

ĐỊNH DANH LOẠI VÀ ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ NHẠY CẢM VỚI THUỐC KHÁNG NẤM CỦA VI NẤM *CANDIDA* PHÂN LẬP TỪ ĐƯỜNG TIÊU HÓA BỆNH NHÂN SƠ SINH TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC HUẾ

Ngô Thị Minh Châu¹, Tôn Nữ Phương Anh¹, Lê Chí Cao¹,
Võ Minh Tiếp¹, Hà Thị Ngọc Thúy¹, Đỗ Thị Bích Thảo¹,
Nguyễn Phước Vinh¹, Trần Thị Giang¹, Ngô Thị Thu Thảo¹

Nấm *Candida* ở đường tiêu hóa là tình trạng thường gặp ở trẻ sơ sinh. Vi nấm có thể gây thể bệnh phổ biến là viêm niêm mạc miệng lưỡi ở độ tuổi này. Đồng thời nấm *Candida* cũng làm một trong các tác nhân gây nhiễm trùng sơ sinh thường gặp ở ICU nhi.

Mục tiêu: 1. Định danh loài vi nấm *Candida* ở đường tiêu hóa của bệnh nhi sơ sinh; 2. Đánh giá mức độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm của vi nấm phân lập.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện trên các bệnh nhi được chẩn đoán bệnh lý đang điều trị tại Phòng Nhi sơ sinh, Khoa Sản tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, thời gian từ tháng 01/2020 - 12/2020.

Kết quả: Tỷ lệ nấm *Candida* hoại sinh tại đường tiêu hóa là 28,83%. Trong đó, *C. non albicans* chiếm tỷ lệ cao hơn so với *C. albicans* (76,67% với 23,33%). Không ghi nhận tình trạng đề kháng của *Candida* với amphotericin B và nystatin. Tỷ lệ đề kháng của vi nấm *Candida* với fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin và 5 - flucytosin lần lượt là 6,67%, 3,33%, 3,33%, 23,33% và 16,66%. *C. albicans* nhạy cảm tốt với nhóm azoles và caspofungin. Trong khi đó, *C. non albicans* có tỷ lệ nhất định đề kháng với các thuốc này. *C. albicans* có tỷ lệ đề kháng với 5 - flucytosin cao hơn *C. non albicans* ($p < 0,05$). Hiện tượng đề kháng ≥ 2 loại thuốc gặp ở 34,78% *C. non albicans*.

Kết luận: *C. non albicans* có phân bố phổ biến ở đường tiêu hóa bệnh nhi tại Phòng Nhi sơ sinh, Khoa Sản Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế. Các chủng *Candida* được phân lập đều nhạy cảm tốt với amphotericin B và nystatin. *C. albicans* có hiện tượng đề kháng đáng kể với 5 flucytosine. *C. non albicans* đề kháng với azole, 5 flucytosine, caspofungin.

Từ khóa: *Candida* hoại sinh, mức độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm, bệnh nhi sơ sinh.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm *Candida* đường tiêu hóa là tình trạng thường gặp ở trẻ sơ sinh. Vi nấm có thể gây thể bệnh phổ biến là viêm niêm mạc miệng lưỡi ở độ tuổi này. Bên cạnh đó *Candida* cũng là một tác nhân gây nhiễm trùng xâm lấn ở trẻ sơ sinh, và vấn đề này cần được lưu ý ở các bệnh nhi độ tuổi này do đặc điểm của hàng rào bảo vệ chưa hoàn

chỉnh và miễn dịch chưa phát triển. Thông thường bệnh nấm *Candida* xâm lấn thường bắt đầu từ vi nấm ở đường tiêu hóa, tiết niệu khi có các điều kiện thuận lợi.

Trong nước có một số đề tài nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm nấm miệng của người lớn và trẻ lớn với tỷ lệ thay đổi từ 10 - 60%^[1,2,3]. Kết quả định danh loài *Candida* phân lập ở người Việt Nam cho thấy sự đa dạng về loài ở các bệnh phẩm khác nhau^[1,3]. Về tình hình kháng thuốc của *Candida* phân lập được ở Việt Nam, đánh giá chung *C. non albicans* có tỷ lệ đề kháng cao hơn *C. albicans*^[1]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu định danh loài *Candida* đường tiêu hóa ở trẻ sơ sinh và đánh giá tính nhạy

¹⁾Bộ môn Kỹ sinh trùng - Trường Đại học Y - Dược Huế.

