

PHÁT HIỆN CÁC CARBAPENEMASE KIỂU OXA Ở *ACINETOBACTER BAUMANNII* GÂY VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN BẰNG MULTIPLEX PCR - ELISA

Nguyễn Sĩ Tuấn¹, Lê Duy Nhất¹, Lưu Trần Linh Đa¹, Lương Hữu Khoa¹,
Phạm Thị Thu Hằng¹, Nguyễn Ngọc Thanh¹, Phạm Văn Dũng¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Acinetobacter baumannii* (Ab) gây viêm phổi bệnh viện kháng đa kháng sinh bằng nhiều cơ chế, bao gồm giảm tính thấm qua màng, biểu hiện quá mức bơm thải kháng sinh và sản xuất carbapenemase. Năm 2013, Ab kháng Carbapenem bùng phát mạnh ở nhiều bệnh viện. Tính kháng này có thể do sự sản xuất các carbapenemase, trong đó các oxacillinase thủy phân Carbapenem thuộc lớp D (OXA-23, OXA-40, OXA-58 và OXA-51) được công bố phổ biến nhất ở Châu Á – Thái Bình Dương.

Mục tiêu: Phát hiện các gene *bla*_{OXA} lưu hành trong các chủng Ab ở Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai năm 2013.

Phương pháp nghiên cứu: Multiplex PCR – ELISA được tiến hành để phát hiện các *bla*_{OXA} mã hoá các oxacillinase thủy phân Carbapenem ở Ab và sau đó, kết quả được kiểm tra bằng multiplex PCR truyền thống. Sử dụng hồi quy logistic để xem *bla*_{OXA} nào có liên quan mạnh nhất tới tính kháng Carbapenem.

Kết quả: Trong 111 chủng Ab thử nghiệm, có 66,7% kiểu hình kháng Carbapenem chứa *bla*_{OXA-23} và 7,2% *bla*_{OXA-58}. Có tới 89,2% các chủng Ab mang gene *bla*_{OXA-51}. Nghiêm trọng hơn, có tới 69,4% chủng Ab đồng mang 2 gene *bla*_{OXA-51} và *bla*_{OXA-23}; 0,04% chủng Ab mang 2 gene *bla*_{OXA-58} và *bla*_{OXA-23}; 0,07% chủng Ab mang 2 gene *bla*_{OXA-51} và *bla*_{OXA-58}. *Bla*_{OXA-23} có liên quan mạnh nhất tới tính kháng Meropenem và Imipenem qua phân tích hồi quy logistic.

Kết luận: Cần tiến hành cách ly các bệnh nhân nhiễm trùng do Ab có lưu hành các *bla*_{OXA}, đặc biệt là các gene nằm trên plasmid, nhằm ngăn ngừa sự phát tán gene kháng thuốc.

Từ khóa: *Acinetobacter baumannii*, Carbapenem, carbapenemase, *bla*_{OXA-23}, *bla*_{OXA-51}, *bla*_{OXA-58}.

ABSTRACT

DETECT OXA-TYPE CARBAPENEMASES IN *ACINETOBACTER BAUMANNII* NOSOCOMIAL PNEUMONIA BY USING MULTIPLEX PCR - ELISA

Nguyễn Sĩ Tuấn¹, Lê Duy Nhất¹, Lưu Trần Linh Đa¹, Lương Hữu Khoa¹,
Phạm Thị Thu Hằng¹, Nguyễn Ngọc Thanh¹, Phạm Văn Dũng¹

Background: *Acinetobacter baumannii* (Ab) nosocomial pneumonia multiple antibiotic resistance by various mechanisms, including decreased membrane permeability, pump overexpression antibiotics and carbapenemase production. Up to 2013, outbreak of Carbapenem resistant Ab strong in many hospitals. This resistance may be due to the production of carbapenemase, in which the hydrolysis oxacillinase

1. Bệnh viện Đa khoa
Thống Nhất Đồng Nai

- Ngày nhận bài (received): 28/8/2014; Ngày phản biện (revised): 20/11/2014
- Ngày đăng bài (accepted): 4/12/2014
- Người phản biện: ThS.BS. Mai Văn Tuấn
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Sĩ Tuấn
- Email: nsituan@gmail.com ĐT: 0919563323

Phát hiện các Carbapenemase kiểu Oxa ở *Acinetobacter baumannii* ...

carbapenem class D (OXA - 23, OXA - 40, OXA - 58 and OXA - 51) published the most popular in Asia and the Pacific Ocean.

Objectives: To detect the gene bla_{OXA} in *Ab* strains accured in Thong Nhat Dong Nai general hospital in 2013.

Methods: Multiplex PCR - ELISA was performed to detect bla_{OXA} that encoded oxacillinase in *Ab* and then, the results were confirmed by multiplex PCR. Using logistic regression analysis between MICmeropenem, MICimipenem and bla_{OXA} to find which bla_{OXA} mostly related to Carbapenem resistantce.

