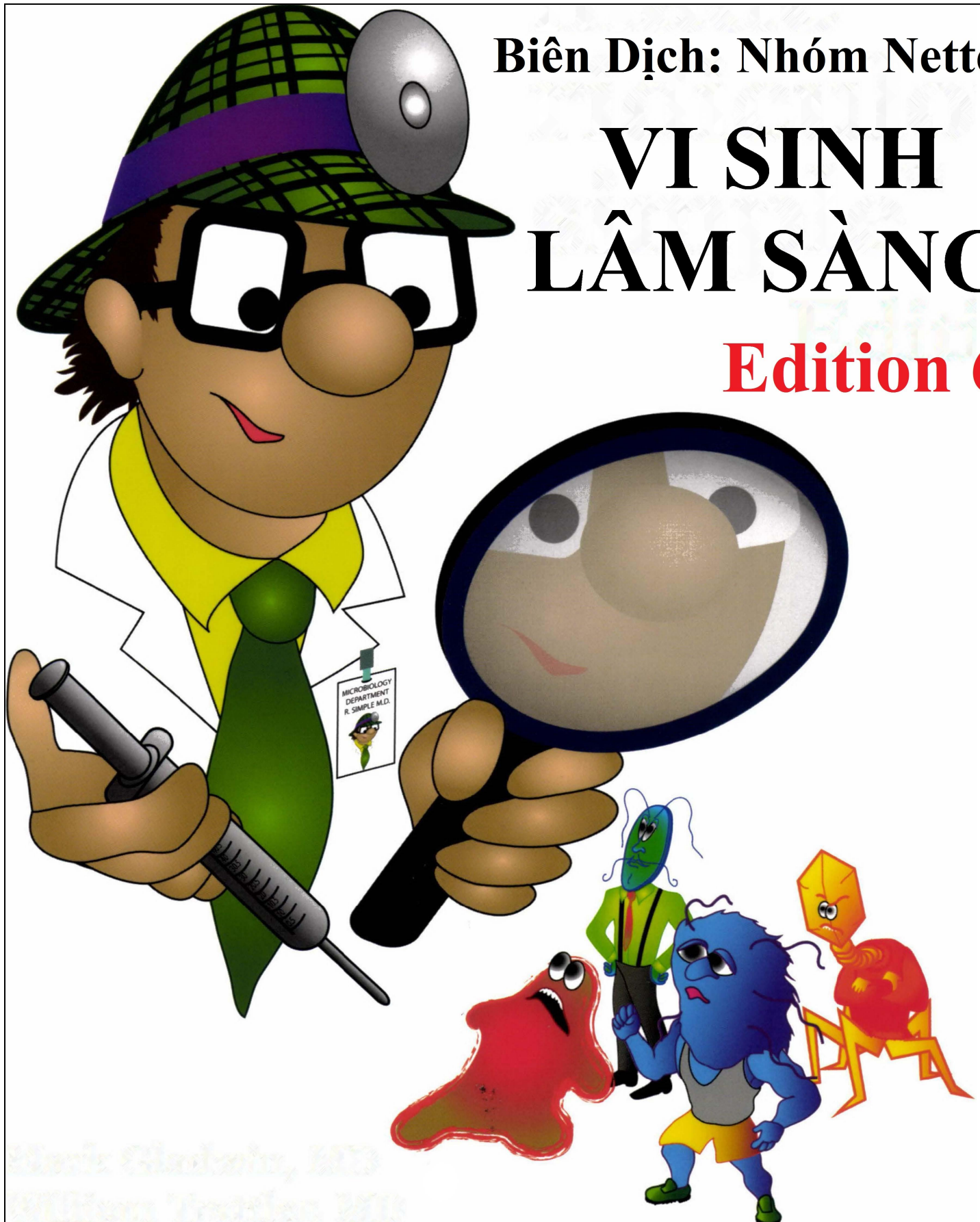


Biên Dịch: Nhóm Netter

VI SINH LÂM SÀNG

Edition 6



Vi Sinh Lâm Sàng

Edition 6

Biên Dịch: Nhóm Netter

Huỳnh Đức Vương Đại học Võ Trường Toản

Trương Gia Hân Đại học Y-Dược Cần Thơ

Cao Tuấn Anh Đại học Y-Dược Cần Thơ

Nguyễn Phi Long Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Lời Nói Đầu Của Tác Giả

Một kiến thức tốt về vi sinh lâm sàng là điều rất quan trọng đối với các bác sĩ lâm sàng trong bất cứ lĩnh vực y tế nào. Vi khuẩn, virus, ký sinh trùng không có sự ưu ái nào cho nhân khoa, nhi khoa, chấn thương chỉnh hình, lão khoa hay bất cứ khoa nào cả. Với tư cách là một bác sĩ, bạn sẽ phải đối mặt hằng ngày về các bệnh lý nhiễm khuẩn và phải sử dụng kháng sinh hằng ngày.

Cuốn sách này cố gắng tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình học về vi sinh học bằng cách trình bày thông một cách rõ ràng và đầy thú vị để giúp chúng ta ghi nhớ được bài học.

Phương pháp học tập của chúng tôi đó là:

- 1) Viết theo phong cách trò chuyện để giúp làm quen nhanh chóng
- 2) Gồm một số hình ảnh như là một “phương pháp ghi nhớ” và bảng tổng hợp ở cuối mỗi chương
- 3) Tập trung nhiều vào các vấn đề lâm sàng và các bệnh lý nhiễm khuẩn vì cả hai đều rất thú vị và cũng rất quan trọng đối với thực tế cho bác sĩ lâm sàng.
- 4) Giúp tiếp cận hợp lý về các vi sinh vật được nghiên cứu để sinh viên ít phải nhồi nhét kiến thức và tiếp cận bệnh học một cách logic.

Cuốn sách này đã được cập nhật thông tin về các chủ đề đang phát triển nhanh chóng như là HIV và AIDS (các nỗ lực tạo ra vaccin và các loại thuốc chống HIV mới). Cúm gia cầm H5N1, SARS Coronavirus, virus Ebola, Hantavirus, các đợt bùng phát dịch E. coli và các loại kháng sinh mới.

Các thông tin, nhân vật hoạt hình trong cuốn sách này không có ý phỉ báng bất kỳ một bệnh nhân, dân tộc hay một nhóm chủng tộc hoặc sắc tộc nào, mà đây chỉ là những phương pháp giúp hỗ trợ cho việc học và nhớ về một chủ đề phức tạp và quan trọng.

Chúng tôi rất hoan nghênh sự phản hồi ý kiến cho các lần tái bản sắp tới. Mặc dù đã nỗ lực tối đa để kiểm tra và chỉnh sửa nhưng cũng không thể tránh khỏi sai sót. Vì thế chúng tôi rất vui lòng đón nhận các ý kiến đóng góp từ các đọc giả (xin vui lòng gửi qua email gladwinmt@upmc.edu)

MARK GLADWIN, MD
WILLIAM TRATTLER, MD
C. SCOTT MAHAN, MD

LỜI NÓI ĐẦU CỦA NHÓM DỊCH

Xin chào các độc giả, chúng ta đang cầm trên tay cuốn **Vi Sinh Lâm Sàng**, tái bản lần thứ 6, đã được biên dịch từ cuốn **Clinical Microbiology made ridiculously simple**. Nhận thấy rằng trong các loại sách về y học thì những đầu sách về vi sinh thực sự khá ít và khá “khó nhai” do đặc tính đơn thuần về môn vi sinh học này. Do đó, điều này đã làm thôi thúc chúng tôi cố gắng tìm và biên dịch một cuốn sách về vi sinh cho chúng ta, cũng như đáp ứng nhu cầu “dễ xơi” cho mọi người.

Với phần trình bày cụ thể, cùng với các hình ảnh vui nhộn thì chúng tôi mong đây là điều sẽ giúp chúng ta có thể nắm bắt được lượng kiến thức về vi sinh mà không bị nhàm chán. Ở mỗi phần cuối chương sẽ có bảng tóm tắt để có thể tóm tắt lại nội dung mỗi chương. Ngoài ra, một số thông tin, thông số, văn phạm sẽ được chuyển đổi phù hợp và các thuật ngữ quen thuộc như “receptor” sẽ được để nguyên. Còn một số địa danh, tên nhân vật, sự kiện mà tác giả sử dụng trong sách chắc chắn sẽ khá xa lạ với chúng ta, vậy làm sao để giải quyết? Rất đơn giản! Google sẽ giúp chúng ta điều này! Vì nếu chỉnh sửa thì thông tin trong sách sẽ không còn ý nghĩa, thậm chí nó chẳng khác một câu chuyện hài kiểu Downy.

Vì đây là bản dịch đầu tay của nhóm Netter nên không thể tránh được sai sót vì thế nhóm rất mong mọi ý kiến đóng góp của các độc giả cho những lần tái bản và những cuốn sách khác sau này. Những ý kiến đóng góp xin vui lòng gửi về địa chỉ email nhomdichnetter@gmail.com. Xin cảm ơn các độc giả!

Trưởng nhóm
Huỳnh Đức Vương

PHẦN I. VI KHUẨN

CHƯƠNG 1. PHÂN LOẠI VI KHUẨN

Tên của tất cả sinh vật được chia gồm 2 phần: chi rồi đến loài (vd: Homo sapiens). Vi khuẩn cũng được đưa về một nhóm chung và được đặt tên dựa trên sự khác nhau về hình thái học và chuyển hóa hóa sinh. Tuy nhiên, hiện nay vi khuẩn cũng được phân loại dựa trên sự miễn dịch và đặc tính di truyền. Trong chương này, sẽ tập trung chủ yếu vào tính bắt màu Gram, hình thái và đặc trưng chuyển hóa của vi khuẩn, tất cả những điều đó cho phép người thầy thuốc lâm sàng nhanh chóng xác định sự nhiễm trùng trên bệnh nhân.

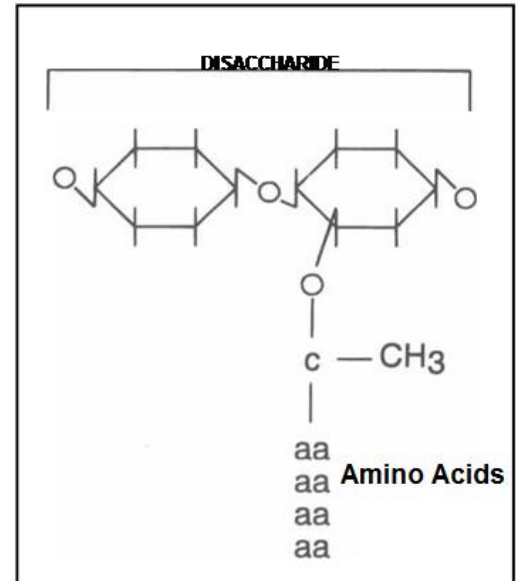
Sự Biến Đổi Màu Của Nhuộm Gram

Vì vi khuẩn không có màu sắc và thường không thể thấy dưới đèn quang học của kính hiển vi. Việc nhuộm nhiều màu sắc lên vi khuẩn đã giúp cho việc hình dung ra hình thể của chúng và được sử dụng nhiều nhất là phương pháp nhuộm Gram, điều này đã phân vi khuẩn ra làm 2 nhóm chính: **nhóm Gram dương** (Gram-Positive) và **nhóm Gram âm** (Gram-Negative). Phương pháp nhuộm này có thể cho phép thầy sàng thuốc lâm xác định có phải vi khuẩn là hình tròn hay hình que không.

Với bất kỳ phương pháp nhuộm nào, đầu tiên ta phải phết lên trên mặt bản kính mẫu vật cần nhuộm (nước bọt, dịch mủ...) và sau đó hơi nóng nhẹ bằng ngọn lửa đèn cồn để cố định vi khuẩn lên mặt kính. Có 4 bước để nhuộm Gram:

- 1) Đổ thuốc nhuộm tím tinh thể (tím gentian) hoặc thuốc nhuộm xanh và chờ trong 60 giây
- 2) Rửa sạch với nước (tối đa 5 giây) và rồi ngâm với dung dịch iod
- 3) Rửa sạch với nước và sau đó khử màu bằng dung dịch cồn 95%
- 4) Cuối cùng, khử chất nhuộm với safranin (thuốc nhuộm đỏ). Chờ trong 30 giây và sau đó rửa sạch lại với nước

Khi xem mẫu vật cần thận dưới kính hiển vi, ta sẽ thấy thuốc nhuộm đã được hấp thụ và được giữ lại bên trong tế bào và làm nó chuyển thành màu xanh, đó là vi khuẩn Gram dương. Nếu thuốc nhuộm bị rửa sạch bởi cồn, thì tế bào sẽ hấp thu thuốc nhuộm safranin và chuyển thành màu đỏ, thì đó là vi khuẩn Gram âm.



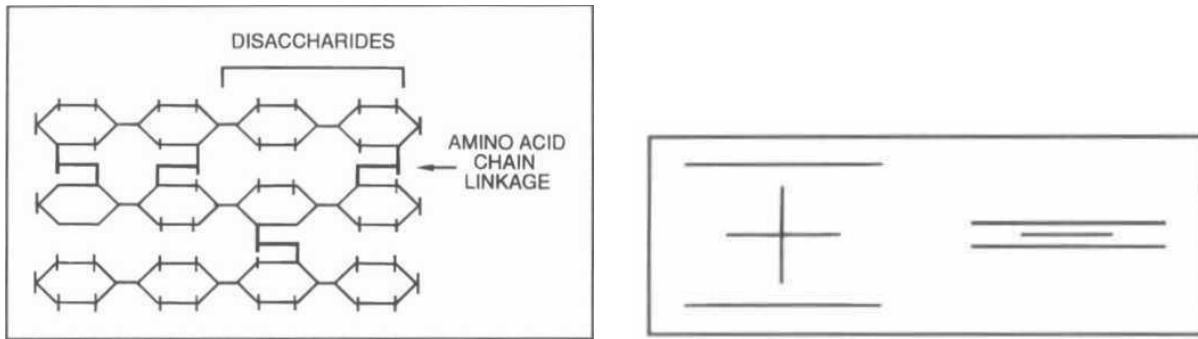
Gram(+) = Xanh !!!

Gram(-) = Đỏ !!!

Sự khác nhau của những phương pháp nhuộm Gram là kết quả do sự cấu tạo khác nhau về vách tế bào của khuẩn Gram dương và khuẩn Gram âm. Cả hai khuẩn Gram dương và khuẩn Gram âm đều có nhiều hơn một lớp tế bào bảo vệ tế bào chất và nhân từ các tác nhân của môi trường ngoại bào. Không giống như tế bào của động vật là chúng chỉ có một lớp màng nguyên sinh thuộc lớp phospholipid kép. Lớp màng bao bên ngoài ngoài tế bào chất của vi khuẩn được gọi là **lớp peptidoglycan** hay là vách tế bào sẽ được trình bày rõ trong cả hai khuẩn Gram dương và khuẩn Gram âm.

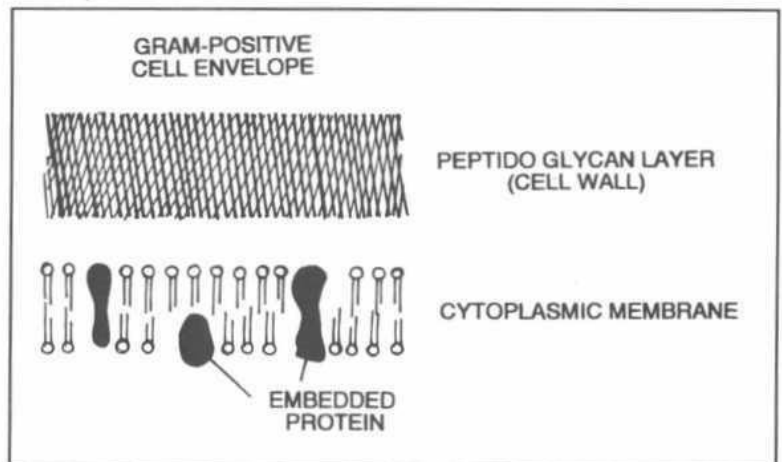
1.1. Lớp peptidoglycan hay lớp vách tế bào được cấu tạo gồm sự lặp lại và kéo dài của một disaccharid liên kết với 4 amino acid

1.2. Chuỗi amino acid của lớp peptidoglycan liên kết với chuỗi amino acid kế bên bằng liên kết đồng hóa trị. Đó là kết quả do cấu trúc ổn định của sự lưu hóa (cross-linked). Enzym tham gia xúc tác cho sự hình thành các liên kết được gọi là enzym transpeptidase và nó nằm trong màng nguyên sinh. Kháng sinh penicillin sẽ gắn kết và ức chế hoạt động của các enzym này. Đó là lý do giải thích tại sao các enzym đó còn được gọi là **penicillin binding protein** (xem trang)



1.3. Các khuẩn Gram dương có vách tế bào rất dày và có rất nhiều các liên kết ngang (cross-linking) trong chuỗi của các amino acid. Ngược lại, các khuẩn Gram âm có vách tế bào rất mỏng và có mô hình liên kết ngang khá đơn giản.

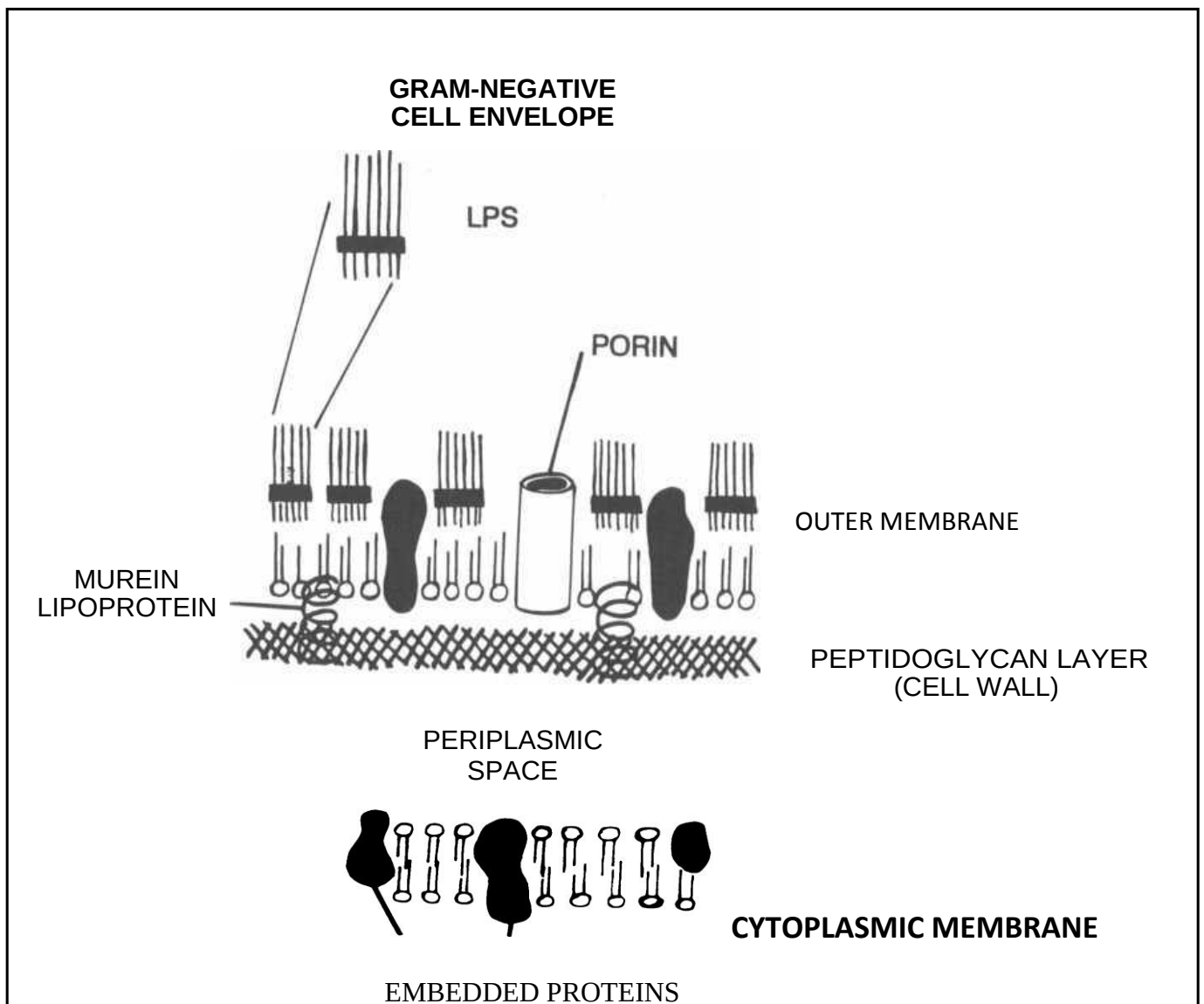
1.4. Vỏ bao bên ngoài vách tế bào của vi khuẩn Gram dương có cấu tạo rất phức tạp như là các liên kết peptidoglycan, acid teichoic, poly saccharid và các protein khác. Bề mặt bên trong vách tế bào tiếp xúc với màng nguyên sinh. Màng nguyên sinh có chứa các protein, đó là những cầu nối (span) của lớp kép lipid. Màng nguyên sinh của vi khuẩn không có cấu trúc cholesterol hay các sterol khác (không giống như của động vật).



Một sự hiện diện rất quan trọng trong cấu trúc thành tế bào của khuẩn Gram dương là **acid teichoic**. Nó quyết định vai trò hoạt động như là một kháng

nguyên, cho nên nó rất quan trọng trong việc xác định huyết thanh của rất nhiều loài Gram dương.

1.5. Vỏ của vi khuẩn Gram âm gồm có 3 lớp, không tính tới **khoảng chu chất** (periplasmic space). Tương tự như vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn Gram âm có (1) Một màng nguyên sinh được bao quanh bởi (2) Một lớp peptidoglycan. (3) Ngoài ra, một tế bào vi khuẩn Gram âm còn có một màng nguyên sinh bên ngoài duy nhất. Bên trong màng nguyên sinh (tương tự bên trong vi khuẩn Gram dương) có protein gắn vào lớp phospholipid kép. Vi khuẩn Gram âm có khoảng chu chất nằm ở giữa màng nguyên sinh và lớp peptidoglycan mỏng vô cực. Bên trong chu chất là một chất gel gồm có các protein và enzym. Lớp peptidoglycan mỏng không có chứa acid teichoic, mặc dù vẫn có các lipoprotein xoắn được gọi là **murein lipoprotein**. Các lipoprotein này rất quan trọng, vì nó bắt nguồn từ lớp peptidoglycan và di chuyển ra bên ngoài để gắn kết đặc hiệu với các chất ở bên ngoài màng. Lớp màng ngoài cùng này cũng tương tự như những màng



nguyên sinh khác đó là nó cũng được cấu tạo nên từ hai lớp phospholipid với đuôi kỵ nước quay

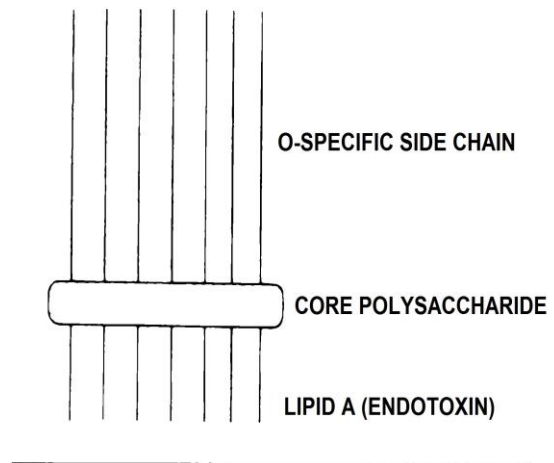
vào bên trong. Và điều làm cho lớp vỏ của khuẩn Gram âm có phần độc đáo đó là phần ngoài cùng của lớp kép chứa **lipopolysaccharide** (LPS).

1.6. Lipopolysaccharide được cấu tạo bởi 3 thành phần liên kết đồng hóa trị:

(1). Chuỗi carbohydrat ở vị trí 1 – 50 của oligosaccharid kéo dài ra môi trường bên ngoài (outer). Chính điều đó làm nên sự khác biệt so với các loài sinh vật khác và là yếu tố quyết định kháng nguyên (antigenic), nên phần đó được gọi là **Kháng nguyên thân O** (O-specific side chain) hay **Kháng nguyên O** (Nhớ **O** trong **Outer**!).

(2). Phần trung tâm Kháng nguyên O là **lõi polysaccharide** (core polysaccharide) tan được trong nước

(3). Thành phần thứ ba bên trong lõi polysaccharide là **lipid A**, đó là một disaccharide với nhiều đuôi acid béo kép duỗi dài ra tới màng. **Lipid A** là một chất độc đối với con người, và nó được biết như là một **chất độc tố nội sinh** (Endotoxin) của vi khuẩn Gram âm. Khi hoạt động miễn dịch của cơ thể làm vỡ màng của vi khuẩn Gram âm thì những mảnh vỡ có chứa lipid A sẽ được giải phóng vào hệ tuần hoàn và gây nên những cơn sốt, tiêu chảy hay cũng có thể gây tử vong do nhiễm trùng huyết (hay còn gọi là sốc nhiễm khuẩn – septic shock).



Gắn vào màng của vi khuẩn Gram âm là các **protein lỗ xuyên màng** (porin protein), chúng cho phép các chất dinh dưỡng đi qua màng tế bào

VẬY NÓ CÓ Ý NGHĨA GÌ TRÊN LÂM SÀNG ?

Sự khác nhau giữa khuẩn Gram dương và khuẩn Gram âm dẫn đến sự tác động khác nhau với môi trường. Lớp peptidoglycan dày của vi khuẩn Gram dương cho phép các chất có trọng lượng phân tử thấp khuếch tán qua, cho nên những chất gây hư hại cho màng nguyên sinh (như kháng sinh, thuốc nhuộm, chất tẩy rửa...) có thể đi vào. Tuy nhiên, đối với vi khuẩn Gram âm bên ngoài màng tế bào có chứa lipopolysaccharide ngăn chặn các hợp chất gây hư hại đó đi tới lớp peptidoglycan và lớp màng nguyên sinh dễ bị tổn thương ở bên trong... Vì thế, các chất kháng sinh hay hóa chất dùng để tấn công vách peptidoglycan (như là penicillins, lysozyme...) không thể đi vào. Điều thú vị ở đây là các tím tinh thể dùng để nhuộm Gram là loại phức hợp thuốc nhuộm lớn sẽ bị các liên kết ngang (cross-linked) ở màng dày của vách vi khuẩn Gram dương giữ lại, kết quả là làm Gram dương có màu xanh.

Lớp màng tế bào có chứa chất lipid ở bên ngoài của vi khuẩn Gram âm bị ly giải một phần do cồn, do đó khi rửa sạch tím tinh thể và nhuộm bằng chất phản nhuộm (counterstain) safranin thì Gram âm sẽ có màu đỏ.

1.7. Tóm lược sự khác nhau giữa vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm

GRAM DƯƠNG	GRAM ÂM
2 lớp: 1. Bên trong là màng nguyên sinh 2. Bên ngoài là lớp peptidoglycan dày (60–70% peptidoglycan)	3 lớp: 1. Bên trong là màng nguyên sinh 2. Lớp peptidoglycan mỏng (5–10% peptidoglycan) 3. Bên ngoài màng là lipopolysaccharide (LPS)
Hàm lượng lipid thấp	Hàm lượng lipid cao
Không có nội độc tố	Có nội độc tố
Không có khoảng chu chất (periplasmic space)	Có khoảng chu chất (periplasmic space)
Không có kênh protein Porin (porin channel)	Có kênh protein Porin
Dễ bị tổn thương bởi sự tấn công của lysozyme và penicillin	Chống lại sự tấn công của lysozyme và penicillin

PHÂN LOẠI VI KHUẨN

Vi khuẩn có 4 hình dạng chính:

- (1) **Cầu khuẩn** (cocci): có dạng hình cầu
- (2) **Trực khuẩn** (bacilli): có dạng hình que. Trực khuẩn ngắn thì được gọi là **coccobacilli**
- (3) **Xoắn khuẩn** (Spiral forms): có dạng hình dấu phẩy, hình chữ S, hình xoắn (spiral shaped)
- (4) **Khuẩn đa hình thể** (Pleomorphic): không có một hình dạng cụ thể (giống như thạch rau câu)

Ngoài các vi khuẩn có hình dạng điển hình trên còn có các vi khuẩn có hình dạng trung gian, ví dụ như là một cặp (song cầu khuẩn - diplococci), một cụm, một dải hay vi khuẩn lông roi.

1.8. Phân loại vi khuẩn

VẬY TÊN CỦA CHÚNG LÀ GÌ ?!!!!

GRAM DƯƠNG

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Hãy bắt đầu ghi nhớ **7 loại** vi khuẩn Gram dương kinh điển là nguyên nhân gây nên các căn bệnh cho con người và về cơ bản thì những vi khuẩn khác là những vi khuẩn Gram âm.

Trong vi khuẩn Gram dương gồm có: **3 vi khuẩn hình cầu** và **4 vi khuẩn hình que** (bacilli)

Có 3 vi khuẩn Gram dương hình cầu đều có từ **coccus** trong tên của chúng:

1) *Streptococcus* (Liên cầu khuẩn) và 2) *Enterococcus* có dạng dải của tụ cầu

3) *Staphylococcus* (Tụ cầu khuẩn) có dạng chùm của tụ cầu

2 trong 4 loài vi khuẩn hình que Gram dương có tạo nha bào (**spores**) (dạng hình cầu, đó là khi vi khuẩn trở về dạng không hoạt động khi ở môi trường không thuận lợi). Đó là:

4) *Bacillus*

5) *Clostridium*

2 vi khuẩn Gram dương cuối không có dạng hình que:

6) *Corynebacterium*

7) *Listeria*

GRAM ÂM

Trong nhóm vi khuẩn Gram âm, chỉ có 2 nhóm vi khuẩn Gram âm hình cầu, đó là song cầu khuẩn (giống như 2 hạt café đang hôn nhau): ***Neisseria*** và ***Moraxella***

Cũng chỉ có duy nhất 1 nhóm vi khuẩn hình xoắn: **Xoắn khuẩn** (Xoắn khuẩn). Trong nhóm đó đã bao gồm vi khuẩn ***Treponema pallidum*** (gây bệnh giang mai)

Phần còn lại là loại vi khuẩn Gram âm hình que hoặc đa hình thể

NGOẠI LỆ

1) *Mycobacteria* là một loại Gram dương khá yếu ớt nhưng được nhuộm với một phương pháp đặc biệt được gọi là **nhuộm kháng acid** (acid-fast stain) hay còn được đến là phương pháp **nhuộm soi trực tiếp Zielh – Neelsen**. Nhóm đặc biệt này bao gồm các vi khuẩn gây nên bệnh lao (tuberculosis) và bệnh phong (leprosy)

2) **Xoắn khuẩn** (*Spirochetes*) cũng có 1 vách tế bào thuộc Gram âm nhưng nó rất nhỏ so với đèn quang học kính hiển vi và phải được xem dưới kính hiển vi trong trường tối đặc biệt. Xoắn khuẩn rất mảnh khảnh và cuộn chặt lại. Từ trong ra ngoài, nó có chất nguyên sinh được bao quanh bởi màng nguyên sinh. Cũng giống như các vi khuẩn Gram âm khác, nó cũng có 1 lớp peptidoglycan mỏng (vách tế bào) được bao quanh bởi màng lipoprotein có chứa LPS ở bên ngoài. Tuy nhiên, xoắn khuẩn còn được bao quanh thêm bởi một màng giàu phospholipid và một vài protein tiếp xúc, đây là những thứ được cho là có tác dụng bảo vệ xoắn khuẩn, giúp tránh miễn dịch nhận

nhận dạng được (vi sinh vật “lén lút”). Lông mọc qua thành tế bào ở vị trí đầu của xoắn khuẩn, nhưng thay vì nhô ra khỏi màng bên ngoài (giống như các vi khuẩn khác được trình bày ở 2.1) thì lông lại mọc hướng về một bên dọc theo bên dưới màng của xoắn khuẩn. Trong chuyên môn gọi đó là **lông chu chất** (periplasmic flagella). Sự xoay vòng của lông chu chất làm cho xoắn khuẩn xoay xung quanh theo vòng tròn và tạo ra lực đẩy chúng về phía trước

3) **Mycoplasma** không có vách tế bào. Chúng chỉ có một màng tế bào đơn giản, vì vậy nó không thuộc Gram dương và cả Gram âm

1.9. Tóm Tắt Sự Khác Nhau Về Hình Thái Giữa Các Vi Khuẩn

HÌNH THÁI	GRAM DƯƠNG	GRAM ÂM
Hình tròn (coccus)	Streptococcus Staphylococcus Enterococcus	Neisseria Moraxella
Hình que (Bacillus)	Corynebacterium Listeria Bacillus Clostridium Mycobacterium (kháng acid)	ENTERIC (sống trong đường tiêu hóa) 1) Escherichia coli 2) Shigella 3) Salmonella 4) Yersinia 5) Klebsiella 6) Proteus 7) Enterobacter 8) Serratia 9) Vibrio 10) Campylobacter 11) Helicobacter 12) Pseudomonas 13) Bacteroides (kỵ khí) Haemophilus Bordetella Legionella Yersinia Francisella Brucella Pasteurella Gardnerella
Hình xoắn ốc		Spirochetes: 1) Treponema 2) Borrelia 3) Leptospira

Nhánh phát triển thêm (đặc điểm giống loại nấm)	Actinomyces (kỵ khí) Nocardia (có phần kháng acid)	
Đa hình thể		Chlamydia Rickettsiae
Không có vách tế bào	Mycoplasma	

CẤU TRÚC CỦA TẾ BÀO CHẤT

ADN của vi khuẩn thường gồm có sợi kép ADN tạo thành 1 hình vòng tròn. Vòng tròn nhỏ liền kề sợi kép ADN được gọi là **plasmid**, chúng thường chứa các gen có khả năng chống lại kháng sinh. **Ribosom** được hình thành từ phức hệ protein và ARN và có liên quan tới quá trình dịch mã, hay còn là quá trình tổng hợp protein. Vi khuẩn thuộc loại **không có màng nhân** (*procaryote*), có ribosom (70S) nhỏ hơn ribosom của động vật (80S) là loại ribosom **có màng nhân** (*eucaryote*). Ribosom của vi khuẩn gồm có 2 tiểu đơn vị (subunit): 1 tiểu đơn vị lớn (50S) và 1 tiểu đơn vị bé (30S) (còn ribosom sinh vật nhân thực có 80S gồm có 2 tiểu đơn vị là 60S và 40S). Chỉ số này có liên quan đến tỷ lệ lắng (Svedberg).

Kháng sinh, như là erythromycin và tetracyclin, đã được phát triển để tấn công vi khuẩn như những “viên đạn ma thuật”. Chúng ưu tiên ức chế sự tổng hợp protein tại các tiểu đơn vị của ribosom vi khuẩn, trong khi lại bỏ mặc ribosom của động vật đứng một mình như thế?! Erythromycin tác dụng lên tiểu đơn vị lớn 50S, trong khi tetracyclin tác dụng lên tiểu đơn vị bé 30S

ĐẶC ĐIỂM CỦA SỰ TRAO ĐỔI CHẤT

Vi khuẩn có thể được phân chia vào các nhóm dựa trên đặc tính trao đổi chất của chúng. 2 đặc tính quan trọng bao gồm:

- 1) Vi sinh vật phân hóa với khí oxy
- 2) Vi sinh vật sử dụng nguồn năng lượng cacbon

Các đặc tính chuyển hóa khác bao gồm các sản phẩm cuối cùng của sự chuyển hóa mà do vi khuẩn tạo ra như là acid và khí

	Hiếu khí bắt buộc	Vi hiếu khí	Yếm khí tùy ý	Yếm khí bắt buộc
Gram dương	<i>Nocardia</i> (kháng acid yếu) <i>Bacillus cereus</i>	<i>Enterococcus</i> <i>Liên cầu</i> (một vài Liên cầu đặc biệt là thuộc	<i>Tụ cầu</i> <i>Bacillus anthracis</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Listeria</i>	<i>Clostridium</i>

		nhóm hiếu kỵ khí tùy ngộ)	<i>Actinomyces</i>	
Gram âm	<i>Neisseria</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Bordetella</i> <i>Legionella</i> <i>Brucella</i>	Hầu hết các vi khuẩn Gram âm hình que khác	<i>Spirochetes</i> 1) <i>Treponema</i> 2) <i>Borrelia</i> 3) <i>Leptospira</i> <i>Campylobacter</i>	<i>Bacteroides</i>
Kháng acid	<i>Mycobacterium</i> <i>Nocardia</i>			
Không có vách tế bào	<i>Mycoplasma</i>			

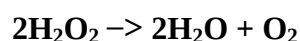
* *Chlamydia* và *Rickettsia* không có cơ quan sử dụng khí oxy để tham gia chuyển hóa chất. Chúng phải dựa vào ký sinh năng lượng, và phải “đánh cắp” ATP của vật chủ

PHÂN BỐ THEO KHÍ OXY

Khí Oxy

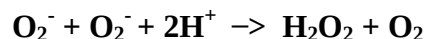
Việc vi khuẩn làm thế nào có thể chuyển hóa khí oxy là một trong những yếu tố chính tổ chức dùng để phân loại chúng. Các phân tử oxy rất linh động, và khi nó được nhận thêm các điện tử (electron) thì có thể trở thành hydro peroxid (H_2O_2), gốc anion superoxid (O_2^-), và một gốc tự do hydroxyl ($\text{OH}^\cdot$). Tất cả những chất đó đều là chất độc đối với cơ thể trừ khi nó bị đã phân giải. Trong thực tế, chính các đại thực bào (macrophage) đã sản xuất ra các chất oxy hóa để dùng tiêu diệt vi khuẩn. Có 3 loại enzym do một vài vi khuẩn tạo ra để làm hỏng các chất oxy hóa đó:

1) **Catalase** làm ức chế tác dụng hydro peroxid theo phản ứng:



2) **Peroxidase** cũng có tác dụng ức chế tác dụng hydro peroxid

3) Superoxid dismutase có tác dụng ức chế tác dụng của gốc anion superoxid theo phản ứng:



Vi khuẩn là một nhóm phải luôn hoạt động liên tục, với một đầu những kẻ yêu khí oxy, với tất cả sự bảo vệ hết lòng bởi các enzym, và những kẻ đó không thể nào sống được nếu thiếu vắng khí oxy. Ở phía bên đối lập là những vi khuẩn không có enzym và chúng luôn từ chối sự có mặt “ngọt ngào” của oxy:

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

1) **Hiếu khí tuyệt đối** (Obligate aerobes): Những sinh vật này cũng giống như con người, đó là chúng chỉ dựa vào quá trình thủy phân thủy phân glycose, chu trình Krebs, và chuỗi truyền điện tử với oxy là chất nhận điện tử cuối cùng. Những anh chàng này có tất cả những thứ còn trên cả enzym

2) **Yếm khí tùy ý** (Facultative anaerobes): Đừng để cái tên này đánh lừa bạn ! Đó là những vi khuẩn hiếu khí. Chúng sử dụng oxi như là một chất nhận điện tử trong chuỗi truyền điện tử và có enzym catalase và superoxid dismutase. Chỉ có một điều khác biệt đó là chúng vẫn có thể phát triển khi thiếu oxy bằng cách lên men để tạo năng lượng cho hoạt động. Như vậy, chúng có điều kiện để là sinh vật kỵ khí nhưng chúng lại thích môi trường hiếu khí hơn. Điều này cũng tương tự như việc các tế bào cơ của chúng ta phải chuyển sang đường phân yếm khí (anaerobic-glycolysis) khi phải bị hoạt động liên tục một cách quá mức.

3) **Vi khuẩn vi hiếu khí** (Microaerophilic) hay còn được gọi là **yếm khí chịu oxy** (aerotolerant anaerobes): Đó là những vi khuẩn sử dụng sự lên men và không có hệ thống truyền điện tử (electron transport). Nó có thể chịu đựng một lượng thấp khí oxy bởi nó có superoxid-dismutase (nhưng không có catalase).

4) **Yếm khí bắt buộc** (Obligate anaerobes): Đó là các “chàng trai” rất ghét oxy và không hề có enzym để bảo vệ các “chàng trai” ấy. Những người làm việc trong bệnh viện, sẽ phải thường xuyên lấy máu để nuôi cấy. Họ sẽ để máu vào những lọ không có không khí để nuôi cấy, đó là phương pháp phổ biến để nuôi cấy vi khuẩn yếm khí bắt buộc.

1.10. Phổ oxy của các nhóm vi khuẩn chính

Nguồn Năng Lượng Và Cacbon

Một số sinh vật sử dụng ánh sáng như là một nguồn năng lượng (sinh vật quang tự dưỡng) và một số sinh vật lại sử dụng các hợp chất hóa học như là một nguồn năng lượng (sinh vật hóa tự dưỡng). Trong số các sinh vật sử dụng năng lượng từ hóa học, thì những sinh vật sử dụng nguồn chất vô cơ, như là amoni và sulfite thì được gọi là **tự dưỡng** (autotroph). Còn những sinh vật khác sử dụng nguồn cacbon hữu cơ thì được gọi là **dị dưỡng** (heterotroph). Tất cả vi khuẩn có vai trò quan trọng về mặt y tế là những **vi khuẩn hóa dị dưỡng** (chemoheterotrophs) bởi vì chúng sử dụng những hợp chất hóa học hữu cơ, như là glucose để tạo năng lượng.

Lên men (đường phân) thì được sử dụng bởi rất nhiều vi khuẩn chuyển hóa oxy (oxygen-metabolism). Trong quá trình lên men, glucose bị chia cắt nhỏ ra thành acid pyruvic, sản sinh ATP trực tiếp. Có nhiều con đường để phân giải glucose thành pyruvate, nhưng phổ biến nhất là **con đường Embden – Meyerhof**. Đó là con đường đường phân mà chúng ta đã được học trong hóa sinh. Theo quá trình lên men, thì những pyruvat phải bị chia cắt ra, và các sản phẩm chuyển hóa cuối cùng trong quá trình này có thể được sử dụng để phân loại vi khuẩn. Acid lactic, ethanol, acid propionic, acid butyric, aceton, và những hỗn hợp acid khác có thể được tạo ra.

Sự hô hấp (respiration) có thể được thực hiện ở những sinh vật hiếu khí và yếm khí tùy ý. Sự hô hấp bao gồm sự đường phân, chu trình Krebs acid-tricarboxylic và chuỗi truyền điện tử cùng với sự Phosphoryl – Oxi hóa. Đó là những con đường cùng kết hợp để sản xuất ATP.

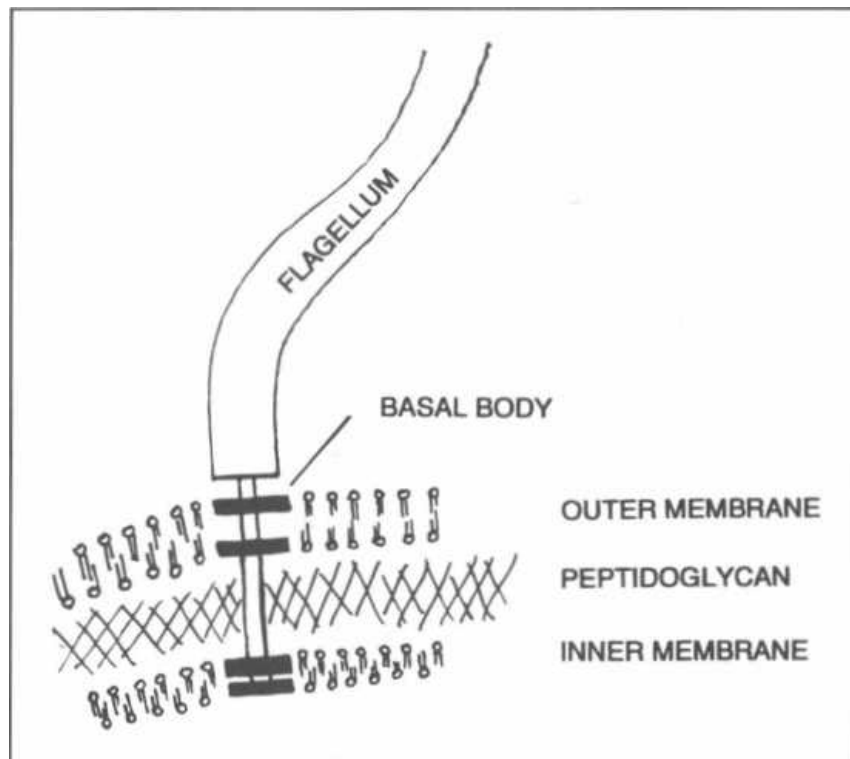
Ký sinh nội bào bắt buộc (obligate intracellular): Những sinh vật này không có khả năng thực hiện quá trình chuyển hóa để tổng hợp ATP và vì thế phải “đánh cắp” ATP từ vật chủ. Những sinh vật nào sống trong những tế bào của vật chủ và không thể tồn tại nếu không có vật chủ. Ví dụ điển hình về những sinh vật ký sinh nội bào bắt buộc đó là *Chlamydia* và *Rickettsia*. Chúng buộc phải ký sinh năng lượng vì chúng cần ATP của vật chủ như là một nguồn năng lượng. Chúng tạo ra một hệ thống màng tế bào vận chuyển đặc biệt để “đánh cắp” ATP.

Sự khác biệt hơn nữa trong các quá trình chuyển hóa (như là sử dụng nguồn năng lượng từ đường, từ những sản phẩm chuyển hóa cuối cùng, và từ các nhu cầu cụ thể đối với các chất dinh dưỡng nhất định) sẽ giúp hình tượng hơn trong việc phân loại vi khuẩn và sẽ được trình bày trong các chương cụ thể về từng sinh vật.

CHƯƠNG 2. CẤU TRÚC TẾ BÀO, YẾU TỐ ĐỘC LỰC VÀ ĐỘC TÍNH

Những vi sinh vật độc hại là thứ có thể gây nên những bệnh tật. **Độc lực** (virulence) của một vi sinh vật là mức độ khả năng gây bệnh của vi sinh vật. Tính độc lực phụ thuộc nhất định vào hình dáng cấu trúc tế bào và vào ngoại độc tố, nội độc tố của vi khuẩn, tất cả những thứ đó chính là **yếu tố độc lực** (virulence factor)

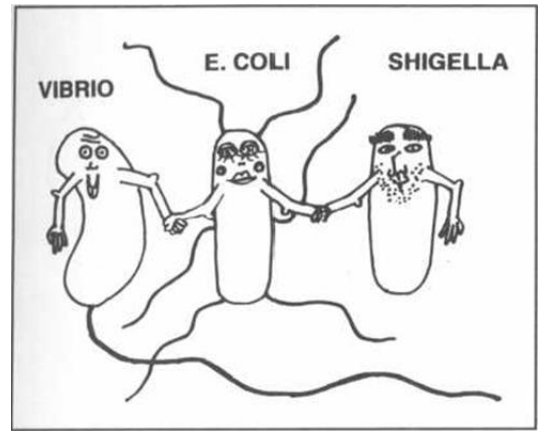
CẤU TRÚC TẾ BÀO NHƯ LÀ MỘT YẾU TỐ ĐỘC LỰC



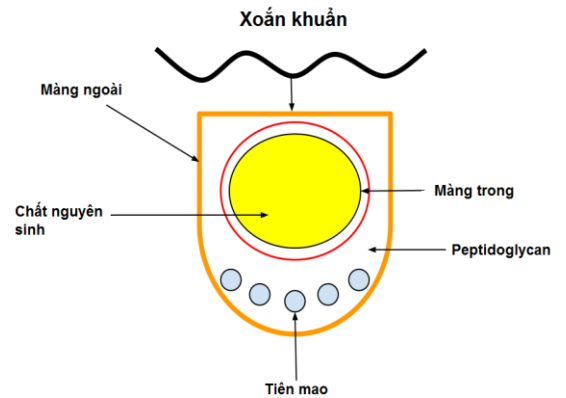
Tiên mao

2.1. Tiên mao là những sợi protein dài trông giống như những chiếc đuôi mọc dài ra từ màng tế bào vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Những sợi tiên mao này mọc nhiều theo trục dài của vi khuẩn, nó giúp cho vi khuẩn di động. Tiên mao (flagellum) được gắn vào vi khuẩn nhờ các **thể gốc** (basal body). Các thể gốc kéo dài xuyên qua toàn bộ vách tế bào, liên với với các màng bên trong và bên ngoài vi khuẩn Gram âm và màng bên trong vi khuẩn Gram dương (vi khuẩn Gram dương không có màng bên ngoài). Các thể gốc có thể tự xoay vòng và xoay các sợi tiên mao. Điều này làm cho tiên mao của vi khuẩn uốn lượn một cách nhịp nhàng để giúp vi khuẩn di chuyển đến hoặc tránh xa dựa theo nồng độ các chất hóa học. Sự di chuyển đó được gọi là **hóa ứng động** (chemotaxis)

2.2. Vi khuẩn có thể có đơn độc một cực tiên mao (polar flagellum) (**cực** có nghĩa là tại một đầu của tế bào) như trường hợp ở *Vibrio cholera*, hoặc có nhiều tiên mao rải rác (ở xung quanh tế bào) như trường hợp ở *Escherichia coli* và *Proteus mirabilis*. *Shigella* không có tiên mao



Xoắn khuẩn trông rất mảnh và đều cuộn xoắn lại. Thân tiên mao mọc ra từ một đầu vách tế bào của xoắn khuẩn, nhưng thay vì mọc hẳn ra khỏi lớp màng ngoài (giống như các vi khuẩn khác được trình ở mục 2.1) thì tiên mao lại mọc dọc theo bên dưới lớp vỏ ngoài duy nhất của xoắn khuẩn. Loại tiên mao đó trong chuyên ngành được gọi là **tiên mao chu chất** (periplasmic flagella). Những tiên mao chu chất này quấn xung quanh xoắn khuẩn và có tác dụng tạo ra lực đẩy, đẩy xoắn khuẩn về phía trước nhờ sự uốn vặn tế bào theo kiểu vặn nút chai.



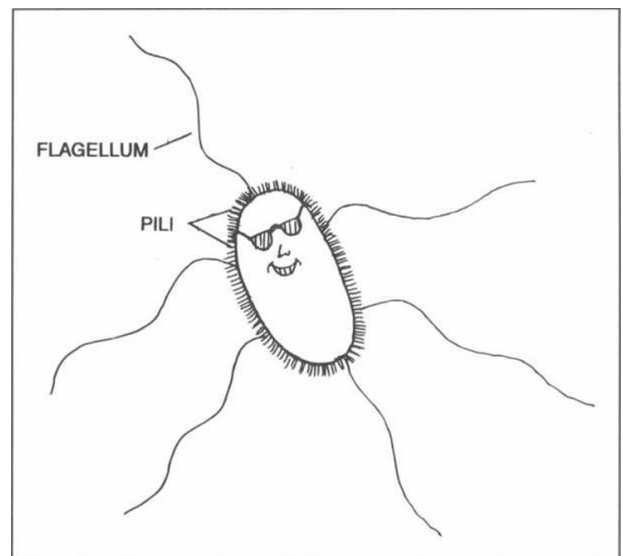
Pili

Pili (còn được gọi là **fimbriae**) là những sợi tơ thẳng mọc ra từ vách tế bào của vi khuẩn, làm cho vi khuẩn trông giống như con nhím.

2.3. Pili ngắn hơn rất nhiều so với tiên mao và không di động. Pili có thể hoạt động như là những yếu tố bám dính (adherence factor) (có nơi còn gọi là **adhesins**). Rất nhiều vi khuẩn có adhesin như là yếu tố quan trọng liên quan đến khả năng gây bệnh của chúng.

Cho ví dụ, *Neisseria gonorrhea* có pili giúp cho chúng tìm tới niêm mạc miệng và niêm mạc cổ tử cung để gây nên bệnh lậu (gonorrhea). *Escherichia coli* và *Campylobacter jejuni* không thể gây nên bệnh tiêu chảy nếu chúng không có các adhesin để tìm tới lớp tế bào thượng bì của ruột, và *Bordetella pertussis* sử dụng các adhesin để tìm tới các tế bào lông chuyển của hô hấp để gây bệnh ho gà.

Vi khuẩn không sản xuất ra được những pili thì chúng không thể bám dính vào nạn nhân, nó mất tính độc lực và không thể gây nên sự nhiễm trùng ở người. Ngoài ra còn có những pili rất đặc biệt, được trình bày ở chương tiếp theo, được gọi là **pili giới tính** (sex pili)



Vỏ (Capsul)

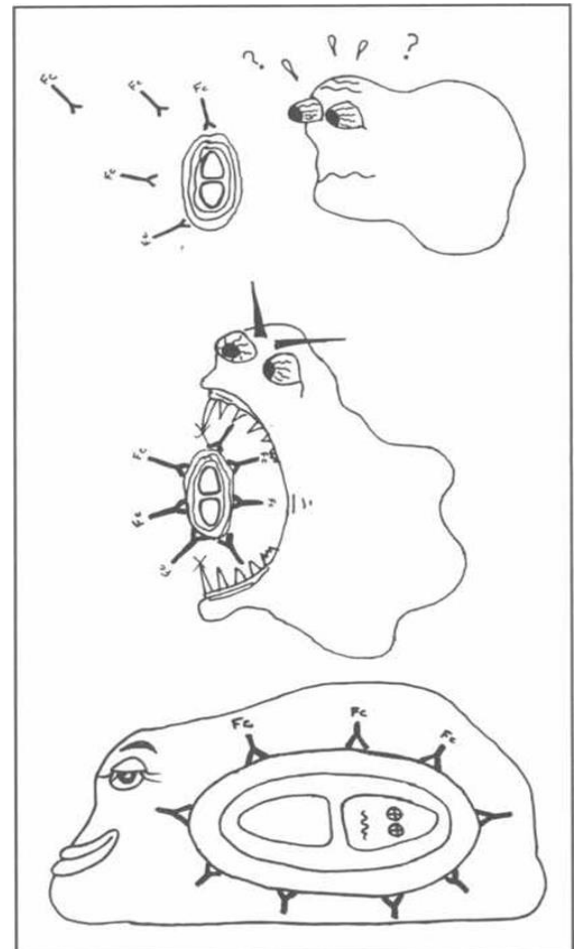
Vỏ là một bức tường bảo vệ xung quanh màng tế bào của vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Chúng thường được cấu tạo từ những loài đường đơn. Vi khuẩn sản xuất ra một nửa lượng đường đó, sau đó vi khuẩn phủ lượng đường đó lên lớp thành ngoài của chúng. Có một loại vi khuẩn, *Bacillus anthracis*, là loại duy nhất có vỏ được cấu tạo từ amino acid

2.4. Vỏ có khả năng làm cho vi khuẩn có tính độc lực cao hơn bởi vì các đại thực bào (macrophage) và các bạch cầu đa nhân trung tính (neutrophil) không thể thực bào vi khuẩn khi chúng được đã được bao bọc (encapsulate) cẩn thận. Lấy ví dụ ở *Streptococcus pneumoniae* có một lớp vỏ. Khi nuôi cấy thí nghiệm, thì thấy những vi khuẩn được bao bọc bởi lớp vỏ này phát triển một cách suôn sẻ (smooth - S) và gây ra cái chết nhanh chóng khi được tiêm vào chuột. Một vài *Streptococcus pneumoniae* không có lớp vỏ và phát triển khó khăn (rough – R) ở trên môi trường thạch (agar), và làm cho chúng mất đi tính độc lực hoặc khi tiêm vào chuột thì không làm cho chuột bị chết. Hai xét nghiệm quan trọng cho phép người thầy thuốc có thể hình dung ra các lớp vỏ dưới kính hiển vi và hỗ trợ cho việc xác định vi khuẩn:

1) **Nhuộm màu mực nho** (India ink stain): Bởi vì vết mực không thể xâm nhập vào bên trong bởi lớp vỏ nhầy, lớp vỏ xuất hiện như là một quầng sáng trong suốt xung quanh tế bào. Xét nghiệm này được sử dụng chủ yếu để xác định các loại nấm *Cryptococcus*

2) **Phản ứng Quellung** (Quellung reaction): Vi khuẩn bị hòa lẫn với kháng thể khi chúng gắn lên lớp vỏ nhầy. Khi kháng thể gắn lên làm cho nước tràn vào và lớp vỏ trương phình lên vì thế dễ quan sát bằng hiển vi.

Các kháng thể trong cơ thể của chúng ta gắn trực tiếp lên vỏ bảo vệ của vi khuẩn để giúp các đại thực bào và các bạch cầu đa nhân trung tính tìm tới và thực bào các vi khuẩn này. Quá trình kháng thể gắn lên lớp vỏ như vậy được gọi là **sự opsonin hóa** (opsonization)



2.5. Một khi kháng thể đã gắn lên vỏ của vi khuẩn (sự opsonin hóa), thì sau đó các đại thực bào và các bạch cầu đa nhân trung tính sẽ liên kết với phần Fc trên kháng thể và thực bào vi khuẩn. Một vaccin chống lại *Streptococcus pneumoniae* chứa 23 type kháng nguyên vỏ phổ biến nhất. Sự tiêm chủng bằng vaccin đó sẽ kích thích hệ thống miễn dịch chống lại các kháng nguyên vỏ và sản xuất ra các kháng thể để bảo vệ cá thể đã tiêm chủng khỏi sự viêm nhiễm sau này do vi khuẩn đó gây ra.

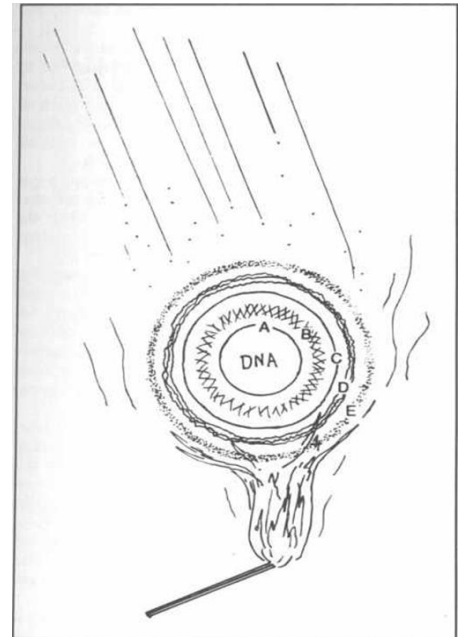
Nha Bào

Nha bào (Endospore) chỉ có ở 2 chi của vi khuẩn. Cả 2 chi đó đều thuộc vi khuẩn Gram dương: *Bacillus* hiếu khí và *Clostridium* yếm khí

2.6. Nha bào là một dạng mà vi khuẩn ở trạng thái không thực hiện sự trao đổi chất và nó có khả năng đề kháng với nhiệt độ cao hoặc thấp, khô hạn và với các chất hóa học. Chúng được bảo vệ bởi rất nhiều lớp gồm:

- A) Một màng tế bào
- B) Một lớp lưới peptidoglycan dày
- C) Một lớp màng tế bào khác
- D) Một thành keratin giống protein (keratin – like protein)
- E) Một lớp ở bên ngoài được gọi là **lớp ngoại bào tử** (exosporium)

Nha bào hình thành khi có sự thiếu hụt các chất dinh dưỡng cần thiết và có thể không hoạt động trong nhiều năm. Các dụng cụ phẫu thuật được đun nóng ở trong một lò hấp (autoclave), lò hấp này sử dụng hơi nước để tạo ra áp suất cao, nhiệt độ đun nóng lên 121°C trong 15 phút để đảm bảo phá hủy được nha bào của *Clostridium* và *Bacillus*. Khi nha bào ở trong môi trường thuận lợi và có các chất dinh dưỡng cần thiết thì sẽ hoạt động trở lại.



Màng Sinh Học

Màng sinh học (biofilm) là một mạng lưới polysaccharid ngoại bào, tương tự như polysaccharid của lớp vỏ nhầy, nó tạo thành một giàn đỡ cơ học bao xung quanh vi khuẩn. Màng sinh học cho phép vi khuẩn gắn vào các bộ phận nhân tạo, như là các ống thông tĩnh mạch, và bảo vệ chúng khỏi sự tấn công của kháng sinh và hệ thống miễn dịch. *Staphylococcus epidermidis* thường hình thành màng sinh học trên các ống thông tĩnh mạch và gây ra nhiễm trùng huyết. Hãy tưởng tượng vi khuẩn tiết ra các chất polysaccharid để tạo ra một khối bê-tông (concrete) bao xung quanh chúng để tạo ra một cái kho chứa sinh học (biological bunker) và rất khó để các chất kháng sinh có thể xuyên qua các cái màng sinh học này. Cách hiệu quả để điều trị những viêm nhiễm liên quan đến các thiết bị nhân tạo này là tháo bỏ chúng ra khỏi bệnh nhân.

Vi Khuẩn Ký Sinh Nội Bào Tùy Ý

Rất nhiều vi khuẩn bị thực bào bởi các đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính của vật chủ nhưng mà chúng tồn tại trong các tế bào máu trắng đó mà chẳng hề hấn gì !!! Những vi khuẩn đó có khả năng ức chế phản ứng phức hợp thực bào – lysosome, do đó chúng thoát khỏi tác dụng của hydro peroxid, gốc superoxid. Khi ở bên trong tế bào, các vi khuẩn được an toàn khỏi tác dụng của kháng sinh và hàng rào miễn dịch.

Các Vi Khuẩn Ký Sinh Nội Bào Tùy Ý
1. <i>Listeria monocytogenes</i>
2. <i>Salmonella typhi</i>
3. <i>Yersinia</i>
4. <i>Francisella tularensis</i>
5. <i>Brucella</i>
6. <i>Legionella</i>
7. <i>Mycobacterium</i>
8. <i>Nocardia</i>

2.7. Vi khuẩn ký sinh nội bào tùy ý. Có một cách ghi nhớ hữu ích để nhớ được 8 vi khuẩn này là:

Listen Sally Yer Friend Bruce Must Leave Now

(*Listeria*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Francisella*, *Brucella*, *Legionella*, *Mycobacterium*, *Nocardia*)

ĐỘC TỔ

Ngoại Độc Tố

Ngoại độc tố (exotoxin) là một loại protein được tiết ra từ vi khuẩn Gram dương và cả vi khuẩn Gram âm. Nó có thể gây nên rất nhiều triệu chứng bệnh. Nội độc tố được tiết ra từ hầu hết vi khuẩn Gram dương. Vi khuẩn Gram âm như là *Vibrio cholera*, *Escherichia coli*, và nhiều loại khác cũng đều có thể tiết ra các nội độc tố. Những loại bệnh nghiêm trọng do ngoại độc tố gây ra gồm bệnh than, ngộ độc thịt (botulism), uốn ván, dịch tả.

Độc tố thần kinh (neurotoxin) là các chất ngoại độc tố tấn công lên các dây thần kinh và các tấm vận động (motor endplate) gây nên bại liệt (paralysis). Độc uốn ván và chất độc thịt là những ví dụ điển hình.

Độc tố ruột (enterotoxin) là ngoại độc tố tấn công lên hệ tiêu hóa để gây nên bệnh tiêu chảy. Chất ngoại độc tố này gây ức chế việc tái hấp thu NaCl, làm tăng tiết NaCl, hoặc làm chết đi các

tế bào biểu mô ruột. Kết quả là gây ra sự thẩm thấu, kéo dịch vào trong lòng ruột và gây ra bệnh tiêu chảy. Độc tố ruột gây ra 2 triệu chứng bệnh quan trọng:

1) **Tiêu chảy nhiễm trùng** (infectious diarrhea): Khi các vi khuẩn xâm nhập sẽ cư trú ở đường tiêu hóa và tiết ra ngoại độc tố. Tiêu chảy chỉ hết cho đến khi nào vi khuẩn bị tiêu diệt bởi hệ thống miễn dịch hoặc kháng sinh (hoặc bệnh nhân tử vong thứ cấp vì mất nước). Ví dụ như là *Vibrio cholera*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni* và *Shigella dysenteriae*

2) **Ngộ độc thực phẩm** (food poisoning): Vi khuẩn tồn tại trong thức ăn và tiết độc tố ruột vào thức ăn. Khi ăn các thực phẩm đó sẽ gây ra tiêu chảy và nôn mửa ít nhất trong vòng 24 giờ. Ví dụ như là *Bacillus cereus* và *Staphylococcus aureus*

Chất gây sốt ngoại sinh (pyrogenic exotoxin) kích thích giải phóng các cytokin gây ra phát ban, sốt, hội chứng sốc nhiễm độc (toxic shock syndrome) (xem trang). Ví dụ: *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes*

Ngoại độc tố xâm lấn mô (tissue invasive exotoxin) cho phép vi khuẩn phá hủy và tạo “đường hầm” (tunnel) đi qua các mô. Đó là các enzym phá hủy ADN, collagen, fibrin, NAD (nicotinamide adenine dinucleotide), hồng cầu và bạch cầu.

Các chất ngoại độc tố hỗn hợp (miscellaneous exotoxin), là những yếu tố độc lực cơ bản của nhiều loại vi khuẩn, có thể gây nên một số bệnh nhất định của từng loại vi khuẩn riêng biệt. Thường thì vai trò của ngoại độc tố này chưa biết rõ chính xác vai trò.

2.8. Bảng sau đây sẽ trình bày các chất ngoại độc tố quan trọng và so sánh cơ chế hoạt động của chúng. Bây giờ hãy lướt qua bảng sắp xếp rồi sẽ trở lại với bảng đó để xem như học chi tiết về từng loại vi khuẩn.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Vi Khuẩn	Độc Tố	Cơ Chế	Kết Quả	Chú Ý
ĐỘC TỐ THẦN KINH				
Clostridium tetani	Độc tố uốn ván (Tetanospasmin)	1. Tiểu đơn vị H: liên kết với các chất ganglioside của thần kinh 2. Tiểu đơn vị L: phong tỏa các chất dẫn truyền ức chế thần kinh (GABA, glycin) từ neuron ức chế trung gian Renshaw	Uốn ván: Kích thích thần kinh vận động liên tục. Các cơ co rút không kiểm soát cộng thêm chứng khít hàm. Các cơ hô hấp tê liệt trong hội chứng phong đòn gánh	1. Vaccin: formalin làm bất hoạt độc tố uốn ván (thuộc một phần của vaccin DTaP) - Diphtheria (bệnh bạch hầu) - Tetanus (uốn ván) - acellular Pertussis (ho gà) 2. Gen chứa độc tố được mã hóa trên plasmid
Clostridium botulinum	Độc tố Botulinum	Botulinum ức chế giải phóng Acetylcholin từ các tấm vận động thần kinh tại các synap tận cùng của thần kinh cơ	Ngộ độc thịt: Gây liệt mềm các cơ hô hấp	1. Hầu hết là các ngoại độc tố mạnh 2. Độc tố thu được bằng cách chuyển đổi phân giải (lysogenic)
ĐỘC TỐ RUỘT – A. TIÊU CHẢY NHIỄM TRÙNG				
Vibrio Cholerae	Độc tố tả (Choleraegen)	1. 5 tiểu phần B (binding): giúp vi khuẩn liên kết với gangliosid trên màng tế bào ruột 2. 2 tiểu phần A hoạt hóa enzym adenylate cyclase để chuyển ATP thành cAMP. cAMP làm tăng bài xuất NaCl và ức chế tái hấp thu NaCl	Dịch tả: việc tăng nồng độ cAMP dẫn tới tăng bài xuất NaCl vào lòng ruột, gây kéo dịch và các chất điện giải do áp suất thẩm thấu. Gây tiêu chảy và mất nước	Tử vong do mất nước
1. E. coli 2. Campylobacter jejuni 3. Bacillus cereus	Độc tố LT (Labile toxin) của E. coli có cấu trúc tương tự như độc tố tả			
1. E. coli 2. Y. enterocolitica	Độc tố ST (stable toxin)	Không ảnh hưởng đến nồng độ cAMP. Thay vào đó, nó liên kết với các receptor ở đường viền bàn chải của ruột và hoạt hóa enzym guanylate cyclase để tạo GMP. Dẫn đến việc ức chế tái hấp thu NaCl	Làm tăng nồng độ cGMP để ức chế sự tái hấp thu NaCl của tế bào biểu mô ruột dẫn đến tăng sự thẩm thấu của dịch và điện giải vào lòng ruột, gây nên tiêu chảy	
1. Shigella dysenteriae 2. Enterohemorrhagic - E. coli 3. Enteroinvasive E. coli	1. Độc tố Shiga 2. Độc tố như Shiga (Shiga – like toxin)	1. 5 tiểu phần B: liên kết với các tế bào biểu mô ruột 2. Tiểu phần A: ức chế tổng hợp protein bằng cách bất hoạt tiểu phần 60S của ribosom làm chết đi các tế bào biểu mô ruột	Độc tố shiga giết chết các tế bào hấp thu của ruột làm bong tróc các tế bào chết và làm giảm sự tái hấp thu dịch và các chất điện giải	1. Tiêu chảy kèm ra máu 2. Có khả năng bị hội chứng tan huyết urê huyết 3. Ức chế tổng hợp protein tương tự như cách kháng sinh tác dụng lên ribosom
ĐỘC TỐ RUỘT – B. NGỘ ĐỘC THỰC PHẨM				

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Staphylococcus aureus	Độc tố tụ cầu khuẩn		Tiêu chảy và nôn mửa kéo dài trong khoảng 24 giờ	Độc tố được tiết ra và lắng đọng trong thực phẩm
Bacillus cereus	Độc tố bền với nhiệt		1. Nôn mửa kéo dài trong khoảng 24 giờ 2. Tiêu chảy cấp tính	1. B. cereus tạo nha bào khi nấu ăn ở nhiệt độ thấp. Sau đó chúng phát triển và tiết độc tố vào thực phẩm 2. B. cereus cũng tiết vào vào thức ăn độc tố LT tương tự như của E. coli
ĐỘC TỐ GÂY SỐT				
Streptococcus pyogenes Liên cầu nhón A	Độc tố gây sốt của Liên cầu	Gây kích hoạt các chất trung gian gây sốt nội sinh, như là interleukin-1	Chứng hồng chấn (Scarlet fever)	Thu được ngoại độc tố từ phage ôn hòa (temperate bacteriophage) bằng phương pháp chuyển đổi lysogenic
Staphylococcus aureus	Độc tố gây hội chứng sốc nhiễm độc (TSST-1)	Gây kích hoạt các chất trung gian gây sốt nội sinh, như là interleukin-1	Sốc nhiễm độc - sốt - phát ban - bong vảy da - tiêu chảy - hạ huyết áp (sốc)	Streptococcus pyogenes cũng có thể gây nên hội chứng sốc nhiễm độc
ĐỘC TỐ GÂY XÂM LẤN MÔ				
Streptococcus pyogenes	1. Hemolysin/Streptolysin O và S 2. Streptokinase 3. ADNase 4. Hyaluronidase 5. NADase	1. Làm tan hồng cầu 2. Hoạt hóa plasminogen làm tan các sợi fibrin. 3. Thủy phân ADN 4. Phá hủy lớp proteoglycan 5. Thủy phân NAD	Phá hủy các mô 1. Áp-xe 2. Nhiễm trùng da 3. Nhiễm trùng hệ thống (systemic infection)	
Staphylococcus aureus	Những chất ở trên và: 1. Lipase 2. Penicillinase 3. Staphylokinase 4. Leukocidin 5. Exfoliatin 6. Các yếu tố liên kết bổ sung	1. Thủy phân lipid 2. Phá hủy penicillin 3. Hoạt hóa plasminogen làm tan các sợi fibrin 4. Làm tan các bạch cầu 5. Ly giải các tế bào biểu mô 6. Làm suy giảm chức năng bảo vệ của vật chủ.	1. Phá hủy các mô A. Áp-xe B. Nhiễm trùng da C. Nhiễm trùng hệ thống 2. Bong vảy da do hội chứng phỏng da do tụ cầu (Staphylococcal Scalded Skin Syndrome), còn gọi là hội chứng 4S, ở trẻ em	
Clostridium perfringens	Hơn 12 độc tố chết người, được đặt tên theo ký tự Hy Lạp: Alpha-toxin	Alpha toxin: lecithinase thủy phân lecithin của màng tế bào làm cho tế bào chết đi	Phá hủy các mô và gây hoại thư sinh hơi	

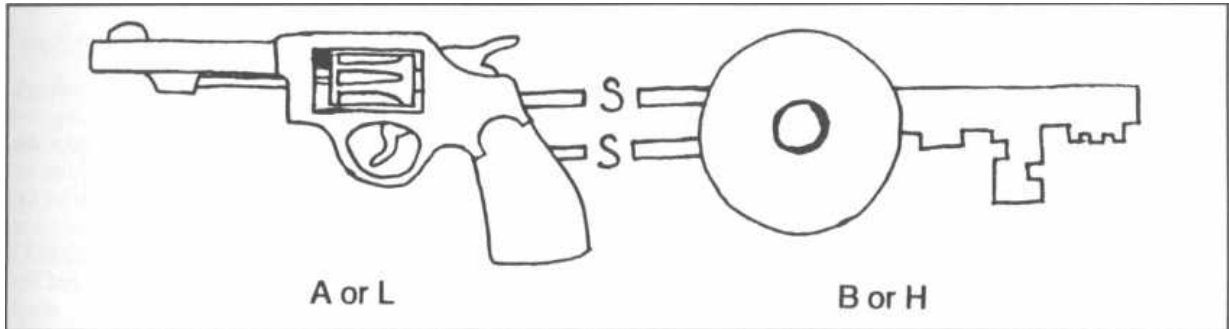
Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

	(Lecithinase) là quan trọng nhất (và nguy hiểm nhất)			
NGOẠI ĐỘC TỔ HỢP				
Bacillus anthracis	Độc tố anthrax (3 thành phần) 1. Yếu tố gây phù (Edema Factor – EF) 2. Yếu tố gây chết (Lethal Factor – LF) 3. Kháng nguyên bảo vệ (Protective Antigen – PA)	1. Kháng nguyên bảo vệ (PA): gắn với tiểu phần B, nó cho phép các EF xâm nhập vào các tế bào đích. 2. Yếu tố gây phù (EF): (tiểu phần A) adenylate cyclase phụ thuộc Calmodulin, hoạt hóa cAMP, làm suy yếu chức năng của bạch cầu trung tính và gây phù nề ở tại 3. Yếu tố gây chết (LF): là một enzym protease kim loại kẽm làm bất hoạt protein kinase. Độc tố này kích thích các đại thực bào giải phóng yếu tố hoại tử khối u alpha (tumor necrosis factor) (TNF-A) và interleukin beta 1 (IL1-B), chúng góp phần gây nên tử vong trong bệnh than	Bệnh than (anthrax) Yếu tố gây phù: adenylate cyclase (CA) ở ngoại bào làm cho các tế bào thực bào bị “chủ quan”. Các CA được kích hoạt bởi calmodulin, làm tăng nồng độ cAMP trong bạch cầu trung tính và đại thực bào. Chúng ức chế sự thực bào của các bạch cầu đó lên vi khuẩn	1. Tất cả 3 thành phần đều cần thiết cho hoạt động của độc tố. 2. PA là tiểu phần B (hoạt động) và EF là tiểu phần A (liên kết) của độc tố than
Corynebacterium diphtheriae	Độc tố gây bệnh bạch hầu	1. Tiểu phần B: liên kết với mô tim và mô thần kinh 2. Tiểu phần hoa1la2 yếu tố kéo dài ADP – ribosyl hóa (EF₂), chúng ức chế quá trình dịch mã của con người từ mARN thành protein	Bệnh than (Diphtheria) 1. Sưng cơ tim (Myocarditis) 2. Liệt dây thần kinh ngoại biên 3. Ảnh hưởng lên hệ thần kinh trung ương	1. Độc tố này được xem như là một loại kháng sinh cho con người, nó cũng có tác dụng ức chế tổng hợp protein, giống như tetracyclin và erythromycin ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn 2. Vaccin: 1 phần của vaccin DtaP
Bordetella pertussis	4 độc tố: 1. Độc tố gây ho gà Tiểu phần B: liên kết với các tế bào đích Tiểu phần A: ức chế sự thực bào	1. Độc tố gây ho gà - <i>Tiểu phần B</i>: gắn lên các tế bào đích - <i>Tiểu phần A</i>: kích hoạt protein G của màng để hoạt hóa adenylate cyclase (như vậy để làm tăng nồng độ cAMP). Từ đó làm ức chế sự thực bào của bạch cầu trung tính và đại thực bào		
<i>Bordetella pertussis</i> (tiếp theo)	2. Adenylate cyclase ngoại bào tương 3. Sợi ngưng kết hồng cầu (FHA):	2. Adenylate cyclase ngoại bào: tương tự như yếu tố gây phù ở <i>Bacillus anthracis</i>, nó có tác dụng làm suy yếu sự hóa ứng động và sự thực bào	Ho gà (whooping cough)	Vaccin: 1 phần của vaccin DTaP

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

	cho phép gắn lên các tế bào biểu mô lông chuyển 4. Độc tố tế bào khí quản (tracheal cytotoxin)	3. Sợi ngưng kết hồng cầu: cho phép vi khuẩn gắn vào biểu mô lông chuyển bằng những sợi ngưng kết hồng cầu 4. Độc tố tế bào khí quản: gây tổn thương các tế bào khí quản		
<i>Clostridium difficile</i>	1. Độc tố A 2. Độc tố B	1. Độc tố A: gây tăng tiết dịch, gây viêm niêm mạc ruột và dẫn đến tiêu chảy 2. Độc tố B: gây độc tế bào biểu mô ruột già	Viêm ruột giả mạc: viêm đại tràng, có hình thành lớp giả mạc (pseudomembrane) Lâm sàng: tiêu chảy (thường kèm theo máu), sốt, đau bụng	Tiêu chảy có thể liên quan đến kháng sinh
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Độc tố pseudomonas A	Ức chế tổng hợp protein bởi yếu tố ức chế kéo dài (EF2). Cơ chế tương tự như là độc tố bạch hầu		Chú ý là độc tố bạch hầu cũng có tác dụng tương tự như là độc tố pseudomonas A, nhưng chúng có cơ quan đích khác: 1. Ngoại độc tố A: gan 2. Độc tố bạch hầu: tim

2.9. Các tiểu đơn vị ở vi khuẩn *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Corynebacterium diphtheriae* và *Vibrio cholera*. Ngoại độc tố của chúng đều có chứa 2 tiểu phần polypeptid liên kết với nhau bởi cầu nối disulfide. Một trong những cầu nối đó (được gọi là cầu nối **B** trong **Biding** hoặc **H** trong **Holding on**) liên kết với tế bào đích. Còn tiểu phần khác (còn gọi là **A** trong **Action** hoặc **L** trong **Laser**) thì chúng đi vào trong tế bào và gây ra các triệu chứng nhiễm độc. Bức tranh dưới đây mô phỏng chúng như là một chìa khóa (B và H) và một khẩu súng (A và L) liên kết với nhau bởi cầu nối disulfide, chìa khóa mở đường vào tế bào và khẩu súng thì gây tổn thương tế bào



Nội Độc Tố

Hãy nhớ lại từ chương trước rằng **nội độc tố** (endotoxin) là **một lipid A**, là một phần thuộc màng ngoài Lipopolisaccharid (LPS) của vi khuẩn Gram âm (xem **mục 1.6**). Lipid A/nội độc tố là một độc tố rất mạnh và được tiết ra tế bào vi khuẩn bị ly giải (bị phá hủy). Nội độc tố cũng được thải ra một cách ổn định từ vi khuẩn sống. Đôi khi, việc điều trị cho một bệnh nhân bị nhiễm khuẩn Gram âm bằng kháng sinh có thể làm cho tình trạng bệnh nhân trở nên tệ hơn bởi vì khi tất cả vi khuẩn bị ly giải sẽ làm tăng một lượng lớn nội độc tố. **Nội độc tố khác với ngoại độc tố ở chỗ là nó không phải protein được tiết ra từ các tế bào, nhưng thay vì là một phần bình thường của màng ngoài thì luôn được tiết ra một phần nhỏ, nhất là trong quá trình ly giải.** Nội độc tố gây bệnh cho con người chỉ khi đã được xác định là bị nhiễm vi khuẩn Gram âm.

