

TÌNH TRẠNG KHÁNG KHÁNG SINH VÀ MỘT SỐ GEN KHÁNG THUỐC CỦA STREPTOCOCCUS SUIIS GÂY BỆNH TRÊN NGƯỜI

Thân Mạnh Hùng^{1,2}, Vũ Đình Phú^{1,2}, Lê Văn Nam³

TÓM TẮT

Streptococcus suis gây ra bệnh cảnh đa dạng trên người, bệnh có khả năng gây dịch với tỷ lệ tử vong cao, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Mục tiêu: Phân tích tình trạng kháng kháng sinh và biểu hiện một gen kháng thuốc của *S. suis* gây bệnh trên người. Phương pháp: Tiến cứu, quan sát, phân tích tình trạng kháng kháng sinh của Streptococcus suis bằng kỹ thuật E-test và tìm hiểu một số gen kháng thuốc của *S. suis*. Kết quả: Bệnh chủ yếu ở nam giới (90%), 100% các chủng *S. suis* nhạy cảm với các kháng sinh nhóm penicilin, ampicilin, ceftriaxone, linezolid, và vancomycin. Kháng sinh có tỷ lệ kháng cao: erythromycin (76,3%), clindamycin (73,5%) và tetracyclin (97,6%). Phát hiện các gen kháng kháng sinh bao gồm: ant(6) với 78,75%, tet(B) với 75%, tet(O) với 28,75% và erm(B) với 60%. Kết luận: Streptococcus suis còn nhạy cảm với các loại kháng sinh thường sử dụng trên lâm sàng như penicilin, ampicilin, ceftriaxone. Có sự tương ứng giữa tần xuất xuất hiện các gen kháng thuốc với tình trạng kháng kháng sinh trên kháng sinh đồ.

Từ khóa: Streptococcus suis, gen kháng *S. suis*

SUMMARY

THE ANTIBIOTIC RESISTANCE AND RESISTANCE GENES OF STREPTOCOCCUS SUIIS IN HUMAN

Background: Streptococcus suis (*S. suis*) is a human pathogen that causes a number of diseases and has the ability to spread epidemics with significant fatality rates, particularly in septic shock patients. **Objectives:** To analyze antibiotic resistance and the expression of drug resistance genes of *S. suis* in human. **Methods:** A prospective, observational study to analysis of the antibiotic resistance of *S. suis* by E-test technique and resistance genes of *S. suis*. **Results:** 90% of patients were male. *S. suis* strains were completely susceptible to penicillins, ampicillin, ceftriaxone, linezolid, and vancomycin. Antibiotics with a high rate of resistance were erythromycin (76.3%), clindamycin (73.5%), and tetracycline (97.6%). Antibiotic resistance genes included: ant(6), tet(B), tet(O), and erm(B) with prevalence of 78.75%, 75%, 28.75%, and 60%, respectively. **Conclusion:** *S. suis* has remained resistant to commonly used antibiotics such as penicillin, ampicillin, and ceftriaxone. There

was an association of the frequency of resistance genes and antibiotic resistance on the antibiogram.

Keywords: Streptococcus suis, *S. suis* resistance gene

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Streptococcus suis (Liên cầu lợn) là cầu khuẩn Gram dương có khả năng lây từ động vật (chủ yếu là lợn) sang người qua thói quen ăn uống thực phẩm sống [1] và vết xây xước trên da trong quá trình giết mổ, chế biến thịt lợn [2]. Bệnh có khả năng thành dịch với tỷ lệ tử vong cao từ 12,8% đến 27,9% [3]. Tại Việt Nam, bệnh xếp hàng thứ 6/10 bệnh truyền nhiễm có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất [4]. *S. suis* kháng gần như hoàn toàn với các kháng sinh nhóm tetracycline, erythromycin [5], một số chủng bắt đầu kháng với ceftriaxon và fluoroquinolone [6]. Các gen kháng thuốc, plasmid được tìm thấy như erm(B) (erythromycin), cat (chloramphenicol), tet(M), tet(O), tet(L) (tetracyclin) cũng tăng nguy cơ lan truyền sự kháng thuốc giữa các chủng *S. suis* [7]. Cùng với việc chẩn đoán và điều trị muộn dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong cũng như gánh nặng bệnh tật. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm tìm hiểu tình trạng kháng kháng sinh và một số gen kháng thuốc của *S. suis* gây bệnh tại Miền Bắc Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Bao gồm 130 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm *S. suis* thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

- Tuổi > 16, không phân biệt giới tính
- Có biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn huyết và/hoặc viêm màng não
- Cây máu/dịch não tủy dương tính với *S. suis*.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp: Tiến cứu

