

Một số đặc điểm kháng kháng sinh và mối liên hệ kiểu gen của *Serratia marcescens* phân lập trên bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Hoàng Thị Hằng¹, Phạm Duy Thái², Trần Thị Vân Phương², Ngô Thị Hồng Hạnh², Trần Huy Hoàng^{2*}

¹Trường Đại học Kỹ thuật Y tế Hải Dương

²Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

Ngày nhận bài 22/7/2019; ngày chuyển phản biện 25/7/2019; ngày nhận phản biện 23/8/2019; ngày chấp nhận đăng 3/9/2019

Tóm tắt:

Nghiên cứu được tiến hành nhằm xác định đặc điểm kháng kháng sinh và mối liên hệ kiểu gen của 25 chủng *Serratia marcescens* được phân lập từ năm 2014 đến năm 2016 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Kết quả cho thấy, có sự gia tăng kháng thuốc ở các chủng *Serratia marcescens* trong nghiên cứu này đối với các nhóm kháng sinh như aminoglycosides, fluoroquinolones và cephalosporin phổ tác dụng rộng được dùng chủ yếu để điều trị cho *Serratia marcescens*. Tỷ lệ kháng với cefotaxime (32%), ciprofloxacin (28%), aztreonam (28%), gentamycin (24%) và cefepime (12%), cao hơn so với các nghiên cứu trước đó trên thế giới như ở Mỹ và châu Âu. 20% *Serratia marcescens* có khả năng sinh ESBL mang gen *bla* CTX-M và 12% mang gen *bla* TEM. Phân tích mối liên hệ kiểu gen bằng kỹ thuật điện di xung trường (PFGE) cho thấy, các chủng vi khuẩn không thuộc một kiểu gen duy nhất mà thuộc 3 nhóm kiểu gen là S1, S2, S3 với hệ số tương đồng $\geq 85\%$ và có khả năng tồn tại sự lây nhiễm vi khuẩn giữa các khoa trong bệnh viện.

Từ khóa: ESBL, MIC, PFGE, *Serratia marcescens*.

Chỉ số phân loại: 3.5

Đặt vấn đề

Cuối thế kỷ XX, *Serratia marcescens* vẫn được xem là một vi khuẩn hoại sinh không gây bệnh. Tỷ lệ nhiễm *Serratia marcescens* ở người đã bị đánh giá thấp trong nhiều năm, cho đến năm 1951 khi xảy ra nhiễm trùng bệnh viện do sự bùng nổ của *Serratia marcescens*, kể từ đó các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn này đã được báo cáo ngày càng thường xuyên hơn [1, 2]. *Serratia marcescens* gây ra một loạt nhiễm trùng như viêm phổi, nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng tiết niệu, viêm màng não, viêm kết mạc... [3, 4]. Chúng là nguồn lây nhiễm ở cả người lớn và trẻ em [5, 6], đặc biệt là nguyên nhân gây bệnh nguy hiểm trên các bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, người bệnh nặng, những bệnh nhân ở khoa hồi sức tích cực (ICUs) và khoa sơ sinh (NICUs) [7, 8].

Kết quả từ Chương trình giám sát kháng sinh (SENTRY) ở Mỹ và châu Âu năm 2009-2011 cho thấy, *Serratia* spp. xếp thứ 5 trong số các vi khuẩn gram âm gây bệnh ở ICU [9]. Ở châu Âu, theo dữ liệu gần đây nhất từ Mạng lưới giám

sát nhiễm trùng - chăm sóc sức khỏe HAI-Net (Healthcare-Associated Infections Surveillance Network) thuộc Trung tâm Phòng chống dịch bệnh châu Âu (ECDC) năm 2016, *Serratia* spp. là vi khuẩn được phân lập phổ biến xếp thứ 6 ở bệnh nhân bị viêm phổi trong ICU, xếp thứ 9 ở bệnh nhân nhiễm trùng đường tiết niệu và thứ 10 ở bệnh nhân bị nhiễm trùng máu [10].

