

## NGHIÊN CỨU KHÁNG KHÁNG SINH CỦA VI KHUẨN LẬU

BÙI KHẮC HẬU, NGUYỄN THỊ THUỶ

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Lậu cầu khuẩn (*Neisseria gonorrhoeae*) gây ra bệnh lậu là một trong 22 căn nguyên gây các bệnh lây truyền qua đường tình dục (LTQĐTD). Mọi lứa tuổi, mọi giới đều có thể mắc bệnh lậu, tỉ lệ mắc bệnh hàng năm cao và tập trung vào lứa tuổi đang hoạt động tình dục mạnh. Bệnh nhân ở nước ta cũng như ở một số nước phát triển việc quá lạm dụng thuốc kháng sinh để điều trị bệnh lậu đã làm gia tăng tính kháng kháng sinh thông thường sử dụng trong điều trị bệnh lậu. Trong khi đó các công trình nghiên cứu về sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn lậu ở Việt Nam chưa nhiều và kết quả còn khác nhau. Mặt khác công việc chẩn đoán phòng thí nghiệm, vấn đề sử dụng kháng sinh ở cơ sở cũng là những điều cũng rất cần được quan tâm hơn. Chính vì vậy, nghiên cứu tình hình kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn lậu là một vấn đề bức thiết của Bệnh viện Da Liễu Hà Nội. Để góp phần vào công tác điều trị bệnh lậu có hiệu quả hơn, chúng tôi tiến hành đề tài "**Tim hiểu tình hình kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn lậu phân lập từ bệnh nhân tại Bệnh viện Da Liễu Hà Nội từ tháng 11/2008 đến tháng 4/2009**" nhằm đóng góp một số thông tin giúp thầy thuốc lâm sàng tham khảo.

Đề tài nhằm 2 mục tiêu là:

1. Đánh giá chung về sự kháng thuốc kháng sinh của các chủng vi khuẩn lậu phân lập được ở Bệnh viện Da Liễu Hà Nội.
2. Xác định các kháng sinh còn khả năng tác dụng với vi khuẩn lậu trong thời gian hiện nay tại Hà Nội nhằm giúp cho việc điều trị bệnh lậu có hiệu quả hơn.

### TỔNG QUAN

Sau năm 1975 các bệnh LTQĐTD nói chung và bệnh lậu nói riêng lan tràn ở cả hai miền, cho đến nay mọi lứa tuổi, mọi giới, mọi tầng lớp đều có thể mắc bệnh lậu, nhưng chủ yếu tập trung vào lứa tuổi đang hoạt động tình dục mạnh.

#### 1. Tình hình kháng thuốc của lậu cầu trên thế giới

Cho đến năm 1976 xuất hiện lần đầu tiên các chủng lậu cầu kháng penicilline có beta - lactamaza. Sự kháng penixilin do hình thành beta - lactamaza của một số chủng lậu cầu là một trở ngại lớn trong công tác điều trị vì chúng không bị tiêu diệt bởi penixilin liều cao mà bắt buộc phải thay thế bằng một kháng sinh khác.

Đối với kháng sinh thuộc nhóm Quinolone thế hệ 1 - 2 những năm gần đây đã được sử dụng nhiều để

điều trị bệnh lậu, tuy vậy chỉ sau một thời gian lậu cầu đã kháng lại nhóm kháng sinh này với tỉ lệ 3,4% năm 1992; 0,33% năm 1993; 1,5% năm 1994 ở Singapore.

Đối với một số kháng sinh đặc trị khác như spectinomixin cho đến năm 1997, theo thông báo của TCYTTG thì tỉ lệ kháng nhóm kháng sinh này là 0-2%.