Ngày nhận bài: 17/6/2021.

Ngày phân biện xong: 28/7/2021.

Ngày duyệt đăng: 20/8/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Ngô Thị Minh Châu,
Bộ môn Kỹ sinh trùng, Trường Đại học Y - Dược Huế.

Điện thoại: 0983863426. E-mail: ntmchau@huemed-univ.edu.vn.

cảm với thuốc kháng nấm của vi nấm phân lập được từ đường tiêu hóa. Nghiên cứu trên thế giới tỷ lệ nấm *Candida* hoại sinh ở trẻ sơ sinh khoảng 15 - 30%^[4]. Tình trạng có nấm hoại sinh là yếu tố thuận lợi của nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở trẻ sơ sinh nhẹ cân, đẻ non. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy bệnh nấm *Candida* ở trẻ sơ sinh là nguyên nhân gây tử vong với tỷ lệ là 20% và 50% bệnh nhi bị bệnh nấm *Candida* xâm lấn sau đó có các di chứng về phát triển tâm thần kinh^[4]. Các loài *Candida* gây nhiễm trùng huyết ở trẻ sơ sinh có tiên lượng nặng là *C. albicans* và *C. parapsilopsis*^[2]. Thuốc kháng nấm dự phòng nhiễm trùng cơ hội do *Candida* ở trẻ sơ sinh có yếu tố nguy cơ được khuyến cáo là fluconazole. Trong khi đó, thuốc điều trị bệnh nấm xâm lấn được đề cập bao gồm fluconazole, amphotericin B deoxycholate, liposomal amphotericin, micafungin^[4]. Vì vậy, định danh nấm *Candida* đường tiêu hóa ở trẻ sơ sinh và đánh giá sự nhạy cảm với thuốc kháng nấm là cần thiết để góp phần vào việc đề xuất các cảnh báo và dự phòng liên quan đến nhiễm trùng cơ hội do vi nấm ở trẻ nhi sơ sinh.

Từ những yêu cầu thực tế trên chúng tôi thực hiện đề tài “Định danh loài và đánh giá mức độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm của nấm *Candida* phân lập được từ đường tiêu hóa của bệnh nhi sơ sinh tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế” với các mục tiêu sau: 1. Định danh loài nấm *Candida* phân lập được từ đường tiêu hóa của bệnh nhi sơ sinh; 2. Đánh giá mức độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm của vi nấm phân lập.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng: Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhi được chẩn đoán bệnh lý đang điều trị tại Phòng Nhi sơ sinh, Khoa Sản tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên, thời gian từ tháng 01/2020 - 12/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Phòng Nhi sơ sinh, Khoa Sản và Khoa Ký sinh trùng, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế.

- Không lựa chọn vào nghiên cứu trẻ đang điều trị với thuốc kháng nấm.

- Thời gian từ tháng 01/2019 - 12/2020 có 111 bệnh nhân được khảo sát và thu thập bệnh phẩm niêm mạc miệng và phân.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Kỹ thuật thực hiện trong nghiên cứu

- Khai thác thông tin: Ngày tuổi, giới tính, chẩn đoán bệnh hiện tại của bệnh nhi.

