



**ANTIBIOTIC SUSCEPTIBILITY OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* STRAINS ISOLATED IN SOME VIETNAMESE HOSPITALS IN THE PERIOD 2017-2019**

Vu Nhi Ha<sup>1</sup>, Tran Huy Hoang<sup>2\*</sup>, Nguyen Thai Son<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, Viet Nam

<sup>2</sup> National Institute Of Hygiene And Epidemiology, Viet Nam

<sup>3</sup>103 Military Hospital, Vietnam Military Medical University, Viet Nam

Email address: [thh@nihe.org.vn](mailto:thh@nihe.org.vn)

DOI: 10.51453/2354-1431/2022/811

**Article info**

Received: 28/06/2022

Revised: 15/07/2022

Accepted: 01/08/2022

**Keywords:**

*Acinetobacter baumannii*,  
MIC, antibiotic resistance,  
carbapenem, colistin

**Abstract:**

The study was to determine the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of 157 *Acinetobacter baumannii* strains isolated on inpatients from 6 hospitals in Vietnam including: Huu Nghi Hospital, Hospital 108, Thanh Nhan Hospital, Saint Paul Hospital, Hue Central Hospital, Can Tho Provincial General Hospital in the period 2017-2019. MIC results showed that *A. baumannii* was resistant to  $\geq 77\%$  to 8/9 tested antibiotics; 91% of *A. baumannii* were resistant to both carbapenem antibiotics, meropenem and imipenem, with MIC<sub>50</sub> of 32 - 64  $\mu\text{g/ml}$  and MIC<sub>90</sub>  $\geq 64 \mu\text{g/ml}$ . The lowest resistance rate was colistin (34,3%) and the MIC range of colistin ranged from  $< 0,25 - \geq 4 \mu\text{g/ml}$ ; MIC<sub>50</sub> = 1  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> = 4  $\mu\text{g/ml}$ . Research results are the basis for clinical pharmacists and treating doctors to calculate an effective and safe treatment dose that is appropriate for the patient.



## MỨC ĐỘ NHẠY CẢM VỚI KHÁNG SINH CỦA CÁC CHỦNG *ACINETOBACTER BAUMANNII* PHÂN LẬP TẠI MỘT SỐ BỆNH VIỆN VIỆT NAM GIAI ĐOẠN 2017-2019

Vũ Nhị Hà<sup>1</sup>, Trần Huy Hoàng<sup>2</sup>, Nguyễn Thái Sơn<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên, Việt Nam

<sup>2</sup>Viện VSĐT Trung ương, Việt Nam

<sup>3</sup>Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y, Việt Nam

Địa chỉ email: thh@nihe.org.vn

DOI: 10.51453/2354-1431/2022/811

Thông tin bài viết	Tóm tắt
<p>Ngày nhận bài: 28/06/2022</p> <p>Ngày sửa bài: 15/07/2022</p> <p>Ngày duyệt đăng: 01/08/2022</p>	<p>Nghiên cứu được tiến hành nhằm xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế vi khuẩn (MIC) của 157 chủng <i>Acinetobacter baumannii</i> (<i>A. baumannii</i>) được phân lập trên các bệnh nhân điều trị nội trú từ 6 bệnh viện tại Việt Nam bao gồm: Hữu Nghị, 108, Thanh Nhàn, Xanh Pôn, Trung ương Huế và Bệnh viện đa khoa tỉnh Cần Thơ giai đoạn 2017-2019. Kết quả MIC cho thấy <i>A. baumannii</i> đã kháng <math>\geq 77\%</math> với 8/9 kháng sinh được thử nghiệm; 91% <i>A. baumannii</i> kháng cả 2 kháng sinh carbapenem là meropenem, imipenem với MIC<sub>50</sub> là 32 - 64 <math>\mu\text{g/ml}</math> và MIC<sub>90</sub> <math>\geq 64 \mu\text{g/ml}</math>. Tỷ lệ kháng thấp nhất là colistin (34,3%) và phân bố dải MIC của colistin từ 0,125 - 8 <math>\mu\text{g/ml}</math> <math>\mu\text{g/ml}</math>; MIC<sub>50</sub> = 1 <math>\mu\text{g/ml}</math>, MIC<sub>90</sub> = 4 <math>\mu\text{g/ml}</math>. Kết quả nghiên cứu là cơ sở để được sĩ lâm sàng và bác sĩ điều trị có thể tính toán được liều điều trị hiệu quả và an toàn phù hợp cho bệnh nhân.</p>
<p><b>Từ khóa:</b></p> <p><i>Acinetobacter baumannii</i>, MIC, kháng kháng sinh, carbapenem, colistin</p>	

