

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

TRẦN ĐẮC TIẾN

**THỰC TRẠNG KHÁNG KHÁNG SINH NHÓM
BETALACTAM PHỔ RỘNG CỦA VI KHUẨN
ĐƯỜNG RUỘT Ở NGƯỜI KHỎE MẠNH
TẠI MỘT XÃ, TỈNH HÀ NAM**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

HÀ NỘI – 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN VỆ SINH DỊCH TỄ TRUNG ƯƠNG

-----*-----

TRẦN ĐẮC TIẾN

**THỰC TRẠNG KHÁNG KHÁNG SINH NHÓM
BETALACTAM PHỔ RỘNG CỦA VI KHUẨN
ĐƯỜNG RUỘT Ở NGƯỜI KHỎE MẠNH
TẠI MỘT XÃ, TỈNH HÀ NAM**

**Chuyên ngành: Y tế công cộng
Mã số: 62.72.03.01**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y TẾ CÔNG CỘNG

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS. TS. Trần Như Dương

2. TS. Nguyễn Thị Phương Liên

HÀ NỘI – 2021

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất tới Ban lãnh đạo Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương; Ban lãnh đạo Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng Đại học Oxford tại Hà Nội; Ban lãnh đạo Sở Y tế Hà Nam; Ban lãnh đạo Trung tâm Kiểm soát bệnh tật tỉnh Hà Nam; Trung tâm Đào tạo và quản lý khoa học; Khoa Vi khuẩn Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương; Phòng Kháng kháng sinh và Phòng Vi khuẩn đường ruột - Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương; Tạp chí Y học dự phòng và các Thầy, Cô giáo đã tạo mọi điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và hoàn thiện luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới **PGS.TS. Trần Như Dương** và **Ts. Nguyễn Thị Phương Liên** những thầy, cô đã trực tiếp hướng dẫn, động viên khích lệ, tận tình giúp đỡ và định hướng tôi trong suốt thời gian học tập, nghiên cứu và thực hiện luận án này.

Tôi gửi lời cảm ơn chân thành đến **TS. Trần Huy Hoàng** Phó trưởng khoa Vi khuẩn, Trưởng phòng xét nghiệm Kháng kháng sinh đã tạo điều kiện, đóng góp các ý kiến quý báu để tôi hoàn thành luận án.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành tới người dân, lãnh đạo Đảng ủy, UBND xã Thanh Hà, Thanh Liêm, Hà Nam đã ủng hộ tôi trong suốt quá trình nghiên cứu, để có số liệu trung thực trong luận án.

Cuối cùng tôi xin cảm tạ những tình cảm vô bờ bến của gia đình, cùng bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ và động viên tôi trong những ngày tháng học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2021

Nghiên cứu sinh

Trần Đắc Tiến

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của với sự hợp tác của các đồng nghiệp và đã được sự đồng ý cho công bố trong luận án này, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng công bố trong bất kỳ một công trình nào khác.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những lời cam đoan của tôi.

Tác giả

NCS Trần Đắc Tiến

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<i>A. baumani</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
AK	Amikacin
ADN	Acid Deoxyribonucleic
ANSORP	Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (Mạng lưới Châu Á giám sát tác nhân gây bệnh kháng thuốc)
ARN	Ribonucleic acid
<i>B. cereus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
CAZ	Ceftazidime
CIP	Ciprofloxacin
CS	Colistin
CTX	Cefotaxime
DDD	Liều xác định hàng ngày (Defined Daily Dose)
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
ECDC	Trung tâm phòng chống bệnh tật châu Âu (European Centre for Disease Control)
ESBL	Men beta-lactamase phổ rộng Extended-spectrum- β -lactamase
GARP	Global Antibiotic Resistance Partnership (Hợp tác toàn cầu về kháng kháng sinh)
GM	Gentamicin
GyrA	<i>DNA gyrase subunit A</i> Đột biến trên gen A
GyrB	<i>DNA gyrase subunit B</i> Đột biến trên gen B

IMP	Imipenem
INH	Isoniazid
<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
KKS	Kháng kháng sinh
LB	Môi trường Luria-Bertani
MEM	Meropenem
MRSA	chủng <i>S. aureus</i> kháng methicillin (Methicillin resistant – Staphylococcus aureus)
NDM-1	Men New Delhi Metallo- β -lactamases-1
NIHE	Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ParC	DNA topoisomerase IV
PAS	para aminosalicylic acid
PCR	Polymerase chain reaction (Phản ứng chuỗi polymerase)
PFGE	Pulsed-field gel electrophoresis (Kỹ thuật điện di xung trường)
RAPD-PCR	Random amplified polymorphic DNA- PCR fingerprinting
RFLPA	Phân tích đa dạng chiều dài đoạn cắt giới hạn Restriction fragment length polymorphism
TSB	Canh thang Trypto casein soy broth
VK	Vi khuẩn
VK KKS	Vi khuẩn kháng kháng sinh
VKĐR	Vi khuẩn đường ruột
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới World Health - Organization

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT.....	v
DANH MỤC BẢNG.....	xi
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	4
1.1. Kháng kháng sinh và vấn đề y tế công cộng	4
1.1.1. Khái niệm về kháng kháng sinh.....	4
1.1.2. Cơ chế kháng kháng sinh của vi khuẩn.....	4
1.1.3. Tác động của kháng kháng sinh tới sức khỏe cộng đồng	5
1.2. Thực trạng kháng kháng sinh nhóm β-lactam của nhóm vi khuẩn đường ruột	9
1.2.1. Thực trạng kháng kháng sinh chung trên thế giới và tại Việt Nam.	9
1.2.2. Thực trạng kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng của nhóm vi khuẩn đường ruột	17
1.2.3. Thực trạng kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng của nhóm vi khuẩn đường ruột trên thế giới và tại Việt Nam	20
1.3. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh và lan truyền của vi khuẩn mang gen kháng kháng sinh	25
1.3.1. Các yếu tố liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn	25
1.3.2. Sự lan truyền của các vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh	30
1.3.3. Đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng.....	32
1.4. Chiến lược phòng chống vi khuẩn kháng kháng sinh hiện nay	35
1.4.1. Chiến lược phòng chống vi khuẩn kháng kháng sinh trên thế giới	35

1.4.2. Chiến lược phòng chống vi khuẩn kháng kháng sinh của Việt Nam	37
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1 và mục tiêu 2:	40
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 3:	40
2.2. Địa điểm nghiên cứu:	41
2.3. Thời gian nghiên cứu	42
2.4. Phương pháp nghiên cứu	42
2.4.1. Thiết kế nghiên cứu	42
2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	42
2.4.3. Cách chọn mẫu nghiên cứu	44
2.5. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu	49
2.5.1. Phương pháp thu thập thông tin	49
2.5.2. Phương pháp thu thập mẫu xét nghiệm	49
2.5.3. Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu	50
2.5.4. Các công cụ thu thập thông tin	51
2.5. Các kỹ thuật xét nghiệm	51
2.6. Các nhóm chỉ số nghiên cứu chính	53
2.6.1. Các chỉ số của mục tiêu 1	53
2.6.2. Các chỉ số của mục tiêu 2	54
2.6.3. Các chỉ số nghiên cứu của mục tiêu 3	56
2.7. Quản lý và phân tích số liệu	56
2.8. Sai số và cách khống chế sai số	58
2.8.1. Các sai số gặp phải	58
2.8.2. Cách khống chế các sai số	58
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu	58
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	60

3.1. Thực trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β- lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015	60
3.2. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β- lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.....	70
3.2.1. Mối liên quan của một số yếu tố và tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng	70
3.2.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố với tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	79
3.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử của VKĐR KKS nhóm β- lactam phổ rộng phân lập được tại điểm nghiên cứu.....	87
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....	98
4.1. Thực trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β- lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.	99
4.2. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β- lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.....	109
4.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử của VKĐR KKS nhóm β- lactam phổ rộng phân lập được tại điểm nghiên cứu.....	119
4.3.1. Tỷ lệ các kiểu gen từ các chủng VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng phân lập từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu	120
4.3.2. Tỷ lệ tương đồng về kiểu gen của các chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập được trên các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu	123
4.4. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu	125
KẾT LUẬN	127

1. Thực trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.....	127
2. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.....	127
3. Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được tại điểm nghiên cứu.	128
KIẾN NGHỊ.....	129
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN.....	130
TÀI LIỆU THAM KHẢO	131
PHỤ LỤC	150

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tóm tắt cơ chế kháng kháng sinh của vi khuẩn [1][3][29][104].....	5
Bảng 1.2. Sự phát triển đề kháng KS của vi khuẩn [163].....	9
Bảng 1.3. Phân bố tỷ lệ vi khuẩn KKS phổ rộng tại một số khu vực [139] ...	11
Bảng 2.1. Tổng hợp cỡ mẫu các loại đã được lựa chọn vào nghiên cứu	46
Bảng 2.2. Tổng hợp các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 đã được lựa chọn để phân tích	47
Bảng 2.3. Các cặp môi phát hiện gen mã hóa ESBL	52
Bảng 3.1. Một số đặc điểm cá nhân của đối tượng tham gia nghiên cứu	60
Bảng 3.2. Một số đặc điểm chung của hộ gia đình tham gia nghiên cứu	61
Bảng 3.3. Tỷ lệ hộ gia đình có thành viên mang VKĐR KKS theo hộ gia đình	62
Bảng 3.4. Phân bố người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS theo giới tính	64
Bảng 3.5. Phân bố người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS theo nhóm tuổi.....	65
Bảng 3.6. Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS theo nghề nghiệp	66
Bảng 3.7. Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS theo trình độ học vấn	67
Bảng 3.8. Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS theo tình trạng hôn nhân.....	68
Bảng 3. 9. Mức độ KKS của VKĐR phân lập trên người khỏe mạnh tại cộng đồng (n=232).....	69
Bảng 3. 10. Mối liên quan giữa một số đặc điểm cá nhân và tình trạng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng.....	70

Bảng 3. 11. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và một số yếu tố về đặc điểm hộ gia đình.....	71
Bảng 3. 12. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và một số yếu tố về đặc điểm chăn nuôi hộ gia đình	73
Bảng 3. 13. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và tình trạng sức khỏe của các thành viên trong gia đình.....	74
Bảng 3. 14. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và tiền sử mắc bệnh.....	75
Bảng 3. 15. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và tình trạng sử dụng KS.....	76
Bảng 3. 16. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS và tình trạng phân lập được VKĐR KKS tại các mẫu môi trường.....	77
Bảng 3. 17. Phân tích đa biến mối liên quan của một số yếu tố đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại điểm nghiên cứu	78
Bảng 3. 18. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và một số đặc điểm cá nhân tại điểm nghiên cứu.....	79
Bảng 3. 19. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và một số đặc điểm hộ gia đình tại điểm nghiên cứu	80
Bảng 3. 20. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và một số đặc điểm chăn nuôi hộ gia đình tại điểm nghiên cứu	82

Bảng 3. 21. Mỗi liên quan giữa tình trạng người khoẻ mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và sức khỏe các thành viên trong hộ gia đình tại điểm nghiên cứu	83
Bảng 3. 22. Mỗi liên quan giữa tiền sử sức khỏe cá nhân và tình trạng mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 tại điểm nghiên cứu	84
Bảng 3. 23. Mỗi liên quan giữa tình trạng người khoẻ mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và tiền sử sử dụng kháng sinh tại điểm nghiên cứu	84
Bảng 3. 24. Phân tích đa biến mỗi liên quan giữa tình trạng người khoẻ mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và các yếu tố liên quan tại điểm nghiên cứu	86
Bảng 3. 25. Kết quả phân lập các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng từ mẫu phân người khoẻ mạnh tại điểm nghiên cứu	87
Bảng 3.26. Kết quả phân lập VKĐR KKS phân lập được trên các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu	88
Bảng 3.27. Tỷ lệ chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập từ các mẫu khác nhau mang gen mã hóa TEM, CTX-M, OXA và SHV	89
Bảng 3.28. Tổng hợp các nhóm kiểu gen tương đồng >80% của chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu	93
Bảng 3.29. Phân bố các genotype nhóm V theo địa dư tại điểm nghiên cứu, 2015	95
Bảng 3.30. Phân bố các genotype nhóm V theo hộ gia đình tại điểm nghiên cứu	96

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ kháng một số KS thường dùng của 4 loại VK gram âm...	13
Biểu đồ 1.2. Liều xác định hàng ngày trên 100 giường - ngày của các loại kháng sinh năm 2008 - 2009	6
Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại cộng đồng nghiên cứu.....	63
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 tại cộng đồng nghiên cứu	64
Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng theo nhóm tuổi và giới tính.....	66

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Ước tính số người tử vong do vi khuẩn kháng kháng sinh mỗi năm tính vào 2050 trên toàn thế giới	7
Hình 1.2. Cấu trúc sơ đồ kháng sinh nhóm β - lactam.....	17
Hình 1.3. Sự tấn công của ESBL vào vòng β -lactam trong cấu trúc [168]	31
Hình 1.4. Tỷ lệ các vi khuẩn sinh ESBL tại khu vực châu Á - Thái Bình Dương năm 2011	22
Hình 1.5. Các nhóm yếu tố liên quan đến tình trạng KKS của vi khuẩn.....	25
Hình 1.6. Mô hình lan truyền vi khuẩn kháng kháng sinh.....	29
Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	48
Hình 3.1. Hình ảnh đại diện khuẩn lạc vi khuẩn <i>E.coli</i> sinh ESBL trên thạch ChromID ESBL (Bio-Merieux-Pháp).....	87
Hình 3.2. Kết quả đại diện chủng VKĐR KKS β - lactam phổ rộng mang gen mã hóa TEM phân lập được trên mẫu phân người.	90
Hình 3.3. Kết quả đại diện chủng vi khuẩn đường ruột mang gen SHV phân lập được trên mẫu phân người tại điểm nghiên cứu, năm 2015.....	90
Hình 3.4. Kết quả đại diện chủng vi khuẩn đường ruột mang gen OXA phân lập được trên mẫu phân người tại điểm nghiên cứu.....	91
Hình 3.5. Kết quả đại diện chủng vi khuẩn đường ruột mang gen CTX-M phân lập được trên mẫu phân người tại điểm nghiên cứu.....	91
Hình 3.6. Cây phân loại kiểu gen của các chủng VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 phân lập từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu, năm 2015	92
Hình 3.7. Cây phân loại kiểu gen nhóm V của các chủng VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 phân lập từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu, 2015.....	94

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kháng kháng sinh là một vấn đề y tế công cộng rất nghiêm trọng gây nguy hiểm cho sức khỏe của con người và động vật trong thế kỷ 21. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã cảnh báo vấn đề kháng kháng sinh đang đe dọa lớn tới khả năng điều trị các bệnh nhiễm trùng phổ biến trong cộng đồng và bệnh viện, làm thất bại điều trị, gia tăng thời gian nằm viện và đe dọa tính mạng người bệnh. Kháng kháng sinh được dự đoán sẽ là nguyên nhân của khoảng 10 triệu trường hợp tử vong hàng năm vào năm 2050 và gây thiệt hại trên 100 nghìn tỷ USD trên toàn thế giới [132]. Tình trạng kháng sinh của các vi sinh vật không chỉ là vấn đề cấp bách ở trong các bệnh viện mà cả ở trong cộng đồng do việc sử dụng kháng sinh không đúng chỉ định trên người, không kiểm soát tốt việc sử dụng kháng sinh trong nông nghiệp, nuôi trồng thủy sản v.v. dẫn tới tình trạng kháng kháng sinh gia tăng không ngừng và ngày càng nghiêm trọng hơn [162].

Họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae* là một họ rất lớn có tầm quan trọng bậc nhất trong y học bởi có nhiều loài có khả năng gây bệnh ở người. Vi khuẩn này là tác nhân phổ biến của các bệnh nhiễm trùng hay gặp trên lâm sàng như nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết v.v. Vi khuẩn sinh sống và tồn tại ở người, động vật, thực vật và ngoài môi trường, trong đó thường gặp nhất là ở trong ruột của người khỏe mạnh và các loài động vật. Tuy nhiên, nhóm vi khuẩn này lại có khả năng kháng với kháng sinh rất mạnh, đặc biệt là với nhóm kháng sinh β -lactam phổ rộng do chúng có khả năng sinh enzyme phân huỷ kháng sinh phổ rộng (Extended spectrum beta-lactamases – ESBLs)[170].

Kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng trong đó có cephalosporin là một họ kháng sinh được sử dụng rộng rãi nhất từ xưa đến nay, chiếm hơn một nửa

các loại kháng sinh được sử dụng trong điều trị cả ở người và vật nuôi. Hiện tại, ngoài kháng sinh “thuộc nhóm lựa chọn cuối cùng” như carbanemen và colistin thì các kháng sinh phổ rộng cephalosporin thế hệ III như cefotaxim, ceftriaxon... vẫn được coi là nhóm kháng sinh quan trọng hàng đầu để điều trị các bệnh nhiễm trùng. Tuy nhiên, việc gia tăng các chủng vi khuẩn đường ruột sinh enzyme ESBLs kháng kháng sinh nhóm β -lactam ghi nhận cả trong bệnh viện và ở cộng đồng đã đặt ra khó khăn rất lớn cho công tác phòng chống và điều trị các bệnh nhiễm trùng trên toàn thế giới [162][119][136][169].

Ở Việt Nam, nhiều báo cáo cho thấy tình trạng vi khuẩn kháng kháng sinh tại các bệnh viện đã ở mức độ cao. Trong báo cáo gần đây tại một số bệnh viện ở thành phố Hồ Chí Minh cho thấy các vi khuẩn đường ruột là căn nguyên thường gặp gây nhiễm khuẩn bệnh viện và cũng đã kháng lại cephalosporin thế hệ III với tỷ lệ gia tăng từ 25% năm 2000-2001 lên đến 42% vào năm 2009 [18]. Đặc biệt kháng sinh chiếm một tỷ lệ lớn trong cơ cấu thuốc sử dụng, trong đó các kháng sinh nhóm β -lactam luôn **nằm trong danh mục thuốc bảo hiểm** được sử dụng thường xuyên tại các bệnh viện, chính điều này dẫn đến nguy cơ cao cho các vi khuẩn kháng kháng sinh nói chung trong đó có các kháng sinh phổ rộng cephalosporin thế hệ III. Hơn nữa, thói quen sử dụng kháng sinh không đúng chỉ định tại cộng đồng của người dân cũng như cán bộ y tế cơ sở mà phần nhiều vẫn là nhóm β -lactam dẫn tới tình trạng kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh với nhóm kháng sinh này tại cộng đồng ngày càng tăng cao [6][5][59][58].

Tại Việt Nam hệ thống giám sát kháng kháng sinh tại cộng đồng chưa được thiết lập hoặc có nhưng không mang tính liên tục; các kế hoạch, các hoạt động và một số nghiên cứu gần đây về kháng kháng sinh mới chỉ tập trung nhiều tại các cơ sở điều trị còn tại cộng đồng thì chưa có nhiều nghiên cứu

đầy đủ, toàn diện đặc biệt về tình trạng kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng của một số vi khuẩn đường ruột trên người khỏe mạnh. Việc có những hiểu biết cơ bản và chuyên sâu về vấn đề này bao gồm : dịch tễ học, các yếu tố liên quan, đặc điểm về vi sinh và sinh học phân tử của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng trong đó có cephalosporin thế hệ III là hết sức cần thiết trong giai đoạn hiện nay. Những số liệu khoa học này sẽ giúp cho các nhà chuyên môn, các nhà quản lý cũng như các nhà hoạch định chính sách y tế trong việc định hướng sử dụng kháng sinh, phối hợp kháng sinh và nhất là đưa ra các giải pháp phòng chống vi khuẩn kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng trong bệnh viện và cộng đồng tại Việt Nam. Chính vì sự cần thiết và ý nghĩa thực tiễn đã nêu ở trên chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu ***“Thực trạng kháng kháng sinh nhóm Betalactam phổ rộng của vi khuẩn đường ruột ở người khỏe mạnh tại một xã, tỉnh Hà Nam”*** được thực hiện với ba mục tiêu cụ thể sau:

1. Mô tả thực trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.
2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.
3. Xác định một số đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng phân lập được tại điểm nghiên cứu.

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Kháng kháng sinh và vấn đề y tế công cộng

1.1.1. Khái niệm về kháng kháng sinh

Kháng kháng sinh (KKS) là tình trạng các vi sinh vật kháng lại các kháng sinh (KS) đã từng nhạy cảm trước đây, dẫn đến việc điều trị đặc hiệu sẽ trở nên không hiệu quả, nhiễm khuẩn kéo dài (thậm chí gây tử vong) và có thể lây lan cho người khác. KKS là hậu quả tất yếu của quá trình sử dụng KS trong điều trị và đặc biệt gia tăng khi việc lạm dụng KS ngày càng phổ biến hơn [86].

Tác dụng của KS là ức chế sự phát triển của vi khuẩn (VK), nhưng nếu trong môi trường KS ở nồng độ thường dùng mà VK vẫn phát triển được gọi là đề kháng [24] hay VK KKS:

- *Đề kháng giả*: là hiện tượng có biểu hiện đề kháng nhưng bản chất không phải do di truyền[24].

- *Đề kháng thật*: được chia thành hai loại: Kháng tự nhiên(VK đã có tính KKS từ trước khi tiếp xúc với KS [122] và kháng mắc phải hoặc còn gọi là đề kháng thu được: Các đề này liên quan đến sự thay đổi nhiễm sắc thể của VK hoặc do được truyền các gen KKS nằm trên các plasmid và class I intergron cho VK cùng và khác loài thông qua hình thức biến nạp và tiếp hợp. [1][86]:

1.1.2. Cơ chế kháng kháng sinh của vi khuẩn

- *Làm thay đổi đích tác động*: VK thay đổi đích tác động của KS do đó KS không còn vị trí để tác động [124].

- *Tạo ra các enzym*: enzym được tạo ra làm biến đổi hoặc phá hủy cấu trúc phân tử của KS. Ví dụ VK sinh men ESBL có khả năng ức chế hoặc phân hủy các KS mạnh như cephalosporin và carbapenem được phát hiện[61][71].

- *Làm giảm tính thấm của màng nguyên sinh chất*: VK làm giảm mức độ thấm của KS qua thành tế bào VK [61].

- *Tạo ra các isoenzym*: VK thay đổi con đường chuyển hóa làm cho KS không thể can thiệp vào quá trình chuyển hóa của VK[24].

Bảng 1.1. Tóm tắt cơ chế kháng kháng sinh của vi khuẩn [1][3][29][104]

Cơ chế KKS	Kháng sinh ví dụ	Cơ sở di truyền	Đại diện
Giảm tính thấm	Penicillin	Nhiễm sắc thể	<i>P. aeruginosa</i> <i>Enterobater</i>
Bất hoạt KS	Penicillin	Plasmid và nhiễm sắc thể	<i>S. aureus</i> <i>Enterobater</i> <i>Neisseria gonorrhoea</i>
	Chloraphenicol	Plasmid và nhiễm sắc thể	<i>S. aureus</i> <i>Enterobater</i>
	Aminoglycosid	Plasmid	<i>Staphylococcus aureus</i>
Thay đổi đích tác động	Erythromycin Rifamycin streptomycin Norfloxacin	Nhiễm sắc thể	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobater</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Thay đổi hóa học trao đổi chất	Sulfonamid	Nhiễm sắc thể	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Enterobater</i>
Bơm thuốc ra khỏi tế bào	Tetracyclin Chloraphenicol Erythromycin	Plasmid và nhiễm sắc thể	<i>Enterobater</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Staphylococcus pp.</i>

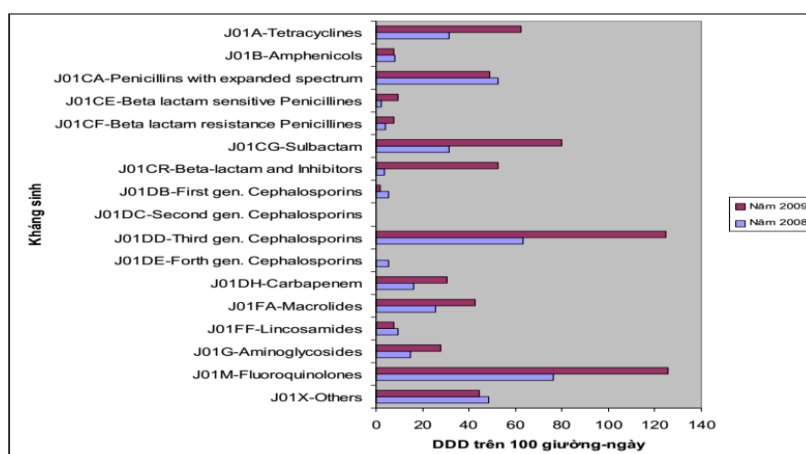
1.1.3. Tác động của kháng kháng sinh tới sức khỏe cộng đồng

Thuốc KS có lợi ích rất to lớn trong điều trị và dự phòng cho người và trong nông nghiệp khi được kê đơn và điều trị đúng. Tuy nhiên, những loại KS này đã được sử dụng rộng rãi, lạm dụng làm cho VK thích nghi với KS, và VK KKS. Tình trạng KKS không chỉ là mối lo ngại của các bác sỹ trong điều trị mà còn là mối quan tâm của toàn xã hội đối với sức khỏe cộng đồng như: gánh nặng bệnh tật và các thiệt hại về kinh tế, xã hội.

- *Tác động đến chi phí điều trị bệnh và gánh nặng bệnh tật*: Theo báo cáo của WHO năm 2014, KKS đã làm gia tăng các chi phí điều trị cho bệnh nhân và

các cơ sở y tế [87]. Các chi phí điều trị các bệnh nhiễm trùng do VK KKS đều lớn hơn rất nhiều so với các chi phí điều trị các bệnh nhiễm trùng do các VK gây bệnh còn nhạy cảm với KS. Một số nghiên cứu tại Anh cho thấy chi phí bổ sung cho điều trị nhiễm trùng tiết niệu do nhiễm VK *E. coli* KKS tại Anh là khoảng 3,62 bảng Anh, chi phí nằm viện điều trị nhiễm trùng do nhiễm *E.coli* KKS ở Thái Lan tăng trung bình khoảng 528 đô la Mỹ, tại Mỹ chi phí điều trị trung bình cho các bệnh nhân nhiễm VK gram âm KKS khoảng 38.121 đô la Mỹ cao hơn so với các bệnh nhiễm trùng khác là 106,239-144,414 đô la Mỹ [87].

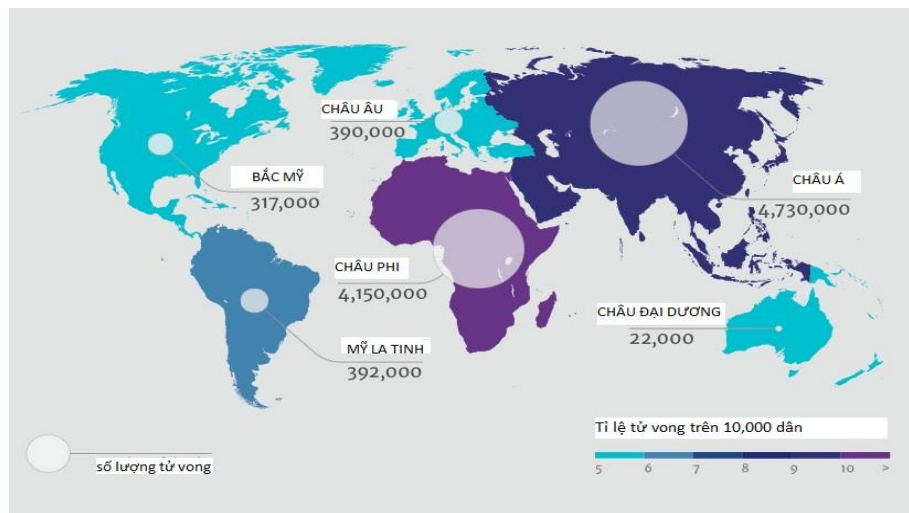
Ở Việt Nam, nghiên cứu năm 2008-2009 tại Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương về sử dụng KS thông qua liều xác định hàng ngày trên 100 giường-ngày cho thấy bảy KS có mức tiêu thụ cao nhất tăng gần gấp đôi trong năm 2009 so với số liệu năm 2008. Các KS thế hệ cũ như chloramphenicol và cephalosprin thế hệ 1 hoặc 2, ít được sử dụng trong điều trị [7]. Nghiên cứu năm 2008 về sử dụng KS tại các bệnh viện ở Việt Nam cho thấy mỗi năm chi phí cho dùng KS tại mỗi bệnh viện là 1,93 triệu đô la Mỹ trong khi thu nhập bình quân đầu người mỗi năm là 1.024 đô la Mỹ đây là gánh nặng cho nền kinh tế [18].



Biểu đồ 1.1. Liều xác định hàng ngày trên 100 giường - ngày của các loại kháng sinh năm 2008 - 2009 [7]

- Gia tăng sự phát triển của các bệnh nhiễm trùng

Trên thế giới, ở các quốc gia đang phát triển nơi mà bệnh truyền nhiễm chiếm một tỷ lệ lớn thì KS đóng một vai trò quan trọng trong giảm tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do các bệnh nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, với tình trạng VK KKS như hiện nay không những ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe và kinh tế của người dân ở những quốc gia này mà còn làm gia tăng tỷ lệ mắc các bệnh nhiễm trùng đặc biệt là các bệnh nhiễm VK đa kháng. WHO cảnh báo một số bệnh truyền nhiễm đã bị tiêu diệt và thanh toán sẽ quay trở lại. Việc gia tăng mắc một số bệnh truyền nhiễm ở người và động vật sẽ gây thành các dịch bệnh tại cộng đồng, tăng tỷ lệ tử vong, do đó sử dụng KS cho dự phòng và chữa bệnh, điều trị bệnh sẽ trở lên khó khăn hơn. Tại Châu Âu và Mỹ mỗi năm VK KKS có thể gây tử vong ít nhất 50.000 người [120]. Nghiên cứu đánh giá tác động của KKS trong tương lai dự báo cho thấy mỗi năm sẽ có 10 triệu người chết do VK KKS.



Hình 1.1. Ước tính số người tử vong do vi khuẩn kháng kháng sinh mỗi năm tính vào 2050 trên toàn thế giới [106]

- Tác động đến chi phí đầu tư nghiên cứu kháng sinh mới và quản lý, giám sát, sản xuất, kinh doanh và sử dụng kháng sinh trên người và trong nông nghiệp

WHO đã cảnh báo KKS là một vấn đề y tế nghiêm trọng mang tính toàn cầu, nếu không có các nghiên cứu kịp thời và đưa ra giải pháp nhanh chóng và hiệu quả thì sẽ không có KS để điều trị hiệu quả cho các VK này trong 5 - 10 năm tới. Một nghiên cứu cho thấy, mỗi năm tại châu Âu là 1,5 tỉ EUR và Mỹ 1,87 tỉ đô la, hơn rất nhiều chi phí hàng năm để phòng chống bệnh cúm [83].

Trước mức độ ngày càng trầm trọng và sự gia tăng kháng thuốc trong đó có KKS đã ảnh hưởng rất lớn đến sức khỏe cộng đồng tại Việt Nam. Năm 2013, Bộ Y tế đã phê duyệt kế hoạch hành động quốc gia về chống kháng thuốc giai đoạn từ năm 2013, trong đó nêu rõ mục tiêu tăng cường hoàn thiện, nâng cao hệ thống giám sát KKS và ảnh hưởng của KKS tới sức khỏe cộng đồng [8].

Năm 2017, Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn ban hành kế hoạch hành động quốc gia về quản lý sử dụng KS và phòng chống KKS trong trong sản xuất, chăn nuôi và nuôi trồng thủy sản giai đoạn 2017 - 2020 đã nêu rõ giảm thiểu nguy cơ về KKS cho cộng đồng thông qua việc kiểm soát sử dụng KS trong chăn nuôi và nuôi trồng thủy sản tại Việt Nam. Các nước đang phát triển đang bị đe dọa bởi việc phải sử dụng KS có chất lượng thấp trong điều trị. Thiếu các phòng thí nghiệm đủ điều kiện để kiểm nghiệm chất lượng KS, việc hạn chế nguồn lực để sản xuất các KS có chất lượng, quy trình thực hành và quản lý quá trình sản xuất, nhập khẩu và tiêu thụ KS kém chất lượng đều là các nguyên nhân chính ảnh hưởng đến chất lượng của KS. Sự thay đổi này đã tạo ra yêu cầu cho các nhà quản lý dược phẩm ở các quốc gia đang phát triển cần đầu tư nhiều nguồn lực hơn nữa về việc quản lý, giám sát các quá trình sản xuất, kinh doanh và sử dụng KS trên người, trong nông nghiệp.

1.2. Thực trạng kháng kháng sinh nhóm β -lactam của nhóm vi khuẩn đường ruột

1.2.1. Thực trạng kháng kháng sinh chung trên thế giới và tại Việt Nam

a) Trên thế giới

Theo các nghiên cứu trước đây cho thấy rằng, VK KKS thường xuất hiện rất nhanh ngay sau khi KS được đưa vào sử dụng và hiện nay hầu hết các VK gây bệnh đã kháng một hoặc nhiều loại KS [163].

Bảng 1.2. Sự phát triển đề kháng KS của vi khuẩn [163]

Kháng sinh	Năm sử dụng	Năm phát hiện đề kháng KS
Sulfonamid	1930	1940
Penicillin	1943	1946
Streptomycin	1943	1959
Chloramphenicol	1947	1959
Tetracyclin	1948	1953
Erythromycin	1952	1988
Vancomycin	1956	1988
Methicillin	1960	1961
Ampicillin	1961	1973
Cephalosporin	1960	1960

Hiện tượng VK KKS đã được biết đến từ năm 1911; P. Erlich khi dùng các chế phẩm để chống lại *Trypanosoma* gây bệnh ở chuột, ông thấy rằng nếu các chuột này bị bệnh lại, việc dùng các loại thuốc ấy để chữa sẽ không hiệu quả. P. Erlich cho rằng *Trypanosoma* đã quen với thuốc và kháng lại. Năm 1939, các nhà khoa học phát hiện ra nhiều loại VK có khả năng bền vững với các sulfanilamit; năm 1941, đã thấy một số VK dần kháng với penicilin.

Trong thời gian gần đây, khoảng 70% các chủng VK gây bệnh trong bệnh viện đã kháng lại ít nhất 1 loại KS thường dùng trong điều trị, đặc biệt một số VK như *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* và *A. baumannii* đã

kháng các loại KS bao gồm cả các KS mạnh nhất hiện nay: cephalosporin và carbapenem[57][129].

Tỷ lệ KKS của VK đang gia tăng một cách nhanh chóng ở tất các quốc gia. KKS đã mang tính toàn cầu đặc biệt là ở các nước đang phát triển với các bệnh truyền nhiễm chiếm tỷ lệ cao trong cơ cấu bệnh tật như: nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, hô hấp, các bệnh lây truyền qua đường tình dục và nhiễm khuẩn bệnh viện, sử dụng KS trong nông nghiệp chưa đúng. Các KS thế hệ mới đắt tiền, thậm chí ngay cả một số KS thuộc “nhóm lựa chọn cuối cùng” cũng đang mất dần hiệu lực do đó VK KKS phát triển mạnh lây lan gây bệnh trước sự bất lực của con người [112][169].

Tại Mỹ, theo báo cáo của Hệ thống quốc gia giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện ở giai đoạn 1998-2002 cho thấy tỷ lệ KKS của *P. aeruginosa* tăng 9% với quinolon, 20% với cephalosprin thế hệ 3 và tăng 15% với imipenem. Tỷ lệ kháng cephalosprin thế hệ 3 của *K. pneumoniae* cũng tăng 47% [64]. Theo một báo cáo của tổ chức National Nosocomial Infections Surveillance năm 2002 cho thấy tỷ lệ *S.aureus* kháng Methicillin là 52,3%, tỷ lệ *K.pneumoniae* kháng cephalosprin thế hệ 3 là 10%, *P.aeruginosa* kháng imipenem là 21,4%, *P. aeruginosa* kháng Quinolon là 23,2% và *Enterobacter spp.* kháng cephalosporin thế hệ 3 là 34,0% [127].

Theo một nghiên cứu tại Anh năm 2003 cho thấy 50% *P. aeruginosa* kháng gentamicin, 39% kháng ceftazidim, 32% kháng piperacillin và 30% kháng ciprofloxacin [142]. Nghiên cứu năm 2003 về *A.baumannii* tại các nước Châu Âu cho thấy vẫn còn nhạy cảm cao với KS nhóm carbapenem (93-100%). Tuy nhiên tỷ lệ này ở các nước Anh, Italia chỉ còn 70- 80%, Thổ Nhĩ Kỳ là: 62- 66%[159].

Tại Canada, theo nghiên cứu của Zhanel và cộng sự tại đơn vị điều trị tích cực quốc gia từ năm 2005-2006, trên 20% các chủng VK *E. coli*, *K.*

pneumonie và *P. aeruginosa* kháng các KS thông thường và tỷ lệ kháng đa KS là 12,6% ở các chủng *P. aeruginosa*, 0,2% đối với *E. coli* và 0,6% đối với các chủng *V. cholerae* [171].

Theo báo cáo của Trung tâm phòng chống bệnh tật châu Âu hàng năm có khoảng trên 25.000 bệnh nhân tử vong do bị mắc các chủng VK kháng đa KS. Ở Thụy Điển số lượng bệnh nhân mắc các chủng *S. aureus* kháng methicillin năm 2000 là: 1.400 trường hợp và đặc biệt ca bệnh mắc các chủng VK kháng các loại KS phổ rộng cũng tăng nhanh từ <500 trường hợp năm 2005 lên 3.500 trường hợp vào năm 2009 [96].

Không chỉ là các báo cáo về tính đề kháng một loại KS hoặc một nhóm KS mà là sự phổ biến của các chủng kháng đa KS; một giám sát trên 13.999 chủng *P.aeruginosa* phân lập từ bệnh nhân vào điều trị tích cực tại các cơ sở điều trị cho thấy tỷ lệ kháng đa KS tăng từ 4% năm 1993 lên 14% năm 2002 [146]. Nhiều báo cáo khác cũng cho thấy các VK đã KKS ở mức độ cao đặc biệt nhiều chủng VK đã kháng lại các KS phổ rộng tại các khu vực khác nhau. Các nghiên cứu cũng chỉ ra các chủng VK như *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* đã tạo áp lực chọn lọc để kháng lại KS nhóm carbapenem [57][90][97].

Bảng 1.3. Phân bố tỷ lệ vi khuẩn KKS phổ rộng tại một số khu vực [139]

Vùng	Tỷ lệ (%)		
	<i>E. coli</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>P. mirabilis</i>
Bắc Mỹ	7,5	12,3	3,9
Nam Mỹ	18,1	51,9	6,2
Bắc Âu	6,2	16,7	5,9
Nam Âu	16,0	24,4	20,5
Đông Âu	28,9	58,7	21,3
Châu Á Thái Bình Dương	14,2	28,2	23,7

Một số nghiên cứu gần đây đã phát hiện được sự lây lan của các chủng VK gram âm mang gen mới New Delhi Mettallo Beta lactamase 1 (NDM-1) kháng carbapenem ở một số quốc gia như Ấn độ, Pakistan, Anh, Mỹ và Nhật Bản. Điều này báo hiệu sự mở đầu của một giai đoạn mới về tình trạng VK KKS ở trên thế giới. Nghiên cứu của Timothy và cộng sự ước tính ít nhất có khoảng 100 triệu người lành mang VK có gen NDM-1 trong phân tại Ấn Độ. Đây là nguy cơ cho con người bị mắc các bệnh nhiễm khuẩn mà không có KS để điều trị và cũng là mối lo ngại toàn cầu để hạn chế tình trạng lây lan của các chủng VK kháng NDM-1 [164][165].

b) Tại Việt Nam

Điều kiện khí hậu tại Việt Nam rất thuận lợi cho sự phát triển của các vi sinh vật. Do đó việc kiểm soát nhiễm khuẩn và quản lý sử dụng KS và kiểm soát VK KKS đang là vấn đề quan tâm của xã hội.

** Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn tại bệnh viện*

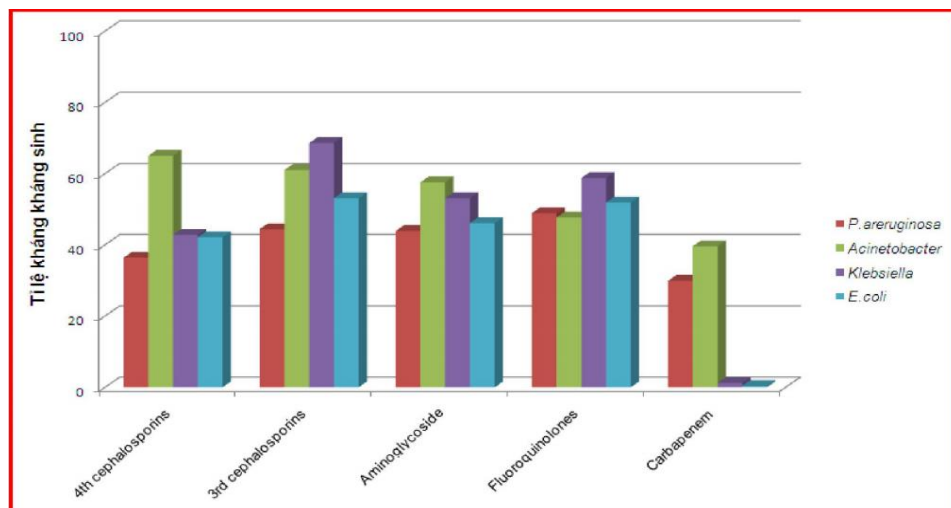
Sử dụng KS rộng rãi trong bệnh viện ngày một tăng cao làm xuất hiện nhiều chủng VK KSS. Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ lệ VK KKS tăng cao theo thời gian và kháng nhiều loại KS và phát hiện VK mang các gen KKS mới [18].

Theo báo cáo phân tích, đánh giá sử dụng KS và KKS của VK cho thấy vào đầu những năm vào những năm 1990, tại thành phố Hồ Chí Minh, mới chỉ có 8% các chủng phế cầu kháng với penicilin, thì đến năm 1999 - 2000, tỷ lệ này đã tăng lên: 56%. Xu hướng tương tự cũng được báo cáo tại các tỉnh phía Bắc Việt Nam [18].

Theo một nghiên cứu của Lê Đăng Hà và cộng sự về tình hình KKS của VK gây bệnh thường gặp tại 09 bệnh viện của miền Bắc, miền Trung và miền Nam năm 2003 cho thấy *P. aeruginosa* KKS thuộc nhóm cephalosprin thế hệ 3 cao nhất với tỷ lệ > 50% và thấp nhất với imipenem 12,5% [20]. Một

ngiên cứu khác của Đoàn Mai Phương và cộng sự tại bệnh viện Bạch Mai năm 2003 cho kết quả *K. pneumoniae* kháng lại các cephalosprin có phổ tác dụng rộng như ceftazidime là 25,0% [40].

Theo báo cáo của Bộ Y tế năm 2009, mức độ sử dụng KS và VK KKS đang ở mức độ đáng báo động tại tất cả các bệnh viện. Các VK gram âm, trong đó chủng *E.coli*, *Klebsiella sp*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp* và VK gram dương *S. aureus* KKS cephalosprin thế hệ 3 và 4 khoảng từ 30 - 40% và từ 40-60% với các nhóm KS aminoglycosid và fluoroquinolon. Có tới 40% các chủng *Acinetobacter* giảm nhạy cảm với imipenem. Báo cáo cũng chỉ ra rằng các nhóm bệnh viện miền Bắc phân lập được các chủng VK gram âm kháng lại nhóm KS cephalosprin thế hệ 4 với tỷ lệ cao hơn nhóm các bệnh viện miền Trung và miền Nam. Báo cáo cũng cho thấy 56,4% các chủng *E.coli* được phân lập từ các bệnh viện khu vực miền Trung kháng với Ceftazidin và tỷ lệ kháng fluoroquinolon ở các chủng *Klebsiella* được phân lập từ các bệnh viện thuộc khu vực phía Nam đã lên tới hơn 60% [7].



Biểu đồ 1.2. Tỷ lệ kháng một số KS thường dùng của 4 loại VK gram âm [7]

Nghiên cứu của Lý Ngọc Kính và cộng sự từ tháng 12/2009 đến tháng 10/2010 tại khoa điều trị tích cực ở một số cơ sở khám chữa bệnh tại thành

phố Hồ Chí Minh, Hà Nội và Hải Phòng cho thấy tỷ lệ VK KKS > 50% với hầu hết các KS hiện có trên thị trường; đặc biệt ở nhóm cephalosprin thế hệ 3, 4 với tỷ lệ kháng là từ 66% đến 83%, tiếp đến là các nhóm Aminoglycosid và Quinololon với tỷ lệ kháng > 60% [29].