- Thu thập mẫu, xét nghiệm trực tiếp, nuôi cấy và định danh: Tất cả mẫu bệnh phẩm đều được nuôi cấy đồng thời với xét nghiệm trực tiếp. Quy trình cụ thể như sau: Bệnh phẩm được nuôi cấy ban đầu trên môi trường Sabouraud dextrose agar Chloramphenicol (HiMedia, Ấn Độ), 72 giờ sau được cấy chuyển sang môi trường Chromogenic agar (Oxoid, UK) để thuần chủng và cấy chuyển để định danh loài. Định danh loài nhờ vào cấy chuyển lên môi trường *Candida* Chromogenic agar: dựa vào màu sắc của khuẩn nấm để định danh, nếu *C. albicans* thì khuẩn nấm có màu xanh lá cây; *C. tropicalis* có màu xanh da trời, các *Candida non albicans* khác: màu trắng, hồng, tím... Thử nghiệm đánh giá sự nhạy cảm với thuốc kháng nấm: Các chủng vi nấm phân lập được thử nghiệm về sự nhạy cảm với thuốc kháng nấm theo phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch theo hướng dẫn của CLSI, M - 44 A (Clinical and Laboratory Standards Institute, USA) với loại thuốc kháng nấm bao gồm amphotericin B 10µg, nystatin 100UI, fluconazole 25µg, itraconazole 8µg, 5-fluorocytosine 1µg và caspofungin 5µg (Liofilchem Laboratory, Cộng hòa Y). Các chủng *C. albicans* ATCC 90028, *C. parapsilosis* ATCC 22019 và *C. krusei* ATCC 6258 được làm các chứng chuẩn của thử nghiệm kháng nấm.

Xử lý số liệu: Theo phương pháp thống kê y học sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ

Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu

Tuổi	Giới		Tổng n (%)
	Nam (n)	Nữ (n)	
< 7 ngày	38	55	93 (83,78%)
7 ≤ 14 ngày	8	6	14 (12,62%)
14 ≤ 21 ngày	2	2	4 (12,62%)
Tổng	48	63	111 (100%)

Đa số bệnh nhi trong nghiên cứu là dưới 7 ngày tuổi (83,78%), không có bệnh nhi nào trên 21 ngày tuổi.



Bảng 2. Chẩn đoán bệnh của các đối tượng nghiên cứu

Chẩn đoán	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhiễm trùng sơ sinh sớm	71	63,96
Vàng tăng Billirubin	16	14,42
Suy hô hấp	15	13,52
Dị tật bẩm sinh	5	4,5
Nhiễm trùng huyết	1	0,9
Nhiễm trùng sơ sinh mắc phải	1	0,9
Xuất huyết não, thận	1	0,9
Hạ glucose máu	1	0,9
Tổng	111	100

Bệnh lý phổ biến được chẩn đoán của các đối tượng nghiên cứu là nhiễm trùng sơ sinh sớm (63,96%), vàng da tăng billitubin (14,42%) và suy hô hấp (13,52%).

Bảng 3. Kết quả xét nghiệm nấm trực tiếp

Xét nghiệm trực tiếp	Bệnh phẩm	
	Miệng n (%)	Phân n (%)
Âm tính	89 (80,18%)	89 (80,18%)
Chỉ nấm men	11 (9,91%)	6 (5,41%)
Nấm men nảy búp	7 (6,31%)	10 (9%)
Nấm men nảy búp sợi giả	4 (3,6%)	6 (5,41%)
Tổng	111 (%)	111 (100%)

Tỷ lệ xét nghiệm nấm trực tiếp của bệnh phẩm niêm mạc miệng và phân dương tính là như nhau (19,82%), trong đó hình thái nấm men nảy búp sợi giả có tỷ lệ thấp.

Bảng 4. Kết quả nuôi cấy

Nuôi cấy	Bệnh phẩm	
	Miệng (n /%)	Phân (n%)
Âm tính	103 (92,79%)	95 (85,59%)
Dương tính	8 (7,21%)	16 (14,41%)
Tổng	111 (100%)	111 (100%)

Tỷ lệ cấy nấm dương tính của bệnh phẩm miệng là 7,21%, thấp hơn tỷ lệ cấy nấm phân dương tính (14,41%). Tỷ lệ cấy dương tính nấm miệng/phân thấp hơn tỷ lệ xét nghiệm trực tiếp dương tính

Bảng 5. Tỷ lệ nấm *Candida* hoại sinh đường tiêu hóa của đối tượng nghiên cứu

Bệnh phẩm	Số lượng	Tỷ lệ %
Nhiễm nấm miệng	24	21,62
Nhiễm nấm phân	27	24,32
Nhiễm nấm đồng thời miệng và phân	3	2,7
Nhiễm nấm đường tiêu hóa	32	28,83

Tỷ lệ nấm *Candida* hoại sinh ở ruột phân cao hơn nấm *Candida* miệng (21,62% vs 24,32%), và tỷ lệ nấm hoại sinh đường tiêu hóa là 28,83%.

