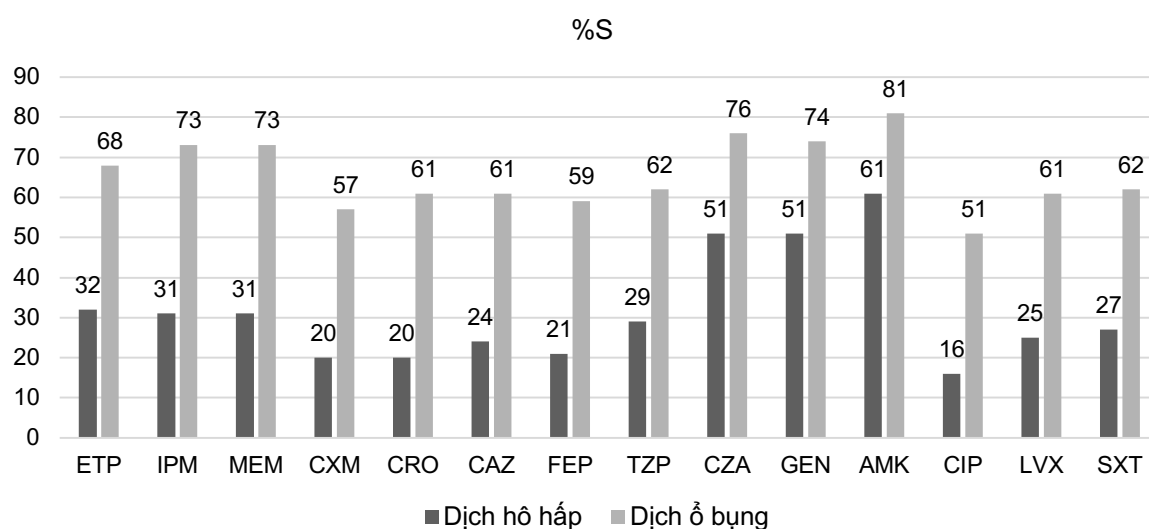
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên chủng vi khuẩn,

không can thiệp đến bệnh nhân. Việc lấy số liệu nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức Bệnh viện Bạch Mai với giấy chứng nhận số 3665/BM-HĐĐĐ ngày 24/11/2022.

III. KẾT QUẢ

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



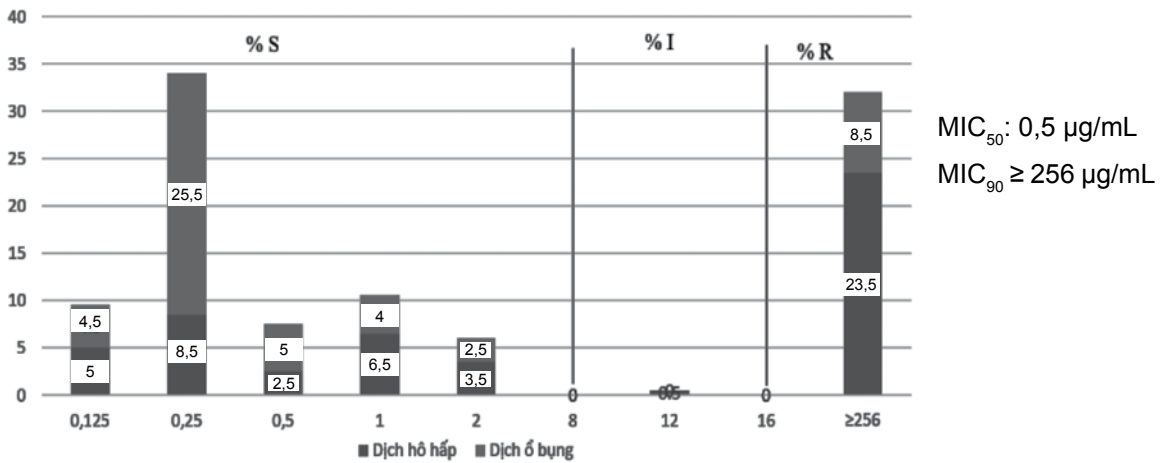
Biểu đồ 1. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae*

ETP: Ertapenem, IPM: Imipenem,
 MEM: Meropenem, CXM: Cefuroxime,
 CRO: Ceftriaxone, CAZ: Ceftazidime,
 FEP: Cefepime, TZP: Piperacillin/Tazobactam,
 CZA: Ceftazidime-avibactam,
 GEN: Gentamicin, AMK: Amikacin,
 CIP: Ciprofloxacin, LVX: Levofloxacin,
 SXT: Trimethoprim/Sulfamethoxazole

Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp nhìn chung đều không cao. Chỉ có

amikacin có mức độ nhạy cao nhất (61%), ceftazidime-avibactam và gentamicin đều nhạy ở mức 51%, còn lại mức độ nhạy cảm của các nhóm khác đều dưới 31%. Mức độ nhạy cảm với các kháng sinh của các chủng phân lập từ đường hô hấp đều thấp hơn các chủng phân lập từ bệnh phẩm dịch ổ bụng. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$.

2. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh ceftazidime-avibactam của các chủng *K. pneumoniae*



Biểu đồ 2. Phân bố các chủng *K. pneumoniae* theo giá trị MIC của ceftazidime/avibactam

Kết quả nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ đề kháng với ceftazidim-avibactam của các chủng *K. pneumoniae* là 32% trong đó chủ yếu là các chủng phân lập từ đường hô hấp chiếm 23,5% (45/200 chủng). Các chủng *K. pneumoniae* đã

kháng với ceftazidime-avibactam đều có giá trị MIC rất cao (≥ 256 µg/mL). Giá trị MIC₅₀ là 0,5 µg/mL MIC₉₀ ≥ 256 µg/mL.

3. Kiểu gene mã hóa carbapenemase của các chủng *K. pneumoniae*

Phân bố kiểu gene mã hóa carbapenemase



Biểu đồ 3. Tỷ lệ kiểu gene mã hóa carbapenemase của các chủng *K. pneumoniae*

Trong số 200 chủng *K. pneumoniae* nghiên cứu có 85 chủng mang gene mã hóa carbapenemase (42,5%) trong đó số chủng phân lập từ đường hô hấp chiếm 67 chủng (78,8%) từ dịch ổ bụng là 18 (21,2%). Số chủng mang gene mã hóa carbapenemase nhóm A- bla_{KPC} là 56 (63,6%), trong đó chỉ có 21% chủng mang một gene bla_{KPC} còn lại là các chủng mang gene phối hợp. Kết quả nghiên cứu cho thấy khá nhiều vi khuẩn mang từ 2 loại gene mã

hóa carbapenemase trở lên, trong đó số chủng mang cả 3 gene $bla_{KPC} + bla_{OXA-48} + bla_{NDM}$ là 17 chủng chiếm tới 20%.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 115/200 chủng không mang các gene mã hóa carbapenemase trong nghiên cứu và không có chủng nào mang gene bla_{IMP} .

4. Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* mang kiểu gene carbapenemase

Bảng 2. Tỷ lệ % nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* theo kiểu gene carbapenemase

Kháng sinh	Carbapenemase					Nhóm mang gene	Không mang gene
	bla_{KPC}	bla_{NDM}	$bla_{KPC} + bla_{NDM}$	$bla_{KPC} + bla_{OXA48}$	$bla_{KPC} + bla_{OXA} + bla_{NDM}$		
Ertapenem	5,6	0,0	5,3	0,0	0,0	4,7	82,6
Imipenem	5,6	0,0	5,3	0,0	0,0	4,7	85,2
Meropenem	5,6	0,0	10,5	0,0	0,0	5,9	85,2
Cefuroxime	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	61,7
Ceftriaxone	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	2,4	66,1
Ceftazidime	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	3,5	68,7
Cefepime	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	4,7	67,8
Piperacillin/Tazobactam	5,6	0,0	5,3	0,0	0,0	4,7	74,8
Ceftazidime-avibactam	83,3	7,7	21,1	8,3	0,0	30,6	94,8
Gentamicin	61,1	23,1	47,4	8,3	29,4	36,5	80,0
Amikacin	66,7	61,5	26,3	16,7	17,6	38,8	93,0
Ciprofloxacin	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	57,4
Levofloxacin	5,6	0,0	5,3	0,0	0,0	4,7	72,2
Trimethoprim/Sulfamethoxazole	0,0	15,4	21,1	8,3	0,0	10,6	72,2
N	18	13	19	12	17	85	115

Mức độ nhạy cảm với hầu hết các kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* mang gene mã hóa carbapenemase đều ở mức rất thấp, cao nhất là với nhóm aminoglycosides chỉ đạt mức dưới 40%. Nhóm mang đơn gene bla_{NDM}

có hoạt lực mạnh nhất đề kháng hết với nhóm carbapenem và cephalosporin, nhạy cảm cao nhất với amikacin (61,5%). Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của nhóm không mang các gene carbapenemase trong nghiên cứu vẫn ở mức

cao, trong đó thấp nhất là ciprofloxacin 57.4% cao nhất là ceftazidime-avibactam 94,8%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p \leq 0,05$.