Sự xuất hiện, lây lan nhanh chóng và những hậu quả tiềm tàng của các chủng kháng đa kháng sinh sản xuất beta-lactamase phổ rộng đang trở thành mối đe dọa ngày càng lớn đối với sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới [7, 11] và hiện nay đã trở thành một vấn đề nhiễm trùng cần phải được kiểm soát [12]. *Serratia marcescens* là mầm bệnh có mặt ở khắp nơi, nên gây khó khăn trong việc kiểm soát dịch bệnh [12, 13] và các nhiễm trùng do *Serratia marcescens* thể hiện tính đề kháng với nhiều loại kháng sinh [14].

Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về đặc tính kháng kháng sinh cũng như mối liên hệ kiểu gen của các chủng *Serratia marcescens*. Trong nghiên cứu này,

*Tác giả liên hệ: Email: thh@nihe.org.vn

Antibiotic resistance characteristics and genotype correlation of *Serratia marcescens* strains isolated in patients treated at 108 Central Military Hospital

Thi Hang Hoang¹, Duy Thai Pham², Thi Van Phuong Tran²,
Thi Hong Hanh Ngo², Huy Hoang Tran^{2*}

¹Hai Duong Medical Technical University

²National Institute of Hygiene and Epidemiology

Received 22 July 2019; accepted 3 September 2019

Abstract:

The study was conducted to describe antibiotic resistance characteristics and genotype correlation of 25 *Serratia marcescens* strains isolated in patients treated at 108 Central Military Hospital from 2014-2016. The results showed that there was an increase in antibiotic resistance of *Serratia marcescens* strains in this study for antibiotic groups such as fluoroquinolones, aminoglycosides, and extended-spectrum cephalosporins, which were commonly used for treatment of *Serratia marcescens* infection. The rates of resistance to cefotaxime (32%), ciprofloxacin (28%), gentamycin (24%), aztreonam (28%) and cefepime (12%) were higher than previous studies in the world such as in the US and Europe. Twenty percent of *Serratia marcescens* isolates capable of producing ESBL carried *bla* CTX-M gene and 12% carried *bla* TEM gene. Analysis on genotype correlation by Pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) technique showed that strains of the bacterium did not belong to a single genotype, there were three genotypes S1, S2, S3 identified with similarity of $\geq 85\%$, and the possible hypothesis about the spread of bacterial infections between departments in the hospital existed.

Keywords: ESBL, MIC, PFGE, *Serratia marcescens*.

Classification number: 3.5

Chúng tôi áp dụng kỹ thuật MIC (nồng độ ức chế tối thiểu), kỹ thuật PCR để xác định một số đặc điểm kháng kháng sinh và kỹ thuật PFGE để nghiên cứu mối liên hệ kiểu gen giữa các chủng. Từ đó, đưa ra các biện pháp để kiểm soát, phòng ngừa sự lây lan và đề xuất phác đồ điều trị cho phù hợp.

Phương pháp nghiên cứu

Chủng vi khuẩn

Bao gồm 25 chủng *Serratia marcescens* phân lập được tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 2014-2016 theo thường quy của Bệnh viện. Sau đó, các chủng này được chuyển đến lưu trữ tại Phòng Kháng sinh - Khoa Vi khuẩn - Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Trước khi tiến hành nghiên cứu, các chủng vi khuẩn đã được nuôi cấy trên môi trường thạch Luria Bertani (LB agar), tiếp đó khẳng định lại bằng kỹ thuật MALDI-TOF tại Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford - Hà Nội.

Kỹ thuật nghiên cứu

Kỹ thuật xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC): tiến hành kỹ thuật MIC bằng phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch Muller-hinton. Thử nghiệm với 9 loại kháng sinh thuộc 4 nhóm kháng sinh khác nhau bao gồm: imipenem (IMP), meropenem (MEM), ceftriaxone (CTX), cefepim (FEP), aztreonam (AZT), gentamycin (GEN), amikacin (AMK), ciprofloxacin (CIP), doxycycline (DOX), trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) (STX). Kết quả diễn giải dựa theo tiêu chuẩn của Viện Tiêu chuẩn lâm sàng và Xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) 2018 [15]. Chủng chuẩn *Escherichia Coli* ATCC 25922 được sử dụng làm đối chứng cho thử nghiệm.