Khi nghiên cứu về tỷ lệ KKS của chủng VK *A. baumannii* tại các bệnh viện: Bạch Mai, Bệnh viện 103, Bệnh viện Việt Đức cho thấy chủng VK này đã đề kháng cao với các loại KS thông thường từ năm 2007 đến năm 2010 [12][25]. Theo nghiên cứu của Văn Đình Tráng và cộng sự năm 2010, cho thấy *A.baumannii* kháng ampicilin và Sulfamethosazol/Trimethoprim: 100% và kháng gần như hoàn toàn với nhóm KS β -lactam phổ rộng: 90,1%, với amikacin là 18,3%, gentamycin là 53,5% [48]. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Phượng tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho thấy *A.baumannii* kháng với nhiều loại KS; năm 2015 kháng imipenem là 32,03% và meropenem: 34,75%; năm 2016 kháng imipennem: 64,3% và meropenem: 64,8% [41].

Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Kính và cộng sự về KKS của VK tại 13 bệnh viện của Việt Nam từ tháng 5/2016 đến tháng 7/2017 cho thấy tỷ lệ sinh ESBL ở chủng *E. Coli* là > 68%, ở chủng *K.pneumoniae* là 40 %, chủng *P.aeruginosa* là > 55%, chủng *S.aureus*: 80% và chủng *S.pneumoniae* là > 80%. Chủng *E. Coli* đã kháng với imipenem (10%), Gentamycin (48%), Cotrimoxazol (70%) và ciprofloxacin (68%); *K.pneumoniae* kháng cao với Cotrimoxazol và ciprofloxacin [30].

** Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn trên người tại cộng đồng*

Các nghiên cứu tại cộng đồng về KKS của VK trên người chưa có nhiều. Tuy nhiên, cũng cho chúng ta thấy tỷ lệ người mang VK KKS có xu hướng ra tăng, VK đã kháng lại các KS phổ rộng, kháng đa KS.

Theo nghiên cứu của Hoa NT và cộng sự từ năm 1999 đến năm 2007 trên trẻ dưới 5 tuổi của huyện Ba Vì, thành phố Hà Nội, 95% số trẻ có chủng

S. pneumoniae phân lập được từ dịch mũi kháng ít nhất một KS, tỷ lệ KKS penicilin của *S. pneumoniae* tăng từ 8% lên 75%, đề kháng với co-trimoxazol, tetracyclin, phenoxymethylpenicillin, erythromycin và ciprofloxacin lần lượt; 78%, 75%, 75%, 70% và 28% [100]. Cũng theo một nghiên cứu khác của Hoa NT và cộng sự về KKS của *S. pneumoniae* phân lập từ dịch mũi họng của trẻ em dưới 16 tuổi tại một số tỉnh miền Nam từ năm 1997 - 2008 cho thấy tỷ lệ kháng với penicilin: 19%, ceftriaxon: 10% và hơn 40% các chủng phân lập được ở trẻ thành thị kháng với erythromycin, trimethoprim - sulfamethoxazol, chloramphenicol và tetracyclin [101].

Một nghiên cứu trên các chủng *Haemophilus influenzae* phân lập được từ trẻ khỏe mạnh dưới 5 tuổi của thành phố Nha Trang tỉnh Khánh Hòa năm 2008 cho thấy: VK đề kháng cao với KS sulfamethoxazol/trimethoprim: 89,6%, ampicillin: 49,4%, cefaclor: 36,4%, tetracyclin: 29,9%, cefuroxim: 26% và chloramphenicol: 26%. Gần 91% số chủng kháng hoàn toàn ít nhất một loại KS, 11,7% đề kháng với hai loại KS và 50,6% kháng đa KS [28].

Một nghiên cứu khác của Võ Thị Chi Mai và cộng sự trên 174 mẫu phân người khỏe mạnh từ tháng 12/2008 đến tháng 11/2009 tại thành phố Hồ Chí Minh cho thấy tỷ lệ sinh ESBL của VK cư trú đường ruột là 76,4%, tỷ lệ đề kháng KS của các chủng VK các KS như cephalosprin, gentamicin, ciprofloxacin và levofloxacin lần lượt là: 82,5%, 22,6%, 65% và 81% [35].

Theo một nghiên cứu của Lê Thị Minh Viễn và cộng sự phân lập các chủng *Enterobacteriaceae* trên 204 người khỏe mạnh tại cộng đồng của Thành phố Hồ Chí Minh năm 2009 cho thấy chủng này kháng với cephalosprin thế hệ 3, 4 là 42%, gentamycin: 63% và nalixilic: 74% [116].

Một nghiên cứu khác tại xã Nguyên Xá, huyện Vũ Thư, tỉnh Thái Bình năm 2013 cho thấy các *E.coli* sinh ESBL phân lập được từ mẫu phân người khỏe mạnh có tỷ lệ KKS rất cao, từ 70 đến 100% với 04 loại KS: ampicillin,

cefotaxim, tetracyclin và Sulfamethoxazol. Các KS streptomycin, nalidixic, chloramphenicol và gentamycin cũng có tỷ lệ kháng từ 30 đến 70%; các KS ciprofloxacin, kanamycin và ceftazidin có tỷ lệ kháng: 23,7%, 21,5% và 18,5% và đặc biệt tỷ lệ chủng *E.coli* sinh ESBL kháng đa KS là 87,4% [45].

Khi nghiên cứu về sự hiện diện hệ thống tiết số 3 và tính KKS của *Vibrio cholerae* non 01/non O139 tại miền Nam Việt Nam từ năm 2010 - 2013, Vũ Phạm Hồng Nhung và cộng sự đã cho thấy rằng có tới 75% chủng VK phân lập được từ phân của người lành KKS sulfamethoxazole/trimethoprim [37].

Theo một nghiên cứu của Nguyễn Gia Kỳ và cộng sự phân lập *Neisseria meningitidis* trên mẫu ngoáy họng của tân binh tại các tỉnh phía Nam năm 2016 cho thấy *Neisseria meningitidis* đã đề kháng ciprofloxacin là 82,61% [32]. Còn kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Hoan và cộng sự trên đối tượng là tân binh sau hai tháng nhập ngũ tại Sóng Thần, Củ Chi và Đồng Tháp năm 2012, cho thấy *Neisseria meningitidis* kháng ciprofloxacin với tỷ lệ là 66,7 % [21].

** Tình hình KKS của VK trong chăn nuôi và nuôi trồng thủy sản*

Trong nông nghiệp, KS được sử dụng rất rộng rãi để phòng, điều trị dự phòng, điều trị hoặc để kích thích tăng trưởng của động vật nuôi và cây trồng do đó các chủng VK trên các sản phẩm của nông nghiệp đã đề kháng lại KS và là nguy cơ lan truyền sang người [60].

Một nghiên cứu năm 2012 về chủng *Salmonella* KKS trên mẫu thịt lợn và thịt gia cầm bán lẻ ở miền Bắc cho thấy tỷ lệ kháng tetracyclin: 54,5%, streptomycin: 41,5%, chloramphenicol: 35,6% và ampicillin: 33,1% [149]. Nghiên cứu tại đồng bằng sông Cửu Long với 202 chủng *Campylobacters pp* phân lập từ 343 trang trại chăn nuôi lợn và gia cầm cho thấy 100% kháng erythromycin, 99% kháng sulfamethoxazole/trimethoprim, 92% kháng nalidixic axit và ofloxacin và 20,8% kháng ciprofloxacin [74]. Cũng một nghiên cứu khác tại khu vực này của Nguyễn VT và cộng sự phân lập 895

chủng *E. coli* từ 208 trang trại chăn nuôi gia cầm quy mô nhỏ cho thấy tỷ lệ kháng gentamycin là 20% và kháng ciprofloxacin là 32,5% [128].

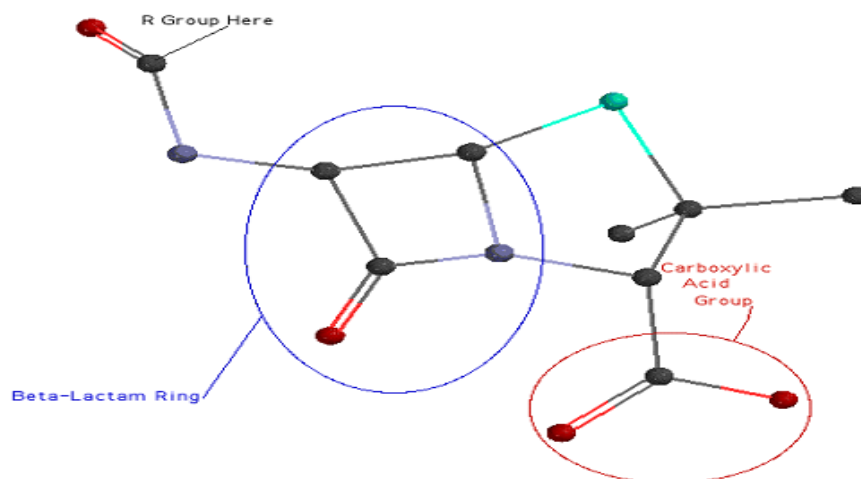
Nghiên cứu tại miền Bắc với 318 mẫu thịt lợn, gà từ các chợ bán lẻ cho thấy VK đã kháng tetracyclin (58,5%), sulphonamid (58,1%), streptomycin (47,3%), ampicillin (39,8%), chloramphenicol (37,3%), trimethoprim (34,0%) và nalidixic acid (27,8%) [154].

Một nghiên cứu KKS trên sản phẩm thủy sản tại một chợ ở Nha Trang cho thấy 18% chủng *E. coli* phân lập từ 60 mẫu tôm có enzyme ESBL, 50% chủng này kháng với nhiều loại KS [143].

1.2.2. Thực trạng kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng của nhóm vi khuẩn đường ruột

a) Kháng sinh nhóm β -lactam và thực trạng sử dụng:

Kháng sinh nhóm β -lactam là một họ KS được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay, chiếm hơn một nửa các KS được sử dụng trong điều trị [26]. Về mặt cấu trúc các KS nhóm β -lactam đều có vòng β -lactam cấu trúc phân tử. Vòng β -lactam có cấu trúc không gian hóa học 4 cạnh gồm 3 nguyên tử C và một nguyên tử N.



Hình 1.2. Cấu trúc sơ đồ kháng sinh nhóm β -lactam [26]

Kháng sinh nhóm β - lactam chia thành 04 nhóm chính:

- *Nhóm penicillin*: Các penicillin có cấu tạo gồm 2 vòng β -lactam nối với vòng thiazolidin chỉ khác nhau ở gốc R của mạch ngang ; các KS đại diện: penicillin G, methicillin, cafcillin, oxacillin,..[3][31][39].

- *Nhóm cephalosporin*: Các KS thuộc phân nhóm cephalosporin là KS quan trọng nhất trong các KS hiện nay. Các KS đại diện thế hệ I: cefazolin, cephalothin, cephalixin; thế hệ 3: cefuroxim, cefaclor, cefamandol, cefamycin; thế hệ 3: cefotaxim, ceftriaxon, cefpodoxim, ceftizoxim, cefoperazon, ceftazidim; thế hệ 4: cefepim, cefpirom [86][39].

- *Nhóm carbapenem*: KS có cấu trúc vòng β -lactam có hoạt động kháng khuẩn rộng đặc biệt chống lại hầu hết các β -lactamase. Các KS đại diện: imipenem, meropenem; các KS thuộc phân nhóm carbapenem được coi là KS cuối cùng trong các loại KS chống lại các VKKS hiện nay [108][130].

- *Nhóm monobactam*: cũng là các KS có cấu trúc vòng β -lactam mà không có vòng thứ hai thiazolidin 5 cạnh của nhóm penicillin, hay vòng 6 cạnh dihydrothiazin của cephalosporin. Các KS phân nhóm monobactam chỉ có tác dụng với các loại VK gram âm[107].

- *Trên thế giới*: Theo một nghiên cứu trên Internet cho thấy các KS nhóm β -lactam là những KS thông dụng được người dân sử dụng nhiều, có mặt hầu hết trên các trang Website như: 94,2% đối với penicilin, 96,4% đối với macrolid, 56,5% đối với cephalosporin[120]. Một nghiên cứu khác của Skiliros và cộng sự năm 2010 tại cộng đồng nông thôn của Hy Lạp cho thấy các KS nhóm này được người dân tại các vùng nông thôn sử dụng rất rộng rãi không cần đơn của bác sỹ mà tự ý mua KS để điều trị và sử dụng thường xuyên: amoxicillin 18,3%, cefuroxim 7,9%, ciprofloxacin 2,3% [148].

- *Tại Việt Nam*: KS nói chung và KS nhóm β -lactam được sử dụng khá rộng rãi tại cộng đồng (trên người, trong nông nghiệp) và trong bệnh viện;

nhu cầu sử dụng tăng theo thời gian. Năm 1999 KS được sử dụng phổ biến nhất bao gồm: ampicillin, amoxicillin: 86%, penicillin: 12%, erythromycin: 5%, tetracyclin: 4% và streptomycin: 2%. Năm 2007, xu hướng sử dụng KS đã thay đổi, cephalosporin đường uống được dùng phổ biến đối với các bệnh có triệu chứng nặng. Các KS thường dùng là: ampicillin, amoxillin: 49%, cephalosporin thế hệ 1: 27%, cotrimoxazol: 11%, macolid: 3%, loại khác (2%) [18]. Theo kết quả báo cáo giám sát sử dụng KS của 15 bệnh viện tại Việt Nam năm 2008 - 2009 cho thấy các KS nhóm cephalosporin được sử dụng phổ biến nhất [7]. Trong nông nghiệp KS được dùng để điều trị, dự phòng, hoặc kích thích tăng trưởng. Trong chăn nuôi có hiện tượng lạm dụng quá nhiều các loại KS tổng hợp, số hộ sử dụng KS có từ 3- 6 hợp chất chiếm 27%. Việc sử dụng KS thường dựa vào kinh nghiệm theo triệu chứng và tự ý tăng liều: 44%; 33% theo hướng dẫn của bác sỹ thú y; 17% theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các chủ hộ chăn nuôi không tuân thủ theo qui chế ngừng sử dụng KS trước khi thu hoạch sản phẩm từ động vật [56].

b) Hộ vi khuẩn đường ruột

- Hộ vi khuẩn đường ruột (VKĐR) *Enterobacteriaceae* là một họ rất lớn, phân bố rộng trên người, động vật, thực vật và ngoài môi trường. Nơi thường gặp nhất là ruột người và các loài động vật [39].

- Một VK được xếp vào họ VKĐR khi có các tính chất sau: trực khuẩn gram âm, hiếu khí hoặc kỵ khí tùy ý, không có enzym oxidase, lên men đường glucose (sinh gas hoặc không), khử nitrat thành nitrit, có khả năng di động nhờ chu mao hoặc không, không sinh bào tử [39].

- Họ VKĐR có tầm quan trọng bậc nhất trong y học bởi có nhiều loài có khả năng gây bệnh ở người, trong đó có những loài có thể gây thành dịch. Chúng chiếm tới hơn 80% các VK gram âm gây bệnh ở người [39]. Họ VK này đứng đầu trong các nguyên nhân gây nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, nhiễm

khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn huyết. Ngoài ra, chúng có thể gây viêm đường mật, viêm phổi ở trẻ sơ sinh, viêm màng não, nhiễm khuẩn trong ngoại khoa, nhiễm khuẩn trong bỏng,...[39]

- Chức năng của hệ VKĐR: Nâng cao chức năng của hệ tiêu hóa. Bảo vệ cơ thể chống lại tác nhân gây bệnh và các tác nhân xâm lấn bên ngoài; duy trì sự cân bằng của hệ dạ dày ruột; sản xuất và điều hòa nồng độ các vitamin và hócmon; thực hiện chức năng miễn dịch và đáp ứng miễn dịch [39].

- Trong hệ VKĐR người ta đã tìm thấy các chủng VK thường gây bệnh ở người là *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterobacteria spp*, *Proteus spp*. Trong đó *E. coli* thường sản xuất enzym β -lactamase thông thường và một số chủng sinh ESBL [39][105].

1.2.3. Thực trạng kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng của nhóm vi khuẩn đường ruột trên thế giới và tại Việt Nam

a) Trên thế giới

Một nghiên cứu tại Châu Âu đã phát hiện được các chủng VK họ *Enterobacteriaceae* sinh ESBL vào năm 1980 và sau đó không lâu phát hiện tại Mỹ và một số nước của Châu Á với các tỷ lệ khác nhau [140].

Ở Mỹ, tỷ lệ VKĐR sinh ESBL thay đổi từ 0 - 25% tùy theo từng nghiên cứu, với tỷ lệ quốc gia chung là khoảng 3% [140].

Cũng một nghiên cứu tại Mỹ của tổ chức NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance) năm 2002 cho thấy rằng *K.pneumoniae* kháng cephalosporin thế hệ 3 là 10% và *Enterobacter spp.* kháng cephalosporin thế hệ 3 là 34,0% [127].

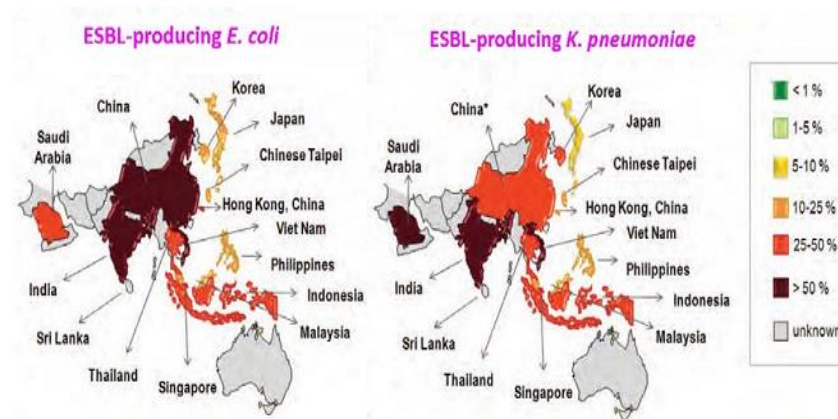
Ở Châu Âu, tỷ lệ VKĐR sinh ESBL thay đổi theo từng quốc gia; nghiên cứu tại Hà Lan trên 11 phòng thí nghiệm vào năm 1999 cho thấy <1% *E. coli* và *K. pneumoniae* có sinh ESBL [140]. Tuy nhiên, các nghiên cứu ở Pháp lại chỉ ra rằng, có đến 40% các chủng *K.pneumoniae* kháng ceftazidim

[66]. Trên khắp Châu Âu, tỷ lệ *K. pneumoniae* kháng ceftazidim là 20% ở các cơ sở điều trị thông thường và 42% ở các cơ sở chăm sóc đặc biệt [140].

Từ năm 2002 đến năm 2004 một nghiên cứu của tổ chức SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) cho thấy các VK *E. coli* và *K. pneumoniae* ở khu vực châu Á cao hơn so với khu vực châu Âu và Bắc Mỹ nhưng thấp hơn các nước Nam Mỹ [77]. Cũng số liệu nghiên cứu của SMART tại vùng châu Á - Thái Bình Dương năm 2007 cho thấy tỷ lệ này đã thay đổi, tỷ lệ VK *E. coli* và *K. pneumoniae* sinh ESBL chiếm 40% trong tổng số các VK gram âm, tỷ lệ này cao hơn so với châu Mỹ La Tinh (30%), các nước Trung Đông và châu Phi (17%), châu Âu (10%) và Bắc Mỹ (8%). Một nghiên cứu tại châu Á từ năm 2003 đến năm 2007 cũng cho thấy tỷ lệ sinh ESBL của VK gia tăng từ 15% năm 2003 lên 40% năm 2007. Nghiên cứu này chỉ ra rằng tỷ lệ sinh ESBL của VK tại các nước cũng khác nhau. Các nước có tỷ lệ VK sinh ESBL cao là Ấn Độ (79%), Trung Quốc (55%), Thái Lan (50,8%), Việt Nam (34,4%) và Singapo (33,3%) [151].

Sự khác nhau về tỷ lệ VK sinh ESBL không chỉ là ở các nước, các khu vực mà tỷ lệ này khác trong bệnh viện và ngoài cộng đồng. Một nghiên cứu ở Đài Loan năm 2010, tỷ lệ VK sinh ESBL tại bệnh viện là 45,7% trong khi đó tại cộng đồng là 4,1% [158]. Nghiên cứu tại Ấn Độ cũng cho thấy rằng tỷ lệ VK sinh ESBL tại bệnh viện là 85,4% và tại cộng đồng là 53% [54].

Theo một báo cáo về kiểm soát KKS của khu vực châu Á- Thái Bình Dương năm 2011 cho thấy rằng VK sinh ESBL trên 50% gặp ở nhiều nước như: Trung Quốc, Ấn Độ, Việt Nam [80]. Một dự báo đáng lo ngại là tỷ lệ VK sinh ESBL tăng nhanh theo thời gian và đặc biệt là gặp ở các nước đông dân cư như Trung Quốc, Ấn Độ thì đây là nguồn lan truyền của VK KKS sang các vùng dân cư khác. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng tỷ lệ tử vong do VK sinh ESBL ở mức rất cao, trên 50% [81][151].



Hình 1.3. Tỷ lệ các vi khuẩn sinh ESBL tại khu vực châu Á - Thái Bình Dương năm 2011 [80]

Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới năm 2014 có 7 loại VK KKS hiện tại đang được quan tâm, trong đó có các VKĐR;

E.coli: kháng cephalosporin thế hệ 3, bao gồm cả kháng β -lactam phổ rộng và fluoroquinolon.

Klebsiella pneumoniae: kháng cephalosporin thế hệ 3, bao gồm cả kháng β -lactam phổ rộng và carbapenem.

Staphylococcus aureus: Kháng β -lactam (methicillin)

Streptococcus pneumoniae: kháng với penicillin; *Nontyphoidal*

Salmonella (NTS): kháng fluoroquinolon.

Các loài *Shigella*: kháng fluoroquinolon.

Neisseria gonorrhoeae: giảm nhạy cảm cephalosporin thế hệ thứ ba.

Theo một nghiên cứu về *E.coli* KKS cephalosporin thế hệ 3 tại các khu vực cho thấy: Tỷ lệ kháng cao nhất ở khu vực Đông Nam Á: 20 - 61%, Địa Trung Hải: 11-41%, châu Phi: 28 -36% và thấp nhất là châu Âu: 3-43% [106]. Một nghiên cứu khác cho thấy *K. pneumoniae* kháng cephalosporin chiếm tỷ lệ cao nhất ở các nước khu vực Đông Nam Á: 53,3-100%, tiếp đến là Châu Phi: 41-62% thấp nhất là Châu Mỹ và Châu Âu: 50% [63].

b) Tại Việt Nam

Trong khoảng 15 năm trở lại đây, Việt Nam mới bắt đầu quan tâm đến VKĐR sinh ESBL. Tuy nhiên, cũng chưa thật nhiều nghiên cứu về vấn đề này, các nghiên cứu mới bước đầu phát hiện và thông báo tỷ lệ VK sinh ESBL và nghiên cứu mới chỉ tập trung ở các bệnh viện lớn.

Từ những nghiên cứu đầu tiên năm 1997, các tác giả Nguyễn Việt Lan, Võ Thị Chi Mai và Trần Thị Thanh Nga đã khảo sát 1.228 mẫu VKĐR tại bệnh viện Chợ Rẫy, kết quả có 4,3% *E. coli* và 4,7% *K. pneumoniae* sinh ESBL [33]. Năm 2000, tác giả Trần Nguyễn Vân Anh nghiên cứu gen kháng cephalosporin phổ rộng trên 36 chủng *K. pneumoniae* KKS. Kết quả có 82,1% chủng kháng β - lactam sinh ESBL [2].

Năm 2000 - 2001, tác giả Cao Bảo Vân và cộng sự nghiên cứu sự nhạy cảm của 1.309 chủng VK (730 chủng *E. coli*, 438 chủng *K. pneumoniae*, 141 chủng *P. mirabilis*) với ceftazidim, ceftotaxim, ceftriaxon, cefoperazon, cefepim và imipemem. Kết quả có 7,5% chủng sinh ESBL [103]. Cũng thời gian này, một nghiên cứu khác tại 7 Bệnh viện của thành phố Hồ Chí Minh đã thông báo các chủng *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis* kháng ceftazidim (26,6%), cefotaxim (31,5%), cefepim (6%), imipenem 5,6%. Các kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ VKĐR sinh ESBL tăng nhanh theo thời gian: Một nghiên cứu tại Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương năm 2002 - 2004 cho thấy tỷ lệ VK sinh ESBL là 33% trên các nhiễm khuẩn bệnh viện. Năm 2003 một nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy *E.coli* kháng ceftazidin với tỷ lệ là 7,8%, *K. pneumoniae* kháng ceftazidin là 7,2% còn ampicilin gần 100% [40].

- Năm 2005, Chu Thị Nga và các cộng sự đã nghiên cứu trên 117 chủng *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* phân lập tại bệnh viện Việt Tiệp, Hải Phòng đã phát hiện 34/117 chủng sinh ESBL, chiếm tỷ lệ 29,06% [36].

- Tác giả Vũ Thị Kim Cương thực hiện nghiên cứu từ tháng 10/ 2004 - 6/2005 tại Bệnh viện Thống Nhất, thì tỷ lệ sinh ESBL chung ở các chủng VK là 43,8%, trong đó, *K. pneumoniae* chiếm tỷ lệ cao nhất (53,4%) [13]. Đồng thời, năm 2005, tác giả Hoàng Kim Tuyến và cộng sự cũng khảo sát các VK sinh ESBL, kết quả cho thấy có 17,8% VK sinh ESBL. Trong đó, tỷ lệ sinh ESBL cao nhất cũng là *K. pneumoniae* với 18% và *E. coli* là 17,7% [51].

- Tác giả Mai Văn Tuấn thực hiện nghiên cứu từ tháng 10 - 12/2006 tại bệnh viện Trung ương Huế, cho thấy tỷ lệ sinh ESBL là 30,4%; số lượng chủng sinh ESBL phân lập nhiều nhất là: *E. coli*, *K. pneumoniae* [50].

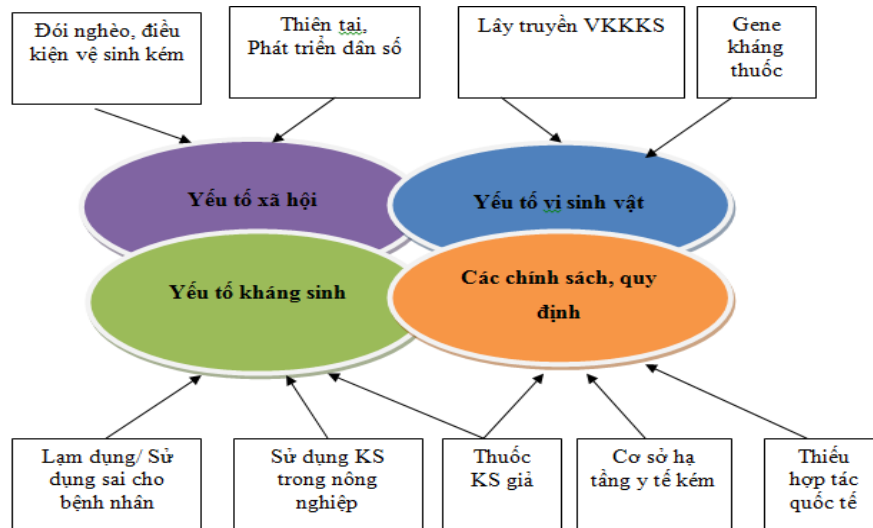
- Tác giả Hoàng Thị Phương Dung thực hiện nghiên cứu từ 7 -12/2008 tại Bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh, cho thấy tỷ lệ chủng VK sinh ESBL là 32,4%; trong đó, tỷ lệ sinh ESBL cao nhất là *E. coli* với 71,2%, tiếp đến là *K. pneumoniae* với 15,2%, *Enterobacter* với 6,1% [17].

- Một nghiên cứu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho thấy các VK sinh ESBL thường có kiểu hình đề kháng với nhiều loại KS trung bình là từ 6 -8 loại KS, chủng VK có đề kháng đồng thời 8 loại KS từ 15,4% năm 2004 lên 25% năm 2009 [44].

- Nghiên cứu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong thời gian từ năm 2015- năm 2016 cho thấy tỷ lệ sinh ESBL của *E.coli* và *K. pneumoniae* tăng nhanh tỷ lệ sinh ESBL của *E. coli* năm 2015 là: 26,86% thì năm 2016 là 73,14% và tỷ lệ sinh ESBL của *K. pneumoniae* năm 2015 là: 32,82% năm 2016 là: 67,18%. *K. pneumoniae* có tỷ lệ kháng cao (40%) với cephalosporin thế hệ 3 [41].

1.3. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh và lan truyền của vi khuẩn mang gen kháng kháng sinh

1.3.1. Các yếu tố liên quan đến tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn



Hình 1.4. Các nhóm yếu tố liên quan đến tình trạng KKS của vi khuẩn[18][62][64][103]

a) Lạm dụng kháng sinh

- *Tại cộng đồng:* Ở hầu hết các quốc gia đang phát triển KS có thể mua mà không cần đơn thuốc, các loại KS sẵn có ở khắp nơi từ các bệnh viện, hiệu thuốc, cửa hàng, thậm chí người bán hàng rong. Nghiên cứu ở khu vực nông thôn của Bangladesh cho thấy chỉ có 8% số lượng KS được bán hàng tháng tại các hiệu thuốc là mua theo đơn thuốc của bác sỹ [103].

Thiếu kiến thức về sử dụng KS của người dân như: quên không uống KS, dùng KS khi thể trạng cảm thấy tốt hơn hoặc khi không có khả năng chi trả cho một đợt điều trị đầy đủ trước khi VK bị tiêu diệt hoàn toàn [53]. Nhiều người dân tin rằng KS có thể chữa được các bệnh như nhức đầu, bệnh cúm hay để phòng, chống các bệnh lây truyền qua đường tình dục và KS tiêm có tác dụng mạnh hơn thuốc viên [53][55].

Các nhân viên bán thuốc do không được đào tạo đầy đủ và cập nhật kiến thức thường xuyên về KS nên thường tư vấn cho khách hàng khi mua thuốc KS, thậm chí còn khuyến khích mua KS khi họ không bị ốm [64][93].

- *Trong bệnh viện:* Sử dụng KS không hợp lý và thường xuyên làm tăng nguy cơ KKS của VK. Đối với thầy thuốc việc sử dụng KS theo kinh nghiệm, liều cao, kéo dài và phần lớn không dựa vào kết quả xét nghiệm. Thầy thuốc phải chịu áp lực khi kê đơn thuốc theo yêu cầu của bệnh nhân ngay cả khi không có chỉ định điều trị bằng KS. Ở một số quốc gia, nhiều người tin rằng sử dụng KS theo đường tiêm có tác dụng tốt hơn so với đường uống, điều này đã dẫn đến tình trạng gia tăng việc sử dụng các loại KS phổ rộng bằng đường tiêm trong khi chỉ cần điều trị bằng đường uống với các KS thông thường [64][137].

Hiện nay phương thức sử dụng KS được chia làm 3 phác đồ điều trị: (1) để phòng chống nhiễm khuẩn: KS thường được sử dụng trước, trong hoặc sau khi phẫu thuật; (2) theo kinh nghiệm: sử dụng KS trước khi biết căn nguyên nhiễm khuẩn và (3) phương thức chọn lọc: sử dụng KS khi biết căn nguyên gây nhiễm khuẩn. Các nghiên cứu cho thấy nếu các bệnh viện thực hiện tốt công tác giám sát tình trạng sử dụng KS của phác đồ 1 và 2 sẽ làm giảm áp lực chọn lọc cho VK kháng lại KS trong các bệnh viện.

Nhiễm khuẩn bệnh viện là yếu tố quan trọng liên quan đến tính KKS của VK. Việc phòng chống nhiễm khuẩn bệnh viện gặp rất nhiều khó khăn và tốn kém đặc biệt là các quốc gia đang phát triển. Tại Việt Nam, phần lớn các bệnh viện có cơ sở hạ tầng cũ và tình trạng quá tải. Công suất sử dụng giường vượt quá 100%. Hơn nữa người nhà bệnh nhân ở lại viện để chăm sóc người bệnh dẫn đến tình trạng quá tải càng nghiêm trọng [18]. Việc không tuân thủ các quy định thực hiện chống nhiễm khuẩn trong bệnh viện như: không rửa tay và thay găng trước và sau khi thăm khám cho bệnh nhân của các nhân

viên y tế, đây là nguyên nhân chủ yếu gây nhiễm khuẩn tại hầu hết các bệnh viện và tạo điều kiện thuận lợi cho sự lây lan của các chủng VK KKS không chỉ trong bệnh viện mà còn có nguy cơ lây lan ra ngoài cộng đồng [62]. Việc quản lý chất thải bệnh viện cũng là vấn đề đáng lưu ý, một số nghiên cứu được tiến hành ở các bệnh viện tại Việt Nam cho thấy: nước thải của bệnh viện không qua xử lý được thải trực tiếp ra công sinh hoạt, đồng ruộng và sông ngòi. Thiếu nước cho công tác vệ sinh và rác thải sinh hoạt được thải ra ở gần nguồn nước, điều này sẽ làm tăng nguy cơ lây lan các tác nhân gây bệnh trong đó có các VK KKS ra ngoài cộng đồng [18].

- *Trong nông nghiệp*: Các nghiên cứu tại Bắc Mỹ và Châu Âu cho thấy khoảng 50% lượng KS sản xuất ra được sử dụng trong thức ăn cho gia súc và gia cầm. Phần lớn lượng KS này được sử dụng như là hoạt chất phụ trợ trong thức ăn để phòng bệnh và tăng trọng bất chấp tình trạng sức khỏe của gia súc và gia cầm sẽ làm tăng tình trạng KKS của các vi khuẩn như *salmonella*, *E. coli*...và thông qua thực phẩm sẽ gây bệnh trên người. [62][87][145].

b) Giám sát và quản lý kháng sinh

Một số nghiên cứu cho thấy rằng hiện nay hầu hết tại các quốc gia đang phát triển, các số liệu về tình hình KKS của VK chủ yếu dựa vào các báo cáo từ các bệnh viện và các kết quả từ các nghiên cứu. Các số liệu này không thể phản ánh được đầy đủ thực trạng KKS của một quốc gia và không thể sử dụng để so sánh với nhau do chưa có sự thống nhất từ việc lựa chọn cỡ mẫu, phương pháp xét nghiệm phát hiện VK KKS. Ngoài ra ở các bệnh viện thường bị thiếu hụt các trang thiết bị, nhân lực hóa chất và thường không được yêu cầu đánh giá chất lượng bằng các hình thức như nội kiểm và ngoại kiểm, do đó các dữ liệu về KKS cũng không thể xem là chính xác và các số liệu này rất khó sử dụng để so sánh giữa các bệnh viện, cộng đồng cũng như giữa các vùng địa lý khác nhau [167].

Các quy định về chuyên môn khám, chữa bệnh chưa được cập nhật thường xuyên và liên tục: Nhiều bệnh truyền nhiễm chưa có đủ các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị hoặc hướng dẫn chưa được cập nhật. Các quy định về sử dụng KS, làm kháng sinh đồ, xét nghiệm vi sinh chưa hoàn thiện, đầy đủ; việc kiểm tra, giám sát trong quá trình thực hiện chưa được thường xuyên.

Trong nông nghiệp chưa có đầy đủ các quy định về quản lý, sử dụng KS cho các mục đích điều trị, phòng chống bệnh, kích thích tăng trưởng, kiểm soát nhiễm khuẩn và lây lan VK KKS trong chăn nuôi, nuôi trồng thủy sản. Chưa thiết lập được hệ thống giám sát KS và KKS trong chăn nuôi; việc giám sát mới chỉ thực hiện tại các đề tài nghiên cứu và dự án, chưa thực hiện thường xuyên. Thiếu cơ sở xét nghiệm có đủ năng lực để xác định VK KKS dẫn đến khó khăn trong việc phát hiện các vi sinh vật đề kháng với KS [155].

c) Lan truyền của vi khuẩn kháng kháng sinh

- *Ngoài cộng đồng*: Phòng và kiểm soát các bệnh truyền nhiễm ở người và động vật chưa hiệu quả làm tăng sự lan truyền của VK KKS. Người bệnh, động vật, thủy sản bị bệnh được điều trị là một nguồn lan truyền các VK KKS sang người và động vật khác và môi trường.

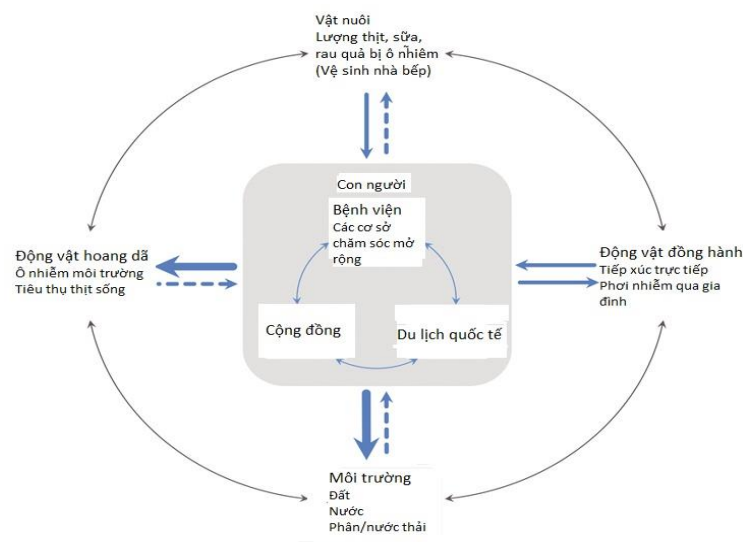
Thực phẩm bị ô nhiễm với VK KKS là nguy cơ cao lan truyền sang cho con người nếu như thực phẩm này không được chế biến và sử dụng hợp vệ sinh. Một nghiên cứu tại Thành phố Hồ Chí Minh cho thấy 60,8% thịt và 18% sò nhiễm VK kháng đa KS là *Salmonella* và trên 90% các loại thực phẩm nhiễm *E. coli*. Tại Bắc Ninh, tất cả các chủng *Campylobacter* phân lập được từ mẫu gà kháng với cephalothin, 90% kháng axit nalidixic và tại Đồng bằng sông Cửu Long, 21% mẫu thực phẩm kháng với ít nhất một trong 10 loại KS được đánh giá [161].

Nếu điều kiện vệ sinh và nước sạch không đảm bảo, nhiễm phân động vật và của người, một lượng lớn KS sử dụng trong nông nghiệp sẽ ngấm vào

nguồn nước người dân sử dụng nguồn nước này cho ăn uống và sinh hoạt sẽ tạo điều kiện cho VK ở người và động vật trao đổi vật liệu di truyền và phát triển khả năng VK KKS dưới áp lực của KS.

- *Gia tăng đi lại quốc tế*: Làm lây lan các chủng VK KKS từ 1 quốc gia sang các quốc gia khác trên thế giới qua đường hàng không. Ví dụ: VK kháng carbapenem mang gen NDM-1 tại Anh có nguồn gốc từ Ấn Độ [112].

- *Nhiễm khuẩn bệnh viện*: Nhiễm khuẩn bệnh viện là yếu tố quan trọng liên quan đến tính KKS của VK trên thế giới. Nhiễm khuẩn bệnh viện đã tạo cho VKKKS lây truyền trong môi trường bệnh viện và lan truyền ra cộng đồng dân cư.



Hình 1.5. Mô hình lan truyền vi khuẩn kháng kháng sinh [85]

d) Chất lượng kháng sinh kém

Khi bảo quản ở nhiệt độ $>25^{\circ}\text{C}$ sẽ giảm hoạt tính KS, KS quá hạn sử dụng, hàm lượng thấp không những không thể tiêu diệt được hoàn toàn VK gây bệnh mà còn tạo điều kiện cho VK KKS [134][153]. Nhiều nghiên cứu cho thấy có khoảng 65% trong tổng số 751 hoạt chất đã được làm giả tại hơn 28 quốc gia trên thế giới được ghi nhận [113][121].

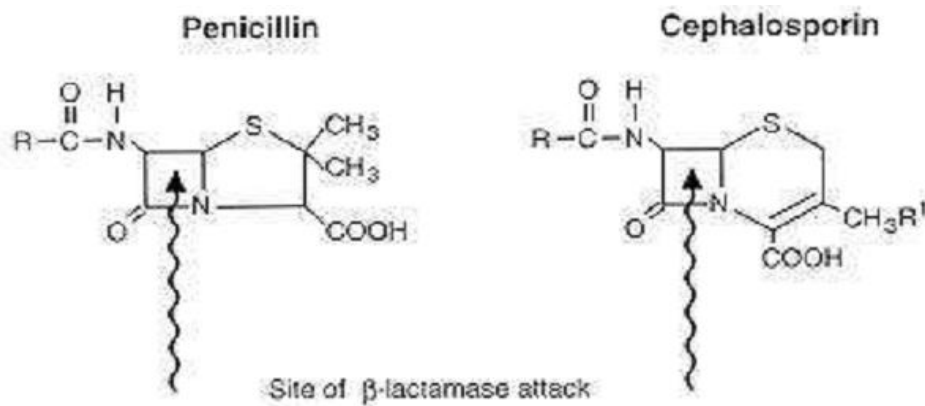
1.3.2. Sự lan truyền của các vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh

a) Cơ chế tác dụng chung (diệt VK) của các KS thuộc nhóm β -lactam phổ rộng của vi khuẩn đường ruột

Cơ chế tác dụng chung của nhóm KS này là tác động lên thành tế bào của VK. Khác với tế bào nhân thực, tế bào VK có áp xuất thẩm thấu bên trong tế bào cao hơn nên chúng có thành bao bọc bên ngoài tế bào. VK tổng hợp vách tế bào cần enzym transpeptidase, xúc tác tạo các liên kết chéo trong hệ thống peptidoglycan cấu tạo vách tế bào. Kháng sinh nhóm β -lactam gắn được vào vị trí hoạt động của transpeptidase này nên ức chế quá trình tổng hợp vách tế bào VK, từ đó ức chế sự phát triển của VK và VK dễ dàng bị tiêu diệt. Tuy nhiên, các KS thuộc nhóm β -lactam chỉ ngăn cản VK tăng số lượng nguyên liệu thành tế bào chứ không tác dụng lên phần peptidoglycan có sẵn, nên nó tác động lên các tế bào đang sinh trưởng hoặc sinh sản; các tế bào nghỉ không bị ảnh hưởng. Do đó, chúng không ảnh hưởng lên tế bào vật chủ vì các loại tế bào này không mang thành tế bào chứa peptidoglycan [39][170].

b) Cơ chế đề kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng của nhóm vi khuẩn đường ruột

Sự đề kháng của VK với nhóm KS β -lactam liên quan đến một trong các cơ chế sau: 1) sự tổng hợp enzym ESBL phá hủy các KS này; 2) sự giảm bớt, biến mất hay thay đổi đặc tính chức năng của một vài porin dẫn đến giảm tính thấm của KS vào VK; 3) thay đổi cấu trúc gắn kết protein gắn kết penicillin; 4) kích hoạt các kênh bơm KS ra khỏi tế bào VK. Sự tổng hợp của ESBL được xem như là cơ chế kháng chủ yếu của các chủng VKĐR với các KS nhóm β -lactam [170]. Vòng β -lactam khi bị ESBL phá hủy, KS sẽ tạo thành penicillionic axit và cephalosporic axit không còn hoạt tính KS.



Hình 1.6. Sự tấn công của ESBL vào vòng β -lactam trong cấu trúc [168]

*** Đề kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng của vi khuẩn đường ruột sinh ESBL.**

- *Enzym ESBL*: là các enzym có thể được sản xuất bởi VK làm cho chúng kháng với cephalosprin như: cefuroxim, cefotaxim và ceftazidim đó là các KS phổ biến nhất được sử dụng hiện nay. Ngày nay người ta đã khám phá hơn 300 chủng VK sinh ESBL, trong đó có các gen mã hóa chủ yếu là TEM, SHV, CTX- M và OXA. Các gen KKS này được truyền chủ yếu qua plasmid, transposons và intergrons; chúng có thể truyền ngay giữa các họ VK gram âm dẫn đến sự lan truyền nhanh chóng đặc tính đề kháng KS [3].

Các VK sinh ESBL thường đề kháng cao với nhiều nhóm KS với các nguyên nhân chính sau: 1) các ESBL thường được mã hóa qua trung gian plasmid; 2) các gen KS thường liên kết theo nhóm, dẫn đến gen đề kháng dễ cùng bị đột biến với các KS khác nhóm.

Bản chất của VK sinh ESBL: sinh ra do đột biến cảm ứng từ việc sử dụng các cephalosporin thế hệ 3.

Gen CTX-M là β -lactamase có khả năng thủy phân hiệu quả cefotaxim, lần đầu tiên được phát hiện tại Munich năm 1989 trên VK *E. coli*[141].