Nghiên cứu 200 chủng *K. pneumoniae* có 97 chủng có kiểu hình đề kháng với nhóm carbapenem nhưng trong đó có 18 chủng (18,7%) không có gene mã hóa carbapenemase. Trong 103 chủng còn nhạy với carbapenem thì có 4 chủng có gene mã hóa carbapenemase. Trong 60 chủng mang gene *bla_{NDM}* có 6 chủng (10%) nhạy cảm với ceftazidime-avibactam.

IV. BÀN LUẬN

Tình trạng kháng kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* ngày càng tăng trong những năm gần đây là mối quan tâm lớn đối với các nhà khoa học. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thực hiện trên 200 chủng *K. pneumoniae* được phân lập từ đường hô hấp và dịch ổ bụng. Mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng phân lập từ đường hô hấp ở mức khá thấp với các kháng sinh nhóm carbapenem (30%), nhóm cephalosporin (từ 20-24%), nhóm quinolon 16%, nhóm aminoglycosid cao nhất 51 - 61%. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Ballén và tác giả Đỗ Thị Tuyết Chinh tại Viện lâm sàng Nhiệt đới Trung ương.^{6,12} Tuy nhiên, mức độ nhạy cảm của các chủng này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đức Quỳnh do nghiên cứu của Nguyễn Đức Quỳnh nghiên cứu trên bệnh nhân nhiễm khuẩn bệnh viện đang điều trị tại khoa hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai nơi tập chung các bệnh nhân nặng, còn nghiên cứu của chúng tôi lấy từ các chủng ở các khoa khác nhau trong Bệnh viện.¹³

Tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* phân lập từ ổ bụng cao hơn so với các chủng phân lập từ đường hô hấp. Mức độ nhạy cảm với các nhóm kháng sinh đều trên 50% kết quả này tương tự như nghiên cứu của nhóm CIAOW và nghiên cứu của Young Kyung

Yoon tại Hàn Quốc.^{14,15} Lý do các chủng phân lập từ ổ bụng có độ nhạy cao hơn các chủng phân lập từ đường hô hấp có thể giải thích do hầu hết các nhiễm trùng ổ bụng là nhiễm khuẩn nguyên phát, các vi khuẩn gây bệnh từ đường tiêu hóa của bệnh nhân nên mức độ kháng kháng sinh còn thấp.¹⁴ Còn với các nhiễm khuẩn đường hô hấp lại chủ yếu có nguồn gốc từ nhiễm trùng bệnh viện nên mức độ đề kháng cao hơn. Mức độ nhạy cảm với các nhóm kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* trong nghiên cứu đều thấp hơn báo cáo về giám sát kháng kháng sinh của Bộ Y tế 2020.¹⁶ Điều này là do Bệnh viện Bạch Mai là bệnh viện hạng đặc biệt, tuyến cuối của cả nước phải thường xuyên tiếp nhận các ca bệnh nặng từ tuyến dưới chuyển lên và bệnh nhân đã được điều trị kháng sinh từ trước đó, khiến bệnh nhân dễ mắc các căn nguyên đa kháng thuốc.

Sàng lọc gene mã hóa carbapenemase của 200 chủng *K. pneumoniae* có 85 chủng (42,5%) mang gene mã hóa carbapenemase trong số đó kiểu gene thường gặp nhất là *bla_{KPC}* chiếm 63,6 %, 50 chủng mang gene *bla_{NDM}* trong đó chỉ có 13 chủng (15%) mang gene *bla_{NDM}* đơn độc còn lại là các chủng mang đa gene. Tỷ lệ phân bố các gene là khác nhau giữa các nghiên cứu trong nước và quốc tế.¹⁷⁻¹⁹ Báo cáo về dịch tễ về phân bố các loại gene mã hóa carbapenemase cũng cho thấy sự khác nhau giữa các quốc gia có vùng địa lý khác nhau.⁴ Ngoài ra, có 18/96 chủng đề kháng với kháng sinh nhóm carbapenem nhưng không xác định được gene nào. Điều này có thể là do các chủng này mang gene mã hóa carbapenemase khác ngoài các gene được thiết kế trong môi của sinh phẩm chạy multiplex real-time PCR mà nghiên cứu đang sử dụng, hoặc vi khuẩn có cơ chế kháng carbapenem khác như sản xuất các bơm đẩy (efflux pump), đột biến mất porin.¹⁸ Trong nghiên cứu này, 4 chủng mang

gene carbapenemase nhưng vẫn còn nhạy với nhóm carbapenem cho thấy có thể có tình trạng xuất hiện các đột biến kháng thuốc trong quá trình điều trị, việc điều trị các kháng sinh cần theo dõi kết quả kháng sinh đồ đặc biệt là theo dõi sự biến đổi của các nồng độ ức chế tối thiểu bằng các phương pháp tiêu chuẩn để phát hiện sớm sự xuất hiện các đột biến kháng thuốc.

