

TÍNH NHẠY CẢM KHÁNG SINH CÁC DÒNG VI KHUẨN THƯƠNG HÀN PHÂN LẬP TẠI KHOA NHI BỆNH VIỆN AN GIANG

BS Võ thị Nây và BS Nguyễn Ngọc Rạng, khoa Nhi BV An giang

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thương hàn là một bệnh nhiễm trùng toàn thân do *Salmonella typhi* hoặc *Salmonella para typhi* A, *Salmonella para typhi* B, *Salmonella para typhi* C gây ra. Bệnh chủ yếu xảy ra ở các nước đang phát triển nhưng có ở khắp nơi trên thế giới vì du lịch giữa các quốc gia (Thomas G. Cleary 2000). Tổ chức Y tế thế giới ước tính có 12,5 triệu ca bệnh hàng năm trên toàn thế giới (Nelson Textbook p. 845 – 2000). Vấn đề điều trị còn nhiều khó khăn. Các loại thuốc trước kia thường dùng như Chloramphenicol, Ampicilline, Amoxicilline, Trimothoprim, Sulfamethoxazole ... nay đã có tỉ lệ kháng thuốc ở Trung Đông, Ấn Độ, Đông Nam Á trong đó có Việt Nam (Nguyễn Thế Hùng _ 1997). Ngày nay, Cephalosporine thế hệ thứ 3 và Quinolone là thuốc được lựa chọn để điều trị thương hàn.

Công trình này nhằm khảo sát tính nhạy cảm của vi trùng *Salmonella typhi* đối với các kháng sinh trên kháng sinh đồ và hiệu quả của các kháng sinh trên lâm sàng.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế : đây là loại hình nghiên cứu thông kê mô tả, hồi cứu

Tiêu chuẩn chọn đối tượng : tất cả bệnh nhân cấy máu tìm thấy *Salmonella typhi* và *Salmonella para typhi* tại Khoa Nhi, Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang trong năm 2000.

Tiêu chuẩn loại trừ :

- * Bệnh nhân tự ý bỏ viện
- * Có biến chứng ngoại khoa trong quá trình điều trị.

Phương pháp thu thập số liệu :

Tham khảo hồ sơ từ phòng lưu trữ của bệnh viện, tất cả các bệnh án chẩn đoán thương hàn cấy máu tìm thấy vi trùng *Salmonella typhi* hay *Salmonella para typhi*

Cấy máu : lấy máu tĩnh mạch cho vào chai cấy máu Biphasic (trường Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh sản xuất) gồm môi trường cấy lỏng và BHI (Brain Heart Infusion) ủ ở 37° C và theo dõi môi trường cấy trong 7 ngày. Bất cứ lúc nào có dấu hiệu vi khuẩn mọc, lấy vi khuẩn cấy tiếp trên thạch CAIS (Chocolate Agar Isovitex) hoặc trên thạch máu (Bloodagar), đồng thời làm một phút nhuộm gram khảo sát trực tiếp. Nếu kết quả nhuộm gram có vi khuẩn, dùng các phản ứng sinh hóa thường qui để xác định tên vi khuẩn. Khi xác định được vi khuẩn *Salmonella typhi* hoặc *Salmonella para typhi*, tiếp tục làm kháng sinh đồ bằng phương pháp khuếch tán kháng sinh trong thạch với đĩa kháng sinh ĐKS-disc ; vi trùng sau khi cấy thuần khiết được cấy vào ống 2 – 5ml môi trường dinh dưỡng lỏng (tốt nhất là TSB – *Trypticase Sey Broth*) rồi ủ ở 37° C trong 2 – 8 giờ để đạt được độ đục chuẩn của muối Barium Sulfate. Độ đục này được pha bằng cách cho 0,5ml dung dịch .175% BaCl₂ . 2H₂ O với 99,5ml H₂ SO₄ 0,36N. Nếu thấy vi trùng quá đục thì có thể pha loãng với nước muối sinh lý hay môi trường. Cũng có thể gặt vi trùng từ mặt thạch (đã được cấy vi trùng, ủ 37° C qua đêm) vào nước muối sinh lý vô trùng để đạt được độ đục chuẩn nêu trên.

