

TÌNH HÌNH ĐỀ KHÁNG THUỐC KHÁNG NẤM CỦA CÁC LOÀI *CANDIDA* SPP. GÂY NHIỄM KHUẨN HUYẾT VÀ NHIỄM KHUẨN TIẾT NIỆU

Trương Thiên Phú¹, Nguyễn Ngọc Trương¹, Nguyễn Thị Nam Phương¹,
Nguyễn Ngọc Minh Tâm¹, Nguyễn Thị Phương Linh¹,
Phạm Thị Phương Mai¹, Ngô Hữu Tài¹, Phạm Huy Búp¹,
Hong Thanh Tuấn¹, Đặng Thị Thanh Thảo¹, Ngô Minh Khoa¹,
Võ Phước Vũ¹, Trần Thị Xuân Yến¹, Lê Thanh Chương².

Mục đích: khảo sát sự phân bố của các loài nấm gây nhiễm khuẩn huyết, tiết niệu và tính kháng thuốc kháng nấm của chúng tại Bệnh viện Chợ Rẫy trong năm 2018. **Vật liệu và Phương pháp:** nghiên cứu hồi cứu. Tất cả các mẫu bệnh phẩm máu và nước tiểu cấy vi nấm gây bệnh dương tính trong năm 2018 tại khoa Vi Sinh bệnh viện Chợ Rẫy. Định danh vi nấm và thực hiện kháng nấm đồ bằng card YST và card AST YS07 trên hệ thống máy Vitek 2 Compact theo tiêu chuẩn CLSI. **Kết quả:** có 89 bệnh nhân cho kết quả cấy máu dương tính với nấm. Ba tác nhân hàng đầu gây nhiễm nấm máu lần lượt là *C. tropicalis* (31; 34,8%), *C. albicans* (20; 22,5%), *C. glabrata* (18; 20,2%). Tỷ lệ đề kháng của *Candida* spp. trong nhiễm nấm máu đối với Fluconazole là cao nhất (8; 9,9%), kế đến là Amphotericin B (7; 8,6%), Voriconazole (7; 8,6%), Flucytosine (1; 1,2%). Không thấy đề kháng với Caspofungin và Micafungin. Có 116 bệnh nhân cho kết quả cấy nước tiểu dương tính với nấm. Ba tác nhân hàng đầu gây nhiễm nấm nước tiểu lần lượt là *C. tropicalis* (43; 37,1%), *C. albicans* (41; 35,3%), *C. glabrata* (20; 17,2%). Tỷ lệ đề kháng của *Candida* spp. trong nhiễm nấm tiết niệu đối với Amphotericin B là cao nhất (8; 7,3%), kế đến là Fluconazole (5; 4,6%), Voriconazole (5; 4,6%), Caspofungin (3; 2,7%). Không thấy đề kháng với Flucytosine và Micafungin. **Kết luận:** ba loại vi nấm thường gặp nhất trong nhiễm nấm máu và nước tiểu lần lượt là *C. tropicalis*, *C. albicans* và *C. glabrata*. Tỷ lệ đề kháng với thuốc kháng nấm của các chủng *Candida* spp. là dưới 10%. Trong nghiên cứu này, sự đề kháng của *Candida* spp. với thuốc kháng nấm là tương đối thấp, tuy nhiên cần theo dõi liên tục khuynh hướng kháng thuốc của các chủng nấm nhằm sớm phát hiện những thay đổi của tỷ lệ kháng thuốc để có hướng xử lý đúng đắn và kịp thời.