Sốc Nhiễm Khuẩn

Sốc nhiễm khuẩn (sốc nhiễm độc) là một loại sốc thường gặp và thường gây tử vong khi nhiễm trùng Gram dương và Gram âm. Trong thực tế, sốc nhiễm khuẩn là nguyên nhân số một gây tử vong trong các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) và đứng thứ 13 trong các nguyên nhân gây tử vong phổ biến ở Mỹ (Parrillo, 1990). Để hiểu hơn, chúng ta hãy xem xét lại một số điều kiện gây sốc nhiễm trùng:

Nhiễm khuẩn (bacteremia): hiểu đơn giản đó là khi vi khuẩn xâm nhập vào trong mạch máu. Có thể phát hiện vi khuẩn xâm nhập bằng cách cấy máu (blood culture) để phân lập vi khuẩn. Sự nhiễm khuẩn có thể xảy ra âm thầm và không có triệu chứng rõ rệt. Nhiễm khuẩn có thể kích thích hệ thống miễn dịch, dẫn đến nhiễm trùng huyết và có thể gây tử vong.

Nhiễm khuẩn huyết (sepsis): nhiễm khuẩn huyết ám chỉ đến một nhiễm trùng khi nó gây ra sự đáp ứng viêm nhiễm của hệ thống miễn dịch. Phản ứng này có thể bao gồm sự tăng hoặc giảm nhiệt độ cơ thể, tăng lượng bạch cầu, nhịp tim nhanh hoặc nhịp thở nhanh. Ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết được miêu tả như là “cái nhìn bệnh tật” (looking sick)

Sốc nhiễm khuẩn (Septic shock): nhiễm khuẩn huyết dẫn gây ra các tình trạng nguy hiểm như hạ huyết áp và rối loạn chức năng đa cơ quan, được gọi là sốc nhiễm khuẩn. Nó cũng được gọi là **sốc nội độc tố** (endotoxin shock) vì nội độc tố thường gây ra các đáp ứng miễn dịch, điều đó dẫn tới nhiễm khuẩn huyết và sốc. Vi khuẩn Gram dương và nấm cũng có thể gây ra các đáp ứng miễn dịch bất lợi này.

Chuỗi các hiện tượng đưa đến sự nhiễm trùng huyết và tử vong khi vi khuẩn Gram dương hoặc Gram âm hoặc nấm bắt đầu gây viêm nhiễm ở một vùng. Từ vùng đó hoặc từ trong máu (nhiễm khuẩn), các vi sinh vật sẽ tiết ra các chất độc tố (như là ngoại độc tố và/hoặc nội độc tố), những chất đó sẽ lưu hành trong mạch máu và kích thích các tế bào miễn dịch như là đại thực bào và bạch cầu trung tính. Những tế bào này, để đáp ứng với các kích thích, tiết ra một loạt các protein, các chất đó được kể đến như là **chất trung gian nội sinh** (endogenous mediator) trong nhiễm khuẩn huyết

Quan trọng nhất trong các chất trung gian nội sinh đó là **yếu tố hoại tử khối u** (Tumor Necrosis Factor – TNF). TNF còn được gọi là cachectin bởi vì nó được giải phóng từ khối u, gây ra một chứng lâm sàng sản xuất năng lượng một cách lãng phí (sụt cân nhiều), được gọi là hội chứng suy mòn (cachexia) ở bệnh nhân ung thư. Trong thí nghiệm, khi tiêm TNF vào động vật thì làm chúng bị hạ huyết áp và chết (sốc). TNF kích thích tiết **cytokine interleukin – 1** (IL – 1) từ đại thực bào và các tế bào nội mô, và IL – 1 này lại kích thích tiết các cytokine khác và prostaglandin. Các chất trung gian này, lúc đầu bảo vệ cơ thể chống lại các vi sinh vật xâm nhập, nhưng về cuối lại quay sang gây hại cho cơ thể. Các chất trung gian tác động lên các mạch máu và cơ quan để gây ra sự giãn mạch (vasodilatation), hạ huyết áp, và rối loạn chức năng đa cơ quan.

Khả năng tử vong do sốc nhiễm khuẩn chiếm tỷ lệ cao: khả năng lên tới 40% bệnh nhân sẽ tử vong, ngay cả khi được chăm sóc tích cực và điều trị kháng sinh. Tất cả hệ thống các cơ quan bị suy thì chắc chắn tăng tỷ lệ tử. Thường thì hai cơ quan có liên quan với nhau (hạ huyết áp ở hệ thống mạch máu và sự thiếu dưỡng khí (hypoxia) ở phổi) thì tỷ lệ tử vong khoảng 40%. Khi thêm một cơ quan nội tạng bị suy (suy thận...) thì cộng thêm 15 – 20% khả năng tử vong.

HỆ THỐNG CƠ QUAN	SỰ ẢNH HƯỞNG LÊN CÁC CƠ QUAN	SỰ TỒN THƯƠNG LÊN CƠ THỂ
Hệ thống mạch máu	Giãn mạch	1. Hạ huyết áp 2. Giảm tưới máu các cơ quan
Tim	Chậm nhịp tim	1. Cung lượng tim giảm

		2. Hạ huyết áp 3. Giảm tưới máu tới các cơ quan
Thận	Suy thận cấp	1. Giảm lượng nước tiểu 2. Quá tải lưu lượng lọc 3. Tích tụ độc tố
Phổi	Hội chứng suy hô hấp người lớn	Thiếu đường khí
Gan	Suy gan	Tích tụ chất độc chuyển hóa Hôn mê gan
Não	Bệnh não	Thay đổi trạng thái tri giác
Hệ thống đông máu	Đông máu rải rác nội mạch	1. Đông máu 2. Chảy máu

Điều Trị

Nguyên tắc quan trọng nhất trong điều trị là tìm ra nơi bị viêm nhiễm và các vùng có liên quan để diệt trừ nguồn gốc. Phổi là vùng viêm nhiễm phổ biến nhất (viêm phổi) tiếp theo là ở vùng bụng và đường niệu đạo. Trong đó, chiếm 1/3 số trường hợp là ở những vùng nhiễm trùng vẫn chưa được xác định. Việc điều trị kháng sinh bị trì hoãn là rất nguy cấp vì nó làm tăng từ 10 đến 15 lần tỷ lệ tử vong. Ngay cả khi muốn điều trị tập trung vào vùng bị nhiễm khuẩn thì cũng nên khởi đầu điều trị bằng các nhóm kháng sinh phổ rộng (được gọi là điều trị theo kinh nghiệm – empiric therapy). Nói cách khác, khi bệnh nhân bắt đầu trở bệnh, thì hãy tấn công bằng những “công cụ” của bạn vào những mục tiêu tiềm năng. Hãy điều trị càng sớm càng tốt !

Huyết áp phải được hỗ trợ bằng dịch truyền và thuốc (dopamin và norepinephrin là loại thuốc thông thường được sử dụng) và duy trì ổn định nồng độ oxy trong máu (thường được chỉ định đặt ống nội khí quản và cho thở máy). Trong thập kỷ qua, đã có nhiều nỗ lực trong việc chống lại sự lan rộng của viêm nhiễm như là sử dụng các kháng thể đơn dòng, TNF, và interleukin – 1, các chất chống viêm như ibuprofen và steroid và nhiều các chất khác còn đang được nghiên cứu (thụ thể TNF, chất chống oxit nitric, CRP và hợp chất chống oxy hóa) nhưng đều gặp thất bại. Hầu hết những phương pháp điều trị đó đều thất bại trong việc làm giảm tỷ lệ tử vong trong các cuộc nghiên cứu trên lâm sàng. Tương tự như vậy, trong một gian dài thì hydrocortison được cho là có lợi ích cho bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn, nhưng trong kết quả được công bố vào năm 2008 của các cuộc nghiên cứu có quy mô lớn thì đều không cho thấy hydrocortison có bất kỳ một lợi ích nào. Mặc dù các công bố mang tính phủ nhận vai trò của corticosteroid trong sốc nhiễm khuẩn nhưng vẫn có nhiều người bảo vệ ý kiến của mình rằng nó vẫn được sử dụng như một thứ “chữa lửa” ban đầu

2.10. Các triệu chứng của sốc nhiễm trùng trên các cơ quan

* Ghi nhớ 4 loại vi khuẩn sản xuất ra nội độc tố làm tăng nồng độ **cAMP**

C = cholera (*Vibrio cholera*)

A = anthrax (*Bacillus anthracis*)

M = sự báo thù của Montezuma (thường được biết với độc tố ruột *E. coli*)

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

P = pertussis (*Bordetella pertussis*)

CHƯƠNG 3: SỰ DI TRUYỀN CỦA VI KHUẨN

Nhiễm sắc thể của vi khuẩn là một phân tử ADN kép, và chúng nối hai đầu lại với nhau tạo thành một vòng tròn lớn. Vì chúng chỉ là một bản sao chép từ một phần của mỗi tế bào nên vi khuẩn tồn tại ở trạng thái **đơn bội**. Vi khuẩn không có màng nhân để bao quanh ADN

Trong chương này sẽ không trình bày hết tất cả chi tiết về sự di truyền của vi khuẩn chẳng hạn như là sự sao chép, phiên mã, dịch mã. Thay vào đó, chương nào sẽ trình bày bao gồm các cơ chế trao đổi thông tin di truyền của vi khuẩn. Ở sinh vật nhân sơ chưa có bộ phận di truyền hoàn chỉnh khi đó nó không thể liên kết di truyền với vi khuẩn khác. Nó thực hiện giai đoạn sao chép gen hình thành một bản sao giống như bộ gen của chúng, sao đó chúng tách ra làm 2 phần để thực hiện sao chép với mỗi nửa phần đó (nhị phân phân hạch – binary fission). Còn ở tế bào cao hơn (sinh vật nhân thực) là một hợp tử được hợp thành từ giao tử đực và giao tử cái mẹ cho nên nó đảm bảo được tính đa dạng di truyền. Vậy, làm thế nào để các sinh vật có sự hạn chế về di truyền (sexless) vẫn có những thay đổi di truyền cần thiết cho sự sinh tồn ?

Một cơ chế rất đơn giản đó là **sự đột biến** (mutation). Tuy nhiên, sẽ rất là hiếm hoi để cho một đột biến điểm lại có thể thay đổi một cách hữu hiệu cho một cá vi sinh vật. Đột biến điểm này thường có không có ý nghĩa (nonsense) hoặc không đúng mục đích (missense) (vậy thứ này có lợi ?). Có 4 cách để vi khuẩn có thể trao đổi các đoạn di truyền (genetic fragment):

1) **Biến nạp** (Transformation)

2) **Tải nạp** (Transduction)

3) **Tiếp hợp** (Conjugation)

4) **Chèn transposon** (Transposon insertion)

THAY ĐỔI = TỒN TẠI !!!

Việc trao đổi vật liệu di truyền cho phép chia sẻ các gen mã hóa protein, những thứ đó giống như người cung cấp sức đề kháng kháng sinh, ngoại độc tố, enzym, và những yếu tố độc lực khác (pili, tiên mao, vỏ). Các nhà khoa học có thể tận dụng những ưu thế trong cơ chế trao đổi đó để áp dụng vào những kỹ thuật di truyền và lập bản đồ di truyền. Để đọc được nó thì chỉ khi nào bạn qua 21 tuổi.

BIẾN NẠP

Mảnh ADN trần, được tách ra từ quá trình phân giải tế bào, gắn lên vách tế bào của vi khuẩn khác. Vi khuẩn nhận phải ở trạng thái **khả biến** (competent), nghĩa là cấu trúc trên vách tế bào của vi khuẩn nhận có thể tiếp nhận các mảnh ADN trần và đưa chúng vào bên trong nội bào. Vi khuẩn tiếp nhận khả biến thường là những loài tương tự như những vi khuẩn cho nạp. ADN sau khi đã được đưa vào bên trong thì sẽ kết hợp với hệ gen của vi khuẩn nhận nếu như nó có sự tương đồng giữa các sợi (đó cũng là một lý do tại sao sự biến nạp chỉ xảy ra giữa các loài có sự tương đồng với nhau).

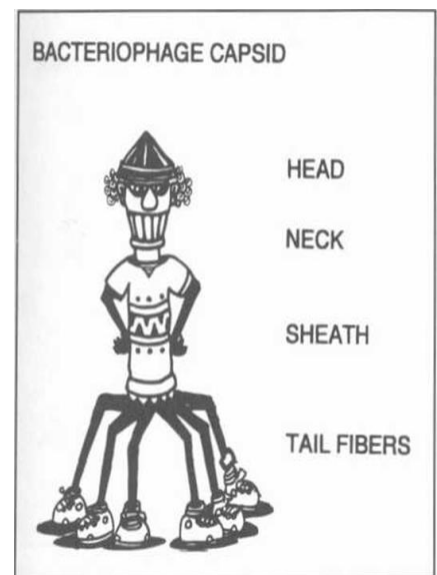
Một ví dụ nổi tiếng đại diện cho sự trao đổi vật liệu di truyền đó là thí nghiệm được tiến hành bởi nhà khoa học Frederick Griffith vào năm 1928. Ông sử dụng vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae*, là vi khuẩn được chia thành nhiều loại khác nhau dựa trên vỏ tế bào của chúng. Griffith đã sử dụng phế cầu có lớp vỏ nang trơn láng và làm cho chuột bị chết do bị viêm phổi cấp tính, trong khi đó ông lại sử dụng phế cầu có vỏ nang trơn láng đó và không làm cho chuột bị chết. Sau đó, Griffith đã giết chết các phế cầu có lớp vỏ nang bằng nhiệt và tiêm chúng cùng với phế cầu không có lớp vỏ nang vào chuột. Đoán xem kết quả thế nào? Tất nhiên là con chuột xấu số kia cũng đã chết, và khi ông lấy máu của con chuột kia để nuôi cấy thì ông chỉ có thể tìm thấy những phế cầu có nang trơn láng kia. Các gen mã hóa hình thành lớp vỏ nang trơn đã được chuyển từ các vi khuẩn đã bị diệt bằng nhiệt đã được tích hợp vào các vi khuẩn không có vỏ nang trơn kia. Vì vậy các vi khuẩn có vỏ nang đã truyền tính độc lực vào các vi khuẩn không có vỏ nang trơn còn sống kia. Hiện nay, các nhà khoa học đã sử dụng phương pháp này rộng rãi để chèn ADN tái tổ hợp và lập bản đồ gen trên nhiễm sắc thể.

TẢI NẠP

Sự tải nạp xảy ra khi một virus gây nhiễm cho vi khuẩn, được gọi là **thực khuẩn thể** (bacteriophage), mang một mảnh ADN của vi khuẩn này đến vi khuẩn khác. Để hiểu về vấn đề này, hãy cùng lạc đề một chút để nói về bacteriophage

3.1. Thực khuẩn thể cũng giống như hầu hết các virus khác đó là có một lớp vỏ protein được gọi là capsid, lớp vỏ đó bao quanh một phân tử ADN hoặc ARN. Nó nhìn rất giống một con nhện với những “cái chân” dài.

Phage sẽ liên kết với các thụ thể trên bề mặt tế bào vi khuẩn bằng những cái chân dài đó, đó được gọi là **sự hút bám** (adsorption). Sau đó, phage sẽ thực hiện **sự xâm nhập** (penetration). Giống như con nhện đang ngồi xổm và đâm cái ngòi xuống để nó có thể đẩy cái ống rỗng dài (sheath) xuyên qua lớp vách tế bào và màng nguyên sinh. ADN chứa trong phần đầu (head) của phage sẽ được tiêm qua cái ống rỗng và đi vào trong tế bào.

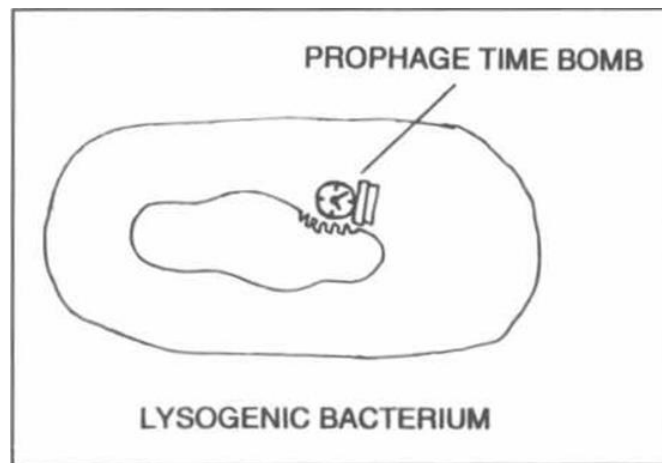
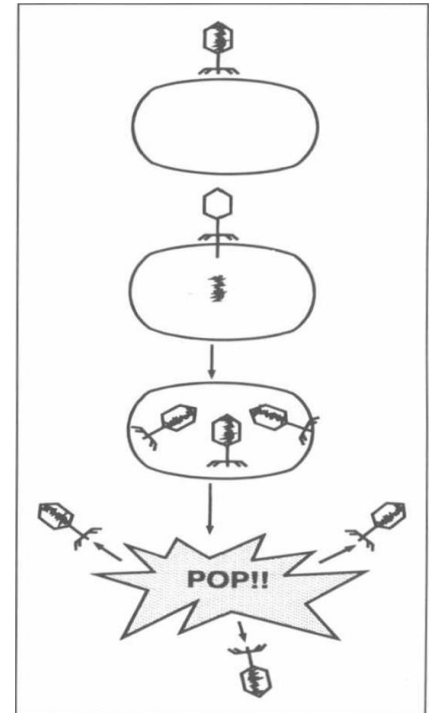


3.2. Sau khi hút bám và xâm nhập vào vi khuẩn, ADN đã được tiêm vào sẽ giành quyền kiểm soát ARN polymerase của vi khuẩn chủ để phiên mã ADN của phage để tạo ra ARN thông tin (mARN). Vỏ capsid, ADN, enzym mới được tạo thành và sau đó các tế bào vi khuẩn được phủ đầy bởi các phage mới. Tại một thời điểm nào đó, tế bào không thể chứa nhiều phage hơn được nữa và sẽ bị phân giải để giải phóng các phage.

Để làm cho mọi việc bớt đơn giản hơn, chúng lại chia ra thành 2 loại: **phage độc lực** (virulent phage) và **phage ôn hòa** (temperate phage).

Sự vận hành của phage độc lực như đã được trình bày ở **mục 3.2** đó là lây nhiễm trên vi khuẩn, thực hiện việc tái tạo, sau đó là phân giải và giết chết vi khuẩn. Mặt khác, ở phage ôn hòa thì có “đức tính” tốt hơn và không lập tức phân giải vi khuẩn bị lây nhiễm. Các phage ôn hòa cũng trải qua giai đoạn bám hút và xâm nhập như phage độc lực, nhưng sau đó ADN của phage ôn hòa không thực hiện sự phiên mã ADN để tích hợp vào nhiễm sắc thể của vi khuẩn và ADN của nó lại chờ một lệnh để kích hoạt.

3.3. Bộ gen tích hợp của phage ôn hòa được gọi là **tiền phage** (prophage). Vi khuẩn có tiền phage tích hợp vào bộ nhiễm sắc thể của nó thì được gọi là **vi khuẩn tiềm tan** (lysogenic) bởi vì vào một thời điểm nào đó, phage đang bị kiểm chế có thể được kích hoạt và trở thành dạng hoạt động. Sau khi được kích hoạt, tiền phage khởi động quá trình sản xuất các phage mới, bắt đầu một chu kỳ mới bằng cách phân giải tế bào vi khuẩn. Cho nên phage ôn hòa, mặc dù có “tính tình” khá ôn hòa hơn phage độc lực, nhưng thực chất nó cũng giống như một quả bom di truyền nhỏ đã được hẹn giờ.



Miễn dịch tiềm tan (Lysogenic immunity) là một thuật ngữ dùng để mô tả khả năng ngăn chặn sự tích hợp của tiền phage lên những thực khuẩn thể tương tự đến sau nó. Đầu tiên, khi phage ôn hòa lây nhiễm lên vi khuẩn thì sản xuất ra một loại protein kiểm hãm. Chính “sự tồn tại của những ông thợ lắp ráp” này là khả năng thích ứng để đảm bảo rằng phage ôn hòa là “người sở hữu” vi khuẩn đầu tiên nhất.

Vậy là chúng ta đã hiểu đôi nét về thực khuẩn thể, giờ hãy cùng thảo luận về cách thức là làm thế nào mà các thực khuẩn thể có thể mang ADN từ một vi khuẩn này sang một vi khuẩn khác.

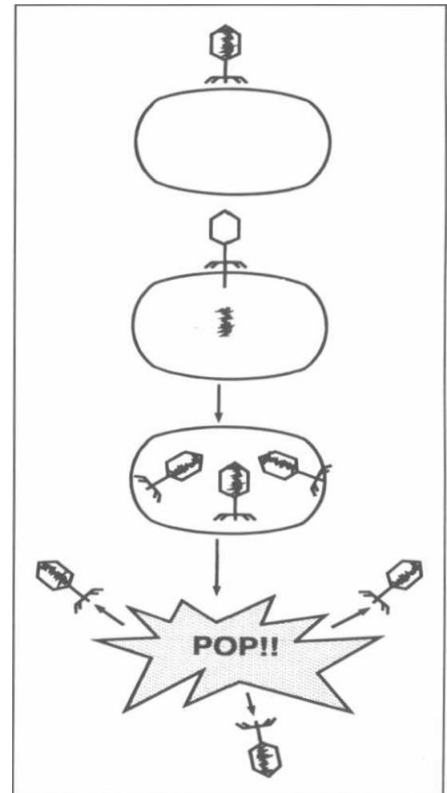
Quá trình này được gọi là **sự tải nạp** (transduction). Cũng như có 2 loại phage thì cũng sẽ có 2 cách tải nạp. Phage độc lực thực hiện **sự tải nạp chung** (generalized) và phage ôn hòa thì thực hiện **sự tải nạp đặc hiệu** (specialized)

Tải Nạp Chung

Sự tải nạp chung xảy ra như sau: Đó là khi các phage xâm nhập vào trong vi khuẩn chủ thì ADN của phage sẽ được sao chép, nhân rộng, và được chuyển đổi thành các capsid và các enzym. Cũng trong thời điểm đó, ADN của vi khuẩn sẽ bị kiểm chế và cuối cùng là bị phá hủy. Đôi khi, có những mảnh ADN sót lại vẫn còn nguyên vẹn. Nếu những mảnh ADN đó có kích thước tương tự như ADN của phage thì những mảnh ADN đó có thể vô tình được bao bọc lại và chuyển vào trong đầu capsid của phage. Sau khi phân giải tế bào và giải phóng các phage, thì những phage có chứa trong đầu capsid mảnh ADN của vi khuẩn lại lây nhiễm cho các vi khuẩn khác. Nó sẽ tiêm những mảnh ADN của vi khuẩn mà nó đã “vô tình” mang theo. Nếu như có một vài sự tương đồng giữa các sợi mới được tiêm vào và bộ gen của vi khuẩn vừa mới “bị” nhận thì các mảnh có thể kết hợp lại. Các gen trên mảnh ADN đó có thể mã hóa một loại protein và vật nhận trước đó không có, chẳng hạn như protein bất hoạt một loại kháng sinh. Trong tải nạp chung, các thực thể khuẩn chỉ mang ADN vi khuẩn, cho nên các tế bào vi khuẩn nhận vẫn sẽ tồn tại (vì không có mất các gen virus mã hóa để nhân rộng và phân giải). Đây là phương thức chuyển gen có hiệu quả hơn là biến nạp bởi vì các mảnh ADN di truyền được lớp vỏ capsid của phage bảo vệ khỏi sự phá hủy trong quá trình vận chuyển.

3.4. Tải nạp chung

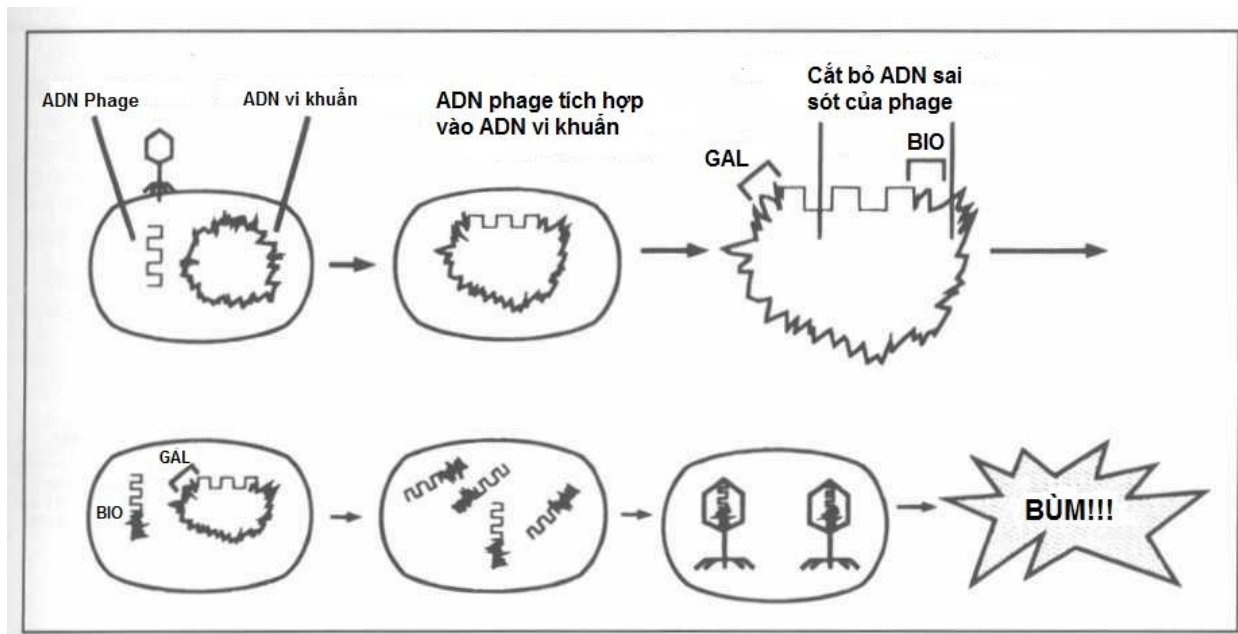
- A. Khi xảy ra sự bám hút và xâm nhập. ADN của virus có dạng như một sợi mỏng, và ADN của vi khuẩn có dạng như là một vòng tròn dày
- B. Phá hủy ADN của vi khuẩn, chỉ để lại một số mảnh ADN còn nguyên vẹn. ADN của phage trải qua quá trình tái tạo (replication)
- C. Capsid được biến đổi và được bao bọc. Trong số đó được bao bọc cùng với mảnh ADN vi khuẩn
- D. Xảy ra sự phân giải tế bào, giải phóng các phage bao gồm cả những phage có chứa mảnh ADN



Tải Nạp Đặc Hiệu

Tải nạp đặc hiệu xảy ra ở phage ôn hòa. Hãy nhớ lại rằng khi các phage ôn hòa xâm nhập tế thì sau đó các ADN của nó trở nên tích hợp vào nhiễm sắc thể của vi khuẩn. Nó được gọi là tiền phage, và vi khuẩn đó trở thành các vi khuẩn tiềm tan (**mục 3.3**). Bình thường, các tiền phage này không hoạt động, nhưng về cuối nó có thể trở nên hoạt động. Nếu nó trở nên hoạt động, các ADN tiền phage đã được nối ghép vào nhiễm sắc thể sẽ được tái tạo, biến đổi, và bao bọc thành capsid. Đôi khi xảy ra lỗi trong quá trình ghép nối, và một mảnh ADN vi khuẩn nằm cạnh bên tiền phage sẽ cắt, biến đổi và bao bọc cùng với ADN phage. Điều này dẫn tới sự vận chuyển mảnh ADN của vi khuẩn này sang vi khuẩn khác.

3.5. Sự tải nạp đặc biệt xảy ra với phage kiểu lambda (λ) ở *Escherichia coli*. Điểm gắn của tiền phage lambda nằm giữa 2 gen tổng hợp biotin và tổng hợp galactose của *Escherichia coli*. Nếu có sự sai sót xảy ra, thì hoặc gen biotin (BIO) hoặc gen galactose (GAL) (nhưng không thể là cả hai, vì những mảnh ADN chỉ chứa một lượng có giới hạn) sẽ được tổ hợp cùng với ADN của phage và được bao bọc. Vậy nên, những gen để tổng hợp nên biotin giờ có thể chuyển giao những vi khuẩn khác, những loại vi khuẩn mà trước đó không có khả năng này. Chúng ta thường sẽ nghe về hình thức thu nhận gen, nó được gọi là **sự biến đổi vi khuẩn tiềm tan (lysogenic conversion)**. Ví dụ, các gen ngoại độc tố của vi khuẩn bạch hầu cũng được thu nhận theo cách biến đổi vi khuẩn tiềm tan này.



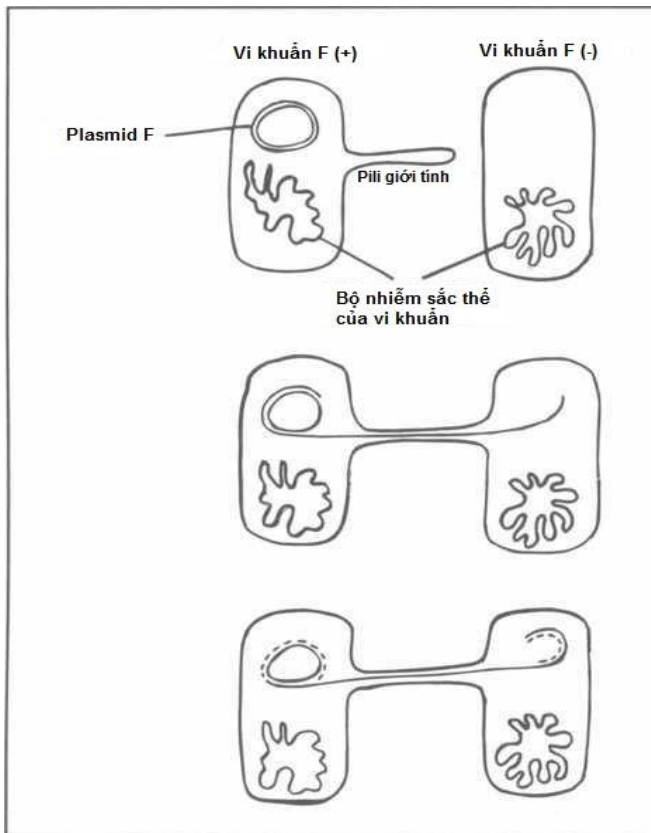
TIẾP HỢP

Tiếp hợp là kiểu di truyền tốt nhất ở vi khuẩn: nồng nàn và kịch liệt ! Trong đó, ADN tiếp hợp được truyền trực tiếp bằng cơ chế **tế bào đến tế bào** (cell to cell), dẫn đến kết quả là một sự

chuyển giao thông tin di truyền (genetic information) rất hiệu quả. Việc chuyển giao này có thể xảy ra giữa các vi khuẩn không có mối quan hệ với nhau và là cơ chế chính cho việc chuyển giao sự đề kháng kháng sinh. Để sự tiếp hợp xảy ra, một vi khuẩn phải có một **plasmid tự di truyền** (self – transmissible plasmid), cũng có thể gọi là **plasmid F** (trong từ **F**ertility, không còn từ nào khác nữa đâu!). Plasmid là những sợi phân tử ADN xoắn kép, nó tồn tại tách biệt khỏi nhiễm sắc thể và có thể mang rất nhiều gen, bao gồm cả những gen kháng thuốc. Plasmid F mã hóa các enzyme và các protein cần thiết để thực hiện quá trình tiếp hợp. Vi khuẩn có mang plasmid F còn được gọi là tế bào F(+). Trong tiếp hợp, một tế bào cho F(+) sẽ đưa plasmid F của tế bào cho một tế bào nhận F(-) và làm cho tế bào nhận trở đó thành F(+).

3.6. Plasmid tự di truyền (plasmid F) có một gen mã hóa các enzyme và các protein, nó giống như là “đương vật” của vi khuẩn, đó là **pili giới tính** (sex pili)

Cấu trúc protein này nhô dài ra từ bề mặt tế bào của vi khuẩn cho F(+) giúp các vi khuẩn cho plasmid có thể liên kết và đâm xuyên qua màng tế bào của vi khuẩn nhận (bạn này cũng biết đi tìm cái lý thú đấy!). Bây giờ, một cầu giao phối (conjugal bridge) đã hình thành, một enzyme nuclease làm tách một phần ADN plasmid F, và sợi đơn ADN này đi qua pili giới tính (cầu giao phối) để đến vi khuẩn nhận

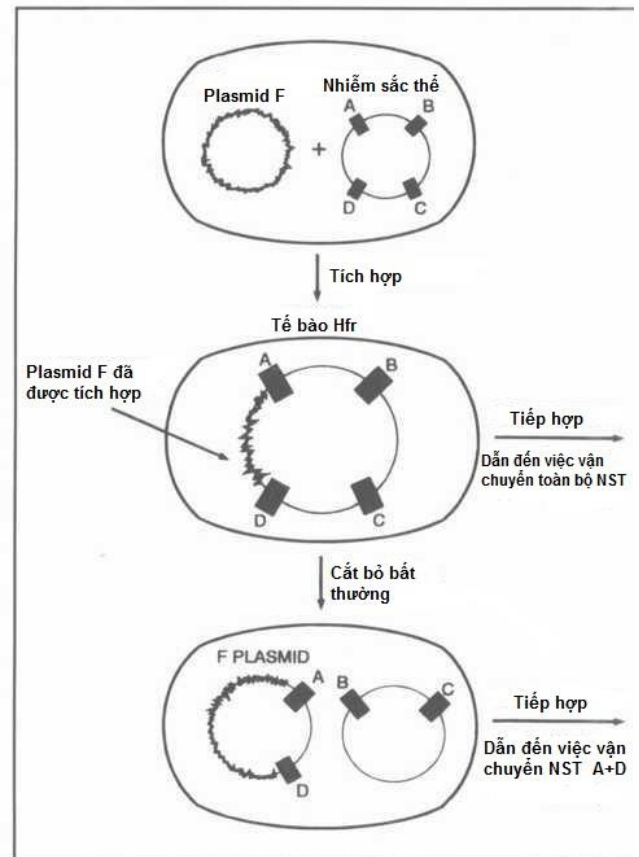


3.7. Trái với sợi ADN được truyền qua cầu giao phối, các sợi còn lại được ghép nối với các nucleotid mới. Điều đó cũng xảy ra tương tự ở các sợi đi qua các tế bào khác. Vào lúc kết thúc quá trình liên kết giới tính (sex union), cầu giao phối đứt ra và cả hai vi khuẩn đều có plasmid mạch vòng dạng kép F. Tế bào nhận F (-) trở thành F (+)

3.8. Hiếm khi nào mà plasmid F ở bên ngoài nhiễm sắc thể lại trở nên tích hợp vào nhiễm sắc thể của các vi khuẩn lân cận nhiều như vậy mà lại trong cùng một cách như ở phage ôn hòa. Tế bào vi khuẩn khi đó còn được gọi là **tế bào Hfr** (High Frequency of Chromosomal Recombinant). Sự tích hợp này có thể dẫn tới 2 cơ chế vận chuyển ADN độc đáo:

1) Plasmid F cùng với toàn bộ vòng ADN của vi khuẩn tiếp hợp bình thường với một tế bào F⁻. Bộ nhiễm sắc thể vi khuẩn (bao gồm luôn cả plasmid F đã được tích hợp) sẽ được vận chuyển từ tế bào Hfr đến tế bào nhận.

2) Plasmid F đã được tích hợp trong tế bào Hfr có thể lại bị tách bỏ khỏi vị trí từ sự tích hợp đó. Điều đó có thể dẫn tới việc plasmid F đó cũng có chứa một đoạn ADN của nhiễm sắc thể. Những plasmid đó được gọi là plasmid **F'**. Sự tiếp F' cũng tương tự như tải nạp đặc hiệu vì cả hai trạng thái đó đều “vô tình nhặt được” một đoạn ADN của nhiễm sắc thể ở gần đó và có thể được vận chuyển cho các tế bào vi khuẩn khác.



Một vài plasmid không phải là loại plasmid tự di truyền. Những plasmid đó không có những gen cần thiết để chi phối sự tiếp hợp. Tuy nhiên, chúng thực hiện sự sao chép ở bên trong vi khuẩn chủ, và được chuyển qua vi khuẩn thông qua sự phân chia trong nhị phân phân hạch.

Tóm lại, plasmid có vai trò rất quan trọng trong y học. Một số plasmid mã hóa các enzym thủy phân kháng sinh (penicillinase), hoặc tạo ra các yếu tố độc lực (như là fimbriae và ngoại độc tố)

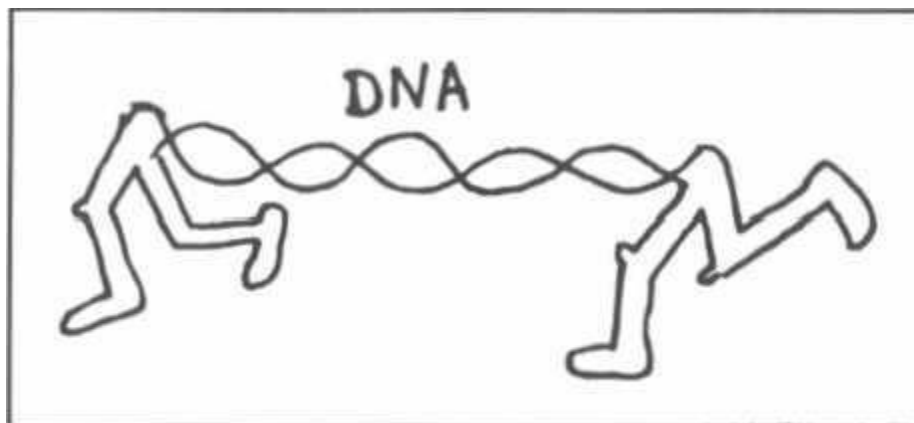
TRANSPOSON

3.9. Transposon là những yếu tố di truyền lưu động. Có thể tưởng tượng chúng như là mảnh ADN có 2 cái chân. Những mảnh ADN đó có thể tự chèn vào một nhiễm sắc thể mà **không cần phải có sự tương đồng ADN**. Nó có thể mang gen quy định tính kháng kháng sinh hoặc các yếu tố độc lực.

Transposon có thể chèn vào ADN của phage, các plasmid, và nhiễm sắc thể của vi khuẩn. Nó không sao chép một cách độc lập nhưng được sao chép trong suốt cả quá trình phiên mã ADN của vật chủ. Khi transposon tách khỏi ADN mà chúng kết hợp, đoạn bị tách đó thường là những đoạn khác thường và transposon có thể mang đoạn ADN mới tới vùng khác. Sự quan trọng của transposon trên lâm sàng đó là một transposon có mang gen kháng thuốc đặc hiệu có thể chuyển

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

sang plasmid của các loại vi khuẩn khác nhau, dẫn tới sự lây lan nhanh chóng của các chủng kháng thuốc



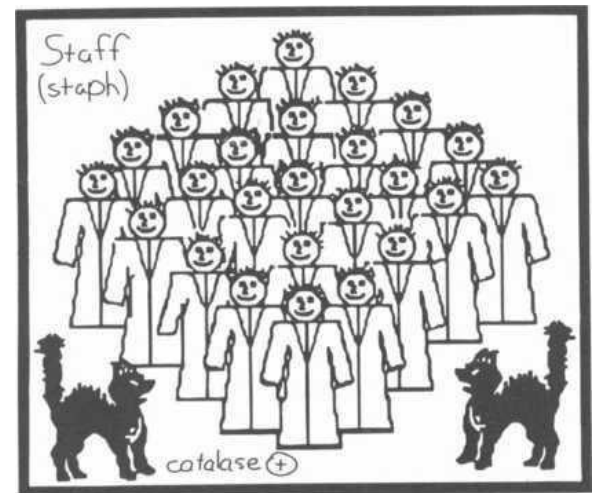
VI KHUẨN GRAM DƯƠNG

CHƯƠNG 4. LIÊN CẦU

Xét Nghiệm Về Strep Và Staph

Liên cầu (*Streptococci*) và Tụ cầu (*Staphylococci*) đều là những vi khuẩn hình cầu Gram dương và có vai trò cho một loạt các bệnh trên lâm sàng. Nó thường rất cần thiết cho việc phân biệt hai loại vi sinh vật này để chỉ định loại kháng sinh thích hợp. Cách đầu tiên để phân biệt chúng là phát hiện bằng phương pháp nhuộm Gram. Liên cầu xuất hiện lên trên kính hiển vi giống như một dải (**strip**) kẹo nút, trong đó tụ cầu xuất hiện theo từng cụm mà ta có thể tưởng tượng như là các nhân viên (**staff**) y tế đứng thành cụm trong bức ảnh nhóm (**mục 4.1**).

4.1. Phương pháp thứ hai để phân biệt liên cầu và tụ cầu có liên quan tới enzym **catalase**. Hãy nhìn nhanh vào bức ảnh nhân viên (**staff = Staph**) của chúng tôi và sẽ nhận ra là có con mèo (CAT) cũng có mặt trong đó, vậy nên bức ảnh nhân viên (**staff**) là CAT (alase) dương. Đó là tụ cầu có enzym catalase, trong khi liên cầu thì không. Do vậy tụ cầu được xem như là catalase dương tính trong khi liên cầu là catalase âm tính. Catalase chuyển H_2O_2 (hydroxy peroxid, có trong các đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính) thành H_2O và O_2 . Để kiểm chứng catalase, cho chất H_2O_2 vào vùng nuôi cấy cầu khuẩn Gram dương, nếu có hiện tượng nổi bọt thì phải có mặt enzym catalase và cũng như là có mặt các tụ cầu (xem mục 5.2).



Phân Loại Liên Cầu

Một số loại liên cầu hoặc có thể hoàn toàn hoặc một phần làm tan tế bào hồng cầu (RBCs). Các liên cầu được chia thành 3 nhóm dựa trên khả năng cụ thể làm tan máu của chúng. Các liên cầu được ủ trên một đĩa thạch máu. **Liên cầu tan máu β** (β -hemolytic) làm phân giải hoàn toàn các RBC, để lại một vòng tan máu trong suốt ở xung quanh. **Liên cầu tan máu α** (α -hemolytic) chỉ làm phân giải một phần các RBC, để lại vòng tan máu màu xanh nhạt ở xung quanh. Vòng đôi màu này có chứa các RBC không bị phân giải và một chất chuyển hóa có màu xanh lá của hemoglobin. **Liên cầu tan máu γ** (γ -hemolytic) không có khả năng phân giải các RBC, và thành ra là không nên sử dụng từ “tan máu” trong trường hợp này (thuật ngữ liên cầu không tán huyết thường được sử dụng để tránh nhầm lẫn).

Các liên cầu cũng có thể được phân nhóm dựa trên đặc tính kháng nguyên carbohydrat C (một carbohydrat được tìm thấy trên vách tế bào). Những kháng nguyên đó còn được gọi là **kháng nguyên Lancefield** và được xếp theo chữ cái (từ A, B, C, D, E cho đến S). Trong lịch sử, kháng

nguyên Lancefield đã được sử dụng như là một cách rất quan trọng trong việc phân loại nhiều liên cầu. Tuy nhiên, hiện nay có rất nhiều loại liên cầu mà hiện nay cũng đã ít dựa hơn vào kháng nguyên Lancefield và chủ yếu là dựa trên sự phối hợp của các xét nghiệm chẳng hạn như phân loại dựa vào tán huyết đã nêu trên, thành phần kháng nguyên (bao gồm cả Lancefield), các phản ứng hóa sinh, đặc điểm phát triển và các nghiên cứu về di truyền. Mặc dù có hơn 30 loại liên cầu, chỉ có 5 loại gây bệnh ở người. 3 trong số đó có kháng nguyên Lancefield: A, B và D. 2 loại liên cầu gây bệnh khác không có kháng nguyên Lancefield, do đó chỉ được gọi bằng tên loài của chúng: một là *Streptococcus pneumoniae* và một nhóm lớn khác của liên cầu được gọi chung là nhóm liên cầu viridans.

LIÊN CẦU TAN HUYẾT - BETA NHÓM A

(còn được gọi là *Streptococcus pyogenes*)

Những vi sinh vật đó được đặt tên như vậy bởi vì chúng có kháng nguyên Lancefield nhóm A và làm tan máu thuộc β trên thạch máu. Chúng còn được gọi là *Streptococcus pyogenes* (có nghĩa là sản xuất mủ) và gây ra các bệnh như viêm họng, sốt ban đỏ, thấp tim (hay sốt thấp khớp), viêm cầu thận cấp sau nhiễm liên cầu.

Thành phần vách tế bào của liên cầu là các kháng nguyên bao gồm:

1) **Carbohydrat C**: Carbohydrat C được sử dụng bởi nhà khoa học Rebecca Lancefield để chia liên cầu thành 2 nhóm. *Streptococcus pyogenes* có kháng nguyên Lancefield nhóm A thuộc loại carbohydrat C.

2) **Protein M** (80 loại): là yếu tố độc lực chính trong liên cầu nhóm A. Nó ức chế hoạt hóa bổ thể và bảo vệ vi sinh vật khỏi sự thực bào. Tuy nhiên, nó cũng chính là điểm yếu bởi vì các tương bào (hay tế bào plasma) (B) sản xuất ra kháng thể chống lại protein M. Các kháng thể đó liên kết với protein M (sự opsonin hóa), giúp các đại thực bào và bạch cầu trung tính tiêu diệt các vi sinh vật.

Liên cầu tan huyết β nhóm A cũng có nhiều enzym góp phần gây nên các bệnh lý:

1) **Streptolysin O**: Từ **O** là viết tắt của từ **oxygen labile** (không bền với oxy) vì nó bị bất hoạt bởi oxy. Enzym này gây phá hủy các tế bào hồng hồng và bạch cầu và cũng là lý do cho khả năng gây tán huyết của liên cầu tan huyết β nhóm A. Chính enzym này cũng là một kháng nguyên. Khi bị viêm nhiễm bởi liên cầu tan máu β nhóm A sẽ kích thích hệ thống tăng sản xuất kháng thể anti – streptolysin O (ASO). Có thể hiệu giá lượng kháng thể ASO trong máu bệnh nhân để đánh giá sự nhiễm khuẩn mới xảy ra gần đây.

2) **Streptolysin S**: Từ **S** là viết tắt của từ **oxygen Stable** (bền với oxy), không bị mất hoạt tính bởi oxy. Nó cũng có vai trò trong tan máu β nhưng không có vai trò kháng nguyên và cũng không kích thích cơ thể hình thành kháng thể.

3) **Ngoại độc tố gây sốt** (còn gọi là **độc tố gây ban đỏ** - erythrotoxic toxin): Chỉ được tìm thấy ở một vài chủng liên cầu tan huyết β nhóm A, nhưng khi những chủng đó xâm nhập vào cơ thể thì chúng gây nên bệnh sốt ban đỏ.

Một số chủng sản xuất ra ngoại độc tố gây sốt là những siêu kháng nguyên (superantigen). Những chất ngoại độc tố siêu hoạt hóa các tế bào T để tiết ra các cytokin gây viêm. Điều này gây nên hội chứng sốc nhiễm độc liên cầu (Holm, 1996).

4) Những enzym khác gồm **streptokinase** (chúng hoạt động như các protein plasmin, làm tiêu fibrin, làm tan các cục máu đông), **hyaluronidase**, **ADNase**, **anti – C5a peptidase** và nhiều enzym khác (xem **mục 2.8**).

Tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*) có nhiều enzym tương tự như của liên cầu. Chúng ta sẽ tìm hiểu về chúng trong các chương tiếp theo.

Liên cầu tan huyết β nhóm A gây ra 4 loại bệnh lý bởi sự **viêm nhiễm tại chỗ và/hoặc tiết ngoại độc tố**. Gồm:

- 1) Viêm họng do liên cầu
- 2) Viêm da do liên cầu
- 3) Sốt ban đỏ
- 4) Hội chứng sốc nhiễm độc liên cầu khuẩn

Liên cầu tan huyết β nhóm A cũng có thể gây ra 2 **bệnh lý đáp ứng kháng thể trung gian**

- 1) Thấp tim
- 2) Viêm cầu thận

Viêm Nhiễm Tại Chỗ/Tiết Ngoại Độc Tố

1) **Viêm họng do liên cầu**: Đây là loại viêm họng điển hình với triệu chứng sưng đỏ ở amidan và hầu họng, dịch mủ trên amidan, sốt cao, sưng hạch bạch huyết. Nó thường kéo dài khoảng 5 ngày (là thời gian khi được điều trị với penicillin).

Bởi vì viêm họng xuất tiết (có mủ trên amidan) có thể bị gây ra do các vi sinh vật không phải liên cầu (như là virus), nên gửi mẫu phết hầu họng để làm **xét nghiệm tìm nhanh kháng nguyên (RADT)**. Những xét nghiệm này có thể được hoàn thành trong vài phút và đặc hiệu cao với *Streptococcus pyogenes* và với miễn dịch phát hiện kháng nguyên carbohydrat nhóm A. Ở trẻ em RADT âm tính thì nên hồ thêm xét nghiệm cấy dịch tiết hầu họng vì do trẻ em có tỷ lệ mắc bệnh viêm họng cao và RADT chỉ có độ nhạy vừa phải.

“Mẹ ơi, họng con đau quá!!!”

2) **Nhiễm trùng da:** Nhiễm trùng da có thể đi từ viêm nang lông (folliculitis) (sự nhiễm trùng của các nang lông), viêm mủ da, viêm quầng, viêm mô tế bào (là một sự nhiễm trùng sâu vào trong tế bào da, da bị sưng, đỏ và có cảm giác nóng khi chạm vào), và chốc lở (mụn nước, phỏng rộp, dễ lây lan, rất phổ biến ở trẻ em, mụn nước này trở nên mỏng và dễ vỡ và thường tìm thấy ở xung quanh miệng). Những nhiễm trùng da cũng có thể được gây ra bởi tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*). Do đó, việc điều trị những bệnh nhiễm trùng như thế cần có những kháng sinh nhóm penicillin chống được penicillinase như là dicloxacillin, để bao phủ được cả nhóm liên cầu tan huyết β nhóm A và *Staphylococcus aureus*.

Viêm quầng (Erysipelas) là một bệnh viêm nhiễm liên cầu ở bề mặt da, chỉ có lớp hạ bì. Nó có triệu chứng khá điển hình: vùng da phù nề lên, phát ban màu đỏ tươi có quầng ranh giới rõ do sự lan rộng từ một vùng nhiễm khuẩn đầu tiên. Không giống như viêm mô tế bào, viêm quầng hiếm khi chỉ bị gây ra do tụ *Staphylococcus aureus*.

Viêm mủ da (Pyoderma) là một mụn mủ, thường xuất hiện ở các chi hoặc trên mặt, mụn vỡ ra sau 4 – 6 ngày tạo một lớp vảy dày. Vết thương lành chậm và để lại một vùng mất sắc tố (depigmented area).

“Mẹ ơi, cổ họng con đau và da con đang bị ăn mòn!!!”

Viêm cân mạc hoại tử (Necrotizing fasciitis) (hay “liên cầu ăn thịt”): là sự viêm nhiễm liên cầu tan huyết β nhóm A đã được biết đến trong vài năm trở lại đây và đang ngày càng tăng lên (theo tin tức mới nhất thì chắc chắn là như vậy). Một số chủng có chứa protein M ngăn chặn sự thực bào, cho phép vi khuẩn nhanh chóng xâm nhập vào các mô tổ chức. Liên cầu xâm nhập vào cơ thể thông qua các thương tổn trên da do bị chấn thương và đi theo con đường dọc theo cân mạc nằm giữa tổ chức dưới da và lớp cơ. Trong vòng một ngày bệnh nhân có triệu chứng sưng, nóng, đỏ ở vùng nhiễm trùng ban đầu và nhanh chóng lan ra xung quanh. Một ngày sau đó, màu sắc da ở vùng tổn thương thay đổi từ màu đỏ sang đỏ tía sang màu xanh, và có các vết bóng lớn (bọng nước). Sau đó da bị chết đi và cơ cũng có thể bị viêm (viêm cơ).

Sự nhiễm trùng này phải được phát hiện sớm và phải được phẫu thuật cắt bỏ cân mạc. Nhanh chóng điều trị kháng sinh là rất quan trọng. Liên cầu tan huyết β nhóm A vẫn còn nhạy với penicillin nhóm A. Có thể sẽ là khôn ngoan nếu thêm clindamycin, vì thuốc này nhanh chóng ức chế sự trao đổi chất của liên cầu và sẽ ngăn chặn được sự sản sinh độc tố (Holm, 1996; Stevens, 1988). Nhưng ngay cả với thuốc kháng sinh và phẫu thuật thì tỷ lệ tử vong vẫn cao (>50%).

Viêm cân mạc hoại tử còn có thể gây ra bởi *Staphylococcus*, loài *Clostridium*, các vi khuẩn đường ruột Gram âm, hoặc nhiễm cùng lúc nhiều loại vi khuẩn đó (Stevens, 1992).

Hoại tử Fournier (Fournier’s gangrene) là một hình thức của viêm cân mạc hoại tử liên quan đến vùng bộ phận sinh dục nam và vùng đáy chậu, nó thường do nhiều vi sinh vật gây ra nhưng cũng có thể do *Streptococcus pyogenes* gây ra.

3) **Sốt ban đỏ** (Scarlet fever): Một số nhóm liên cầu tan huyết β nhóm A không chỉ gây ra viêm họng, mà còn sản xuất ra một chất ngoại độc tố gọi là **độc tố gây sốt** (pyrogenic toxin) hay **độc tố gây ban đỏ** (erythrogenic toxin). Ngoại độc tố này có được bởi sự chuyển đổi vi khuẩn tiềm tan (xem chương 3). Ngoại độc tố này gây ra cơn sốt (nên nó là độc tố gây sốt) và gây ra cơn phát ban đỏ. Chứng phát ban bắt đầu ở vùng thân và cổ, và sau đó lây lan ra các chi, một ít ở vùng mặt. Da có thể tróc vảy nhiều trong quá trình điều trị.

“Mẹ ơi, cơ thể con đang chuyển màu đỏ!!!”

4.2. “MẸ, giúp con!!!” Viêm họng, chốc lở, và sốt ban đỏ. Lưu ý rằng sốt ban đỏ rất ít nổi ở mặt.



4) **Hội chứng sốc nhiễm độc do liên cầu:** Bây giờ đã rõ ràng rằng liên cầu tan huyết β nhóm A có thể gây ra hội chứng sốc nhiễm độc giống như *Staphylococcus aureus* gây ra. Tương tự như ở sốt ban đỏ, hội chứng sốc nhiễm độc liên cầu cũng xảy ra do tiết ra chất ngoại độc tố gây sốt trung gian. Xem chương 5 và **mục 5.9** để thêm chi tiết. Việc điều trị nhiễm *Streptococcus pyogenes* nặng (nhiễm trùng da nặng, viêm cân mạc hoại tử, hội chứng sốc nhiễm độc liên cầu) phải với penicillin liều cao và clindamycin. Điều này là do *Streptococcus pyogenes* vẫn còn rất nhạy cảm với penicillin, sức kháng thuốc rất ít, và clindamycin bất hoạt ribosom của vi khuẩn và do đó ức chế sự tổng hợp protein độc tố gây sốt và protein M.

Bệnh Lý Ngăn Chặn Kháng Thể Trung Gian

1) Thấp tim:

Với sự ra đời của penicillin, bệnh thấp tim hiện đã ít thấy. Nó thường tấn công trẻ em từ 5 – 15 tuổi. Khi bệnh thấp tim xảy ra, nó đã được chứng minh nguyên nhân là do không được điều trị **viêm họng** do liên cầu tan huyết β nhóm A (chứ không phải sau nhiễm trùng da). 6 triệu chứng chính trong bệnh thấp tim là:

a) Sốt

b) Viêm cơ tim

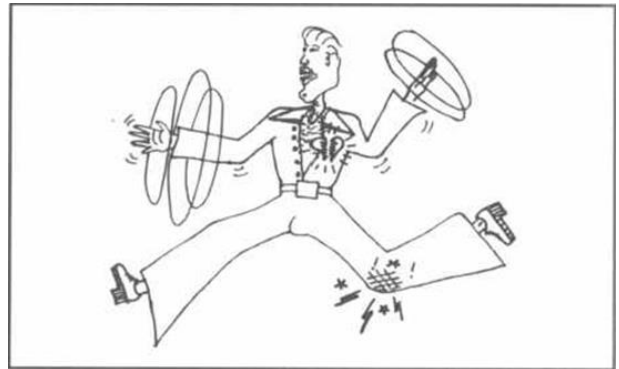
c) Sưng khớp (viêm khớp)

d) Múa giật (là động tác hỗn độn không kiểm soát được của chi), thường xảy ra sau cơn viêm họng 2 – 3 tuần. Nó còn được gọi là múa giật Sydeham hoặc khiêu vũ St. Vitus

e) Bướu nhỏ dưới da (bướu nhỏ có mật độ chắc chỉ ở bên dưới da)

f) Phát ban, còn được gọi là **hồng ban vòng** (erythema marginatum) vì nó có vòng hồng ban đặc trưng lan ra từ trung tâm.

4.3. Hình ảnh diễn viên John Travolta trong phim **Thấp Tim**, tiếp theo sắp tới phần *Sơn Sốt Tối Thứ Bảy*. **Trái tim** của anh ta đang bị tổn thương do sự căng thẳng trong những giờ nhảy disco, các **khớp** của anh ta đang đau nhức và hai cánh tay thì đang chuyển động theo kiểu khiêu vũ **múa giật**.



Thấp tim là do kháng thể trung gian. Tim có những kháng nguyên tương tự như các kháng nguyên của liên cầu tan huyết β nhóm A. Vì vậy, các kháng thể được hình thành để tiêu diệt các liên cầu khuẩn đặc hiệu thì cũng gây ra phản ứng chéo lên các kháng nguyên của tim. Sự tấn công “nhầm lẫn tai hại” này của hệ miễn dịch là nguyên nhân của viêm mô cơ tim, còn gọi là viêm cơ tim (myocarditis). Bệnh nhân có thể than phiền về những cơn đau ngực và có thể phát triển thành chứng loạn nhịp (arrhythmias) và suy tim.

Qua nhiều năm, nhiều khả năng bị tái phát trở lại do liên cầu, tim bị tổn thương vĩnh viễn. Những vùng của tim thường bị tổn thương đó là van hai lá, tiếp theo là van động mạch chủ. Sự tổn thương ở các van tim có thể trở nên rõ ràng sau nhiều năm (10 – 20) bị viêm cơ ban đầu, và có thể được nghe được bởi tiếng thổi của tim. Tóm lại, **ban đầu là bệnh lý viêm cơ tim và sau nhiều năm tiến triển thêm các biến chứng bệnh van tim.**

Những bệnh nhân bị thấp tim rất dễ tái phát với những tiến triển tổn thương tim nhiều hơn. Để hạn chế những tổn thương thêm cho tim (mà những tổn thương này là vĩnh viễn và không hồi phục), thì việc phòng ngừa bằng penicillin là rất cần thiết cho cuộc sống bệnh nhân. Điều này sẽ ngăn ngừa sự nhiễm trùng do liên cầu tan huyết β nhóm A trong tương lai, mà nếu điều đó xảy ra thì sẽ gọi thêm nhiều kháng thể gây phản ứng chéo hơn nữa.

Đau khớp trong sốt thấp khớp được phân loại như một viêm đa khớp di trú cấp tính, để nói rằng đau khớp phát sinh từ các khớp khác nhau trong suốt cả ngày lẫn đêm. May mắn là không có tổn thương vĩnh viễn cho các khớp.

2) Viêm cầu thận cấp sau nhiễm liên cầu

Đây là một bệnh viêm các cầu thận ở thận do kháng thể trung gian. Nó xảy ra khoảng 1 tuần sau khi nhiễm trùng hoặc ở **hầu họng** hoặc ở **da** bởi chủng **nephritogenic** (có khả năng gây viêm cầu thận) thuộc liên cầu tan huyết β nhóm A. May mắn thay là chỉ có một vài chủng nephritogenic thuộc liên cầu tan huyết β nhóm A. Một số kháng nguyên từ liên cầu nephritogenic là nguyên nhân gây ra đáp ứng kháng thể. Kết quả là phức hợp kháng nguyên – kháng thể trôi dạt trong máu và lắng đọng lại ở màng đáy cầu thận, điều này dẫn tới sự phá hủy các cầu thận tại đó.

Trên lâm sàng, bạn sẽ được nghe người mẹ than phiền rằng mặt con trai của bà bị sưng húp. Nguyên nhân là do thận bị tổn thương nên làm giảm bài xuất nước tiểu, nước tiểu sậm màu hơn bình thường (màu như nước trà hoặc coca – cola) do tiểu máu (hematuria) (có máu trong nước tiểu). Đứa trẻ có thể có tăng thể tích máu thứ phát do giảm đào thải nước tiểu gây nên tăng huyết áp. Sau khi đặt ra nghi vấn mới, ta có thể gợi ý rằng đứa trẻ có khả năng là đã có một sự viêm nhiễm ở vùng hầu họng hay ở da trước đó khoảng 1 tuần hoặc lâu hơn không? Nếu đúng là có thì đây là một loại bệnh lý cầu thận thường có tiên lượng tốt (đặc biệt là ở trẻ em).

“Mẹ ơi, nước tiểu của con có màu trà”

4.4. Viêm cầu thận cấp sau nhiễm liên cầu làm cho nước tiểu có màu nước trà (tiểu máu)



LIÊN CẦU NHÓM B

(còn được gọi là *Streptococcus agalactiae*)

Đó cũng là những liên cầu tan huyết β . Khi nghĩ đến liên cầu nhóm B thì nghĩ nhóm **B** trong từ **BABY**.

Khoảng 25% phụ nữ có chứa các vi khuẩn ở đường âm đạo, và em bé có thể bị nhiễm những vi khuẩn đó trong quá trình sinh nở. Những vi sinh vật này gây ra cho trẻ sơ sinh (< 3 tháng tuổi) những bệnh lý như viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng huyết.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Trẻ sơ sinh bị viêm màng não không có triệu chứng cứng cổ, đó là triệu chứng cổ điển gặp ở người lớn. Thay vào đó lại là những dấu hiệu không đặc hiệu, như là sốt, nôn mửa, kém ăn, dễ bị kích thích. Nếu thậm chí chỉ nghi ngờ là viêm màng não, thì cũng phải hành động nhanh chóng vì bệnh lý này tính theo từng phút. Chẩn đoán viêm màng não thì được cho chỉ định chọc dò não tủy. Kháng sinh thường được cho trước khi có kết quả của chọc dò não tủy nếu nghi ngờ là viêm màng não. Phải dùng các loại kháng sinh bao vây những vi khuẩn gồm *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, và liên cầu nhóm B, đây là 3 tác nhân thường gặp nhất có liên quan tới viêm màng não ở trẻ em dưới 3 tháng tuổi.

Liên Hệ Lâm Sàng (Clinical Pearl): có 3 loại vi khuẩn có vai trò quan trọng trong hầu hết các trường hợp viêm màng não được ghi nhận ở trẻ sơ sinh (trong 3 tháng đầu tiên): *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli*, và liên cầu nhóm B. Có 2 vi khuẩn gây ra viêm màng não sau này ở trẻ sau khi kháng thể thụ động được cơ thể người mẹ truyền qua trong thời kỳ thai nhi suy yếu dần và trước khi kháng thể mới của trẻ được hình thành: *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*.

Liên cầu nhóm B cũng có thể lây nhiễm qua phụ nữ có thai, gây nên nhiễm khuẩn huyết. Sự nhiễm khuẩn thứ phát dẫn đến chết thai và gây sảy thai khoảng 30% trong các trường hợp.

Hiện nay đang có sự gia tăng nhiễm khuẩn do liên cầu nhóm B ở người lớn không mang thai, gây nên viêm phổi hoặc nhiễm khuẩn huyết ở những người đang có các biến chứng của bệnh tiểu như tiểu đường, bệnh ác tính, suy gan hoặc thận và bệnh về thần kinh (đột quỵ) và ở người lớn tuổi (> 65 tuổi, nhất là trong các viện dưỡng lão).

Nhóm Liên Cầu Viridans

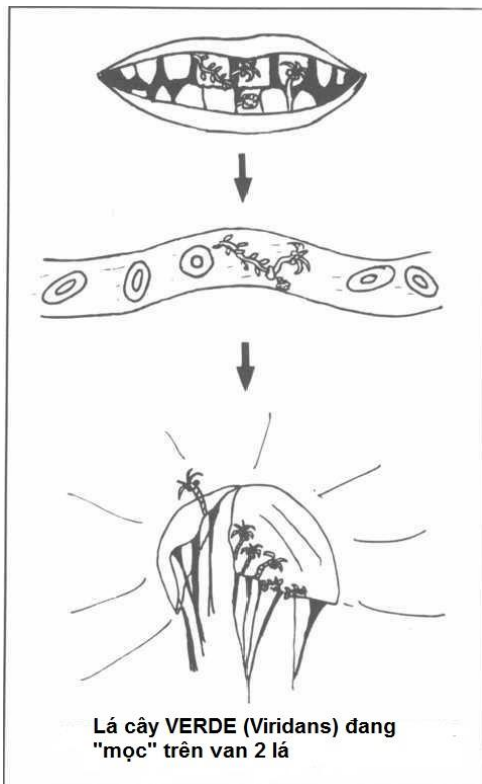
Các thành viên của nhóm lớn này bao gồm **nhóm Mitis** (*S. mitis*, *S. sanguis*, *S. parasanguis*, *S. gordonii*, *S. cristae*, *S. infantis*, *S. oralis*, *S. peroris*); **nhóm Salivarius** (*S. salivarius*, *S. vestibularis*, *S. thermophilus*); **nhóm Mutans** (*S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. criceti*, *S. rattus*, *S. downei*, *S. macacae*); và **nhóm Anginosus** (*S. anginosus*, *S. constellatus*, và *S. intermedius*). Hãy lưu ý là có rất nhiều cái tên trong Nhóm liên cầu viridans đó cư trú ở trong nước bọt và miệng cho tới đường tiêu hóa. Những vi khuẩn này đại diện cho hơn 30% vi khuẩn được cấy từ mảng bám răng, kẽ răng, lưỡi, và nước bọt!

Đây là một nhóm rất rộng, di thể của nhóm liên cầu này không thể được xác định dựa trên một nhóm Lancefield. **Viridis** là từ La-tinh có nghĩa là **màu xanh**, và hầu hết các nhóm liên cầu viridans là thuộc chủng tan huyết α , chúng tiết ra chất màu xanh nhạt trên thạch máu. Chúng là những sinh vật cư trú đường tiêu hóa ở người bình thường, thường được tìm thấy ở mũi họng và các kẽ răng.

Các liên cầu viridans gây ra 3 loại nhiễm trùng chính: nhiễm trùng răng, viêm nội tâm mạc, và áp xe.

1) **Nhiễm trùng răng:** Một số nhóm liên cầu viridans, đặc biệt là *S. mutans*, có thể bám vào răng và lên men đường làm sản xuất ra acid và gây tiêu xương răng (sâu răng!!).

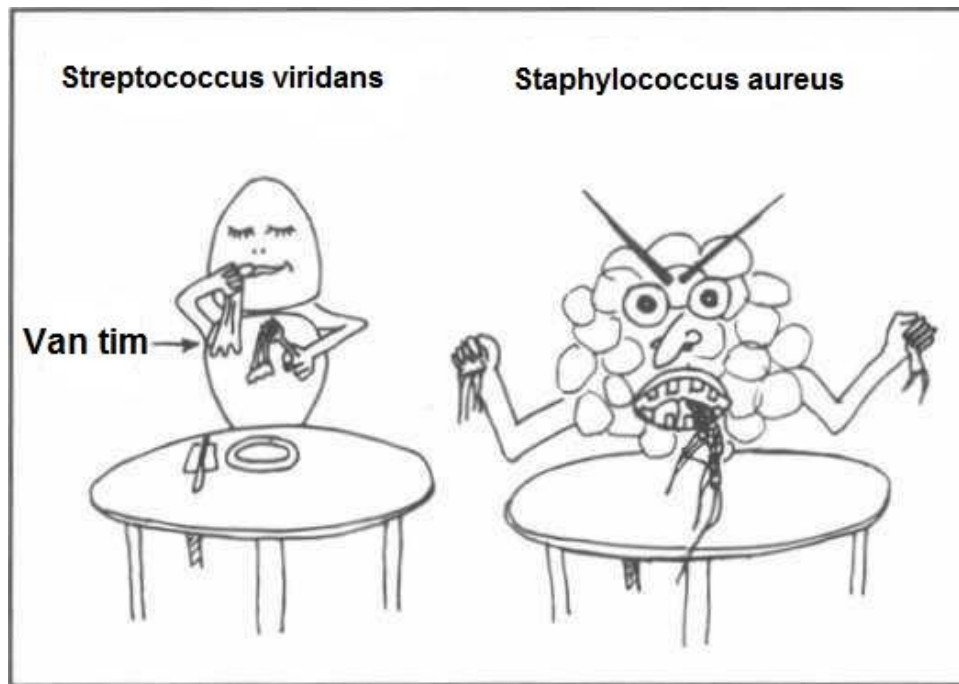
2) **Viêm nội tâm mạc:** Cho nhóm liên cầu viridans này vào máu, sau đó có thể cấy lên bề mặt lớp nội mạc (endocardial) của tim, phổ biến nhất là trên van tim đã bị tổn thương trước đó (như là thấp tim, khiếm khuyết tim bẩm sinh, hoặc sa van 2 lá). Những vi khuẩn này sản xuất ra chất dextran ngoại bào cho phép chúng bám vào van tim. Dẫn đến viêm nội tâm mạc do nhiễm khuẩn bán cấp (SBE – Subacute Bacterial Endocarditis), đặc trưng bởi sự tăng trưởng chậm (vì thế gọi là “bán cấp”) và sự chồng chất lên nhau của vi khuẩn trên van tim (giống như một đồng vi khuẩn nằm chồng lên nhau trên đĩa petri ấy!). Trên lâm sàng, một bệnh nhân bị viêm nội tâm mạc do nhiễm khuẩn bán cấp với các triệu chứng tiến triển chậm như sốt nhẹ, mệt mỏi, thiếu máu, và tiếng thổi tim thứ phát do van bị phá hủy. Ngược lại, viêm nội tâm mạc do nhiễm khuẩn cấp tính là do tụ cầu gây ra, thường là thứ cấp vì do sự lạm dụng thuốc tiêm tĩnh mạch, và đặc trưng bởi cơn ớn lạnh xảy ra đột ngột, sốt cao, và van tim bị phá hủy nhanh chóng.



4.5. Khi nghĩ về nhóm liên cầu **viridans** thì hãy nhớ từ **VERDE**, có nghĩa là “màu xanh” trong tiếng Tây Ban Nha. Bây giờ nhìn vào bức ảnh có lá cây Verde (màu xanh) ở giữa những chiếc răng cửa mà bạn đã biết như là cây nho, cây cọ. Khi những chiếc răng đó được nhổ bởi các nha sỹ thì những lá cây Verde đó đi vào trong máu và “định cư” ngay trên bề mặt van tim, nhất là các van tim đó đã bị tổn thương từ trước (như là bị tổn thương do thấp tim).

4.6. Nhóm liên cầu viridans thì “ăn” các van tim khá chậm, trong khi tụ cầu vàng thì ăn rất nhanh (cần chú ý là các vi khuẩn này xuất hiện theo một dải và cụm tương ứng!). Các liên cầu viridans ăn mòn các van tim từ từ như thế thì chỉ làm cho “cây xanh” chậm phát triển vào trong “đất”. Điều này trái ngược hẳn với tụ cầu vàng, “kẻ khôn ngoan” này đã nhận được huy chương vàng (*aureus*) về khả năng bám vào và gây tổn thương nhanh chóng các van tim. Do đó viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp (SEB) được gây ra do liên cầu viridans, trong khi viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp tính là bệnh lý liên quan đến tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*). Lưu ý rằng liên cầu nhóm D (sẽ được thảo luận bên dưới) cũng có khả năng gây viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp.

Điều thú vị không kém đó là dường như liên cầu khuẩn làm việc cùng nhau như một đội để cùng “củng cố” hơn bệnh lý SBE. Ban đầu, nhóm liên cầu pyogenes gây bệnh sốt thấp khớp (hay thấp tim), điều này gây tổn thương cho các van tim. Bây giờ, nhóm liên cầu viridans hoặc liên cầu nhóm D cũng có thể dễ dàng bám lên các van tim và gây ra SBE!!!