Xác định gen kháng kháng sinh bằng kỹ thuật PCR:

- Môi:

Môi	Trình tự môi 5'----3'	Nhiệt độ ủ (°C)	Kích thước (bp)	Tài liệu tham khảo
CTX-M F	CGATGTGCAGTACCAGTAA	60	585 bp	[16]
CTX-M R	TTAGTGACCAGAATCAGCGG			
TEM F	TTTTCGTGTCGCCCTTATTC	58	798 bp	[17]
TEM R	CGTTCATCCATAGTTGCCTGACTC			

- Tách chiết ADN vi khuẩn: lấy 3-5 khuẩn lạc vi khuẩn thuần, hòa vào 200 μ l nước cất vô trùng đựng trong tube vô trùng. Đun cách thủy ở 95°C/5 phút, sau đó ly tâm với tốc độ 13.000 vòng/phút trong 10 phút, loại bỏ cặn, thu nước nổi làm khuôn mẫu ADN cho phản ứng PCR.

Thành phần của phản ứng PCR bao gồm: 10 μ l Go Taq Green Master Mix (Promega) [đã bao gồm: 2X Green GoTaq® Reaction Buffer (pH 8,5), 400 μ M dATP, 400 μ M dGTP, 400 μ M dCTP, 400 μ M dTTP và 3 mM $MgCl_2$], 0,2 μ l mỗi xuôi và mỗi ngược mỗi loại (10 μ M), 2 μ l DNA khuôn (1-10 ng/ μ l) và 7,6 μ l nước nuclease free. Tổng thể tích là 20 μ l. Phản ứng được thực hiện trên máy luân nhiệt Thermo-cycler (Applied Biosystems, Verti Veriti):

Chương trình chạy CTX-M: giai đoạn khởi động 94°C/5 phút; giai đoạn biến tính ở 94°C/36 giây, gắn mồi ở 60°C/36 giây, kéo dài ở 72°C/1 phút; tổng số 30 chu kỳ; giai đoạn kết thúc 72°C/5 phút.

Chương trình chạy TEM: giai đoạn khởi động 94°C/5 phút; giai đoạn biến tính ở 94°C/1 phút, gắn mồi ở 58°C/1 phút, kéo dài ở 72°C/1 phút; tổng số 30 chu kỳ; giai đoạn kết thúc 72°C/7 phút.

Điện di 10 μ l sản phẩm phản ứng PCR trên thạch agarose 1,5% và nhuộm bằng Red safe. Quan sát và phân tích kết quả trên hệ thống máy chụp gel.

Kỹ thuật điện di xung trường (PFGE):

- Chuẩn bị ADN tổng số để tiến hành điện di: các chủng vi khuẩn được cấy vào đĩa thạch Muller-Hinton (Merck, Đức) và ủ ở 37°C trong 24 giờ. ADN toàn phần của các chủng *Serratia marcescens* được ly giải trong thạch mềm (plug) sẽ được cắt bằng enzym giới hạn *SpeI* (25 U/ μ l) (Biolabs New England), ủ ở 37°C trong 24 giờ. Chủng vi khuẩn *Salmonella braendrup* H9812 được sử dụng làm marker, cắt bằng enzym giới hạn *XbaI* (20 U/ μ l) (Biolabs New England) ở 37°C trong 2 giờ.

- Điện di: điện di bằng thạch Seakem Gold 1% (Lonza, Mỹ). Sử dụng bộ điện di CHEF-DR III (Bio-Rad laboratories, Richmond, Calif) ở hiệu điện thế 6 V/cm trong 22 giờ ở nhiệt độ 14°C, thời gian một xung từ 5 đến 25 giây và góc điện trường là 120°.

- Nhuộm thạch: sau khi điện di, gel sẽ được nhuộm trong dung dịch ethidium bromide và chụp ảnh, các đoạn cắt deoxyribonucleic acid (ADN) của các chủng vi khuẩn sẽ được so sánh với nhau [18].

- Phân tích: sử dụng phần mềm Bionumerics 6.6 (Applied Maths) để tạo cây phả hệ.

Kết quả

Kết quả thử nghiệm mức độ kháng kháng sinh của *Serratia marcescens* bằng phương pháp xác định nồng độ kháng sinh ức chế tối thiểu (MIC)

Bảng 1. Kết quả MIC của các chủng *Serratia marcescens*.

