

Chương 14. Vi khuẩn kháng kháng sinh

Mục lục

Chương 14. Vi khuẩn kháng kháng sinh	1
14.2. Lịch sử kháng sinh và sự xuất hiện kháng kháng sinh	2
14.3. Dấu hiệu đầu tiên về kháng kháng sinh	4
14.4. Vi sinh vật đa kháng	5
14.4.1. <i>S. aureus</i> kháng methicillin (MRSA).....	6
14.4.2. Enterococcus kháng vancomycin (VRE)	7
14.4.3. Beta-lactamase phổ rộng do vi khuẩn Gram âm (ESBL)	8
14.4.4. <i>Streptococcus pneumonia</i> kháng penicillin (PRSP)	9
14.5. Cơ chế kháng kháng sinh	10
14.6. Mặc phải và lan rộng tính kháng kháng sinh ở vi khuẩn.....	11
14.6.1. Đặc tính kháng cố hữu hay đặc tính kháng tự nhiên.....	12
14.6.2. Kháng do mắc phải	12
14.7. Chuyển gen theo chiều dọc	12
14.8. Chuyển gen theo đường ngang	12
14.9. Hậu quả của việc sử dụng kháng sinh quá mức.....	14
14.9.1. Kháng sinh trong thực phẩm và nước	14
14.9.2. Không phân biệt sử dụng kháng sinh trong nông nghiệp và thú y	14
14.9.3. Kháng kháng sinh trong các cây trồng biến đổi gen	14
14.9.4. Sử dụng kháng sinh không chính xác trong y khoa	15
14.10. Cuộc chiến chống lại kháng kháng sinh	15
14.10.1. Tìm kiếm các kháng sinh mới	15
14.10.2. Ngừng sử dụng kháng sinh làm chất thúc đẩy tăng trưởng ở động vật	16
14.10.3. Sử dụng đúng kháng sinh.....	16

14.1. Giới thiệu

Kể từ khi khám phá của Alexander Flemming về penicillin vào năm 1929, kháng sinh đã và đang đóng vai trò quan trọng trong cuộc chiến chống lại bệnh tật và dịch bệnh do vi sinh vật gây ra. Liệu pháp kháng khuẩn đã góp phần làm tăng tuổi thọ trung bình của loài người từ thế kỷ 20 đến nay. Tuy nhiên vi sinh vật gây bệnh đã trở nên kháng nhiều liệu pháp sử dụng kháng sinh. Các bệnh như nhiễm trùng vết thương, lậu, lao, viêm phổi, nhiễm trùng máu và nhiễm trùng tai ở trẻ chỉ là một số ít trong số các bệnh trở nên khó điều trị hơn khi chỉ định dùng kháng sinh. Một phần của vấn đề là do vi sinh vật gây bệnh đã phát triển một số cơ chế kháng lại kháng sinh. Một phần khác là do sự gia tăng trong sử dụng và sử dụng nhầm kháng sinh để điều trị cho người và vật nuôi, điều này cũng góp phần đáng kể đến sự gia tăng tính kháng kháng sinh ở vi khuẩn.

Ngày nay hơn 70% vi khuẩn gây bệnh trong bệnh viện đã kháng ít nhất một loại kháng sinh điều trị phổ biến. Một số loại vi khuẩn kháng tất cả các kháng sinh được phép sử dụng và như vậy để tiêu diệt được các chủng kháng rộng này thì cần phải sử dụng thuốc có khả năng gây độc cho cơ thể người. Mức độ cảnh báo gia tăng kháng kháng sinh mắc phải trong cộng đồng cũng đã được công bố, nhất là ở *staphylococcus* và *Streptococcus pneumoniae* là những đối tượng gây bệnh phổ biến và gây chết người. Các nghiên cứu hiện tại cho thấy có đến 25% các trường hợp viêm phổi do vi khuẩn kháng penicillin và hơn nữa 25% kháng hơn một loại kháng sinh.

Tính kháng kháng sinh của vi sinh vật phát triển cũng như sự tăng trưởng kinh tế đã giúp thúc đẩy nghiên cứu và phát triển các kháng sinh mới để duy trì nhóm kháng sinh hiệu quả trong điều trị tại mọi thời điểm. Trong khi sự phát triển các chủng kháng thì không thể tránh được, thì sự trì trệ trong phương thức quản lý và sử dụng kháng sinh đã làm trầm trọng hơn tình trạng kháng kháng sinh. Kháng kháng sinh đã và đang làm gia tăng mối đe dọa về sức khỏe cộng đồng và thách thức này mang tính toàn cầu.

14.2. Lịch sử kháng sinh và sự xuất hiện kháng kháng sinh

Năm 1929, Alexander Fleming (1881 – 1955) đã quan sát vi khuẩn *staphylococcus* bị ức chế trên môi trường thạch có nấm *penicillium*. Fleming đã tìm được hợp chất có khả năng kháng khuẩn. Ông đã chú ý vết đốm của nấm *Penicillium notatum* phát triển trên đĩa

thạch có vi khuẩn staphylococcus và xung quanh khuẩn lạc nằm là vòng không có staphylococcus phát triển. Sau khi nghiên cứu, ông đã phát hiện chủng nấm sợi đã ngăn chặn sự tăng trưởng của staphylococcus ngay cả khi đã được pha loãng trên 800 lần. Ông đã đặt tên chất có hoạt tính là penicillin nhưng lại không thể phân lập được nó.

Một vài năm sau đó vào năm 1939, Ernst Chain (1906 –1979) và Howard Florey (1898 - 1968) đã phát triển được phương pháp phân lập penicillin và sử dụng chất này để điều trị bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn gây ra trong Thế Chiến Thứ II. Năm 1946, thuốc mới này được đưa vào sử dụng điều trị và đã mang lại tác động to lớn cho sức khỏe cộng đồng. Vì vậy Fleming, Chain và Florey đã thắng giải Nobel vào năm 1945. Khám phá của họ và sự phát triển mang tính cách mạng về dược phẩm hiện đại đã mở đường cho sự phát triển nhiều hợp chất kháng sinh tự nhiên.



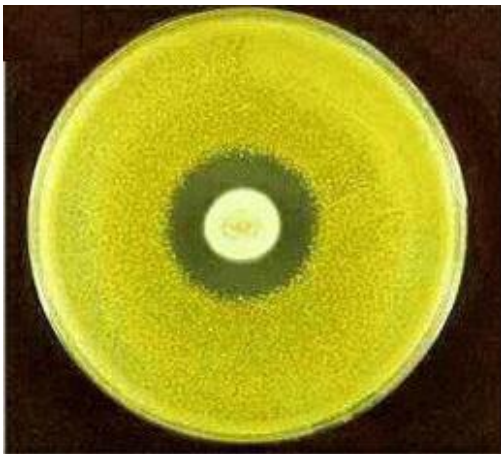
Hình 14.1. Ba nhà khoa học Fleming, Chain và Florey thắng giải Nobel vào năm 1945.