3) **Áp – xe**: Có một nhóm phụ thuộc nhóm liên cầu viridans trước đây được gọi là nhóm Liên cầu Milleri hoặc nhóm Intermedius thì bây giờ được gọi là nhóm thuộc **chủng Anginosus** (bao gồm *S. intermedius*; *S. constellatus*; và *S. anginosus*), chúng thuộc nhóm vi khuẩn vi hiếu khí và một phần là thuộc hệ sinh vật đường tiêu hóa. Những vi sinh vật “ghét” khí oxy này thường được tìm thấy trong các ổ áp – xe trong não hoặc các tạng trong ổ bụng. Chúng thường phát triển đơn độc hoặc cùng với các vi khuẩn kỵ khí trong môi trường sống (như *Bacteroides fragilis*).

Liên hệ về lâm sàng đó là nếu như có vi khuẩn thuộc nhóm *S. intermedius* lưu hành trong máu thì ta nên nghi ngờ rằng là có một ổ áp – xe ẩn ở trong một cơ quan nào đó và nên cân nhắc cho chỉ định CT scan có thuốc cản quang để thăm dò.

Streptococcus **InterMeDius** và **AnginoSus**
IMeDiately ASsess trong **ABSCeSS**

LIÊN CẦU NHÓM D

(*Enterococci* và Non – *Enterococci*)

Đó là những vi khuẩn có thể thuộc nhóm tan huyết α hoặc γ . Ngày trước thì những vi khuẩn này được chia làm 2 nhóm phụ: nhóm **Enterococci** (gồm có *Enterococcus faecalis* và *Enterococcus faecium*) và nhóm **Non – enterococcus** (có rất nhiều loại vi khuẩn bao gồm cả *Streptococcus bovis* và *Streptococcus equinus*). Gần đây, có rất nhiều cơ sở chứng minh rằng **tràng cầu khuẩn** (enterococci) có nhiều điểm khác biệt so với **liên cầu khuẩn** (Streptococci) cho nên tràng cầu khuẩn được tách ra thành một họ vi khuẩn riêng. *S. bovis* và *S. equinus* vẫn được phân loại là liên cầu.

Enterococcus (faecalis và faecium)

Nhóm tràng cầu khuẩn cư trú trong đường ruột của con người và được xem là được coi là hệ sinh vật đường ruột thường trú. Chúng có khả năng gây tan huyết và chỗ duy nhất mà làm chúng phát triển tốt là ở trong dịch mật 40% hoặc NaCl 6,5%. Trên lâm sàng, các tràng cầu khuẩn thường là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn đường mật (vì nó phát triển tốt trong đường mật), nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp (SBE). Trong khi những vi khuẩn không có độc lực mạnh như là *Streptococcus pyogenes* thì chúng thường cư trú xung quanh đường tiêu hóa và chờ “làm thịt” các bệnh nhân yếu ớt trong bệnh viện. Trong thực tế, tràng cầu khuẩn hiện đứng thứ 2 tới 3 trong các nguyên nhân gây nên nhiễm khuẩn mắc phải trong bệnh viện (nhiễm khuẩn bệnh viện). Ở những bệnh nhân nằm viện thì tràng cầu khuẩn thường gây nên nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng vết thương, viêm nội tâm mạc trên van tim tự nhiên hoặc nhân tạo (tương tự như liên cầu nhóm Viridans), nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn huyết sau nhiễm khuẩn catheter tĩnh mạch.

TIN TỨC MỚI!!!! Hãy đọc hết tin tức về nó! Hiện nay tràng cầu khuẩn đã kháng với ampicillin và vancomycin!

Nhóm tràng cầu khuẩn đã kháng hầu hết các loại thuốc mà chúng tôi sử dụng để tiêu diệt các vi khuẩn Gram dương. Chúng tôi đang điều trị nhiễm khuẩn nhóm tràng cầu khuẩn này bằng ampicillin cộng với aminoglycosid. Tuy nhiên, có nhiều vi khuẩn nhóm tràng cầu khuẩn hiện nay đã kháng cả hai loại kháng sinh đó, trong những trường hợp này thì chúng tôi chuyển sang điều trị bằng vancomycin (xem **mục 17.17**). Bây giờ, cơn ác mộng tồi tệ nhất của chúng tôi đã thành hiện thực: tràng cầu khuẩn kháng vancomycin (VRE) phát triển và đã lan rộng khắp nước Mỹ. Đặc tính kháng thuốc nằm trên gen có thể đã được biến đổi. Ta nhận thấy những VRE được phân lập ra có một yếu tố transposon ADN của nhiễm sắc thể được gọi là vanA, chúng mã hóa cho một loại các protein làm thay đổi phần cuối chuỗi D-alanine-D-alanine của vách tế bào peptidoglycan, thành D-alanine-D-**lactate** có ái lực thấp đối với vancomycin. Điều còn đáng sợ hơn đó là các gen vanA này có thể vận chuyển sang bọn tụ cầu vàng khó ưa kia (xem **chương 34** để tìm hiểu thêm về sự kháng kháng sinh)!

Việc điều trị tràng cầu khuẩn kháng nhiều loại kháng sinh (VRE) là việc rất khó khăn và cần các loại kháng sinh phức tạp để thử nghiệm tính nhạy cảm kháng sinh, tư vấn chuyên môn về bệnh truyền nhiễm và sử dụng một vài họ kháng sinh mới. Chất được sử dụng gồm dalfopristin/quinupristin, những chất này chỉ tác dụng lên *E. faecium*, và daptomycin hoặc linezolid có tác dụng chống lại *E. faecium* và cả *E. faecalis*.

Non – Enterococci (Streptococcus bovis và equinus)

Tương tự như nhóm tràng cầu khuẩn, *Streptococcus bovis* cũng rất “cứng đầu”, nó sống tốt trong dịch mật 40% (nhưng không sống trong NaCl 6,5%). Nó sống trong đường tiêu hóa, và gây ra các bệnh tương tự.

Có một tính chất quan trọng duy nhất đó là có một mối liên hệ đáng lưu tâm giữa nhiễm khuẩn *S. bovis* và ung thư đại tràng!!! Trong một loại những người bị nhiễm *S. bovis* thì có đến 50% là có một khối u đại tràng ác tính. Chúng tôi không biết là *S. bovis* là nguyên nhân gây ung thư đại tràng hay chỉ là một dấu hiệu của bệnh.

**BOVIS ở trong MÁU:
Tốt Hơn Là Hãy Coi Chùng, UNG THƯ Trong RUỘT**

Streptococcus pneumoniae

(Tên gọi khác là Phế cầu, Không có kháng nguyên Lancefield)

Phế cầu là vi khuẩn có vai trò rất quan trọng, bởi vì nó là một nguyên nhân chính gây bệnh viêm phổi vi khuẩn và viêm màng não ở người lớn, và viêm tai giữa ở trẻ em.

Phế cầu không có kháng nguyên Lancefield ! Dưới kính hiển vi, chúng có dạng là những tụ cầu Gram dương dạng ngọn nến được sắp xếp theo từng cặp (song cầu).

Yếu tố độc lực chính của phế cầu đó là lớp vỏ capsul polysaccharid, có tác dụng bảo vệ chúng khỏi sự thực bào. May mắn là lớp capsul này được xem là kháng nguyên, các kháng thể đặc hiệu có thể nhận ra và tiêu diệt các phế cầu. Có một vấn đề ở đây là có tới 84 kiểu huyết thanh capsul khác nhau, vì vậy sống sót qua một đợt nhiễm khuẩn vi sinh vật này thì chỉ có thể cung cấp khả năng miễn dịch 1 trong 83 loại capsul.

Có 2 phương pháp cận lâm sàng quan trọng để xác định các phế cầu:

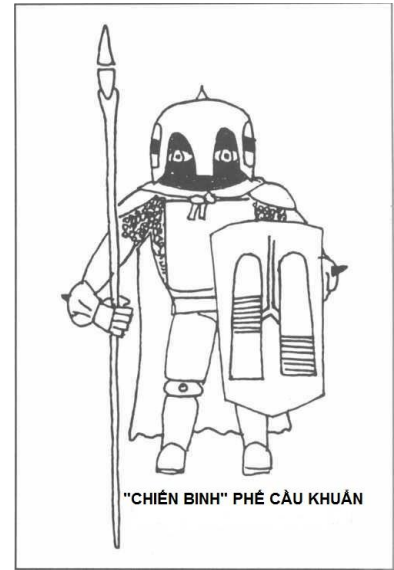
1) **Phản ứng Quellung:** Cho các phế cầu đã được trộn chung cùng với lượng nhỏ chất kháng huyết thanh (huyết thanh có chứa kháng thể và kháng nguyên vỏ capsul) và xanh methylen lên lam kính, thì sẽ thấy được vỏ capsul do nó bị “phình to”. Phương pháp này cho phép xác định nhanh chóng vi khuẩn này.

2) **Nhạy cảm với Optochin:** Phế cầu là vi khuẩn tan huyết α (phần máu bị tan có màu xanh) nhưng liên cầu nhóm Viridans thì cũng thuộc loại vi khuẩn tan huyết α ! Vậy để phân biệt được 2 nhóm vi khuẩn này thì lấy một khoanh giấy có tẩm chất optochin (bạn không cần phải biết tên thật của chất đó đâu) và đặt lên bề mặt đĩa thạch. Sự phát triển của Phế cầu sẽ bị ức chế, trong khi liên cầu nhóm Viridans vẫn tiếp tục phát triển.

Phế cầu là nguyên nhân phổ biến gây nên bệnh lý viêm phổi ở người lớn. Viêm phổi do phế cầu xảy ra đột ngột kèm các triệu chứng như ớn lạnh (rét run), sốt cao, đau ngực, thở nhanh. Phế nang của một hay nhiều thùy phổi bị lấp đầy bởi xác bạch cầu (mủ), vi khuẩn, và dịch tiết. Điều này sẽ được thấy rõ trên phim X – Quang với hình ảnh đông đặc phổi. Bệnh nhân sẽ ho ra đờm có màu vàng – xanh, khi lấy mẫu đờm nhuộm Gram thấy có hình ảnh song cầu Gram dương dạng ngọn nến.

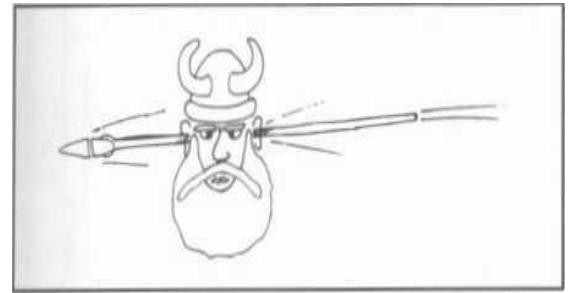
4.7. “Chiến binh Phế cầu”. Hắn là một kẻ địch hùng mạnh, với “áo giáp” capsul, có biểu tượng hai lá phổi trên cái khiên chắn của mình, và một song cầu dạng ngọn nến ở trên mũi thương của hắn. Biểu tượng hai lá phổi trên cái khiên của hắn cho thấy bệnh lý viêm thùy phổi cấp tính là do vi khuẩn này gây ra. Cũng cần chú ý là sự đông đặc phổi ở thùy giữa bên phải và thùy dưới bên trái luôn đi kèm với sốt và những cơn rét run.

Phế cầu cũng là nguyên nhân thường hay gặp nhất gây nên bệnh lý viêm tai giữa ở trẻ em và là nguyên nhân phổ biến gây bệnh viêm màng do vi khuẩn (bacterial meningitis) ở người lớn. Dấu hiệu điển hình của bệnh lý viêm màng não do vi khuẩn đó là dấu cứng gáy (a stiff neck), thường có ở người lớn khi bị viêm màng não.

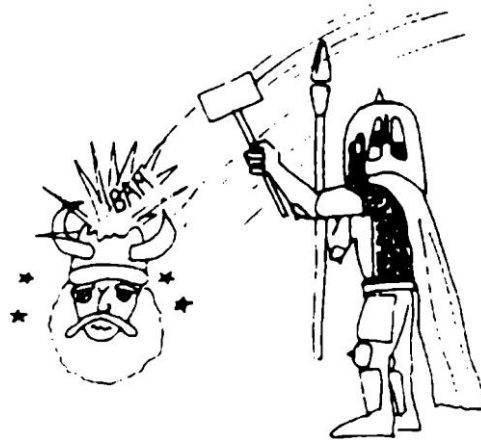


4.8. Viêm tai giữa (chủ yếu ở trẻ em): mũi giáo song cầu hình ngọn nến xuyên qua tai kẻ địch của hắn!!

Viêm tai giữa được gây ra chủ yếu là do 3 loại vi khuẩn, đó là: *Streptococcus pneumoniae* (Phế cầu) (khoảng 30% trường hợp), *Haemophilus influenzae* (khoảng 25%) và *Moraxella catarrhalis* (khoảng 15 – 20%).



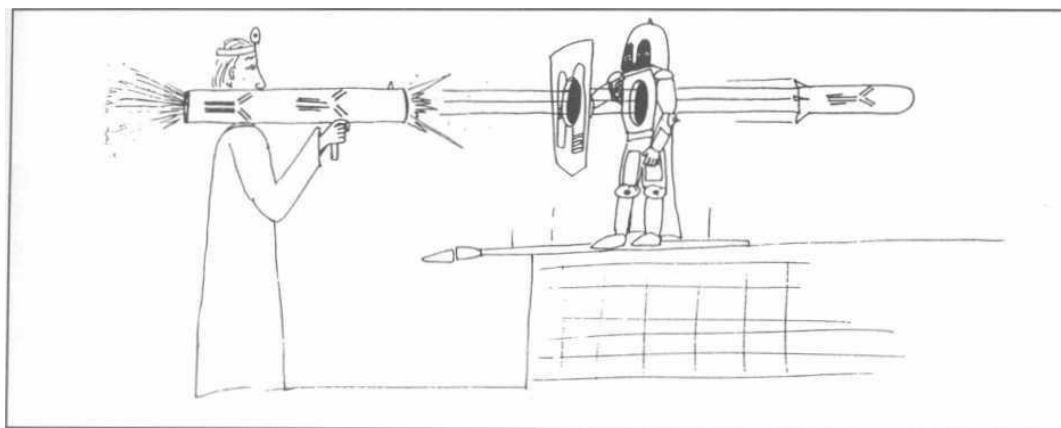
4.9. Viêm màng não: Các chiến binh của chúng tôi đã đập đầu kẻ thù bằng một cái búa!!



Vaccin phòng ngừa phế cầu khuẩn đầu tiên (pneumovax) có chứa 23 loại kháng nguyên vỏ polisaccharid phổ biến nhất. Nếu tiêm vaccin này cho những người mắc bệnh viêm phổi do phế cầu, như người bị suy giảm miễn dịch hay người già, sẽ rất nguy hiểm. Những bệnh nhân không có lá lách (asplenic) hoặc bị nhiễm HIV, ở những người này không có khả năng tự bảo vệ cơ thể trước sự tấn công của vi khuẩn thì cũng nên được tiêm phòng vaccin. Thật không may là vaccin này có tính gây đáp ứng miễn dịch thấp và chỉ hiệu quả ở trẻ em. Ban đầu, một loại kháng sinh

cộng hợp có chứa 7 loại kháng nguyên vỏ polisaccharid (nên còn gọi là heptavalent) từ các chủng huyết thanh 3, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, và 23F đã được đề nghị tiêm phòng cho tất cả trẻ em. Khi lần đầu tiên được giới thiệu, loại vaccin này đã gần như có hiệu quả 100% trong việc phòng ngừa các bệnh nhiễm khuẩn do phế cầu ở trẻ em, nhưng trong những năm qua thì phế cầu đã dần thích nghi với loại vaccin này và một nhóm phụ mới đang nổi lên. Vào năm 2009, một loại vaccin cộng hợp có chứa 13 loại kháng nguyên vỏ polisaccharid đã được giới thiệu để theo kịp với các chủng phế cầu mới đã nổi lên. Loại vaccin mới này vẫn giữ nguyên các loại huyết thanh trước đó và được bổ sung thêm 6 chủng huyết thanh mới. Bởi vì các kiểu huyết thanh 4, 6B, 9V, 14, 19F, và 23F vẫn là các nguyên nhân phổ biến gây bệnh viêm tai giữa, nó cũng đã được ghi nhận là làm giảm các trường hợp viêm tai giữa ở trẻ em (Eskola, et. al. N Engl J Med 2001; 344:403 – 9).

4.10. Chúng tôi thấy các thầy thuốc đang bắn xuyên thủng các chiến binh (phế cầu) của chúng tôi bằng kháng thể được bao bọc trong pneumovax (vaccin phòng viêm phổi do phế cầu).



TIN TỨC MỚI!!! Hãy đọc hết tin tức về nó! Hiện nay Phế cầu đã đề kháng với penicillin!

Một số chủng Phế cầu hiện đang cho thấy mức độ đề kháng trung bình với nhóm penicillin (nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là 0,1 – 1,0 mcg penicillin trong mỗi ml máu) và thậm chí là đề kháng cao với penicillin (MIC > 2,0 mcg/ml máu). Ở vài nước Châu Âu có tới 2/3 là thuộc chủng có mức độ đề kháng trung bình hoặc cao! Ở Mỹ, có khoảng 25% các chủng có mức độ đề kháng trung bình cho đến mức đề kháng cao. Tệ hơn nữa là phế cầu khuẩn cũng đang dần trở nên đề kháng với erythromycin, trimethoprim/sulfamethoxazole, và chloramphenicol.

Có một tin tốt đó là penicillin liều cao (1 triệu đơn vị/4 giờ) và nhóm cephalosporin có hiệu quả trên những vi khuẩn có mức đề kháng trung bình. Tại các khu vực đang lưu hành phổ biến các chủng vi khuẩn có mức đề kháng thuốc cao thì vancomycin phải được bổ sung thêm.

Còn điều không may đó là chúng phải đang chứng kiến những thay đổi đầy sự bi kịch trong cách mà chúng ta đang hành xử lên những sinh vật phổ biến nhưng cũng rất đáng sợ này.

4.11. Bảng Tóm Tắt Các Nhóm Liên Cầu

Tụ Cầu Gram (+)	Cơ Chế Trao Đổi Chất	Độc Lực	Độc Tố	Bệnh Lý	Điều Trị	Chẩn Đoán	Các Yếu Tố Khác
Lancefield nhóm A: Streptococcus pyogenes	1. Catalase (-) 2. Vi hiếu khí 3. Tan huyết β , phá hủy các tế bào hồng và bạch cầu A. Streptolysin O: a. không bền với oxy b. kháng nguyên B. Streptolysin S: a. bền với oxy b. không phải kháng nguyên	1. Protein-M (70 loại) a. Yếu tố bám b. Chống sự thực bào c. Kháng nguyên: kích hoạt kháng thể có thể dẫn đến sự thực bào. 2. Acid lipoteichoic: là một yếu tố bám 3. Streptokinase 4. Hyaluronidase 5. ADNase 6. Anti-C5a peptidase	1. Độc tố gây sốt hoặc gây ban đỏ (chỉ được tiết ra bởi liên cầu tiềm tan nhóm A): có vai trò trong bệnh ban đỏ. 2. Hội chứng sốc nhiễm độc (tương tự, nhưng khác với ngoại độc tố TSST-1 của tụ cầu)	XÂM LẤN TRỰC TIẾP/ĐỘC TỐ 1. Viêm họng A. Sưng đỏ hạch Amidan và hầu họng B. Dịch mủ trên hạch amidan C. Sốt D. Sưng các hạch bạch huyết 2. Nhiễm trùng da: A. Viêm nang lông B. Viêm mô tế bào C. Chốc lở D. Viêm cân mạc hoại tử KHÁNG THỂ TRUNG GIAN 1. Sốt thấp khớp (thấp tim) (có thể do lây lan từ viêm họng do liên cầu) A. Sốt B. Viêm nội tâm mạc C. Viêm khớp: tiến triển thành viêm đa khớp D. Múa giật E. Phát ban: vòng hồng ban F. Các nốt dưới da • Sau bệnh lý viêm, 10 – 20	1. Penicillin G 2. Penicillin V 3. Erythromycin 4. Penicillinase – kháng Penicillin: viêm nhiễm ở da, có thể tụ cầu là nguyên nhân chính • Sau sốt thấp khớp A. Bệnh nhân được chỉ định cho kháng sinh dự phòng liên tục để ngăn ngừa tái phát viêm họng do liên cầu để từ đó ngăn ngừa khả năng tái phát của sốt thấp khớp. • Đối với nhiễm khuẩn xâm lấn do liên cầu, như là viêm nội tâm mạc hay hội chứng sốc nhiễm độc liên cầu thì hãy xem xét việc cho thêm clindamycin.	1. Nhuộm Gram: tụ cầu thuộc nhóm Gram (+). 2. Nuôi cấy trên tiêu chuẩn môi trường phòng thí nghiệm: Quá trình tăng trưởng bị ức chế bởi bacitracin (S. pyogenes là loại vi khuẩn tan huyết β do đó nhạy cảm với bacitracin). 3. Viêm họng: phương pháp phết hầu họng để tìm nhanh kháng nguyên (RADT) đặc hiệu đối với S. pyogenes và miễn dịch đáp ứng kháng nguyên carbohydrat nhóm A.	1. Thử nghiệm Dick: 1 phương pháp thường được sử dụng để xác định sốt ban đỏ. 2. C-Carbohydrat: sử dụng cho nhóm Lancefield.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

				năm sau có thể tiến triển tổn thương van tim mạn tính. 2. Viêm cầu thận cấp sau nhiễm liên cầu: nước tiểu màu nước trà, sau khi nhiễm trùng ở da hoặc ở họng			
--	--	--	--	--	--	--	--

Lancefield nhóm B: gồm 2 loại: 1. Enterococci: + S. faecalis + S. faecium 2. Non-enterococci + S. bovis + S. equinus	1. Catalase (-) 2. Yếm khí tùy ý 3. Thường là tan huyết γ, nhưng cũng có thể là tan huyết α	Có dextran ngoại bào giúp vi khuẩn bám lên các van tim		1. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp 2. Nhiễm trùng đường mật 3. Nhiễm trùng đường mật, đặc biệt là enterococci	1. Ampicillin, đôi khi cần kết hợp thêm với nhóm aminoglycosid 2. Kháng Penicillin G 3. Kháng mới nổi lên với vancomycin 4. Đối với các vi khuẩn đề kháng vancomycin thì xem xét tới linezolid, daptomycin và nitrofurantoin.	1. Nhuộm Gram 2. Nuôi cấy: A. Enterococci có thể nuôi cấy trong: 1. Dịch mật 40% 2. NaCl 6,5% B. Non-eterococci chỉ có thể phát triển trong dịch mật	S. bovis có liên quan tới u đại tràng ác tính
S. viridans	1. Catalase (-) 2. Yếm khí tùy ý 3. Tan huyết α	Có dextran ngoại bào giúp vi khuẩn bám lên các van tim		1. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bán cấp 2. Sâu răng: gây ra bởi S.-mutants 3. Áp-xe não hoặc gan: gây ra bởi Liên cầu nhóm intermedius	Penicillin G	1. Nhuộm Gram 2. Cấy khuẩn 3. Đề kháng với optochin	Là một phần của hệ vi sinh vật trong đường tiêu hóa (được tìm thấy ở kẻ răng và mũi họng).

S.pneumoniae (Phế cầu)	1. Catalase (-) 2. Yếm khí tùy ý 3. Tan huyết α	Vỏ Capsul (83 kiểu huyết thanh)	Độc tố Pneumolysin : liên kết với cholesterol của màng tế bào của vật chủ (nhưng hiện nay chưa rõ tác dụng của nó)	1. Viêm phổi 2. Viêm màng não 3. Nhiễm khuẩn huyết 4. Viêm tai giữa	1. Penicillin G (IM) 2. Erythromycin 3. Ceftriaxone 4. Vaccin: phòng ngừa 23 loại kháng nguyên vỏ capsul phổ biến. Tiêm phòng cho những dễ bị mắc cảm, chẳng hạn như người cao tuổi, hay những người mất chức năng lách (chẳng hạn như mất chức năng lách do thiếu máu hồng cầu hình liềm) 5. Vaccin liên hợp 7 hoặc vaccin liên hợp 13 có hiệu quả trong việc ngăn ngừa viêm tai giữa và viêm phổi	A. Nhuộm Gram: song cầu Gram (+) B. Nuôi cấy: không phát triển khi có mật: 1. Optochin 2. Dịch mật C. Test Quellung (+): khi cho kháng huyết thanh có chứa kháng thể kháng vỏ capsul thì thấy vỏ capsul “phình to”	Phản ứng Quellung: là phương pháp được sử dụng để phát hiện các vi khuẩn được bao trong lớp vỏ nang (như là S. pneumoniae và H. influenzae)
---------------------------	--	---	--	--	---	--	---

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

CHƯƠNG 5. STAPHYLOCOCCI

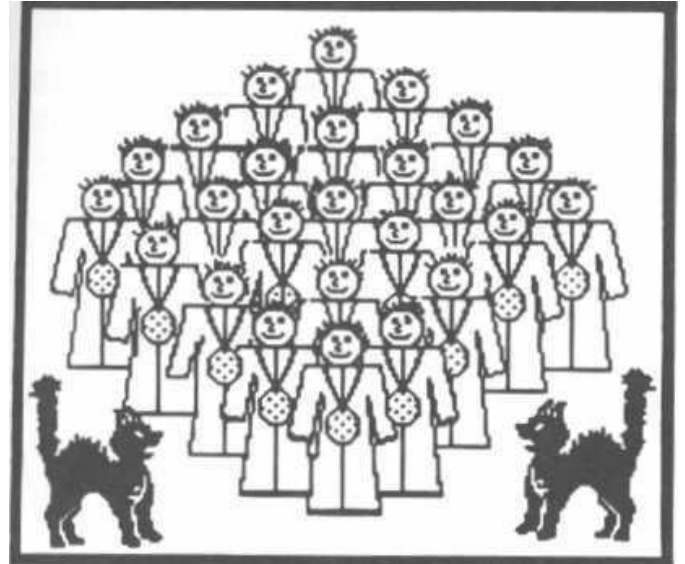
Tụ cầu tồn tại vĩnh viễn ở dưới bàn chân, trôi nổi khắp các bệnh viện và sống ở vùng da, đường hô hấp khoảng hơn 50% dân số. Trong một số thời điểm, tụ ở dạng lành tính, không gây khó chịu nên không có các triệu chứng bệnh lý gì, nhưng có lúc chúng sẽ trở thành kẻ thù của chúng ta. Do đó, ta cần phải biết rõ về chúng.

Có 3 loài gây bệnh chủ yếu đó là *Staphylococcus aureus* (tụ cầu vàng), *Staphylococcus epidermidis* (tụ cầu da), *Staphylococcus saprophyticus*.

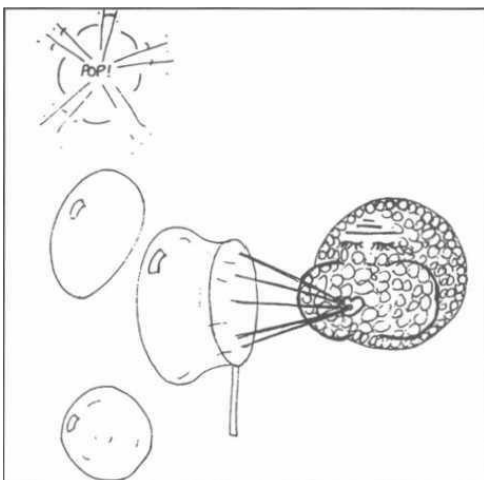
Điều này là vô cùng quan trọng để biết được là làm thế nào để phân biệt tụ cầu với liên cầu bởi hầu hết tụ cầu đã đề kháng với penicillin G! Có 3 phương pháp dùng để phân biệt sự khác nhau giữa chúng: Nhuộm Gram, thử catalase và nuôi cấy.

1) Nhuộm Gram:

5.1. Trong phương pháp nhuộm Gram, thấy tụ cầu tạo với nhau thành từng cụm giống như chùm nho. Hãy hình dung cụm này tương tự như các nhân viên của bệnh viện đang tạo dáng để chụp ảnh nhóm. *Staphylococcus aureus* (tụ cầu vàng) có catalase dương tính, do đó nó giải thích tại sao lại có những con mèo đứng ở trong bức ảnh chụp nhóm đó. *Staphylococcus aureus* (**aureus** có nghĩa là “vàng”) có thể được phân biệt so với các loại tụ cầu tan huyết β khác bằng chất sắc tố vàng được tiết ra từ chúng khi nuôi cấy trên môi trường thạch máu cừu. Chú ý rằng nhân viên (**Staff ~ Staph**) của chúng tôi đều rất tự hào khi được đeo huy chương vàng trên cổ.



2) Thử catalase: Tất cả tụ cầu đều có enzym **catalase** (liên cầu thì không có enzym này!)



5.2. Thử catalase, giống như cho một cụm tụ cầu chơi trò thổi bóng khí oxy (catalase dương tính). Để làm phép thử này, trước tiên là tạo một vùng nhỏ riêng biệt trên môi trường nuôi cấy cầu khuẩn Gram dương và cho vào đó dung dịch hydro peroxit (H_2O_2). Nếu bóng khí xuất hiện, điều này chứng tỏ rằng hydro peroxit đã bị chuyển thành khí oxy và nước, vậy enzym catalase của tụ cầu là dương tính.

3) **Nuôi cấy:** Tụ cầu vàng và ít nhiều một vài liên cầu là thuộc nhóm tan huyết β (tan huyết hoàn toàn các tế bào hồng cầu trên đĩa thạch), nhưng tụ cầu vàng có được phân biệt với các tụ cầu tan huyết khác bằng cách dựa trên chất sắc tố vàng trên thạch máu cừu.

Bây giờ chúng ta đã phân biệt được tụ cầu và liên cầu, và điều quan trọng bây là làm thế nào để biệt được về các chủng tụ cầu chủ yếu gây nên các bệnh lý. Điểm mấu chốt ở đây đó là: Trong 3 loại tụ cầu gây bệnh thì chỉ có **tụ cầu vàng** là có **coagulase dương tính!!!** Mà cũng nói thêm một chút về enzyme coagulase là nó là enzyme gây hoạt hóa yếu tố prothrombin, từ đó gây nên sự đông máu. Trong hình ở **mục 5.1**, cần chú ý là tất cả những người đang đeo huy chương vàng (*Staphylococcus aureus*) đang đứng cùng với nhau để cho nhau thấy chiếc huy chương của họ. Bạn có thể tưởng tượng là họ đang “đính chặt” (**coagulating**) lại với nhau. Vì vậy, khi một tụ cầu Gram dương trong một mẫu vật được chỉ định để nuôi cấy để phân lập, thì các phòng xét nghiệm vi sinh sẽ làm thử nghiệm coagulase. Nếu họ trả kết quả về cho bạn rằng là cầu khuẩn Gram dương có coagulase (+) trong mẫu vật nuôi cấy thì bạn biết là có mặt tụ cầu vàng. Còn nếu kết quả là coagulase (–) thì phải nghĩ về *Staphylococcus epidermidis* (tụ cầu da) hoặc *Staphylococcus saprophyticus*

Staphylococcus aureus

Những vi sinh vật này có lớp vỏ nhày nhỏ (microcapsule) bao xung quanh lớp màng tế bào peptidoglycan to lớn của nó, những nơi mà màng tế bào được bao xung quanh có chứa các protein gắn penicillin (còn được gọi là transpeptidase – xem trang 10). Chúng có nhiều cơ chế phòng thủ mạnh mẽ và “vũ khí” tấn công là các gai protein nhô ra khỏi lớp vỏ nhày nhỏ hoặc được bài tiết ra từ tế bào chất để tàn phá cơ thể chúng ta.

Protein Ức Chế Sự Bảo Vệ Của Hệ Miễn Dịch

1) **Protein A:** Protein này có các cấu trúc có khả năng gắn với mảnh Fc của IgG. Điều này có tác dụng bảo vệ chúng khỏi sự opsonin hóa và sự thực bào.

2) **Coagulase:** Enzyme này có thể dẫn tới việc hoạt hóa sự hình thành tổ chức fibrin bao xung quanh vi khuẩn, bảo vệ nó khỏi sự thực bào.

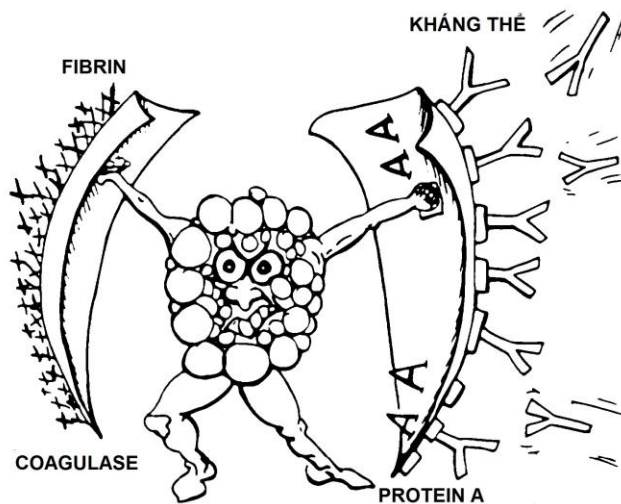
3) **Hemolysins** (4 loại): **α , β , γ , δ** . Các loại hemolysin này (dung huyết tố) phá hủy các tế bào máu, bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, và tiểu cầu.

4) **Leukocidins:** Chúng phá hủy các leukocyte (các tế bào bạch cầu). Chủng tụ cầu vàng đề kháng methicillin có nguồn gốc cộng đồng (**CA – MRSA**) sản xuất ra một loại độc tố bạch cầu (leukocidin) đặc biệt được gọi là **Panton – Valentine Leukocidin** (PVL), chất này được liên kết lại với nhau theo hướng tạo ra các ổ áp – xe (ta sẽ tìm hiểu hơn về điều này ở những phần sau).

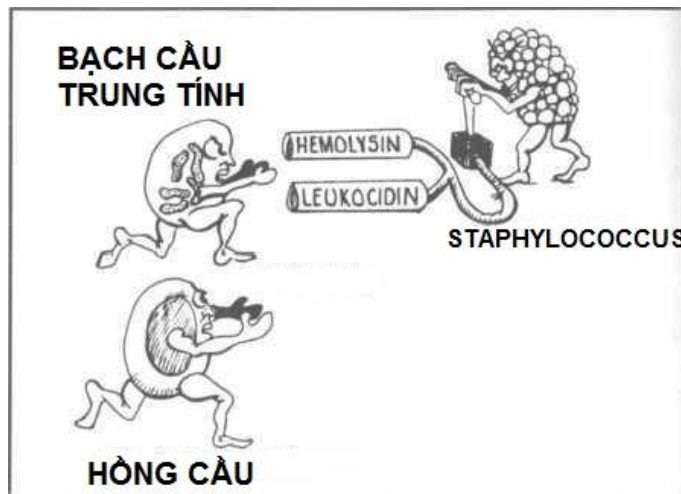
5) **Penicillinase:** Bí mật được giấu kín ở đây đó chính là enzyme β -lactamase. Nó phá vỡ các mảnh β -lactam của phân tử penicillin, do đó bất hoạt kháng sinh này (xem Chương 16).

6) **Protein bắt thường gắn penicillin:** Đó là protein, còn được gọi là transpeptidase, protein này cần thiết cho việc hình thành cấu trúc vách tế bào peptidoglycan và bị ức chế bởi penicillin. Một số chủng tụ cầu vàng có loại protein mới có khả năng gắn với penicillin, như vậy chúng có thể đề kháng với kháng sinh penicillin chống penicillinase và cephalosporin.

5.3. Tụ cầu vàng cầm 2 lá chắn Protein A và Coagulase, bảo vệ chúng khỏi sự tấn công của các kháng thể và sự thực bào.



5.4. Rủi ro cho tế bào hồng cầu và bạch cầu đa nhân trung tính là đang chạy tới hai thùng thuốc nổ là hemolysin và leukocidin, và hai tế bào này sẽ bị phá hủy dưới bàn tay của tụ cầu vàng.



Các Protein Tạo Đường Xuyên Qua Mô

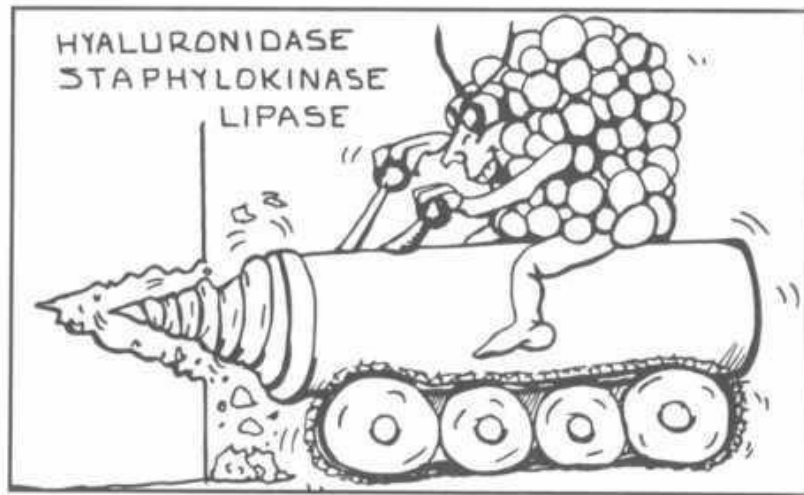
1) **Hyaluronidase** (“Yếu tố lan tràn”): Là loại protein gây phá vỡ cấu trúc peptidoglycan trong các mô liên kết.

2) **Staphylokinase**: Là loại protein ly giải để tạo tạo nên cục máu đông (giống như streptokinase)

3) **Lipase**: Là enzym gây thoái biến (degrade) chất béo và dầu, những thứ hay tích tụ trên bề mặt cơ thể chúng ta. Chính sự thoái biến này tạo điều kiện cho tụ cầu xâm chiếm ở các tuyến bã nhờn (sebaceous gland).

4) **Protease**: phá hủy các mô protein.

5.5. Tụ cầu vàng tiết ra các protein cho phép chúng xâm nhiễm xuyên qua các mô tổ chức.



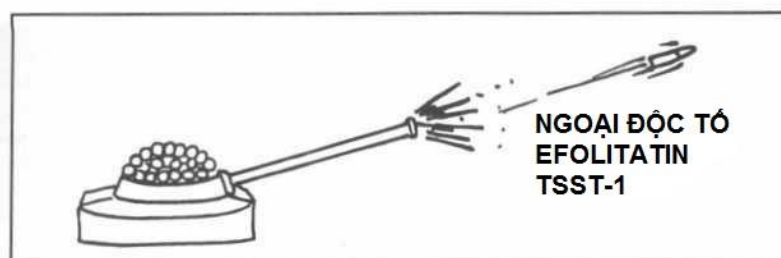
Ngoại Độc Tố

1) **Efoliatin**: Là một ngoại độc tố khuếch tán (diffusible exotoxin) gây nên **hội chứng da phỏng rộp** (scalded skin syndrome).

2) **Enterotoxin** (bền với nhiệt): Là ngoại độc tố gây nên ngộ độc thực phẩm, dẫn đến nôn mửa và tiêu chảy.

3) **Độc tố gây hội chứng sốc nhiễm độc** (toxic shock syndrome toxin) – (TSST-1): Độc tố này tương tự như độc tố gây sốt của Liên cầu tan huyết β nhóm Lancefield A, nhưng nguy hiểm hơn nhiều. Chúng gây ra hội chứng sốc nhiễm độc và được tìm thấy trong khoảng 20% tụ cầu vàng được phân lập. Những độc tố gây sốt này là những siêu kháng nguyên và liên kết với các phân tử MHC lớp II trên các tế bào trình diện kháng nguyên. Độc tố MHC II phiên phức này gây đáp ứng với tế bào T và làm phân tán các cytokin, dẫn đến hội chứng sốc nhiễm độc được mô tả dưới đây (xem **Mục 5.9**).

5.6. Tụ cầu vàng sản xuất ra vũ khí ngoại độc tố tên TSST – 1 để tấn công.



Tụ cầu vàng gây nên một loạt các bệnh lý ở trên bệnh nhân, và có thể gây viêm nhiễm hầu hết bất kỳ hệ thống cơ quan nội tạng nào. Các bệnh lý này có thể chia ra làm 2 nhóm:

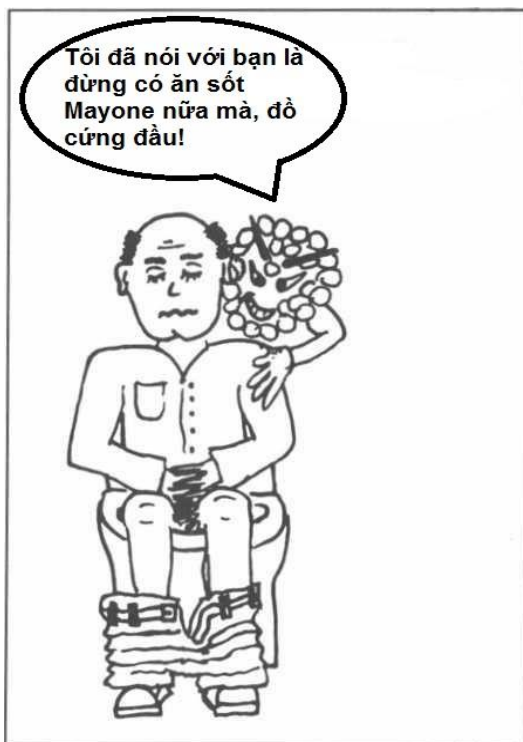
Bệnh lý do sự giải phóng ngoại độc tố

- 1) Viêm dạ dày – ruột (Gastroenteritis) (ngộ độc thức ăn)
- 2) Hội chứng sốc nhiễm độc
- 3) Hội chứng da phỏng rộp

Bệnh lý do vi khuẩn xâm nhiễm trực tiếp các cơ quan

- 1) Viêm phổi
- 2) Viêm màng não
- 3) Viêm tủy xương
- 4) Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp tính
- 5) Viêm khớp nhiễm khuẩn
- 6) Nhiễm khuẩn da
- 7) Nhiễm khuẩn huyết
- 8) Nhiễm khuẩn đường tiết niệu

Bệnh Lý Do Sự Giải Phóng Ngoại Độc Tố



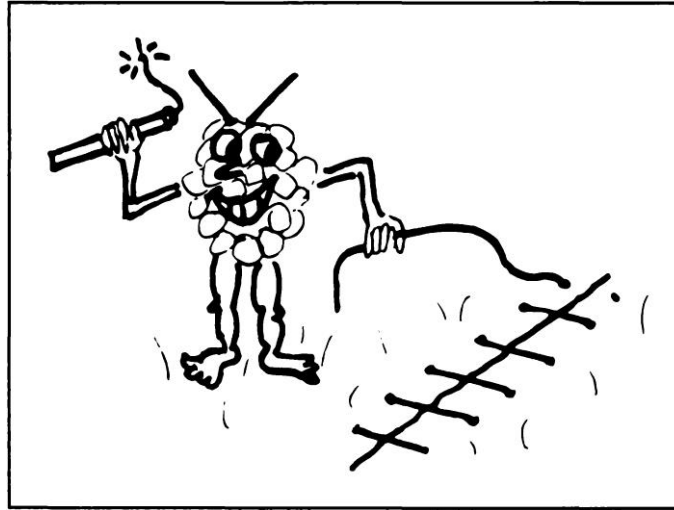
1) **Viêm dạ dày ruột:** Tụ cầu có thể sinh trưởng trong thức ăn và sản xuất ra ngoại độc tố. Sau đó nạn nhân sẽ ăn trúng phải những thức ăn có chứa ngoại độc tố này, khi đó chúng gây kích thích các nhu động ruột tiếp theo sau đó là các triệu chứng buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng, và đôi khi có sốt. Giai đoạn này kéo dài từ 12 – 24 giờ.

5.7. Tụ cầu vàng gây viêm dạ dày – ruột. “Tôi đã nói với bạn là đừng có ăn sốt Maiyone nữa mà, đồ cứng đầu!”

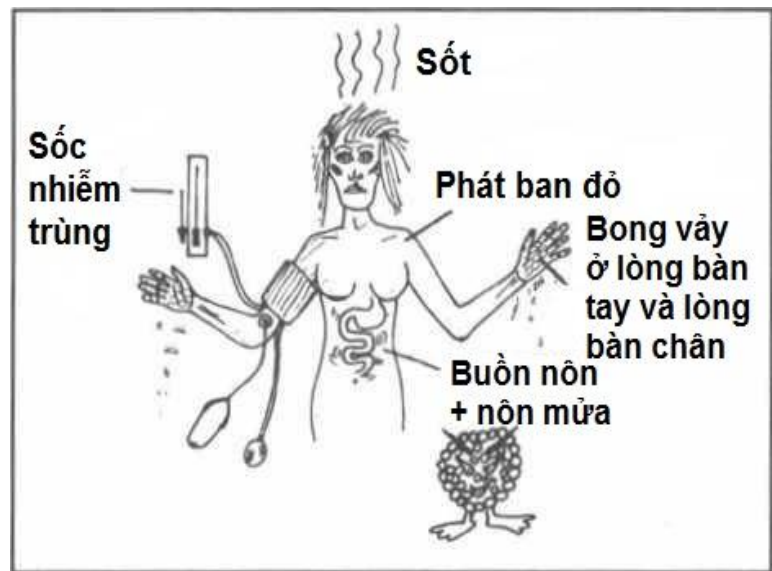
2) **Hội Chứng Sốc Nhiễm Độc:** Bạn có thể đã được nghe về hội chứng sốc nhiễm độc và băng vệ sinh siêu thấm. Tụ cầu vàng xuất hiện trên những

băng vệ sinh đó khi sử dụng trong một thời gian dài. Đây là một trong những cách kích thích tụ cầu vàng tiết ra ngoại độc tố TSST-1. Ngoại độc tố này xuyên qua niêm mạc âm đạo và là một chất kích thích mạnh yếu tố hoại tử u (TNF) và Interleukin-1. TSST-1 cũng tăng sự nhạy cảm của cơ thể với nội độc tố. Việc sử dụng băng vệ sinh không phải là nguyên nhân duy nhất gây nên hội chứng này, vì hội chứng này cũng xảy ra ở nam giới và phụ nữ không có kinh nguyệt.

5.8. Vết mổ bị nhiễm khuẩn sau khi phẫu thuật, nhiễm khuẩn da và dưới da, và nhiễm khuẩn sau khi sinh con hoặc sau khi phá thai đều có thể trở thành nơi tập trung của tụ cầu vàng để chúng tiết ra ngoại độc tố TSST-1.



5.9. Tụ cầu vàng tiết ra ngoại độc tố TSST-1 gây nên hội chứng sốc nhiễm độc. Độc tố này tạo nên các triệu chứng mà ta có thể nghĩ nó như là sự hỗn hợp giữa ngộ độc thức ăn (ngoại độc tố) và độc tố gây sốt của liên cầu gây nên sốt ban đỏ. Hội chứng này bao gồm các triệu chứng như khởi phát cơn sốt cao đột ngột, buồn nôn, nôn, tiêu chảy toàn nước (watery diarrhea) (tương tự như ở hội chứng bị nhiễm nội độc tố). Sau đó một vài ngày thì nổi lan nhanh các nốt ban đỏ (giống như sốt ban đỏ). Ở bên dưới 2 lòng bàn tay và lòng bàn chân bị bong vảy vào giai đoạn muộn của bệnh. Hội chứng sốc nhiễm độc đã được trình bày cùng với sốc do nhiễm khuẩn huyết ở **Chương 2**: huyết áp có thể hạ rất thấp và hệ thống cơ quan của bệnh nhân có thể bị thiệt hại nghiêm trọng do các tổn thương gây nên (như là hội chứng suy hô hấp cấp hoặc là suy thận cấp).



Việc điều trị bao gồm làm sạch các ổ nhiễm khuẩn, vứt bỏ băng vệ sinh dơ bẩn, làm thoát dịch mủ và rửa sạch vết thương bị nhiễm khuẩn cùng với sự hỗ trợ chăm sóc. Việc dùng kháng sinh có thể hỗ trợ điều trị bằng cách tiêu diệt vi khuẩn và ngăn chặn ngoại độc tố được sản xuất ra nhiều hơn. Tuy nhiên, kháng sinh không có tác dụng trị bệnh bởi vì chính ngoại độc tố mới là nguyên nhân gây ra các biểu hiện lâm sàng, chứ không phải là do vi khuẩn.

3) Hội Chứng Da Phồng Rộp: Bệnh lý này cũng tương tự như trong hội chứng sốc nhiễm độc. Một số chủng *Tụ cầu vàng* sản xuất ra **độc tố exfoliative A và B**, gây nên sự nhiễm khuẩn ở một vùng và tiết ra độc tố khuếch tán có khả năng gây ảnh hưởng lên những vùng ở xa. Khác với hội chứng sốc nhiễm độc đó là nó thường gây ảnh hưởng lên trẻ sơ sinh bởi sự nhiễm khuẩn ở vùng rốn vừa mới bị cắt hoặc gây nhiễm khuẩn da ở những trẻ lớn hơn. Trên lâm sàng, nó gây ra sự phân tách lớp biểu bì giữa, khi bong tróc lớp da mịn bên ngoài thì để lộ lớp da mỏng và đỏ ở ngay bên dưới. Việc chữa trị phải nhanh chóng và phải làm sao cho tỷ lệ tử vong là thấp nhất. Các thầy thuốc phải loại trừ trường hợp là dị ứng thuốc, vì khi đó nó cũng xảy ra các triệu chứng tương tự và có thể dẫn đến tử vong nếu việc sử dụng thuốc không được dừng lại.

Bệnh Lý Do Vi Khuẩn Xâm Nhiễm Trực Tiếp Các Cơ Quan

5.10. Các bệnh lý do sự xâm nhiễm trực tiếp đến các cơ quan của tụ cầu vàng. Giờ lại tiếp tục mừng tượng về một thầy phù thủy Staph đang sử dụng phép thuật (Chú ý là có một cụm tụ cầu đang ở trên đầu cây quyền trượng của ông ta).



Các bệnh lý này bao gồm:

1) **Viêm phổi:** Tụ cầu vàng là nguyên nhân hiếm gặp nhưng gây bệnh nghiêm trọng trong viêm phổi nhiễm khuẩn mắc phải ở cộng đồng. Nó thường xảy sau khi nhiễm bệnh về đường hô hấp trên do virus cúm với biểu hiện là cơn sốt đột ngột, rét run, đông đặc thùy phổi, làm phá hủy nhanh chóng các nhu mô phổi dẫn đến sự tạo thành các hang phổi (hội chứng hang). Sự tàn phá dữ dội của bệnh lý viêm phổi này thường gây ra tràn dịch và mủ ở màng phổi (có mủ bên trong màng phổi)

2) **Viêm Màng Não, Viêm Não, Áp-Xe Não:** Những bệnh nhân này có biểu hiện sốt cao, cứng cổ, đau đầu, lơ mơ, hôn mê, và có dấu hiệu thần kinh khu trú.

3) **Viêm tủy xương (Osteomyelitis):** Đây là một bệnh lý nhiễm khuẩn xương thường xảy ra ở bé trai dưới 12 tuổi. Sự nhiễm khuẩn này lây lan đến tủy xương làm sưng, nóng, đỏ, đau ở những mô trên vùng xương bị nhiễm khuẩn, sốt toàn thân, run.

4) **Viêm Nội Tâm Mạc Nhiễm Khuẩn Cấp Tính:** Đây là bệnh nhiễm khuẩn làm phá hủy các van tim, khởi đầu bởi cơn sốt cao ($39,5^{\circ}\text{C} - 40,5^{\circ}\text{C}$), ớn lạnh, đau nhức cơ (giống như cơn cảm cúm). Những bệnh nhân bị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp tính do tụ cầu có thể không có tiền sử về bệnh van tim và không có tiếng thổi van tim. Những nốt sùi mọc rất nhanh trên van tim gây phá hủy van tim và các nốt sùi này làm thuyên tắc máu lên não (nếu chúng ở bên van tim trái) và lên phổi (nếu chúng ở bên van tim phải). Những người sử dụng thuốc tiêm đường tĩnh mạch có khả năng làm tăng nguy cơ viêm nội tâm mạc ở van 3 lá và có thể bị viêm phổi do sự lây lan của vi khuẩn từ van bị viêm nhiễm này. Liên cầu nhóm viridans và liên cầu nhóm D cũng gây viêm nội tâm mạc nhưng bệnh tiến triển chậm chứ không cấp tính như ở tụ cầu (xem **mục 4.6**).

5) **Viêm Khớp Nhiễm Khuẩn:** Sự xâm nhiễm màng hoạt dịch của tụ cầu vàng gây nên một sự nhiễm khuẩn kín trong các khoang khớp (joint cavity). Bệnh nhân phàn nàn rằng có một khớp rất đau nhức và sưng đỏ làm cho khớp cử động bị hạn chế. Tụ cầu vàng là nguyên nhân rất thường gặp nên bệnh lý này ở trẻ em và người lớn trên 50 tuổi. Nếu không điều trị kịp thời, nhiều bệnh nhân sẽ vĩnh viễn mất chức năng của các khớp bị viêm nhiễm. Khi chẩn đoán, đòi hỏi phải kiểm tra chất hoạt dịch, đặc trưng nhất là chất hoạt dịch có màu vàng và đục, số lượng bạch cầu tăng cao ($>100,000$), cũng như là bắt màu nhuộm Gram dương. Khi điều trị yêu cầu phải cho dẫn lưu dịch mủ và các chất bẩn bên trong khớp và cho sử dụng các thuốc kháng khuẩn.

6) **Nhiễm Khuẩn Da:** Việc nhiễm khuẩn da hầu hết là do *Streptococcus pyogenes* (liên cầu sinh mủ thuộc chủng tan huyết β nhóm A) hoặc *Staphylococcus aureus* (tụ cầu vàng) gây ra. Nhưng về mặt triệu chứng lâm sàng thì không thể phân biệt được 2 loại này, và trong thực tế thì cả 2 này đều có thể tham gia. Liên cầu thì có thể được điều trị với penicillin G, nhưng với tụ cầu vàng thì chúng đã hầu như là đề kháng với kháng sinh này. Vậy chúng ta phải khéo léo làm sao để mà có thể lựa chọn được kháng sinh tác dụng lên được cả 2 loại này, trong khi càng khó khăn hơn nữa đó là việc ngày càng xuất hiện nhiều chủng CA-MRSA. Đối với những bệnh nhân ngoại trú, clindamycin thì thường là một sự lựa chọn tốt nhất.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Nhiễm khuẩn da do liên cầu hoặc tụ cầu trên một vùng da rộng hay nhỏ là tùy thuộc vào mức độ trầy xước của vùng da bị nhiễm khuẩn đó:

a) **Chốc Lở:** Thường xảy ra ở trên mặt, nhất là ở xung quanh miệng. Các mụn nước nhỏ dẫn đến các mụn mủ có màu mật ong, mưng mủ, dễ bong tróc.

b) **Viêm Mô Tế Bào:** Đó là sự nhiễm khuẩn sâu hơn của các tế bào. Mô tế bào trở sưng bóng, đỏ, đau nhức.

c) **Áp-xe Địa Phương, Đinh Râu, Hậu Bối:** Áp-xe là một ổ mủ khu trú. Nhiễm khuẩn nang lông tạo thành một hình chóp nón có chứa mủ bên trong và có viền đỏ xung quanh. Chính sự viêm nhiễm này có thể xâm nhập sâu hơn ở các mô dưới da để trở thành **đinh râu** (furuncle). Sự nhiễm khuẩn đó có thể lan ra những vùng liền kề với nó tạo thành một tổn thương lớn ở bên dưới da gọi là **hậu bối** (carbuncle). Đây là một ổ áp-xe quan trọng, nó phải được phẫu thuật để tháo mủ và các tổ chức bị hoại tử.

d) **Nhiễm Khuẩn Vết Thương:** Bất kỳ một vết thương trên da nào cũng đều có thể bị xâm nhiễm bởi tụ cầu vàng, gây nên áp-xe, viêm mô tế bào hoặc là cả hai. Khi vết thương sau phẫu thuật bị viêm, nó phải được cắt bỏ các mô chỉ để hở vết thương để cho thoát dịch, mủ từ đáy vết thương ra ngoài.

e) **Nhiễm Khuẩn Máu Và Ống Thông Tĩnh Mạch:** Các **tụ cầu vàng** có thể di chuyển từ da đến các ống thông tĩnh mạch trung tâm để gây nên nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn, cũng như là viêm nội tâm mạc.

Tụ Cầu Vàng Đề Kháng Methicillin

Hầu hết các chủng tụ cầu vàng đề kháng được với penicillin là do chúng tiết ra enzym penicillinase. Methicillin, Nafcillin, và những penicillin kháng penicillinase khác không bị tác dụng bởi penicillinase, vì thế mà cho phép chúng tiêu diệt được hầu hết các chủng tụ cầu vàng. MRSA là một chủng tụ cầu vàng đã đề kháng được với nhiều loại thuốc, kể cả với methicillin và nafcillin. Sự đề kháng này có được là do một đoạn ADN (mecA) trung gian của nhiễm sắc thể mã hóa ra loại **protein 2A gắn penicillin** mới để cùng lắp ráp cùng với vách tế bào peptidoglycan trong khi protein gắn penicillin bình thường (transpeptidase) bị ức chế. Cho đến gần đây, hầu hết các chủng MRSA đã phát triển trong các bệnh viện dưới sự ảnh hưởng của các kháng sinh mạnh. Những chủng này được phân loại như là một kiểu nhiễm MRSA bệnh viện hay HA-MRSA (kiểu phân loại này đang bắt đầu không còn phù hợp). Nhìn chung các bệnh viện mắc phải MRSA đang biểu hiện tình trạng đề kháng kháng sinh rộng rãi. Trong những trường hợp này thì vancomycin vẫn được xem là loại kháng sinh hữu ích nhất. Thật không may là đang có các báo cáo rằng hiện nay đang có các chủng tụ cầu vàng đề kháng với vancomycin. Những VRSA được phân lập có chứa yếu tố transposon ADN của nhiễm sắc thể được gọi là **vanA** được chuyển từ các Enterococcus kháng vancomycin (VRE), những đoạn ADN này mã hóa một loạt các protein đó là làm thay đổi đoạn cuối D-alanine-D-alanine của vách tế bào peptidoglycan thành D-alanine-D-lactate có chức năng làm giảm ái lực với vancomycin.

Tụ Cầu Vàng Đề Kháng Methicillin Có Nguồn Gốc Cộng Đồng

Trong những năm gần đây, chúng ta đã chứng kiến sự xuất hiện của nhiều bản sao vô tính của MRSA và được đặt tên là MRSA “có nguồn gốc cộng đồng” do sự xuất hiện của nó ở ngoài khu vực bệnh viện. Đã có rất nhiều báo cáo về sự tấn công của những vụ dịch do chủng CA-MRSA gây ra trong các đội thể thao. Tụ cầu thường trú ngụ trong vùng mũi họng của con người và những vùng có da gấp nếp, điều này dẫn đến sự phát triển của các bệnh lý nhiễm khuẩn da hoặc mô do tụ cầu vàng cùng với các vi khuẩn tương tự. Việc tiếp xúc với CA-MRSA có thể vô tình khiến người đó trở thành vật trung gian mang mầm bệnh và có thể phát tán các bệnh gây nhiễm khuẩn da và mô mềm. CA-MRSA mang gen mã hóa cho độc tố Pantone – Valentine Leukocidin (PVL), là loại độc tố có xu hướng liên kết với da và mô mềm hình thành các ổ áp-xe da. Cả hai HA-MRSA và CA-MRSA đều truyền các gen kháng thuốc của chúng thông qua các yếu tố di truyền đến các vi khuẩn khác. Các gen mã hóa đề kháng methicillin được vận chuyển trên một đoạn gen có tên là **SCCmec**. Nhưng việc mã hóa chỉ xảy ra ở những chủng HA-MRSA cũ có chứa một yếu tố SCCmec, đó là những đoạn gen lớn và cồng kềnh vì nó cũng mang nhiều gen đề kháng với các loại kháng sinh ngoài methicillin. Dẫn đến việc sự di truyền này là một quá trình khá tốn thời gian. Ngược lại, ở những “đứa trẻ mới sinh” CA-MRSA này lại lại có yếu tố SCCmec nhỏ nhẹ hơn và cũng dễ dàng thực sự di truyền giữa các tụ cầu với nhau. Kết quả là CA-MRSA được phát tán khá nhanh và hiện nay là chủng kháng methicillin chiếm ưu thế ở bên trong và cả bên ngoài bệnh viện. Nhưng cũng vẫn còn may mắn cho chúng ta là CA-MRSA vẫn còn nhạy cảm với một số loại kháng sinh đường uống như là clindamycin và trimethoprim-sulfamethoxazole.

***Bảng 5.1. Tóm Lược Các Loại Tụ Cầu**

Chú ý: IV là đường tiêm thuốc tĩnh mạch

Để biết thêm thông tin về các cơ chế đề kháng thuốc kháng sinh của tụ cầu vàng, xin vui lòng tham khảo thêm ở **Chương 34**

TỤ CẦU GRAM (+)	SỰ TRAO ĐỔI CHẤT	ĐỘC LỰC	ĐỘC TỐ	LÂM SÀNG	CHẨN ĐOÁN	ĐIỀU TRỊ
<i>Staphylococcus aureus</i>	1. Catalase (+) 2. Coagulase (+) 3. Yếm khí tùy ý	<i>Protein Bảo Vệ:</i> 1. Protein A: liên kết với IgG, ngăn chặn sự opsonin hóa và sự thực bào 2. Coagulase: hình thành cấu trúc fibrin bao xung quanh vi khuẩn 3. Hemolysin 4. Leukocidin 5. Penicillinase <i>Protein Phá Hủy Mô:</i> 1. Hyaluronidase: phá vỡ các mô liên kết 2. Staphylokinase: ly giải các cục máu đông 3. Lipase	Độc Tố Xâm Nhiễm 1. Exfoliatin: gây hội chứng da phỏng rộp 2. Enterotoxin: ngộ độc thức ăn 3. Độc tố gây hội chứng sốc nhiễm độc (TSST-1)	A. Bờ Ngoài Độc Tố 1. Viêm dạ dày – ruột (ngộ độc thức ăn): nôn và tiêu chảy khởi phát nhanh chóng, bình phục nhanh 2. Hội chứng sốc nhiễm độc: A. Sốt cao B. Buồn nôn hoặc nôn C. Tiêu chảy toàn nước D. Nổi hồng ban E. Hạ huyết áp F. Bong vảy lòng bàn tay và lòng bàn chân. 3. Hội chứng da phỏng rộp B. Xâm Nhiễm Trực Tiếp 1. Viêm phổi 2. Viêm màng não 3. Viêm tủy xương (ở trẻ em) 4. Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp tính	1. Nhuộm Gram: Cầu khuẩn Gram (+) tạo thành các cụm 2. Nuôi cấy: A. Tan huyết β B. Tạo ra sắc tố vàng 3. Chuyển hóa A. Catalase (+) B. Coagulase (+) 4. Phản ứng chuỗi Polymerase (PCR) phát hiện rARN	1. Các penicillin kháng pinicillinase: nafcillin (IV) và dicloxacillin (uống) 2. Cephalosporin thế hệ thứ 1: cefazolin (IV), cephalexin (uống) điều trị bằng tiêm tĩnh mạch 3. Clindamycin (IV hoặc uống) Nếu là MRSA 1. Vancomycin (IV) 2. Daptomycin (IV) 3. Clindamycin (IV và uống) 4. Trimethaprim-sulfamethoxazole (IV và uống) 5. Linezolid (IV và uống)

<i>Staphylococcus aureus</i> (tiếp theo)				5. Viêm khớp 6. Nhiễm khuẩn da 7. Nhiễm khuẩn huyết 8. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1. Catalase (+) 2. Coagulase (-) 3. Yếm khí tùy ý	1. Vỏ Polisaccharid: giúp bám chặt vào các thiết bị nhân tạo. Tạo thành một màng sinh học 2. Tính đề kháng cao với kháng sinh		A. Nhiễm khuẩn bệnh viện 1. Các khớp giả 2. Các van tim giả 3. Nhiễm khuẩn huyết từ đường truyền tĩnh mạch 4. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu B. Chết bản có nhiều ở trên da trong máu nuôi cấy	1. Nhuộm Gram: có các cầu khuẩn Gram (+) tạo thành các cụm 2. Nuôi cấy 3. Chuyển hóa A. Catalase (+) B. Coagulase (-)	Vancomycin (khi đề kháng với nhiều loại kháng sinh)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1. Catalase (+) 2. Coagulase (-) 3. Yếm khí tùy ý			Nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở phụ nữ hay quan hệ tình dục	1. Nhuộm Gram: có các cầu khuẩn Gram (+) tạo thành các cụm 2. Nuôi cấy: tan huyết ð 3. Chuyển hóa A. Catalase (+) B. Coagulase (-)	Penicillin

Staphylococcus epidermidis

Đây là một loại vi khuẩn chí bình thường và được tìm thấy rộng rãi trên cơ thể của chúng ta. Không giống như tụ cầu vàng đó là nó không có enzym coagulase (**Coagulase âm tính**)

Các tụ cầu này sống một cách hòa bình trên da của chúng ta mà không gây ra bệnh lý gì cả. Tuy nhiên, trên những bệnh nhân nội trú được đặt ống thông tiểu Foley hoặc đặt đường truyền tĩnh mạch có thể bị nhiễm khuẩn khi các vi khuẩn di chuyển từ da để đi vào bên trong cơ thể dọc theo những ống này.

Staphylococcus epidermidis (Tụ cầu da) là một tác nhân gây nhiễm khuẩn da phổ biến ở trong môi trường nuôi cấy máu. Để xác định sự nhiễm khuẩn da này, ta lấy máu ở những vùng da nghi nhiễm *Staphylococcus epidermidis*. Nuôi cấy ở 2 vùng khác nhau để xác định sự tăng trưởng của *Staphylococcus epidermidis*, từ đó giúp xác định được là đây là sự nhiễm khuẩn *Staphylococcus epidermidis* thực sự hay chỉ là sự nhiễm khuẩn da do các vi khuẩn khác. Nếu chỉ có một trong hai mẫu có sự phát triển *Staphylococcus epidermidis* thì có khả năng đây là sự nhiễm khuẩn da do các vi khuẩn khác. Tuy nhiên, nếu cả hai mẫu dương tính thì khả năng nhiễm khuẩn da do *Staphylococcus epidermidis* là rất cao.

Staphylococcus epidermidis cũng gây nên sự nhiễm khuẩn lên các bộ phận nhân tạo của cơ thể như là khớp giả, van tim nhân tạo, ống thông thẩm phân phúc mạc. Trong thực tế thì *Staphylococcus epidermidis* là loại thường gặp nhất trong tất cả các vi khuẩn được phân lập từ các bộ phận nhân tạo bị nhiễm khuẩn. Những sinh vật này có lớp vỏ nhày capsul polysaccharid cho phép chúng bám lên các bộ phận nhân tạo đó.

Staphylococcus epidermidis thường hình thành **màng sinh học** trên các ống thông tĩnh mạch và gây ra bệnh lý nhiễm khuẩn huyết và bệnh lý nhiễm khuẩn huyết liên quan catheter. Màng sinh học là một mạng lưới polysaccharid ngoại bào, nó tương tự như các lớp vỏ capsul polysaccharid khác bao quanh vi khuẩn như một hàng rào cơ học. Màng sinh học này cho phép chúng bám trên các bộ phận nhân tạo, ví dụ như ở các ống thông tĩnh mạch, và cũng có chức năng bảo vệ chúng khỏi bị tấn công bởi các kháng sinh và hệ thống miễn dịch. Hãy tưởng tượng như là các vi khuẩn này tiết ra chất bê tông polysaccharid để bao xung quanh chúng giống như một bức tường thành sinh học.

Staphylococcus saprophyticus

Vi khuẩn này là một nguyên nhân hàng đầu (chỉ đứng sau *E. coli*) gây nên nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở những người phụ nữ trẻ tuổi hay hoạt động tình dục. Nó thường xảy ra ở phụ nữ (95%) và thường có nguồn gốc cộng đồng (chứ KHÔNG phải trong bệnh viện). Là vi khuẩn không giải phóng enzym coagulase (coagulase âm tính).

CHƯƠNG 6. BACILLUS VÀ CLOSTRIDIUM (TẠO NHA BÀO)

Hiện nay có 6 loại vi khuẩn Gram dương có vai trò quan trọng về mặt y khoa: 2 cầu khuẩn, 4 trực khuẩn. Hai trong bốn trực khuẩn đó có tạo nha bào, còn lại là không tạo nha bào. Chúng ta đã tìm hiểu xong về 2 cầu khuẩn Gram dương (liên cầu và tụ cầu). Trong chương này, chúng ta sẽ tìm hiểu tiếp về 2 trực khuẩn Gram dương có **tạo nha bào** đó là: **Bacillus** và **Clostridium**.

Bacillus và *Clostridium* gây nên các bệnh lý do chúng tiết ra các ngoại độc tố mạnh (xem **mục 2.8**). Chúng có đặc tính chuyển hóa hóa sinh khác nhau đó là *Bacillus* (Trực khuẩn than) chỉ chuyển hóa trong môi trường có oxy (nên là **vi khuẩn hiếu khí**), trong khi *Clostridium* là **vi khuẩn yếm khí**, hay trong môi trường (**Closet**) kín không khí.

BACILLUS

Có 2 chủng gây bệnh thuộc Gram dương, **hiếu khí**, tạo bào tử: *Bacillus anthracis* và *Bacillus cereus*. *Bacillus anthracis* gây nên bệnh than (anthrax) và *Bacillus cereus* gây nên bệnh viêm dạ dày – ruột (ngộ độc thức ăn).

Bacillus anthracis

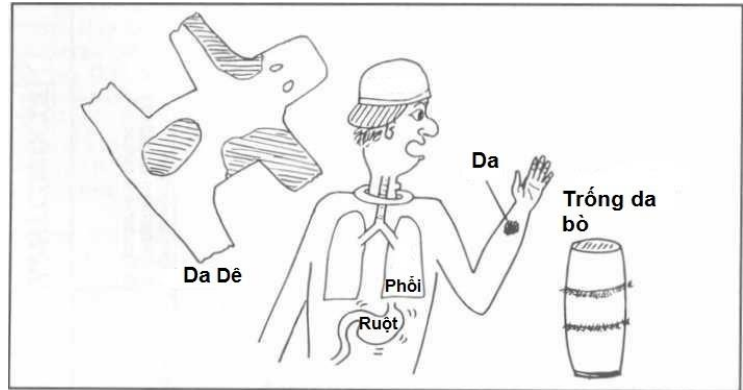
(Bệnh than)

Bacillus anthracis là một vi khuẩn khá độc đáo ở chỗ là nó chỉ có một vỏ capsul được tạo bởi protein (acid poly-D-glutamic). Chính vỏ capsul giúp ngăn cản sự thực bào. *Bacillus anthracis* gây nên bệnh than, bệnh lý này thường xảy ra ở các loại động vật ăn cỏ (bò và cừu). Con người thường bị nhiễm nha bào của *Bacillus anthracis* khi tiếp xúc trực tiếp với động vật bị nhiễm khuẩn hoặc với bùn đất, hoặc khi xử lý các sản phẩm từ động vật bị nhiễm khuẩn, như là da hay lông thú. Tại Mỹ, đã có báo cáo nhiễm bệnh do tiếp xúc với các sản phẩm lông dê từ Hati, như là trống hoặc thảm. Sự truyền bệnh giữa con người với nhau đã chưa bao giờ được báo cáo.

Bacillus anthracis tạo ra nha bào rất bền, chịu được khô hạn, sức nóng, tia cực tím, chất khử trùng, và có thể sống sót ở dạng không hoạt động trong đất trong nhiều thập kỷ. Sau khi nó được đưa đến phổi, ruột, hoặc một vết thương ở da thì nó sẽ nảy mầm và tiết ra độc tố. Mầm bệnh và vec-tơ biểu thị (expression of plasmid) mã hóa cho các yếu tố độc lực (trên plasmid **pXO1** và **pXO2** đã được điều chỉnh lên nhiệt độ 37°C, nồng độ CO₂, và các protein huyết thanh). Vì thế nha bào chỉ được hoạt hóa khi được đưa vào vật chủ! Vì những nha bào có kích thước rất nhỏ (1 – 2 µm, một điều kiện lý tưởng để đi đến các phế nang!), có tính ổn định và gây nên tỷ lệ tử vong cao trong bệnh than thể phổi (sau khi hít phải nha bào), cho nên nó được xem như là một ứng cử viên “nặng ký” cho khủng bố sinh học và chiến tranh. Nỗi sợ hãi này được thực hiện ở Mỹ vào tháng 10 năm 2001 khi ghi nhận được 22 trường hợp đã nhiễm hoặc đang nghi ngờ bị nhiễm

bệnh than. Các trường hợp đầu tiên được xác định là trên các nhân viên bưu chính ở New Jersey và Washington D.C. Ba lá thư đã được tìm thấy đều có chứa các nha bào trực khuẩn than và việc dựa trên các nha bào bám vào bản đánh máy thì không thể biết được nó bắt nguồn từ đâu. Có 11 cá nhân bị ảnh hưởng bởi bệnh than thể da và đã được phục hồi khi được điều trị tốt. Trong 9 trường hợp xác nhận bị nhiễm bệnh than thể phổi thì có 4 trường hợp tử vong. Ngoài ra, còn có 2 trường hợp nghi nhiễm bệnh than ở đường hô hấp và đều đã tử vong.

6.1. Những nha bào *Bacillus anthracis* trú ngụ trong những sản phẩm bị nhiễm bệnh được làm từ da và lông dê. Các nha nào có thể nảy mầm trên vết trầy xước của da (bệnh than thể da), do hít vào phổi (bệnh than thể phổi) hoặc đi vào đường tiêu hóa do ăn phải (bệnh than thể ruột). Các nha bào thường bị thực bào bởi các đại thực bào ở da, phổi, hoặc ruột và khi đó chúng nảy mầm, trở thành các trực khuẩn Gram dương dạng hoạt động. Vi khuẩn này được giải phóng từ đại thực bào, sinh sản trong hệ bạch huyết, rồi khi đó chúng xâm nhập vào trong máu (lên tới 10 – 100 triệu con trong mỗi ml máu!!!).



Khi bị nhiễm bệnh than thể da (con đường phổ biến nhất để xâm nhập, *Bacillus anthracis* nhanh chóng nhân đôi và tiết ra một chất ngoại độc tố mạnh. Ngoại độc tố này gây hoại tử mô tại chỗ, biểu hiện là một tổn thương không đau, có màu đen do hoại tử ở giữa nốt phỏng (edema). Tổn thương này được gọi là **nốt mủ ác tính** (malignant pustule), và khi không được điều trị bằng kháng sinh (penicillin) thì *Bacillus anthracis* có thể tiếp tục phát triển và phát tán qua đường máu và có thể dẫn đến tử vong. Tổn thương da thường tự lành lặn trong khoảng 80 – 90% trường hợp, nhưng đôi khi da bị hoại tử nặng và xảy ra sốc.

Bệnh than thể phổi, còn gọi là bệnh lý woolsorter, đây không phải là bệnh viêm phổi thực sự. Các nha bào được bắt giữ bởi các đại thực bào ở phổi và được chuyển đến rốn phổi và các hạch bạch huyết trung thất, tại nơi đây chúng sẽ được nảy mầm. Xuất huyết trung thất dẫn đến giãn nở vùng trung thất (vùng này ở xung quanh và phía trên tim trái có thể thấy được trên phim X-Quang ngực thẳng và CT scan) và tràn dịch màng phổi.

Bệnh than thể ruột thường dẫn đến tử vong nhưng may mắn là rất ít gặp thể bệnh này. Ở thể bệnh này, những nha bào đã xâm nhập vào cơ thể theo đường tiêu hóa (thường là từ thịt đã bị nhiễm khuẩn). *Bacillus anthracis* sinh sản và phát triển trong ruột, tại đây chúng sản xuất ngoại độc tố. Ngoại độc tố này gây tổn thương hoại tử ruột gây cho bệnh nhân có những biểu hiện như nôn mửa, đau bụng và tiêu chảy ra máu.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Việc sản xuất ra ngoại độc tố là nguyên nhân chính giải thích tại sao bệnh than lại có tỷ lệ tử vong cao. Những ngoại độc tố này được mã hóa trên một plasmid được gọi là **pXO1**. Ngoại độc tố có chứa 3 loại protein riêng biệt mà bản thân chúng không phải là độc tố nhưng lại cùng nhau gây ra những tác động toàn thân của bệnh than:

1) **Yếu tố Edema (EF)**: Đây là tiểu đơn vị A hoạt hóa của ngoại độc tố và đây là một adenylate cyclase phụ thuộc calmodulin. Nó làm tăng AMP vòng (cAMP) từ đó có tác dụng làm suy yếu chức năng bạch cầu đa nhân trung tính và gây mảng phù nề lớn (do phá vỡ cân bằng nội môi của nước).