Kháng sinh	Mã	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC mg/l) (n=25)			
		R n (%)	I n (%)	SDD n (%)	S n (%)
Cefotaxime	CTX	8 (32%) (8- >128 μ g/ml)	0%	-	17 (68%) (0,25-0,5 μ g/ml)
Ciprofloxacin	CIP	7 (28%) (16-32 μ g/ml)	0%	-	18 (72%) (0,03-0,25 μ g/ml)
Aztreonam	AZT	7 (28%) (16-128 μ g/ml)	0%	-	18 (72%) (0,5-2 μ g/ml)
Co-trimoxazole	STX	6 (24%) (>32/608 μ g/ml)	0%	-	19 (76%) (0,25/4,75 μ g/ml)
Gentamycin	GEN	6 (24%) (16-128 μ g/ml)	0%	-	19 (76%) (1-2 μ g/ml)
Cefepim	FEP	3 (12%) (16-32 μ g/ml)	-	4 (16%) (4-8 μ g/ml)	18 (72%) (0,06-0,12 μ g/ml)
Amikacin	AMK	0%	1 (4%) (32 μ g/ml)	-	24 (96%) (2-8 μ g/ml)
Imipenem	IPM	0%	0%	-	0% (0,25-0,5 μ g/ml)
Meropenem	MEM	0%	0%	-	0% (0,03-0,06 μ g/ml)

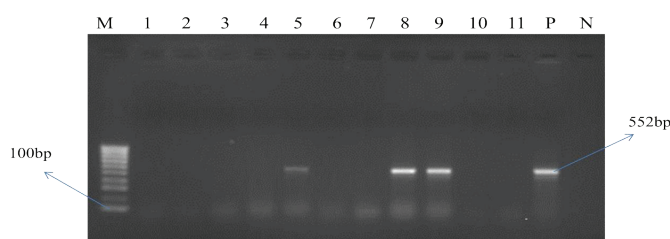
Ghi chú: R: kháng; I: trung gian; SDD: nhạy cảm phụ thuộc liều; S: nhạy cảm.

Kết quả MIC ở bảng 1 cho thấy, tỷ lệ kháng cao nhất là cefotaxime (32%). Các chủng này vẫn còn nhạy cảm amikacin và kháng sinh nhóm carbapenem.

Kết quả PCR phát hiện gen ESBL của các chủng *Serratia marcescens*

Bảng 2. Tỷ lệ hiện diện gen ESBL của các chủng *Serratia marcescens*.

Gen	Số chủng ESBL(+)	Tỷ lệ
CTX-M	5	20%
TEM	3	12%
CTX-M + TEM	3	12%



Hình 1. Kết quả điện di sản phẩm PCR đại diện phát hiện gen *bla CTX-M*.

Ghi chú: giếng 5, 8, 9: các chủng dương tính với CTX-M; P: chứng dương; N: chứng âm; M: thang chuẩn 100 bp.



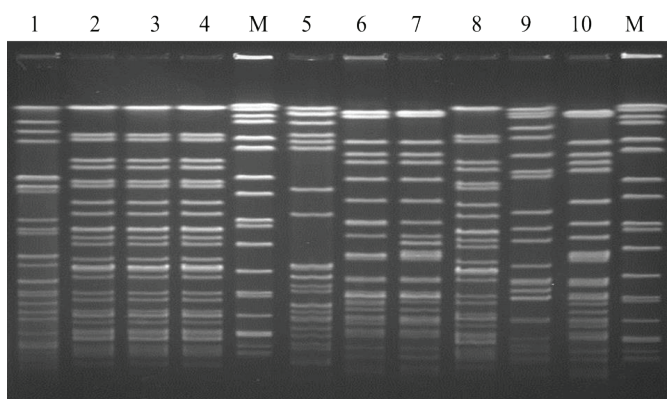
Hình 2. Kết quả điện di sản phẩm PCR đại diện phát hiện gen *bla TEM*.

Ghi chú: giếng 9, 14: các chủng dương tính với TEM; P: chứng dương; N: chứng âm; M: thang chuẩn 100 bp.

Bảng 2 cho thấy, trong 25 chủng *Serratia marcescens* có 20% (5/25) mang gen *bla CTX-M* gồm 1 chủng được phân lập ở Khoa Lao - Bệnh phổi, 1 chủng ở Khoa Thần kinh và 3 chủng ở Khoa Hồi sức tích cực. 12% (3/25) chủng mang gen *bla TEM*. Trong đó, những chủng mang gen *bla TEM* đồng thời mang cả gen *bla CTX-M*.