Số chủng phân lập và định danh loài

Bảng 6. Số chủng phân lập và kết quả định danh loài

Loài	Bệnh phẩm		Tổng n (%)
	Miệng n (%)	Phân n (%)	
<i>C. albicans</i>	3 (37,5%)	4 (22,22%)	7 (23,33%)
<i>C. non albicans</i> khác	5 (62,5%)	18 (77,78%)	23 (76,67%)
Tổng	8 (100%)	22 (100%)	30 (100%)

Có 30 chủng vi nấm được phân lập được các mẫu nuôi cấy miệng và phân. Mỗi mẫu cấy miệng dương tính chỉ phân lập được 1 chủng vi nấm. Trong khi đó, có 6 mẫu phân nuôi cấy phân lập được 2 loài vi nấm khác nhau. *C. non albicans* có tỷ lệ cao hơn *C. albicans* ở nhiễm nấm tiêu hóa trẻ sơ sinh (76,67% với 23,33%).

Kết quả thử nghiệm đánh giá nhạy cảm với thuốc kháng nấm

Bảng 7. Kết quả thử nghiệm độ nhạy cảm của *Candida* spp. với từng loại thuốc kháng nấm

Thuốc	Nhạy cảm n (%)	Trung gian n (%)	Đề kháng n (%)
Amphotericine B	30 (100%)	0	0
Nystatin	30 (100%)	0	0
Fluconazole	21 (70%)	7(23,33%)	2 (6,67%)
Itraconazole	28 (93,34%)	1(3,33%)	1(3,33%)
Voriconazole	28 (93,34%)	1(3,33%)	1(3,33%)

Caspofungin	20 (66,67%)	3 (10%)	7 (23,33%)
5-flucystosin	14 (46,67%)	5 (16,67%)	11 (16,66%)
Đề kháng ít nhất 1 loại thuốc thử nghiệm	13 (43,33%)		

Không ghi nhận đề kháng của *Candida* với amphotericine B và nystatin. Tỷ lệ đề kháng của fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofingin và 5 - flucystosin lần lượt là 6,67%, 3,33%, 3,33%, 23,33% và 16,66%. Tỷ lệ đề kháng với ít nhất 1 loại thuốc thử nghiệm là 43,33%.

Bảng 8. So sánh tỷ lệ đề kháng và trung gian của *C. albicans* và *C. non albicans*

Thuốc	<i>C. albicans</i> n (%)	<i>C. non albicans</i> n (%)	P
Amphotericine B	0	0	-
Nystatin	0	0	-
Fluconazole	0	9 (39,13%)	-
Itraconazole	0	2 (8,7%)	-
Voriconazole	0	2 (8,7%)	-
Caspofungin	1 (14,28%)	9 (39,13%)	0,2890
5 - flucytosin	7 (100%)	9 (39,13%)	0,0137
Đề kháng ≥ 2 loại thuốc	0	8 (34,78%)	-

Nhìn chung *C. albicans* nhạy cảm tốt với nhóm azoles và caspofungin. Trong khi đó, *C. nonalbicans* có tỷ lệ nhất định đề kháng với các thuốc này. *C. albicans* có tỷ lệ đề kháng với 5-flucytosin cao hơn *C. non albicans* ($p < 0,05$). Hiện tượng đề kháng ≥ 2 loại thuốc gặp ở 34,78% *C. non albicans*.