Vi khuẩn sinh ESBL kháng hầu hết KS β -lactam kể cả cephalosporin thế hệ 3, 4 và aztreonam [3].

c) Sự lan truyền của các gen mã hóa của VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng

Các nghiên cứu chỉ ra rằng sự lan truyền của các gen KKS bắt nguồn từ châu Âu sau đó lan sang châu Mỹ và sau đó là châu Á [138]. Một nghiên cứu năm 1990 cho thấy tại châu Á chủ yếu là gen SHV và ghi nhận tại Nhật và Hàn Quốc [98]. Gen CTX - M bắt đầu xuất hiện ở châu Âu trên các VK *Enterobacteriaceae* từ năm 1989 và đến nay các nghiên cứu đã chỉ ra rằng gen CTX-M đã thay đổi sự phân bố của ESBL trên toàn thế giới và ngày càng chiếm ưu thế trong các chủng gram âm đặc biệt trên *E. coli* và *K. pneumoniae* [72][170]. Một nghiên cứu tại Trung Quốc năm 2009 trên các VK *E. coli* và *K. pneumoniae* cho thấy có chủng VK mang một lúc 06 gen mã hóa β -lactam trong đó chủ yếu là TEM, SHV, CTX-M, OXA,... và chúng dễ dàng được truyền từ VK này qua VK khác thông qua tiếp hợp [147].

1.3.3. Đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng

a) Đặc điểm các gen mã hóa của VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng

Thời gian qua, các nghiên cứu dịch tễ học phân tử về VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tập trung nhiều về phân tích hệ gen và sự lan truyền của các VK này giữa người, động vật nuôi và môi trường. Hầu hết các chủng này có chứa các enzym chủ yếu trên nhiễm sắc thể, được tạo ra ở mức độ thấp và tùy theo loài. Sự cảm ứng của các enzym nhóm C trên nhiễm sắc thể này là cephalosporinase kháng lại các cephalosporin thế hệ 3 và các KS nhóm β -lactam phổ rộng. Sự xuất hiện của các β -lactamase nhóm A do cảm ứng có vai trò giống như penicillinase hoặc cephalosporinase. Các enzym do plasmid quy định như TEM 1 - SHV 1 dễ dàng lan truyền giữa các loài với nhau. Sự gia tăng tổng hợp các enzym do nhiễm sắc thể và plasmid quy định làm gia tăng khả năng kháng lại các KS cephalosporin thế hệ 3[3]. Ngày nay các

ngiên cứu đã tìm thấy hơn 300 chủng VK sinh men ESBL phổ rộng, trong đó các chủng VK sinh men ESBL phổ rộng mang gen mã hóa TEM, SHV, CTX- M và OXA là chủ yếu. Các gen đa kháng thuốc này được truyền chủ yếu qua plasmid, transposons và intergrons. Các gen này có thể truyền ngay giữa các họ vi khuẩn gram âm dẫn đến sự lan truyền nhanh chóng đặc tính đề KKS [98].

Gen mã hóa TEM: là loại enzym β -lactam thường được tìm thấy trong VK *E. coli*, *K. pneumoniae* và cũng được tìm thấy ở các loài khác của VK gram âm khác với tần số ngày càng tăng. Các axit amin thay thế ở vị trí 104, 164, 238, 240 và sinh ra các kiểu hình ESBL, nhưng ESBL phổ rộng thường có nhiều hơn một sự thay thế amino acid. Dựa trên sự kết hợp khác nhau của các thay thế amino acid, hiện có 170 loại gen mã hóa TEM được ghi nhận và các dạng phát sinh gen TEM mới đều là các biến thể của TEM-1. [170].

Gen mã hóa SHV: được tìm thấy sau loại gen TEM; SHV-1 có đến 68% các axit amin giống với TEM-1 và có một cấu trúc tổng thể gần giống nhau. Các SHV-1 β -lactam thường được tìm thấy trong *K. pneumoniae*. ESBL trong nhóm này cũng có những thay đổi axit amin phổ biến nhất tại các vị trí 238 và 240. Hiện nay có đến 120 loại SHV được tìm thấy và tất cả đều bắt nguồn từ SHV -1, trong đó SHV-5 và SHV-12 là một trong những gen mã hóa phổ biến nhất [138][170].

Gen mã hóa CTX-M: Các gen này được đặt tên riêng vì các tác động lớn của chúng đối với cefotaxim hơn so với chất oxyimino-beta-lactam khác (ví dụ, ceftazidim, ceftriaxon, hoặc cefepim). Thay vì phát sinh do đột biến, nhóm này đại diện cho việc các plasmid thu nhặt lại của các gen sản sinh enzym β -lactam thường được tìm thấy trên các nhiễm sắc thể của loài *Kluyvera*. Nhóm gen này không có sự liên quan chặt chẽ đến TEM hoặc SHV. Chúng chủ yếu được tìm thấy trong các chủng *Salmonella enterica serovar*

Typhimurium và *E. coli*, nhưng cũng đã được mô tả trong các loài khác của *Enterobacteriaceae* [84]. Gen này được phát hiện lần đầu tiên ở vi khuẩn *E. coli* từ Munich- Đức vào năm 1989 và chúng thủy phân cefotaxim hơn so với ceftazidim, do đó tên CTX-M (cefotaximase, Munich). Hiện nay đã biết đến hơn 90 kiểu gen CTX-M. Loại gen này được phân làm 5 nhóm dựa trên sự tương đồng về các amino acid [170].

Gen mã hóa OXA: Đây là gen mã hóa khác với gen mã hóa TEM và SHV về cấu trúc phân tử và chức năng. Chúng đề kháng với ampicillin, cephalothin; hoạt động thủy phân mạnh oxacillin, cloxacillin; ít bị ức chế bởi acid clavulanic. Trong khi hầu hết các ESBL được tìm thấy ở *E. coli*, *K. pneumoniae* và các vi khuẩn khác thuộc họ *Enterobacteriaceae*, thì OXA được tìm thấy chủ yếu ở *P. aeruginosa* [78][135].

b) Các phương pháp phát hiện vi khuẩn sinh ESBL

Khi VK sinh ESBL sẽ có hiện tượng đa đề kháng KS hoặc giảm nhạy cảm với các KS nhóm β -lactam invitro do đó Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng xét nghiệm (CLSI) khuyến cáo sàng lọc VK sinh ESBL qua một số KS chỉ điểm tốt và phổ biến như: ceftazidim, cefotaxim, ceftriaxon, cefpodoxim, cefepim và aztreonam.

Mục đích: hầu hết sử dụng CAZ và CTX để tìm ESBL do CAZ có khả năng chỉ điểm phát hiện các ESBL có nguồn gốc từ TEM, SHV, còn CTX được xem là chỉ điểm tốt để phát hiện các ESBL có nguồn gốc từ CTX - M.

Nguyên lý chung: Các ESBL đều bị ức chế bởi các chất ức chế β -lactamase như axit clavulanic, sulbactam, tazobactam. Từ đó dựa vào các chất ức chế nói trên kết hợp với KS chỉ điểm để phát hiện sinh ESBL [76]

Phương pháp phát hiện

- Bước 1 xét nghiệm sàng lọc: Bước này nhằm kiểm tra sự đề kháng hoặc giảm nhạy cảm KS của chủng VK bằng cách sử dụng một hay nhiều

cephalosporin chỉ điểm, nhờ đó phát hiện các chủng có thể có ESBL. Các KS được khuyến dùng để thử nghiệm các chủng thuộc họ *Enterobacteriaceae* là cefpodoxim, ceftazidim, aztreonam, cefotaxim và ceftriaxon. Nếu đường kính vòng vô khuẩn nhỏ hơn hoặc bằng điểm gãy (BP: Breakpoint) của một trong những KS ở trên thì có thể chỉ điểm chủng VK sinh ESBL. Khi đó, sẽ làm tiếp bước 2. Các phương pháp được áp dụng của bước 1 là khuếch tán trên thạch hoặc pha loãng KS. [126].

Bước 2 xét nghiệm xác định: Các chủng nghi ngờ sinh ESBL trong bước 1 sẽ được làm xét nghiệm xác định ESBL dựa vào tìm kiếm sự cộng hưởng giữa oxymino - cephalosporin và clavulanate. Nhờ đó phân biệt các chủng ESBL (cộng hưởng dương) khỏi các chủng KKS vì nhiều lý do khác (cộng hưởng âm); vì clavulanate có tác dụng ức chế ESBL. Các phương pháp được áp dụng: Phương pháp của Jarlier (1988); Jacoby và Han (1996); theo chỉ dẫn của CLSI và sử dụng các kit thương mại như E-test® (AB Biodisk, Thụy Điển), Vitek ESBL (Biomérieux, USA), BD Phoenix, Becton Dickinson Biosciences (Sparks, Md) [138][170].

1.4. Chiến lược phòng chống vi khuẩn kháng kháng sinh hiện nay

1.4.1. Chiến lược phòng chống vi khuẩn kháng kháng sinh trên thế giới

- Mục tiêu của chiến lược:

Tổ chức Y tế thế giới (WHO) nhận định vấn đề KKS là một tình trạng khẩn cấp về y tế ở mức độ toàn cầu, sẽ gây nguy hiểm nghiêm trọng cho sự tiến bộ của y học hiện đại. Do đó, cần thiết có những đầu tư nhiều hơn cho nghiên cứu và phát triển các loại thuốc KS. Trước tình trạng khẩn cấp đó, WHO đề ra chiến lược toàn cầu hạn chế mức độ KKS của VK từ rất sớm với 5 mục tiêu chính [168]:

Mục tiêu một: Nâng cao nhận thức và hiểu biết về KKS thông qua các hoạt động truyền thông, giáo dục sức khỏe và đào tạo.

Mục tiêu hai: Tăng cường kiến thức và các bằng chứng thông qua các hoạt động giám sát và nghiên cứu.

Mục tiêu ba: Giảm tỷ lệ mắc các bệnh nhiễm trùng thông qua việc cải thiện các điều kiện vệ sinh môi trường và triển khai hiệu quả các biện pháp phòng chống nhiễm khuẩn.

Mục tiêu bốn: Sử dụng KS có hiệu quả trên cả người và động vật.

Mục tiêu năm: Phát triển kinh tế, đầu tư có hiệu quả cho các quốc gia có tiềm lực nghiên cứu các thuốc điều trị, vắc xin, các công cụ chẩn đoán và các biện pháp can thiệp hiệu quả.

- *Các nội dung triển khai chiến lược*

Sử dụng KS hợp lý: Đối với bệnh nhân và tại cộng đồng thì giáo dục người bệnh về sử dụng KS hợp lý; đối với người kê đơn và người thực hiện y lệnh về sử dụng KS thì đào tạo và tuyên truyền sử dụng KS hợp lý; môi trường bệnh viện và cơ sở điều trị thì phát triển các quy trình kỹ thuật, giám sát và phản hồi về việc sử dụng KS, đảm bảo chất lượng xét nghiệm chẩn đoán vi sinh. Ngoài ra giải pháp tuyên truyền để nâng cao nhận thức và hiểu biết sử dụng KS trên động vật và trong chăn nuôi cũng là một trong các nội dung chính của ngành nông nghiệp.

Tiếp cận với những KS có chất lượng cao: Sử dụng thuốc KS giả là một trong các nhóm nguyên nhân gây ra tình trạng KKS nhất là ở các nước đang phát triển. Do vậy phải tăng cường khả năng tiếp cận với các KS có chất lượng cao tại các quốc gia.

Phòng phòng chống bệnh dịch và kiểm soát nhiễm khuẩn bệnh viện: Để phòng tránh sự lan rộng VK KKS. Các biện pháp chủ yếu bao gồm: (1) Phát triển và triển khai các biện pháp phòng ngừa phù hợp; (2) Quy trình vô khuẩn và tiệt trùng dụng cụ trang thiết bị; (3) Đào tạo các nhân viên y tế về sử dụng KS, phòng chống VK KKS, các biện pháp phòng chống nhiễm khuẩn; (4) Duy

trì kiểm soát nhiễm khuẩn và vệ sinh tại các cơ sở điều trị; (5) Tăng cường giám sát nhiễm khuẩn và tình trạng KKS tại bệnh viện; (6) Nhận biết và điều tra các đợt bùng phát nhiễm khuẩn.

Khảo sát tốt các tỷ lệ VK KKS của từng quốc gia: Trên thực tế chưa có đầy đủ dữ liệu về tỷ lệ mắc mới, tỷ lệ hiện mắc liên quan đến VK KKS theo từng khu vực địa lý để có thể đưa ra các khuyến cáo phù hợp trong điều trị bệnh nhân, đưa ra các hành động giải pháp ở cấp địa phương, quốc gia cũng như theo dõi hiệu quả các biện pháp can thiệp. WHO cũng đang hỗ trợ kỹ thuật để giúp các nước phát triển kế hoạch hành động quốc gia về tăng cường hệ thống giám sát, quản lý KS và KKS cũng như triển khai các biện pháp tốt nhất tránh sự xuất hiện và lan rộng KKS ở người và động vật và chia sẻ thông tin về quản lý sử dụng KS, tỷ lệ KKS và các kinh nghiệm.

1.4.2. Chiến lược phòng chống vi khuẩn kháng kháng sinh của Việt Nam

Ở Việt Nam, hầu hết các cơ sở khám, chữa bệnh đang phải đối mặt với tốc độ lan rộng các VK kháng với nhiều loại KS. Mức độ và tốc độ KKS ngày càng gia tăng, đang ở mức báo động. Gánh nặng do KKS ngày càng tăng do chi phí điều trị tăng lên, ngày điều trị kéo dài, ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh, cộng đồng và sự phát triển chung của xã hội. Trong tương lai, có thể phải đối mặt với khả năng không có thuốc để điều trị hiệu quả các bệnh truyền nhiễm nếu không có các biện pháp can thiệp phù hợp.

- Ngày 21/6/2013, Bộ Y tế đã ban hành quyết định số 2174/QĐ-BYT về kế hoạch hoạt động quốc gia phòng chống kháng thuốc giai đoạn từ năm 2013 đến năm 2020[8].

- Ngày 24/6/2015 Bộ Y tế phối hợp với Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn, Bộ Công Thương, Bộ Tài nguyên và Môi trường và các Tổ chức quốc tế, các đối tác phát triển đã cùng nhau ký kết các văn bản thỏa thuận đa ngành về phòng chống kháng thuốc tại Việt Nam.

- Bộ Nông nghiệp và Phát triển Nông thôn đã ban hành quyết định số: 2803/QĐ-BNN-TY ngày 7/7/2016 về Kế hoạch quản lý và giám sát nguyên liệu KS nhập khẩu để sản xuất thuốc thú y giai đoạn 2016 - 2020; Ban hành lộ trình cấm sử dụng KS trong thức ăn chăn nuôi với mục đích kích thích tăng trưởng và mục đích phòng bệnh cho động vật; thực hiện giám sát tồn dư hóa chất, KS trong chăn nuôi và nuôi trồng thủy sản.

- Ngày 21/6/2017 Bộ Nông Nghiệp và Phát triển Nông thôn cũng ban hành Kế hoạch hành động quốc gia về quản lý sử dụng KS và phòng chống KKS trong chăn nuôi, nuôi trồng thủy sản giai đoạn 2017 - 2020 [4].

- Nước ta đang căn cứ vào mục tiêu và các nội dung triển khai chiến lược của WHO để xây dựng chiến lược phòng chống VK KKS trên toàn quốc gia với 07 nhóm giải pháp chính sau:

- *Nâng cao nhận thức của cộng đồng và cán bộ y tế về KKS*: Xây dựng các tài liệu truyền thông, tổ chức các buổi tọa đàm, nói chuyện và tư vấn giải đáp thắc mắc về nguyên nhân và hậu quả, các biện pháp phòng KKS; tổ chức khóa đào tạo kỹ năng cho cán bộ y tế, cán bộ thú y về sử dụng KS và các biện pháp phòng chống KKS

- *Giảm áp lực chọn lọc gây KKS cho vi khuẩn*

Giám sát chặt chẽ việc sử dụng KS trong cả hai lĩnh vực: nông nghiệp và y tế; xây dựng các hướng dẫn, phác đồ sử dụng KS và tăng cường giáo dục y tế về thói quen và hành vi sử dụng KS trong cộng đồng. Xây dựng các điều luật cấm bán KS bừa bãi trong cộng đồng.

- *Tăng cường công tác phòng chống nhiễm trùng*

Các biện pháp tốt nhất để phòng chống các bệnh nhiễm trùng hạn chế sự lây lan phát triển của VK KKS đó là thực hiện việc rửa tay bằng xà phòng, sử dụng thực phẩm an toàn và nước sạch, tiêm chủng phòng bệnh.

- *Sử dụng KS trong nông nghiệp theo quy định*

Sử dụng KS hợp lý, an toàn trong trồng trọt và chăn nuôi gia súc, gia cầm, thủy sản như: 1) Xây dựng các văn bản quy định việc sử dụng KS trong nuôi trồng và chăn nuôi gia súc, gia cầm, thủy sản; 2) Xây dựng danh mục KS được phép sử dụng và quy định giới hạn dư lượng KS trong trồng trọt và chăn nuôi gia súc, gia cầm, thủy sản; 3) Thiết lập hệ thống giám sát, sử dụng KS an toàn, hợp lý trong trồng trọt và chăn nuôi gia súc gia cầm, thủy sản.

- Xây dựng hệ thống giám sát vi khuẩn kháng kháng sinh

Xây dựng một hệ thống giám sát tính KKS của VK với mục tiêu phát hiện, giám sát và ghi lại các KKS của VK ở từng khu vực, địa phương và trên toàn nước; phân tích, đánh giá và đưa ra các can thiệp kịp thời.

Sự tham gia phối hợp của các cấp, bộ, ngành đặc biệt là Ngành Nông Nghiệp và Y tế trong quản lý và sử dụng KS cũng như đầu tư nguồn lực và kinh phí cho triển khai.

Tăng cường hợp tác toàn cầu giữa các chương trình giám sát KS để phát hiện được sự khác nhau về mức độ sử dụng KS của từng quốc gia tác động đến mức độ KKS của VK.

- Phát triển kinh tế bền vững và tăng đầu tư cho phát triển y tế

Phát triển kinh tế bền vững tạo gia chất lượng cuộc sống tốt, môi trường không bị ô nhiễm, đảm bảo cung cấp nước sạch đầy đủ cho sản xuất và sinh hoạt của người dân đầy đủ và đầu tư nguồn nhân lực cho phát triển y tế.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1 và mục tiêu 2:

Là những người dân khỏe mạnh đang sống tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam được lựa chọn vào nghiên cứu theo các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Người dân khỏe mạnh: là người không đang mắc các bệnh cấp tính, đợt cấp của các bệnh mạn tính, không đang điều trị kháng sinh bệnh theo đơn thuốc, theo hướng dẫn của bác sỹ hoặc tự điều trị, người bị chấn thương, tâm thần có chỉ định điều trị của cơ sở y tế đang sống tại các hộ gia đình của cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam.
- Không có kế hoạch đi xa trong thời gian nghiên cứu.
- Đối tượng đồng ý tham gia nghiên cứu, cung cấp thông tin và cho mẫu phân sau khi đã được nghe về mục đích nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Người không thể thu thập được mẫu phân hoặc đang mắc các bệnh cấp tính, bệnh tâm thần, không hợp tác đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Người đang trong quá trình điều trị KS liên tục, kéo dài trên 07 ngày.
- Các mẫu không được bảo quản và vận chuyển theo đúng quy trình của nghiên cứu này.

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 3:

Các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng và các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 phân lập được từ các mẫu xét nghiệm của các đối tượng thu thập tại điểm nghiên cứu:

- Mẫu phân của người khỏe mạnh đang sống tại cộng đồng.

- Mẫu phân của động vật nuôi ưu tiên các loài vật nuôi sống gần với người như là chó/gà/lợn tại hộ gia đình được chọn vào nghiên cứu.
- Mẫu thức ăn đã qua chế biến và chuẩn bị được gia đình sử dụng tại hộ gia đình được chọn vào nghiên cứu.
- Mẫu nước ăn uống và nước sinh hoạt đang được sử dụng tại các hộ gia đình được chọn vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn các chủng vi khuẩn đường ruột:

Các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactamase phổ rộng, VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 được phân lập từ các mẫu dưới đây:

- Mẫu phân của người khỏe mạnh đang sống tại cộng đồng được lựa chọn theo tiêu chuẩn lựa chọn của mục tiêu 1 và 2.
- Mẫu phân của động vật nuôi, mẫu thức ăn đã qua chế biến, mẫu nước ăn uống/sinh hoạt được thu thập tại các hộ gia đình có thành viên tham gia nghiên cứu được lựa chọn trong mục tiêu 1 và 2.

Tất cả các mẫu xét nghiệm được thu thập, bảo quản, vận chuyển theo đúng quy trình của nghiên cứu để đảm bảo chất lượng của mẫu xét nghiệm

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tiêu chuẩn loại trừ tương tự như mục tiêu 1 và 2;

2.2. Địa điểm nghiên cứu:

Địa điểm nghiên cứu được chọn có chủ đích với các lý do sau: xã Thanh Hà là một xã thuộc đồng bằng châu thổ sông Hồng với quy mô dân số năm 2015 ở mức trung bình, tổng dân số có 11.580 người đang sinh sống tại 2.960 hộ gia đình (ăn cùng mâm, ở cùng nhà); ngành nghề chủ yếu của người dân là làm nông nghiệp, trồng lúa, hoa màu và chăn nuôi trong đó chủ yếu là chăn nuôi nhỏ lẻ tại các hộ gia đình. Theo báo cáo tổng kết hàng năm của xã cho thấy, thói quen sử dụng dịch vụ y tế khi bị ốm chủ yếu là đến khám tại Trạm Y tế xã là 20,1%, tự ra các quầy thuốc để được tư vấn, mua thuốc và tự

điều trị 58,5%. Tại xã có 12 quầy thuốc tư nhân bán hầu như tự do rất nhiều các loại thuốc kháng sinh.

2.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 11/2014 đến tháng 9/2016; thời gian tiến hành điều tra các đối tượng tham gia nghiên cứu và thu thập mẫu tại điểm nghiên cứu là tháng 3/2015

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1: Sử dụng thiết kế nghiên cứu dịch tễ học mô tả điều tra cắt ngang để mô tả thực trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại cộng đồng dân cư được chọn.

Mục tiêu 2: Sử dụng thiết kế nghiên cứu dịch tễ học mô tả có nhóm so sánh giữa nhóm người được có mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng với nhóm người không mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng được xác định được từ mục tiêu 1 để tìm một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại cộng đồng được chọn.

Mục tiêu 3: Sử dụng thiết kế nghiên cứu dịch tễ học mô tả có phân tích trong phòng thí nghiệm để xác định một số đặc điểm sinh học phân tử của VKĐR KKS nhóm nhóm β - lactam phổ rộng phân lập được trên các mẫu thu thập được tại điểm nghiên cứu.

2.4.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

a) Cỡ mẫu nghiên cứu của mục tiêu 1 và 2:

* Cỡ mẫu được áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính cho một tỷ lệ trong một quần thể, cụ thể như sau [23]

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{p(1-p)}{(p.\varepsilon)^2} \times DE$$

Trong đó:

- n: số người khỏe mạnh đang sống tại cộng đồng cần điều tra
- p: là tỷ lệ người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng. Do chưa có nhiều nghiên cứu tại cộng đồng về lĩnh vực này tại Việt Nam nên nghiên cứu lựa chọn $p = 0,76$, là tỷ lệ bệnh nhân không mắc hội chứng tiêu hóa đến khám tại bệnh viện Chợ Rẫy có mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng [35].
- ε : độ chính xác tương đối, trong nghiên cứu này chọn $\varepsilon = 10\%$
- $Z_{1-\alpha/2}$: là giá trị tương ứng với độ tin cậy, với độ tin cậy là 95% ($Z_{1-\alpha/2} = 1,96$)
- DE: hệ số thiết kế, chọn $DE = 2$

Với các dữ liệu trên tính toán cỡ mẫu tối thiểu sau khi thêm 10% bỏ cuộc là 244 người; số mẫu thực tế của nghiên cứu là 265 người khỏe mạnh.

b) Cỡ mẫu lựa chọn cho mục tiêu 3

- Áp dụng chọn mẫu toàn bộ các chủng VK phân lập được từ các mẫu nghiên cứu của mục tiêu 1 để phân tích đặc điểm sinh học phân tử về kiểu hình, mức độ KKS của các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng. Thực tế có 232 chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng được chọn để phân tích.

- Để phân tích mức độ tương đồng về kiểu gen giữa các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập từ các đối tượng khác nhau, nghiên cứu tiến hành chọn các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 (mang gen đặc hiệu) phân lập được trên mẫu xét nghiệm của các đối tượng nghiên cứu như sau: Mỗi hộ gia đình có chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 phân lập được từ các đối tượng khác nhau, tiến hành

chọn ngẫu nhiên 01 chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 phân lập được từ người khoẻ mạnh và chọn tất cả các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 phân lập được từ các mẫu nghiên cứu khác (vật nuôi/thực phẩm/nước ăn uống/sinh hoạt) thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu. Thực tế số lượng chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 được lựa chọn để phân tích từ các nhóm đối tượng bao gồm: 54 chủng từ người khoẻ mạnh; 29 chủng phân lập được từ vật nuôi; 01 chủng phân lập được từ mẫu thức ăn đã chế biến và 04 chủng phân lập được từ mẫu nước ăn uống/sinh hoạt được chọn để phân tích.

2.4.3. Cách chọn mẫu nghiên cứu

Để lựa chọn được các đối tượng nghiên cứu của cả 3 mục tiêu của đề tài thì khung mẫu được áp dụng trong nghiên cứu là chọn theo hộ gia đình. Các hộ gia đình được lựa chọn như sau:

Chọn mẫu hộ gia đình: Về cấu trúc hộ gia đình tiêu biểu của xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam thường có khoảng 04 người/trên hộ gia đình (ăn cùng mâm, ở cùng nhà). Ước tính trung bình mỗi hộ có thể lựa chọn tối thiểu được 03 người/hộ gia đình tham gia nghiên cứu thì số hộ gia đình cần điều tra là 240 người: $3 \times 80 = 240$ hộ gia đình. Các hộ gia đình tại xã được chọn theo phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên hệ thống như sau:

Bước 1: Lựa chọn khoảng cách mẫu: Lập danh sách các hộ gia đình tại 7 thôn sau đó dùng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên hệ thống với khoảng cách k: $k = N/n$

Trong đó: k là khoảng cách chọn

$N = (2.960 \text{ hộ gia đình})$ là số hộ gia đình toàn xã Thanh Hà

$n = (80 \text{ hộ gia đình})$ là số hộ cần chọn

Qua tính toán xác định được $k = 37$.

Bước 2: Lựa chọn hộ gia đình theo phương pháp ngẫu nhiên hệ thống: Hộ gia đình đầu tiên (i) được chọn trong nghiên cứu được áp dụng theo phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên đơn trong danh sách. Các hộ gia đình tiếp theo được chọn theo khoảng cách là: $i + 1k$, và cứ thế lựa chọn 80 hộ gia đình tham gia vào nghiên cứu; với trường hợp hộ gia đình được lựa chọn trong mẫu từ chối tham gia nghiên cứu, hộ gia đình liền kề tiếp theo trong danh sách mẫu được lựa chọn thay thế.

Chọn đối tượng nghiên cứu là người khoẻ mạnh sinh sống tại cộng đồng: Đối với 80 hộ gia đình được chọn tiến hành lập danh sách tất cả các thành viên trong hộ gia đình có đủ tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu để đưa vào nghiên cứu. Thực tế đã chọn được 265 thành viên của 80 hộ gia đình thoả mãn các tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng tham gia vào nghiên cứu.

Chọn mẫu các đối tượng nghiên cứu khác: bao gồm mẫu động vật nuôi, mẫu thức ăn đã qua chế biến và mẫu nước ăn uống/sinh hoạt dựa vào khung mẫu hộ gia đình. Chọn tất cả các mẫu trên tại các hộ gia đình có thoả mãn tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu. Tại mỗi hộ gia đình được lựa chọn trong mục tiêu 1 và 2, tiến hành lấy mẫu nghiên cứu khác, cụ thể như sau:

- Mẫu phân của động vật nuôi: Gia đình có bất kỳ động vật nuôi nào hiện đang được nuôi tại gia đình như là chó/gia cầm (gà, vịt, ngan, chim)/lợn, thì tiến hành lấy mẫu phân của tất cả các loại vật nuôi trên. Tổng số mẫu phân của các động vật nuôi đã được thu thập là 125 mẫu, trong đó có 35 mẫu phân chó, 73 mẫu phân gia cầm (phân gà, vịt, chim bồ câu, ngan) và 17 mẫu phân lợn. Mỗi loại động vật sẽ tiến hành lấy 01 mẫu phân dạng pool theo quy trình nghiên cứu.

- Mẫu thức ăn đã chế biến/nấu chín để sử dụng: mỗi hộ gia đình tiến hành lấy 02 mẫu thức ăn đã nấu chín trên bàn ăn bao gồm 01 mẫu thức ăn có nguồn gốc động vật và 01 mẫu thức ăn có nguồn gốc từ thực vật. Tổng số

mẫu đã thu thập là 160 mẫu. Các mẫu thực phẩm đã nấu chín được lấy vào thời điểm sử dụng cho bữa ăn trưa tại hộ gia đình được chọn.

- Mẫu nước ăn uống/sinh hoạt: Lấy mẫu tất cả các nguồn nước mà hộ gia đình đã được lựa chọn vào nghiên cứu thường sử dụng cho ăn uống/sinh hoạt. Tổng số mẫu nước ăn uống/sinh hoạt đã thu thập được là 182 mẫu. Thời điểm tiến hành lấy mẫu cùng với các mẫu của động vật khi tiến hành điều tra tại hộ gia đình.

Bảng 2.1. Tổng hợp cỡ mẫu các loại đã được lựa chọn vào nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu	Số mẫu đã chọn
Số hộ gia đình được chọn	80 hộ gia đình
Người khỏe mạnh tại cộng đồng	265 người
Mẫu phân của người khỏe mạnh tại cộng đồng	265 mẫu
Mẫu động vật nuôi tại gia đình	125 mẫu
Mẫu thức ăn đã chế biến	160 mẫu
Mẫu nước ăn uống/sinh hoạt	182 mẫu

Chọn đối tượng là các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng được phân lập: Tất cả các mẫu phân và mẫu xét nghiệm của các đối tượng khác được thu thập và tiến hành phân lập, nuôi cấy, xác định VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng và xác định VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 theo cách sau:

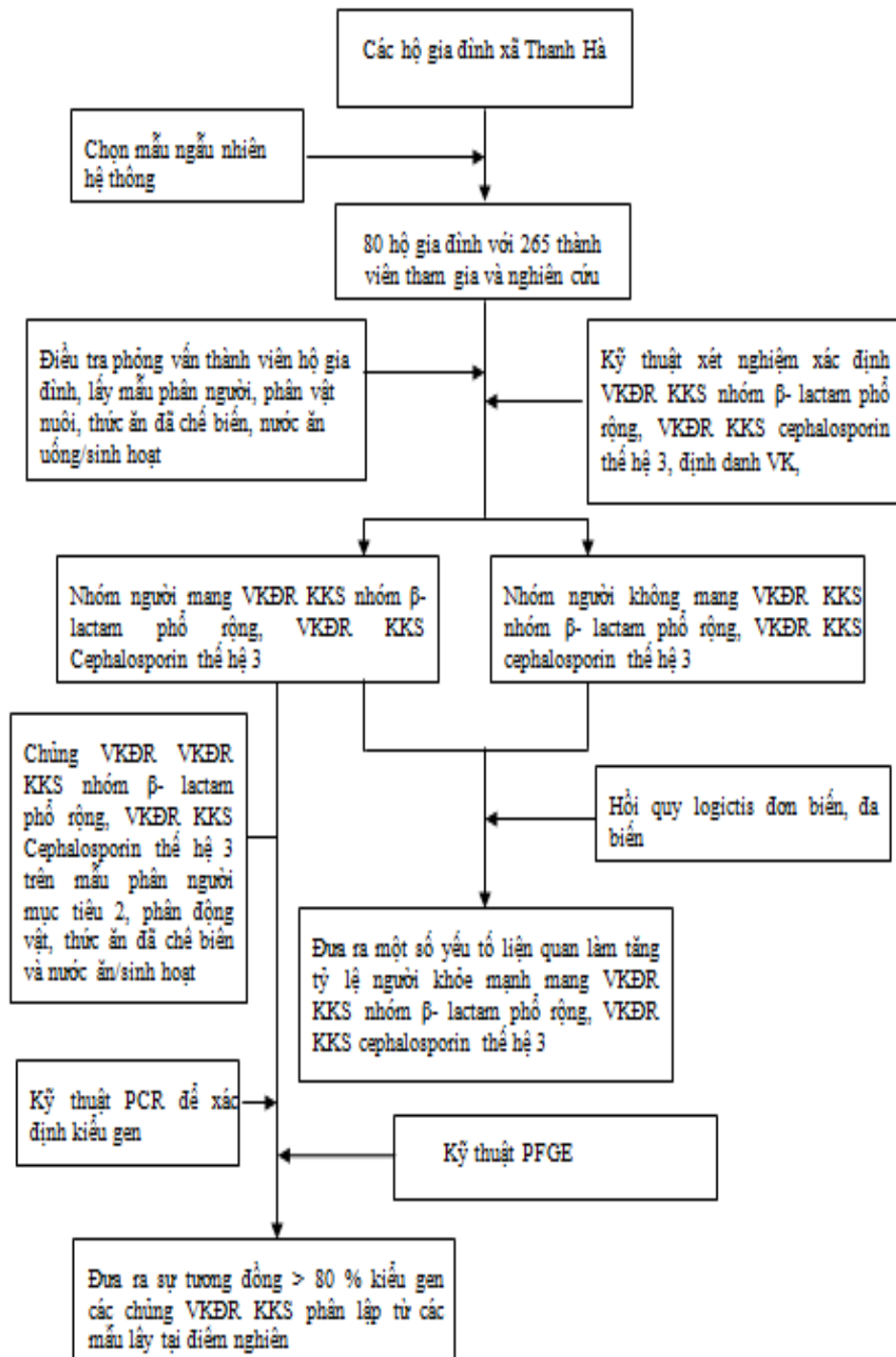
- Chọn tất cả các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được từ các nhóm đối tượng nghiên cứu. Tổng số có 393 chủng phân lập được chọn vào nghiên cứu.

- Các chủng VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 được chọn như sau: Lập danh sách tất cả các chủng VKĐR mang gen KKS nhóm β -lactam phổ rộng/KKS cephalosporin thế hệ 3 phân lập được trên mẫu phân người (mục tiêu 1) theo hộ gia đình sau đó chọn ngẫu nhiên 01 chủng trong 01 hộ gia

đình; trên thực tế có 54 hộ gia đình có thành viên mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và chọn được 54 chủng. Chọn mẫu toàn bộ đối với các chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập được từ các nhóm đối tượng như là vật nuôi tại hộ gia đình, mẫu thức ăn đã qua chế biến và nước ăn uống/sinh hoạt đang dùng tại 54 hộ gia đình được chọn trên. Tổng số các chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập được từ các nhóm đối tượng trên tương ứng là 29; 01 và 04 chủng.

Bảng 2.2. Tổng hợp các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 đã được lựa chọn để phân tích

Đối tượng nghiên cứu	Số chủng VKĐR KKS nhóm β-lactam phổ rộng	Số chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3
Người khỏe mạnh	98	54
Động vật nuôi tại gia đình	29	29
Mẫu thức ăn đã qua chế biến	1	1
Mẫu nước ăn uống/sinh hoạt	4	4



Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

2.5. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu

2.5.1. Phương pháp thu thập thông tin

Áp dụng phương pháp điều tra hộ gia đình: Tất cả các thành viên trong hộ gia đình sẽ được điều tra viên tư vấn, hướng dẫn tham gia nghiên cứu. Với mỗi thành viên trong hộ gia đình sẽ có 01 phiếu phỏng vấn; đối với người người già, trẻ nhỏ, người không trả lời được phiếu phỏng vấn thì điều tra viên tiến hành hỏi người giám hộ hoặc chủ hộ. Các nội dung, biến số thu thập qua đều được thiết kế sẵn bao gồm nhân khẩu, các yếu tố dịch tễ, các yếu tố xã hội, tiền sử sức khỏe, tiền sử sử dụng KS, các thói quen... Công cụ thu thập số liệu là phiếu phỏng vấn in sẵn tại (Phụ lục 04). Đối với tất cả các thành viên trong hộ gia đình được chọn vào nghiên cứu, sẽ tiến hành lấy mẫu phân để xét nghiệm.

2.5.2. Phương pháp thu thập mẫu xét nghiệm

- *Chuẩn bị dụng cụ để lấy mẫu:*

Cốc vô khuẩn có thìa đựng mẫu phân người, mẫu phân động vật nuôi

Lọ vô khuẩn có nắp đậy để đựng mẫu nước

Cốc vô khuẩn có nắp đậy có thìa có kẹp thức ăn để đựng thức ăn

Mã dán phù hợp với các mẫu

- *Mẫu phân người:* Tiến hành lấy cùng thời điểm phỏng vấn và lấy tất cả các thành viên trong hộ gia đình được chọn vào nghiên cứu. Hướng dẫn cho 01 người đại diện hộ gia đình sau khi thành viên nào đại diện ra bờ xong thì người đại diện sử dụng thìa lấy khoảng 5gram phân/người ở giữa bãi phân cho vào cốc vô khuẩn đã dán nhãn mã hóa theo danh sách và thông báo ngay cho cán bộ thu thập mẫu là các điều tra viên của đề tài đã được tập huấn để thu thập và bảo quản.

- *Mẫu phân động vật nuôi:* Cán bộ thu thập mẫu dán sẵn các mã theo danh sách các động vật cần lấy mẫu tại các hộ gia đình và trực tiếp lấy phân các vật

nuôi lấy 5gram phân/động vật nuôi cho vào cốc vô khuẩn đồng thời bảo quản theo quy định.

- Mẫu nước ăn/sinh hoạt: Cán bộ thu thập mẫu trực tiếp hỏi hộ gia đình xem nguồn nước chính gia đình để sử dụng ăn uống/sinh hoạt và trực tiếp lấy 100ml/mẫu cho vào chai đã dán mã hóa theo hộ gia đình theo nguồn nước bảo và tiến hành bảo quản.

- Mẫu thức ăn đã chế biến: Cán bộ thu thập mẫu trực tiếp hỏi hộ gia đình xem gia đình thường xuyên sử dụng loại thức ăn gì và tiến hành lấy 100g/mẫu thức ăn đã chế biến trước bữa ăn của hộ gia đình và cho vào cốc vô khuẩn dán nhãn mã hóa và bảo quản.

Tất cả các mẫu trên được bảo quản ở nhiệt độ 4⁰C đóng gói 03 lớp: lớp 1 gồm tuýp/cốc có chứa mẫu có nắp đậy, lớp 2: túi díp chứa các tuýp/cốc đựng mẫu, lớp 3: Thùng chứa các túi đựng mẫu chắc chắn có khả năng cách nhiệt và gửi về Phòng thí nghiệm Kháng sinh - Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương trong vòng 14 giờ kể từ khi thu thập để bảo quản và làm xét nghiệm.

2.5.3. Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu

- Người khỏe mạnh là người không đang mắc các bệnh cấp tính, đợt cấp của các bệnh mạn tính, không đang điều trị kháng sinh bệnh theo đơn thuốc, theo hướng dẫn của bác sỹ hoặc tự điều trị, người bị chấn thương, tâm thần có chỉ định điều trị của cơ sở y tế.

- Người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng là mẫu phân lấy của người khỏe mạnh phân lập được VKĐR sinh *Extended spectrum beta-lactamases* (ESBL)

- Người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 là mẫu phân của người khỏe mạnh phân lập được chủng VKĐR sinh ESBL mang gen mã hóa CTX - M.

- Xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế vi khuẩn áp dụng theo tiêu chuẩn CLSI 2014.

- Các mẫu phân động vật nuôi, mẫu nước, mẫu thức ăn đã qua chế biến nhiễm VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng là các mẫu xét nghiệm của các nhóm trên phân lập được VKĐR sinh ESBL.

- Các mẫu phân động vật nuôi, mẫu nước, mẫu thức ăn đã qua chế biến nhiễm VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 là các mẫu xét nghiệm phân lập được chủng VKĐR sinh ESBL mang gen mã hóa CTX-M.

- Phân loại kinh tế hộ gia đình: theo Quyết định số 09/2011/QĐ-TTg ngày 30/01/2011 của Thủ tướng Chính phủ về việc ban hành chuẩn hộ nghèo, hộ cận nghèo.

- Phân loại nhà tiêu hợp vệ sinh: theo Thông tư số 27/2011/TT-BYT ngày 24/6/2011 của Bộ Y tế về quy chuẩn nhà tiêu hợp vệ sinh.

2.5.4. Các công cụ thu thập thông tin

- Phiếu điều tra người tham gia nghiên cứu và các yếu tố liên quan đến tình trạng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại điểm nghiên cứu (Phụ lục 3)

- Sổ theo dõi lấy các loại mẫu: phân người khỏe mạnh, phân động vật, mẫu nước ăn/sinh hoạt và mẫu thực phẩm

- Danh sách các mẫu xét nghiệm của người tham gia nghiên cứu, mẫu phân động vật nuôi, mẫu nước ăn uống/sinh hoạt và mẫu thực phẩm

- Chủng chuẩn quốc tế: *Escherichia coli* ATCC-25922

- Trang thiết bị và dụng cụ trong phòng nghiên cứu

2.5. Các kỹ thuật xét nghiệm

- **Kỹ thuật xác định chủng VKĐR sinh ESBL:** Các mẫu sau khi thu thập tại điểm nghiên cứu được vận chuyển, bảo quản và xử lý theo đúng quy trình sẽ tiến hành nuôi cấy trên thạch ChromID ESBL (Bio-Merieux-Pháp); ủ ở 37°C trong vòng 18 đến 24 giờ thì ghi nhận kết quả theo hướng dẫn của nhà

sản xuất. Các khuẩn lạc có màu tím được xác định là chủng VKĐR sinh ESBL và được lựa chọn cấy sang môi trường thạch dinh dưỡng để thực hiện các thử nghiệm tiếp theo. Kỹ thuật này được làm tại Phòng xét nghiệm Kháng kháng sinh của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương và do các cán bộ tại đây triển khai.

- **Định danh chủng VKĐR:** VKĐR sinh ESBL được định danh bằng máy định danh Maldi - top của Hoa Kỳ sản xuất.

- **Kỹ thuật xác định chủng VKĐR sinh ESBL mang gen mã hóa:** Lấy các chủng VKĐR sinh ESBL nuôi cấy trong môi trường Luria-Bertani (của hãng Invitrogen, Mỹ) ở nhiệt độ 37°C qua đêm, ly tâm thu cặn và hòa tan trong 200µl nước cất vô trùng, ủ ở 95°C trong 10 phút. Tiếp tục ly tâm, thu nước nổi để làm khuôn mẫu ADN. Phát hiện các gen mã hóa ESBL bằng kỹ thuật PCR đa môi sử dụng các đoạn môi đặc hiệu.

Bảng 2.3. Các cặp môi phát hiện gen mã hóa ESBL

TT	Tên	Trình tự môi	Kích thước (bp)
1	Tem-F	TTTTCGTGTCGCCCTTATTCC	798
	Tem-R	CGTTCATCCATAGTTGCCTG ACTC	
2	SHV-F	TTATCTCCCTGTTAGCCACC	650
	SHV-R	GATTTGCTGATTTTCGTCGG	
3	OXA-F	GGCACCAGATTCAACTTTCA AG	564
	OXA-R	GACCCCAAGTTTCCTGTAAG TG	
4	CTX-M F	CGATGTGCAGTACCAGTAA	585
	CTX-M R	TTAGTGACCAGAATCAGCGG	

- **Kỹ thuật xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế vi khuẩn (MIC):** Được tiến hành theo quy trình xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế vi khuẩn của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Sáu loại kháng sinh được sử dụng bao gồm: ampicilin (AM), ceftazidim (CAZ), cefuraxim (CXM), cephalothin (CF), ciprofloxacin (CIP) và imipenem (IMP) để xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế VKĐR sinh ESBL và sử dụng chủng chuẩn là chủng *E. coli* ATCC 25922. Xác định tính KKS của VK theo tiêu chuẩn CLSI, 2014 [75].

