Chương 36. *Bordetella* và *Francisella*

Mục lục

Chương 36. *Bordetella* và *Francisella* 1
36.1. Giới thiệu 3
36.2. Bordetella 3
36.3. Đặc điểm của vi khuẩn *Bordetella pertussis* 3
36.3.1. Hình thái 3
36.3.2. Thành phần thành tế bào và đặc điểm kháng nguyên 4
36.3.3. Nuôi cấy 5
36.3.4. Đặc điểm sinh hoá 6
36.3.5. Đặc tính khác 6
36.4. Đặc điểm gây bệnh 6
36.4.1. Các yếu tố độc 6
36.4.2. Phát sinh bệnh và miễn dịch 9
36.5. Dịch tể học 10
36.5.1. Phân bố về địa lý 10
36.5.2. Môi trường sống: 11
36.5.3. Nguồn và sự lan truyền 11
36.6. Phát hiện tại phòng thí nghiệm 11
36.5.4. Mẫu vật 11
36.5.5. Xem dưới kính hiển vi 12
36.5.6. Nuôi cấy 12
36.5.7. Xác định vi khuẩn 12
36.5.8. Huyết thanh 13
36.5.9. Phương pháp phân tử 13
36.5. Điều trị 14

36.6. Ngăn chặn và kiểm soát 14
36.6.1. Vaccine nguyên bào bị bất hoạt 15
36.6.2. Vaccine vô bào 15
36.7. *Bordetella parapertussis* 15
36.8. *Bordetella bronchiseptica* 15
36.9. *Francisella tularensis* 16
36.9.1. Hình thái 16
36.9.2. Nuôi cấy 16
36.9.3. Đặc điểm khác 17
36.9.4. Đặc điểm gây bệnh 17
36.9.5. Dịch tể học 18
36.9.6. Phân bố về địa lý 18
36.9.7. Nguồn và lan truyền bệnh 18
36.9.8. Phát hiện tại phòng thí nghiệm 19
36.9.9. Điều trị 20
36.9.10. Phòng ngừa và kiểm soát 20

36.1. Giới thiệu

Giống *Bordetella* gồm các vi khuẩn Gram âm, hình dạng trực cầu khuẩn có kích thước cực kỳ nhỏ, hiếu khí tuyệt đối, không lên men. Chúng là những vi khuẩn gây bệnh, bắt buột ký sinh trong đường hô hấp của động vật máu nóng bao gồm cả chim. Giống *Francisella* gồm những vi khuẩn hiếu khí tuyệt đối và có nhu cầu dinh dưỡng khó tính vì vậy không thể nuôi cấy trên các môi trường thí nghiệm phổ biến.

36.2. Bordetella

Giống *Bordetella* gồm bảy loài được công nhận, trong đó ba loài gây bệnh cho người gồm *Bordetella pertussis*, gây bệnh ho gà hay chứng ho lâu ngày; *Bordetella parapertussis*, gây bệnh tương tự như ho gà nhưng bệnh nhẹ hơn và *Bordetella bronchiseptica*, gây bệnh ở người có triệu chứng tương tự như ho gà. *Bordetella avium* là vi khuẩn gây bệnh cho chim, khuẩn này gây bệnh ở gà tây nhưng không gây bệnh ở người.

Bảng 36.1. Bệnh ở người do các loài *Bordetella*gây ra.

Vi khuẩn	Bệnh
Bordetella pertussis	Gây bệnh ho gà hay chứng ho kéo dài
Bordetella parapertussis	Hình thức bệnh nhẹ hơn so với bệnh ho gà
Bordetella bronchiseptica	Triệu chứng bệnh tương tự như bệnh ho gà ở người

36.3. Đặc điểm của vi khuẩn *Bordetella pertussis*

Bordetella pertussis là nguyên nhân gây bệnh ho gà, theo tiếng Latin, *pertussis* có nghĩa là ho dữ dội, bệnh do vi khuẩn xâm nhiễm tác động đến tuyến hô hấp. Ho gà là một trong nhiều bệnh có thể ngăn chặn bằng vaccine.

36.3.1. Hình thái

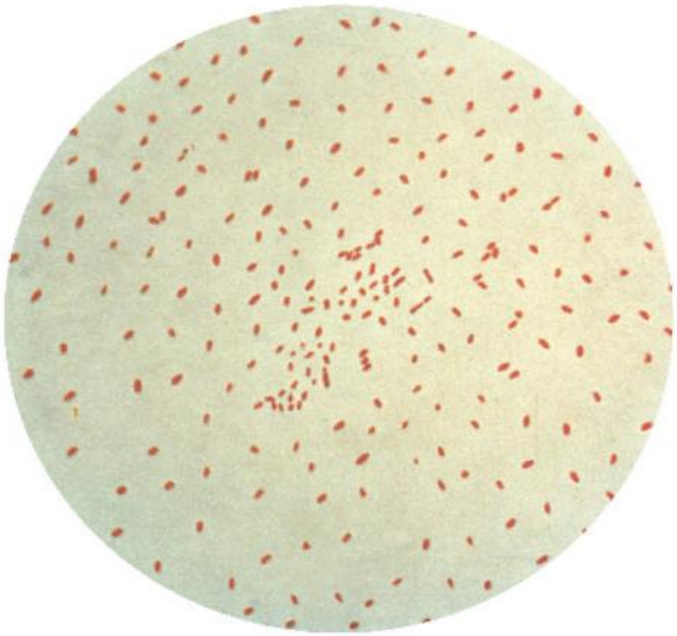
B. pertussis có những biểu hiện về các đặc điểm hình thái sau:

(1). *B. pertussis* là trực cầu khuẩn hình oval có kích thước 0,2 - 0,5 x 1µm.

(2). Chúng có hình thái dạng đa hình đặc trưng.

(3). *B. pertussis* là vi khuẩn Gram âm, xuất hiện ở dạng tế bào đơn hoặc kết đôi, không có khả năng di động và không tạo bào tử.

(4). Khi nhuộm xanh toluidine vi khuẩn sẽ thấy được các hạt nhiễm sắc đặc trưng từ hai đầu cực.



(5). Chủng *B. pertussis* mới phân lập có capsule và thể tua nhưng khó xác định.

(6). Trong mẫu nhuộm kính phết, trực khuẩn này sắp xếp theo dạng khối kết lỏng lẻo (loose clump), có các khoảng không ở giữa, trong giống hình dạng dấu ấn ngón tay cái.

Hình 36.1. Ảnh nhuộm Gram vi khuẩn *Bordetella pertussis* (CDC).

