

# TỶ LỆ NHIỄM VÀ TÍNH KHÁNG THUỐC CỦA MỘT SỐ CHỦNG NẤM *CANDIDA* GÂY BỆNH PHÂN LẬP TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI TRUNG ƯƠNG (1/2017 - 12/2018)

Ngô Thị Mai Khanh<sup>1</sup>, Nguyễn Mạnh Tuấn<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Lan<sup>1</sup>, Đỗ Thị Lê Na<sup>1</sup>.

**Mục tiêu:** đánh giá tỷ lệ nhiễm và tính kháng thuốc của các chủng nấm *Candida* gây bệnh phân lập được. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu cắt ngang tiến cứu kết hợp với hồi cứu được tiến hành từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2018 trên 403 chủng nấm *Candida* gây bệnh phân lập từ các mẫu bệnh phẩm của các bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (BVBNĐTU). **Kết quả và kết luận:** *Candida* gây bệnh chiếm 49,2% trên tổng số 819 mẫu (+) nấm gây bệnh phân lập được. Nhiễm *Candida* huyết chiếm 17,1% (44/257) trong các căn nguyên nấm gây bệnh phân lập từ máu (đứng thứ 2 sau *T. marnefei*). Trong đó, *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 48,9% (22/45), *C. parasilosis*: 13,3% (6/45); *C. tropicalis*: 11,1% (5/45). Trong nhiễm trùng tiết niệu (NTTN), *C. tropicalis* đang trở thành loài gây bệnh chính do nấm chiếm tỷ lệ cao nhất 52,2% (105/201); *C. albicans* đứng thứ 2: 32,3% (65/201); Ở bệnh phẩm dịch vô trùng (dịch màng bụng, dịch ổ bụng, dịch áp xe gan) *Candida* đứng thứ hai (sau *T. marnefei*) 6/42 trường hợp chiếm 14,3% (5/6 trường hợp là *C. albicans*). Fluconazole là thuốc đầu tay trong điều trị dự phòng, có tỷ lệ nhạy cảm thấp nhất với các loài *Candida* là 86,3% (*C. parasilosis* 85,7%; *C. glabrata* 91,7%). Các chủng *C. tropicalis* còn nhạy cảm với fluconazole và voriconazole lần lượt là 72,7% và 81,8%. Echinocandins nhạy cảm 100% với các chủng *C. parasilosis* và *Candida* spp., nhưng giảm nhạy cảm với *C. glabrata* (CAS và MCF 96,6%) và *C. albicans* (MCF 96,5%). Amphotericin B vẫn còn nhạy cảm (94,8%) với chi *Candida* nói chung, cao hơn so với voriconazole và fluconazole, chỉ xếp sau nhóm echinocandins và flucytosine.

**Từ khóa:** *Candida*, kháng thuốc nấm, fluconazol, Amphotericin B, Echinocandin.

Các tác nhân gây bệnh do nấm được cho là mối đe dọa sức khỏe cộng đồng đáng kể. Ước tính trên 300 triệu người bị mắc bệnh liên quan tới nấm, 1,6 triệu người tử vong mỗi năm, cao hơn tỷ lệ tử vong do sốt rét<sup>[2]</sup>. Nhiễm nấm xâm lấn ở các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) chủ yếu là do *Candida* spp gây ra, thường gặp nhất là bệnh nhiễm nấm huyết do *Candida*. Mặc dù có nhiều lựa chọn điều trị trong hai thập kỷ qua, song tử vong do nấm *Candida* xâm lấn vẫn còn cao với 20 - 50%<sup>[1]</sup>. Echinocandins,

một loại thuốc chống nấm mới có hoạt tính chống lại *Aspergillus* và *Candida* spp. đã được đưa vào sử dụng kể từ đầu thiên niên kỷ mới.

Phương pháp hình thái để xác định kháng thuốc kháng nấm là các quy trình đáng tin cậy và việc xác định MIC bằng kỹ thuật chuẩn là tiêu chuẩn vàng để phát hiện các chủng lâm sàng kháng thuốc. Trong những năm gần đây, tiến bộ y học đã mô tả cơ chế kháng thuốc ở mức độ phân tử. Các phương pháp phát hiện bằng sinh học phân tử (SHPT) có thể hữu ích cho các phòng thí nghiệm lâm sàng, nhưng thiếu tiêu chuẩn hóa và chưa được áp dụng đầy đủ và hiệu quả trong thực tiễn hàng ngày. Việc phát hiện bằng kỹ thuật SHPT của các chủng *Candida* kháng với azole và echinocandins có thể có liên quan đến lâm sàng và giúp thiết kế các chiến lược phòng ngừa và kiểm

<sup>1</sup>Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Ngày nhận bài: 25/12/2020.

Ngày phân biệt xong: 30/12/2020.

Ngày duyệt đăng: 03/02/2021.