- **Kỹ thuật điện di xung trường (Pulsed-Field Gel Electrophoresis - PFGE)** để tìm hiểu mối liên hệ kiểu gen [156][157]: Các chủng vi khuẩn đường ruột sinh ESBL mang gen *CTX-M* được đem tách chiết ADN trong thạch đệm sau đó chạy điện di sử dụng bộ điện di CHEF-DR III (Bio-Rad laboratories, Richmond, Calif). Kết quả PFGE được phân tích bằng phần mềm Bionumerics 6.6.11 (Applied Maths) để tạo cây phả hệ giữa các chủng nghiên cứu nhằm xác định mối liên hệ hoặc khả năng lan truyền của các chủng này. Các chủng có độ tương đồng > 80% sẽ được xếp cùng vào một nhóm genotype.

Tất cả các kỹ thuật xét nghiệm trên được triển khai tại các phòng xét nghiệm của Khoa Vi khuẩn, Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương và do các cán bộ tại đây thực hiện.

2.6. Các nhóm chỉ số nghiên cứu chính

2.6.1. Các chỉ số của mục tiêu 1

Mô tả thực trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015

- Tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại cộng đồng nghiên cứu.

- Phân bố người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng theo chủng VK, gen mã hóa.

- Tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 tại cộng đồng nghiên cứu.

- Tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR kháng với các loại KS và theo mức độ kháng (nhạy, trung gian, kháng)

- Tỷ lệ hộ gia đình có thành viên mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng.

- Tỷ lệ hộ gia đình có thành viên mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3.

- Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại cộng đồng nghiên cứu theo giới, nhóm tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân, tình trạng hộ gia đình,...

- Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 tại cộng đồng nghiên cứu theo giới, nhóm tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân, tình trạng hộ gia đình,

2.6.2. Các chỉ số của mục tiêu 2

Phân tích một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015

- Phân bố các nhóm yếu tố liên quan theo cá nhân người khỏe mạnh

- Phân bố các nhóm yếu tố liên quan theo hộ gia đình

- Phân tích đơn biến mô tả mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng với các yếu tố về đặc trưng cá nhân như: giới, nhóm tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân.

- Phân tích đơn biến mô tả mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng với các yếu tố về điều kiện

sống như: tình trạng kinh tế, tình trạng nhà tắm, nhà vệ sinh, nguồn nước sử dụng, điều kiện chăn nuôi.

- Phân tích đơn biến mô tả mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng với các yếu tố về đặc trưng sử dụng kháng sinh của các cá nhân như: tình trạng sức khỏe, sử dụng kháng sinh, loại KS đã sử dụng, cách sử dụng.

- Phân tích đa biến sử dụng mô hình hồi quy logistic - stepwise mô tả mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng với các yếu tố về đặc trưng cá nhân, điều kiện sống và đặc trưng sử dụng kháng sinh đã trình bày ở trên.

- Phân tích đơn biến mô tả mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 với các yếu tố về đặc trưng cá nhân như: giới, nhóm tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân.

- Phân tích đơn biến mô tả mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 với các yếu tố về điều kiện sống như: tình trạng kinh tế, tình trạng nhà tắm, nhà vệ sinh, nguồn nước sử dụng, điều kiện chăn nuôi.

- Phân tích đơn biến mô tả mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 với các yếu tố về đặc trưng sử dụng kháng sinh của các cá nhân như: tình trạng sức khỏe, sử dụng kháng sinh, loại KS đã sử dụng, cách sử dụng.

- Phân tích đa biến sử dụng mô hình hồi quy logistic - stepwise mô tả mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 với các yếu tố về đặc trưng cá nhân, điều kiện sống và đặc trưng sử dụng KS đã trình bày ở trên.

2.6.3. Các chỉ số nghiên cứu của mục tiêu 3

Xác định một số đặc điểm sinh học phân tử của VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được tại điểm nghiên cứu bao gồm:

- Phân bố các chủng VKĐR phân lập được từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu.

Phân bố kiểu gen của các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu.

- Tỷ lệ các nhóm kiểu gen mã hóa có tỷ lệ tương đồng $> 80 \%$ phân lập được từ mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu.

2.7. Quản lý và phân tích số liệu

- Số liệu điều tra hộ gia đình và các thành viên tham gia nghiên cứu được kiểm tra, làm sạch và nhập 2 lần vào phần mềm Epi Data 3.1 và phân tích trên phần mềm Stata 14.0. Trong quá trình xử lý, đã làm sạch các giá trị bị thiếu, nhập sai, không hợp lý, không rõ ràng bằng so sánh với phiếu điều tra giấy.

- Số liệu tại phòng thí nghiệm được quản lý bằng phần mềm *Microsoft Excell* 2010 và phân tích trên phần mềm Stata 14.0.

- Áp dụng phương pháp thống kê mô tả được thực hiện qua việc tính toán các tần số, tỷ lệ phần trăm, trung bình của các biến số áp dụng trong nghiên cứu để tìm sự phân bố của các biến nhân khẩu học (tuổi, giới, tình trạng hôn nhân); điều kiện vệ sinh, đặc điểm và kinh tế hộ gia đình, tình trạng sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi; tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKKKS nhóm β -lactam phổ rộng và nhóm cephalosporin thế hệ 3; tỷ lệ VKKKS có gen mã hóa CTX-M, SHV, TEM và OXA.

- Các biến định tính được biểu diễn dưới dạng tần suất và tỉ lệ, các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình nếu phân bố chuẩn hoặc trung vị nếu phân bố không chuẩn.

- Thống kê suy luận được thể hiện qua test thống kê Khi bình phương (χ^2) với tần số mong đợi >5 hoặc Fisher- Exact test với tần số mong đợi <5 khi kiểm định sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân theo các nhóm tuổi, kết quả điều trị, loại gen sinh độc tố, kiểu gen ribotype và một số tiền sử về các đặc điểm trên.

- Sử dụng test thống kê Student t-test độc lập (phân bố chuẩn) hoặc Mann-Whitney test (phân bố không chuẩn) để so sánh sự khác biệt giữa các chỉ số định lượng của 2 nhóm. Test thống kê Anova (phân bố chuẩn và phương sai đồng nhất) hoặc Kruskal-Wallis test (phân bố không chuẩn) để so sánh sự khác biệt giữa các chỉ số định lượng của từ 3 nhóm trở lên.

- Phân tích các yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng dựa vào phân tích hồi quy logictis đơn biến và phân tích hồi quy logistic đa biến:

Sử dụng phân tích đơn biến đối với một số yếu tố: giới tính, nhóm tuổi, nghề nghiệp, học vấn, kinh tế hộ gia đình, điều kiện vệ sinh, sử dụng KS trên người và cho vật nuôi, tiền sử bệnh tật và thành viên hộ gia đình.

Phân tích đa biến sử dụng mô hình hồi quy logistic - stepwise lùi (toàn bộ các yếu tố nguy cơ sẽ được đưa vào mô hình đa biến. Đặt ngưỡng loại bỏ ở mức $p = 0,25$ để loại bỏ các biến độc lập khi giá trị p của nó trong mô hình vượt quá 0,25. Tiến hành thực hiện 02 mô hình; mô hình 1 mô tả mối liên quan của tình trạng người mang VKĐRKKS nhóm β -lactam phổ rộng và mô hình 2 mô tả mối liên quan của tình trạng người mang VKĐRKKS nhóm cephalosporin thế hệ 3.

- Sử dụng phần mềm Bionumerics 6.6.11 (Applied Maths) để phân tích độ tương đồng kiểu gen của chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3

2.8. Sai số và cách khống chế sai số

2.8.1. Các sai số gặp phải

Nghiên cứu có thể gặp các sai số sau:

- Sai số trong chọn mẫu
- Sai số trong thu thập thông tin
- Sai số trong lấy mẫu

2.8.2. Cách khống chế các sai số

- Cán bộ tham gia điều tra được tập huấn kỹ theo bộ câu hỏi, đảm bảo thu thập thông tin một cách chính xác nhất.
- Cán bộ thu thập mẫu được tập huấn kỹ phương pháp lấy mẫu, bảo quản, vận chuyển mẫu.
- Người đại diện hộ gia đình được hướng dẫn chi tiết cách thông báo, lấy mẫu, bảo quản.
- Các kỹ thuật làm xét nghiệm được làm tại các phòng xét nghiệm của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.
- Số liệu thu thập được làm sạch và nhập 02 lần, so sánh đảm bảo tính chính xác của số liệu.
- Khắc phục yếu tố nhiễu bằng cách phân chia nhóm đối tượng khi phân tích số liệu. Sử dụng phân tích hồi quy đa biến.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện việc lấy mẫu phân để xét nghiệm, nuôi cấy, phân lập, định danh các VKĐR. Đây là những quy trình xét nghiệm thường quy, không can thiệp, không xâm phạm, không gây đau hay ảnh hưởng đến sức khỏe của người tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu được sự đồng ý của người tham gia nghiên cứu và người giám hộ đối với trẻ nhỏ <15 tuổi.

Các thông tin về cá nhân của đối tượng nghiên cứu được bảo mật theo qui định về Y đức.

Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương theo Quyết định số IRB-VN01059-22 về việc chấp thuận các vấn đề đạo đức nghiên cứu Y sinh học.

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thực trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015

Bảng 3.1. Một số đặc điểm cá nhân của đối tượng tham gia nghiên cứu

Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu		Số lượng (n= 265)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	123	46,4
	Nữ	142	53,6
Nhóm tuổi	< 10 tuổi	38	14,4
	Từ 10 tuổi đến < 60 tuổi	203	76,6
	$\geq$ 60 tuổi	28	10,6
Nghề nghiệp	Trẻ em/học sinh	91	34,3
	Nông dân	120	45,3
	Công nhân/viên chức	44	16,6
	Khác (buôn bán, thủ công...)	10	3,8
Trình độ học vấn	Dưới phổ thông trung học	202	76,2
	Hoàn thành PTTH trở lên	63	23,8
Theo tình trạng hôn nhân	Đang sống cùng vợ hoặc chồng	155	58,5
	Chưa có vợ hoặc chồng hoặc đang sống độc thân	110	41,5

Kết quả nêu tại Bảng 3.1 cho thấy: nam giới có tỷ lệ tham gia [123 (46,4%)] ít hơn so với nữ [142 (53,6%)]. Tuổi trung bình của các đối tượng là $33,6 \pm 19,8$, cao nhất là 82 tuổi và thấp nhất là 1 tuổi; nhóm tuổi từ 10 đến dưới 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (76,6%), tiếp đó là nhóm dưới 10 tuổi chiếm 14,4% trường hợp và nhóm từ 60 tuổi trở lên chiếm 10,6%. Đa số các trường hợp tham gia nghiên cứu làm nông nghiệp (45,3%); tiếp theo là nhóm trẻ em, học sinh tham gia với tỷ lệ 34,3%; nhóm nghề nghiệp công nhân, cán bộ công chức có tỷ lệ thấp hơn, chiếm 16,6%; nhóm nghề nghiệp khác (thủ công, buôn bán...) tham gia với tỷ lệ thấp nhất (3,8%). Về trình độ học vấn có 202 người có trình độ dưới PTTH chiếm 76,2%, có trình độ từ PTTH trở lên 63 người chiếm 23,8 %. Phân tích theo tình trạng hôn nhân có 155 người đang sống cùng vợ hoặc chồng chiếm 58,5% và có 110 người chưa có vợ hoặc chồng hoặc đang sống độc thân chiếm 41,5%.

Bảng 3.2. Một số đặc điểm chung của hộ gia đình tham gia nghiên cứu

Hộ gia đình	Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Kinh tế	Hộ không nghèo	77	96,3
	Hộ nghèo	3	3,7
Nhà tiêu	Hợp vệ sinh	70	87,5
	Không hợp vệ sinh	10	12,5
Nhà tắm	Có nhà tắm	73	91,3
	Không có nhà tắm	7	8,7
Chăn nuôi	Có nuôi vật nuôi	72	90,0
	Không nuôi vật nuôi	8	10,0
Sử dụng KS trong nông nghiệp	Có dùng	26	32,5
	Không dùng	54	67,5

Kết quả điều tra cho thấy trong tổng số 80 hộ gia đình được lựa chọn tham gia nghiên cứu, có 77 hộ thuộc diện không nghèo (96,3%), chỉ có 03 hộ

gia đình thuộc diện nghèo (3,7%); có 70 hộ gia đình sử dụng nhà tiêu hợp vệ sinh chiếm 87,5% và có 10 hộ gia đình sử dụng nhà tiêu không hợp vệ sinh chiếm 12,5%; có 73 hộ gia đình là có nhà tắm chiếm 91,3% và 7 hộ gia đình là không có nhà tắm chiếm 8,7%; có 72 hộ gia đình có nuôi vật nuôi chiếm 90,0% và 8 hộ gia đình không nuôi vật nuôi chiếm 10,0%; có 26 hộ gia đình sử dụng KS trong nông nghiệp chiếm 32,5% và 54 hộ gia đình không sử dụng KS trong nông nghiệp chiếm 67,5% (Bảng 3.2).

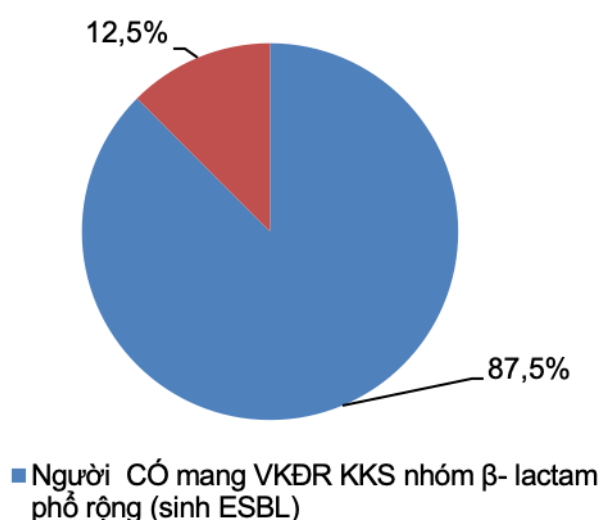
Bảng 3.3. Tỷ lệ hộ gia đình có thành viên mang VKĐR KKS theo hộ gia đình

Tỷ lệ hộ gia đình có người mang VKĐR KKS	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Có 100% thành viên mang VKĐR KKS	54	67,5%	6	7,5%
Có 60% đến <100% thành viên	15	18,7%	11	13,7%
Có 30% đến <60% thành viên	10	12,5%	23	28,8%
Có dưới 30% thành viên	0	0	14	17,5%
Không có thành viên nào	1	1,3%	26	32,5%
Tổng	80	100%	80	100%

Kết quả nêu tại Bảng 3.3 cho thấy VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng được phát hiện ở hầu hết các hộ gia đình có người tham gia nghiên cứu (79/80=98,8%). Trong đó 67,5% hộ gia đình có tất cả các thành viên trong hộ gia đình mang VKĐR KKS; 18,7% hộ gia đình có từ 60% đến dưới 100% thành viên mang VKĐR KKS. Tỷ lệ hộ gia đình có từ 30% đến dưới 60%

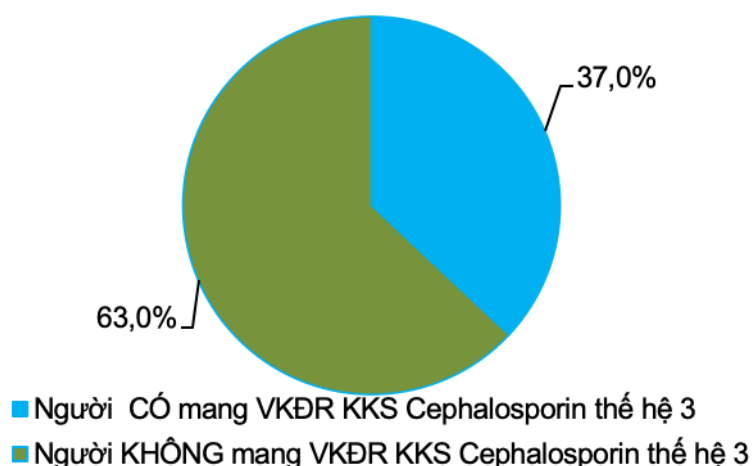
thành viên nhiễm VKĐR KKS là 12,5%; chỉ có 1 hộ gia đình (1,3%) là không có thành viên nào mang VKĐR KKS được phát hiện.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ hộ gia đình có thành viên mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3: (67,5%) (54/80 hộ gia đình); trong đó tỷ lệ hộ gia đình có tất cả các thành viên có VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 là thấp nhất (7,5%). 13,7% hộ gia đình có từ 60% đến <100% thành viên có mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3. Tỷ lệ hộ gia đình có từ 30% đến < 60% thành viên hộ gia đình có mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 có tỷ 28,8%; có 32,5% hộ gia đình không có thành viên nào mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 ở cộng đồng nghiên cứu.



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại cộng đồng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy trong tổng số 265 người tham gia nghiên cứu lấy được mẫu phân có 232 người có phân lập được VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng chiếm (87,5%); chỉ có 12,5% người khỏe mạnh không mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng.



Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 tại cộng đồng nghiên cứu

Trong tổng số 265 người tham gia nghiên cứu có 98 người có VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3, chiếm tỷ lệ 37,0%; số còn lại không mang VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3.

Bảng 3.4. Phân bố người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS theo giới tính

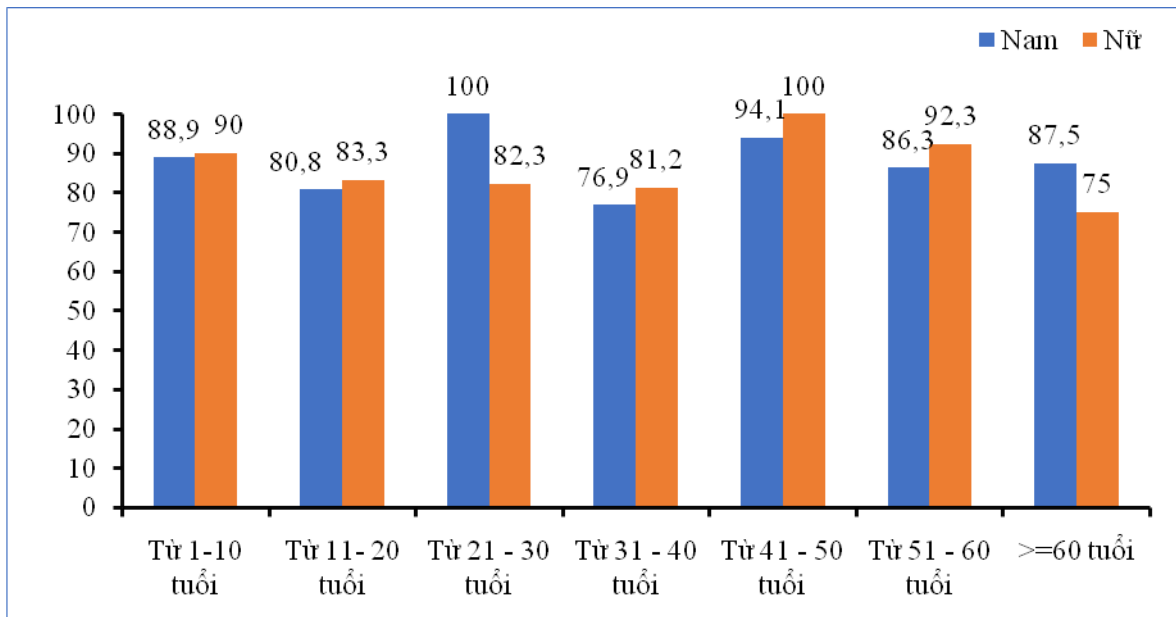
Giới tính	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Nam	107	46,1	43	43,9
Nữ	125	53,9	55	56,1
Tổng	232	100%	98	100%

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 232 người có VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng; nữ giới có tỷ lệ (53,9%) cao hơn so với nam giới. Kết quả tương tự cũng được thấy ở 98 trường hợp có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3, nữ giới (56,1%) chiếm tỷ lệ cao hơn so với nam giới (43,9%).

Bảng 3.5. Phân bố người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Từ 1-10	34	14,7	11	11,2
Từ 11-20	46	19,8	19	19,4
Từ 21-30	25	10,8	13	13,3
Từ 31-40	23	9,9	9	9,2
Từ 41-50	41	17,7	19	19,4
Từ 51-60	43	18,5	18	18,4
Trên 60	20	8,6	9	9,2
Tổng	232	100%	98	100%

Tình trạng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng gặp ở tất cả các nhóm tuổi nghiên cứu; trong tổng số 232 trường hợp có mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng, nhóm tuổi từ 11-20 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 19,8%; tiếp theo là nhóm tuổi 51-60 tuổi với 18,5% và nhóm tuổi 41-50 với 17,7%; nhóm tuổi trên 60 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 8,6%. Xu hướng tương tự cũng được thấy ở 98 trường hợp có VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3; nhóm tuổi từ 11-20 và từ 41-50 chiếm tỷ lệ cao nhất với 19,4%; tiếp theo là nhóm tuổi 51-60 tuổi với 18,4%; nhóm tuổi trên 60 và nhóm từ 31-40 tuổi cùng chiếm tỷ lệ thấp nhất với 9,2%.



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phở rộng theo nhóm tuổi và giới tính

Phân tích tỷ lệ người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phở rộng cho thấy có sự không đồng nhất về sự hiện diện của các VKĐR KKS nhóm β -lactam phở rộng ở nam và nữ trong nhóm tuổi từ 21-30 tuổi (tỷ lệ tương ứng là 100% ở nam và 82,3% ở nữ) và nhóm trên 60 tuổi (tỷ lệ tương ứng là 87,0% ở nam và 75,0% ở nữ).

Bảng 3.6. Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS theo nghề nghiệp

Nghề nghiệp	VKĐR KKS nhóm β -lactam phở rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Trẻ em/học sinh	77	33,2%	26	26,5%
Nông dân	108	46,5%	50	51,0%
Công nhân, viên chức	38	16,4%	20	20,4%
Khác (buôn bán...)	9	3,9%	2	2,0%
Tổng	232	100%	98	100%

Kết quả nêu tại Bảng 3.6 cho thấy các trường hợp VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phát hiện ở nhiều nhóm nghề nghiệp, trong đó nhóm nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,5%; tiếp theo là nhóm trẻ em/học sinh với 33,2%; nhóm nghề nghiệp khác (buôn bán, lao động tự do...) chiếm tỷ lệ thấp nhất với 3,9%.

Trong số 98 trường hợp VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 được phát hiện tại cộng đồng dân cư, nhóm nghề nghiệp nông dân cũng chiếm tỷ lệ cao nhất với 51,0%; tiếp theo là nghề nghiệp trẻ em/học sinh và nhóm nghề công nhân/cán bộ nhà nước với lần lượt là 26,5% và 20,4%; nhóm nghề nghiệp khác (buôn bán, lao động tự do...) cũng có tỷ lệ thấp nhất với 2,0%.

Bảng 3.7. Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS theo trình độ học vấn

Trình độ học vấn	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Từ THCS trở xuống	174	75,0%	77	78,6%
Từ THPT trở lên	58	25,0%	21	21,4%
Tổng	232	100%	98	100%

Trong số các trường hợp VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng, nhóm có trình độ học vấn THCS trở xuống chiếm tỷ lệ cao hơn với 75% so với nhóm có trình độ từ THPT trở lên (25%). Phân bố tương tự cũng được thấy ở 98

trường hợp có VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 với 78,6% các trường hợp có trình độ THCS trở xuống và 21,4% ở nhóm có trình độ học vấn từ THPT trở lên.

Bảng 3.8. Phân bố tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS theo tình trạng hôn nhân

Tình trạng hôn nhân	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Có gia đình	138	59,5%	62	63,3%
Chưa lập gia đình	85	36,6%	32	32,6%
Ly thân/ly hôn/goá	9	3,9%	4	4,1%
Tổng	232	100%	98	100%

Phân bố các trường hợp người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng theo tình trạng hôn nhân cho thấy nhóm có gia đình chiếm tỷ lệ cao nhất với 59,5%; tiếp theo là nhóm chưa lập gia đình với 36,6%; nhóm người ly thân/ly hôn/goá chiếm tỷ lệ thấp nhất (3,9%). Trong số 98 trường hợp có VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 được phát hiện, nhóm người có gia đình cũng chiếm tỷ lệ cao nhất với 63,3%; tiếp theo là nhóm người chưa lập gia đình với 32,6% ; chiếm tỷ lệ thấp nhất là nhóm ly thân/ly hôn/goá với 4,1%.

Bảng 3. 9. Mức độ KKS của VKĐR phân lập trên người khỏe mạnh tại cộng đồng (n=232)

Tên kháng sinh	Nhạy (S)		Kháng trung gian (I)		Kháng (R)	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Ampicilin	0	0,0	0	0,0	232	100,0
Cephalothin	0	0,0	0	0,0	232	100,0
Cefuraxim	1	0,4	2	0,9	229	98,7
Ceftazidim	109	47,0	52	22,4	71	30,6
Ciprofloxacin	70	30,2	3	1,3	159	68,5
Imipenem	228	98,3	3	1,3	1	0,4

Kết quả nêu tại bảng 3.9 cho thấy, tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR sinh ESBL kháng hoàn toàn (100%) với ampicilin và cephalothin, tiếp theo là kháng cefuraxim: 98,7%, kháng ciprofloxacin là: 68,5%, kháng ceftazidim là: 30,65% và imipenem là: 0,4%. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ VKĐR sinh ESBL vẫn còn nhạy cảm với imipenem là 98,3%, ceftazidim là: 47,0% và ciprofloxacin là: 30,2%.

3.2. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015

3.2.1. Mối liên quan của một số yếu tố và tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng

Bảng 3. 10. Mối liên quan giữa một số đặc điểm cá nhân và tình trạng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng

Đặc điểm	Có VKĐR KKS		Không mang VKĐR KKS		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Giới tính					
Nam (n=123)	107	87,0	16	16,0	1,09 (0,53 - 2,28)
Nữ (n=142)	125	88,0	17	12,0	
Nhóm tuổi					
Dưới 10	30	88,2	4	11,8	Nhóm so sánh
Từ 10 - dưới 60	179	88,2	24	11,8	0,99 (0,32 - 3,07)
Nhóm ≥ 60	23	82,1	5	17,9	0,61 (0,15 - 2,54)
Nghề nghiệp					
Nông dân (n=120)	108	90,0	12	10,0	1,52 (0,71 - 3,25)
Nghề nghiệp Khác (n=145)	124	85,5	21	14,5	
Trình độ học vấn					
Từ PTTH trở lên (n= 63)	58	92,1	5	7,9	1,86 (0,68 - 5,08)
Dưới PTTH (n= 202)	174	86,1	28	13,9	

Kết quả nêu tại Bảng 3.10. cho thấy nữ giới có tỷ lệ mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng với tỷ lệ cao hơn so với nam giới (88,0% và 87%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả phân tích đơn biến theo nhóm tuổi cho thấy, khi so sánh với nhóm tuổi dưới 10, nhóm tuổi cao hơn có nguy cơ mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng thấp hơn, cụ thể nhóm từ 10 dưới 60 (cOR = 0,99; 95% CI:0,32- 3,07) và nhóm ≥ 60 (cOR = 0,61; 95% CI: 0,15-2,54); tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Khi phân tích theo nhóm nghề nghiệp cho thấy nhóm nông dân có nguy cơ mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng cao hơn so với nhóm nghề nghiệp khác; tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. 11. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và một số yếu tố về đặc điểm hộ gia đình

Đặc điểm	Có mang VKĐR KKS		Không mang VKĐR KKS		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Kinh tế hộ gia đình					
Hộ nghèo	5	71,4	2	28,6	2,94 (0,54 -15,89)
Hộ không nghèo	227	88,0	31	12,0	
Nhà tắm hộ gia đình hợp vệ sinh					
Có	73	83,9	14	16,1	0,62 (0,29 - 1,31)
Không/không có	159	89,3	19	10,7	

Nhà tiêu hộ gia đình hợp vệ sinh					
Có	208	87,8	29	12,2	1,19 (0,39 - 3,69)
Không	24	85,7	4	14,3	
Nguồn nước sinh hoạt hộ gia đình					
Nước máy/mưa	19	100	0	0	N/A
Nguồn khác	213	86,6	33	13,4	

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ người có VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng ở những người sống trong hộ gia đình có điều kiện kinh tế thuộc hộ nghèo là thấp hơn so với nhóm có điều kiện kinh tế hộ gia đình, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.11. cũng cho kết quả tỷ lệ người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng ở nhóm người có nhà tắm hợp vệ sinh thấp hơn so với người ở hộ gia đình không có hoặc có nhà tắm không hợp vệ sinh; tuy nhiên sự khác biệt giữa 2 nhóm này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Theo kết quả phân tích về yếu tố hộ gia đình sử dụng nhà tiêu thì tỷ lệ người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại những hộ gia đình có nhà tiêu hợp vệ sinh và tại hộ gia đình không có hoặc có nhà tiêu không hợp vệ sinh cũng không có sự khác biệt.

Kết quả phân tích về nguồn nước sử dụng trong sinh hoạt cũng cho thấy tỷ lệ người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng trong hộ gia đình dùng nước máy/nước mưa so với các hộ gia đình sử dụng nguồn nước khác cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. 12. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và một số yếu tố về đặc điểm chăn nuôi hộ gia đình

Đặc điểm	Có mang VKĐR KKS		Không mang VKĐR KKS		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Nuôi vật nuôi tại hộ gia đình					
Có	212	89,1	26	10,9	2,85 (1,09 - 7,48)
Không	20	74,1	7	25,9	
Sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi					
Có	157	90,2	17	9,8	1,97 (0,94 - 4,11)
Không	75	82,4	16	17,6	

Kết quả nghiên cứu nêu tại Bảng 3.12. cho thấy những người trong hộ gia đình có nuôi vật nuôi có tỷ lệ mang VKĐR KKS nhóm β - phổ rộng cao hơn so với những người trong hộ gia đình không có nuôi vật nuôi với cOR=2,85; 95% CI:1,09 - 7,48 và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến.

Kết quả phân tích cũng cho thấy, những người sống trong hộ gia đình có sử dụng KS trong chăn nuôi cũng có nguy cơ mang VKĐR KKS nhóm β - phổ rộng cao hơn so với những người sống trong hộ gia đình không sử dụng KS với cOR = 1,97; 95% CI 0,94 - 4,11; tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. 13. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và tình trạng sức khỏe của các thành viên trong gia đình

Đặc điểm	Có mang VKĐR KKS		Không mang VKĐR KKS		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Sức khỏe thành viên hộ gia đình					
Có bệnh mạn tính (n=22)	21	95,5	1	4,5	3,18 (0,41- 24,73)
Không bệnh mạn tính (n= 243)	211	86,8	32	13,2	
Gia đình có người ốm trong 1 tháng qua					
Có (n=60)	50	83,3	10	16,7	0,64 (0,29 - 1,44)
Không (n=202)	182	88,8	23	11,4	

Kết quả nghiên cứu cho thấy những người trong gia đình có bệnh mạn tính kèm theo có nguy cơ mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng cao hơn so với những người trong hộ gia đình không có bệnh mạn tính với cOR= 3,18; 95%CI:0,41-24,73; tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự cũng không tìm thấy mối liên hệ giữa tình trạng người mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và tình trạng gia đình có người ốm trong 1 tháng qua.

Bảng 3. 14. Mối liên quan giữa tình trạng người khoẻ mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và tiền sử mắc bệnh

Tình trạng	Có mang VKĐR KKS		Không mang VKĐR KKS		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Tiền sử bệnh					
Có bệnh mạn tính (n=21)	20	95,2	1	4,8	3,01 (0,38 - 23,47)
Không bệnh mạn tính (n= 244)	212	86,9	32	13,1	

Kết quả phân tích nêu ở Bảng 3.14 cho thấy ở những người có bệnh mạn tính kèm theo có khả năng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam cao hơn so với những người không có bệnh mạn tính với tỷ suất chênh lần lượt là (cOR= 3,01; 95%CI:0,38 - 23,47). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. 15. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và tình trạng sử dụng KS

Yếu tố liên quan	Có mang VKĐR KKS		Không mang VKĐR KKS		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Tiền sử sử dụng KS trong 6 tháng qua					
Có (n=122)	116	95,1	6	4,9	4,5 (1,79 - 11,31)
Không (n=143)	116	81,1	27	18,9	
Số đợt sử dụng kháng sinh					
Một đợt (n=54)	50	92,6	4	7,4	2,64 (0,46 - 15,0)
≥ 2 đợt (n=68)	66	97,1	2	2,9	
Thời gian trung bình 1 đợt điều trị					
Dưới 5 ngày (n=83)	79	95,2%	4	4,8%	0,94 (0,16 - 5,34)
Từ 5 ngày trở lên (n=39)	37	94,9%	2	5,1%	
Cách thức sử dụng KS					
Đường uống(n= 119)	114	95,8	5	15,2	11,4 (0,82 - 158,2)
Đường tiêm (n= 3)	2	66,7	1	33,3	
Loại KS sử dụng					
KS nhóm β-lactam phổ rộng (n= 119)	113	95,0	6	5,0	4,27 (1,66 - 10,97)
KS khác (n= 146)	119	81,5	27	18,5	

Kết quả phân tích nêu tại Bảng 3.15 cho thấy có 02 yếu tố liên quan làm tăng tỷ lệ người có VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng trong phân đó là: tiền sử nhóm người có sử dụng KS trong 6 tháng qua và loại KS sử dụng đó là nhóm KS β -lactam với các quả lần lượt là: (cOR=4,5; 95%CI 1,79-11,31) và (cOR=4,27; 95%CI 1,66-10,97). Kết quả nghiên cứu có ý nghĩa thống kê.

Các yếu tố số đợt sử dụng KS, thời gian trung bình một đợt điều trị, cách thức sử dụng KS không làm tăng tỷ lệ người có VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng trong phân.

Bảng 3. 16. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS và tình trạng phân lập được VKĐR KKS tại các mẫu môi trường

Yếu tố liên quan	Có mang VKĐR KKS		Không mang VKĐR KKS		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Phân lập VKĐR KKS ở mẫu phân động vật nuôi tại hộ gia đình					
Có (n= 209)	180	86,1	29	13,9	1,83 (0,700- 6,26)
Không (n=56)	52	92,9	4	7,1	
Phân lập VKĐR KKS ở mẫu thức ăn đã chế biến là động vật					
Có (n=28)	26	92,9	2	7,1	1,96 (0,44 - 8,65)
Không (n=237)	206	86,9	31	13,1	
Có VKĐR KKS ở mẫu thức ăn đã chế biến là thực vật (mẫu rau)					
Có (n=54)	52	96,3	2	3,7	4,48 (1,04 - 19,3)
Không (n=211)	180	85,3	31	14,7	
Có VKĐR KKS ở mẫu nước giếng dùng cho ăn uống/sinh hoạt					
Có (n=67)	59	88,1	8	11,9	1,07 (0,45 - 2,49)
Không (n=198)	173	87,4	25	12,6	
Có VKĐR KKS ở mẫu nước mưa dùng cho ăn uống/sinh hoạt					
Có (n=57)	54	94,7	3	5,3	3,03 (0,89 - 10,33)
Không (n=208)	178	85,6	30	14,4	

Kết quả phân tích tại bảng 3.16 cho thấy phát hiện VKĐR KKS ở mẫu rau tại hộ gia đình có khả năng làm tăng nguy cơ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS với (cOR=4,48 95%CI: 1,04 - 19,3) và sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê. Còn các yếu tố mẫu phân động vật nuôi tại hộ gia đình, mẫu thức ăn qua chế biến là động vật, mẫu các nguồn nước dùng cho ăn uống và sinh hoạt có VKĐR KKS có nguy cơ làm tăng tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. 17. Phân tích đa biến mối liên quan của một số yếu tố đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại điểm nghiên cứu

Yếu tố liên quan		Có mang VKĐR KKS		Không mang VKĐR KKS		aOR	95%CI
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		
Trình độ học vấn	Dưới PTTH	58	92,1	5	7,9	2,15	(0,15-6,17)
	Từ PTTH trở lên	174	86,1	28	13,9	1	
Kính tế hộ gia đình	Hộ nghèo	5	71,4	2	28,6	5,9	0,73 - 47,7
	Không nghèo	227	88,0	31	12,0	1	
Tiền sử bệnh mạn tính	Có bệnh	20	95,2	1	4,8	7,16	0,57 - 90,38
	Không bệnh	212	86,9	32	13,1	1	
Tiền sử sử dụng KS điều trị trong 06 tháng qua	Có	116	95,1	6	4,9	4,78*	1,83 - 12,43
	Không	116	81,1	27	18,9	1	
Hộ gia đình nuôi vật nuôi	Có	212	89,1	26	10,9	3,26*	1,13 - 9,47
	Không	20	74,1	7	25,9	1	
Sử dụng KS trong chăn nuôi	Có	157	90,2	17	9,8	2,34*	1,05 - 5,22
	Không	75	82,4	16	17,6	1	

Kết quả phân tích đa biến tại bảng 3.17 cho thấy tiền sử sử dụng KS trong 6 tháng qua (aOR=4,78; 95% CI: 1,83-12,43), tình trạng hộ gia đình có nuôi gia súc (aOR=3,26; 95%CI: 1,13-9,47) và hộ gia đình dùng KS trong chăn nuôi

(aOR= 2,34; 95%CI:1,05-5,22) là các yếu tố liên quan có thể làm tăng tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng trong cộng đồng.

3.2.2. *Mối liên quan giữa một số yếu tố với tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3*

Bảng 3. 18. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và một số đặc điểm cá nhân tại điểm nghiên cứu

Đặc điểm	Có VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		Không mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Giới tính					
Nam (n=123)	43	35,0%	80	65,0%	1,18 (0,71-1,94)
Nữ (n=142)	55	38,7%	87	61,3%	
Nhóm tuổi					
Dưới 10	9	26,5%	25	73,5%	Nhóm so sánh
Từ 10 - dưới 60	79	38,9%	124	61,1%	1,77 (0,78 - 3,99)
Nhóm ≥ 60	10	35,7%	18	64,3%	1,54 (0,52 - 4,57)
Nghề nghiệp					
Nông dân (n=120)	50	41,7	70	58,3	1,44 (0,87 - 2,38)
Nghề khác (n=145)	48	33,1	97	66,9	
Trình độ học vấn					
Từ PTTH trở lên (n= 63)	21	33,3	42	66,7	0,812 (0,45 - 1,47)
Dưới PTTH (n= 202)	77	38,1	125	61,9	

Kết quả nghiên cứu bảng 3.18 cho thấy nữ giới có tỷ lệ mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 cao hơn so với nam giới với tỷ lệ lần lượt là 38,7% và 35%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Phân tích đơn biến theo nhóm tuổi cho thấy, khi so sánh với nhóm tuổi dưới 10, nhóm tuổi cao hơn có nguy cơ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 cao hơn, cụ thể nhóm từ 10 dưới 60 (cOR 1,77; 95%CI 0,78- 3,99) và nhóm ≥ 60 cOR = 1,54 (CI: 95%CI 0,52 - 4,57); tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Khi phân tích theo nhóm nghề nghiệp cho thấy nhóm nông dân có thể có nguy cơ mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 cao hơn so với nhóm nghề nghiệp khác; tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Khi phân tích theo trình độ học vấn, nhóm có trình độ học vấn cao hơn (THPT trở lên) có khả năng mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 thấp hơn so với nhóm có trình độ từ THCS trở xuống (cOR 0,812; 95%CI 0,45 - 1,47). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với (bảng 3.18).

Bảng 3. 19. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và một số đặc điểm hộ gia đình tại điểm nghiên cứu

Đặc điểm	Có VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		Không mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Kinh tế hộ gia đình					
Hộ nghèo	2	28,6	5	71,4	1,48 (0,28 - 7,78)
Hộ không nghèo	96	37,2	162	62,8	

Nhà tắm hộ gia đình hợp vệ sinh					
Có	37	42,5	50	57,5	1,42 (0,84 - 2,40)
Không/không có nhà VS	61	34,3	117	65,7	
Nhà tiêu gia đình hợp vệ sinh					
Có	89	37,6	148	62,4	1,27 (0,55 - 2,93)
Không	9	32,1	19	67,9	
Nguồn nước sinh hoạt					
Nước máy/mưa	9	47,4	10	52,6	1,59 (0,62 - 4,05)
Khác (giếng,ao...)	89	36,2	157	63,8	

Kết quả nghiên cứu cho thấy, những người sống trong hộ gia đình có điều kiện kinh tế thuộc hộ không nghèo có khả năng mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 là cao hơn so với nhóm hộ nghèo với cOR = 1,48; 95%CI 0,28 - 7,78; tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.19 cũng cho kết quả tỷ lệ người mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 không có sự khác biệt giữa những người ở hộ gia đình có nhà tắm hợp vệ sinh và những người ở hộ gia đình có nhà tắm không hợp vệ sinh.

Kết quả tương tự cũng được tìm thấy khi phân tích yếu tố hộ gia đình có nhà tiêu gia đình hợp vệ sinh tại cộng đồng nghiên cứu; tỷ lệ người mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 tại những hộ gia đình có nhà tiêu hợp vệ sinh và tại hộ gia đình không có hoặc có nhà tiêu không hợp vệ sinh cũng không có sự khác biệt.

Tỷ lệ người mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 ở những người sống trong hộ gia đình dùng nước máy/nước mưa cao hơn so với những người sống trong các hộ gia đình sử dụng nguồn nước khác, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa với.

Bảng 3. 20. Mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và một số đặc điểm chăn nuôi hộ gia đình tại điểm nghiên cứu

Đặc điểm	Có VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		Không mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Nuôi vật nuôi hộ gia đình					
Có	91	38,2	147	61,8	1,77
Không	7	25,9%	20	74,1	(0,72 - 4,35)
Sử dụng KS trong chăn nuôi					
Có	33	36,3%	58	63,7%	0,95
Không	65	37,4%	109	62,6%	(0,56 - 1,61)

Kết quả nghiên cứu Bảng 3.20. cho thấy những người sống trong hộ gia đình có nuôi vật nuôi có tỷ lệ mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 cao hơn so với những người sống trong hộ gia đình không nuôi; cOR=1,77; (95%CI: 0,72 - 4,35); tuy nhiên sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến với.

Kết quả phân tích cũng cho thấy, tỷ lệ mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 ở những người sống trong hộ gia đình có sử dụng KS trong chăn nuôi

so với những người sống trong hộ gia đình không sử dụng KS trong chăn nuôi cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa.

Bảng 3. 21. Mối liên quan giữa tình trạng người khoẻ mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và sức khỏe các thành viên trong hộ gia đình tại điểm nghiên cứu

Đặc điểm	Có VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		Không mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Sức khoẻ thành viên hộ gia đình					
Có bệnh mạn tính	10	45,4	12	54,6	1,47 (0,61 - 3,53)
Không	88	36,2	155	63,8	
Gia đình có người ốm trong 1 tháng qua					
Có	23	38,3	37	61,7	1,08 (0,59 - 1,95)
Không	75	36,6	128	63,4	

Kết quả nghiên cứu cho thấy những người trong gia đình có bệnh mạn tính kèm theo có nguy cơ mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 cao hơn so với những người trong hộ gia đình không có bệnh mạn tính với cOR= 1,47. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$ (95%CI: 0,61-3,53). Kết quả nêu tại Bảng 3.21 cũng cho thấy tỷ lệ người mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 không có sự khác biệt giữa nhóm người sống trong gia đình có người ốm trong 1 tháng qua và người trong gia đình không có người ốm trong 1 tháng qua.

Bảng 3. 22. Mọi liên quan giữa tiền sử sức khỏe cá nhân và tình trạng mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 tại điểm nghiên cứu

Tình trạng	Có VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		Không mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ %	
Tiền sử bệnh					
Có bệnh mạn tính (n=21)	10	47,6	11	52,4	1,61 (0,66-3,95)
Không bệnh mạn tính (n= 244)	88	36,1	156	63,9	

Kết quả nghiên cứu cho thấy người có tiền sử bệnh mạn tính kèm theo có nguy cơ mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 cao hơn so với những người không có bệnh mạn tính với cOR 1,61 95%CI 0,66-3,95; tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến với.