36.3.2. Thành phần thành tế bào và đặc điểm kháng nguyên

B. pertussis là vi khuẩn Gram âm có lipopolysaccharide (LPS) nằm trong màng ngoài tế bào vi khuẩn. LPS của *B. pertussis* là thành phần đáng chú ý vì phức hợp này là dị hợp với hai kiểu khác biệt về LPS, đó là lipid A và lipid X. Cả lipid A và lipid X có thể hoạt hóa con đường bổ thể khác (alternative pathway) và kích thích phóng thích ra cytokine. Vai trò đặc biệt của LPS này trong phát sinh bệnh ho gà thì chưa được hiểu rõ.

B. pertussis có hai kiểu kháng nguyên. Đó là kháng nguyên O (thân) chuyên biệt cho giống và kháng nguyên K (capsule) chuyên biệt cho chủng. Kháng nguyên O là một protein, bền nhiệt và là kiểu kháng nguyên đơn. Kháng nguyên này có mặt trong hầu hết các chủng *Bordetella.* Kháng nguyên K thì không bền nhiệt, gồm các kiểu khác nhau và được sử dụng để phân biệt các chủng *B. pertussis* phân lập trong nghiên cứu về dịch tễ học.

Dựa trên thử nghiệm hấp thu ngưng kết tố (agglutin) cho đến nay đã có 14 yếu tố ngưng kết hay còn gọi là ngưng kết nguyên (agglutinogen) đã được xác định. Các chủng *B. pertussis* được phân thành bốn kiểu khác nhau dựa trên sự hiện diện của ngưng kết nguyên có trên capsule của vi khuẩn. Yếu tố 7 được phát hiện trong tất cả các chủng *B. pertussis* (1 - 7, 13), *B. parapertussis* (7 - 10, 14) và *B. bronchiseptica* (7 - 13).

36.3.3. Nuôi cấy

B. pertussis là vi khuẩn hiếu khí bắt buột, nhiệt độ tăng trưởng tối thích là 35ºC. Khuẩn này có nhu cầu dinh dưỡng khó tính. Chúng không tăng trưởng được trên môi trường dinh dưỡng bình thường như môi trường thạch máu và môi trường thạch dinh dưỡng. Ngay cả trên môi trường thạch máu khuẩn này tăng trưởng rất chậm và đòi hỏi thời gian ủ kéo dài từ 3 - 6 ngày để chúng hình thành khuẩn lạc có kích thước đầu đinh ghim. *B. pertussis* thường tăng trưởng trên môi trường giàu dinh dưỡng có bổ sung charcoal, tinh bột, máu, albumin và các yếu tố tăng trưởng như nicotinamide. Yếu tố nicotinamide là thiết yếu để vi khuẩn tăng trưởng. Máu hay albumin có trong môi trường không những cung cấp dinh dưỡng cho tăng trưởng mà còn trung hòa các chất độc như acid béo có trong môi trường thạch này.

Hình 36.2. Khuẩn lạc *B. pertussis* trên môi trường thạch Bordet - Gengou có 15 - 20% máu (CDC). Sau 48 - 72 giờ ủ, *B. pertussis* hình thành khuẩn lạc nhỏ, nhẵn, đục mờ, có màu trắng xám, khúc xạ trông giống như ngọc trai cắt đôi hay giọt thủy ngân.

Môi trường thạch Bordet - Gengou có 15 - 20% máu là môi trường phổ biến được sử dụng để phân lập *B. pertussis*. Môi trường này gồm glycerol, khoai tây, thạch và 15 - 20% máu. Sau 48 - 72 giờ ủ, *B. pertussis* hình thành khuẩn lạc nhỏ, nhẵn, đục mờ, có màu trắng xám, khúc xạ trông giống như ngọc trai cắt đôi hay giọt thủy ngân. Xung quanh khuẩn lạc có vùng tiêu huyết mờ nhạt. Sự tăng trưởng của *B. pertussis* trên môi trường này thường miêu tả có dạng trông giống như sơn nhôm. Môi trường thạch charcoal có 10% máu cũng được sử dụng để làm môi trường phân lập *B. pertussis*. *B. pertussis* không tăng trưởng trên môi trường MacConkey, nhưng các loài khác thuộc

giống *Bordetella* thì phát trên trên môi trường này.

36.3.4. Đặc điểm sinh hoá

B. pertussis biểu hiện một số đặc tính sinh hoá:

(a). Khuẩn này có oxidase dương và catalase dương nhưng có đặc tính sinh hoá trơ.

(b). *B. pertussis* không lên men carbohydrate.

(c). Khuẩn này cũng không tạo indole, không khử nitrate, không phân cắt urea và không sử dụng citrate.

36.3.5. Đặc tính khác

B. pertussis bị tiêu diệt ở nhiệt độ 55ºC trong 30 phút. Khuẩn này cũng bị tiêu diệt khi bị làm khô và sử dụng các chất khử trùng chuẩn. Nếu vi khuẩn ra khỏi đĩa môi trường nuôi cấy, chúng sẽ chết trong một vài ngày, nhưng khuẩn này có thể sống sót trong các giọt khô trên 5 ngày và 3 ngày trên quần áo.

36.4. Đặc điểm gây bệnh

36.4.1. Các yếu tố độc

B. pertussis sản sinh ra một số yếu tố độc. Các yếu tố này gồm (*1*) ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi (FHA), (*2*) độc tố ho gà, (*3*) enzyem xâm lấn adenylate cyclase, (*4*) độc tố gây chết và (*5*) độc tố gây độc tế bào khí quản. Chi tiết về các yếu tố gây độc này được trình bày tại Bảng 36.2.

(1). Ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi: FHA là yếu tố gây độc phổ biến nhất, làm trung gian cho *B. pertussis* bám dính lên tế bào biểu mô thuộc lông mao của tuyến hô hấp. FHA là một protein có kích thước lớn nặng 220 kDa, có cấu trúc dạng sợi, nằm trên bề mặt của tế bào có lông mao. FHA liên kết với chức galactose trên sulfatedglycolipid được gọi là sulfatide, hiện diện trên bề mặt của tế bào có lông mao. Yếu tố bám dính này cũng liên kết với CR3, một thụ thể nằm trên bề mặt của bạch cầu đa nhân. *B. pertussis* sống sót bên trong tế bào bạch cầu (leukocyte), và tế bào bạch cầu này bảo vệ vi khuẩn thoát khỏi miễn dịch dịch thể chống lại FHA.