2) **Kháng nguyên Protective (PA)**: Kích thích sự xâm nhập EF vào các tế bào thực bào (tương tự như tiểu phần B của các độc tố A-B khác, xem phần ngoại độc tố ở Chương 2).

3) **Yếu tố Lethal (LF)**: Là một enzym phân giải kim loại kẽm (zinc metalloprotease) gây bất hoạt enzym protein kinase. Độc tố này kích thích các đại thực bào tiết ra yếu tố hoại tử α (α -TNF) và interleukin – 1 β góp phần gây tử vong trong bệnh than.

Một plasmid thứ hai, **pXO2**, mã hóa cho 3 gen cần thiết cho sự tổng hợp lớp vỏ **polyglutamyl**. Lớp vỏ này giúp các vi khuẩn sinh dưỡng ức chế sự thực bào. Nói chung cả hai loại plasmid trên đều có vai trò quan trọng trong độc tính của vi khuẩn.

Việc chẩn đoán nhanh chóng và sử dụng kịp thời ciprofloxacin hoặc doxycycline là rất quan trọng trong việc ngăn ngừa tỷ lệ tử vong cao do nhiễm khuẩn toàn thân bởi *Bacillus anthracis*. Kể từ vụ khủng bố sinh học năm 2001 thì các xét nghiệm nhạy cảm hơn và chẩn đoán nhanh chóng đã được phổ biến, bao gồm cả việc tạo ra một gạc tăm bông phết họng mũi để làm phản ứng chuỗi polymerase có khả năng phát hiện lên tới 3 nha bào và hiện nay đang cải thiện hơn về kỹ thuật huyết thanh học. Các cá nhân đang làm các công việc có nguy cơ cao (như chăm sóc dê hay bò ở những nước có bệnh than đang lan tràn) và những nhân viên quân sự nên được tiêm một loại vaccin có chứa kháng nguyên bảo vệ (PA). Và các loài vật nuôi cũng nên được tiêm phòng loại vaccin sống giảm độc lực đã được loại bỏ lớp vỏ protein kháng thực bào (antiphagocytic) của trực khuẩn than. Các loại vaccin sống được xem là quá nguy hiểm khi sử dụng cho con người.

Bacillus areus

(“Hãy thật cẩn trọng”)

Bacillus cereus khác so với *Bacillus anthracis* ở chỗ là chúng di động, không có capsul và đề kháng với penicillin. *Bacillus cereus* gây ra ngộ độc thức ăn (buồn nôn hoặc nôn và tiêu chảy). Ngộ độc thức ăn xảy ra do ăn phải thức ăn bị nhiễm nha bào của *Bacillus cereus* không được nấu chín đúng cách lúc ban đầu ($\leq 100^{\circ}\text{C}$). Khi đó các nha bào này nảy mầm trong thức ăn và bắt đầu sản xuất ra ngoại độc tố. Để làm bất hoạt các nha bào này thì thực phẩm phải được nấu chín ở nhiệt độ cao hoặc được bảo quản lạnh đúng cách.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Bacillus cereus có thể tiết ra 2 loại độc tố ruột, và chúng gây ra các bệnh lý ngộ độc thức ăn khác nhau:

1) **Độc tố không bền với nhiệt** (heat – labile toxin) tương tự như độc tố ruột gây bệnh tả và độc tố LT của *E. coli* (xem **Mục 2.8**), độc tố này gây ra các triệu chứng như buồn nôn hoặc nôn, đau bụng và tiêu chảy, kéo dài từ 12 – 24 giờ.

2) **Độc tố bền với nhiệt** (heat – stable toxin) tạo ra hội chứng lâm sàng tương tự như trong ngộ độc thức ăn do Tụ cầu vàng, thời gian ủ bệnh ngắn kèm theo buồn nôn và nôn nặng, tiêu chảy phân nước ngắn hạn.

Khi một bệnh nhân được vội vã đưa vào trong bệnh viện do bị ngộ độc thức ăn và xét nghiệm mẫu thức ăn cho thấy có *Bacillus aureus* thì cách ứng phó tốt nhất khi bạn chỉ định điều trị bằng các kháng sinh cho bệnh nhân đó là “**Hãy thật cẩn trọng**, Dr. Goofball”. Kể từ khi xảy ra ngộ độc thức ăn do độc tố ruột đã được tạo ra trước đó bởi *Bacillus cereus* thì việc điều trị kháng sinh sẽ không thể thay đổi được diễn biến của các triệu chứng ở trên bệnh nhân.

CLOSTRIDIUM

Clostridium cũng là một trực khuẩn Gram dương, tạo nha bào. Tuy nhiên, chúng lại thuộc **nhóm yếm khí** và có thể vì thế mà chúng đã được tách riêng với nhóm trực khuẩn hiếu khí, tạo nha bào (*Bacillus*) bằng việc dựa trên môi trường yếm khí. Đây là nhóm vi khuẩn có vai trò rất quan trọng trong việc gây nên các bệnh lý đó là ngộ độc thịt, uốn ván, hoại thư sinh hơi, viêm đại tràng giả mạc.

Clostridium hại lên con người bằng cách tiết ra các sản phẩm ra các ngoại độc tố và các enzym cực kỳ mạnh. Việc chẩn đoán nhanh chóng các trường hợp nhiễm *Clostridium* đóng vai trò quyết định hoặc nếu không thì bệnh nhân sẽ bị tử vong!!!!

Clostridium botulinum

(Ngộ Độc Thịt)

Clostridium botulinum sản xuất ra một chất độc tố thần kinh rất nguy hiểm, là nguyên nhân của một cơn ngộ độc thức ăn và gây tử vong nhanh chóng. Độc tố thần kinh này ức chế giải phóng các acetylcholine (ACh) từ các cúc tận cùng ở màng trước synap trong hệ thống thần kinh tự chủ và các tâm vận động gây nên **liệt mềm** cơ

Ngộ Độc Thịt Ở Người Lớn

Việc ăn cá hun khói hay rau củ đóng hộp đều có khả năng bị nhiễm bệnh ngộ độc thịt. Nha bào *Clostridium botulinum* trôi nổi trong không khí và có thể bám lên thức ăn. Nếu như thức ăn đã được nấu chín kỹ thì những nha bào này sẽ chết. Tuy nhiên, nếu như thức ăn đã bị nhiễm nha bào mà không được nấu chín kỹ và được để vào trong môi trường kín không khí (như là chai

hoặc lon đóng kín, những túi ziplock loại để đông lạnh), khi đó *Clostridium botulinum* sẽ phát triển và sản xuất ra độc tố thần kinh. Những người ăn những thức ăn được chứa trong những vật dụng khi nó đã được mở ra khoảng 1 tuần sau thì sẽ **chịu những hậu quả từ độc tố thần kinh nguy hiểm này**. Bệnh nhân không có sốt, có biểu hiện liệt dây thần kinh sọ não đối xứng hai bên gây nên nhìn đôi (song thị) và chứng nuốt khó (dysphagia). Tiếp theo là yếu cơ toàn thể, điều này nhanh chóng dẫn tới liệt các cơ hô hấp và cuối cùng là gây tử vong. Bệnh nhân cần phải được điều trị nhanh chóng bằng các thuốc kháng độc tố, việc này có thể làm trung hòa các độc tố đang lưu hành tự do trong máu. Và điều cũng cực kỳ quan trọng đó là bệnh nhân cần phải được cho đặt nội khí quản và hỗ trợ hô hấp cho đến khi nào các cơ hô hấp hoạt động trở lại.

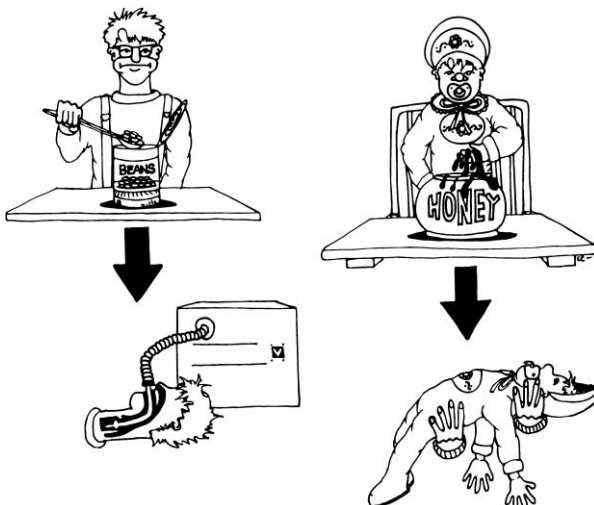
Ngộ Độc Thịt Ở Trẻ Sơ Sinh

Ngộ độc thịt ở trẻ sơ sinh xảy ra khi trẻ **ăn phải các thức ăn bị nhiễm nha bào của *Clostridium botulinum*** (có trường hợp được ghi nhận do trẻ ăn phải mật tươi bị nhiễm nha bào). Các nha bào này nảy mầm, sau đó *Clostridium botulinum* phát triển và cư trú ở đường ruột của trẻ sơ sinh. Từ đây, độc tố gây ngộ độc thịt được tiết ra.

Ban đầu, trẻ bị táo bón từ 2 – 3 ngày. Tiếp theo là có biểu hiện nuốt khó và yếu cơ (muscle weakness). Những đứa trẻ “mềm” này cần phải được nhập viện và được chỉ định điều trị hỗ trợ. Một nghiên cứu gần đây đã khẳng định về lợi ích trong điều trị khi được cho tiêm tĩnh mạch globulin miễn dịch (BIG-IV) cho trẻ bị ngộ độc thịt. BIG-IV có điểm khác so với chất kháng độc tố thịt có nguồn gốc từ huyết thanh ngựa sử dụng cho người lớn ở chỗ đó là nó được chiết xuất từ huyết thanh người và do đó nó hạn chế dẫn đến các tác dụng phụ như là bệnh huyết thanh (serum sickness) hoặc sốc phản vệ. (McDonald LC và cộng sự. NEJM, 2006).

Độc Tố Thịt Từ Vết Thương

Ngộ độc thịt từ vết thương bị nhiễm vi khuẩn *Clostridium botulinum* là trường hợp phổ biến nhất của bệnh lý ngộ độc thịt, nó có liên quan tới vết thương bị nhiễm trùng sâu, khi đó nó trở thành một môi trường lý tưởng cho các nha bào từ đất hoặc môi trường xung quanh trú ngụ để nảy mầm và sản xuất độc tố. Các biểu hiện cũng tương tự như ở bệnh lý ngộ độc thịt ở người lớn ngoại trừ nó không có các triệu chứng báo trước ở hệ tiêu hóa và thời gian ủ bệnh cũng lâu hơn. Ngoài ra, bệnh nhân có nhiều khả năng bị một cơn sốt cao và tăng số lượng bạch cầu. Điều trị cho bệnh nhân chủ yếu là phẫu thuật để loại bỏ các mô chết, và thường sử dụng các kháng có thể tác dụng lên các vi khuẩn *Clostridium* và các tác nhân gây bệnh khác cùng tồn tại.



6.2. Ngộ độc thịt. Người lớn đang ăn món đậu được đóng hộp cùng với độc tố thần kinh, trong khi trẻ sơ sinh thì đang ăn mật ong bị nhiễm nha bào *Clostridium botulinum*. Ở người lớn thường phải được cho đặt nội khí quản và hỗ trợ hô hấp trong khi ở trẻ sơ sinh thì chỉ là “mềm”.

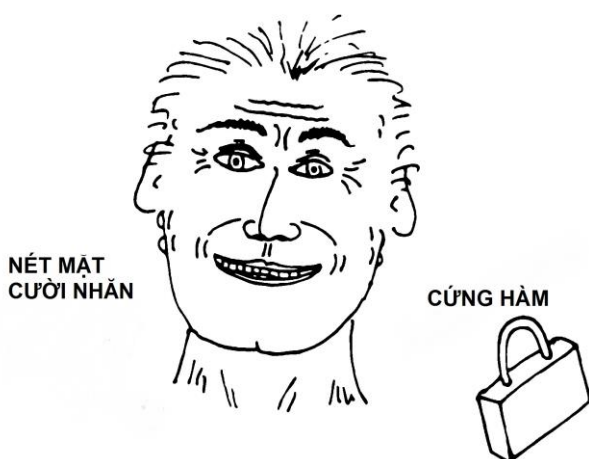
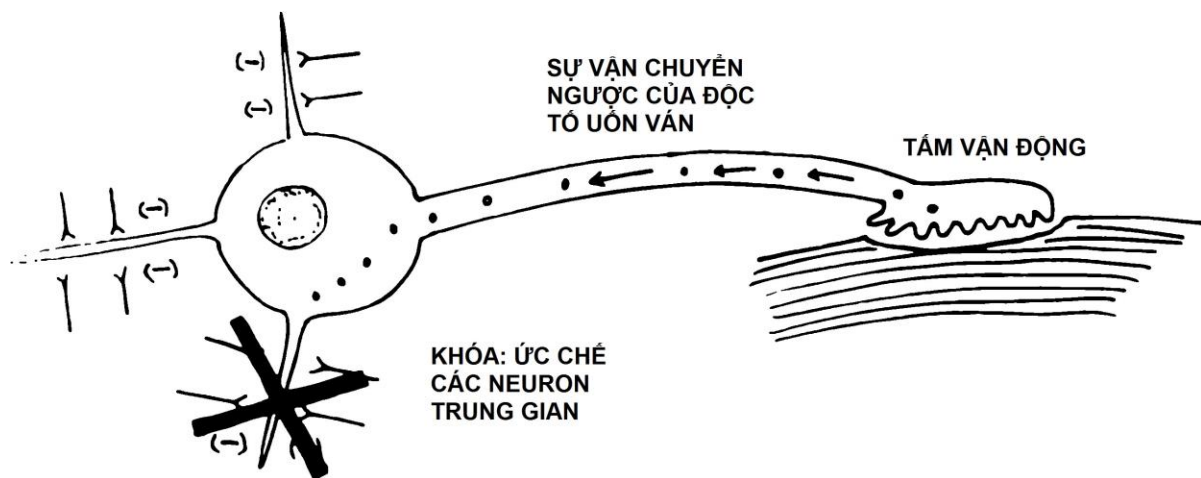
Clostridium tetani

(Uốn Ván)

Clostridium tetani gây nên **uốn ván**, đây là một bệnh lý cổ điển xảy ra sau khi mà một cây đinh gỉ sét đâm phải và tạo nên vết thương nhưng nha bào có thể từ vết thương da đó mà xâm nhiễm vào bất kỳ một đối tượng nào bị phải. Nha bào *Clostridium tetani* thường được tìm thấy ở trong đất và phân của động vật, chúng cư trú bên trong vết thương và nảy mầm miễn sao vùng đó là một môi trường yếm khí (mô bị hoại tử). Tại nơi đó, *Clostridium tetani* tiết ra **ngoại độc tố hướng thần kinh** (tetanospasmin).

Độc tố uốn ván gây nên sự co kéo dài của các cơ xương được gọi là **cơ co cứng** (tetany).

6.3. Tetany xảy ra khi độc tố uốn ván được đưa đến các khớp cơ-thần kinh (neuromuscular junction) và được đưa đến hệ thần kinh trung ương. Các độc tố này tác động lên các tế bào Renshaw ức chế các neuron trung gian, ngăn chặn tiết GABA và glycin gây nên sự ức chế dẫn truyền thần kinh. Sự **ức chế** các neuron trung gian **ức chế** cho phép các neuron vận động phát xung các xung động có tần số cao đến các tế bào cơ, kết quả là gây ra sự co cứng các cơ (uốn ván).



6.4. Trên lâm sàng, một bệnh nhân bị uốn ván có biểu hiện co thắt các cơ nghiêm trọng, đặc biệt là các cơ hàm (được gọi là **trimus**, hay **cứng hàm**). Biểu hiện trên nét mặt của bệnh nhân trông như đang cười nhe răng rất kỳ quái, được gọi là **nét mặt cười nhả** (risus sardonicus), mà nguyên nhân là do sự co thắt các cơ mặt. Ở đoạn cứng hàm này thì bệnh nhân có tỷ lệ tử vong rất cao.

Bởi có tỷ lệ tử vong cao, cho nên ở Mỹ việc tiêm chủng dự phòng bằng vaccin bất hoại độc tố (uốn ván) bằng formalin được thực hiện 10 năm một lần nhằm tăng cường hoạt động của các kháng thể để chống lại độc tố uốn ván, khi các kháng thể miễn dịch này đã được tạo ra từ lúc còn sơ sinh. Có thể ta sẽ không nhớ được mũi tiêm đầu tiên (bởi lẽ vào lúc đó chỉ có 2 tháng tuổi), nhưng tất cả trẻ em ở Mỹ đều được chủng ngừa bằng vaccin DPT (bạch hầu – ho gà – uốn ván) ở độ tuổi 2, 4, 6 và 18 tháng, sau đó được tiêm nhắc lại trước khi đi học (4 – 6 tuổi). Việc tiêm chủng theo phác đồ này giúp cơ thể phòng ngừa được bệnh uốn ván (cùng với bạch hầu, ho gà). Tuy nhiên, tác dụng bảo vệ khỏi uốn ván chỉ kéo dài khoảng 10 năm, cho nên việc tiêm nhắc lại được thực hiện 10 năm một lần.

Trong phòng cấp cứu, thường sẽ gặp 3 loại bệnh nhân với những vết thương trên da:

1) Những bệnh nhân được tiêm ngừa từ nhỏ và có tiêm ngừa theo chu kỳ nhưng mũi tiêm cuối gần đây nhất cách đây **hơn 10 năm trước**. Bệnh nhân này sẽ được cho tiêm ngừa kháng huyết thanh chống uốn ván (serum-antitetani hay SAT).

2) Những bệnh nhân **chưa bao giờ được tiêm ngừa**. Những bệnh nhân này không chỉ cần được tiêm ngừa huyết thanh kháng độc tố uốn ván (SAT) mà còn được cho tiêm ngừa các kháng thể tạo miễn thụ động được gọi là globulin miễn dịch uốn ván có nguồn gốc từ người (human tetanus immune globulin hay HTIG).

3) Những bệnh nhân được đưa đến bệnh viện trong tình trạng bệnh uốn ván đã tiến triển. Điều quan trọng đầu tiên là phải loại bỏ được độc tố và vi khuẩn tiết ra độc tố để giúp cho bệnh nhân vẫn còn sống cho đến khi độc tố đã được loại bỏ hẳn. Điều này được thực hiện 5 bước điều trị:

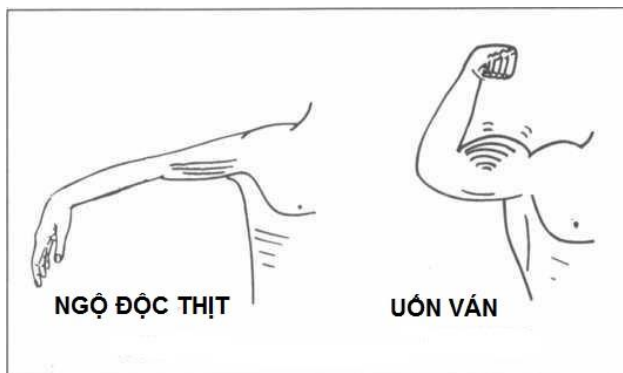
a) Trung hòa độc tố uốn ván lưu hành bằng huyết thanh HTIG.

b) Chỉ định tiêm ngừa dự phòng để tăng cường hệ thống miễn dịch của bệnh nhân để tạo các kháng thể chống độc tố uốn ván.

c) Rửa sạch vết thương, cắt lọc các mô bị dập nát để đảm bảo là loại bỏ hết nhưng nơi trú ngụ còn lại của *Clostridium tetani*.

d) Các thuốc kháng sinh (metronidazole hoặc penicillin) để tiêu diệt các vi khuẩn tiết độc tố còn lại.

e) Cung cấp các phương tiện hỗ trợ điều trị chuyên sâu cho đến khi nào độc tố được loại bỏ hẳn. Có thể phải cho chỉ định các thuốc giãn cơ và bệnh nhân phải được cho thở máy.



6.5. Cả 2 trường hợp là ngộ độc thịt và uốn ván đều có thể dẫn đến suy hô hấp nên cần phải được cho thở máy. Trong ngộ độc thịt, các cơ bị liệt mềm do acetylcholine tại tâm vận động bị ức chế. Trong uốn ván, các cơ bị

co kéo liên tục do các tín hiệu ức chế bị ức chế. Sự co kéo cơ hô hấp trong bệnh uốn ván là nguyên nhân gây suy hô hấp.

Clostridium perfringens

(Hoại Thụ Sinh Hơi)

Chắc hẳn ai cũng đã được nghe về hoại thối sinh hơi (gas gangrene). Thuốc khi thuốc kháng sinh ra đời thì *Clostridium* đã gây thiệt hại cho rất nhiều binh sỹ bị thương trong các trận chiến. Vi khuẩn này có nha bào được tìm thấy trong đất, phát triển trong điều kiện yếm khí và sinh hơi. Nha bào có thể xâm nhiễm vào vết thương do chiến tranh hay các chấn thương khác. Vết thương sâu với nhiều mô chết sẽ tạo thành môi trường yếm khí, từ đó cung cấp nơi cư trú tuyệt vời cho *Clostridium perfringens*. Khi vi khuẩn yếm khí này phát triển, nó sẽ sản xuất ra các cụm enzym ngoại độc tố (battery of exotoxin enzym) (xem **Mục 2.8**) gây ra sự phá hủy các mô mềm.

Trên lâm sàng, có 3 trường hợp nhiễm khuẩn điển hình do *Clostridium perfringens*:

1) **Viêm mô tế bào/nhiễm khuẩn vết thương**: Hoại tử da do nhiễm *Clostridium perfringens* khi chúng phát triển và gây tổn thương mô tại chỗ. Khi sờ các nốt nổi trên da do khí được tạo ra trong quá trình sinh hơi thấy mềm, xốp, có tiếng nổ lép lép; điều này còn được gọi là **tràn khí dưới da** (crepitus).

2) **Hoại tử cơ do Clostridium** (*Clostridium myonecrosis*): *Clostridium perfringens* khi xâm nhiễm vào vết thương ở cơ sẽ tiết ra ngoại độc tố gây phá hủy tổ chức liên kết giữa các mô. Những vi khuẩn yếm khí này sẽ tiết ra các enzym khác nhau để lên men cacbohydrat dẫn tới hình thành hơi trong các tổ chức mô. Trên hình ảnh CT sẽ thấy các túi khí bên trong các cơ và các tổ chức dưới da. Các enzym này gây thoái hóa các cơ và một chất dịch có màu đen thoát ra ở bề mặt da.

Tử vong là điều khó tránh khỏi khi không được chẩn đoán và điều trị từ sớm. Việc điều trị bằng khí oxy ở áp suất cao (hyperbaric oxygen), các thuốc kháng sinh (như là penicillin), và cắt lọc các mô bị hoại tử có thể cứu sống được bệnh nhân.

3) **Bệnh tiêu chảy**: Nha bào của *Clostridium perfringens* có thể nảy mầm trong các loại thực phẩm như là thịt bò hay gia cầm và nước sốt. Việc ăn phải một số lượng lớn vi khuẩn trong các thực phẩm bị nhiễm khuẩn đó dẫn đến việc cơ thể bị nhiễm độc tố từ các vi khuẩn và gây tiêu chảy toàn nước sau này. Một loại tiêu chảy nặng hơn gây ra bởi một nhánh phụ của *Clostridium perfringens* đó là bệnh lý xuất huyết tiêu hóa ở hồng tràng (loại bệnh lý này không phổ biến ở Mỹ).

Clostridium difficile

(Viêm Đại Tr tràng Giả Mạc)

Bạn có thể sẽ không bao giờ nhìn thấy bất kỳ một trường hợp lâm sàng nào về bệnh than, uốn ván hay ngộ độc thịt trong sự nghiệp của bạn, nhưng chắc chắn là điều đó sẽ không đúng đối với *Clostridium difficile*. Bạn sẽ phải thường xuyên rối trí với những vi khuẩn này. *Clostridium difficile* là tác nhân chính gây nên bệnh lý viêm đại tràng giả mạc (Pseudomembranous enterocolitis) có liên quan kháng sinh (tiêu chảy) khi lạm dụng các kháng sinh phổ rộng. Những kháng sinh này gây tiêu diệt một phần hệ vi khuẩn chí đường ruột, điều này đôi khi cho phép các vi khuẩn *Clostridium difficile* gây nhiễm khuẩn thứ phát lên đại tràng. Một khi *Clostridium difficile* được phát triển mạnh mẽ thì nó sẽ sản xuất ra ngoại độc tố, đó là độc tố A gây bệnh tiêu chảy và độc tố B gây độc cho tế bào niêm mạc đại tràng. Đặc trưng của bệnh lý này gồm tiêu chảy cấp, đau bụng và sốt.

Từ năm 2002, một chủng gây bệnh mới thuộc loài *Clostridium difficile*, NAP1/BI/027, đã lưu hành ở Canada và Mỹ. Chủng vi khuẩn mới này sản xuất ra độc tố nhiều hơn gấp 15 – 20 lần so với chủng trước đây, cũng như đã xác định được loại độc tố mới là **độc tố kép CDT**. Bệnh nhân nhiễm chủng mới này thường là những bệnh nhân đã trở bệnh nặng hơn và có nhiều khả năng là đã kháng với quá trình điều trị ban đầu.

***Clostridium difficile* đã trở nên rất “khó tính” (difficile = difficile) bởi việc sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân.**

Xét nghiệm nội soi có thể thấy niêm mạc bị viêm đỏ và có dịch tiết màu trắng trên bề mặt của đại tràng được gọi là **màng giả**. Quá trình hoại tử niêm mạc xảy ra bên dưới các lớp màng giả này.

Khi một bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy trong khi sử dụng kháng sinh (hoặc sử dụng kháng sinh trong vòng 1 tháng) thì *Clostridium difficile* phải được coi là nguyên nhân hàng đầu. Có một số xét nghiệm để chẩn đoán *C. difficile* như xét nghiệm PCR thường được dùng để phát hiện gen độc tố A và B do tính nhạy cảm tốt cũng như độ đặc hiệu của nó và cho ra kết quả nhanh chóng (trong vòng khoảng 1 giờ). Xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (EIA) đối với độc tố A và B cũng vẫn thường được sử dụng nhưng độ nhạy cảm của nó chỉ khoảng 75%.

Việc điều trị bao gồm dùng các loại kháng sinh ban đầu và bắt đầu điều trị lại cho phù hợp. Cùng với việc vi khuẩn *Clostridium difficile* trở thành một vấn đề phức tạp thì các phương pháp điều trị cũng đã dần trở nên tích cực hơn. Metronidazole được khuyến khích sử dụng cho các trường hợp tiêu chảy nhẹ có liên quan đến *C. difficile* và Vancomycin có thể sử dụng cho các trường hợp nặng hoặc tái phát. Cả 2 loại kháng sinh này đều tỏ ra các hiệu quả trong việc tiêu diệt *C. difficile*. Vancomycin có điểm độc đáo đó là nó không bị hấp thu khi uống do đó nó vẫn còn trong đường tiêu hóa và tác dụng lên vùng bị nhiễm khuẩn. Cần lưu ý là Vancomycin sử

dùng bằng tiêm tĩnh mạch không vào được đường tiêu hóa và thế nên nó chẳng có tác dụng gì đối với viêm đại tràng do *C. difficile*! Metronidazole hấp thu tốt ở máu và được vận chuyển đến các vùng bị nhiễm trùng thông qua các mạch máu ở đại tràng, do đó nó có thể được chỉ định dùng bằng đường uống hoặc tiêm tĩnh mạch. (Xem thêm ở Chương 18, **mục 18.6**).

Thật không may là việc tái phát do *C. difficile* lại ngày càng phổ biến (10 – 25%) và với một cơn tái phát thì đều có thể xảy ra việc tái phát thêm nhiều lần hơn nữa. Một loại thuốc mới có tên là fidaxomicin đã được phê duyệt sử dụng vào năm 2011 và đã được chứng minh là có hiệu quả vượt trội hơn so với vancomycin trong việc điều trị tái phát nhiễm khuẩn do *C. difficile*. Còn đối với những người có tinh thần mạo hiểm thì việc.....cấy phân đã được chứng minh là có hiệu quả cao trong việc ngăn ngừa bệnh nhiễm khuẩn tái phát ở những người đã bị tái phát nhiều lần do *C. difficile*.

6.6. Bảng tóm tắt trực khuẩn Gram dương sinh nha bào

Vi Khuẩn	Trú Ngụ	Truyền Tái	Chuyển Hóa	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị
<i>Bacillus anthracis</i>	Thú ăn cỏ (từ động vật chuyển qua) A. Cừu B. Dê C. Gia súc	Nội bào tử 1. Qua da 2. Hít 3. Nuốt	Hiếu khí (nhưng từ khi nó vẫn phát triển mà không cần khí oxy thì được phân loại là yếm khí tùy ý)	1. Chỉ có một lớp vỏ nhày protein (là chất trùng hợp của acid γ -D-glutamic): chống sự thực bào 2. Không di động 3. Tính độc lực phụ thuộc vào 2 thể plasmid: 1 gen mang quy định tổng hợp vỏ capsul protein, 1 gen quy định ngoại độc tố.	Ngoại độc tố: 3 loại protein a. Kháng nguyên Protective (PA) b. Yếu tố Edema (EF) c. Yếu tố Lethal (LF)	Bệnh than 1. Ổ da (95%): nốt màu đen không đau. Có thể tử vong nếu không được điều trị. 2. Phổi (bệnh lý woollorter) 3. Tiêu hóa: đau bụng, nôn mửa, tiêu chảy ra máu. . Hình thành miễn dịch sau khi bị nhiễm khuẩn (nếu bệnh nhân còn sống)	1. Nhuộm Gram 2. Nuôi cấy 3. Huyết thanh học (serology) 4. PCR	1. Ciprofloxacin 2. Doxycyclin 3. Raxibacumab (là một kháng thể đơn dòng được sử dụng trong bệnh than thể phổi). 4. Vaccin: cho những người có nguy cơ nhiễm bệnh cao A. Vaccin có chứa kháng nguyên protective (PA) B. Vaccin sống giảm độc lực do loại bỏ lớp vỏ nhày protein

<i>Bacillus cereus</i>		Nội bào tử	Hiếu khí	1. Không có vỏ nhày 2. Di động	Độc tố ruột A. Không bền với nhiệt: tương tự như độc tố ruột trong bệnh tả và E. coli B. Bền với nhiệt: gây hội chứng như trong bệnh lý ngộ độc thức ăn do tụ cầu vàng, nhưng tiêu chảy ngắn hạn	Ngộ độc thức ăn: buồn nôn, nôn và tiêu chảy	Nuôi cấy phân lập mẫu thức ăn nghi ngờ bị nhiễm khuẩn.	1. Vancomycin 2. Clindamycin 3. Kháng các kháng sinh nhóm β -lactam 4. Không điều trị ngộ độc thực phẩm ("Be serious, Dr. Goofball: ngộ độc thực phẩm là do độc tố ruột hình thành trước đó).
<i>Clostridium botulinum</i>	1. Đất 2. Rau quả lưu trữ a. Đồ hộp b. Túi ziplock 3. Cá hun khói 4. Mật ong tươi: có liên quan đến ngộ độc trên trẻ sơ sinh	Nội bào tử (kháng được với nhiệt độ)	Yếm khí	Di động: lỏng (kháng nguyên H dương tính)	Độc tố thần kinh: ức chế sự giải phóng acetylcholin từ các dây thần kinh ngoại biên Không giải phóng độc tố mà thay vào đó là nó được hình thành sau khi vi khuẩn bị tiêu diệt	Ngộ độc thịt từ thức ăn 1. Liệt các dây thần kinh sọ não. 2. Yếu cơ 3. Liệt cơ hô hấp Ngộ độc thịt ở trẻ em 1. Táo bón 2. Liệt mềm Ngộ độc thịt từ vết thương Tương tự như ngộ độc thức ăn, tuy nhiên không có các triệu chứng báo trước ở đường tiêu hóa	1. Nhuộm Gram 2. Nuôi cấy: yêu cầu môi trường yếm khí 3. Huyết thanh của bệnh nhân khi tiêm vào chuột gây chết	1. Kháng độc tố (do độc tố thịt xâm nhiễm qua đường ăn uống và qua vết thương). 2. Kháng thể ngộ độc thịt có nguồn gốc từ người (chỉ định cho ngộ độc thịt ở trẻ em) 3. Penicillin 4. Sử dụng khí oxy nồng độ cao (oxy cao áp) 5. Trị liệu hỗ trợ: bao gồm hồi sức và hỗ trợ hô hấp

<i>Clostridium tetani</i>	Đất	Nội bào tử: xâm nhiễm qua vết thương	Yếm khí	Di động: lông (kháng nguyên H dương tính)	Độc tố hướng thần kinh: ức chế giải phóng GABA và glycin (ức chế dẫn truyền thần kinh) từ tế bào thần kinh, dẫn đến sự co cơ kéo dài	Uốn ván 1. Co thắt các cơ 2. Cứng hàm 3. Nét mặt cười nhăn 4. Liệt các cơ hô hấp	1. Nhuộm Gram: trực khuẩn Gram dương, có nội bào tử ở phía một đầu, làm cho chúng có hình dùi trống 2. Nuôi cấy: yêu cầu môi trường yếm khí	1. Giải độc tố uốn ván: tiêm ngừa bằng vaccin chứa độc tố đã bị bất hoạt bằng formalin. Thuộc một phần của vaccin DPT. 2. Kháng độc tố: Globulin miễn dịch chống uốn ván của người (đã hình thành kháng thể kháng uốn ván trước đó) 3. Rửa sạch vết thương 4. Metronidazole hoặc penicillin 5. Điều trị hỗ trợ: có thể yêu cầu cho hỗ trợ hô hấp
<i>Clostridium perfringens</i>	Có ở khắp mọi nơi: 1. Đất 2. Hệ tiêu hóa của con người và động vật có vú	Nội bào tử	Yếm khí	Không di động	1. Độc tố α : phân giải lecithin (chia cắt lecithin thành phosphocholin và diglycerid) 2. Các enzym phá hủy các mô khác nhau	Hoại thư sinh hơi A. Viêm mô tế bào/nhiễm khuẩn vết thương B. Hoại tử cơ do Clostridium: gây tử vong nếu không được điều trị C. Tiêu chảy toàn nước: ngộ độc do thức ăn	1. Nhuộm Gram 2. Nuôi cấy: yêu cầu môi trường yếm khí	1. Phẫu thuật triệt để (có thể có chỉ định cắt lọc) 2. Penicillin 3. Oxy nồng độ cao

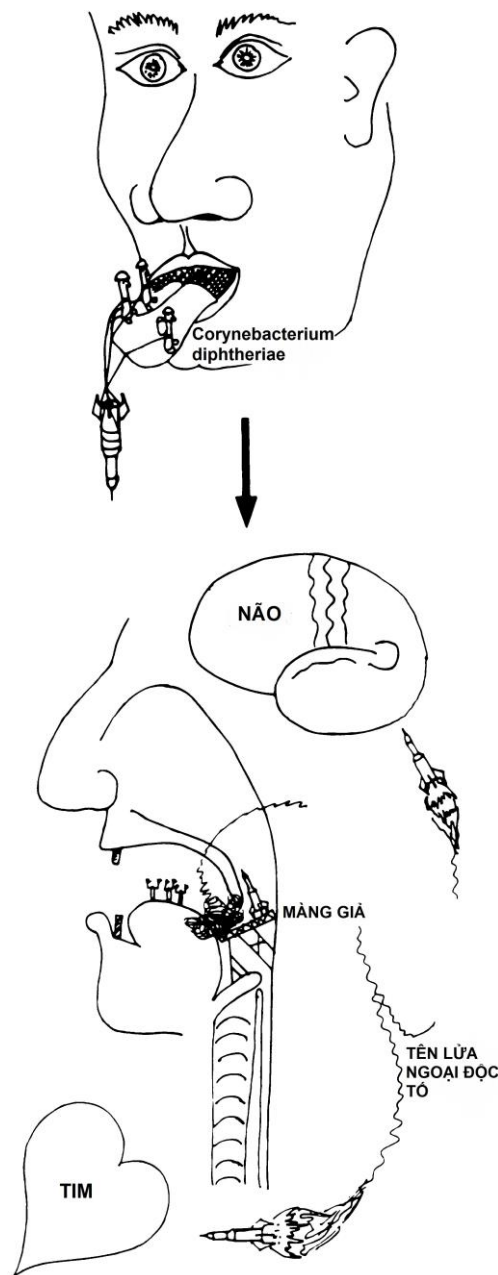
Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

<i>Clostridium difficile</i>	1. Đường ruột 2. Nội bào tử được tìm thấy ở các bệnh viện và viện dưỡng lão	Đường phân – miệng: ăn phải nội bào tử	Yếm khí	Di động: lỏng (kháng nguyên H dương tính)	1. Độc tố A: Tiêu chảy 2. Độc tố B: Gây độc cho các tế bào biểu mô ruột	Viêm đại tràng giả mạc: Tiêu chảy có liên quan đến kháng sinh	Xét nghiệm miễn dịch độc tố của C.- difficile Xét nghiệm PCR gen độc tố A và B	1. Metronidazole 2. Vancomycin (uống) 3. Fidaxomicin 4. Cây phân 5. Ngừng các kháng sinh không có tác dụng
------------------------------	--	--	----------------	---	--	--	---	--

CHƯƠNG 7. CORYNEBACTERIUM VÀ LISTERIA (KHÔNG TẠO NHA BÀO)

Chúng ta đã cùng tìm hiểu xong về 3 tụ cầu Gram dương (*Streptococcus*, *Staphylococcus* và *Enterococcus*) và 2 trực khuẩn Gram dương tạo nha bào (*Bacillus* và *Clostridium*). Bây giờ, chúng ta cùng nhau tìm hiểu tiếp về 2 trực khuẩn Gram dương khác (đều không tạo nha bào): *Corynebacterium diphtheriae* và *Listeria monocytogenes*. Cả 2 trực khuẩn Gram dương này đều gây viêm nhiễm trên những bệnh nhân thuộc độ tuổi **trẻ em**.

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE



Corynebacterium diphtheriae (trực khuẩn bạch hầu) là nguyên nhân chính gây nên bệnh lý bạch hầu. Chúng cư trú ở vùng hầu họng, tạo thành một **lớp giả mạc** (pseudomembrane) gồm có fibrin, bạch cầu, tế bào biểu mô bị hoại tử, và các tế bào *Corynebacterium diphtheriae*. Từ vùng hầu họng, vi khuẩn này tiết ra một loại ngoại độc tố mạnh vào máu, cụ thể là gây tổn thương cho tim và các tế bào thần kinh bằng cách cản trở các quá trình tổng hợp protein.

7.1. Hãy hình dung là các vi khuẩn *Corynebacterium diphtheriae* như là một đội quân nhỏ đang tiến hành xâm lược lan tràn và đang xây dựng một bệ phóng ở trên vùng hầu họng. Quân đội nhỏ này nhanh liền chóng cho xây dựng tên lửa ngoại độc tố. Từ căn cứ an toàn ở vùng hầu họng, chúng cho khai hỏa các tên lửa chết người đến tim và hệ thống thần kinh trung ương.

Khi làm trong phòng cấp cứu nhi khoa, ta có thể thấy có trường hợp đứa trẻ bị viêm họng và sốt. Trên họng có rỉ dịch màu sạm màu, dịch này màu sạm hơn và dày hơn so với dịch trong bệnh viêm họng. Mặc dù cảm thấy trông có thể dễ dàng gỡ bỏ những lớp giả mạc bám dính này, nhưng ta phải chống lại sự “cắm đố” này bởi vì nếu gỡ lớp giả mạc ra thì sẽ gây chảy máu và quá trình xâm nhiễm toàn thân của ngoại độc tố chết người kia sẽ được tăng lên.

Là một sinh viên y khóa hăng hái trong khoa cấp cứu, bạn phải nhận ra ngay trên những đứa trẻ này có thể đã bị bệnh lý bạch hầu. Khi đã nhận ra rằng là bạn đang đối mặt với một ngoại độc tố cực kỳ mạnh, bạn phải nhanh chóng **thông báo cho mọi người** không được “**đứng xung quanh**” (lời của Löffler). Nhanh chóng gửi mẫu phết hầu họng và mũi để nuôi cấy bằng phương pháp **môi trường thạch máu tellurit kali** và **môi trường huyết thanh đông tụ của Löffler**. Tuy nhiên, kết quả từ các phương pháp nuôi cấy sẽ không có liền trong vài ngày!!! Bạn có thể chỉ định cho nhuộm Gram từ mẫu giả mạc của bạch hầu, nhưng trực khuẩn Gram dương thì không phải lúc nào cũng được tìm thấy. Khi đó lại càng không thể để trực khuẩn bạch hầu có thể phát tán ra xung quanh, vì vậy thường cách tốt nhất là phải nhanh chóng tiến hành phương pháp điều trị qua 3 bước sau đây:

1) **Kháng độc tố**: Kháng độc tố bạch hầu chỉ bất hoạt độc tố đang lưu hành mà vẫn chưa tác dụng lên các mô đích, vì vậy chúng được kiểm soát một cách nhanh chóng để ngăn chặn các tổn thương ở tim và hệ thống thần kinh.

2) **Penicillin** hoặc **Erythromycin**: 2 loại kháng sinh này sẽ tiêu diệt được các vi khuẩn, làm cho ngoại độc tố không được tiết ra nhiều hơn nên ngăn được sự viêm nhiễm trên bệnh nhân.

3) **DPT vaccin**: Trẻ em phải được tiêm vaccin DPT để tạo hệ miễn dịch cho cơ thể, từ đó ngăn được sự nhiễm khuẩn trong tương lai do *Corynebacterium diphtheria*. Vaccin DPT là viết tắt của: D = Bạch hầu (**D**iphtheria); P = Ho gà (**P**ertussis); T = Uốn ván (**T**etanus). Trong đó, phần độc tố của bạch hầu đã bị bất hoạt bởi formalin.

Bây giờ việc điều trị đã được áp dụng, chúng ta có thể ngồi xuống, thư giãn, và củng cố lại các nghi ngờ của chúng ta về mặt lâm sàng của bệnh bạch hầu. Trên môi trường nuôi cấy bằng thạch máu có tellurit kali, những vùng có *Corynebacterium diphtheria* phát triển đã chuyển thành màu xám cho tới màu đen trong vòng 24 giờ. Còn đối với môi trường huyết thanh đông tụ của Löffler, bằng việc ủ môi trường nuôi cấy trong vòng 12 giờ, sau đó cho thử với xanh methylen thì sẽ thấy được đa hình thể của trực khuẩn này.

Một điều may mắn cho những trẻ không được tiêm chủng, đó là không phải tất cả vi khuẩn *Corynebacterium diphtheria* đều tiết ra ngoại độc tố. Cũng như ở Liên cầu tan huyết β nhóm A, đó là đầu tiên nó phải được hoạt hóa bởi phage ôn hòa của vi khuẩn tiềm tan để sản xuất ra độc tố gây ban đỏ gây ra bệnh lý sốt ban đỏ. Vậy nên *Corynebacterium diphtheria* cũng phải được hoạt hóa bởi một phage ôn hòa để thực hiện việc mã hóa ngoại độc tố bạch hầu.

Ngoại độc tố mạnh này gồm có 2 tiểu phần. Tiểu phần B liên kết với các tế bào đích và cho phép tiểu phần A xâm nhập vào trong các tế bào. Khi đã vào được trong tế bào, tiểu phần A làm ức chế quá trình tổng hợp protein bằng cách ức chế yếu tố kéo dài (Elongation factor - EF₂), mà chính yếu tố này tham gia vào quá trình dịch mã của mRNA thành các protein của tế bào có màng nhân (eukaryote) (xem Mục 2.8). Cũng cần chú ý một sự so sánh khá thú vị: Việc thiết kế các kháng sinh tác dụng đặc hiệu lên ribosom để ức chế sự sinh tổng hợp protein. Tương tự như

vậy, ngoại độc tố đặc biệt này cũng có tác dụng ức chế sự tổng hợp protein của con người (các tế bào có màng nhân). Vì vậy ngoại độc tố này còn được xem như là “kháng sinh chống con người”, bởi vì các tổn thương lên tim và các tế bào thần kinh mà nó gây ra đều có thể gây tử vong.

Các vi khuẩn khác có hình dạng *Corynebacterium* (còn gọi là các trực khuẩn có dạng bạch hầu)

Từ “koryne” trong tiếng Hy Lạp có nghĩa là “nhóm” và từ “bacterion” có nghĩa là “cây que nhỏ”; những vi khuẩn mà đặc tính hình dạng của chúng tương tự như là *Corynebacterium diphtheriae* còn được gọi là vi khuẩn dạng Coryneform cũng như là trực khuẩn có dạng bạch hầu. Những vi khuẩn bao gồm các chủng *Corynebacterium*, *Arcanobacterium*, *Brevibacterium*, *Microbacterium* và những chủng khác. Các vi khuẩn có dạng *Corynebacterium* này trú ngụ ôn hòa trong nước, đất, da và lớp màng nhầy (mucous membrane) của con người. Chúng thường được xem như là “chất gây ô nhiễm” trong môi trường nuôi cấy bệnh phẩm từ các bệnh nhân và ta sẽ thường nghe được các kết quả từ phòng xét nghiệm rằng môi trường nuôi cấy bệnh phẩm phát triển một loại trực khuẩn có dạng bạch hầu hoặc loại trực khuẩn Gram dương. Kết quả này thường không chứng tỏ được là có một nhiễm khuẩn đang tiến triển, tuy nhiên ta phải thật cẩn trọng bởi các vi khuẩn này đang ngày càng gây nên cả nhiễm khuẩn mắc phải ở cộng đồng (viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên van tim tự nhiên, nhiễm trùng đường tiểu, viêm tuyến tiền liệt, viêm nướu răng) và cũng như là nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện. Ở những bệnh nhân nội trú, các vi khuẩn này có thể gây nhiễm trùng các vết mổ, ống thông và nhiễm khuẩn có liên quan đến các bộ phận nhân tạo, và viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên van tim tự nhiên hay nhân tạo. Các tác nhân thường hay gây bệnh ở bệnh viện bao gồm *Corynebacterium jeikeium*, *Corynebacterium urealyticum*, *Corynebacterium amycolatum* và *Corynebacterium striatum*.

Có một điều cần lưu tâm đó là các vi khuẩn có dạng bạch hầu, ngoại trừ vi khuẩn bạch hầu (*Corynebacterium diphtheriae*), thường khá đề kháng với các thuốc kháng sinh và cần phải điều trị với vancomycin truyền tĩnh mạch. Cần phải tham khảo ý kiến chuyên môn với bác sỹ về bệnh lý nhiễm trùng để có được lời khuyên chính xác về bệnh và những hướng dẫn điều trị bằng kháng sinh.

***Rhodococcus equi* (trước đây là *Corynebacterium equi*)**

Là loại Gram dương, hiếu khí không di động, vi khuẩn sinh mủ, thường gây nhiễm khuẩn trên các động vật gia súc như bò, cừu, heo, nai, chó và mèo. Nó cư trú ở trong phân và đất và nếu nó được hít phải bởi một người bị suy giảm miễn dịch (người được ghép tạng, bị nhiễm HIV) thì có thể gây ra bệnh lý viêm phổi hoại tử (necrotizing pneumonia) trông giống như bị gây ra do *Mycobacterium tuberculosis* hoặc *Nocardia*: từ cách thức xâm nhiễm gây nhiễm khuẩn cho đến sự tạo thành một hay nhiều hang phổi và tràn dịch màng phổi. **Liên hệ lâm sàng:** Các u và hang ở vùng thùy trên của phổi đã tạo nên mức khí dịch là những đặc trưng cho nhiễm khuẩn *Rhodococcus*, trong khi các hang phổi trong nhiễm khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* thì hiếm

khí gây nên mức khí dịch. Do một phần *Rhodococcus* có thể bắt màu nhuộm **kháng acid** cho nên điều này có thể dẫn tới rất nhiều chẩn đoán sai lầm khi phân biệt với bệnh lao.

LISTERIA MONOCYTOGENES

Listeria monocytogenes là một vi khuẩn yếm khí không bắt buộc, là trực khuẩn Gram dương không sinh nha bào mà khi phân lập trên máu thì chúng thường được xác định đầu tiên ở phòng xét nghiệm như là một vi khuẩn có dạng bạch hầu (diphtheroid) (hãy cẩn thận bởi vì bạn có thể nghĩ chúng chỉ là một chất gây ô nhiễm!). Nó có 1 – 5 tiên mao (flagella) và khi được nuôi cấy ở nhiệt độ 25°C thì chúng di động hỗn loạn, vì vậy nó chỉ có thể được nuôi cấy ở nhiệt độ thấp, thường là ở 4 – 10°C, còn được gọi là thúc đẩy tăng trưởng vi khuẩn trong môi trường lạnh (cold – enrichment), để giúp phân biệt với các vi khuẩn khác. *Listeria monocytogenes* có một yếu tố độc chính đó là **listeriolysin O** cho phép chúng tránh khỏi sự thực bào của các đại thực bào.

Để nhớ rằng tại sao vi khuẩn ***Listeria monocytogenes*** là có hại thì hãy nhớ về danh sách (**List**) nạn nhân của chúng: phụ nữ có thai, trẻ sơ sinh, viêm màng não ở người già và người bị suy giảm miễn dịch:

1) Nhóm đầu tiên là nhóm có nguy cơ bị lây nhiễm cao đó là **phụ nữ có thai**. Nhiễm khuẩn thường xảy ra ở tam cá nguyệt thứ 3, khi mà sự miễn dịch trung gian tế bào bị giảm. Có một điều thú vị đó là bệnh lý viêm màng não hiếm khi xảy ra ở phụ nữ có thai, khi mà nhiễm khuẩn huyết lại thường xảy ra hơn. Vi khuẩn có thể xâm nhiễm vào thai nhi và có tới khoảng 22% khả năng nhiễm khuẩn gây tử vong cho trẻ sơ sinh. Khi bị nhiễm khuẩn thường gây sinh non. Thường mắc phải *Listeria monocytogenes* do ăn phải các thức ăn bị nhiễm khuẩn (xà lách trộn, sữa, phô mai, bơ, thịt nguội), phụ nữ có thai thường được khuyên nên tránh ăn phô mai, xà lách trộn, thịt nguội.

2) Nhóm thứ 2 có nguy cơ đó là **thai nhi** và **trẻ sơ sinh**. Sự nhiễm khuẩn ở tử cung đã được miêu tả trên ở những phụ nữ không có triệu chứng bệnh, đều có thể lây nhiễm qua cho trẻ trong quá trình sinh do vi khuẩn *Listeria* trú ngụ ở âm đạo. Điều này dẫn tới trẻ sơ sinh có thể bị viêm màng não ở tuần thứ 2 sau sinh. Sau khi chủng ngừa *Haemophilus influenzae* ra đời (vaccin Hib, xem thêm **Chương 11**), thì hiện nay *Listeria monocytogenes* gây nên khoảng 20% trường hợp viêm màng não ở trẻ sơ sinh.

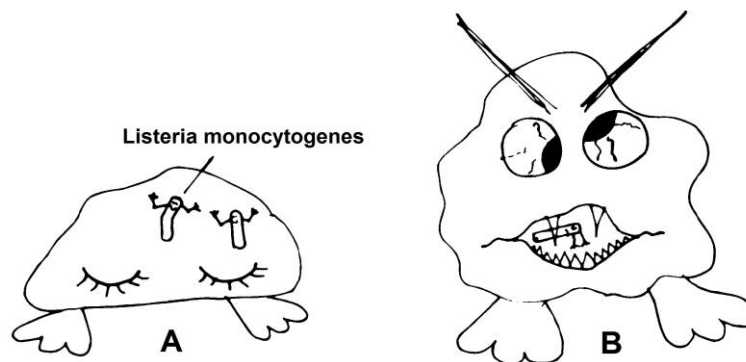
Liên hệ lâm sàng: 3 vi khuẩn có vai trò trong việc gây ra hầu hết bệnh lý viêm màng não mắc phải ở trẻ sơ sinh đó là: *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* và *Streptococcus nhóm B*. Hai vi khuẩn gây viêm màng não sau này cho trẻ, sau khi kháng thể thụ động được truyền từ mẹ sang và trước khi kháng thể mới của trẻ được phát triển: *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*.

3) Nhóm thứ 3 có nguy cơ mắc viêm màng não do *Listeria* là **người già** và **người bị suy giảm miễn dịch**. Trong thực tế, *Listeria* là nguyên nhân phổ biến đứng thứ 2 gây nên bệnh lý viêm màng não, sau Phế cầu (*Pneumococcus*), ở người > 50 tuổi và là nguyên nhân phổ biến nhất

gây viêm màng não ở những bệnh nhân bị ung thư hạch, bệnh nhân đang dùng corticosteroid hoặc bệnh nhân được ghép tạng. Và nó cũng là nguyên nhân thường gặp gây viêm màng não ở bệnh nhân bị AIDS.

Vậy chúng ta tự hỏi rằng tại sao vi khuẩn này nhất định là phải xâm nhiễm ở trẻ sơ sinh hay những người mắc bệnh suy giảm miễn dịch chứ không phải một người có **đầy đủ hệ miễn dịch**. Lý do chính đó là *Listeria monocytogenes* là một vi khuẩn có khả năng ẩn mình và tồn tại trong các tế bào miễn dịch nhất định, như là đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính là những tế bào có khả năng thực bào hay “nhấn chìm” các vật thể “ngoại bang” như là vi khuẩn. Khi đó chúng có thể tồn tại cả bên ngoài lẫn bên trong các tế bào, *Listeria monocytogenes* còn được gọi là **sinh vật nội bào tùy ý** (facultative intracellular organism) (xem thêm **Mục 2.7**). Tuy nhiên, ở vật chủ có khả năng miễn dịch, hệ thống miễn dịch có thể giải phóng các yếu tố hoạt hóa các đại thực bào, cho nên các tế bào này bây giờ có thể tiêu diệt các vi khuẩn “luẩn quẩn” ở bên trong chúng. Các nhà miễn dịch học đã tham khảo phương pháp hệ thống trung gian miễn dịch này từ **miễn dịch trung gian tế bào** để tiêu diệt *Listeria monocytogenes*. Tuy nhiên, ở trẻ sơ sinh và người bị suy giảm miễn dịch đều không thể hoạt hóa những tế bào thực bào trong cơ thể, do đó cho phép *Listeria monocytogenes* phát triển mạnh và gây viêm màng não. Từ lúc mang thai cũng có khả năng làm giảm khả năng miễn dịch trung gian tế bào, *Listeria monocytogenes* có khả năng lây nhiễm sang phụ nữ có thai, là những người có khả năng mắc viêm màng não hoặc vẫn còn bệnh nhưng không có triệu chứng.

7.2. A) Đại thực bào của trẻ sơ sinh hoặc người bị suy giảm miễn dịch. **B)** Đại thực bào của những người có khả năng miễn dịch.



Khi một bệnh nhân có nguy cơ cao tiến triển bệnh lý viêm màng não do *Listeria monocytogenes* thì điều quan trọng là phải xử lý theo kinh nghiệm bằng các thuốc kháng sinh có phổ tác dụng lên *Listeria monocytogenes*. Sau khi chọc dò tủy sống và xác định được rằng đây là một bệnh lý viêm màng não do vi khuẩn (phân tích dịch não tủy thấy có một lượng lớn bạch cầu đa nhân trung tính, nồng độ protein cao, lượng glucose thấp, nhuộm Gram từ dịch não tủy có thể thấy trực khuẩn Gram dương), chúng ta phải cho thêm hoặc **ampicillin** hoặc **trimethoprim-**

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

sulfamethoxazole cùng với phác đồ kháng sinh. Vì đây là 2 loại kháng sinh có phổ tác dụng lên *Listeria monocytogenes*.

Liên hệ lâm sàng: Ở trên tất cả người lớn trên 50 tuổi và những người bị suy giảm miễn dịch đều có khả năng mắc viêm màng não cấp tính, cho nên theo kinh nghiệm ta phải cho thêm ampicillin hoặc trimethoprim sulfamethoxazole để tác dụng lên cả *Listeria monocytogenes*!

7.3. Bảng tóm tắt trực khuẩn Gram dương không sinh nha bào.

Vi Khuẩn	Đặc Điểm	Lây Truyền	Chuyển Hóa	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị	Chú Ý
<i>Coryne - bacterium diphtheriae</i>	1. Trục khuẩn Gram (+) (rất đa hình thể và tạo thành từng cụm) 2. Không tạo nha bào 3. Không di động	Phát tán theo các bọt nước nhỏ ở đường hô hấp	1. Yếm khí tùy ý 2. Catalase (+)	Tạo giả mạc ở vùng hầu họng, tại đó các vi khuẩn tiết ra độc tố	1. Ngoại độc tố (được mã hóa bởi thực khuẩn thể) Tiểu phần A: ức chế tổng hợp protein bằng cách bất hoạt EF ₂ Tiểu phần B: tạo lối xâm nhập vào tim và mô thần kinh 2. Ngoại độc tố này giống như kháng thể chống con người, vì nó ức chế tổng hợp protein ở tế bào có màng nhân, cũng như tetracyclin ức chế tổng hợp protein ở vi khuẩn	Bạch Hầu 1. Ban đầu có sốt và đau họng 2. Hình thành lớp giả mạc ở vùng hầu họng 3. Viêm cơ tim gây ức chế dẫn truyền A-V và loạn nhịp. 4. Thần kinh a. Liệt thần kinh ngoại biên b. Hội chứng tương tự Guillain Barre c. Liệt vòm miệng và bệnh lý dây thần kinh sọ não.	1. Nhuộm Gram: trục khuẩn Gram (+) đa hình thể (đôi khi được mô tả giống như từ tiếng Trung Quốc) 2. Nuôi cấy: A. Tellurite kali: có màu sạm đen. B. Phương pháp của Loeffler: phát triển sau 12 giờ, nhuộm với xanh methylen. Màu đỏ hạt Babes-Ernst có thể được tìm thấy.	1. Kháng độc tố 2. Penicillin hoặc erythro-mycin 3. Vaccin DPT: a. Bạch hầu (Diphtheria): ngoại độc tố bị bất hoạt bởi formalin, tạo kháng thể bảo vệ chống tiểu phần B b. Ho gà (Pertussis) c. Uốn ván (Tetanus)	1. Ngoại độc tố được chuyển từ các thực khuẩn thể theo kiểu chuyển đổi tiềm tan. 2. Phương pháp Schich: tiêm trong da ngoại độc tố bạch hầu, để giúp xác định khả năng mắc bệnh bạch hầu của một người.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

<i>Listeria mono-cytogenes</i>	1. Trục khuẩn Gram (+) 2. Không tạo nha bào 3. Di động: di động hỗn loạn khi nuôi cấy ở nhiệt độ 25°C	1. Sữa hoặc phô mai bị nhiễm khuẩn từ những con bò bị mắc bệnh 2. Âm đạo (trong khi sinh) 3. Lây nhiễm qua rau thai (từ người mẹ bị mắc bệnh lây qua cho thai nhi).	1. Yếm khí tùy ý 2. Catalase (+) 3. Tan huyết β trên môi trường thạch máu	1. Di động nhờ tiên mao, nên có kháng nguyên H 2. Hemolysin (giống như streptolysin-O) a. Bền với nhiệt b. Có tính kháng nguyên	Listeriolysin O và phospholipase: giúp vi khuẩn tránh được sự thực bào của các đại thực bào	1. Viêm màng não ở trẻ sơ sinh 2. Viêm màng não ở người lớn tuổi (> 50 tuổi) và người bị suy giảm miễn dịch. 3. Nhiễm khuẩn huyết ở phụ nữ có thai	1. Nhuộm Gram: trục khuẩn Gram (+) 2. Nuôi cấy: có thể phát triển ở nhiệt độ thấp đến 0°C. Nên phương pháp này được sử dụng để phân lập với các vi khuẩn khác.	1. Ampicillin 2. Trimethoprim/sulfamethoxazol	Ký sinh nội bào tùy ý Cơ thể người được bảo vệ khỏi vi khuẩn này nhờ miễn dịch trung gian tế bào.
--------------------------------	---	---	---	--	---	--	---	--	--

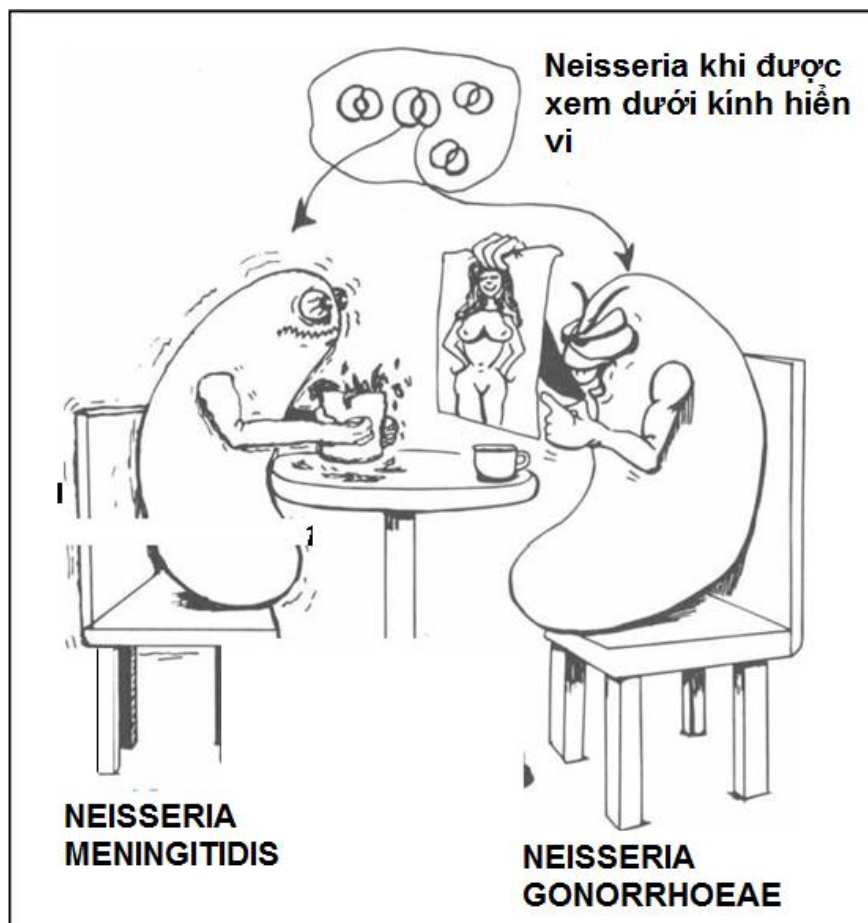
VI KHUẨN GRAM ÂM

CHƯƠNG 8. NEISSERIA

Bây giờ đã đến lúc chúng ta cùng nhau tìm hiểu về cầu khuẩn Gram âm gây bệnh, *Neisseria*. Đây là những anh chàng đi thành từng cặp và do đó còn được gọi là song cầu (diplococci). Mỗi cầu khuẩn có hình dạng như hạt đậu thận, và mỗi cặp cầu khuẩn quay mặt lõm của mỗi bên cùng hướng vào nhau, nên làm cho song cầu hầu như trông khá giống một cái bánh rán nhỏ.

Có 2 chủng gây bệnh cho con người: *Neisseria meningitidis* và *Neisseria gonorrhoeae*.

8.1. Hãy cùng gặp gỡ 2 hạt đậu thận gây bệnh. Chúng đang ngồi trên bàn để ăn sáng với nhau. Hãy chú ý là chúng ngồi đối diện lại với nhau, tạo thành một song cầu Gram âm có hình giống cái bánh rán. Hạt đậu ở phía bên trái, *Neisseria meningitidis*, uống một ly cà phê và trở nên rất **lo sợ** và **bị kích thích (hệ thần kinh trung ương bị kích thích trong bệnh lý viêm màng não)**. Còn hạt đậu bên phải là *Neisseria gonorrhoeae*, đó là một kẻ hư hỏng (chú ý cái vẻ mặt của hắn ta trông như thế nào khi đang khoe một ra bức ảnh đồi trụy). Tên này rất thích cư trú trong các cơ quan sinh dục và “bơi lội” trong dịch sinh dục (sexual fluid). Chính tên này là nguyên nhân gây **bệnh lý lây truyền qua đường tình dục (STD)**, **bệnh lậu (gonorrhea)**.



NEISSERIA MENINGITIDIS

Ngoài việc gây nên bệnh viêm màng não, *Neisseria meningitidis* (còn được gọi là **não mô cầu** – meningococcus) còn gây nên bệnh lý nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu (meningococemia).

Các yếu tố độc lực của não mô cầu bao gồm:

1) **Vỏ nhầy**: Một lớp vỏ nhầy polysaccharid bao xung quanh vi khuẩn và là một yếu tố chống lại sự thực bào, miễn sao là không có các kháng thể đặc hiệu gắn lên trên lớp vỏ này của chúng (sự opsonin hóa). *Neisseria meningitidis* được phân chia thành các nhóm huyết thanh (serumgroup) dựa vào sự khác nhau của lớp vỏ polysaccharid, đó là các kháng nguyên (kích thích phản ứng kháng thể của con người). Có ít nhất 13 nhóm huyết thanh đã được xác định ở não mô cầu là A, B, C, D, E, H, I, K, L, X, Y, Z và W-13 (tôi sẽ cho những người nào đã đặt tên cho các kháng nguyên này điểm kém vì đã bỏ chữ F, G và J ra khỏi trật tự bảng chữ cái!). Viêm màng não được gây ra bởi các não mô cầu thuộc nhóm huyết thanh A, B và C.

2) **Ngoại độc tố (LPS)**: Não mô cầu giải phóng ra ngoại độc tố gây phá hủy các mạch máu dẫn đến xuất huyết (hemorrhage) và nhiễm khuẩn huyết (Chương 2). Khi mạch máu bị phá hủy sẽ xuất hiện trên da các nốt đỏ, nhỏ, tròn, những chấm đỏ xuất huyết này được gọi là **đốm xuất huyết** (petechiae). Sự xuất huyết này còn có thể gây tổn thương tuyến thượng thận adrenal gland).

3) **IgA1 protease**: Yếu tố độc lực này chỉ được tìm thấy ở các chủng *Neisseria* gây bệnh. Enzym này có tác dụng phân chia kháng thể IgA thành một nửa.

4) *Neisseria meningitidis* có khả năng trích dẫn sắt từ transferrin thông qua chuyển hóa không đòi hỏi năng lượng

5) **Pili**: *Neisseria meningitidis* có các pili giúp chúng bám vào các niêm mạc ở vùng mũi họng của con người và thực hiện biến đổi kháng nguyên để tránh sự tấn công của hệ thống miễn dịch.

Mặc dù *Neisseria meningitidis* có tất cả các yếu tố độc lực trên, nhưng nó thường hòa lẫn và trở thành một phần của hệ sinh vật bình thường cư trú ở vùng hòm họng. Những cá nhân đó (khoảng 5% dân số) được gọi là người mang mầm bệnh (carrier). Những người mang mầm bệnh đó thật sự rất may mắn, vì khi nhiễm trùng mà không có các triệu chứng bệnh sẽ giúp họ phát triển các kháng thể chống viêm màng não (điều này được gọi là chủng ngừa tự nhiên).

Những nhóm có nguy cơ cao đó là:

1) **Trẻ sơ sinh từ 6 đến 24 tháng tuổi**

2) **Quân nhân mới được tuyển mộ**

3) **Tân sinh viên**

Trong khi mang thai, các kháng thể được mẹ truyền qua rau thai để bảo vệ thai nhi và trẻ mới sinh, nhưng chỉ trong vài tháng đầu đời. Trẻ sơ sinh sẽ không sản xuất ra kháng thể bảo vệ trong một vài năm. Do đó, ở giai đoạn cửa sổ này (từ 6 đến 24 tháng) trẻ sơ sinh rất dễ bị nhiễm khuẩn não mô cầu (gây viêm màng não hoặc nhiễm trùng huyết). Cũng lưu ý là *Haemophilus influenzae* cũng gây nhiễm khuẩn trong giai đoạn cửa sổ như thế.

Một câu chuyện thứ 2 về nhiễm khuẩn não mô cầu xảy ra khi các tân binh từ khắp nước Mỹ cùng tập hợp trong các doanh trại gần nhau và phải sống trong các “trại huấn luyện”. Trong nhóm này, khả năng bị nhiễm khuẩn não mô cầu hơn 40%. Mỗi quân nhân được tuyển dụng đều có thể trở thành người mang mầm bệnh của một chủng não mô cầu riêng biệt, khi mà hệ thống miễn dịch của người quân nhân này chưa bao giờ được tiếp xúc với loại chủng đó. Thêm vào đó, thể chất và tinh thần của họ bị mệt mỏi qua các quá trình huấn luyện nên làm cho khả năng bảo vệ của hệ thống miễn dịch bị suy yếu.

Câu chuyện thứ 3 đó là về các tân sinh viên (freshmen) khi vào đại học và sống trong các ký túc xá cũng thuộc nhóm có nguy cơ cao nhiễm não mô cầu vì những lý do tương tự như những tân quân nhân kia. Có thể ghi nhớ “freshmeningitis”.

Bệnh Não Mô Cầu

Neisseria meningitidis thường lây lan qua các chất tiết ở đường hô hấp và thường cư trú ở vùng hầu họng mà không gây ra các triệu chứng gì. Hiếm khi vi khuẩn xâm nhiễm vào máu (nhiễm khuẩn huyết) từ vùng hầu họng để gây nên viêm màng não /hoặc nhiễm khuẩn huyết chết người (được gọi là nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu – meningococemia). Một “manh mối” kinh điển khi xảy ra nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu đó là sự xuất hiện của các **đốm xuất huyết** (petechial rash). Nguyên nhân của các đốm xuất huyết này là do việc giải phóng các ngoại độc tố từ não mô cầu, gây nên hoại tử các mạch máu và xuất huyết ở dưới da. Lưu ý rằng là song cầu có thể được phát hiện (nhuộm Gram) hoặc được nuôi cấy từ việc sinh thiết các đốm xuất huyết đó.

1) **Meningococemia**: Quá trình nhân lên của *Neisseria meningitidis* trong mạch máu có thể khởi phát cơn sốt cao đột ngột, ớn lạnh, đau khớp, đau cơ cũng như là xuất hiện các đốm xuất huyết cho nên những bệnh nhân này thường được xem là bị mắc bệnh cấp tính. Và khi ở trong mạch máu thì não mô cầu nhanh chóng phân tán khắp cơ thể, điều này có thể dẫn tới viêm màng não và/hoặc nhiễm khuẩn huyết cấp tính.

2) **Nhiễm khuẩn huyết thể tối cấp (hội chứng Waterhouse – Friderichsen)**: Đây là sốc do nhiễm khuẩn huyết (xem Chương 2). Xuất huyết xảy ra ở 2 bên tuyến thượng thận gây suy tuyến thượng thận dẫn đến nhịp tim nhanh, hạ huyết áp đột ngột và gia tăng nhanh chóng các tổn thương xuất huyết ở da. Có thể tiến triển thành đông máu rải rác nội mạch (DIC) và hôn mê. Tử vong có thể xảy ra nhanh chóng (6 – 8 giờ).

3) **Viêm màng não**: Đây là bệnh lý phổ biến nhất trong các bệnh lý do não mô cầu, thường xảy ra ở trẻ em dưới 1 tuổi. Trẻ sơ sinh thường có các triệu chứng không đặc hiệu của sự nhiễm

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

khuẩn bao gồm số, nôn, cấu gât và/hoặc hôn mê. Thóp phồng căng cũng có thể là một dấu hiệu trong bệnh lý viêm màng não ở trẻ sơ sinh, trong khi ở trẻ lớn hơn một chút thì có thể có triệu chứng cổ cứng, dấu hiệu Kernig và Bruzinski dương tính.

Đốm xuất huyết điển hình có thể xuất hiện khi có nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu kết hợp với viêm màng não. Điều này cho phép các bác sỹ có cơ sở để chẩn đoán viêm màng não do não mô cầu trước khi cho chỉ định rút dịch não tủy.

Liên hệ lâm sàng: Ba vi khuẩn có vai trò chính trong hầu hết các bệnh viêm màng não mắc phải ở trẻ em (trong 3 tháng đầu tiên của tuổi): *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* và *Streptococcus nhóm B*. Hai vi khuẩn gây viêm màng não sau này khi kháng thể thụ động được truyền từ mẹ qua thai nhi suy yếu dần và trước khi kháng thể mới của trẻ được hình thành: *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*.

H. influenzae đã từng là nguyên nhân phổ biến nhất gây nên viêm màng não ở trẻ em và người lớn so với *N. meningitidis* đứng thứ 2, nhưng hiện nay với sự hiệu quả của vaccin dạng liên hợp *H. influenzae* type B thì *N. meningitidis* đã bước lên ngôi vị số một ở Mỹ với tỷ lệ tử vong là 13%.

Việc chẩn đoán dựa vào phương pháp nhuộm Gram và nuôi cấy mẫu vật từ máu, dịch não tủy hoặc sinh thiết từ đốm xuất huyết. *Neisseria* phát triển tốt trong môi trường thạch máu được đun nóng làm cho thạch chuyển sang màu nâu (nên còn gọi là thạch sô-cô-la). Phương pháp cô điển dùng để nuôi cấy *Neisseria* được gọi là phương pháp **Thayer-Martin VCN**. Đó là môi trường thạch sô-cô-la đã được cho kháng sinh để tiêu diệt các vi khuẩn cạnh tranh khác.

V trong **Vancomycin** để tiêu diệt các vi khuẩn Gram dương.

C trong **Colistin (Polymyxin)** để tiêu diệt các vi khuẩn Gram âm (ngoại trừ *Neisseria*)

N trong **Nystatin** dùng để trừ khử nấm

Do đó, chỉ có *Neisseria* (cả *Neisseria meningitidis* và *Neisseria gonorrhoeae*) là có thể phát triển trong môi trường nuôi cấy này. Thêm vào đó, việc bổ sung nồng độ cao CO₂ có thể giúp thúc đẩy sự phát triển của *Neisseria*.

Trong phòng thí nghiệm, có thể phân biệt sự khác nhau giữa các chủng *Neisseria* đó là dựa vào khả năng sản xuất acid từ sự chuyển hóa đường maltose của *Neisseria meningitidis*, trong khi *Neisseria gonorrhoeae* thì không thể!

Việc điều trị kịp thời bằng **penicillin G** hoặc **ceftriaxon** phải được yêu cầu ngay khi phát hiện các triệu chứng phổ biến đầu tiên của bệnh viêm màng não do não mô cầu. Ngưng chỉ định ở những bệnh nhân đang được điều trị nhiễm khuẩn bằng **rifampin** hoặc **ciprofloxacin**. Việc chủng ngừa bằng vaccin đã được tổng hợp từ các kháng nguyên vỏ polysaccharid tinh khiết (A, C, Y và W-135) hiện được sử dụng cho dịch bệnh và cho những nhóm có nguy cơ cao. Polysaccharid nhóm B không có tính sinh miễn dịch nên không được dùng để sản xuất vaccin.

Có một vấn đề là các loại vaccin hiện nay không đủ khả năng sinh miễn dịch ở trẻ em dưới 2 tuổi và khả năng sinh miễn dịch ở người lớn chỉ trong khoảng thời hạn là 2 – 4 năm. Giống như ở trường hợp của vaccin dạng liên hợp *H. influenzae* type B, một loại vaccin mới đang được tổng hợp để chống lại *N. meningitidis* thì được liên hợp với biến độc tố bạch hầu (mutant diphtheria toxin) hoặc biến độc tố uốn ván (tetanus toxoid) để sinh đáp ứng miễn dịch sớm hơn, mạnh hơn và lâu dài hơn (vào lúc 4 tháng tuổi).

NEISSERIA GONORRHOEAE

Neisseria gonorrhoeae, còn được gọi là **lậu cầu** (gonococcus), là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây nên bệnh lý lây truyền qua đường tình dục.

