

DETERMINATION OF THE ANTIFUNGAL DRUG SUSCEPTIBILITY OF CANDIDA SPP. ISOLATED FROM SKIN AND MUCOUS MEMBRANES OF PATIENTS TREATED AT QUY HOA NATIONAL LEPROSY DERMATOLOGY HOSPITAL

Hoang Dinh Canh*, Tran Quang Phuc

National Institute of Malariology, Parasitology and Entomology - 34 Trung Van, Nam Tu Liem, Hanoi, Vietnam

Received 02/02/2023

Revised 09/03/2023; Accepted 11/04/2023

ABSTRACT

Objectives: *Candida* spp, which causes skin and mucous membrane infection, is resistant to many antifungal drugs. This study was conducted to determine the sensitivity of *Candida* spp in patients treated at Quy Hoa National Leprosy Dermatology Hospital to find the most effective antifungal drugs.

Study subjects and methods: The study was conducted in the laboratory with a descriptive research design.

Results: *C. albicans* was sensitive to Amphotericin B, Econazole and Nystatin at high rates of 73.33%, 73.33% and 60.00%, respectively. *C. tropicalis* was susceptible to Amphotericin B at the rate of 75.00%, and resistant to 5-fluorocytosine, Ketoconazole and Miconazole at the resistance rate of 75.0%, 50.0%. *C. glabrata* was sensitive to many Miconazole-based antifungal drugs at 100%, to Amphotericin B at 75%, and to Fluconazole and Nystatin, but resistant to Ketoconazole, 5-fluorocytosine and Itraconazole at 50%. *C. parapsilosis* was susceptible to many antifungal drugs such as Clotrimazole, Itraconazole, Fluconazole, Nystatin and Amphotericin B at the rates of 100%. *C. parapsilosis* was resistant to 5-fluorocytosine and Miconazole at 50.0%.

Conclusions: Most of the *Candida* spp, such as *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. glabrata* were susceptible to Amphotericin B with susceptibility rates ranging from 75.0% to 100.0%.

Keywords: Fungi, *Candida* spp; sensitive, resistant.

*Corresponding author

Email address: hoangcanh@yahoo.com

Phone number: (+84) 989 613 999

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i3.655>



XÁC ĐỊNH ĐỘ NHẠY CẢM CỦA MỘT SỐ THUỐC ĐIỀU TRỊ VỚI CANDIDA SPP Ở DA, NIÊM MẠC TRÊN NGƯỜI BỆNH ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN PHONG DA LIỄU TRUNG ƯƠNG QUY HÒA

Hoàng Đình Cảnh*, Trần Quang Phục

Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương - 34 Trung Văn, Nam Từ Liêm, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 02 tháng 02 năm 2023

Chỉnh sửa ngày: 09 tháng 03 năm 2023; Ngày duyệt đăng: 11 tháng 04 năm 2023

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đề tài xác định độ nhạy cảm của một số thuốc điều trị *Candida* spp ở da, niêm mạc trên người bệnh điều trị tại Bệnh viện Phong Da liễu Trung ương Quy Hòa nhằm tìm ra các loại thuốc có hiệu quả điều trị cao nhất.

Đối tượng và phương pháp: Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu mô tả thực nghiệm tại labo với bệnh nhân đến khám và điều trị bệnh da liễu tại Bệnh viện Phong Da liễu Trung ương Quy Hòa.

Kết quả: *C. albicans* nhạy cảm với Amphotericin B, Econazole và Nystatin với tỷ lệ cao 73,33%, 73,33% và 60,00%; *C. tropicalis* nhạy cảm với Amphotericin B với tỷ lệ là 75,00%, đã kháng với 5-fluorocytosine và Ketoconazol và Miconazole với tỷ lệ kháng là 75,0%, 50,0%; *C. glabrata* nhạy cảm với nhiều thuốc kháng nấm Miconazole là 100%, Amphotericin B là 75%, Fluconazole và Nystatin, nhưng đã kháng 50% với Ketoconazol và 5-fluorocytosine, Itraconazol; *C. parapsilosis* nhạy với nhiều thuốc kháng nấm như Clotrimazole, Itraconazol, Fluconazole, Nystatin và Amphotericin B chiếm 100%. *C. parapsilosis* kháng với 5-fluorocytosine và Miconazole chiếm tỷ lệ 50,0%.