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

*A. baumannii* là cầu trực khuẩn Gram âm hiếu khí, oxidase âm tính và không lên men đường lactose, có đặc tính sinh học đặc biệt, có thể sống sót được ở cả môi trường khô ráo lẫn ẩm ướt, nhờ khả năng bám dính của màng sinh học (biofilm) do vi khuẩn tạo ra, giúp vi khuẩn gắn chặt vào bề mặt dụng cụ, môi trường và bảo vệ vi khuẩn, tạo điều kiện cho vi khuẩn dễ dàng tồn tại lâu dài. Các yếu tố này, cùng với khả năng kháng kháng sinh mức phải và nội tại cao, khiến *A. baumannii* trở thành tác nhân quan trọng hàng đầu gây nhiễm khuẩn trong bệnh viện ở trên toàn thế giới [1]. Do đó, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã xếp *A. baumannii* đứng đầu danh sách vi khuẩn cần được ưu tiên để phát triển các loại kháng sinh mới [2]. Theo báo cáo ở một số bệnh viện lớn tuyến trung ương, *A. baumannii* kháng gần như 100% với tất cả các kháng sinh hiện đang sử dụng

trên lâm sàng, ngoại trừ colistin [2], [3]. *A. baumannii* là một trong ba căn nguyên hàng đầu gây nhiễm khuẩn bệnh viện tại hầu khắp các tỉnh thành ở Việt Nam và tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn này đang ở mức báo động [5]. Theo nghiên cứu mới nhất được công bố tại Bệnh viện Đa khoa Cần Thơ năm 2021 cho thấy tỷ lệ nhiễm *A. baumannii* khá cao (31,4%) và kháng cao (trên 75%) với 13/15 loại kháng sinh thực nghiệm [6].

Xuất phát từ thực trạng trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định mức độ nhạy cảm kháng sinh của *A. baumannii* phân lập tại một số bệnh viện bằng kỹ thuật xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế vi khuẩn (MIC).

### 2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

157 chủng *A. baumannii* phân lập từ mẫu bệnh phẩm trên các bệnh nhân điều trị nội trú từ một số bệnh

viện miền Bắc, miền Trung, miền Nam của Việt Nam giai đoạn 2017-2019, gồm: 67 chủng Bệnh viện Thanh Nhân, 31 chủng Bệnh viện Hữu Nghị, 23 chủng Bệnh viện Xanh Pôn, 19 chủng Bệnh viện 108, 3 chủng Bệnh viện Trung ương Huế, 14 chủng Bệnh viện Đa khoa Cần Thơ. Các mẫu được lựa chọn đã được định danh là *A. baumannii* theo kỹ thuật thường quy của khoa Vi sinh vật ở các bệnh viện này.

## 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả và phân tích phòng thí nghiệm.

### 2.2.1. Kỹ thuật nuôi cấy và phân lập vi khuẩn

Các chủng vi khuẩn được thu thập sẽ được phân lập theo quy trình chuẩn của các bệnh viện [7]. Các chủng sau đó được chuyển về Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương nuôi cấy lại trên thạch Mac-Conkey (Oxoid, Anh), tách khuẩn lạc thuần, riêng rẽ cấy sang môi trường thạch dinh dưỡng không có chất ức chế (thạch Luria-Bertani - Invitrogen, Mỹ). Sau đó tiến hành định danh lại bằng máy MaldiToF (Bruker Daltonik, Đức) tại Phòng Kháng kháng sinh, Khoa Vi khuẩn, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương.

### 2.2.2. Kỹ thuật xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)

**2.2.2.1** Kỹ thuật MIC bằng phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch Muller-hinton theo hướng dẫn của CLSI 2017 [8]. Thử nghiệm với 8 loại kháng sinh thuộc 4 nhóm kháng sinh khác nhau bao gồm: imipenem (IMP), meropenem (MEM) là đại diện cho nhóm carbapenem; ceftazidime (CAZ) và cefepime (FEP) là đại diện cho nhóm cephalosporin; gentamycin (GEN) và amikacin (AMK) là đại diện cho nhóm amino glycosid;

ciprofloxacin (CIP) và levofloxacin (LVX) là đại diện cho nhóm floruo quinolone.

**2.2.2.2** Kỹ thuật MIC bằng phương pháp pha loãng kháng sinh trong canh thang MH Broth áp dụng riêng với colistin (CS). Kết quả diễn giải dựa theo tiêu chuẩn của CLSI M7-A10 và M100-S25 [9]. Chủng chuẩn *Escherichia coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 được sử dụng làm đối chứng và chủng *E. coli* NCTC 13846 được dùng làm chứng dương cho thử nghiệm.

## 2.3 Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được quản lý bằng phần mềm excel, tính tỷ lệ %, kết quả được thể hiện qua các bảng và biểu đồ.

## 2.4 Địa điểm nghiên cứu

Phòng Kháng kháng sinh, Khoa Vi khuẩn, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

## 2.5 Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương thông qua.

## 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong 157 chủng *A. baumannii* phân lập tại 6 BỆNH VIỆN đã cho kết quả MIC kháng với phần lớn các kháng sinh được thử nghiệm và cũng là kháng sinh hiện đang được sử dụng rộng rãi để điều trị cho các bệnh nhân nhiễm trùng bệnh viện ở Việt Nam. Kết quả ở Bảng 3.1 cho thấy 8/9 kháng sinh đã bị kháng  $\geq 77\%$  (trong đó 6 kháng sinh đã bị kháng  $\geq 89,8\%$ ).