Kết quả điện di sản phẩm PCR đại diện phát hiện các gen *bla CTX-M*, *bla TEM* được thể hiện ở các hình 1, 2.

Kết quả phân tích kiểu gen của các chủng *Serratia marcescens* bằng kỹ thuật PFGE



Hình 3. Ảnh kết quả điện di xung trường đại diện của các chủng *Serratia marcescens*.

Ghi chú: đường chạy 1-10: các chủng *Serratia marcescens*; M: marker (chủng *Salmonella braenderup* H9812).

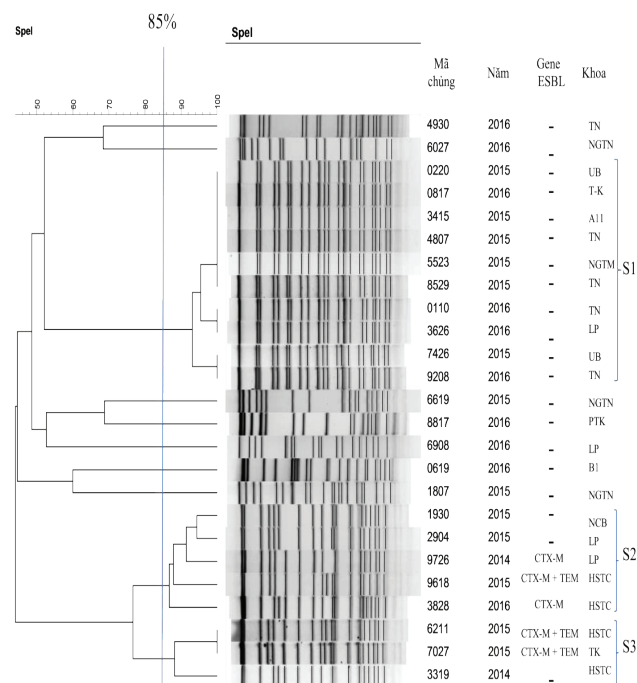
Kết quả điện di xung trường đại diện của các chủng *Serratia marcescens* được thể hiện ở hình 3. Khi sử dụng phần mềm Bionumerics để phân tích kết quả PFGE, có 3 nhóm kiểu hình với hệ số tương đồng $\geq 85\%$, được ký hiệu từ S1-S3 (hình 4).

Nhóm S1: gồm 10 chủng có hệ số tương đồng $>90\%$ đều được phân lập từ bệnh phẩm máu, trong đó 4 chủng ở Khoa Bệnh lây đường tiêu hóa, 2 chủng ở Khoa Ung thư và Bệnh máu, còn lại ở các Khoa Thận - Bệnh khớp, Bảo vệ và Chăm sóc sức khỏe cán bộ, Phẫu thuật tim, Lao - Bệnh phổi, mỗi khoa 1 chủng.

Nhóm S2: gồm 5 chủng 1930; 2904; 9726; 9618; 3828 được phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp và máu, gồm 2 chủng ở Khoa Hồi sức tích cực, 2 chủng ở Khoa Lao - Bệnh phổi và 1 chủng ở Khoa Nội cán bộ.

Nhóm S3: gồm 3 chủng 3319; 6211; 7027 được phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp và máu, gồm 2 chủng ở Khoa Hồi sức tích cực và 1 chủng ở Khoa Thần kinh.

Các chủng còn lại có kiểu gen PFGE hoàn toàn khác biệt với các chủng trong 3 nhóm trên.



Hình 4. Cây phả hệ của 25 chủng *Serratia marcescens* phân lập được tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ 2014-2016.

Ghi chú: S1, S2, S3: các nhóm kiểu hình; TN: bệnh lây đường tiêu hóa; NGTN: ngoại tiết niệu; UB: ung thư và bệnh máu; T-K: thận - bệnh khớp; A11: bảo vệ và chăm sóc sức khỏe cán bộ; NGTM: ngoại tim mạch; LP: lao - bệnh phổi; PTK: phẫu thuật bàn tay và vi phẫu; NCB: nội cán bộ; HSTC: hồi sức tích cực; TK: thần kinh.