BÀN LUẬN

Vi nấm *Candida* spp. thường gây bệnh ở bề mặt da, niêm mạc. Vi nấm có các yếu tố độc lực để bám dính tế bào, chúng xâm lấn gây hủy hoại mô để gây bệnh. Trong khi đó, các yếu tố miễn dịch của vật chủ có vai trò ngăn cản sự xâm nhập của vi nấm. Với trẻ sơ sinh, *Candida* được xem là tác nhân phổ biến thứ 3 trong nhóm các tác nhân gây nhiễm trùng huyết muộn và có gánh nặng bệnh tật và tỷ lệ tử vong cao^[6]. *Candida* là tác nhân gây nhiễm trùng ở 4 - 18% trẻ sơ sinh bệnh nặng và khoảng 20 - 30% các bệnh nhi này thường tử vong^[6]. Các yếu tố nguy cơ của bệnh

xâm lấn do *Candida* là trẻ sinh thiếu tháng, nuôi dưỡng tĩnh mạch và dùng kháng sinh phổ rộng kéo dài^[7]. Nấm *Candida* hoại sinh ở các vị trí cơ thể cũng được xem là yếu tố nguy cơ của bệnh do tác nhân này tại chỗ hay toàn thân khi có suy giảm miễn dịch bảo vệ cơ thể^[5,8]. Các đối tượng bệnh nhi điều trị tại Phòng Nhi sơ sinh, Khoa Sản, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế chủ yếu có tuổi là dưới 7 ngày tuổi (83,78%) và bệnh lý được chẩn đoán phổ biến của các đối tượng nghiên cứu là nhiễm trùng sơ sinh sớm (63,96%), vàng da tăng billitubin (14,42%) và suy hô hấp (13,52%).

Từ 111 mẫu bệnh phẩm niêm mạc miệng và 111 mẫu bệnh phẩm phân được làm xét nghiệm trực tiếp để tìm vi nấm cho thấy: Tỷ lệ có nấm là như nhau (19,82%). Về hình thái vi nấm trong xét nghiệm trực tiếp là nấm men và nấm men nảy búp có tỷ lệ cao hơn nấm men, nảy búp, sợi giả. Điều này cho thấy về mặt vi nấm, tỷ lệ chủng vi nấm có hình thái xâm lấn và gây bệnh (sợi giả) là ít, vì vậy đây chủ yếu là nấm hoại sinh ở miệng và ruột. Tuy nhiên đây là vấn đề đáng quan tâm vì vi nấm hoại sinh sẽ trở thành gây bệnh khi có yếu tố thuận lợi, vì đối tượng bệnh nhi ở đây là các trẻ sơ sinh có yếu tố bệnh lý và với các vấn đề liên quan như điều trị kháng sinh kéo dài, nuôi dưỡng tĩnh mạch, thở máy... là các yếu tố thuận lợi cho bệnh *Candida* xâm lấn nếu tình trạng bệnh lý hiện tại không cải thiện và điều trị lâu dài ở ICU nhi.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận một tỷ lệ nhất định xét nghiệm nấm trực tiếp dương tính nhưng nuôi cấy không mọc (mặc dù bệnh nhân không dùng thuốc kháng nấm trước đó) và một số mẫu khác thì xét nghiệm trực tiếp âm tính nhưng nuôi cấy dương tính. Điều này có thể lý giải do nguồn lây nhiễm vi nấm *Candida* đường tiêu hóa ở trẻ sơ sinh có thể bắt nguồn từ nấm âm đạo của người mẹ hoặc do nhiễm nấm từ bên ngoài (như từ thực phẩm) trong quá trình sống^[9], tuy nhiên do vi nấm chưa thích nghi được để trở thành một phần khuẩn chí ở đường tiêu hóa nên khả năng tăng trưởng khi nuôi cấy yếu vì vậy xét nghiệm trực tiếp dương tính nhưng cấy âm tính. Ngược lại, một số bệnh phẩm mật độ vi nấm ít nên không phát hiện khi xét nghiệm trực tiếp nhưng nuôi cấy dương tính do khả năng tăng sinh dễ dàng của vi nấm khi cấy trên môi trường thích hợp. Kết quả của chúng tôi tỷ lệ nhiễm nấm đường tiêu hóa trẻ sơ sinh là 28,83%.