Kết luận: Độ nhạy cảm của Amphotericin B cao nhất trong các thuốc kháng nấm được thử nghiệm, tỷ lệ nhạy từ 75,0% đến 100,0% với hầu hết các chủng nấm *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. glabrata*.

Từ khóa: Nấm, *Candida* spp; nhạy, kháng.

*Tác giả liên hệ

Email: hoangcanh@yahoo.com

Điện thoại: (+84) 989 613 999

<https://doi.org/10.52163/yhc.v64i3.655>

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh do *Candida* spp là bệnh nhiễm trùng cơ hội, bệnh gặp ở người suy giảm miễn dịch, sử dụng corticoid kéo dài, ở người có điều kiện vệ sinh kém. Tỷ lệ mắc cao ở vùng có khí hậu nóng, ẩm [1], [2]. Tỷ lệ mắc *Candida* spp ở nước ta tương đối cao, có nơi tới > 50%. Miền Trung nước ta có khí hậu nhiệt đới, nóng ẩm, điều kiện kinh tế và vệ sinh còn nhiều hạn chế, kết hợp với kiến thức, thái độ, thực hành phòng bệnh do *Candida* spp của người dân còn hạn chế [3]. Theo số liệu thống kê của Bệnh viện Phong - Da liễu Trung ương Quy Hòa từ năm 2011 đến năm 2013 bệnh nấm da có tỷ lệ 5,3% trong các bệnh da - niêm mạc. Các thuốc điều trị *Candida* hiện nay có tỷ lệ kháng cao, tuy nhiên đến nay, chưa có một đề tài có tính chất quy mô, nghiên cứu sâu về thuốc điều trị bệnh hiệu quả nhất do *Candida* spp gây bệnh ở da, niêm mạc trên địa bàn 11 tỉnh Miền Trung, vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: Xác định độ nhạy cảm của một số thuốc điều trị *Candida* spp ở da, niêm mạc trên người bệnh điều trị tại Bệnh viện Phong Da liễu Trung ương Quy Hòa nhằm tìm ra các loại thuốc có hiệu quả điều trị cao nhất.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

- **Đối tượng nghiên cứu:** Các mẫu nuôi cấy nấm (+) và đã được định danh loài bằng kỹ thuật sinh học phân tử là nấm *Candida* spp.
- **Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Phong Da liễu Trung ương Quy Hòa
- **Thời gian nghiên cứu:** Từ năm 2018 – 2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thiết kế bằng phương pháp nghiên cứu mô tả thực nghiệm tại labo

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

- 42 mẫu nấm nuôi cấy nấm (+) đã được định danh loài bằng kỹ thuật sinh học phân tử.

- 09 loại khoan giấy tẩm thuốc kháng nấm gồm: 5-fluorocytosine; Amphotericin B; Clotrimazole; Ketoconazol; Itraconazol; Fluconazole; Nystatin; Miconazole; Econazole.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu, các chỉ số nghiên cứu

- Nghiên cứu tỷ lệ *Candida* spp kháng, nhạy, trung gian với các loại thuốc điều trị như: 5-fluorocytosine; Amphotericin B; Clotrimazole; Ketoconazol; Itraconazol; Fluconazole; Nystatin; Miconazole; Econazole.

- Đánh giá kháng, nhạy, trung gian dựa vào đường kính (D) vòng tròn vô khuẩn quanh các khoan giấy như sau: D < 0,5 cm là kháng, D từ 0,5 đến 1,5 cm là trung gian, D > 1,5 cm là nhạy cảm với thuốc kháng nấm.

- Các xét nghiệm thực hiện trong labo an toàn sinh học cấp II tại Bệnh viện Phong Da liễu Trung ương Quy Hòa thực hiện.

2.2.4. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Kỹ thuật ria cấy nấm trên bề mặt thạch của môi trường Sabouraud.
- Kỹ thuật đặt khoan giấy tẩm thuốc kháng nấm

2.2.5. Nhập và phân tích số liệu

Các số liệu được nhập và phân tích theo bằng chương trình SPSS và Stata 16.0 [4].

2.2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Tuân thủ nghiêm túc các quy định về đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, đảm bảo trung thực trong nghiên cứu; Lựa chọn thuốc có độ nhạy cảm cao nhất với các loài *Candida* spp điều trị cho người bệnh [4], [5].