**Bảng 3.1** Giá trị MIC của kháng sinh với các chủng *A. baumannii* ( $n = 157$ )

Kháng sinh	Dải MIC $\mu\text{g/ml}$	MIC <sub>50</sub> $\mu\text{g/ml}$	MIC <sub>90</sub> $\mu\text{g/ml}$	Tỷ lệ n(%) (MIC $\mu\text{g/ml}$ )		
				R	I	S
CIP	0,0625->32	32	>32	144 (91,7) (16->32)	1 (0,6) (2)	12 (7,7) (0,0625-0,5)
GEN	0,125->64	>64	>64	137 (87,3) (32->64)	0	20 (12,7) (0,125-4)
FEP	2- >128	128	>128	148 (94,3) (32- >128)	0	9 (5,7) (2-8)
CAZ	2->128	>128	>128	148 (94,3) (64- >128)	0	9 (5,7) (2-8)
LEV	0,06->64	>64	>64	143 (91,1) (8->64)	1 (0,6) (4)	13 (8,3) (0,06-1)
AMK	0,5->256	>256	>256	121 (77,1) ( $\geq 256$ )	2 (1,3) (32)	34 (21,6) (0,5-16)
IMP	0,125->64	64	>64	141 (89,8) (8- >64)	2 (1,3) (4)	14 (8,9) (0,125-2)
MEM	0,125->64	32	>64	141 (89,8) (8->64)	2 (1,3) (4)	14 (8,9) (0,125-1)
CL	0,125- $\geq 4$	1	4	54 (34,3) (4-8)	-	103 (65,6) (0,125-2)

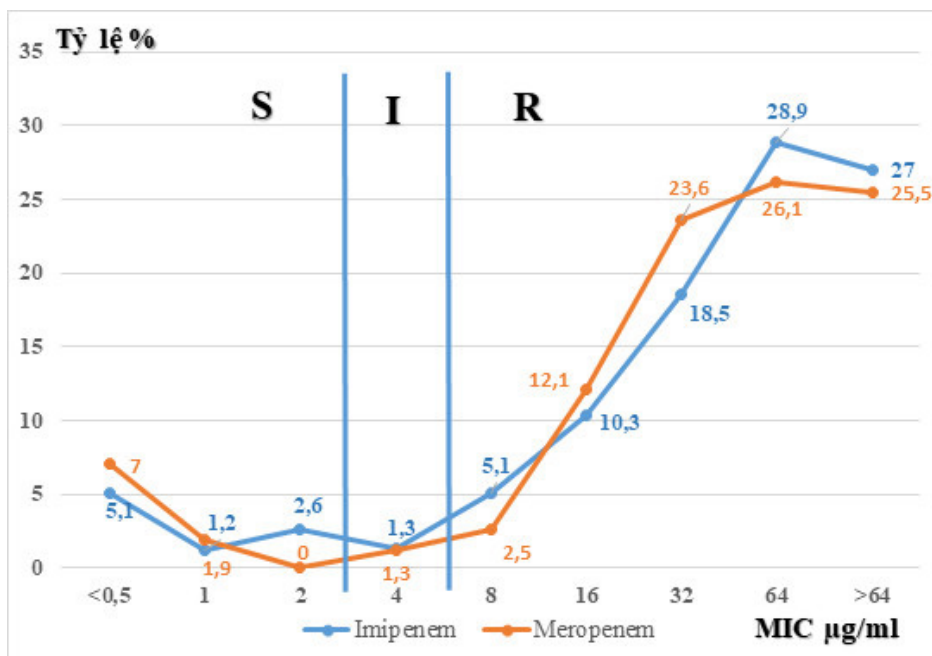
(Ghi chú: R: kháng; I: trung gian; S: nhạy cảm)