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Ngô Thị Mai Khanh, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

Điện thoại: 0979666621. E-mail: maikhanhtm@yahoo.com

soát hiệu quả hơn, tuy vậy các kỹ thuật này chưa phổ biến ở Việt Nam và một số nước bởi các lý do trên.

Việc xác định kháng sinh đồ nấm bằng kỹ thuật MIC tiêu chuẩn nên được thực hiện thường quy để phát hiện tình trạng kháng thuốc của các chủng nấm sùng ở mỗi khu vực, mỗi quốc gia rất có ý nghĩa trong việc xây dựng chiến lược điều trị và kiểm soát bệnh trên các khu vực địa lí khác nhau.

Nhằm đóng góp thêm sự hiểu biết về mức độ đề kháng với thuốc chống nấm của các chủng nấm *Candida* phân lập được, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với *mục tiêu* sau: 1. Tỷ lệ nhiễm của một số chủng nấm *Candida* gây bệnh phân lập ở bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương (01/2017 - 12/2018). 2. Đánh giá mức độ kháng thuốc của các chủng nấm *Candida* gây bệnh phân lập được.

### ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

**Đối tượng:** 403 chủng nấm *Candida* gây bệnh phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm máu, dịch não tủy, dịch vô trùng (dịch chọc hạch, dịch tủy xương, dịch màng bụng, dịch ổ bụng, dịch màng phổi, ổ mủ kín như dịch áp xe gan) nước tiểu, phân, họng... của các bệnh nhân nhiễm nấm điều trị tại BVBNĐTƯ từ tháng 01/2017 đến tháng 12/2018.

**Phương pháp:** nghiên cứu cắt ngang tiến cứu kết hợp với hồi cứu.

**Phương pháp lấy mẫu và thực hiện kháng sinh đồ:** phương pháp lấy mẫu, nuôi cấy, phân lập đảm bảo kỹ thuật vô trùng, xác định căn nguyên gây bệnh theo "Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh" (2017)<sup>[3]</sup>. Xác định tính kháng thuốc và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) trên máy Vitek theo quy trình của hãng Vitek<sup>[4]</sup>.

**Bảng 1. Kết quả phân lập nấm *Candida* gây bệnh theo nguồn bệnh phẩm**

Bệnh phẩm xâm lấn			Bệnh phẩm không xâm lấn		
(1)	Số mẫu (+) với nấm gây bệnh (n)	<i>Candida</i> gây bệnh n1 (%/)	(2)	Số mẫu (+) với nấm gây bệnh (n)	<i>Candida</i> gây bệnh n2 (%/)
Máu	257	44 (17,1)	Phân	83	78 (93,9)
Nước tiểu	197	185 (93,9)	Họng	37	30 (81,1)
Dịch não tủy	34	0	Dịch âm đạo	7	5 (71,4)
Dịch vô trùng	42	6 (14,3)	Tổn thương da	58	2 (3,4)
DPQ/NKQ/DTH (**)	65	43 (66,2)	Dịch thực quản	4	3 (75,0)
Đờm (*)	26	0 (*)	Mù vết thương	9	7 (77,8)
Σ(1)	621	278 (44,8)	Σ(2)	198	125 (63,1)

**Σ (1,2) Nuôi cấy (+) với nấm gây bệnh: 819 *Candida* gây bệnh 403/819 (49,2%),**

(\*) *Candida* không được coi là tác nhân gây bệnh ở bệnh phẩm (BP) đường hô hấp (đờm),

(\*\*) Ở BP Catheter Dịch phế quản/nội khí quản, dịch tỵ hầu (DPQ/NKQ/DTH) kết quả nuôi cấy bán định lượng *Candida* giúp dự báo nấm xâm lấn dựa vào chỉ số cư trú, chỉ số cư trú hiệu chỉnh [12].

### Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm nấm<sup>[5]</sup>

- Nhiễm nấm xâm nhập xác định: có bằng chứng xét nghiệm vi sinh trên bệnh phẩm vô trùng dương tính với nấm (bệnh phẩm lấy bằng quy trình vô khuẩn từ một vị trí thường vô khuẩn và có bất thường về lâm sàng hoặc Xquang phù hợp với bệnh lý nhiễm trùng, bao gồm dịch rửa phế quản phế nang, bệnh phẩm xoang sọ, nước tiểu và máu).

- Nguy cơ cao nhiễm nấm xâm nhập: có yếu tố vật chủ, 1 tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn cận lâm sàng nấm học.

- Nhiễm nấm bề mặt: có bằng chứng xét nghiệm vi sinh phù hợp với bệnh lý lâm sàng (tổn thương da, niêm mạc hầu họng đặc trưng, tiêu chảy, rối loạn tiêu hóa kéo dài do nấm...).