Result: In 111 *Ab* strains tested, 66.7% genotypes resisted to Carbapenem was bla_{OXA-23} and 7,2% bla_{OXA-58} . Up to 89.2% of the *Ab* strain was carrying bla_{OXA-51} gene. More seriously, there are 69.4% of the *Ab* strains carrying 2 genes bla_{OXA-23} and bla_{OXA-51} ; 0.04% of the *Ab* strains carrying 2 genes bla_{OXA-23} and bla_{OXA-58} ; 0.07% of the *Ab* strains carrying 2 genes bla_{OXA-51} and bla_{OXA-58} ; bla_{OXA-23} most strongly related to Meropenem resistance and Imipenem resistance throughout logistic regression.

Conclusion: It is necessary to isolate patients with infections caused by *Ab* involved the bla_{OXA} , especially the genes located on plasmids, in order to prevent the spread of resistance genes.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, Carbapenem, carbapenemase, bla_{OXA-23} , bla_{OXA-51} , bla_{OXA-58} .

I. MỞ ĐẦU

Các OXA β -lactamase nằm trong số các enzyme β -lactamase được phát hiện sớm nhất; tuy nhiên, lúc đầu những phân tử β -lactamase lớp D này tương đối hiếm gặp và thường xuất hiện qua trung gian plasmid. Chúng có cơ chất cảm ứng là nhóm kháng sinh Penicillin, nhưng một số chúng có thể tạo ra tính kháng đối với các kháng sinh nhóm Cephalosporin. Từ những năm 1980 trở lại đây, các chủng *Acinetobacter baumannii* (*Ab*) đề kháng đối với nhóm kháng sinh Carbapenem đã xuất hiện, biểu hiện qua các plasmid mã hoá các enzyme β -lactamase (OXA-23, OXA-40 và OXA-58) được phân loại như các enzyme OXA bởi vì trình tự của chúng tương tự như các enzyme OXA β -lactamase đã được phát hiện sớm trước đó. Người ta đã sớm phát hiện ra rằng mỗi chủng *Ab* sở hữu một enzyme OXA β -lactamase được mã hoá bởi gene nằm trên nhiễm sắc thể (OXA-51 và các biến thể của nó), một số trong chúng có thể tạo ra sự đề kháng với kháng sinh nhóm Carbapenem khi môi trường di truyền xung quanh thúc đẩy sự biểu hiện của nó. Tương tự như vậy, các loài *Acinetobacter* họ hàng gần với *Ab* cũng sở hữu các enzyme OXA β -lactamase được mã hoá bởi gene nằm trên nhiễm sắc thể; một số trong chúng có thể được chuyển sang *Ab* và chúng đã hình thành cơ sở di truyền tính kháng Carbapenem có khả năng phát tán ở *Acinetobacter baumannii*. Trong

một số trường hợp, các enzyme OXA β -lactamase đề kháng Carbapenem (OXA-48) có thể chuyển vào các vi khuẩn đường ruột và trở thành một nguyên nhân quan trọng gây ra sự đề kháng Carbapenem ở họ vi khuẩn này. Sự xuất hiện các enzyme OXA có thể tạo ra sự đề kháng Carbapenem, đặc biệt là ở *Acinetobacter baumannii*, đã biến các enzyme β -lactamase này từ một trở ngại nhỏ thành một vấn đề lớn do nó làm giảm đáng kể hiệu quả của nhóm kháng sinh mới nhất này [8].

Bên cạnh đó, sự bùng phát các vụ dịch *Acinetobacter baumannii* đa kháng thuốc gây nhiễm khuẩn bệnh viện, đặc biệt ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch trong các đơn vị Hồi sức Cấp cứu (ICU), đã được ghi nhận ở khắp các vùng địa lý khác nhau trên toàn thế giới [1], [13]. Những nhiễm trùng này bao gồm nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng vết mổ, viêm màng não thứ cấp, nhiễm trùng đường niệu và viêm phổi liên quan thở máy [1], [13]. Tuy nhiên, sự phát triển gần đây của các chủng *Acinetobacter baumannii* sản xuất Carbapenemase lớp D (chủ yếu là oxacillinase), là mối quan tâm lớn nhất đối với cộng đồng khoa học quốc tế, kể từ khi Carbapenem được sử dụng thường xuyên để điều trị nhiễm các chủng *Acinetobacter baumannii* đa kháng kháng sinh [2], [10]. Vì những lý do này, đề nghị cần thiết phải có một chương trình giám sát trong đó bao gồm theo dõi sự kháng kháng sinh và

