

KHÁNG KHÁNG SINH TRÊN VI KHUẨN LIÊN CẦU KHUẨN LỢN, *Streptococcus suis*

Lê Hồng Thủy Tiên¹, Vũ Thị Thùy Linh¹, Nguyễn Bảo Quốc^{2*}

¹Trường Đại học Nông Lâm tp. Hồ Chí Minh

²Viện Nghiên cứu Công nghệ sinh học và Môi trường,
Trường Đại học Nông Lâm thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT: Liên cầu khuẩn lợn, *Streptococcus suis*, là một trong những tác nhân gây bệnh quan trọng làm ảnh hưởng lớn đến ngành chăn nuôi lợn trên thế giới và còn có thể lây truyền từ lợn sang người gây viêm màng não, viêm phổi, nhiễm trùng máu và dẫn đến tử vong nếu không điều trị kịp thời. Việc sử dụng các loại kháng sinh không kiểm soát chặt chẽ như hiện nay được xem là một nguy cơ tiềm ẩn làm tăng khả năng kháng kháng sinh của *S. suis*. Bài báo này tổng quan những nghiên cứu về tình hình kháng kháng sinh của *S. suis* trong và ngoài nước cũng như tìm hiểu các cơ chế kháng kháng sinh của *S. suis* làm cơ sở để đưa ra biện pháp phòng và điều trị bệnh hiệu quả.

Từ khóa: Gen kháng, kháng khuẩn, kháng kháng sinh, liên cầu khuẩn lợn, tác nhân gây bệnh

MỞ ĐẦU

Streptococcus suis phân bố rộng khắp trên thế giới và hầu hết đều thích nghi với lợn đã thuần hóa, trong một số trường hợp, *S. suis* còn được tìm thấy trên lợn hoang dã, ngựa, chó và mèo (Gottschalk et al., 2007). Tuy nhiên, lợn vẫn là ký chủ cảm nhiễm quan trọng nhất nên ở Việt Nam được gọi là liên cầu lợn.

Những ghi nhận đầu tiên về bệnh do *S. suis* gây ra ở lợn được Jansen và Van Dorssen mô tả tại Hà Lan năm 1951 và tại Anh năm 1954 sau khi bùng nổ dịch viêm màng não, nhiễm trùng huyết, viêm khớp có mũ trên lợn con (Tang et al., 2006). Năm 1969, *S. suis* được phát hiện trên lợn với triệu chứng nhiễm trùng máu và viêm phổi cấp tính tại Iowa. Trong báo cáo đầu tiên về *S. suis* ở Bắc Mỹ, *S. suis* được phân lập trên lợn bị viêm phổi, không có báo cáo nào về viêm màng não trên lợn cho đến năm 1980, viêm màng não do *S. suis* trên lợn xảy ra tại Nebraska và 1982 tại Ontario (Sanford et al., 1982; Tang et al., 2006).

Nhiễm khuẩn do *S. suis* được xem là một vấn đề toàn cầu trong ngành chăn nuôi lợn. Theo một cuộc khảo sát tại Hoa Kỳ trên các trại nuôi lợn công nghiệp (sản xuất hơn 150.000 con lợn mỗi năm) cho thấy *S. suis* là nguyên nhân gây bệnh quan trọng đứng thứ tư đối với nhóm lợn giống, lợn nái và thú mồi đối với và nhóm lợn thịt (Holtkamp et al., 2007).

S. suis đã được phát hiện nhiều nơi trên thế giới như Hoa Kỳ, Hà Lan, Anh, Canada, Australia, New Zealand, Brazil, Đan Mạch, Na Uy, Bỉ, Phần Lan, Đức, Ireland, Hồng Kông, Nhật Bản, Trung Quốc, Thái Lan và Việt Nam (Gottschalk et al., 2007). *S. suis* có khả năng gây ra một số bệnh trên lợn ở tất cả các độ tuổi như viêm màng não, viêm nội tâm mạc, viêm khớp, viêm phổi, nhiễm trùng huyết làm ảnh hưởng lớn về kinh tế đến các trại chăn nuôi (Staats et al., 1997).

S. suis không chỉ là tác nhân gây bệnh ở động vật mà còn có khả năng ảnh hưởng đến những người tiếp xúc với lợn hoặc thịt lợn bị nhiễm bệnh. *S. suis* có thể gây nhiễm trùng huyết, viêm màng não hay hội chứng sốc độc tố. Các dấu hiệu nhận biết của bệnh là sốt cao, tiêu chảy, hạ huyết áp, xuất huyết dưới da và rối loạn chức năng của nhiều cơ quan: hội chứng suy hô hấp cấp tính, suy gan và suy tim, đông máu nội mạch và suy thận cấp, mất hay giảm thính lực (Tang et al., 2006; Yu et al., 2006). Trường hợp nhiễm *S. suis* ở người được mô tả đầu tiên ở Đan Mạch vào năm 1968 (Perch et al., 1968). Sau đó, bệnh do *S. suis* được ghi nhận là một bệnh lây truyền từ động vật sang người xuất hiện rải rác tại nhiều nước trên thế giới. Vào những năm 1998-1999, ở Giang Tô, Trung Quốc đã xảy ra 2 vụ dịch trên lợn làm 25 người bị nhiễm bệnh trong đó 14 trường hợp tử vong (Lun et al., 2007). Khoảng 10 năm trở lại

đây, bệnh do *S. suis* trên người dịch chuyển từ các nước châu Âu sang châu Á và có xu hướng ngày càng gia tăng. Đặc biệt năm 2005 ghi nhận trận dịch đầu tiên trên người xảy ra tại tỉnh Tứ Xuyên, Trung Quốc với 215 người nhiễm *S. suis*, trong đó có 39 trường hợp tử vong (Yu et al., 2006). Trận dịch này đã thu hút mối quan tâm của các nhà khoa học và cộng đồng trên thế giới về tác nhân *S. suis*. Tính đến năm 2014, trên thế giới đã phát hiện 1642 trường hợp nhiễm bệnh ở khắp các châu lục trong đó 90,2% được phát hiện tại châu Á, chủ yếu tại Trung Quốc, Thái Lan và Việt Nam (Goyette-Desjardins et al., 2014).