Từ khóa: *Candida* spp., kháng thuốc kháng nấm, nhiễm nấm máu, nhiễm nấm nước tiểu.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Candida spp. là một loại vi nấm trú ngụ ở da, trong đường tiêu hóa, tiết niệu... là căn nguyên gây nhiễm trùng

cơ hội, gây bệnh ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch, những bệnh nhân điều trị bằng các liệu pháp nội khoa và ngoại khoa xâm lấn bao gồm kháng sinh phổ rộng kéo dài, hóa chất và ghép tạng^[1,12]. *Candida* spp. nếu không được loại bỏ kịp thời, chúng sẽ phát triển mạnh mẽ trong ruột, phá vỡ thành ruột và đi vào máu, các trường hợp nhiễm nấm tiết niệu lâu ngày *Candida* spp. có thể di chuyển ngược lên thận cuối cùng là gây nhiễm nấm máu. *Candida* spp. trong máu có chứa nhiều độc tố nên rất nguy hiểm tới sức khỏe và khó điều trị. Nhiễm nấm máu

¹Khoa Vi sinh, Bệnh viện Chợ Rẫy. ²Phòng Công nghệ thông tin, Bệnh viện Chợ Rẫy.

Ngày nhận bài: 20/8/2019.

Ngày phản biện xong: 15/12/2019.

Ngày duyệt đăng: 10/01/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trương Thiên Phú, Khoa Vi sinh, Bệnh viện Chợ Rẫy.

Điện thoại: 0906355534. E-mail: truongthienphu78@yahoo.com.

bao gồm một số tình trạng bệnh lý như nhiễm *Candida* máu, viêm nội tâm mạc, viêm màng não và các thể khác của tổn thương tạng sâu. Có đến gần 96% nhiễm nấm máu là do *Candida* spp.^[4]. Tỷ lệ tử vong do nhiễm *Candida* spp. xâm lấn đã được báo cáo có thể lên tới 40 đến 50%^[5,9]. *Candida* spp. là một trong bốn căn nguyên hàng đầu gây nhiễm trùng huyết tại bệnh viện, chiếm 9% tổng số chủng vi sinh vật gây bệnh^[8]. Ở Ấn Độ, theo nghiên cứu của Vibhor Tak và cộng sự nhiễm nấm máu gây tử vong là 43%^[12], trong nghiên cứu của Ying - Lien Chena và cộng sự, tỉ lệ này là 40 đến 70%. Ở Việt Nam, các nghiên cứu về nhiễm nấm là chưa nhiều và chưa được quan tâm như nhiễm khuẩn, ít số liệu về tình hình kháng thuốc kháng nấm. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: khảo sát các tác nhân gây nhiễm nấm máu, nước tiểu và tình hình kháng thuốc kháng nấm năm 2018 tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu hồi cứu. Khảo sát tất cả mẫu máu, mẫu nước tiểu của bệnh nhân cấy nấm dương tính trong năm 2018 tại Bệnh viện Chợ Rẫy. Mẫu máu được cho vào chai môi trường BD Bactec và được theo dõi trong máy Bactec 9120. Khi chai Bactec được máy báo dương tính, thực hiện cấy phân lập trên môi trường Sabouraud, ủ hộp thạch Sabouraud trong tủ ấm 35°C. Mẫu nước tiểu được cấy trên môi trường Sabouraud chloramphenicol, ủ ở tủ ấm 35°C, theo dõi hộp môi trường hằng ngày. Quan sát khi có khóm nấm mọc tiến hành định danh bằng card YST và thực hiện kháng nấm đồ bằng card AST YS07 trên hệ thống máy Vitek 2 Compact. Card YST hệ thống máy Vitek định danh hầu hết các loài *Candida*, card AST cho phép phát hiện độ nhạy với 6 loại thuốc kháng nấm: AmphotericinB, Caspofungin, Flucytosine, Fluconazole, Micafungin và Voriconazole.

Thu thập và xử lý số liệu: số liệu được làm sạch và xử lý theo phương pháp thống kê y học.

KẾT QUẢ

Phân bố các tác nhân nhiễm nấm máu và nước tiểu

Năm 2018, có 89 bệnh nhân cấy máu dương tính với nấm. Trong đó, *Candida tropicalis* là tác nhân thường gặp nhất (31; 34,8%), sau đó là *C. albicans* (20; 22,5%), *C. glabrata* (18; 20,2%), *C. parapsilosis* (8; 9,0%), *Cryptococcus neoformans* (4; 4,5%), *C. guilliermondii* (3; 3,4%), *C. rugosa* (1; 1,1%), *Kodamaea ohmeri* (1; 1,1%), *Trichosporon*

asahii (1; 1,1%), *C.spherica* (1; 1,1%) và *Trichosporon mucoides* (1; 1,1%).