Trong thời điểm Fleming khám phá về penicillin, Gerhard Domagk (1895 – 1964), một bác sỹ người Đức đã thông báo khám phá ra một phân tử tổng hợp có đặc tính kháng khuẩn. Ông đã đặt tên hợp chất này là Prontosil và đây là chất đầu tiên trong hàng loạt các chất kháng sinh tổng hợp có chuỗi dài gọi là sulfonamide hoặc kháng sinh nhóm sulfa. Prontosil được đưa vào sử dụng lâm sàng vào những năm của thập niên 1930 và được sử dụng để chống lại bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm phổi và các bệnh nhiễm trùng khác. Trong nhiều trường hợp, nhóm sulfa không hiệu quả như các kháng sinh tự nhiên, nhưng hiện nay chúng vẫn được sử dụng rộng rãi. Gerhard Domagk đã thắng giải Nobel vào năm 1939 cho công trình khám phá Prontosil.

Năm 1946, penicillin đã trở thành kháng sinh sử dụng phổ biến trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn, nhất là các bệnh nhiễm trùng do staphylococcus và streptococcus. Thời kỳ đầu các kháng sinh này kháng hiệu quả tất cả các loại nhiễm trùng do hai vi khuẩn Gram dương này gây ra. Penicillin có khả năng kinh ngạc trong việc tiêu diệt các vi khuẩn gây

bệnh này nhưng lại không gây hại cho vật chủ. Điều quan trọng đáng chú ý là kháng sinh này đã giúp kiểm soát một tỷ lệ đáng kể tất cả các bệnh ở người do hai vi khuẩn này gây ra như viêm họng do strep, viêm phổi, sốt phát ban, nhiễm trùng máu, nhiễm trùng da, nhiễm trùng vết thương,

Vào những năm cuối của thập niên 1940 và những năm đầu của thập niên 1950, nhiều kháng sinh mới được đưa vào sử dụng gồm streptomycin, chloramphenicol và tetracycline và đây là thời kỳ sử dụng liệu pháp kháng sinh đầy đủ. Những kháng sinh này kháng hiệu quả vi khuẩn Gram dương và Gram âm gây bệnh, ký sinh nội bào và trực khuẩn gây bệnh lao. Kháng sinh tổng hợp như nhóm sulfonamide và kháng sinh chống lại bệnh lao như para aminosalicylic acid (PAS) và isoniazid (INH) cũng được đưa vào sử dụng rộng rãi.



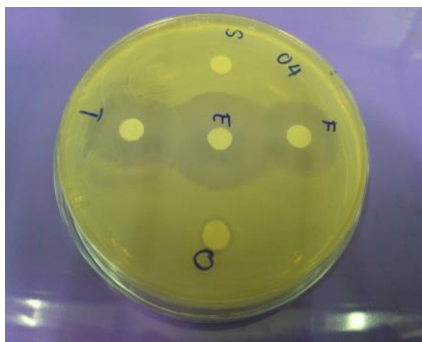
Hình 14.2. Tại tâm của đĩa thạch là khuẩn lạc *Penicillium notatum*, nấm sợi sản sinh penicillin. Sau khi hình dạng khuẩn lạc nấm xuất hiện, cấy chồng lên đĩa thạch chủng vi khuẩn *Micrococcus luteus*, chủng này có màu vàng khi tăng trưởng. Vùng sáng xung quanh khuẩn lạc nấm sợi là vùng bị ức chế do penicillin khuếch tán vào trong môi trường (nguồn từ:

<http://helios.bto.ed.ac.uk/bto/microbes/penicill.htm>).

14.3. Dấu hiệu đầu tiên về kháng kháng sinh

Có lẽ trong tự nhiên xuất hiện một nhóm gen kháng kháng sinh ngay từ khi có sự sản sinh ra kháng sinh. Với hầu hết vi sinh vật sản sinh kháng sinh thì chúng đều có khả năng kháng lại kháng sinh mà chúng sinh ra. Nhìn về quá khứ vào năm 1946, không ngạc nhiên khi thấy rằng một chủng của staphylococcus xuất hiện khả năng kháng ngay sau khi kháng sinh được đưa vào sử dụng. Tương tự như vậy vào những năm của thập niên 1940 sau khi đưa vào sử dụng, đã có những ghi nhận vi sinh vật kháng được các kháng sinh streptomycin, chloramphenicol và tetracycline. Năm 1953, giai đoạn bùng nổ vi khuẩn shigella ở Nhật Bản, một chủng trực khuẩn lỵ thuộc loài *Shigella dysenteriae* đã được

phân lập là chủng đa kháng. Chủng này kháng cả chloramphenicol, tetracycline, streptomycin và sulfonamide. Qua nhiều năm và tiếp tục đến ngày nay, nhiều chủng vi khuẩn gây bệnh đã kháng được một hoặc nhiều kháng sinh sử dụng trong điều trị.



Hình 14.3. *Salmonella sp* kháng kháng sinh oxytetracycline và Sulfadimidine. Các đĩa giấy có chứa kháng sinh: E-Enrofloxacin (5 µg), F-Florphenicol (30 µg), O-Oxytetracycline (30 µg), S- Sulfadimidine (10 µg), T- Trimethoprim-sulfamethoxazole (1,25/23,75 µg).

Bằng chứng là vi khuẩn có thể chuyển các gen kháng được kháng sinh giữa các chủng với nhau và thậm chí giữa hai loài. Ví dụ gen kháng kháng sinh của staphylococcus trên plasmid được chuyển cho bacillus, streptococcus và enterococcus. Vi khuẩn cũng có thể chuyển một số gen nhảy (transposon) là đoạn DNA có thể tồn tại trong nhiễm sắc thể hoặc trong plasmid cho nhau. Rõ ràng trong bất kỳ trường hợp nào, gen kháng kháng sinh cũng được các chủng và loài vi khuẩn trao đổi cho nhau bằng các quá trình chuyển gen theo chiều ngang (HGT).

14.4. Vi sinh vật đa kháng

Vi khuẩn đa kháng là vi sinh vật có khả năng kháng nhiều loại kháng sinh. Một số kiểu đa kháng quan trọng nhất của vi sinh vật đã được xác định gồm:

- (1). MRSA: *Staphylococcus aureus* kháng methicillin/oxacillin.
- (2). VRE: enterococcus kháng vancomycin.
- (3). ESBLs: kháng mở rộng nhóm beta-lactamase (khả năng kháng cả cephalosporin và monobactam) và
- (4). PRSP: *Streptococcus pneumonia* kháng penicillin.

MRSA và VRE xuất hiện phổ biến trong chủng đa kháng ở bệnh nhân đang điều trị tại các trạm y tế nhưng không phải ở bệnh viện. PRSP thường phổ biến ở bệnh nhân chăm sóc tại phòng khám, nhất là ở phòng khám nhi khoa. ESBLs thường gặp trong các bệnh nhân ở bệnh viện nhưng MRSA và VRE cũng quan trọng trong nhiễm khuẩn bệnh viện.

14.4.1. *S. aureus* kháng methicillin (MRSA)

MRSA là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin. Đây là chủng vi khuẩn kháng lại tác động của methicillin và kháng sinh nhóm beta-lactam. MRSA đã phát triển cơ chế kháng không những chỉ có beta-lactam mà còn một số nhóm kháng sinh khác. Một số MRSA kháng một hoặc hai kháng sinh, đáng chú ý là vancomycin.