Tại Việt Nam, bệnh liên cầu lợn do *S. suis* gây ra trên người được phát hiện từ năm 1996 và tăng mạnh từ sau năm 2005. Giai đoạn 1996 đến 2005, có 151 ca bệnh được báo cáo tại khu vực phía Nam thì trong giai đoạn 2006-2009 đã tăng lên 202 ca ở cả 2 miền Nam và Bắc. Riêng năm 2010, có 118 ca bệnh do *S. suis* tại Việt Nam. Liên cầu lợn là tác nhân hàng đầu gây bệnh viêm màng não mủ cấp trên bệnh nhân người lớn (Mai et al. 2008; Wertheim et al., 2009). Gần đây, *S. suis* được xác định là nguyên nhân của 24% ca nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương ở khu vực miền Nam và 77% ca viêm màng não do vi khuẩn ở khu vực miền Bắc (Nga et al., 2011, Nghia et al., 2012). Kết quả xét nghiệm máu và dịch não tủy của các bệnh nhân nhập viện ở khu vực miền Bắc cho thấy *S. suis* chiếm tỷ lệ cao nhất (77%) trong khi tác nhân truyền thống của bệnh liên quan đến hệ thần kinh là *Streptococcus pneumoniae* và *Neisseria meningitidis* chỉ chiếm 14.5% (Taylor et al., 2012). Thời gian ủ bệnh ngắn (1-3 ngày) và thời gian tử vong nhanh (1-2 ngày) làm tăng tính nguy hiểm của bệnh liên cầu lợn. Mặc dù tỷ lệ tử vong không cao, trong khoảng từ 2 đến 6% đối với các ca bệnh đơn lẻ nhưng chi phí điều trị cao, thời gian nằm viện kéo dài là gánh nặng cho bệnh nhân. Hơn nữa, những di chứng để lại trên bệnh nhân phục hồi sau viêm màng não mủ do *S. suis* rất nặng nề như giảm trí lực, đặc biệt 50-75% bệnh nhân bị ù tai đến điếc hoàn toàn cả 2 tai. Di chứng này ảnh hưởng đến cuộc sống của bệnh nhân sau phục hồi, của gia đình và xã hội. Hiện nay chưa có vắc xin có hiệu quả phòng ngừa bệnh liên cầu lợn, việc điều trị chủ

yếu dựa vào kháng sinh. Các loại kháng sinh được sử dụng để điều trị bệnh trên người do *S. suis* gây ra theo hướng dẫn của Bộ Y tế là kháng sinh thuộc nhóm β -lactam như penicillin G, ampicillin, các cephalosporin thế hệ III (Bộ Y tế, 2007).

Việc sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi làm tăng nguy cơ các loại vi khuẩn kháng kháng sinh, từ đó tăng nguy cơ truyền tính kháng sang người. Vì vậy, tính nhạy cảm cũng như khả năng kháng kháng sinh của *S. suis* phân lập trên lợn và người là một vấn đề đang được quan tâm. Những nghiên cứu gần đây trên thế giới cho thấy liên cầu lợn đã kháng với đơn lẻ hoặc đa kháng với nhiều loại kháng sinh. Bài báo này sẽ tổng quát một số nghiên cứu về tính kháng kháng sinh của liên cầu lợn và các gen liên quan đến tính kháng.

Tính kháng kháng sinh của *Streptococcus suis*

Đặc điểm cấu trúc và dịch tể của *S. suis*

Liên cầu lợn là vi khuẩn Gram dương, có màng nhày bao quanh, tế bào hình cầu, sắp xếp ở dạng đơn, đôi hoặc chuỗi ngắn. *S. suis* là vi khuẩn kỵ khí tùy ý, không thể phát triển trong môi trường có chứa NaCl 6,5%. Trên môi trường thạch máu, sau 24 giờ ở 37°C vi khuẩn hình thành những khuẩn lạc nhỏ, tròn, lồi, có màu xám, đường kính từ 0,5-1 mm, có khả năng tan huyết dạng α hoặc β (Gottschalk et al., 2007).

Dựa vào kháng nguyên vỏ polysaccharide, *S. suis* được chia thành 35 serotype được đánh số từ 1 đến 34 và serotype 1/2. Serotype 1/2 có khả năng cho phản ứng ngưng kết đồng thời với kháng huyết thanh đặc hiệu của cả serotype 1 và serotype 2 (Gottschalk et al., 2007). Serotype 32 và 34 đã được chứng minh thuộc loài *Streptococcus orisratti* (Hill et al., 2005). Hơn nữa, bằng phương pháp lai phân tử DNA-DNA và giải trình tự gene *sodA* và *recN*, *S. suis* serotype 20, 22, 26 và 33 đã được đề xuất loại khỏi loài *S. suis* (Tien et al., 2013). Năm 2015, *S. suis* serotype 20, 22 và 26 được đề xuất là loài mới *Streptococcus parasuis* (Nomoto et al., 2015).