2.3. Tiến hành nghiên cứu: Toàn bộ bệnh nhân được thăm khám, đánh giá các triệu chứng lâm sàng và ghi nhận vào bệnh án nghiên cứu. Bệnh phẩm nuôi cấy của *S. suis* sẽ được làm kháng sinh đồ, các mẫu đủ tiêu chuẩn sẽ được cấy lại để giải trình tự gen để xác định một số gen kháng thuốc của vi khuẩn. Dựa vào kết quả để đánh giá mức độ tương đồng giữa kiểu gen và kiểu hình của *S. suis* (mức độ kháng thuốc trên kháng sinh đồ với tần xuất xuất hiện các gen kháng thuốc tương ứng).

¹Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

²Trường Đại học Y Dược – Đại học Quốc Gia Hà Nội

³Bệnh viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Thân Mạnh Hùng

Email: hungkyhoa@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.4.2023

Ngày phản biện khoa học: 18.5.2023

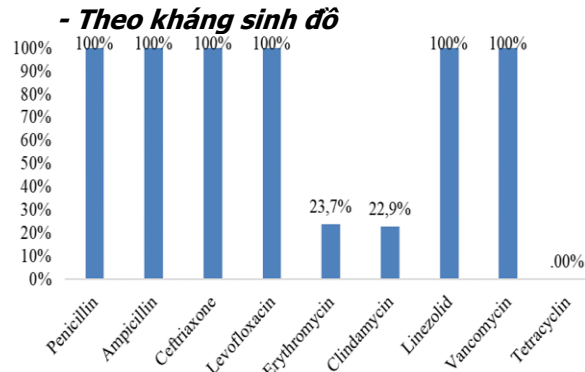
Ngày duyệt bài: 13.6.2023

2.4. Phân tích số liệu: Bằng phần mềm SPSS 26.0 và các thuật toán ứng dụng

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu có 130 bệnh nhân *S. suis* điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương có kết quả cấy dịch não tủy và/hoặc máu dương tính. Nam giới chiếm chủ yếu (90%). Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 54,93±10 tuổi, cao nhất là 84 tuổi, thấp nhất là 29 tuổi

3.1. Tình trạng kháng kháng sinh của *S. suis*



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ nhạy cảm với kháng sinh của *S. suis*

Các kháng sinh erythromycin, clindamycin có tỷ lệ kháng cao. Đặc biệt tetracyclin có tỷ lệ kháng và trung gian 100%. Các kháng sinh còn lại bao gồm penicilin, ampicilin, ceftriaxone, linezolid, levofloxacin và vancomycin đều có độ nhạy 100%.

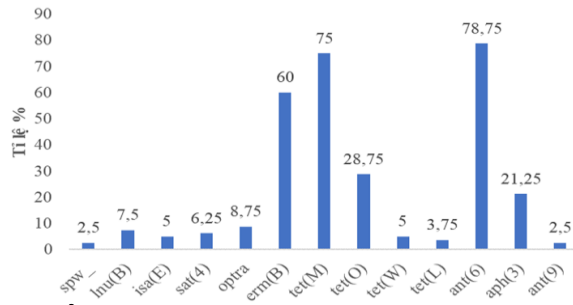
- Kháng kháng sinh theo MIC

Bảng 3.1. Mức độ nhạy cảm của *S. suis* với các kháng sinh

Kháng sinh	Phân loại kháng theo MIC		
	Nhạy (n,%)	Trung gian (n,%)	Kháng (n,%)
Erythromycin (n=93)	22 (23,7)	0 (0,00)	71 (76,30)
Tetracyclin (n=75)	0 (0,00)	1 (1,30)	74 (98,70)
Clindamycin (n=83)	19 (22,9)	3 (3,60)	61 (73,50)
Ceftriaxone (n=84)	84 (100)	0 (0,00)	0 (0,00)
Ampicillin (n=97)	97 (100)	0 (0,00)	0 (0,00)

100% các chủng nhạy cảm với ceftriaxon và ampicillin, không có chủng kháng và trung gian.

3.2. Tình trạng xuất hiện các gen kháng thuốc



Biểu đồ 3.2. Tần xuất xuất hiện các gen kháng thuốc

Các gen kháng thuốc phổ biến nhất bao gồm ant(6) với tỉ lệ 78,75%, tet(M) với 75% và erm(B) với 60%. Tiếp đến là tet(O) với 28,75% và aph(3) với 21,25%. Các gen kháng thuốc còn lại xuất hiện với tỉ lệ thấp (từ 2,5% - 8,75%).

