

KHẢO SÁT TỶ LỆ NHIỄM, MỨC ĐỘ KHÁNG THUỐC KHÁNG NẤM CỦA *CANDIDA* SP. GÂY NHIỄM TRÙNG ĐƯỜNG TIẾT NIỆU PHÂN LẬP ĐƯỢC TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ ĐA KHOA NGHỆ AN (1/1/2018 - 31/12/2018)

Trần Anh Đào¹, Nguyễn Võ Dũng¹,
Nguyễn Đức Phúc¹, Nguyễn Thị Thu Hằng², Lê Nguyễn Minh Hoa³.

Mục tiêu: nghiên cứu nhằm khảo sát tỷ lệ nhiễm và mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của *Candida* sp. phân lập được từ các bệnh phẩm nước tiểu tại Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An năm 2018. **Đối tượng và phương pháp:** đối tượng nghiên cứu là các chủng *Candida* sp. gây nhiễm trùng đường tiết niệu phân lập được. Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang. **Kết quả và kết luận:** tỷ lệ *Candida* sp. gây nhiễm trùng đường tiết niệu phân lập được chiếm 23,2% (112/483) trong tổng số chủng vi khuẩn, vi nấm phân lập được. Các tác nhân hàng đầu là *Candida tropicalis* (85; 75,89%), *Candida albicans* (15; 13,89%). Các chủng *Candida* sp. phân lập được chủ yếu từ các khoa Hồi sức tích cực. Tỷ lệ đề kháng của *Candida* sp. trong nhiễm nấm tiết niệu đối với Amphotericin B (1,1 - 6,7%), Fluconazole (0 - 11%). Chưa ghi nhận đề kháng với Flucytosine, Voriconazole, Micafungin và Caspofungin. **Khuyến nghị:** trong nghiên cứu này, sự đề kháng của *Candida* sp. với thuốc kháng nấm thấp. Tuy nhiên, cần theo dõi liên tục hướng kháng thuốc của các chủng nấm nhằm đề ra những giải pháp hợp lý và kịp thời, duy trì được lực lâu dài của các thuốc kháng nấm.

Từ khóa: *Candida* sp., Nhiễm trùng tiết niệu, Kháng thuốc kháng nấm.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng đường tiết niệu (NTĐTNI) là một trong những bệnh lý thường gặp nhất trong cộng đồng. Đặc biệt, trong nhiễm trùng bệnh viện, nơi bệnh nhân có liên quan đến chăm sóc y tế^[2,11]. Bệnh gây ra những ảnh hưởng xấu đến tâm lý, sức khỏe người bệnh. Nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, bệnh có thể dẫn đến nhiễm trùng huyết và các diễn biến nặng nề khác.

Nhiễm trùng đường tiết niệu có thể do vi khuẩn, ký sinh trùng, vi nấm gây ra. Trong các tác nhân trên, vi khuẩn thường được quan tâm và nghiên cứu nhiều hơn cả. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, vi nấm được ghi

nhận là một trong những tác nhân gây bệnh quan trọng và có sự gia tăng về số lượng^[3,5,6]. Vi nấm là căn nguyên gây nhiễm trùng cơ hội, gây bệnh ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch, người lớn tuổi có tiền sử dùng thuốc kéo dài, những bệnh nhân điều trị bằng các liệu pháp nội khoa, ngoại khoa xâm lấn bao gồm dùng kháng sinh phổ rộng kéo dài, hóa chất và ghép tạng^[9]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới và trong nước cho thấy nấm *Candida* sp phân lập được có mức độ kháng thuốc ngày càng gia tăng^[4,8,10,12].

Việc chậm trễ trong điều trị do chờ kết quả kết nghiệm vi sinh làm kéo dài thời gian điều trị, ảnh hưởng đến kết quả điều trị... Bên cạnh đó, tùy thuộc vào từng khu vực địa lý, thời điểm khác nhau mà tỷ lệ phân lập, mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của các chủng *Candida* sp. có thể khác nhau. Việc nghiên cứu về nhiễm nấm tiết niệu tại cơ sở là hết sức cần thiết nhằm cung cấp các số liệu cụ thể, cập nhật, giúp bác sỹ lâm sàng định hướng căn nguyên và sớm lựa chọn được loại thuốc điều trị phù hợp.

¹Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An, ²Học viên Y - Dược học cổ truyền Việt Nam, ³Bệnh viện Bệnh nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 7/10/2019.

Ngày phản biện xong: 19/11/2019.

Ngày duyệt đăng: 10/01/2020.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Trần Anh Đào, Bệnh viện Hữu Nghị Đa khoa Nghệ An.