S. suis sống hội sinh và là một trong những

mầm bệnh cơ hội tồn tại trên cả lợn bệnh và lợn khỏe mạnh (Gottschalk et al., 2007). Bình thường vi khuẩn này khu trú ở đường hô hấp trên (amidan và xoang mũi), đường tiêu hóa và đường sinh dục của lợn khỏe mạnh. Khi gặp điều kiện môi trường thuận lợi như lợn trong tình trạng stress, nhiệt độ môi trường thay đổi thất thường làm giảm sức đề kháng lợn, vi khuẩn *S. suis* dễ dàng có cơ hội trở dậy và gây bệnh cho lợn (Tang et al., 2006). Trong các serotype, chỉ có một vài serotype chịu trách nhiệm gây bệnh ở lợn, bao gồm các serotype 1, 2, 3, 7, 8, 9 và 14. Trong đó, serotype 2 là serotype phân lập thường xuyên nhất ở lợn và cũng là tác nhân gây bệnh hàng đầu ở lợn và người (Gottschalk et al., 2007). Bên cạnh đó cũng có một vài trường hợp người nhiễm bệnh do các serotype khác như 1, 4, 5, 14, 16 và 24 (Gottschalk et al., 2007). Nguy cơ nhiễm trên người gây ra bởi sự tiếp xúc trực tiếp với lợn mang trùng, lợn bệnh, thịt lợn hoặc các chất thải chăn nuôi có chứa *S. suis*. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm bệnh ở châu Âu liên quan đến tiếp xúc lợn hoặc thịt lợn đã được ghi nhận 88% (Goyette-Desjardins et al., 2014), trong khi đó ở châu Á nguy cơ chính là do tiêu thụ thực phẩm chứa mầm bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân nhiễm *S. suis* đã sử dụng thức ăn có nguy cơ cao (tiết canh, tiết chưa nấu chín, lòng, dồi trường, lưỡi lợn) được báo cáo tại Thái Lan là 71% và 47,5% tại Việt Nam (Nghia et al., 2011; Takeuchi et al., 2012).

Tính kháng kháng sinh của *S. suis*

Khả năng kháng kháng sinh của *S. suis* đối với tetracyclin và macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS_B) đã được báo cáo rộng rãi ở các chủng phân lập từ lợn khu vực châu Á, châu Âu và Bắc Mỹ. Ở Đan Mạch, *S. suis* serotype 7 đã được phân lập trên lợn và đánh giá độ nhạy cảm với kháng sinh bằng phương pháp minimal inhibitory concentration (MIC) cho thấy tỷ lệ kháng erythromycin, tetracycline, streptomycin lần lượt là 41%, 24% và 28%. Hầu hết các chủng *S. suis* phân lập đều kháng với sulphamethoxazol (Tian et al., 2004). Sau đó, Ye et al. (2008) đã kiểm tra độ nhạy cảm kháng sinh của 114 chủng *S. suis* phân lập trên người và lợn cho thấy tất cả các chủng đều kháng với tetracyclin và nhạy cảm với 11 loại

kháng sinh (penicillin, ampicillin, cefotaximin, ceftriaxone, cefepime, meropenem, levofloxacin, chloramphenicol, azithromycin, clindamycin và vancomycin), hầu hết các chủng *S. suis* này đều nhạy cảm với erythromycin (97,37%). Cùng thời điểm trên, Trung Quốc đã có báo cáo về tỷ lệ *S. suis* phân lập từ lợn nai kháng các loại kháng sinh như: tetracyclin (91,7%), sulfisoxazole (86,7%), clindamycin (68,4%), erythromycin (67,2%), tilmicosin (66,7%) và trimethoprim/sulfamethoxazole (59,1%), penicillin (9,5%), ampicillin (4%) và ceftiofur (22,1%) (Zhang et al., 2008). Ngoài ra, tỷ lệ *S. suis* phân lập trên lợn kháng tetracyclin và erythromycin đã được báo cáo ở các nước Đan Mạch (với tỷ lệ lần lượt là 52,2% và 29,1%), Anh (68% và 50%), Pháp (62,5% và 64%), Hà Lan (48% và 35%), Ba Lan (73,3% và 30%), Bồ Đào Nha (95% và 72%), Ý (90% và 78%), Trung Quốc (99,1% và 67,9%) và Brazil (97,7% và 46,5%) (Chen et al., 2012; Hendriksen et al., 2008; Princivalli et al., 2009; Soares et al., 2013; Varela et al., 2013). Các nghiên cứu cũng cho thấy đặc tính của liên cầu lợn đối với các loại kháng sinh thuộc nhóm β -lactam. *S. suis* nhạy cảm 100% với penicillin tại một số nước như Thụy Điển, Anh, Pháp, Canada (Varela et al., 2013). Đáng lưu ý, 0,9-18,1% các chủng *S. suis* kháng penicillin đã được phát hiện ở Đan Mạch, Hà Lan, Bồ Đào Nha, Brazil, Trung Quốc, Thái Lan và đặc biệt cao nhất tại Hàn Quốc với tỷ lệ 56,4% (Gurung et al., 2015; Hendriksen et al., 2008; Soares et al., 2013). Các nghiên cứu cũng cho thấy *S. suis* thường nhạy cảm với ampicillin và ceftiofur trừ một số trường hợp kháng tại Brazil (tỷ lệ lần lượt là 6,5% và 1,15%), Trung Quốc (4% và 22,1%) và Hàn Quốc (17% và 55,9%) (Gurung et al., 2015; Soares et al., 2013). Liên cầu lợn cũng thể hiện tính đa kháng thuốc cao khi 95% và 99% các chủng phân lập ở Hàn Quốc và Brazil đều kháng trên 3 loại kháng sinh khác nhau (Gurung et al., 2015; Soares et al., 2013).