- Mối liên quan giữa các gen kháng thuốc với kháng sinh đồ

Bảng 3.2. Sự xuất hiện gen kháng thuốc và tỉ lệ kháng thuốc trên kháng sinh đồ

Gen kháng thuốc	Erythromyci n (n=36), %	Clindamyci n (n=32), %	Tetracyclin (n=39), %
lnu(B)	-	4 (12,50)	-
isa(E)	-	3 (9,375)	-
erm(B)	34 (94,44)	-	-
tet(M)	-	-	31 (79,49)
tet(O)	-	-	13 (33,33)
tet(W)	-	-	0 (0,00)
tet(L)	-	-	0 (0,00)

Có 12,5% chủng kháng với clindamycin trên kháng sinh đồ xuất hiện gen kháng lnu(B). 94,4% chủng kháng erythromycin có xuất hiện gen kháng erm(B). 79,49% chủng kháng với tetracyclin xuất hiện gen kháng tet(M). Không gặp 02 gen tet(W) và tet(L) trên 39 chủng kháng tetracyclin.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng kháng kháng sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% chủng *S. suis* phân lập được còn nhạy cảm với kháng sinh nhóm beta lactam. Đây là nhóm kháng sinh đầu tay cho điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm khi nghi ngờ bệnh nhân nhiễm *S. suis* tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, cũng như khuyến cáo trên thế giới [8]. Ngoài ra, chúng tôi cũng gặp 100% các chủng còn nhạy cảm với các nhóm kháng sinh khác như linezolid, levofloxacin và vancomycin, các kháng sinh nhóm này thường được dùng trong những trường hợp bệnh nhân có bội nhiễm phổi do đặt

ống nội khí quản, hoặc nhiễm trùng nghi ngờ do các can thiệp thủ thuật qua da trong hồi sức tích cực như đặt catheter, lọc máu liên tục. Điều này cho thấy, với những bệnh nhân nặng, có biến chứng, việc sử dụng phối hợp thêm các nhóm kháng sinh phổ rộng khác cũng không có ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị *S. suis*. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của Ngô Thị Hoa và cộng sự năm 2011 tại Thành phố Hồ Chí Minh, với 175 chủng *S. suis* phân lập được, 100% còn nhạy cảm với penicillin, ceftriaxon và vancomycin [7]. Một nghiên cứu mới nhất ở Thái Lan năm 2019 trên 27 chủng *S. suis* phân lập ở người cũng cho kết quả tương tự của chúng tôi với 100% các chủng nhạy cảm với kháng sinh nhóm betalactam như ampicillin, penicillin, cephalosporin thế hệ 3 cũng như nhóm levofloxacin và vancomycin [9]. Điều này cho thấy sự tương đồng về sự nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *S. suis* gây bệnh ở Việt Nam cũng như các nước khu vực, đặc biệt là Thái Lan.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu chúng tôi cũng bắt gặp tỷ lệ các chủng *S. suis* có đề kháng cao với các nhóm kháng sinh thường được sử dụng trong chăn nuôi như erythromycin (76,3%), clindamycin (73,5%) và tetracyclin (98,7%). Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự như nghiên cứu của Suganya Yongkiettrakul (2019), tác giả này nhận thấy tỷ lệ kháng của *S. suis* với các nhóm kháng sinh trên lần lượt là erythromycin (70,4%), clindamycin (81,5%) và tetracyclin (100%) [9]. Nghiên cứu của Athey và cộng sự năm 2016 cũng cho thấy tetracyclin kháng 96% và erythromycin kháng 98% [10]. Một nghiên cứu khác trên thế giới cũng cho kết quả tương tự với tetracyclin kháng > 90%, macrolid > 70%. Tại Việt Nam, Ngô Thị Hoa và cộng sự báo cáo 90,9% chủng *S. suis* đề kháng với tetracyclin, tuy nhiên erythromycin chỉ kháng 22,2% [7]. Điều này cho thấy phần nào sự khác nhau về tỷ lệ kháng kháng sinh giữa các chủng *S. suis* lưu hành ở 2 vùng của Việt Nam. Tình hình kháng kháng sinh theo MIC, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phân loại của CLSI M100 để đánh giá tình trạng kháng kháng sinh theo MIC. Theo đó 69,05% các chủng có MIC với ceftriaxone là 0,12 ng/ml và 75,76% các chủng có MIC với ampicillin là 0,25 ng/ml, xu hướng chuyển dịch MIC về phía tính nhạy cảm trung gian là khá cao.