Các yếu tố độc lực của lậu cầu bao gồm:

1) **Pili**: *Neisseria gonorrhoeae* có các gen phức tạp mã hóa cho pili của chúng. Các gen này trải qua nhiều quá trình tái tổ hợp (recombination) dẫn tới việc tạo nên các pili có trình tự amino acid biến thể (hypervariable). Từ việc thay đổi kháng nguyên đã giúp cho việc bảo vệ vi khuẩn khỏi các kháng thể cũng như là từ các loại vaccin được tạo ra từ kháng thể nhằm mục đích tiêu diệt pili.

Pili sẽ giúp vi khuẩn bám dính lên các tế bào của vật chủ, cho phép lậu cầu gây bệnh. Ngoài ra nó còn giúp ngăn chặn sự thực bào bằng cách giữ cho vi khuẩn đứng gần các tế bào của vật chủ để đại thực bào hoặc bạch cầu đa nhân trung tính không thể tấn công.

2) **Các protein porin ngoài màng** (PorA và PorB, trước đây được gọi là protein I) có vai trò thúc đẩy sự xâm nhiễm của vi khuẩn vào các tế bào biểu mô (epithelial cell).

3) **protein Opa** là một lớp protein khác ở bên ngoài tế bào cũng có vai trò bám dính và thúc đẩy sự xâm nhiễm của vi khuẩn vào các tế bào biểu mô.

Nhìn chung, các pili, protein porin và protein Opa cho phép lậu cầu bám vào tế bào biểu mô không có lông chuyển (non-ciliated) ở vòi fallope. Nội độc tố của lậu cầu (LPS), khi đó phá hủy các tế bào có lông chuyển ở bên cạnh. Lậu cầu được hấp thụ bằng sự nhập bào (endocytosis) và được vận chuyển vào trong nội bào của không bào (khi đó chúng sẽ thực hiện sự sinh sản theo kiểu nhân đôi) và được phát tán bên dưới biểu mô, tại đó chúng có thể gây ra nhiều nhiễm khuẩn hệ thống (systemic infection).

Bệnh Lậu Ở Nam Giới

Một người đàn ông khi quan hệ tình dục không an toàn với một người bị nhiễm khuẩn thì có thể bị nhiễm *Neisseria gonorrhoeae*. Vi khuẩn này thấm qua lớp màng nhầy đường niệu đạo gây nên sự nhiễm khuẩn ở đường niệu đạo (viêm niệu đạo). Mặc dù có vài người sẽ không có triệu chứng, nhưng hầu hết nam giới sẽ phàn nàn với bạn là có triệu chứng đau buốt khi đi tiểu kèm chảy mủ niệu đạo (mủ có thể thấy ở đầu dương vật). Cả ở hai người nam giới không có và có triệu chứng đều có thể lây nhiễm đến những người bạn tình khác.

Các biến chứng có thể xảy ra sau khi bị nhiễm khuẩn bao gồm viêm mào tinh hoàn (epididymitis), viêm tiền liệt tuyến (prostatitis), hẹp niệu đạo (urethral strictures). May mắn cho những người bị mắc bệnh lý này là có thể được điều trị khỏi một cách dễ dàng bởi một liều nhỏ ceftriaxon.

Quan hệ tình dục ở những người đồng tính luyến ái nam (gọi tắt là **MSM**) có thể dẫn tới **nhiễm khuẩn trực tràng do lậu cầu** và đây thường là vùng nhiễm khuẩn duy nhất ở nhóm người này. Sự nhiễm khuẩn này thường không có triệu chứng nhưng có thể gây ngứa hậu môn, mót rặn, và/hoặc chảy máu trực tràng và chảy mủ.

Bệnh Lậu Ở Nữ Giới

Cũng giống như ở nam giới, phụ nữ cũng có thể bị nhiễm khuẩn niệu đạo do lậu cầu với các triệu chứng như đau buốt ở đường niệu đạo và chảy mủ niệu đạo. Tuy nhiên, viêm niệu đạo ở phụ nữ có nhiều khả năng là không có triệu chứng kèm theo tiết dịch niệu đạo chỉ ở mức tối thiểu.

Neisseria gonorrhoeae cũng có thể xâm nhiễm vào các tế bào biểu mô trụ ở cổ tử cung làm cổ tử cung đỏ, trợt phù, lộ tuyến kèm chảy dịch mủ. Một tỷ lệ lớn phụ nữ không có triệu chứng, nếu có xảy ra triệu chứng thì bạn sẽ được bệnh nhân nữ phân nàn về nó như là đau ở vùng dưới bụng, đau khi quan hệ tình dục và dịch tiết ở âm đạo có kèm theo mủ. Cả hai người phụ nữ không có và có triệu chứng đều có thể lây nhiễm vi khuẩn.

Nhiễm khuẩn cổ tử cung do lậu cầu có thể tiến triển thành bệnh lý **viêm vùng chậu** (PID – Pelvic Inflammatory Disease hoặc “Pus In Dere”). PID là một sự nhiễm khuẩn ở tử cung (**viêm nội mạc tử cung**), vòi fallope (**viêm vòi fallope**) và/hoặc buồng trứng (**viêm buồng trứng**). Trên lâm sàng, bệnh nhân có thể có các biểu hiện như sốt, đau vùng bụng dưới, chảy máu kinh nguyệt thất thường và sự chuyển động âm i của cổ tử cung (đau khi tổ tử cung chuyển động được kiểm tra bằng ngón tay của bác sỹ). Kinh nguyệt cho phép vi khuẩn lây lan từ cổ tử cung lên các bộ phận sinh dục trên. Cho nên cũng chẳng có gì phải ngạc nhiên khi có trên 50% các trường hợp xảy ra bệnh PID sau khi bắt đầu chu kỳ kinh nguyệt trong khoảng 1 tuần. Khi có mặt một dụng cụ đặt tử cung (IUD – Intrauterine Device) làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cổ tử cung do lậu cầu làm tiến triển thành PID. *Chlamydia trachomatis* cũng là một nguyên nhân quan trọng khác trong bệnh lý PID (Xem Chương 13).

Các Biến Chứng Của PID Gồm:

1) **Vô sinh** (Sterility): Khi bị nhiễm khuẩn lậu cầu sẽ làm gia tăng nguy cơ vô sinh. Nguyên nhân phổ biến nhất gây nên vô sinh là do sẹo ở vòi fallope, điều này sẽ ngăn chặn tinh trùng tìm đến trứng đã rụng.

2) **Thai ngoài tử cung** (Ectopic pregnancy): Nguy cơ thai phát triển ở vùng bên ngoài tử cung tăng lên đáng kể trong bệnh lý nhiễm khuẩn các ống dẫn trứng (viêm vòi fallope). Vòi fallope là nơi phổ biến nhất xảy ra thai ngoài tử cung. Một lần nữa, chính sẹo lồi lõm ở vòi fallope đã ngăn chặn sự vận chuyển trứng rụng bình thường của vòi fallope.

3) **Áp-xe**: Có thể phát triển trong vòi fallope, buồng trứng, phúc mạc (peritoneum).

4) **Viêm phúc mạc** (Peritonitis): Vi khuẩn có thể lây lan từ vòi fallope và buồng trứng để gây viêm nhiễm dịch phúc mạc.

5) **Viêm quanh gan** (Perihepatitis) (**Hội chứng Fitz – Hugh – Curtis**): Đây là một sự nhiễm khuẩn do *Neisseria gonorrhoeae* gây ra ở các nang quanh gan. Bạn sẽ gặp một bệnh nhân than phiền về một cơn đau chói ở hạ sườn phải. Hội chứng này cũng có thể xảy ra trong bệnh lý nhiễm khuẩn vùng chậu do *Chlamydia*.

Bệnh Lậu Ở Cả Nam Và Nữ

1) **Nhiễm khuẩn huyết do lậu cầu**: Hiếm khi *Neisseria gonorrhoeae* xâm nhập vào trong máu. Các biểu hiện trong nhiễm khuẩn huyết do lậu cầu bao gồm sốt, đau các khớp và tổn thương da (thường là ở các chi). Viêm ngoại tâm mạc, viêm nội tâm mạc và viêm màng não là các biến chứng hiếm gặp nhưng nghiêm trọng trong thể nhiễm khuẩn lan tỏa (disseminated infection).

2) **Viêm khớp nhiễm khuẩn** (septic arthritis): Sốt xảy ra cấp tính kèm theo sưng đau 1 hoặc 2 khớp. Nếu không được điều trị bằng các kháng sinh kịp thời thì các khớp sẽ dần dần bị phá hủy. Xét nghiệm chất hoạt dịch thường thấy tăng số lượng bạch cầu. Nhuộm Gram và nuôi cấy chất hoạt dịch để xác định chẩn đoán thì thường thấy song cầu Gram âm *bên trong* các tế bào bạch cầu. Viêm khớp do lậu cầu là một loại nhiễm khuẩn thường thấy ở những thanh niên trẻ tuổi, những người thường quan hệ tình dục.

Lậu cầu thường được lây truyền qua đường hậu môn hoặc đường miệng, bất cứ bộ phận nào có chứa dịch cơ thể.

Bệnh Lậu Ở Trẻ Sơ Sinh

Một người phụ nữ có thai có thể lây truyền *Neisseria gonorrhoeae* cho đứa con của cô ta qua đường sinh nở, dẫn đến **viêm kết mạc ở trẻ sơ sinh** (ophthalmia neonatorum). Sự nhiễm khuẩn ở mắt xảy ra vào ngày thứ 1 và thứ 2 của tuổi và có thể gây tổn thương giác mạc, gây nên mù lòa. Vì nhiễm khuẩn mắt do *Chlamydia* cũng có thể xảy ra, nên cần chỉ định nhỏ mắt bằng **erythromycin** cho tất cả trẻ sơ sinh bị nhiễm khuẩn mắt để chống lại cả *Neisseria gonorrhoeae* và *Chlamydia*. Viêm kết mạc do lậu cầu cũng có thể xảy ra ở người lớn.

Chẩn Đoán Và Điều Trị

Việc chẩn đoán nhiễm khuẩn *Neisseria gonorrhoeae* tốt nhất đó là nhuộm Gram và nuôi cấy bằng phương pháp Thayer-Martin VCN. Mủ có thể lấy từ đường niệu đạo bằng cách cho vào một miếng gạc vô trùng mỏng. Khi được cho nhuộm Gram và xem dưới kính hiển vi thì có thể thấy song cầu có hình bánh rán rất nhỏ này nằm **bên trong** các tế bào bạch cầu.

Trong quá khứ, sulfonamid hoặc penicillin G đã từng được sử dụng để tiêu diệt vi khuẩn này, nhưng hiện nay nó đã tiến triển rất nhiều cơ chế kháng thuốc (xem **Chương 34**):

1) Các **plasmid** có thể là phương thức truyền đạt tiếp hợp giữa lậu cầu và vi khuẩn khác. Đó là TEM-1 loại enzym β -lactamase (penicillinase) mã hóa thể plasmid (còn được gọi là phương thức P_c'). Thể plasmid này có kèm theo trình tự gen *tetM* để mã hóa một loại protein có tác dụng bảo vệ ribosom khỏi tự tác động của tetracyclin.

2) **Đề kháng kháng sinh qua trung gian nhiễm sắc thể** đề kháng với β -lactam, tetracyclin và vấn đề lớn hiện nay đó là đề kháng cả fluoroquinolon. Locut gen *mtr* để mã hóa cho một loại bơm có tác dụng bơm ra ngoài các chất kháng sinh tích tụ bên trong các tế bào. Locut *penA* là một đại diện cho sự đột biến, chúng làm thay đổi quá trình gắn của penicillin lên protein 2 (đây là một transpeptidase cần thiết để tổng hợp peptidoglycan) từ đó làm giảm ái lực của protein này với penicillin. Và còn rất nhiều sự đột biến như ở các gen *gyrA* và *gyrB* trên nhiễm sắc thể có chức năng mã hóa enzym gyrase của ADN để đề kháng với ciprofloxacin.

Hiện nay chúng ta đang mấp mé gần đến những ngày mà bệnh lậu có lẽ sẽ không thể điều trị được nữa! Các khuyến cáo lựa chọn kháng sinh cho việc điều trị hiện nay là ceftriaxon, cephalosporin thế hệ thứ 3 kết hợp với azithromycin liều lượng 1g. Cho đến năm 2012, việc chỉ điều trị bằng ceftriaxon đã được coi là vừa đủ, nhưng chính điều đó đã làm giảm tính nhạy cảm của vi khuẩn lên các cephalosporin và dẫn tới việc các đột biến đã làm tăng thêm sức đề kháng kháng sinh của vi khuẩn. Kháng sinh azithromycin sẽ giúp tác dụng lên cả *Chlamydia trachomatis*, vì hiện nay có tới 50% bệnh nhân đã bị nhiễm với cả vi khuẩn đề kháng kháng sinh β -lactam (bao gồm cả ceftriaxon) này.

MORAXELLA (BRANHAMELLA) CATARRHALIS

Đại “gia đình” Neisseriaceae gồm có 5 loài: *Neisseria*, *Moraxella* (loài phụ *Branhamella*), *Kingella*, *Acinetobacter* và *Oligella*. Chúng ta chỉ bàn về *Moraxella* và *Kingella* vì chúng là các tác nhân quan trọng gây bệnh ở người mà ta cần phải biết.

Moraxella (Branhamella) catarrhalis gây ra 2 bệnh lý chính đó là: viêm tai giữa và viêm đường hô hấp trên ở bệnh nhân viêm phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD hay khí phế thũng) hoặc ở người lớn tuổi:

Viêm tai giữa: Bệnh lý viêm tai giữa xảy ra khoảng 80% ở tất cả trẻ em trên 3 tuổi. Nó được gây ra bởi ba loại vi khuẩn chính: *Streptococcus pneumoniae* (~30%), *Haemophilus influenzae* (~25%), *Moraxella catarrhalis* (~15 – 20%).

Đột cấp COPD: Các triệu chứng như ho, khó thở, khó khè ngày càng trở nên tệ hơn. Các đợt cấp này thường là do bị nhiễm khuẩn trở lại bởi một chủng mới của *Haemophilus influenzae*

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

nontypeable hoặc là do nhiễm *Moraxella catarrhalis* (30% các trường hợp). *Moraxella catarrhalis* cũng gây ra viêm phổi ở người lớn tuổi.

Kingella kingae: Là một tác nhân thường gây bệnh trên con người thuộc loài *Kingella*. Nó thường cư trú ở vùng hầu họng của trẻ nhỏ và có thể gây ra viêm khớp hay viêm tủy xương ở trẻ em. Ở trẻ em hay người lớn, nó còn có thể gây ra viêm nội tâm mạc ở các van tim tự nhiên hay nhân tạo.

Liên hệ lâm sàng: *Kingella kingae* thường được nhóm chung lại với các tác nhân gây bệnh Gram âm khác mà chúng được biết như là nhóm vi khuẩn có vai trò chính gây bệnh viêm nội tâm mạc, đó là nhóm **HACEK**:

1. *Haemophilus*
2. *Actinobacillus*
3. *Cardiobacterium*
4. *Eikenella*
5. *Kingella*

8.2. Bảng Tóm Tắt Neisseria

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Song Cầu Gram Âm	Cư Trú	Hình Thái Và Chuyển Hóa	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị	Chú Ý
<i>Neisseria meningitidis</i>	1. Chỉ ở vùng mũi họng của con người a. Miễn dịch có thể phát triển theo các chủng đặc hiệu b. Sống ký sinh bền vững trong cơ thể người 2. Lây truyền qua đường hô hấp	1. Có dạng như 2 hạt đậu thận đang quay 2 mặt lôm lại với nhau, tạo nên hình cái bánh rán 2. Song cầu Gram (-) 3. Yếm khí tùy ý 4. Phát triển tốt trong môi trường có nồng độ CO ₂ cao 5. Lên men đường Glucose và Maltose – dễ ghi nhớ hãy nhớ từ “ G ” và “ M ” trong từ “ MeninGitidis ”	1. Vô nhày a. 13 kiểu huyết thanh dựa trên tính kháng nguyên của vỏ polisaccharid b. Kiểu huyết thanh A,B và C có liên quan đến dịch bệnh viêm màng não (thường là loại B) 2. Protease IgA ₁ 3. Có protein duy nhất có thể trích xuất sắt từ transferrin, lactoferrin và hemoglobin 4. Pili: giúp cho sự bám dính	1. Nội độc tố: Lipo-polisaccharid (LPS) 2. Không có ngoại độc tố	1. Người mang bệnh không có triệu chứng ở vùng mũi họng 2. Viêm màng não A. Sốt B. Cứng gáy C. Nôn mửa D. Hôn mê hoặc trạng thái lơ mơ E. Đốm xuất huyết 3. Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu A. Sốt B. Hạ huyết áp C. Đốm xuất huyết D. Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu thể tối cấp (Hội chứng Waterhouse-Friderichsen): xuất huyết ở tuyến thượng thận kèm theo hạ huyết áp và có các đốm xuất huyết	1. Nhuộm Gram 2. Nuôi cấy: A. Mẫu vật được nuôi cấy trong môi trường được đun nóng đến 80°C trong 15 phút (còn gọi là thạch sô-cô-la) B. Phương pháp lựa chọn: ngăn chặn sự phát triển của các vi khuẩn khác Thayer Martin VCN V = Vancomycin C = Colistin N = Nystatin C. Thành tế bào có chứa enzym cytochrome oxidase, oxi hóa chất nhuộm tetra-methylphenylene diamin từ không màu thành màu hồng đậm. Được sử dụng để xác định nơi cư trú của vi khuẩn D. Phương pháp PCR	1. Vaccin kháng các KN vỏ: A, C, Y, W-135 (không có KN B, vì KT không được tạo từ KN B) 2. Kháng sinh: A. Penicillin G B. Ceftriaxon (hoặc cephalosporin thế hệ thứ 3) C. Rifampin và Ciprofloxacin được sử dụng để dự phòng khi tiếp xúc với người bị nhiễm bệnh	1. Trẻ sơ sinh 6 – 24 tháng tuổi dễ bị nhiễm khuẩn, khi nồng độ KT chống não mô cầu là IgG giảm thấp 2. Tân quân nhân hoặc tân sinh viên có nguy cơ cao nhiễm não mô cầu (khoảng hơn 40%)

<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1. Chỉ gây bệnh cho con người (không có khả năng tạo miễn dịch khi sự nhiễm khuẩn được lặp lại) 2. lây truyền qua đường tình dục	1. Có dạng như 2 hạt đậu thận đang quay 2 mặt lồi lại với nhau, tạo nên hình cái bánh rán 2. Song cầu Gram (-) 3. Yếm khí tùy ý 4. Phát triển tốt trong môi trường có nồng độ CO₂ cao 5. Chỉ lên men Glucose (không lên men Maltose), để ghi nhớ chỉ cần nhớ từ “G” (không có “M”) trong “Gonorrhoeae”	1. Pili: A. Giúp bám dính vào các tế bào biểu mô B. Biến đổi KN C. Chồng thực bào: liên kết chặt chẽ với các tế bào của vật chủ, từ đó bảo vệ vi khuẩn khỏi sự thực bào 2. Protease IgA₁ 3. Các lớp màng ngoài protein: Protein I: porin Protein II (protein xuyên màng): chỉ thấy được khi ở trong những vùng tối, kém ánh sáng. => giúp cho sự bám dính 4. Có protein có thể trích xuất sắt từ transferrin, lactoferrin, hemoglobin	1. Nội độc tố: Lipo-polisaccharid (LPS) 2. Không có ngoại độc tố	Không có triệu chứng (nhưng có khả năng lây nhiễm) 2. Nam: nhiễm trùng niệu đạo 3. Phụ nữ: bệnh lậu ở cổ tử cung, có thể tiến triển thành bệnh lý viêm vùng chậu (PID) <i>Biến chứng PID:</i> A. Vô sinh B. Thai ngoài tử cung C. Áp-xe D. Viêm phúc mạc E. Viêm quanh gan 4. Cả nam và nữ: A. Nhiễm khuẩn huyết do lậu cầu B. Viêm khớp: Viêm khớp do lậu cầu là nguyên nhân thường gặp trong bệnh lý viêm khớp ở những người thường quan hệ tình dục 5. Trẻ sơ sinh: viêm kết mạc mắt phải ở trẻ sơ, thường xảy ra trong 5 ngày đầu sau sinh	1. Nhuộm Gram mũ lấy ở đường tiết niệu thấy có song cầu Gram (-) có hình bánh rán nằm trong các tế bào bạch cầu 2. Nuôi cấy: A. Nuôi cấy mẫu vật trên thạch sô-cô-la B. Phương pháp lựa chọn: ngăn chặn sự phát triển của các vi khuẩn khác Thayer Martin VCN V = Vancomycin C = Colistin N = Nystatin C. Thành tế bào có chứa enzym cytochrome oxidase, oxi hóa chất nhuộm tetra-methylphenylene diamin từ không màu thành màu hồng đậm. Được sử dụng để xác định nơi cư trú của vi khuẩn D. Phương pháp PCR	1. Lựa chọn kháng sinh: Ceftriaxon 250mg (IM) và Azithromycin 1g (u) x 1 2. Cách lựa chọn thứ 2: A. Cefixim + Azithromycin hoặc doxycyclin B. Spectinomycin (không có hiệu dụng ở Mỹ) 3. Đối với viêm kết mạc ở trẻ sơ sinh: - Nên cho chỉ định nhỏ Erythromycin ngay sau khi ra đời để phòng ngừa N.-gonorrhoeae và Chlamydia trachomatis gây viêm kết mạc. - Trẻ sơ sinh bị viêm kết mạc cần phải được điều trị toàn thân với ceftriaxon. Siro Erythromycin cũng cần được chỉ định (điều này rất quan trọng vì trẻ sơ sinh viêm kết mạc do Chlamydia có thể dẫn đến viêm phổi	Không có khả năng sinh miễn dịch sau khi bị nhiễm khuẩn: một người bị nhiễm khuẩn có thể bị tái lại nhiều lần.
------------------------------	--	---	---	---	---	--	---	---

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

<i>Moraxella</i> (<i>Branhamella</i>) <i>Catarrhalis</i>	Là một phần của hệ vi khuẩn chí bình thường ở đường hô hấp				1. Viêm tai giữa ở trẻ em 2. Có thể gây các bệnh nhiễm khuẩn ở đường hô hấp như là: viêm xoang, viêm phế quản, viêm phổi 3. Đợt cấp COPD		1. Azithromycin hoặc clarithromycin 2. Amoxicillin kèm clavulanate 3. Cephalosporin thế hệ thứ 2 hoặc 3 (đường uống) 4. Trimethoprim / Sulfamethoxazole	Đề kháng với Penicillin
--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------

CHƯƠNG 9. HỌ VI KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT

Họ vi khuẩn đường ruột là những vi khuẩn Gram âm, thuộc một phân của hệ vi khuẩn bình thường ở đường ruột hoặc gây nên những bệnh lý ở đường tiêu hóa. Trong “đại gia đình” này, các loài và chủng của nó sẽ tóm tắt lại trong bảng tóm tắt nằm ở phần cuối chương này để chúng ta không bị nhầm lẫn giữa các tên gọi khác nhau. Các nhóm chính của họ vi khuẩn đường ruột đó là **Enterobacteriaceae**, **Vibrionaceae**, **Pseudomonadaceae** và **Bacteroidaceae**.

Những vi khuẩn này còn được chia thành từng nhóm dựa trên đặc tính **hóa sinh** và **kháng nguyên** của chúng.

Phân Loại Hóa Sinh

Một vài đặc tính hóa sinh quan trọng của những vi khuẩn này được xác định trong phòng thí nghiệm đó là:

1) **Khả năng lên men lactose** và chuyển hóa thành khí và acid (có thể nhận biết bằng chất chỉ độ pH). *Escherichia coli* và hầu hết các vi khuẩn họ đường ruột khác đều có khả năng lên men lactose, trong khi *Salmonella*, *Shigella* và *Pseudomonas aeruginosa* thì không có khả năng này.

2) **Sản xuất H₂S**, khả năng thủy phân urê, hóa lỏng gelatin và khử nhóm carboxyl của một số amino acid.

Một số phương pháp nuôi cấy có thể làm được hai việc cùng một lúc: 1) Chúng chứa các chất hóa học làm ức chế sự phát triển của các vi khuẩn Gram dương để tránh làm bẩn mẫu thử nghiệm. 2) Có các chất chỉ thị sự thay đổi màu sắc trong quá trình lên men lactose. Có 2 phương pháp mà ta cần phải biết đó là:

a) **Thạch EMB** (Eosine Methylene Blue): Xanh methylene gây ức chế vi khuẩn Gram dương và quá trình lên men lactose trong môi trường chuyển từ màu đỏ tía sang màu đen. Trong phương pháp này, những nơi có *Escherichia coli* cư trú tỏa ra ánh sáng xanh kim loại.

b) **Thạch MacConkey**: Môi trường nuôi cấy có muối mật (bile salt) gây ức chế vi khuẩn Gram dương và sự lên men lactose trong môi trường này được chỉ thị bởi một màu hồng tím.

Đánh Giá Sự Ô Nhiễm Nguồn Nước Bởi Phân

Đây là một phương pháp cổ điển để đánh giá sự ô nhiễm nguồn nước bởi phân để xác minh sự ứng dụng của một vài chuyển hóa hóa sinh và đặc tính quan trọng của *Escherichia coli* vào trong thực tế. Phần trình bày dưới đây sẽ giúp ta có cái nhìn tổng quan hơn về phương pháp này.

Bạn đang đi du lịch tại một vùng quê ở đồng bằng nào đó và hay tin là một nhà kia có người dân đang bị tiêu chảy rất nặng. Sau khi cho đặt dịch truyền tĩnh mạch thì bạn bắt đầu tự hỏi là liệu có thể loại trừ được các nguyên nhân gây nên sự nhiễm khuẩn này không. Khi được hỏi, những người dân ở trong vùng quê đó nói với bạn rằng nước sinh hoạt của họ được lấy từ một

con sông chung. Lúc đó bạn nhớ lại bài đã được học là các vi khuẩn đường ruột được lây truyền thông qua đường phân – miệng (fecal – oral), và bạn cũng tự hỏi là có phải chính phân thải đã gây ra sự ô nhiễm nguồn nước. Vậy làm thế nào ta chứng minh được rằng chính các phân thải đã gây ra sự ô nhiễm nguồn nước?

Escherichia coli chính là phương án cứu cánh cho bạn! Bạn thấy đấy, *Escherichia coli* là một dạng coli (coliform), có nghĩa nó là một “cư dân” bình thường ở đường ruột. Cứ nhớ *E. coli* = dạng **coli** = **colon** (kết tràng). Bình thường thì không tìm thấy *Escherichia coli* ở bên ngoài đường ruột. Vì vậy, nếu tìm thấy *Escherichia coli* trong dòng nước ở vùng quê đó thì có nghĩa là không nhất thiết phải chính *Escherichia coli* đã gây ra bệnh tiêu chảy, nhưng nó nhắc cho bạn biết là chính do phân thải đã gây ô nhiễm cho dòng sông và một vài vi khuẩn đường ruột có thể có vai trò trong chuyện này. Hãy vớt cuốn Vi Sinh Lâm Sàng này qua một bên, và bắt đầu làm một số kiểm tra.

1) **Xét Nghiệm Giả Định** (Presumptive Test): Cho mẫu nước sông cần kiểm tra vào các ống xét nghiệm có chứa chất nuôi dưỡng (giống như ở môi trường thạch) và cho thêm vào lactose. Những ống này có ống dùng để giữ khí và chất dùng để chỉ thị màu khi có sản xuất acid. Để mẫu này nuôi cấy thêm một ngày. Nếu như lactose được lên men thì sẽ có sự tạo khí trong ống và chất chỉ thị sẽ đổi màu. Từ đấy, bạn có thể giả định rằng có cả *Escherichia coli* hoặc vi khuẩn không thuộc đường ruột (nonenteric) đều gây lên men lactose ở trong mẫu nước. Để loại trừ bạn hãy tiếp tục...

2) **Xét Nghiệm Xác Định** (Confirmed Test): Cho những mẫu nước lên thạch EMB để nuôi cấy, ta sẽ thấy những vùng có *Escherichia coli* sẽ có ánh sáng xanh kim loại. Ngoài ra, *Escherichia coli* cũng có thể phát triển ở nhiệt độ 45,5°C nhưng hầu hết các vi khuẩn không thuộc đường ruột thì không thể. Vì thế ta hãy nuôi cấy 2 mẫu, một mẫu ở nhiệt độ 45,5°C và mẫu kia ở nhiệt độ 37°C, sau đó so sánh 2 mẫu này với nhau.

3) **Xét Nghiệm Bổ Sung** (Completed Test): Lấy những vùng nuôi cấy có ánh sáng màu xanh kim loại cho vào trở trong mẫu nước. Nếu chúng sản xuất ra acid và khí thì khi đó bạn có thể chắc chắn là mẫu nước kia có chứa *Escherichia coli*.

Bạn đi du lịch ở vùng thượng nguồn và thấy một nhà xí được xây bên trên hoặc cạnh dòng sông. Bạn phải thông báo cho những người dân trong vùng quê đó về việc nên đi vệ sinh trong khu vực không có dòng sông chảy qua và hướng dẫn họ cách xây nhà vệ sinh đúng cách. Như vậy trong một vài tuần thì dịch bệnh sẽ được chấm dứt!

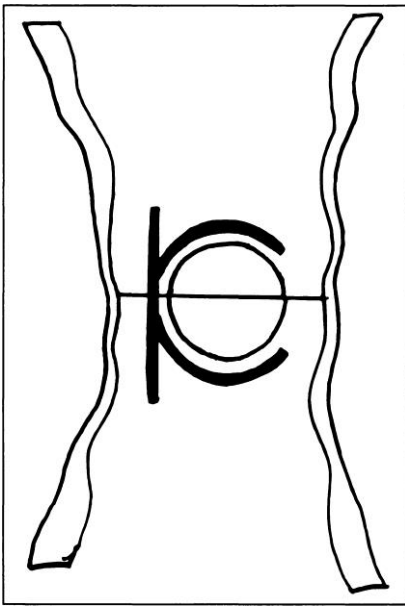
Phân Loại Kháng Nguyên

Các vi khuẩn họ đường ruột được chia thành rất nhiều nhóm, chủ yếu là dựa trên cấu trúc trên bề mặt tế bào liên kết với các kháng thể đặc hiệu (là các yếu tố quy định kháng nguyên). Các vi khuẩn họ đường ruột có 3 kháng nguyên bề mặt chính dùng để phân biệt các vi khuẩn thuộc họ này:

1) **Kháng nguyên O:** Là cấu trúc Lipopolysaccharid (LPS) bao bên ngoài hầu hết các vi khuẩn Gram âm. Sự khác nhau của kháng nguyên O giữa vi khuẩn này với vi khuẩn khác là tùy thuộc vào sự khác nhau về cấu trúc đường và sự thay thế khác nhau của các chuỗi bên. Hãy ghi nhớ **O** trong **Outer** (bên ngoài) (xem **Mục 1.6** để biết thêm về LPS).

2) **Kháng nguyên K:** Đây là một lớp vỏ nhầy (Kapsule) bao gồm luôn cả kháng nguyên O.

3) **Kháng nguyên H:** Là yếu tố quy định nên các tiểu đơn vị (subunit) của tiên mao vi khuẩn, nên chỉ vi khuẩn di nào di động được thì mới có kháng nguyên này. *Shigella* không có kháng nguyên H. *Salmonella* có kháng nguyên H biến đổi theo chu kỳ, có tác dụng bảo vệ chúng khỏi các kháng thể.



9.1. Kháng nguyên O là một phần của màng ngoài tế bào, kháng nguyên K bao bên ngoài tế bào giống như một lớp vỏ nhầy và 2 “cánh tay” của kháng nguyên H trở thành tiên mao uốn lượn.

Sinh Bệnh Học

Những vi khuẩn trong chương này gây ra 2 loại bệnh lý sau đây:

1) **Tiêu chảy** có hoặc không có xâm nhiễm hệ thống (systemic invasion)

2) **Gây các loại nhiễm khuẩn khác nhau** bao gồm nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm phổi, du khuẩn huyết (bacteremia) và nhiễm khuẩn huyết, đặc biệt là trên những bệnh nhân nhập viện vì suy nhược

Tiêu Chảy

Một khái niệm hữu ích để hiểu về tiêu chảy được gây ra bởi các vi khuẩn đường ruột này đó chính là biểu hiện lâm sàng khác nhau dựa trên “độ sâu” của quá trình xâm nhiễm ở đường ruột:

1) **Không xâm nhiễm vào trong tế bào:** Vi khuẩn liên kết với các tế bào biểu mô đường ruột nhưng không xâm nhập vào bên trong tế bào. Tiêu chảy được gây ra bởi sự giải phóng các nội độc tố (còn được gọi là độc tố ruột trong đường tiêu), nó gây ra sự mất nước và các chất điện giải từ các tế bào biểu mô đường ruột hoặc tế bào biểu mô đã chết. Tiêu chảy toàn nước **không kèm** các triệu chứng hệ thống (như là sốt) như là một trường hợp của bệnh nhiễm khuẩn. Vi khuẩn Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC) và *Vibrio cholera* là những ví dụ cho trường hợp này.

2) **Xâm nhiễm vào trong các tế bào biểu mô ruột:** Vi khuẩn có các yếu tố độc lực cho phép chúng liên kết và xâm nhiễm vào bên trong các tế bào. Những độc tố được giải phóng ra gây phá hủy các tế bào. Sự xâm nhiễm vào bên trong tế bào đã gây nên đáp ứng của hệ thống miễn dịch bằng việc các tế bào bạch cầu thâm nhập vào vùng bị tổn thương (có bạch cầu trong phân), kết

quả là gây nên cơn sốt. Các tế bào bị chết làm cho tế bào máu rò rỉ vào trong đường tiêu hóa và dính vào trong phân. Ví dụ: Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC), *Shigella* và *Salmonell enteritidis*.

3) **Xâm nhiễm vào các hạch bạch huyết và mạch máu:** Cùng với việc đau bụng và tiêu chảy ra phân có tế bào bạch cầu và hồng cầu là sự nhiễm khuẩn ở sâu (deeper invasion) của vi khuẩn gây ra các **triệu chứng toàn thân** (systemic symptoms) như sốt, đau đầu và tăng số lượng bạch cầu. Sự nhiễm khuẩn ở sâu còn có thể gây ra phi đại hạch bạch huyết ở mạc treo ruột, du khuẩn huyết và nhiễm khuẩn huyết. Ví dụ: *Salmonella typhi*, *Yersinia enterocolitica* và *Campylobacter jejuni*.

Các Loại Nhiễm Khuẩn Khác

Vi khuẩn đường ruột là những “cư dân” sống bình thường và ôn hòa trong đường ruột của cơ thể người. Tuy nhiên, trong các bệnh viện hoặc nhà dưỡng lão thì vẫn có một vài chuyện không hay xảy đến đó là những vi khuẩn này dần trở nên đề kháng với kháng sinh và gây bệnh ở những người bị suy nhược cơ thể. Chúng có thể xâm nhiễm vào bệnh nhân thông qua ống thông Foley đặt ở niệu đạo hoặc khi bệnh nhân hít phải chất nôn bị nhiễm khuẩn từ dạ dày. Vì sự nhiễm khuẩn này xảy ra ở bệnh viện, nên bạn sẽ thường được nghe họ mô tả đó là **nhiễm khuẩn Gram âm mắc phải ở bệnh viện** (hospital-acquired gram-negative). Ví dụ: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter*, *Serratia* và *Pseudomonas aeruginosa*.

ENTEROBACTERIACEAE

Escherichia coli

Escherichia coli thường cư trú trong ruột già mà không gây ra bệnh lý. Tuy nhiên, có một số lượng ADN đáng kể được trao đổi giữa các vi khuẩn đường ruột bằng cơ chế trao đổi thể plasmid liên hợp, biến đổi vi khuẩn tiềm tan (lysogenic) bởi các thể thực khuẩn ôn hòa và chèn trực tiếp transposon trung gian vào ADN (xem Chương 3). Khi *Escherichia coli* thu được độc lực theo cách này thì chúng có thể gây ra các bệnh lý:

Escherichia không gây bệnh lý + Các yếu tố độc lực = BỆNH LÝ

Các yếu tố độc lực bao gồm những thứ sau đây:

- 1) Sự bám dính niêm mạc (Mucosal interaction):
 - a) Bám vào niêm mạc bằng các nhung mao (pili).
 - b) Có khả năng xâm nhiễm vào bên trong các tế bào biểu mô ruột.
- 2) Sản xuất ra ngoại độc tố
 - a) Độc tố kém bền với nhiệt (LT) và độc tố bền với nhiệt (ST).
 - b) Độc tố giống Shiga (Shiga-like toxin).
- 3) Nội độc tố: Lipid A là một phần của lipopolysaccharid (LPS)

4) Thể liên kết với sắt (iron-binding siderophore): lấy sắt từ transferrin hoặc lactoferrin của con người.

Bệnh lý được gây ra bởi *Escherichia coli* khi có mặt các yếu tố độc lực bao gồm:

- 1) Tiêu chảy
- 2) Nhiễm khuẩn đường tiết niệu
- 3) Viêm màng não ở trẻ sơ sinh
- 4) Nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm, thường xảy ra ở bệnh nhân nhập viện vì suy nhược

Tiêu Chảy Do *Escherichia coli*

(*Escherichia coli* Diarrhea)

Tiêu chảy do *Escherichia coli* có thể ảnh hưởng lên trẻ nhỏ hoặc người lớn, trong đó trẻ sơ sinh đặc biệt dễ bị tiêu chảy do *Escherichia coli* bởi vì khi đó, ở trẻ sơ sinh vẫn thường chưa phát triển tốt hệ thống miễn dịch. Nguyên nhân gây tử vong ở hầu hết trường bị tiêu chảy do nhiễm *Escherichia coli* là vì mất nước mà không được bù lại một lượng nước tương xứng cho cơ thể. Mỗi năm có khoảng 5 triệu trẻ em tử vong do bị nhiễm khuẩn này.

Người lớn (kể cả trẻ em) ở các nước phát triển khi đi du lịch ở các nước kém phát triển cũng dễ bị tiêu chảy do *Escherichia coli*, khi họ không phát triển được tính miễn dịch đặc hiệu với *Escherichia coli* từ khi còn nhỏ. Chúng **tiêu chảy du lịch** (travelers' diarrhea) còn được gọi bằng cái tên đó là **sự trả thù của Montezuma** (Montezuma's revenge) sau khi thủ lĩnh Aztec bị chết dưới bàn tay của nhà thám hiểm người Tây Ban Nha, Cortez, khi ông chinh phục đế chế Aztec.

Mức độ nghiêm trọng của tiêu chảy do *Escherichia coli* phụ vào các yếu tố độc lực mà *Escherichia coli* có được. Chúng ta sẽ thảo luận về 3 nhóm *Escherichia coli* gây ra bệnh tiêu chảy. Tên của từng nhóm được đặt dựa vào các yếu tố độc lực của chúng và sự khác nhau trong bệnh lý tiêu chảy mà chúng gây ra.

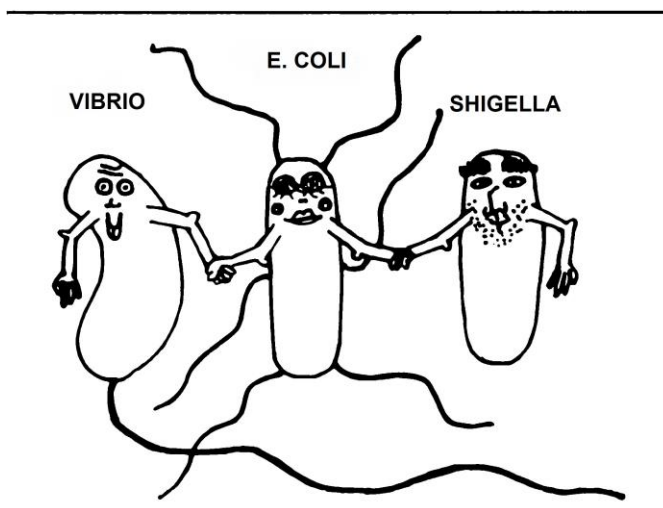
1) **Enterotoxigenic *Escherichia coli* (ETEC)**: Đây là *Escherichia coli* gây ra tiêu chảy du lịch, chúng có nhung mao giúp liên kết với các tế bào biểu mô ruột, tại đó chúng giải phóng ra ngoại độc tố tương tự như ngoại độc tố tả được trình bày trước. Các độc tố này là **độc tố kém bền với nhiệt** (heat labile toxin – **LT**), giống như độc tố tả, và **độc tố bền với nhiệt** (heat stable toxin – **ST**). Đó là những ngoại độc tố gây ức chế tái hấp thu Na^+ và Cl^- và kích thích tiết Cl^- và HCO_3^- vào trong lòng ruột. Nước bị kéo theo sự áp suất thẩm thấu của các ion đó. Từ đó gây nên cơn tiêu chảy nghiêm trọng gây mất tới 20 lít dịch trong một ngày!!! **Phân giống như nước gạo - giống như trong bệnh tả.**

2) **Enterohemorrhagic *Escherichia coli* (EHEC)**: Là những *Escherichia coli* cũng có yếu tố xâm nhiễm nhung mao như ở nhóm ETEC nhưng khác ở chỗ là chúng tiết ra **độc tố giống Shiga** (Shiga-like toxin) rất mạnh (còn được gọi là **verotoxin**), chúng có cơ chế tác dụng tương tự như là độc tố của *Shigella*. Cả hai đều gây ức chế tổng hợp protein bằng cách gây ức chế ribosom 60S

dẫn đến việc làm chết các tế bào biểu mô ruột. Bệnh nhân **tiêu chảy ra máu** (xuất huyết – hemorrhagic) kèm theo đau bụng dữ dội, và điều này được gọi là **viêm loét đại tràng xuất huyết** (hemorrhagic colitis).

Hội chứng tan huyết - urê huyết (HUS – Hemolytic uremic syndrome) gồm thiếu máu (anemia), giảm số lượng tiểu cầu (thrombocytopenia) và suy thận (do urê huyết), đây là một hội chứng được gây ra bởi chủng EHEC, gọi là ***Escherichia coli* 0157:H7**. Rất nhiều vụ dịch đã xảy ra thứ phát khi bị nhiễm khuẩn từ thịt bánh hamburger tại chuỗi các cửa hàng thức ăn nhanh, điều đó cho thấy rằng gia súc có thể là một “ổ chứa” EHEC.

3) **Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC)**: Các bệnh lý do nhóm *Escherichia coli* này gây ra cũng tương tự như ở *Shigella*. Thực tế là thể plasmid mã hóa cho các yếu tố độc lực chính đã được chia sẻ giữa *Shigella* và *Escherichia coli*. Thể plasmid này cung cấp cho vi khuẩn này khả năng **xâm nhiễm** vào các tế bào biểu mô. EIEC còn giải phóng ra một lượn nhỏ độc tố giống như độc tố của *Shigella*. Cơ thể vật chủ cố gắng đáp trả lại sự xâm nhiễm của vi khuẩn dẫn đến sự đáp ứng kích thích viêm qua miễn dịch trung gian bằng cơn **sốt**. Trong khi các tế bào bạch cầu xâm nhập vào thành ruột, điều đó giải thích tại sao khi tiêu chảy ra máu lại có kèm theo tế bào bạch cầu. Giống như trong **nhiễm khuẩn *Shigella*** (like shigellosis)!



9.2. *Vibrio cholera*, *Escherichia coli* và *Shigella dysenteriae* đều đang nắm tay nhau. *Escherichia coli* có thể gây bệnh tiêu chảy khó phân biệt được với tiêu chảy do nhiễm khuẩn *Shigella* và bệnh tả (cholera). Bức tranh tổng thể ở đây ý muốn nói đến việc đó là sự khác nhau trong bệnh tiêu chảy được gây ra giữa *Escherichia coli* và các loài vi khuẩn đường ruột khác dựa vào sự thu nhận yếu tố độc lực từ thể plasmid và sự chia sẻ các yếu tố được hoạt hóa này giữa các vi khuẩn với nhau. Cho nên tiêu chảy do nhiễm *Escherichia coli* có thể

trông giống bệnh tả (phân có màu nước vo gạo) hoặc giống tiêu chảy do nhiễm khuẩn *Shigella* (tiêu chảy kèm máu và tế bào bạch cầu).

Nhiễm Khuẩn Đường Tiết Niệu Do Nhiễm *Escherichia coli* (UTIs)

(*Escherichia coli* Urinary Tract Infections)

Khi thu được một yếu tố độc lực nhưng mao thì khi đó chúng cho phép *Escherichia coli* lan tới đường tiết niệu và gây ra sự nhiễm khuẩn ở bàng quang (**viêm bàng quang**) và đôi khi chúng lây lan xa hơn để gây nhiễm khuẩn lên thận (**viêm thận bể thận**). *Escherichia coli* là nguyên nhân phổ biến nhất gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu, bệnh lý thường xảy ra ở phụ nữ và ở bệnh nhân được đặt ống thông niệu đạo. Các triệu chứng bao gồm cảm giác nóng rát khi đi tiểu (**tiểu**

khó), phải đi tiểu nhiều lần (**tiểu dắt**), có cảm giác đầy bàng quang. Khi nuôi cấy mẫu nước tiểu mà có hơn 100,000 vi khuẩn thì có thể chắc chắn rằng đó là nhiễm khuẩn đường tiết niệu.

Viêm Màng Não Do *Escherichia coli*

(*Escherichia coli* Meningitis)

Escherichia coli là một nguyên nhân thường gặp gây nên viêm màng não ở trẻ sơ sinh (đứng đầu là *Streptococcus* nhóm B). Trong những tháng đầu tiên của cuộc đời, trẻ sơ sinh rất nhạy cảm với vi khuẩn này.

Nhiễm Khuẩn Huyết Do *Escherichia coli*

(*Escherichia coli* Sepsis)

Escherichia coli cũng là một nguyên nhân thông thường trong nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm. Bệnh lý này thường xảy ra ở những bệnh nhân nhập viện vì bị suy nhược cơ thể. Trong sốc nhiễm khuẩn (xem Chương 2) do thành phần lipid A của LPS thường là nguyên nhân gây nên tử vong.

Viêm Phổi Do *Escherichia coli*

(*Escherichia* Pneumonia)

Escherichia coli là một nguyên nhân thông thường gây nên bệnh lý viêm phổi bệnh viện (hospital-acquired pneumonia).

Klebsiella pneumoniae

Đây là vi khuẩn có vỏ nang (encapsulated) (là kháng nguyên O) nhưng không di động (không có kháng nguyên H). *Klebsiella pneumoniae* thường trôi nổi trong các bệnh viện, gây ra nhiễm khuẩn huyết (đứng thứ 2 trong các nguyên nhân thường gặp, sau *Escherichia coli*). Nó cũng gây ra nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở những bệnh nhân đặt ống thông tiểu Foley. Đặc trưng ở những bệnh nhân nội trú và người nghiện rượu (bệnh nhân bị suy nhược) khi bị viêm phổi do mắc *Klebsiella pneumoniae* đó là có máu ở trong đờm (bloody sputum) trong khoảng 50% các trường hợp. Đây là một loại viêm phổi cấp tính và thường gây phá hủy các nhu mô phổi, tạo ra các hang phổi. Ho ra đờm dày dính có màu đỏ như thạch quả mâm xôi là triệu chứng điển hình trong viêm phổi do nhiễm *Klebsiella pneumoniae*, đó là màu của kháng nguyên O. Tỷ lệ tử vong trong bệnh lý này khá cao mặc dù đã được điều trị bằng kháng sinh.

Proteus mirabilis

Là một vi khuẩn rất di động. Trong nuôi cấy, khi cho những vi khuẩn ở 1 vùng nhỏ thì nó sẽ không phát triển xung quanh vùng đó mà sẽ lan rộng nhanh chóng ra các vùng xung quanh khác.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Vi khuẩn này có khả năng phá vỡ cấu trúc của urê, vì thế còn được gọi là *Proteus* phân chia urê (urê-splitting *Proteus*).

Có 3 chủng *Proteus* có các kháng nguyên tham gia phản ứng chéo với một vài *Rickettsia* (Chương 13, **Mục 13.11**). Chúng là OX-19, OX-2 và OX-K. Đây là một sự trùng hợp có tính ngẫu nhiên nhưng là một công cụ hữu ích về mặt lâm sàng để xác một người đã có phải đã nhiễm *Rickettsia* hay không. Huyết thanh được cho trộn lẫn với các chủng *Proteus* đó để xác định các kháng thể trong huyết thanh có phản ứng kháng nguyên của *Proteus*. Nếu như các kháng thể có xảy ra phản ứng thì điều này cho thấy rằng bệnh nhân đã bị nhiễm *Rickettsia*.

Proteus là một nguyên nhân phổ biến khác gây ra nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện. Xét nghiệm nước tiểu sẽ thấy nước tiểu bị nhiễm kiềm, nguyên nhân là do *Proteus* có khả năng phân hủy urê thành CO₂ và NH₃.

Enterobacter

Là một trực khuẩn Gram âm di động thuộc hệ vi khuẩn chí trong hệ đường ruột. Đôi khi nó có vai trò trong về các nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện.

Serratia

Serratia khá là được chú ý trên môi trường nuôi cấy vì chúng tiết ra **chất có màu đỏ tươi**. Nó có thể gây nên nhiễm khuẩn đường tiết niệu, nhiễm khuẩn vết thương hoặc viêm phổi.

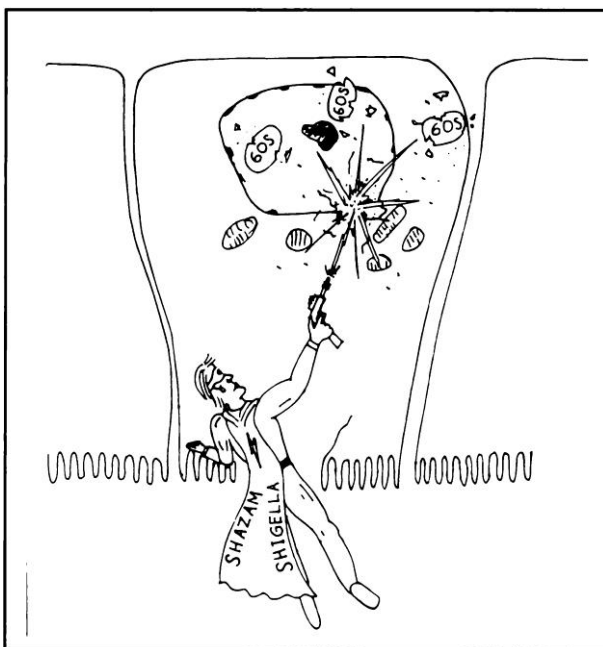
Shigella

Có 4 chủng *Shigella* (*dysenteriae*, *flexneri*, *boydii* và *sonnei*) và tất cả chúng đều **không di động** được. Hãy nhìn lại bức ảnh *Escherichia coli* và *Shigella* đang cầm tay nhau (ở **Mục 9.2**) thì bạn sẽ thấy *Shigella* không hề có tiên mao. *Shigella* không lên men đường lactose và không giải phóng ra khí H₂S. Đó là các đặc tính có thể được sử dụng để giúp phân biệt với *Escherichia coli* (lên men đường lactose) và *Salmonella* (không lên men đường lastose nhưng giải phóng ra khí H₂S).

Con người chính là vật chủ của *Shigella* và thường là nguyên nhân gây ra chứng kiết lỵ ở trẻ em ở độ tuổi mầm non và người ở các viện dưỡng lão. Chúng thường lây lan thông qua đường phân-miệng (fecal-to-oral) qua nguồn nước đã bị nhiễm bẩn và đường qua đường tiếp xúc tay (hand-to-hand) (Các nhân viên y tế hãy đi rửa tay đi!). *Shigella* không bao giờ được xem là một phần của hệ vi khuẩn chí ở đường ruột! Vì chúng luôn là một tác nhân gây ra các bệnh lý.

Shigella cũng tương tự như ở enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) đó là chúng cũng có khả năng xâm nhập vào các tế bào biểu mô ruột và và giải phóng ra **độc tố Shiga** gây phá hủy tế bào và các tế bào bạch cầu cũng đến những vùng đó để gây nên đáp ứng viêm. Khi nội soi đại tràng có thể thấy các vết loét nông do các tế bào bị bong tróc ra. Bệnh nhân bắt đầu có những cơn sốt (không giống như ở ETEC và bệnh tả đó là do chúng không xâm nhiễm vào các tế bào biểu mô ruột và do đó **không** gây ra sốt), đau bụng và tiêu chảy. Tiêu chảy có thể ra các đốm máu đỏ tươi

và mủ (các tế bào bạch cầu). Bệnh nhân bị tiêu chảy nguyên nhân chủ yếu là do độc tố Shigla đã gây ra sự viêm nhiễm ở đại tràng nên không thể tái hấp thu nước và các chất điện giải.



9.3. Hãy mừng tượng Shazam Shigella (Shazam là một nhân vật trong truyện thanh khoa học viễn tưởng do Fawcett Comics sáng tạo ra) với thiết bị laze Shiga của hắn đang bắn vào các tế bào biểu mô ruột và gây phá vỡ cấu trúc ribosom 60S, làm chết các tế bào biểu mô này.

Shiga Toxin

Đây là một độc tố tương tự như ở EHEC và EIEC, và cơ chế của chúng là như nhau. Có một tiểu đơn vị A liên kết với 5 tiểu đơn vị B. Các tiểu đơn vị B (B trong từ Binding) gắn vào lớp màng vi nhung mao của đại tràng để giúp cho tiểu đơn vị A đi vào bên trong (A trong từ

Action). Tiểu đơn vị A gây bất hoạt ribosom 60S, ức chế sự tổng hợp protein và tiêu diệt tế bào biểu mô ruột.

Salmonella

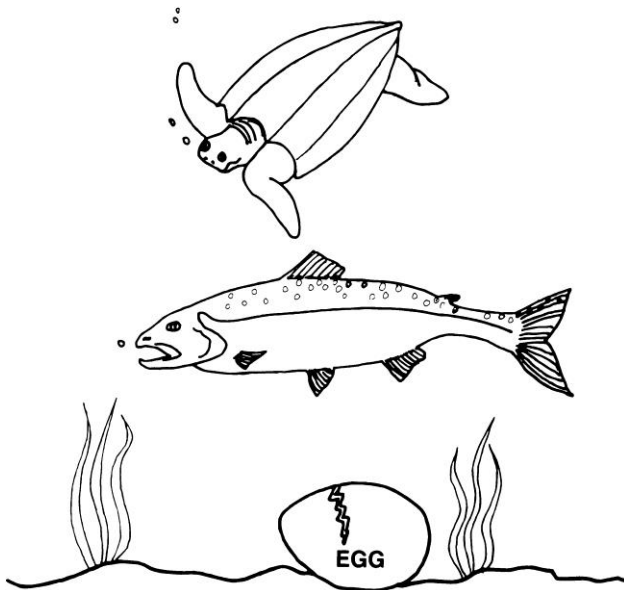
(“Salmon” – “Cá Hồi”)

Salmonella là vi khuẩn không lên men lactose, di động (giống như một con cá hồi) và giải phóng ra khí H₂S.

Bạn sẽ được nghe về kháng nguyên Vi của *Salmonella*. Đó là một loại vỏ polysaccharid bao xung quanh các kháng nguyên O có tác dụng bảo vệ vi khuẩn khỏi sự tấn công của kháng thể đặc hiệu với kháng nguyên O. Chúng giống với kháng nguyên K, nhưng ở *Salmonella* thì tên của chúng là **Vi** (trong từ **virulence**)

Trong khi có hơn 2000 kiểu huyết thanh *Salmonella*, thì gần đây tất cả các nhánh phụ của *Salmonella* có vai trò quan trọng về mặt lâm sàng đã được phân loại thành một chủng duy nhất, *Salmonella choleraesuis*. Mặc dù đây là sự nỗ lực để nhằm mục đích là đơn giản hóa bớt đi về mặt lâm sàng thì các kiểu huyết thanh của Salmonell vẫn thường được chia thành 3 nhóm: *Salmonella typhi*, *Salmonella cholerae-suis* và *Salmonella enteritidis*. Điều này cũng không khó để mà nhớ, vì chúng được đặt tên theo các loại bệnh lý mà chúng gây ra.

Salmonella khác so với các loài vi khuẩn đường ruột khác ở chỗ là chúng sống trong đường tiêu hóa của các loài **động vật** và gây nhiễm khuẩn cho con người thông qua thức ăn thức ăn hoặc nước bị nhiễm khuẩn từ **chất thải của động vật**.



9.4. Rất nhiều loài động vật có thể chứa *Salmonella*. (Trong bức tranh là một con cá hồi). Tại Mỹ, thậm chí đã từng có một đợt dịch bệnh nhiễm khuẩn *Salmonella* từ những con rùa nuôi nhà. Và đến ngày hôm nay thì tại Mỹ, nguyên nhân nhiễm *Salmonella* thông thường nhất là do ăn phải thịt gà và trứng chưa được nấu chín kỹ. *Salmonella typhi* là một trường hợp ngoại lệ là không lây nhiễm từ động vật sang (một loại bệnh lý nhiễm khuẩn của các loài động vật có thể lây lan sang cho con người). *Salmonella typhi* chỉ lây truyền từ người sang người.

Salmonella (cũng tương tự như ở *Shigella*) là **không bao giờ** được xem như là một phần của hệ vi khuẩn chí ở đường ruột! Vì nó thường xuyên gây ra bệnh lý và có thể gây ra 4 loại tình trạng bệnh lý ở con người là:

- 1) **Sốt thương hàn** nổi tiếng
- 2) **Tình trạng mang mầm bệnh** (carrier state)
- 3) **Nhiễm khuẩn huyết**
- 4) **Viêm dạ dày-ruột** (tiêu chảy)

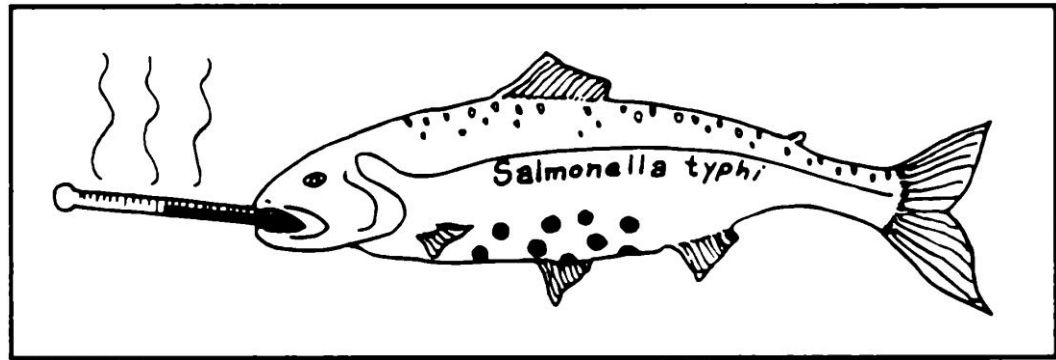
Sốt Thương Hàn

(Typhoid Fever)

Đây là loại bệnh lý do *Salmonella typhi* gây ra và còn được gọi là **sốt đường ruột** (enteric fever). *Salmonella typhi* có khả năng di chuyển hơn EIEC và *Shigella*. Sau khi xâm nhiễm vào các tế bào biểu mô ruột thì chúng xâm nhiễm đến các hạch bạch huyết khu vực (regional lymph nodes), cuối cùng là cư trú ở nhiều hệ thống cơ quan. Trong quá trình xâm nhiễm, các vi khuẩn bị thực bào bởi các bạch cầu đơn nhân (monocyte) và có thể tồn tại bên trong tế bào. Do đó, *Salmonella typhi* thuộc dạng **ký sinh nội bào tùy ý** (facultative intracellular parasite) (xem **Mục 2.7**).

9.5. Sốt thương hàn được gây ra bởi *Salmonella typhi* được mô tả với hình ảnh một con cá hồi (**Salmo**) bị sốt (nhiệt kế) và có nhiều đốm chấm nhỏ màu hồng ở vùng bụng của nó. Bệnh lý

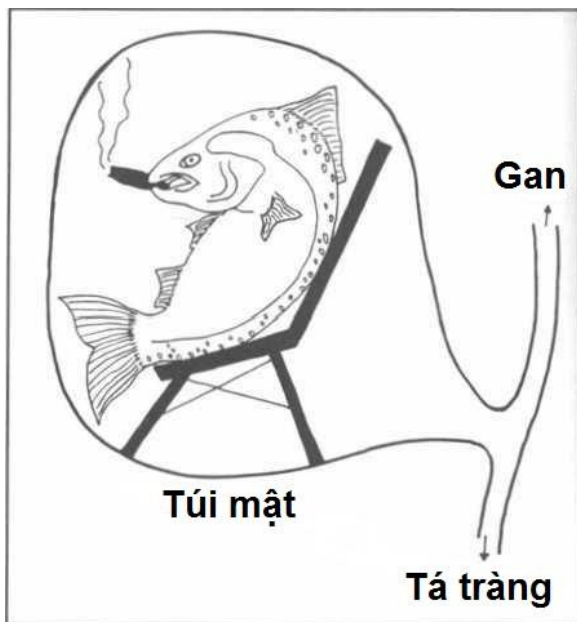
nhiễm khuẩn *Salmonella* bắt đầu khoảng từ 1 – 3 tuần, sau khi bị phơi nhiễm với vi khuẩn và các triệu chứng trong bệnh lý này bao gồm sốt, đau đầu, đau bụng toàn phát hoặc chỉ khu trú ở vùng 1/4 dưới phải (bên trên đoạn cuối hồi tràng), về mặt lâm sàng nó rất giống với viêm ruột thừa. Đây là một tình trạng viêm nhiễm có liên quan đến các cơ quan, lá lách có thể to ra và bệnh nhân có thể bị tiêu chảy và phát ban thoáng qua ở bụng với các đốm chấm nhỏ có màu hồng (hồng ban), thường chỉ thấy được các đốm này ở người có nước da sáng.



Để giúp chẩn đoán bệnh lý nhiễm khuẩn này thường thực hiện xét nghiệm nuôi cấy máu, phân hoặc nước tiểu. **Ciprofloxacin** hoặc **Ceftriaxon** thường là những loại kháng sinh thích hợp để điều trị.

Tình Trạng Mang Mầm Bệnh

(Carrier State)

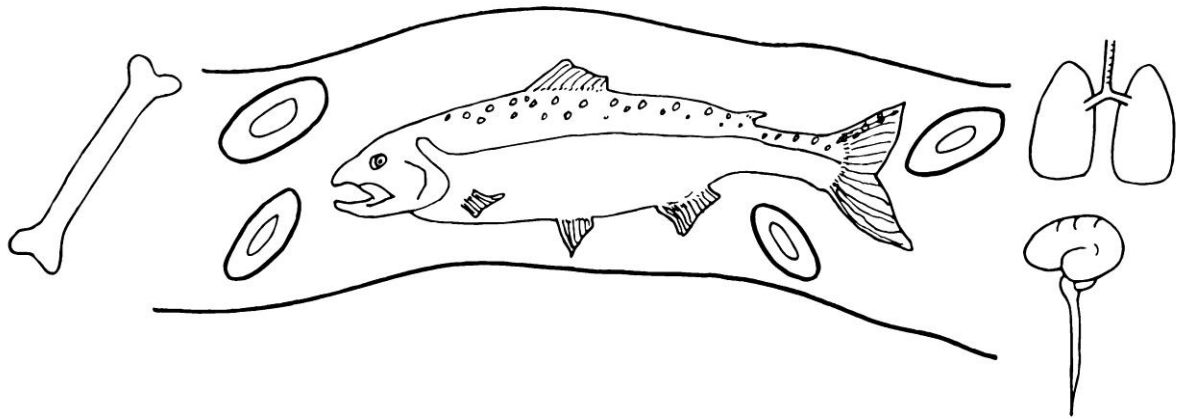


9.6. Một số bệnh nhân hồi phục sau khi bị sốt thương hàn thì lại trở thành “một nhà cung cấp” mạn tính vì họ “chứa chấp” vi khuẩn *Salmonella typhi* ở bên trong túi mật và liên tục đào thải vi khuẩn ra bên ngoài. Những người này không bị viêm nhiễm và cũng không có bất kỳ triệu chứng bệnh lý nào. Một ví dụ điển hình cho trường hợp này là vào năm 1906, Mary Mallon (còn được biết với cái tên Typhoid Mary, là một người nhập cư gốc Ailen) làm công việc đầu bếp và đã lây bệnh cho hàng chục người ở thành phố New York. (nhắc lại lần nữa - các nhân viên hãy rửa tay sau khi sử dụng nhà vệ sinh!). Một số người mang mầm bệnh đã yêu cầu là phải phẫu thuật cắt bỏ túi mật của họ để điều trị dứt điểm khỏi căn bệnh này.

Nhiễm Khuẩn Huyết

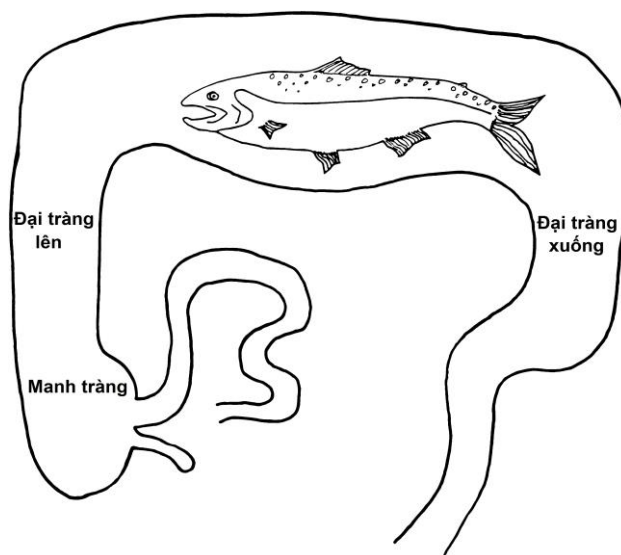
9.6. *Salmonella* phát tán trong đường máu để gây nên nhiễm khuẩn ở phổi, não và xương. Sự xâm nhiễm có tính hệ thống này thường được gây ra bởi *Salmonella choleraesuis* và không có liên quan đến đường tiêu hóa.

Liên hệ lâm sàng: Hãy nhớ rằng *Salmonella* được bao bằng lớp vỏ nang Vi. Hệ thống miễn dịch của cơ thể sẽ tiêu diệt lớp vỏ nang của vi khuẩn bằng cách kháng thể sẽ thực hiện sự opsonin hóa (xem **Mục 2.5**), và khi đó các đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính từ lá lách (thuộc hệ vòng nội mô) sẽ thực bào các vi khuẩn đã được opsonin hóa. Vì vậy, những bệnh nhân bị cắt mất lách do bị chấn thương hoặc trong bệnh lý hồng cầu hình liềm sẽ khó tiêu diệt các vi khuẩn có lớp vỏ nang và có khả năng dễ bị nhiễm khuẩn *Salmonella* hơn. **Những bệnh nhân mắc chứng thiếu máu hồng cầu hình liềm (sickle-cell anemia) thì đặc biệt nhất là rất dễ bị viêm tủy xương do nhiễm *Salmonella* (viêm xương).**



Việc điều trị bằng kháng sinh mạnh và kéo dài là việc cần thiết để điều trị viêm tủy xương do nhiễm *Salmonella*.

Tiêu Chảy



9.8. Tiêu chảy do nhiễm *Salmonella* là một loại bệnh lý rất phổ biến trong nhiễm khuẩn *Salmonella* và có thể được gây ra bởi bất cứ chủng nào trong hàng trăm chủng nontyphoidal *Salmonella* (*Salmonella* không gây thương hàn). Các triệu chứng bao gồm buồn nôn, đau bụng và tiêu chảy toàn nước hoặc ít phổ biến hơn là kèm theo chất nhầy và máu. Sốt xảy ra trên khoảng nửa số bệnh nhân. Tiêu chảy được gây ra do độc tố giống bệnh tả (cholera-like toxin) không điển hình (tiêu chảy toàn nước)

và đôi khi cũng do sự viêm nhiễm ở hồi tràng (tiêu chảy có chất nhầy).

Việc điều trị bệnh tiêu chảy thường chỉ là cho truyền dịch để bù đắp lại lượng nước và các chất điện giải, sử dụng kháng sinh không có tác dụng rút ngắn thời gian bệnh và làm kéo dài việc bài xuất các vi khuẩn ra ngoài theo phân gây phát tán bệnh cho những người khác. Tiêu chảy thường chỉ kéo dài khoảng 1 tuần hoặc ít hơn.

Yersinia enterocolitica

Đây là một trực khuẩn Gram âm di động khác, chúng có vai trò trong bệnh viêm dạ dày-ruột (gastroenteritis) cấp tính. Khi ta thấy từ **entero** (từ chỉ về đường ruột) là một phần trong cái tên của vi khuẩn *Yersinia enterocolitica* thì cũng lấy làm ngạc nhiên gì khi chúng là nguyên nhân gây nên bệnh lý viêm dạ dày-ruột cấp tính này. Chúng không thực sự là một vi khuẩn thuộc hệ vi khuẩn đường ruột nhưng vẫn được kể ra trong đây bởi vì chúng gây nên bệnh tiêu chảy. Vi khuẩn này có mối quan hệ gần gũi với *Yersinia pestis*, là vi khuẩn gây bệnh dịch hạch ở người. Giống như ở vi khuẩn *Yersinia pestis* thì động vật cũng là nguồn lây bệnh chủ yếu của *Yersinia enterocolitica* nhưng khác ở chỗ là *Yersinia enterocolitica* gây bệnh thông qua đường phân-miệng chứ không phải qua vết cắn của một con bọ chét.

Sau khi ăn phải các thức ăn bị nhiễm khuẩn, như là sữa từ động vật nuôi từ các hộ gia đình hoặc nước uống bị nhiễm khuẩn, bệnh nhân sẽ có các biểu hiện như sốt, đau bụng và tiêu chảy. Con đau bụng thường đau nhiều nhất ở vùng 1/4 dưới phải và do đó có thể nhầm lẫn là bệnh nhân bị cơn viêm ruột thừa. Khi nội soi kiểm tra ở đoạn cuối hồi tràng (ở 1/4 dưới phải vùng bụng) sẽ thấy có vết loét niêm mạc.

Bệnh lý do vi khuẩn này gây ra gồm có 2 cách thức:

1) **Xâm nhiễm:** Tương tự như ở *Salmonella typhi* thì *Yersinia enterocolitica* cũng có các yếu tố độc lực cho phép chúng bám vào thành ruột và xâm nhiễm toàn phát vào trong hệ thống các hạch bạch huyết và trong dòng máu. Hạch mạc treo ruột bị viêm và có thể tiến triển thành nhiễm khuẩn huyết.

2) **Độc tố ruột:** Vi khuẩn này có thể giải phóng ra độc tố ruột, độc tố này rất giống với độc tố ruột bền với nhiệt (heat-stable enterotoxin) của *Escherichia coli* và cũng gây bệnh tiêu chảy.

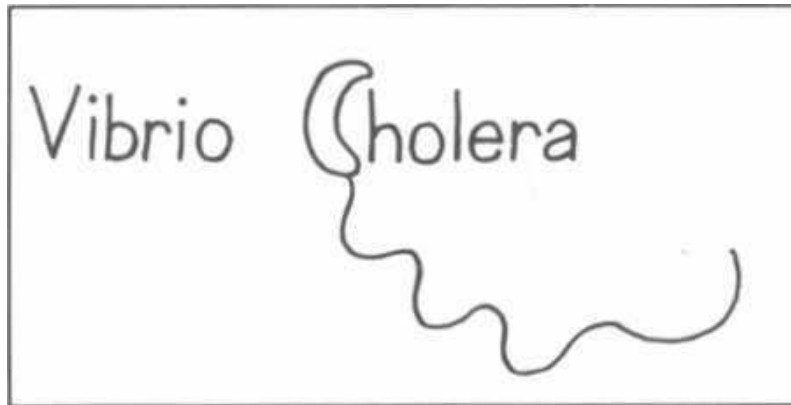
Để giúp chẩn đoán được thì có thể thực hiện việc nuôi cấy vi khuẩn từ phân và máu của bệnh nhân để xác định chính xác nguyên nhân gây bệnh. Việc điều trị không làm thay đổi được quá trình viêm dạ dày-ruột, nhưng bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết thì phải cần được cho điều trị bằng kháng sinh. Mặc dù thực phẩm được cho đông lạnh có thể trừ khử được rất nhiều loại vi khuẩn gây bệnh, tuy nhiên *Yersinia enterocolitica* vẫn có thể phát triển được ở trong môi trường lạnh.

Các thành viên khác của tộc Enterobacteriaceae mà bạn sẽ nghe được ở phòng vi sinh đó là *Edwardsiella*, *Citrobacter*, *Hafnia* và *Providencia*.

VIBRIONACEAE

Vibrio cholera

9.9. Như bạn có thể thấy, *Vibrio cholera* là một trực khuẩn Gram âm có dạng uốn cong với một tiên mao nằm ở cực đỉnh.



Bệnh tả (cholera) là bệnh lý tiêu chảy gây ra bởi *Vibrio cholera*. Vi khuẩn này lây truyền qua đường phân-miệng hay qua nguồn nước bị nhiễm bẩn. Những người sống ở Mỹ, nhất là những khách du lịch, và trẻ em sống ở trong vùng bản địa lưu hành dịch thì thuộc nhóm có nguy cơ bị nhiễm bệnh (người trưởng thành ở vùng bản địa lưu hành dịch đã được phát triển hệ thống miễn dịch). Gần đây các vụ dịch đang nổi lên thứ phát tại những nơi có hệ thống xử lý nước thải kém ở những quốc gia Nam Mỹ (400.000 trường hợp tại Mỹ Latinh vào năm 1991), và vào năm 1993 đã xảy ra trận lũ lụt làm cho nguồn nước uống bị nhiễm các chất thải ở Bangladesh.

Vi khuẩn này sinh sôi bên trong đường ruột và gây ra các bệnh lý tương tự như là ETEC, nhưng nghiêm trọng hơn. Cũng giống như ở ETC, chúng không xâm nhiễm để gây tổn thương tế bào biểu mô ruột mà chúng chỉ bám vào các tế bào biểu mô để giải phóng ra độc tố gây ra bệnh tả, được gọi là **độc tố tả** (choleragen). Bệnh khởi đầu bằng cơn tiêu chảy đột ngột (được mô tả với hình ảnh điển hình là nhìn giống như **nước vo gạo**), trong trường hợp nặng có thể gây mất hơn 1 lít thể tích dịch trong một giờ. Nếu bệnh nhân bị mất nước đáng kể mà không được bù dịch lại thì sẽ xảy ra trường hợp sốc do giảm thể tích, giống như ở ETEC:

Bệnh tả gây tử vong do mất nước !!!

Bệnh nhân sẽ có các biểu hiện như vật vã, lơ đãng, mắt trũng, độ đàn hồi da giảm (dấu hiệu Casper) khi bị mất nước nghiêm trọng.

Độc tố tả

Độc tố này có cơ chế tác động tương tự như độc tố LT của *Escherichia coli* (mặc dù độc tố tả được mã hóa bởi nhiễm sắc thể trong khi độc tố LT thì lại được truyền đạt qua thể plasmid). Có 1 tiểu đơn vị A (Action) liên kết với 5 tiểu đơn vị B (Binding). Tiểu đơn vị B lại bám vào ganglioside GM1 ở bề mặt của tế bào biểu mô ruột, từ đó cho phép tiểu đơn vị A xâm nhập vào bên trong. Bên trong tế bào, tiểu đơn vị A hoạt hóa protein-G do đó chúng kích thích sự hoạt động của adenyl cyclase liên kết màng (membrane-bound adenyl cyclase) dẫn tới việc sản xuất ra AMPc. Kết quả là AMPc bên trong nội bào gây bài xuất tích cực Na và Cl cũng như là việc ức chế tái hấp thu Na và Cl. Nước, bicarbonat và kali cũng bị bài xuất theo NaCl vào lòng ruột do lực kéo của áp suất thẩm thấu.

Khi soi phân dưới kính hiển vi thường sẽ **không** thấy các tế bào bạch cầu nhưng có thể thấy các trực khuẩn có dạng uốn cong đang di chuyển rất nhanh. Việc cho bù lại lượng dịch và điện giải là một hành động thật sự rất cần thiết để cứu nguy và doxycyclin sẽ có tác dụng rút ngắn thời gian của bệnh.

Vibrio parahaemolyticus

Đây là một loại vi khuẩn thường sống ở những vùng biển và thường gây ra viêm dạ dày-ruột sau khi ăn phải hải sản không được nấu chín (sushi). Vi khuẩn này là nguyên nhân hàng đầu gây ra tiêu chảy ở Nhật Bản.