MRSA liên quan đến bệnh viện gọi là HA-MRSA hoặc liên quan đến cộng đồng gọi là CA-MRSA, phụ thuộc vào bệnh mắc phải. Dựa trên dữ liệu hiện tại, cho thấy có nhiều chủng khác biệt của loài vi khuẩn.

HA-MRSA thường xuất hiện ở bệnh nhân đang điều trị hoặc người bị suy giảm hệ miễn dịch và đang được điều trị tại bệnh viện và trạm y tế. MRSA xảy ra ở những nơi chăm sóc sức khỏe gây nhiễm nghiêm trọng và có khả năng đe dọa mạng sống người bệnh như gây nhiễm trùng máu, nhiễm vết phẫu thuật hay viêm phổi.

Ở trường hợp HA- MRSA, bệnh nhân đã nhiễm MRSA hoặc người mang khuẩn nhưng không biểu hiện triệu chứng là nguồn phổ biến cho sự truyền nhiễm. Kiểu lan truyền chính là qua tay người mang mầm bệnh, nhất là tay của những người chăm sóc sức khỏe tiếp xúc với bệnh nhân nhiễm khuẩn MRSA. Nếu vệ sinh tay bằng quy trình phù hợp như rửa bằng xà phòng và nước hay sử dụng các chất khử trùng có cồn thì hạn chế đáng kể khả năng lan truyền từ tay người chăm sóc bị nhiễm khuẩn từ bệnh nhân này sang bệnh nhân khác.

Mặt khác nhiễm MRSA xuất hiện ở người khỏe mạnh không đang trong giai đoạn điều trị trong bệnh viện hay điều trị bên ngoài được xem như như nhiễm MRSA liên quan đến cộng đồng (CA-MRSA). Khi đó các triệu chứng bệnh thường xuất hiện ở da như bị áp se, nổi mụn và những tổn thương do mưng mủ ở da.

Khoảng 75% nhiễm CA-MRSA ở da và mô mềm và các bệnh này thông thường được điều trị hiệu quả. Tuy nhiên các chủng CA-MRSA biểu hiện tăng cường độc lực, lây lan nhanh hơn và gây bệnh nghiêm trọng hơn so với các bệnh truyền thống do HA-MRSA, tác động đến cơ quan sống dẫn đến nhiễm trùng lan rộng (nhiễm khuẩn huyết), hội chứng sốc do nhiễm độc và viêm phổi. Người ta vẫn không biết rằng tại sao người khỏe mạnh phát triển viêm nhiễm da do *S. aureus* kháng methicillin liên quan đến cộng

đồng CA-MRSA dễ dàng được điều trị trong khi các bệnh xâm nhiễm khác do cùng chủng lại phát triển khá nghiêm trọng, gây nhiễm trùng và gây chết.

CA-MRSA gây viêm nhiễm ở da được xác định trong một số cộng đồng có mối quan hệ rất gần hay có tiếp xúc da với da. Ví dụ đội ngũ vận động viên, quân nhân và tù nhân. Tuy nhiên nhiều trường hợp nhiễm CA-MRSA được phát hiện trong số cộng đồng đặc biệt trong một số vùng địa lý.

Tương tự như vậy, CA-MRSA nhiễm ở nhiều người trẻ hơn. Trong một nghiên cứu do Minnesotans công bố trên tạp chí Hiệp Hội Y học Hoa Kỳ (American Medical Association), tuổi trung bình của người nhiễm MRSA ở bệnh viện là 68. Nhưng tuổi trung của người bị CA-MRSA chỉ là 23.

14.4.2. Enterococcus kháng vancomycin (VRE)

Enterococcus là vi khuẩn thường hiện diện trong đường ruột của người và tuyến sinh dục của nữ và cũng khuẩn này cũng thường phát hiện trong môi trường. Đôi khi chúng có thể gây nhiễm. Vancomycin là kháng sinh được sử dụng để điều trị một số bệnh nhiễm trùng kháng thuốc do enterococcus gây ra. Hiện nay enterococcus trở nên kháng vancomycin vì vậy khuẩn này được gọi là enterococcus kháng vancomycin (VRE). Hầu hết các trường hợp VRE xảy ra trong bệnh viện.

VRE có thể tập kết và sống trong đường ruột người và tuyến sinh dục của nữ mà không gây ra bệnh. Tuy nhiên đôi khi khuẩn này có thể gây nhiễm trùng đường tiết niệu, máu hay vết thương liên quan đến ống thông hay quy trình giải phẫu.

Những người nguy cơ cao bị nhiễm VRE gồm: (a). Người trước đây đã được điều trị bằng vancomycin hay những kháng sinh khác trong một thời gian dài. (b). Người được điều trị ở bệnh viện mà cụ thể là được điều trị bằng kháng sinh trong thời gian dài. (c). Người có hệ miễn dịch yếu như người bệnh đang được chăm sóc tích cực hoặc bị ung thư hay người cấy ghép cơ quan. (d). Người trải qua các quy trình phẫu thuật như bụng hay ngực chẳng hạn. (e). Người cấy ghép thiết bị hay vật dụng y khoa như ống thông tiêu hay ống thông tĩnh mạch. (f). Người bị vi khuẩn VRE tập kết.

Người mang khuẩn VRE nhưng không biểu hiện triệu chứng thì không cần điều trị. Hầu hết bệnh do VRE gây ra có thể được điều trị bằng kháng sinh khác không phải là

vancomycin. Khi điều trị cần phải tiến hành xác định kháng sinh nào còn hiệu lực. Đối với những trường hợp bị nhiễm trùng VRE ở bàng quang và có ống thông tiểu nên loại bỏ ống thông tiểu khi chúng không còn cần thiết nữa, điều này giúp loại bỏ sự nhiễm trùng.

VRE thường lan truyền từ người sang người do tay điều dưỡng bị nhiễm. VRE có thể nhiễm vào tay của điều dưỡng sau khi họ tiếp xúc với người bị nhiễm VRE hoặc sau khi tiếp xúc với bề mặt bị nhiễm. VRE cũng có thể lây lan trực tiếp vào người sau khi họ tiếp xúc với bề mặt bị nhiễm VRE. Khẩn kháng vancomycin không thể lây lan qua đường không khí do ho hay do hắt xì.

Các biện pháp giúp làm giảm lây lan VRE trong cộng đồng gồm:

(a). Giữ tay sạch, luôn rửa tay sau khi đi vệ sinh và trước khi chuẩn bị thực phẩm. Làm sạch tay sau khi tiếp xúc với người bệnh bị nhiễm VRE. Rửa bằng xà phòng và nước hoặc sử dụng cồn diệt khuẩn.

(b). Thường xuyên làm sạch các khu vực trong nhà như phòng tắm là nơi có thể nhiễm VRE.

(c). Nên mang găng tay để tránh làm cho tay tiếp xúc với dịch cơ thể như phân hay các miếng băng vết thương bị nhiễm VRE. Luôn rửa tay sau khi loại bỏ găng tay.