4.2. Một số gen kháng kháng sinh của *S. suis*. Các gen liên quan đến khả năng kháng tetracyclin như tet(M), tet(O), tet(L),

tet(O/W/32/O), tet(S) và erythromycin như erm(B), mef(A), erm(A) đã được mô tả từ nhiều nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam. Trung Quốc, Ye và cộng sự (2008) đã nhận thấy tất cả chủng *S. suis* phân lập trên người đề kháng với tetracyclin và 97,27% số chủng *S. suis* này có sự hiện diện của gen tet(O), và một chủng (0,08%) chứa gen tet(M). Tại Ý, Manzin và cộng sự (2008) ghi nhận có sự hiện diện của gen tet(W) trong các chủng *S. suis* phân lập trên người. Năm 2009, trong các chủng *S. suis* kháng erythromycin phân lập từ người và lợn, erm(B) được phát hiện với tỷ lệ 95,6%, tuy nhiên, không có sự hiện diện của mef(A) và erm(A). Đối với các chủng kháng với tetracyclin, sự hiện diện gen tet(O) cao (71,7%), ngược lại, tet(M) tỷ lệ phát hiện thấp (1,9%), tet(O/W/32/O) và tet(W) được phát hiện với tỷ lệ lần lượt là 15,1%, 9,4%.

Tại Việt Nam, gen tet(O) được xác định với tỷ lệ 21,6%, tet(L) (3,3%), tet(M) (84,3%); tỷ lệ đồng hiện diện của tet(M), tet(O) và tet(L) là 2,6%; sự đồng hiện diện của tet(M) và tet(L) hoặc tet(M) và tet(O) là 3,9% trong các chủng kháng với tetracyclin phân lập từ bệnh nhân [7]. Gen erm(B) được phát hiện với tỷ lệ 94,7% so với số chủng kháng erythromycin.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam khi tỷ lệ xuất hiện tet(M) (75%), tet(O) (28,75%) và erm(B) (60%). Sự xuất hiện của cả ba gen này đều có sự liên quan đến kháng thuốc ở 2 loại kháng sinh là erythromycin và tetracyclin ở bệnh nhân. Một điểm mới trong nghiên cứu này là trong 80 mẫu bệnh phẩm được phân lập, có tới 78,75% mang gen kháng thuốc ant(6), đây là gen kháng thuốc chưa từng được đề cập trong các nghiên cứu đã thực hiện tại Việt Nam. Tỷ lệ mang gen kháng thuốc này ở các bệnh nhân kháng erythromycin là 77,78%; clindamycin là 75% và tetracyclin lên tới 84,62%. Các nghiên cứu tại Trung Quốc đã chứng minh các gen kháng thuốc bao gồm tetO, ermB, ant6 và aphA đóng vai trò quan trọng trong việc hình thành đa kháng thuốc tetracycline, erythromycin và các thuốc thuộc nhóm aminoglycoside [15].

Với sự đề kháng giữa kiểu gen và kiểu hình, chúng tôi nhận thấy, có 12,5% chủng kháng với clindamycin trên kháng sinh đồ xuất hiện gen kháng lnu(B). 94,4% chủng kháng erythromycin có xuất hiện gen kháng erm(B). 79,49% chủng kháng với tetracyclin xuất hiện gen kháng tet(M). Không gặp 02 gen tet(W) và tet(L) trên 39 chủng kháng tetracyclin. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Ngô Thị Hoa và

cộng sự (2011), tác giả phát hiện 94,7% chủng kháng erythromycin có xuất hiện gen erm(B) và 84,3% chủng kháng tetracyclin xuất hiện gen tet(M) [7]. Việc đánh giá mức độ tương đồng giữa tình trạng kháng kháng sinh trên kháng sinh đồ với tần xuất xuất hiện các gen kháng thuốc tương ứng có ý nghĩa rất lớn trong việc nghiên cứu cơ chế lan truyền các gen kháng thuốc trên lâm sàng, bởi đa số các gen kháng thuốc lây truyền thông qua Plasmid, để từ đó có kế hoạch quản lý việc sử dụng kháng sinh chưa đúng trong thực hành chăn nuôi cũng như điều trị bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

- 100% các chủng S. suis nhạy cảm với các kháng sinh nhóm penicilin, ampicilin, ceftriaxone, linezolid, và vancomycin. Kháng sinh có tỷ lệ kháng cao: erythromycin (76,3%), clindamycin (73,5%) và tetracyclin (97,6%).