3. KẾT QUẢ

Độ nhạy cảm của các chủng *Candida* spp với thuốc kháng nấm, chúng tôi chọn các mẫu khoan giấy tẩm thuốc kháng nấm để thực hiện thử nhạy cảm bằng kỹ thuật khoan giấy với các mẫu *Candida* spp, kết quả:

- **Với chủng *Candida albicans*:**



Bảng 3.1. Độ nhạy cảm của chủng *Candida albicans* (n = 30)

Thuốc	Nhạy		Trung gian		Kháng	
	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ(%)
5-fluorocytosine	7	23,33	4	13,33	19	63,34
Amphotericin B	22	73,33	0	0	8	26,67
Clotrimazole	14	46,67	2	6,66	14	46,67
Ketoconazol	13	43,33	2	6,67	15	50,00
Itraconazol	3	10,00	4	13,33	23	76,67
Fluconazole	10	33,33	0	0	20	66,67
Nystatin	18	60,00	0	0	12	40,00
Miconazole	13	43,33	13	43,33	4	13,37
Econazole	22	73,33	5	16,67	3	10,00

Chủng *Candida albicans* nhạy cảm với Amphotericin B, Econazole và Nystatin chiếm tỷ lệ cao 73,33%, 73,33% và 60,00%. Các thuốc có tỷ lệ kháng cao là Itraconazol, Fluconazole, 5-fluorocytosine, với các tỷ

lệ kháng tương ứng 76,67%, 66,67%, 63,34%.

- Với chủng *C. tropicalis*:

Chọn 4 mẫu khoan giấy trên 4 đĩa thạch, kết quả như Bảng sau:

Bảng 3.2. Độ nhạy cảm của chủng *C. tropicalis* (n=4)

Thuốc	Nhạy		Trung gian		Kháng	
	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)
5-fluorocytosine	0	0	1	25,00	3	75,0
Amphotericin B	3	75,00	1	25,00	0	0
Clotrimazole	1	25,00	1	25,00	2	50,0
Ketoconazol	0	0	1	25,00	3	75,0
Itraconazol	1	25,00	2	50,00	1	25,0
Fluconazole	2	50,00	0	0	2	50,0
Nystatin	2	50,00	0	0	2	50,0
Miconazole	0	0	2	50,00	2	50,0
Econazole	1	25,00	2	50,00	1	25,0

Chủng nấm *C. tropicalis* nhạy cảm với Amphotericin B, tỷ lệ nhạy là 75,00% (3/4). Trong khi đó kháng với

5-fluorocytosine, Ketoconazol và Miconazole với tỷ lệ kháng là 75,0%, 50,0%.

Bảng 3.3. Độ nhạy cảm của chủng *Candida glabrata* (n=4)

Thuốc	Nhạy		Trung gian		Kháng	
	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)
5-fluorocytosine	2	50,00	0	0	2	50,00
Amphotericin B	3	75,00	0	0	1	25,00
Clotrimazole	2	50,00	1	25,00	1	25,00
Ketoconazol	2	50,00	0	0	2	50,00
Itraconazol	1	25,00	1	25,00	2	50,00
Fluconazole	3	75,00	0	0	1	25,00
Nystatin	3	75,00	0	0	1	25,00
Miconazole	4	100,00	0	0	0	0
Econazole	3	75,00	0	0	1	25,00

Chủng *C. glabrata* nhạy cảm với nhiều thuốc kháng nấm Miconazole chiếm 100%, Amphotericin B 75%, Fluconazole và Nystatin là 75%. Nhưng kháng 50% với Ketoconazol, 5-fluorocytosine, Itraconazol. Kết

quả tại các bảng 3.2, bảng 3.3 cho thấy *C. glabrata* nhạy cảm với nhiều thuốc kháng nấm. Kết quả này cũng phù hợp với nhận định trong nghiên cứu của Rosa E.A.R. (2015) [9].

Bảng 3.4. Độ nhạy cảm của chủng nấm *C. parapsilosis* (n=2)

Thuốc	Nhạy		Trung gian		Kháng	
	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)	Số mẫu	Tỷ lệ (%)
5-fluorocytosine	1	50,00	-	-	1	50,00
Amphotericin B	2	100,00	-	-	-	-
Clotrimazole	2	100,00	-	-	-	-
Ketoconazol	2	100,00	-	-	-	-
Itraconazol	2	100,00	-	-	-	-
Fluconazole	2	100,00	-	-	-	-
Nystatin	2	100,00	-	-	-	-
Miconazole	1	50,00	-	-	1	50,00
Econazole	1	50,00	1	50,00	-	-

Chủng *C. parapsilosis* nhạy nhiều thuốc kháng nấm: Clotrimazole, Itraconazol, Fluconazole, Nystatin và Amphotericin B chiếm 100%. Đề kháng với 5-fluorocytosine và Miconazole chiếm tỷ lệ 50,0%.