Bệnh viện Trung ương Huế

các nhiễm trùng mắc phải tại bệnh viện, với việc sử dụng các phương pháp nhanh chóng, hiệu quả và đáng tin cậy. Multiplex PCR – ELISA là một phương pháp chẩn đoán mới để trực tiếp phát hiện các gene mã hóa OXA – carbapenemase trong các bệnh phẩm lâm sàng, sau đó được kiểm chứng lại bằng phương pháp multiplex PCR truyền thống. Do đó, nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Xác định mô hình đề kháng kháng sinh và tỷ lệ các nhóm gene bla_{OXA} lưu hành ở Acinetobacter baumannii gây viêm phổi mắc phải tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai năm 2013 bằng multiplex PCR-ELISA, với kiểm chứng lại kết quả bằng phương pháp multiplex PCR.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- **Bệnh phẩm lâm sàng và chủng vi khuẩn:** Có 329 chủng *Acinetobacter baumannii* được phân lập, định danh và tiến hành làm kháng sinh đồ từ các loại bệnh phẩm đàm, máu, mủ và nước tiểu của bệnh nhân nội trú tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất Đồng Nai trong năm 2013. Các bệnh phẩm được nuôi cấy trên môi trường Mac-Conkey (MC). Sau đó, các khuẩn khuẩn nghi ngờ *Acinetobacter* được định danh bằng

bộ KIT API 20 NE của hãng BioMerieux, Pháp.

- **Chủng vi khuẩn tham chiếu:** Chủng vi khuẩn tham chiếu được sử dụng trong nghiên cứu này là chủng *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 có mang gene bla_{OXA-51} do công ty TNHH Công nghệ Sinh học Khoa Thương cung cấp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- **Kiểm tra nhạy cảm kháng sinh:** Các chủng *Acinetobacter baumannii* thuần được thử nghiệm nhạy cảm kháng sinh bằng phương pháp Kirby-Bauer với đĩa kháng sinh của 4 nhóm: Aminoglycoside, β-lactam (Cephalosporin, Imipenem và Meropenem), Quinolon, và Polymycine (Colistin) của hãng BioMerieux, Pháp. Các chủng kháng Carbapenem được tiến hành thử nghiệm nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của Imipenem và Meropenem bằng phương pháp E-TEST, BioMerieux, Pháp.

- **Tách chiết DNA và bla_{OXA} multiplex PCR:** Các khuẩn lạc đơn – thuần khiết (một khuẩn lạc) được huyền phù trong 500 μl multiplex lysis buffer. Lysis buffer được ủ 10 phút trong thermoblock ở 99°C. Sau đó ly tâm 1000 vòng/2 phút, hút 5 μl dịch nổi để tiến hành PCR. Các gene mã hóa oxacillinase được xác định bằng cách sử dụng kỹ thuật multiplex PCR với các môi

đặc hiệu cho bla_{OXA-23}, bla_{OXA-40}, bla_{OXA-51}, bla_{OXA-58} (OXA-23F:

5'GATCGGATTGGAGAACCAGA3'; OXA-23R: 5'-ATTTCTGACCGCATTTCAT-3'; OXA-40F: 5'-GGAATTCCATGAAAAAATTTATACTTCC-3'; OXA-40R: 5'-CIIIATCCCGTTAAATGATTCCAAGAIIIICTAGCG - 3'; OXA-51F: 5' - TAATGCTTTGATCGGCCTTG-3'; OXA-51R: 5'-TGGATTGCACTTCATCTTGG-3'; OXA-58F: 5'-AAGTATTGGGGCTTGTGCTG-3'; OXA-58R: 5'-CCCCTCTGCGCTCTACATAC-3'). Mỗi phản ứng multiplex PCR gồm 5 μl dịch nổi/5 μl chứng âm, 1 μl dung dịch Nucleotide, 2 μl dung dịch môi, 5 μl PCR buffer 10x, 0.2 μl DNA polymerase 1U, thêm H₂O cất 2 lần cho đủ 50 μl.

- Multiplex PCR – ELISA: Sản phẩm PCR được lai đặc hiệu với các oligonucleotide trong hệ thống ELISA

- Thống kê, phân tích số liệu: Epi-data 3.1 và phần mềm SPSS 16.0.

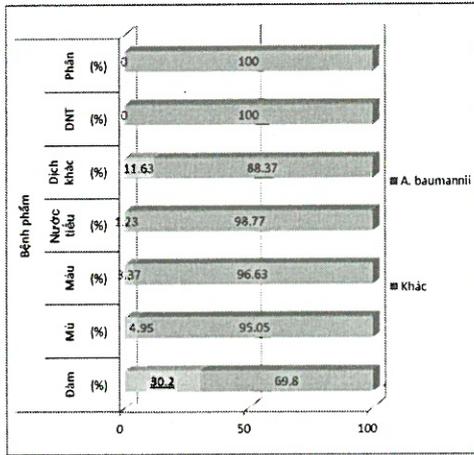
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Tình hình đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii* (Ab)

Từ tháng 11/2012 -11/2013, phân lập được 329

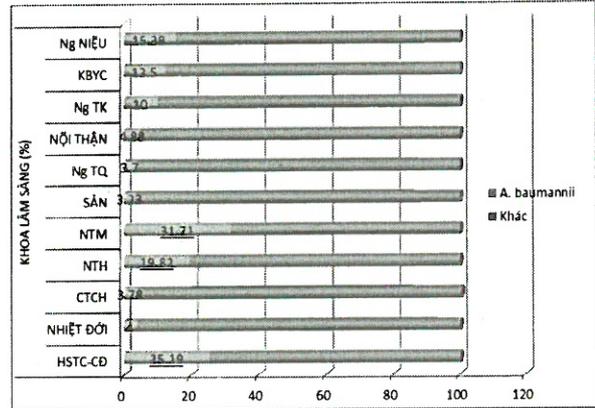
chủng *Acinetobacter baumannii* (16,63%) trong số 1.978 mẫu cấy dương tính. Tỷ lệ phân lập được Ab ở nam chiếm 60,43% (199 ca) so với nữ là 39,57% (130 ca).