S. suis phân lập tại Việt Nam cũng được ghi nhận kháng với nhiều loại kháng sinh. Năm 2008, 83,2% chủng *S. suis* phân lập từ bệnh nhân kháng tetracyclin, 30,2% chủng kháng erythromycin và 3,3% chủng kháng chloramphenicol (Mai et al., 2008). Tỷ lệ này

tăng lên khi kiểm tra các chủng *S. suis* phân lập từ bệnh nhân giai đoạn 1998-2008, có 90,9% chủng kháng tetracyclin, 22,2% kháng với erythromycin và 8,6% kháng với chloramphenicol (Hoa et al., 2011a). Nghiên cứu này cũng cho thấy *S. suis* đa kháng thuốc với tetracyclin, erythromycin và chloramphenicol tăng đáng kể từ 2,5% trong giai đoạn 1998-2003 lên 12,5% trong giai đoạn 2004-2008. Ngoài ra, tất cả các chủng *S. suis* phân lập được trong suốt thời gian trên đều nhạy cảm với penicillin, ceftriaxone, trong khi đó, tính kháng với kháng sinh thuộc nhóm β -lactam đã được báo cáo ở nhiều nước trên thế giới. Đây là một đặc điểm quan trọng cho thấy việc sử dụng penicillin hay các loại kháng sinh thuộc nhóm này để điều trị cho bệnh nhân nhiễm liên cầu lợn tại Việt Nam vẫn còn hiệu quả.

Các chủng *S. suis* phân lập từ bệnh nhân nhạy cảm hay có tỷ lệ kháng cao với các loại kháng sinh có thể có liên quan đến việc sử dụng thuốc kháng sinh trong chăn nuôi để phòng bệnh. Giả thuyết này đã được khẳng định dựa trên kết quả nghiên cứu vào năm 2011 trên các chủng *S. suis* phân lập từ lợn tại các lò mổ ở miền Nam Việt Nam. Tỷ lệ kháng kháng sinh của các chủng *S. suis* serotype 2 đối với tetracyclin, erythromycin, chloramphenicol với tỷ lệ lần lượt là 100%; 51,11% và 26,67% (Hoa et al., 2011b). Tất cả các chủng kháng chloramphenicol đều đồng thời kháng một trong hai loại kháng sinh trên hoặc cả hai. Điều này cho thấy, các yếu tố quyết định kháng chlorophenicol luôn đi kèm theo trong các chủng có khả năng kháng các loại kháng sinh khác hiện đang được chấp thuận cho sử dụng trong thú y phòng ngừa và điều trị các bệnh nhiễm trùng, ví dụ như tetracycline và macrolide. Mặc dù việc sử dụng chloramphenicol trong nông nghiệp đã bị cấm ở Việt Nam từ năm 2003. Tuy nhiên, thuốc kháng sinh nhóm amphenicols (như florfenicol) vẫn được phép sử dụng trong nông nghiệp và chăn nuôi. Do đó, tỷ lệ kháng chloraphenicol của *S. suis* tăng có thể do sử dụng các loại kháng sinh thuộc nhóm amphenicol khác. Trong nghiên cứu này, các chủng *S. suis* vẫn còn nhạy cảm với penicillin và ampicillin. Điều này cũng phù hợp với kết quả các chủng *S. suis* phân lập trên

người nhạy cảm đối với 2 loại kháng sinh trên.

Nhiều loại kháng sinh sử dụng trong thú y thuộc cùng nhóm với kháng sinh điều trị cho người. Điều này có thể dẫn đến việc truyền các vi khuẩn kháng kháng sinh giữa các loài động vật và các gen kháng có thể truyền cho các tác nhân gây bệnh trên động vật và con người. Việc điều trị các bệnh do vi khuẩn vẫn phụ thuộc vào kháng sinh. Điều trị bằng kháng sinh thất bại sẽ dẫn đến nhu cầu loại kháng sinh mới, thường là đắt tiền hơn để thay thế các loại kháng sinh không còn hiệu quả. Các chủng *S. suis* có khả năng kháng với nhiều loại kháng sinh (macrolide, lincosamide, tetracyclin và β -lactam) vừa cho thấy nguy cơ lây truyền các gen kháng sang các cầu khuẩn khác như *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, vừa cho thấy việc sử dụng và điều trị bằng kháng sinh cần được đặc biệt lưu ý.

Vai trò của các gen liên quan đến khả năng kháng kháng sinh của *Streptococcus suis*

Cùng với các nghiên cứu về tính kháng tetracyclin và erythromycin, các gen liên quan đến khả năng kháng tetracyclin như *tet(M)*, *tet(O)*, *tet(L)*, *tet(O/W/32/O)*, *tet(S)* và erythromycin như *erm(B)*, *mef(A)*, *erm(A)* đã được mô tả. Tian et al. (2004) đã phân lập được 103 chủng *S. suis* trên lợn và tìm được các gen *tet(M)* và *tet(O)* với tỷ lệ tương ứng là 44% và 24%, các chủng kháng erythromycin gen *erm(B)* chiếm tỷ lệ 93%, nghiên cứu không phát hiện *tet(L)* và *tet(S)* trong các tất cả các chủng phân lập. Ye et al. (2008) đã nhận thấy tất cả chủng *S. suis* phân lập trên người ở Trung Quốc kháng tetracyclin và 97,27% số chủng *S. suis* này có sự hiện diện của gen *tet(O)* và một chủng (0,08%) chứa gen *tet(M)*. Tại Ý, một nghiên cứu đã chứng minh có sự hiện diện của gen *tet(W)* trong các chủng *S. suis* phân lập trên người theo ghi nhận của Manzin et al. (2008). Năm 2009, trong các chủng *S. suis* kháng erythromycin phân lập từ người và lợn, *erm(B)* được phát hiện với tỷ lệ 95,6%, không có sự hiện diện của *mef(A)* và *erm(A)*. Đối với các chủng kháng với tetracyclin, sự hiện diện gen *tet(O)* cao (71,7%), ngược lại, *tet(M)* tỷ lệ phát hiện thấp (1,9%), *tet(O/W/32/O)* và *tet(W)* được

phát hiện với tỷ lệ lần lượt là 15,1%, 9,4% (Princivalli et al., 2009).