14.4.3. Beta-lactamase phổ rộng do vi khuẩn Gram âm (ESBL)

ESBL là nhóm enzyme beta lactamase do plasmid mã hóa được phát hiện ở họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae*. ESBLs có khả năng thủy giải penicillin, cephalosporin phổ hẹp, nhiều cephalosporin phổ rộng, oxyimino-cephalosporin (cefotaxime, ceftazidime) và monobactam (aztreonam). Các chất ức chế beta-lactamase như clavulanic acid thường ức chế các chủng tạo ESBL. Các chủng phân lập có ESBL được tìm thấy rộng khắp ở họ *Enterobacteriaceae*, phổ biến nhất là *Klebsiella ssp* nhưng nổi trội hơn cả là *Klebsiella pneumoniae* và *E. coli*.

Do các enzyme ESBL là các enzyme được các gen trên plasmid mã hóa nên chúng dễ dàng được chuyển sang các vi khuẩn khác. Hầu hết các plasmid này không chỉ mang gen mã hóa cho enzyme ESBL mà còn mang cả các gen kháng được một số kháng sinh khác ngoài β -Lactam. Hậu quả là một số chủng phân lập sinh ESBL kháng được nhiều nhóm kháng sinh. Các chủng sinh ESBL có khả năng kháng đồng thời các kháng sinh

khác gồm nhóm aminoglycoside, nhóm fluoroquinolone, nhóm tetracycline, chloramphenicol và sulfamethoxazole-trimethoprim. Việc điều trị các chủng đa kháng là một thách thức về liệu pháp.

Các chủng sinh ESBL phân lập được từ áp xe, máu, ống thông, phổi, dịch phúc mạc, đờm và họng. Rõ ràng chủng sinh ESBL phân bố khắp nơi, không giới hạn về địa lý và nhanh chóng thay đổi theo thời gian.

Như đã biết các yếu tố nguy cơ đối với khu trú và/hoặc xâm nhiễm của vi khuẩn kháng ESBLs gồm việc đưa vào các đơn vị chăm sóc tích cực, mới vừa phẫu thuật, thiết bị y khoa, ở dài ngày trong bệnh viện và việc phơi nhiễm với kháng sinh nhất là nhóm kháng sinh beta-lactam phổ rộng. Việc sử dụng kháng sinh phổ rộng làm cho các chủng kháng ESBL ngày càng gia tăng. Sau đó các plasmid kháng có thể được chuyển sang vi khuẩn khác, làm mở rộng khả năng kháng ESBL sang các loài khác.

Tuyến dạ dày ruột dưới của bệnh nhân bị nhiễm khuẩn là nguồn chủ yếu lây nhiễm vi khuẩn này.

Nhiễm khuẩn bệnh viện ở bệnh nhân xảy ra là do việc sử dụng rộng rãi các kháng sinh nhóm beta lactam phổ rộng hoặc do sự lây lan từ bệnh nhân sang người chăm sóc đến các bệnh nhân khác. Sự lây lan các chủng sinh ESBL có thể được giảm thiểu bằng cách áp dụng quy phạm kiểm soát lây nhiễm (GIP-good infection control practice) nhất là bằng kỹ thuật vệ sinh tay tốt.

14.4.4. *Streptococcus pneumonia* kháng penicillin (PRSP)

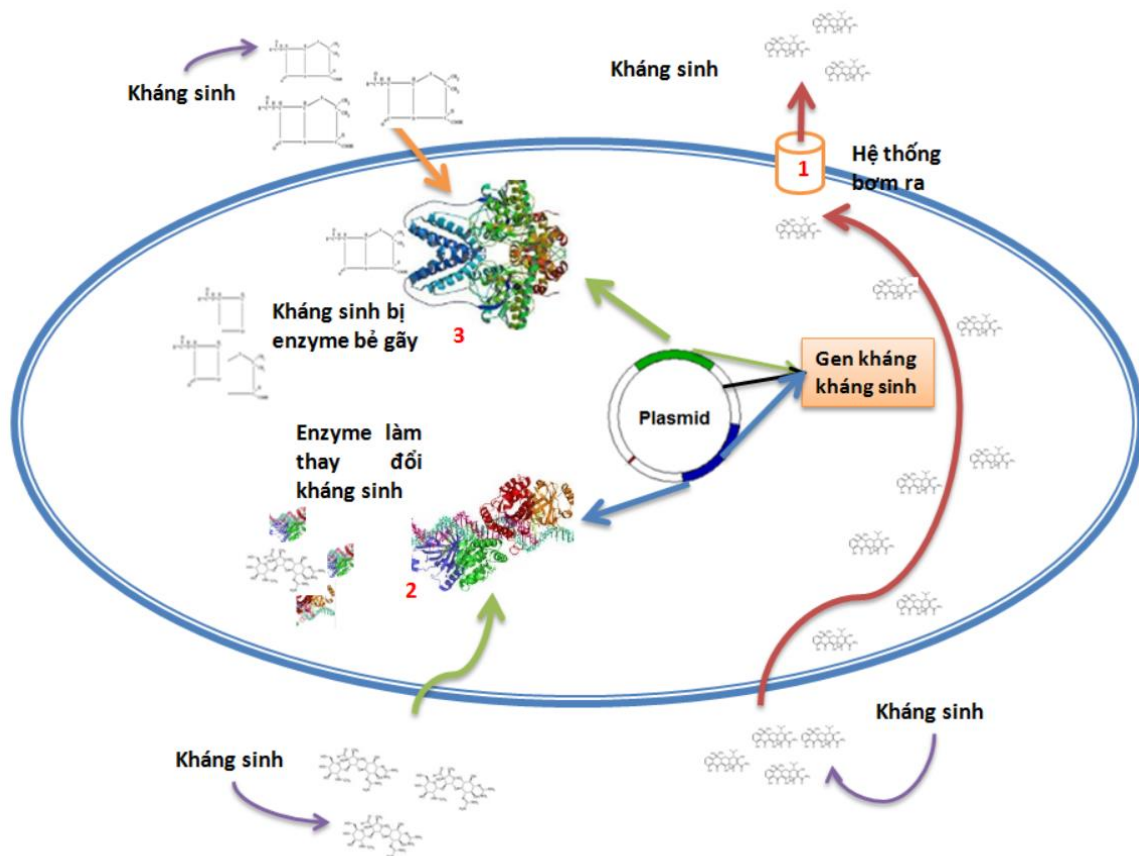
Kể từ khi một lượng lớn kháng sinh penicillin được sử dụng trong những năm của giữa thập niên 1940, thì việc điều trị bệnh nhiễm trùng do pneumococcus chủ yếu dựa vào penicillin và các kháng sinh β -lactam khác, các kháng sinh này được sử dụng rộng rãi và hiệu quả để tiêu diệt các loài pneumococcus. Các chủng giảm tính nhạy cảm với β -lactam được phát hiện đầu tiên vào năm 1967. Sau đó quan sát thấy được các chủng có khả năng kháng cao hơn

Streptococcus pneumoniae kháng penicillin là một quá trình phức tạp qua nhiều bước. Quá trình này liên quan đến việc làm thay đổi các enzyme mục tiêu của penicillin, protein liên kết với penicillin (PBP). Hơn nữa các gen không phải pbp góp phần vào khả năng kháng. Các chủng phân lập từ lâm sàng dễ dàng sát nhập các gen pbp thông qua con đường chuyển gen và tái tổ hợp

vào trong nhiễm sắc thể.