14 chủng (8,9%) nhạy cảm với carbapenem và 143 chủng (91,1%) đề kháng với carbapenem (Bảng 3.1). Tỷ lệ *A. baumannii* kháng carbapenem rất cao phù hợp với các công bố trước đây về tỷ lệ chủng *A. baumannii* chiếm ưu thế tại các bệnh viện của Việt Nam [1]. Thêm vào đó là MIC<sub>50</sub> và MIC<sub>90</sub> rất cao (MIC<sub>50</sub> và MIC<sub>90</sub> là nồng độ ức chế tối thiểu ức chế 50% và 90% tổng số chủng vi khuẩn). Cụ thể MIC<sub>50</sub> và MIC<sub>90</sub> của 2 kháng sinh carbapenem lần lượt là 64 → 64 µg/ml (imipenem) và 32 → 64 µg/ml (meropenem); gentamycin, levofloxacin có MIC<sub>50</sub> = MIC<sub>90</sub> đều > 64 µg/ml; ceftazidime, amikacin có MIC<sub>50</sub> = MIC<sub>90</sub> lần lượt là > 128 µg/ml, > 256 µg/ml. Cefepime có tỷ lệ kháng lên tới 94,3% với 148 chủng kháng hoàn toàn (MIC cao nhất > 128 µg/ml) và không có chủng kháng trung gian; ciprofloxacin với 144 chủng kháng hoàn toàn chiếm 91,7% (MIC cao nhất > 32 µg/ml) và 1 chủng kháng trung gian chiếm 0,6% (Bảng 3.1). Tỷ lệ kháng thấp nhất là colistin (34,3%), tuy nhiên trong lâm sàng kháng sinh colistin ít được sử dụng vì độc tính trên gan và thận. Phân bố dải MIC của colistin từ < 0,25 ≥ 4 µg/ml; MIC<sub>50</sub> = 1 µg/ml, MIC<sub>90</sub> = 4 µg/ml (Bảng 3.2). Kháng sinh amikacin với tỷ lệ kháng chỉ sau colistin là 77,1% và còn 34 chủng nhạy (21,6%). Các tỷ lệ trên thể hiện sự đa kháng thuốc của *A. baumannii* và mức độ kháng là khá cao. Khả năng kháng mạnh mẽ này chính là hệ quả của áp lực chọn lọc do việc sử dụng kháng sinh trong điều trị.

**Bảng 3.2 Phân bố dải giá trị MIC của kháng sinh colistin**

MIC (µg/ml)	<0,25	0,25	0,5	1,0	2	≥ 4
Số chủng	1	5	29	41	27	54
Tỷ lệ (%)	0,6	3,2	18,5	26,1	17,2	34,4

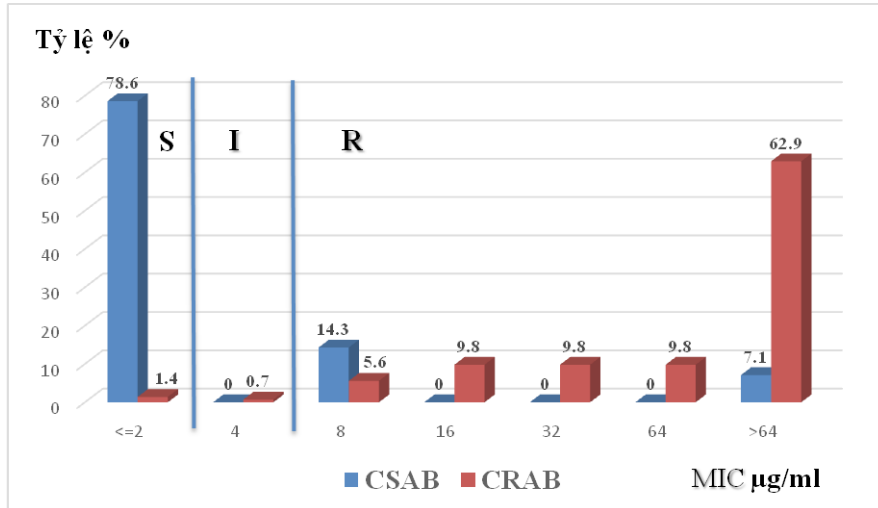
Theo Bảng 3.1, tỷ lệ *A. baumannii* kháng với kháng sinh imipenem và meropenem (đại diện cho nhóm carbapenem) trong nghiên cứu của chúng tôi đều là 89,8%, tỷ lệ này tương đương với tỷ lệ ở 14 tỉnh thành Việt Nam trong nghiên cứu tại 15 ICU 2012-2013 [4], [9]; đồng thời có sự tương đồng với nghiên cứu của Lê Nữ Xuân Thanh năm 2017 ở Bệnh viện Trung Ương Huế và Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế với tỷ lệ kháng lần lượt là 88,5% và 87,5% [11]. Mặc dù, số lượng mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn nhưng cũng phần nào phản ánh được mức độ đề kháng trên thực tế. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như của nhiều nghiên cứu khác trong và ngoài nước [4], [11], [12]. Theo kết quả nghiên cứu trên 253 chủng *A. baumannii* phân lập từ các nước ở Châu Á; 82,5% đề kháng với carbapenem, tỷ lệ đề kháng với các kháng sinh khác (ngoại trừ polymyxin) cũng rất cao: 86,5% (ceftazidime), 76,2% (gentamicin), 89,7% (ciprofloxacin), 86,1% (piperacillin-tazobactam) [13].



