

5. **World Health Organization (2015).** Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection. Pp. 1-166.
6. **Sarin, S. K., Kumar, M., Lau, et al (2016).** Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatology international*, 10(1), 1-98. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
7. **Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al.** Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016; 29:277-314.
8. **Yuan W., Lu, H. Z., Mei, X., et al (2019).** Cardiac health in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis. *Medicine*; 98(13), e14961. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014961>

## HIỆU QUẢ PHỐI HỢP KHÁNG SINH IN VITRO TRÊN VI KHUẨN GRAM ÂM KHÁNG CARBAPENEM

Ngô Hoàng Ngọc Thanh<sup>1</sup>, Phạm Thái Bình<sup>2</sup>, Cao Minh Nga<sup>2,3</sup>

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), vi khuẩn (VK) *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem (APK-CR) là những vi khuẩn (VK) có mức cảnh báo cao nhất, cần ưu tiên phát triển các loại kháng sinh (KS) mới do tình trạng kháng thuốc đáng báo động [7]. **Mục tiêu:** Khảo sát MIC và hiệu quả phối hợp KS in vitro của meropenem (ME) - colistin (COL) và meropenem - ciprofloxacin (CIP) trên các chủng VK APK-CR. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Các chủng APK-CR được phân lập tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM từ tháng 12/2020 đến tháng 06/2021. **Kết quả:** Có 151 chủng gồm 51 chủng *A. baumannii*, 50 chủng *P. aeruginosa* và 50 chủng *K. pneumoniae*. MIC của ME và CIP trên các chủng APK-CR đều cao (chiếm 92-100%); có 6% chủng *P. aeruginosa* và 10% chủng *K. pneumoniae* là có MIC kháng COL. Hiệu quả hiệp đồng và cộng hợp trong phối hợp KS in vitro của ME-COL trên APK-CR có tỷ lệ lần lượt là 58,8% và 41,2%, 32% và 60%, 20% và 60%. Hiệu quả hiệp đồng và cộng hợp trong phối hợp KS in vitro của ME-CIP trên APK-CR có tỷ lệ lần lượt là 33,3% và 45,1%, 30% và 60%, 42% và 44%. **Kết luận:** APK-CR đề kháng với ME, CIP với tỷ lệ rất cao. Phối hợp ME-COL và ME-CIP trên APK-CR có kết quả hiệp đồng và cộng hợp làm giảm tỷ lệ đề kháng KS của APK-CR.

**Từ khóa:** phối hợp kháng sinh, APK-CR (*A. baumannii* - *P.aeruginosa* - *K.pneumoniae* kháng carbapenem).

### SUMMARY

#### IN-VITRO EFFICACY OF ANTIBIOTIC

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

<sup>2</sup>Đại học Y Dược TP HCM

<sup>3</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Hoàng Ngọc Thanh

Email: hoang.nhanh71@gmail.com

Ngày nhận bài: 16.10.2021

Ngày phản biện khoa học: 11.10.2021

Ngày duyệt bài: 18.10.2021

### COMBINATION ON THE CARBAPENEM-RESISTANT GRAM-NEGATIVE BACTERIA

**Background:** According to the World Health Organization, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Klebsiella pneumoniae* carbapenem - resistance (APK-CR) are the most dangerous bacteria. The new antibiotic development should be prioritized for APK-CR because of their antibiotic resistance seriously. **Objective:** Evaluate the resistance of APK and the effectiveness of in vitro antibiotic combination of meropenem (ME) - colistin (COL) and meropenem - ciprofloxacin (CIP) to these bacteria strains. **Methods:** Descriptive and analytical cross sectional study. APK-CR strains were collected at University Medical Center in Ho Chi Minh City from December 2020 to June 2021. **Results:** There were 151 APK-CR strains (51 *A. baumannii*, 50 *P. aeruginosa* and 50 *K. pneumoniae*). The MICs of ME and CIP on APK-CR strains were both high (accounting for 92-100%); 6% of *P. aeruginosa* and 10% of *K. pneumoniae* were MIC resistant to COL. The combination of ME-COL gave high synergistic and additive effectiveness on *A. baumannii* at the rate of 58.8% and 41.2%, while *P. aeruginosa* showed the lower rate of 32% and 60%, *K. pneumoniae* was at the rate of 20% and 60%. The combination of ME-CIP gave high synergistic and additive effectiveness on *K. pneumoniae* at the rate of 42% and 44%, while *A. baumannii* showed the lower rate of 33.3% and 45.1%, *P. aeruginosa* was at the rate of 30% and 60%. **Conclusion:** APK-CR resists to ME and CIP with a very high rate. The antibiotic combination in vitro of ME-COL and ME-CIP on APK-CR has the synergistic and additive effectiveness.