Phát hiện các Carbapenemase kiểu Oxa ở Acinetobacter baumannii ...



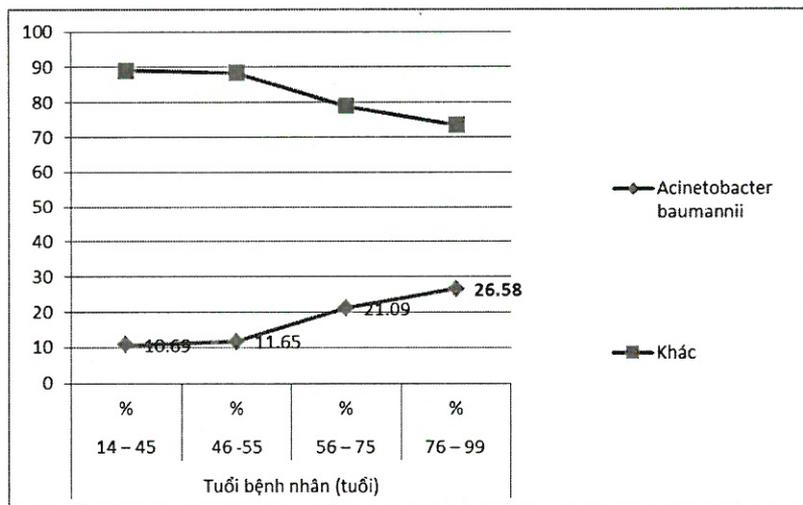
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ % Acinetobacter baumannii phân bố trong các loại bệnh phẩm

Từ biểu đồ 3.1 cho thấy, trong bệnh phẩm đàm, tỷ lệ phân lập được *Ab* chiếm tới hơn 30% so với các loại bệnh phẩm khác. Dữ liệu thống kê này cho thấy, *Acinetobacter baumannii* chủ yếu gây ra các bệnh lý đường hô hấp. Các bệnh truyền nhiễm qua đường hô hấp thường có tỷ lệ lây nhiễm cao và lan nhanh. Do đó, khả năng *Ab* gây ra các nhiễm trùng vết mổ (tỷ lệ cao thứ hai, chiếm 4,95%) và nhiễm khuẩn huyết (3,37%) là phù hợp.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ phân lập A. baumannii theo khoa lâm sàng

Thực hiện phép kiểm chi square, từ biểu đồ 3.2 cho thấy, ở khoa HSCC, tỷ lệ phân lập được *Ab* chiếm tới hơn 1/4 so với các chủng vi khuẩn khác, và tỷ lệ này có ý nghĩa thống kê. Điểm đáng lưu ý là, ở hai khoa Nội tổng hợp và Nội tim mạch, tỷ lệ phân lập được chủng *Ab* cũng rất cao, lần lượt là gần 20% và hơn 31%. Kết quả này vẫn thấp hơn so với các số liệu về phân lập *Ab* tại khoa HSCC Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2010 (chiếm 61%) và Bệnh viện Bạch Mai (chiếm 42%) [12].



Biểu đồ 3.3. Liên quan giữa tuổi bệnh nhân, % phân lập Acinetobacter baumannii

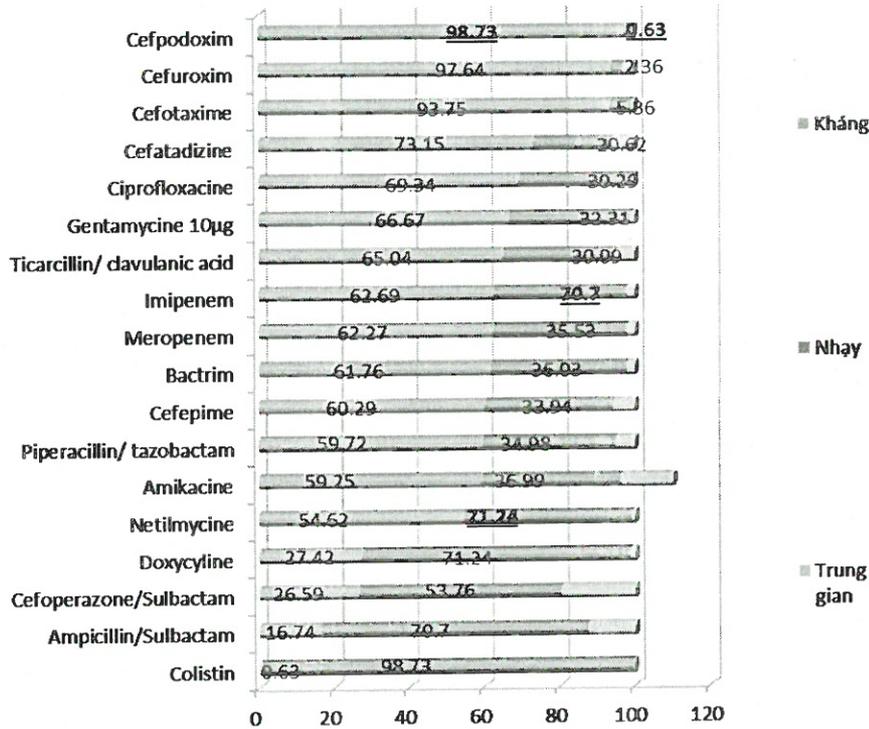
Từ biểu đồ 3.3 cho thấy, khi nghiên cứu tỷ lệ phân bố của *Ab* so với các loại vi khuẩn khác, theo lứa tuổi: ở lứa tuổi càng cao, tỷ lệ phân bố của *Ab* so với các loại vi khuẩn khác càng cao. Hiện nay, *Ab* là 1 trong các tác nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn

bệnh viện. Bên cạnh đó, các nhiễm khuẩn bệnh viện dễ xảy ra hơn ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Điều này có thể giải thích vì sao ở nhóm tuổi 76 - 99, *Ab* được phân lập chiếm tới hơn 1/4 so với tất cả các vi khuẩn gây bệnh khác. Từ biểu đồ 3.4

Bệnh viện Trung ương Huế

cho thấy, tất cả các chủng *Ab* kháng cao với nhóm Aminoglycoside (55 – 67%), Fluoroquinolon (56 – 69%), Bactrim (62%). Ở nhóm Cephalosporin,

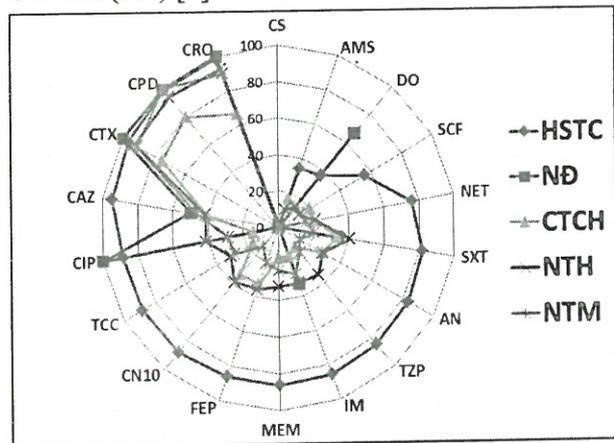
đa số kháng sinh bị *Ab* kháng hơn 90%, chỉ có Ceftazidime (kháng hơn 70%) và Cephalosporin thế hệ 4 (kháng hơn 60%) có mức độ kháng thấp hơn.



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *A. baumannii*, Kirby-Bauer

Ở nhóm kháng sinh có sử dụng chất ức chế men beta-lactamase phổ rộng, nhóm chất Clavulanic acid và Tazobactam đã bị kháng mạnh (kháng trên 60%) và chỉ còn nhóm Sulbactam còn hiệu quả (kháng dưới 30%). Bên cạnh đó, nhóm Polymycin cho thấy hiệu quả diệt trừ *Ab* cao nhất, xét ở khía cạnh phòng thí nghiệm (kháng dưới 1%). Tuy nhiên, điều nguy hiểm hiện nay, là nhóm Carbapenem (Meropenem và Imipenem) đã bị *Ab* kháng hơn 60%. Mức độ kháng Carbapenem trong nghiên cứu này khá tương đồng với nghiên cứu đa trung tâm, đa quốc gia (trong đó có Việt Nam) INICC từ 2003 – 2008, *A. baumannii* kháng Imipenem và Meropenem là 55,1% [6]. Trong 1 nghiên cứu gần đây năm 2013, tác giả Trần Văn Ngọc khẳng định *Ab* kháng cao với Carbapenem (81 – 83%), Cephalosporin thế hệ 3 và 4 (94%), Ciprofloxacin (92%), Piperacillin/ Tazobactam (89%), kháng mức độ trung bình với

Cefoperazone/Sulbactam (49%) và kháng thấp với Colistin (2%) [9].