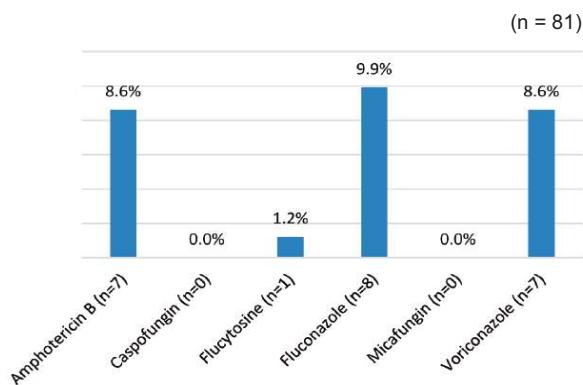
Có 116 bệnh nhân cấy nước tiểu dương tính với nấm. Trong đó, *Candida tropicalis* là tác nhân thường gặp nhất (43; 37,1%), sau đó là *C. albicans* (41; 35,3%), *C. glabrata* (20; 17,2%), *Trichosporon asahii* (4; 3,4%), *C. parapsilosis* (3; 2,6%), *Kloeckera* spp. (2; 1,7%), *C. rugosa* (1; 0,9%), *Candida intermedia* (1; 0,9%), *Candida lusitanae* (1; 0,9%).

Bảng 1: Phân bố các tác nhân gây nhiễm nấm máu và nước tiểu năm 2018

Tác nhân nhiễm nấm máu	Số lượng	Tỉ lệ %
<i>Candida tropicalis</i>	31	34,8%
<i>Candida albicans</i>	20	22,5%
<i>Candida glabrata</i>	18	20,2%
<i>Candida parapsilosis</i>	8	9,0%
<i>Cryptococcus neoformans</i>	4	4,5%
<i>Candida guilliermondii</i>	3	3,4%
<i>Candida rugosa</i>	1	1,1%
<i>Kodamaea ohmeri</i>	1	1,1%
<i>Trichosporon asahii</i>	1	1,1%
<i>C. spherica</i>	1	1,1%
<i>Trichosporon mucoides</i>	1	1,1%
Tổng cộng	89	100,0%
Tác nhân nhiễm nấm nước tiểu	Số lượng	Tỉ lệ %
<i>Candida tropicalis</i>	43	37,1%
<i>Candida albicans</i>	41	35,3%
<i>Candida glabrata</i>	20	17,2%
<i>Trichosporon asahii</i>	4	3,4%
<i>Candida parapsilosis</i>	3	2,6%
<i>Kloeckera</i> spp.	2	1,7%
<i>Candida rugosa</i>	1	0,9%
<i>Candida intermedia</i>	1	0,9%
<i>Candida lusitanae</i>	1	0,9%
Tổng cộng	116	100,0%

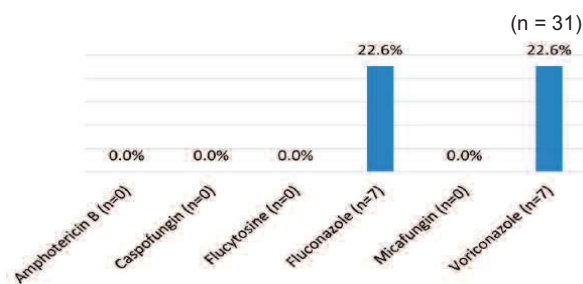
Đề kháng của *Candida* spp. gây nhiễm nấm máu:

Candida spp. gây nhiễm nấm máu đề kháng cao nhất là Fluconazole (8; 9,9%); kế đến là Amphotericin B (7; 8,6%); Voriconazole (7; 8,6%) và Flucytosine (1; 1,2%), không thấy đề kháng với Caspofungin và Micafungin (hình 2).