14.5. Cơ chế kháng kháng sinh

Một số cơ chế ở tế bào vi khuẩn được giao nhiệm vụ kháng kháng sinh. Những cơ chế này có thể hoặc làm biến đổi kháng sinh, làm bất hoạt kháng sinh bằng cách đưa ra khỏi tế bào hoặc làm biến đổi vị trí mục tiêu để chúng không nhận biết kháng sinh.



Hình 14.4. Sơ đồ minh họa cơ chế kháng kháng sinh ở vi khuẩn.

Có ba cơ chế kháng kháng sinh ở vi khuẩn. Hầu hết các cơ chế kháng này được mã hóa bởi các gen trên plasmid nhưng không phải tất cả. Plasmid là vật liệu di truyền ngoài nhiễm sắc thể có khả năng truyền từ vi khuẩn này sang vi khuẩn khác. Các cơ chế kháng đó là:

(1). Hệ thống bơm ra là hệ thống vận chuyển đảo ngược có tính ái lực cao, định vị trên màng nhằm vận chuyển kháng sinh ra khỏi tế bào. Đây là cơ chế kháng tetracycline.

(2). Enzyme chuyên biệt biến đổi kháng sinh theo cách làm mất hoạt tính của chúng. Trong trường hợp của streptomycin, kháng sinh này bị biến đổi hóa học làm cho

nó không có khả năng liên kết với ribosome để ức chế tổng hợp protein.

(3). Enzyme được tạo ra phá hủy kháng sinh vì vậy làm chúng bất hoạt. Ví dụ enzyme penicillinase là nhóm enzyme beta-lactamase phân cắt vòng beta lactam của phân tử penicillin.

Kiểu phổ biến là làm bất hoạt kháng sinh bằng enzyme. Một số vi khuẩn tồn tại một enzyme nội bào được biến đổi cho phản ứng với kháng sinh để chúng không tác động tới vi sinh vật. Một chiến lược khác được nhiều vi khuẩn sử dụng đó là làm thay đổi vị trí mục tiêu của kháng sinh. Những cơ chế này và những cơ chế khác được minh họa ở Hình 14.4 và Bảng 14.1.

Bảng 14.1. Ví dụ một số cơ chế kháng kháng sinh ở vi khuẩn.

Kháng sinh	Phương pháp kháng
Chloramphenicol	Làm giảm lượng vào trong tế bào
Tetracycline	Bơm tích cực ra khỏi tế bào
β -lactam, Erythromycin, Lincomycin	Loại bỏ hoặc làm giảm sự liên kết của kháng sinh lên tế bào mục tiêu
β -lactam, Aminoglycoside, Chloramphenicol	Enzyme phân cắt hoặc biến đổi làm mất hoạt tính phân tử kháng sinh

14.6. Mắc phải và lan rộng tính kháng kháng sinh ở vi khuẩn

Sau khi đưa kháng sinh mới vào sử dụng trong điều trị thì không thể tránh được sự phát triển khả năng kháng của vi sinh vật. Tỷ lệ kháng ban đầu đối với kháng sinh mới thường ở cấp độ là khoảng 1%. Tuy nhiên do việc sử dụng kháng sinh rộng rãi đã và đang làm gia tăng một lượng lớn vi khuẩn có khả năng kháng. Thực tế trong vòng 8 - 12 năm sau khi sử dụng rộng rãi, xuất hiện nhiều chủng đa kháng. Các chủng đa kháng của một số vi khuẩn đã đạt đến một tỷ lệ là gần như không có kháng sinh có sẵn nào có khả năng điều trị.

Kháng kháng sinh ở vi khuẩn có thể là đặc tính cố hữu của một chủng vi sinh vật đó, ví dụ như là đặc điểm cụ thể trong cấu trúc thành tế bào, làm cho chúng có đặc tính kháng tự nhiên hoặc cũng có thể bị mắc phải do đột biến DNA hoặc mắc phải do hợp nhất nguồn DNA kháng khác.

14.6.1. Đặc tính kháng cố hữu hay đặc tính kháng tự nhiên

Vi khuẩn có thể kháng một cách tự nhiên với một kháng sinh nào đó. Ví dụ vi khuẩn thiếu hệ vận chuyển kháng sinh hoặc vi sinh vật thiếu mục tiêu để phân tử kháng sinh tấn công. Như trong trường hợp vi khuẩn Gram âm, thành tế bào được phủ thêm một lớp màng được gọi là màng ngoài nhằm thiết lập rào cản có tính thấm được để ngăn chặn kháng sinh vào tế bào.

14.6.2. Kháng do mắc phải

Một số cơ chế được vi khuẩn phát triển để mắc phải tính kháng kháng sinh. Tất cả cơ chế này đòi hỏi hoặc làm biến đổi vật liệu di truyền hoặc mắc phải vật liệu di truyền mới từ nguồn khác.

14.7. Chuyển gen theo chiều dọc

Tần suất đột biến ngẫu nhiên đối với kháng kháng sinh có cấp độ khoảng 10^{-8} - 10^{-9} . Điều này có nghĩa là trong số 10^8 - 10^9 vi khuẩn nhiễm vào sẽ có một vi khuẩn phát triển khả năng kháng thông qua quá trình đột biến. Ở *E. coli*, ước tính tỷ lệ mắc phải tính kháng streptomycin ước khoảng 10^{-9} khi chúng được phơi nhiễm với kháng sinh này ở nồng độ cao. Mặc dù sự đột biến là sự kiện rất hiếm gặp, nhưng do tốc độ tăng trưởng của vi khuẩn rất nhanh và số lượng tuyệt đối của tế bào đạt được là rất lớn nên thời gian để phát triển đặc tính kháng trong quần thể không phải là dài.