## 2. Tình hình kháng thuốc của lậu cầu ở Việt Nam.

Do việc sử dụng kháng sinh không được kiểm soát và bệnh lậu ngày nay đã kháng lại các kháng sinh thông dụng. Ở Việt Nam các công trình nghiên cứu về sự nhạy cảm của lậu cầu với kháng sinh chưa nhiều. Theo Nguyễn Văn Thục (1994) tình hình kháng thuốc của lậu cầu tại Thành phố Hồ Chí Minh như sau: Kháng penixilin - 94,6%, tetraxiclin - 5,33%, chloramphenicol - 1,33% và axit nalidixic - 1,33%.

Theo tài liệu của Lê Thị Phương và cộng sự (1993) thì các chủng lậu cầu kháng: penixilin là 75,12%; ceftriaxon - 0%; cephalothin - 3,05%; tetraxicli 21,18%, eritromixin 10,95%, axit nalidixic 2,54% spectinomixin 0% [8].

### ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân nam, nữ ở mọi lứa tuổi có hội chứng tiết dịch niệu đạo, âm đạo đến khám, được các bác sĩ lâm sàng chẩn đoán nghi bệnh lậu tại Bệnh viện Da liễu Hà Nội.

Thời gian từ tháng 11/2008 đến tháng 04/2009

#### 2. Vật liệu

Thạch cơ sở GC Agar Base của hãng BBL (Baltimore Bacteriological Laboratories) của Mỹ.

Bột máu bò khô (Dried Bovine Hemoglobin Powder) của BBL Mỹ

Môi trường Thayer - Martin không có chất ức chế Khoanh giấy kháng sinh do hãng: Sanofi (Pháp) sản xuất. Bao gồm 2 khoanh giấy:

- Nhóm chính gồm: penixilin, spectinomixin, ciprofloxacin, ceftriaxon, tetraxiclin
- Nhóm bổ sung: chloramphenicol, eritromixin, axit nalidixic

#### 3. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp lấy bệnh phẩm theo quy trình của WHO 1992, 1995

Nhuộm tiêu bản bằng phương pháp nhuộm Gram Phương pháp nuôi cấy, phân lập vi khuẩn theo thường quy chuẩn của WHO.

4. Kỹ thuật làm kháng sinh đồ khoanh giấy theo kỹ thuật Kirby -Bauer

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

#### 1. Tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu

Bảng 1: Tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính

| Tổng số | Âm tính | Tỷ lệ % | Dương tính | Tỷ lệ % |
|---------|---------|---------|------------|---------|
| 465     | 390     | 83,9    | 75         | 16,1    |

Qua bảng 1 cho thấy tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính chiếm tỷ lệ thấp (16,1%). Tại Việt Nam theo Phạm Văn Hiến, Lê Thị Phương, Dương Thị

Cương, trong các năm 1994 - 1996, tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính đạt từ 3 - 12%. Theo Đỗ Ngọc Hoài tỉ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính năm 1998 là 14,31%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính là 16,1% so với các tác giả là phù hợp, nhất là các tác giả trong nước.

#### 1.1. Tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính theo thể bệnh

Bảng 1.1: Tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính theo thể bệnh:

| Kết quả phân lập<br>Thể bệnh | Tổng (n) | Dương tính | Tỷ lệ dương<br>tính (%) |
|------------------------------|----------|------------|-------------------------|
| Lậu cấp tính                 | 72       | 60         | 83,3                    |
|                              | 293      | 15         | 5,1                     |
| Tổng                         | 465      | 75         | 16,1                    |

Qua bảng 1.1, tỷ lệ phân lập vi khuẩn dương tính ở thể lậu cấp tính cao hơn hẳn tỷ lệ vi khuẩn dương tính ở thể lậu mãn tính (83,3% và 5,1%) với P<0,05. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với công bố của các tác giả trong và ngoài nước