Đột biến gen về cấu trúc FHA sẽ làm giảm khả năng tập kết của *B. pertussis*. Hiện nay gen cấu trúc mã hóa cho FHA đã được tạo dòng, nhờ đó làm tăng khả năng sản xuất

vaccine để tiêm chủng.

Bảng 36.2. Yếu tố gây độc của *Bordetella pertussis.*

Yếu tố gây độc	Chức năng sinh học
Ngưng kết tố hồng cầu dạng sợi	Tạo cấu nối với chức galactose trên sulfated glycolipid được gọi là sulfatide, hiện diện trên bề mặt của tế bào có lông mao; Liên kết với CR3, một thụ thể nằm trên bề mặt của bạch cầu đa nhân và làm trung gian cho *Bordetella pertussis* bám dính lên tế bào biểu mô có lông mao của tuyến hô hấp.
Độc tố ho gà	Giúp *Bordetella pertussis* bám dính lên biểu mô khí quản; tiểu đơn vị S2 liên kết với glycolipid hiện diện trên biểu mô có lông mao; tiểu đơn vị S3 liên kết với thụ thể ganglioside trên bề mặt tế bào thực bào và tiểu đơn vị S1 ức chế hoạt động của adenyl cyclase thuộc tế bào eukaryote, tiêu diệt thực bào và không cho bạch cầu đơn nhân di chuyển
Enzyme xâm lấn adenylate cyclase hay hemolysin	Chất này có hoạt tính adenylate cyclase và là một thành phần liên kết làm trung gian cho sự bám dính lên bề mặt của tế bào chủ
Độc tố gây chết	Gây viêm và hoại tử gây chết xung quanh vị trí bám dính của vi khuẩn
Độc tố gây độc tế bào khí quản	Tiêu diệt các tế bào tuyến hô hấp có lông mao; kích thích làm phóng thích cytokine IL-1 và làm ức chế lông mao cử động

(2). Độc tố ho gà: độc tố ho gà cũng liên quan đến sự bám dính của *B. pertussis* lên biểu mô khí quản. Độc tố ho gà là một protein nặng 105 kDa. Độc tố này được tiết ra ngoài theo dịch ngoại bào và cũng liên kết với thành tế bào. Độc tố ho gà thường được cấu tạo có hai đơn vị chính là A và B cùng với đó là gồm sáu tiểu đơn vị là S1, S2, S3, S5 và hai tiểu đơn vị S4. Đơn vị A là phân tử có hoạt tính enzyme và gồm một tiểu đơn vị gây độc S1. Đơn vị B có chức năng liên kết độc tố với tế bào biểu mô và gồm năm tiểu đơn vị S2, S3, S5 và hai tiểu đơn vị S4. Tiểu đơn vị S2 liên kết với glycolipid nằm trên biểu mô có lông mao. Tiểu đơn vị S3 liên kết với thụ thể ganglioside trên bề mặt tế bào

thực bào.

Kháng thể chống lại thành phần độc tố ho gà ngăn chặn sự kết cụm của vi khuẩn lên tế bào có lông mao, đồng thời cung cấp sự bảo vệ chống lại *B. pertussis* xâm nhiễm. Vì vậy độc tố ho gà là yếu tố gây độc chính trong quá trình kết cụm ban đầu của vi khuẩn. Sau đó đơn vị B kết nối lên tế bào biểu mô, đơn vị A được chèn xuyên qua màng và được phóng thích vào nguyên sinh chất. Đơn vị A sử dụng hoạt tính enzyme của nó để chuyển phân tử ADP ribosyl của NAD đến protein điều hòa G1 liên kết với màng, protein này thông thường ức chế hoạt động của adenyl cyclase ở eukaryote. Gen mã hóa cho độc tố ho gà được tạo dòng và giải trình tự. Độc tố này được chuyển đổi thành biến độc tố (làm biến tính độc tố) sử dụng làm thành phần vaccine.

(3). Adenylate cyclase xâm lấn hay hemolysin: adenylatecyclase xâm lấn hay hemolysin là một phân tử protein nặng 45 kDa, liên kết với tế bào hoặc cũng được phóng thích vào môi trường. Adenylate cyclase là độc tố có hai chức năng, gồm một thành phần có hoạt tính enzyme, ví dụ hoạt tính adenylate cyclase và thành phần liên kết làm trung gian cho sự bám dính lên bề mặt tế bào chủ. Độc tố này được ba loài *Bordetella* gây bệnh cho người tạo ra. Adenylate cyclase đầu tiên được xác định là hemolysin, do nó phân giải tế bào máu. Trong thực tế enzyme này tạo ra vòng tiêu huyết xung quanh khuẩn lạc *B. pertussis* trên môi trường thạch máu.

(4). Độc tố gây chết: độc tố gây chết trước đây được biết là độc tố gây hoại tử da (dermonecrotictoxin). Nó là protein không bền nhiệt, nặng 102 kDa được cấu tạo gồm bốn tiểu đơn vị. Độc tố gây chết gây viêm và gây hoại tử chết xung quanh vị trí bám dính của *B. pertussis.* Độc tố này gây chết ở nồng độ cao khi thực nghiệm xâm nhiễm trên chuột. Vai trò của độc tố này trong việc gây bệnh thì chưa được rõ.

(5). Độc tố tế bào khí quản: độc tố tế bào khí quản (tracheal cytotoxin) không phải là loại ngoại độc tố cổ điển, bởi vì nó không được cấu tạo từ protein, nhưng lại được cấu tạo từ một mảnh peptidoglycan có trọng lượng phân tử thấp, độc tố này tiêu diệt tế bào có lông mao ở tuyến hô hấp. Nó cũng kích thích phóng thích ra cytokineIL-1 và gây sốt. Độc tố tế bào khí quản gây độc cho biểu mô có lông mao ở tuyến hô hấp và ức chế sự cử động của lông mao. Độc tố này làm nhiễu một cách chuyên biệt sự tổng hợp DNA,

nhờ đó ngăn chặn sự tái sinh của các tế bào bị tổn thương.

(6). Các yếu tố khác: *B. pertussis* tạo ra ít nhất hai loại chất dính khác và pertactin, nhưng vai trò của những chất này trong sự bám dính và phát sinh bệnh vẫn còn chưa được hiểu rõ.

36.4.2. Phát sinh bệnh và sự miễn dịch

B. pertussis tập kết ở lông mao của biểu mô hô hấp của động vật có vú. Khuẩn này thường không xâm lấn vào mô. Hơn nữa *B. pertussis* gây bệnh ho gà trong hai giai đoạn. Giai đoạn thứ nhất vi khuẩn có đặc điểm là kết cụm, nhân lên và tạo ra sự tổn thương mô cục bộ. Giai đoạn thứ hai là nhiễm độc huyết (toxemia) có đặc trưng bởi các đặc điểm như biểu hiện toàn thân do hoạt tính độc tố được tạo ra bởi vô số độc tố.