Điện thoại: 0948240777. E-mail: anhdaodh@gmail.com

Nhằm đóng góp thêm hiểu biết về tình hình nhiễm nấm *Candida* sp. tiết niệu, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này, với mục đích: Khảo sát tỷ lệ *Candida* sp. gây NTĐTN và mức độ đề kháng của các chủng *Candida* sp. phân lập được tại Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: các chủng *Candida* sp. gây NTĐTN phân lập được.

Tiêu chuẩn loại trừ: các mẫu ngoại nhiễm và vi khuẩn.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: thời gian nghiên cứu từ 1/1/2018 đến 31/12/2018 tại Khoa Vi sinh, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

Thiết kế nghiên cứu: thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Phương pháp tiến hành nghiên cứu

Phương pháp nuôi cấy: cấy đếm định lượng theo qui trình nuôi cấy nước tiểu của Bộ Y tế.

Phương pháp định danh và kháng nấm đồ: bằng hệ thống Vitek 02 compact, hãng BioMerieux.

Cỡ mẫu: tất cả các mẫu bệnh phẩm nước tiểu đạt tiêu chuẩn nhận mẫu theo quy định và trong khoảng thời gian nghiên cứu đều được đưa vào nghiên cứu này.

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

KẾT QUẢ

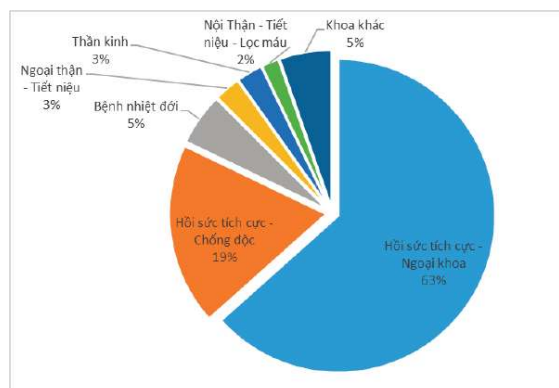
Các căn nguyên gây nhiễm trùng đường tiết niệu

Bảng 1. Các căn nguyên gây nhiễm trùng đường tiết niệu (n = 483)

STT	Vi khuẩn	Số lượng	Ti lệ %
1	<i>Escherichia coli</i>	158	32,7
2	<i>Candida</i> sp.	112	23,2
3	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	44	9,1
4	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	40	8,3
5	<i>Enterobacter cloacae</i>	22	4,6
6	<i>Enterococcus faecium</i>	18	3,7
7	<i>Enterococcus faecalis</i>	17	3,5
8	<i>Acinetobacter baumannii</i>	15	3,1
9	<i>Proteus mirabilis</i>	9	1,9
10	<i>Pseudomonas putida</i>	8	1,7
11	Vi khuẩn khác	40	8,3
	Tổng	483	100

Từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2018, chúng tôi phân lập được 483 chủng vi sinh vật gây nhiễm trùng đường tiết niệu. Trong đó, *Candida* sp. xếp thứ 2 các tác nhân gây bệnh sau *E. coli* (158 chủng, chiếm 32,7%) với 112 chủng, chiếm 23,2%.

Phân bố các chủng *Candida* sp. phân lập được theo khoa phòng



Biểu đồ 1. Phân bố các chủng *Candida* sp. gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu phân lập được theo khoa phòng (n = 112)

Các chủng *Candida* sp. gây bệnh phân lập được chủ yếu ở các khoa Hồi sức tích cực, với 82%. Trong đó, Khoa Hồi sức tích cực - Ngoại khoa chiếm tỷ lệ cao nhất, với 63% (71 chủng), xếp sau là Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc với 19% (21 chủng). Khoa Bệnh nhiệt đới xếp thứ 3, chỉ có 5%, với 6 chủng được phân lập.

Căn nguyên *Candida* sp. gây nhiễm trùng đường tiết niệu

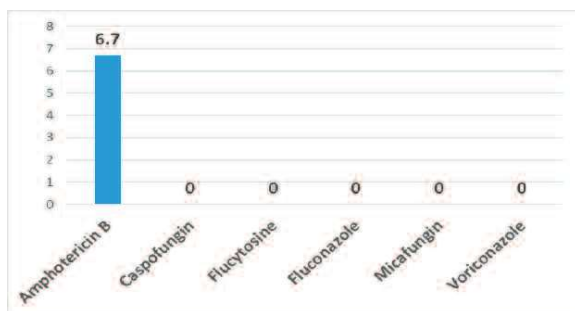
Bảng 2. Căn nguyên *Candida* sp. gây nhiễm trùng đường tiết niệu (n = 112)