#### 1.2. Kết quả phân lập tính theo nhóm tuổi.

Bảng 1.2: Tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính ở các lứa tuổi

| Lứa tuổi  | Số bệnh nhân | Dương tính | Tỷ lệ phân lập (%) |
|-----------|--------------|------------|--------------------|
| 0 - 15    | 1            | 1          | 100                |
| 16 - 40   | 405          | 68         | 16,7               |
| 41 - 50   | 35           | 4          | 11,4               |
| > 50      | 24           | 2          | 8,3                |
| Tổng cộng | 465          | 75         |                    |

Qua bảng 1.2, cho ta thấy trong tổng số những người được xét nghiệm tỉ lệ phân lập dương tính cao nhất ở lứa tuổi 16 - 40 tuổi, lứa tuổi 0 - 15 tuổi và trên 50 tuổi bệnh nhân đến khám ít, tỷ lệ phân lập dương tính thấp chưa phản ánh đúng thực tế.

#### 1.3. Tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính ở các lứa tuổi.

Bảng 1.3: Tỷ lệ dương tính giữa các lứa tuổi

| Lứa tuổi  | Dương tính | Tỷ lệ % |
|-----------|------------|---------|
| 0 - 15    | 1          | 1,3     |
| 16 - 40   | 68         | 90,7    |
| 41 - 50   | 4          | 5,3     |
| > 50      | 2          | 2,7     |
| Tổng cộng | 75         | 100,00  |

Bảng 1.3, cho chúng ta thấy lứa tuổi bị lậu, phân lập dương tính là từ 16 - 40 tuổi. Nhóm tuổi này có tới 72 trường hợp trong tổng số 75 trường hợp chiếm 90,7% trong tổng số bệnh nhân mắc bệnh lậu. Từ 0-15 tuổi có 1 trường hợp bị lậu ở kết mạc mắt do lây truyền từ mẹ. Tỷ lệ phân lập dương tính của số bệnh nhân đến trước 7 ngày cao hơn hẳn số còn lại. Với tỷ suất chênh (OR) của 2 nhóm là: 6,1% có nghĩa là số bệnh nhân bị bệnh lậu đến khám trước 7 ngày khả năng phân lập vi khuẩn dương tính sẽ cao hơn 6,1 lần so với nhóm bệnh nhân đến khám sau 7 ngày

#### 1.4. Tỷ lệ phân lập vi khuẩn dương tính theo giới

Bảng 1.4: Tỷ lệ bệnh nhân giữa nam và nữ

| Giới | Tổng | Tỷ lệ % |
|------|------|---------|
| Nam  | 390  | 83,9    |
| Nữ   | 75   | 16,1    |
| Tổng | 465  | 100,00  |

Qua bảng 1.4, cho thấy tỷ lệ bệnh nhân là nam giới chiếm tỷ lệ rất cao (83,9%), bệnh nhân là nữ chỉ chiếm 16,1%.

Trong tổng số 75 bệnh nhân lậu phân lập dương tính, thì tỉ lệ ở nam giới nhiều hơn nữ giới (bảng 1.5)

Bảng 1.5: Tỷ lệ dương tính giữa nam và nữ

| Giới | Dương tính | Tỷ lệ phân lập (%) |
|------|------------|--------------------|
| Nam  | 65         | 16,7               |
| Nữ   | 10         | 13,3               |
| Tổng | 75         |                    |

Lý do tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu ở nam giới cao hơn nữ giới theo nhiều tác giả có lẽ do triệu chứng lậu cấp và mạn tính ở nam giới rõ rệt và rầm rộ hơn

nên người bệnh bắt buộc phải đi khám, trong khi đó triệu chứng ở nữ thường âm thầm nên làm cho người phụ nữ bị bệnh ít quan tâm và dễ bỏ qua không đi khám.