(1). Phát sinh bệnh ho gà: quá trình xâm nhiễm của *B. pertussis* được bắt đầu bằng sự bám dính của vi khuẩn này liên các tế bào biểu mô có lông mao của tuyến hô hấp. Quá trình bám được thực hiện chủ yếu qua trung gian của hai yếu tố dính là FHA và độc tố ho gà thuộc vi khuẩn. Vi khuẩn nhân lên tại vị trí xâm nhiễm, tại đây chúng sản sinh ra một số độc tố làm tê liệt các lông mao và gây viêm tuyến hô hấp.

Độc tố ho gà làm trung gian cho cả sự tập kết và gây sốc do nhiễm độc máu. Mức AMP vòng (cyclic AMP) gia tăng dẫn đến làm tăng các chất tiết của tuyến hô hấp và sản sinh ra chất nhầy, đặc điểm này biểu thị cho giai đoạn bùng nổ của bệnh ho gà. Tiểu đơn vị S1 của độc tố ho gà gây viêm ở tuyến hô hấp. Độc tố ho gà có vai trò quan trọng không những chỉ làm trung gian cho vi khuẩn bám dính lên tế bào biểu mô có lông mao mà còn thể hiện qua hoạt tính enzyme của nó, điều này góp phần vào giai đoạn gây sốc do nhiễm độc tố của vi khuẩn này. Tiểu đơn vị S2 của độc tố liên kết với thụ thể glycolipid trên các tế bào có lông mao của tuyến hô hấp. Bên cạnh đó sự bám dính của vi khuẩn được thực hiện qua trung gian FHA và kế đến là sự thực bào vi khuẩn. Tiếp theo đó nhiều độc tố khác do *B. pertussis* tạo ra cũng góp phần làm phát sinh bệnh. Độc tố adenylate cyclase cũng ức chế hóa ứng động của bạch cầu, sự thực bào và sự tiêu diệt vi khuẩn.

(2). Hội chứng lâm sàng: ho gà còn được biết là chứng ho lâu ngày (pertussis). Thời gian ủ bệnh dao động từ 7 đến 10 ngày. Bệnh này thường có ba giai đoạn như sau:

(*a*) giai đoạn viêm chảy (catarrhal stage), (*b*) giai đoạn kịch phát (paroxysmal stage) và (*c*) giai đoạn phục hồi.

(a). Giai đoạn viêm chảy: đây là giai đoạn đầu tiên của bệnh ho gà. Giai đoạn này giống như bị viêm tuyến hô hấp trên, cùng với đó chảy mũi, xung huyết mũi (nasal congestion), hắt hơi, khó chịu và thỉnh thoảng ho. Có thể xuất hiện sốt cấp độ thấp. Giai đoạn này thường kéo dài từ 1 - 2 tuần và có tính lây nhiễm cao vì một lượng lớn vi khuẩn được thải ra trong giai đoạn này.

(b). Giai đoạn kịch phát: đây là giai đoạn thứ hai của bệnh này. Giai đoạn này có đặc điểm xuất hiện triệu chứng ho gà kinh điển hay kịch phát. Mỗi cơn kịch phát gồm hàng loạt các cơn ho tăng cường lặp lại và kéo dài. Đợt công kích thường xuất hiện nhiều hơn vào ban đêm và trung bình trong 24 giờ có đến 15 đợt. Cơn kịch phát này thường kết thúc bằng nôn mữa và kiệt sức. Trong suốt giai đoạn này, chất nhầy trong tuyến hô hấp thường được sản sinh nhiều hơn và góp phần gây tắt nghẽn tuyến hô hấp. Thời gian của giai đoạn này thì dao động cao, kéo dài trong 1 - 6 tuần cho đến 10 tuần.

(c). Giai đoạn phục hồi: đây là giai đoạn thứ ba của bệnh, giai đoạn này kéo dài trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Có đặc điểm là ho mạn tính, ít những cơn ho bộc phát hơn. Giai đoạn này nổi lên nhiều biến chứng. Các biến chứng này gồm xuất huyết dưới kết mạc, suy liệt hô hấp (respiratory distress), viêm phổi thứ cấp do vi khuẩn và biến chứng thần kinh như co giật (convulsion). Các biến chứng thần kinh này có thể dẫn đến di chứng lâu dài như động kinh (epilepsy), liệt, mù và điết.

(6). Miễn dịch của cơ thể chủ: ho gà tấn công làm cho trẻ có miễn dịch suốt đời. Sự tấn công lần hai của bệnh thì cực kỳ hiếm. Miễn dịch được tiến hành nhờ kháng thể chuyên biệt có trong huyết thanh chống lại vi khuẩn *B. pertussis*.

36.5. Dịch tể học

Ho gà chủ yếu là bệnh ở trẻ.

36.5.1. Phân bố về địa lý

Ho gà bệnh cục bộ khắp nơi trên thế giới và ảnh hưởng hơn 600.000 triệu người hàng năm. Ho gà là nguyên nhân quan trọng làm chết trẻ em, cho đến nay ước khoảng có

đến 51.000.000 trường hợp và trong đó có 600.000 chết hàng năm, nhất là ở những nước mà vaccine không được sử dụng thường xuyên.

36.5.2. Môi trường sống:

B. pertussis tập kết ở long mao (mũi) của biểu mô hô hấp ở trẻ bị nhiễm.

36.5.3. Nguồn và sự lan truyền

Ho gà có tính lây cao. Con người là nguồn lây nhiễm vi khuẩn *B. pertussis*. Trẻ bị nhiễm, nhất là trong giai đoạn viêm họng cấp của bệnh, là nguồn quan trọng cho sự xâm nhiễm. Vi khuẩn được lan truyền chủ yếu do hít các giọt khí được ho ra từ người bị nhiễm. Bệnh cũng được lan truyền do tiếp xúc bề mặt bị nhiễm các chất tiết hô hấp hay giọt khí từ trẻ bị nhiễm. Tỷ lệ công kích thứ cấp này thì cao nhất chiếm đến 75 - 100% trong số những người tiếp xúc chưa được tiêm chủng.

Khởi đầu ho gà được xem là bệnh của trẻ nhỏ dưới 5 tuổi, nhưng ngày nay bệnh này cũng được phát hiện ở trẻ lớn và người trưởng thành, chiếm đến 25% các trường hợp bị ho gà. Sở dĩ điều này xảy ra là do miễn dịch ở người lớn thất bại qua thời gian và thậm chí diễn ra ở những người đã được tiêm chủng.