Tuy nhiên do cỡ mẫu còn ít, hạn chế về thống kê nên việc kết luận kháng hay nhạy còn cần được khẳng định thêm với cỡ mẫu nghiên cứu lớn hơn.



Bảng 3.5. Độ nhạy cảm của chủng *C.orthopsilosis* (n=1)

Thuốc	Nhạy		Trung gian		Kháng	
	Số mẫu thử	Tỷ số nhạy/ mẫu thử	Số mẫu thử	Tỷ số mẫu thử	Số mẫu thử	Tỷ số kháng/ mẫu thử
5-fluorocytosine	1	1/1	-	-	-	-
Amphotericin B	1	1/1	-	-	-	-
Clotrimazole	1	1/1	-	-	-	-
Ketoconazol	1	1/1	-	-	-	-
Itraconazol	1	1/1	-	-	-	-
Fluconazole	1	1/1	-	-	-	-
Nystatin	1	1/1	-	-	-	-
Miconazole	1	1/1	-	-	-	-
Econazole	1	1/1	-	-	-	-

Chủng *C. orthopsilosis* nhạy cảm với thuốc kháng nấm với tất cả các mẫu thử nghiệm 5-fluorocytosine, Amphotericin B, Clotrimazole, Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazole, Nystatin, Econazole, Miconazole, tất cả đều (1/1) nhạy.

Bảng 3.6. Độ nhạy cảm của chủng *C.dublinsiensis* (n=1)

Thuốc	Nhạy		Trung gian		Kháng	
	Số mẫu thử	Tỷ số số mẫu nhạy/số mẫu thử	Số mẫu thử	Tỷ số mẫu trung gian/số mẫu thử	Số mẫu thử	Tỷ số số mẫu kháng/số mẫu thử
5-fluorocytosine	-	-	-	-	1	1/1
Amphotericin B	1	1/1	-	-	-	-
Clotrimazole	1	1/1	-	-	-	-
Ketoconazol	1	1/1	-	-	-	-
Itraconazol	-	-	-	-	1	1/1
Fluconazole	1	1/1	-	-	-	-
Nystatin	1	1/1	-	-	-	-
Miconazole	1	1/1	-	-	-	-
Econazole	1	1/1	-	-	-	-

Chủng *C. dublinsiensis* nhạy với Amphotericin B, Clotrimazole, Ketoconazol, Fluconazole, Nystatin và Econazole, Miconazole với (1/1) và kháng với 5-fluorocytosine và Itraconazole (1/1).

4. BÀN LUẬN

Kết quả tại Bảng 3.1, Bảng 3.2 và Bảng 3.3 cho thấy: *Candida albicans* nhạy cảm với Amphotericin B,

Econazole và Nystatin chiếm tỷ lệ cao 73,33%, 73,33% và 60,00%. Các thuốc có tỷ lệ kháng cao là Itraconazol, Fluconazole, 5-fluorocytosine, với các tỷ lệ kháng tương ứng 76,67%, 66,67%, 63,34%. Các thuốc này có khả năng thâm qua thành, vách tế bào nấm tốt vì vậy cho kết quả phù hợp giữa *In vitro* và *In vivo*. Điều này đã được khẳng định qua kết quả nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Thái Dũng (2017) và Tôn Nữ Phương Anh (2012) cũng như Võ Thị Thanh Hiền (2018) trong điều trị nấm da cho các đối tượng đều cho kết quả 100%, Amphotericin B hầu như chưa có kháng với các chủng nấm *Candida* spp và *Malassezia* spp [7], [8]. Kết quả tại các bảng 3.4, bảng 3.5, bảng 3.6 cũng đều cho kết quả các thuốc Amphotericin B còn nhạy với hầu hết các chủng nấm, 5-fluorocytosine đã bị kháng ở hầu hết các chủng nấm. Kết quả này cũng phù hợp với thực tế vì tính kháng của các loài nấm phụ thuộc đặc điểm di truyền và khả năng sinh thành, vách tế bào [10], vì vậy các thuốc 5-fluorocytosine có khả năng ngăn chặn sinh thành, vách tế bào nấm qua đó hạn chế xâm nhập vào nội bào góp phần giảm hiệu quả điều trị của thuốc đối với nấm.