STT	Loại vi nấm	Số lượng	Ti lệ %
1	<i>Candida tropicalis</i>	85	75,89
2	<i>Candida albicans</i>	15	13,39
3	<i>Candida famata</i>	6	5,36
4	<i>Candida parapsilosis</i>	2	1,79
5	<i>Candida krusei</i>	2	1,79
6	<i>Candida glabrata</i>	1	0,89
7	<i>Candida lusitanae</i>	1	0,89
	Tổng	112	100

Trong các căn nguyên nấm, *Candida tropicalis* và *Candida albicans* là căn nguyên gây bệnh hàng đầu, chiếm gần 90%. Trong đó, *Candida tropicalis* chiếm tỷ lệ cao

nhất, với 75,89%. Xếp thứ 2 là *Candida albicans* với 15 chủng, chiếm 13,39%.

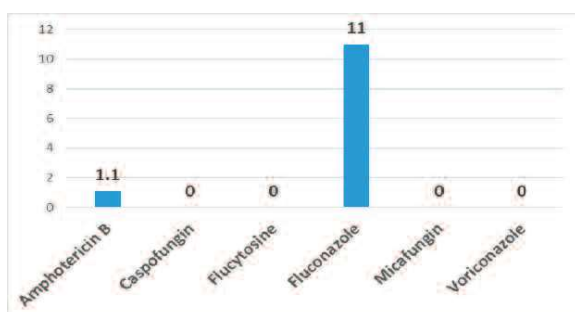
Mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của các chủng *Candida albicans* (%)



Biểu đồ 2. Mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của *Candida albicans* (n = 15)

Các chủng *Candida albicans* phân lập được đã đề kháng Amphotericin B 6,7%. Chưa ghi nhận đề kháng với Fluconazole, Flucytosine Miconazole, Voriconazole và Caspofungin.

Mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của các chủng *Candida non - albicans* (%)



Biểu đồ 3. Đề kháng thuốc kháng nấm của *Candida non - albicans* (n = 97)

Các chủng *Candida non - albicans* phân lập được đã đề kháng Amphotericin B 1,1%. Đặc biệt, kháng Fluconazole tới 11%. Chưa ghi nhận đề kháng với Flucytosine, Miconazole, Voriconazole và Caspofungin.

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỷ lệ vi nấm *Candida* sp. phân lập được chiếm tỷ lệ cao (23,2%) trong các căn nguyên gây nhiễm trùng đường tiết niệu phân lập được (Bảng 1). Tỷ lệ này cao hơn nhiều so với các vi khuẩn gây nhiễm trùng bệnh viện thường gặp như *Klebsiella pneumoniae* (9,1%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%), *Enterococcus* sp. (7,2%), *Acinetobacter baumannii* (3,1%),

Enterobacter cloacae (4,6%). Kết quả này cho thấy nấm không chỉ là một căn nguyên quan trọng gây nhiễm trùng đường tiết niệu, mà đã trở thành một trong những căn nguyên chính gây nhiễm trùng cơ hội trong bệnh viện. Theo một nghiên cứu tại Ấn Độ, tỷ lệ *Candida* sp. gây bệnh phân lập được chỉ 2,8% và xếp thứ 10 trong các tác nhân gây bệnh^[1], thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi (xếp thứ 2 với 23,2%).

Các chủng nấm gây bệnh chủ yếu được phân lập ở các Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc, Hồi sức tích cực - Ngoại khoa (Biểu đồ 1). Đây là các khoa mà các bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ nhiễm nấm như bệnh lý nền nặng, sử dụng nhiều loại kháng sinh, đặt catheter, nuôi dưỡng tĩnh mạch, đã phẫu thuật trước đó hoặc các bệnh lý ác tính. Tại đây, *Candida* sp. đang nổi lên là căn nguyên hàng đầu gây nhiễm trùng đường tiết niệu, chiếm tới 23,2% tổng số vi khuẩn, vi nấm gây nhiễm trùng đường tiết niệu phân lập được. Theo một nghiên cứu tại Thổ Nhĩ Kỳ, *Candida* sp. dẫn đầu các căn nguyên gây nhiễm trùng đường tiết niệu phân lập được ở bệnh nhân đặt catheter (34,7%), nhiều hơn cả *E. coli* (20,6%)^[7]. Điều này cho thấy, *Candida* sp là căn nguyên gây nhiễm trùng đường tiết niệu tại các khoa Hồi sức tích cực đang trở thành xu hướng ở nhiều nơi trên thế giới.