36.6. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

36.5.4. Mẫu vật

Dịch rút mũi họng là mẫu được lựa chọn để phát hiện vi khuẩn bằng cách soi dưới kính hiển vi và nuôi cấy. Mẫu này nên thu thập trong giai đoạn đầu hoặc sớm ở giai đoạn thứ hai của bệnh, bởi vì khi đó vi khuẩn có nhiều trong chất tiết hô hấp trong suốt giai đoạn này của bệnh.

Mẫu cũng nên thu thập từ người bệnh trước khi sử dụng kháng sinh. Vì kết quả nuôi cấy cho thấy âm tính sau 5 ngày người bệnh được điều trị bằng kháng sinh. Khi thu thập mẫu nên sử dụng hoặc calcium alginate swab hoặc Dacron swab nhưng không nên sử dụng cotton swab bởi vì vi khuẩn sẽ bị ức chế do một số acid béo có trong bông gòn, với *B. pertussis* acid béo này là độc tố.

Mẫu nuôi cấy được thu thập theo các phương pháp sau: (*1*) phết qua đường mũi, (*2*) kỹ thuật đĩa ho (hứng chất ho) và (*3*) kỹ thuật West phết sau mũi.

(1). Phết qua đường mũi: trong kỹ thuật này, thu nhận chất nhầy và mủ ở khoang

mũi bằng dụng cụ phết vô trùng.

(2). Kỹ thuật đĩa hứng chất ho: trong kỹ thuật này, sử dụng đĩa có kích thước từ 10 -15 cm có sẵn môi trường nuôi cấy, đặt trước miệng người bệnh để hứng lấy chất tiết ho.

(3). Kỹ thuật West phết sau mũi: kỹ thuật này thường được tiến hành để thu thập chất tiết thành họng sau thông qua khoang miệng. Nên tránh nhiễm với nước miếng để có kết quả tốt hơn. Vật dụng phết chứa chất nhầy và mủ được cấy trực tiếp lên môi trường mới vừa chuẩn bị như Bordet - Gengou hoặc thạch charcoal có máu ngựa ngay sau khi thu nhận mẫu. Trong trường hợp chậm trễ mẫu cần được vận chuyển trong 0,2 - 0,5 mL dung dịch casamino acid (pH 7,2) hay môi trường vận chuyển Stuart cải tiến hoặc môi trường vận chuyển Regan - Lowe. Sau đó nên chuyển ngay về phòng thí nghiệm để phân tích, bởi vì ngay cả trong môi trường vận chuyển khuẩn này cũng không sống sót lâu dài.

36.5.5. Xem dưới kính hiển vi

Phát hiện dưới kính hiển vi được tiến hành bằng kỹ thuật nhuộm kháng thể phát huỳnh quang trực tiếp (DFA) để chứng minh có *B. pertussis* trong chất tiết hô hấp. Trong kỹ thuật này mẫu được phết lên lam kính, phơi khô bằng không khí và cố định bằng nhiệt. Sau đó nhuộm mẫu kính phết với kháng thể gắn chất phát huỳnh quang đối với *B. pertussis*. DFA là phương pháp nhanh và nhạy, cho kết quả dương ở hơn 75% trường hợp ho gà. Tuy nhiên kỹ thuật này có thể cho kết quả dương tính giả do phản ứng với các vi khuẩn khác có trong mẫu thử.

36.5.6. Nuôi cấy

Mẫu thử được nuôi cấy trên môi trường Bordet - Gengouhay môi trường thạch charcoal có máu ngựa Và ủ trong điều kiện ẩm ở 35ºC. Thời gian ủ đòi hỏi trên 7 ngày, do khuẩn này tăng trưởng chậm và hình thành khuẩn lạc quan sát được sau hơn 3 ngày ủ.

36.5.7. Xác định vi khuẩn

B. pertussis được xác định nhờ các đặc điểm sau:

(i). Là cầu trực khuẩn nhỏ, tròn Gram âm.

(ii). Trên môi trường thạch Bordet - Gengou, *B. pertussis* hình thành khuẩn lạc dạng ngọc trai cắt đôi hoặc dạng giọt thủy tinh.

(iii). Có đặc tính sinh hóa trơ, không lên men carbohydrate.

(iv). Có phản ứng catalase và oxidase dương.

(v). Sử dụng thử nghiệm kháng thể phát huỳnh quang trực tiếp để chứng minh vi khuẩn.

36.5.8. Huyết thanh

Ngưng kết hồng cầu gián tiếp và ELISA là những kỹ thuật thường được sử dụng để chứng minh kháng thể IgG và IgA chống lại FHA và kháng thể IgG chống lại độc tố bạch hầu có trong huyết thanh người bệnh. Mức tăng lên đáng kể lượng kháng thể giữa huyết thanh của trường hợp cấp tính và phục hồi trong mẫu huyết thanh đôi, người bệnh được xem là đang bị nhiễm. ELISA thường được sử dụng để chứng minh kháng thể tiết IgA trong chất tiết của mũi hầu, nhất là ở các trường hợp nuôi cấy cho kết quả âm.

36.5.9. Phương pháp phân tử

PCR và Real-time PCR là những phương pháp dùng để phát hiện vi khuẩn gây bệnh ho gà. Phương pháp này có độ nhạy cao 80 - 100%.

Điều quan trọng đối với mẫu cho thử nghiệm PCR cần được thu thập bằng kỹ thuật swab mũi họng sau hay bằng dịch hút mũi họng. Không nên lấy mẫu swab họng hay swab mũi trước do vi khuẩn *B. pertussis* chủ yếu bám lên biểu mô lông mao mũi họng. Quy trình khuyến cáo cho lấy mẫu phết thông qua lổ mũi nên sử dụng dụng cụ swab lấy mẫu dạng mỏng mềm dẽo và linh hoạt. Nên sử dụng các thanh lấy mẫu có cấu tạo từ sợi tổng hợp dạng dacron hay sợi tơ nhân tạo. Thanh lấy mẫu có cấu tạo từ cotton hoặc calcium alginate thì không phù hợp để lấy mẫu phân tích PCR. Dụng cụ lấy mẫu Copan Swab thường được sử dụng. Khi lấy mẫu cần đeo găng tay để tránh ô nhiễm. Amies có charcoal và môi trường Stuart là môi trường phù hợp để vận chuyển mẫu swab.