Bàn luận

Trong nghiên cứu này, các chủng *Serratia marcescens* được phân lập phổ biến nhất từ bệnh phẩm máu 52% (13/25), tiếp đến là bệnh phẩm đường hô hấp gồm đờm và dịch màng phổi 32% (8/25), kết quả này tương tự với nghiên cứu của M. Simsek, Thổ Nhĩ Kỳ (giai đoạn 2014-2018) [19].

Trong đó, tỷ lệ kháng cao nhất là cefotaxime (32%) (kết quả MIC cho thấy có những chủng kháng ở mức độ rất cao >128 µg/ml) nhưng trái ngược với tỷ lệ kháng cefotaxime ở Thổ Nhĩ Kỳ là thấp nhất (0,6%). Các tỷ lệ kháng với ciprofloxacin (28%), aztreonam (28%), gentamycin (24%) và cefepim (12%) trong nghiên cứu này cũng tăng lên rất nhiều so với các nghiên cứu trước đó trên thế giới (giai đoạn 2009-2011) như ở Mỹ và châu Âu. Ở Mỹ, tỷ lệ kháng trong ICU - ngoài ICU với ciprofloxacin lần lượt là 3,8-4,4%; kháng gentamycin 4,2-1,8%; kháng aztreonam 5,9-3%, kháng cefepime 0,8- 3% và ở châu Âu tỷ lệ kháng với ciprofloxacin là 16,2-14,1%; kháng gentamycin 8,1- 2,2%; kháng aztreonam 10,1-12,2%; kháng cefepime 2-4% [9]. Kết quả cho thấy, có sự gia tăng kháng thuốc ở các chủng *Serratia marcescens* trong nghiên cứu này đối với các nhóm kháng sinh như aminoglycosides, fluoroquinolones và cephalosporin phổ tác dụng rộng được dùng chủ yếu để điều trị cho *Serratia marcescens*. Có thể giả thuyết sự gia tăng đó phụ thuộc vào điều kiện môi trường như áp lực chọn lọc tự nhiên, do việc sử dụng kháng sinh, sự lạm dụng thuốc trong điều trị hoặc do hiệu quả của công tác kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện ở nước ta, vậy nên cần phải tiếp tục giám sát sự đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn này. Tuy nhiên, nhìn chung các nghiên cứu gần đây cho thấy *Serratia marcescens* vẫn còn rất nhạy với amikacin và kháng sinh nhóm carbapenem.

Bên cạnh đó, trong nghiên cứu này 20% *Serratia marcescens* có khả năng sinh ESBL mang gen *bla* CTX-M. Tỷ lệ này gần giống với các nghiên cứu khác trên thế giới như ở Mexico (2006-2009) 20,5% ESBL(+); Thái Lan (2006-2007) 24,1% ESBL(+); Hàn Quốc dao động từ 12,4-30,6%, tỷ lệ này cao hơn ở Đài Loan (2005) 16% ESBL(+) và thấp hơn ở Ấn Độ (2007-2008) 33% ESBL(+) [3]. Tuy nhiên, ở Ba Lan (giai đoạn 1996-2000) 19% chủng *Serratia marcescens* phân lập được có sinh ESBL [20], nhưng theo một báo cáo quốc gia báo động vào năm 2003-2004, các vi khuẩn đường ruột từ 13 bệnh viện khác nhau ở Ba Lan đã được nghiên cứu khả năng sinh ESBL và trong số đó có đến 70,8% *Serratia marcescens* có ESBL(+) và đa số là mang gen *bla* CTX-M [3]. Ngoài ra, có 12% mang gen *bla* TEM, các chủng mang gen *bla* TEM đồng thời mang cả gen *bla* CTX-M và các chủng sinh ESBL này đều được phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp, bao gồm đờm và dịch màng phổi. Từ đó cho thấy, các chủng vi khuẩn mang gen kháng thuốc ngày càng đa dạng, với một chủng vi khuẩn có thể mang một hoặc

nhiều loại gen kháng thuốc khác nhau.