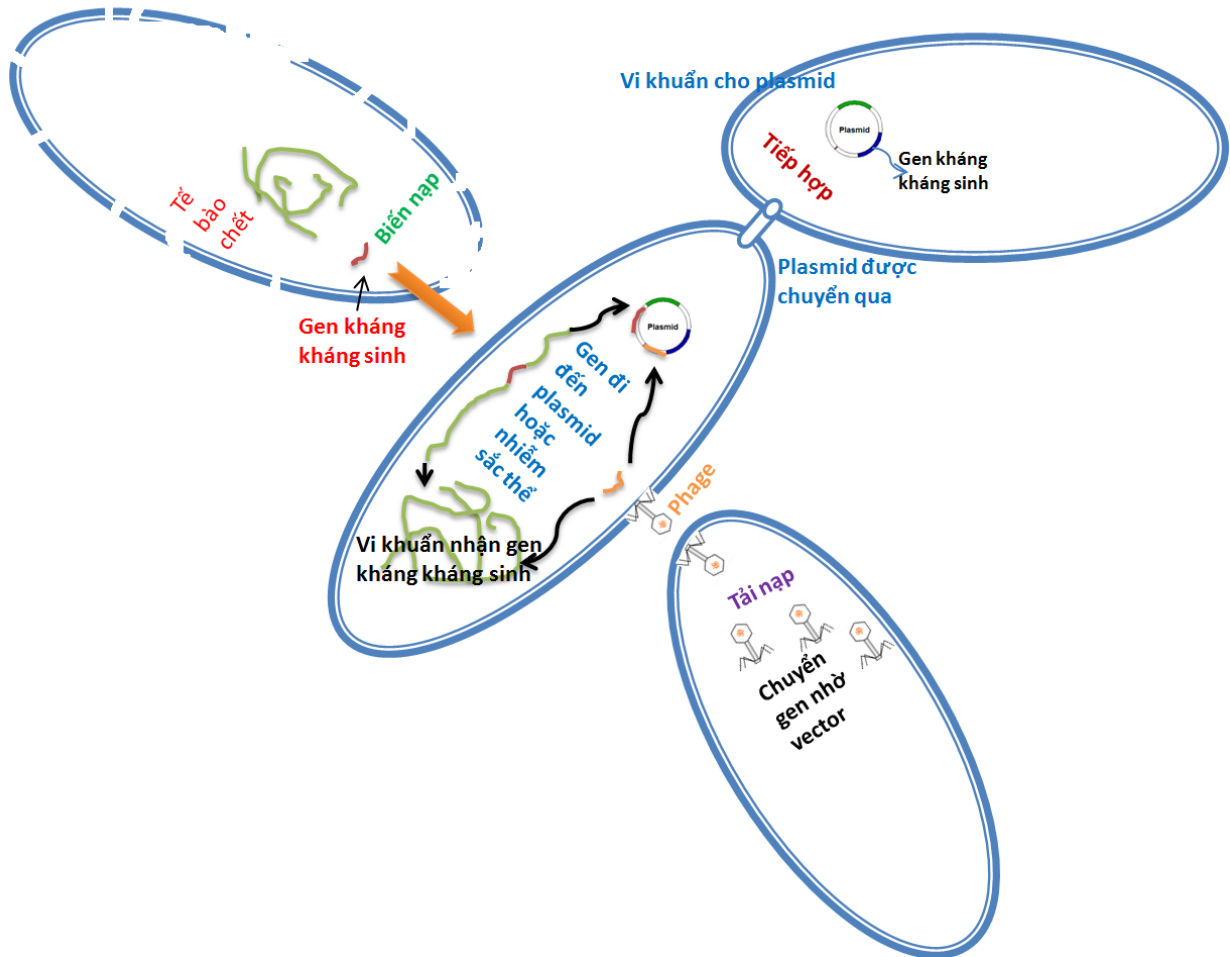
Một khi các gen kháng được triển khai, chúng sẽ được truyền trực tiếp cho tế bào con trong quá trình sao chép DNA. Quá trình này gọi là chuyển gen theo chiều dọc hay còn gọi là sự tiến hóa theo chiều dọc. Quá trình này là một chủ đề trong tiến hóa của Darwin xuất phát từ các nguyên tắc chọn lọc tự nhiên, đó là: đột biến ngẫu nhiên trong nhiễm sắc thể vi khuẩn sẽ truyền đặc tính kháng đến các thành viên của quần thể vi khuẩn. Trong môi trường chọn lọc kháng sinh, thể hoang dã là thể không bị đột biến sẽ bị tiêu diệt và thể đột biến có đặc tính kháng được nên tăng trưởng trù phú.

14.8. Chuyển gen theo đường ngang

Một cơ chế khác ngoài đột biến ngẫu nhiên đó là sự mắc phải đặc tính kháng kháng sinh. Chuyển gen theo đường ngang (HGT) là một quá trình mà theo đó vật liệu di truyền thu nhận được từ những gói DNA nhỏ có thể được truyền giữa các cá thể vi khuẩn

trong cùng một loài hoặc thậm chí giữa các loài khác nhau.

Có ít nhất ba cơ chế chuyển gen theo chiều ngang (HGT), tương ứng với ba quá trình trao đổi vật liệu di truyền ở vi khuẩn. Đó là tải nạp, biến nạp và tiếp hợp (Hình 14.5). Các cơ chế này gồm (a). Tải nạp xảy ra khi virus đặc trưng cho vi khuẩn, ví dụ bacteriophage, chuyển DNA giữa hai loài có mối quan hệ gần. (b). Biến nạp là quá trình lấy một phần DNA vi khuẩn từ môi trường ngoài. DNA thường có trong môi trường ngoài từ vi khuẩn khác do chết và bị ly giải và (c). Tiếp hợp xảy ra khi có sự tiếp xúc trực tiếp giữa hai tế bào vi khuẩn với nhau để chuyển plasmid. Đây là cơ chế chính của sự chuyển gen theo chiều ngang.



Hình 14.5. Sơ đồ minh họa cơ chế chuyển gen kháng kháng sinh theo chiều ngang (HGT) ở vi khuẩn. Theo đó có ba cơ chế chuyển gen chính là tải nạp (transduction), tiếp hợp (conjugation) và biến nạp (transformation).

Các tác động kết hợp do tốc độ tăng trưởng nhanh làm gia tăng mật độ tế bào, các

quá trình đột biến di truyền và chọn lọc và khả năng trao đổi gen chiếm tỷ lệ đáng kể trong sự thích nghi và tiến hóa ở vi khuẩn. Với những lý do này nên sự thích nghi về đặc tính kháng kháng sinh của vi khuẩn dường như diễn ra rất nhanh theo thời gian tiến hóa vì vi khuẩn tiến hóa nhanh.

14.9. Hậu quả của việc sử dụng kháng sinh quá mức

14.9.1. Kháng sinh trong thực phẩm và nước

Thuốc kê đơn không chỉ là nguồn kháng sinh trong môi trường. Ở nhiều nước kháng sinh được phát hiện trong gia súc, gia cầm và thủy sản nuôi. Các kháng sinh này sau đó được phát hiện trong nước phát hiện trong các hệ thống cung cấp nước đô thị do nước bề mặt và nước ngầm nhiễm kháng sinh từ hoạt động chăn nuôi và nuôi trồng thủy sản. Vì vậy đây là cú hích đôi, nghĩa là: chúng ta nhận kháng sinh từ thực phẩm và nước uống và thúc đẩy khả năng kháng của vi khuẩn. EU và nhiều nước trên thế giới đã cấm việc sử dụng kháng sinh làm thức ăn thường xuyên cho vật nuôi nhằm phòng bệnh.

14.9.2. Không phân biệt sử dụng kháng sinh trong nông nghiệp và thú y

Ở Hoa Kỳ việc sử dụng liệu pháp không đúng kháng sinh trong chăn nuôi chiếm đến 60% tổng số kháng sinh. Việc sử dụng kháng sinh thiếu trách nhiệm ở các trang trại vật nuôi có thể làm phát triển khả năng kháng của vi khuẩn liên quan đến vật nuôi hoặc liên quan đến con người ăn thức ăn động vật. Khả năng kháng này có thể chuyển sang cho vi khuẩn gây bệnh ở người bằng cơ chế chuyển gen theo chiều ngang HGT.