Candida albicans là vi nấm gây nhiễm trùng đường tiết niệu quan trọng. Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới, đây là vi nấm được phân lập chiếm tỷ lệ cao. Theo một nghiên cứu tại Iran, *Candida albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất trong các vi nấm gây nhiễm trùng đường tiết niệu phân lập được với 33,3%^[6]. Một nghiên cứu khác tại Nhật Bản, *Candida albicans* chiếm tới 58,5% (năm 2011) trong tổng số các *Candida* sp. gây nhiễm trùng đường tiết niệu phân lập được^[10]. Theo một nghiên cứu tại Brazil, *Candida albicans* cũng dẫn đầu các tác nhân *Candida* sp. gây nhiễm trùng đường tiết niệu với tỷ lệ 39,6%^[8]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi *Candida albicans* xếp thứ 2 trong các tác nhân *Candida* sp. gây bệnh phân lập được, với 13,39% (n = 15) (bảng 2). Kết quả này khá tương đồng với một nghiên cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy (2019), *Candida albicans* xếp thứ 2: 35,3% (n = 41)^[12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, *Candida tropicalis* đứng đầu các căn nguyên *Candida* sp. phân lập được, với 75,89% (n = 85). Kết quả này tương đồng nghiên cứu của Trương Thiên Phú tại Bệnh viện Chợ Rẫy (n = 43,

37,1%)^[12]. Tuy nhiên, ở các nghiên cứu khác, *Candida tropicalis* xếp thứ 2 tại Brazil (31,1%)^[8], xếp thứ 2 tại Thổ Nhĩ Kỳ (n = 7)^[7], xếp thứ 4 tại Nhật Bản (8,3%)^[10]. Các căn nguyên *Candida non - albicans* khác như *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy (17%)^[12], cũng như các nghiên cứu khác trên thế giới^[7,8,10]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, chúng chiếm tỷ lệ rất thấp (0,89 - 1,79%). Điều này có thể do có sự khác biệt về mặt dịch tễ học.

Sự đề kháng thuốc kháng nấm ngày càng đáng lo ngại. Trong nghiên cứu này, các chủng *Candida albicans* đã đề kháng 6,7% với Amphotericin B (Biểu đồ 2), thấp hơn nghiên cứu của Trương Thiên Phú (kháng Amphotericin B 12,2%)^[12]. Tuy nhiên, chúng tôi chưa ghi nhận sự đề kháng các thuốc kháng nấm khác được thử nghiệm, nghiên cứu của Trương Thiên Phú cũng cho kết quả tương tự^[12]. Theo một nghiên cứu tại Brazil, chưa ghi nhận đề kháng Amphotericin B, Fluconazole, Voriconazole^[8], còn theo một nghiên cứu khác tại Nhật Bản, ghi nhận sự đề kháng Fluconazole là 3,8% (nhạy 96,2%)^[10].

Candida non - albicans chiếm tỷ lệ phân lập cao nhất trong các chủng *Candida sp.* gây bệnh phân lập được. Các chủng này đã kháng Amphotericin B thấp, với tỷ lệ 1,1%. Theo nghiên cứu của Gláucia Moreira Espíndola Lima chưa phát hiện đề kháng kháng sinh này của các chủng *Candida non - albicans*^[8]. Tuy nhiên, theo Trương Thiên Phú, có 5% *Candida glabrata* kháng Amphotericin B. Fluconazole là thuốc kháng nấm được sử dụng phổ biến trong lâm sàng, điều này có thể dẫn đến sự gia tăng đề kháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chủng *Candida non - albicans* kháng với thuốc này đến 11% (Biểu đồ 3).

Theo nghiên cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy, có 9,3% chủng *Candida tropicalis* kháng với thuốc kháng nấm này^[12]. Các nghiên cứu tại Brazil, chưa thấy xuất hiện chủng đề kháng với Fluconazole^[8]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Kayo Osawa tại Nhật Bản, nhận thấy mức độ đề kháng lên tới gần 85% (nhạy 15,2%)^[10], cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi. Các chủng *Candida non - albicans* chưa đề kháng với các thuốc Caspofungin, Flucytosine, Micafungin, Voriconazole. Điều này có thể do bệnh viện chúng tôi chưa đưa vào sử dụng các thuốc kháng nấm trên.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ *Candida sp.* gây nhiễm trùng đường tiết niệu phân lập được chiếm 23,2% (112/483) trong tổng số chủng vi khuẩn, vi nấm phân lập được. Các tác nhân gây bệnh hàng đầu là *Candida tropicalis* (85; 75,89%), *Candida albicans* (15; 13,89%). Các chủng *Candida sp.* phân lập được chủ yếu từ các Khoa Hồi sức tích cực (82%).