5. KẾT LUẬN

Các thuốc Amphotericin B còn nhạy cảm với hầu hết các chủng nấm *Candida* spp, tỷ lệ nhạy cảm từ 73,33% đến 100%; 5-fluorocytosine đã bị kháng ở hầu hết các chủng nấm, độ nhạy cảm từ 0,0% đến 50,0%; Fluconazole chỉ còn nhạy cảm với chủng *Candida glabrata* và *C. dubliniensis*; Econazole còn nhạy cảm với *Candida albicans*; *Candida glabrata*; *C. dubliniensis*; *C. orthopsilosis* nhưng đã kháng với *C. tropicalis* và trung gian với *C. parapsilosis*. Các thuốc Clotrimazole; Ketoconazol; Itraconazol đã bị kháng hoặc ở mức trung gian ở hầu hết các chủng nấm *Candida* spp.

Như vậy độ nhạy cảm tốt nhất với các chủng nấm là Amphotericin B

KHUYẾN NGHỊ

Nên làm kháng nấm để lựa chọn thuốc kháng nấm có độ nhạy cảm tốt nhất, ưu tiên chọn Amphotericin B và Econazole. Khi lựa chọn Amphotericin B cần lưu ý chức năng gan thận của người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Griffiths CEM, Rook's Textbook of Dermatology 4 Volume, John Wiley & Sons, Ltd, USA, 2016.
- [2] Vũ Đức Bình, Thực trạng nhiễm *Candida*, *Trichomonas vaginalis* đường sinh dục phụ nữ tuổi sinh đẻ tại huyện Tam Nông tỉnh Phú Thọ và hiệu quả điều trị, giáo dục sức khỏe (2011 - 2013), Luận án tiến sĩ Y học, Viện Sốt rét Ký sinh trùng và Côn trùng Trung ương, 117 tr, 2013
- [3] Phan Thị Xuân An, Tỷ lệ viêm âm đạo do nấm *Candida* spp, *Trichomonas vaginalis* và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ tại phường Thành Nhất, thành phố Buôn Ma Thuột, Đại học Tây Nguyên, TP. Buôn Ma Thuột, 2013.
- [4] Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, Phương pháp nghiên cứu khoa học, Sách đào tạo tiến sĩ, NXB Y học, 2019.
- [5] Nguyễn Xuân Huy, Nghiên cứu thực trạng vô sinh và một số yếu tố liên quan ở nữ công nhân tại các khu công nghiệp tỉnh Hải Dương, hiệu quả một số biện pháp can thiệp (2016 -2017), Luận án tiến sĩ y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng - Côn trùng Trung ương, 131 tr, 2018.
- [6] Võ Thị Thanh Hiền, Thực trạng, một số yếu tố liên quan, thành phần loài nấm *Malassezia* spp gây bệnh lang ben ở học sinh 11 – 15 tuổi và hiệu quả can thiệp tại Hải Phòng (2016 - 2017), Luận án tiến sĩ Y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng và Côn trùng Trung ương, 135 tr, 2018.
- [7] Tôn Nữ Phương Anh, Nghiên cứu tình hình bệnh nấm ở da của các bệnh nhân đến xét nghiệm tại khoa Ký sinh trùng Bệnh viện Trường đại học Y Dược Huế, Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng, 4, 59-64, 2012.
- [8] Nguyễn Thái Dũng, Nghiên cứu một số đặc điểm nhiễm nấm da và kết quả điều trị ở bệnh nhân tại Trung tâm Chống phong - Da liễu tỉnh Nghệ An năm 2015 - 2016, Luận án tiến sĩ Y học, Viện Sốt rét - Ký sinh trùng và Côn trùng Trung ương, Hà Nội, 2017.
- [9] Rosa EAR, Oral Candidosis, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 2015.
- [10] Pagès A, Iriart X, Molinier L et al., Cost Effectiveness of *Candida* Polymerase Chain Reaction Detection and Empirical Antifungal Treatment among Patients with Suspected Fungal Peritonitis in the Intensive Care Unit. Value Health, 20(10),1319 - 1328, 2017.