Biểu đồ 3.5. Mô hình kháng thuốc của *Acinetobacter baumannii* theo khoa lâm sàng

Theo biểu đồ 3.5, mức độ kháng của *Acinetobacter baumannii* đối với đa số các kháng sinh (trừ các kháng sinh Cefotaxim và Colistin) ở

Phát hiện các Carbapenemase kiểu Oxa ở *Acinetobacter baumannii* ...

khoa HSCC là cao hơn so với các khoa còn lại và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

3.2. Giá trị MIC của carbapenem ở *Acinetobacter baumannii* bằng kỹ thuật E-test

Trong số 329 chủng *Acinetobacter baumannii* tiến hành thử nghiệm nhạy cảm kháng sinh bằng phương pháp Kirby-Bauer, dùng phần mềm SPSS 16.0 để chọn ngẫu nhiên ra 146 chủng tiến hành

thử nghiệm tìm nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của Meropenem và Imipenem với *Acinetobacter baumannii* bằng phương pháp E-TEST. Từ bảng 3.1 cho thấy, trong mẫu nghiên cứu, lần lượt hơn 62% và 66% các chủng *Ab* phân lập được có MIC của Meropenem và Imipenem >8 µg/ml (hình 2A). Còn lại là các chủng còn nhạy cảm Carbapenem (hình 2B) theo tiêu chuẩn CLSI [3].

Bảng 3.1. MIC của Meropenem và Imipenem trên *Acinetobacter baumannii*

MIC _{MEM} (µg/ml)	n	%	MIC _{IMP} (µg/ml)	n	%
≤ 4	53	35,33	≤ 4	38	33,63
>4 - ≤ 8	4	2,67	>4 - ≤ 8	0	0
>8 - < 32	14	9,33	>8 - < 32	1	0,88
≥ 32	79	52,67	≥ 32	74	65,49

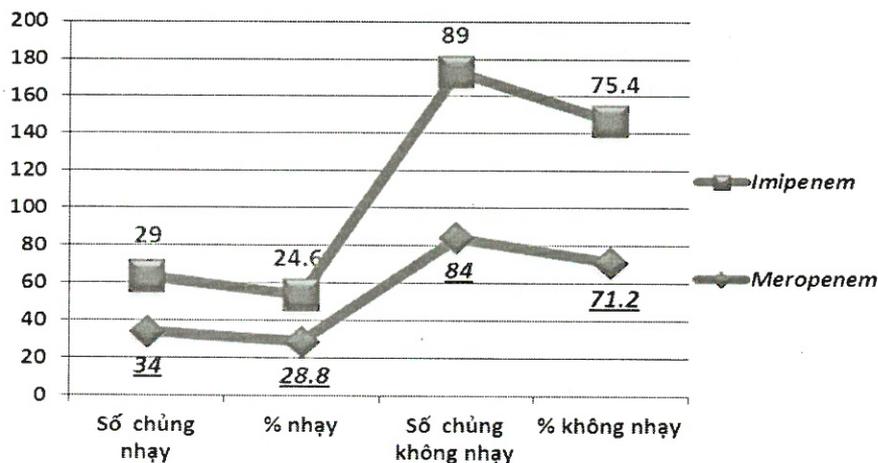
3.3. Phát hiện các gene bla_{OXA} ở *Acinetobacter baumannii* bằng multiplex PCR-ELISA

Từ biểu đồ 3.6, có thể thấy tỷ lệ *Ab* không nhạy cảm với Carbapenem rất cao (gần 90% với kháng sinh Imipenem).

Phương trình hồi quy:

$$MIC_{\text{imipenem}} = 0,72 \times MIC_{\text{meropenem}} + 8,968$$

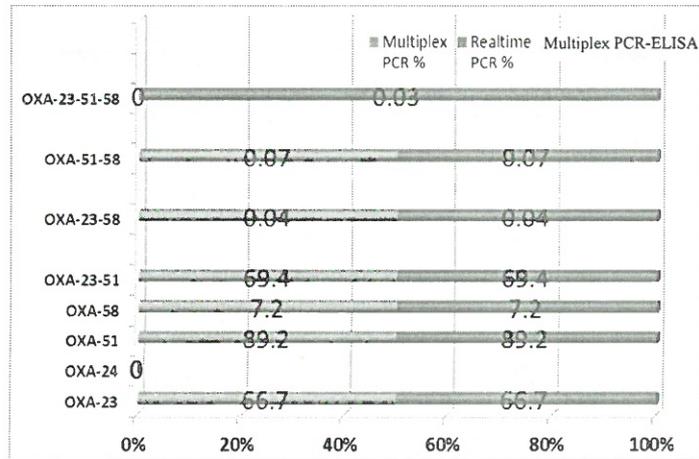
Từ phương trình trên cho thấy, tương quan giữa MIC của 2 kháng sinh Imipenem và Meropenem là tương quan thuận, rất chặt: $r=0,72$. Sự tương quan phù hợp với mô hình hồi quy tuyến tính. Phương trình dự báo: $MIC_{\text{imipenem}} = 0,72 \times MIC_{\text{meropenem}} + 8,968$. Mô hình cũng cho thấy, ở các giá trị MIC còn nhạy cảm (MIC < 8 µg/ml), xu hướng tương quan chặt hơn.