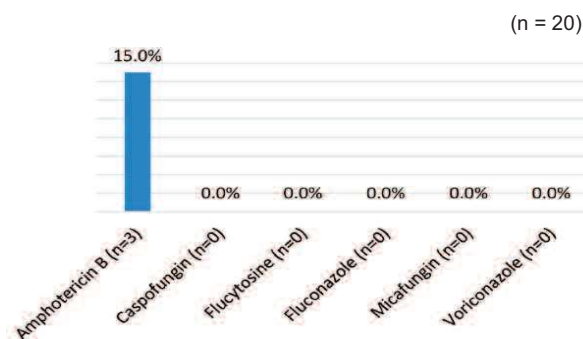
Hình 2: Đề kháng của *Candida* spp. với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm máu

Tỷ lệ đề kháng của *C. tropicalis* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm máu: Fluconazole (7; 22,6%), Voriconazole (7; 22,6%) (hình 3).



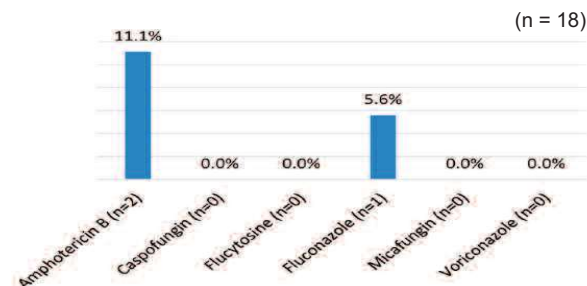
Hình 3: Đề kháng của *C. tropicalis* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm máu

Tỷ lệ đề kháng của *C. albicans* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm máu: Amphotericin B (3; 15,0%) (hình 4).



Hình 4: Đề kháng của *C. albicans* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm máu

Tỷ lệ đề kháng của *C. glabrata* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm máu: Amphotericin B (2; 11,1%), Fluconazole (1; 5,6%).

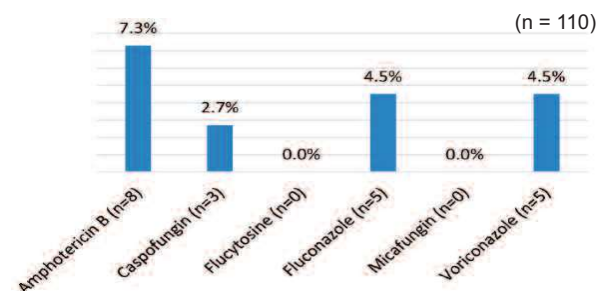


Hình 5: Đề kháng của *C. glabrata* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm máu

Kết quả tỷ lệ đề kháng của *Candida* spp. với kháng nấm trong nhiễm nấm máu cao nhất là với Fluconazole tiếp theo là Voriconazole và Amphotericin B. Flucytosine cũng cho thấy bắt đầu kháng.

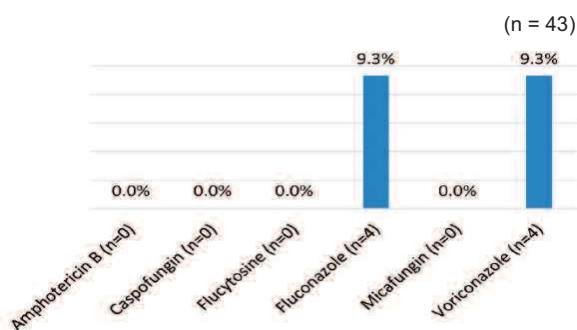
Đề kháng của *Candida* spp. gây nhiễm nấm nước tiểu:

Candida spp. gây nhiễm nấm nước tiểu đề kháng cao nhất là với Amphotericin B (8; 7,3%), kế đến là Fluconazole (5; 4,5%), Voriconazole (5; 4,5%), Caspofungin (3; 2,7%) (hình 6), không thấy đề kháng với Flucytosine và Micafungin.