Dùng tấm bông vô trùng nhúng vào canh cấy vi trùng đã chuẩn bị, ép kiệt nước, trải đều vi trùng trên mặt thạch Mueller Hinton. Chờ mặt thạch khô, đặt các đĩa giấy ĐSK-disc lên mặt thạch ủ hộp thạch ở 37° C đọc kết quả sau 24 giờ. Đọc kết quả bằng cách đo đường kính vô trùng rồi so sánh với bảng tiêu chuẩn

Bảng 1 : bảng tiêu chuẩn

	Lượng kháng sinh (µg)	Đường kính (mm)		
		Kháng	Trung gian	Nhạy
Ampicilline	10	≤ 11	12 - 13	≥ 14
Amoxicilline	10	≤ 11	12 - 13	≥ 14
Bactrim	25	≤ 10	11 - 15	≥ 16
Ceftriaxon	30	≤ 14	15 - 17	≥ 18
Chloramphenicol	30	≤ 12	13 - 17	≥ 18
Ciprofloxacin	5	≤ 15	16 - 20	≥ 21
Ofloxacin	5	≤ 15	16 - 21	≥ 22
Pefloxacin	5	≤ 15	16 - 20	≥ 21

Tiêu chuẩn không đáp ứng điều trị trên lâm sàng phải đối kháng sinh :

- * Còn sốt cao sau 2 ngày (nhiệt độ ≥ 39° C) và dấu hiệu lâm sàng khác nặng hơn như bỏ ăn, li bì, đau bụng hơn, chướng bụng nhiều, gan lách to hơn . . .
- * Nhiệt độ ≥ 38° C quá 5 ngày

Phân tích dữ liệu :

Sử dụng phần mềm Epi Info 6.02 : dùng bảng 2 x 2 và phép kiểm X² để tính tỉ suất chênh và so sánh các tỉ lệ. Để so sánh 2 trung bình dùng ANOVA nếu mẫu phân bố chuẩn hoặc dùng test Mann – Whitney nếu mẫu phân bố bất thường ; mức khác biệt có ý nghĩa thống kê cho mọi test là p ≤ 0,05

KẾT QUẢ

Có 67 trường hợp chẩn đoán thương hàn cấy máu tìm thấy Salmonella typhi, không tìm thấy mẫu Salmonella para typhi nào.

Tất cả bệnh nhân đều được điều trị khỏi bệnh xuất viện không có trường hợp nào tử vong, tỉ lệ tử vong thương hàn là 0%, không có trường hợp nào biến chứng ngoại khoa.

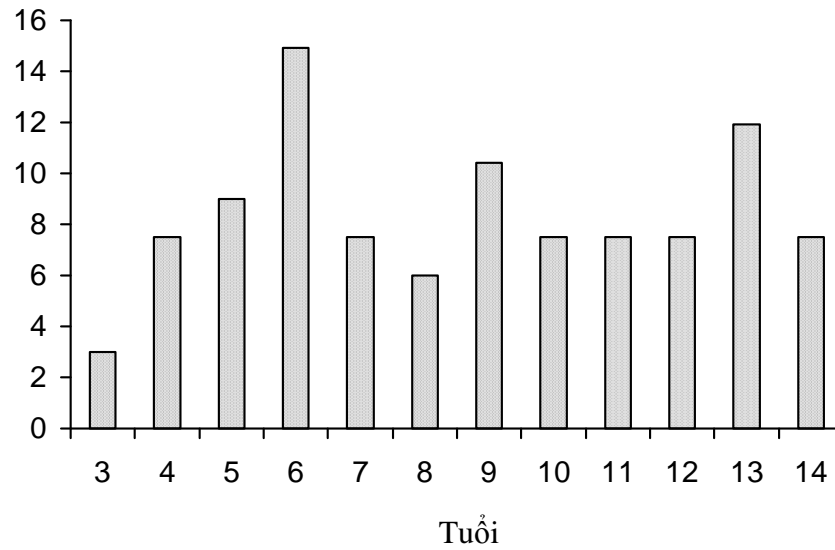
Tuổi mắc bệnh nhỏ nhất là 3, cao nhất là 14 (tuổi giới hạn của nhi khoa), nam 34 ca chiếm 50,7%, nữ 33 ca (49,3%).