### Tiêu chuẩn loại trừ

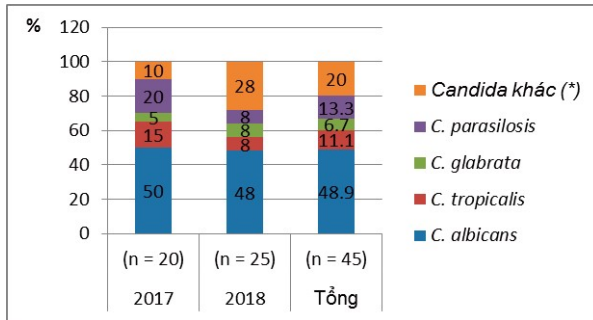
- Các chủng nấm không gây bệnh.

- Các chủng nấm trùng lặp trên cùng một loại bệnh phẩm của cùng một bệnh nhân được loại khỏi dữ liệu thống kê.

**Thu thập và xử lý số liệu:** thu thập dữ liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0.

### KẾT QUẢ

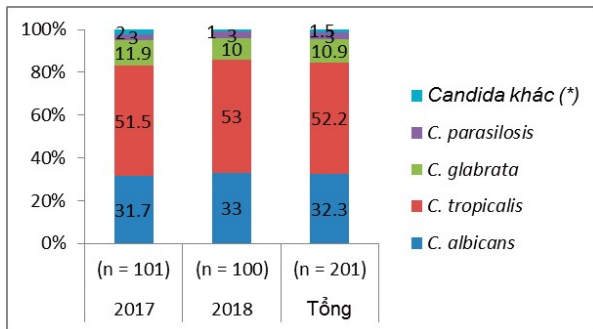
403 chủng nấm *Candida* trong tổng số 819 mẫu (+) với nấm gây bệnh phân lập được trong 2 năm 2017 - 2018 chiếm tỷ lệ 49,2%. Tại khoa HSTC, chi *Candida* thường gặp nhất trong các căn nguyên gây bệnh do nấm: máu chiếm 85%; nước tiểu 93,8%; dịch vô trùng 66,7%.



(\*) *C. rugosa*; *C. haemulonii*; *C. methapsilosis*

**Biểu đồ 1. Các loài thuộc chi *Candida* phân lập từ máu theo thời gian**

Nhận xét: 45 chủng nấm *Candida* phân lập được từ mẫu máu của 44 BN trong 2 năm (2017 - 2018) (1 trường hợp phối hợp giữa *C. metapsilosis*, *C. parapsilosis* group III) trong đó *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 48,9%. Tỷ lệ nhiễm *C. parapsilosis* và *C. tropicalis* năm 2017 cao hơn 2018 nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .



(\*) *Candida spp*; *C. guillemontii*

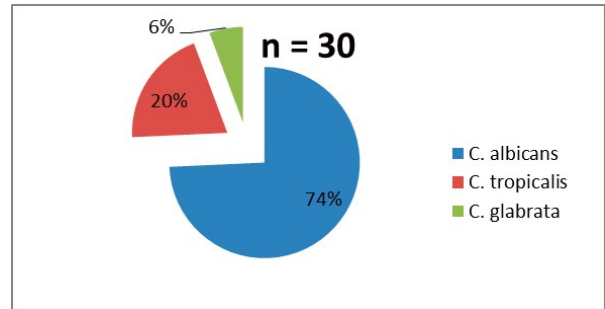
**Biểu đồ 2. Các loài thuộc chi *Candida* ở bệnh phẩm nước tiểu theo thời gian**

Nhận xét: *C. tropicalis* là căn nguyên chính, chiếm tỷ lệ cao nhất 52,2%; tiếp theo là *C. albicans* chiếm 32,3%; *C. glabrata* chiếm tỷ lệ 10,9%; *C. parapsilosis* chiếm tỷ lệ 3%. Theo dòng thời gian, sự thay đổi về tỷ lệ nhiễm giữa các loài *Candida* không có sự khác biệt,  $p > 0,05$ .

**Bảng 2. Các loài nấm *Candida* gây bệnh thường gặp phân lập từ bệnh phẩm phân**

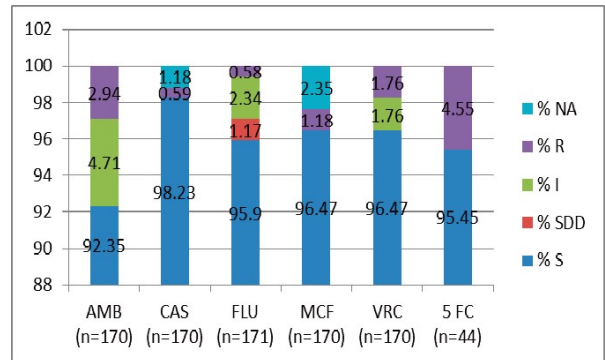
Loài	N	%
<i>C. albicans</i>	54	61,4
<i>C. glabrata</i>	16	18,2
<i>C. tropicalis</i>	13	14,8
<i>Candida spp</i>	3	3,4
<i>C. catenulate</i>	1	1,1
<i>C. krusei</i>	1	1,1
Tổng	88	100,0

Nhận xét: tỷ lệ nhiễm *C. albicans* cao nhất chiếm 61,4%; tiếp sau là *C. glabrata* chiếm 18,2%; *C. tropicalis* chiếm 14,8%. Vai trò gây bệnh của *C. glabrata* nhiều hơn *C. tropicalis* ở đường ruột.