DNA được ly trích từ mẫu swab khô có thể cho hoàn nguyên trong PBS vô trùng trước khi ly trích. Nếu cần thiết dịch hút mũi hầu và mẫu đờm có thể được hóa lỏng bằng dung dịch hóa lỏng (sodium citrate (2,9%) 5 ml, N-actyl L-cysteine 0,05g, H_2O vừa đủ 10 ml) theo tỷ lệ 1:1 trước khi ly trích DNA.

Với kỹ thuật Real - time PCR, ly trích DNA từ mẫu mũi hầu dạng swab hút có thể được tiến hành bằng tay sử dụng chế phẩm (kit) mini QIAamp DNA (Qiagen), sử dụng

chế phẩm chuẩn bị tinh sạch khuôn PCR Roche hay Chelex. Phương pháp tự động như MagNA Pure Compact (Roche) cũng được sử dụng. Chuẩn bị pha loãng theo tỷ lệ 1:10 cho mỗi mẫu DNA trong nước loại dùng cho PCR. Mỗi mẫu DNA nên cần phân tích cho cả không pha loãng và pha loãng 1:10 để phát hiện khả năng bị ức chế.

Mồi và mẫu dò: bảng 36.3 đề cập một số vi dụ về mồi và mẫu dò dùng để phát hiện *B. pertussis* bằng kỹ thuật real-time PCR.

Bảng 36.3. Mồi và mẫu dò cho IS481 real - time PCR.

Tên mồi	**Trình tự**
IS481	
Mồi xuôi: BP-1	5'–GAT TCA ATA GGT TGT ATG CAT GGT T
Mồi ngược: BP-2	5'–TTC AGG CAC ACA AAC TTG ATG GGC G
Mẫu dò 1: BP-FLU	5'–TCG CCA ACC CCC CAG TTC ACT CA(F)
Mẫu dò 2: BP-LCR	5'–(LC-Red 640) AGC CCG GCC GGA TGA ACA CCC(P)
ptxA-Pr	
Mồi xuôi: BPpr-1	5' – CGC CAA GCT GAA GTA GCA
Mồi ngược: BPpr-2	5' – AAG GAG CGT TCA TGC CG
Mẫu dò 1: BPpr-FLU	5'–CAT GCG TGC AGA TTC GTC GTA CA(F)
Mẫu dò 2: BPpr-LCR	5'–(LC-Red 640)ACC CTC GAT TCT TCC GTA CAT CC(P)
ptxA-Pr	
Mồi xuôi: BPpr-1	5' – CGC CAA GCT GAA GTA GCA
Mồi ngược: BPpr-2	5' – AAG GAG CGT TCA TGC CG
BPpr-1	

36.5. Điều trị

Erythromycin là kháng sinh được chỉ định điều trị. Tetracycline, chloramphenicol và ampicillin là những kháng sinh cũng hiệu quả trong điều trị. Các kháng sinh này hiệu quả ở chỗ (*1*) loại bỏ vi khuẩn khỏi tuyến hô hấp và (*2*) và làm giảm thời gian xâm nhiễm vào người. Tuy nhiên điều trị bệnh ho gà chủ yếu là dựa vào việc hỗ trợ chăm sóc tốt.

36.6. Ngăn chặn và kiểm soát

Tiêm chủng cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ bằng vaccine là biện pháp ngăn chặn rất hiệu quả. Nên tiêm chủng cho trẻ dưới 7 tuổi.

Vaccine được sử dụng để chống lại bệnh ho gà có hai kiểu: (1). Vaccine nguyên bào bị bất hoạt và (2). Vaccine vô bào.

36.6.1. Vaccine nguyên bào bị bất hoạt

Là vaccine được sử dụng trong nhiều thập kỹ qua dùng để bảo vệ trẻ khỏi bệnh ho gà. Vaccine này là dịch huyền phù vi khuẩn đã bị tiêu diệt bằng merthiolate, được đưa vào vaccine tổ hợp DTP ba trong một gồm bạch hầu, ho gà và uốn ván. Vaccine này hiệu quả đạt khoảng 80 - 85% trong việc loại bỏ bệnh ho gà không biểu hiện triệu chứng. Vaccine được đưa vào cơ của trẻ trước 6 tháng tuổi cách nhau 4 - 6 tuần và liều nhắc lại khi trẻ lên 1 tuổi. Theo thống kê cho thấy, khi sử dụng vaccine này có đến hơn 20% trẻ có phản ứng phụ nhẹ. Chứng co giật xảy ra ở 0,1% trẻ sơ sinh ngay sau khi tiêm vaccine này. Bệnh não có thể xảy ra mặc dù số lượng rất ít.

36.6.2. Vaccine vô bào

Vaccine vô bào nhiều thành phần đã được phát triển từ các thành phần *B. pertussis* đã được tinh sạch. Vaccine này chứa FHA, độc tố ho gà, yếu tố ngưng kết fibrin và pertactin. Các thành phần này được cho hình thành miễn dịch bảo vệ chống lại ho gà. Vaccine vô bào này tạo ra miễn dịch bảo vệ tương tư như vaccine chứa nguyên tế bào, nhưng điểm thuận lợi quan trọng nhất đó là các vaccine này có tác dụng phụ rất thấp so với vaccine chứa tế bào.

36.7. *Bordetella parapertussis*

B. parapertussis là nguyên nhân gây bệnh ho gà nhưng tần suất ít hơn và gây bệnh nhẹ hơn. Khuẩn này chỉ gây bệnh ho gà chiếm tỷ lệ chỉ khoảng 5%. *B. parapertussis* khác với *B. pertussis* về khả năng tăng trưởng trên môi trường thạch dinh dưỡng và hình thành khuẩn lạc lớn hơn. Tuy nhiên *B. parapertussis* lại không hình thành sắc tố và có đặc điểm kháng nguyên khác với *B. pertussis*. vì vậy vaccine pertussis không thể tạo ra bất kỳ sự bảo vệ nào chống lại *B. parapertussis*. Đặc điểm khác nhau giữa các loài *Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis* và *Bordetella bronchiseptica* được tóm tắt tại Bảng 36.4.

36.8. *Bordetella bronchiseptica*

B. bronchiseptica là vi khuẩn di động nhờ tiên mao xung quanh. Khuẩn này tăng

trưởng trên môi trường thạch dinh dưỡng và có kháng nguyên liên quan với *B. pertussis* và *Brucella abortus*. *B. bronchiseptica* khác với các loài *Bordetella* khác về các đặc điểm sinh hóa và các đặc điểm khác (Bảng 36.4). *B. bronchiseptica* là vi khuẩn gây bệnh ho gà nhưng với một tỷ lệ rất nhỏ 0,1%.