1.6. Mối quan hệ giữa thời gian đến khám và tỷ lệ phân lập dương tính:

Bảng 1.6: Tỷ lệ phân lập dương tính và thời gian đến khám

| Kết quả phân lập<br>Thời gian đến khám | Dương tính | Âm tính | Tổng số | Tỷ lệ phân lập (+) % |
|--|------------|---------|---------|----------------------|
| Trước 7 ngày                           | 60         | 125     | 185     | 32,4                 |
| Sau 7 ngày                             | 15         | 265     | 280     | 5,3                  |
| Tổng                                   | 75         | 390     | 465     |                      |

Qua bảng 1.6 cho thấy tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính trước 7 ngày (kể từ khi có triệu chứng đầu tiên) có tỷ lệ cao hơn so với bệnh nhân đến xét nghiệm sau 7 ngày (32,4% so với 5,3%) với  $P < 0,05$ , độ chênh lệch (OR) là 6,1%.

OR (tỉ suất chênh) = 6.1. Điều này cũng phù hợp với nhận xét của nhiều tác giả trong và ngoài nước

#### 2. Tỷ lệ đề kháng với kháng sinh của vi khuẩn lậu phân lập được.

##### 2.1. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn lậu đề kháng với các kháng sinh chính

Bảng 2.1: Tỷ lệ đề kháng với các kháng sinh ở nhóm chính

| Tên kháng sinh | Tổng số chủng thực nghiệm | S (nhạy cảm) |      | I (trung gian) |     | R (đề kháng) |      |
|----------------|---------------------------|--------------|------|----------------|-----|--------------|------|
|                |                           | N            | %    | N              | %   | N            | %    |
| Penixilin      | 75                        | 15           | 20,0 | 5              | 6,7 | 55           | 73,3 |
| Tetraxiclin    | 75                        | 55           | 73,3 |                | 0,0 | 20           | 26,7 |
| Ciprofloxacin  | 75                        | 70           | 93,3 |                | 0,0 | 5            | 6,7  |
| Ceftriaxon     | 75                        | 75           | 100  |                | 0,0 |              |      |
| Spectinomixin  | 75                        | 75           | 100  |                | 0,0 |              |      |

Qua bảng 8 ta thấy trong 5 loại kháng sinh chính thì vi khuẩn lậu kháng lại nhiều nhất với penixilin 73,3%, sau đó đến tetraxiclin 20,7%, thấp nhất là ciprofloxacin 6,7%. Chưa thấy các chủng vi khuẩn lậu kháng lại spectinomixin và ceftriaxon. Kết quả này tương đương với nhận xét của Đỗ Ngọc Hoài, Lê Thị Phương

##### 2.2. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn lậu kháng lại các kháng sinh bổ sung

Bảng 2.2: Vi khuẩn lậu kháng lại các kháng sinh bổ sung

| Tên kháng sinh  | Tổng số chủng thực nghiệm | S (nhạy cảm) |      | I (trung gian) |      | R (đề kháng) |      |
|-----------------|---------------------------|--------------|------|----------------|------|--------------|------|
|                 |                           | N            | %    | N              | %    | n            | %    |
| Cephalotin      | 75                        | 72           | 96,0 | 5              | 6,7  |              | 0    |
| Chloramphenicol | 75                        | 70           | 93,3 |                |      | 7            | 9,3  |
| Eritromyxin     | 75                        | 69           | 92,0 | 6              | 8,0  | 2            | 2,7  |
| Kanamixin       | 75                        | 54           | 72,0 | 10             | 13,3 | 14           | 18,7 |
| Axit nalidixic  | 75                        | 68           | 90,7 |                | 0,00 | 8            | 10,7 |

Bảng 2.2 cho thấy có tới 18,7% đề kháng với kanamixin, nhưng còn nhạy cảm cao với 4 kháng sinh còn lại. Với các kháng sinh bổ sung, vi khuẩn lậu còn nhạy cảm tỷ lệ cao với chloramphenicol (93,3%), eritromyxin (92,0%), cephalotin (96,0%). Kết quả này tương tự với Nguyễn Văn Thục (1994). Riêng tỷ lệ đề kháng với nhóm bổ sung so với nhận xét của Lê Thị Phương thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn.