**Biểu đồ 3. Các loài nấm *Candida* gây bệnh thường gặp phân lập từ bệnh phẩm huyết**

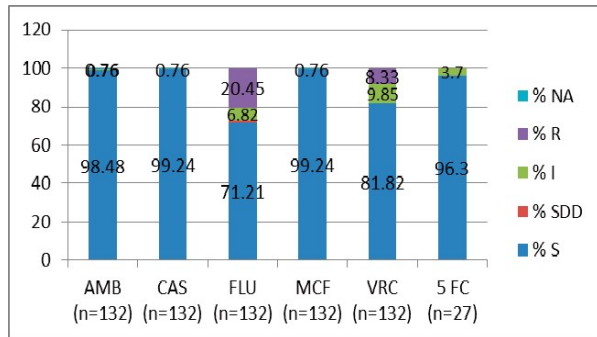
Nhận xét: *C. albicans* vẫn là loài gây bệnh chủ yếu, gây tổn thương hầu họng trong các loài thuộc chi *Candida* chiếm tỷ lệ 74%; sau đó là *C. tropicalis* chiếm tỷ lệ 20%.



**Biểu đồ 4. Mức độ kháng thuốc của các chủng *C. albicans* phân lập được**

R: Kháng S: Nhạy SDD: Nhạy cảm phụ thuộc liều  
I: Trung gian NA: Chưa phân giải được

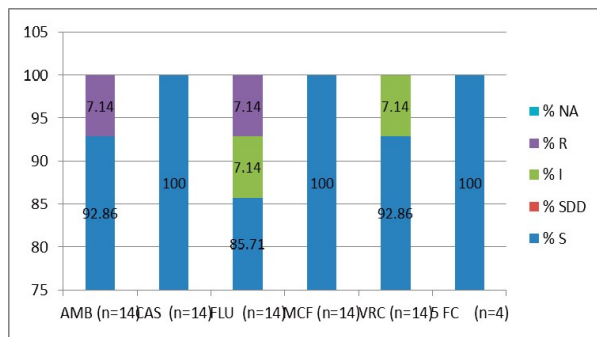
Nhận xét: *C. albicans* giảm nhạy cảm với Amphotericin B so với 5 loại kháng nấm còn lại, tỷ lệ nhạy còn 92,35%. Có 4,71% chủng đề kháng trung gian; 2,94% chủng đề kháng với AmB, 0,58% chủng đề kháng với fluconazol và 4,55% chủng đề kháng với 5FC.



**Biểu đồ 5. Mức độ kháng thuốc của các chủng *C. tropicalis* phân lập được**

R: Kháng S: Nhạy SDD: Nhạy cảm phụ thuộc liều  
I: Trung gian NA: Chưa phiên giải được

Nhận xét: mức độ đề kháng của *C. tropicalis* với fluconazole lên tới 20,5%, có 6,8% chủng đề kháng trung gian và 2 chủng (1,5%) nhạy cảm phụ thuộc liều. *C. tropicalis* còn nhạy cảm cao với nhóm echinocadins (casposfungin và micafungin 99,2%) và amphotericin B là 98,5%.



**Biểu đồ 6. Mức độ kháng thuốc của các chủng *C. parasilosis* phân lập được**

R: Kháng S: Nhạy SDD: Nhạy cảm phụ thuộc liều  
I: Trung gian NA: Chưa phiên giải được

**Bảng 3. So sánh mức độ nhạy cảm theo loài của các chủng *Candida* phân lập được**

Thuốc	Loài	<i>C. albicans</i> (n, %)	<i>C. tropicalis</i> (n, %)	<i>C. parasilosis</i> (n, %)	<i>C. glabrata</i> (n, %)	<i>Candida spp</i> (n, %)	Tổng
AMB		157 (92,4)	130 (98,5)	13 (92,9)	28 (96,7)	3 (75)	331 (94,8)
FLU		166 (97,1) <sup>1</sup>	96 (72,7) <sup>2</sup>	12 (85,7)	22 (91,7)	0 (0)	296 (86,3)
VRC		164 (96,5)	108 (81,8)	13 (92,9)	29 (100)	4 (100)	318 (91,2)
5 FC		42 (95,5)	26 (96,3)	4 (100)	5 (100)	NA	77 (96,3)
CAS		167 (98,2)	131 (99,2)	14 (100)	28 (96,6)	2 (100)	342 (98,6)
MCF		164 (96,5)	131 (99,2)	14 (100)	28 (96,6)	2 (100)	339 (97,6)

AMB: Amphotericin B VRC: Voriconazole CAS: Caspofungin  
FLU: Fluconazole 5 FC: Flucytosine MCF: Micafungin