Các chủng *K. pneumoniae* mang gene mã hóa carbapenemase có tỉ lệ đề kháng với hầu hết kháng sinh cao hơn với các chủng không mang gene mã hóa carbapenemase, sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê. Nhóm aminoglycosides có hiệu quả cao nhất trong điều trị *K. pneumoniae* kháng carbapenem. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đề kháng với kháng sinh ceftazidime-avibactam của các chủng *K. pneumoniae* phân lập từ bệnh phẩm hô hấp là 45% cao hơn các chủng được phân lập từ bệnh phẩm dịch ổ bụng mặc dù là kháng sinh mới được khuyến cáo cho các bệnh nhân nhiễm các chủng kháng carbapenem. Có tới 83,3% các chủng mang gene bla_{KPC} nhạy cảm với ceftazidime-avibactam. Mặc dù không được khuyến cáo nhưng vẫn có 6/60 chủng mang gene bla_{NDM} còn nhạy cảm ceftazidime-avibactam điều này đã được một số nghiên cứu cho thấy vai trò của avibactam trong việc hỗ trợ tiêu diệt các chủng *K. pneumoniae* mang bla_{NDM} . Khi có mặt avibactam có vai trò gắn với các phân tử PBP2 (Enzym quan trọng để duy trì hình thái tế bào ở vi khuẩn Gram âm) trên màng tế bào vi khuẩn làm các vi khuẩn thay đổi hình thái từ dạng que sang cầu khiến *K. pneumoniae* sản xuất bla_{NDM-1} để bị tiêu diệt.²⁰ Dữ liệu kháng sinh cho thấy ceftazidime-avibactam vẫn là lựa chọn tốt điều trị cho các bệnh nhân nhiễm các chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase. Mức độ nhạy cảm kháng sinh của nhóm không mang gene mã hóa carbapenemase ở mức khá cao

trên 70%, riêng nhóm cephalosporin chỉ ở mức dưới 70% do cơ chế kháng kháng sinh của các chủng *K. pneumoniae* ngoài cơ chế mang gene carbapenemase còn có nhiều cơ chế kháng kháng sinh khác như sinh β lactamase phổ rộng.

V. KẾT LUẬN

Kết quả thử nghiệm lâm sàng trên 200 chủng *K. pneumoniae* cho thấy mức độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng phân lập từ đường hô hấp và dịch ổ bụng khác nhau. Kiểu gene mã hóa carbapenemase phát hiện được trong nghiên cứu cao nhất là bla_{KPC} . Việc xác định gene và phân nhóm carbapenemase kết hợp kết quả kháng sinh đồ là rất cần thiết trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị nhiễm trùng do *K. pneumoniae* đa kháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antimicrobial resistance. Accessed October 15, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>.
2. Phạm Hồng Nhung. Nhiễm trùng do các trực khuẩn Gram âm thường gặp tại Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai năm 2023. Accessed October 10, 2024. <https://tapchinghiencuuyhoc.vn/index.php/tcncyh/article/view/2401/1552>.
3. Martínez-Martínez L, González-López JJ. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: Types and molecular epidemiology. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2014; 32:4-9. doi:10.1016/S0213-005X(14)70168-5.
4. Ma J, Song X, Li M, et al. Global spread of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: Epidemiological features, resistance mechanisms, detection and therapy. *Microbiol Res*. 2023; 266: 127249. doi:10.1016/j.micres.2022.127249.
5. Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase

Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clin Ther.* 2016; 38(3):431-444. doi:10.1016/j.clinthera.2016.01.018.

6. Ballén V, Gabasa Y, Ratia C, Ortega R, Tejero M, Soto S. Antibiotic Resistance and Virulence Profiles of *Klebsiella pneumoniae* Strains Isolated From Different Clinical Sources. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11:738223. doi:10.3389/fcimb.2021.738223.

7. Hobson CA, Pierrat G, Tenailon O, et al. *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase Variants Resistant to Ceftazidime-Avibactam: an Evolutionary Overview. *Antimicrob Agents Chemother.* 2022; 66(9): e00447. doi:10.1128/aac.00447-22.

8. Íñigo M, Pozo JLD. Treatment of infections caused by carbapenemase-producing Enterobacterales. *Rev Esp Quimioter.* 2022; 35(Suppl 3): 46-50. doi:10.37201/req/s03.11.2022.