##### 2.3. Tỷ lệ các chủng đề kháng với 2 loại kháng sinh

Bảng 2.3. Tỷ lệ các chủng đề kháng với 2 loại kháng sinh:

| Tên kháng sinh                  | Ký hiệu | Số chủng thực nghiệm | Số chủng kháng | %    |
|---------------------------------|---------|----------------------|----------------|------|
| Penixilin và tetraxiclin        | PG-TE   | 75                   | 13             | 17,3 |
| Penixilin và kanamixin          | PG-KA   | 75                   | 10             | 13,3 |
| Penixilin và axit nalidixic     | PG-NA   | 75                   | 9              | 12   |
| Kanamixin và axit nalidixic     | KA-NA   | 75                   | 6              | 8    |
| Axit nalidixic và ciprofloxacin | NA-CIP  | 75                   | 5              | 6,7  |
| Kanamixin và tetraxiclin        | KA-TE   | 75                   | 4              | 5,3  |
| Axit nalidixic và tetraxiclin   | NA-TE   | 75                   | 4              | 5,3  |
| Penixilin và chloramphenicol    | PG-CL   | 75                   | 3              | 4,0  |
| Penixilin và eritromixin        | PG-E    | 75                   | 3              | 4,0  |
| Chloramphenicol và kanamixin    | CL-KA   | 75                   | 1              | 13   |

Qua bảng trên ta thấy vi khuẩn đa đề kháng với kháng sinh trong đó đa đề kháng với hai loại kháng sinh gặp nhiều nhất là các chủng đề kháng với PG-TE (17,3%) kế đến là PG-KA (13,3% thấp nhất là CL-KA (1,3%). Kết quả này phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước.

2.4. Tỷ lệ các chủng vi khuẩn đề kháng với 3 loại kháng sinh

Bảng 2.4. Tỷ lệ các chủng đề kháng với 3 loại kháng sinh

| Các kháng sinh bị đề kháng | n (tổng số chủng thực nghiệm) | Số chủng kháng | %    |
|----------------------------|-------------------------------|----------------|------|
| PG-KA-NA                   | 75                            | 6              | 8,0  |
| PG-KA-TE                   | 75                            | 4              | 5,3  |
| PG-NA-TE                   | 75                            | 3              | 4,0  |
| NA-TE-KA                   | 75                            | 3              | 4,0  |
| PG-CTP-NA                  | 75                            | 1              | 1,3  |
| PG-CL-E                    | 75                            | 1              | 1,3  |
| PG-CL-KA                   | 75                            | 1              | 1,3  |
| CL-E-KA                    | 75                            | 0              | 0,00 |
| TE-KA-CL                   | 75                            | 0              | 0,00 |

Qua bảng trên chúng ta thấy rằng: loại hình đề kháng PG-KA-NA là nhiều nhất chiếm 8,0% các chủng phân lập, tiếp theo là kiểu đề kháng PG-KA-TE (5,3%). Kết quả này phù hợp với các tác giả như Lê Thị Phương, Đỗ Ngọc Hoài.

#### KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 75 chủng vi khuẩn lậu phân lập được, chúng tôi có một số kết luận như sau:

1. Tỷ lệ vi khuẩn lậu phân lập được ở Bệnh viện Da liễu Hà Nội là 16,1% trong đó tỷ lệ ở lậu cấp tính (chiếm tới 83,3%) cao hơn hẳn tỷ lệ ở lậu mãn tính (5,1%).

2. Tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính có liên quan mật thiết với thời gian bệnh nhân đến khám và làm xét nghiệm vi sinh.

3. Tỷ lệ phân lập vi khuẩn lậu dương tính cao nhất ở lứa tuổi từ 21 - 40 tuổi (chiếm 90,6%)

4. Tỷ lệ mắc bệnh lậu ở nam giới (83,9%) cao hơn ở nữ giới (16,1%)

5. Tỷ lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn lậu tương đối cao ở hầu hết các kháng sinh được thử độ nhạy cảm:

- Kháng Penixilin là 73,3% tiếp đến là tetraxiclin (26,7%), kháng sinh chưa bị đề kháng là spectinomixin, ceftriaxon.