Xét về phân bố loài ở miệng đối tượng nghiên cứu thì *C. non albicans* (62,5%) là ưu thế hơn *C. albicans* (37,5%). Đây là điểm khác biệt so với phân bố loài của *Candida* ở miệng ở các độ tuổi khác. Theo nghiên cứu của Hoàng Đình Anh Hào và cộng sự (2009) về nhiễm nấm miệng của sinh viên Trường Đại học Y - Dược Huế là 16,28%, và *C. albicans* là 71%^[2]. Nghiên cứu của Trần Phủ Mạnh Siêu và cộng sự (2009), tỷ lệ nhiễm nấm miệng của bệnh nhân tại Bệnh viện Nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh là 16,3%, *C. albicans* chiếm 75%^[3]. Kết quả của một nghiên cứu khác của nhóm nghiên cứu chúng tôi giai đoạn 2015 - 2016 tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, nhiễm nấm *Candida* mẫu được thu thập ở nhiều nhóm đối tượng là trẻ lớn và người lớn, *C. albicans* chiếm 70%^[10]. Trong khi đó, nghiên cứu của Mendiratta DK. và cộng sự về tỷ lệ nấm *Candida* ở trẻ sơ sinh (2006) cho thấy tỷ lệ vi nấm ở miệng của trẻ sơ sinh điều trị tại ICU là 42% và tỷ lệ có nấm *Candida* ở trực tràng là 94,3%^[8], các yếu tố liên quan đến tỷ lệ nấm *Candida* ở trẻ sơ sinh được báo cáo theo nghiên cứu này là thời gian vỡ ối kéo dài, sử dụng kháng sinh và corticoides, tình trạng nhiễm nấm âm đạo của mẹ, trẻ sơ sinh thiếu tháng và nhẹ cân. Bên cạnh đó theo nghiên cứu này, loài *Candida* phân lập từ miệng và trực tràng chủ yếu là *C. non albicans* chiếm tỷ lệ cao hơn *C. albicans* (54,1% với 45,9%)^[8]. Nghiên cứu của Vanionpaa ở Phần Lan (2019) về nấm miệng ở trẻ sơ sinh, tác nhân phân lập được là *C. parapsilopsis*^[9]. Một vị trí phân lập khác của đường tiêu hóa là nấm phân, nghiên cứu chúng tôi tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* phân là 30,77%, và *C. nonalbicans* chiếm 77%. Sự khác biệt về phân bố loài *Candida* đường tiêu hóa ở độ tuổi sơ sinh so với tuổi lớn hơn có thể giải thích là do *C. albicans* có các yếu tố độc lực hơn *C. nonalbicans* nên có thể tồn tại và gặp phổ biến ở độ tuổi lớn. Bên cạnh đó, tuy kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho thấy ở trẻ sơ sinh *C. nonalbicans* chiếm ưu thế hơn *C. albicans* ở đường tiêu hóa, nhưng do số lượng mẫu của nghiên cứu này còn ít nên cần tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn để phân lập, định danh vi nấm và có kết luận chính xác hơn.

Nghiên cứu của Kuzuru cho thấy *C. nonalbicans* có phân bố phổ biến hơn ở bệnh nội tạng do vi nấm này ở bệnh nhi ở ICU^[11]. Nghiên