Để phân tích sâu hơn về sự liên quan giữa các chủng trong nghiên cứu, chúng tôi đã tiến hành kỹ thuật PFGE xác định mối liên hệ kiểu gen giữa các chủng. Kết quả là, các chủng vi khuẩn không thuộc một kiểu gen duy nhất, xác định được 3 nhóm genotype là S1, S2, S3 với hệ số tương đồng $\geq 85\%$. Nhóm S1 bao gồm 10 chủng (2015-2016) với hệ số tương đồng >90% được phân lập từ các khoa khác nhau. Nhóm S2 có 5 chủng (2014-2015-2016), nhóm S3 có 3 chủng (2014-2015). Như vậy có thể thấy, các chủng ở các năm khác nhau không những có khả năng lây lan giữa các khoa khác nhau, giữa các bệnh nhân nằm điều trị trong cùng một khoa tại một thời điểm (cùng năm) mà chúng còn có mối quan hệ mật thiết, dẫn đến giả thiết về sự tồn tại và lưu hành các chủng này tại các khoa trong nhiều năm. Đáng chú ý là các cặp (0110-3626) (Khoa Bệnh lý đường tiêu hóa và Khoa Lao - Bệnh phổi), cặp (9208-7426) (Khoa Bệnh lý đường tiêu hóa và Khoa Ung thư - Bệnh máu) và nhóm chủng (0220; 3415; 4807; 5523; 8529; 0817) (ở các Khoa Ung thư - Bệnh máu, Bệnh Lý đường tiêu hóa, Ngoại - Tim mạch, Thận - Bệnh khớp, Bảo vệ và Chăm sóc sức khỏe cán bộ) thuộc nhóm S1 và nhóm S3 có cặp (6211-7027) (Khoa Hồi sức tích cực và Khoa Thần kinh), có hệ số tương đồng 100%, chúng tôi cho rằng các chủng có sự tương đồng về kiểu gen trong PFGE nhiều khả năng là có chung một nguồn gốc. Kết quả của sự tương đồng về kiểu gen giữa các chủng trong cùng một khoa và giữa các khoa khác nhau có thể giả thiết về sự lây lan thông qua yếu tố môi trường (dụng cụ y tế, môi trường trong bệnh viện) hoặc yếu tố con người (cán bộ y tế, người thân), cũng như chính bản thân bệnh nhân mang vi khuẩn.

Tuy nhiên, để kết luận các giả thiết trên sẽ cần phải thực hiện thêm các nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học, nghiên cứu về sinh học phân tử sâu hơn và với cỡ mẫu lớn hơn. Từ đó có các biện pháp để phòng ngừa, ngăn chặn sự lây lan, cũng như đưa ra các biện pháp kiểm soát và can thiệp phù hợp đối với các chủng vi khuẩn gây bệnh.

Kết luận

Thử nghiệm MIC cho thấy, có sự gia tăng kháng thuốc ở các chủng *Serratia marcescens* trong nghiên cứu này đối với các nhóm kháng sinh như aminoglycosides, fluoroquinolones và cephalosporin phổ tác dụng rộng được dùng chủ yếu để điều trị cho *Serratia marcescens*: cefotaxime (32%), ciprofloxacin (28%), aztreonam (28%), gentamycin (24%) và cefepime (12%); nhưng vẫn còn rất nhạy cảm với amikacin và kháng sinh nhóm carbapenem.

Phát hiện 20% *Serratia marcescens* có khả năng sinh ESBL mang gen *bla* CTX-M và 12% mang gen *bla* TEM, các chủng mang gen *bla* TEM đồng thời mang cả gen *bla* CTX-M.