**Key words:** combination antibiotic, APK-CR (*A. baumannii* - *P. aeruginosa* - *K. pneumoniae* carbapenem resistance).

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu, mỗi năm có 33.000 ca tử vong do nhiễm VK đa kháng thuốc và chi phí lên đến 1,5 tỷ Euro mỗi năm [5]. WHO đưa ra danh sách các VK cần ưu tiên phát triển KS mới do tình trạng kháng thuốc

đáng báo động, trong đó APK-CR có mức cảnh báo cao nhất [7].

Tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, tỷ lệ VK kháng carbapenem có chiều hướng tăng mạnh trong vòng một thập kỷ qua, cụ thể trên *Acinetobacter* spp. tăng từ 39% lên 90%, *Pseudomonas* spp. tăng từ 3% lên 64% và *Klebsiella* spp. tăng từ 4% lên 45% [1] [2] [3]. Hơn thế nữa, *A. baumannii* có tỷ lệ đề kháng cao và là VK được định danh chủ yếu trong các loài *Acinetobacter* spp. [4], bên cạnh đó *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae* cũng là VK được định danh và gây bệnh chủ yếu trong loài *Pseudomonas* spp. và *Klebsiella* spp. [1] [2] [3].

Việc tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: Xác định MIC của ME, COL, CIP trên APK-CR; Khảo sát hiệu quả phối hợp ME-COL và ME-CIP trên APK-CR bằng phương pháp vi pha loãng và so sánh khi sử dụng từng loại KS đơn lẻ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng.** Có 151 chủng APK gồm 51 chủng *A. baumannii*, 50 chủng *P. aeruginosa* và 50 chủng *K. pneumoniae* thỏa tiêu chuẩn lựa chọn tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM từ tháng 12/2020 đến tháng 6/2021 từ các mẫu bệnh phẩm (đàm, mủ, dịch, nước tiểu) cho kết quả kháng sinh đồ kháng ít nhất một trong bốn KS imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem. Mẫu đàm: đạt  $\geq 25$  bạch cầu và  $\leq 10$  tế bào biểu mô/ phết nhuộm Gram. Mẫu nước tiểu: số lượng VK cùng loài  $\geq 10^5$  CFU/ml.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Tiến hành: Định danh VK bằng kit định danh Panel BD Phoenix™ NID, chạy trên máy BD Phoenix™ M50 (Becton Dickinson). Phân loại nhạy (S), trung gian (I), kháng (R) với KS dựa theo tiêu chuẩn CLSI 2020. Khảo sát hiệu quả phối hợp KS bằng phương pháp vi pha loãng trên khay 96 giếng và tính chỉ số FIC như sau:

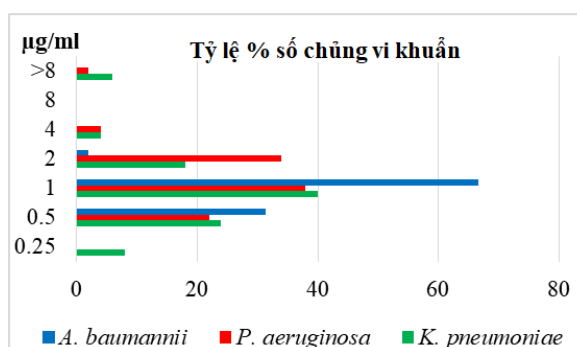
$$\text{Chỉ số FIC} = \frac{\text{MIC}(\text{ME khi có COL/CIP})}{\text{MIC}(\text{chỉ ME})} + \frac{\text{MIC}(\text{COL/CIP khi có ME})}{\text{MIC}(\text{chỉ COL/CIP})}$$

Kết quả phối hợp KS có tác dụng hiệp đồng khi FIC  $\leq 0,5$ , cộng hợp khi FIC  $>0,5-1$ , độc lập khi FIC  $>1-4$  hoặc đối kháng khi FIC  $\geq 4$ . So sánh các tỷ lệ bằng các test thống kê.