**Biểu đồ 3.1** Phân bố dải giá trị MIC của carbapenem đối với các chủng *A. baumannii*.

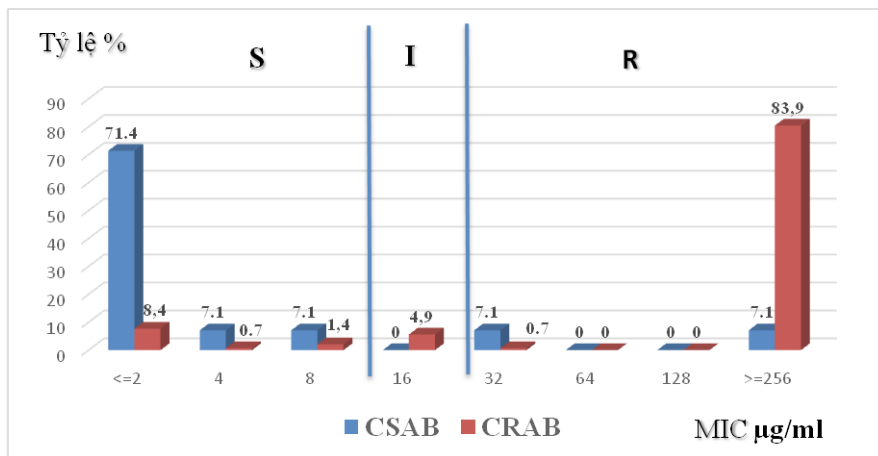
157 chủng *A. baumannii* trong nghiên cứu này, giá trị MIC với carbapenem chủ yếu trong khoảng >16 µg/ml, số chủng nhạy cảm chỉ có 14 chủng, chiếm tỉ lệ thấp (8,9%). Đối với các chủng *A. baumannii* nhạy cảm với carbapenem, MIC ≤ 0,5 µg/ml là chủ yếu (Biểu đồ 3.1). Như vậy, đối với các chủng nhạy cảm với carbapenem thì các kháng sinh này còn rất hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn do *A. baumannii*. Hơn nữa, đối với nhóm các chủng

nhạy cảm với carbapenem, tỷ lệ chủng nhạy cảm với các kháng sinh cũng còn khá cao: 78,6%, 85,7%, 57,1% số chủng còn nhạy cảm với LEV, AMK, CAZ (Biểu đồ 3.2, 3.3, 3.4).

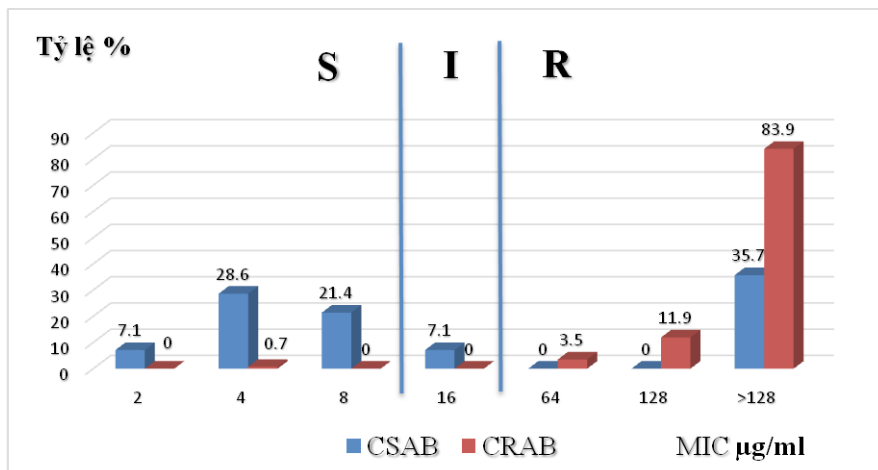


**Biểu đồ 3.2.** Phân bố tỷ lệ (%) giá trị MIC của Levofloxacin ở 2 nhóm CSAB và CRAB (CSAB: Carbapenem-Susceptible *A. baumannii*, *A. baumannii* nhạy cảm với carbapenem) (CRAB: Carbapenem-Resistant *A. baumannii*, *A. baumannii* kháng carbapenem)

MIC của Levofloxacin có sự khác biệt rõ ràng giữa nhóm các chủng nhạy và kháng carbapenem với 78,6% các chủng nhạy carbapenem có MIC với Levofloxacin 2 µg/ml; 62,9% các chủng kháng carbapenem có MIC với Levofloxacin > 64 µg/ml.



**Biểu đồ 3.3** Phân bố tỷ lệ (%) giá trị MIC của amikacin ở 2 nhóm CSAB và CRAB



**Biểu đồ 3.4** Phân bố tỷ lệ (%) giá trị MIC của ceftazidime ở 2 nhóm CSAB và CRAB



Ngược lại, 143 chủng (91,1%) kháng với carbapenem. Tỷ lệ MIC = 8 µg/ml rất thấp (imipenem là 5,1%; meropenem là 2,5%), trong khi MIC ≥ 32 µg/ml ở imipenem chiếm 88,1%; meropenem là 82,5% (Biểu đồ 3.1). Như vậy, không có khả năng tăng liều đối với các kháng sinh carbapenem để điều trị nhiễm khuẩn do các chủng *A. baumannii* có kết quả thử nghiệm đã

kháng carbapenem. Đồng thời, các chủng đề kháng carbapenem cũng đề kháng rất cao với các kháng sinh khác, LEV (98,6%) và 72,7% số chủng có MIC ≥ 64 µg/ml; 84,6% số chủng đề kháng AK và MIC ≥ 256 µg/ml là 83,9%. Tương tự, 99,3% số chủng đề kháng CAZ và 95,8% MIC ≥ 128 µg/ml (Biểu đồ 3.2, 3.3, 3.4).