cứu về sự nhạy cảm với thuốc kháng nấm cho thấy *C. non albicans* đề kháng thuốc cao hơn *C. albicans*^[6,10]. Vì vậy, cần lưu ý về tác nhân này ở độ tuổi sơ sinh. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy tất cả loài vi nấm trong nghiên cứu này nhạy cảm với amphotericine B và nystatin. Tuy vậy, có sự đề kháng với nhóm azole, echinocandine và 5 - flucytosine. Kuzuru và cộng sự cũng báo cáo là amphotericine B là thuốc có hiệu quả với tất cả các loài *Candida*. Trong khi đó, có tỷ lệ nhất định đề kháng fluconazole và itraconazole^[11]. Nghiên cứu của Mohamadi về kháng thuốc của *Candida* phân lập được ở miệng và da vùng hậu môn trẻ sơ sinh ở Iran cho thấy tỷ lệ kháng nystatin, itraconazole, fluconazole, voriconazole lần lượt là 4%, 43%, 34,2% và 6%^[12]. Bên cạnh đó, nghiên cứu này cũng cho thấy có 6,7% *Candida* đề kháng với posaconazole, đây là một thuốc kháng nấm thuộc nhóm echinocandin, và không có hiện tượng đề kháng amphotericine B^[12]. Kết quả khảo sát kháng thuốc của chúng tôi cho thấy tất cả chủng *C. albicans* phân lập được đều nhạy cảm với nhóm polyene, nhóm azole và chỉ ghi nhận đề kháng chủ yếu với 5 - flucystocine. Trong khi đó, *C. nonalbicans* có tỷ lệ nhất định đề kháng azole, 5 flucystocine và caspofungin. Đề kháng với thuốc kháng nấm nhóm azole của *C. nonalbicans* là một trong những vấn đề quan tâm lớn trong kháng thuốc của vi sinh vật hiện nay^[10]. Trong kết quả đề kháng azole của nhóm vi nấm này, chúng tôi thấy tỷ lệ đề kháng cao nhất với fluconazole (39,13%) so với itraconazole và voriconazole. So sánh đề kháng của *C. albicans* và *C. nonalbicans* với 5 - flucystocine, nghiên cứu này cho thấy *C. albicans* đề kháng với 5 flucystocine hơn *C. nonalbicans*. Theo Bersani (2019), thuốc được ưu tiên lựa chọn điều trị bệnh do *Candida* xâm lấn tại ICU nhi bao gồm: amphotericine B, fluconazole, caspofungin, micafungin^[6] và fluconazole cũng được khuyến cáo dùng để dự phòng bệnh do *Candida* ở trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, do thực tế về hiện tượng đề kháng fluconazole của các chủng nấm *C. nonalbicans* phân lập được ở đường tiêu hóa của bệnh nhi tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế, chúng tôi khuyến cáo nên dùng nystatin để dự phòng nấm đường tiêu hóa ở trẻ sơ sinh. Bên cạnh đó, cần có các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu khảo sát lớn hơn để có thể đánh giá chính xác tỷ lệ kháng thuốc.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu về nhiễm vi nấm *Candida* đường tiêu hóa ở trẻ sơ sinh điều trị tại Phòng Nhi sơ sinh, Khoa Sản, Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế năm 2020 cho thấy:

1. Tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* đường tiêu hóa là 28,83%. Về phân bố loài, *C. non albicans* (76,67%) chiếm ưu thế hơn so với *C. albicans* (23,33%).

2. Tỷ lệ đề kháng với thuốc kháng nấm của các chủng vi nấm phân lập được:

- 100% chủng vi nấm nhạy cảm với amphotericine B và nystatin.

- Tỷ lệ đề kháng của fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin và 5-flucystosin lần lượt là

6,67%, 3,33%, 3,33%, 23,33% và 16,66%. Tỷ lệ đề kháng với ít nhất 1 loại thuốc thử nghiệm là 43,33%.

- *C. albicans* nhạy cảm tốt với nhóm azoles và caspofungin. Trong khi đó, *C. nonalbicans* có tỷ lệ nhất định đề kháng với các thuốc này. *C. albicans* có tỷ lệ đề kháng với 5-flucytosin cao hơn *C. nonalbicans* ($p < 0,05$). Hiện tượng đề kháng ≥ 2 loại thuốc gặp ở 34,78% *C. nonalbicans*.