Một vấn đề chính cần quan tâm đó là việc sử dụng kháng sinh dùng làm phụ gia cho thức ăn động vật diễn ra ở trang trại đã thúc đẩy sự tăng trưởng của vật nuôi và ngăn chặn sự xâm nhiễm (phòng bệnh). Việc sử dụng kháng sinh trong trường hợp này góp phần cho việc nổi lên của vi khuẩn gây bệnh kháng kháng sinh và làm giảm hiệu quả của kháng sinh trong việc chiến đấu chống lại bệnh tật ở người.

14.9.3. Kháng kháng sinh trong các cây trồng biến đổi gen

Các gen kháng kháng sinh được sử dụng làm chỉ dấu "marker" trong các cây trồng biến đổi gen. Các gen này được chèn vào thực vật ở giai đoạn sớm của giai đoạn phát triển để phát hiện của các gen đặc hiệu quan tâm. Ví dụ các gen kháng thuốc trừ cỏ hoặc gen gây độc tiêu diệt côn trùng. Các gen kháng kháng sinh không có vai trò gì nhiều

nhưng chúng không được loại bỏ khỏi sản phẩm cuối. Điều này gặp phải vấn đề nghiêm trọng vì vi sinh vật trong môi trường có thể mắc phải các gen này. Trong một số trường hợp các gen chỉ dấu (marker) này cũng có khả năng kháng với các kháng sinh như beta-lactam và aminoglycoside.

14.9.4. Sử dụng kháng sinh không chính xác trong y khoa

Một vấn đề là việc sử dụng ngẫu nhiên kháng sinh trong các trường hợp y khoa khi mà chúng không đem lại giá trị. Điều này là thiếu sót của cả người kê đơn lẫn bệnh nhân. Đôi khi những người kê đơn vô tư nghĩ rằng kê đơn kháng sinh là nhu cầu của bệnh nhân. Điều này dẫn đến việc sử dụng kháng sinh trong nhiều trường hợp là không cần thiết. Ví dụ khi viêm nhiễm tuyến hô hấp trên gây cảm lạnh và cảm cúm không cần thiết sử dụng kháng sinh, trừ khi bị đe dọa nghiêm trọng do vi khuẩn xâm nhiễm thứ cấp. Một vấn đề khác đó là bệnh nhân không duy trì chế độ điều trị kháng sinh theo toa.

Bệnh nhân và bác sĩ cần phải nhận ra trách nhiệm của mình khi bắt đầu điều trị bằng kháng sinh để chiến đấu lại bệnh xâm nhiễm. Có một số biện pháp có thể được cân nhắc xem xét.

Bệnh nhân không sử dụng kháng sinh nếu không cần thiết, ngược lại bác sĩ không kê kháng sinh cho bệnh nhân nếu chúng không có tác dụng trong điều trị. Bệnh nhân phải tuân thủ hướng dẫn sử dụng và sử dụng kháng sinh đến khi kết thúc điều trị. Khi cần thiết, nên cho bệnh nhân sử dụng kháng sinh kết hợp để giảm thiểu sự phát triển khả năng kháng của từng kháng sinh riêng lẻ (như trong trường hợp bị lao phổi do vi khuẩn TB). Kháng sinh được chỉ định sử dụng lần đầu không hiệu quả cần chỉ định sử dụng kháng sinh khác hoặc kháng sinh kết hợp.

14.10. Cuộc chiến chống lại kháng kháng sinh

Sau đây là khuyến cáo để chống lại sự phát triển của kháng kháng sinh ở vi khuẩn và vi sinh vật khác.

14.10.1. Tìm kiếm các kháng sinh mới

Để chiến đấu lại sự xuất hiện của vi khuẩn kháng kháng sinh, các công ty công nghệ sinh học và dược phẩm phải tiếp tục nghiên cứu, phát triển và thử nghiệm các kháng khuẩn mới để duy trì các kháng sinh có hiệu lực trên thị trường.

14.10.2. Ngừng sử dụng kháng sinh làm chất thúc đẩy tăng trưởng ở động vật

Mối quan tâm chính là việc sử dụng kháng sinh làm chất phụ gia thực phẩm cho vật nuôi nhằm thúc đẩy sự tăng trưởng của chúng và dùng để phòng ngừa bệnh hơn là dùng để điều trị. Việc sử dụng kháng sinh như vậy sẽ góp phần làm tăng tình trạng kháng kháng sinh ở vi khuẩn, đe dọa sức khỏe cộng đồng và làm giảm tính hiệu quả của các kháng sinh tương tự được sử dụng để chống lại bệnh ở người.

14.10.3. Sử dụng đúng kháng sinh

Khi cần thiết nên thử nghiệm nhạy cảm tính kháng sinh nhằm mục đích sử dụng đúng kháng sinh cần thiết trong các trường hợp điều trị bệnh nhiễm khuẩn.

Chấm dứt việc sử dụng kháng sinh không cần thiết. Việc kê đơn không cần thiết đã được xác định là nguyên nhân làm tăng tốc độ kháng kháng sinh. Chấm dứt sử dụng kháng sinh để chỉ định bệnh do virus vì chúng không hiệu quả trên các đối tượng này. Khi sử dụng kháng sinh không cần thiết sẽ tạo cơ hội tốt cho hệ vi khuẩn thông thường của cơ thể mắc phải tính kháng và chuyển cho các vi khuẩn gây bệnh.

Toa kháng sinh kết thúc. Toa kháng sinh chưa kết thúc có thể làm cho một số vi khuẩn còn sống hoặc có thể làm vi khuẩn phơi nhiễm với nồng độ kháng sinh gần với nồng độ làm ức chế trong một thời gian dài. *Mycobacterium tuberculosis* là vi khuẩn tăng trưởng chậm, xâm nhiễm vào phổi và gây ra bệnh lao. Bệnh này đã làm chết nhiều người trưởng thành hơn bất kỳ bệnh xâm nhiễm nào khác. Do đặc tính tăng trưởng chậm của đối tượng gây bệnh, nên chương trình điều trị cần kéo dài trong nhiều tháng thậm chí là nhiều năm. Điều này dẫn đến nhiều trường hợp sử dụng đơn thuốc chưa hoàn chỉnh (unfinished prescription) và hiện nay có khoảng 5% các chủng hoàn toàn kháng tất cả các điều trị và vì vậy bệnh không thể chữa được.

Hiện nay nhiều giải pháp có thể khác đã được các chức toàn cầu Tổ chức sức khỏe thế giới (WHO), Tổ chức nông lương thế giới (FAO), Liên Minh Châu Âu cũng như nhiều quốc gia đã đề xuất hoặc tiến hành các hành động nhằm chiến đấu lại kháng kháng sinh.

Bảng 14.2. Đặc điểm các chủng phân lập từ thực phẩm có nguồn gốc từ động vật, môi trường, thực phẩm và người có plasmid mcr-1 giai đoạn 1980 – 2015.