Bảng 2 : Phân bố bệnh ở các lứa tuổi

Tuổi	Số ca	Tỉ lệ (%)	Tỉ lệ cộng dồn (%)
3	2	3.0	3.0
4	5	7.5	10.4
5	6	9.0	19.4
6	10	14.9	34.3
7	5	7.5	41.8
8	4	6.0	47.8

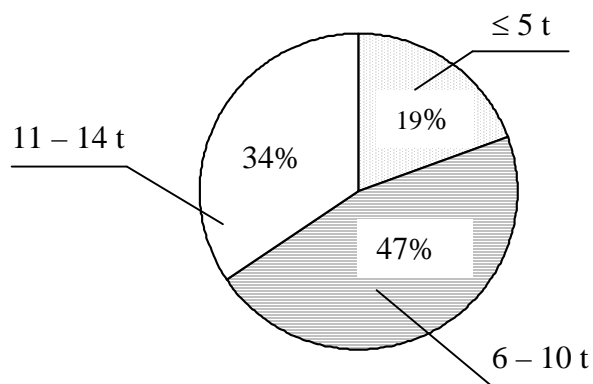
9	7	10.4	58.2
10	5	7.5	65.7
11	5	7.5	73.1
12	5	7.5	80.6
13	8	11.9	92.5
14	5	7.5	100.0
Cộng	67	100	

Ti lệ (%)



Hình 1 : *Tỉ lệ mắc bệnh theo tuổi*

Theo nhóm tuổi : ≤ 5 tuổi : 13 ca
 6 - 10 tuổi : 31 ca
 11 - 14 tuổi : 23 ca



Hình 2 : *Số ca mắc bệnh theo nhóm tuổi*

Bảng 3 : *Triệu chứng lâm sàng*

Triệu chứng	Số ca	Tỉ lệ (%)
Sốt	67	100
Gan to	62	92,5
Lách to	19	28,4
Hông ban	1	1,5
Đau bụng	29	28,4
Ói	17	25,4
Ho	7	10,4
Tiêu chảy	9	13,4
Tiêu đàm	2	3
Tiêu máu	3	4,5
Nhức đầu	2	3
Rét run	4	6
Chướng bụng	5	7,5
Lưỡi dơ	5	7,5

67 trường hợp cấy máu dương tính, 40 mẫu được làm kháng sinh đồ. Các kháng sinh được làm kháng sinh đồ là Ampicilline, Amoxicilline, Bactrim, Ceftriaxon, Chloramphenicol, Ciprofloxacin, Ofloxacin, Pefloxacin

Bảng 4 : Tỉ lệ từng loại kháng sinh mà vi khuẩn Salmonella typhi nhạy cảm

Tên kháng sinh	Số mẫu thực hiện	Số mẫu nhạy	%
Acid nalidixic	39	2	5,1
Ampicilline	37	3	8,1
Amoxicilline	31	3	9,6
Bactrim	38	3	7,8
Cefotaxim	39	39	100
Ceftriaxon	37	35	94,6
Chloramphenicol	39	2	5,1
Ciprofloxacin	38	35	92,1
Ofloxacin	39	36	92,3
Pefloxacin	35	4	11,4

Tỉ lệ thành công trên lâm sàng :

* Lứa tuổi ≤ 5 tuổi : 13 ca (cấy máu dương tính)

	Kết quả điều trị		Kháng sinh			Tỉ lệ %	
	+	-	Kháng sinh	+	-	+	-
Đợt I	6	5	Ceftriaxon	1	2	33	67
			Ofloxacin	3	1	75	25
			Pepfloxacin	2	2	50	50
Đợt II	1	4	Cefotaxim	0	1	0	100
			Ceftriaxon	1	0	100	0
			Pepfloxacin	0	3	0	100

Đợt III	3	0	Ceftriaxon	3	0	100	0
---------	---	---	------------	---	---	-----	---

* Lứa tuổi 6 - 10 tuổi : 31 ca (cấy máu dương tính)

	Kết quả điều trị		Kháng sinh			Tỉ lệ %	
	+	-	Kháng sinh	+	-	+	-
Đợt I	11	18	Cefotaxim	1	1	50	50
			Ceftriaxon	2	4	33	67
			Ofloxacin	0	3	0	100
			Pepfloxacin	8	10	29	71
Đợt II	6	4	Cefotaxim	0	1	0	100
			Ceftriaxon	3	3	50	50
			Pepfloxacin	3	0	100	0
Đợt III	2	0	Ceftriaxon	2	2	50	50

* Lứa tuổi 11 - 14 tuổi : 23 ca (cấy máu dương tính)