Tại Việt Nam, gen *tet(O)* được tìm thấy với tỷ lệ 21,6%, *tet(L)* (3,3%), *tet(M)* (84,3%); tỷ lệ đồng hiện diện của *tet(M)*, *tet(O)* và *tet(L)* là 2,6%; sự đồng hiện diện của *tet(M)* và *tet(L)* hoặc *tet(M)* và *tet(O)* là 3,9% trong các chủng kháng với tetracyclin phân lập từ bệnh nhân (Hoa et al., 2011a). Gen *erm(B)* được phát hiện với tỷ lệ 94,7% so với số chủng kháng erythromycin. Năm 2011, phát hiện gen *tet(M)*, *tet(O)* và *tet(L)* với tỷ lệ tương ứng 46,7%; 46,7% và 11,1% so với tổng số chủng kháng tetracyclin được phân lập từ lợn khỏe của lò mổ, *erm(B)* được khuếch đại với tỷ lệ 60,9% so với tổng số chủng kháng với erythromycin (Hoa et al., 2011b). Những nghiên cứu này cho thấy sự hiện diện của các gen liên quan đến tính kháng của liên cầu lợn ở Việt Nam tương đồng với các chủng phân lập tại các nước khác trên thế giới.

Sự đề kháng của *S. suis* với nhiều nhóm kháng sinh đã được ghi nhận ở nhiều nước với tỷ lệ hơn 85% (Varela et al., 2013). Mặc dù cơ chế kháng kháng sinh của *S. suis* chưa được biết rõ nhưng các nghiên cứu đã báo cáo một số yếu tố có liên quan đến cơ chế kháng đối với từng nhóm kháng sinh khác nhau.

Các yếu tố liên quan đến khả năng kháng tetracyclin của *Streptococci*

Khả năng kháng tetracyclin của *Streptococci* phụ thuộc vào hai cơ chế chính: thứ nhất do cơ chế bảo vệ ribosome: những protein bảo vệ ribosome thường được mã hóa bởi các gen *tet(M)* và *tet(O)*, chúng có nhiệm vụ đẩy tetracyclin ra khỏi ribosome để quá trình dịch mã được diễn ra liên tục. Cơ chế thứ hai là bơm tetracyclin ra khỏi tế bào thông qua hệ thống bơm xuyên màng được mã hóa bởi các gen *tet(K)* và *tet(L)*. Các gen quyết định tính kháng tetracyclin ở *Streptococcus* đã được nghiên cứu rộng rãi. Tính kháng tetracyclin của các chủng *Streptococcus* chủ yếu là do các gen bảo vệ ribosome *tet(M)* và *tet(O)*. Ngoài ra, tính kháng tetracyclin còn do *tet(Q)*, *tet(T)*, *tet(W)*, *tet(K)* và *tet(L)*. Gen *tet(M)* và *tet(O)* được phát hiện trong *S. suis*, sau đó các gen quyết định tính kháng tetracyclin tiếp tục được phát hiện như *tet(W)*, *tet(O/W/32/O)*, *tet(L)*, *tet(B)* và *tet(40)*.

Trong đó *tet(O/W/32/O)*, *tet(B)*, *tet(40)* chưa được tìm thấy ở loài *Streptococcus* trong các nghiên cứu trước đây. *Tet(W)* là một yếu tố kháng tetracyclin được phân bố rộng rãi ở vi khuẩn gram dương, gram âm, vi khuẩn hiếu khí, vi khuẩn kỵ khí nhưng ít phổ biến hơn gen *tet(M)*. Ở *Streptococcus*, *tet(L)* thường được kết hợp với một plasmid nhỏ, gần đây *tet(L)* đã được phát hiện trong genome của *S. suis*, được kết hợp với nhân tố transposon *Tn916* (Palmieri et al., 2011).

Trong số các gen quy định tính kháng tetracyclin, gen *tet(M)* được phân bố rộng rãi nhất ở vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Sự phân bố này liên quan đến những yếu tố có khả năng tiếp hợp và sáp nhập như ICE (integrative and conjugative element) và transposon (họ *Tn916 – Tn1545*). Transposon là những đoạn phân tử DNA có thể chèn vào tại một hoặc vài vị trí trong bộ gen. Cấu trúc transposon gồm hai đầu chứa các trình tự lặp lại, bên trong chứa các gen kháng thuốc và các gen cần thiết cho việc chuyển vị như gen *xis* mã hóa excisionase có nhiệm vụ cắt DNA, gen *int* mã hóa integrase có nhiệm vụ sáp nhập và nối DNA. Những nghiên cứu trước đây cho thấy gen *tet(M)* có mối liên hệ mật thiết đối với transposon *Tn916* (Robert et al., 2005).

Các yếu tố liên quan đến khả năng kháng erythromycin của *Streptococci*

Sự đột biến tại những vị trí đích như methyl hóa adenin cuối cùng của 23S rRNA bởi nhóm gen *erm* gây ra sự methyl hóa sẽ hình thành khả năng kháng macrolide (erythromycine), lincosamide và streptogramin B. Yếu tố *erm* phổ biến trong loài *Streptococci* là *erm(B)*, thường gây ra tính kháng kháng sinh ở mức độ cao. Sau đó, các nghiên cứu đã báo cáo sự hiện diện 2 gen kháng erythromycin là *erm(TR)* và *erm(A)*, 2 gen này thường có trong *S. pyogenes*, mức độ kháng kháng sinh của chúng phụ thuộc vào nồng độ kháng sinh sử dụng. *erm(TR)* thường được phát hiện trong loài *Streptococcus* có khả năng dung huyết β . *erm(T)* đã được tìm thấy trên *Streptococci* nhóm D kháng với erythromycin được phân lập ở Đài Loan, sau đó gen này cũng được phát hiện ở Hoa Kỳ. Ngoài ra, còn có các yếu tố kháng