36.9. *Francisella tularensis*

F. tularensis gây bệnh tularemia, còn được biết là sốt tuyến - bệnh cấp tính ở người và động vật có vú khác.

36.9.1. Hình thái

F. tularensis có những đặc điểm hình thái sau:

(1). *F. tularensis* là cầu trực khuẩn có kích thước 0,2 x 0,2 - 0.7 µm, ăn chất nhuộm kém khi nhuộm Gram.

(2). Khuẩn này tạo capsule và không di động.

(3). Giống như *Mycoplasma*, khuẩn này có thể qua được lọc và nhân tế bào lên, ví dụ như hình thành sợi và nảy chồi, bên cạnh sinh sản bằng trực phân.

Bảng 39.4. Đặc điểm khác biệt giữa các loài *Bordetella.*

Đặc điểm	***Bordetella pertussis***	***Bordetella parapertussis***	***Bordetella bronchiseptica***
Tăng trưởng trên:			
Thạch MacConkey	-	±	-
Thạch máu cừu	-	+	+
Môi trường Bordet - Gengou	3 - 6 ngày	1 - 2 ngày	1 ngày
Di động	Không	Không	Có
Oxidase	+	+	-
Urease	-	+	+
Khử nitrate thành nitrite	-	-	+
Sử dụng citrate	-	±	+

36.9.2. Nuôi cấy

Giống như *Bordetella*, khuẩn này yêu cầu hiếu khí bắt buột và có như cầu dinh dưỡng khó tính, vì thế không thể nuôi cấy trên môi trường bình thường ở phòng thí

nghiệm. Khuẩn này đòi hỏi môi trường làm giàu như môi trường thạch máu Francis có dextrose, cystine và đòi hỏi thời gian ủ dài hơn từ 3 - 5 ngày. *F. tularensis* hình thành các khuẩn lạc trong trên các môi trường này sau khi ủ 3 - 5 ngày. Tuy nhiên *F. tularensis* có thể tăng trưởng trên môi trường thạch chocolate nếu được bổ sung cysteine và đôi khi sẽ tăng trưởng trên môi trường thạch máu.

36.9.3. Đặc điểm khác

F. tularensis sẽ bị tiêu diệt khi đun nóng ở 55 ^{0}C trong 30 phút. Khuẩn này cũng bị tiêu diệt do làm khô và do các chất khử trùng tiêu chuẩn. Để khử nhiễm hiệu quả các đồ vật nên sử dụng dung dịch tẩy rửa 10% sau đó dùng dung dịch cồn 70%.

F. tularensis có hai biovar: Jellison type A (*F. tularensis* biovar*tularensis*) và Jellison type B (*F. tularensis* biovar *palaearctica*). Các type này thì tương tự về huyết thanh nhưng khác nhau chủ yếu về phản ứng lên men, độc lực và phân bố về địa lý.

Jellison type A thì độc hơn và gây bệnh ở người nghiêm trọng hơn. Chỉ một số lượng ít ỏi là 10 vi khuẩn được tiêm vào dưới da và hít vào 25 vi khuẩn có thể gây bệnh. Nhìn chung biovar này được phát hiện ở các loài thỏ và ve thuộc Bắc Mỹ. Jellison type B gây bệnh ở người nhẹ hơn và chủ yếu được phát hiện ở động vật gặm nhấm thuộc Châu Á và Châu Phi.

36.9.4. Đặc điểm gây bệnh

F. tularensis được biết là một trong những vi khuẩn xâm nhiễm nhất. Khuẩn này được xếp vào yếu tố hạng A là bởi vì (*a*) tính xâm nhiễm cao của chúng, (*b*) dễ dàng phân tán và (*c*) khả năng gây bệnh và chết đáng kể. Con người bị nhiễm sau khi vi khuẩn được đưa vào dưới da, do hít vào hoặc do nuốt vào. Các biểu hiện lâm sàng của bệnh phụ thuộc vào kiểu xâm nhiễm.

Tiêm vào dưới da hoặc hít vào đòi hỏi phải có 10 - 50 vi khuẩn để gây bệnh. Ngược lại nuốt vào 100 triệu vi khuẩn mới đủ liều gây bệnh. *F. tularensis* là vi khuẩn ký sinh trong nội bào. Ở động vật bị nhiễm, một lượng lớn khuẩn này được tìm thấy trong các tế bào lưới nội mô của lách, gan, ... Khuẩn này vẫn còn có thể sống được trong một thời gian dài trong các đại thực bào thuộc hệ lưới nội mô, bởi vì chúng ức chế được sự dung hợp giữa thể thực bào - tiêu thể (phagosome - lysosome).

Giống như các trực khuẩn Gram âm khác, *F. tularensis* có nội độc tố nhưng lại có hoạt tính sinh học tương đối ít hơn so với nôi độc tố của *Escherichia coli* và các trực khuẩn Gram âm khác. Các chủng tạo capsule của *F. tularensis* là khuẩn gây bệnh, ngược lại các chủng không tạo capsule là chủng không gây bệnh.

Hội chứng lâm sàng: *F. tularensis* gây bệnh tularemia ở người.

Bệnh tularemia: thời gian ủ bệnh dao động từ 3 đến 5 ngày. Sự tấn công của bệnh thì đột ngột với các triệu chứng như sốt, ơn lạnh, khó ở và mệt mỏi. bệnh tularemia có thể biểu hiện từ một đến sáu các triệu chứng lâm sàng đã được công nhận rõ. Các triệu chứng này gồm: (*i*) bệnh tularemia tuyến gây lở loét (ulceroglandular tularemia), (*ii*) bệnh tularemia tuyến, (*iii*) bệnh tularemia tuyến mắt (oculoglandular tularemia), (*iv*) bệnh tularemia họng miệng (oropharyngeal tularemia), (*v*) bệnh tularemia gây viêm phổi (pneumonic tularemia) và (*vi*) bệnh tularemia gây nhiễm trùng (typhoidal tularemia).

36.9.5. Dịch tể học

F. tularensis phân bố khắp nơi trên thế giới. Bệnh xâm nhiễm do vi khuẩn này được tìm thấy trong hơn 100 loài động vật, chim, lưỡng cư và vật chủ chân đốt. Khuẩn này cũng có thể được phát hiện trong bùn và nước.

36.9.6. Phân bố về địa lý

Bệnh tularemia xuất hiện khắp nơi ở Bắc bán cầu ngoại trừ Anh Quốc. Các trường hợp phát hiện được báo cáo ở Liên Bang Xô Viết trước đây, Nhật, Canada, Mexico, Hoa Kỳ và Châu Âu.