Bảng 3. 23. Mọi liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và tiền sử sử dụng kháng sinh tại điểm nghiên cứu

Yếu tố liên quan	Có VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		Không mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		cOR (95%CI)
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	
Tiền sử sử dụng KS trong 6 tháng qua					
Có (n=122)	55	45,1	67	54,9	1,91 (1,15 - 3,16)
Không (n=143)	43	30,1	100	63,0	

Số đợt sử dụng kháng sinh					
Một đợt (n=54)	29	53,7	25	46,3	0,53 (0,26 - 1,10)
≥ 2 đợt (n=68)	26	38,2	42	61,8	
Thời gian trung bình 1 đợt sử dụng kháng sinh					
Dưới 5 ngày (n=83)	39	47,0	44	53,0	0,78 (0,36 - 1,69)
Từ 5 ngày trở lên (n=39)	16	41,0	23	59,0	
Cách thức sử dụng KS					
Đường uống (n= 119)	55	46,2	64	53,8	NA
Đường tiêm (n= 3)	3	100	0	0	
Loại KS sử dụng					
KS cephalosporin thế hệ 3 (n=16)	6	37,5	10	62,5	1,17 (0,39 - 3,47)
KS khác (n= 106)	36	34,0	70	66,0	

Kết quả nêu tại Bảng 3.23 cho thấy tiền sử có sử dụng KS trong 6 tháng qua là yếu tố liên quan đến người mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 phổ rộng (cOR=1,91; 95%CI: 1,15- 3,16) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ người mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 ở những người sử dụng KS một đợt là cao hơn so với những người sử dụng KS từ 2 đợt trở lên; tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Khi phân tích mối liên quan với thời gian trung bình của một đợt điều trị KS, kết quả cho thấy tỷ lệ mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 ở nhóm dùng KS điều trị trên 5 ngày cao hơn so với nhóm dùng KS điều trị dưới 5 ngày, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả so sánh người có tiền sử sử dụng KS cephalosporin thế hệ 3 phổ rộng có nguy cơ mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 cao hơn so với nhóm không có tiền sử sử dụng KS cephalosporin thế hệ 3, (cOR = 1,17 95%CI:0,39 - 3,47); tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. 24. Phân tích đa biến mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 và các yếu tố liên quan tại điểm nghiên cứu

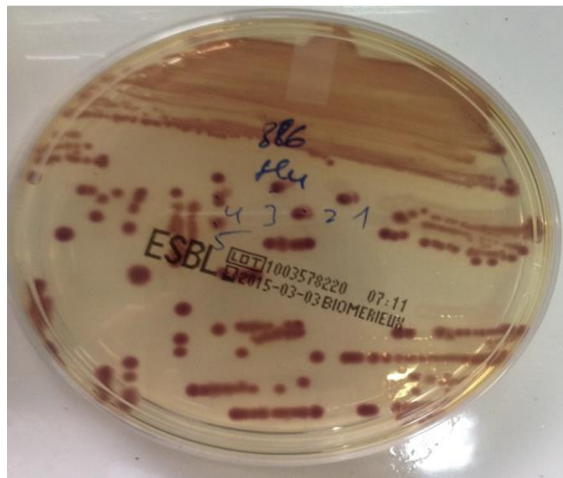
Yếu tố liên quan		Có VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		Không mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3		aOR	95%CI
		Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)		
Nghề nghiệp	Nông nghiệp	50	41,7	70	58,3	3,95*	1,18 - 13,17
	Nghề khác	48	33,1	97	66,9	1	
Giới tính	Nữ	43	35,0	80	65,0	0,42	0,12 - 1,40
	Nam	55	38,7	87	61,3	1	

Bảng 3.24 sử dụng mô hình hồi quy logistic - stepwise lùi, kết quả cho thấy yếu tố nghề nghiệp là nông dân aOR = 3,95(95%CI: 1,18 - 13,17) là yếu tố liên quan có thể làm tăng khả năng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 trong cộng đồng nghiên cứu.

3.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử của VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được tại điểm nghiên cứu.

Bảng 3. 25. Kết quả phân lập các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng từ mẫu phân người khỏe mạnh tại điểm nghiên cứu

Chủng VKĐR	Tỷ lệ VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)
<i>E. coli</i>	232	100,0
<i>Klebsiella spp.</i>	0	0
<i>Citrobacter spp.</i>	0	0
<i>Enterobacter khác</i>	0	0
Tổng số chủng	232	100%



Hình 3.1. Hình ảnh đại diện khuẩn lạc vi khuẩn *E.coli* sinh ESBL trên thạch ChromID ESBL (Bio-Merieux-Pháp)

Trong 232 chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng được xác định từ mẫu phân của 265 người khỏe mạnh tại điểm nghiên cứu thì tất cả 232 chủng (chiếm 100%) là VK *E. coli*. (Bảng 3.25)

Bảng 3.26. Kết quả phân lập VKĐR KKS phân lập được trên các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu

Loại mẫu nghiên cứu	VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng		VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Phân người khỏe mạnh (n=265)	232	87,5%	98	37,0%
Phân động vật nuôi tại hộ gia đình (n=125)	98	78,4%	57	45,6%
Thức ăn đã chế biến lấy tại hộ gia đình (n=160)	17	10,6%	2	1,3%
Nước sinh hoạt/ăn uống (n=182)	46	25,3%	24	13,2%
Số hộ gia đình (n=80)	79	98,7%	54	67,5%

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tổng số 732 mẫu đã được thu thập và xét nghiệm; trong đó mẫu phân người khỏe mạnh (265), mẫu phân động vật nuôi tại hộ gia đình (125); mẫu thức ăn đã chế biến từ hộ gia đình: 160 và 182 mẫu nước ăn uống/nước sinh hoạt; Tỷ lệ phân lập được VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng trên mẫu phân người: (87,5%); mẫu phân động vật (78,4%); trên mẫu nước ăn uống/nước sinh hoạt: 25,3% và trong các thức ăn đã chế biến: 10,6%; có 79 hộ gia đình có thành viên mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng chiếm 98,7%.

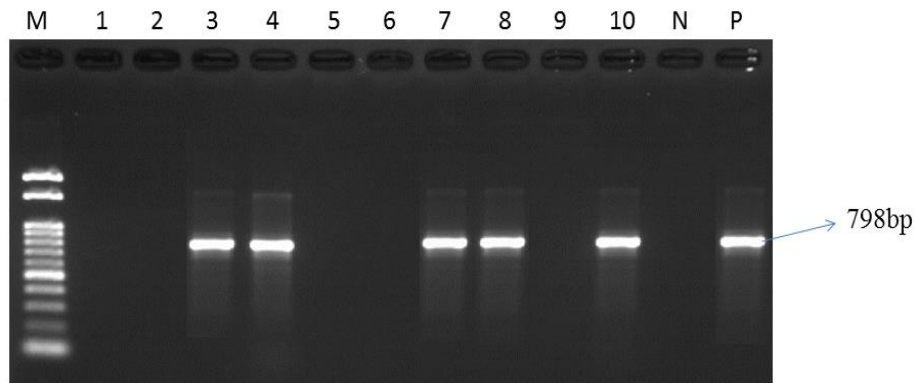
Khi phân lập các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 của các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu cho thấy tỷ lệ ở mẫu phân động vật nuôi: (45,6%); mẫu nước thải/nước sinh hoạt:(13,2%) và thấp nhất ở mẫu thức ăn đã qua chế biến với tỷ lệ: 1,3%. Có 37,0% số người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3; trong 79 hộ gia đình có thành viên

mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng thì có 54 hộ có thành viên mang VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3

Bảng 3.27. Tỷ lệ chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập từ các mẫu khác nhau mang gen mã hóa TEM, CTX-M, OXA và SHV

Gen mã hóa	Phân người		Phân động vật		Thức ăn đã chế biến		Nước ăn uống/sinh hoạt	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
TEM	126	47,6	53	42,4	7	4,4	27	14,8
CTX-M	98	37,0	57	55,6	2	1,3	24	13,2
OXA	18	6,8	3	2,4	2	1,3	3	1,7
SHV	4	1,5	3	2,4	0	0	3	1,7

Kết quả nêu ở bảng trên cho thấy người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa TEM chiếm tỷ lệ cao nhất (47,6%), tiếp đó là gen CTX-M (37,0%), gen OXA chiếm 6,8% và gen SHV chiếm thấp nhất (1,5%). Đối với mẫu phân động vật cho thấy VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa CTX-M với tỷ lệ cao nhất: 55,6%, tiếp đó là gen TEM: 42,4%, SHV: 2,4% và thấp nhất là gen OXA: 2,4%. Đối với mẫu thức ăn đã chế biến cho thấy VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa TEM chiếm tỷ lệ cao nhất: 4,4%, tiếp đến các gen CTX-M, OXA là 1,3%, chưa phát hiện được gen SHV và đối với mẫu nước ăn uống/sinh hoạt cho thấy VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa TEM chiếm tỷ lệ cao nhất: 14,8%, tiếp đến là gen CTX-M: 13,2% và các gen SHV, OXA là thấp nhất đều 1,7%



Hình 3.2. Kết quả đại diện chủng VKĐR KKS β - lactam phổ rộng mang gen mã hóa TEM phân lập được trên mẫu phân người.

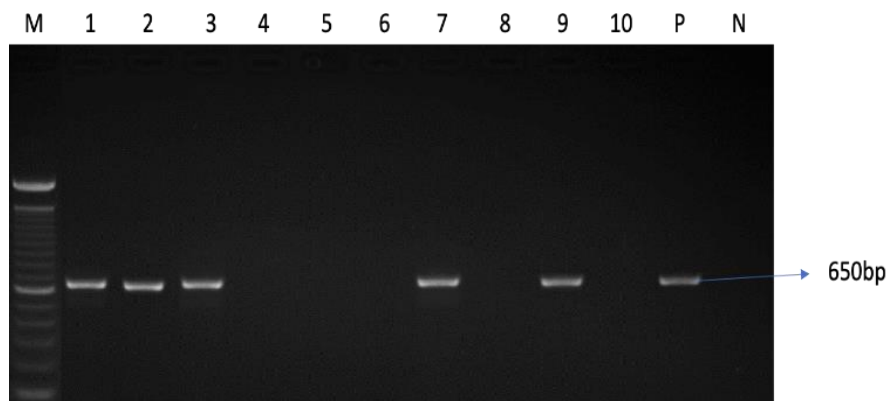
Từ 1- 10 chủng VK trong nghiên cứu

M: Thang chuẩn ADN 798 bp

P: chứng dương được cung cấp từ NIID Nhật Bản

N: Chứng âm

Giếng 3,4,8,10 là chủng VKĐR KKS nhóm β - lactam mang gen mã hóa TEM



Hình 3.3. Kết quả đại diện chủng vi khuẩn đường ruột mang gen SHV phân lập được trên mẫu phân người tại điểm nghiên cứu, năm 2015

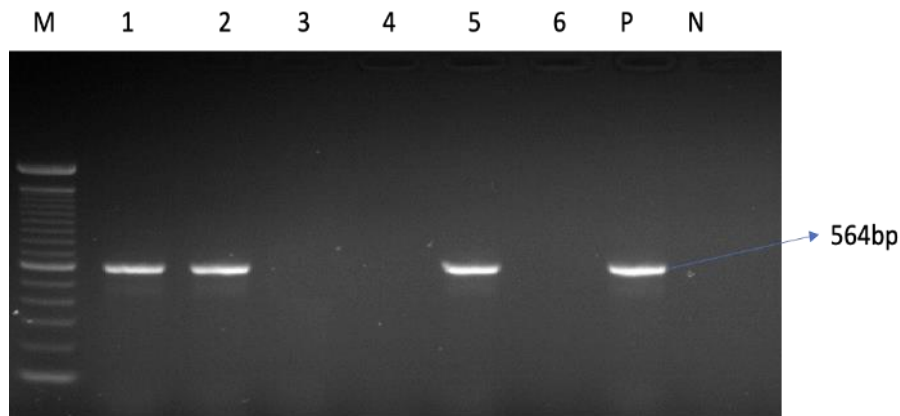
Từ 1- 10 chủng VK trong nghiên cứu

M: Thang chuẩn ADN 650 bp

P: chứng dương được cung cấp từ NIID Nhật Bản

N: Chứng âm

Giếng 1,2,3,7,9 chủng VKĐR KKS nhóm β - lactam mang gen mã hóa SHV



Hình 3.4. Kết quả đại diện chủng vi khuẩn đường ruột mang gen OXA phân lập được trên mẫu phân người tại điểm nghiên cứu

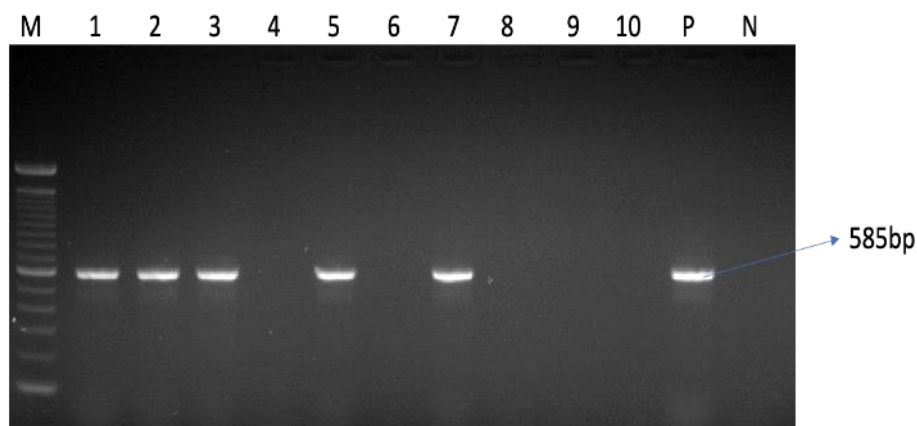
Từ 1- 10 chủng VK trong nghiên cứu

M: Thang chuẩn ADN 564 bp

P: chứng dương được cung cấp từ NIID Nhật Bản

N: Chứng âm

Giếng 1,2,5 VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng mang gen mã hóa OXA

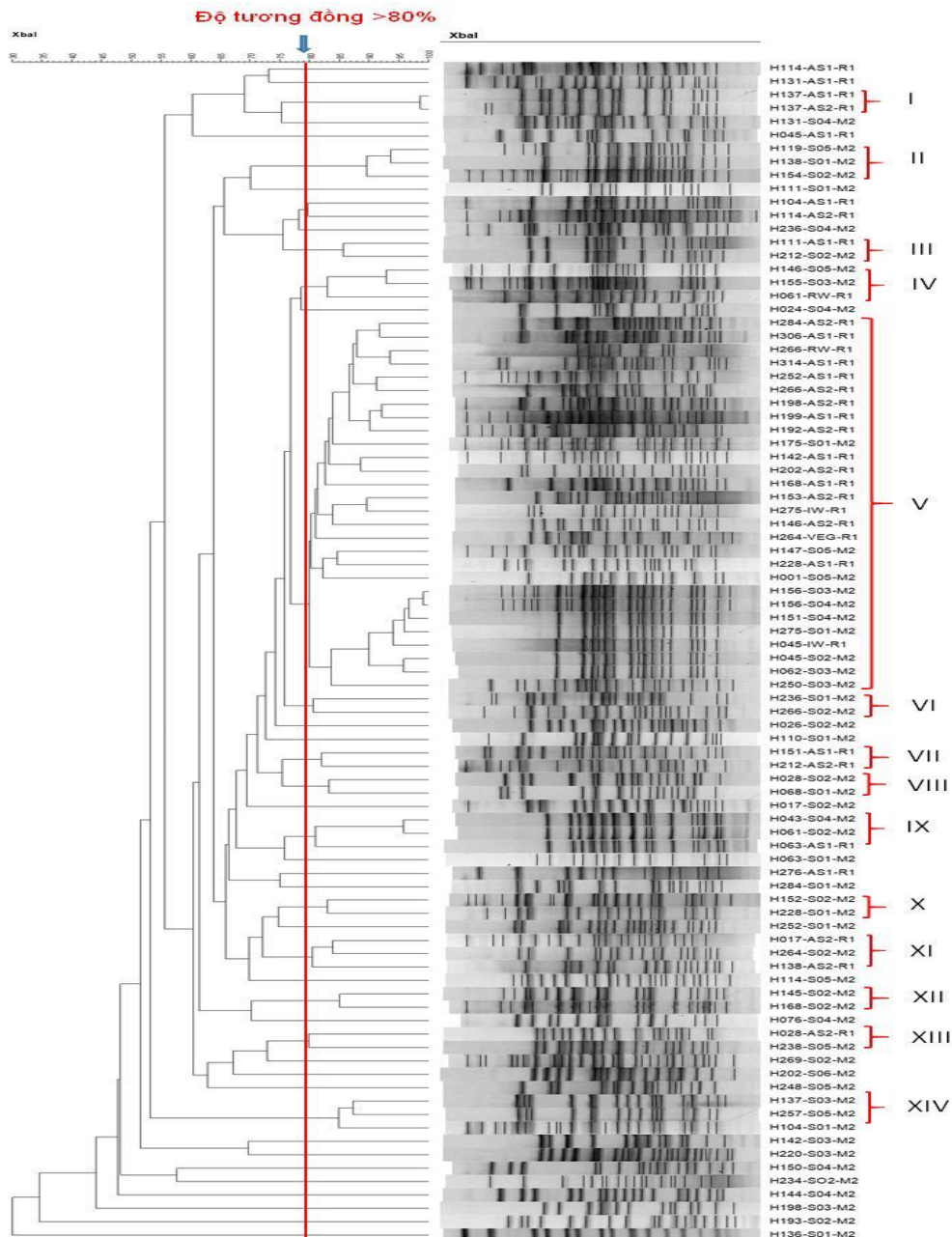


Hình 3.5. Kết quả đại diện chủng vi khuẩn đường ruột mang gen CTX-M phân lập được trên mẫu phân người tại điểm nghiên cứu

M: Thang chuẩn ADN 585bp

P: chứng dương được cung cấp từ NID Nhật Bản

N: Chứng âm. Giếng 1,2,3,5 và 7 là chủng VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng mang gen mã hóa CTX-M



Hình 3.6. Cây phân loại kiểu gen của các chủng VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 phân lập từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu, năm 2015

H: mã hộ gia đình; SO: Mã chủng vi khuẩn phân lập được từ phân người; AS: Mã chủng vi khuẩn phân lập được từ mẫu phân động vật; RW và IW lần lượt là mã vi khuẩn phân lập được từ nước ăn uống/sinh hoạt; VEG: Mã vi khuẩn phân lập được từ mẫu thức ăn đã qua chế biến.

Bảng 3.28. Tổng hợp các nhóm kiểu gen tương đồng >80% của chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu

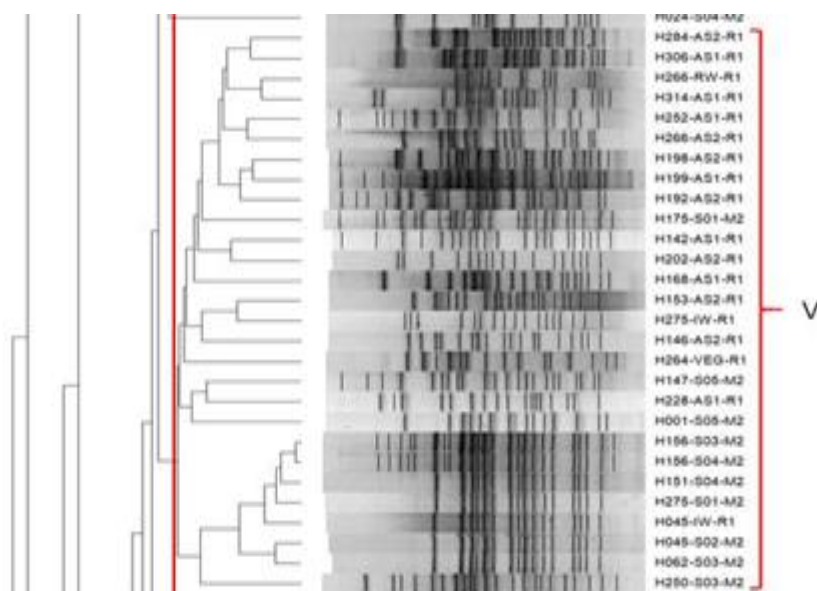
Nhóm kiểu genotype tương đồng	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu phân người (n=54)	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu phân động vật nuôi (n=29)	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu thức ăn (n=01)	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu nước ăn uống/sinh hoạt (n=4)
Nhóm I	0	2	0	0
Nhóm II	3	0	0	0
Nhóm III	1	1	0	0
Nhóm IV	2	0	0	1
Nhóm V	10	14	1	3
Nhóm VI	2	0	0	0
Nhóm VII	0	2	0	0
Nhóm VIII	2	0	0	0
Nhóm IX	2	1	0	0
Nhóm X	2	0	0	0
Nhóm XI	2	2	0	0
Nhóm XII	2	0	0	0
Nhóm XIII	1	1	0	0
Nhóm XIV	2	0	0	0

Hình 3.6 và Bảng 3.28 cho thấy sự phân bố kiểu gen có độ tương đồng >80% là ở 14 nhóm kiểu gen:

Trong đó kiểu gen phân lập ở mẫu phân người là 12 nhóm, không ghi nhận ở nhóm I và nhóm VII.

Mẫu phân động vật là 7 nhóm kiểu gen; không ghi nhận ở nhóm II, IV, VI, VIII, X, XII và XIV.

Chúng phân lập ở mẫu thức ăn đã qua chế biến ghi nhận 01 nhóm là nhóm V và ở mẫu nước ăn uống/sinh hoạt là 02 nhóm kiểu gen đó là nhóm IV và nhóm V.



Hình 3.7. Cây phân loại kiểu gen nhóm V của các chủng VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 phân lập từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu, 2015

H: mã hộ gia đình; SO: Mã chủng vi khuẩn phân lập được từ phân người; AS: Mã chủng vi khuẩn phân lập được từ mẫu phân động vật; RW và IW lần lượt là mã vi khuẩn phân lập được từ nước ăn uống/sinh hoạt; VEG: Mã vi khuẩn phân lập được từ thức ăn đã qua chế biến.

Phân tích sâu hơn về sự tương đồng của các nhóm kiểu gen ở các loại mẫu khác nhau nhóm nghiên cứu thấy mặc dù các nhóm kiểu gen đa dạng

nhưng không thấy mối tương đồng của các nhóm kiểu gen với các loại mẫu phân tích (mẫu phân người, phân động vật, thức ăn đã qua chế biến, nước ăn uống/sinh hoạt). Tuy nhiên, kết quả nổi bật phát hiện được là ở nhóm kiểu gen V với 28 chủng và phân bố ở tất cả các loại mẫu nghiên cứu trong đó mẫu phân người khỏe mạnh là 10 chủng, mẫu phân động vật là 14 chủng, mẫu thức ăn đã qua chế biến là 01 chủng và mẫu nước ăn uống/sinh hoạt là: 03 chủng.

Bảng 3.29. Phân bố các genotype nhóm V theo địa dư tại điểm nghiên cứu, 2015

Thôn	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu phân người (n=10)	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu phân động vật nuôi (n=14)	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu thức ăn đã qua chế biến (n=01)	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu nước ăn uống/sinh hoạt (n=4)
An Hòa	0	0	0	0
Dương Xá	04	05	0	0
Hòa Ngãi	02	0	0	02
Quang Trung	0	0	0	0
Ứng Liêm	01	04	0	0
Mậu Chủ	02	03	01	01
Thạch Tổ	01	02	0	01
Tổng cộng	10	14	01	04

Kết quả nêu tại Bảng 3.29 cho thấy tại thôn Dương Xá phân lập được số chủng lớn nhất là 09 chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 có cùng một

nhóm kiểu gen trong đó phân lập trên mẫu phân người là 04, mẫu phân động vật là 05. Tiếp theo là tại Thôn Mậu Chủ đã phân lập được 07 chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3; tuy nhiên, các mẫu này được phân lập từ các mẫu phân người, phân động vật, thức ăn đã qua chế biến và nước ăn uống/sinh hoạt. Thôn Ứng Liêm phân lập được 05 chủng, thôn Thạch Tổ và thôn Hòa Ngãi: 04 chủng. Có 02 thôn không phân lập được chủng VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 nào là thôn An Hòa và thôn Quang Trung.

Bảng 3.30. Phân bố các genotype nhóm V theo hộ gia đình tại điểm nghiên cứu

Mã Hộ gia đình	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu phân người (n=10)	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu phân động vật nuôi (n=14)	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu thức ăn đã qua chế biến (n=01)	Chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập từ mẫu nước ăn uống/sinh hoạt (n=4)
H001	1			
H045	1			1
H061				1
H062	1			
H142		1		
H146		1		
H147	1			
H151	1			
H153		1		

H156	1			
H157	1			
H168		1		
H175	1			
H192		1		
H198		1		
H199		1		
H202		1		
H228		1		
H250	1			
H252		1		
H264			1	
H266		1		1
H275	1			1
H284		1		
H314		1		
H306		1		
Tổng cộng	10	14	01	04

Kết quả xét nghiệm cho thấy genotyp nhóm V phân bố ở 26 hộ gia đình trong tổng số 80 hộ gia đình nghiên cứu; trong đó có 01 hộ gia đình (H266) phân lập được chủng VKĐR KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 trên phân động vật nuôi và trên mẫu nước; 02 hộ gia đình phân lập được chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 trên phân thành viên hộ gia đình và trên mẫu nước ăn uống/sinh hoạt (H045 và H275). Không có hộ gia đình nào có chủng VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 phân lập từ cả phân người và động vật.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Tình trạng VK KKS là vấn đề mang tính toàn cầu và đặc biệt nổi trội ở các nước đang phát triển do gánh nặng của bệnh truyền nhiễm kèm theo đầu tư, chi phí cần thiết cho nghiên cứu KS mới thay thế cho KS cũ. Các bệnh nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, đường hô hấp, các bệnh lây truyền qua đường tình dục và nhiễm khuẩn bệnh viện là nguyên nhân hàng đầu có tỷ lệ mắc và tử vong cao ở các nước đang phát triển. Việc kiểm soát các loại bệnh này đã và đang chịu tác động bất lợi của sự phát triển và lan truyền tình trạng KKS của VK. Tình trạng KKS không chỉ là mối lo ngại của các bác sỹ lâm sàng trong điều trị mà còn là mối quan tâm chung của toàn xã hội đối với sức khỏe cộng đồng. Trên thế giới đã phát hiện VK KKS từ năm 1946 thì đến nay đã tìm ra VK kháng hầu hết các KS còn gọi là VK siêu kháng thuốc. Trong đó có các VKĐR sinh ESBL đề kháng lại các nhóm KS β - lactam phổ rộng [170].

Ở Việt Nam, hầu hết các cơ sở khám, chữa bệnh và ngay tại cộng đồng đang phải đối mặt với tốc độ lan rộng của các VK kháng với nhiều loại KS. Mức độ và tốc độ KKS ngày càng ra tăng, đang ở mức báo động. Gánh nặng do KKS ngày càng tăng do chi phí điều trị tăng lên, ngày điều trị kéo dài, ảnh hưởng đến sức khỏe người bệnh, cộng đồng và sự phát triển chung của xã hội. Từ các kết quả nghiên cứu trên, nhóm nghiên cứu có một số bàn luận về thực trạng người khỏe mạnh VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng, các yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng cũng như một số đặc điểm sinh học phân tử của các chủng VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng phân lập được trên mẫu thu thập tại cộng đồng của tỉnh Hà Nam năm 2015 (mẫu phân người khỏe mạnh, mẫu động vật nuôi, mẫu thức ăn đã qua chế biến và mẫu nước ăn uống/sinh hoạt) như sau:

4.1. Thực trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015.

Nghiên cứu được thực hiện trên 265 người khỏe mạnh sống tại 80 hộ gia đình tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm tỉnh Hà Nam, trong đó số đối tượng tham gia là nữ giới chiếm 53,6% cao hơn so với nam giới 46,4%; các đối tượng tham gia thuộc nhiều nghề nghiệp khác nhau, trong đó nghề nghiệp là nông dân tham gia với tỷ lệ cao nhất chiếm: 45,3%; tiếp theo là nhóm trẻ em/học sinh với tỷ lệ 34,3%; nhóm đối tượng có nghề nghiệp công nhân, cán bộ tham gia với tỷ lệ 16,6% và thấp nhất là nhóm nghề nghiệp khác bao gồm thủ công, buôn bán với tỷ lệ 3,8%.

Tuổi trung bình của người tham gia nghiên cứu là $33,6 \pm 19,8$, cao nhất là 82 tuổi và thấp nhất là 1 tuổi; phân tích phân bố theo nhóm tuổi cho thấy đa số người tham gia ở nhóm tuổi từ 10 đến dưới 60 tuổi (76,6%), có 14,4% trường hợp dưới 10 tuổi và 10,6% trường hợp trên 60 tuổi tham gia vào nghiên cứu. Về trình độ học vấn chỉ có 23,8% người tham gia nghiên cứu là có trình độ phổ thông trung học trở lên còn lại là 76,2% có trình độ dưới phổ thông trung học. Về tình trạng hôn nhân, có 155 người đang sống cùng vợ hoặc chồng chiếm 58,5% và có 110 người chưa có vợ hoặc chồng hoặc đang sống độc thân chiếm 41,5%.

Trong 80 hộ gia đình tham gia nghiên cứu thì chỉ có 03 hộ thuộc diện nghèo chiếm 3,7% và 77 hộ gia đình không nghèo chiếm 96,3%. Về điều kiện hộ gia đình, có 10 hộ sử dụng nhà tiêu chưa hợp vệ sinh chiếm 12,5%. Chỉ số này thấp hơn rất nhiều so với tỷ lệ sử dụng nhà tiêu chưa hợp vệ sinh chung của toàn tỉnh năm 2015 (34,4%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy có tới 72 hộ gia đình có nuôi vật nuôi tại hộ gia đình chiếm 90,0% và chỉ có 08 hộ gia đình không nuôi vật nuôi chiếm 10,0%. Khi hỏi về có sử dụng KS trong nông nghiệp (điều trị, dự phòng cho động vật nuôi và thực vật) cho thấy 26 hộ gia đình có sử dụng KS trong nông nghiệp chiếm 32,5% và có tới 54 hộ không sử dụng KS trong nông nghiệp chiếm 67,5%. Đây có thể là nguy cơ có một tỷ lệ nhất định VKĐR KKS theo phân của các động vật nuôi thải ra môi trường.

Thuốc KS được coi là giải pháp cho loài người trong phòng và điều trị các bệnh nhiễm khuẩn. Ngoài ra, KS còn được sử dụng trong nông nghiệp để dự phòng và điều trị cho vật nuôi, cây trồng. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, các KS này đã được con người sử dụng rộng rãi và lạm dụng làm cho VK thích nghi với KS và dần dần kháng lại KS đó. Có rất nhiều cơ chế liên quan đến sự KKS của VK như: Vi khuẩn làm thay đổi đích tác động của KS [124]; VK sinh ra các enzym; VK làm giảm mức độ thấm của KS qua thành tế bào và VK làm thay đổi quá trình chuyển hóa của KS [24].

Kháng sinh nhóm β -lactam là nhóm KS được phát hiện sớm nhất, cũng là nhóm KS lớn nhất và có phổ tác dụng rộng trong điều trị bệnh các bệnh do vi khuẩn [89]. Do vậy, nhóm KS này đang được sử dụng rộng rãi trong điều trị bệnh, dự phòng bệnh tại các cơ sở điều trị và cộng đồng. Ngoài ra việc sử dụng rộng rãi KS trong nông nghiệp đã tạo cho VK kháng lại nhóm KS này. Các VK nói chung và VKĐR nói riêng có thể kháng lại KS nhóm này theo nhiều cơ chế khác nhau, trong đó có cơ chế sinh enzym β -lactamase phổ rộng (Extended Spectrum Beta Lactamase - ESBL) là cơ chế thường gặp. Vi khuẩn đường ruột tiết ra ESBL là để thủy phân các nhóm KS β -lactam phổ rộng. Đây là các loại KS phổ biến nhất được sử dụng tại nhiều bệnh viện và cộng đồng cả trên người và động vật nuôi.

Từ khi phát hiện được ở Tây Âu cho đến nay vi khuẩn sinh ESBL đã được phát hiện ở nhiều nơi trên thế giới như Mỹ, Châu Á. Tần suất xuất hiện vi khuẩn sinh ESBL thay đổi tùy theo quốc gia [140]. Kết quả nghiên cứu của đề tài cho thấy, tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được từ mẫu phân người tại cộng đồng dân cư là khá cao (87,5%) và cao hơn nhiều so với một số nghiên cứu trước đây tại các địa phương trong và ngoài nước như nghiên cứu của Patricia A và cộng sự năm 2001 tại Hoa kỳ thì tỷ lệ VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng là dưới 25% [140]; ở Ấn Độ một nghiên cứu của Abhilash và cộng sự năm 2001 là 26% [54]. Kết quả nghiên cứu của Stephen và cộng sự khi theo dõi tỷ lệ VKĐR sinh ESBL từ năm 2003 đến năm 2007 tại một số nước của Châu Á cho thấy tại Ấn Độ đã tăng lên là 79,9% còn tại Trung Quốc là 55,0%, Thái Lan: 50,8% và tại Việt Nam là 34,4% [151]. Một số nghiên cứu của các tác giả trong nước cũng chỉ ra rằng tỷ lệ VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng (VKĐR sinh ESBL) tăng nhanh theo thời gian và không chỉ có tỷ lệ cao tại các cơ sở điều trị mà tại cộng đồng, không chỉ là bệnh nhân mà là người khỏe mạnh và ở đối tượng có nghề nghiệp khác nhau; như nghiên cứu của Ma Văn Tuấn và cộng sự nghiên cứu tại bệnh viện Trung ương Huế năm 2006 là 30,4% [50] và nghiên cứu của Lê Kim Ngọc Giao năm 2009 trên nhân viên y tế và sinh viên của địa bàn thành phố Hồ Chí Minh cho thấy VKĐR sinh ESBL là 53,7% [19]. Năm 2013, nghiên cứu của Đỗ Đức Phúc và cộng sự cho thấy VKĐR sinh ESBL phân lập từ người khỏe mạnh tại thành phố Hồ Chí Minh là 76,4% [38].

Kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng là 87,5% cao hơn nhiều so với một số nghiên cứu trước đây tại Việt Nam; điều này có thể lý giải rằng các loại KS thuộc nhóm β -lactam phổ rộng đã được đưa vào sử dụng cách đây nhiều năm và là các loại

KS được sử dụng rộng rãi cho người và trong nông nghiệp nên tạo ra sự đề kháng KS của các VK nói chung và VKĐR nói riêng. Mặt khác, có thể các VK mang các gen KKS đã lây truyền giữa các đối tượng khác nhau tại cộng đồng dân cư cũng đã được các nghiên cứu trước đó đề cập đến như là: do môi trường ô nhiễm, các công trình vệ sinh không đảm bảo, nguồn nước ăn uống/sinh hoạt, thức ăn uống,...[112].

Khi nghiên cứu về người khỏe mạnh tại cộng đồng có VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3, kết quả nghiên cứu luận án cho thấy tỷ lệ người khỏe mạnh có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 là 37,0%; kết quả này cao hơn so với một số nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam như nghiên cứu của NNIS năm 2002 cho tỷ lệ chủng *Enterobacter* kháng cephalosporin thế hệ 3 là 34,0% [127]; nghiên cứu của Đoàn Mai Phương tại bệnh viện Bạch Mai năm 2003 cho tỷ lệ chủng *K. pneumoniae* kháng lại các cephalosporin có phổ tác dụng rộng như ceftazidime là 25,0% [40]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu lại thấp hơn so với các nghiên cứu và báo cáo trong nước và nước ngoài như: Báo cáo của Bộ Y tế năm 2009 về báo cáo sử dụng KS và KKS của 15 bệnh viện tại Việt Nam từ năm 2008- 2009 cho thấy các nhóm VK gram âm KKS cephalosporin thế hệ 3 và 4 khoảng từ 30 - 40% [7], Nghiên cứu của Pitt T.L và cộng sự tại Anh năm 2003 là 39% kháng ceftazidim [142], nghiên cứu của Lý Ngọc Kính thực hiện từ tháng 12/2009 đến tháng 10/2010 tại các đơn vị điều trị tích cực ở một số cơ sở khám chữa bệnh tại thành phố Hồ Chí Minh, Hà Nội và Hải Phòng cho thấy tỷ lệ KKS của VK từ cephalosporin thế hệ 3, 4 với tỷ lệ kháng là từ 66% đến 83% [29]. Kết quả nghiên cứu của Võ Thị Chi Mai lại cho thấy tỷ lệ KKS nhóm cephalosprin thế hệ 3 của *Enterobacteriaceae* và *E.coli* phân lập từ người khỏe mạnh tại thành phố Hồ Chí Minh năm 2008 và 2009 là: 82,5% cao hơn rất nhiều so với kết quả của nhóm nghiên cứu [35].

Số liệu nghiên cứu nêu trên của một số tác giả cho thấy có sự lan rộng của tình trạng VK KKS, đặc biệt là các VKĐR, là vấn đề nghiêm trọng ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Sự khác nhau về tỷ lệ mang VKĐR KKS trong nghiên cứu của nhóm nghiên cứu khác biệt với các nghiên cứu trong và ngoài nước có thể do đối tượng nghiên cứu của các nghiên cứu khác nhau là khác nhau và thời gian nghiên cứu là khác nhau; nghiên cứu của nhóm nghiên cứu tiến hành trên người khỏe mạnh trong cộng đồng dân cư tại tỉnh Hà Nam, trong khi đó các tác giả khác tập trung vào bệnh nhân trong bệnh viện [35][50][140] hoặc các đối tượng khác trong cộng đồng như sinh viên, nhân viên Y tế [19]; ngoài ra sự khác nhau về đặc tính sinh hoạt, hình thức chăn nuôi, các vấn đề chăm sóc sức khỏe, đặc biệt có thể do sự khác nhau về đặc điểm địa lý, khác nhau trong việc sử dụng KS trong điều trị cũng như trong trồng trọt và chăn nuôi. Tại Việt Nam, tình trạng sử dụng KS không hợp lý, không được kiểm soát của người dân trong trồng trọt, chăn nuôi cũng như trong điều trị tại các bệnh viện cũng như tự điều trị trong cộng đồng ngày một tăng có thể là một trong những yếu tố góp phần làm cho tỷ lệ VK KKS nói chung và tình trạng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng nói riêng tăng cao [111]. Điều này có thể được lý giải là do các VKĐR sinh ESBL đề kháng lại các KS nhóm β -lactam phổ rộng của người, động vật nuôi theo phân ra ngoài, với điều kiện khí hậu nhiệt đới, môi trường ô nhiễm, địa điểm nghiên cứu có nền sản xuất nông nghiệp nên đã tạo cho VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phát triển và lan truyền nhờ các yếu tố vệ sinh môi trường kém do đó VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tăng nhanh theo thời gian.

Ngoài ra, một yếu tố cũng có thể góp phần làm cho tỷ lệ VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng, đặc biệt tình trạng nhiễm *E. coli* sinh ESBL (KKS nhóm β -lactam phổ rộng) ở người khỏe mạnh tại cộng đồng ở Việt Nam cao hơn so với các nước khác trong khu vực cũng như trên thế giới là do tình

trạng nhiễm *E. coli* sinh ESBL trong thực phẩm là tương đối phổ biến và có tỷ lệ tương đối cao [94]. Việc phát hiện một tỷ lệ tương đối cao các trường hợp mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng là một vấn đề đáng quan tâm bởi lẽ các VK KKS ở đường ruột khi được đào thải ra ngoài qua phân, trong điều kiện thời tiết nóng ẩm ở nước ta kèm theo là sự ô nhiễm môi trường tại cộng đồng và nhiễm khuẩn bệnh viện gia tăng sẽ làm cho VKĐR KKS dễ dàng tồn tại, sinh sôi, phát triển trong môi trường và lan truyền, làm tăng nguy cơ lây nhiễm VKĐR KKS trong cộng đồng dân cư. Kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu cho thấy trong 125 mẫu phân lấy từ các động vật nuôi tại hộ gia đình có tới 98 mẫu nhiễm VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng chiếm 78,4% và có tới 46 mẫu nước ăn uống/sinh hoạt nhiễm VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng trên 182 nước ăn uống/sinh hoạt thu thập tại điểm nghiên cứu chiếm 25,3%; nghiên cứu cũng cho kết quả có tỷ lệ 10,6% mẫu thức ăn đã qua chế biến tại hộ gia đình nhiễm VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng.

Trong số 80 hộ gia đình tham gia nghiên cứu, số người trung bình trong một hộ tham gia là 3,3 người; nhiều nhất là 5 người; ít nhất là 2 người. Trong các hộ gia đình, thì hầu hết các hộ gia đình (98,8%) đều có người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng với số người dương tính dao động từ 1 đến 5 người. Trong đó các hộ gia đình có tất cả các thành viên đều mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng chiếm tỷ lệ cao nhất với 67,5%, tiếp đến là các hộ gia đình có từ 60% đến dưới 100% thành viên mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Không Thị Diệp tại tỉnh Thái Bình năm 2016, cho thấy có tới 93,2% các hộ gia đình tham gia nghiên cứu đều có người bị nhiễm vi khuẩn *E. Coli* sinh ESBL và các hộ gia đình có tất cả các thành viên bị nhiễm *E. Coli* sinh ESBL cũng chiếm tỷ lệ cao nhất [16]. Điều này, cho thấy có thể có sự lây lan của VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng cho nhau giữa các thành

viên trong cùng hộ gia đình, bởi vì các thành viên trong cùng hộ gia đình dùng chung nguồn thức ăn, nước uống/sinh hoạt có chung các điều kiện sinh hoạt hàng ngày như điều kiện vệ sinh, nhà tắm, nhà tiêu,... Đây là điều kiện phù hợp với con đường lây truyền của các VKĐR là thông qua thức ăn, nguồn nước bị ô nhiễm, tiếp xúc với người có mang VKĐR KKS. Tuy nhiên, khi nghiên cứu về số thành viên trong hộ gia đình có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 thì kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác với số thành viên trong hộ gia đình mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng như có tới 54 hộ gia đình có tất cả các thành viên mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng trong khi đó thì chỉ có 06 hộ gia đình có tất cả các thành viên mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3; số hộ gia đình có dưới 30% thành viên mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 là 14 hộ gia đình, trong khi đó thì không có hộ gia đình nào có dưới 30% thành viên mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng.

Kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu cho thấy, người mang VKĐR KKS β -lactam phổ rộng tại cộng đồng nghiên cứu gặp ở cả 2 giới nam và nữ; trong số 232 trường hợp mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng, nữ giới chiếm 53,9% cao hơn so với nam giới 46,1%. Kết quả phân bố tương tự cũng được tìm thấy khi phân tích 98 trường hợp VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 khi cho kết quả nữ giới 56,1% chiếm tỷ lệ cao hơn so với nam giới 43,9%. Kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu cũng phù hợp so với nghiên cứu của Đỗ Đức Phúc và cộng sự vào năm 2013 tại thành phố Hồ Chí Minh trên người dân khỏe mạnh cho thấy rằng tỷ lệ nữ giới mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng (65,43%) cao hơn nam giới (60,76%) [38].

Kết quả cho thấy VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng gặp ở tất cả các nhóm tuổi nghiên cứu; trong tổng số 232 trường hợp có mang VKĐR

KKS nhóm β -lactam phổ rộng, nhóm tuổi từ 11-20 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất với 19,8%; tiếp theo là nhóm tuổi 51-60 tuổi với 18,5% và nhóm tuổi 41-50 với 17,7%; nhóm tuổi trên 60 chiếm tỷ lệ thấp nhất với 8,6%. Xu hướng tương tự cũng được thấy ở 98 trường hợp có VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3; nhóm tuổi từ 11-20 và từ 41-50 chiếm tỷ lệ cao nhất với 19,4%; tiếp theo là nhóm tuổi 51-60 tuổi với 18,4%; nhóm tuổi trên 60 và nhóm từ 31-40 tuổi cùng chiếm tỷ lệ thấp nhất với 9,2%. Điều này có thể do nhóm đối tượng từ 11- 20 tuổi là nhóm tuổi trước đây đã được sử dụng nhiều KS; đặc biệt nhóm tuổi dưới 10 tuổi thường bị mắc các bệnh viêm đường hô hấp, tiêu hóa,... trong quá trình điều trị, VK đã bằng các cơ chế đề kháng lại các KS. Đối với nhóm tuổi từ 11-20 và từ 41 - 50 có tỷ lệ người mang VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 cao nhất, nhóm nghiên cứu cho rằng có thể do nhóm cephalosprin 3 là các loại KS phổ tác dụng rộng trong điều trị và dự phòng cho người và sự dụng trong nông nghiệp nên đã được đưa vào sử dụng rộng rãi; mặt khác do đây là KS có phổ tác dụng rộng nên VK phải có thời gian chọn lọc và đề kháng cùng với đó là các nhóm người này đang ở nhóm tuổi có sức khỏe nhất nên chú quan trọng trong các thói quen vệ sinh cá nhân. Còn sự phân bố về tỷ lệ người mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và nhóm cephalosprin thế hệ 3 của nhóm nghiên cứu nhận định rằng có thể khác nhau về nhóm tuổi thường sẽ khác nhau về nghề nghiệp, đặc biệt các nghề nghiệp liên quan tới việc sử dụng KS như chăn nuôi. Thêm vào đó, nhóm tuổi già có thể thường sẽ có nhiều bệnh tật và sẽ sử dụng KS nhiều hơn, do đó tuổi già có thể sẽ có tỷ lệ mang VKĐR KKS cao hơn.