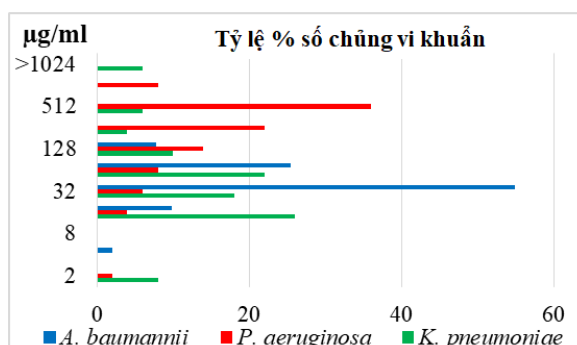
Y đức: được thông qua tại Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học tại Đại học Y Dược TP.HCM số 916/ HĐĐĐ-ĐHYD ngày 30/11/2020.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

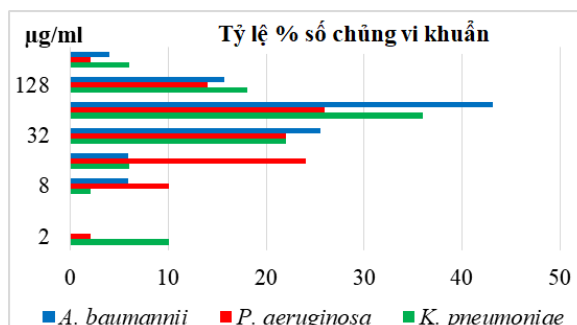
### 3.1. MIC kháng sinh ME, COL, CIP



Biểu đồ 1: MIC của KS colistin



Biểu đồ 2: MIC của KS meropenem



Biểu đồ 3: MIC của KS ciprofloxacin

Dựa vào Biểu đồ 1, Biểu đồ 2 và Biểu đồ 3: Khi so với MIC  $\geq 8$  µg/ml để xác định VK kháng với ME [6] thì mức độ đề kháng KS của *A. baumannii* không quá cao, còn trên *P. aeruginosa* thì mức độ đề kháng KS rất cao, cao gấp 4 lần *A. baumannii* (MIC  $\geq 32$  µg/ml chiếm 79% so với MIC  $\geq 128$  µg/ml trên 80%). Khi so với MIC  $\geq 4$  µg/ml để xác định VK *K. pneumoniae* kháng với ME [6] thì mức độ đề kháng KS cao (gần 80% số chủng có MIC  $\geq 64$  µg/ml).

Nếu căn cứ tiêu chuẩn MIC  $\geq 4$  µg/ml để xác định kháng với COL [6] thì VK *A. baumannii* trong nghiên cứu này chưa ghi nhận trường hợp nào; còn trên *P. aeruginosa* có 6% chủng (3/50) và *K. pneumoniae* có 10% chủng (5/50).

Tất cả các chủng APK-CR đều kháng với CIP và cao rất nhiều lần khi so với ngưỡng đề kháng

MIC [6].

Bên cạnh đó, Bảng 1 dưới đây còn thể hiện rõ nồng độ KS mà tại đó ức chế được 50% (MIC50) và 90% (MIC90) số vi khuẩn, cùng với khoảng giá trị MIC từ nhỏ nhất cho đến lớn nhất (MIC range) của các loại kháng sinh ME, COL, CIP trên các chủng APK-CR.

**Bảng 1: MIC50, MIC90, MIC range**

Kháng sinh	MIC	A. baumannii n = 51	P. aeruginosa n = 50	K. pneumoniae n = 50
ME	MIC50	32	256	32
	MIC90	64	512	512
	range	4-128	4-1024	4-1024
COL	MIC50	1	1	1
	MIC90	1	2	2
	range	0,5-2	0,5-8	0,25-8
CIP	MIC50	64	32	64
	MIC90	128	128	128
	range	8-128	2-128	2-128

**3.2. Hiệu quả phối hợp KS.** Sau khi thực hiện phối hợp kháng sinh ME-COL, ME-CIP và tính chỉ số FIC, ta có kết quả như sau:

**Bảng 2: Kết quả phối hợp ME-COL**

Kết quả phối hợp	A. baumannii	P. aeruginosa	K. pneumoniae
	n (%)	n (%)	n (%)
Hiệp đồng	30 (58,8)	16 (32)	10 (20)
Cộng hợp	21 (41,2)	30 (60)	30 (60)
Độc lập	0 (0)	3 (6)	6 (12)
Đối kháng	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Kết quả phối hợp KS in vitro ME-COL trên APK-CR (Bảng 2) cho hiệu quả hiệp đồng và cộng hợp với tỷ lệ lần lượt là 58,8% và 41,2%, 32% và 60%, 20% và 60%.

**Bảng 3: Kết quả phối hợp ME-CIP**

Kết quả phối hợp	A. baumannii	P. aeruginosa	K. pneumoniae
	n (%)	n (%)	n (%)
Hiệp đồng	17 (33,3)	15 (30)	21 (42)
Cộng hợp	23 (45,1)	30 (60)	22 (44)
Độc lập	9 (17,7)	4 (8)	2 (4)
Đối kháng	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Kết quả phối hợp KS in vitro ME-CIP trên APK-CR (Bảng 3) cho hiệu quả hiệp đồng và cộng hợp theo tỷ lệ lần lượt là 33,3% và 45,1%, 30% và 60%, 42% và 44%.