Tỷ lệ đề kháng của *Candida albicans* đối với Amphotericin B là 6,7%. Chưa ghi nhận đề kháng với Fluconazole, Flucytosine, Voriconazole, Micafungin và Caspofungin. Tỷ lệ đề kháng của *Candida non - albicans* đối với Amphotericin B là 1,1%, đề kháng Fluconazole tới 11%. Chưa ghi nhận đề kháng với Flucytosine, Voriconazole, Micafungin và Caspofungin.

KHUYẾN NGHỊ

Trong nghiên cứu này, sự đề kháng của *Candida sp.* với thuốc kháng nấm đang còn thấp. Tuy nhiên, cần theo dõi liên tục xu hướng kháng thuốc của các chủng nấm để đưa ra những giải pháp hợp lý và kịp thời nhằm duy trì được lực lâu dài của các thuốc kháng nấm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Angami, Sedevi, et al. (2015), "Urinary tract infection, its causative microorganism and antibiotic susceptibility in Nagaland", *Archives of Medicine and Health Sciences*. 3(1), p. 40.
2. Behzadi, Payam, Behzadi, Elham, and Ranjbar, Reza (2015), "Urinary tract infections and *Candida albicans*", *Central European journal of urology*. 68(1), p. 96.
3. Bongomin, Felix, et al. (2017), "Global and multi-national prevalence of fungal diseases - estimate precision", *Journal of fungi*. 3(4), p. 57.
4. Datta, Priya, et al. (2018), "Epidemiology and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from urinary tract infections: A study from an intensive care unit of a tertiary care hospital", *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 22(1), pp. 64-65.
5. Fisher, John F, et al. (2011), "Candida urinary tract infections - treatment", *Clinical infectious diseases*. 52(suppl_6), pp. S457-S466.
6. Gharanfoli, Amin, et al. (2019), "Isolation, characterization, and molecular identification of *Candida* species from urinary tract infections", *Current Medical Mycology*. 5(2), p. 33.
7. Keten, Derya, et al. (2014), "Catheter-associated urinary tract infections in intensive care units at a university hospital in Turkey", *Bosnian journal of basic medical sciences*. 14(4), p. 227.
8. Lima, Gláucia Moreira Espíndola, et al. (2017), "Identification and antifungal susceptibility of *Candida* species isolated from the urine of patients in a university hospital in Brazil", *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*. 59.
9. Muskett, Hannah, et al. (2011), "Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review", *Critical Care*. 15(6), p. R287.
10. Osawa, Kayo, et al. (2013), "Candida urinary tract infection and *Candida* species susceptibilities to antifungal agents", *The Journal of antibiotics*. 66(11), p. 651.
11. Pemán, Javier and Ruiz - Gaitán, Alba (2018), *Candidemia from urinary tract source: the challenge of candiduria*, Editor^Editors, Taylor & Francis.
12. Phú, Trương Thiên, et al. (2019), "Tình hình đề kháng thuốc kháng nấm của các loài *Candida* spp. Gây nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn tiết niệu", *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*. Số đặc biệt, p. 2.

INVESTIGATION OF THE RATE AND ANTIFUNGALS RESISTANCE OF *CANDIDA* SP. RELATED URINARY TRACT INFECTIONS ISOLATED AT NGHE AN FRIENDSHIP GENERAL HOSPITAL (1/1/2018 - 31/12/2018)

Summary

Background: *Candida* sp. are considered as one of the most common cause of urinary tract infection recently. **Objectives:** The study aims to determine the prevalence of infection and the antifungal resistance level of *Candida* sp. isolated from urine samples at Nghean General Friendship Hospital in 2018. **Subjects and methods:** The research objects were *Candida* sp. strains associated with urinary tract infections. The study design was descriptive and retrospective cross - sectional study. **Results and conclusions:** Among total bacteria and fungi isolates, the prevalence of *Candida* sp.- related urinary tract infections accounts for 23.2% (112/483). The common identified pathogens were

Candida tropicalis (85; 75.89%) and *Candida albicans* (15; 13.89%). The majority of *Candida* sp. strains were isolated from Intensive Care Unit (ICU) department. 1.1% to 6.7% of *Candida* sp.- related urinary tract infections were resistant to Amphotericin B and 0 to 11% of those were resistant to Fluconazole. No resistance was found against Flucytosine, Voriconazole, Micafungin and Caspofungin. **Recommendations:** Although the antifungal resistance level detected in this study was low, it is recommended that continuous surveillances are required to determine the favorable approach for maintaining long - term protective effect of the antifungal drugs.

Key words: *Candida* sp, Urinary Tract Infections, Resistance Antifungals