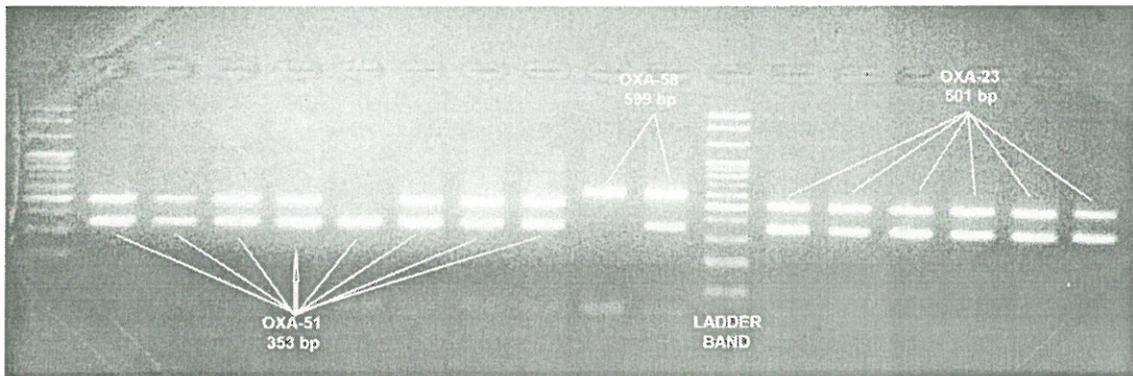
Biểu đồ 3.6. Thử nghiệm nhạy cảm kháng sinh Imipenem, Meropenem của 118 chủng *Ab* bằng E-test

Từ biểu đồ 3.7, hình 3 và hình 4 cho thấy, các chủng *Ab* có thể lưu hành riêng lẻ 3 gene bla_{OXA} (OXA-23, OXA-51 và OXA-58) hoặc lưu hành 2

trong 3 gene, bằng phương pháp multiplex PCR và realtime PCR. Tỷ lệ % các bla_{OXA} phân bố trong các chủng *Acinetobacter baumannii* có sự khác nhau.

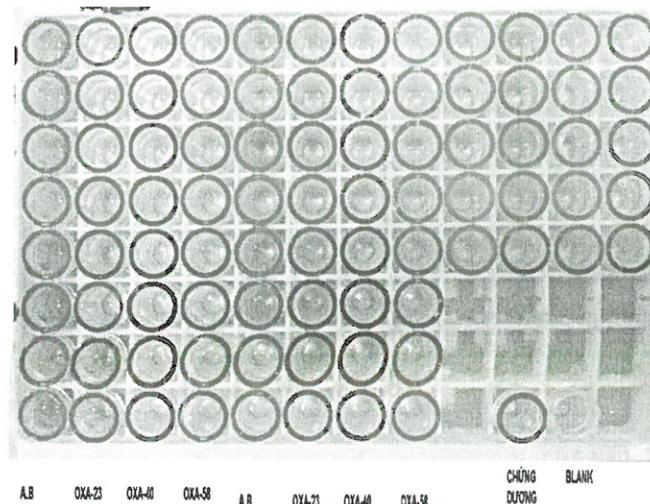


Biểu đồ 3.7. Phân bố các bla_{OXA} trong 111 chủng *Acinetobacter baumannii* thử nghiệm



Hình 1. Kết quả điện di xác định các nhóm bla_{OXA} bằng multiplex PCR

Bla_{OXA-51} là một gene nội tại của *Ab* [7]. Đây là gene nằm trên nhiễm sắc thể, cần thiết để điều hoà vùng thượng nguồn bởi IS_{Aba1} để kích thích tính kháng Carbapenem. Tỷ lệ bla_{OXA-51} trong các chủng *Acinetobacter baumannii* phân lập từ lâm sàng trong thử nghiệm này là gần 97%. Số liệu này thấp hơn các phát hiện trong nghiên cứu được tiến hành ở Iran bởi FeizAbadi và cộng sự (2008), theo đó có 100% chủng có gene bla_{OXA-51} [4].



Hình 2. Phương pháp multiplex PCR – ELISA phát hiện Oxacillinase ở *Acinetobacter baumannii*

Tỷ lệ bla_{OXA-23} ở các chủng *Ab* phân lập từ lâm sàng trong nghiên cứu này là 83,3%. Phát hiện này cao hơn nhiều so với tỷ lệ bla_{OXA-23} chung là 66,5% phát hiện ở các quốc gia Châu Á-Thái Bình Dương (Ấn Độ, Trung Quốc, Thái Lan, Singapore, Hồng Kông và Hàn Quốc; không có Việt Nam) [6]. Tuy nhiên, dựa trên nghiên cứu khác được tiến hành bởi FeizAbadi và cộng sự (2008), cho thấy có 36,5% các chủng *Acinetobacter baumannii* phân lập từ lâm sàng có tỷ lệ mang gene bla_{OXA-23} khác biệt nhau ở trên thế giới [4]. Bla_{OXA-23} là một gene đề kháng carbapenem mắc phải nằm trên plasmid của *Acinetobacter baumannii*, vì thế có một tỷ lệ khác nhau được phát hiện so với gene bla_{OXA-51} là gene kháng carbapenem xuất hiện tự nhiên nằm trên nhiễm sắc thể của *Ab* [2, 11]. Tỷ lệ bla_{OXA-58} trong các *Ab* phân lập từ lâm sàng trong nghiên cứu này chiếm 16,67%. Số liệu này cao hơn tỷ lệ 15% bla_{OXA-58} ở *Ab* trong nghiên cứu của FeizAbadi và cộng sự tại Iran năm 2008 [4]. Bla_{OXA-58} là gene vừa nằm trên nhiễm sắc thể, vừa nằm trên plasmid nên các tỷ lệ phân lập trên thế giới có sự khác biệt [5]. Các kết quả này cũng phù hợp với các tổng kết gần đây của Tada và cộng sự công bố năm 2013 tại chính