**Bảng 4: Tỷ lệ (%) nhạy và trung gian của kháng sinh ME, COL, CIP đơn lẻ và khi**

**phối hợp**

Kháng sinh	Nhạy và trung gian	A.baumannii (%)	P.aeruginosa (%)	K.pneumoniae (%)
ME	Đơn lẻ	2	2	8
	Phối hợp COL	29,4	10	8
	Phối hợp CIP	5,9	8	16
COL	Đơn lẻ	100	94	90
	Phối hợp ME	100	98	92
CIP	Đơn lẻ	0	0	0
	Phối hợp ME	5,9	2	10

Thông qua kiểm định Mann – Whitney, ta thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hiệu quả của việc phối hợp kháng sinh ME-COL và ME-CIP so với sử dụng kháng sinh ME, COL hoặc CIP riêng lẻ (p<0,05).

**Trên A. baumannii:** Khi phối hợp ME-COL giúp tăng tỷ lệ nhạy và trung gian (Bảng 4) của ME từ 2% lên 29,4%. Mức giảm của ME có ý nghĩa thống kê trên: 1 chủng (2%) từ R→S, 13 chủng (25,5%) từ R→I, 1 chủng (2%) từ I→S.

Khi phối hợp ME-CIP giúp tăng tỷ lệ nhạy và trung gian (Bảng 4) của ME tăng từ 2% lên 5,9%, của CIP tăng từ 0% lên 5,9%. Mức giảm MIC của ME có ý nghĩa thống kê trên: 2 chủng (3,9%) từ R→I, 1 chủng (2%) từ I→S. Mức giảm MIC của CIP có ý nghĩa thống kê trên: 1 chủng (2%) từ R→S, 2 chủng (3,9%) từ R→I.

**Trên P. aeruginosa:** Khi phối hợp ME-CO giúp tăng tỷ lệ nhạy và trung gian (Bảng 4) của ME từ 2% lên 10%, của COL từ 94% lên 98%. Mức giảm của ME có ý nghĩa thống kê trên: 1 chủng (2%) từ R→S, 3 chủng (6%) từ R→I, 1 chủng (2%) từ I→S. Mức giảm của COL có ý nghĩa thống kê trên 2 chủng (4%) từ R→I.

Khi phối hợp ME-CIP giúp tăng tỷ lệ nhạy và trung gian (Bảng 4) của ME tăng từ 2% lên 8%, của CIP tăng từ 0% lên 2%. Mức giảm MIC của ME có ý nghĩa thống kê trên: 1 chủng (2%) từ R→S, 2 chủng (4%) từ R→I, 1 chủng (2%) từ I→S. Mức giảm MIC của CIP có ý nghĩa thống kê trên 1 chủng (2%) từ R→S.

**Trên K. pneumoniae:** Khi phối hợp ME-CO giúp tăng tỷ lệ nhạy và trung gian (Bảng 4) của COL từ 90% lên 92%. Mức giảm của ME có ý nghĩa thống kê trên 4 chủng (8%) từ I→S. Mức giảm của COL có ý nghĩa thống kê trên 2 chủng (4%) từ R→I.

Khi phối hợp ME-CIP giúp tăng tỷ lệ nhạy và trung gian (Bảng 4) của ME tăng từ 8% lên 16%, của CIP tăng từ 0% lên 10%. Mức giảm MIC của ME có ý nghĩa thống kê trên: 4 chủng (8%) từ R→I, 4 chủng (8%) từ I→S. Mức giảm MIC của CIP có ý nghĩa thống kê trên 4 chủng

(8%) từ R→S và 1 chủng (2%) từ R→I.

#### IV. KẾT LUẬN

1. Các vi khuẩn APK-CR đều có MIC đề kháng cao với ME và CIP đơn lẻ với tỷ lệ từ 92-100%; có 6% chủng *P. aeruginosa* và 10% chủng *K. pneumoniae* là có MIC kháng COL, chưa ghi nhận trường hợp nào có MIC kháng với COL ở *A. baumannii*.