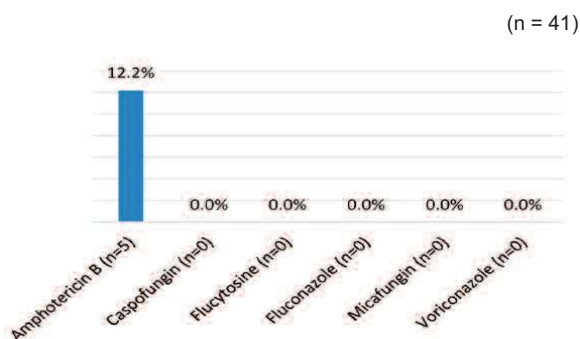
Hình 6: Đề kháng của *Candida* spp. với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm nước tiểu

Tỷ lệ đề kháng của *C. tropicalis* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm nước tiểu: Fluconazole (4; 9,3%), Voriconazole (4; 9,3%) (hình 7).



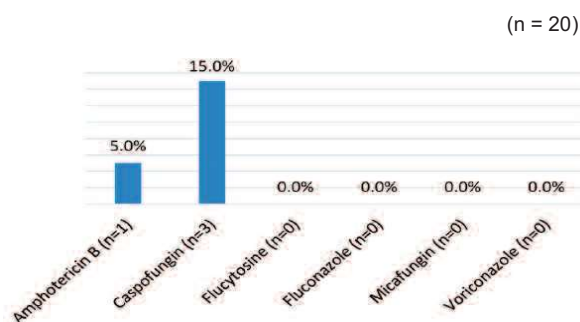
Hình 7: Đề kháng của *C. tropicalis* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm nước tiểu

Tỷ lệ đề kháng của *C. albicans* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm nước tiểu: Amphotericin B (5; 12,2%).



Hình 8: Đề kháng của *C. albicans* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm nước tiểu

Đề kháng của *C. glabrata* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm nước tiểu: Caspofungin (3; 15,0%), Amphotericin B (1; 5,0%).



Hình 9: Đề kháng của *C. glabrata* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm nước tiểu

Kết quả đề kháng của *Candida* spp. với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm nước tiểu cao nhất là với Amphotericin B tiếp theo là Voriconazole, Fluconazole và Caspofungin.

BÀN LUẬN

Có 89 bệnh nhân cho kết quả cấy máu dương tính với nấm trong năm 2018 tại bệnh viện Chợ Rẫy. Ba tác nhân hàng đầu gây nhiễm nấm máu lần lượt là *C. tropicalis* (34,8%), *C. albicans* (22,5%) và *C. glabrata* (20,2%) [Bảng 1].

Số liệu của chúng tôi vào năm 2017, ba tác nhân hàng đầu gây nhiễm nấm máu lần lượt là *C. tropicalis* (33%), *C. albicans* (27%) và *C. parapsilosis* (14%) còn thứ tư là *C. glabrata* (12%). Tuy nhiên, trong những năm gần đây, *C. tropicalis* là loài chiếm tỉ lệ cao nhất trong nhiễm nấm *Candida* máu tại bệnh viện Chợ Rẫy. Ở một số nước khác, *C. tropicalis* cũng chiếm tỉ lệ cao nhất trong nhiễm nấm máu như tại Đài Loan, chiếm đến 41,9%^[10], ở Ấn Độ là 39%^[12], nhưng ở một số nơi khác của Ấn Độ, *C. albicans* lại chiếm tỉ lệ cao nhất lên tới 48,57%^[3], còn ở Italy *C. parapsilosis* chiếm tỉ lệ cao nhất (28,4%)^[2].

Kết quả trên cho thấy phân bố tác nhân gây nhiễm nấm máu là khác nhau ở những vùng địa lý khác nhau, thậm chí thay đổi qua từng năm.

Tỷ lệ đề kháng của *Candida* spp. trong nhiễm nấm máu đối với Fluconazole là cao nhất (8; 9,9%), kế đến là Amphotericin B (7; 8,6%), Voriconazole (7; 8,6%), Flucytosine (1; 1,2%). Không thấy đề kháng với Caspofungin và Miconazole (hình 2).