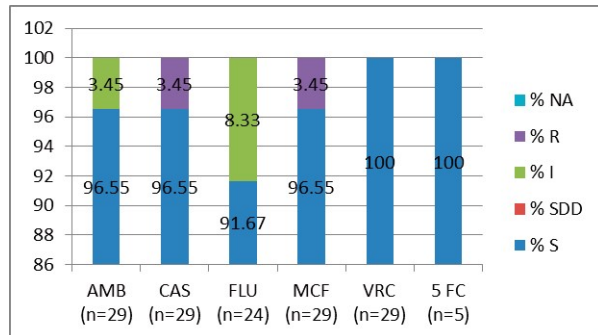
NA: không xác định, do bậc pha loãng của Vitek 2 không chứa breakpoint phiên giải kết quả của loài nấm này với kháng sinh.

<sup>(1)</sup>Trong 166 chủng nhạy cảm có 164 chủng nhạy cảm chiếm 95,9%, và 2 chủng nhạy cảm phụ thuộc liều (1,17%).

<sup>(2)</sup>Trong 96 chủng nhạy cảm có 94 chủng nhạy cảm chiếm 71,2% và 2 chủng (1,5%) nhạy cảm phụ thuộc liều.

Nhận xét: mức độ đề kháng của *C. parasilosis* cao nhất với nhóm fluconazole (7,14% chủng đề kháng và 7,14% chủng đề kháng trung gian); tỷ lệ đề kháng với amphotericin B là 7,14%.

100% chủng còn nhạy cảm với nhóm echinocadins và flucytocine.



**Biểu đồ 7. Mức độ kháng thuốc của các chủng *C. glabrata* phân lập được**

R: Kháng S: Nhạy SDD: Nhạy cảm phụ thuộc liều  
I: Trung gian NA: Chưa phiên giải được

Nhận xét: *C. glabrata* tỷ lệ đề kháng với echinocadin là 3,45%; đề kháng trung gian với fluconazole là 8,33%, với amphotericin B là 3,45%. 100% chủng còn nhạy cảm với voriconazol và flucytocine.

#### Nhận xét:

- *C. tropicalis* có mức nhạy cảm thấp nhất trong các cặp phối hợp loài-kháng sinh: 72,7% với fluconazole (2 chủng nhạy cảm phụ thuộc liều, chiếm 1,5%); 81,8% với voriconazole.

- Sự giảm nhạy cảm của Fluconazole so với các loại thuốc kháng nấm khác được ghi nhận (86,3%) với các chủng *Candida* nói chung: 72,7% với *C. tropicalis* (2 chủng nhạy cảm phụ thuộc liều chiếm 1,5%); 85,7% với *C. parasilosis*; 91,7% với *C. glabrata*.

### BÀN LUẬN

#### Tình hình nhiễm nấm *Candida* tại BVBNĐTU

403 chủng nấm thuộc chi *Candida* trong tổng số 819 mẫu (+) với nấm gây bệnh phân lập được trong 2 năm 2017 - 2018 chiếm tỷ lệ 49,2%. Nhiễm nấm huyết do *Candida* chiếm 17,1% (44/257) trong các nuôi cấy (+) với nấm gây bệnh ở máu (xếp thứ 2 sau *T. marneffe*), trong đó *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 48,9%; *C. parasilosis* đứng thứ 2 chiếm tỷ lệ 13,3%; *C. tropicalis* chiếm 11,1%; Các loài *Candida* khác như *C. rugosa*, *C. haemulonii*, *C. methapsilosis* tuy chiếm tỷ lệ thấp nhưng vẫn được ghi nhận trong nghiên cứu này. 1 trường hợp phối hợp giữa *C. metapsilosis*, *C. parapsilosis* group III. Phổ nhiễm của các loài trong chi *Candida* ở bệnh phẩm máu qua 2 năm không có sự khác biệt (biểu đồ 1). Tỷ lệ nấm phân lập được từ đường nước tiểu (197/819) chiếm 24,1%; *Candida* niệu chiếm 22,6% trên tổng số nuôi cấy nấm dương tính. Chi *Candida* là tác nhân chính trong các căn nguyên do nấm chiếm 93,9% (bảng 1). Việc phân giải kết quả dương tính với nấm còn nhiều tranh cãi. *Candida* là vi hệ của đường tiêu hóa và sinh dục nữ nên khả năng *Candida* cư trú và nhiễm vào bệnh phẩm nước tiểu cao. Việc lấy bệnh phẩm đúng cách có ý nghĩa để khẳng định căn nguyên gây bệnh. PXN lấy mẫu lại đối với các mẫu bệnh phẩm không đạt và phân giải theo kết quả nuôi cấy định lượng kết hợp với chẩn đoán lâm sàng. *C. tropicalis* đang trở thành loài gây bệnh chính trong nhiễm khuẩn tiết niệu do nấm chiếm tỷ lệ cao nhất 52,2%; tiếp theo là *C. albicans* chiếm 32,3%; *C. glabrata* chiếm tỷ lệ 10,9%; *C. parasilosis* chiếm tỷ lệ 3%. Theo dòng thời gian, sự thay đổi về tỷ lệ nhiễm giữa các loài *Candida* không có sự khác biệt,  $p < 0,05$  (biểu đồ 2). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hà (2017) trên các chủng nấm phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai (2013 - 2017)<sup>[6]</sup>, nghiên cứu thực hiện tại vùng châu