2. Việc phối hợp ME-COL cho hiệu quả hiệp đồng và cộng hợp cao trên VK *A. baumannii* với tỷ lệ là 58,8% và 41,2%. Còn đối với VK *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* cho hiệu quả hiệp đồng và cộng hợp thấp hơn với tỷ lệ lần lượt là 32% và 60%, 20% và 60%. Phối hợp ME-COL thực hiện trên APK-CR cho kết quả tăng tỷ lệ nhạy cảm và trung gian từ 2-27% so với khi sử dụng kháng sinh đơn lẻ.

3. Việc phối hợp ME-CIP trên VK *K. pneumoniae* cho tỷ lệ hiệp đồng và cộng hợp với tỷ lệ là 42% và 44%. Còn với VK *A. baumannii*, *P. aeruginosa* có tỷ lệ hiệp đồng và cộng hợp với tỷ lệ lần lượt là 33,3% và 45,1%, 30% và 60%. Phối hợp ME-CIP thực hiện trên APK-CR cũng cho kết quả tăng tỷ lệ nhạy cảm và trung gian từ 2-8% so với khi sử dụng kháng sinh đơn lẻ.

#### V. KIẾN NGHỊ

Hiệu quả phối hợp KS trên các chủng APK-CR có khác nhau theo thời gian, khi có điều kiện, nên cho chỉ định xét nghiệm phối hợp kháng sinh in vitro trước để có quyết định chính xác trong chọn lựa kháng sinh.

Cần có nghiên cứu đánh giá hiệu quả trên lâm sàng của việc phối hợp KS đối với cặp kháng

sinh ME-COL và ME-CIP trong điều trị APK-CR.

Nên tiến hành mở rộng nghiên cứu hiệu quả phối hợp hai cặp kháng sinh ME-COL và ME-CIP trên các loại vi khuẩn khác.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Ngọc Lâm, Cao Minh Nga, Nguyễn Thị Thiên Kiều (2018), "Sự kháng thuốc của các vi khuẩn gây bệnh thường gặp trong bệnh phẩm đường hô hấp dưới tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM trong một năm (01/5/2016-30/4/2017)", Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 22 (4), tr. 385-386.
2. Lương Hồng Loan, Huỳnh Minh Tuấn (2020), "Trực khuẩn Gram âm tiết ESBL, AMPC, carbapenemase và phổ đề kháng kháng sinh tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh", Y học Tp Hồ Chí Minh, 24 (2), tr. 223-225.
3. Cao Minh Nga, Lê Thị Anh Phúc Nhi và cộng sự (2014), "Sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại Bệnh viện Đại học Y Dược 6 tháng đầu năm 2011-2012-2013", Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 18 (1), tr. 307-309.
4. Cao Minh Nga, Nguyễn Thanh Bảo, Vũ Thị Kim Cương (2008), "Nhiễm khuẩn do *Acinetobacter* và tính kháng thuốc", Y học Thành phố Hồ Chí Minh, 12 (1), tr. 188-193.
5. Agency European Medicines (2017), "Antimicrobial resistance", Retrieved from <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/antimicrobial-resistance>
6. Clinical and Laboratory Standards Institute (2020), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100, 30th ed, pp. 33-49, 174-177.
7. Tacconelli E, Magrini N, et al. (2017), "Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics", World Health Organization, 27, pp. 318-327.

## BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ FOLAT Ở BỆNH NHÂN SẴY THAI LIÊN TIẾP MANG GEN MTHFR ĐỘT BIẾN

Lê Thị Anh Đào<sup>1</sup>, Lưu Thị Anh<sup>2</sup>

#### TÓM TẮT

Sảy thai liên tiếp và đột biến gen MTHFR được ghi nhận có liên quan rõ rệt ở chủng tộc da vàng. Điều trị folat có thể làm giảm nồng độ homocystein trong máu cải thiện kết cục thai kỳ. **Mục tiêu:** của nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị bằng folate đối với bệnh

nhân mang gen đột biến MTHFR C677T tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội. Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp mang gen đột biến MTHFR được điều trị 5 mg Folat/ ngày trong 3 tháng. Kết quả 100% bệnh nhân mang gen MTHFR dạng dị hợp tử CT. Nồng độ trung bình của homocystein trước và sau điều trị lần lượt là  $10,3 \pm 3,47$ ;  $6,8 \pm 2,48 \mu\text{mol/l}$ , ( $p=0,000$ ). **Kết luận:** điều trị folat trong 3 tháng liên tục làm giảm nồng độ homocystein trong máu.

**Từ khóa:** sảy thai liên tiếp, đột biến MTHFR 677, homocystein

#### SUMMARY

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện phụ sản Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Anh Đào

Email: leanhdao1610@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.6.2021

Ngày phản biện khoa học: 11.10.2021

Ngày duyệt bài: 20.10.2021