- Đã xuất hiện các chủng đa kháng thuốc với hai kháng sinh, gặp nhiều nhất là với penixilin - tetraxiclin (17,3%) và penixilin – kanamixin (13,3%) và ba kháng sinh penixilin – kanamixin – axit nalidixic với tỷ lệ là

(8,0%) và penixilin – kanamixin - tetraxiclin (5,3%) ở vi khuẩn lậu.

#### KIẾN NGHỊ

Để có điều kiện phát hiện và điều trị sớm bệnh lậu nên có một dự án truyền truyền rộng rãi ở cộng đồng về sự nguy hiểm của bệnh lậu.

Ở các tuyến tỉnh nên nâng cấp về cơ sở và trang bị kiến thức cơ bản cho các phòng xét nghiệm vi sinh để áp dụng kỹ thuật soi trực tiếp cũng như nuôi cấy tìm vi khuẩn lậu và xác định mức độ nhạy cảm với kháng sinh để giúp cho việc điều trị có hiệu quả hơn.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abram S.Benson (1945). *Biện pháp dự phòng bệnh lậu*. Sổ tay kiểm soát các bệnh truyền nhiễm (bản dịch). Hà Nội. NXB Y học.

2. Phạm Văn Hiển (1997): *Cách thức lây truyền và biện pháp phòng chống bệnh LTQĐTD, tình hình bệnh LTQĐTD, những khó khăn, giải pháp và khuyến cáo*, Đà Nẵng. Hội nghị tập huấn về các bệnh lây truyền qua đường tình dục. Viện Da liễu, tr. 2 – 3

3. Đỗ Ngọc Hoài (1998): *Góp phần nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học bệnh lậu và đặc điểm sinh học cơ bản của các chủng vi khuẩn lậu phân lập được tại Hà Nội*. Luận án Thạc sỹ y học, tr. 24 - 25

4. Lê Thị Oanh và Lê Hồng Hình (1996)- *Góp phần tìm hiểu tình hình nhiễm trùng đường sinh dục dưới 528 phụ nữ nội ngoại thành Hà Nội*. Một số công trình nghiên cứu về độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc kháng sinh (1994 - 1995). Hà Nội, Viện Thông tin thư viện Y học Trung ương, tr. 46 - 49.

5. Lê Thị Phương – *Theo dõi độ nhạy cảm và đề kháng sinh của lậu cầu ở Viện da liễu, Hà Nội. Một số công trình nghiên cứu về độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc kháng sinh (1992 -1993)*. Viện Thông tin thư viện Y học Trung ương, 199, tr. 61-64.

6. Lê Thị Phương (1996): *Thăm dò tình hình lậu cần nhạy cảm và kháng lại một số kháng sinh đặc trị tại Viện Da liễu 1994 - 1995*. Một số công trình nghiên cứu về độ nhạy cảm của vi khuẩn với thuốc kháng sinh 1994 - 1995, Hà Nội. Viện Thông tin thư viện Y học Trung ương, tr. 97-100

7. Nguyễn Văn Thục, Nguyễn Thu Phương, Lê Thị Hoa (1994): *Cảm ứng với kháng sinh của N.gonorrhoeae ở Thành phố Hồ Chí Minh 1994*. Viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh, tr. 1-6

8. Andrew.M (1997). Surveillance of antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in the Western Pacific". *Gennitourim Med* 1; 73; 331-332

9. Brett. M.S.Y Davies. H.G.D, Blockey. J.R, Hefferma. H.M (1992), "Antibiotic Susceptibilities, serotypes and auxotypes of *Neisseria gnnorrhoeae* isolated in New Zeland", *Genitourin.Med*; 98:321-324