Á- Thái Bình Dương<sup>[7]</sup> và Ấn Độ<sup>[8]</sup> nhưng khác với các nghiên cứu thực hiện tại châu Mỹ<sup>[9]</sup>. Điều này chứng tỏ phân bố của các chủng nấm thay đổi theo vùng dịch tễ. Ở bệnh phẩm dịch vô trùng *Candida* đứng thứ hai (sau *T. marneffe*) 6/42 trường hợp chiếm 14,3% (3 trường hợp nhiễm *C. albicans* phân lập từ dịch màng bụng/dịch ổ bụng; 2 trường hợp phân lập ở dịch áp xe gan do *C. albicans* và *C. tropicalis*; 1 trường hợp nhiễm *C. albicans* ở dịch màng phổi). Các kết quả nuôi cấy dịch vô trùng dương tính với nấm có ý nghĩa chẩn đoán xác định nấm xâm nhập. Vai trò của tràn dịch ở các khoang cơ thể do nấm không cao. Tuy nhiên cần nghĩ tới nhiễm nấm xâm nhập trong trường hợp có tràn dịch khoang cơ thể có dấu hiệu gợi ý như: các trường hợp có chậm tái hấp thu dịch phổi, có kèm theo hạch to kèm đáp ứng với kháng sinh. Các nhiễm trùng *Candida* ở khoang cơ thể thường xảy ra sau các thủ thuật can thiệp như đặt catheter hoặc thứ phát sau nhiễm nấm huyết. Bên cạnh các trường hợp nghi ngờ nhiễm nấm xâm nhập, các trường hợp tràn dịch chưa rõ nguyên nhân cũng nên được chỉ định nuôi cấy nấm.

Tiêu chảy, tổn thương hầu họng do nấm *Candida* thường gặp nhất. Chi *Candida* chiếm phần lớn các căn nguyên gây bệnh do nấm ở bệnh phẩm phân chiếm 93,9%; trong đó *C. albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 61,4%; tiếp sau là *C. glabrata* chiếm 18,2%; *C. tropicalis* chiếm 14,8% (bảng 2). Các tổn thương niêm mạc miệng, hầu họng do chi *Candida* chiếm ưu thế (30/37) chiếm 81,1% (bảng 1); phổ biến là 2 loài *C. albicans* chiếm 74% và *C. tropicalis* chiếm tỷ lệ 20% (biểu đồ 3).

#### Mức độ đề kháng của các chủng *Candida* phân lập được

Sự giảm nhạy cảm với Fluconazole so với các thuốc chống nấm khác được ghi nhận đối với các chủng *Candida* phân lập được, kháng sinh có tỷ lệ nhạy cảm thấp nhất (86,3%). Đặc biệt, đối với chủng *C. tropicalis* tỷ lệ đề kháng với fluconazole lên tới 20,5% (27/132 chủng), đề kháng trung gian 6,8% (9/132) chủng (biểu đồ 5). Đây là chủng thường gặp nhất phân lập ở nước tiểu; đối với các loại bệnh phẩm khác, chỉ đứng thứ 2 sau *C. albicans*. Tiếp sau là chủng *C. parasilosis* có tỷ lệ nhạy cảm là 85,7%; *C. glabrata* tỷ lệ nhạy cảm là 91,7%; *C. albicans* (97,1%) (bảng 3).

Fluconazole là thuốc đầu tay trong điều trị dự phòng, nên việc sử dụng rộng rãi fluconazole đã sàng lọc chủng

đề kháng. Mặt khác, sự đề kháng fluconazole dễ xuất hiện ở nhiều bước trong cơ chế tác động của thuốc. Đồng thời do việc sử dụng fluconazole lan rộng hiện nay, đã có nhiều báo cáo về sự đề kháng fluconazole ở loài *Candida* và *C. neoformans*. Sự giảm nhạy cảm với fluconazole với các chủng *Candida* nói chung (85,8%), với *C. tropicalis* (71,7%) cũng được ghi nhận trong một nghiên cứu với các chủng nấm xâm lấn tại Bệnh viện Bạch Mai (2013 - 2017)<sup>[6]</sup>. Kháng fluconazole chủ yếu liên quan đến việc sử dụng fluconazole trước khi điều trị không liên tục hoặc điều trị dự phòng liên tục cho bệnh nấm mũ tái phát<sup>[10]</sup>. Do đó không khuyến cáo sử dụng fluconazole ở những bệnh nhân đã từng sử dụng fluconazole.