2 bệnh viện Bạch Mai và Chợ Rẫy, theo đó trong cơ chế tiết enzyme phá hủy kháng sinh Carbapenem, các OXA-carbapenemase lớp D (Ambler carbapenemase lớp D) phổ biến trên toàn thế giới và khu vực Châu Á – Thái Bình Dương lưu hành chủ yếu các chủng *Acinetobacter baumannii* mang gene mã hóa nhóm OXA-23 [12].

IV. KẾT LUẬN

Acinetobacter baumannii kháng cao với hầu hết các kháng sinh, kháng trung bình với Tetracycline và β -lactam/sulbactam và nhạy 100% Polypeptide. Sau khi hoàn thành nghiên cứu này, có bằng chứng rõ ràng rằng các nhóm gene bla_{OXA} (carbapenemase lớp D) là một vấn đề trong các chủng *Acinetobacter baumannii* phân lập từ lâm sàng tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai. Các nhóm bla_{OXA} nằm trên plasmid (OXA-23 và có thể là OXA-58) có tỷ lệ khác biệt so với các nghiên cứu khác trên thế giới. Kỹ thuật multiplex PCR-ELISA được chứng minh là kỹ thuật nhanh và chính xác để kiểm tra nhạy cảm kháng sinh. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều việc phải cải tiến để có thể áp dụng kỹ thuật multiplex PCR như là 1 chọn lựa thay thế cho các xét nghiệm nhạy cảm kháng sinh hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bergogne-Berezin, E., & Towner, K. J. (1996), "Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features", *Clinical microbiology reviews*, 9(2), pp. 148.
2. Brown, S., & Amyes, S. G. B. (2005), "The sequences of seven class D β -lactamases isolated from carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from four continents", *Clinical microbiology and infection*, 11(4), pp. 326-329.
3. Clinical and Laboratory Standard Institute – CLSI, Hoa Kỳ xuất bản năm 2013.
4. FeizAbadi, M. M., Fathollahzadeh, B., Taherikalani, M., Rasoolinejad, M., Sadeghifard, N., Aligholi, M. & Mohammadi-Yegane, S. (2008), "Antimicrobial susceptibility patterns and distribution of blaOXA genes among *Acinetobacter* spp. isolated from patients at Tehran hospitals", *Jpn J Infect Dis*, 61(4), pp. 274- 8.
5. Lain Abbott, Gustavo M. C., Saruar Bhuiyan, Anton Y. P. (2013), "Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*", *Expert Rev Anti Infect Ther.*, 11(4), pp. 395– 409.
6. Mendes RE, Bell JM, Turnidge JD, Castanheira M & Jones RN. (2009), "Emergence and widespread dissemination of OXA-23, -24/40 and -58 carbapenemases among *Acinetobacter* spp in Asia-Pacific nations: report from the SENTRY Surveillance Program", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63, pp. 55- 59.
7. Merkier, A. K., & Centrón, D. (2006), " Bla_{OXA-51} -type β -lactamase genes are ubiquitous and vary within a strain in *Acinetobacter baumannii*",

- International journal of antimicrobial agents*, 28(2), pp. 110- 113.
8. Naas, T., & Nordmann, P. (1999). "OXA-type P-lactamases". *Curr. Pharm. Des*, 5, pp. 865-879.
 9. Trần Văn Ngọc (2013), Thực trạng đề kháng kháng sinh trong viêm phổi tại Việt Nam và hướng dẫn điều trị ban đầu. *CME về Đề kháng kháng sinh – Thực trạng và giải pháp, ngày 29/9/2013. ĐHY Dược Tp. HCM. 2*
 10. Perez, F., Hujer, A. M., Hujer, K. M., Decker, B. K., Rather, P. N., & Bonomo, R. A. (2007), "Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 51(10), pp. 3471-3484.
 11. Poirel, L., & Nordmann, P. (2006), "Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology", *Clinical microbiology and infection*, 12(9), pp. 826- 836.
 12. Tada, T., Miyoshi-Akiyama, T., Kato, Y., Ohmagari, N., Takeshita, N., Hung, N. V. & Kirikae, T. (2013), "Emergence of 16S rRNA methylase-producing *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in hospitals in Vietnam", *BMC infectious diseases*, 13(1), pp. 251.
 13. Villegas, M. V., & Hartstein, A. I. (2003), *Acinetobacter Outbreaks, 1977-2000*, *Infection control and hospital epidemiology*, 24(4), pp. 284- 295.