Tỷ lệ đề kháng của *C. tropicalis* với thuốc kháng nấm trong nhiễm nấm máu tương đối cao, đề kháng với Fluconazole là 22,6%, Voriconazole cũng là 22,6% (hình 3). Tỷ lệ đề kháng với thuốc kháng nấm Amphotericin B trong nhiễm nấm máu của *C. albicans* là 15,0% còn *C. glabrata* là 10,0% (hình 4,5). Trong nghiên cứu tương đồng ở Đài Loan tỷ lệ kháng của *C. tropicalis* với Fluconazole là 13,9%^[10].

Tỷ lệ đề kháng của *C. albicans* với Amphotericin B trong nhiễm nấm máu là 15,0%, chưa phát hiện đề kháng với các thuốc kháng nấm khác, trong khi theo nghiên cứu ở trường Đại học Huế thì tỷ lệ kháng của *C. albicans* với Flucytosine là 19,82%, với Caspofungin là 15,66% và Fluconazole là 2,41%^[1].

Có 116 bệnh nhân cho kết quả cấy nước tiểu dương tính với nấm. Ba tác nhân hàng đầu gây nhiễm nấm tiết niệu lần lượt là *C. tropicalis* (37,1%), *C. albicans* (35,3%) và *C. glabrata* (17,2%) (bảng 1). Dữ liệu của chúng tôi năm 2017 cũng cho thấy các tác nhân gây nhiễm nấm nước tiểu cao nhất lần lượt là: *C. tropicalis* (49,1%), *C. albicans*

(26,4%), *C. glabrata* (17,3%). Cho thấy sự phân bố tác nhân gây nhiễm nấm nước tiểu không thay đổi qua 2 năm.

Tỷ lệ đề kháng của *Candida* spp. trong nhiễm nấm tiết niệu đối với Amphotericin B là cao nhất (7,3%), kế đến là Fluconazole (4,5%), Voriconazole (4,5%) và Caspofungin (2,7%) (hình 6). Tỷ lệ đề kháng của *Candida* spp. trong nhiễm nấm tiết niệu đối với thuốc kháng nấm 2017, thì cao nhất là Fluconazole (16,4%), tiếp đó là Voriconazole (10,0%), và Amphotericin B (2,7%). Điều này cho thấy đề kháng của *Candida* spp. trong nhiễm nấm tiết niệu đối với Amphotericin B là đang gia tăng.

KẾT LUẬN

Các tác nhân thường gặp gây nhiễm nấm máu và tiết niệu tại bệnh viện Chợ Rẫy năm 2018 là *C. tropicalis*, *C.*

albicans, *C. glabrata* và *C. parapsilosis*. Sự đề kháng của *Candida* spp. trong nhiễm nấm máu là cao nhất đối với Fluconazole, kế đến là Voriconazole và Amphotericin B.

Trong nhiễm nấm tiết niệu thì *Candida* spp. đề kháng cao nhất là với Amphotericin B, kế đến mới là Fluconazole và Voriconazole. Biết được sự đề kháng kháng nấm là khác nhau ở những vị trí nhiễm trùng khác nhau, bác sĩ lâm sàng sẽ có hướng sử dụng kháng nấm thích hợp để điều trị hiệu quả hơn cho bệnh nhân.