- Phát hiện các gen kháng kháng sinh bao gồm: ant(6) với 78,75%, tet(B) với 75%, tet(O) với 28,75% và erm(B) với 60%.

- Có mối tương quan giữa tình trạng kháng kháng sinh trên kháng sinh đồ với tần xuất xuất hiện các gen kháng thuốc tương ứng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Vu Thi Lan Huong, Ngo Thi Hoa, Peter Horby, et al.,** (2014). Raw Pig Blood Consumption and Potential Risk for Streptococcus suis Infection, Vietnam. Emerging Infectious Diseases • <http://www.cdc.gov/eid> 20(11), 1895 - 1898.
2. **Hongjie Yu, Huaiqi Jing, Zhihai Chen, et al.,** (2006). Human Streptococcus suis Outbreak,

- Sichuan, China. Emerging Infectious Diseases • <http://www.cdc.gov/eid>, 2(6), 914 - 920.
3. **Fongcom, A., S. Pruksakorn, P. Netsirisawan, et al.,** (2009). Streptococcus suis infection: a prospective study in northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 40(3), 511-7.
 4. **Cục Y tế dự phòng, B.Y.t.,** (2017). Niên giám thống kê Bệnh truyền nhiễm năm 2016. Trang 05.
 5. **Sang-Ik OH, Albert Byungyun JEON, Byeong-Yeal JUNG, et al.,** (2016). Capsular serotypes, virulence-associated genes and antimicrobial susceptibility of Streptococcus suis isolates from pigs in Korea. The Journal of Veterinary Medical Science, 79(4), 780-787.
 6. **Jose Antonio Escudero, Alvaro San Millan, Ana Catalan, et al.,** (2007). First Characterization of Fluoroquinolone Resistance in Streptococcus suis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 51(2), 777-782.
 7. **Ngo T Hoa, Tran TB Chieu, Ho DT Nghia, et al.,** (2011). The antimicrobial resistance patterns and associated determinants in Streptococcus suis isolated from humans in southern Vietnam, 1997-2008. BMC Infectious Diseases 2011, 11:6, 11(6), 1-8.
 8. **Soares, T.C., A.C. Paes, J. Megid, et al.,** (2014). Antimicrobial susceptibility of Streptococcus suis isolated from clinically healthy swine in Brazil. Can J Vet Res, 78(2), 145-9.
 9. **Yongkiettrakul, S., K. Maneerat, B. Arechanajan, et al.,** (2019). Antimicrobial susceptibility of Streptococcus suis isolated from diseased pigs, asymptomatic pigs, and human patients in Thailand. BMC Vet Res, 15(1), 5.
 10. **Athey, T.B., S. Teatero, D. Takamatsu, et al.,** (2016). Population Structure and Antimicrobial Resistance Profiles of Streptococcus suis Serotype 2 Sequence Type 25 Strains. PLoS One, 11(3), e0150908.

ĐÁNH GIÁ SỰ HÀI LÒNG ĐỐI VỚI CÔNG VIỆC CỦA NHÂN VIÊN Y TẾ TẠI TRUNG TÂM KIỂM SOÁT BỆNH TẬT TỈNH BẮC NINH

Trần Thị Lý¹, Trịnh Thanh Loan²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sự hài lòng trong công việc của nhân viên y tế là nhân tố quan trọng góp phần thúc đẩy và nâng cao hiệu quả làm việc của nhân viên y tế. **Mục tiêu:** Đánh giá sự hài lòng của nhân viên y tế tại Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Bắc Ninh, năm 2020. **Phương pháp:** Điều tra

cắt ngang, nghiên cứu định lượng. **Kết quả:** Điểm trung bình hài lòng chung về Trung tâm của NVYT đạt 3,88 điểm và tỷ lệ hài lòng đạt 75,56%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với sự hài lòng về môi trường làm việc theo cơ cấu bộ phận. Sự khác biệt theo cơ cấu chuyên môn đối với sự hài lòng về lãnh đạo, đồng nghiệp, về quy chế nội bộ, tiền lương, phúc lợi, sự hài lòng chung về Trung tâm.

Từ khóa: Sự hài lòng, nhân viên y tế, CDC

SUMMARY

THE EVALUATING SATISFACTION OF MEDICAL STAFFS WITH JOB AT THE CENTER FOR DISEASE CONTROL IN BAC NINH PROVINCE

¹Bệnh viện Phổi Trung ương

²Trung tâm Kiểm soát Bệnh tật tỉnh Bắc Ninh

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Lý

Email: ly13021984@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.4.2023

Ngày phản biện khoa học: 19.5.2023

Ngày duyệt bài: 12.6.2023