Voriconazole là thuốc nhóm azole có phổ rộng hơn fluconazole, được ghi nhận có hiệu quả trên các chủng *C. albicans*, *C. tropicalis* và *C. krusei* kháng fluconazole. Tuy nhiên, trong kết quả này chỉ có 81,8% các chủng *C. tropicalis* còn nhạy cảm với voriconazole... Với nghiên cứu này, bác sĩ có thể tham khảo đối với các chủng *C. tropicalis* kém đáp ứng với fluconazole khi chưa có kết quả kháng sinh đồ có thể thay thế bằng echinocadins có tỷ lệ nhạy cảm cao hơn voriconazole (99,2%). Trong nghiên cứu này ghi nhận 2 trường hợp *C. albicans* giảm nhạy cảm với cả voriconazol và fluconazole, còn nhạy cảm với amphotericin B và nhóm echinocadins (CAS và MCF).

Echinocadins nhạy cảm 100% với các chủng *C. parasilosis* và *Candida* spp, *C. tropicalis* (99,2%) nhưng giảm nhạy cảm với *C. albicans* (CAS 97,7% và MCF 95,9%) và *C. glabrata* 96,6%. Có 2 chủng *C. albicans* đề kháng với echinocadins (cả MCF và CAS) còn nhạy với voriconazole và fluconazole. Có 2 chủng *C. albicans* giảm nhạy cảm với MCF nhưng vẫn nhạy với CAS. 1 chủng *C. tropicalis* giảm nhạy cảm với echinocadins (cả với CAS và MCF) và đề kháng với AMB, còn nhạy cảm với voriconazol và fluconazole. Nghiên cứu này đưa ra khuyến cáo với bệnh nhân nhiễm *C. albicans* và *C. tropicalis* ở bệnh nhân giảm đáp ứng với echinocadins hoặc có tiền sử sử dụng echinocadins có thể điều trị thay thế bằng voriconazol.

Sự giảm tỷ lệ nhạy cảm của Amphotericin B cao nhất đối với chủng *C. albicans* (92,4%), 8 chủng đề kháng

trung gian và 5 chủng đề kháng (chiếm 7,6%) (biểu đồ 4); 2 chủng *C. tropicalis*; 1 chủng *C. glabrata*, 1 chủng *C. parasilosis*, 1 chủng *C. rugosa* giảm nhạy cảm, đề kháng với amphotericin B. Nhìn chung Amphotericin vẫn còn nhạy cảm (94,8%) cao hơn so với voriconazole và fluconazole, chỉ xếp sau nhóm echinocadins và flucytosine (bảng 3).

Sự thất bại của việc điều trị thuốc trong nhiễm trùng nấm cùng với các cải tiến trong việc thực hiện thử nghiệm chuẩn xác định tính nhạy cảm của thuốc kháng nấm đã chú ý đến vấn đề kháng thuốc kháng nấm và các cơ chế cơ bản của nó. Khả năng đề kháng với flucytosine (5FC) của các chủng *Candida* và *Cryptococcus neoformans* gia tăng trong suốt quá trình đơn trị liệu. Đề kháng mắc phải do sự thất bại trong việc chuyển hóa 5FC thành 5FUTP và 5FdUMP, hoặc do mất kiểm soát thông tin phản hồi về sinh tổng hợp pyrimidin. Sự kết hợp của 5FC và amphotericin B (AmB) làm giảm sự xuất hiện chủng kháng *C. albicans*<sup>[10]</sup>.

## KẾT LUẬN

- Nhiễm nấm do *Candida* chiếm tỷ lệ 49,2% trên tổng số các chủng nấm gây bệnh phân lập được. Trong nhiễm nấm *Candida* xâm nhập: *Candida* huyết chiếm 17,1% (*C. albicans* 48,9%; *C. parasilosis* 13,3%; *C. tropicalis* chiếm 11,1%; *Candida* ở nước tiểu chiếm 22,6% (185/819) (*C. tropicalis* là căn nguyên chính); *Candida* ở dịch vô trùng 14,3% (*C. albicans* là căn nguyên chính).

- Fluconazole là thuốc có tỷ lệ nhạy cảm thấp nhất với các loài *Candida* là 86,3% (*C. parasilosis* 85,7%; *C. glabrata* 91,7%). Tỷ lệ các chủng *C. tropicalis* còn nhạy cảm với fluconazole và voriconazole lần lượt là 72,7% và 81,8%.

- Echinocadins nhạy cảm 100% với các chủng *C. parasilosis* và *Candida* spp, nhưng giảm nhạy cảm với *C. glabrata* (CAS và MCF 96,6%) và *C. albicans* (MCF 96,5%).