Kết quả nghiên cứu cho thấy VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng gặp ở tất cả các nhóm nghề nghiệp tại cộng đồng nghiên cứu; trong số 232 trường hợp mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng được xác định, nhóm nghề

ng nghiệp là nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất với 46,5%; tiếp theo là nhóm trẻ em/học sinh với 33,2%; xu hướng tương tự cũng được tìm thấy khi phân tích 98 trường hợp mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 khi nhóm nghề nghiệp là nông dân chiếm tới hơn một nửa (51,0%); tiếp theo cũng là nhóm trẻ em/học sinh chiếm 26,5%. Tình trạng KKS của VK nói chung thường liên quan tới tình trạng sử dụng KS không hợp lý của người dân trong điều trị và trong chăn nuôi, do vậy nghề nghiệp liên quan trực tiếp tới công việc này như nông dân chăn nuôi, trồng trọt đặc biệt là với quy mô chăn nuôi nhỏ lẻ theo hộ gia đình do đó điều kiện vệ sinh, chuồng trại và các trang bị phòng hộ, vệ sinh cá nhân khi tiếp xúc vật nuôi cũng như cách thức, liều lượng sử dụng KS cho vật nuôi do đó nguy cơ mang VK KKS cao hơn, đặc biệt là các VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng trong đó có VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 ở nhóm người này là cao hơn các nhóm người khác.

Trình độ học vấn của cá nhân liên quan tới kiến thức và hành vi sử dụng KS và thói quen vệ sinh cá nhân cho bản thân cũng như cho người thân trong gia đình. Việc sử dụng KS không phù hợp và thói quen chưa đảm bảo vệ sinh cá nhân trong ăn uống, sinh hoạt và trong lao động sản xuất là một trong những yếu tố liên quan trực tiếp tới tỷ lệ VK KKS ngày càng tăng trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong số các trường hợp mang VKĐR KKS β -lactam phổ rộng và các trường hợp mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3, nhóm có trình độ học vấn từ Trung học cơ sở trở xuống đều chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm có trình độ từ trung học phổ thông trở lên.

Trong số các trường hợp mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng, nhóm người có gia đình (có vợ/chồng) chiếm tỷ lệ cao nhất với 59,5%; nhóm người ly thân/ly hôn/goá chiếm tỷ lệ thấp nhất với 3,9%; xu hướng tương tự

cũng được tìm thấy khi phân tích các trường hợp mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3. Tình trạng hôn nhân có ảnh hưởng tới tỷ lệ mang VKĐR KKS có thể liên quan tới thói quen chung của những người trong gia đình trong việc sử dụng KS và điều kiện vệ sinh như nhà tắm, nhà tiêu, nguồn nước ăn uống/sinh hoạt và nguồn thực phẩm cũng như các động vật nuôi và môi trường xung quanh đặc biệt ở những hộ gia đình có trẻ nhỏ. Tại Việt Nam, nhất là tại vùng nông thôn các bà mẹ thường điều trị cho trẻ mà không tư vấn nhân viên y tế; nghiên cứu tại cộng đồng huyện Ba Vì năm 1999, cho thấy có 91% trẻ có triệu chứng viêm đường hô hấp cấp tính được điều trị bằng penicillin phổ rộng và có tới 78% là tự điều trị [114].

Họ VKĐR *Enterobacteria* là một họ rất lớn, phân bố rộng trên người, động vật, thực vật và ngoài môi trường. Nơi thường gặp nhất là ruột người và các loài động vật [39]. Chúng có tầm quan trọng bậc nhất trong y học bởi có nhiều loài có khả năng gây bệnh, dịch cho người như: nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn huyết. Ngoài ra, chúng có thể gây viêm đường mật, viêm phổi ở trẻ sơ sinh, viêm màng não, nhiễm khuẩn trong ngoại khoa, nhiễm khuẩn trong bỏng,... Tuy nhiên trong 95% các chủng phân lập được từ các bệnh phẩm lâm sàng, hai VK *E. coli* và *K. pneumoniae* thường chiếm đa số [79]. Kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu cho thấy trong 232 chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng đều định danh được là *E. coli* chiếm 100%; kết quả nghiên cứu này tương tự như các nghiên cứu của Đỗ Đức Phúc và cộng sự khi nghiên cứu về tần xuất phổ biến của VK *Enterobacteria* sinh men ESBL trong cộng đồng tại thành phố Hồ Chí Minh năm 2013, chủng VK *E. coli* chiếm 63,3% [38] và nghiên cứu của Võ Chi Mai và cộng sự năm 2010 [35], nghiên cứu của Lê Kim Ngọc Giao và cộng sự 2009 [19] đều cho thấy tỷ lệ phân lập VK *E. coli* chiếm ưu thế trong họ VKĐR.

Nhóm nghiên cứu tiến hành xác định nồng độ KS (gồm các KS: ampicilin, ceftazidin, cefuraxim, cephalothin, ciprofloxacin và imipenem) tối thiểu ức chế các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được trên mẫu phân người khỏe mạnh tại điểm nghiên cứu cho thấy các chủng VK này kháng lại một số KS khá cao như ampicillin, cephalothin là 100%, cefuraxim là 98%, ciprofloxacin: 68%, ceftazidim là 30,6% và thấp nhất là imipenem: 0,4 %. Các tỷ lệ này cao hơn kết quả nghiên cứu của Võ Chi Mai và cộng sự năm 2010 tại bệnh viện, các chủng VK sinh ESBL kháng lại các KS: cephalosprin, gentamicin, ciprofloxacin và Levofloxacin lần lượt là: 82,5%, 22,6%, 65% và 81% [35]. Kết quả này cho thấy mức độ kháng lại KS nhóm β -lactam ngày càng gia tăng cả trong bệnh viện và ngoài cộng đồng. Các loại KS ampicillin, cephalothin, cefuraxim, ceftazidim và ciprofloxacin là những KS được sử dụng bằng đường uống để điều trị các bệnh viêm đường hô hấp, tiết niệu, tiêu hóa thông thường và được khuyến cáo dùng tại cộng đồng nên có thể người dân đã sử dụng rộng rãi cả trên người và động vật do đó có thể đã tạo cho VKĐR kháng lại với tỷ lệ cao. Nhóm nghiên cứu cho rằng KS imipenem là KS thuộc nhóm carbapenem, hiện nay được sử dụng bằng đường tiêm và thường được chỉ định trong bệnh viện nên kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ có 0,4% người mang chủng VKĐR kháng lại kháng sinh này; tuy nhiên, vẫn cần phải tiếp tục giám sát sự đề kháng của các VK sinh ESBL với loại KS trên để thông tin kịp thời cho lâm sàng và kiểm soát được sự ra tăng tính đề kháng của VK.

4.2. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015

Hệ VKĐR trong hệ tiêu hóa của người khỏe mạnh bình thường gồm VK có lợi và VK có hại, nhưng VK có lợi chiếm ưu thế hơn. Tuy nhiên, vì

một nguyên nhân hay yếu tố liên quan nào đó, cơ thể con người có thể sẽ bị nhiễm VKĐR có hại và đặc biệt là VKĐR KKS nói chung và KKS nhóm β -lactam phổ rộng làm cho con người dễ bị mắc bệnh truyền nhiễm và rất khó khăn trong điều trị; gây bệnh dịch, ảnh hưởng đến sức khỏe, lao động và thu nhập của con người. Ngoài ra nguy cơ các VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng này từ con người, động vật nuôi có thể được thải ra môi trường, nguồn nước và lây lan cho người khác hoặc động vật khác là rất lớn. Một số yếu tố liên quan tới tình trạng KKS trong cộng đồng được nghiên cứu và phát hiện trên thế giới như điều kiện kinh tế xã hội, nhóm người cao tuổi, tiền sử sử dụng KS [67][85][123]. Ngoài ra việc lạm dụng KS, thiếu kiến thức sử dụng KS như quên không uống KS, dùng KS khi cảm thấy tốt hơn hoặc khi không có khả năng chi trả cho một đợt điều trị đầy đủ trước khi VK bị tiêu diệt hoàn toàn hoặc dùng KS bừa bãi, thiếu kiến thức trong nông nghiệp cũng như các điều kiện vệ sinh đã góp phần tăng tỷ lệ vi khuẩn kháng kháng sinh hiện nay [95]. Nhằm tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tình trạng mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng và nhóm cephalosporin thế hệ 3, nghiên cứu sử dụng phương pháp phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến. Trong phân tích đơn biến nhóm nghiên cứu đã phân tích từng yếu tố nguy cơ một như: giới tính, nhóm tuổi, nghề nghiệp, tiền sử sử dụng KS, các yếu tố về môi trường, nước dùng cho ăn uống/sinh hoạt. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 2 nhóm nghiên cứu sử dụng kết quả nghiên cứu của mục tiêu 1 do đó tỷ lệ người mang VKĐR KKS nên số đối tượng không mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng và nhóm cephalosporin thế hệ 3 là thấp điều này khác biệt với một số nghiên cứu trước đây đó là tỷ lệ người không mang VK KKS là cao [151] đây cũng là điểm đặc biệt của đề tài. Ngoài ra đối tượng nghiên cứu của đề tài còn là tất cả các thành viên từ 80 hộ gia đình được chọn vào nghiên cứu nên các đối tượng chịu chung các yếu tố nguy cơ mang tính chất hộ gia đình (nhà

vệ sinh, nhà tắm, nguồn nước dùng cho ăn uống/sinh hoạt, món ăn,...) nên nhóm nghiên cứu sử dụng cả phân tích đơn biến và đa biến để loại bỏ các yếu tố nguy cơ mang tính chất chung của hộ gia đình từ đó xác định các nguy cơ mang tính chất tác động trực tiếp đến từng đối tượng nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, nhóm nghiên cứu sử dụng mô hình hồi quy logistic - stepwise lùi và phân tích 02 mô hình (mô hình mô tả mối liên quan của tình trạng người mang VKĐR KKS nhóm nhóm β - lactam phổ rộng và mô hình mô tả mối liên quan người mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3).

Kết quả phân tích cho thấy nữ giới có thể làm tăng nguy cơ mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng trong cộng đồng dân cư với cOR=1,09 (95%CI: 0,53-2,28), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến. Kết quả tương tự cũng được tìm thấy khi phân tích tình trạng có mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3. Nữ giới cũng có tỷ lệ mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 cao hơn so với nam giới, cOR=1,18 (95%CI: 0,71-1,94); tuy nhiên, sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu phù hợp với các kết quả được công bố bởi một số tác giả trong nước. Nghiên cứu của Không Thị Diệp và cộng sự cho thấy tỷ lệ mang VK *E.coli* sinh ESBL ở nam giới và nữ giới tương đương nhau [16]; kết quả tương tự cũng được thấy ở nghiên cứu của tác giả Đỗ Đức Phúc trên người khỏe mạnh tại Thành phố Hồ Chí Minh [38]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu lại khác với nghiên cứu tác giả Sofia Ny tại Thụy Điển cho thấy nữ giới có thể có nguy cơ thấp hơn mang VK *E. Coli* KKS nhóm β - lactam phổ rộng so với nam giới trong phân tích đơn biến với OR= 0,9 (95%CI: 0,6-1,3); nhưng sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê [131].

Kết quả phân tích mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng và nhóm tuổi cho thấy khi so sánh với

nhóm tuổi dưới 10, nhóm tuổi lớn hơn có nguy cơ thấp hơn mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến và đa biến; Kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu phù hợp với nghiên cứu của Khổng Thị Diệp và cộng sự tại cộng đồng xã Nguyên Xá, huyện Vũ Thư tỉnh Thái Bình năm 2016 cho thấy, tỷ lệ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng không có sự khác biệt giữa độ tuổi lao động, trẻ em và người già [16]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của nhóm lại khác với nghiên cứu của tác giả Moor và cộng sự khi nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng nhiễm VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng trong cộng đồng dân cư tại thành phố Auckland, New Zealand cho thấy người già trên 75 tuổi là yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng mang VKĐR KKS trong phân tích đơn biến [123]. Mặc dù vậy, khi phân tích mối liên quan giữa tình trạng mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 và nhóm tuổi, kết quả cũng cho thấy khi so với nhóm tuổi trẻ dưới 10 tuổi, nhóm tuổi từ 10 - 60 và nhóm tuổi trên 60 có thể liên quan làm tăng nguy cơ mang VKĐR KKS cephalosporin với OR trong phân tích đơn biến lần lượt là: 1,77 (95%CI: 0,78-3,99) và 1,54 (95%CI: 0,52-4,57); tuy nhiên, sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê. Thông thường, người nhiều tuổi hay đi kèm với tình trạng già yếu, có các bệnh mạn tính kèm theo, thường hay phải sử dụng dịch vụ chăm sóc y tế trong đó có sử dụng KS. Việc sử dụng KS nhiều sẽ góp phần thúc đẩy quá trình KKS của VK trong đó có VKĐR. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy có mối liên quan giữa nhóm tuổi và tình trạng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng cũng như tình trạng VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3.

Khi phân tích mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng với trình độ học vấn cho thấy, người có trình độ học vấn từ THPT trở xuống có nguy cơ mang VKĐR KKS nhóm β -

lactam phổ rộng cao hơn so với người có trình độ học vấn từ PTTH trở lên với $OR = 1,86$ (95%CI: 0,68-5,08); tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả phân tích mối liên quan giữa trình độ học vấn và tình trạng mang VKĐR KSS cephalosporin thế hệ 3 cho thấy nhóm người có trình độ học vấn từ THPT trở lên cũng có tỷ lệ mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 thấp hơn so với nhóm người có trình độ học vấn dưới THPT; tuy nhiên sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê trong cả phân tích đơn biến và đa biến. Trình độ học vấn có thể có liên quan tới yếu tố sử dụng KS trong cộng đồng; thông thường với những hiểu biết, kiến thức hiện có, những người có trình độ cao trong cộng đồng thường tự điều trị do vậy việc sử dụng KS có thể sẽ không đúng theo hướng dẫn; ngoài ra việc tự điều trị có thể dẫn tới việc sử dụng KS cho những bệnh không phải do nhiễm khuẩn, do vậy sẽ tạo áp lực cho VK kháng lại các loại KS. Một nghiên cứu về sử dụng KS tại cộng đồng được tiến hành năm 2003 cho thấy rằng, 78% KS được mua tại các nhà thuốc tư nhân mà không có đơn, 67% nhờ tư vấn dược sỹ trước khi sử dụng KS trong đó chỉ có 27% nhân viên dược có kiến thức đúng về KS và KKS và 11% tự quyết định về việc dùng thuốc [115].

Kết quả phân tích mối liên quan giữa nghề nghiệp và tình trạng người mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng cho thấy, người có nghề nghiệp là nông dân có tỷ lệ mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng cao hơn so với nhóm người có nghề nghiệp khác với $OR = 1,52$ (95%CI: 0,71-3,25). Nhóm nghề nghiệp nông dân có thể liên quan với tình trạng mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng do có thể làm trong nông nghiệp hoặc chăn nuôi có sử dụng KS một cách không hợp lý. Nhất là hiện nay, KS được sử dụng trong nông nghiệp, chăn nuôi như là hoạt chất phụ trợ trong thức ăn để phòng bệnh và tăng trọng lượng, bất chấp tình trạng sức khỏe của gia súc, gia cầm, do đó sẽ tác động vào quá trình KKS và có khả năng làm tăng nguy cơ

VK KKS. Người nông dân khi tiếp xúc với các loại động vật, vật nuôi có mang VK KKS có khả năng bị lây nhiễm các chủng VK KKS từ các loại động vật, vật nuôi này [8][9].

Kết quả phân tích cho thấy yếu tố kinh tế hộ gia đình không nghèo có thể liên quan làm tăng tình trạng người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng trong phân tích đơn biến $OR = 2,94$; (95%CI: 0,54 - 15,89). Kết quả tương tự cũng được thấy khi phân tích mối liên quan với tình trạng mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3. Tỷ lệ mang VKĐR KKS nhóm cephalosporin thế hệ 3 ở nhóm hộ gia đình không nghèo cao hơn so với hộ nghèo $OR = 1,48$ (95% CI: 0,28-7,78); tuy nhiên, sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Ruh và cộng sự khi cho thấy điều kiện kinh tế xã hội cao có thể làm tăng nguy cơ kháng kháng sinh trong cộng đồng [85]. Tuy nhiên kết quả này ngược lại so với nghiên cứu của Brenda O. Nomamiukor và cộng sự khi nghiên cứu về điều kiện sống của người dân tại thành phố Leeds và Bradford năm 2010 - 2012 cho kết quả điều kiện sống nghèo khổ có liên quan đến tình trạng tăng KKS của chủng vi khuẩn *E. coli* trong cộng đồng [67]. Để lý giải cho kết quả nghiên cứu, nhóm nghiên cứu cho rằng các thành viên trong hộ gia đình có điều kiện sống tốt hơn có thể dễ dàng tiếp cận với các dịch vụ y tế hơn và do đó có thể sử dụng KS quá liều, KS có phổ tác dụng rộng. Hệ quả là những người này có thể sẽ có xu hướng tự điều trị (tự mua thuốc sử dụng) khi có các biểu hiện nhiễm trùng thậm chí dùng KS để phòng bệnh. Điều này, sẽ liên quan tới tình trạng ra tăng tỷ lệ VKKKS. Mặc dù vậy, kết quả trong phân tích đơn biến và đa biến, yếu tố kinh tế hộ gia đình không có ý nghĩa thống kê với tình trạng mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng và cả KS cephalosprin thế hệ 3.

Khi phân tích mối liên quan giữa nhà tắm hộ gia đình với tình trạng người mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng cho thấy, ở các hộ gia đình có nhà tắm hợp vệ sinh có thể là yếu tố bảo vệ làm giảm nguy cơ người mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng OR= 0,62 (95%CI: 0,29 - 3,69); tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sự hiện diện của chủng VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng ở người khỏe mạnh là một nguy cơ lớn cho sức khỏe cộng đồng do làm tăng nguy cơ lan truyền chủng VK KKS nhóm β - lactam phổ rộng cho cộng đồng thông qua đường lây truyền từ người sang người hoặc thông qua môi trường, vật dụng sinh hoạt như nhà tắm, nhà tiêu, nguồn nước và thức ăn. Việc lan truyền tình trạng người mang VKĐR KKS có thể do điều kiện vệ sinh thấp kém (nhà tắm, nhà vệ sinh), tiếp xúc với động vật nuôi nhiều, sử dụng nguồn nước, thực phẩm bị ô nhiễm đã lây truyền VKĐR KKS từ người này sang người khác, từ động vật sang người và từ môi trường nước, thực phẩm vào người. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa thực trạng nhà tắm hộ gia đình, cũng như tình trạng nhà vệ sinh hộ gia đình với tình trạng người mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng nói chung và người mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 nói riêng. Do đó cần có các nghiên cứu toàn diện bao gồm cả sinh học phân tử để xác định yếu tố nguy cơ và cơ chế lan truyền VKĐR ở người khỏe mạnh KKS trong cộng đồng, từ đó đề xuất các biện pháp can thiệp, phòng bệnh hiệu quả.

Khi phân tích đơn biến mối liên quan giữa mẫu phân của động vật nuôi tại các hộ gia đình có nhiễm VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng với người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng cho thấy ở nhóm người nhà có phân động vật nuôi nhiễm VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng cao hơn so nhóm người mà phân động vật nuôi không nhiễm VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng với cOR= 1,83 (95%CI: 0,700- 6,26). Tuy

nhiên, kết quả nghiên cứu lại cho thấy có mối liên quan giữa việc gia đình có nuôi vật nuôi trong hộ gia đình và tình trạng người khỏe mạnh nhiễm VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng với OR= 3,26 (95%CI:1,13 - 9,47) trong phân tích đa biến. Việc hộ gia đình có chăn nuôi động vật nuôi tại hộ gia đình sẽ liên quan tới việc sử dụng KS trong nông nghiệp/chăn nuôi của hộ gia đình. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy việc sử dụng KS trong chăn nuôi làm tăng nguy cơ người mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng của người khỏe mạnh tại cộng đồng OR = 2,34 (95%CI:1,05-5,22). Kết quả này, cũng phù hợp với nhận xét của Nguyễn Văn Kính và cộng sự khi phân tích cho thấy tình hình sử dụng KS và KKS tại Việt Nam trong nông nghiệp là tăng cao [111]. Phần lớn lượng KS được sử dụng trong nông nghiệp, chăn nuôi như là hoạt chất phụ trợ trong thức ăn để phòng bệnh và tăng trọng lượng, bất chấp tình trạng sức khỏe của gia súc và gia cầm, do đó nó sẽ tác động vào quá trình KKS của VK và có khả năng làm tăng nguy cơ VK KKS. Một số loại KS đã được cấm sử dụng cho chăn nuôi ở động vật từ khi Việt Nam tham gia vào tổ chức thương mại thế giới. Khi dư lượng các loại KS này vượt quá quy định, việc sản xuất sẽ bị cấm. Tuy nhiên, quy định hiện nay mới tập trung vào cho các mặt hàng xuất khẩu chứ chưa có quy định cho thị trường trong nước. Rất nhiều loại KS điều trị trên người được dùng trong nông nghiệp như các KS thuộc các nhóm Betalactam, Aminoglycosid, Macrolid, Tetracyclin,... Người nông dân thường không tuân thủ đúng việc sử dụng KS trong sản xuất trước khi thu hoạch sản phẩm của họ [56]. Do vậy, việc tăng cường quản lý sử dụng KS trong lĩnh vực y tế và trong chăn nuôi là hết sức quan trọng để ngăn chặn tình trạng KKS của VK trong cộng đồng nói chung và VKĐR nói riêng.

Kết quả phân tích đơn biến và đa biến cho thấy việc có sử dụng KS trong thời gian 6 tháng trước có khả năng làm tăng nguy cơ nhiễm VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng ở nhóm người khỏe mạnh trong cộng đồng

OR= 4,78 (95%CI:1,83 - 12,43). Khi phân tích mối liên quan với tình trạng mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3, kết quả cũng cho thấy tỷ lệ mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 ở nhóm có tiền sử dùng KS trong 6 tháng qua cao hơn so với nhóm không sử dụng KS OR=1,91(95%CI: 1,15-3,16) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến. Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Dyar OJ và cộng sự trên nhóm trẻ sống vùng nông thôn Việt Nam năm 2007, cho thấy tỷ lệ trẻ mang VK KKS cao hơn khi trẻ được dùng KS điều trị [82] và tương tự nghiên cứu của Ruh và cộng sự ở phía Bắc đảo Síp cho thấy sử dụng KS là yếu tố nguy cơ tăng tỷ lệ VK KKS ở người khỏe mạnh trong cộng đồng [85]. Nghiên cứu của C.T Moor khi tìm hiểu các yếu tố liên quan với người nhiễm VKĐR KKS tại cộng đồng Auckland, New Zealand cũng tìm thấy tiền sử có sử dụng KS trong vòng 3 tháng trước là yếu tố nguy cơ trong phân tích đơn biến [123]. Việc sử dụng KS bừa bãi, không theo kê đơn thuốc của các bác sĩ chuyên khoa là một vấn đề phổ biến tại vùng nông thôn ở các quốc gia đang phát triển trong đó có Việt Nam. Nghiên cứu ở khu vực nông thôn của Bangladesh cho thấy chỉ có 8% số lượng KS được bán hàng tháng tại các hiệu thuốc là mua theo đơn thuốc của bác sĩ [159]. Việc sử dụng KS nếu không đúng chỉ định như dùng kháng sinh cho những bệnh không phải nhiễm khuẩn, sử dụng không đúng loại KS hay dùng KS không đủ liều lượng sẽ tạo điều kiện cho vi khuẩn kháng lại kháng sinh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy số lần sử dụng KS, đường dùng KS cũng có thể liên quan với tình trạng mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng; nhóm sử dụng trên 2 đợt KS trong vòng 6 tháng qua có nguy cơ người mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng cao hơn nhóm sử dụng KS 1 đợt với OR= 3,0 (95%CI: 0,51-17,43); nhóm người sử dụng KS bằng đường uống có nguy cơ mang VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng cao hơn so với nhóm sử dụng KS bằng đường

tiêm với OR =1,4 (95%CI 0,82-158,2); tuy nhiên, sự khác biệt về số đợt sử dụng KS và đường dùng KS trong nghiên cứu này không có ý nghĩa trong cả phân tích đơn biến và đa biến.

Tình trạng sử dụng KS của người dân trong cộng đồng thường liên quan đến yếu tố cá nhân có bệnh cần phải sử dụng KS trong điều trị, trong đó có liên quan tới một số bệnh mạn tính kèm theo của cá nhân hoặc của những người thân trong cộng đồng. Kết quả nghiên cứu của CT Moor và cộng sự cho thấy có các bệnh mạn tính kèm theo đặc biệt là bệnh viêm phổi tắc nghẽn mãn tính (COPD) là yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng mang VKĐR KKS [123]; tình trạng có bệnh mạn tính kèm theo đặc biệt là các bệnh về hô hấp thường liên quan tới việc phải sử dụng KS điều trị, hoặc phải nhập viện điều trị do vậy nhóm người này có nguy cơ cao có mang VK KKS. Kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu cho thấy ở những người có bệnh mạn tính kèm theo có khả năng mang VKĐR KKS β - lactam phổ rộng cao hơn so với những người không có bệnh mạn tính với OR= 3,01(95%CI: 0,38 - 23,47), tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$; kết quả tương tự cũng tìm thấy khi phân tích mối liên quan với tình trạng người mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 cho thấy, nhóm người có bệnh mạn tính kèm theo có tỷ lệ mang VKĐR KKS cao hơn so với nhóm người không có bệnh mạn tính OR =1,61 (95%CI: 0,66-3,95), tuy nhiên, sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến với $p>0,05$. Sự khác nhau về kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số nghiên cứu trong và ngoài nước có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ triển khai tại cộng đồng của 1 xã với cỡ mẫu không lớn, vì vậy số người có bệnh mạn tính trong cộng đồng có thể không cao, do vậy chưa phát hiện được sự liên quan giữa tình trạng mang VKĐR KKS với yếu tố có bệnh mạn tính kèm theo trong phân tích kết quả.

Như vậy kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu đã tìm thấy có 3 yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại cộng đồng dân cư tỉnh Hà Nam, năm 2015 bao gồm: tiền sử có sử dụng KS trong 6 tháng qua của đối tượng nghiên cứu OR=4,78 (95% CI: 1,83-12,43), tình trạng hộ gia đình có nuôi vật nuôi OR=3,26 (95%CI: 1,13-9,48) và sử dụng KS trong chăn nuôi OR = 2,34 (95%CI: 1,05-5,22). Nghiên cứu chưa tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại cộng đồng với các nhóm yếu tố về nhân khẩu học, điều kiện sống, kinh tế hộ gia đình. Kết quả cũng tìm thấy mối liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 tại cộng đồng dân cư tỉnh Hà Nam năm 2015 là nhóm nghề nghiệp là nông dân OR= 3,95 (95%CI: 1,18-13,17).

4.3. Một số đặc điểm sinh học phân tử của VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được tại điểm nghiên cứu.

ESBL là enzym được tiết ra bởi VK để thủy phân các nhóm KS β -lactam phổ rộng; tạo cho các VK kháng lại các KS nhóm β - lactam phổ rộng. Đây là các loại KS phổ biến nhất, có phổ tác dụng rộng và được sử dụng rộng rãi trong bệnh viện và cộng đồng, sử dụng trên người và cả trong nông nghiệp. Tính đến nay, đã khám phá hơn 300 gen mã hóa của các chủng VK sinh ESBL trong đó chủ yếu là các gen *TEM*, *SHV*, *CTX-M* [151]. Các gen KKS này được truyền chủ yếu qua plasmid, transposons và intergrons. Các gen này có thể truyền ngay giữa các họ vi khuẩn Gram âm dẫn đến sự lan truyền nhanh chóng đặc tính đề kháng kháng sinh [151].

Các kết quả nghiên cứu trước đó cho thấy sự hiện diện của chủng VKĐR sinh ESBL ở người khỏe mạnh là một nguy cơ lớn cho sức khỏe cộng đồng do làm tăng nguy cơ lan truyền chủng VK KKS nhóm β - lactam phổ rộng cho

cộng đồng thông qua lây truyền từ người sang người hoặc lây truyền thông qua môi trường [118] và hậu quả là làm tăng tỉ lệ lan truyền các VK mang gen KKS và giúp cho các VK nhạy cảm dễ dàng tiếp nhận gen kháng KS hơn [73]. Điều đáng lo ngại hơn, đây chính là những người “tàng trữ” VK vì không ai, kể cả bản thân họ biết rằng họ đang mang VK đa kháng kháng sinh trong người. Việc tìm hiểu một số kiểu gen mã hóa của các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu như: Mẫu phân người khỏe mạnh, mẫu phân động vật nuôi tại các hộ gia đình, mẫu thức ăn đã qua chế biến và mẫu nước ăn uống/sinh hoạt là hết sức cần thiết để có những biện pháp cấp bách và cụ thể hơn, để hạn chế đến mức thấp nhất sự lây lan của các VK KKS nói chung và VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng nói riêng, nhằm bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng.

4.3.1. Tỷ lệ các kiểu gen từ các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập từ các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu

Trong tổng số 732 mẫu lấy được từ các đối tượng khác nhau tại điểm nghiên cứu (mẫu phân người khỏe mạnh là 265 mẫu, mẫu phân động vật nuôi tại các hộ gia đình 125 mẫu, mẫu thức ăn đã qua chế biến: 160 mẫu và mẫu nước ăn uống/ sinh hoạt), bằng kỹ thuật PCR có khả năng phát hiện các gen mã hóa nhờ khả năng khuếch đại đoạn gen mã hóa men ESBL bằng các cặp mồi đặc hiệu đã phát hiện được:

Đối với các mẫu thu thập trên mẫu phân người khỏe mạnh: 100% các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được trên người khỏe mạnh là VK *E. Coli* kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới cho thấy rằng VK. *E. Coli* thường gặp nhất tại đường tiêu hóa và cũng là tác nhân chính của sự lan truyền tình trạng nhiễm khuẩn cộng đồng do VKĐR KKS. Các chủng VK. *Coli* KKS nhóm β -lactam phổ rộng này mang các gen mã hóa với TEM chiếm tỷ lệ cao nhất

(47,6%), tiếp theo là CTX-M chiếm 37,0%, OXA (6,8%) và thấp nhất là SHV chiếm: 1,5%. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Karen Bush và cộng sự cho thấy rằng hầu hết các gen mã hóa của vi khuẩn *E.coli* KKS nhóm β -lactam phổ rộng đều là các gen TEM, CTX, OXA, SHV [71]. Các nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra rằng VKĐR sinh ESBL mang gen OXA đề kháng với ampicillin, cephalothin còn gen mã hóa SHV chủ yếu tìm thấy ở vi khuẩn *K. pneumoniae* ít, ở *E.coli* và đặc biệt nghiên cứu từ năm 2007 của Panjarat Sutarasamit cho thấy vi khuẩn *E.coli* sinh ESBL mang gen mã hóa là CTX đề kháng mạnh với cephalosporin phổ rộng và ngày càng lan rộng ra thế giới [152].

Đối với các mẫu thu thập trên phân động vật nuôi: Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa CTX - M chiếm tỷ lệ cao nhất (55,6%); tiếp đến gen TEM (42,4%) sau là gen OXA và SHV đều chiếm 2,4%.

Đối với các mẫu thu thập từ thức ăn đã qua chế biến và nước ăn uống/sinh hoạt lấy tại các hộ gia đình cũng cho thấy tỷ lệ nhiễm VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen TEM chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là: 4,4% đối với các chủng phân lập từ mẫu thức ăn đã chế biến và 14,8% đối với các chủng phân lập từ mẫu nước ăn uống/sinh hoạt tiếp đến là chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa CTX-M; đối với các chủng phân lập từ mẫu thức ăn là 1,25% và chủng phân lập từ nước ăn uống/sinh hoạt là 13,2%. Các chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng mang gen mã hóa OXA và SHV đều chiếm tỷ lệ thấp nhất trong các chủng phân lập được từ các mẫu khác nhau tại điểm nghiên cứu. Tính đến nay, các nhà nghiên cứu đã khám phá hơn 300 gen mã hóa của các chủng VK sinh ESBL trong đó chủ yếu là các gen TEM, SHV, CTX- M,... Các gen KKS này được truyền chủ yếu qua plasmid, transposons và intergrons. Các gen này có thể truyền ngay giữa các

họ vi khuẩn Gram âm dẫn đến sự lan truyền nhanh chóng đặc tính đề KKS. Từ khi phát hiện được ở Tây Âu cho đến nay VK sinh ESBL đã được phát hiện ở nhiều nơi trên thế giới như Mỹ, Châu Á. Tần suất xuất hiện vi khuẩn sinh ESBL thay đổi tùy theo quốc gia [65]; năm 200, tại Hoa Kỳ tỷ lệ này là 3,0%, Một nghiên cứu của Hawser SP từ năm 2003 - 2007 cho thấy tỷ lệ VKĐR sinh ESBL cho thấy ở Ấn Độ là 79,9%, ở Trung quốc là 55,0%, Thái Lan: 50,8% và Việt Nam: 34,4% [99].

Gen CTX-M là một trong những gen đóng vai trò quan trọng trong việc kháng kháng sinh nhóm betalactam phổ rộng của các vi khuẩn đường ruột. Các nghiên cứu chỉ ra rằng sự lan truyền của KKS bắt nguồn từ Châu Âu sau đó lan sang Châu Mỹ và Châu Á. Gen CTX - M bắt đầu xuất hiện ở châu Âu trên các vi khuẩn *Enterobacteriaceae* từ năm 1989 và các nghiên cứu đã cho thấy gen CTX-M đã thay đổi sự phân bố của ESBL trên toàn thế giới và ngày càng chiếm ưu thế trên VK Gram âm đặc biệt trên *E. coli* và *K. pneumoniae* [91].

Kết quả của nhóm nghiên cứu cho thấy, chủng VKĐR nhóm β - lactam phổ rộng mang gen mã hóa CTX-M (KKS cephalosprin thế hệ 3) có tỷ lệ tương đối cao 24,7%; trong đó tỷ lệ VKĐR sinh ESBL mang gen CTX-M ở người là 37,0%, ở mẫu phân động vật là 45,6%, ở mẫu nước ăn uống/sinh hoạt 13,2% và ở mẫu thức ăn đã qua chế biến là: 1,25%. Kết quả nghiên cứu của nhóm nghiên cứu cao hơn nhiều so với tỷ lệ khoảng 5% vi khuẩn mang gen CTX-M được phát hiện trong một nghiên cứu tại cộng đồng ở Hà Lan [144]; một nghiên cứu về chủng vi khuẩn kháng carbapenam phân lập được từ mẫu bệnh phẩm tại các bệnh viện ở Hà nội, tỷ lệ mang gen CTX-M cũng chỉ chiếm khoảng 11,1% [47]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của tác giả Khổng Thị Diệp năm 2013 tại một xã của tỉnh Thái Bình với tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* sinh ESBL mang gen CTX-M

là 89,6% [15]. Sự khác nhau về tỷ lệ VKĐR sinh ESBL mang gen CTX-M có thể được lý giải ngoài sự khác nhau về thời gian thực hiện nghiên cứu còn do sự khác nhau về hành vi sử dụng KS của người dân tại cộng đồng nghiên cứu, trong chữa bệnh cho người và sử dụng KS trong nông nghiệp giữa các địa phương là khác nhau. Việc phát hiện gen CTX-M ở chủng VKĐR KKS nhóm β -lactam phổ rộng phân lập từ các loại mẫu khác nhau tại địa điểm nghiên cứu có tỷ lệ tương đối cao cho thấy sự cần thiết tăng cường giám sát tình trạng vi khuẩn KKS trong cộng đồng dân cư do gen KKS này có thể truyền ngay giữa các họ vi khuẩn gram âm dẫn đến sự lan truyền nhanh chóng đặc tính đề kháng KS này.

4.3.2. Tỷ lệ tương đồng về kiểu gen của các chủng VKĐR KKS cephalosprin thế hệ 3 phân lập được trên các mẫu thu thập tại điểm nghiên cứu

Hiện nay, kỹ thuật PFGE là kỹ thuật sinh học phân tử được nhiều nhà khoa học sử dụng để nghiên cứu và đánh giá sự lây truyền của các VK KKS trong bệnh viện và tại cộng đồng đây được coi như là một tiêu chuẩn vàng để phân tích nguồn gốc và độ tương đồng về kiểu gen. Kỹ thuật cho phép đánh giá được sự tương đồng về kiểu gen giữa các chủng VK được phân lập từ các mẫu thu thập từ bệnh nhân, động vật mắc bệnh,...mà nếu sử dụng phương pháp phân tích dịch tễ học truyền thống thì khó xác định. Kết quả nghiên cứu của Trần Huy Hoàng và cộng sự tại các bệnh viện Việt Đức, Thanh Nhàn, Xanh Pôn cho thấy nguy cơ tiềm ẩn của sự lan truyền các VK KKS trong các bệnh viện lớn ở Việt Nam [54]. Nhóm nghiên cứu đã tiến hành chọn 88 chủng VKĐR KKS cephalosporin thế hệ 3 được phân lập từ các mẫu phân người khỏe mạnh (54 chủng), mẫu động vật nuôi (29 chủng), mẫu thức ăn đã qua chế biến (01 chủng) và mẫu nước ăn uống/sinh hoạt (04 chủng) tại các hộ gia đình để phân tích. Kết quả cho thấy có tới 14 nhóm genotype khác nhau được

hình thành, mỗi genotype thường bao gồm 2 đến 3 chủng VK. Điều này có thể được lý giải do việc sử dụng KS rộng rãi nói chung và sử dụng KS nhóm β -lactam phổ rộng nói riêng cả trên người và động vật nuôi trong cộng đồng đã dẫn đến áp lực chọn lọc tự nhiên của VK, khiến chúng kháng lại với KS. Đáng chú ý nhóm genotype I gồm 02 chủng phân lập từ phân chó và từ phân gà tại cùng 01 hộ gia đình. Nhóm genotype VI gồm 03 chủng phân lập từ 02 mẫu phân người tại 02 hộ gia đình của thôn Mậu Chủ và 01 mẫu nước ăn uống/sinh hoạt tại thôn Hòa Ngãi và nhóm genotype XI gồm 02 chủng phân lập từ phân người và 01 chủng phân lập từ phân gà tại cùng thôn Hòa Ngãi. Đặc biệt nhóm genotype V có tới 28 chủng VKĐR cephalosporin thế hệ 3 có kiểu gen tương đồng trên 80% phân lập từ mẫu phân của người khỏe mạnh, phân động vật nuôi chó và gà, mẫu nước ăn uống/sinh hoạt và mẫu thức ăn đã qua chế biến của các hộ gia đình; các mẫu này phân lập được chủ yếu tại thôn Dương Xá và thôn Hòa Ngãi; đã phân lập được 01 mẫu phân người và 01 mẫu phân chó tại thôn Ứng Liêm có cùng nhóm genotype V. Kết quả nghiên cứu ghi nhận các nhóm genotype có độ tương đồng trên 80% của các chủng vi khuẩn phân lập được từ người, động vật nuôi, thức ăn đã qua chế biến và nước tại cùng một hộ gia đình, một thôn, khu vực địa lý gần nhau, bước đầu cho thấy có mối liên hệ về kiểu gen giữa các chủng VKĐR sinh ESBL mang gen mã hóa *CTX-M* giữa người, động vật, môi trường tại điểm nghiên cứu. Tuy nhiên, theo Quyết định số 127/QĐ-BYT ngày 15/01/2019 của Bộ Y tế về việc ban hành hướng dẫn thực hiện giám sát quốc gia về KKS cho thấy trong thời gian tới sẽ thành lập một hệ thống giám sát quốc gia về KKS thực hiện giám sát sử dụng KS, thực trạng KKS và kiểm soát nhiễm khuẩn tại các cơ sở điều trị lớn trong nước mà chưa có một hướng dẫn hệ thống giám sát sử dụng KS, thực trạng KKS tại cộng đồng cũng như sử dụng KS trong nông nghiệp và sự lan truyền của các chủng VK mang gen KKS tại các địa phương[11].

4.4. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu này được triển khai với sự hỗ trợ chuyên môn kỹ thuật, trang thiết bị, vật tư hóa chất và kinh phí của Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương và Trường đại học Oxford. Do vậy, thiết kế điều tra được thiết kế, chuẩn bị và thực hiện một cách bài bản; thêm vào đó đây là điều tra thực hiện ở phạm vi cộng đồng, các trường hợp tham gia được lựa chọn ngẫu nhiên từ các hộ gia đình được lựa chọn. Các thông tin thu thập được thực hiện bởi các điều tra viên được tập huấn đầy đủ, kỹ lưỡng theo đúng quy trình đã được hướng dẫn; các cán bộ này được tập huấn trong việc phỏng vấn thu thập thông tin, lấy mẫu xét nghiệm; các mẫu xét nghiệm trong nghiên cứu được thu thập, bảo quản và vận chuyển bởi những nghiên cứu viên là cán bộ Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Nam trước đây nay là Trung tâm kiểm soát bệnh tật do vậy chất lượng mẫu là đảm bảo. Các mẫu được bảo quản và làm xét nghiệm tại phòng thí nghiệm kháng kháng sinh của Khoa Vi khuẩn Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương với những kỹ thuật và máy, sinh phẩm xét nghiệm hiện đại do vậy kết quả xét nghiệm đảm bảo độ tin cậy. Đây là một trong số ít nghiên cứu về kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng của VKĐR trên người khỏe mạnh và tại cộng đồng; nghiên cứu đã sử dụng các thuật toán thống kê để phân tích các yếu tố dịch tễ (giới, tuổi, trình độ học vấn, thói quen, sử dụng kháng sinh, nuôi vật nuôi,..) kết hợp với các kỹ thuật xét nghiệm để tìm ra được một số kiểu gen mã hóa của VKĐR sinh ESBL KKS nhóm β -lactam phổ rộng và kỹ thuật PFGE là một kỹ thuật sinh học phân tử được nhiều nhà khoa học sử dụng để nghiên cứu và đánh giá tương đồng của các kiểu gen và sự lây truyền của các chủng VKĐR này mà nếu bằng phương pháp phân tích dịch tễ học truyền thống thì rất khó xác định.

Mặc dù vậy, nghiên cứu của nhóm nghiên cứu vẫn có mặt hạn chế như sau:

Nghiên cứu này chỉ được thực hiện tại cộng đồng là một xã Thanh Hà, Huyện Thanh Hà, tỉnh Hà Nam nên có thể đặc điểm dân cư, kinh tế xã hội cũng như phong tục, tập quán, sinh hoạt của người dân có thể không đại diện được cho toàn bộ người dân tại tỉnh Hà Nam.

Trong nghiên cứu này, một trong những mục tiêu của nghiên cứu là phân tích một số yếu tố liên quan tới tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng trong cộng đồng, tuy nhiên luận án sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang nên các kết quả quan sát chỉ dừng ở mức độ mô tả thực trạng và phân tích. Mục tiêu 2 xác định định yếu tố nguy cơ dựa vào kết quả xét nghiệm của mục tiêu 1 (trong đó đối tượng không mang VKĐR KKS nhóm nhóm β - lactam phổ rộng thấp nên khi thực hiện hiện phân tích các yếu tố liên quan cho kết quả hạn chế đó là khoảng tin cậy rộng hoặc không thể so sánh được; đây là điểm yếu của đề tài ; do vậy việc cần có các nghiên cứu tiếp theo ở các cộng đồng khác nhau để tìm hiểu thực trạng người mang VKĐR KKS cũng như so sánh để xác định các yếu tố nguy cơ người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng, từ đó mới có thể có các khuyến cáo phù hợp hơn.

KẾT LUẬN

1. Thực trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015

Thực trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại cộng đồng xã Thanh Hà ở mức rất cao (87,5%) đặc biệt kháng lại kháng sinh cephalosprin thế hệ 3 (37,0%); Phần lớn (67,5%) hộ gia đình trong nghiên cứu có tất cả thành viên mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng.

Tính kháng kháng sinh của vi khuẩn đối với một số loại kháng sinh phổ biến nhóm betalactam là rất nghiêm trọng: ampicillin và cephalothin là 100%, cefuraxim là 98,7%. Duy nhất có kháng sinh imipenem còn nhạy cảm cao với vi khuẩn này (98,3%).

Phân bố tình trạng người khỏe mạnh tại cộng đồng mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng không có sự khác biệt theo giới, nhóm tuổi, nghề nghiệp.

2. Một số yếu tố liên quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015

Tiền sử sử dụng kháng sinh trong 6 tháng qua của đối tượng nghiên cứu (aOR=4,78), tình trạng hộ gia đình có nuôi gia súc (aOR=3,26) và sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi (aOR= 2,34) là các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ đến tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng. Ngoài ra yếu tố làm nghề nông cũng có thể liên

quan đến tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhưng chỉ riêng với nhóm cephalosporin thế hệ 3 (aOR = 3,95).