9. The Bacterial Etiology And Antimicrobial Susceptibility Patterns Of Lower Respiratory And Intra-Abdominal Infections In Vietnam. OUCRU. Accessed October 22, 2024. <https://www.oucr.org/project/intra-abdominal-infections/>

10. James S Lewis II, Amy J Mathers, et al. Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing. 34th Ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2024. In: Vol 34th Ed. 34th Ed. 202-203.

11. Dung TTN, Phat VV, Vinh C, et al. Development and validation of multiplex real-time PCR for simultaneous detection of six bacterial pathogens causing lower respiratory tract infections and antimicrobial resistance genes. *BMC Infect Dis.* 2024; 24(1): 164. doi:10.1186/s12879-024-09028-2.

12. Đỗ Thị Tuyết Chinh. Thực trạng kháng

kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* phân lập tại Bệnh Viện Bệnh Nhiệt Đới Trung Ương năm 2022. Accessed October 10, 2024. <https://truyennhiemvietnam.vn/index.php/vjid/article/view/304/260>.

13. Nguyễn Đức Quỳnh. *Đặc Điểm Lâm Sàng, Cận Lâm Sàng Của Nhiễm Khuẩn Bệnh Viện Do Klebsiella Pneumoniae và Kết Quả Điều Trị Tại Khoa Hồi Sức Tích Cực, Bệnh Viện Bạch Mai Năm 2019 - 2020*; 2020. ĐHY Hà Nội

14. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg.* 2014; 9(1):37. doi:10.1186/1749-7922-9-37.

15. Yoon YK, Kim J, Moon C, et al. Antimicrobial Susceptibility of Microorganisms Isolated from Patients with Intraabdominal Infection in Korea: a Multicenter Study. *J Korean Med Sci.* 2019; 34(47) :e309. doi:10.3346/jkms.2019.34.e309.

16. Bộ Y Tế. Báo cáo giám sát kháng kháng sinh tại Việt Nam 2020. 2023

17. H' Nường Nie, Phạm Hồng Nhung. Xác định kiểu gen mã hóa carbapenemase của các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase chưa phân nhóm được bằng hệ thống Phoenix M50. Accessed October 18, 2024. <https://tapchingnhiencuuyhoc.vn/index.php/tcncyh/article/view/1137/780>.

18. 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; 1:45.

19. Chiu SK, Ma L, Chan MC, et al. Carbapenem Nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* in Taiwan: Dissemination and Increasing Resistance of Carbapenemase

Producers During 2012–2015. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 8468. doi:10.1038/s41598-018-26691-z.
20. Ulloa ER, Dillon N, Tsunemoto H, Pogliano J, Sakoulas G, Nizet V. Avibactam Sensitizes

Carbapenem-Resistant NDM-1–Producing *Klebsiella pneumoniae* to Innate Immune Clearance. *J Infect Dis.* 2019;220(3):484. doi:10.1093/infdis/jiz128

Summary

ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY PATTERNS AND CARBAPENEMASE GENES OF *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* STRAINS ISOLATED FROM LOWER RESPIRATORY AND INTRA-ABDOMINAL INFECTIONS AT BACH MAI HOSPITAL IN 2022 - 2023

In this study, 200 *Klebsiella pneumoniae* strains were isolated from lower respiratory and intra-abdominal infections at Bach Mai Hospital between 2022 and 2023. Antibiotic susceptibility testing was performed using the BD Phoenix M50 system. Additionally, the presence of five common carbapenemase-encoding genes (bla_{NDM} , bla_{OXA-23} , bla_{OXA-48} , bla_{IMP} , bla_{KPC}) was investigated using PCR. The results showed that *K. pneumoniae* strains from the lower respiratory tract exhibited low sensitivity to the tested antibiotics (16 - 51%), whereas those isolated from intra-abdominal infections showed higher sensitivity (51 - 71%). Carbapenemase genes were present in 42.5% of the *K. pneumoniae* strains, with bla_{KPC} (21%) and bla_{NDM} (15%) being the most prevalent genotypes; no strain carrying bla_{IMP} was detected. A total of 51 out of 85 isolates carried multiple carbapenemase genes (e.g., $bla_{KPC} + bla_{OXA-48}$, $bla_{KPC} + bla_{NDM}$, $bla_{KPC} + bla_{OXA-48} + bla_{NDM}$) and exhibited high resistance to most antibiotics. The findings provide valuable data to support clinicians in selecting empirical antibiotic therapies for *K. pneumoniae* infections, particularly when antibiotic susceptibility testing is unavailable.

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