**Bảng 3.3 Giá trị MIC của kháng sinh ở 2 nhóm CSAB và CRAB**

Loại KS	Dải MIC (µg/ml)		MIC <sub>50</sub> (µg/ml)		MIC <sub>90</sub> (µg/ml)		Tỷ lệ n (%)	
	CSAB n= 14	CRAB n = 143	CSAB n= 14	CRAB n = 143	CSAB n= 14	CRAB n = 143	CSAB n= 14	CRAB n = 143
<b>CIP</b>	0,0625-32	0,5 - >32	0,125	>32	32	>32	3 (21,4)	142(99,3)
							p<0,0001	
<b>GEN</b>	0,125 - >64	0,25 - >64	1	>64	64	>64	4 (28,6)	133 (93)
							p<0,0001	
<b>FEP</b>	2 - >128	2 - >128	4	128	128	>128	7 (50)	142 (99,3)
							p<0,0001	
<b>CAZ</b>	2 - >128	4 - >128	8	>128	>128	>128	6 (42,9)	142 (99,3)
							p<0,0001	
<b>LEV</b>	0,06 - >64	0,06 - >64	0,25	>64	8	>64	3 (21,4)	141 (98,6)
							p<0,0001	
<b>AK</b>	0,5 - >256	0,5 - >256	1	>256	32	>256	2 (14,3)	121 (84,6)
							p<0,0001	
<b>CO</b>	0,25 - 8	0,125 - 8	1	2	8	4	(4 (28,6)	50 (35)
							p>0.05	

Theo kết quả Bảng 3.3, giá trị MIC<sub>50</sub>, MIC<sub>90</sub> và tỷ lệ đề kháng với một số kháng sinh (ngoại trừ colistin) ở nhóm chủng nhạy cảm với carbapenem thấp hơn hẳn so với nhóm đề kháng với carbapenem. Sử dụng phần mềm MedCalc Statistical Software version 19.2.6 (*MedCalc Software Bệnh viện, Ostend, Belgium; https://www.medcalc.org; 2020*) để so sánh 2 tỷ lệ nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$ . Như vậy, có mối liên quan giữa nhạy/kháng carbapenem với nhạy/kháng với các kháng sinh còn lại (trừ colistin). Riêng đối với kháng sinh colistin, ở cả 2 nhóm nhạy cảm và kháng với carbapenem, tỷ lệ chủng còn nhạy cảm với colistin còn khá cao (71,4% và 65%) (sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ ).

Nghiên cứu của chúng tôi không thực hiện đối với tất cả các kháng sinh được khuyến cáo thử nghiệm cho *A. baumannii* nên không kết luận được tỷ lệ vi khuẩn MDR (multi-drug resistant: đa kháng kháng sinh),

XDR (extensively drug resistant: đề kháng mở rộng) và PDR (pandrug resistant: toàn kháng kháng sinh) [14] nhưng có ít nhất 89,8% số chủng là MDR, trong đó 100% số chủng kháng carbapenem là MDR và tỷ lệ này chỉ là 21,4% trong số chủng nhạy cảm với carbapenem. Tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Tuấn Anh và CS, khi nghiên cứu trên 160 chủng *A. baumannii* phân lập trên bệnh nhân từ 3 bệnh viện ở miền Nam năm 2012-2014, 74% số chủng là MDR và XDR, 98,3% đề kháng imipenem trong số các chủng *A. baumannii* XDR [15].

10 năm trước đây, carbapenem là kháng sinh được sử dụng như là lựa chọn cuối cùng cho điều trị trực khuẩn Gram âm đa kháng. Nhưng hiện nay, các kháng sinh này đã gần như không còn tác dụng với *A. baumannii*. Trong nghiên cứu này, cả 2 kháng sinh carbapenem là meropenem, imipenem đều đã bị kháng 89,8%; MIC<sub>50</sub> (32 -> 64 µg/ml) và MIC<sub>90</sub> (64 -> 64 µg/ml)

ml) cao hơn rất nhiều ( $\geq 16$  lần) so với tiêu chuẩn nhạy cảm. Đối với các chủng còn nhạy cảm với carbapenem, MIC  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  là chủ yếu; có 4 chủng nồng độ MIC ở mức độ trung gian. Còn đối với các chủng đề kháng, MIC = 32-64  $\mu\text{g/ml}$  là chủ yếu (Biểu đồ 3.1).