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa tình trạng người khỏe mạnh mang vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng với các nhóm yếu tố về nhân khẩu học, điều kiện sống và kinh tế hộ gia đình và các mẫu phân động vật nuôi, mẫu nước ăn uống/sinh hoạt và mẫu thức ăn đã qua chế biến có nhiễm vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng được lấy tại các hộ gia đình.

3. Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β -lactam phổ rộng phân lập được tại điểm nghiên cứu.

Tất cả các chủng vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng phân lập được từ phân người khỏe mạnh tại cộng đồng là VK *E. coli* trong đó vi khuẩn mang gen mã hóa TEM chiếm tỷ lệ cao nhất trong 04 nhóm kiểu gen ở mẫu phân người (47,6%); mẫu nước ăn uống/sinh hoạt (14,8%); mẫu thức ăn đã chế biến (4,4%); tiếp đó là gen *CTX-M*, *OXA* và chưa phát hiện được gen *SHV* trên vi khuẩn đường ruột phân lập từ mẫu thức ăn đã chế biến. Còn trên mẫu phân động vật thì tỷ lệ vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng có gen mã hóa *CTX-M* chiếm tỷ lệ cao nhất (55,6%).

Đã phát hiện được 14 nhóm kiểu gen của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, trong đó nhóm kiểu gen V là phổ biến nhất.

Phát hiện được sự liên quan về kiểu gen của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 trong các mẫu nghiên cứu: phân người khỏe mạnh, phân động vật nuôi, mẫu thức ăn đã chế biến và mẫu nước ăn uống/sinh hoạt trong các hộ gia đình và cùng địa dư (thôn Mậu Chủ) ở nhóm kiểu gen số V.

KIẾN NGHỊ

1. Các cơ quan quản lý và chuyên môn của ngành Y tế, Nông nghiệp và chính quyền các cấp

- Xây dựng chiến lược giám sát sử dụng kháng sinh, thực trạng kháng kháng sinh và phòng chống tình trạng vi khuẩn kháng kháng sinh trong cộng đồng đặc biệt quan tâm tới tình trạng vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh và chủng *E. Coli* kháng kháng sinh.

- Tiếp tục tuyên truyền nâng cao nhận thức cho cộng đồng trong phòng chống bệnh lây truyền theo đường tiêu hóa cũng như quản lý chặt chẽ việc sử dụng kháng sinh theo đúng các quy định đã ban hành.

2. Các cơ sở nghiên cứu

Tiếp tục thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu tìm hiểu yếu tố nguy cơ cũng như sự lây truyền của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh trong cộng đồng dân cư.

3. Người dân tại cộng đồng

- Sử dụng kháng sinh cho người và trong nông nghiệp phải theo đúng hướng dẫn của cán bộ Y tế và cán bộ Thú Y và các hướng dẫn của Bộ Y tế và Bộ Nông nghiệp & Phát triển Nông thôn.

- Thực hiện tốt vệ sinh cá nhân, vệ sinh hộ gia đình, thực hiện an toàn vệ sinh thực phẩm, sử dụng nước sạch để ăn uống/sinh hoạt.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Trần Đắc Tiến, Nguyễn Thị Phương Liên, Trần Huy Hoàng, Trần Thị Vân Phương, Nguyễn Thanh Dương, Phạm Văn Thắng, Phạm Duy Thái, Trần Như Dương (2017), “Tình trạng vi khuẩn đường ruột ở người khỏe mạnh kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015”, *Tạp chí Y học Dự phòng*, tập 28, số 11-2018, tr 11-19.

2. Trần Đắc Tiến, Nguyễn Thị Phương Liên, Trần Huy Hoàng, Đoàn Thị Ngân, Nguyễn Thanh Dương, Phạm Văn Thắng, Phạm Duy Thái, Trần Như Dương (2019), “Một số yếu tố liên quan đến tình trạng VKĐR KKS nhóm β - lactam phổ rộng ở người khỏe mạnh tại xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015 ”, *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 29, số 10 - 2019, tr30- 37.

3. Trần Đắc Tiến, Nguyễn Thị Phương Liên, Trần Huy Hoàng, Nguyễn Thanh Dương, Nguyễn Minh Thái, Phạm Duy Thái, Trần Như Dương (2020), “Một số đặc điểm sinh học phân tử của vi khuẩn đường ruột kháng kháng sinh nhóm β - lactam phổ rộng phân lập được tại cộng đồng xã Thanh Hà, huyện Thanh Liêm, tỉnh Hà Nam, 2015 ”, *Tạp chí Y học dự phòng*, dự kiến đăng trên tập 30, Số 7-2020 vào tháng 11 năm 2020

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Kiều Hữu Ảnh (2007), Giáo trình vi sinh vật học - Lý thuyết và bài tập giải sẵn, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật.
2. Trần Nguyễn Vân Anh (2003), Nghiên cứu typ gen kháng cephalosprins phổ rộng trên các chủng *K. pneumoniae* kháng thuốc phân lập được tại thành phố Hồ Chí Minh.
3. Nguyễn Thanh Bảo (2009), Một số kỹ thuật cơ bản trong xét nghiệm vi sinh lâm sàng, Nhà xuất bản Y học
4. Bộ Nông Nghiệp và Phát triển Nông thôn (2017), Kế hoạch hành động quốc gia về quản lý sử dụng kháng sinh và phòng chống kháng sinh trong chăn nuôi và nuôi trồng thủy sản
5. Bộ Y tế (2006), Hướng dẫn sử dụng thuốc kháng sinh
6. Bộ Y tế (2006), Sổ tay quản lý các bệnh thông thường của trẻ em
7. Bộ Y tế (2009), Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008 - 2009.
8. Bộ Y tế (2013), Kế hoạch hành động quốc gia về phòng chống kháng thuốc giai đoạn từ 2013 - 2020.
9. Bộ Y tế (2015), Tài liệu tuyên truyền phòng chống đề kháng kháng sinh của Bộ Y tế 2015.
10. Bộ Y tế, Quyết định 708/QĐ-BYT (2015) về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn sử dụng kháng sinh”.
11. Bộ Y tế, Quyết định số 127/QĐ-BYT (2019) về việc ban hành " Hướng dẫn thực hiện giám sát quốc gia về kháng kháng sinh”
12. Ngô Chí Cương (2008). Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tính nhạy cảm kháng sinh và điều trị kháng sinh trong nhiễm khuẩn huyết do *Acinetobacter baumannii*, tại Bệnh viện Bạch Mai. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú bệnh viện.

13. Vũ Thị Kim Cương (2007), Khảo sát tình hình KKS của các vi khuẩn gây nhiễm bệnh viện tại bệnh viện Thống Nhất từ 15/10/2004 đến 30/06/2005, Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh.
14. Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh, Bộ môn Vi sinh (2007), Thực tập vi sinh & miễn dịch.
15. Khổng Thị Điệp, Nguyễn Nam Thắng, Phạm Thị Ngọc Khái, Hoàng Thị Thu Hà (2017). Một số đặc điểm kháng kháng sinh của vi khuẩn *E. coli* sinh men betalactamase từ người khỏe mạnh Thái Bình, 2013. *Tạp chí Y học dự phòng*. 2017; 27 (9): 26
16. Khổng Thị Điệp, Phạm Ngọc Khải, Hoàng Thị Thu Hà (2019). Thực trạng *Escheriachia Coli* sinh Beta-Lactamase phổ trọng ở người khỏe mạnh tại cộng đồng xã Nguyên Xá, huyện Vũ Thư, tỉnh Thái Bình, năm 2016. *Tạp chí Y học dự phòng*, tập 29, số 12-2019. 111-117.
17. Hoàng Thị Phương Dung (2009), Khảo sát trực khuẩn Gram âm sinh men β – lactamase phổ rộng phân lập tại bệnh viện Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh.
18. GARP-Việt Nam (2010), “Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh ở Việt Nam”, tr. 8-33.
19. Lê Kim Ngọc Giao, Tống Phi Khanh và cộng sự (2009), Trục khuẩn đường ruột tiết ESBL phân lập ở sinh viên và nhân viên y tế trên địa bàn thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, số 14: trang 90 - 95.
20. Lê Đăng Hà và cs. (2005). Tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại Việt Nam năm 2003, Hội nghị tổng kết hoạt động theo dõi sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại Việt Nam năm 2004, 1-11.
21. Phạm Thị Hoan, Võ Thị Trang Đài, và cs (2014), Tình hình kháng Cipropfloxacin của *Neisseria meningitidis* trên tân binh tại một số doanh trại quân đội khu vực phía Nam, 2012 - 2014. *Tạp chí y học dự phòng*, Tập XXIV, 2014; 11 (160)

22. Trần Huy Hoàng và cs (2009), “Phát hiện yếu tố SXT và gen KKS của các chủng *V. cholerae* O1 gây dịch ở Việt Nam giai đoạn 2007-2009”, *Tạp chí Y học Dự phòng*, 5 (104), tr. 34-40.
23. Lưu Ngọc Hoạt (2015), "*Nghiên cứu khoa học y học*", Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
24. Nguyễn Hữu Hồng, Nguyễn Thị Vinh (2007), “Sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn, Hướng dẫn sử dụng kháng sinh”. *Nhà xuất bản Y học*, Hà Nội, tr. 21-30.
25. Trần Thị Bích Hồng (2007). Nghiên cứu tỉ lệ, mức độ kháng kháng sinh và phân bố của một số chủng vi khuẩn Gram âm sinh beta -lactamase phổ rộng tại Bệnh viện 103. Luận văn thạc sĩ Y học, Học viện Quân Y.
26. Hoàng Tích Huyền (1998). “Phân loại kháng sinh”, Hướng dẫn sử dụng kháng sinh, Nhà xuất bản Y học, tr 18-20
27. Đặng Thị Hương và Trịnh Hữu Vách (2005), nghiên cứu kiến thức, thực hành sử dụng kháng sinh của người dân 02 xã tỉnh Thái Bình “*Tạp chí y học Việt Nam*” 307 (2) tr. 60-63.
28. Vũ Thị Thu Hương và CS (2014), mức độ nhạy cảm kháng sinh và các kiểu gen gây kháng kháng sinh của các chủng *Hemophilus Influenza* phân lập từ trẻ dưới 5 tuổi năm 2008 tại Nha Trang, Việt Nam, *tạp chí Y học dự phòng* tập 14, 2(151) tr20
29. Lý Ngọc Kính và CS (2011), Tình hình kháng thuốc kháng sinh trong nhiễm khuẩn bệnh viện tại một số đơn vị điều trị tích cực ở một số cơ sở khám, chữa bệnh, *Tạp chí Dược học*, 421
30. Nguyễn Văn Kính và CS (2017), Giám sát về nhiễm khuẩn và kháng kháng sinh tại 13 bệnh viện của Việt Nam từ 2016 -2017, Hội nghị kháng kháng sinh Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương
31. Từ Minh Koóng (2007), Kỹ thuật sản xuất dược phẩm- tập II, Nhà xuất bản Y học

32. Nguyễn Gia Kỳ, Hồ Nguyễn Lộc Thùy và CS, (2017), Đặc tính kháng ciprofloxacin của *Neisseria meningitidis* tại khu vực phía Nam năm 2016, Tạp chí y học dự phòng tập 27, số 11
33. Nguyễn Việt Lan, Võ Chi Mai, Trần Thị Thanh Nga, (2000), Khảo sát vi khuẩn đường ruột tiết men beta lactamase phổ rộng tại bệnh viện Chợ Rẫy, Tạp chí Y học Tp. Hồ Chí Minh, phụ bản 1, tập 4
34. Nguyễn Thị Hiền Lương (2012), Nghiên cứu đánh giá sử dụng kháng sinh tại bệnh viện Việt Đức giai đoạn 2009 - 2011.
35. Võ Chi Mai và cộng sự (2010), Trục khuẩn đường ruột tiết men betalactam phổ rộng gây nhiễm khuẩn và chiếm cư đường ruột phân lập tại bệnh viện Chợ Rẫy, Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, tập 14, phụ bản số 2.
36. Chu Thị Nga và cộng sự (2005), Tỷ lệ sinh beta- lactamase phổ rộng - ESBL ở các chủng *Klebsiella*, *E. coli*, và *Enterobacter* phân lập tại bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng từ tháng 7/2005 đến 12/ 2005, Báo cáo hội nghị tổng kết hoạt động thuốc và điều trị; hoạt động theo dõi sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp năm 2005, trang 38 - 43.
37. Vũ Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Hoàn Vũ và CS, (2015), Sự hiện diện hệ thống tiết số 3 tính kháng kháng sinh của *vibrio cholerae* non 01/non 0139 tại miền Nam Việt Nam 2010 - 2013.
38. Đỗ Đức Phúc, Nguyễn Lý Hoàng Ngân (2014), Tần suất mang gen sinh ESBL và AMPC của *Enterobacteriaceae* trong cộng đồng thành phố Hồ Chí Minh năm 2013. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh;18 (pb16):389 - 391.
39. Lê Văn Phụng (2009), Vi khuẩn y học, Nhà xuất bản Giáo dục.
40. Đoàn Mai Phương, Nguyễn Xuân Quang và cs (2005). Tình hình kháng kháng sinh của các vi khuẩn phân lập tại bệnh viện Bạch Mai năm 2003, Hội nghị tổng kết hoạt động theo dõi sự kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại Việt Nam năm 2004, 17.

41. Nguyễn Thị Kim Phương (2017), Tình hình kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn gây bệnh thường gặp tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong 2 năm 2015 -2016, Hội nghị kháng kháng sinh Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương
42. Trịnh Ngọc Quang (2006), Kiến thức, thái độ, thực hành sử dụng thuốc kháng sinh tại các hộ gia đình xã Việt Đoàn, huyện Tiên Du, Tỉnh Bắc Ninh, Luận văn Y tế công cộng, Trường Đại học Y tế công cộng, Hà Nội.
43. Ma Thanh Quế (2007), Thực trạng và một số yếu tố liên quan đến sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện đa khoa Hàm Yên, Tuyên Quang, Luận văn chuyên khoa I, Trường Đại học Y tế công cộng, Hà Nội
44. Nguyễn Thái Sơn, Nguyễn Văn Việt, Lê Thu Hồng, Hà Thị Thu Vân (2010), Nghiên cứu đặc điểm kháng kháng sinh của các vi khuẩn sinh ESBL phân lập được tại Bệnh viện 103 giai đoạn 2007 - 2009; Tạp chí Y Dược, số 9 năm 2010
45. Nguyễn Nam Thắng và CS (2016), Độ nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn *Escherichia coli* sinh betalactamase phổ rộng phân lập ở người khỏe mạnh tại xã Nguyên Xá, huyện Vũ Thư, Thái Bình, Tạp chí sinh học, 39(1) tr 96- 101
46. Trần Nhân Thắng (2013), Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị ngoại trú tại bệnh viện Bạch Mai, Tạp chí Y học thực hành, số 8 (878).
47. Nguyễn Hoài Thu, Trần Diệu Linh, Nguyễn Thị Tuyết Mai, Phạm Duy Thái, Trần Vân Phương, Nguyễn Hiệp Lê Yên, Trần Như Dương, Đặng Đức Anh, Nguyễn Bình Minh, Đinh Duy Kháng, Phạm Văn Ty, Trần Huy Hoàng (2016). Tỷ lệ vi khuẩn mang gen mã hóa tính kháng Extended- β -lactamases (ESBLs) trên các chủng vi khuẩn đường ruột kháng Carbapenem mang gen blaKPC-2 phân lập tại các bệnh viện. Tạp chí Y học Dự phòng; 7(180): 28-33.
48. Văn Đình Tráng (2011). Nghiên cứu mức độ nhạy cảm với kháng sinh và phân loại bằng PFGE các chủng *Acinetobacter baumannii* phân lập tại bệnh viện bệnh nhiệt đới Trung ương năm 2009. Luận án Tiến sĩ y học.
49. Nguyễn Vũ Trung (2009), *Acinetobacter*. Vi khuẩn y học. Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam, Hà Nội, 319 - 336.

50. Mai Văn Tuấn (2008), Khảo sát trực khuẩn Gram âm sinh men β - lactamase phổ rộng phân lập tại bệnh viện trung ương Huế, Tạp chí Y học Tp. Hồ Chí Minh, tập 12, phụ bản số 1.
51. Hoàng Kim Tuyền, Đặng Mỹ Hương, Thái Hữu Duyên, Nguyễn Thị Thanh Tâm (2005), Theo dõi sự đề KKS của vi khuẩn gây bệnh thường gặp ở Việt Nam 6 tháng đầu năm 2006
52. Nghiêm Thị Ty (2000), Mô tả thực trạng sử dụng kháng sinh tại bệnh viện Tiên Du - Bắc Ninh, Trường Đại học Y tế công cộng Hà Nội

TIẾNG ANH

53. Abellanos I, Nichter M (1996), “Antibiotic prophylaxis among commercial sex workers in Cebu City, Philippines Patterns of use and perceptions of efficacy”, *Sex Transm Dis*, 23, pp. 407-412
54. Abhilash KP, Veeraraghavan B, Abraham OC., (2010), Epidemiology and outcome of bacteremia caused by extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. in a tertiary care teaching hospital in south India, *The Journal of Association of Physicians of India*, 58 Suppl:13-7.
55. Adjepon-Yamoa K (1980), “Drugs for the tropics. their uses and abuses”, *Africa Health*, pp. 14-16.
56. An NQ (2009), Report of antibiotic use in animals in Viet Nam. Hanoi: GARP Workshop.
57. Anderson KF, Lonsway DR, et al (2007), “Evaluation of methods to identify the *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase in Enterobacteriaceae”, *J Clin Microbiol*; 45: pp. 2723-2725.
58. Anh, D.D. (2004) The infection rate of H. Influenzae, S. pneumoniae and respiratory viruses in patients under 5 years old with acute respiratory infection. *Journal of Preventive Medicine* 14, 14-22

59. Anh, D.D. et al. (2009) Surveillance of pneumococcal-associated disease among hospitalized children in Khanh Hoa Province, Vietnam. *Clin Infect Dis* 48 Suppl 2, S57-64
60. Anses (2014), Assess the risk of increased resistance to antibiotic resistance to the use of antibiotics in the veterinary field
61. Anton Y.P, and David C. Hooper (2010), "Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria", *N Engl J Med*, 362(19), pp. 1804-1813
62. Bates J. Jordens J. Griffith DT (1994), "Farm animal as putative reservoir for vancomycin resistant Enterococcal infections in man", *J. Antimicrob. Chemother*, 35, pp. 507-516.
63. Bin Li, Jing-Yong Sun, Qing-Zhong Liu, Li-Zhong Han, Xin-Hong Huang, and Yu-Xing Ni (2011). High prevalence of CTX-M β -lactamases in faecal *Escherichia coli* strains from healthy humans in Fuzhou, China. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. March 2011, Vol. 43, No. 3, Pages 170-174
64. Bojalil R and Calva JJ (1994), "Antibiotic misuse in diarrhea. A household survey in a Mexican community", *J. Clin. Epidemiol*, 47, pp. 147-156
65. Bradford PA (2001), Extended - spectrum β -lactamases in the 21st century characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat. *Clin Microbiol Rev*, 14, pp.933 - 951.
66. Branger C, Lesimple A L, Bruneu B, Berry P, Lambert-Zechovsky N. (1998), " Long-term investigation of the clonal dissemination of *Klebsiella pneumoniae* isolates producing extended-spectrum β -lactamases in a university hospital", *J Med Microbiol*, 47:210–209
67. Brenda O, Nomamiukor, Carolyne Horner, Andrew Kirby and Gareth J. Hug (2015). Living conditions are associated with increased antibiotic resistance in community isolates of *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70: 3154-3158.

68. Brow, D.F., J. Andrew, A.P. Mac Gowan (2000). Extended-spectrum beta-lactamases with E-test and double disc potentiation methods. *J. Antimicrob. Chemother.* 46: 327-328.
69. Brown J.C., Shanahan P.M., Jesudason M.V., Thomson C.J., Aymes S.G (1996), "Mutations responsible for reduced susceptibility to 4-quinolones in clinical isolates of multi-resistant *Salmonella typhi* in India", *Antimicrob Chemother*, 37, pp. 891-900.
70. Brun-Buisson, C., P. Legrand, A. Philipon, F. Montravers, M. Ansquer, and J. Duval (1987). Transferable enzymatic resistance to third-generation cephalosporins during nosocomial outbreak of multiresistant *Klebsiella pneumoniae*. *Lancet* Aug 8;2(8554):302-306.
71. Bush, K., G. A. Jacoby (2010), "Update functional classification of β -lactamases", *Antimicrob. Agents Chemother*, 54, pp. 969-976.
72. C. Hal Jones, Margareta Tuckman, David Keeney, Alexey Ruzin, Patricia A. Bradford (2009), Characterization and Sequence Analysis of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Encoding Genes from *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Proteus mirabilis* Isolates Collected during Tigecycline Phase 3 Clinical Trials, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 53(2): 465-475.
73. Canton R, Coque TM, Baquero F (2003), Multi-resistant gram-negative bacilli: from epidemics to endemics. *Curr Opin Infect Dis*;16: 315-325.
74. Carrique-Mas, J.J. et al., (2014), Epidemiological investigation of *Campylobacter* in camps Pig and poultry production in the Mekong Delta of Vietnam, *Epidemiology Infection*. 142, 1425-1436
75. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI Document M100-S24, 2014, Wayne, 34(1).
76. Clinical and Laboratory Standards Institute CLSI (2010), "Performance standards for antimicrobial susceptibility testing twentieth informational supplement M100-S20", 30(1), 2010

77. Coque TM, Baquero F, Canton R (2008), Increasing prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae in Europe, *Eurosurveillance*; 13(47): 1-11.
78. Danel, F., L.M.C. Hall, B.Duke, D. Gur, and D.M. Livermore (1999), “OXA -17, a further extended - spectrum variant of OXA - 10 β -lactamase, isolated from *Pseudomonas aeruginosa*”, *Antimicrob. Agents Chemother*, pp 1362 - 1366.
79. Daryl J. Hoban, Samuel K. Bouchillon, Stephen P. Hawser, Robert E. Badal, Vincent J. LaBombardi, and Joseph DiPersio (2010), Susceptibility of GramNegative Pathogens Isolated from Patients with Complicated Intra-Abdominal Infections in the United States, 2007-2008: Results of the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART), *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 54(7): 3031-3034.
80. De Rosa FG. (2011), The effect of inappropriate therapy on bacteremia by ESBL-producing bacteria, *Journal of Infection*, 39(6):555-561.
81. Doo Ryeon Chung (2011), International initiatives to control antimicrobial resistance in the Asia-Pacific region, APEC Health Working Group, Proceedings of the 1st APEC Expert Forum; April 2011.
82. Dyar OJ, Hoa NQ, Trung NV, Phuc HD, Larsson M, Chuc NT, Lundborg CS (2012), High prevalence of antibiotic resistance in commensal *Escherichia coli* among children in rural Vietnam. *BMC Infect Dis*. 12:92.
83. ECDC/EMA Joint working group (2009), www.extendingthecure.org/report.
84. Ehmann, David E. et al. (2012). "Avibactam is a covalent, reversible, non- β -lactam β -lactamase inhibitor". *PNAS* 109 (29): 11663–11668 (103)
85. Emrah Ruh et al (2019) Extended-spectrum β -lactamase, plasmidmediated AmpC β -lactamase, fluoroquinolone resistance, and decreased susceptibility to carbapenems in Enterobacteriaceae: fecal carriage rates and associated risk factors in the community of Northern Cyprus. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 8:98. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0548-9>

86. Eugénie Berhone - Bérézin, Pierre Dellamonica (2004) Kháng sinh trị liệu trong thực hành lâm sàng, Nhà xuất bản y học.
87. European collaboration in communicable disease surveillance”, *Eur. J. Public. Health*, 9, pp. 236-240.
88. Ewwers. C et al (2012), Extended-spectrum b-lactamase-producing and AmpC-producing *Escherichia coli* from livestock and companion animals, and their putative impact on public health: a global perspective. *Clin Microbiol Infect*; 18: 646–655
89. Fleming A (1980), “Classics in infectious diseases: on the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae* by Alexander Fleming, Reprinted from the *British Journal of Experimental Pathology* 10:226-236
90. Gales, A. C., L. C. Menezes, S. Silbert, and H. S. Sader (2003), “Dissemination in distinct Brazilian regions of an epidemic carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* producing SPM metallo- β -lactamase”, *J. Antimicrob. Chemother*, 52, pp. 699-702.
91. George A. Jacoby (2009). AmpC β -Lactamases. *American Society for Microbiology*, 2009; 22 (1): 161-182
92. Goel P, Ross-Degnan D, Berman P, Soumerai S (1996), “Retail pharmacies in developing countries: a behavior and intervention framework”, *Soc Sci Med*, 42, pp. 1155-1161.
93. GOLDIN BR and GORBACH SL (1984): The effect of oral administration of lactobacillus and antibiotics on intestinal bacterial activity and chemical induction of large bowel tumor *Dev. Indust. Microbiol.*, 25: 139-144
94. Ha LV, Kawahara R, Diep KT, et al (2015). Widespread dissemination of extended-spectrum β -Lactamase-producing, multidrug resistant *Escherichia coli* in livestock and fishery products in Vietnam. *International Journal of Food Contamination*. 2(1)17.

95. Haak H (1988), "Pharmaceuticals in two Brazilian villages: lay practices and perceptions", *Soc Sci Med*, 27, pp. 1415-1427.
96. Hans Wolf-Watz, Department of Microbiology, Umeå University, Sweden, www.ucmr.se.
97. Harish BN, Menezes GA, Shekatkar S, Parija SC (2007), "Extended spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* from blood culture", *J Med Microbiol*; 56, pp. 999-1000.
98. Hawkey P. M. (2008), Prevalence and clonality of extended-spectrum β -lactamases in Asia, *Clinical Microbiology and Infection*, 14 (1): 159-165.
99. Hawser SP, Bouchillon SK, Hoban DJ, et al (2009), Emergence of high levels of extended-Spectrum- β -Lactamase-producing Gram-negative bacilli in the Asia-Pacific region: Data from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) program, 2007. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 53(8): 3280-3284.
100. Hoa NQ, Trung NV, Larsson M, et al, (2010), Decreased *Streptococcus pneumoniae* susceptibility to oral antibiotics among children in rural Vietnam: a community study. *BMC Infect Dis*. 2010; 13:85. doi: 10.1186/1471-2334-10-85.
101. Hoa NT, Chieu TT, et al, (2011), The antimicrobial resistance patterns and associated determinants in *Streptococcus suis* isolated from humans in southern Vietnam, 1997-2008. *BMC Infect Dis*. 2011; 13:6. doi: 10.1186/1471-2334-11-6 9
102. Hoa, N.Q. et al (2007). Unnecessary antibiotic use for mild acute respiratory infections in 28-day follow-up of 823 children under five in rural Vietnam. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*
103. Hossain MM, Glass RI, Khan MR (1982), "Antibiotic use in a rural community in Bangladesh", *Int. J. Epidemiol*, 11, pp. 402-405.
104. Huong, D.L., Minh, H.V. & Byass, P. Applying (2003), verbal autopsy to determine cause of death in rural Vietnam. *Scand J Public Health Suppl* 62, 19-25

105. Jawetz, Melnick & Adelberg's (2007), Medical Microbiology, 24th Edition, Mc Graw Hill Lange.
106. Jim O'Neill et al. (2014). Review on Antimicrobial Resistance. Antimicrobial Resistance: Tackling a Crisis for the Health and Wealth of Nations. 2014th and Wealth of Nations.
107. Joumana N. Samaha-Kfoury and George F. Araj (2003), Recent Developments in β -Lactamases and Extended Spectrum β -Lactamases, *British Medical Journal*, 327(7425):1209-1213.
108. Kahan J.S., Kahan F.M., Goegelman R, *et al* (1979), "Thienamycin, a new beta-lactam antibiotic. I. Discovery, taxonomy, isolation and physical properties", *J. Antibiot*, 32 (1), pp. 1-12.
109. Kathleen Park Talaro, Arthur Talaro (2001), Foundations in Microbiology, 4th Edition, Mc Graw Hill.
110. Kathrine Fuentes Albarran, Lorenzo villa zapata (2008), Ananysis and quantification of self - medication patterns of customers in community pharmacies in Swithem Chile pharm world sci, 30, pp.863 -868.
111. Kinh Van Nguyen, Nga Thuy Thi Do, et al (2013). Antibiotic use and resistance in emerging economies: a situation analysis for Viet Nam. *BMC Public Health*. 2013.13:1158.
112. Kumarasamy K.K et al (2010), "Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study" *Lancet Infect. Dis*, 10 (9), pp. 597- 602.
113. Land T (1992), "Combating counterfeit drugs", *Nature*, 355, pp. 192.
114. Larsson, M et al. (2000) Antibiotic medication and bacterial resistance to antibiotics: a survey of children in a Vietnamese comminity. *Trop Med Int Health*, 5(10): 711-721.
115. Larsson, M. (2003) Antibiotic use and resistance: Assessing and improving utilisation and provision f antibiotics and other drugs in Vietnam. PhD Thesis

116. Le T.M., et al (2009), High prevalence of plasmid-mediated quinolone resistance determinants in commensal members of the Enterobacteriaceae in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J.Med. Microbiol.*, 58(Pt 12): 1585-1592
117. Leverstein - van Hall M. A; A. C Fluit, Apaaauw, A. T. Box, S. Brisse, and J. Verhoef (2002). Evaluation of the E-test ESBL and the BD Phoenix, Vitek 1 and Vitek 2 automated instruments for detection of extended - spectrum β -lactamase in multiresistant *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. *J. Clin. Microbiol.* 40: 3703-3711.
118. Levin BR (2001), Minimizing potential resistance: a population dynamics view. *Clin Infect Dis*; 33(Suppl. 3): 161-169.
119. Liu, Y., et al. (2016), Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *The Lancet infectious diseases*. 16(2): p. 161-168.
120. Mainous G Archa, et al (2009), Availability of antibiotic for purchase without a prescription on the internet *Ann Fam Med* 7(5), pp. 431
121. McGregor A (1997), "Counterfeit drugs flood developing world", *Lancet*, 350, pp. 1690
122. Michael Madigan, John Martinko (2000), Brock Biology of microorganisms, 9th Edition, Prentice Hall
123. Moor CT, Roberts SA, Simmons G, Briggs S, Morris AJ, Smith J, Heffernan H (2008). Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *J Hosp Infect.* 2008 Apr;68(4):355-62; doi: 10.1016/j.jhin.2008.02.003. Epub 2008 Mar 19.
124. Nagpur, India. A window on medical care in a developing country", *Soc Sci Med*, 38, pp. 717-724
125. Nakajima R, et al (2010), Antimicrobial use in a country with insufficient enforcement of pharmaceutical regulations A survey of consumption and retail sales in Ulaanbaatar Mongolia *South Med Rev.* 3(14) pp.19-23

126. National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2000), “Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved standard M7–A5 and informational supplement M100–S10”
127. National Nosocomial Surveillance (NNIS) System (2002). NNIS System report: Data summary from January 1992 to June 2002, *Am J Infect Control*, Vol.30,.458 -475
128. Nguyen VT, et al (2015), Prevalence and risk factors for carriage of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* on household and small-scale chicken farms in the Mekong Delta of Vietnam. *J. Antibiotic.Chemother.* 70, 2144-52.
129. Nordmann P, Dortet L ADN Poirel L (2012), “Carbapenem resistance in *Enterobacteriaceae*: here is the storm!”, *Trends in Molecular Medicine*,18 (5), pp. 263-272
130. Núñez L.E., Méndez C, Braña A.F., Blanco G, Salas J.A (2003). "The biosynthetic gene cluster for the beta-lactam carbapenem thienamycin in *Streptomyces cattleya*". *Chem. Biol.* 10 (4), pp. 301–311.
131. Ny S, Löfmark S, Börjesson S, Englund S, Ringman M, Bergström J, Naucmér P, Giske CG, Byfors S (2017). Community carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* is associated with strains of low pathogenicity: a Swedish nationwide study. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Feb;72(2):582-588. doi: 10.1093/jac/dkw419. Epub 2016 Oct 24.
132. O'Neill (2016), Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. *London: AMR*, 2016.
133. OECD, Brazil Policy Brief: Improving Water Resources Governance. 2015. Available at: <http://www.oecd.org/gov/regional-policy/OECD-Policy-Brief-Brazil-Water-EN.pdf> [Accessed March 8, 2016].
134. Okeke I, Lamikanra A (1995), “Quality and bioavailability of tetracycline capsules in a Nigerian semi-urban community”, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 5, pp. 245-250

135. Panjarat Suntarasamit (2007), "Characterization of extended spectrum - β lactamase (ESBL) in *E. coli* and *K. pneumoniae* and their responders to combinations of piperacillin/tazobactam plus amikacin or ciprofloxacin versus meropenem. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science in pharmacy", Mahidol University
136. Pardon, B., et al. (2012), Prospective study on quantitative and qualitative antimicrobial and anti-inflammatory drug use in white veal calves. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 67(4): p. 1027-1038.
137. Paredes P, de la Pena M, Flores-Guerra E, Diaz J, Trostle J (1996), "Factors influencing physicians' prescribing behavior in the treatment of childhood diarrhoea: knowledge may not be the clue", *Soc. Sci. Med*
138. Paterson D L, Bonomo R A (2005). Extended-Spectrum β -lactamases: a Clinical Update. *Clin. Microbiol. Rev.* 18: 657-686.
139. Paterson D. L. et al (2005), "Invitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolates from patients with intra abdominal infections worldwide: the 2003 study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART)", *J. Antimicrob Chemother*, 55, pp. 965-973.
140. Patricia A. Bradford (2001), "Extended - spectrum β -lactamases in the 21st century characterization, epidemiology, and detection of this important resistance threat", *Clinical Microbiology review*, Oct.2001, vol.14, p. 933 -951.
141. Pitout JDD, Reisbig M D, Venter E C, Church D L (2003). Modification of the Double Disk - Test for Detection of Enterobacteriaceae producing Extended - Spectrum and AmpC β -lactamases. *Journal of Clinical Microbiol.* 41: 3933-3935.
142. Pitt T.L, Sparrow. M, Warner. M, Stefanidou. M (2003), Survey of resistance of *Pseudomonas aeruginosa* from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents, *Thorax* 2003;58:794-796.

143. Quoc PL, et al (2015), Characteristics of the broad-spectrum lactam beta enzyme found in *Escherichia coli* is found in shrimp and meat in local retail markets in Vietnam. *Diseases caused by food*. Dis. 12, 719-725.
144. Reuland EA, et al (2013), High prevalence of ESBL-producing Enterobacteriaceae carriage in Dutch community patients with gastrointestinal complaints; *Clin Microbiol Infect*. 2013 Jun; 19(6): 542-549
145. Schouten MA, Voss A, Hoogkamp-Korstanje JAA (1997), "VRE and meat", *Lancet*, 349, pp. 1258.
146. Selina SP Chen (2016), "Pseudomonas Infection Treatment & Management", MedScape.
147. Shi W-F, Zhou J., Qin J-P., (2009), Transconjugation and genotyping of the plasmid-mediated AmpC β -lactamase and extended-spectrum β -lactamase genes in *Klebsiella pneumoniae*, *Chin Med J*, 122(9):1092-1096.
148. Skliros Eystathios, et al (2010), self - medication with antibiotic in rural population in Greece: across - sectional multicenter study
149. Song JH & ANSORP (2004), Antimicrobial Agents and Chemotherapy, p. 2101-2107
150. Spanu T, Sanguineti M, Tumbarello M, D'Inzeo T, Fiori B, Posteraro B, Santangelo R, Cauda R, Fadda G (2006). Evaluation of the New VITEK 2 Extended - Spectrum β -Lactamases (ESBL) Test for Rapid Detection of ESBL Production in Enterobacteriaceae Isolates. *J. Clin. Microbiol*. 44: 3257-3262.
151. Stephen P. Hawser, Samuel K. Bouchillon, Daryl J. Hoban, Robert E. Badal, Po-Ren Hsueh, and David L. Paterson (2009), Emergence of High Levels of Extended-Spectrum- β -Lactamase-Producing Gram-Negative Bacilli in the Asia-Pacific Region: Data from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) Program, 2007. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*; 53(8): 3280-3284.
152. Suntarasamit P (2007), Characterization of extended spectrum - β -lactamase (ESBL) in *E. coli* and *K. pneumoniae* and their responders to combinations of

- piperacillin/tazobactam plus amikacin or ciprofloxacin versus meropenem. A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science in pharmacy, Mahidol University.
153. Taylor RB, Shakoor O, Behrens RH (1995), "Drug quality, a contributor to drug resistance?" *Lancet*, 346, pp. 122.
 154. Thai T.H, et al (2012), Antibiotic resistance of serovars *Salmonella* isolated from pork and chicken on the market of North Vietnam. *Int. J. Food Microbiology*. 156, 147-151
 155. Thu, T.L., (2016), An Analysis of the Basic Situation of Vietnam's Legal Documents Current related to antibiotic use management and resistance monitoring born. Project (UNJP / VIE / 050 / UNJ).
 156. Tran DN, Tran HH, Matsui M *et al* (2017), Emergence of New Delhi metallo-beta-lactamase 1 and other carbapenemase-producing *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* complex among patients in hospitals in Ha Noi, Viet Nam. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*; 36(2): 219-225.
 157. Tran HH, Ehsani S, Shibayama K *et al* (2015), Common isolation of New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae in a large surgical hospital in Vietnam. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*: official publication of the European Society of Clinical Microbiology; 34(6): 1247-1254.
 158. Tsai SS, Huang JC, Chen ST, Sun JH, Wang CC, Lin SF, Hsu BR, Lin JD, Huang SY, Huang YY (2010), Characteristics of *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in community-acquired and nosocomial infections in diabetic patients, *Chang Gung Medical Journal*, 33(5):532-539.
 159. Tuner PJ and Greenhalgh JM (2003). The activity of meropenem and comparators against of *Acinetobacter* spp. strains isolated from European hospital 1977 -2000, *Clin Microbil Infect*, 563 -567.

160. Van Cao Bao, T Lambert Duong Quynh Nhu, Huynh Kim Loan, Nguyen Kim Hoang, Quillanme Alrlet án Patrice Courvalin (2002), “Distribution of extended - spectrum betalactamases on clinical isolates of Enterobacteriaceae in Viet Nam”, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 46(12); 3739 - 3743.
161. Van TT, Moutafis G, Tran LT, Coloe PJ (2007). Antibiotic resistance in food-borne bacterial contaminants in Vietnam. *Applied and environmental microbiology*. 2007 Dec 15;73(24):7906-7911.
162. Ventola, C.L. (2015), The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics*, 2015. 40(4): p. 277.
163. Walsh T.R (2003), “Section III: Antibiotic Resistance, In: Antibiotics: Action, Origins, Resistance”, *Am. Soci. Microbiol*, pp. 89-155.
164. Walsh T.R., Toleman M.A (2011), “The new medical challenge: why NDM-1? Why Indian?”, *Expert Rev Anti Infect Ther*, 9, pp. 137-141.
165. Walsh T.R., Weeks J, Livermore D.M., Toleman M.A (2011), “Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study”, *Lancet Infect Dis*, 11, pp. 355–362
166. Washington W. Jr ., Stephen et al (2007), Koneman’s Color atlas and Textbook of Diagnostic microbiology . Sixth Edition 2007.
167. Wegener HC, Aarestrup FM, Jensen LB, et al (1999), “Use of antimicrobial growth promoter in food animals and Enterococcus faecium resistance to therapeutic antimicrobial drugs in Europe”, *Emer. Inf. Dis*, 5, pp. 329-332.
168. WHO (2014), Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. 2014. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/163468/1/9789241564946_eng.pdf?ua=1&ua=1. Last accessed November 2015
169. Yong D, Toleman MA, Giske CG, Cho HS, Sundman K, Lee K, Walsh TR (2009), “Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure

- in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India". *Antimicro. Agents. Chemother*, 53 (12), pp. 5046-5054.
170. Yu.M. Rubtsova, M. Ulyashova M, T. Bachmann T, R.D. Schmid, and A. M. Egorov (2010), Multiparametric Determination of Genes and Their Point Mutations for Identification of Beta-Lactamases, *Biochemistry (Moscow)*, 75(13): 1628-1649.
171. Zhanel, et al, (2008), "Antimicrobial-resistant pathogen in intensive care units in Canada: Results of the Canadian national Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006", *Antimicrob. Agents. Chemother*, 52(4), pp. 1430-1437.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1: Một số kỹ thuật xét nghiệm

1. Kỹ thuật xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế vi khuẩn (MIC)

Kỹ thuật MIC được thực hiện tại phòng thí nghiệm Kháng sinh- Khoa Vi khuẩn-Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Các chủng vi khuẩn thử nghiệm được nuôi cấy trên các đĩa thạch Mueller-Hinton có nồng độ kháng sinh khác nhau theo tiêu chuẩn của CLSI 2014 và được ủ ở 37°C qua đêm (khoảng 18 giờ). Nồng độ kháng sinh tối thiểu có tác dụng ức chế vi khuẩn được xác định khi mật độ khuẩn lạc ≤ 3 . Các kháng sinh được thử nghiệm bao gồm: penicilin, imipenem (IMP), meropenem (MEM), ceftazidim (CAZ), cefotaxim (CTX), ciprofloxacin (CIP). Chủng chuẩn quốc tế: *Escherichia coli* ATCC-25922 được tiến hành song song với các chủng vi khuẩn thử nghiệm.

2. Kỹ thuật nuôi cấy vi khuẩn sinh ESBL từ mẫu phân người, phân động vật nuôi, thực phẩm và nước ăn uống/sinh hoạt

Nuôi cấy phát hiện vi khuẩn sinh ESBL được thực hiện tại phòng nghiên cứu kháng sinh của NIHE từ mẫu phân người, động vật và mẫu thức ăn đã chế biến.

Ủ mẫu bệnh phẩm thu thập ở 37°C trong 6-8 giờ (giai đoạn tăng sinh trong môi trường canh thang LB có kháng sinh (ceftazidim 0,5 µg/ml và 0,5 µg/ml vancomycin) để ưu tiên các vi khuẩn sinh ESBL phát triển.

Cấy chuyển từ môi trường canh thang LB sang đĩa thạch Chrome agar-ESBLs. Ủ 37°C trong 18-24 giờ. Chọn 3-5 khuẩn lạc màu tím mọc trên đĩa thạch chrome cấy chuyển sang đĩa thạch LB (Luria-Bertani) ở 37°C/qua đêm.

Chọn khuẩn lạc thuần mọc trên thạch LB giữ ở âm 80°C sử dụng để phân tích sâu và tách chiết ADN, làm kỹ thuật PCR phát hiện gen kháng ESBL.

3. Kỹ thuật PCR phát hiện các gen mã hóa vi khuẩn kháng kháng sinh phổ rộng nhóm β -lactam phổ rộng

Các chủng dương tính với gen KKS nhóm β -lactam phổ rộng được xác định lại bằng kỹ thuật single PCR và giải trình tự gen để so sánh với trình tự gen chuẩn đã được công bố trên ngân hàng gen thế giới.

Định danh các chủng vi khuẩn mang gen kháng ESBL bằng máy định danh Mannitof.

Xác định mối liên hệ kiểu gen của các chủng vi khuẩn sinh ESBLs trong nghiên cứu bằng kỹ thuật điện di xung trường

Tách ADN vi khuẩn trong đệm thạch:

Lấy một khuẩn lạc của các chủng vi khuẩn sinh ESBLs phân lập trong nghiên cứu và chủng vi khuẩn *Braenderup* H9812 (chủng chuẩn) trên đĩa thạch Mueller-Hinton được nuôi cấy qua đêm ở 37°C cấy vào ống canh thang LB, ủ ở 37°C qua đêm

Hút canh khuẩn vào tube ly tâm 1,5ml, ly tâm 8000vòng/phút trong 5 phút. Loại bỏ nước nổi, rửa cặn bằng TE 1X sau đó ly tâm 8000vòng/phút trong 5 phút. Giữ lại cặn và hoàn nguyên vào 500 μ l CSB, bổ sung protein K (20mg/ml) và đảo nhẹ bằng pipet.

Bổ sung SGA-SDS 1% vào hỗn dịch vi khuẩn, trộn đều, sau đó nhỏ hỗn dịch vào khuôn tạo plug, để ở nhiệt độ phòng khoảng 10-15 phút cho đông.

Ly giải tế bào vi khuẩn bằng dung dịch CLB (1mg/ml protein K, 1% N-lauroylsarcosin trong 0,5M EDTA; pH 8,0), bổ sung 30 μ l protein K (20mg/ml) lắc nhẹ trong bể ủ nhiệt ở 55°C qua đêm.

Rửa plug sau khi ly giải:

Loại bỏ nước ly giải tế bào, rửa plug bằng nước khử ion vô trùng 2 lần mỗi lần 15 phút ở 55°C. Thực hiện bước rửa tương tự bằng TE 1 X sau đó giữ plug trong TE 1X ở 4°C tới khi sử dụng.