erythromycin khác như: *msr(A)*, *msr(D)*, *mef(E)*, *mef(B)*, *mef(G)*, *mef(A)*. *mef(E)* được phát hiện ở *S. pneumonia* và các *Streptococcus* khác. *mef(B)* và *mef(G)* được khuếch đại trong *Streptococci* có khả năng dung huyết β thuộc nhóm B và nhóm G. *mef(A)* được quan sát lần đầu tiên trong *S. pyogenes*. Trong các nghiên cứu tiếp theo gen *mef(A)* được tìm thấy phổ biến trong loài *S. pyogenes* nhưng không tìm thấy trong các loài *Streptococcus* khác (Varaldo et al., 2009).

Các nghiên cứu cho thấy rằng, các gen kháng erythromycin thường liên quan đến các nhân tố di truyền transposons, ICEs (integrative and conjugative elements), GIs (genomic islands): *erm(B)* thường liên quan với các transposons như *Tn917*, *Tn3872*, *Tn6002*, *Tn6003*, *Tn1545*, *Tn2010*, *Tn1116*; *erm (TR)* thường gắn kết với yếu tố ICEs và *Tn1806*; *mef(A)* liên quan đến *Tn1207.1*, *Tn1207.3*; *mef(E)* gắn kết với *Tn2009* và *Tn2010* (Varaldo et al., 2009).

Các yếu tố liên quan đến khả năng kháng một số nhóm kháng sinh khác của Streptococci

Sự đề kháng fluoroquinolone chủ yếu do những đột biến đơn lẻ ở vùng *parC* và *gyrA*. Cơ chế đề *S. suis* kháng với penicillin là do sự biến đổi của những protein liên kết với penicillin, có thể là thay đổi trọng lượng phân tử hoặc thay đổi ái lực đối với penicillin hoặc do cả hai sự thay đổi trên. Mức độ kháng penicillin tương đối thấp của *S. suis* có thể do một cơ chế bất thường. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng *S. suis* chủng R61 đa kháng thuốc đối với cefuroxime (nhóm β -lactam) và cephalosporin thế hệ thứ hai do bởi đột biến trong các vị trí quan trọng của protein liên kết với penicillin PBP2x (Varaldo et al., 2009). Cơ sở di truyền của tính đề kháng của *S. suis* với các nhóm kháng sinh như aminoglycoside, trimethoprim-sulfamethoxazole và chloramphenicol còn vẫn chưa được biết đến một cách rõ ràng (Palmieri et al., 2011).

KẾT LUẬN

Liên cầu khuẩn lợn là tác nhân gây ra các bệnh nguy hiểm trên người và lợn như viêm màng não, viêm khớp, viêm phổi, nhiễm trùng

máu, sốc nhiễm độc. Trong đó, *S. suis* serotype 2 là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh viêm màng não ở người lớn ở Việt Nam. Sự đề kháng với các kháng sinh như macrolide, lincosamide, tetracycline với tỷ lệ cao đã được báo cáo tại nhiều nước bao gồm cả Việt Nam. Ở Việt Nam, *S. suis* vẫn nhạy cảm hoàn toàn với penicillin và ampicillin, tuy nhiên, trên thế giới đã phát hiện các chủng kháng với penicillin và ampicillin. Cơ chế kháng kháng sinh của *S. suis* có liên quan đến một số gen kháng và sự biến đổi của các protein, tuy nhiên sự hiểu biết về vấn đề này vẫn còn nhiều hạn chế. Các nghiên cứu tiếp theo về tính kháng thuốc của *S. suis* rất cần thiết để phục vụ cho việc kiểm soát sử dụng kháng sinh trong nông nghiệp và chăn nuôi cũng như duy trì sự hiệu quả của liệu pháp điều trị đối với bệnh nhân nhiễm liên cầu lợn.

Lời cảm ơn: Bài báo này được tài trợ một phần về kinh phí bởi Trường Đại học Nông Lâm thành phố Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bộ Y tế, 2007. Hướng dẫn chẩn đoán, điều trị bệnh do liên cầu lợn (*Streptococcus suis*) ở người (Ban hành kèm theo Quyết định số: 3065/QĐ-BYT ngày 16 tháng 8 năm 2007 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
- Chen L., Song Y., Wei Z., He H., Zhang A., Jin M., 2013. Antimicrobial susceptibility, tetracycline and erythromycin resistance genes, and multilocus sequence typing of *Streptococcus suis* isolates from diseased pigs in China. *J Vet Med Sci.*, 75(5): 583-587.
- Gottschalk M., Segura M., Xu J., 2007. *Streptococcus suis* infections in humans: The Chinese experience and the situation in North America. *Animal Health Res. Rev.*, 8: 29-45.
- Goyette-Desjardins G., Au.ger JP., Xu J., Segura M., Gottschalk M., 2014. *S. suis*, an important pig pathogen and emerging zoonotic agent: an update on the worldwidedistribution based on serotyping and sequence typing. *Emerging Microbes & Infection*, 3: 2-10.