*A. baumannii* nhanh chóng tích lũy các yếu tố quyết định đề kháng với các nhóm kháng sinh. Hiện nay, chúng đã kháng được với tất cả các loại kháng sinh hiện có sử dụng trên lâm sàng kể cả colistin - là phương thức cuối cùng để điều trị *A. baumannii* đa kháng. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ kháng colistin là 34,3% và phân bố dải MIC của colistin từ  $< 0,25 - \geq 4$   $\mu\text{g/ml}$ ; MIC<sub>50</sub> = 1  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> = 4  $\mu\text{g/ml}$  (Bảng 3.2). Kết quả nghiên cứu về tính nhạy cảm của *A. baumannii* đối với colistin ở Việt Nam khá khác nhau. Nhiều nghiên cứu cho thấy, *A. baumannii* còn nhạy cảm 100% với colistin [3], [11], [15], [16]. Tuy nhiên, đã có những nghiên cứu báo cáo về đề kháng colistin ở *A. baumannii* tại một số bệnh viện của Việt Nam [14], [17]. Theo kết quả nghiên cứu của Nguyễn Tuấn Anh và CS, khi nghiên cứu 160 chủng *A. baumannii* phân lập tại 3 bệnh viện ở miền Nam (năm 2012-2014) cho thấy, tỷ lệ đề kháng colistin ở 1 bệnh viện rất cao (12/38, 31,6%) và 1 bệnh viện khác có tỷ lệ đề kháng colistin thấp hơn (1/78; 1,3%) (được thực hiện bằng kỹ thuật khoanh giấy kháng sinh khuếch tán trong thạch) [15]. Một số nghiên cứu khác trên các chủng vi khuẩn phân lập tại bệnh viện Chợ Rẫy (2008 - 2012) phát hiện tỷ lệ kháng colistin dao động khoảng 1-3%, trong khi tỷ lệ này theo báo cáo ở Bệnh viện Thống Nhất (2013) lên tới 16,3% [18]. Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu trên 144 chủng *A. baumannii* phân lập tại 9 bệnh viện ở Việt Nam [16]: tỷ lệ kháng colistin là 0%; MIC<sub>50</sub> là 0,25  $\mu\text{g/ml}$  và MIC<sub>90</sub> là 0,5  $\mu\text{g/ml}$ .

Theo một số nghiên cứu cho thấy, kết quả của một số phương pháp xác định MIC của colistin không đồng nhất, có thể cho kết quả đề kháng giả hoặc nhạy cảm giả [18], [19], [20]. Do colistin có kích thước phân tử lớn nên khả năng khuếch tán kém trong môi trường thạch, do đó với phương pháp kháng sinh pha loãng trong thạch hoặc khoanh giấy khuếch tán có độ chính xác không cao. Theo nghiên cứu hồi cứu trên 202 chủng CRAB xác định MIC của colistin bằng 4 phương pháp khác nhau cho thấy, phương pháp kháng sinh pha loãng trong thạch có tỷ lệ đề kháng giả là 9,4% [20].

Giá trị MIC colistin không chỉ để xác định tính nhạy cảm hay đề kháng của vi khuẩn mà còn liên quan tới việc tính liều colistin trong điều trị. Nên một kết quả thử nghiệm chính xác là rất cần thiết và quan trọng. Chính vì vậy, ở nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện kỹ thuật xác định MIC colistin bằng phương pháp vi pha loãng trong môi trường lỏng theo hướng dẫn của CLSI [9] sử dụng colistin sulphat (Sigma, Mỹ) và được thực hiện trên đĩa 96 tiêu chuẩn - Đáy tròn được làm bằng polypropylene và chưa được xử lý (not treated) (Hãng

corning, Mỹ). Không sử dụng loại đĩa đã được xử lý (treated) (để sử dụng cho nuôi cấy tế bào) có thể cho kết quả đề kháng giả do kháng sinh colistin có thể bị dính vào bề mặt của giếng, làm giảm nồng độ colistin trong môi trường thử nghiệm. Hơn nữa, ở nghiên cứu của chúng tôi, ngoài việc sử dụng các chủng chuẩn để kiểm soát chất lượng, như *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 28753 còn sử dụng thêm *E. coli* NCTC 13846 kháng colistin (MIC = 4  $\mu\text{g/ml}$ ). Kết quả đạt yêu cầu khi kết quả MIC nằm trong khoảng từ 2 - 8  $\mu\text{g/ml}$  và  $> 80\%$  số thử nghiệm có MIC = 4  $\mu\text{g/ml}$  [21].

#### 4. KẾT LUẬN

*A. baumannii* đề kháng với tỉ lệ 91% với cả 2 kháng sinh carbapenem là meropenem, imipenem; MIC<sub>50</sub> là 32-64  $\mu\text{g/ml}$  và MIC<sub>90</sub>  $> 64$   $\mu\text{g/ml}$ .

Các chủng nhạy cảm với carbapenem, có MIC của carbapenem  $\leq 0,5$   $\mu\text{g/ml}$  là chủ yếu và còn nhạy cảm khá tốt với một số kháng sinh CPM, CAZ, AK, LEV; Các chủng đề kháng với carbapenem, có MIC = 32-64  $\mu\text{g/ml}$  chiếm tỷ lệ cao và cũng đề kháng với các kháng sinh khác với giá trị MIC cao.