Kết quả phân tích PFGE các chủng *Serratia marcescens* đã xác định được 3 nhóm kiểu gen với hệ số tương đồng $\geq 85\%$, cho thấy mối liên hệ giữa các chủng trong cùng một nhóm. Qua đó có thể thấy, nguy cơ về khả năng lây lan của các chủng này trong cùng một khoa và giữa các khoa với nhau trong cùng một năm và qua các năm khác nhau tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này sử dụng kinh phí của đề tài cấp nhà nước “Đánh giá thực trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn tại Việt Nam, xác định đặc điểm cấu trúc gen và yếu tố liên quan của các vi khuẩn kháng thuốc thường gặp ở Việt Nam” (2016-2019), mã số HNQT/SPĐP/02.16. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] A.M. Al Jarousha, I.A. El Qouqa, A.H. El Jadba, et al. (2008), “An outbreak of *Serratia marcescens* septicaemia in neonatal intensive care unit in Gaza city, Palestine”, *J. Hosp. Infect.*, **70**(2), pp.119-126.
- [2] L.H. Su, J.T. Ou, H.S. Leu, et al. (2003), “Extended epidemic of nosocomial urinary tract infections caused by *Serratia marcescens*”, *J. Clin. Microbiol.*, **41**(10), pp.4726-4732.
- [3] Steven D. Mahlen (2011), “*Serratia* infections: from military experiments to current practice”, *Clinical Microbiology Reviews*, **24**(4), pp.755-791.
- [4] <http://www.sitinazionale.org/bdsdocs/gisio/ricerca/01serratia.pdf> (2018), Società Italiana di Igene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) - Gruppo Italiano Studio Igene Ospedaliera (GISIO).
- [5] H.J. Yoon, J.Y. Choi, Y.S. Park, et al. (2005), “Outbreaks of *Serratia marcescens* bacteriuria in a neurosurgical intensive care unit of a tertiary care teaching hospital: a clinical, epidemiologic, and laboratory perspective”, *Am. J. Infect. Control*, **33**(10), pp.595-601.
- [6] A. Voelz, A. Muller, J. Gillen, et al. (2010), “Outbreaks of *Serratia marcescens* in neonatal and pediatric intensive care units: clinical aspects, risk factors and management”, *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **213**(2), pp.79-87.
- [7] S.A. Uduman, A.S. Farrukh, K.N. Nath, et al. (2002), “An outbreak of *Serratia marcescens* infection in a special-care baby unit of a community hospital in United Arab Emirates: the importance of the air conditioner duct as a nosocomial reservoir”, *J. Hosp. Infect.*, **52**(3), pp.175-180.
- [8] A. Dessi, M. Puddu, M. Testa, et al. (2009), “*Serratia marcescens* infections and outbreaks in neonatal intensive care units”,

J. Chemother., **21**(5), pp.493-499.

- [9] H.S. Sader, D.J. Farrell, R.K. Flamm, et al. (2014), “Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011)”, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **78**(4), pp.443-448.
- [10] European Centre for Disease Prevention and Control (2018), *Healthcare-Associated Infections in Intensive Care Units - Annual Epidemiological Report for 2016*.
- [11] Atsushi Iguchi, Yutaka Nagaya, Elizabeth Pradel, et al. (2014), “Genome evolution and plasticity of *Serratia marcescens*, an important multidrug-resistant nosocomial pathogen”, *Genome Biology and Evolution*, **6**(8), pp.2096-2110.
- [12] B.H. Liou, R.W. Duh, Y.T. Lin, et al. (2014), “A multicenter surveillance of antimicrobial resistance in *Serratia marcescens* in Taiwan”, *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, **47**(5), pp.387-393.
- [13] C. Montagnani, P. Cocchi, L. Lega, et al. (2015), “*Serratia marcescens* outbreak in a neonatal intensive care unit: crucial role of implementing hand hygiene among external consultants”, *BMC Infect. Dis.*, **15**, p.11.
- [14] D.M. Livermore (1995), “Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance”, *Clinical Microbiology Reviews*, **8**(4), pp.557-584.
- [15] CLSI (2018), *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, 28th ed., CLSI supplement M100, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- [16] E. Liebana, M. Batchelor, K.L. Hopkins, et al. (2006), “Longitudinal farm study of extended-spectrum beta-lactamase-mediated resistance”, *Journal of Clinical Microbiology*, **44**(5), pp.1630-1634.
- [17] John Wain, L.T. Diem Nga, Claire Kidgell, et al. (2003), “Molecular analysis of *incHII* antimicrobial resistance plasmids from *Salmonella* serovar Typhi strains associated with typhoid fever”, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **47**(9), pp.2732-2739.
- [18] Z.Y. Shi, P.Y. Liu, Y.J. Lau, et al. (1997), “Use of pulsed-field gel electrophoresis to investigate an outbreak of *Serratia marcescens*”, *Journal of Clinical Microbiology*, **35**(1), pp.325-327.
- [19] M. Simsek (2019), “Determination of the antibiotic resistance rates of *Serratia marcescens* isolates obtained from various clinical specimens”, *Nigerian Journal of Clinical Practice*, **22**(1), pp.125-130.
- [20] L. Naumiuk, A. Baraniak, M. Gniadkowski, et al. (2004), “Molecular epidemiology of *Serratia marcescens* in two hospitals in Gdansk, Poland, over a 5-year period”, *J. Clin. Microbiol.*, **42**(7), pp.3108-3816.