	Kết quả điều trị		Kháng sinh			Tỉ lệ %	
	+	-	Kháng sinh	+	-	+	-
Đợt I	8	13	Ceftriaxon	4	0	100	0
			Ciprofloxacin	0	1	0	100
			Obenacin	0	1	0	100
			Ofloxacin	1	1	50	50
			Pepfloxacin	3	9	25	75
			Rova	0	1	0	100
Đợt II	6	2	Ceftriaxon	4	1	80	20
			Pepfloxacin	2	1	67	33
Đợt III	2	0	Ceftriaxon	1	0	100	0
			Pepfloxacin	1	0	100	0

Hiệu quả của các kháng sinh điều trị thương hàn, dựa trên đáp ứng lâm sàng :

* Một kháng sinh

Tên kháng sinh	Số ca
Cefotaxim	1
Ceftriaxon	21
Ofloxacin	4
Peflacine	19

Kháng sinh	Tổng số ca	Kết quả điều trị		Thời gian điều trị trung bình (ngày)
		xấu	tốt	
Peflaxine	40	xấu	15 (37.5%)	6,646
		tốt	25 (62.5%)	8,880
Ceftriaxon	35	xấu	3 (8.57%)	5,330
		tốt	32 (91.43%)	8,813

BÀN LUẬN

Bệnh thương hàn là bệnh nhiễm trùng toàn thân, triệu chứng nổi bật là sốt và rối loạn tiêu hóa, gan to, lách to. Đa số bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị dựa vào kinh nghiệm lâm sàng. Kết quả cấy máu là tiêu chuẩn quan trọng để chẩn đoán và kháng sinh đồ là hướng dẫn tốt cho điều trị, nhưng kết quả này thường có trễ.

Cấy máu đa số chỉ thực hiện 1 lần, không cấy lại sau khi điều trị nên cũng hạn chế việc đánh giá kết quả điều trị và phát hiện người lành mang trùng.

Kết quả kháng sinh đồ của bệnh viện chúng tôi tương tự như những thử nghiệm ở Trung tâm Bệnh Nhiệt đới về hiệu quả của Quinolone (Ofloxacin). Thuốc này có thể dùng bằng đường uống để điều trị những thể nhẹ và trung bình; những trường hợp nặng hơn có thể dùng đường tiêm mạch. Đa số thầy thuốc lâm sàng e ngại ảnh hưởng của Quinolone trên xương và sụn trẻ em. Nhưng theo Harrison thì các nghiên cứu gần đây cho thấy trẻ 8 tháng đến 13 tuổi dùng Ciprofloxacin với liều 15 – 25 mg/kg/ngày trong 9 – 16 ngày không thấy tổn thương ở xương và sụn, và theo dõi sau 2 năm cũng không thấy bất thường về chiều cao. Liệu pháp Quinolone ngắn ngày (3 ngày) cũng có hiệu quả đối với thương hàn đa kháng thuốc.

Salmonella có tỉ lệ nhạy với Ceftriaxon cao và Ceftriaxon cũng là thuốc được các bác sĩ lựa chọn điều trị thương hàn khi chưa có kháng sinh đồ. Điều này phù hợp với nhận định của Thomas Butler, Harrison. Ceftriaxon được lựa chọn có thể vì chỉ cần tiêm ngày 1 lần, thời gian điều trị ngắn (50 – 80mg/kg/ngày trong 5 ngày). Hơn nữa so với các thuốc khác, dùng Ceftriaxon điều trị thương hàn tỉ lệ tái phát thấp hơn. Đây cũng là điểm hạn chế của công trình này vì các trẻ em ra viện không được theo dõi và cấy máu để đánh giá tỉ lệ tái phát. Theo Nelson Textbook, phần lớn kháng sinh có tỉ lệ tái phát của thương hàn là 5 – 20%.

Ampicilline, Amoxicilline, Bactrim hầu như không còn nhạy với S. typhi và thường bệnh nhân đã được điều trị với các thuốc này trước khi nhập viện nên các bác sĩ Nhi không chỉ định các thuốc này cũng là điều dễ hiểu.

Chloramphenicol tuy rẻ tiền nhưng ít được dùng vì tác dụng phụ và tỉ lệ đề kháng cao. Ngược lại Pefloxacin có tỉ lệ nhạy trên kháng sinh đồ rất thấp nhưng đáp ứng lâm sàng khá tốt, cũng là điều để chúng ta suy nghĩ.

KẾT LUẬN

Khảo sát 40 kháng sinh đồ cho thấy Salmonella typhi nhạy với Cefotaxim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Ofloxacin với tỉ lệ cao. Về lâm sàng, 67 ca thương hàn đáp ứng tốt với Ceftriaxon và Pefloxacin.