Tỷ lệ kháng thấp nhất là colistin (34,3%) và phân bố dải MIC của colistin từ 0,125 - 8  $\mu\text{g/ml}$ ; MIC<sub>50</sub> = 1  $\mu\text{g/ml}$ , MIC<sub>90</sub> = 4  $\mu\text{g/ml}$ . Colistin trở thành “vũ khí” cuối cùng trong điều trị nhiễm trùng nghiêm trọng do *A. baumannii* đa kháng.

#### REFERENCES

- [1] Wareth G, Linde J, Nguyen NH, et al (2021). WGS-Based Analysis of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* in Vietnam and Molecular Characterization of Antimicrobial Determinants and MLST in Southeast Asia. *Antibiotics*; 10: 563.
- [2] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*; 18: 318–327.
- [3] P.T.N.Thao, T.V.Ngoc, T.T.T.Nga (2017). Investigation of drug resistance characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired pneumonia. *Medical news*; 64–69.
- [4] Hoang Quoc C, Nguyen Thi Phuong T, Nguyen Duc H, et al (2019). Carbapenemase genes and multidrug resistance of *Acinetobacter baumannii*: A cross sectional study of patients with Pneumonia in Southern Vietnam. *Antibiotics (Basel)*; 8: E148.

- [5] Phu VD, Wertheim HFL, Larsson M, et al (2016). Burden of Hospital Acquired Infections and Antimicrobial Use in Vietnamese Adult Intensive Care Units. *Plos ONE*; 11: e0147544.
- [6] T.Đ.Hung, T.L.Son, T.T.Dung et al (2022). Introduction rate and antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* isolated from respiratory diseases Can Tho city general hospital 2021. *Vietnam Medical Journal*; 515(2): 338-342
- [7] L N Khue (2017). Practical guide to clinical microbiology testing techniques. *Medical Publishing House*.
- [8] Patel JB (ed) (2017). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 27th edition. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*.
- [9] Koeth LM, DiFranco-Fisher JM, McCurdy S (2015). A Reference Broth Microdilution Method for Dalbavancin In Vitro Susceptibility Testing of Bacteria that Grow Aerobically. *Journal of Visualized Experiments: JoVE*. Epub ahead of print 9 September. DOI: 10.3791/53028.
- [10] Hsu L-Y, Apisarnthanarak A, Khan E, et al (2017). Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and Enterobacteriaceae in south and southeast Asia; 30: 1–22.
- [11] Thanh LNX, Ngọc LTÁ, Liên NTN, et al (2017). Molecular characterization of genes encoding acquired carbapenemase of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates. *Journal of Medicine and Pharmacy*; 7: 52.
- [12] P.H.Nhung, Đ.X.Co, B.T.Hao (2017). Antibiotic susceptibility of gram-negative bacilli isolated in the intensive care unit of Bach Mai hospital. *Medical research journal*; 109: 1–8.
- [13] Kim DH, Choi J-Y, Kim HW, et al (2013). Spread of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Global Clone 2 in Asia and *AbaR*-Type Resistance Islands. *Antimicrob Agents Chemother*; 57: 5239–5246.
- [14] Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, et al (2012). Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*; 18: 268–281.
- [15] Tuan Anh N, Nga TVT, Tuan HM, et al (2017). Molecular epidemiology and antimicrobial resistance phenotypes of *Acinetobacter baumannii* isolated from patients in three hospitals in southern Vietnam. *Journal of Medical Microbiology*; 66: 46–53.
- [16] LTVNga, PHNhung, TTVPuong, et al (2020). The relationship between the degree of carbapenem resistance and the occurrence of carbapenemase-encoding genes of *Acinetobacter baumannii* strains isolated in some hospitals. *Vietnam Science and Technology Magazine*; 62 (7): 35-39
- [17] Tran DN, Tran HH, Matsui M, et al (2017). Emergence of New Delhi metallo-beta-lactamase 1 and other carbapenemase-producing *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex among patients in hospitals in Ha Noi, Viet Nam. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*; 36: 219–225.
- [18] Linh TK, Van CTB (2017). The situation of colistin resistance in some common Gram-negative bacteria in hospital infections in Ho Chi Minh City. *Medical Journal of Ho Chi Minh City*; 8.
- [19] Osei Sekyere J. *Mcr* (2019). Colistin resistance gene: a systematic review of current diagnostics and detection methods. *MicrobiologyOpen*; 8: e00682.
- [20] Hui Li, Hua Zhou, Xi Li, Jianfeng Wang, Ying Fu, Yan Jiang, Yunsong Yu (2018). The Evaluation of Four In Vitro Susceptibility Testing Methods for Colistin on Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Jundishapur journal of microbiology*; 10.
- [21] Matuschek E, Åhman J, Webster C, et al (2018). Antimicrobial susceptibility testing of colistin – evaluation of seven commercial MIC products against standard broth microdilution for *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Acinetobacter* spp. *Clinical Microbiology and Infection*; 24: 865–870.