Từ kết quả này chúng tôi đề xuất dự phòng nấm tiêu hóa với nystatin uống ở trẻ sơ sinh, và cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để tiếp tục khảo sát phân bố loài và sự nhạy cảm với thuốc kháng nấm chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Thị Minh Châu, Tôn Nữ Phương Anh, Đỗ Thị Bích Thảo và cộng sự. Ứng dụng kỹ thuật sinh học phân tử định danh loài một số chủng nấm men và xác định tỷ lệ đề kháng với thuốc kháng nấm bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch. Tạp chí Y học thực hành, 2016. 1005: tr. 484-489.
2. Hoàng Đình Anh Hào, Ngô Thị Minh Châu, Tôn Nữ Phương Anh. Nghiên cứu tình hình nhiễm nấm *Candida* miệng của sinh viên Trường Đại học Y - Dược Huế. Y - Dược học Quân sự, 2010. 4(35): tr. 93-97.
3. Trần Phú Mạnh Siêu, Hồ Quang Thắng. Tình hình nhiễm nấm *Candida* spp. trên các bệnh nhân nhập viện tại Bệnh viện Nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh năm 2009. Tạp chí Y - Dược TP. Hồ Chí Minh, 2010. 14(1): tr. 206-212.
4. Greenberg R.G. and Benjamin D.K.Jr., Neonatal candidiasis: diagnosis, prevention, and treatment. J Infect, 2014. 69 Suppl 1(0 1): p. S19-22.
5. Smith P.B., Steinbach W.J., and Benjamin D.K.Jr., Neonatal candidiasis. Infect Dis Clin North Am, 2005. 19(3): p. 603-15.
6. Bersani I., et al., Antifungal Drugs for Invasive Candida Infections (ICI) in Neonates: Future Perspectives. Frontiers in Pediatrics, 2019. 7(375).
7. Cahan H. and Deville J.G., Outcomes of Neonatal Candidiasis: The Impact of Delayed Initiation of Antifungal Therapy. International Journal of Pediatrics, 2011. 2011: p. 813-871.
8. Mendiratta D.K., et al., Candida colonization in preterm babies admitted to neonatal intensive care unit in the rural setting. Indian J Med Microbiol, 2006. 24(4): p. 263-7.
9. Vainionpää A., et al., Neonatal thrush of newborns: Oral candidiasis? Clin Exp Dent Res, 2019. 5(5): p. 580-582.
10. Ngô Thị Minh Châu. Xác định các loài vi nấm thuộc giống *Candida* và xác định độ nhạy cảm với thuốc kháng nấm của mẫu phân lập được từ bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Trường Đại học Y - Dược Huế. Báo cáo tổng kết đề tài khoa học công nghệ cấp Đại học Huế, MS: DHH 2015- 04 - 44, 2017.

11. Kuzucu C., et al., Species distribution, antifungal susceptibility and clonal relatedness of *Candida* isolates from patients in neonatal and pediatric intensive care units at a medical center in Turkey. *New Microbiol*, 2008. 31(3): p. 401-8.
12. Mohamadi J., et al., Anti-fungal resistance in *Candida* isolated from oral and diaper rash candidiasis in neonates. *Bioinformation*, 2014. 10(11): p. 667-70.

SPECIES IDENTIFICATION AND EVALUATION OF ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY TESTING OF *CANDIDA* ISOLATED FROM DIGESTIVE SYSTEM OF NEONATAL PATIENTS IN HUE UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY HOSPITAL

Summary

Introduction: *Candida* colonization of the gastrointestinal tract is common in the newborn population. This fungus can cause oral thrush, a common disease in neonates. Besides, *Candida* is one of the most neonatal nosocomial pathogens in pediatric ICU.

Objectives: 1. To identify *Candida* colonization species isolated from the digestive system of neonates; 2. To evaluate antifungal susceptibility testing of *Candida* isolates.

Material and methods: A cross-sectional study was carried out from patients admitted in Neonates ward, Obstetric Department, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital from 01/2020 to 12/2020. Patients' oral swab and stool were collected to check fungi by a direct examination and cultivate to identify fungal species. Antifungal susceptibility testing was carried by the disc diffusion method.

Results and conclusions: The prevalence of *Candida* colonization in the digestive system of neonates was 28.83%. In which, the rate of *C. non albicans* was higher than *C. albicans* (76.67% vs 23.33%). There wasn't any resistance of *Candida* to amphotericin and nystatin. The resistance prevalence of *Candida* to fluconazole, itraconazole, voriconazole, caspofungin, and 5-flucytosin were 6.67%, 3.33%, 3.33%, 23.33% and 16.66% respectively. *C. albicans* was susceptible to azoles and caspofungin, meanwhile *C. non albicans* was resistance to those drugs. The resistance rate of *C. albicans* to 5-flucytosin was higher than *C. non albicans* ($p < 0.05$). Resistance to more than 2 drugs was recognized in 34.78% of *C. non albicans*.

Key words: *Candida* colonization, antifungal susceptibility testing, neonate.