Chúng ta cần thực hiện tốt kiểm soát nhiễm nấm bệnh viện và chính sách quản lý thuốc kháng nấm chặt chẽ để có thể giúp giảm tình trạng nhiễm nấm, đề kháng với kháng nấm và tử vong của bệnh nhân do nhiễm nấm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ngô Thị Minh Châu và cộng sự, Xác định gen độc lực và tỉ lệ kháng thuốc kháng nấm của *Candida albicans*. Tạp chí phòng chống bệnh Sốt rét và các bệnh Ký sinh trùng, số đặc biệt (96)/2017, tr119-125.
2. Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Musap M, Viscoli C. *Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy*. PLoS One. 2011;6:e24198.
3. Bhattacharjee P. *Epidemiology and antifungal susceptibility of candida special in a tertiary care hospital, Kolkata, India*. Curr Med Mycol. 2016; 2(2): 20-27
4. Chakrabarti A, Chatterjee SS, Shivaprakash MR. *Overview of opportunistic fungal infections in India*. Jpn J Med Mycol. 2008;49:165-72.
5. D. A. Enoch, H. A. Ludlam and N. M. Brown *Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options* Journal of Medical Microbiology (2006), 55, 809-818.
6. J. Guinea (2014). *Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia*. Clinical Microbiology and Infection. 20(Sup 6), 5 - 10.
7. J.H.Shin et al. *species distribution and antifungal susceptibilities candida clinical isoates from 14 tertiary hospitals in Korea*. International Journal of Antimicrobial Agents 5051, 2017,s163.
8. Nucci M1, Colombo AL. *Candidemia due to Candida tropicalis: clinical, epidemiologic, and microbiologic characteristics of 188 episodes occurring in tertiary care hospitals*. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007 May;58(1):77-82. Epub 2007 Mar 26.
9. Parisa Badiie and Zahra Hashemizadeh *Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management* Indian J Med Res. 2014 Feb; 139(2): 195-204.
10. Ping-Feng Wu, Wei-Lun Liu, Min-Han Hsieh, Ing-Moi Hii, Yu-Lin Lee, Yi-Tsung Lin, Mao-Wang Ho, Chun-Eng Liu, Yen-Hsu Chen & Fu-Der Wang *Epidemiology and antifungal susceptibility of candidemia isolates of non-albicans Candida species from cancer patients*. Emerging Microbes & Infections 2017 volume 6, page e87.
11. S. Krishna, A. Sudheer, K. Dinesh et al (2015). *Kodamaea (Pichia) ohmeri*: Emerging yeast in diabetic foot and bloodstream infections. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 35(3), 381 - 381.
12. Vibhor Tak, Purva Mathur, Prince Varghese, Jacinta Gunjiyal, Immaculata Xess, and Mahesh C Misra. *The Epidemiological Profile of Candidemia at an Indian Trauma Care Center*. J Lab Physicians. 2014 Jul-Dec; 6(2): 96-101

ANTIFUNGAL RESISTANCE OF *CANDIDA* SPP. IN BLOOD STREAM INFECTION AND URINARY TRACT INFECTION

Summary

Objective: To investigate the distribution of fungal species causing blood stream infection, urinary tract infection and their antifungal resistance at Cho Ray hospital in 2018. **Methods:** Retrospective method. All samples of blood and urine specimens that had positive cultures in 2018 at Microbiology Department of Cho Ray Hospital. Blood samples were added to BD Bactec™ Myco / Lytic bottle and monitored in Bactec 9120. If positive, they were isolated on Sabouraud medium. Urine samples were cultured directly on Sabouraud medium. Identification and drug susceptibility testing were performed by YST card and AST YS07 card on Vitek 2 Compact system according to CLSI standard. **Results:** There were 89 patients who showed positive blood culture results. Three leading agents caused blood stream infection were *C. tropicalis* (31; 34.8%), *C. albicans* (20; 22.5%), *C. glabrata* (18; 20.2%). In blood stream infection, resistance of *Candida* spp. to Fluconazole is highest (8; 9.9%), followed by Amphotericin B (7; 8.6%), Voriconazole (7; 8.6%), Flucy-

tocine (1; 1.2%). There were not resistant to Caspofungin and Micafungin. There were 116 patients who showed positive urine culture results. Three leading agents caused urinary tract infection were *C. tropicalis* (43; 37.1%), *C. albicans* (41; 35.3%), *C. glabrata* (20; 17.2%). In urinary tract infection, resistance of *Candida* spp. for Amphotericin B is highest (8; 7.3%), followed by Fluconazole (5; 4.6%), Voriconazole (5; 4.6%), Caspofungin (3; 2.7%). There were not resistant to Flucytosine and Micafungin. **Conclusion:** The most common fungi in blood stream infection and urinary tract infection were *C. tropicalis*, *C. albicans* and *C. glabrata*, respectively. The resistance to antifungals of *Candida* spp. strains was less than 10%. In this study, the resistance of *Candida* spp. With antifungal drugs is relatively low, however, it is necessary to continuously monitor the trend of drug resistance of fungal strains in order to detect changes in resistant rates in order to handle appropriately.

Key words: *Candida* spp., Blood stream infection, urine tract infection.