- Amphotericin B vẫn còn nhạy cảm (94,8%) với chi *Candida* nói chung, cao hơn so với voriconazole và fluconazole, chỉ xếp sau nhóm echinocadins và flucytosine.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Glöckner. A (2010). Leitliniengerechte Therapie: Candidämie/invasive Candidiasis. *Mycoses. Diagnosis, Therapy and Prophylaxis of Fungal Diseases*, volume 53, pp 30-35.
2. Leading International Fungal Education (LIFE). The burden of fungal disease: New evidence to show the scale of the problem across the globe. February 2017. Available at: [www.life-worldwide.org/media-centre/article/the-burden-of-fungal-disease-newevidence-to-show-the-scale-of-the-problem](http://www.life-worldwide.org/media-centre/article/the-burden-of-fungal-disease-newevidence-to-show-the-scale-of-the-problem). Accessed September 2017.
3. Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh (2017). Nhà xuất bản y học, Bộ Y tế. (*Ban hành kèm theo Quyết định số 1539/QĐ-BYT, ngày 20 tháng 04 năm 2017 của Bộ trưởng Bộ Y tế*).
4. Clinical and Laboratory Standards Institute (2012), *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeast*; Fourth informationsupplement. M27-S3. Wayne: Clinical and Laboratory standards Institutes
5. De Pauw et al (2008), Revised definition of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive, *Clinical Infectious Diseases*, 46 (12), 1813-1821.
6. Nguyễn Nhị Hà (2017). Tình hình nhiễm nấm xâm nhập và mức độ đề kháng thuốc kháng nấm của các chủng nấm phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai từ 2013-2017. *Luận văn Thạc sĩ y học. Đại học Y Hà Nội* 2017.
7. T. Y. Tan, L.Y. Hsu, M. M. Alejandria et al (2016), Antifungal susceptibility of invasive *Candida* bloodstream isolates from the Asia-Pacific region, *International society for human and animal mycology*, 54, 471-477.
8. R. Adhikary, Joshi S (2011), Species distribution and antifungal susceptibility of candidaemia at a multi super-specialty center in southern India, *India journal of medical microbiology*, 29(3), 209-211.
9. J. Guinea (2014), Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia, *Clinical Microbiology and Infection*, 20 (Sup 6), 5-10.
10. Vanden Bossche H, Dromer F, Improvisi I, Lozano-Chiu M, Rex JH, Sanglard D. (2014) Antifungal drug resistance in pathogenic fungi. *Clin Microbiol Infect*.;20 Suppl 6:54-9. doi: 10.1111/1469-0691.12495. Epub 2014 Jan 28.
11. Infectious Diseases Society of America (2016), Clinical practice guideline for the management of candidiasis: updated by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical infectious diseases*, 62(4), 1-50.
12. P. Eggimann, D. Pittet (2014), *Candida* colonization index and subsequent infectious in critical ill surgical patients: 20 years later, *Intensive Care Medicine*, 40, 1429-1448.

**THE PROPORTION OF INFECTION AND DRUG RESISTANCE LEVEL  
OF CANDIDA STRAINS THAT CAUSE DISEASES ISOLATED  
AT NATIONAL HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES (1/2017 - 12/2018)**

**Summary**

*Objectives:* Evaluate the infection rate and drug resistance level of isolated *Candida* strains that cause diseases. *Objects and methods:* A cross-sectional study combined with retrospective was conducted from January 2017 to December 2018 on 403 pathogenic *Candida* strains isolated from samples of hospitalized patients treated at The National Hospital of Tropical Diseases. *Results - conclusions:* *Candida* accounts for 49.2% of the total 819 pathogenic fungi positive specimens isolated. Candidaemia accounts for 17.1% (44/257) (ranked second after *T. marneffe*). In which *C. albicans* accounts for the highest rate 48.9% (22/45); the second is *C. parasilosis* with 13.3% (6/45); *C. tropicalis* with 11.1% (5/45). *C. tropicalis* is becoming the main cause of disease in urinary tract infections due to fungus, accounting for the highest proportion of 52.2% (105/201); the second is *C. albicans*

with 32.3% (65/201). In the sterile fluid sample (peritoneal fluid/abdominal fluid, liver abscess), *Candida* is ranked second (after *T. marneffe*) 6/42 cases, accounting for 14.3% (5/6 cases were *C. albicans*). Fluconazole is the first drug in preventive treatment, with the lowest susceptibility rate to *Candida* species is 86.3% (*C. parasilosis* is 85,7%; *C. glabrata* is 91.7%). *C. tropicalis* strains that are still susceptible to fluconazole and voriconazole are 72.7% and 81.8%, respectively. Echinocandins were 100% susceptible to strains of *C. parasilosis* and *Candida* spp, but decreased susceptibility to *C. glabrata* (CAS and MCF are 96.6%) and *C. albicans* (MCF is 96.5%). Amphotericin B remains susceptible (94.8%) to the genus *Candida* in general, higher than voriconazole and fluconazole, second only to echinocandins and flucytosine.

**Key words:** *Candida*, antifungal resistance, fluconazol, Amphotericin B, Echinocandin.