Nguồn	Năm	Quốc gia	Loại mẫu	Nguồn gốc/ vùng di chuyển	Chủng phân lập (%)	Loài	ESBL	Carbap enemase
Thực phẩm có nguồn gốc từ động vật	1980s–2014	Trung Quốc	Gà	^a	104	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2005–2014	Pháp	Bê	^a	106	<i>E. coli</i>	CTX-M-1 (n = 7)	Không
	2008–10	Nhật	Heo	^a	2	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2010–2011	Đức	Heo	^a	3	<i>E. coli</i>	CTX-M-1 (n = 3)	Không
	2010–2015	Hà Lan	Gà, bê, gà tây	^a	4 (< 1%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2011	Pháp	Heo	^a	1 (< 1%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2011–12	Bỉ	Heo	^a	6	<i>E. coli</i>	Không	Không
	2011–12	Bỉ	Bê	^a	7	<i>E. coli</i>	Không	Không
	2012	Lào	Heo	^a	3	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2012	Trung Quốc	Heo	^a	31 (14%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2012–13	Nhật	Gia súc	^a	4	<i>E. coli</i>	CTX-M-27	Không
	2013	Nhật	Heo	^a	1	<i>Salmonella typhimurium</i>	NA	NA
	2013	Trung Quốc	Heo	^a	68 (25%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2013	Malaysia	Gà	^a	3	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2013	Malaysia	Heo	^a	1	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2013	Pháp	Heo	^a	1 (< 1%)	<i>E. coli</i>	Không	Không
	2013	Pháp	Gà	^a	3 (2%)	<i>E. coli</i>	Không	Không
	2013	Pháp	Gà thịt	^a	1	<i>Salmonella</i> 1,4 [5],12:i:-	NA	NA
	2014	Pháp	Gà thịt	^a	4 (2%)	<i>E. coli</i>	Không	Không
	2014	Pháp	Gà tây	^a	14 (6%)	<i>E. coli</i>	CMY-2	Không
	2014	Italy	Gà tây	^a	1	<i>E. coli</i>	Không	Không
	2014	Trung Quốc	Heo	^a	67 (21%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2014	Trung Quốc	Gà	^a	1	<i>E. coli</i>	CTX-M-65	NDM-9
Môi trường	2014–15	Vietnam	Heo	^a	9 (38%)	<i>E. coli</i>	CTXM-55	Không
	2015	Tunisia	Gà	Pháp /Tunisia	37 (67%)	<i>E.coli</i>	CTX-M-1	NA
	2015	Algeria	Gà	^a	1	<i>E. coli</i>	NA	NA
Thực phẩm	2012	Thụy Sĩ	Nước sông	^a	1	<i>E. coli</i>	SHV-12	NA
	2013	Malaysia	Nước	^a	1	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2009	Hà Lan	Thịt gà	Không biết	1	<i>E. coli</i>	CTX-M-1	Không
	2009–2016	Hà Lan	Thịt gà các loại	Thịt tươi Hà Lan và thịt đông lạnh nhập khẩu	47 (2%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2010	Canada	Thịt bò	Không biết	2	<i>E. coli</i>	Không	Không
	2011	Bồ Đào Nha	Sản phẩm thực phẩm	NA	1	<i>Salmonella</i> Typhimurium	CTX-M-32	Không
	2011	Trung Quốc	Thịt gà	^a	10 (5%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2011	Trung Quốc	Thịt heo	^a	3 (6%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2012–2014	Đan Mạch	Thịt gà	Đức	5	<i>E. coli</i>	CMY-2, SHV-12	Không
	2012	Pháp	Thịt gà, gà phi	NA	2	<i>Salmonella</i> Paratyphi B	NA	NA
	2013	Pháp	Súc xích heo	NA	1	<i>Salmonella</i> Derby	NA	NA
	2013	Trung Quốc	Thịt gà	^a	4 (25%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2013	Trung Quốc	Thịt heo	^a	11 (23%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2014	Trung	Thịt gà	^a	21 (28%)	<i>E. coli</i>	NA	NA

Chương 14. Vi khuẩn kháng kháng sinh

		Quốc						
	2014	Trung Quốc	Thịt heo	^a	29 (22%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2014	Hà Lan	Thịt gà	Châu Âu, không phải Hà Lan (n = 1), không rõ nguồn gốc (n = 1)	2	<i>E. coli</i>	SHV-12	Không
	2014	Thụy Sĩ	Rau	Thailand, Vietnam	2	<i>E. coli</i>	CTX-M-55, CTX-M-65	Không
Ở người	2012–2015	Anh Quốc	Thịt gia cầm	EU, không phải Anh Quốc	2	<i>Salmonella</i> Paratyphi B var Java	NA	NA
	2008	Vietnam	Chứng kiết lỵ	Vietnam	1	<i>Shigella sonnei</i>	NA	NA
	Trước 2010	Trung Quốc	Phân người	^a	27 (7%)	NA	NA	NA
	2011	Canada	Ông đưa thức ăn (Gastrostomy tube)	Ai Cập	1	<i>E. coli</i>	NA	OXA-48
	2011	Hà Lan	Nhiễm trùng máu	^a	1 (0.08%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2012–2013	Hà Lan	Phân người	Trung Quốc (n = 2), Nam Mỹ (n = 2), Tunisia, Đông Nam Á	6	<i>E. coli</i>	CTX-M-1, CTX-M-14, CTX-M-15, CTX-M-55 (2), CTX-M-65	Không
	NA	Thụy Sĩ	Phân người	Châu Á	2	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2012	Thailand	Phân người	^a	2	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2012	Lào	Phân người	^a	6	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2012	Campuchia	Phân người	^a	1	<i>E. coli</i>	CTX-M-55	Không
	2012–2015	Anh Quốc	Phân người	Châu Á (n = 2)	8	<i>Salmonella</i> Typhimurium	Không	Không
	2012–2015	Anh Quốc	Bệnh do Salmonella	Châu Á	1	<i>Salmonella</i> Paratyphi B var Java	Không	Không
	2012–2015	Anh Quốc	Bệnh do Salmonella	^a	1	<i>Salmonella</i> Virchow	Không	Không
	2012–2015	Anh Quốc	NA	NA	3	<i>E. coli</i>	CTX-M-type	Không
	2014	Đức	Nhiễm trùng vết thương ở chân	NA	1	<i>E. coli</i>	Không	KPC-2
	2014	Trung Quốc	Bệnh nhân nội trú	^a	13 (1%)	<i>E. coli</i>	NA	NA
	2014–2015	Trung Quốc	Nhiễm trùng máu	^a	2	<i>E. coli</i>	CTX-M-1	Không
	2015	Đan Mạch	Nhiễm trùng máu	^a	1	<i>E. coli</i>	CTX-M-55, CMY-2	Không
	2015	Thụy Sĩ	Nhiễm trùng đường tiêu	NA	1	<i>E. coli</i>	Không	VIM
	2015	Trung Quốc	Bệnh nhân nội trú	^a	3 (< 1%)	<i>K. pneumoniae</i>	NA	NA
	2015	Trung Quốc	Nhiễm trùng tại vị trí phẫu thuật, dịch màng bụng	^a	2	<i>K. pneumoniae</i>	CTX-M-1	NDM-5
	2015	Trung Quốc	Phân trẻ em	^a	5 (2%)	<i>E. coli</i>	CTX-M-15	Không

Ghi chú: NA: không sẵn có; *E. coli*: *Escherichia coli*; *K. pneumoniae*: *Klebsiella pneumoniae*;

^a: giống báo cáo của quốc gia; ESBL: Extended-spectrum beta-lactamase.