Campylobacter jejuni

(Vi khuẩn này cư trú (**camp**) ở vùng hồng tràng (**jejunum**) và không có việc gì để làm ngoài việc là gây ra bệnh tiêu chảy!)

Đây là sinh vật có vai trò **rất quan trọng!!!** Là một trực khuẩn Gram âm có hình dạng giống như *Vibrio cholera* (thân uốn cong và có một tiên mao ở đỉnh cực) và chúng thường bị cho vào lãng quên trong những cuốn sổ tay lâm sàng. Đừng để việc này xảy ra. *Campylobacter jejuni*, ETEC và Rotavirus là 3 nguyên nhân hàng đầu gây ra bệnh lý tiêu chảy trên toàn thế giới. Ước tính rằng chỉ riêng tại Mỹ, mỗi năm đã có khoảng hơn 2 triệu trường hợp bị tiêu chảy do *Campylobacter jejuni* gây ra.

Đây là loại bệnh do động vật truyền sang, giống như hầu hết chủng của *Salmonella* (ngoại trừ *Salmonella typhi*) như là từ những loài động vật hoang dã, gia cầm và gia súc qua. Kiểu lây truyền bệnh thường là qua đường phân-miệng hoặc qua nguồn nước bị nhiễm bẩn, ngoài ra vi khuẩn còn được lây truyền khi uống phải nguồn sữa chưa được tiệt trùng. Như trong hầu hết bệnh

tiêu chảy do các loại vi khuẩn khác gây ra thì trẻ em trên toàn thế giới vẫn luôn là đối tượng thường bị ảnh hưởng nhiều nhất.

Bệnh thường bắt đầu với tiền chứng sốt và đau đầu, sau đó khoảng nửa ngày là các triệu chứng như đau bụng, tiêu chảy phân lỏng **kèm máu**. Vi khuẩn này xâm nhiễm vào niêm mạc ruột non và lan truyền đến các hệ thống cơ quan giống như *Salmonella typhi* và *Yersinia enterocolitica*. *Campylobacter jejuni* cũng giải phóng ra độc tố LT tương tự như độc tố của *Escherichia coli* và một loại độc tố tế bào (cytotoxin) chưa được hiểu rõ, loại độc tố này gây phá hủy các tế bào niêm mạc. Vai trò của các loại độc tố này trong bệnh lý tiêu chảy do nhiễm *Campylobacter jejuni* đến nay vẫn được làm sáng tỏ.

Helicobacter pylori

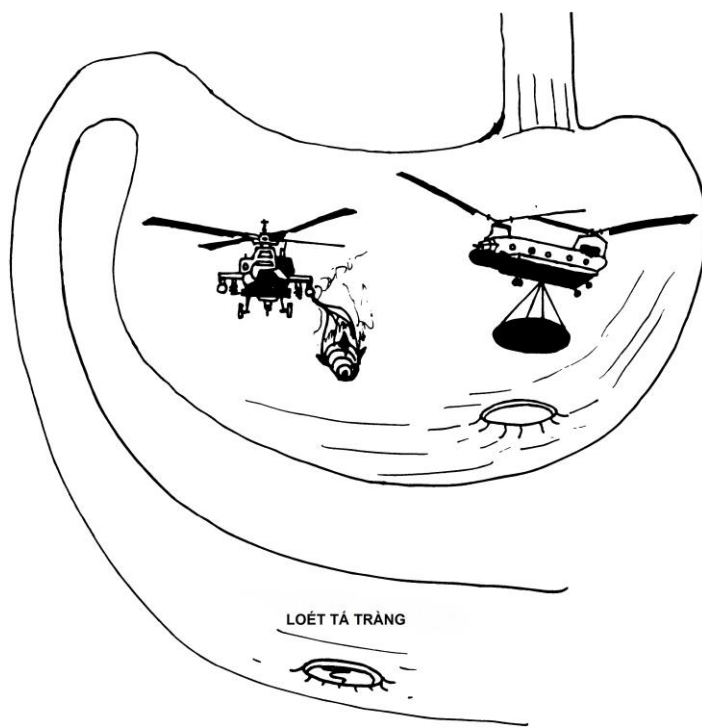
(trước đây được gọi là *Campylobacter pylori*)

Vi khuẩn này là **nguyên nhân phổ biến nhất gây nên bệnh loét tá tràng** (duodenal ulcer) và bệnh viêm dạ dày mạn tính (chronic gastritis). (các sản phẩm của Aspirin được xếp hàng thứ 2). Nó là nguyên nhân phổ biến xếp thứ 2 gây nên loét dạ dày (gastric ulcer), xếp sau các sản phẩm của Aspirin. Bằng chứng cho những điều này như sau:

- 1) *Helicobacter pylori* có thể được nuôi cấy từ các vết loét đó.
- 2) Việc nuôi cấy *Helicobacter pylori* trên những người tình nguyện đã gây ra sự hình thành của viêm và loét trên dạ dày.
- 3) Pepto-Bismol, có chứa hàm lượng muối bismuth, đã được cho sử dụng trong bệnh viêm dạ dày trong rất nhiều năm, cho thấy chúng có tác dụng ức chế sự phát triển của *Helicobacter pylori*.
- 4) Kháng sinh có tác dụng hỗ trợ trong việc điều trị bệnh lý viêm loét dạ dày và tá tràng: Nhiều nghiên cứu cho thấy việc điều trị bằng muối bismuth kết hợp với kháng sinh

Metronidazole, Ampicillin và/hoặc Tetracycline làm tiêu diệt *Helicobacter pylori* và kết quả là làm giảm đáng kể quá trình tái phát viêm loét ở dạ dày và cả ở tá tràng (Veldhuyzen van Zanten, 1994; Ransohoff, 1994; Sung, 1995).

9.10. *Helicobacter pylori* gây nên viêm loét dạ dày tá tràng. Hãy tưởng tượng **vi khuẩn là một chiếc trực thăng** đang nâng một cái nắp đậy lên, tạo ra một vết loét có dạng như miệng núi lửa ở dạ dày và tá tràng. Nếu bạn đang ở trạng thái tâm lý căng thẳng thì cũng giống như



việc **vi khuẩn có dạng chiếc trực thăng** Apache đang bắn những quả tên lửa vào vào dạ dày.

BACTEROIDACEAE

Chúng ta đã dành rất nhiều thời gian để bàn về các vi khuẩn đường ruột và điều này có thể sẽ khiến bạn ngạc nhiên khi được biết rằng là hơn 99% hệ sinh vật đường ruột của chúng ta lại chủ yếu là các trực khuẩn yếm khí bắt buộc Gram âm thuộc “đại gia đình” Bacteroidaceae. Miệng và âm đạo cũng là nơi cư trú của những trực khuẩn này.

Bacteroides fragilis

Đây là vi khuẩn đáng lưu tâm nhất trong một số vi khuẩn Gram âm không chứa lipid A ở trong lớp màng ngoài tế bào (KHÔNG có nội độc tố!). Tuy nhiên, nó lại không có lớp vỏ nang.

Rồi bạn sẽ quen rất thuộc với *Bacteroides fragilis* khi học về phẫu thuật. Vi khuẩn này có tính độc lực thấp và thường sống khá ôn hòa bên trong đường ruột. Tuy nhiên, khi có một viên đạn đâm vào trong đường ruột, khi thực hiện phẫu thuật vào bên trong đường ruột, khi vỡ ruột thứ cấp do viêm (viêm ruột thừa) hay khi thiếu máu cục bộ. KHI ĐÓ vi khuẩn trôi dạt tới khoang phúc mạc (peritoneal cavity) để tạo nên ổ áp-xe. Bên trong ổ áp xe có chứa vi khuẩn, bạch cầu và các mô chết. Sốt và đôi khi đi kèm với sự lây lan gây nhiễm khuẩn toàn phát.

Sự hình thành ổ áp-xe cũng được thấy ở những bệnh nhân thuộc sản phụ khoa. Áp xe còn có thể phát sinh ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn do phá thai, bệnh lý viêm vùng chậu (áp-xe phần phụ) hoặc sử dụng dụng cụ đặt tử cung (IUD) để tránh thai.

Bacteroides fragilis hiếm khi diện diện ở vùng miệng, vì thế chúng hiếm khi gây bệnh lý viêm phổi do hít phải (aspiration pneumonias)

Sau khi phẫu thuật bụng, các kháng sinh có phổ tác dụng lên vi khuẩn yếm khí được chỉ định chủ yếu là để phòng ngừa *Bacteroides fragilis*. Các loại kháng sinh này bao gồm clindamycin, metronidazole (Flagyl), chloramphenicol và nhiều loại khác (xem Chương 17, **Mục 17.16**). Nếu có hình thành ổ áp-xe thì nó phải được lấy ra bằng phẫu thuật.

Bacteroides melaninogenicus

Vi khuẩn tạo ra chất sắc tố có màu đen khi được cho nuôi cấy trên môi trường thạch máu. Do đó, nó được đặt tên là ***melaninogenicus*** (chúng tôi dịch nôm na là “sự tạo sắc tố melanin”). Chúng sống ở vùng miệng, âm đạo và đường ruột và thường liên quan đến viêm phổi hoại tử do nhiễm vi khuẩn yếm khí (necrotizing anaerobic pneumonias) do hít phải nhiều dịch đàm dãi từ miệng (trong khi động kinh hoặc khi say rượu). Nó còn gây ra bệnh nha chu (periodontal disease).

Fusobacterium

Loại vi khuẩn này cũng giống như *Bacteroides melaninogenicus*, đó là nó cũng gây ra viêm phổi do hít phải và bệnh nha chu. *Fusobacterium* còn có thể gây áp-xe ở bụng và vùng chậu và gây viêm tai giữa.

CẦU KHUẨN GRAM DƯƠNG YẾM KHÍ

Peptostreptococcus (cầu khuẩn có dạng chuỗi hoặc dải) và *Peptococcus* (cầu khuẩn có dạng cụm) là những **cầu khuẩn Gram dương yếm khí** thuộc một phần của hệ vi khuẩn chí ở vùng miệng, âm hoặc hay đường ruột. Chúng lẫn lộn với các vi khuẩn khác trong ổ áp-xe và trong bệnh viêm phổi do hít phải.

Các thành viên của nhóm *Streptococcus viridans*, đã được thảo luận ở Chương 4, sẽ được thảo luận ở đây bởi vì chúng là những vi khuẩn Gram dương, ưa vi khí (microaerophilic) và thường phát hiện chúng khi phân lập từ ổ áp-xe (thường lẫn lộn với các vi khuẩn yếm khí khác). Những vi khuẩn “ghét” khí oxy này có rất nhiều tên gọi (chẳng hạn như *Streptococcus anginosus* và *Streptococcus milleri*) và thuộc một phần hệ vi khuẩn chí đường tiêu hóa.

9.11. Bảng Tóm Tắt Họ Vi Khuẩn Đường Ruột

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Trực Khuẩn Gram (-)	Cư Trú	Lây Truyền	Chuyển Hóa	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị	Yếu Tố Khác
ENTEROBACTERIACEAE									
Enterobacteriaceae generalities	Đều là những trực khuẩn Gram âm	1. Phân-miệng 2. Di chuyển lên trên đường tiết niệu 3. Cư trú ở các ống thông trên bệnh nhân bị nhập viện	1. Catalase (+) 2. Oxidase (-) 3. Lên men đường glucose 4. Yếm khí tùy ý	Rất nhiều vi khuẩn có khả năng đề kháng với kháng sinh	1. Có nhiều độc tố ruột 2. Đều có nội độc tố: LPS	1. Rất nhiều vi khuẩn gây tiêu chảy 2. Nhiều loại nhiễm khuẩn khác: nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm phổi và nhất là nhiễm khuẩn huyết (trên những bệnh nhân nhập viện vì suy nhược)	1. Nuôi cấy bằng môi trường EMB: ức chế vi khuẩn Gram dương. 2. Môi trường thạch MacConkey: có chứa muối mật để ức chế vi khuẩn Gram dương		Phân loại kháng nguyên: 1. Kháng nguyên O: phần bên ngoài của LPS 2. Kháng nguyên K 3. Kháng nguyên H
Escherichia coli	Con người: đường tiêu hóa và niệu đạo	1. Phân-miệng 2. Di chuyển lên đường tiết niệu 3. Cư trú ở các ống thông trên bệnh nhân bị nhập viện (ống thông Foley...) 4. Hít phải dịch đờm dãi từ vùng miệng	1. Indole (+) (tạo indole từ tryptophan) 2. Tan huyết β 3. Lên men đường lactose	1. Fimbriae (pili): yếu tố xâm nhiễm 2. Thể mang sắt 3. Các yếu tố bám 4. Vỏ nang (kháng nguyên K) 5. Tiên mao (kháng nguyên H)	<i>Enterotoxins</i> 1. LT: tăng cAMP (tương tự như độc tố tả) 2. ST: tăng cGMP 3. Shiga-like toxin: ức chế tổng hợp protein bằng việc bất hoạt tiểu đơn vị 60S của ribosom	1. Viêm màng não trẻ sơ sinh 2. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu 3. Nhiễm khuẩn huyết bệnh viện 4. Viêm phổi bệnh viện 5. Tiêu chảy A. Chủng không xâm nhiễm (Enterotoxigenic): giải phóng độc tố LT và ST, gây tiêu chảy du lịch B. Enterohemorrhagic: tiêu chảy ra máu, không sốt, không có mủ trong phân; tiết ra độc tố giống độc tố Shiga: gây viêm loét đại tràng xuất huyết (chủng E. coli O157:H7) 3. Enteroinvasive: tiêu chảy kèm máu (có mủ trong phân) và sốt. Và còn tiết ra một lượng nhỏ độc tố giống độc tố Shiga	1. Nhuộm Gram 2. Nuôi cấy (từ mẫu nước tiểu, đờm, dịch não tủy, máu). Có thể phát triển ở nhiệt độ 45,5°C. 3. Chủng gây bệnh có thể được cô lập từ phân • E. coli lên men đường lactose. Vùng có E. coli cư trú có màu ánh kim trên thạch EMB và có màu đỏ tía trên thạch MacConKey.	1. Cephalosporin 2. Aminoglycosid 3. Trimethoprim & sulfamethoxazole 4. Fluoroquinolone	Chỉ số vi khuẩn giúp đánh giá sự ô nhiễm của nước

Klebsiella pneumoniae			Indole (-) Lên men đường lactose	1. Vô nhày 2. Không di động		1. Viêm phổi hoại tử phổi kèm theo đờm máu, thường xảy ở những người nghiện rượu hoặc những người đã có tiền sử bệnh phổi 2. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn huyết mắc phải ở bệnh viện.		1. Cephalosporin thế hệ thứ III 2. Ciprofloxacin	
Proteus mirabilis			1. Urease: phân giải urê thành NH ₃ và CO ₂ 2. Indole (-) 3. Không lên men đường lactose	Di động (theo đàn)	Không có độc tố	1. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu: nước tiểu có pH cao do urease. Có thể gây sỏi bàng quang 2. Nhiễm khuẩn huyết	1. Nuôi cấy 2. Xét nghiệm nước tiểu cho thấy có độ pH cao (từ việc phân giải urê thành NH ₃ và CO ₂)	1. Ampicillin 2. Trimethoprim & Sulfamethoxazole	1. Phương pháp Weil-Felix: đó là sử dụng KT chống lại một số chủng Proteus nhất định để chẩn đoán nhiễm khuẩn Rickettsia
Shigella dysenteriae	Con người	Phân-miệng	1. Không giải phóng H ₂ S 2. Không lên men đường lactose	1. Xâm nhiễm vào lớp dưới niêm mạc của đường ruột, nhưng không xâm nhiễm vào lớp đệm niêm mạc 2. Không di động: Không có KN-H	Độc tố Shiga: bất hoạt tiểu phần 60S của ribosom, ức chế tổng hợp protein và tiêu diệt tế bào biểu mô ruột	Tiêu chảy ra MÁU kèm chất nhầy và mủ (tương tự như ở enteroinvasive E. coli - EIEC)	1. Nuôi cấy phân: không bao giờ thuộc hệ vi khuẩn chí của đường ruột	1. Fluoroquinolone 2. Azithromycin 3. Trimethoprim & Sulfamethoxazole	Đáp khả năng miễn dịch tốt nhất là IgA

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Salmonella typhi	- S. typhi chỉ được tìm thấy ở con người	S. typhi truyền qua con đường phân-miệng	1. Giải phóng ra H ₂ S 2. Không lên men đường lactose	1. Di động (KN-K) 2. Vỏ nhày (còn gọi là KH-VI): bảo vệ vi khuẩn không bị tiêu diệt bên trong nội bào 3. Thể chưa sắt		1. Sốt đường ruột A. Sốt thương hàn: a. Sốt b. Đau bụng c. Gan hoặc lá lách to ra d. Đốm đỏ trên bụng B. Sốt phó thương hàn (tương tự như sốt thương hàn, nhưng được gây ra bởi Salmonella non-typhi) 2. Tình trạng người lành mang bệnh mạn tính 3. Viêm dạ dày 4. Nhiễm khuẩn huyết 5. Viêm xương tủy: đặc biệt là trên bệnh nhân bị hồng cầu hình liềm	1. Nuôi cấy: máu, phân hoặc nước tiểu có thể chứa S.typhi. 2. Không bao giờ thuộc hệ vi khuẩn chí đường ruột	1. Ciprofloxacin 2. Ceftriaxone 3. Trimethoprim & Sulfamethoxazole 4. Azithromycin	A. Ký sinh nội bào tùy ý: a. sống bên trong đại thực bào ở các hạch bạch huyết b. Có thể sống trong túi mật trong nhiều năm (thai S. typhi qua phân) B. Ở BN không có lách hoặc lách không còn hoạt động (trong bệnh HC hình liềm) có nguy cơ cao bị lây nhiễm các vi khuẩn này
Yersinia Enterocolitica	Từ động vật truyền sang: có thể tìm thấy ở lợn	1. Ăn phải thức ăn bị nhiễm khuẩn 2. Sữa chưa tiệt trùng	1. Không lên men đường lactose 2. Yếu tố độc lực nhạy cảm ở nhiệt độ 37°C	1. KN-V và W 2. Di động	Độc tố ruột tương tự như độc tố ST của E. coli: làm tăng nồng độ cGMP	Viêm đại tràng cấp tính kèm theo sốt, tiêu chảy và đau bụng	Nuôi cấy phân và máu có thể cho dương tính Kiểm tra đoạn cuối hồi tràng bằng nội soi sẽ thấy vết loét ở niêm mạc	Kháng sinh không làm thay đổi quá trình tiêu chảy. Tuy nhiên, BN có (+) khi nuôi cấy phân thì nên điều trị bằng các kháng sinh	1. Có thể tồn tại trong tủ lạnh 2. Có liên quan mật thiết với Yersinia pestis, vi khuẩn gây bệnh dịch hạch.

VIBRIONACEAE

Vibrio cholerae		1. Đường phân –miệng 2. Hình thái: hình dấu phẩy ngắn, trục khuẩn Gram (-) với một tiên mao ở đầu cực	1. Oxidase (+) 2. Lên men nhiều loại đường (trừ lactose)	1. Di động (KN-H) 2. Mucinase: làm tiêu tan chất nhầy nên V. cholerae có thể bám vào các tế bào 3. Fimbriae: giúp bám vào các tế bào 4. Không xâm nhiễm!!	Độc tố tả (độc tố ruột): giống LT của E. coli: làm tăng nồng độ cAMP gây giải phóng điện giải từ biểu mô ruột. Kết quả là gây tiết dịch vào bên trong lòng ruột	Bệnh tả: tiêu chảy phân toàn nước. Không có chất nhầy trong phân	1. Soi phân bằng kính hiển vi trong môi trường tối thấy vi khuẩn di động dễ dàng khi đã được cố định bằng kháng huyết thanh 2. Phát triển tạo ra vùng có màu vàng hoa cau trong phương pháp tuyển lựa: thạch thiosulfate citrat-muối mật-sucrose (TCBS)	1. Bù dịch 2. Doxycycline 3. Fluoroquinolone	Tử vong do mất nước: trẻ em bị nhiễm bệnh trong vùng lưu hành dịch 1991: dịch ở vùng Nam Mỹ 1993: dịch ở Bangladesh và Ấn Độ
Vibrio Parahaemolyticus	Cá	1. Tiêu thụ cá sống 2. Hình thái: dạng hình dấu phẩy ngắn với một tiên mao ở đầu cực	Chịu được mặn (như là muối)	1. Di động (KN-H) 2. Vô ngày	Độc tố tế bào gây tán huyết	Gây ngộ độc thức ăn ở Nhật Bản chiếm 25% (tiêu chảy trong 3 ngày)	Yêu cầu phải là thiosulfate và muối mật	1. Doxycycline 2. Fluoroquinolone	

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Campylobac- ter jejuni	Truyền từ động vật hoang dã, gia súc, gia cầm	1. Thịt không được nấu chín (nhất là thịt gia cầm) 2. Sữa chưa được tiệt trùng 3. Truyền qua đường phân-miệng 4. Hình thái: trực khuẩn Gram (-) có dạng uốn cong với một tiên mao ở đầu cực	1. Vi hiếu khí 2. Oxidase (+) 3. Nhiệt độ tối ưu là 42°C	1. Di động (KN-H) 2. Xâm nhiễm	1. Độc tố ruột: tương tự như độc tố tả và LT của E. coli 2. Độc tố tế bào: phá hủy các tế bào niêm mạc	Tiêu chảy kèm máu hoặc tiêu chảy do ruột bị kích thích	1. Kiểm tra phân dưới kính hiển vi thấy các trực khuẩn Gram (-) di động 2. Môi trường được chọn lọc bằng các kháng sinh tại 42°C	Fluoroqui- nolon Erythromy- cin	1 trong 3 nguyên nhân hàng đầu gây tiêu chảy trên thế giới
Helicobacter pylori		Hình thái: trực khuẩn Gram (-) có dạng uốn cong với một chùm tiên mao ở đầu cực	1. Vi hiếu khí 2. Urease (+)		Không có độc tổ	1. Loét tá tràng 2. Viêm dạ dày mạn tính		1. Bismuth, Apicillin, Metronida- zole và Tetracyclin 2. Clarithro- mycin và Omeprazole => Cả 2 phác đồ đều làm giảm tái phát loét tá tràng	

BACTEROIDACEAE

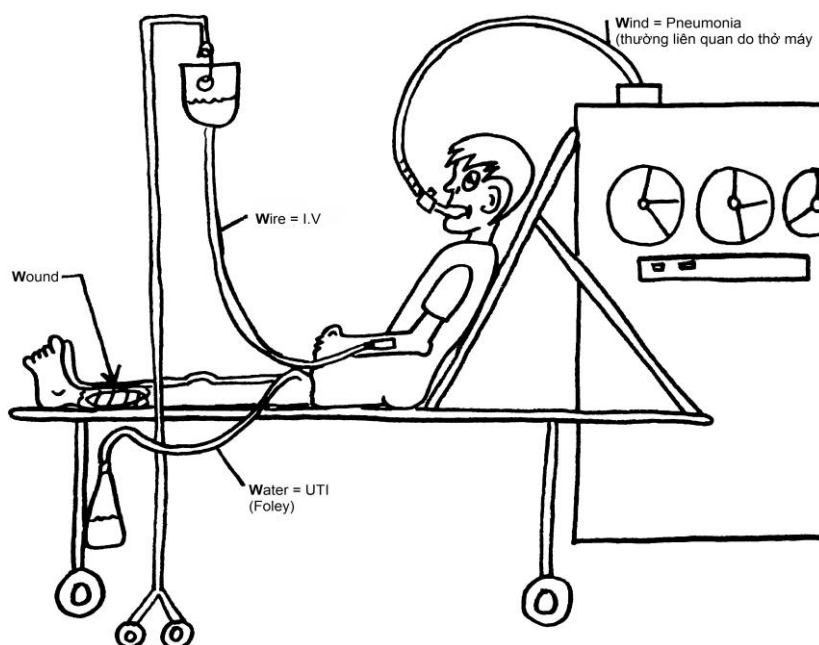
Bacteroides fragilis		Là một phần của hệ vi khuẩn chí đường ruột	1. Yếm khí 2. Trục khuẩn Gram (-) 3. Không hình thành nha bào 4. Có vỏ nhày polysaccharid		Không chứa lipid A (nên KHÔNG có nội độc tố)	Tạo ổ áp-xe ở đường ruột, vùng chậu và phổi	1. Nhuộm Gram 2. Nuôi cấy yếm khí	1. Metronidazole 2. Clindamycin 3. Chloramphenicol 4. Phẫu thuật để tháo mủ	Nhiễm khuẩn xảy ra khi vi khuẩn xâm nhiễm vào bên trong khoang phúc mạc
Bacteroides melanogenicus		Là một phần của hệ vi khuẩn chí đường ruột	1. Yếm khí 2. Trục khuẩn Gram (-) 3. Không hình thành nha bào 4. Có vỏ nhày polysaccharid		Không chứa lipid A (nên KHÔNG có nội độc tố)	1. Viêm phổi hoại tử yếm khí 2. Bệnh lý viêm nha chu		1. Metronidazole 2. Clindamycin	Tạo ra chất sắc tố đen khi nuôi cấy trên thạch máu
Fusobacterium			1. Yếm khí 2. Trục khuẩn Gram (-) 3. Không hình thành nha bào			1. Viêm phổi hoại tử yếm khí 2. Bệnh lý viêm nha chu 3. Ổ áp-xe vùng bụng và vùng chậu 4. Viêm tai giữa	1. Nhuộm Gram 2. Nuôi cấy yếm khí	Penicillin G	

CHƯƠNG 10. NHIỄM KHUẨN GRAM ÂM BỆNH VIỆN

Đây là những vi khuẩn thường xâm nhiễm vào bệnh nhân nội trú ở bệnh viện, những người có sức đề kháng bị suy giảm, thông qua các ống thông tĩnh mạch, ống nội khí quản, ống thông tiểu và những đường may phẫu thuật. Ngoài ra, những bệnh nhân này khi sử dụng kháng sinh đã làm thay đổi hệ vi khuẩn chí của cơ thể và họ bị nhiễm khuẩn thứ cấp khi tiếp xúc với những bàn tay mang vi khuẩn của nhân viên y tế. Trong bối cảnh này, những tên xấu quyet, là những vi khuẩn có sức đề kháng cao với kháng sinh thường phát triển rất mạnh mẽ!

Năm 2002, ước tính có khoảng 1,7 triệu trường hợp nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện và có 99.000 trường hợp tử vong có liên quan tới nhiễm khuẩn bệnh viện. Nhiễm khuẩn bệnh viện là nguyên nhân đứng hàng thứ 6 gây tử vong ở Mỹ. Nhiễm khuẩn do khuẩn Gram âm đang là một vấn đề rất được quan tâm, vì những sinh vật này là các “bác thầy” về việc chỉnh sửa và thu nhận các gen mã hóa đề kháng kháng sinh. Nhiễm khuẩn bệnh viện bao gồm viêm phổi (thường có liên quan đến ống nội khí quản và thở máy), nhiễm khuẩn đường tiết niệu (liên quan đến ống thông tiểu Foley), nhiễm khuẩn vết thương (liên quan đến hậu phẫu và các cơ quan cấy ghép) và nhiễm khuẩn huyết (liên quan đến các đường truyền trong tĩnh mạch và động mạch). Chỉ cần nhớ **4 W**: **wind** (viêm phổi), **water** (nhiễm khuẩn tiết niệu), **wound** và **wires** (các đường truyền tĩnh mạch). Xem **Mục 10.1**

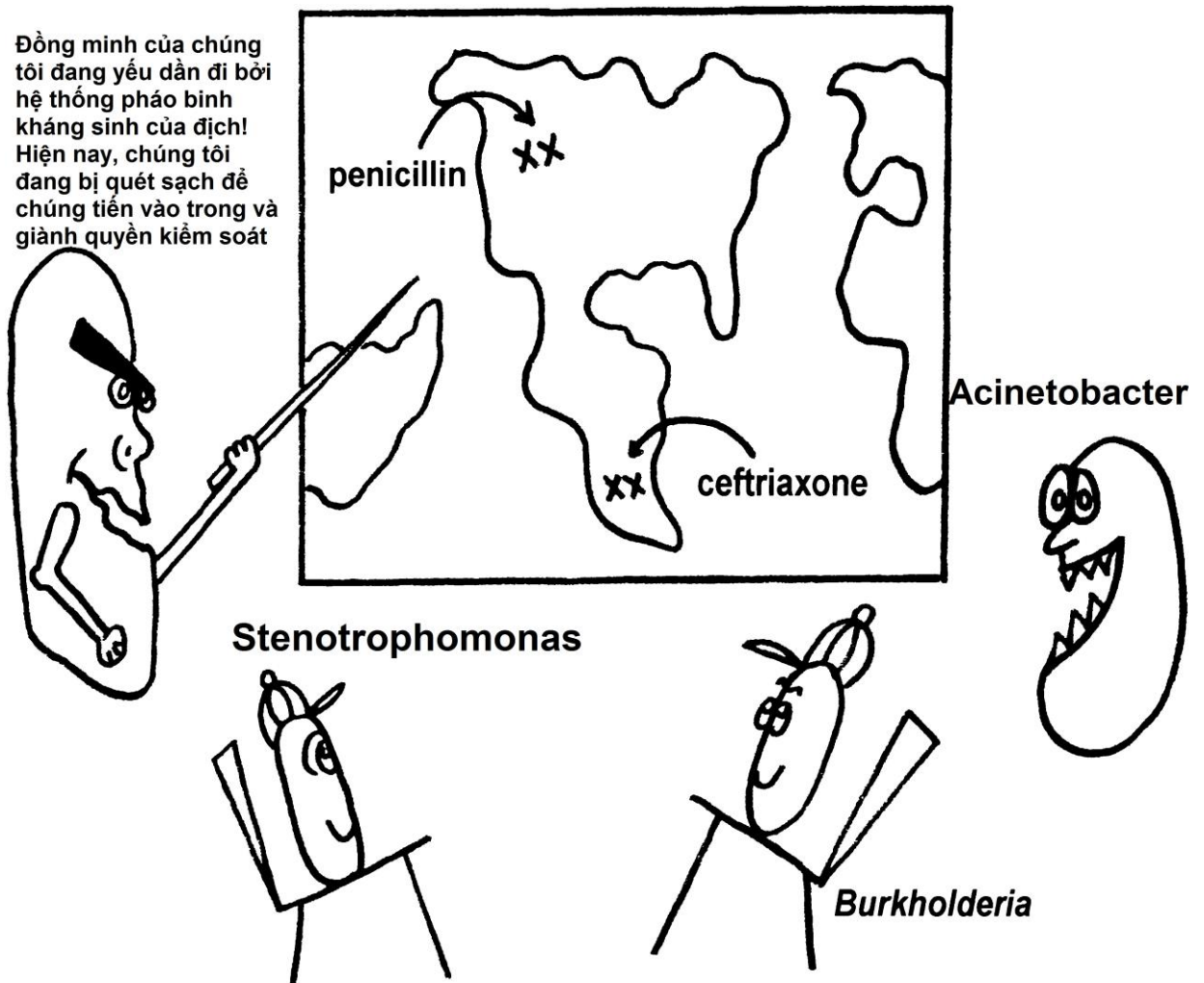
10.1. Các nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện thông thường (**4W**). Hãy nghĩ về một bệnh nhân đang được cho thở máy do đó ta suy nghĩ về bệnh lý viêm phổi (**Wind**), bệnh nhân đang được đặt ống thông tiểu làm tăng nguy cơ bị nhiễm khuẩn tiết niệu (**Water**), bệnh nhân vừa mới được phẫu thuật ở chân bên trái (**Wound**) và bệnh nhân đang được cho truyền tĩnh mạch (**Wires**).



Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Tại Mỹ, vi khuẩn Gram âm chiếm khoảng 30% các trường hợp nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện và tại các trung tâm chăm sóc đặc biệt (ICU), nơi các đường truyền và các ống thông được sử dụng rất phổ biến, con số này lên tới 70%. Vi khuẩn Gram âm thuộc tộc Enterobacteriaceae như là *E. coli*, *Klebsiella* và *Enterobacter* (xem **Chương 9**) là nhóm phổ biến hơn cả. Thật không may cho chúng ta là vi khuẩn Gram âm đề kháng nhiều loại thuốc (MDR – multi-drug resistant) như là các vi khuẩn thuộc nhóm Pseudomonads (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* và *Burkholderia cepacia*) và nhóm Acinetobacter cũng đang ngày càng được báo cáo nhiều hơn. **Mục 10.2**

10.2. Để ghi nhớ được 4 loại vi khuẩn Gram âm có mức đề kháng cao, hãy hình dung về các vị tướng *Pseudomonas*, *Acinetobacter* và các binh sỹ, *Stenotrophomonas* và *Burkholderia* đang ngồi xung quanh bản đồ thế giới (thực tế đó là bệnh nhân được nhập viện) và đang vạch định chiến thuật tấn công người bệnh.



Pseudomonas aeruginosa

Bạn sẽ nghe nhiều về loại vi khuẩn này trong khi đang làm việc tại các cơ sở bệnh viện và bạn sẽ ước rằng là Chúa chưa từng bao giờ tạo ra nó. Có 2 lý do quan trọng để giải thích tại sao:

- 1) Nó cư trú và gây nhiễm khuẩn trên những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch
- 2) Những “tên vô lại” này đã đề kháng với hầu hết các loại kháng sinh, vì vậy nó đã trở thành một chủ đề rất được quan tâm đó là “phòng chống pseudomonas”. Bạn sẽ phải cần quan tâm các thảo luận về việc xem xét các loại kháng sinh có phổ tác dụng lên *Pseudomonas*.

Pseudomonas aeruginosa là vi khuẩn yếm khí bắt buộc (không lên men đường lactose), là trực khuẩn Gram âm. Nó giải phóng ra chất sắc tố huỳnh quang có màu xanh lá (**pyoverdine**) và màu xanh dương (**pyocyanin**), chất sắc tố này làm cho vùng nuôi cấy và miếng băng ở vết thương bị nhiễm khuẩn có màu lam-lục. Nó còn tạo ra một mùi hương giống như nho, vì thế mẫu băng từ vết thương bị nhiễm khuẩn và đĩa thạch thường được người để xác định vi khuẩn. *Pseudomonas aeruginosa* có khả năng xâm lấn yếu. Những người có sức khỏe tốt chỉ cần dùng bị nhiễm khuẩn “anh chàng” này là được! Tuy nhiên, một khi vi khuẩn xâm nhiễm vào bên trong bệnh nhân có sức khỏe bị suy yếu thì lại là một câu chuyện khác. Nó có nhiều ngoại độc tố đã được nghiên cứu kỹ lưỡng bao gồm **ngoại độc tố A**, có cơ chế tác dụng tương tự như độc tố bạch hầu (ức chế sự tổng hợp protein) nhưng không giống nhau về tính kháng nguyên (antigenically identical). Một vài chủng còn chứa lớp vỏ nang giúp chống lại sự thực bào và hỗ trợ cho sự bám dính vào các tế bào đích (target cell) (ví dụ như là ở trong phổi chẳng hạn!).

Những Nhiễm Khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* Quan Trọng

1) Viêm Phổi (Wind)

a) Hầu hết bệnh nhân bị xơ nang phổi (cystic fibrosis) đều có vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* cư trú. Những bệnh nhân này tiến triển thành một viêm phổi mạn tính gây phá hủy dần dần phổi của họ

b) Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch (những bệnh nhân bị ung thư hoặc nằm trong các đơn vị chăm sóc đặc biệt) rất dễ bị viêm phổi do nhiễm *Pseudomonas aeruginosa*.

2) Viêm Tủy Xương (có liên quan đến từ Wound)

a) Những bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường làm tăng nguy cơ tiến triển thành loét bàn chân do nhiễm *Pseudomonas aeruginosa*. Nhiễm khuẩn này có thể xâm nhiễm vào bên trong xương dẫn đến viêm tủy xương.

b) Tiêm tĩnh mạch (IV) ở người nghiện ma túy làm tăng nguy cơ viêm tủy xương đốt sống hoặc xương đòn.

c) Trẻ em tiến triển viêm tủy xương thứ cấp do vết thương đâm thủng ở bàn chân. Tổn thương điển hình dẫn đến viêm tủy xương do nhiễm *Pseudomonas* là do đâm phải một cây đinh trong khi đang mang giày tennis. Giày tennis thường thấm nhiều mồ hôi và tạo ra một môi trường ẩm tốt để cho *Pseudomonas* phát triển.

3) **Nhiễm Khuẩn Vết Bỏng (Wound):** Vi khuẩn này có vai trò quan trọng trong nhiễm khuẩn vết bỏng, có thể gây ra nhiễm khuẩn huyết và cuối cùng là gây tử vong.

4) **Nhiễm Khuẩn Huyết (Wire):** Nhiễm khuẩn huyết do nhiễm *Pseudomonas* có tỷ lệ tử vong rất cao. Nó có thể đến từ một nhiễm khuẩn do dây truyền dịch hoặc ống thông hoặc từ một vùng nhiễm khuẩn khác (Wind, Wound và Water).

5) **Nhiễm Khuẩn Đường Tiết Niệu, Viêm Thận-Bể Thận (Water):** Xảy ra ở những bệnh nhân bị suy nhược trong các viện dưỡng lão và trong các bệnh viện. Họ thường được đặt các ống thông niệu đạo Foley, và nó được xem như là một nguồn nhiễm khuẩn.

6) **Viêm Nội Tâm Mạc:** *Staphylococcus aureus* và *Pseudomonas aeruginosa* là những nguyên nhân thường gặp gây viêm nội tâm mạc ở van tim phải ở những người sử dụng ma túy theo đường tĩnh mạch.

7) **Viêm Tai Ngoài Ác Tính:** *Pseudomonas* gây nhiễm khuẩn ống tai ngoài ở các xoang bên trong xương chũm (xoang chũm), chủ yếu là ở các bệnh nhân lớn tuổi mắc bệnh đái tháo đường.

8) **Viêm Giác Mạc:** Điều này có thể xảy ra ở những người đeo kính áp tròng liên tục

GHI NHỚ: *Pseudomonas aeruginosa*

BE PSEUDO

Burn (Bỏng)

Endocarditis (Viêm nội tâm mạc)

Pneumonia (Viêm phổi)

Sepsis (Nhiễm khuẩn huyết)

External malignant otitis media (Viêm tai ngoài ác tính)

UTI (Nhiễm khuẩn đường tiết niệu)

Diabetic osteomyelitis (Viêm tủy xương do đái tháo đường)

Việc điều trị *Pseudomonas* gặp rất nhiều khó khăn do chúng đề kháng với rất nhiều loại kháng sinh. Khi nghi ngờ nhiễm khuẩn *Pseudomonas*, 2 loại kháng sinh có tác dụng chống *Pseudomonas* thường được chỉ định cho đến khi xác định được vi khuẩn và độ nhạy cảm của chúng với các kháng sinh (kháng sinh chống *Pseudomonas* được thảo luận tại **Chương 17/Họ Kháng Sinh Penicillin**). Tại thời điểm đó, vẫn có thể tiếp tục điều trị bằng một loại kháng sinh duy nhất mà vi khuẩn nhạy cảm. Mặc dù đã có một cuộc tranh luận kéo dài về việc sử dụng 2 loại kháng sinh để có tác dụng “hiệp đồng” trong điều trị nhiễm khuẩn *Pseudomonas*,

có một vài số liệu cho thấy việc sử dụng kháng sinh hiệp đồng đã cho thấy có sự cải thiện kết quả điều trị.

Burkholderia cepacia

Là trực khuẩn Bacillus Gram âm yếm khí có oxidase (+), là một trong nhiều loài khác nhau hình thành nên nhóm *Burkholderia cepacia* phức tạp. Chúng là những vi sinh vật có khả năng phát triển trong môi trường đất, nước, thực vật và động vật. Trong các bệnh viện, *B. cepacia* đã được phân lập từ một số nguồn nước và môi trường xung quanh và có thể lây nhiễm cho bệnh nhân. *B. cepacia* còn có thể gây nhiễm khuẩn vết bỏng và trên những bệnh nhân được cho thở máy. Những người bị xơ nang (CF) đều có nguy cơ cao là do tác nhân này gây ra. Bệnh nhân bị xơ nang có thể có một loạt các bệnh lý liên quan đến *B. cepacia* bao gồm thể người lành mang bệnh (không có triệu chứng), giãn phế quản (giãn đường hô hấp do nhiễm khuẩn) hoặc một cơn đường khác là một cơn viêm phổi cấp tiến triển nhanh chóng thành nhiễm khuẩn huyết. Vi khuẩn này có sức đề kháng cao với kháng sinh nên yêu cầu phải làm xét nghiệm về tính nhạy cảm kháng sinh để có hướng điều trị đúng đắn.

Stenotrophomonas maltophilia

S. maltophilia là một mầm bệnh đang ngày càng trở nên phổ biến ở những bệnh nhân nhập viện. Thường thì nó chỉ là “cư dân” thuộc hệ vi khuẩn lành tính ở đường hô hấp, thì nay nó có thể gây ra các bệnh lý ở những bệnh nhân bị suy giảm sức đề kháng hoặc những bệnh nhân nhập viện. Nhiễm khuẩn do vi khuẩn này gây ra bao gồm viêm phổi (chiếm khoảng 3% trong số những bệnh nhân bị viêm phổi) và các nhiễm khuẩn khác có liên quan. Do có độ nhạy cảm kháng sinh rất ít vì thế mà nó vẫn phát triển tốt ở những bệnh nhân sử dụng kháng sinh phổ rộng để tác dụng lên các mầm bệnh khác. Trimethoprim-sulfamethoxazole là một sự lựa chọn có tính khả dụng để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn này gây ra.

Acinetobacter

Acinetobacter là một chủng loại tương tự như *Pseudomonas*. Chúng là những vi khuẩn Gram âm yếm khí được tìm thấy ở trong đất và nước và gây ra một loạt các nhiễm khuẩn ở trong môi trường bệnh viện. *Acinetobacter baumannii* là một chủng phổ biến nhất được phân lập trong nhóm *Acinetobacter*. *A. baumannii* có thể tồn tại ở môi trường xung quanh trong thời gian dài nên làm tăng sự truyền nhiễm của nó trong các cơ sở y tế. Giống như *Pseudomonas*, *Acinetobacter* cũng là một nguyên nhân thường gặp gây viêm phổi bệnh viện, các bệnh liên quan đến dòng máu, nhiễm khuẩn vết bỏng và nhiễm khuẩn đường tiết niệu do ống thông tiểu foley.

Vi khuẩn này có thể “đánh lừa” các kỹ thuật phòng xét nghiệm. Có lúc chúng xuất hiện là vi khuẩn và vào lúc khác thì chúng lại bị ngộ nhận là chủng *Neisseria*. Điều này là do chúng có thể

xuất hiện như là cầu trực khuẩn (trực khuẩn có dạng ngắn) hoặc như là cầu khuẩn và trên các phương pháp xét nghiệm chúng thường có dạng song cầu giống như *Neisseria*.

A. baumannii thực sự là một thách thức trong quá trình điều trị. Nó có nhiều cơ chế đề kháng với kháng sinh làm cho việc lựa chọn kháng sinh thích hợp khó khăn hơn bao giờ hết. Chủng *Acinetobacter* có thể nhạy cảm với aminoglycosid (như là gentamicin, tobramycin và amikacin), carbapenem, polymyxin (colistin, polymyxin E và polymyxin B), tigecycline và sulbactam (ức chế enzym β -lactamase). Đôi khi chủng *Acinetobacter* đã đề kháng hoặc chỉ nhạy cảm qua trung gian với tất cả các loại kháng sinh hiện nay. Đó là những trường hợp mà người thầy thuốc tạo ra những sự sáng tạo để bước vào “trò chơi điều trị” và lúc đó họ phải kết hợp các loại kháng sinh ít khi dùng tới để có tác dụng mạnh nhất cũng như là hiệu quả nhất. Những nhiệm vụ khó khăn này thường xảy đến với các chuyên gia về Bệnh lý Truyền Nhiễm.

Phòng Ngừa

Việc làm tốt nhất để hạn chế tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do nhiễm khuẩn bệnh viện đó là ngăn chặn chúng ngay từ đầu. Có 3 yếu tố có lẽ quan trọng nhất trong việc phòng ngừa nhiễm khuẩn này đó là rửa tay ở tất cả các nhân viên chăm sóc sức khỏe, hạn chế sử dụng các thiết bị xâm lấn (máy thở, ống thông tiểu, dây truyền tĩnh mạch) và sử dụng khôn ngoan các thuốc kháng sinh.

10.3. Bảng Tóm Tắt Vi Khuẩn Gram Âm Gây Nhiễm Khuẩn Bệnh Viện

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Trực Khuẩn Gram (-)	Cư Trú	Lây Truyền	Chuyển Hóa	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị	Chú Ý
Pseudomonas aeruginosa	- Đất - Nước - Thực vật - Động vật - Đường ruột - Da	- Thiết bị y tế - Bàn tay của các nhân viên chăm sóc y tế	1. Yếm khí bắt buộc 2. Không lên men lactose 3. Oxidase (+)	1. Di động (tiên mao ở đầu cực) 2. Hemolysin 3. Collagenase 4. Elastase 5. Fibrinolysin 6. Phospholipase C 7. ADNase 8. Vỏ nhày chống sự thực bào (một vài chủng)	1. Ngoại độc tố A (tương tự như độc tố bạch hầu): ức chế tổng hợp protein bằng việc “khóa” EF ₂	1. Burn (vết bỏng) 2. Endocarditis (viêm nội tâm mạc) 3. Pneumonia (viêm phổi) 4. Sepsis (nhiễm khuẩn huyết) 5. UTI (nhiễm khuẩn tiết niệu) 6. Diabetic osteomyelitis (viêm tủy xương do ĐTĐ)	1. Nuôi cấy: có màu xanh ánh kim trên môi trường thạch máu, có mùi trái cây (nhỏ)	1. Timentin 2. Piperacillin 3. Imipenem 4. Doripenem 5. Aminoglycosid 6. Aztreonam 7. Ciprofloxacin 8. Ceftazidim 9. Cefepime 10. Polymixin	1. Là nguyên nhân gây nhiễm khuẩn phổ biến ở những bệnh nhân bị suy giảm bạch cầu 2. Tạo ra các chất sắc tố khi nuôi cấy: a. pyocyanin (sắc tố xanh dương) b. pyoverdin (sắc tố xanh lá)
Burkholderia cepacia	- Đất - Nước - Thực vật - Động vật - Bệnh nhân bị xơ nang	- Thiết bị y tế - Bàn tay của các nhân viên chăm sóc y tế - Giữa các bệnh nhân bị xơ nang ?	1. Oxidase (+) 2. Không lên men lactose	Đề kháng cao với các loại kháng sinh và chất khử trùng		1. Viêm phổi ở bệnh nhân bị xơ nang 2. Nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân bị u hạt mạn tính	1. Có thể sử dụng phương pháp tuyển chọn với colistin để nuôi cấy chọn lọc	1. Trimethoprim-sulfamethoxazole 2. Timentin 3. Ciprofloxacin 4. Ceftazidim 5. Carbapenem	

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Stenotrophomonas maltophilia	- Đất - Nước - Thực vật - Động vật - Thuộc hệ sinh vật bình thường ở đường hô hấp	- Thiết bị y tế - Bàn tay của các nhân viên chăm sóc y tế	1. Oxidase (-) 2. Không lên men lactose	Đề kháng cao với các loại kháng sinh và chất khử trùng		1. Viêm phổi ở những bệnh nhân thở máy được sử dụng kháng sinh phổ rộng 2. Có liên quan đến du khuẩn huyết		1. Trimethoprim-sulfamethoxazole	1. Thường thì không gây bệnh lý khi cư trú ôn hòa ở đường hô hấp
Acinetobacter baumannii	- Đất - Nước - Da - Dịch tiết	- Thiết bị y tế - Bàn tay của các nhân viên chăm sóc y tế	1. Yếm khí bắt buộc 2. Oxidase (-) 3. Không lên men lactose	Có nhiều cơ chế đề kháng với kháng sinh	1. Tạo ra chất kháng khuẩn Bacteriocin 2. Có lớp vỏ nhày bảo vệ (ức chế sự thực bào)	1. Viêm phổi 2. Có liên quan đến du khuẩn huyết 3. Nhiễm trùng đường tiết niệu 4. Nhiễm khuẩn vết bỏng/vết thương 5. Viêm mắt		1. Aminoglycosid 2. Carbapenem 3. Polymixin 4. Tigecyclin 5. Sulbactam	1. Có thể xác định nhầm thành <i>Neisseria</i> 2. Hướng điều trị dựa theo tính nhạy cảm kháng sinh

CHƯƠNG 11. HAEMOPHILUS, BORDETELLA VÀ LEGIONELLA

Các trực khuẩn Gram âm *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* và *Legionella pneumophila* là những vi khuẩn chung nhóm với nhau bởi vì chúng đều lây nhiễm thông qua đường hô hấp. Điều này muốn nói đến việc chúng ta phải xem xét tên gọi của từng chủng: *influenzae* (cúm-flu, một tình trạng bệnh lý ở đường hô hấp trên), *pertussis* (ho gà), *pneumophila* (có ái tính với phổi).

Haemophilus influenzae

Tên gọi *Haemophilus influenzae* đã nói lên một vài đặc tính của nó:

Haemophilus có nghĩa là “có ái tính với máu” (blood loving). Vi khuẩn này đòi hỏi một môi trường có chứa máu để chúng có thể phát triển. Hematin được tìm thấy ở trong máu và là một chất cần thiết cho hệ thống cytochrome của vi khuẩn (hematin là heme bị tách khỏi globin và bị oxy hóa thành hematin). Ngoài ra, máu còn chứa NAD^+ cũng cần cho hoạt động chuyển hóa của vi khuẩn.

influenzae: Vi khuẩn này thường tấn công vào phổi của những bệnh nhân bị suy nhược do nhiễm virus cúm. Trong trận đại dịch cúm vào năm 1890 và năm 1918, các nhà khoa học đã phân lập được *Haemophilus influenzae* từ đường hô hấp trên của những bệnh nhân bị “cúm” và làm cho họ kết luận không chính xác rằng *Haemophilus influenzae* là căn nguyên gây ra bệnh cúm.

Haemophilus influenzae là loại vi khuẩn ký sinh bắt buộc ở người và lây truyền thông qua con đường hô hấp. Có 2 điều quan trọng giúp ta hiểu được vi khuẩn này gây ra bệnh lý như thế nào:

1) Lớp vỏ nhày polysaccharid bao gồm polyribitol ribose phosphat (PRP) có vai trò trao đổi độc lực: Có 6 loại vỏ nhày, được gọi tên là a, b, c, d, e và f. Trong số này, type b thường có liên quan đến nhiễm khuẩn ở trẻ em do nhiễm *Haemophilus influenzae* chẳng hạn như là viêm màng não, viêm nắp thanh quản và viêm khớp nhiễm khuẩn (septic arthritis).

Capsule **b** = **bad**

Chủng Nonencapsulated (còn được gọi là **nontypeable**, còn có thể gọi là không nang hóa) của *Haemophilus influenzae* có thể cư trú ở đường hô hấp trên của trẻ em hoặc người lớn. Chủng này không có đủ độc lực xâm lấn như người “anh em” encapsulated (nang hóa)* của chúng nên chỉ có gây nhiễm khuẩn tại chỗ. Chúng thường gây viêm tai giữa ở trẻ em cũng như là gây các bệnh lý hô hấp ở người lớn bị suy nhược do một bệnh lý về phổi trước đó, chẳng hạn như viêm phế quản mạn tính do hút thuốc lá hoặc nhiễm virus cúm gần đây.

* Để cho đúng nguyên văn bản gốc và không làm thay đổi một cách thô thiển tên gọi của vi khuẩn nên chúng tôi vẫn để tên gọi theo đúng tên khoa học của chúng là: encapsulated/nonencapsulated *Haemophilus influenzae* thay vì là *Haemophilus influenzae* nang hóa/không nang hóa. -Nhóm dịch-

Liên Hệ Lâm Sàng: Bệnh nhân có bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) thường xuyên bị nhiễm khuẩn nontypeable *H. influenzae* làm cho tình trạng bệnh càng trở nên xấu hơn như thở khò khè, khó thở và ho (đợt cấp COPD). Những đợt cấp này thường liên quan tới tình trạng mắc phải một chủng mới của nontypeable *H. influenzae*.

2) Lượng kháng thể chống lớp vỏ nang của vi khuẩn không đủ ở trẻ sơ sinh và trẻ em từ 6 tháng tới 3 năm tuổi. Người mẹ có chứa các kháng thể kháng vỏ nhày type b sẽ tồn tại trong suốt quãng đời. Những kháng thể đó sẽ truyền đến đứa trẻ thông qua rau thai và qua sữa mẹ. Những kháng thể “thụ động” này tồn tại trong khoảng 6 tháng. Phải mất 3-5 năm từ lúc *Haemophilus influenzae* xâm nhiễm và gây nhiễm khuẩn thì mới gây được sự phát triển hệ miễn dịch của đứa trẻ. Vì thế trong giai đoạn cửa sổ này, những đứa trẻ là mục tiêu rất dễ bị nhiễm *Haemophilus influenzae*.

Haemophilus influenzae type b

1) **Viêm màng não:** Đây là bệnh lý nhiễm khuẩn quan trọng nhất được gây ra bởi encapsulated *Haemophilus influenzae* type b. Trước khi ra đời loại vaccin phòng ngừa cho trẻ em tại Mỹ nào năm 1991, thì nó là nguyên nhân chủ yếu gây ra viêm màng não ở trẻ em trong độ tuổi từ 6 tháng tuổi cho đến 3 năm tuổi (hơn 10.000 trường hợp mỗi năm). Sau khi bị hít phải, vi khuẩn này xâm nhập vào các hạch bạch huyết và các dòng máu và sau đó chúng xâm nhiễm vào màng não. Do trẻ thường không có dấu cứng cổ điển hình mà thay vào đó là các triệu chứng không đặc hiệu như là sốt, nôn mửa và thay đổi trạng thái thần kinh là những tình trạng cho thấy sự nhiễm khuẩn đang có khả năng đe dọa tính mạng của trẻ.

Mặc dù con số tử vong nhỏ hơn 5% khi được điều trị với kháng sinh thích hợp thì lên đến hơn một nửa số trẻ em bị nhiễm khuẩn sẽ để lại dư chấn về thần kinh vĩnh viễn như là chậm phát triển trí tuệ, động kinh, chậm nói hoặc điếc. Khi một bệnh lý viêm màng não do nhiễm khuẩn (bacterial meningitis) được điều trị bằng các thuốc kháng sinh để tiêu diệt vi khuẩn thì khi đó sẽ làm ly giải và giải phóng ra các tế bào kháng nguyên như là LPS lipid A (nội độc tố), dẫn tới một đáp ứng miễn dịch cấp tính gây phá hủy các tế bào thần kinh cũng như là vi khuẩn. Các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng trong quá trình điều trị có sử dụng hoạt chất steroid trước khi sử dụng các loại kháng sinh truyền tĩnh mạch 15-20 phút sẽ làm giảm nguy cơ phát triển các dư chấn thần kinh về sau. Các giả thuyết đưa ra cơ chế đó là các steroid sẽ làm giảm các đáp ứng viêm với kháng nguyên của vi khuẩn đã bị tiêu diệt trong quá trình điều trị.

Liên Hệ Lâm Sàng: Có 3 loại vi khuẩn có vai trò quan trọng trong việc gây ra hầu hết các bệnh lý viêm màng não mắc phải ở trẻ mới sinh (trong 3 tháng đầu của tuổi): *Listeria monocytogenes*, *Escherichia coli* và *Streptococcus nhóm B*. Và 2 vi khuẩn gây viêm màng não sau này cho trẻ (từ 6 tháng tuổi đến 3 năm tuổi), sau khi các kháng thể thụ động được truyền từ người mẹ sang (trong giai đoạn bào thai) suy yếu dần và trước khi các kháng thể mới phát triển: *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*.

2) **Viêm nắp thanh quản cấp:** *Haemophilus influenzae* type b còn có thể gây nên tình trạng sung cấp ở nắp thanh quản gây cản trở đường hô hấp và thực quản, sau đó là một cơn viêm họng

và sốt, ở những đứa trẻ còn tiến triển tình trạng nặng hơn ở đường hô hấp trên như thở khò khè (thở rít) và đứa trẻ không thể nuốt được. Nước bọt bài tiết ra quá nhiều sẽ trào ra khỏi miệng đứa trẻ vì nước bọt không được nuốt và không thể trôi qua nắp thanh quản đang bị sưng phồng. Nắp thanh quản sưng phồng to và có màu đỏ như màu đỏ của quả anh đào ở bên dưới đáy lưỡi. Nếu bạn nghi ngờ có nhiễm khuẩn thì chỉ không phải kiểm tra thanh quản khi bạn đã sẵn sàng để chèn một ống nội khí quản bởi vì thao tác này có thể gây co thắt thanh quản. Điều này có thể sẽ gây tắc nghẽn đường thở hoàn toàn và nó chỉ có thể làm thông khí trở lại bằng thủ thuật mở khí quản.

3) **Viêm khớp do nhiễm khuẩn:** *Haemophilus influenzae* type b là nguyên nhân phổ biến gây nhất gây nên viêm khớp do nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh. Thông thường nhất là một khớp bị viêm nhiễm, gây nên sốt, đau, sưng và giảm biên độ hoạt động của khớp. Kiểm tra chất hoạt dịch (dịch khớp) bằng phương pháp nhuộm Gram thấy có các trực khuẩn Gram âm đa hình thể.

4) **Nhiễm khuẩn huyết:** Trẻ từ 6 tháng tới 3 năm tuổi có các biểu hiện như sốt, hôn mê, biếng ăn và không có dấu hiệu của bệnh lý tại chỗ (viêm tai giữa, viêm màng não hoặc viêm nắp thanh quản). Có lẽ vi khuẩn đã xâm nhiễm vào trong dòng máu thông qua đường hô hấp trên. Khi lá lách, một cơ quan có vai trò quan trọng nhất trong cuộc chiến chống lại các vi khuẩn nang hoá, thì cũng không có gì phải ngạc nhiên khi ở những đứa trẻ không có hoặc mất chức năng ở lá lách (do phẫu thuật cắt lách hoặc trong bệnh lý hồng cầu hình liềm) thuộc nhóm có nguy cơ nhiễm khuẩn cao nhất. Việc xác định và điều trị kịp thời sẽ giúp ngăn ngừa *Haemophilus influenzae* type b xâm nhiễm vào màng não, nắp thanh quản hoặc khớp.

Viêm màng não, viêm nắp thanh quản, nhiễm khuẩn huyết đều gây tử vong nhanh chóng nếu không được điều trị bằng kháng sinh. Ampicillin đã từng là là loại thuốc được chọn lựa đầu tiên cho đến khi tiến triển các chủng kháng thuốc. Sự đề kháng Ampicillin đã được truyền đạt lại bằng thể plasmid từ chủng này sang chủng khác trong loài *Haemophilus influenzae*. Hiện nay, nhóm cephalosporin thế hệ thứ 3 như là **cefotaxime** hoặc **ceftriaxone**, là loại thuốc kháng sinh được lựa chọn trong các nhiễm khuẩn nghiêm trọng. **Ampicillin** và **amoxicillin** có thể được sử dụng cho các nhiễm khuẩn ít nghiêm trọng hơn, chẳng hạn như viêm tai giữa.

Tiêm Chủng

(Vaccin từ vỏ nang Hib)

Mấu chốt để có thể kiểm soát vi khuẩn này chính là kích thích các kháng thể bảo vệ thể hệ đầu tiên ở trẻ nhỏ. Tuy nhiên, để kích thích hình thành kháng thể ở trẻ nhỏ là một việc rất khó khăn.

Các loại vaccin đầu tiên có chứa loại vỏ nang type b tinh khiết thì chỉ có hiệu quả trong việc tạo ra các kháng thể ở trẻ em trên 18 tháng tuổi. Hiện nay các loại vaccin được sử dụng được tạo ra từ vỏ nang polyribitol ribose phosphate (PRP) của *H. influenzae* liên hợp cùng với protein đột biến độc tố bạch hầu, protein thuộc lớp màng ngoài của *Neisseria meningitides* hay độc tố uốn ván để hoạt hóa các tế bào lympho T và các kháng thể chống lại các kháng nguyên vỏ nang b. Việc tiêm chủng loại vaccin có chứa vỏ nang Hib cho trẻ em tại Mỹ ở độ tuổi 2, 4, 6 và 15 tháng (cùng với vaccin DPT và vaccin bại liệt) đã làm giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm khuẩn *Haemophilus*

influenzae. Hiện nay, viêm nắp thanh quản cấp tính do nhiễm *Haemophilus influenzae* đã trở nên hiếm thấy ở các phòng cấp cứu tại Mỹ.

Hib, Hib, Hoan Hô!

Những nỗ lực liên quan tới việc tiêm chủng cho phụ nữ mang thai ở tháng thứ 8 của thai kỳ đã dẫn đến kết quả là làm tăng bài tiết lượng kháng thể vào trong sữa mẹ (miễn dịch thụ động).

Haemophilus ducreyi

Đây là chủng có vai trò trong việc gây nên bệnh lý **hạ cam mềm** (chancroid) lây truyền qua đường tình dục. Trên lâm sàng, bệnh nhân có một vết loét **đau nhức** ở cơ quan sinh dục. Hạch bạch huyết vùng bẹn một bên tiến triển **sưng đau** nhanh chóng trong nửa số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn. Các hạch bạch huyết này dần trở nên sần sùi và sẽ bị vỡ ra làm giải phóng ra dịch mủ.

Các **chẩn đoán phân biệt** bao gồm:

1) **Bệnh giang mai** (*Treponema pallidum*): Việc chẩn đoán để loại trừ bệnh giang mai là vô cùng quan trọng vì nó cũng là nguyên nhân gây nên vết loét. Hãy nhớ rằng vết loét trong bệnh giang mai không đau và viêm hạch xuất hiện ở hai bên, **không đau** và không có mủ.

2) **Herpes** (Herpes simplex virus 1 và 2): Herpes ban đầu xuất hiện các mụn nước và khi những mụn nước này bị vỡ ra thì có thể làm chẩn đoán nhầm là hạ cam mềm, điều riêng biệt để giúp phân biệt là chúng gây ra **đau nhức**. Herpes thường đi kèm với các triệu chứng toàn thân như là chứng đau cơ và sốt. Hạ cam mềm thường không ra các triệu chứng toàn thân.

3) **Bệnh u hạt bạch huyết hoa liễu** (*Chlamydia trachomatis*): Bệnh u hạt bạch huyết hoa liễu (Lymphogranuloma venereum - **LGV**) có các hạch bạch huyết sần sùi **không đau nhức** ở vùng bẹn tiến triển chậm hơn rất nhiều so với hạ cam mềm. Vết loét đầu tiên của LGV biến mất trước khi các hạch to ra, trong khi ở hạ cam mềm thì vết loét cùng tồn tại với các hạch.

Phương pháp nhuộm Gram từ vết loét có thể phát hiện cầu trực khuẩn Gram âm. Việc phân lập được vi khuẩn *H. ducreyi* từ một vết loét hoặc dịch từ hạch bạch huyết có thể giúp định hướng cho việc chẩn đoán bệnh. Có một phương pháp tiếp cận đầy hứa hẹn để giúp đỡ cho các trường hợp loét cơ quan sinh dục này đó là phương pháp **phản ứng chuỗi polymerase (PCR) đa môi** (polymerase chain reaction (PCR) multiplex) cho phép khuếch tán và phát hiện được AND của vi khuẩn *Haemophilus ducreyi*, *Treponema pallidum* và herpes simplex 1 và 2, tất cả đều cùng một lúc!

Liều điều trị đơn độc với 1g azithromycin uống hoặc 250mg ceftriaxone tiêm tĩnh mạch hiện nay đang được khuyến khích. Hiệu quả điều trị loét cơ quan sinh dục đóng vai trò quyết định, bởi vì khi những tổn thương này không được điều trị dứt điểm sẽ gây ra sự phá hủy hàng rào da bảo vệ cơ thể từ bên ngoài, làm tăng nguy cơ lây nhiễm HIV.

Các Chủng *Haemophilus* Khác

Một số chủng *Haemophilus* xứng đáng thuộc vào hàng hiếm bởi vì chúng chỉ phát triển được ở trong điều kiện môi trường đặc biệt (cần thay đổi các yếu tố X và V, và/hoặc CO₂), phát triển chậm và gây ra hơn 5% các trường hợp viêm nội tâm mạc. Các chủng này bao gồm: *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus* và *Haemophilus paraphrophilus*.

Liên Hệ Lâm Sàng: Các chủng *Haemophilus* này được nhóm lại trong nhóm vi khuẩn HACEK:

HACEK là nhóm vi khuẩn phát triển chậm được biết đến là nguyên nhân gây ra viêm nội tâm mạc:

- Chủng *Haemophilus*
- Chủng *Actinobacillus*
- Chủng *Cardiobacterium*
- Chủng *Eikenella*
- Chủng *Kingella*

Gardnerella vaginalis

(trước đây là *Haemophilus vaginalis*)

Đây là vi khuẩn gây ra viêm âm đạo do nhiễm khuẩn cùng với các vi khuẩn yếm khí khác ở đường âm đạo. Phụ nữ bị viêm âm đạo có biểu hiện nóng rát hoặc ngứa ở cửa mình (môi âm hộ), rất buốt khi đi tiểu (tiểu buốt) và dịch tiết âm đạo có mùi hôi tanh như cá. Ta có thể phân biệt được những vi khuẩn này với các nguyên nhân gây viêm âm đạo khác (như là *Candida* hoặc *Trichomonas*) bằng cách cho kiểm tra mẫu dịch tiết từ âm đạo để kiểm tra sự hiện diện của các tế bào **clue cell**. Clue cell là những tế bào biểu mô âm đạo có chứa các trục khuẩn đa hình thể (pleomorphic bacilli) ở bên trong tế bào chất.

Điều trị nhiễm khuẩn này bằng **metronidazole**, kháng sinh này có phổ tác dụng lên *Gardnerella* cũng như là các vi khuẩn yếm khí đồng nhiễm khác. Có một điều cần lưu ý là chủng này đã được tách ra từ loài *Haemophilus* bởi vì chúng không đòi hỏi yếu tố X hay yếu tố V để phát triển trong môi trường nuôi cấy.

Bordetella pertussis

Vi khuẩn đã được đặt tên:

Bordetella bởi vì nó đã được phát hiện vào đầu những năm 1900 bởi 2 nhà khoa học có tên là Bordet và Gengou. Có lẽ Bordet đã làm tốt hơn trong sự thỏa thuận này!

Pertussis có nghĩa là “ho dữ dội”. *Bordetella pertussis* gây ra bệnh ho gà (whooping cough).

Vũ Khí Ngoại Độc Tố

Bordetella pertussis là vi khuẩn có sức chiến đấu mạnh mẽ với một thái độ tiêu cực (Gram)*. Tên này là một trục khuẩn Gram âm và sở hữu 4 loại vũ khí chính (là các yếu tố độc lực). Các yếu tố độc lực này cho phép hấn ta bám vào các tế bào biểu mô trụ có lông chuyển (ciliated epithelial cell) của khí quản và phế quản. Hấn trốn tránh được hệ thống bảo vệ của vật chủ và làm phá hủy các tế bào lông chuyển để gây nên bệnh ho gà.

1) **Độc tố pertussis**: Cũng giống như ngoại độc tố của nhiều loại vi khuẩn khác đó là độc tố cũng có tiểu phần **B** có chức năng **Gắn (Bind)** vào receptor của các tế bào đích để “mở khóa” tế bào cho phép tiểu phần A xâm nhập vào bên trong. Tiểu phần **A (A trong Action)** làm hoạt hóa các protein điều hòa G liên kết màng tế bào để kích hoạt lần lượt các adenyl cyclase. Kết quả của sự kích hoạt này là làm giải phóng cAMP, từ đó hoạt hóa protein kinase và các chất truyền tin nội bào khác. Chính xác thì vai trò của loại độc tố này trong bệnh ho gà vẫn chưa hoàn toàn được làm rõ, tuy nhiên nó có 3 tác dụng có thể quan sát được: a) gây nhạy cảm với histamin, b) tăng tổng hợp insulin, c) thúc đẩy sự tổng hợp tế bào lympho và ức chế sự thực bào.

2) **Tăng adenyl cyclase vào tế bào chất**: Để tấn công vào phế quản, *Bordetella pertussis* “ném ra những trái lựu đạn” adenyl cyclase của chúng, khi đó chúng sẽ bị “nuốt chửng” bởi các bạch cầu đa nhân trung tính, tế bào lympho và tế bào mono. Sau khi đã được hấp thu, adenyl cyclase sẽ tổng hợp chất truyền tin cAMP, dẫn đến việc làm suy yếu sự hóa ứng động (chemotaxis) cũng như là làm suy yếu quá trình sản xuất ra H_2O_2 và superoxid. Điều này làm suy yếu khả năng thực bào và tiêu diệt vi khuẩn của tế bào vật chủ.

3) **Sợi hemagglutinin** (Filamentous hemagglutinin – **FHA**): Thực tế là *Bordetella pertussis* không hề xâm nhiễm vào bên trong cơ thể. Chúng bám vào các tế bào biểu mô trụ có lông chuyển của phế quản và khi đó giải phóng ra ngoại độc tố gây hại. FHA, là một sợi pili kéo dài từ bề mặt của vi khuẩn, tham gia vào quá trình bám dính này. Các kháng thể bảo vệ cơ thể bằng cách tấn công trực tiếp lên FHA này để ngăn cản vi khuẩn bám dính và gây ra bệnh lý.

4) **Độc tố tế bào khí quản** (Tracheal cytotoxin): Là độc tố gây phá hủy các tế bào biểu mô trụ có lông chuyển, dẫn tới việc những vùng bị vi khuẩn làm tổn thương sẽ bài tiết dịch nhầy và dịch rỉ viêm (inflammatory exudate). Có lẽ độc tố này có vai trò trong việc gây nên các cơn ho dữ dội.

Ho Gà

Số lượng các trường hợp ho gà đã giảm mạnh kể từ khi bắt đầu chương trình tiêm chủng. Trong thời kỳ tiền vaccin (prevaccination) tại Mỹ, đã có khoảng 100-300 nghìn trường hợp mắc bệnh ho gà mỗi năm và xảy ra chủ yếu ở trẻ em từ 1 đến 5 tuổi. Với sự ra đời của vaccin thì tỷ lệ các trường hợp mắc bệnh đã giảm mạnh vào năm 1940 với điểm nhấn là chỉ có 1010 trường hợp được báo cáo vào năm 1976. Sau đó, có sự hồi sinh tương đối của bệnh khi có hơn 25,000 trường

* Ở đây tác giả sử dụng phép chơi chữ khi dùng từ **negative** có nghĩa là âm tính (Gram-negative = Gram âm), ngoài ra cũng còn có nghĩa là “tiêu cực”. -Nhóm dịch-

hợp mắc bệnh được báo cáo lại vào năm 2005. Hầu hết hiện nay các trường hợp được phát hiện chủ yếu là ở thanh thiếu niên và người lớn (khi có sự suy giảm tính miễn dịch của vaccin). Để đối phó với tình trạng gia tăng các trường hợp mắc bệnh ho gà thì hiện nay ở Mỹ đã có khuyến cáo tiêm chủng nhắc lại ở độ từ 19 cho đến 64 tuổi.

Ho gà là loại bệnh lý có tính lây truyền cao thông qua dịch tiết đường hô hấp dính ở bàn tay hoặc qua không khí. Thời gian ủ bệnh kéo dài khoảng 1 tuần, tiếp theo sau đó là 3 giai đoạn của bệnh:

1) **Giai đoạn xuất tiết** (catarrhal stage): Giai đoạn này kéo dài từ 1-2 tuần và tương tự như nhiễm khuẩn đường hô hấp trên như sốt nhẹ, chảy nước mũi, hắt hơi và ho nhẹ. Trong giai đoạn này bệnh dễ bị lây truyền nhất.

2) **Giai đoạn kịch phát** (paroxysmal stage): Giảm sốt và những người bị nhiễm khuẩn tiến triển đến giai đoạn kịch phát với đặc điểm là những cơn ho khan. Có thể có tới 15-25 cơn kịch phát mỗi ngày, và người bệnh có thể có biểu hiện bình thường giữa những cơn kịch phát này. Những cơn kịch phát này bao gồm 5-20 cơn ho dữ dội, sau đó là cơn hít vào ngắn quãng (inspiratory gasp) qua thanh môn bị co thắt. Âm của cơn thở này nghe giống như tiếng gà kêu. Trong những cơn ho kịch phát này bệnh nhân có thể mắc chứng giảm oxy huyết (hypoxemic) và trở nên tím tái (cyanotic), lưỡi thò ra, mắt lồi và tĩnh mạch cổ bị ứ máu. Nôn mửa có thể xảy ra sau cơn kịch phát. Giai đoạn kịch phát này có thể kéo dài 1 tháng hoặc lâu hơn. Bệnh nặng hơn ở trẻ em khi có tới 75% trẻ dưới 6 tháng tuổi và 40% trẻ trên 6 tháng tuổi bị yêu cầu phải nhập viện.

Ở trẻ sơ sinh và trẻ em hay người lớn đã được tiêm ngừa một phần (đã hết hiệu dụng) có thể không có tiếng ho đặc trưng. Trẻ sơ sinh có thể có ho và ngưng thở từng đợt (apnea spell) (ngừng thở), người lớn thì có thể có biểu hiện ho dai dẳng. Trong thực tế, có đến 20-30% thanh thiếu niên và người lớn bị ho mạn tính kéo dài hơn khoảng thời gian 1 tuần thì có thể có dấu hiệu về huyết thanh của *B. pertussis*.

Liên Hệ Lâm Sàng: Hiện nay *B. pertussis* là một nguyên nhân gây ho mạn tính không rõ nguyên nhân ở thanh thiếu niên và người lớn. Các nguyên nhân khác được loại trừ bao gồm bệnh suyễn, hội chứng chảy dịch mũi sau (post-nasal drip) trong viêm mũi dị ứng (allergic rhinitis), trào ngược acid (acid-reflux) và khi sử dụng thuốc ức chế men chuyển angiotensin (ACEI) để kiểm soát huyết áp.

3) **Giai đoạn hồi phục** (convalescent stage): Các cơn kịch phát lui dần và ít xuất hiện hơn trong khoảng 1 tháng, khi đó bệnh nhân không còn bị truyền nhiễm (contagious).

Khi những vi khuẩn này sẽ **không phát triển được trên sợi cotton** nên mẫu vật ở phần hầu cuối họng (posterior pharynx) dùng để nuôi cấy được lấy bằng tăm bông nhuộm **calcium aginate**. Tăm bông này được đưa vào bên trong lỗ mũi sau (posterior nares) và khi đó bệnh nhân được yêu cầu gây cơn ho. Sau đó tăm bông được quét lên một môi trường nuôi cấy đặc biệt có chứa khoai tây, máu và thạch glycerol, được gọi là **môi trường Bordet-Gengou**. Tại hầu hết các bệnh viện, vi khuẩn này được xác định bằng phương pháp xét nghiệm nhanh huyết thanh học (ELISA) và xét nghiệm phản ứng chuỗi polymerase (PCR).

Điều trị chủ yếu là hỗ trợ. Trẻ sơ sinh nhập viện cần được cấp dưỡng khí oxy, hút dịch tiết đường hô hấp, cách ly hô hấp (respiratory isolation) và theo dõi. Điều trị bằng **erythromycin** ở những người nhiễm khuẩn có dấu hiệu báo trước (prodromal) hoặc đang ở trong giai đoạn xuất tiết để có thể cải thiện các triệu chứng và rút ngắn thời gian lây nhiễm. Việc điều trị ở giai đoạn kịch phát sau này không thể làm thay đổi quá trình của bệnh nhưng có thể làm giảm sự phát tán của vi khuẩn. Những người thân trong gia đình tiếp xúc với bệnh nhân cũng nên được cho uống dự phòng erythromycin.