- Gurung M., Tamang M. D., Moon D. C., Kim S. R., Jeong J. H., Jang G. C., Jung S. C., Park Y., H., Lim S. K., 2015. Molecular basis of resistance to selected antimicrobial agents in the emerging zoonotic pathogen *Streptococcus suis*. J Clin Microbiol., 53(7): 2332-2336.
- Hendriksen R. S., Mevius D.J., Schroeter A., Jouy E., Butaye P., Franco A., Utinane A., Amado A., Moreno, M., Greko C., Stark K. D., Berghold C., Myllyniemi A. L., Hoszowski A., Sunde M., Aarestrup F. M., 2008. Occurrence of antimicrobial resistance among bacterial pathogens and indicator bacteria in pigs in different European countries from year 2002-2004: the ARBAO-II study. Acta Veterinaria Scandinavia, 50: 19.
- Hill J. E., Gottschalk M., Brousseau R, Harel J., Sean M. Hemmingsen, Goh S. H., 2005. Biochemical analysis, *cpn60* and 16S rDNA sequence data indicate that *Streptococcus suis* serotypes 32 and 34, isolated from pigs, are *Streptococcus orisratti*. Vet. Microbiol, 107:63-69.
- Hoa N. T., Chieu T. T. B., Nghia H. D. T., Mai N. H., Anh P. H., Wolbers M., Baker S., Campbell J. I., Chau N. V. V., Hien T. T., Farrar J., Schultsz C., 2011a. The antimicrobial resistance patterns and associated determinants in *Streptococcus suis* isolated from humans in southern Vietnam, 1997-2008. BMC Infectious Diseases, 11: 6.
- Hoa N. T., Chieu T. T. B., Nga T. T. T., Dung N. V., Campbell J., Anh P.H., Tho H.H., Chau N. V. V., E. Bryant J., Hien T. T., Farrar J., Schultsz C., 2011b. Slaughterhouse pigs are a major reservoir of *Streptococcus suis* serotype 2 capable of causing human infection in Southern Vietnam. PLoS ONE, 6(3): e17943.
- Holtkamp D., Rotto H., Garcia R., 2007. The economic cost of major health challenges in large US swine production systems. In: Conference Proceedings, American Association of Swine Veterinarians. Orlando, FL, 3-6 March 2007. p. 85.
- Lun Z. R., Wang Q. P., Chen X. G., Li A. X., Zhu, X.Q., 2007. *Streptococcus suis*: an emerging zoonotic pathogen. Lancet Infect. Dis., 7(3): 201-209.
- Mai N. T., Hoa N. T., Nga T. V., Linh L. D., Chau T. T., Sinh D.X., Phu N. H., Chuong L. V., Diep T. S., Campbell J., Nghia H. D., Minh T. N., Chau N. V., de Jong M. D., Chinh N. T., Hien, T. T., Farrar, J., Schultsz, C., 2008. *Streptococcus suis* meningitis in adults in Vietnam. Clin.Infect.Dis., 46: 659-667.
- Manzin A., Palmieri C., Serra C., Saddi B., Princivalli M.S., Loi G., Angioni, G., Tiddia F., Varaldo P.E., Facinelli B. 2008. *Streptococcus suis* meningitis without evidence of animal contact, Italy. Emerg Infect. Dis., 14(12):1946-8.
- Nga T. V., Nghia H. D., Tu L. T. P., Diep T. S., Mai N. T., Chau T. T., Sinh D. X., Phu N. H., Nga T. T., Chau N. V., Campbell J., Hoa N. T., Chinh N. T., Hien T. T., Farrar J., Schultsz C., 2011. Real-time PCR for detection of *Streptococcus suis* serotype 2 in cerebrospinal fluid of human patients with meningitis. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 70: 461-7.
- Nghia H. D., Tu L. T. P., Wolbers M., Thai C. Q., Hoang N. V., Nga T. V., Thao le T. P., Phu N. H., Chau T. T., Sinh D. X., Diep T. S., Hang H. T., Truong H., Campbell J., Chau N. V., Chinh N. T., Dung N. V., Hoa N. T., Spratt B. G., Hien T. T., Farrar J. and C. Schultsz. 2011. Risk factors of *Streptococcus suis* infection in Vietnam. A case-control study. PLoS One, 6:e17604.
- Nghia H. D. T., Tu L. T. P., Wolbers M., Hoang N. V. M., Vinh N. T., Minh P. V., Nga T. V. T., Tan L. V., Diep T. S., Phuong L. T., Thao N. T. P., Cong B. V., Tang V., Tuan H. N. A., Dong N., Trung T. P., Lien N. T. N., Hao T. K., Tam N. T. T., Campbell J., Caws M., Day J., de Jong M. D., Vinh C. N. V., Van Doorn H. R., Tinh H. T., Farrar J., Schultsz C., the VIZIONS CNS infection network. 2012. Aetiologies of Central Nervous System Infection in Viet Nam: A