Cắt ADN vi khuẩn bằng enzyme cắt giới hạn:

Cắt ADN chromosomal của vi khuẩn đã tách chiết trong thạch bằng Enzym giới hạn XbaI (đối với chủng chuẩn *Braenderup* H9812 và các chủng vi khuẩn đường ruột sinh ESBLs) và ApaI (cho *A. baumannii*) nồng độ 30UI/miếng thạch ở 37°C trong vòng 12-16 giờ.

Sản phẩm ADN cắt được điện di bằng bộ điện di CHEF-DR III (Bio-Rad laboratories, Richmond, Calif) trên thạch Seakem gold 1%, ở hiệu điện thế 6V/cm trong 19 giờ ở nhiệt độ 14°C, thời gian một xung từ 25 đến 60s và góc điện trường là 120 độ.

Sau khi điện di, gel được nhuộm trong dung dịch ethidium bromide và được chụp ảnh dưới ánh sáng UV. Các đoạn cắt ADN được so sánh với nhau và với chủng chuẩn *S. braenderup* H9812 được chạy song song để làm thang chuẩn.

4. Kỹ thuật điện di xung trường (PFGE) để phân tích mối liên hệ kiểu gen của các vi khuẩn

Kỹ thuật được thực hiện tại Khoa vi khuẩn Viện VSDT Trung ương:

Lấy một khuẩn lạc vi khuẩn trên đĩa thạch dinh dưỡng được nuôi cấy qua đêm cấy ở 37°C cấy vào 10ml môi trường LB lỏng.

Lắc 120 vòng/phút ở 37°C trong vòng 6-8 giờ.

Ly tâm 4000 vòng x 20 phút loại dịch nổi thu cặn tế bào vi khuẩn sử dụng để tách chiết ADN.

Các ADN của các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh phổ rộng phân lập được sẽ được tách trong thạch để đảm bảo ADN chromosom không bị cắt nhỏ ra thành những mảnh nhỏ

Enzyme giới hạn được sử dụng để cắt chromosom của vi khuẩn đã tách chiết trong thạch.

Sản phẩm cắt ADN sẽ được điện di bằng máy điện di trường xung; các nút thạch chứa ADN của chủng VK KKS sau khi được phân cắt đặt vào các giếng tương ứng trên khuôn thạch và tiến hành điện di

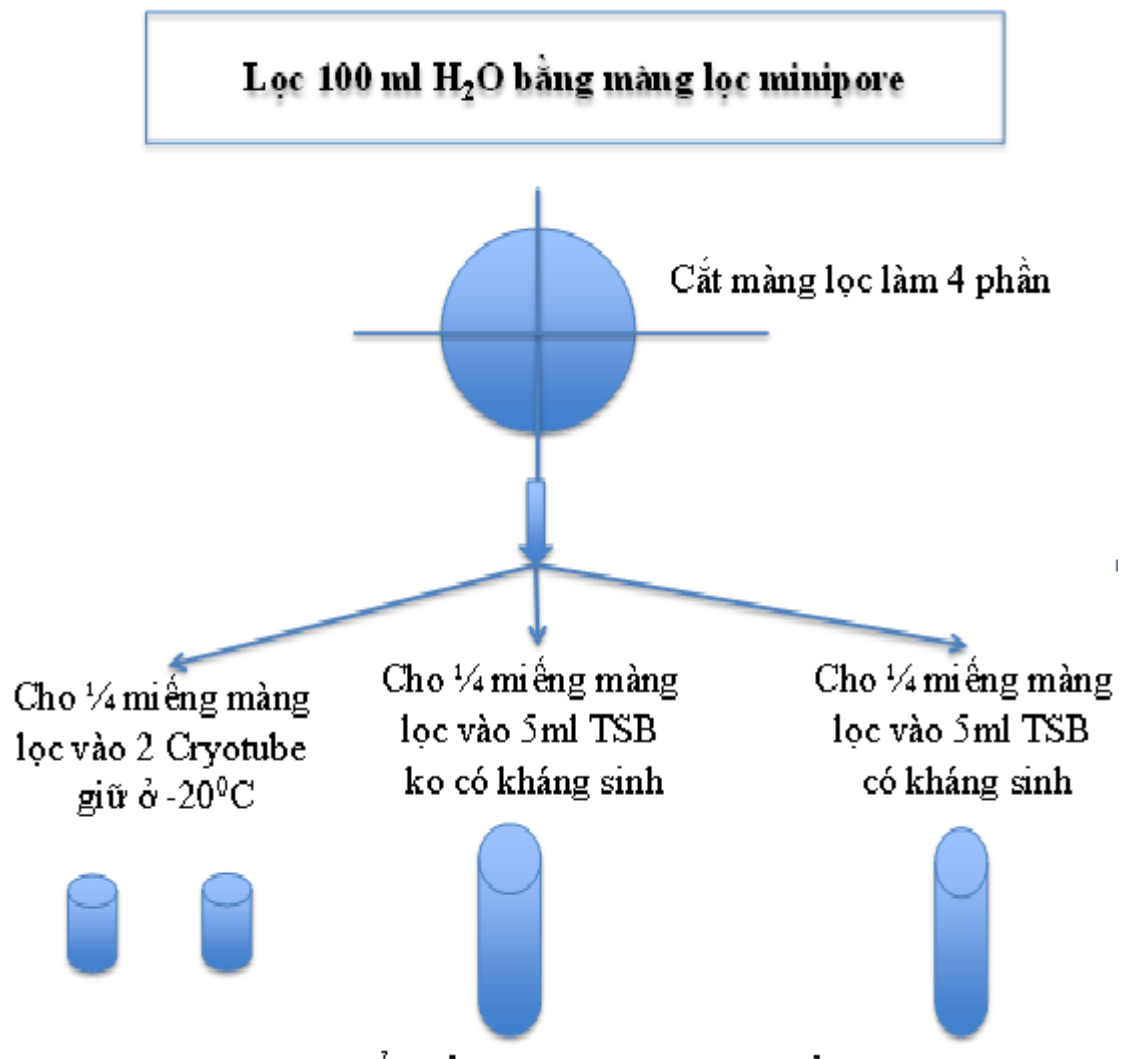
Sau khi điện di gel được nhuộm trong dung dịch ethidium bromide và chụp ảnh, các đoạn cắt ADN của các chủng vi khuẩn được so sánh với nhau.

Phân tích mối liên hệ kiểu gen của các chủng vi khuẩn KKS phổ rộng bằng phần mềm Bionumerics - 6.5 để lập cây phả hệ.

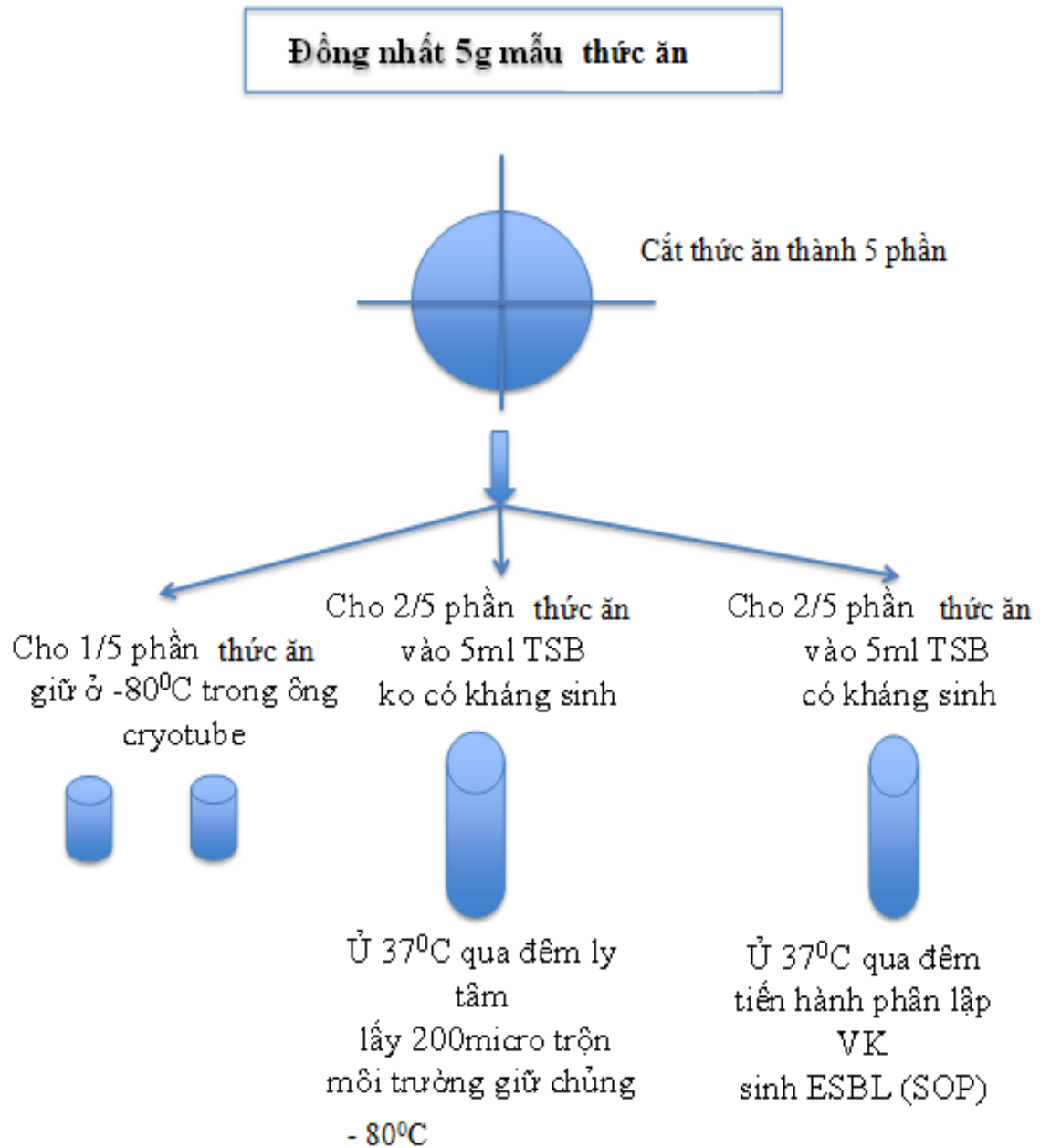
Phân tích mối liên hệ kiểu gen của các chủng VK KKS phổ rộng để tạo cây phả hệ. Các chủng vi khuẩn có tương đồng kiểu gen ADN > 80% thì được xem là có quan hệ di truyền chặt chẽ.

PHỤ LỤC 2: Các quy trình xử lý mẫu

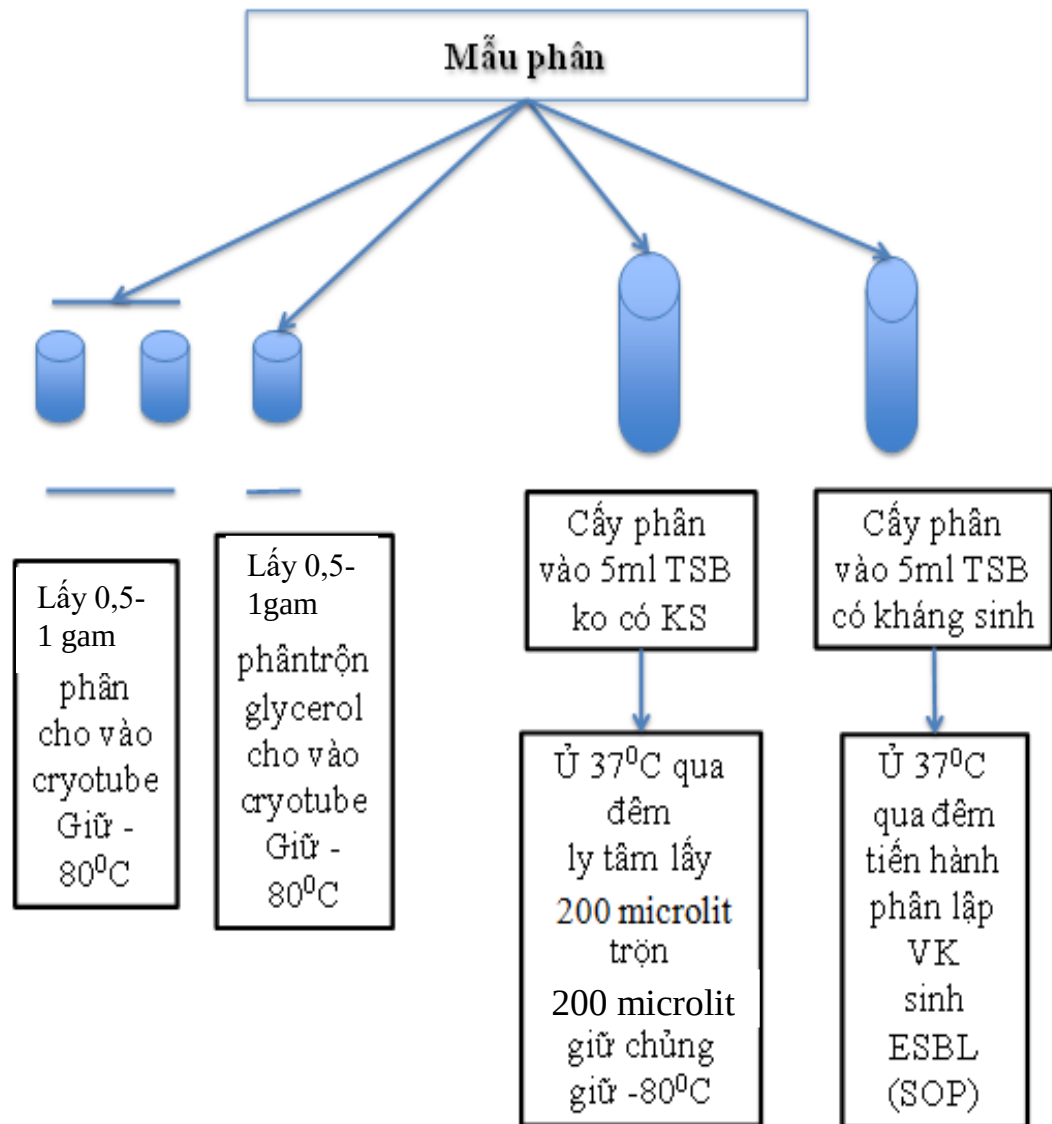
1. Quy trình xử lý mẫu nước ăn uống/sinh hoạt



2. Quy trình xử lý mẫu thức ăn đã qua chế biến



3. Quy trình xử lý mẫu phân người và mẫu phân động vật nuôi



PHỤ LỤC 3: PHIẾU PHỎNG VẤN

Chào Anh/Chị, chúng tôi là cán bộ y tế đang thực hiện đề tài KKS tại địa bàn của Anh, Chị. Cảm ơn Anh/chị đã đồng ý trả lời phỏng vấn của chúng tôi. Hãy lưu ý rằng Anh/Chị có thể dừng cuộc phỏng vấn bất kỳ lúc nào Anh/Chị muốn. Các câu trả lời của Anh/Chị sẽ được giữ kín và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

A01. Họ và tên người trả lời phỏng vấn :.....

A02. Mã thành viên:.....

A03. Ngày tháng năm sinh:...../...../..... Tuổi:.....

A04. Giới: ☐[1] Nam ☐[2] Nữ

A05. Dân tộc : ☐[1] Kinh khác☐[2] (ghi rõ)

A06. Địa chỉ: thôn..... Thanh Hà, Thanh Liêm

A07. Điện thoại liên hệ:.....

A08. Quan hệ của người trả lời phỏng vấn:

☐₁ Bố/Mẹ ☐₂ Ông/bà ☐₃ Anh/chị em ruột ☐₄ Người khác

STT	CÂU HỎI	TRẢ LỜI	CHUYỂN
THÔNG TIN CHUNG CỦA NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU			
A09	Trình độ học vấn cao nhất mà Anh/Chị đạt được? (Câu hỏi 1 lựa chọn)	1. Chưa đến tuổi đi học 2. Mù chữ 3. Chưa hoàn thành tiểu học 4. Hoàn thành tiểu học 5. Chưa hoàn thành PTCS 6. Hoàn thành PTCS 7. Chưa hoàn thành PTTH/Bỏ túc 8. Hoàn thành PTTH/Bỏ túc 9. Trung cấp/cao đẳng/đại học 10. Sau đại học	
A10	Nghề nghiệp chính hiện nay mang lại thu nhập nhiều nhất của Anh/Chị là gì? (Câu hỏi 1 lựa chọn)	1. Trẻ em 2. Nông dân 3. Công nhân 4. Buôn bán, thợ thủ công 5. Cán bộ, viên chức 6. Học sinh, sinh viên 7. Khác:	
A11	Tình trạng hôn nhân	1. Có gia đình 2. Chưa lập gia đình 3. Ly thân/ly hôn 4. Góa	
THÔNG TIN HỘ GIA ĐÌNH CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN			
B1	Nhà Anh, Chị đang ở là loại nhà gì?	1. Nhà cấp 4 mái ngói 2. Nhà cấp 4 mái tranh 3. Nhà tầng	

		4. Khác :	
B2	Diện tích nhà ở		
B3	Số người sống trong hộ gia đình (cùng nóc nhà)	người	
B4	Hộ gia đình Anh, Chị đang ở mức nào	1. Hộ nghèo 2. Hộ cận nghèo 3. Hộ không nghèo	
B5	Gia đình Anh Chị có nhà tắm không	1. Có 2. không	Nếu có B6, nếu không B7
B6	Hệ thống thoát nước thải của nhà tắm	1. Ra ao cá 2. Ra hệ thống cống 3. Để tưới rau 4. Tự tràn ra vườn 5. Khác	
B7	Gia đình Anh, Chị sử dụng loại hố xí nào	1. Hố xí tự hoại 2. Hố xí hai ngăn 3. Hố xí 1 ngăn 4. Hố xí tập thể 5. Đi vệ sinh ra ao hồ 6. Khác	Nếu trả lời ý 1,2,3 hỏi tiếp B8 nếu trả lời ý 4,5,6 chuyển B9
B8	Nước thải, phân của người gia đình xử lý như nào	1. Ra ao cá 2. Ra hệ thống cống 3. Để tưới rau 4. Tự tràn ra vườn 5. Khác	
B9	Gia đình Anh, Chị có nuôi gia súc, gia cầm hơn tháng qua không	1. Có 2. Không	Nếu trả lời 2 chuyển B12
B10	Nếu có, nuôi các loại nào?	1. Gia cầm (Vịt, gà, ngan, ngỗng, ...) 2. Vật nuôi (Chó mèo, ...) 3. Gia súc (Trâu, bò, lợn) 4. Gia cầm và gia súc 5. Gia cầm và vật nuôi 6. Vật nuôi với gia súc 7. Cả 3 loại trên	
B11	Gia đình Anh, chị có sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi không?	1. Có 2. Không	Nếu trả lời 2 chuyển B15
B12	Nếu có, gia đình sử dụng kháng sinh như thế nào	1. Tự sử dụng không theo hướng dẫn của cán bộ thú y 2. Theo hướng dẫn của cán bộ thú y 3. Không biết	
B13	Anh Chị có biết tên kháng sinh dùng cho gia súc gia cầm không	1. Có 2. Không biết	Trả lời 2 chuyển B15
B14	Nếu có, có phải tên các loại	1. Penicilin 5. Cefotaxime	

	kháng sinh này không	2. Imipenem 6. Ciprofloxacin 3. Meropenem 7. Khác..... 4. Ceftazidime					
B15	Gia đình Anh, Chị có tự trồng rau để ăn không	1. Có 2. Không					Nếu không chuyển B18
B16	Nếu có, gia đình Anh, Chị thường dùng nguồn nước nào sau đây để tưới rau	1. Nước máy 2. Nước mưa 3. Nước giếng 4. Nước ao, hồ 5. Khác.....					
B17	Nếu có, Anh Chị thường dùng các loại phân nào để bón rau	1. Phân tươi của người 2. Phân người đã ủ 3. Phân tươi của động vật 4. Phân động vật đã ủ 5. Phân hóa học 6. Khác..... 7. Không bón gì					
B18	Gia đình mình thường dùng nguồn nước chính nào để ăn uống?	1. Nước máy 2. Nước đóng chai, nước bình 3. Nước mưa 4. Nước giếng 5. Nước ao 6. Khác.....					
B20	Gia đình Anh, Chị có xử lý gì trước khi dùng nước cho ăn uống?	1. Đun sôi 2. Lọc 3. Kết hợp giữa lọc và đun sôi 4. Không làm gì					
B21	Gia đình mình thường dùng nguồn nước chính nào để sinh hoạt?	1. Nước máy 2. Nước mưa 3. Nước giếng 4. Nước ao 5. Khác.....					
B22	Gia đình Anh, Chị sử dụng các loại thực phẩm sau như nào		Hàn g ngày	Hơn 1 lần/tuần	1 lần/tuần	Ít hơn 1 lần/tuần	
		Cơm					
		Thịt					
		Cá, tôm					
		Trứng					
		Rau					
		Đậu phụ					
B23	Gia đình Anh, Chị có ai làm việc trong các cơ sở y tế hoặc liên quan đến y tế	1. Có 2. Không 9. Không biết					

B24	Gia đình có ai mắc các bệnh mạn tính không	1. Có 2. Không	Nếu trả lời 2 chuyển B26
B25	Nếu có, bệnh gì?	1. Đường tiêu hóa 2. Lao 3. Thận 4. Phổi 5. Tim mạch 6. Ung thư 7. Bệnh tự miễn 8. Khác.....	
B26	Anh, Chị có bệnh mạn tính nào không	1. Có 2. Không	
B26	Nếu có, bệnh gì?	1. Đường tiêu hóa 2. Lao 3. Thận 4. Phổi 5. Tim mạch 6. Ung thư 7. Bệnh tự miễn 8. Khác.....	
B27	Anh, chị có dùng kháng sinh trong 1 năm qua không	1. Có 2. Không	Nếu trả lời 2 chuyển B33
B28	Nếu có, Anh Chị dùng bao nhiêu đợt	1. Một đợt 2. Hai đợt 3. Ba đợt 4. Trên 3 đợt 5. Không nhớ	
B29	Nếu có, số ngày của đợt	1. Dưới 3 ngày 2. Dưới 5 ngày 3. Dưới 7 ngày 4. Trên 7 ngày 5. không nhớ	
B30	Nếu có, tên kháng sinh thường dùng		
B31	Đường dùng	1. Đường uống 2. Đường tiêm 3. Đường bôi, nhỏ	
B32	Nếu có, Anh chị dùng kháng sinh như nào	1. Tự sử dụng không theo đơn thuốc 2. Theo lời khuyên của người thân, hàng xóm 3. Theo nhân viên dược/nhân viên hiệu thuốc 4. Theo đơn của Bác sỹ 5. Khác: (ghi rõ).....	

B33	Trong tháng vừa rồi Anh, Chị hoặc trong gia đình mình có bị ốm không	1. Có 2. Không	
B34	Nếu có, thì đưa người bệnh đến đâu để khám và dùng thuốc điều trị	1. Hiệu thuốc 2. Bác sỹ, y tá tư nhân 3. Trạm Y tế xã 4. Bệnh viện huyện 5. Bệnh viện tỉnh 6. Bệnh viện Trung ương 7. Bệnh viện tư nhân 8. Khác.....	
B35	Nếu phải nằm viện có thực hiện các thủ thuật sau không	1. Mở 2. Đặt sonde tiểu 3. Đặt nội khí quản 4. Tiêm truyền tĩnh mạch	
B36	Nếu phải nằm viện thời gian nằm điều trị?	1. Trên 2 tuần 2. Từ 1 đến 2 tuần 3. Dưới 1 tuần	
B37	Khi Anh, Chị hoặc người nhà Anh Chị bị Ho có dùng kháng sinh không	1. Có 2. Không	Trả lời 2 chuyển B39
B38	Nếu có, tên kháng sinh dùng	1. Tên kháng sinh:..... 2. Không biết	
B39	Nếu có, thời gian dùng	1. Dưới 3 ngày 2. Dưới 5 ngày 3. Dưới 7 ngày 4. Trên 7 ngày 5. không nhớ	
B40	Khi Anh, Chị hoặc người nhà Anh Chị bị Sốt có dùng kháng sinh không	1. Có 2. Không	Trả lời 2 chuyển B43
B41	Nếu có, tên kháng sinh dùng	1. Tên kháng sinh:..... 2. Không biết	
B42	Nếu có, thời gian dùng	1. Dưới 3 ngày 2. Dưới 5 ngày 3. Dưới 7 ngày 4. Trên 7 ngày 5. không nhớ	
B43	Khi Anh, Chị hoặc người nhà Anh Chị bị các bệnh đường hóa có dùng kháng sinh không	1. Có 2. Không	Trả lời 2 chuyển B46
B44	Nếu có, tên kháng sinh	1. Tên kháng sinh:.....	

	dùng	 2. Không biết	
B45	Nếu có, thời gian dùng	1. Dưới 3 ngày 2. Dưới 5 ngày 3. Dưới 7 ngày 4. Trên 7 ngày 5. không nhớ	
B46	Khi Anh, Chị hoặc người nhà Anh Chị bị chấn thương hoặc bị đau xương khớp có dùng kháng sinh không	1. Có 2. Không	
B47	Nếu có, tên kháng sinh dùng	1. Tên kháng sinh:..... 2. Không biết	
B48	Nếu có, thời gian dùng	1. Dưới 3 ngày 2. Dưới 5 ngày 3. Dưới 7 ngày 4. Trên 7 ngày 5. không nhớ	

Xin trân trọng cảm ơn

Họ tên cán bộ phỏng vấn:.....

PHỤ LỤC 4: DANH SÁCH NGƯỜI THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Mã số	Họ và tên (tắt)	Tuổi	Giới	Thôn
1	H001-S01	TVT	40	nam	An Hòa
2	H001-S02	PTL	40	nam	An Hòa
3	H001-S04	TPN	17	nam	An Hòa
4	H001-S05	TVA	6	nam	An Hòa
5	H004-S02	VTT	53	nữ	An Hòa
6	H004-S06	ĐTH	24	nữ	An Hòa
7	H004-S07	PTM	3	nữ	An Hòa
8	H004-S08	PLN	2	nữ	An Hòa
9	H011-S01	NĐC	43	nam	Hòa Ngãi
10	H011-S03	NVT	16	nam	Hòa Ngãi
11	H011-S04	NVU	11	nữ	Hòa Ngãi
12	H011-S05	NVH	15	nữ	Hòa Ngãi
13	H017-S01	NXM	57	nam	An Hòa
14	H017-S02	PTB	57	nữ	An Hòa
15	H020-S01	NTH	60	nữ	An Hòa
16	H020-S02	NHT	62	nam	An Hòa
17	H020-S03	NHT	35	nam	An Hòa
18	H023-S01	NHL	45	nam	Hòa Ngãi
19	H023-S02	LTH	43	nữ	Hòa Ngãi
20	H023-S03	NTH	12	nữ	Hòa Ngãi
21	H024-S01	LVK	48	nam	Hòa Ngãi
22	H024-S02	TTH	48	nữ	Hòa Ngãi
23	H024-S03	LVH	18	nam	Hòa Ngãi
24	H024-S04	LVT	25	nam	Hòa Ngãi
25	H026-S01	NHT	63	nam	An Hòa
26	H026-S02	PTT	56	nữ	An Hòa
27	H028-S01	NHT	57	nam	An Hòa
28	H028-S02	PTH	52	nữ	An Hòa
29	H028-S04	NHD	18	nam	An Hòa
30	H028-S05	NHCC	15	nữ	An Hòa
31	H041-S01	NĐC	37	nam	Hòa Ngãi
32	H041-S02	ĐTH	30	nữ	Hòa Ngãi
33	H041-S03	NKD	9	nữ	Hòa Ngãi
34	H041-S04	NĐQH	7	nam	Hòa Ngãi
35	H043-S01	LVL	35	nam	Hòa Ngãi
36	H043-S02	LTT	30	nữ	Hòa Ngãi
37	H043-S03	LVV	13	nam	Hòa Ngãi

STT	Mã số	Họ và tên (tắt)	Tuổi	Giới	Thôn
38	H043-S04	LTYN	6	nữ	Hòa Ngãi
39	H045-S01	NTS	52	nam	Hòa Ngãi
40	H045-S02	LTM	50	nữ	Hòa Ngãi
41	H061-S02	HTP	30	nữ	Hòa Ngãi
42	H061-S03	LVT	10	nữ	Hòa Ngãi
43	H061-S04	LVD	5	nam	Hòa Ngãi
44	H062-S01	NTH	31	nam	Hòa Ngãi
45	H062-S02	LTN	31	nữ	Hòa Ngãi
46	H062-S03	NTK	9	nam	Hòa Ngãi
47	H063-S01	LVD	33	nam	Hòa Ngãi
48	H063-S02	TTH	33	nữ	Hòa Ngãi
49	H063-S03	LVN	15	nam	Hòa Ngãi
50	H063-S04	LTTH	7	nữ	Hòa Ngãi
51	H068-S01	TĐN	63	nam	Hòa Ngãi
52	H068-S02	NTV	56	nữ	Hòa Ngãi
53	H069-S03	TTLA	11	nữ	Hòa Ngãi
54	H069-S04	TTT	14	nữ	Hòa Ngãi
55	H076-S01	LVK	55	nam	Hòa Ngãi
56	H076-S02	TTH	57	nữ	Hòa Ngãi
57	H076-S03	LVH	15	nam	Hòa Ngãi
58	H076-S04	LVT	27	nam	Hòa Ngãi
59	H081-S01	LVT	33	nam	Hòa Ngãi
60	H081-S02	NTL	31	nữ	Hòa Ngãi
61	H081-S03	LTL	11	nữ	Hòa Ngãi
62	H081-S04	LVB	9	nam	Hòa Ngãi
63	H102-S01	LVN	61	nam	Hòa Ngãi
64	H102-S02	PTH	60	nữ	Hòa Ngãi
65	H104-S01	NTG	33	nữ	Hòa Ngãi
66	H104-S03	LVT	12	nam	Hòa Ngãi
67	H104-S04	NTN	62	nữ	Hòa Ngãi
68	H104-S07	LHA	7	nữ	Hòa Ngãi
69	H110-S01	LVD	51	nam	Hòa Ngãi
70	H110-S02	TTT	47	nữ	Hòa Ngãi
71	H110-S04	LMT	22	nam	Hòa Ngãi
72	H110-S09	HPU	2	nữ	Hòa Ngãi
73	H111-S01	NTM	41	nam	Hòa Ngãi
74	H111-S02	ĐTQ	39	nữ	Hòa Ngãi
75	H111-S03	NTĐ	17	nam	Hòa Ngãi
76	H111-S05	NTT	9	nữ	Hòa Ngãi

STT	Mã số	Họ và tên (tắt)	Tuổi	Giới	Thôn
77	H114-S02	NTL	42	nữ	Quang Trung
78	H114-S03	LTP	19	nữ	Quang Trung
79	H114-S04	LTT	16	nữ	Quang Trung
80	H114-S05	LTH	7	nữ	Quang Trung
81	H117-S01	NTM	61	nam	Quang Trung
82	H117-S02	LTL	55	nữ	Quang Trung
83	H117-S05	NTH	29	nữ	Quang Trung
84	H119-S03	VBL	40	nam	Quang Trung
85	H119-S04	LTH	36	nữ	Quang Trung
86	H119-S05	VKL	12	nữ	Quang Trung
87	H119-S06	VKL	11	nữ	Quang Trung
88	H127-S01	NTN	53	nam	Quang Trung
89	H127-S02	LTT	47	nữ	Quang Trung
90	H130-S01	TXK	57	nam	Quang Trung
91	H130-S02	NTH	57	nữ	Quang Trung
92	H130-S04	TĐQ	26	nam	Quang Trung
93	H131-S01	LTH	46	nam	Quang Trung
94	H131-S02	NTH	43	nữ	Quang Trung
95	H131-S04	LTM	14	nam	Quang Trung
96	H136-S01	LQT	55	nam	Quang Trung
97	H136-S02	ĐTL	55	nữ	Quang Trung
98	H136-S03	LTT	30	nữ	Quang Trung
99	H136-S04	NHD	8	nam	Quang Trung
100	H137-S01	HNT	51	nam	Quang Trung
101	H137-S02	NTL	48	nữ	Quang Trung
102	H137-S03	HVT	24	nam	Quang Trung
103	H137-S04	HND	11	nam	Quang Trung
104	H138-S01	TTH	53	nữ	Quang Trung
105	H138-S02	NTT	57	nam	Quang Trung
106	H142-S01	LTH	36	nam	Quang Trung
107	H142-S02	ĐTT	33	nữ	Quang Trung
108	H142-S03	LTH	13	nam	Quang Trung
109	H142-S04	LTH	8	nam	Quang Trung
110	H144-S02	HTH	17	nữ	Dương Xá
111	H144-S03	HNK	14	nữ	Dương Xá
112	H144-S04	NTT	61	nữ	Dương Xá
113	H145-S01	HTT	55	nam	Dương Xá
114	H145-S02	NTH	45	nữ	Dương Xá
115	H145-S03	HMP	23	nữ	Dương Xá

STT	Mã số	Họ và tên (tắt)	Tuổi	Giới	Thôn
116	H146-S02	TTH	44	nữ	Dương Xá
117	H146-S03	HVS	18	nam	Dương Xá
118	H146-S05	TPT	21	nữ	Dương Xá
119	H146-S06	HTP	3	nam	Dương Xá
120	H147-S02	NTX	52	nữ	Dương Xá
121	H147-S05	NTH	25	nữ	Dương Xá
122	H147-S06	HXP	22	nam	Dương Xá
123	H147-S07	ĐHB	4	nam	Dương Xá
124	H150-S01	BLV	76	nam	Dương Xá
125	H150-S02	NTL	55	nữ	Dương Xá
126	H150-S04	BTH	17	nam	Dương Xá
127	H151-S01	NVD	50	nam	Dương Xá
128	H151-S02	VTH	42	nữ	Dương Xá
129	H151-S04	nVĐ	11	nam	Dương Xá
130	H152-S01	VTT	51	nữ	Dương Xá
131	H152-S02	NTT	27	nữ	Dương Xá
132	H152-S03	NVD	29	nam	Dương Xá
133	H152-S04	nXT	5	nam	Dương Xá
134	H153-S01	HVT	46	nam	Dương Xá
135	H153-S02	NTT	41	nữ	Dương Xá
136	H153-S04	HTT	1	nữ	Dương Xá
137	H154-S01	LVT	51	nam	Dương Xá
138	H154-S02	BTH	39	nữ	Dương Xá
139	H154-S04	LTA	11	nam	Dương Xá
140	H155-S03	PTX	31	nữ	Dương Xá
141	H155-S04	LVC	37	nam	Dương Xá
142	H155-S05	LKG	7	nữ	Dương Xá
143	H155-S06	LVTL	4	nam	Dương Xá
144	H156-S02	PTT	34	nữ	Dương Xá
145	H156-S03	HĐĐ	9	nam	Dương Xá
146	H156-S04	HQT	4	nữ	Dương Xá
147	H168-S01	BTH	41	nữ	Dương Xá
148	H168-S02	LĐV	53	nam	Dương Xá
149	H168-S04	LTN	16	nữ	Dương Xá
150	H171-S01	HVM	46	nam	Dương Xá
151	H171-S02	NTT	42	nữ	Dương Xá
152	H171-S04	HTM	13	nữ	Dương Xá
153	H175-S01	BXN	65	nam	Dương Xá
154	H175-S02	ĐTH	63	nữ	Dương Xá

STT	Mã số	Họ và tên (tắt)	Tuổi	Giới	Thôn
155	H175-S04	HXL	6	nam	Dương Xá
156	H181-S01	NVH	71	nam	Dương Xá
157	H181-S02	HTT	69	nữ	Dương Xá
158	H192-S01	LVC	62	nam	Ứng Liêm
159	H192-S03	NTT	32	nữ	Ứng Liêm
160	H192-S04	LVC	38	nam	Ứng Liêm
161	H192-S06	VTQ	8	nam	Ứng Liêm
162	H193-S01	LTH	39	nữ	Ứng Liêm
163	H193-S02	PMĐ	15	nam	Ứng Liêm
164	H193-S03	PMH	13	nam	Ứng Liêm
165	H193-S04	PVT	47	nam	Ứng Liêm
166	H194-S01	NVH	51	nam	Ứng Liêm
167	H194-S02	PTH	50	nữ	Ứng Liêm
168	H194-S03	NTH	30	nữ	Ứng Liêm
169	H194-S04	NLL	22	nữ	Ứng Liêm
170	H197-S01	VTL	82	nữ	Ứng Liêm
171	H197-S02	NTH	47	nữ	Ứng Liêm
172	H198-S01	TVT	55	nam	Ứng Liêm
173	H198-S02	PTP	52	nữ	Ứng Liêm
174	H198-S03	TTTH	27	nữ	Ứng Liêm
175	H198-S05	TVT	23	nam	Ứng Liêm
176	H199-S01	HMD	65	nam	Ứng Liêm
177	H199-S02	LVH	38	nam	Ứng Liêm
178	H199-S03	PTN	42	nữ	Ứng Liêm
179	H202-S02	LTP	52	nữ	Ứng Liêm
180	H202-S04	LTH	11	nam	Ứng Liêm
181	H202-S05	LNL	10	nữ	Ứng Liêm
182	H202-S06	VTQ	30	nữ	Ứng Liêm
183	H204-S01	LVT	42	nam	Ứng Liêm
184	H204-S02	PTT	42	nữ	Ứng Liêm
185	H204-S04	LTHD	11	nữ	Ứng Liêm
186	H204-S05	LTHA	7	nữ	Ứng Liêm
187	H212-S01	LVN	47	nam	Ứng Liêm
188	H212-S02	NTA	43	nữ	Ứng Liêm
189	H212-S03	LTLM	21	nam	Ứng Liêm
190	H212-S04	LNMG	17	nam	Ứng Liêm
191	H217-S01	LVT	58	nam	Ứng Liêm
192	H217-S02	TTH	56	nữ	Ứng Liêm
193	H217-S06	NTÁT	13	nữ	Ứng Liêm

STT	Mã số	Họ và tên (tắt)	Tuổi	Giới	Thôn
194	H217-S07	NTBV	3	nữ	Ứng Liêm
195	H220-S01	NVT	61	nam	Ứng Liêm
196	H220-S03	NVD	8	nam	Ứng Liêm
197	H220-S05	LTH	55	nữ	Ứng Liêm
198	H220-S06	TmD	9	nam	Ứng Liêm
199	H221-S04	ĐTT	35	nữ	Mậu Chủ
200	H221-S05	VTHH	16	nữ	Mậu Chủ
201	H221-S06	VTLĐ	9	nữ	Mậu Chủ
202	H221-S07	VTTD	6	nữ	Mậu Chủ
203	H228-S01	NVT	52	nam	Mậu Chủ
204	H228-S02	LTT	50	nữ	Mậu Chủ
205	H228-S03	NVT	19	nam	Mậu Chủ
206	H234-S01	NXH	65	nam	Mậu Chủ
207	H234-S02	TTM	68	nữ	Mậu Chủ
208	H236-S01	NVC	42	nam	Mậu Chủ
209	H236-S02	NTT	37	nữ	Mậu Chủ
210	H236-S03	NTT	19	nữ	Mậu Chủ
211	H236-S04	NTD	16	nữ	Mậu Chủ
212	H238-S01	NVK	61	nam	Mậu Chủ
213	H238-S02	ĐTP	60	nữ	Mậu Chủ
214	H238-S05	LTNQ	17	nữ	Mậu Chủ
215	H238-S06	LTT	11	nam	Mậu Chủ
216	H248-S03	NDL	14	nữ	Mậu Chủ
217	H248-S04	LĐĐ	12	nam	Mậu Chủ
218	H248-S05	LTTN	15	nữ	Mậu Chủ
219	H248-S06	PTT	42	nữ	Mậu Chủ
220	H250-S02	LTS	68	nữ	Mậu Chủ
221	H250-S03	nVK	30	nam	Mậu Chủ
222	H250-S04	NTH	28	nữ	Mậu Chủ
223	H252-S01	NVT	48	nam	Mậu Chủ
224	H252-S02	NTH	48	nữ	Mậu Chủ
225	H252-S03	NTL	18	nữ	Mậu Chủ
226	H252-S04	NĐA	10	nam	Mậu Chủ
227	H257-S02	BTK	45	nữ	Mậu Chủ
228	H257-S03	BĐV	23	nữ	Mậu Chủ
229	H257-S04	BĐV	21	nam	Mậu Chủ
230	H257-S05	BTV	15	nữ	Mậu Chủ
231	H259-S01	BVT	42	nam	Mậu Chủ
232	H259-S02	HVV	41	nam	Mậu Chủ

STT	Mã số	Họ và tên (tắt)	Tuổi	Giới	Thôn
233	H259-S03	BVD	19	nam	Mậu Chủ
234	H259-S04	BTH	16	nữ	Mậu Chủ
235	H259-S05	BVD	12	nam	Mậu Chủ
236	H264-S02	BTL	43	nữ	Mậu Chủ
237	H264-S03	BTT	19	nữ	Mậu Chủ
238	H264-S04	BQT	16	nam	Mậu Chủ
239	H264-S05	BTP	10	nữ	Mậu Chủ
240	H266-S01	ĐVP	61	nam	Mậu Chủ
241	H266-S02	ĐTT	61	nữ	Mậu Chủ
242	H269-S01	NVH	58	nam	Mậu Chủ
243	H269-S02	LTL	55	nữ	Mậu Chủ
244	H273-S01	NHD	55	nam	Thạch Tổ
245	H273-S02	NTT	13	nữ	Thạch Tổ
246	H275-S01	HVD	59	nam	Thạch Tổ
247	H275-S02	TTH	59	nữ	Thạch Tổ
248	H276-S01	LVT	63	nam	Thạch Tổ
249	H276-S02	TTH	57	nữ	Thạch Tổ
250	H276-S03	LTHL	28	nữ	Thạch Tổ
251	H284-S01	NTT	47	nữ	Dương Xá
252	H284-S03	LML	18	nữ	Dương Xá
253	H284-S04	LQL	46	nam	Dương Xá
254	H284-S07	LVMĐ	2	nam	Dương Xá
255	H306-S01	NĐT	57	nam	Thạch Tổ
256	H306-S02	LTM	53	nữ	Thạch Tổ
257	H309-S01	NTN	57	nữ	Thạch Tổ
258	H309-S02	TĐT	62	nam	Thạch Tổ
259	H314-S01	HVT	60	nam	Thạch Tổ
260	H314-S02	HTH	58	nữ	Thạch Tổ
261	H314-S03	HTH	33	nữ	Thạch Tổ
262	H321-S01	LTD	39	nữ	Thạch Tổ
263	H321-S03	TTL	14	nữ	Thạch Tổ
264	H321-S04	TXH	44	nam	Thạch Tổ
265	H321-S05	TBA	8	nữ	Thạch Tổ

PHỤ LỤC 4: Biểu mẫu theo dõi thu thập mẫu trong nghiên cứu

1. Mẫu phân người

STT	Mã cá nhân	Ngày thu thập	Giờ thu thập (24 giờ)	Có thu thập mẫu phân được không?		Kiểu phân	Mã phân trên nhãn
		(ngày/tháng/năm)		Có	Không		
1	S[][]	[][]/[][]/[][]	[][]/[][]	☐	☐	[][]	S[][]
2	S[][]	[][]/[][]/[][]	[][]/[][]	☐	☐	[][]	S[][]
3	S[][]	[][]/[][]/[][]	[][]/[][]	☐	☐	[][]	S[][]
4	S[][]	[][]/[][]/[][]	[][]/[][]	☐	☐	[][]	S[][]

2. Theo dõi lấy mẫu thực phẩm

Hộ gia đình	Loại thực phẩm	Ngày thu thập (ngày/tháng/năm)	Mã thực phẩm	Ghi rõ tên mẫu	Nơi lưu trữ
	☐ Rau và/hoặc rau sống	[][]/[][]/[][]	[][][]		
	☐ Thịt và/hoặc cá	[][]/[][]/[][]	[][][]		

3. Theo dõi lấy mẫu nước ăn uống /nước sinh hoạt

Loại mẫu nước	Ngày thu thập (ngày/tháng/năm)	Mã mẫu nước	Hộ gia đình	Ghi rõ tên mẫu	Nguồn nước
	[]/[]/[]	[]			
	[]/[]/[]	[]			
	[]/[]/[]	[]			

4. Theo dõi lấy mẫu phân động vật nuôi

Loại mẫu phân động vật	Ngày thu thập (ngày/tháng/năm)	Hộ gia đình	Mã phân động vật	Ghi rõ tên mẫu	Có sử dụng kháng sinh không?	Tên kháng sinh
	[]/[]/[]		[]		☐ Có ☐ Không	
	[]/[]/[]		[]		☐ Có ☐ Không	