36.9.7. Nguồn và lan truyền bệnh

Các động vật như thỏ, ve tíc và hải ly xạ (muskrat) là nguồn xâm nhiễm. Mèo nhà cũng là nguồn lây nhiễm bệnh tularemia. Ve tíc và ruồi nai (deerfly) có tên khoa học *Chrysops discalis* là những vật chuyển trung gian phổ biến. Các loài tíc như *Amblyomma americanum*, *Dermacentor andersoni* và *Dermacentor variabilis* là những vật chuyển trung gian quan trọng. Chúng là nguồn quan trọng do lan truyền theo chiều dọc cho con cái.

Kiểu lan truyền chủ yếu là do tiếp xúc với động vật bị nhiễm hoặc xác động vật bị nhiễm. Bệnh xâm nhiễm được lan truyền do (*a*) tiêu thụ thịt của động vật bị nhiễm chưa

qua nấu chín kỹ, (*b*) uống nước bị nhiễm khuẩn, (*c*) do tíc hoặc ruồi nai cắn, (*d*) tiếp xúc trực tiếp với đất, nước, hay đồ vật bị nhiễm và (*e*) hít vào các giọt khí hay bụi từ đất, thóc, hay da bị nhiễm. Tuy nhiên lan truyền từ người sang người thì hiếm khi xảy ra.

36.9.8. Phát hiện tại phòng thí nghiệm

F. tularensis là vi khuẩn có tính xâm nhiễm cao. Vì vậy phải hết sức thận trọng khi phân lập vi khuẩn này từ mẫu bệnh phẩm bởi vì chúng sẽ xâm nhiễm vào kiểm nghiệm viên. Các đĩa nuôi cấy cần phải được niêm phong và xử lý theo quy định phòng thí nghiệm an toàn sinh học cấp độ 3.

(1). Mẫu vật: mẫu đờm, dịch màng phổi, vết thương, máu, sinh thiết hạch bạch huyết và dịch rửa dạ dày là nhựng mẫu được thu thập để nuôi cấy khuẩn, nhưng tỷ lệ phân lập thành công thì rất thấp. CSF có thể cho thấy mức tăng nhẹ nồng độ protein hay chứng tăng lympho bào dịch não tủy (pleocytosis).

(2). Phát hiện bằng kính hiển vị: nhuộm Gram dịch rút từ dịch rỉ vết lở hay từ hạch bạch huyết thì không hiệu quả vì *F. tularensis* là vi khuẩn cực kỳ nhỏ và ăn chất nhuộm kém. Phát hiện trực tiếp kháng nguyên trong mẫu bệnh phẩm bằng cách nhuộm kháng thể phát huỳnh quang, sử dụng kháng thể gắn chất phát huỳnh quang trực tiếp chống lại vi khuẩn này là phương pháp nhạy và chuyên biệt để phát hiện vi khuẩn này. Tuy nhiên thử nghiệm này chưa được sử dụng rộng rãi.

(3). Nuôi cấy: nuôi cấy máu trong môi trường chuyên biệt như môi trường thạch cysteine – glucose có chứa máu, thường cho kết quả âm trừ khi cần ủ thời gian 1 tuần hoặc dài hơn. Dịch hút hạch bạch huyết hay khoang mũi thường cho kết quả dương khi ủ trong 3 ngày hay dài hơn. Xác định *F. tularensis* được khẳng định bằng kháng huyết thanh chuyên biệt có kháng thể chống lại *Francisella.*

(4). Chẩn đoán bằng huyết thanh: chẩn đoán bệnh tularemia thường sử dụng huyết thanh. Chẩn đoán bằng huyết thanh phụ thuộc vào việc chứng minh kháng thể trong huyết thanh bằng thử nghiệm ngưng kết ống chứa vi khuẩn tularemia và bằng kỹ thuật ELISA. Thử nghiệm ngưng kết trong ống nghiệm chứa vi khuẩn tularemia là thử nghiệm huyết thanh, là kỹ thuật được sử dụng phổ biến nhất. Theo đó một lượng ngưng kết lớn hơn 1:160 được xem là dương tính giả định. Thử nghiệm khẳng định khi chứng

minh được một lượng tăng gấp bốn lần trong mẫu huyết thanh được thu nhận cách nhau 2 tuần. Thử nghiệm này biểu hiện phản ứng chéo với loài *Brucella* species, *Proteus* Ox-19, *Salmonella* species và *Yersinia* species.

ELISA kẹp, sử dụng kháng thể đơn dòng để bắt LPS của *F. tularensis* dạng gây bệnh là phương phát nhạy để phát hiện kháng nguyên của chúng có trong huyết thanh.

(5). Phương pháp phân tử: PCR được sử dụng để phát hiện *F. tularensis* trong các mẫu bệnh phẩm sau khi bắt đầu sử dụng liệu pháp kháng sinh. Thử nghiệm này là phép thử được sử dụng thường quy.

36.9.9. Điều trị

Streptomycin là kháng sinh được lựa chọn để điều trị bệnh tularemia. Gentamicin được sử dụng để thay thế streptomycin. Hiện nay nhóm fluoroquinolone được sử dụng ngày càng nhiều trong điều trị bệnh tularemia. Tetracycline và chloramphenicol được sử dụng nhưng khi điều trị bằng những kháng sinh này thì khả năng bệnh tái phát trở lại cao.

36.9.10. Phòng ngừa và kiểm soát

Tránh tiếp xúc với côn trùng như tíc, ve và thú hoang dã, nếu có thể nên phòng ngừa. Thường xuyên rửa tay, sử dụng vaccine. Phòng bệnh sau khi phơi nhiễm, trong vòng 24 giờ phơi nhiễm với không khí có vi khuẩn gây bệnh, sử dụng tetracycline, ciprofloxacin, hoặc doxycycline trong hai tuần.

Vaccine chứa vi khuẩn sống đã được làm yếu, cụ thể là vi khuẩn *F. tularensis*biovar *palaearctica* (type B) không còn khả năng gây bệnh. Vaccine chỉ có tác dụng bảo vệ một phần nhưng làm giảm tính nghiêm trọng của bệnh ở những người được tiêm chủng. Điều khuyến cáo chỉ nên dùng vaccine này cho những người thường phơi nhiễm lặp lại với đối tượng gây bệnh này như những người làm việc trong phòng thí nghiệm, người chăm sóc động vật hoang dã và người nhồi thú bông.