- Prospective Provincial Hospital-Based Descriptive Surveillance Study. PLoS ONE, 7(5): e37825. doi:10.1371/journal.pone.0037825.
- Nomoto R., Maruyama F, Ishida S., Tohya M., Sekizaki T., Osawa R. 2015. Reappraisal of the taxonomy of *Streptococcus suis* serotypes 20, 22 and 26: *Streptococcus parasuis* sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol., 65(Pt 2): 438-43.
- Palmieri C., Varaldo P.E., Facinelli B., 2011. *Streptococcus suis*, an Emerging Drug - Resistant Animal and Human Pathogen. Front Microbiol., 2: 235.
- Perch B., Kristjansen P., Skadhauge K., 1968. Group R *Streptococci* pathogenic for man: two case of meningitis and one fatal case of sepsis. Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica, 74: 69-76.
- Princivalli M. S., Palmieri C., Magi G., Vignaroli C., Manzin A., Camporese A., Barocci S., Magistrali C., Facinelli B., 2009. Genetic diversity of *Streptococcus suis* clinical isolates from pigs and human in Italy. Eurosurveillance, 14: 33.
- Robert M. C., 2005. Update on acquired Tetracycline resistance genes. FEMS Microbiology Letters, 245: 195-203.
- Sanford S. E., Tilker M. E., 1982. *Streptococcus suis* type II – associated diseases in swine: observations of a one-year study. Journal of the American Veterinary Medical Association, 181: 673 - 676.
- Soares T. C. S., Paes A. C. P., Megid J., Ribolla P.E.M., Paduan K. S., Gottschalk M., 2013. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* isolated from clinically healthy swine in Brazil. The Canadian Journal of Veterinary Research, 78:145-149.
- Staats J. J., Feder I., Okwumabua O., Chengappa M. M., 1997. *Streptococcus suis*: past and present. Veterinary Research Communication, 21: 381-407.
- Takeuchi D., Kerdsin A., Pienpringam A. Loetthong P., Samerchea S., Luangsuk, P., Khamisara, K., Wongwan, N., Areeratana, P., Chiranairadul, P., Lertchayanti, S., Petcharat, S., Yowang, A., Chaiwongsaen, P., Nakayama, T., Akeda, Y., Hamada, S., Sawanpanyalert, P., Dejsirilert, S., Oishi, K., 2012. Population-Based Study of *Streptococcus suis* Infection in Humans in Phayao Province in Northern Thailand. PLoS ONE, 7(2): e31265. doi:10.1371/journal.pone.0031265.
- Tang J., Wang C., Feng Y., Song H., Chen Z., Yu H., Pan X., Zhou X., Wang H., Wu B., Wang H., ZhaoH., Lin Y., Yue J., Wu Z., He X., Gao F., Khan A.H., Wang J., Zhao G.P., Wang Y., Wang X., Chen Z., Gao G.F., 2006. Streptococcal toxic shock syndrome caused by *Streptococcus suis* serotype 2. PLoS Med., 3(5): e151.
- Taylor WR., Nguyen K., Nguyen D., Nguyen H., Horby P., et al. 2012. The Spectrum of Central Nervous System Infections in an Adult Referral Hospital in Hanoi, Vietnam. PLoS ONE 7(8): e42099. doi:10.1371/journal.pone.0042099.
- Tian Y., Aarestrup F.M., Lu C.P., 2004. Characterization of *Streptococcus suis* serotype 7 isolates from diseased pigs in Denmark. Vet. Microbiol., 103(1-2):55-62.
- Tien L. H. T., Nishibori T., Nishitani Y., Nomoto R., Osawa, R. 2013. Reappraisal of the taxonomy of *Streptococcus suis* serotypes 20, 22, 26, and 33 based on DNA-DNA homology and *sodA* and *recN* phylogenies. Vet Microbiol, 162:842-849.
- Varaldo P. E., Montanari M. P., Giovanetti E., 2009. Genetic Elements Responsible for Erythromycin Resistance in *Streptococci*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 53(2): 343-353.
- Varela N. P., Gadbois P., Thibault C., Gottschalk M., Dick P., Wilson J., 2013. Antimicrobial resistance and prudent drug use for *Streptococcus suis*. Anim. Health. Res. Rev., 14(1):68-77.
- Wertheim H. F., Nguyen H. N., Taylor W., Lien T. T. M., Ngo H. T., , Nguyen T. Q.,

- Nguyen B. N. T., Nguyen H. H., Nguyen H. M., Nguyen C. T., Dao T. T., Nguyen T. V., Fox A., Farrar J., Schultsz C., Nguyen H. D., Nguyen K. V., Horby P., 2009. *Streptococcus suis*, an important cause of adult bacterial meningitis in northern Vietnam. PLoS One, 4: e5973.
- Ye C., Bai X., Zhang J., Jing H., Zheng H., Du H., Du H., Cui Z., Zhang S., Jin D., Xu Y., Xiong Y., Zhao A., Luo X., Sun Q., Gottchalk M., Xu J., 2008. Spread of *Streptococcus suis* sequence type 7, China. Emerg Infect Dis., 14(5):787-91.
- Yu H., Jing H., Chen Z., Zheng H., Zhu X., Wang H., Wang S., Liu L., Zu R., Luo L., Xiang N., Liu H., Liu X., Shu Y., Lee SS., Chuang S.K., Wang Y., Xu J., Yang W. and the *Streptococcus suis* study groups., 2006. Human *Streptococcus suis* Outbreak, Sichuan, China. Emerg Infect Dis., 12(6): 914-920.
- Zhang C., Ning Y., Zhang Z., Song L., Qiu H., Gao H., 2008. In vitro antimicrobial susceptibility of *Streptococcus suis* strains isolated from clinically healthy sows in China. Vet. Microbiol., 131(3-4): 386-92.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF *Streptococcus suis*

Le Hong Thuy Tien¹, Vu Thi Thuy Linh¹, Nguyen Bao Quoc^{2*}

¹Department of Biotechnology, Nong Lam University, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Research Institute of Biotechnology and Environment,
Nong Lam University, Ho Chi Minh City, Vietnam

SUMMARY

Streptococcus suis is one of the dangerous pathogens causing ruining effects on the swine industry. This pathogen can be transmitted from pigs to humans to induce meningitis, pneumonia, septicemia and even mortality. Uncontrolled antibiotic use is a potential risk of the increase of drug resistance of *Streptococcus suis*. This review will provide recent information of antibiotic resistance of *Streptococcus suis* worldwide and in Vietnam, together with an update of the molecular mechanisms of drug resistance. These information could be useful for effective prevention and treatment.

Keywords: *Streptococcus suis*, antibiotics, antimicrobial resistance, pathogen, resistant genes.

Citation: Le Hong Thuy Tien, Vu Thi Thuy Linh, Nguyen Bao Quoc, 2017. Antimicrobial resistance of *Streptococcus suis*. Tap chi Sinh hoc, 39(2): 182-190. DOI: 10.15625/0866-7160/v39n1.7508

*Corresponding author: baoquoc@hcmuaf.edu.vn

Received 10 December 2015, accepted 20 December 2016