Dự Phòng

Vaccin hiện đang được sử dụng tại Mỹ là loại vaccin vô bào (acellular) có chứa các kháng nguyên của độc tố ho gà, FHA và 1 hoặc 2 loại kháng nguyên khác, tùy thuộc vào người chế tạo ra vaccin. Nó được kết hợp với độc tố uốn ván và bạch hầu đã được bất hoạt bằng formalin để tạo nên vaccin **DTaP (Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis)** và nó được chỉ định tiêm chủng cho trẻ ở độ tuổi 2, 4, 6, 15-18 tháng và trẻ 4-6 tuổi. Các loại vaccin đã tiêu diệt tế bào bằng nhiệt (heat-killed whole cell vaccin) không còn được sử dụng tại Mỹ nhưng vẫn còn được sử dụng ở các nước đang phát triển. Những loại vaccin đó cho thấy có nhiều tác dụng phụ nên đã được thay thế hoàn toàn bằng các loại vaccin khác ở Mỹ. Ngoài ra, **Tdap** là một loại vaccin đã được khuyến cáo sử dụng cho những người có độ tuổi 19-64 tuổi ở Mỹ để tăng cường khả năng miễn dịch đang bị suy yếu dần. Cần lưu ý là **d**, **a** và **p** là những chữ cái viết thường vì lượng độc tố đã bị bất hoạt của bạch hầu và kháng nguyên vô bào ho gà ít hơn so với vaccin được sử dụng từ lúc còn thời thơ ấu.

Legionella pneumophila

(Viêm phổi do Legionella)

Legionella pneumophila là một trực khuẩn Gram âm hiếu khí rất nổi tiếng vì đã gây ra cơn bùng phát viêm phổi ở một binh đoàn lính lê dương Mỹ (American Legion) tại Philadelphia vào năm 1976 (giống như tên gọi của nó).

Vi khuẩn này có mặt khắp nơi trong tự nhiên và trong môi trường nước nhân tạo. Việc hít phải không khí bị nhiễm gây dẫn đến sự nhiễm khuẩn. Nguyên nhân gây ra các đợt bùng phát bệnh đã được xác định bao gồm như hệ thống máy điều hòa, tháp giải nhiệt (trong sản xuất công nghiệp, nhà máy điện...), xoáy nước (whirlpool). Thậm chí các đợt bùng phát còn liên quan đến việc vi khuẩn phát triển bên trong đầu vòi sen và máy phun sương ở các siêu thị!!! Sự lây truyền từ người sang người vẫn chưa được làm rõ.

Giống như *Mycobacterium tuberculosis* thì đây cũng là loại vi khuẩn ký sinh nội bào tùy ý khi chúng cư trú ở đường hô hấp và bị “nuốt chửng” bởi các đại thực bào. Điều này có nghĩa là khi đã bị thực bào, chúng gây ức chế chức năng tiêu hủy của lysosom để tồn tại và thực hiện sự phân chia bên trong tế bào.

Có 2 điều thú vị nhưng cũng hiếm gặp về *Legionella* mà cần phải quan tâm: Thứ nhất đó là *Legionella pneumophila* là vi khuẩn ký sinh nội bào tùy ý sống tự do bên trong các loài amip (giống như *Naegleria* và *Acanthamoeba*; xem thêm tại **Chương 31**). *Legionella* sẽ nhân lên gấp hàng nghìn lần ở bên trong amip và khi các bào nang amip (amoeba encyst) gặp điều kiện môi trường không thuận lợi thì các *Legionella* sẽ được bảo vệ. Điều thú vị thứ 2 đó là *Legionella* có thể chuyển thành trạng thái trao đổi chất ở mức thấp và sống bên trong một **màng sinh học** (biofilm). Khi màng sinh học vỡ ra thì có thể giải phóng lượng lớn vi khuẩn *Legionella* vào trong nước.

Legionella là nguyên nhân gây ra các bệnh lý khác nhau từ nhiễm khuẩn không có triệu chứng và một loại bệnh lý giống cúm được gọi là sốt Pontiac cho đến viêm phổi cấp tính được gọi là bệnh Legionnaire.

1) **Sốt Pontiac**: Giống như trong bệnh cúm, thì bệnh này cũng bao gồm các triệu chứng như đau đầu, đau cơ và mệt mỏi sau đó sốt và ớn lạnh. Sốt Pontiac xảy ra một cách đột ngột và hồi phục hoàn toàn trong vòng chưa tới 1 tuần. Sốt Pontiac đã được tên theo sự kiện khi chúng đã gây ra cho khoảng 95% nhân viên của Cục Y tế Hạt ở thành phố Pontiac, thuộc tiểu bang Michigan. Tác nhân gây ra đợt tấn công đó đã được xác minh chính là *Legionella pneumophila* đã lây truyền thông qua hệ thống máy điều hòa không khí.

2) **Bệnh Legionnaire**: Bệnh nhân tiến triển thành những cơn sốt cao và viêm phổi cấp tính.

Legionella pneumophila là một nguyên nhân phổ biến gây nên viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, nó chiếm khoảng 0,5 – 10% các trường hợp viêm phổi đã được ghi nhận (có lẽ con số ước tính chính xác nhất là khoảng 2%). Khi chúng gây ra một hội chứng đông đặc điển hình trong viêm phổi thùy thì có thể khó mà phân biệt được với viêm phổi do nhiễm phế cầu do chúng có một số yếu tố ít phổ biến như là sốt gây mạch nhiệt phân ly (pulse temperature dissociation) (sốt cao nhưng nhịp tim thấp), đau đầu cấp, suy sụp, đau cơ. Đôi khi còn xảy ra hội chứng tiêu cơ vân cấp (rhabdomyolysis) (các cơ bị phá hủy do tăng nồng độ enzym CPK trong huyết thanh và tăng myoglobin trong nước tiểu), ho (do tăng tiết đờm mủ), giảm Natri máu (hyponatremia), giảm Phospho máu (hypophosphotemia) và men gan cao (AST, ALT, phosphatase kiềm, LDH). Có thể còn xảy ra đau bụng và tiêu chảy. Có lúc các triệu chứng toàn thân như sốt, đau cơ, suy sụp, đau bụng và tiêu chảy xảy ra trước các triệu chứng ở phổi dẫn đến việc chẩn đoán nhầm sang cúm hoặc cơn đau bụng cấp.

Để tiêu diệt được vi khuẩn này thì các kháng sinh phải vào được bên trong đại thực bào, nơi vi khuẩn *Legionella* đang lẩn trốn. Nhóm β -lactam và aminoglycosid không thể làm được điều này vậy nên những nhóm kháng sinh chủ yếu dùng để điều trị nhiễm khuẩn *Legionella pneumophila* đó là **macrolid** (erythromycin, azithromycin, clarithromycin), **tetracyclin** (doxycyclin) và

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

quinolon (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin). Chúng gọi đó là những kháng sinh “**bảo vệ không điển hình**” khi chúng có tác dụng lên những khuẩn không điển hình như *Mycoplasma*, *Legionella* và *Chlamydia*, tất cả đều gây ra viêm phổi không điển hình -bên cạnh viêm phổi do nhiễm virus- (đặt tên là viêm phổi không điển hình bởi vì nhóm penicillin không có tác dụng lên các chủng gây ra viêm phổi không điển hình bên trên). Sau đó cố gắng xác định nguồn gốc làm lây nhiễm *Legionella*. Có lẽ lây nhiễm từ trong hệ thống máy điều hòa không khí thì sao?

11.1. Bảng Tóm Tắt HAEMOPHILUS, BORDETELLA VÀ LEGIONELLA (Trang 140)

Trực Khuẩn Gram (-)	Cư Trú	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị	Chú Ý
Haemophilus influenzae	1. Chỉ cư trú ở người (ký sinh bắt buộc ở người) 2. Lây nhiễm thông qua đường hô hấp	1. Vô nhày: 6 type, a-f (type b là quan trọng nhất) 2. Pili 3. Protease IgA ₁	1. Độc tố CDT (Cytolethal distending toxin) 2. Hemolysin	<i>ENCAPSULATED</i> <i>H. influenzae</i> (thường có vỏ nhày thuộc type b) 1. Viêm màng não: <i>H. influenzae</i> type b thường gây ra viêm màng não ở trẻ em 3-36 tháng tuổi. Các biến chứng gồm chậm phát triển trí tuệ, động kinh, điếc và chết. 2. Viêm nắp thanh quản cấp tính 3. Viêm khớp do nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh 4. Nhiễm khuẩn huyết: nhất là ở bệnh nhân mất đi chức năng của lách 5. Viêm phổi <i>NONENCAPSULATED</i> <i>H. influenzae</i> 1. Viêm tai giữa 2. Viêm xoang 3. Đợt cấp COPD Và viêm phổi	1. Nhuộm Gram 2. Nuôi cấy đặc biệt bằng thạch máu để ở nhiệt độ 80°C trong 15 phút (nay còn được gọi là thạch sô-cô-la). Ở nhiệt độ cao sẽ ly giải các tế bào máu, làm giải phóng cả hematin (yếu tố X) và NAD ⁺ (yếu tố V). Giống như <i>Neisseria</i> , <i>H. influenzae</i> hoặc các vi khuẩn phát triển tốt khi để thạch máu ở môi trường có CO ₂ cao và ở nhiệt độ 37°C 3. Các kháng thể được gắn với chất huỳnh quang (ELISA và phản ứng ngưng kết hạt latex) 4. Xét nghiệm Quellung (+): bởi lớp vỏ nhày của chúng (giống như <i>Streptococcus pneumoniae</i>)	1. Cephalosporin thế hệ thứ 2 hoặc 3 (khi <i>H. influenzae</i> có thể đề kháng penicillin bằng thể plasmid) 2. Vaccin Hib: Vỏ nhày polysaccharid của <i>H. influenzae</i> thuộc chủng type b (Hib) cùng với độc tố bạch hầu được chỉ định cho trẻ em 2, 4, 6 và 15 tháng (DTaP và uống vaccin bại liệt cũng được chỉ định cùng thời điểm). Giúp tăng cường vững chắc hệ miễn dịch trong độ tuổi quan trọng từ 3 tháng đến 3 tuổi, làm giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm Hib (viêm thanh quản cấp, viêm màng não...) ở Mỹ. 3. Miễn dịch thụ động: kháng thể người mẹ truyền qua thai nhi ở tháng thứ 8 và kháng thể thụ động được tăng cường qua sữa mẹ.	1. Haemophilus influenzae cần 2 yếu tố cho sự phát triển (được tìm thấy trong máu): . Yếu tố X: Hemati . Yếu tố V: NAD ⁺ 2. Cần chú ý là từ Haemophilus có nghĩa là “có ái tính với máu” . Haemo: máu . philus: ưa, thích

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Gardnerella vaginalis	Lây truyền qua đường tình dục	Không có lớp vỏ nhày	Không có ngoại độc tố	Viêm âm đạo do nhiễm khuẩn: dịch tiết âm đạo có mùi hôi (mùi tanh như cá), ngứa âm đạo và thường bị tiểu khó.	Clue cell: chứa bên trong tế bào chất của các tế bào biểu mô âm đạo là các trực khuẩn Gram (-)	Metronidazole	Có thể phát triển mà không cần yếu tố X hay yếu tố V
Bordetella pertussis	Người: có tính lây nhiễm cao Lây truyền thông qua đường hô hấp	1. Vô nhày 2. β -lactamase 3. Sợi hemagglutinin (FHA): là một sợi pili kéo dài từ bề mặt của B. pertussis, cho phép vi khuẩn bám vào các tế bào biểu mô trụ có lông chuyển của phế quản	1. Độc tố ho gà: hoạt hóa các protein G để làm tăng cAMP dẫn đến việc: A. Tăng sự nhạy cảm với histamin B. Tăng tiết insulin C. Tăng số lượng bạch cầu ở trong máu 2. Adenylate cyclase ngoại bào: làm “suy yếu” các BC đa nhân trung tính, các tế bào lympho và các tế bào mono 3. Sợi hemagglutinin: cho phép bám vào các tế bào biểu mô trụ có lông chuyển 4. Độc tố tế bào khí quản: phá hủy các tế bào biểu mô có lông chuyển	Ho Gà 1. Giai đoạn xuất tiết: bệnh nhân gây lây nhiễm cao (1-2 tuần) A. Sốt nhẹ, chảy nước mũi, ho nhẹ B. Nhạy cảm với kháng sinh trong giai đoạn này 2. Giai đoạn kịch phát (2-10 tuần) A. Có tiếng như gà kêu B. Tăng số lượng các tế bào lympho trong máu 3. Giai đoạn hồi phục	1. Phương pháp Bordet-Gengou: khoai tây, máu, thạch glycerol có thêm vào penicillin 2. Kiểm tra nhanh huyết thanh (ELISA): Lấy mẫu vật ở vùng sau hầu họng bằng tăm bông nhuộm calcium alginate vì B. pertussis không phát triển trên sợi cotton 3. Nhuộm kháng thể từ vùng mũi-hầu họng bằng chất huỳnh quang để giúp chẩn đoán nhanh 4. Tìm ADN vi khuẩn bằng phương pháp PCR từ dịch tiết đường hô hấp	1. Erythromycin (có tác dụng tốt nhất khi được chỉ định ở giai đoạn xuất tiết) 2. Vaccin DTaP a. Bạch hầu b. Uốn ván c. Ho gà (Thường chỉ định cho lứa tuổi 2, 4, 6, 15 tháng và từ 4-6 tuổi) 3. Phòng ngừa bằng cho người nhà bệnh nhân bằng erythromycin	Những nhóm có nguy cơ cao: 1. Trẻ sơ sinh dưới 1 tuổi 2. Người lớn (khi khả năng miễn dịch từ vaccin bị suy yếu dần)

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Legionella pneumophila	Có mặt khắp mọi nơi (trên con người hay trong môi trường nước) 1. Hệ thống máy điều hòa không khí 2. Tháp giải nhiệt	Ký sinh nội bào tùy ý: Sự bài tiết hệ thống Dot/Icm type IV gây ức chế sự tiêu hủy của lysosom khi đại thực bào thực bào vi khuẩn vào bên trong 2. Cu-Zn superoxid dismutase và catalase-peroxidase bảo vệ vi khuẩn khỏi tác dụng của superoxid và hydrogen peroxid của đại thực bào 3. Pili và tiên mao làm gia tăng sự bám dính và xâm nhiễm của vi khuẩn 4. Giải phóng ra độc tố protein giống như ARNase, phospholipase A và phospholipase C	Độc tố tế bào: tiêu diệt các tế bào noãn của chuột	1. Sốt Pontiac: sốt, đau đầu, nhức cơ và mệt mỏi. Thường hồi phục trong khoảng 1 tuần 2. Bệnh Legionnaire: viêm phổi: sốt và không có ho	1. Nuôi cấy trong môi trường BCYE (môi trường có chứa than hoạt và cao men) vì có chứa L-cystein là một thành phần quan trọng 2. Huyết thanh học (ELISA và IFA) 3. Kháng nguyên trong nước tiểu có được phát hiện bằng phương pháp miễn dịch phóng xạ vì có độ nhạy cảm và độ đặc hiệu cao và tồn tại bền vững trong nhiều tháng sau khi bị nhiễm khuẩn. Kiểm tra kháng nguyên trong nước tiểu chỉ phát hiện được <i>L. pneumophila</i> huyết thanh nhóm 1 , nhưng nó chiếm hơn 90% các trường hợp	1. Azithromycin 2. Levofloxacin 3. Doxycyclin	1. Ký sinh nội bào tùy ý: bên trong các đại thực bào phế nang 2. Những người có hệ thống miễn dịch yếu rất dễ nhạy cảm với vi khuẩn
------------------------	--	---	--	---	---	---	--

CHƯƠNG 12. YERSINIA, FRANCISELLA, BRUCELLA VÀ PASTEURELLA

Những vi khuẩn này đã được gộp chung vào một nhóm vì chúng có nhiều đặc tính tương tự nhau (trong đó *Pasteurella* chỉ giống về 2 đặc tính đầu tiên):

- 1) Chúng đều là những trực khuẩn Gram âm (cầu trực khuẩn).
- 2) Tất cả bệnh lý chúng gây ra đều truyền từ động vật sang (tức là, chúng chủ yếu gây bệnh cho động vật).
- 3) Những vi khuẩn này đều rất nguy hiểm và chúng có thể xâm nhập vào những vùng mà cơ thể chạm vào. Điều này có thể xảy ra qua vết cắn của côn trùng hay động vật hoặc khi gần gũi trực tiếp với động vật có mang vi khuẩn, và cũng có thể xảy ra ở phổi khi hít phải không khí bị nhiễm khuẩn.
- 4) Từ những vùng tiếp xúc (thường là ở da) vi khuẩn bị thực bào bởi các đại thực bào. Chúng có thể sống bên trong các đại thực bào, vì vậy chúng là các **vi khuẩn ký sinh nội bào tùy ý**. Chúng di chuyển đến các vùng hạch bạch huyết (regional lymph node) và gây ra các nhiễm khuẩn ở đó, sau đó chúng lại di chuyển vào trong dòng máu hoặc đến các cơ quan khác như là gan, lách và phổi.
- Cũng giống như các vi khuẩn ký sinh nội bào tùy ý khác (xem **Mục 2.7**) thì đây cũng là loại đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào (cell-mediated immunity) và khi tiêm trong da chất chiết xuất từ vi khuẩn sẽ gây ra một loại phản ứng quá mẫn pha muộn (delayed type hypersensitivity – DTH). Kết quả của đáp ứng này là 1-2 ngày sau ở vùng da được tiêm sẽ phù lên và trở nên cứng. Sự hiện diện của vết phù đã cho thấy trước đó đã tiếp xúc với vi khuẩn và có thể sử dụng cách này như là một phần xét nghiệm giúp cho việc chẩn đoán (xem thêm phần trình bày về DTH và phương pháp tiêm trong da này ở Chương 15, trang).
- 5) Cách điều trị thông dụng nhất đó là điều trị bằng **aminoglycosid** (gentamicin và streptomycin) và/hoặc **doxycyclin**, những kháng sinh này phải được chỉ định trong thời gian dài để có thể tiêu diệt vi khuẩn đang ẩn trú bên trong các tế bào.

Yersinia pestis

(Bệnh Dịch Hạch)

Chắc chắn trong chúng ta ai cũng đã được nghe về **bệnh dịch hạch** (bubonic plague) và bằng cách nào đó những con chuột lại có liên quan đến bệnh này. Những con chuột chính là PESTS (động vật) (*Yersinia pestis*) đã “chứa chấp” bệnh này, trong khi bọ chét có vai trò như là vec-tơ làm lây truyền *Yersinia pestis* sang con người. Bệnh dịch hạch đã từng làm tử vong hơn 1/4 dân số Châu Âu vào thế kỷ 14 (còn gọi là Cái chết Đen). Sau đó cơn đại dịch này đã lây lan từ Trung Quốc cho đến Ấn Độ (tại đây đã gây tử vong cho hơn 10 triệu người) và đến San Francisco vào

những năm của thế kỷ 19. Hiện nay vi khuẩn này đang cư trú trong những con sóc và cây thảo nguyên (sóc Bắc Mỹ) thuộc vùng Tây Nam Mỹ.

Các yếu tố độc lực F1, V và W cho phép vi khuẩn này chống lại sự tiêu hủy sau khi bị thực bào (vi khuẩn nội bào tùy ý):

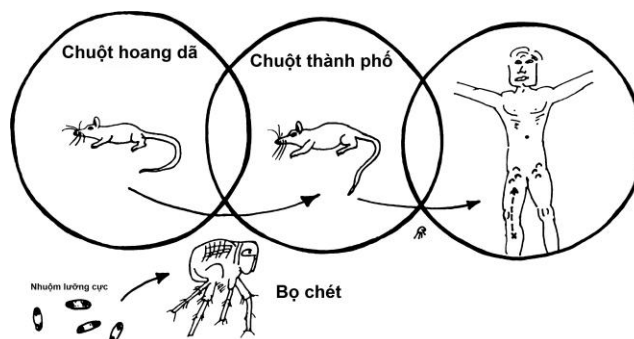
1) **Kháng nguyên F1:** Đây là kháng nguyên vỏ nang (capsular antigen) có đặc tính chống lại sự thực bào.

2) **Kháng nguyên V và W:** Những kháng nguyên này tương ứng như một protein và lipoprotein, có ở chủng *Yersinia* độc. Chức năng của chúng vẫn chưa được làm rõ.

12.1. Hãy hình dung một con chuột đang cưỡi chiếc xe con bộ **VW**, có hệ thống phun xăng (**Fuel Injected - F1**), đang bị truy đuổi bởi một đại thực bào. Cả 3 yếu tố độc này có liên quan đến khả năng chống lại sự tiêu hủy sau khi bị thực bào của *Yersinia pestis*.



12.2. *Yersinia pestis* là một vi khuẩn Gram âm có mẫu nhuộm lưỡng cực (bipolar staining pattern). Hai đầu cực của vi khuẩn bắt màu nhuộm nhiều hơn ở trung tâm (có hình quả tạ). Ba loài động vật có vú có mang theo vi khuẩn *Yersinia pestis*: động vật gặm nhấm sống hoang dã, động vật gặm nhấm sống trong các khu nhà ở thành phố và con người. Các loài động vật gặm nhấm hoang dã làm lây truyền vi khuẩn từ loài gặm nhấm này sang loài gặm nhấm khác bởi bộ chết. Khi các động vật gặm nhấm tiếp xúc với những con chuột trong thành phố (trong thời gian hạn hán thì những loài động vật gặm nhấm vào trong thành phố để kiếm thức ăn), lúc đó những con bộ chết có thể lây lan sang những con chuột trong thành phố. Và khi những con chuột này bị chết đi thì những con bộ chết trở nên "đói bụng" và tìm sang con người.



Trong thời gian xảy ra dịch bệnh, bệnh dịch hạch có thể lây nhiễm trong khi đang cắm trại, săn bắn hay đi bộ đường dài (hiking). Con người cũng trở thành nạn nhân khi chạm phải một con vật gặm nhấm đã nhiễm khuẩn bị chết hay vết cắn bởi một con bọ chết nhiễm khuẩn.

Vi khuẩn xâm nhập qua da và bị thực bào bởi các đại thực bào. Chúng tiếp tục sinh sống bên tế bào trong khoảng 1 tuần rồi di chuyển đến các hạch bạch huyết gần đó, thường là các hạch bẹn (*bubon* trong từ Hy Lạp có nghĩa là “bẹn”). Các hạch này sưng lên trông giống như quả trứng gà và trở nên nóng, đỏ và đau, gây nên cơn sốt và đau đầu. Trực khuẩn xâm nhập vào dòng máu, gan, phổi và các cơ quan khác. Các đốm xuất huyết dưới da chuyển thành màu hơi đen cho nên người ta còn gọi bệnh dịch hạch bằng cái tên là “Cái Chết Đen”. Nếu bệnh nhân không được điều trị thì tử vong có thể xảy ra trong một vài ngày. Trong thời gian xảy ra dịch bệnh, bệnh này còn có thể được xem như là dịch hạch thể phổi (pneumonic plague), gây ra bệnh viêm phổi và lây truyền vi khuẩn từ người sang người thông qua môi trường không khí.

Nếu bạn tiếp nhận một bệnh nhân đã đi cắm trại ở Arizona hoặc New Mexico và có biểu hiện sốt, có một chỉ số nghi ngờ (index of suspicion) cao. Khi đó bạn có thể cần tới gentamicin ngay lập tức, bạn không thể nào chỉ dựa vào biểu hiện sưng các hạch bạch huyết: Giữa năm 1980 và 1984, có khoảng 25% trường hợp ở New Mexico không có biểu hiện sưng hạch bạch huyết.

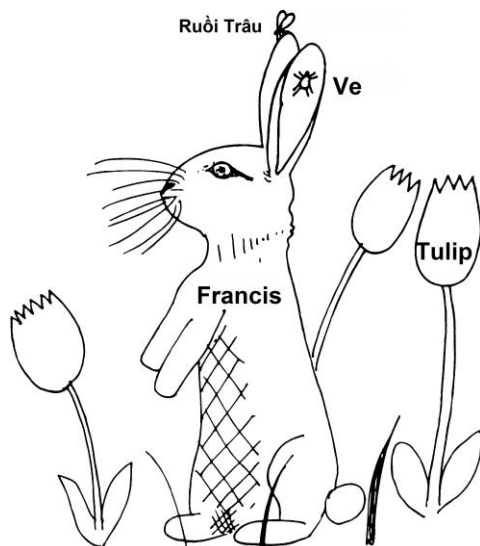
Nếu không được điều trị thì khi mắc bệnh này là đồng nghĩa với cái chết! Đã có khoảng 75% số người chết do không được điều trị.

DDT có vai trò trong việc kiểm soát dịch bệnh những con bọ chết và chuột gây ra. Nếu chỉ tiêu diệt những con chuột thì những con bọ chết “hầu đói” sẽ lây lan sang con người để thay thế!

Một chủng khác của *Yersinia* được gọi là *Yersinia enterocolitica* gây ra các bệnh ở đại tràng và có mối quan hệ gần gũi với *Escherichia coli* (xem Chương 9, trang).

Francisella tularensis

(Bệnh Tularemia)



Bệnh tularemia (hay còn gọi là bệnh sốt thỏ) là một loại bệnh lý tương tự như bệnh dịch hạch, chính vì sự tương tự này nên nó luôn luôn nằm trong chẩn đoán phân biệt khi nghĩ đến bệnh dịch hạch. Bệnh lý này thường bị mắc phải do xử lý những **con thỏ** bị nhiễm khuẩn và từ các vết cắn của những **con ve** và **ruồi trâu**. Có hơn 100 loại động vật mang trong mình những vi khuẩn này, bao gồm như thỏ, các loài động vật có vú khác và thậm chí là ở những loài bò sát và cá. Bệnh Tularemia được phân tán trên khắp cả nước Mỹ.

12.3. Thỏ **Francis** (*Francisella*) (con thỏ là vec-tơ truyền bệnh) đang trong vườn hoa **Tulip** (*Tularensis*). Một tai có một con ve còn một tai có con ruồi trâu đang bám vào.

Cũng giống như *Yersinia pestis* thì vi khuẩn này cũng rất nguy hiểm và có thể xâm nhiễm vào bất kỳ phần nào của cơ thể khi tiếp xúc và kết quả là có nhiều hơn một bệnh lý để chúng ta bàn luận. Những thể bệnh lý quan trọng nhất gây ra bởi *Francisella tularensis* là bệnh tularemia thể hạch (ulceroglandular) và thể viêm phổi:

1) **Bệnh tularemia thể loét hạch:** Sau khi tiếp xúc trực tiếp với một con thỏ hoang dã hoặc bị cắn bởi một con ve hay con ruồi trâu thì xuất hiện một vết loét có nền màu đen khá sâu, có ranh giới rõ với vùng da xung quanh. Sau đó tiến triển các triệu chứng toàn thân, sốt và các hạch bạch huyết trở nên sưng, đỏ, đau (đôi khi có chảy dịch mủ). Vi khuẩn có thể di chuyển vào trong đường máu và các cơ quan khác. Cần chú ý rằng các triệu chứng này rất giống với bệnh dịch hạch, nhưng vết loét da thường ít khi xuất hiện trong bệnh dịch hạch và tỷ lệ tử vong không cao như trong bệnh dịch hạch, bệnh tularemia thể loét hạch chỉ chiếm khoảng 5%.

2) **Bệnh tularemia thể viêm phổi:** Trong quá trình lột da và mổ thịt một con thỏ đã bị nhiễm bệnh làm cho vi khuẩn phát tán vào không khí và hít vào phổi có thể dẫn đến nhiễm khuẩn phổi (viêm phổi), hay bị dính máu lên trên da (thể loét hạch).

Francisella tularensis còn có thể xâm nhiễm vào những vùng khác khi tiếp xúc như là mắt (**bệnh tularemia thể hạch mắt** – oculoglandular tularemia) và đường tiêu hóa (**bệnh tularemia thể hạch bụng** – typhoidal tularemia).

Bởi vì vi khuẩn này rất nguy hiểm (chỉ cần 10 vi khuẩn là có thể gây ra bệnh lý). Hầu hết các phòng vi sinh sẽ không nuôi cấy chúng từ máu và dịch mủ. Cũng vì lý do tương tự như vậy cho nên không khuyến khích tháo dịch mủ từ các hạch bạch huyết nhiễm khuẩn. Các chẩn đoán nên dựa vào hình ảnh lâm sàng, xét nghiệm phản ứng da tương tự như xét nghiệm PPD trong bệnh lao và phương pháp đo lường nồng độ kháng thể của *Francisella tularensis*.

Brucella

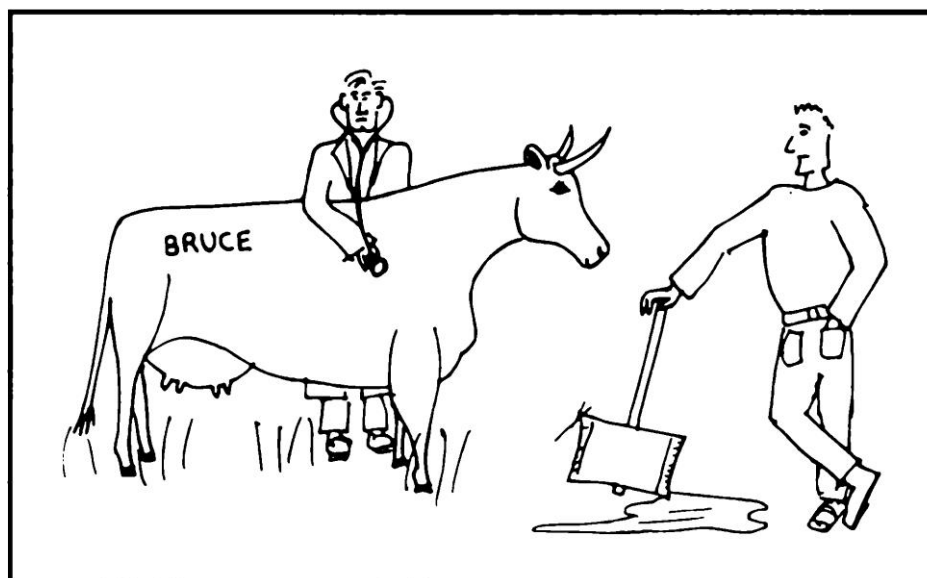
(Bệnh lý Brucellosis)

Tất cả tên của loài *Brucella* đều được dựa vào động vật mà chúng gây nhiễm khuẩn:

- a) *Brucella melitensis* (dê)
- b) *Brucella abortus* (là nguyên nhân gây sảy thai ở bò cái)
- c) *Brucella suis* (heo)
- d) *Brucella canis* (chó)

Con người bị mắc phải vi khuẩn *Brucella* do tiếp xúc trực tiếp với thịt của động vật bị nhiễm bệnh hoặc từ nhau thai bị sảy hoặc tiêu thụ các sản phẩm từ sữa bị nhiễm khuẩn. Tỷ lệ mắc bệnh lý này trên toàn thế giới còn cao hơn cả bệnh dịch hạch và bệnh sốt thỏ (bệnh tularemia). Tuy nhiên, nó lại không phổ biến ở Mỹ bởi vì các loài gia súc đã được tiêm ngừa và sữa đã được tiệt trùng tốt.

12.4. Nếu bạn tiếp nhận một bệnh nhân mắc bệnh lý brucellosis (còn được gọi với nhiều cái tên như bệnh sốt lùn sóng, sốt Malta, bệnh Bang...) thì anh ta rất có thể là một công nhân trong ngành công nghiệp thịt đóng hộp (meat-packing), một bác sỹ thú y, một nông dân hoặc là một khách du lịch đã tiêu thụ các sản phẩm từ sữa (dê hoặc bò) ở Mexico hoặc một nơi khác.



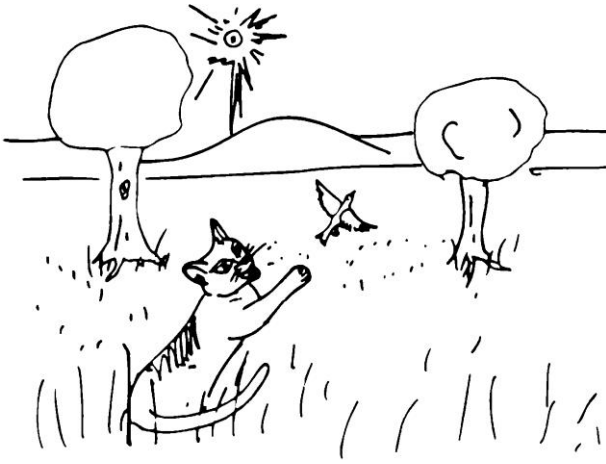
Giống như những vi khuẩn khác ở trong chương này, vi khuẩn *Brucella* xâm nhiễm qua da, kết mạc, phổi hoặc đường tiêu hóa. Tuy nhiên, không phải trong sưng hạch bạch huyết nào cũng xuất hiện viêm loét da đầu tiên. Khi xâm nhiễm, vi khuẩn di chuyển theo các mạch bạch huyết, phát triển theo kiểu ký sinh nội bào tùy ý bên trong các đại thực bào và sau đó chúng lại xâm nhiễm vào trong máu và các cơ quan. Bệnh nhân có các triệu chứng toàn thân gồm sốt, ớn lạnh, vã mồ hôi, chán ăn, đau lưng, đau đầu và đôi khi có các bệnh lý về hạch bạch huyết (lymphadenopathy). Con sốt thường đạt đỉnh vào buổi tối và giảm dần đến bình thường vào buổi sáng. Sự lên cao của nhiệt độ trong ngày, giảm vào buổi đã làm cho nó được đặt bằng cái tên là **sốt lùn sóng** (undulant fever). Các triệu chứng này có thể kéo dài từ vài tháng cho đến vài năm, nhưng may mắn thay là rất hiếm khi gây tử vong.

Để chẩn đoán bệnh thì việc làm tốt nhất là nuôi cấy vuôi cấy vi khuẩn từ máu, tủy xương, gan hoặc các hạch bạch huyết. Kiểm tra huyết thanh học thấy các kháng thể chống *Brucella* tăng cao chứng tỏ rằng bệnh đang trong giai đoạn hoạt động. Xét nghiệm phản ứng da (với brucellergen) cũng có hiệu quả tương tự như trong bệnh tularemia, nhưng kết quả dương tính chỉ chứng tỏ rằng là đã có phơi nhiễm với vi khuẩn chứ không chứng minh được là có xảy ra bệnh brucellosis.

Pasteurella multocida

Đây là loại vi khuẩn Gram âm được lây truyền từ động vật sang người. Tuy nhiên, nó không phải là vi khuẩn ký sinh nội bào tùy ý đâu đấy!!! Vi khuẩn này cư trú rất nhiều bên trong miệng

của những con mèo, nó cũng tương tự như cách mà vi khuẩn *Streptococcus viridans* cư trú ở trong vùng hầu họng của con người. Nó còn gây bệnh ở các loài động vật có vú và các loài chim.



12.5. Một con mèo đang đuổi theo một con chim trong một “Pasteur”*

Vi khuẩn này là nguyên nhân thường gặp trong nhiễm trùng vết thương sau khi bị cắn bởi một con mèo hay chó. Khi một bệnh nhân đến với chúng ta vì một vết cắn của con mèo hay chó (hoặc là một vết cào) thì điều quan trọng là không được khâu kín để đóng miệng vết thương lại, vì khi vết thương bị đóng kín thì vô tình chúng ta tạo nên một môi trường thuận lợi để cho *Pasteurella multocida* phát triển, dẫn đến

việc các vi khuẩn này có thể lây lan sang các xương và khớp ở vùng lân cận. Điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm trùng bằng penicillin hoặc là doxycyclin.

12.6. Bảng Tóm Tắt Các Trục Khuẩn Gram Âm Được Lây Truyền Từ Động Vật

* Tác giả đã dùng phép đảo chữ trong từ **Pasture** (n): đồng cỏ thành từ Pasteur. -Nhóm dịch-

Vi Khuẩn	Cư Trú	Lây Truyền	Chuyển Hóa	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị	Chú Ý
Yersinia pestis	1. Các loài gặm nhấm hoang dã 2. Chuột trong thành phố 3. Sóc và cây thảo nguyên ở Tây-Nam Mỹ	1. Vết cắn của bọ chết 2. Tiếp xúc với thịt của động vật bị nhiễm bệnh 3. Hít phải vi khuẩn trong không khí: người lây cho người trong lúc xảy ra dịch bệnh	1. Yếm khí tùy ý 2. Các yếu tố độc lực nhạy với nhiệt độ: chỉ tồn tại ở 37°C (nhiệt độ bên trong các đại thực bào) 3. Độc lực là thể plasmid trung gian	1. KN F1: là KN vỏ nang chống lại được sự thực bào 2. Protein V và W 3. Không di động 4. Yêu cầu có canci ở 37°C. Nếu không có đủ canci thì Y.pestis sẽ thay đổi sự chuyển hóa và tạo ra protein. Đây là đặc tính giúp chúng tồn tại trong nội bào	1. Pesticin: tiêu diệt các vi khuẩn khác (bao gồm cả E.coli) 2. Độc tố nội bào chuột: làm chuột bị chết	1. Dịch hạch: A. Vùng hạch bạch huyết (thường ở bẹn) bị sưng, đỏ, nóng và mềm (gọi là bệnh sung hạch) B. Sốt cao C. Viêm kết mạc 2. Nhiễm khuẩn huyết: vi khuẩn tồn tại bên trong đại thực bào và xâm nhập vào máu và các cơ quan. 75% xảy ra tử vong do không được điều trị 3. Dịch hạch thể viêm phổi: trong dịch bệnh, xảy ra viêm phổi do lây truyền vi khuẩn từ người sang người qua dịch tiết đường hô hấp: 100% tử vong nếu không được điều trị	1. Nhuộm Gram sẽ phát hiện trực khuẩn Gram (-) bằng cách p.p nhuộm lưỡng cực: 2 đỉnh cực trực khuẩn bắt màu đậm hơn ở trung tâm 2. Cây máu 3. Cây dịch rút từ hạch bị viêm 4. Huyết thanh học 5. Chẩn đoán xét nghiệm nhanh: kháng 1 thể kháng F1 (KN vỏ nang)	1. Streptomycin hay gentamicin 2. Doxycycline 3. Vaccin bất hoạt chỉ có tác dụng trong một vài tháng (vaccin sống, giảm độc lực có tác dụng kéo dài hơn nhưng cũng có nhiều tác dụng phụ).	1. Ký sinh nội bào bắt buộc 2. Yersinia có thể tiếp nhận các thể plasmid từ E.coli và chia sẻ nhiều KN với các vi khuẩn đường ruột 3. Sự biến đổi thành màu đen nhạt của các đốm xuất huyết dưới da làm cho nó có tên gọi là “Cái Chết Đen”
Yersinia enterocolitica	Các loài động vật sống hoang dã và trong thành phố	Sữa chưa được tiệt trùng	1. Yếm khí tùy ý 2. Yếu tố độc lực nhạy với nhiệt độ: chỉ tồn tại ở nhiệt độ 37°C	1. Xâm nhiễm 2. Protein V và W 3. Di động ở nhiệt độ 25°C	Nội độc tố (giống độc tố ST của E. coli): làm tăng nồng độ GMP vòng	1. Viêm đại tràng: Loét khu trú ở hồi tràng và các hạch mạc treo 2. Tiêu chảy 3. Phát ban	Phương pháp làm lạnh phân phong phú (cold enrichment of stool) với nước muối để lựa ra <i>Yersinia</i>	1. Fluoroquinolone 2. Trimethoprim /Sulfamethoxazole Đề kháng với Cephalosporin!	1. Ký sinh nội bào bắt buộc 2. Nhuộm lưỡng cực

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Francisella tularensis	1. Thỏ và sóc 2. Con ve có vai trò như là một nguồn lây bệnh	1. Vết cắn của con ve, ruồi trâu hoặc động vật bị nhiễm bệnh 2. Tiếp xúc trực tiếp với thịt của động vật bị nhiễm bệnh (thường là thịt thỏ) 3. Hít phải vi khuẩn trong không khí 4. Sử dụng thịt và nước bị nhiễm khuẩn 5. Rất dễ lây nhiễm cho các nhân viên trong phòng thí nghiệm	1. Hiếu khí bắt buộc 2. Phải có cystein	1. Vô nang: chống lại sự thực bào 2. Không di động		Tularemia 1. Thể loét hạch: tại nơi bị cắn hoặc nơi tiếp xúc với thỏ bị nhiễm bệnh tiến triển thành một vết loét kèm theo sưng vùng hạch bạch huyết 2. Thể viêm phổi: hít vào hoặc qua đường máu 3. Thể hạch mắt: nhiễm trực tiếp vào trong mắt 4. Thể hạch bụng: có các triệu chứng ở đường tiêu hóa (đau bụng) và sốt	1. Nuôi cấy (nhưng rất nguy hiểm vì có độ lây nhiễm cao): phải cho thêm cystein vào trong môi trường thạch máu 2. Phản ứng da 3. Đo lường sự gia tăng hiệu giá kháng thể IgG (IgG antibody titer)	1. Gentamicin hoặc streptomycin 2. Doxycycline 3. Vaccin sống, giảm độc lực: chỉ sử dụng cho những người có nguy cơ cao	Ký sinh nội bào tùy ý
------------------------	---	--	--	---	--	--	---	---	-----------------------

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Brucella 1. Brucella melitensis: 2. Brucella abortus: 3. Brucella suis: 4. Brucella canis	Con dê Gia súc Heo Chó	1. Tiếp xúc trực tiếp với gia súc bị nhiễm bệnh hoặc nhau thai bị sinh non 2. Các sản phẩm từ sữa bị nhiễm khuẩn 3. Lây nhiễm vào không khí hoặc do không khí	Hiếu khí bắt buộc	1. Vô nhày 2. Không di động 3. Có ái lực với erythritol, một loại đường được tìm thấy trong nhau thai động vật		1. Brucellosis: a. Sốt lượn sóng (sốt đạt đỉnh vào buổi tối, giảm dần đến bình thường vào buổi sáng) b. Mệt mỏi c. Chán ăn 2. Gây sảy thai ở các loài động vật	1. Nuôi cấy mẫu vật từ máu, tủy xương (cách tốt nhất), gan hay các hạch bạch huyết 2. Thử huyết thanh 3. Phản ứng da: chỉ biểu hiện khi đã bị phơi nhiễm	1. Tiệt trùng sữa 2. Điều trị phổi hợp bằng doxycyclin với một loại thuốc kháng (gentamicin, streptomycin hoặc rifampin) 3. Các loài gia súc được tiêm phòng bằng chủng Brucella abortus đã giảm độc lực.	Ký sinh nội bào tùy ý
Pasteurella multocida	Thuộc hệ sinh vật chí của động vật sống hoang dã và trong thành phố	Vết cắn của chó hoặc mèo	Yếm khí tùy ý	1. Vô nhày 2. Không di động		Nhiễm trùng vết thương (sau vết cắn của chó hoặc mèo): có thể gây nhiễm khuẩn ở xương khớp gần bên	Nuôi cấy mẫu xét nghiệm trong môi trường tiêu chuẩn của phòng xét nghiệm	1. Penicillin G 2. Doxycyclin 3. Cephalosporin thế hệ thứ 3	Không phải vi khuẩn ký sinh nội bào tùy ý!

CHƯƠNG 13. CHLAMYDIA, RICKETTSIA VÀ “NHỮNG NGƯỜI BẠN”

Chlamydia và *Rickettsia* là 2 nhóm vi khuẩn Gram âm và là những vi khuẩn ký sinh nội bào bắt buộc. Điều này có nghĩa là các vi khuẩn chỉ có thể tồn tại bằng việc “xây dựng nơi cư trú” ở bên trong các tế bào của động vật. Chúng cần ATP của túc chủ như là một nguồn năng lượng cho sự hoạt động của tế bào vi khuẩn. Chúng là những **vi khuẩn ký sinh năng lượng** (energy parasite) sử dụng hệ thống vận chuyển màng tế bào để đánh cắp một ATP từ tế bào túc chủ và chia cắt ra thành một ADP. Cả *Chlamydia* và *Rickettsia* đều có **ATP/ADP translocator**. Hai vi khuẩn khác nhau ở điểm là *Rickettsia* có thể oxi hóa một số các phân tử và tạo ra ATP (thông qua quá trình phosphoryl hóa oxi hóa) trong khi *Chlamydia* thì lại không có hệ thống cytochrom này và trong thực tế là nó không có cơ chế để sản xuất ra ATP. Sự sinh tồn bằng ký sinh nội bào bắt buộc đã đặt ra 2 câu hỏi là:

H: Làm thế nào để chúng ta nuôi cấy và phân lập được những vi khuẩn này trong khi chúng không thể sống trong môi trường mà không có chứa các ATP???

Đ: Thật ra sự sinh tồn bằng ký sinh nội bào bắt buộc đã làm cho những vi khuẩn này không thể nào sống được trong môi trường nhân tạo. Tuy nhiên, chúng ta có thể cấy *Chlamydia* và *Rickettsia* vào bên trong các tế bào sống (thông thường nhất là lòng đỏ trứng gà hoặc tế bào được nuôi cấy).

H: Thực ra có phải những vi khuẩn này là virus hay không, khi mà chúng có kích thước rất nhỏ và sử dụng tế bào chủ cho việc sinh sản của chúng????

Đ: Mặc dù *Chlamydia* và *Rickettsia* cũng có một vài đặc tính tương tự như virus (như là chúng có kích thước nhỏ và ký sinh nội bào bắt buộc) tuy nhiên nhân của chúng lại có cả ARN **và** ADN (trong khi virus chỉ có **hoặc** ARN **hoặc** ADN). Và không giống như ở virus, những vi khuẩn này còn có thể tổng hợp các protein và nhạy cảm với kháng sinh.

13.1. Bảng so sánh *Chlamydia* và *Rickettsia* với vi khuẩn và virus (Trang 153)

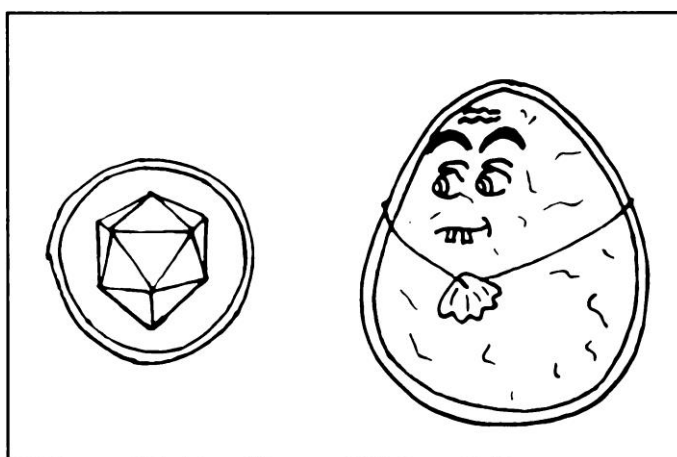
Chlamydia và *Rickettsia* gây ra nhiều loại bệnh lý khác nhau cho con người. *Chlamydia* lây truyền qua sự tiếp xúc giữa người với người, trong khi *Rickettsia* lây truyền qua vec-tơ truyền bệnh là động vật chân đốt.

	Vi khuẩn	Chlamydia và Rickettsia	Virus
Kích thước	300 – 3000	350	15 – 350
Ký sinh nội bào bắt buộc	Không	Có	Có
Acid Nucleic	ARN và ADN	ARN và ADN	ARN <i>HOẶC</i> ADN
Sinh sản	Phân đôi	Phân đôi	Nhân đôi
Nhạy cảm với kháng sinh	Có	Có	Không
Ribosom	Có	Có	Không
Enzym chuyển hóa	Có	Có	Không
Sản xuất năng lượng	Có	Không	Không

CHLAMYDIA

Chlamydia là một vi khuẩn có kích thước rất nhỏ bé. Chúng được phân loại là loại vi khuẩn Gram âm bởi vì vi khuẩn này bắt màu đỏ trong kỹ thuật nhuộm Gram và có một lớp màng ở bên trong và bên ngoài. Không giống như những vi khuẩn Gram âm khác, chúng không hề có lớp peptidoglycan và cũng không có acid muramic.

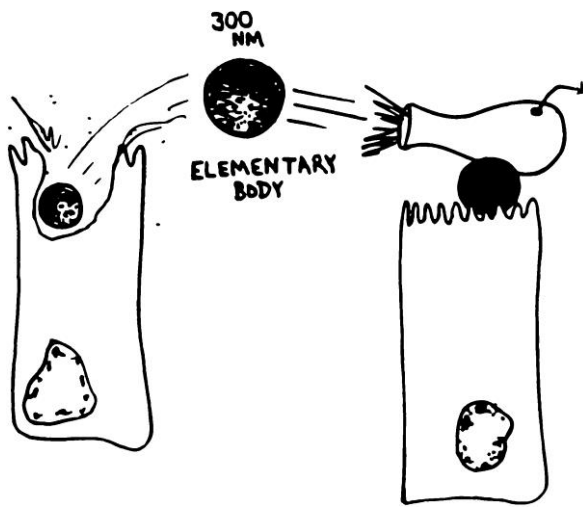
13.2. *Chlamydia* đang đeo một chiếc vòng CON SÒ (**CLAM**) trên cổ của hân ta bên cạnh vius herpes để chúng tỏ rằng ***Chlamydia*** có kích thước tương tự như một số virus có kích thước lớn.



Chlamydia có ái tính với các tế bào biểu mô hình trụ lót màng nhầy. Điều này có mối liên quan đến các loại nhiễm khuẩn do *Chlamydia* gây ra, bao gồm như viêm kết mạc, viêm cổ tử cung và viêm phổi.

Vòng đời của *Chlamydia* cũng như vi khuẩn khác đó là tồn tại ở 2 hình thức:

1) **Thể cơ bản** (Elementary body – **EB**): đây là thể không có sự trao đổi chất (không phân chia), dẹt, tròn, nhỏ (300nm), là những hạt gây truyền nhiễm. Màng bên ngoài có các cầu nối disulfid tạo thành mạng lưới rộng giúp cho chúng tồn tại một cách ổn định ở môi trường ngoại bào.

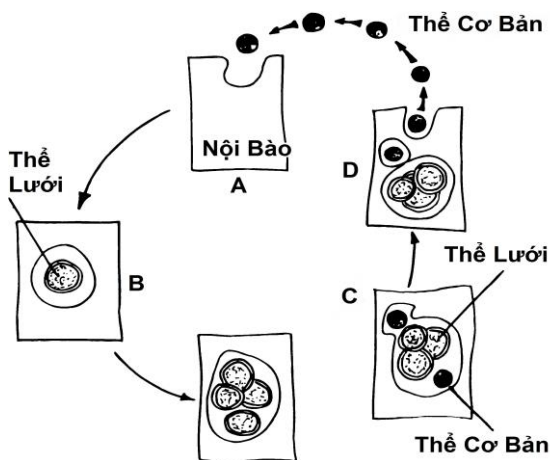


13.3. Hãy tưởng tượng thể cơ bản này như những vũ khí *thô sơ* (elementary weapon)* giống như khẩu pháo bóng, chúng khai hỏa từ tế bào này sang tế bào khác của túc chủ làm lây lan sự nhiễm khuẩn.

2) **Thể lưới** (Initial body hay còn được gọi là reticulate body): Một khi đã ở bên trong tế bào chủ thì thể cơ bản sẽ gây ức chế quá trình tiêu hóa của lysosom, và phát triển kích thước lên đến 1000nm. Lúc này, ARN của chúng tăng lên và xảy ra quá trình phân hạch nhị phân để tạo thành thể lưới (IB). Mặc dù, thể lưới có vai trò tổng hợp

những các ARN, AND và protein của vi khuẩn nhưng chúng đòi hỏi phải có ATP từ túc chủ. Do đó, *Chlamydia* được xem như là một loại vi khuẩn ký sinh năng lượng cũng như là một vi khuẩn ký sinh nội bào.

13.4. Vòng đời của *Chlamydia*:



A) Hạt gây lây nhiễm chính là thể cơ bản (EB). Thể cơ bản bám vào và xâm nhiễm vào bên trong (thông qua sự nhập bào) các tế bào biểu mô trụ lót ở lớp màng nhầy.

B) Một khi đã ở bên trong nội bào, thể cơ bản gây ức chế quá trình tiêu hóa của lysosom để chúng không bị phá hủy. Sau đó, thể cơ bản (EB) thay đổi thành thể lưới (IB).

C) Sau khi đã hình thành đủ thể lưới thì một số biến đổi trở lại thành thể cơ bản.

* Tác giả sử dụng từ đồng nghĩa *Elementary* có nghĩa “cơ bản”, ngoài ra còn có nghĩa là “thô sơ”. -Nhóm dịch-

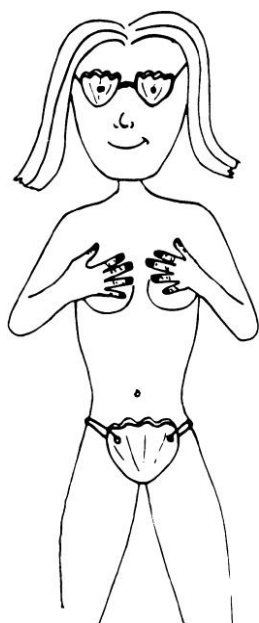
D) Vòng đời kết thúc khi tế bào chủ giải phóng thể lưới này, khi đó chúng có thể lây nhiễm sang nhiều tế bào khác.

Có 3 chủng *Chlamydia* gây bệnh cho con người đã được biết đến. Việc phân loại đến nay vẫn đang được sửa đổi liên tục. Thoạt nhìn qua các tên gọi đó là *Chlamydia trachomatis* gây nhiễm khuẩn chủ yếu ở mắt, bộ phận sinh dục và phổi; *Chlamydophila psittaci* và *Chlamydophila pneumoniae*, cả hai chủng này chủ yếu là gây nhiễm khuẩn ở phổi. Tất cả đều được điều trị bằng doxycyclin, macrolid hoặc fluoroquinolon.

13.5. Các bệnh lý do nhiễm *Chlamydia*

Chủng Loài	Bệnh Lý
<i>Chlamydia trachomatis</i> huyết thanh loại A, B và C	Đau mắt hột (là nguyên nhân hàng đầu gây mù trên thế giới)
Huyết thanh loại từ D cho đến K	1. Viêm kết mạc thể vùi (thường ở trẻ mới sinh, do mắc phải từ đường sinh nở) 2. Viêm phổi ở trẻ sơ sinh 3. Viêm cổ tử cung (cervicitis) 4. Viêm niệu đạo không do lậu ở nam giới
Huyết thanh loại L ₁ , L ₂ và L ₃	U hạt bạch huyết hoa liễu (bệnh hột xoài)
<i>Chlamydophila psittaci</i>	Viêm phổi không điển hình
<i>Chlamydophila pneumoniae</i> nhóm huyết thanh TWAR	Viêm phổi không điển hình

Chlamydia trachomatis

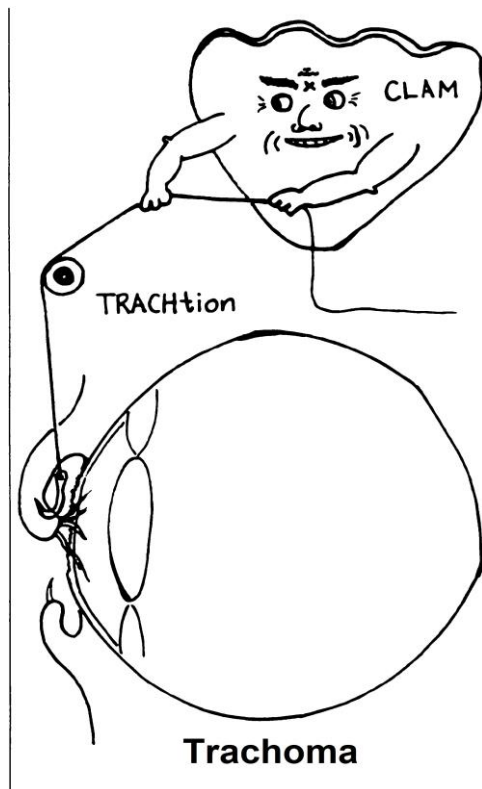


13.6. *Chlamydia trachomatis* chủ yếu gây nhiễm khuẩn ở mắt và đường sinh dục. Bức tranh cho thấy một đứa trẻ đang đeo một cặp kính và một bộ bikini có hình con sò (clam).

Đau Mắt Hột

Chlamydia trachomatis có vai trò quan trọng trong bệnh đau mắt hột (*trachoma*), là một loại viêm kết mạc mạn tính và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây nên mù lòa có thể phòng ngừa được (preventable blindness) trên thế giới. Đây là căn bệnh của sự nghèo đói khi mà nó rất phổ biến ở những vùng kém phát triển của thế giới. Ở Mỹ, những người Mỹ bản xứ thuộc nhóm thường xuyên bị nhiễm khuẩn. Trẻ em có vai trò như là một nguồn chứa vi khuẩn chính và lây truyền xảy ra khi tiếp xúc với bàn tay bị

đính chất tiết từ mắt bị nhiễm khuẩn và khi sử dụng chung quần áo hoặc khăn. Tiến triển chậm thành mù lòa sau 10-15 năm.



13.7. Nhiễm khuẩn kết mạc mắt gây ra sự viêm nhiễm và để lại sẹo. Lực kéo (trach) của vết sẹo (hãy nhớ **trach**tion trong từ **trach**-oma) gây kéo và gấp nếp mí mắt vào bên trong làm cho lông mi cọ xát vào kết mạc và giác mạc, gây ra sẹo giác mạc, nhiễm khuẩn thứ phát và cuối cùng là mù lòa. Việc điều trị tại chỗ là không có hiệu quả đối với bệnh lý này. Kháng sinh azithromycin là phương sách điều trị tiêu chuẩn đầu tiên.

Viêm Kết Mạc Thể Vùi

Như chúng ta đã được biết là *Chlamydia trachomatis* là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra các bệnh lây truyền qua đường tình dục ở Mỹ và cũng không lấy gì làm ngạc nhiên khi có rất nhiều trẻ em bị nhiễm khuẩn mắc phải do sinh qua đường sinh nở bị nhiễm những vi khuẩn này, khi đó sẽ tiến triển thành **viêm kết mạc thể vùi** (inclusion conjunctivitis). Viêm kết mạc thường có biểu hiện sưng mí mắt và chảy dịch mủ màu vàng từ 5-14 ngày sau sinh. Ở Mỹ, tất cả trẻ em mới sinh ra đều được cho chỉ định nhỏ

mắt dự phòng bằng kháng sinh **erythromycin**.

Chẩn đoán được dựa vào việc chứng minh được **các thể vùi nội tế bào chất** bắt màu kiềm bên trong tế bào được lấy từ mí mắt ở bề mặt kết mạc. Các thể vùi này tập hợp lại thành thể lưới trong tế bào chất của các tế bào kết mạc mắt.

Viêm kết mạc thể vùi còn có thể xảy ra ở người lớn, thường có liên quan đến một sự nhiễm khuẩn ở đường sinh dục. Việc điều trị viêm kết mạc thể vùi được yêu cầu bằng đường uống. Ở trẻ sơ sinh thông thường được chỉ định cho dung dịch erythromycin và ở người lớn thì có thể sử dụng doxycyclin hoặc một nhóm macrolid (erythromycin hoặc azithromycin).

Viêm Phổi Trẻ Sơ Sinh

Một trẻ sơ sinh được sinh ra qua một đường sinh bị nhiễm khuẩn thì có thể dẫn đến chứng viêm phổi do nhiễm *Chlamydia*, thường xảy ra vào giữa tuần thứ 4 đến tuần thứ 11 của tuổi. Ban đầu, trẻ sơ sinh tiến triển các triệu chứng ở đường hô hấp trên sau đó là các triệu chứng như thờnh nhanh, ho và suy hô hấp.

Việc chẩn đoán dựa trên các triệu chứng lâm sàng, và sau đó chẩn đoán được xác định khi có sự hiện diện của các kháng thể IgM kháng *Chlamydia* và/hoặc sự hiện diện của vi khuẩn *Chlamydia trachomatis* trong các mẫu xét nghiệm. Điều trị chủ yếu là uống **erythromycin**.

Viêm Niệu Đạo

Viêm niệu đạo, hay nhiễm khuẩn đường tiết niệu, thường có liên quan đến việc quan hệ tình dục. *Neisseria gonorrhoeae* là vi khuẩn có “danh tiếng” nhất gây nên viêm niệu đạo, nhưng lại không phổ biến nhất. Viêm niệu đạo **không** do *Neisseria gonorrhoeae* gây ra còn được gọi là viêm niệu đạo không do lậu (nongonococcal urethritis – NGU), và nó được cho là loại bệnh lý lây truyền qua đường tình dục **phổ biến** nhất. NGU chủ yếu được gây ra bởi *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma urealyticum*.

Có rất nhiều bệnh nhân mắc NGU lại không hề có triệu chứng. Những bệnh nhân tiến triển thành các triệu chứng như đau khi đi tiểu (tiểu khó) có một vết nhầy kéo dài từ mông đến đầu tiết ra từ đường niệu đạo. Trên lâm sàng ta không thể nào dựa vào triệu chứng đó để phân biệt một viêm niệu đạo do lậu với NGU và chúng thường xảy ra cùng nhau như một sự nhiễm khuẩn hỗn hợp. Nhiễm khuẩn hỗn hợp này được nhận ra khi những bệnh nhân này chỉ được điều trị bằng nhóm kháng sinh penicillin và tình trạng lại không được cải thiện hơn. Nhóm penicillin điều trị được bệnh lậu, nhưng lại không có hiệu quả đối với *Chlamydia trachomatis*. Hãy nhớ rằng *Chlamydia trachomatis* không hề có lớp peptidoglycan, là đích tác dụng của penicillin.

Do đó, tất cả những bệnh nhân đã được chẩn đoán viêm niệu đạo sẽ được điều trị theo kinh nghiệm bằng các kháng sinh có phổ tác dụng lên *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma urealyticum*. Phác đồ điều trị được sử dụng phổ biến nhất bao gồm một liều duy nhất ceftriaxon tiêm bắp (cephalosporin thế hệ thứ 3 rất có hiệu quả trong việc chống lại *Neisseria gonorrhoeae*) tiếp theo là uống doxycyclin hoặc 1 liều uống azithromycin kéo dài một đợt 7 ngày (những kháng sinh này có phổ tác dụng lên cả *Chlamydia trachomatis* và *Ureaplasma urealyticum*). (Xem Chương 18, trang)

Trong khi bệnh nhân đang được chỉ định dùng kháng sinh theo kinh nghiệm thì xét nghiệm chẩn đoán phải cần được thực hiện để xác định vi khuẩn gây ra bệnh trên bệnh nhân. Để chẩn đoán được NGU do nhiễm *Chlamydia* cần một chút thời gian bởi vì vi khuẩn này có kích thước quá nhỏ để có thể thấy được vết nhuộm Gram và không thể nuôi cấy trên môi trường không có sự sống (nonliving media). Nếu nhuộm Gram thấy có các bạch cầu đa nhân (polymorphonuclear leukocyte) nhưng KHÔNG thấy có song cầu Gram âm ở nội bào hoặc ngoại bào (điều đó chứng tỏ KHÔNG có *Neisseria gonorrhoeae*) thì việc chẩn đoán bệnh nhân mắc NGU là rất có khả năng. Xét nghiệm được ưu tiên sử dụng để chẩn đoán bệnh lậu và bệnh Chlamydia tập trung chủ yếu là xét nghiệm khuếch đại acid nucleic, chẳng hạn như phản ứng chuỗi polymerase, bằng một mẫu nước tiểu hoặc tăm bông quét lấy nội mạc cổ tử cung.

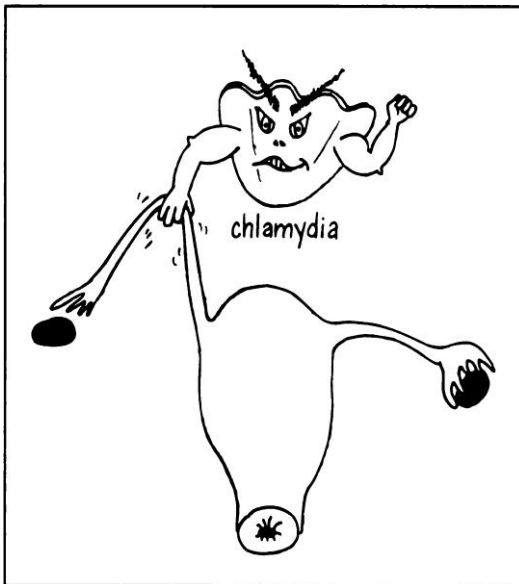
Bệnh Lý Viêm Cổ Tử Cung Và Viêm Vùng Chậu (PID)

Cổ tử cung là một vùng thường xuyên bị nhiễm khuẩn *Chlamydia trachomatis*. Cổ tử cung bị viêm nhiễm có biểu hiện sưng, đỏ và có mủ nhầy màu vàng tiết ra từ cổ tử cung. Sự viêm nhiễm có thể lây lan lên trên đến tử cung, ống dẫn trứng và buồng trứng. Nhiễm khuẩn này có thể được gây ra bởi *Chlamydia trachomatis* và cả *Neisseria gonorrhoeae*, nó còn được gọi là **bệnh lý viêm vùng chậu (PID)**.

Phụ nữ mắc PID thường có biểu hiện chảy dịch bất thường ở âm đạo hoặc chảy máu tử cung, đau khi quan hệ tình dục (chứng giao hợp đau – dyspareunia), buồn nôn, nôn mửa và sốt. Triệu chứng thường gặp nhất đó là đau bụng dưới. Viêm ở cổ tử cung, tử cung, ống dẫn trứng và buồng trứng làm cho bệnh nhân rất đau đớn. Một vài thuật ngữ y khoa được dùng để nhấn mạnh về điều này. Phụ nữ được theo dõi thấy có chứng “kiểu đi PID” (bước sải rộng chân, từng chút một để làm giảm tối thiểu sự di động của bụng). Sự chuyển động của cổ tử cung khi thăm khám âm đạo bệnh nhân bằng hai tay có thể cho thấy có “dấu hiệu đèn chùm” (chandelier sign).

PID thường để lại sẹo trong ống dẫn trứng, điều này có thể gây vô sinh, thai ngoài tử cung và đau vùng chậu mạn tính. Ước tính rằng có khoảng 1 triệu phụ nữ mắc chứng PID mỗi năm tại Mỹ và 25% trong số đó trở nên vô sinh. Trong một cuộc nghiên cứu có triển vọng (Westrom, 1992) việc tắc ống dẫn trứng dẫn đến vô sinh xảy ra ở khoảng 8% số phụ nữ mắc PID trong lần đầu tiên, 19,5% sau khi tái phát thứ 2 và 40% sau khi tái phát lần thứ 3. Tương tự như vậy, nguy cơ thai ngoài tử cung và đau vùng chậu mạn tính tăng lên theo số lần tái phát PID.

Chlamydia trachomatis là một vi khuẩn rất nguy hiểm vì nó thường không gây ra triệu chứng hoặc PID ở mức độ nhẹ làm cho bệnh nhân không được chẩn đoán và điều trị đúng đắn và chúng vẫn có thể gây ra vô sinh.



13.8. Nhiễm khuẩn ống dẫn trứng rất dễ gây sẹo, điều này có thể dẫn đến vô sinh. Tên trộm thầm lặng tên **CLAM** (*Chlamydia trachomatis*) gây nên PID không triệu chứng và có thể dẫn đến vô sinh.

Với một “cú đánh” đơn giản bằng **ceftriaxon** và 14 ngày uống **doxycyclin** là sẽ đánh bại được PID.
(McCormack, 1994)

Viêm Mào Tinh Hoàn

Viêm mào tinh hoàn do nhiễm *Chlamydia* ở nam giới có thể được tiến triển từ viêm niệu đạo và có biểu hiện lâm sàng như sưng một bên bìu, nhạy cảm đau và đau, thường kết hợp với sốt.

Các Biến Chứng Khác Trong Nhiễm Khuẩn Chlamydia

Chlamydia trachomatis còn có liên quan đến **hội chứng Reiter**, là một sự nhiễm khuẩn ở các khớp lớn, thường xảy ra ở nam giới trẻ trong độ từ 20 đến 40 tuổi. Sự nhiễm khuẩn ở mắt (viêm màng bồ đào và viêm kết mạc) và viêm niệu đạo cũng có thể xảy ra. Tuy nhiên, các tác nhân gây nhiễm khuẩn khác cũng có thể thúc đẩy hội chứng này.

Hội chứng Fitz-Hugh-Curtis là một sự nhiễm khuẩn của nang gan (liver capsule) có triệu chứng đau ở hạ sườn phải, có thể xảy ra ở nam và nữ. Hội chứng này liên quan đến sự nhiễm khuẩn do nhiễm cả *Chlamydia* và *Neisseria gonorrhoeae*.

U Hạt Bạch Huyết Hoa Liễu

U hạt bạch huyết hoa liễu (lymphogranuloma venereum), là một loại bệnh lý khác lây truyền qua đường tình dục được gây ra bởi *Chlamydia trachomatis*, (huyết thanh học L₁, L₂ và L₃) khởi phát là một nốt sần (papule) không đau hoặc có vết loét ở bộ phận sinh dục, những triệu chứng này lành lại một cách tự nhiên. Sau đó vi khuẩn di chuyển đến các vùng hạch bạch huyết làm cho các hạch này sưng to trong khoảng 2 tuần tiếp theo. Các nốt hạch này ngày càng trở nên lỏng lẻo và có thể vỡ ra và làm chảy dịch mủ (xem Chương 11, trang).

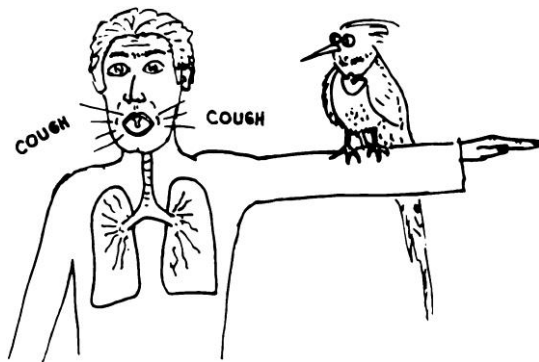
Chlamydophila psittaci

(Bệnh sốt vẹt)

Chlamydophila psittaci gây nhiễm khuẩn cho hơn 130 loài chim, thậm chí chỉ cho cả những con vẹt kiểng. Con người bị nhiễm khuẩn do hít phải *Chlamydia* ở trong lông vũ và phân khô thải từ những con chim đã bị nhiễm khuẩn. Đây là một loại nhiễm khuẩn mang tính nguy cơ nghề nghiệp (occupational hazard) cho những người gây giống bồ câu đua thư, bác sỹ thú y và những người làm trong cửa hàng vật nuôi hoặc trong các lò giết mổ gia cầm. Nhiễm khuẩn phổ biến nhất dẫn đến một loại viêm phổi không điển hình được gọi là **bệnh sốt vẹt** (psittacosis), xảy ra sau khi tiếp xúc từ 1-3 tuần.

Viêm Phổi Không Điển Hình

Bệnh viêm phổi được gây ra bởi virus *Mycoplasma pneumoniae* và loài *Chlamydophila* thường được gọi là **viêm phổi không điển hình** (atypical pneumonia) bởi biểu hiện của bệnh lý này khác biệt về mặt lâm sàng và hình ảnh X-quang so với viêm phổi điển hình do *Streptococcus pneumoniae* gây ra. Những bệnh nhân bị nhiễm những vi khuẩn không điển hình thường xuyên có những cơn ho khan, sốt và cũng ít có biểu hiện bệnh hơn là những người bị nhiễm những “vi khuẩn điển hình”. Bác sỹ cũng có thể phân biệt 2 loại viêm phổi này bằng cách dựa vào hình ảnh X-quang đó là viêm phổi không điển hình có hình ảnh thâm nhiễm ít hơn so với viêm phổi không điển hình.



13.9. Một người bị mắc bệnh viêm phổi không điển hình do *Chlamydophila psittaci*. Anh ta có một con chim đang đeo một cái vòng cổ vô sò (**CLAM**), đang **PSITTING*** trên cánh tay của anh ta.

* Tác giả đã cố tình viết sai từ **SITTING** thành **PSITTING** để gợi tên loài của vi khuẩn là **PSITT**aci. -Nhóm dịch-

Chlamydomphila pneumoniae

(chủng TWAR)

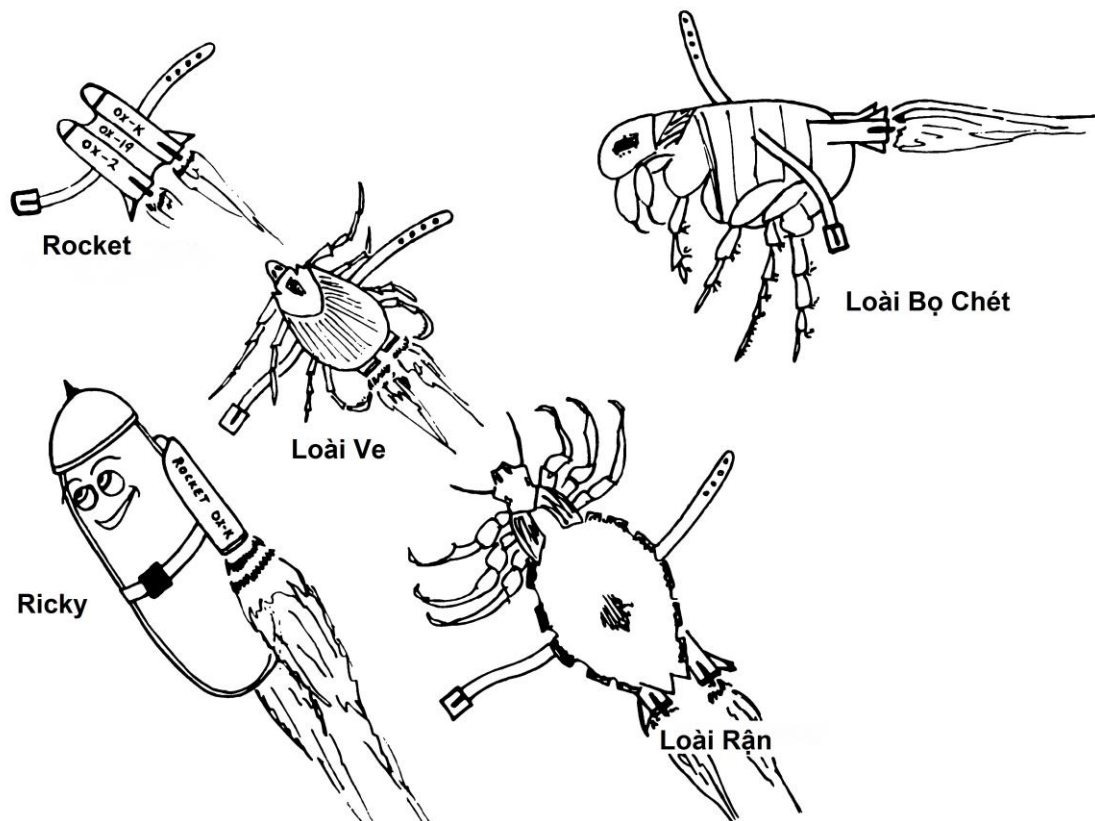
Chlamydomphila pneumoniae có một chủng đơn độc là TWAR, chúng lây truyền từ người sang người thông qua đường hô hấp và gây nên viêm phổi không điển hình ở những người trẻ tuổi trên thế giới (cùng với *Mycoplasma pneumoniae*). TWAR là một từ viết tắt của vi khuẩn được phân lập từ **Taiwan** (Đài Loan) và gây **Acute Respiratory** (viêm phổi cấp tính).

RICKETTSIA

Rickettsia là một vi khuẩn có hình dạng cầu trực khuẩn, Gram âm, **KHÔNG** di động và có kích thước rất nhỏ. Cũng giống như vi khuẩn *Chlamydia*, chúng cũng có kích thước tương tự như những virus lớn và cũng là vi khuẩn ký sinh năng lượng nội bào bắt buộc (chúng đánh cắp ATP). Tuy nhiên, *Rickettsia* khác so với *Chlamydia* ở một số điểm như sau:

1) *Rickettsia* cần phải có vec-tơ truyền bệnh là động vật chân đốt (ngoại trừ trong sốt Q).

13.10. Ricky, kẻ rất thích cưới *Rickettsia* để đi du lịch. Hắn ta theo chân loài động vật chân đốt đến dãy núi Roky (Rocky Mountain) và đã phát hiện ra loài chân đốt đã gây trận dịch sốt ở đây (sốt đốm Rocky Mountain), loài rận gây ra sốt phát ban dịch tễ (epidemic typhus) và loài bọ chét gây ra sốt phát ban địa phương (endemic typhus).



Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

2) *Rickettsia* sinh sản nhân đôi tự do trong tế bào chất, trái ngược với *Chlamydia* đó là sinh sản nhân đôi bằng các thể trong nhân đơn bào (thể vùi).

3) *Rickettsia* có ái tính đối với các tế bào biểu mô của các mạch máu (trong khi *Chlamydia* lại có ái tính với các tế bào biểu mô trụ).

4) Chúng gây ra các bệnh lý hoàn toàn khác nhau!!! Hầu hết *Rickettsia* gây ra chứng phát ban (rash), sốt cao và các cơn đau đầu tệ hại.

Một vài vi khuẩn *Rickettsia* chia sẻ các đặc tính của kháng nguyên với vài chủng vi khuẩn *Proteus vulgaris*. Điều này hoàn toàn là một sự trùng khớp ngẫu nhiên do chúng có cùng các kháng nguyên. *Proteus* không có bất kỳ sự liên quan nào đến tất cả các bệnh lý mà *Rickettsia* gây ra. Các chủng *Proteus vulgaris* này chia sẻ các kháng nguyên của chúng thường được biết đến đó là **OX-2**, **OX-19** và **OX-K**.

Phản ứng **Weil-Felix** là một phương pháp cổ điển để làm phản ứng chéo với các kháng nguyên của *Proteus vulgaris* để giúp chẩn đoán xác định với nhiễm khuẩn *Rickettsia*. Phương pháp này được thực hiện bằng cách trộn lẫn huyết thanh của bệnh nhân đang nghi ngờ nhiễm *Rickettsia* với các kháng nguyên của một số chủng *Proteus vulgaris* riêng biệt. Nếu huyết thanh có chứa các kháng thể chống *Rickettsia*, các hạt latex được bao phủ bởi các kháng nguyên của *Proteus* sẽ gây ngưng kết, điều này chứng tỏ phản ứng Weil-Felix dương tính. So sánh kết quả của phòng xét nghiệm với **Mục 13.11** có thể giúp phân biệt cụ thể các bệnh lý do *Rickettsia* gây ra. Ví dụ, khi cho xét nghiệm để kiểm tra trên một bệnh nhân có các dấu hiệu và triệu chứng của một bệnh sốt mò (scrub typhus) thì ta xác định được đó là OX-K dương tính cùng với OX-19 và OX-2 đều âm tính. Có điều không may mắn đó là phương pháp Weil-Felix không nhạy cảm và cũng không đặc hiệu nên các chuyên gia khuyên rằng không nên sử dụng phương pháp này.

13.11. Sự khác nhau giữa các kháng nguyên của *Rickettsia*

Bệnh Lý	Weil-Felix		
	OX-19	OX-2	OX-K
Sốt đốm Ricky Mountain	+	+	-
Phát ban do <i>Rickettsia</i>	-	-	-
Phát ban dịch tể	+	-	-
Phát ban địa phương	+	-	-
Bệnh lý Brill-Zinsser	+/-	-	-
Sốt ve mò	-	-	+
Bệnh sốt chiến hào	-	-	-
Sốt Q (Query)	-	-	-

Để chẩn đoán nhiễm khuẩn *Rickettsia* còn có thể dựa vào việc thực hiện xét nghiệm huyết thanh học đặc hiệu để kiểm tra sự gia tăng nồng độ theo thời gian của các kháng thể chống lại vi khuẩn *Rickettsia*. Các xét nghiệm này bao gồm xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang gián tiếp (IFA), xét nghiệm cố định bổ thể (CF) và xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với enzym (ELISA). Các xét nghiệm đặc hiệu này có thể giúp ta phân định được loại hay thậm chí là cả phân loài (subspecies).

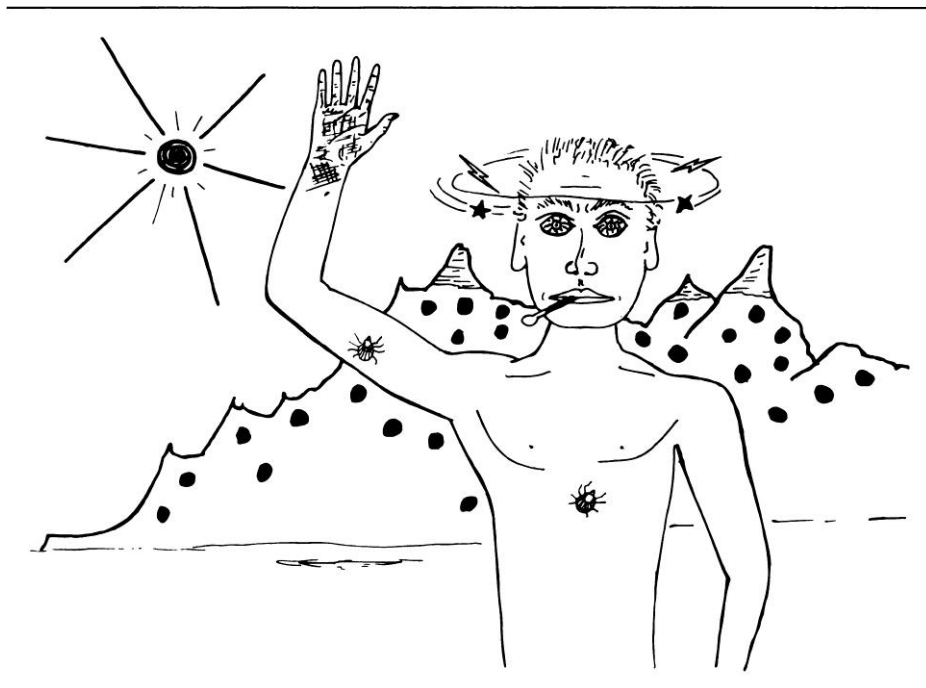
Việc điều trị cho tất cả các bệnh lý do *Rickettsia* gây ra chủ yếu bao gồm kháng sinh **doxycyclin** và **chloramphenicol**.

Rickettsia rickettsii

(Sốt đốm Rocky Mountain)

Ricky đang cười một con ve gỗ...

13.12. Một người khi bị cắn bởi loài ve gỗ (wood tick) *Dermacentor andersoni* hay ve chó (dog stick) *Dermacentor variabilis* sau khoảng 1 tuần sẽ có biểu hiện bệnh sốt đốm Rocky Mountain. Cả 2 loài ve này đều làm lây truyền vi khuẩn gây bệnh là *Rickettsia rickettsii*. Các đặc trưng của bệnh lý do vi khuẩn này gây ra gồm sốt, đỏ kết mạc mắt, đau đầu dữ dội và phát ban, ban đầu xuất hiện ở cổ tay, mắt cá chân, lòng bàn chân và lòng bàn tay và sau đó là lan đến thân mình. Bức ảnh cho thấy dãy núi Rocky Mountain bị đốm ở phía sau một cậu bé bị đau đầu, sốt, phát ban ở lòng bàn tay và cậu ta bị nhiễm ký sinh một con ve.



Sốt đốm Rocky Mountain thường phổ biến nhiều ở đông nam nước Mỹ hơn là ở vùng núi Rocky. Vì thế, bệnh lý này nên được gọi là sốt đốm Appalachian vì hiện nay hầu hết các trường hợp đều xảy ra ở phía nam Đại Tây Dương và các bang tập trung ở phía nam như là Bắc Carolina, Nam Carolina, Tennessee và Oklahoma. Tuy nhiên, các trường hợp đã được báo cáo thì gần như là ở trên khắp cả nước Mỹ.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

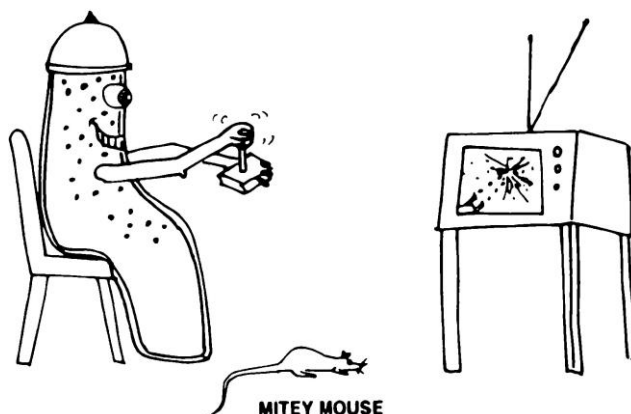
Các vi sinh vật này sinh sôi ở nội mô các mạch máu nhỏ và các mao mạch, gây nên xuất huyết nhỏ và huyết khối. Sự viêm nhiễm và tổn thương ở các mạch máu nhỏ giải thích tại sao lại đỏ ở kết mạc mắt và phát ban ở da. Mặc dù bệnh lý này thường tự khỏi trong khoảng 3 tuần tuy nhiên nó vẫn có thể diễn tiến đến tử vong (nhất là khi việc điều trị kháng sinh bị trì hoãn). Khi một con ve làm lây truyền vi khuẩn thì chúng cần khoảng 6-10 giờ để diễn tiến thành bệnh, vì vậy nếu được phát hiện sớm và loại bỏ được những con ve sẽ giúp ngăn ngừa được sự nhiễm khuẩn (Spach, 1993).

Rickettsia akari

(Phát ban do Rickettsia)

Ricky đang cười một con mạt (mite)...

13.13. *Rickettsia akari* gây nên rickettsialpox (phát ban do nhiễm *Rickettsia*) và nó lây truyền cho con người qua những **con mạt** sống trên những con chuột nhà. Hãy tưởng tượng Ricky, bị phát ban giống như thủy đậu (**pox**), đang chơi **Atari*** cùng với người bạn chuột **Mitey** của cậu bé.



Phát ban do *Rickettsia* diễn tiến khá ôn hòa, tự giới hạn (self-limited), bệnh phát ban này khởi phát bằng vết đốm đỏ khu trú ở da (nốt sần) ở vùng cẳng của con mạt. Vết đỏ này trở nên phỏng rộp (mụn nước) và vài ngày sau tiến triển các triệu chứng như sốt, đau đầu và các mụn nước khác nổi khắp cơ thể (tương tự như bệnh thủy đậu). Mặc dù bệnh lý này tự giới hạn tuy nhiên chúng lại có đáp ứng rất mạnh với **doxycyclin**. Việc loại bỏ các loài gặm nhấm sống quanh quần gòn đó, vì chúng có thể là vật thể chứa đựng mầm bệnh *Rickettsia akari*, là việc làm rất quan trọng để ngăn ngừa bệnh lý này.

Rickettsia prowazekii

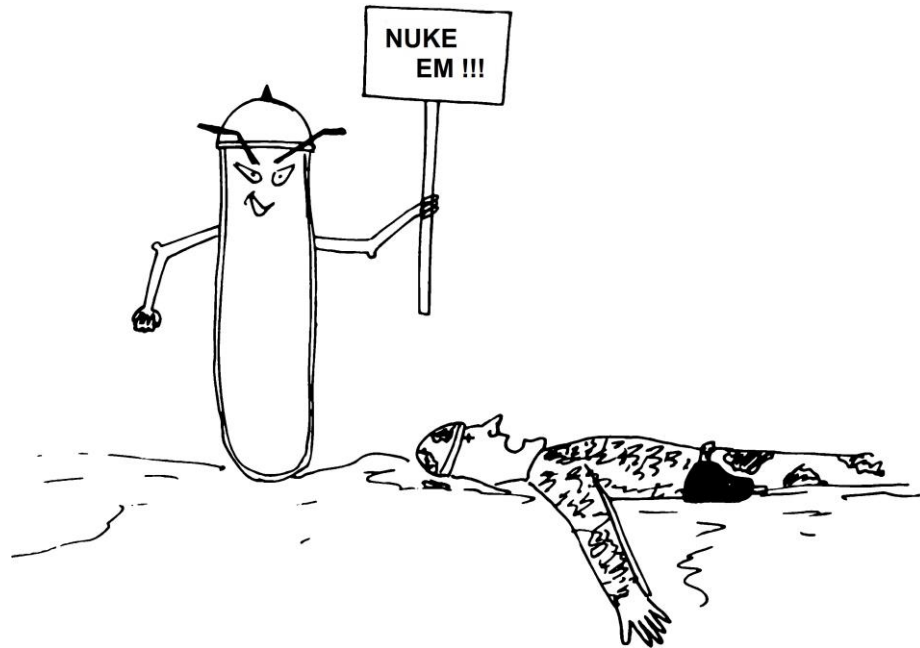
(Phát Ban Dịch Tễ)

Ricky đang cười một con rận (louse)...

* **Atari**: là một dòng tay cầm chơi game không dây thế hệ cũ trong thập niên 80 của hãng Nintendo. -Nhóm dịch-

Đây là một **dịch bệnh** (epidemic) bùng phát đột ngột và là một sự nhiễm khuẩn có tính lây lan rất nhanh chóng, gây ảnh hưởng lên phần đông dân số. Còn nhiễm khuẩn **địa phương** (endemic) lại ám chỉ loại bệnh lý tồn tại liên miên ở một vùng dân cư. Có 2 chủng *Rickettsia* gây nên sốt phát ban. *Rickettsia prowazekii* gây nên sốt phát ban dịch tễ, trong khi *Rickettsia typhi* thì lại có vai trò trong sốt phát ban địa phương. Mặc dù chúng có nơi cư trú và vec-tơ truyền bệnh khác nhau tuy nhiên chúng lại những vi khuẩn có mối liên quan chặt chẽ với nhau, gây nên một loại bệnh lý tương tự nhau và sự nhiễm khuẩn của chúng cùng tạo ra một loại đáp ứng miễn dịch!!!

13.14. Prowazekii là Prowar!!!* Đi với chiến tranh là tình trạng quá tải trong trại tị nạn, đói nghèo, điều kiện không hợp vệ sinh nên không thể kiểm soát được loài chấy rận, nơi cư trú của *Rickettsia prowazekii*. Loài chấy rận này làm lây lan vi khuẩn cho con người gây nên sốt phát ban dịch tễ.



Chính bệnh lý này đã từng xóa sổ một phần ba đội quân của Napoleon khi ông tiến đến Moscow vào năm 1812, và đã gây ra cái chết cho hơn 3 triệu người Nga trong Thế Chiến thứ 1. Con sốt phát ban dịch tễ cuối cùng ở Mỹ xảy ra cách đây khoảng 70 năm trước. Hiện nay, loài sóc bay có vai trò như là nơi cư trú của *Rickettsia prowazekii*, chúng gây nên các trường hợp lẻ tẻ ở miền nam nước Mỹ.

Về mặt lâm sàng, đặc trưng của **sốt phát ban dịch tễ** là cơn sốt và đau đầu khởi phát đột ngột tiếp theo sau đó là thời kỳ ủ bệnh trong khoảng 2 tuần. Những vết ban nhỏ màu hồng xuất hiện xung quanh ở vùng thân phía trên vào ngày thứ 5 của bệnh và nhanh chóng lan ra toàn bộ cơ thể. Khác với sốt đốm Rocky Mountain, sốt phát ban này không xuất hiện ở lòng bàn tay, lòng bàn chân và khuôn mặt. Bệnh nhân có thể trở nên mê sảng hoặc thờ ơ. Khi *Rickettsia* xâm nhiễm vào

*Tác giả đã cố ý dùng sai từ **Prewar** thành từ **Prowar** để giúp gợi nhớ tên vi khuẩn có liên quan đến các dịch bệnh trong thời kỳ chiến tranh như trong sốt chiến hào. -Nhóm dịch-

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

các tế bào nội mô của mạch máu thì chúng làm tăng nguy cơ hình thành các cục máu đông ở trong các mạch máu dẫn đến hoại tử bàn tay hoặc bàn chân. Bệnh lý này thường tự hết trong 3 tuần, nhưng đôi khi cũng gây ra tử vong (nhất là ở những bệnh nhân lớn tuổi).

Việc chẩn đoán sẽ trở nên dễ dàng khi trong một dịch bệnh. Những tay “lang băm” trong đội quân đang tháo lui của Napoleon chắc chắn sẽ trở thành một vị thầy thuốc tinh thông về chẩn đoán bệnh sốt phát ban do chấy rận (louse-borne typhus)! Các trường hợp rải rác ở miền nam nước Mỹ do vết cắn từ rận hay bọ chét được lây truyền cho con người từ loài sóc bay là điều không thể lường trước được, do vậy rất khó cho việc chẩn đoán. Việc từng tiếp xúc gần gũi với loài sóc bay có thể gợi lên mối nghi ngờ về sự nhiễm khuẩn này.

Bên cạnh sự điều trị bằng kháng sinh tetracyclin và chloramphenicol thì việc cải thiện môi trường sống và diệt trừ loài chấy rận ở con người sẽ giúp kiểm soát được dịch bệnh.

Bệnh Brill-Zinsser

Với những người đã từng đọc cuốn sổ tay Vi Sinh của Zinsser thì có một điều khá thú vị đáng để được chú ý đó là Hans Zinsser đã từng được vinh danh khi ông đã nhận định đúng đắn là những bệnh nhân đã hồi phục khi không điều trị với kháng sinh trong bệnh sốt phát ban do chấy rận có thể vẫn còn giữ lại mầm bệnh *Rickettsia prowazekii* ở trạng thái tiềm tàng. Đôi khi, nó thoát ra khỏi trạng thái tiềm tàng này và gây ra bệnh Brill-Zinsser. Tuy nhiên, các triệu chứng lại thường nhẹ nhàng (không có phát ban ở da) do sự hiện diện của các kháng thể đã hình thành trước đó từ lúc nhiễm khuẩn đầu tiên. Việc đưa ra chẩn đoán được dựa trên sự minh chứng cho quá trình tăng lên nhanh chóng của kháng thể IgG đặc hiệu với *Rickettsia prowazekii* hơn là sự gia tăng nhanh chóng của IgM, xảy ra lúc đầu tiên bị nhiễm khuẩn.

Sự điều trị kháng sinh đúng đắn có vai trò rất quan trọng trong việc tiêu diệt hoàn toàn vi khuẩn *Rickettsia prowazekii* trên bệnh nhân bởi vì nếu bệnh nhân không được điều trị thì rất có thể sẽ trở thành như là một mầm mống gây phát tán dịch bệnh.

Rickettsia typhi

(Sốt Phát Ban Địa Phương hay Sốt Phát Ban Do Chuột)

Ricky đang cười một con bọ chét...

Sốt phát ban địa phương do bọ chét chuột (endemic flea-borne typhus) cũng tương tự như sốt phát ban dịch tễ, nhưng chúng không có tính nghiêm trọng và không tạo con dịch bệnh. Bệnh lý này được gây bởi *Rickettsia typhi*. Nơi cư trú chính của vi khuẩn là những loài gặm nhấm và căn bệnh này lây truyền cho con người thông qua một con bọ chét chuột (rat flea), *Xenopsylla cheopis*. (Trong quá khứ, những con bọ chét chuột này cũng có vai trò trong việc làm lây truyền bệnh dịch hạch).

Sau thời gian ủ bệnh khoảng 10 ngày thì tiến triển các triệu chứng như sốt, đau đầu, các phát ban dạng dát và đôi khi là dạng sẩn (dát sẩn - maculopapular), cũng giống như sốt phát ban dịch

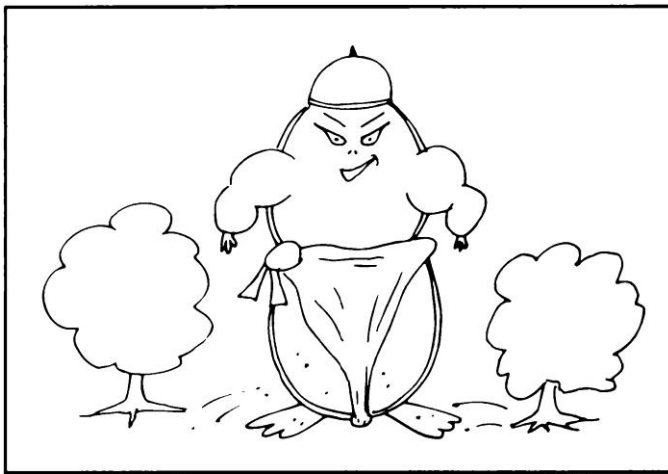
tế. Mặc dù, bệnh lý này có các triệu chứng nhẹ hơn là so với sốt phát ban dịch tế, tuy nhiên nó vẫn có tính chất rất nghiêm trọng.

Việc điều trị có thể sử dụng kháng sinh doxycyclin hoặc chloramphenicol. Kiểm soát loài bọ chét và chuột ở trong dân cư. Cũng như trong bệnh dịch hạch (*Yersinia pestis*), chúng tôi không muốn chỉ tiêu diệt đơn thuần loài chuột bởi vì khi đó, tất cả những con bọ chét đang bị “thiếu ăn” kia sẽ lây lan sang con người!!!

Rickettsia tsutsugamushi

(Sốt Ve Mò, hoặc Sốt Tsutsugamushi)

Rickettsia tsutsugamushi được tìm thấy ở Châu Á và phía tây nam Thái Bình Dương. Căn bệnh do vi khuẩn này gây ra đã gây ảnh hưởng lên những người lính ở Nam Thái Bình Dương trong Thế Chiến thứ 2 và ở Việt Nam. *Rickettsia tsutsugamushi* được lây lan từ vết cắn của ấu trùng (bọ chigger) của những con mạt. Những con mạt này sống trên những loài gặm nhấm, và những con bọ chigger sống ở trong đất.



13.15. Bây giờ Ricky là một tay đô vật sumo được gọi bằng cái tên Ricky Tsutsugamushi. Anh ta đang bị bộ trong bụi rậm (sốt phát ban bụi rậm, hay sốt mò) và đang bị cắn bởi những con bọ chigger ở bàn chân và chân của anh ta.

Sau thời gian ủ bệnh khoảng 2 tuần, bệnh nhân có các triệu chứng như sốt cao, đau đầu và nổi vảy nhám (scab) tại vết cắn lúc đầu. Sau đó, tiến triển vết ban dạng dát và đôi khi là dạng sẩn (dát sẩn).

Rickettsia parkeri

Nhiễm khuẩn do *Rickettsia parkeri* đã được ghi nhận lần đầu tiên là vào năm 2002 ở vùng duyên hải đông nam nước Mỹ. Bệnh nhân khởi phát các triệu chứng như sốt, đau đầu, vảy (eschar) và nổi các vùng hạch bạch huyết (regional lymphadenopathy).

Rickettsia africae

Đây là loại vi khuẩn có vai trò trong sốt ve sốt Châu Phi (African tick-bite fever - ATBF), các báo cáo về tình trạng nhiễm *Rickettsia* có liên quan đến du lịch đang ngày tăng lên. ATBF được xác định là đang tăng lên từ các du khách trở về từ Châu Phi hạ Sahara như là một nguyên nhân gây sốt không rõ nguyên nhân.

Bartonella quintana

(Sốt Chiến Hào)

Sốt chiến hào (trench fever) là một chứng sốt do rận đã xảy ra trong Thế Chiến thứ 1. Vi sinh vật có vai trò trong bệnh lý này đó là *Bartonella quintana*. Mặc dù nó giống như *Rickettsia* tuy nhiên chúng lại có tên chi (genus) khác vì thế đây **không phải là một vi khuẩn ký sinh nội bào bắt buộc**. Bệnh lý đã từng lây lan trong các chiến hào từ loài chấy rận. Những người lính bị nhiễm khuẩn khởi phát các cơn sốt cao, phát ban, đau đầu và bị đau nghiêm trọng ở lưng và chân. Sau khi có biểu hiện hồi phục thì những người lính này sẽ lại tái phát 5 ngày sau đó. Tái phát có thể xảy ra nhiều lần nhưng hiếm khi tử vong. Tên loài của vi khuẩn này, *quintana**, cũng đã phản ánh lên đặc tính cách 5 ngày giữa những cơn sốt.

Ở đây cần chú ý về sự tương đồng với sốt phát ban dịch tễ (*Rickettsia prowazekii*-Prowar Ricky). Cả hai đều có tỷ lệ gây dịch bệnh cao trong chiến tranh, khi rác bẩn và điều kiện vệ sinh nghèo nàn đã làm cho loài chấy rận phát triển quá mức.

RÁC BẨN = CHẤY RẬN = *Rickettsia prowazekii*
(Sốt phát ban dịch tễ) + *Bartonella quintana*
(sốt chiến hào)

Bartonella henselae

(Bệnh Mèo Cào)

Bệnh mèo cào (cat-scratch disease) xảy ra sau khi bệnh nhân bị một con mèo cắn hoặc cào. Các hạch hoặc vùng hạch bạch huyết sẽ sưng to và bệnh nhân có thể có biểu hiện sốt nhẹ và khó chịu. Bệnh thường tự lui dần trong vòng một vài tháng mà không để lại biến chứng.

Một trực khuẩn Gram âm, di động có tên là *Afipia felis* đã được phân lập từ các hạch bạch huyết bị viêm nhiễm này. Tuy nhiên, hiện nay có các bằng chứng cho thấy rằng còn có một loại vi khuẩn khác cũng có thể là căn nguyên gây nên bệnh: *Bartonella henselae*. Một số nghiên cứu hiện nay đã ghi nhận được các kháng thể kháng *Bartonella henselae* ở mức cao trong những bệnh nhân mắc chứng bệnh mèo cào.

Cả hai vi khuẩn *Bartonella quintana* và *Bartonella henselae* đều có thể gây ra tụ huyết, viêm nội tâm mạc và một hội chứng được gọi là **u mạch do trực khuẩn** (bacillary angiomatosis), là một tình trạng liên quan đến sự tăng sinh các mạch máu nhỏ ở da và tạng ở những bệnh nhân AIDS.

Coxiella burnetii

(Sốt Q)

Coxiella burnetii là một loại vi khuẩn khá độc đáo trong nhóm *Rickettsia* bởi vì cũng tương tự như các vi khuẩn Gram dương có hình thành nha bào (*Clostridium* và *Bacillus*), nó cũng hình

thành nội bào tử. Chính nội bào tử này đã đem các đặc tính từ loài *Rickettsia* đến cho các loài vi khuẩn khác:

1) **Đề kháng với hơi nóng và khô hạn:** Các bào tử có thể lây nhiễm lên các sản phẩm từ sữa cho nên nhiệt độ tiệt trùng phải được nâng lên cao hơn 60°C để có thể tiêu diệt được các nha bào.

2) **Tồn tại ở ngoại bào:** Sức đề kháng của bào tử cho phép chúng tồn tại được trong thời gian dài ở bên ngoài tế bào chủ. Tuy nhiên, cũng tương tự như *Chlamydia* và *Rickettsia*, thì sự sinh trưởng và phân chia lại phải được xảy ra ở bên trong tế bào để sử dụng ATP của tế bào chủ.

3) **Lây nhiễm không qua loài chân đốt:** *Coxiella burnetii* tăng trưởng trong những con ve và gia súc. Các bào tử này còn có thể tồn tại trong những vết phân khô của con ve đọng lại trên da gia súc hay nhau thai đã khô lại sau khi sinh của con bò. Các bào tử này trôi dạt trong không khí và khi được hít vào thì sẽ gây ra bệnh lý cho con người. Bào tử gây ra bệnh sốt Q thông qua việc **hít vào** chứ không phải qua **vết cắn** của loài chân đốt.

4) **Viêm phổi:** Vì các bào tử được hít vào trong phổi nên bệnh nhân thường tiến triển thành một cơn viêm phổi nhẹ giống như trong viêm phổi do nhiễm *Mycoplasma*.

Về mặt lâm sàng, bệnh nhân khởi phát cơn sốt đột ngột và đổ mồ hôi trộm xảy ra vào tuần thứ 2-3 sau khi bị nhiễm khuẩn có kèm theo một cơn viêm phổi. Sự nhiễm khuẩn do *Rickettsia* này chỉ gây ra bệnh lý viêm phổi và KHÔNG phát ban.

13.16. Hãy tưởng tượng về **Carol Burnett**¹ (*Coxiella burnetii*) đang bị ho do hít phải các bào tử từ da bò và các sản phẩm nhau thai đang phơi khô ở trên cỏ.



Hầu hết các bệnh nhân bị nhiễm khuẩn do *Coxiella burnetii* đều không có triệu chứng. *Coxiella burnetii* còn có thể gây ra viêm gan u hạt (granulomatous hepatitis) và viêm nội tâm mạc (việc chẩn đoán thường được dựa vào xét nghiệm huyết thanh học).

Bệnh ehrlichiosis ở người

Bệnh ehrlichiosis (bệnh biên trùng) là một bệnh lý do ve truyền tương tự như trong bệnh Sốt Đốm Rocky Mountain nhưng lại không có phát ban, được gây ra bởi vi khuẩn *Ehrlichia chaffeensis* (bệnh bạch cầu đơn nhân to do mắc biên trùng ở người)² và *Anaplasma phagocytophilum* (bệnh bạch cầu hạt do nhiễm *Anaplasma* ở người)³, hoặc ít phổ biến hơn bởi một loại vi khuẩn đã được xác định gần đây đó là *Ehrlichia ewingii*.

13.17. Bảng Tóm Tắt Về Nhóm *Chlamydia* Và *Rickettsia*.

¹ **Carol Burnett:** sinh năm 1933, là một diễn viên chính kịch kiêm diễn viên hài và ca sĩ. Bà đã được vinh danh nhận giải Thành tựu trọn đời vào tháng 1/2016, vì sự nghiệp kéo dài 6 thập kỷ trong ngành giải trí. -Nhóm dịch-

² **Bệnh bạch cầu đơn nhân to do mắc biên trùng ở người:** Human Monocytic Ehrlichiosis, HME.

³ **Bệnh bạch cầu hạt do nhiễm *Anaplasma* ở người:** Human Granulocytic Anaplasmosis, HGA.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Vi Khuẩn	Cư Trú	Lây Truyền	Chuyển Hóa	Độc Lực	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị
Chlamydia trachomatis	1. Con người 2. Đặc điểm cần chú ý: a. Gram (-), nhưng thiếu lớp peptidoglycan và acid mura-mic	1. Trực tiếp từ người sang người 2. Chủ yếu ảnh hưởng đến: a. Mắt b. Cơ quan sinh dục c. Phổi 3. Bệnh đau mắt hột chủ yếu xảy ra ở các nước kém phát triển, và do vệ sinh môi trường kém.	VÒNG ĐỜI 1. Thể cơ bản (EB): dày đặc các thể hình quả cầu, xâm nhiễm vào các tế bào 2. Thể lưới (IB): Sau khi EB vào trong tế bào thì nó trở thành dạng thể lưới. a. Lớn hơn và dễ thẩm thấu hơn b. Có thể sinh sản bằng phân bào c. Cần có ATP của tế bào túc chủ d. Thể lưới có thể quay trở lại thành thể cơ bản để lây nhiễm đến các tế bào Chú ý: <i>Chlamydia</i> là vi khuẩn ký sinh nội bào bắt buộc, đánh cắp ATP từ túc chủ bằng ATP/ADP translocator.	1. Kháng với lysozyme (khi mà vách tế bào của chúng không có acid muramic) 2. Ngăn chặn quá trình tiêu hóa của lysosom 3. Không di động 4. Không pili 5. Không ngoại độc tố	1. Loại huyết thanh A,B,C Bệnh mắt hột: gây sẹo ở bên trong mí mắt, làm cho lông mi hướng vào bề mặt giác mạc. Điều này có thể dẫn đến sẹo giác mạc và gây mù lòa. 2. Loại huyết thanh D đến K a. Viêm kết mạc thể vùi b. Viêm phổi do nhiễm khuẩn c. Viêm niệu đạo, viêm cổ tử cung và viêm vùng chậu (PID) ở phụ nữ. d. Viêm niệu đạo không do lậu e. Viêm mào tinh hoàn và viêm tuyến tiền liệt ở nam giới 3. Các biến chứng của nhiễm khuẩn đường sinh do <i>Chlamydia</i> a. Vô sinh, thai ngoài tử cung và đau mạn tính. b. H/ch Reiter: là tổ hợp bộ 3 gồm viêm niệu đạo, viêm kết mạc, viêm khớp c. H/ch Fitz-Hugh-Curtis: viêm quanh gan 4. Loại huyết thanh L1, L2 và L3: u hạt bạch huyết hoa liễu	1. Không nuôi cấy trong môi trường nhân tạo: Có thể nuôi cấy trong lòng đỏ trứng. Thông thường hơn là nuôi cấy <i>Chlamydia</i> trong một số dòng tế bào (vd: tế bào McCoy) 2. Trong <i>viêm kết mạc thể vùi</i> (viêm kết mạc ở trẻ sơ sinh): Phết từ bề mặt của kết mạc sẽ thấy các thể vùi nội tế bào chắt ở các tế bào biểu mô kết mạc. Các thể vùi có chứa glycogen, do đó có thể nhuộm với iod hay giemsa. 3. Nhuộm Gram các dịch tiết đường sinh dục sẽ KHÔNG thấy được song cầu Gram (-) trong nội bào 4. Viêm niệu đạo: thông thường việc chẩn đoán được dựa vào xét nghiệm PCR từ mẫu nước tiểu 5. Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang: cho dịch tiết ở mắt hay bộ phận sinh dục bị nhiễm khuẩn lên lam kính và nhuộm chất huỳnh quang lên kháng thể kháng Chlamydia 6. Huyết thanh học: Xét kiểm tra sự tăng nồng độ kháng thể kháng Chlamydia 7. U hạt bạch huyết hoa liễu: A. Xét nghiệm huyết thanh B. Xét nghiệm Frei	1. Nhiễm khuẩn đường sinh dục và mắt: a. Doxycyclin (chỉ sử dụng ở người lớn) b. Erythromycin (nhất là cho trẻ em và phụ nữ có thai) c. Azithromycin 2. Chú ý: việc điều trị toàn thân là điều rất quan trọng trong bất kỳ sự nhiễm khuẩn mắt nào do Chlamydia!! Nhất là trong điều trị ở trẻ em do có thể tiến triển thành viêm phổi do Chlamydia sau khi bị viêm kết mạc do Chlamydia.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Chlamydophila psittaci	Chim và gia cầm	1. Phân chim 2. Vi khuẩn được hít vào và gây nhiễm khuẩn ở phổi	Vòng đời tương tự như ở Chlamydia trachomatis	Tương tự như Chlamydia trachomatis	Bệnh sốt vẹt: là loại viêm phổi không điển hình giống như nhiễm virus kèm sốt và ho khan.	1. Huyết thanh học: Xét nghiệm máu để kiểm tra sự gia tăng kháng thể do có sự cố định bổ thể, xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang 2. Các thể vùi nội tế bào chất không nhuộm được với iod	1. Doxycyclon 2. Erythromycin
Chlamydophila Pneumoniae (chủng TWAR)	Người (lây truyền từ người sang người)	Lây truyền qua đường hô hấp trên	Vòng đời tương tự như ở Chlamydia trachomatis		Viêm phổi không điển hình: viêm phổi không điển hình giống như nhiễm virus (tương tự như viêm phổi do Mycoplasma) ở người trẻ tuổi	1. Huyết thanh học: Xét nghiệm máu để kiểm tra sự gia tăng kháng thể do có sự cố định bổ thể, xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang 2. Các thể vùi nội tế bào chất không nhuộm được với iod	1. Doxycyclon 2. Erythromycin
Rickettsia generalities		Loài chân đốt làm vec-tơ truyền bệnh (ngoại trừ sốt Q)	1. Rickettsia là vi khuẩn ký sinh nội bào bắt buộc: chúng không thể tạo ra ATP 2. Phát triển trong tế bào chất (trái ngược với Chlamydia, chúng phân bào ở thể nội bào)	1. Không di động 2. Không ngoại độc tố	Gây tổn thương các tế bào nội mạc của các mạch máu	1. Nuôi cấy: lòng đỏ trứng => Không phát triển ở môi trường nhân tạo (ngoại trừ Bartonella species) 2. Huyết thanh học: Xác định kháng thể kháng vi khuẩn Rickettsia 3. Phản ứng Weil-Felix	1. Doxycyclon 2. Chloramphenicol
Rickettsia rickettsii	Chó, thỏ và loài gặm nhấm hoang dã	1. Ve gỗ: ở miền tây nước Mỹ. Dermacentor andersoni 2. Ve chó: ở miền Đông nước Mỹ. Dermacentor variabilis			Sốt đốm Rocky Mountain: 1. Sốt 2. Đỏ kết mạc mắt 3. Đau đầu nặng 4. Phát ban ở cổ tay, mắt cá chân, lòng bàn tay và chân, sau đó lan ra toàn thân		1. Khám lâm sàng 2. Sinh thiết da từ vùng phát ban để làm xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang 3. Huyết thanh học 4. Phản ứng Weil-Felix a. OX-19 (+) b. OX-2 (+)

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Rickettsia akari	Chuột nhà	Con mạt (sống trên những con chuột nhà)			Phát ban do nhiễm <i>Rickettsia</i> : nổi các mụn nước giống như bệnh thủy đậu. Bệnh tự lui dần sau 2 tuần.	Phản ứng Weil-Felix (-)	1. Doxycyclin 2. Chloramphenicol
Rickettsia prowazekii	1. Con người 2. Sóc bay	Rận ở trên thân người (Pediculus corporis)			1. Sốt phát ban dịch tễ do rận: a. Khởi phát cơn sốt và đau đầu đột ngột b. Phát ban ở mặt và lòng bàn chân, ngoại trừ lòng bàn chân c. Mê sảng/thờ ơ d. Hoại tử bàn tay hoặc bàn chân 2. Bệnh lý Brill-Zinsser: a. Tái nhiễm <i>Rickettsia prowazekii</i> b. Triệu chứng nhẹ c. KHÔNG phát ban	1. Phản ứng Weil-Felix: dương tính với OX-19 2. Huyết thanh học	1. Doxycyclin 2. Chloramphenicol 3. Loại trừ tận gốc loài chấy rận
Rickettsia typhi	1. Con mạt 2. Các loài gặm nhấm nhỏ	Bọ chét chuột (<i>Xenopsylla cheopis</i>)			Sốt phát ban địa phương (hay sốt phát ban do chuột): sốt, đau đầu và phát ban	Phản ứng Weil-Felix: dương tính với OX-19	1. Doxycyclin 2. Chloramphenicol

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Rickettsia tsutsugamushi	1. Chuột 2. Cây mangut 3. Chim	Ấu trùng nhỏ (bọ chigger)			Sốt ve mò: a. Sốt và đau đầu b. Nổi vảy tại vùng bị cắn c. Tiếp sau đó là phát ban	Phản ứng Weil-Felix: dương tính với OX-K	1. Doxycyclin 2. Chloramphenicol
Bartonella quintana	Con người	Rận trên cơ thể	Không thuộc loại vi khuẩn ký sinh nội bào bắt buộc		1. Sốt chiến hào: sốt, đau đầu, đau lưng. Nó kéo dài trong khoảng 5 ngày rồi tái lại sau khoảng 5 ngày bình phục. 2. Du khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc, u mạch do trực khuẩn	1. Huyết thanh học 2. PCR	1. Doxycyclin 2. Chloramphenicol 3. Azithromycin
Bartonella henselae			Không thuộc loại vi khuẩn ký sinh nội bào bắt buộc		1. Bệnh mèo cào 2. U mạch do trực khuẩn 3. Du khuẩn huyết 4. Viêm nội tâm mạc	1. Huyết thanh học 2. PCR	1. Azithromycin 2. Doxycyclin
Coxiella burnetii	Trâu bò, dê và cừu	NGOẠI LỆ: KHÔNG cần lây truyền qua vec-tơ chân đốt. Bào tử lây truyền trực tiếp qua không khí từ trâu bò, nhau thai đã khô hay từ các sản phẩm sữa chưa qua tiệt trùng	NGOẠI LỆ: a. Có thể phát triển ở môi trường pH 4,5 của các thể thực bào phago- lysosome b. Có hình thành bào tử		1. Sốt Q: sốt, đau đầu, viêm phổi như nhiễm virus. KHÔNG phát ban!!! (đây là bệnh lý nhiễm Rickettsia duy nhất mà không có phát ban ở da!!) 2. Các biến chứng: a. Viêm gan siêu vi b. Viêm nội tâm mạc	1. PCR 2. Xét nghiệm sự cố định bổ thể để chứng tỏ có sự gia tăng kháng thể	1. Doxycyclin 2. Erythromycin 3. Tiệt trùng sữa ở nhiệt độ 60°C

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Ehrlichia chaffeensis (HME) Anaplasma phagocytophilum (HGA) Ehrlichia ewingii	. Nai, chó, chó sói Bắc Mỹ . Nai, chuột chù chân trắng	Ve			Nhiễm biến trùng ở người: tương tự như trong sốt đốm Rocky Mountain nhưng hiếm khi có phát ban	1. PCR 2. Sự gia tăng hàm lượng kháng thể trong giai đoạn cấp và giai đoạn bình phục 3. Đặc tính của thể vùi trong bệnh lý biến trùng đó là thỉnh thoảng nhìn thấy các thể vùi này nằm trong các bạch cầu trên các lam máu	1. Doxycyclin 2. Rifampin 3. Đề kháng với Chloramphenicol
---	---	----	--	--	--	--	---

CHƯƠNG 14. XOẮN KHUẨN

Xoắn khuẩn (spirochete) là những vi khuẩn Gram âm, có kích thước khá nhỏ trông giống như những cái mở nút chai. Chúng chỉ có thể di chuyển bằng hình thức xoay tròn thông qua sợi nội tiên mao (endoflagella) còn được gọi là **sợi trục** (axial filament). Xoắn khuẩn có hình dạng rất mảnh (slender) và xoắn chặt lại (tightly coiled). Từ trong ra ngoài, chúng có một tế bào chất được bao quanh bởi một màng nguyên sinh ở *bên trong*. Cũng giống như các vi khuẩn Gram âm khác, đó là chúng cũng có một lớp peptidoglycan mỏng (vách tế bào) được bao quanh bởi lớp LPS có chứa lớp màng lipoprotein ở *bên ngoài*. Tuy nhiên, có 2 thứ chỉ có ở loài xoắn khuẩn là: 1) Xoắn khuẩn còn được bao quanh thêm một lớp màng giàu phospholipid ở bên ngoài cùng một vài protein tiếp xúc (exposed protein), chúng có tác dụng bảo vệ xoắn khuẩn khỏi sự phát hiện của hệ miễn dịch (các vi sinh vật “tàng hình”). 2) Sợi trục nhô ra ở đầu cực vách tế bào của xoắn khuẩn, nhưng thay vì nhô ra khỏi hần lớp màng bên ngoài (giống như các vi khuẩn khác đã trình bày ở Mục 2.1) thì tiên mao (flagella) lại chạy ở bên dưới lớp vỏ ngoài, dọc theo thân của xoắn khuẩn. Những sợi tiên mao đặc biệt này còn được gọi là **tiên mao chu chất** (periplasmic flagella). Sự xoay tròn của những tiên mao chu chất này sẽ tạo ra lực để đẩy vi khuẩn về phía trước. Các vi sinh vật này sinh sản bằng cách phân chia cắt ngang (transverse fission).

Việc dễ chẩn đoán ra xoắn khuẩn là cả một vấn đề thực sự. Không thể nuôi cấy chúng trong môi trường bình thường, và cho dù màng tế bào của chúng bắt màu Gram âm thì chúng lại có kích thước quá nhỏ bé để có thể thấy được bằng kính hiển vi quang học. Các phương pháp đặc biệt để có thể nhìn thấy được những vi sinh vật này bao gồm kính hiển vi trường tối (darkfield microscopy), miễn dịch huỳnh quang, nhuộm màu bạc. Ngoài ra, phương pháp xét nghiệm huyết thanh học từ nơi viêm còn giúp phát hiện được xoắn khuẩn.

Xoắn khuẩn được phân chia thành 3 chi (genus): 1) *Treponema*, 2) *Borrelia* và 3) *Leptospira*.

TREPONEMA

Treponema vẫn chưa được biết là có sản xuất ra độc tố và các enzym gây phá hủy mô hay không. Nhưng thay vào đó, có rất nhiều các biểu hiện bệnh lý được gây ra bởi từ các phản ứng miễn dịch của túc chủ, chẳng hạn như là thâm nhiễm tế bào (inflammatory cell infiltrate), tăng sinh mạch máu (proliferative vascular) và sự hình thành u hạt (granuloma formation).

Treponema pallidum

(Bệnh giang mai)

Treponema pallidum là một tác nhân có vai trò trong bệnh giang mai, một loại bệnh lý được **lây truyền qua đường tình dục**. Có hơn 12 triệu các trường hợp xảy ra bệnh giang mai trên toàn thế giới. Trong khi đó ở Mỹ, căn bệnh này đã giảm đáng kể trong tỷ lệ dân số 100.000 người, đó là sau Thế Chiến thứ 2 có 450 trường hợp trong 100.000 người và đến nay đã giảm xuống thấp hơn 25 trường hợp trong 100.000 người. Sau đó là một thời điểm đen tối vào năm 2000, khi tỷ lệ mắc bệnh giang mai tăng trở lại. Sự gia tăng giang mai nguyên phát và thứ phát chiếm tỷ lệ chủ

yếu là ở nam giới. Hiện nay, có hơn 60% các trường hợp mới mắc giang mai ở Mỹ xảy ra ở nam giới có quan hệ tình dục đồng giới (MSM), các trường hợp này thường có liên quan đến đồng nhiễm HIV và hành vi tình dục có nguy cơ cao (high-risk sexual behavior).

Treponema pallidum thâm nhập vào trong cơ thể bằng cách xâm nhiễm qua lớp màng nhầy (mucous membrane) hoặc bằng cách xâm nhiễm qua vết trầy ở biểu mô. Da tiếp xúc trực tiếp với vết loét do nhiễm *Treponema pallidum* (như là khi bàn tay của bác sĩ khám bệnh) có thể dẫn nhiễm khuẩn. Khi xảy ra nhiễm khuẩn, các xoắn khuẩn ngay lập tức bắt đầu lây lan khắp toàn cơ thể.

Nếu như không được điều trị, bệnh nhân mắc bệnh giang mai sẽ diễn tiến qua 3 giai đoạn lâm sàng, cùng thời gian tiềm tàng ở giữa giai đoạn 2 và 3.

14.1. Các giai đoạn của bệnh giang mai.

Giai Đoạn	Lâm Sàng
Giai đoạn 1	Săng (chancre) không đau (vết loét)
Giai đoạn 2	1. Phát ban ở lòng bàn tay và lòng bàn chân 2. Sẩn phi đại 3. Có thể tiến triển đến CNS, mắt, xương, thận và/hoặc khớp
Giai đoạn tiềm tàng	Có khoảng 25% trường hợp tái nhiễm và tiến triển lại các triệu chứng ở giai đoạn 2
Giai đoạn 3	1. Gôm* (gumma) ở da và xương 2. Tim mạch (phình động mạch chủ) 3. Giang mai thần kinh (neurosyphilis)

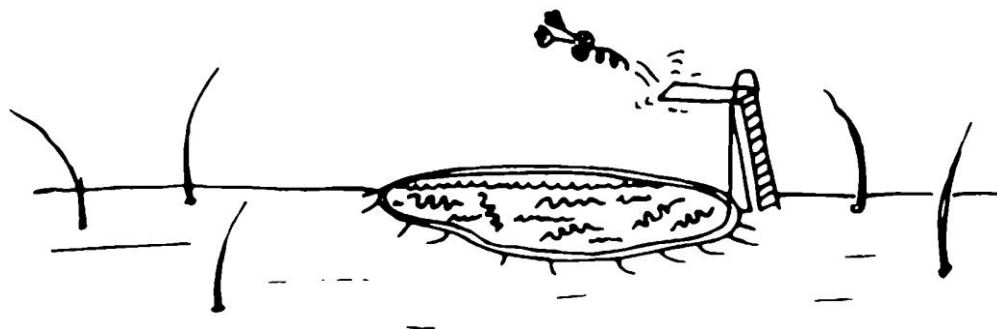
Giang Mai Giai Đoạn 1

Tổn thương của bệnh giang mai giai đoạn 1 (primary syphilis) đó là vết loét săng **không đau** tại vùng bị lây truyền sau khi tiếp xúc trực tiếp từ 3-6 tuần. Hạch bạch huyết khu vực sưng cứng thì coi như là điều tốt.

14.2. Săng giang mai được mô tả là có tính chắc, tổn thương viêm loét không gây đau kèm loét nông, có bờ. Ở giai đoạn này bệnh có tính lây truyền cao khi mà *Treponema pallidum* vẫn tiếp tục di chuyển từ những vùng bị viêm nhiễm. Hãy tưởng tượng những vết loét ở trên da như một hồ bơi nhỏ trong khu resort *Treponema pallidum* và trong hồ bơi đó có hàng nghìn du khách đang bơi lội. Vết săng sẽ tự lành trong khoảng **4-6 tuần** mà không để lại sẹo, cho nên nó thường đánh

* **Gôm:** Là khi tổn thương ăn sâu vào các tổ chức, tạo nên các “gôm” ở da, xương và nhất là tổn thương tim mạch và thần kinh trung ương. -Nhóm dịch-

lừa bệnh nhân rằng là sự nhiễm khuẩn này đã hoàn toàn lui hẳn.



Giang Mai Giai Đoạn 2

Nếu bệnh nhân không được điều trị thì sẽ qua tới giai đoạn du khuẩn huyết hay giang mai giai đoạn 2, thường xảy ra vào tuần thứ 6 sau khi sáng giang mai ở giai đoạn 1 đã trở nên lành (mặc dù bệnh nhân đã có những biểu hiện của giang mai giai đoạn 2 nhưng trong khi đó giang mai giai đoạn 1 vẫn chưa thật sự lành hẳn). Trong giang mai giai đoạn 2, vi khuẩn sinh sản và lây lan khắp cơ thể thông qua đường máu. Trái với giang mai giai đoạn 1 là biểu bằng những tổn thương đơn độc, thì tổn thương ở giang mai giai đoạn 2 lại mang tính hệ thống hơn như phát ban lan rộng, phì đại đa hạch (generalized lymphadenopathy) và các triệu chứng của nhiều cơ quan khác.

Phát ban trong giang mai giai đoạn 2 là những tổn thương nhỏ dạng dát có màu hoa đào (ban đào) phân bố đối xứng khắp cơ thể, đặc biệt là ở lòng bàn tay, lòng bàn chân và niêm mạc khoang miệng. Các tổn thương ở da có thể trở thành các nốt sần (phát ban dạng sần) hay thậm chí là các mụn mủ (pustular).

Một biểu hiện đặc trưng thứ hai trong giang mai giai đoạn 2 này được gọi là **sân phì đại** (condyloma latum). Những sân này không gây đau, trông giống như mụn cơm, thường xảy ra ở những vùng ẩm ướt như âm hộ, bìu. Thương tổn này có chứa các xoắn khuẩn, khi chúng bị loét ra sẽ rất dễ gây lây lan.

Nếu như nhiễm khuẩn da ở những phát triển của lông tóc sẽ dẫn đến các đốm hói tóc rải rác và rụng lông mày.

Trong giang mai giai đoạn 2, thì hầu hết các cơ quan đều có thể bị nhiễm khuẩn (bao gồm như hệ thần kinh trung ương – CNS, mắt, thận và xương). Các triệu chứng toàn thân như phì đại đa hạch, sụt cân và sốt cũng có thể xảy ra ở trong giai đoạn này.

Phát ban và sân phì đại có thể tự lui dần trong khoảng hơn 6 tuần, sau đó thì căn bệnh này bước vào giai đoạn tiềm tàng (latent phase).

Giang Mai Giai Đoạn Tiềm Tàng

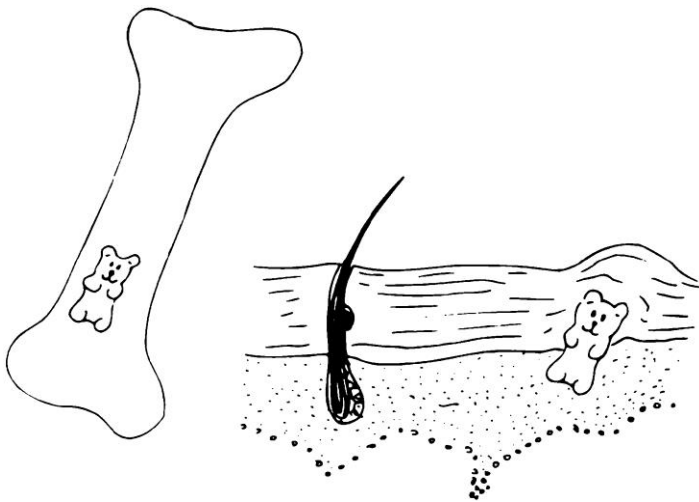
Ở trong giai đoạn này, mặc dù các biểu hiện trong giai đoạn đã lui hẳn nhưng xét nghiệm huyết thanh học vẫn cho kết quả dương tính. Hầu hết thì các bệnh nhân không có triệu chứng gì ở trong giai đoạn này, mặc dù có khoảng 25% bệnh nhân sẽ bị tái phát một lần hoặc nhiều hơn và tiến triển trở lại các thương tổn nhiễm khuẩn da của giai đoạn 2. Sau 4 năm thì thường sẽ không có nhiều các cơn tái phát và khi đó, bệnh lý này sẽ không được xem là một bệnh gây truyền nhiễm (ngoại trừ ở phụ nữ có thai vẫn có thể lây truyền giang mai cho thai nhi). Có khoảng 1/3 số bệnh nhân không được điều trị sẽ diễn tiến chậm từ giang mai giai đoạn tiềm tàng này thành giang mai giai đoạn 3, số còn lại sẽ vẫn chưa có triệu chứng.

Giang Mai Giai Đoạn 3

Giang mai giai đoạn 3 thường tiến triển trong khoảng từ 6-40 năm gây thương tổn chậm ở mô của các cơ quan, các mạch máu và các tế bào thần kinh. Nó có thể được nhóm lại thành 3 loại chính:

- 1) Gôm giang mai (gummatous syphilis)
- 2) Giang mai tim mạch (cardiovascular syphilis)
- 3) Giang mai thần kinh (neurosyphilis)

1) **Gôm giang mai** xảy ra sau khi bị nhiễm khuẩn ở giai đoạn 1 từ 3-10 năm, chiếm 15% trong tổng số bệnh nhân không được điều trị.



14.3. Gummas* (những chú gấu Gummy) là một tổn thương u hạt (granulomatous) khu trú, sau đó chúng bị hoại tử và trở nên xơ hóa (fibrotic). Những tổn thương không lây nhiễm này được tìm thấy chủ yếu ở da và xương. Gôm giang mai ở da là những tổn thương đơn độc không gây đau, có ranh giới rõ ràng. Trong khi đó, các tổn thương ở xương lại gây ra đau sâu âm ỉ (deep gnawing pain). Điều này sẽ khỏi khi được điều trị bằng kháng sinh.

2) **Giang mai tim mạch** xảy ra sau khi bị nhiễm khuẩn ở giai đoạn 1 ít nhất là 10 năm, chiếm 10% trong tổng số bệnh nhân không được điều trị. Đặc trưng của giang mai tim mạch đó là sự hình thành chứng phình động mạch chủ đoạn đi lên và cung động mạch chủ. Nguyên nhân là do viêm mạn tính kéo dài đã gây phá hủy các tiểu động mạch nhỏ (mạch màng huyết quản), là các

* **Gummas:** số nhiều của gummata (tổn thương da dạng u hạt), chỉ bệnh giang mai giai đoạn cuối. -Nhóm dịch-

mạch máu cung cấp máu cho chính các động mạch lớn. Điều này dẫn đến sự hoại tử lớp áo giữa của động mạch chủ. Ngoài ra, bệnh nhân còn có thể tiến triển chứng hở van động mạch chủ và tắc động mạch vành do có liên quan đến. Việc điều trị bằng kháng sinh KHÔNG thể nào đẩy lùi được các triệu chứng này.

3) **Giang mai thần kinh** xảy ra trong khoảng 5% trong số bệnh nhân không được điều trị. 5 triệu chứng phổ biến nhất trong giang mai thần kinh đó là:

a) **Giang mai thần kinh không triệu chứng** (Asymptomatic neurosyphilis): Trên lâm sàng thì bệnh nhân bình thường, nhưng các xét nghiệm dịch não tủy thì lại dương tính với xoắn khuẩn giang mai.

b) **Viêm màng não bán cấp** (Subacute meningitis): Bệnh nhân có sốt, cứng cổ và đau đầu. Phân tích dịch não tủy cho thấy tăng số lượng tế bào lympho, protein huyết cao, glucose máu thấp và các xét nghiệm dương tính với xoắn khuẩn giang mai. Cũng cần phải chú ý đó là hầu hết các vi khuẩn đều gây viêm màng não cấp kèm tăng cao bạch cầu đa nhân trung tính, protein huyết cao và glucose huyết thấp. Trong khi, *Treponema pallidum* và *Mycobacterium tuberculosis* là hai vi khuẩn gây ra viêm màng não bán cấp kèm tăng cao bạch cầu lympho.

c) **Viêm màng não huyết quản** (Meningovascular syphilis): Các xoắn khuẩn tấn công vào các mạch máu ở não và màng não (vòng Willis!), dẫn đến việc tắc nghẽn mạch máu não và nhồi máu ở các mô thần kinh trong não, tủy sống và màng não gây ra chứng khiếm khuyết phổ thần kinh (spectrum of neurologic impairment).

d) **Bệnh Tabét** (Tabes dorsalis): Đây là tình trạng do kích thích tủy sống gây nên hội chứng Lhermitte, nhất là cột sau (posterior column) tủy sống và rễ lưng (dorsal root).

14.4. Bệnh Tabét trong giang mai có liên quan đến sự tổn thương ở cột sau và rễ lưng của tủy sống gây gián đoạn xung động (disrupt vibratory) vận động và loạn các cảm giác bản thể (proprioceptive sensation), gây mất cơ chế điều hòa cơ thể (ataxia). Tổn thương các hạch (ganglia) và rễ lưng làm cho bệnh nhân mất các phản xạ (reflex), mất cảm giác đau và cảm giác nhiệt (temperature sensation).

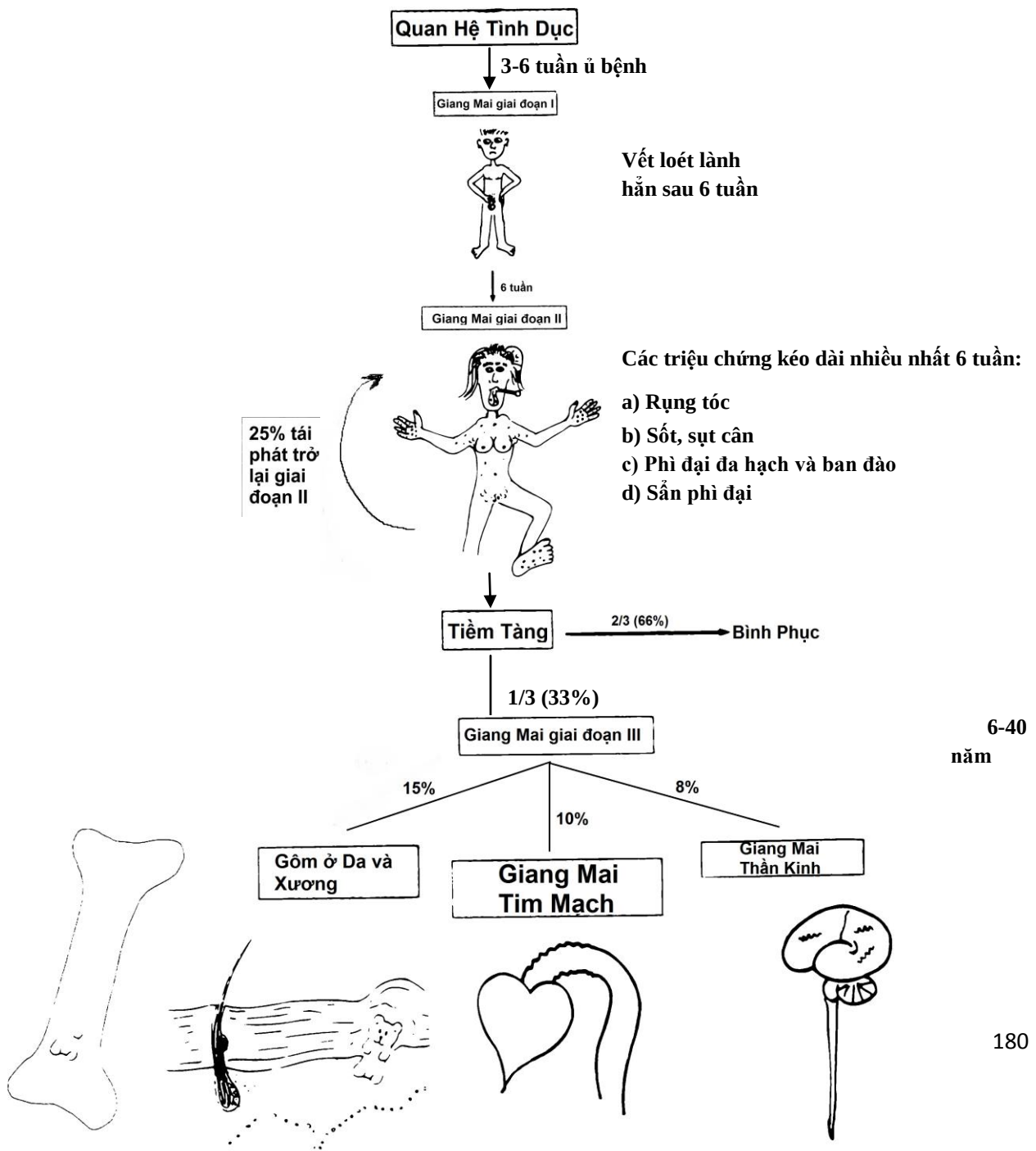
e) **Liệt toàn thể tiến triển** (General paresis): Đây là một thể tiến triển của bệnh lý của các tế bào thần kinh gây ra suy sụp tinh thần (mental deterioration) và các triệu chứng tâm thần.

Đồng tử Argyll-Robertson (Argyll-Robertson pupil) có thể xuất hiện trong bệnh Tabét và cả trong liệt toàn thể tiến triển. Đồng tử Argyll-Robertson, do một tổn thương ở não giữa gây nên, với dấu hiệu giảm thị lực, đồng tử co nhỏ không đều và chúng không phản xạ với ánh sáng. Hội chứng này còn được gọi là “đồng tử của gái mại dâm”, vì đây thường là những đối tượng thường mắc giang mai.

14.5. Ta sẽ tổng quan lại các giai đoạn của bệnh giang mai gồm: giai đoạn 1, giai đoạn 2, giai đoạn tiềm tàng và giai đoạn 3. Hãy chú về **quy tắc SIXES**:

Six-Sexual transmission

- 6 sợi trục
- 6 tuần ủ bệnh
- 6 tuần để vết loét lành hẳn
- 6 tuần tiến triển giang mai giai đoạn 2, sau khi vết lành hẳn
- 6 tuần để giang mai giai đoạn 2 lành hẳn
- 66% bệnh nhân ở giai đoạn tiềm tàng bình phục hoàn toàn (tức là không chuyển qua giai đoạn thứ 3)
- 6 năm (ít nhất) để tiến triển giang mai giai đoạn 3



Giang Mai Bẩm Sinh

Giang mai bẩm sinh (congenital syphilis) xảy ra ở thai nhi bị lây truyền từ phụ nữ nhiễm bệnh giang mai. *Treponema pallidum* xâm nhiễm qua hàng rào máu-nhau thai (placental blood barrier) và nhanh chóng gây nhiễm khuẩn cho thai nhi. Thai nhi bị nhiễm khuẩn do mắc phải đều có tỷ lệ tử vong cao (thai chết lưu, sảy thai tự phát và tử vong sơ sinh) và hầu hết những trẻ còn sống sẽ tiến triển giang mai bẩm sinh sớm hoặc muộn.

1) **Giang mai bẩm sinh sớm** xảy ra trong vòng 2 năm và cũng tương tự như trong giang mai giai đoạn 2 ở người lớn như phát ban lan rộng và sẩn phù đại. Lớp niêm mạc mũi tăng tiết dịch làm chảy dịch mũi gây ra chứng “**nghe mũi**”. Sung to gan, lách, hạch bạch huyết và viêm xương (nhìn thấy trên phim X-Quang), và đây cũng thường là những mối nguy hại trong giang mai bẩm sinh sớm.

2) **Giang mai bẩm sinh muộn** cũng tương tự như trong giang mai giai đoạn 3 ở người lớn, ngoại trừ việc hiếm khi xảy ra giang mai tim mạch:

a) Giang mai thần kinh cũng giống như ở người lớn và thường gây điếc dây thần kinh số 8.

b) Giang mai còn gây ảnh hưởng lên xương và răng. Sự nhiễm khuẩn màng xương (lớp ngoài của xương) gây phá hủy sụn khẩu cái (cartilage of palate) và vách ngăn mũi (nasal septum), làm cho mũi có hình dạng bị trĩu xuống hay còn được gọi là “**mũi hình yên ngựa** – saddle nose”. Một nhiễm khuẩn tương tự ở xương chày làm cho xương bị biến dạng nên được gọi là “**cẳng chân hình kiếm** – aber shins”. Các răng cửa giữa hàm trên bị làm cho cách xa nhau ra kèm một vết khuyết trung tâm ở mỗi răng (**răng Hutchinson**) và các răng hàm có rất nhiều chòm nhọn (cusp), hay còn gọi là **răng hàm hình quả dâu tằm** (mulberry molars).

3) **Bệnh lý về mắt** cũng có thể xảy ra như là viêm giác mạc (corneal inflammation).

Có một điều thú vị ở đây đó là khi bị nhiễm khuẩn do *Treponema pallidum* thì chúng không gây tổn thương bào thai cho đến **tháng thứ 4** của thai kỳ. Vì vậy khi điều trị bằng kháng sinh cho các bà mẹ trước thời gian này thì có thể ngăn ngừa được giang mai bẩm sinh.

Các Xét Nghiệm Chẩn Đoán Giang Mai

Để chẩn đoán chính xác giang mai giai đoạn 1 và giai đoạn 2 thì ta có thể thực hiện bằng cách xem mẫu xét nghiệm trực tiếp dưới kính hiển vi trường tối từ săng ở giai đoạn 1, phát ban dạng sẩn hay sẩn phù đại. Trong vi trường tối có thể thấy được các vi sinh vật có kích thước rất nhỏ có hình dạng xoắn ốc (helical-shape) đang di chuyển theo kiểu cuộn xoắn.

Việc quan sát trực tiếp xoắn khuẩn giang mai chỉ chính xác khi giang mai đang hoạt động ở giai đoạn 1 và giai đoạn 2. Các xét nghiệm huyết thanh học đã được phát triển và sử dụng như một dụng cụ sàng lọc (screen). Có 2 loại xét nghiệm sàng lọc huyết thanh đó là: không đặc hiệu (nonspecific) và đặc hiệu (specific).

1) **Các xét nghiệm không đặc hiệu với xoắn khuẩn giang mai** (nonspecific treponemal tests): Bệnh nhân bị nhiễm xoắn khuẩn giang mai dẫn đến sự tổn thương của các tế bào và làm giải phóng vào huyết thanh một lượng các chất béo, bao gồm cardiolipin và lecithin. Cơ thể sản xuất ra kháng thể chống lại kháng nguyên, do đó chúng ta sẽ đo số lượng hiệu giá kháng các kháng thể gắn vào các lipid đó. Nếu như trong huyết thanh của bệnh nhân có các kháng thể này, chúng ta sẽ phải nghi ngờ rằng là anh/chị này đã mắc bệnh giang mai. Khi xoắn khuẩn giang mai xâm nhiễm vào trong dịch não tủy (CSF) cũng có thể kích thích tăng các kháng thể anti-lipoidal trên, vì vậy chúng ta còn có thể làm xét nghiệm dịch não tủy này để chẩn đoán giang mai thần kinh. Có 2 kỹ thuật xét nghiệm đang được sử dụng phổ biến nhất đó là **Xét Nghiệm Khảo Sát Bệnh Lý Lây Truyền Qua Đường Tình Dục** (Venereal Disease Research Laboratory - VDRL) và **xét nghiệm RPR** (Rapid Plasma Reagin).

Vậy thì tại sao các xét nghiệm này lại không đặc hiệu ? Chúng ta nhận ra một điều rất quan trọng ở đây là đó là có khoảng 1% số người không mắc giang mai mà vẫn có các kháng thể này trong huyết thanh, dẫn đến kết quả là dương tính giả (false positive). Cho ví dụ, các xét nghiệm có dương tính giả thường xảy ra ở bệnh nhân đang mang thai có một cơn sốt rét (fbrile) cấp tính do tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn (infectious mononucleosis), viêm gan do siêu vi, sau khi sử dụng thuốc tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm ngừa. Do đó, một xét nghiệm không đặc hiệu có kết quả dương tính cần phải được xác định lại bằng một xét nghiệm đặc hiệu với xoắn khuẩn giang mai.

2) **Các xét nghiệm đặc hiệu xoắn khuẩn giang mai** (specific treponemal tests): Trong khi các xét nghiệm không đặc hiệu dùng để tìm các kháng thể anti-lipoidal thì các xét nghiệm đặc hiệu xoắn khuẩn giang mai thì lại tìm các kháng thể kháng xoắn khuẩn. Xét nghiệm **Indirect Immunofluorescent Treponemal Antibody-Absorption (FTA-ABS)** là một xét nghiệm đặc hiệu với xoắn khuẩn giang mai thường được sử dụng nhất. Xét nghiệm này được thực hiện bằng cách đó là đầu tiên trộn huyết thanh của bệnh nhân với một chủng *Treponema* không còn khả năng gây bệnh, rồi ta loại bỏ các kháng thể đã tác dụng lên cả *Treponema pallidum* và chủng xoắn khuẩn giang mai không gây bệnh (ta cứ xem chủng không gây bệnh của *Treponema* như là một vi khuẩn chí của con người). Tiếp theo ta cho lượng huyết thanh còn lại này được cho lên một cái lam kính trước đó đã được phủ lên một lượng nhỏ xoắn khuẩn *Treponema pallidum* đã bị bất hoạt (xem như là kháng nguyên). Khi đó, các kháng thể đặc hiệu với vi sinh vật này sẽ liên kết với kháng nguyên và cho ra kết quả dương tính.

Việc loại bỏ các kháng thể liên kết với các xoắn khuẩn là một phần rất quan trọng trong xét nghiệm FTA-ABS vì nó góp phần làm giảm bớt lượng dương tính giả. Chỉ những người có các kháng thể đặc hiệu với các chủng xoắn khuẩn gây bệnh (pathogenic strain of treponemes) mới cho phản ứng dương tính. Tuy nhiên, dương tính giả vẫn có thể xảy ra ở những bệnh viêm nhiễm

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

do các xoắn khuẩn khác như là bệnh ghẻ cóc (yaws), bệnh Pinta*, bệnh xoắn khuẩn vàng da (Leptospirosis) và bệnh Lyme.

* **Bệnh Pinta:** là từ trong tiếng Bồ Đào Nha có nghĩa là vẽ màu, vì bệnh này để lại các vết màu xanh. -Nhóm dịch-

3) Phản ứng chuỗi polymerase (PCR) là một xét nghiệm tiện lợi dùng để giúp phát hiện ADN của vi khuẩn.

Điều Trị

Treponema pallidum rất dễ bị tiêu diệt và chúng có thể bị tiêu diệt một cách dễ dàng bằng nhiệt độ, sự khô nóng, xà phòng và nước. Kể từ khi bệnh giang mai được phát hiện là có thể điều trị bằng cách nâng nhiệt độ cơ thể của một người thì đầu những năm 1900, những bệnh nhân mắc giang mai đã được cho vào một cái thùng “sốt” (một cái thùng đóng kín được để dưới sức nóng của mặt trời, bệnh nhân được cho vào bên trong cái thùng và chỉ nhô cái đầu ra ngoài). May mắn thay, sự ra đời của penicillin đã làm cho liệu pháp điều trị giang mai ít nguy hiểm đi nhiều.

Hiện nay thì ự lựa chọn thuốc để điều trị giang mai đó chính là penicillin (loại đặc hiệu và liều penicillin phụ thuộc vào giai đoạn của sự nhiễm khuẩn). Penicillin có thể truyền được qua nhau thai, cho nên nó được dùng để điều trị giang mai bẩm sinh. Những bệnh nhân bị dị ứng với penicillin thì vẫn có thể điều trị hiệu quả bằng erythromycin và doxycyclin (nhưng doxycyclin không được dùng để điều trị giang mai bẩm sinh vì nó gây hại đến thai nhi).

Có một điều quan trọng cần phải biết đó là sự tái nhiễm hoàn toàn có thể xảy ra. Điều này chứng tỏ rằng các kháng thể kháng *Treponema* không có vai trò bảo vệ. Miễn dịch trung gian qua tế bào có thể có một vai trò nhất định trong quá trình của bệnh giang mai bằng việc gây ra sự tái phát của các vết thương trong giang mai giai đoạn 1 và giai đoạn 2.

Khi bệnh nhân được điều trị đầy đủ thì nồng độ của các kháng thể anti-cardiolipin sẽ giảm xuống, trong khi nồng độ của các kháng thể đặc hiệu anti-titreponemal vẫn không thay đổi. Do đó, khi một người được điều trị đầy đủ sẽ có kết quả (hơn một tháng cho đến nhiều năm) VDRL hoặc RPR âm tính, trong khi FTA-ABS lại dương tính.

14.6. Bảng phân tích huyết thanh học trong bệnh giang mai

VDRL hoặc RPR	FTA-ABS	Phân Tích
+	+	Cho thấy BN đang có nhiễm khuẩn do <i>Treponema</i>
+	–	Có thể là dương tính giả
–	+	Điều trị giang mai thành công

–	–	Có lẽ không phải giang mai, mặc dù: 1. BN nhiễm giang mai và còn nhiễm AIDS nhưng có thể lại có huyết thanh âm tính (seronegative). 2. BN vừa mới bị nhiễm giang mai nên có thể vẫn chưa có sự tiến triển về đáp ứng miễn dịch
---	---	--

Hiện Tượng Jarisch-Herxheimer

Hầu hết các triệu chứng cấp tính trên bệnh nhân giang mai lập tức sẽ có tiến triển xấu đi, ngay sau khi phác đồ điều trị bằng kháng sinh cho bệnh nhân được bắt đầu. Các triệu chứng này bao gồm sốt nhẹ, ớn lạnh, mệt mỏi, đau đầu và đau cơ. Cơ chế là do khi vi khuẩn bị tiêu diệt thì chúng sẽ giải phóng ra pyrogen (enzyme gây sốt) và đây chính là nguyên nhân gây ra các triệu chứng trên. Đáp ứng này sẽ tự lui dần nên còn được gọi là **Hiện tượng Jarisch-Herxheimer**, có thể xảy ra hầu hết ở các xoắn khuẩn.

Phân Loài *Treponema pallidum*

Có 3 phân loài (subspecies) của *Treponema pallidum* đó là **endemicum**, **pertenue** và **carateum**, chúng lần lượt gây nên bệnh lý không phải hoa liễu (nonvenereal) tương ứng: **giang mai địa phương** (endemic syphilis), **ghẻ cóc** và **Pinta**. Cả 3 phân loài này đều gây ra loét da và gôm da và xương ở trẻ em, ngoài trừ *Treponema carateum* vì chúng chỉ gây biến đổi màu sắc da (chứ không phải là gôm).

Có một điều thú vị là những phân loài này đều có hình dạng và đặc tính di truyền giống hệt như *Treponema pallidum*, nhưng chúng lại không gây ra bệnh giang mai. Tuy nhiên, những bệnh lý do những phân loài đó gây ra lại có rất nhiều đặc điểm giống như trong giang mai. Tương tự như giang mai thì mô hình chung của các bệnh lý này là đều liên quan đến nốt sần hoặc loét ở da tại những vùng bị lây nhiễm đầu tiên (thường thì không phải là bộ phận dục). Tiếp theo là một tổn thương da lan rộng trong giai đoạn thứ 2. Giai đoạn thứ 3 là biểu hiện gôm ở da và xương sau nhiều năm tiến triển. Không giống như giang mai ở giai đoạn 3, giai đoạn 3 của các phân loài *Treponema* không gây hoa liễu không có ảnh hưởng lên tim và hệ thần kinh trung ương.

Các kháng thể sinh ra từ sự nhiễm khuẩn này sẽ cho kết quả VDRL và FTA-ABS đều dương tính. Phương pháp điều trị các bệnh này đó là tiêm bắp **kéo dài** bằng kháng sinh **penicillin**.

Treponema pallidum Phân Loài endemicum

(Giang Mai Địa Phương)

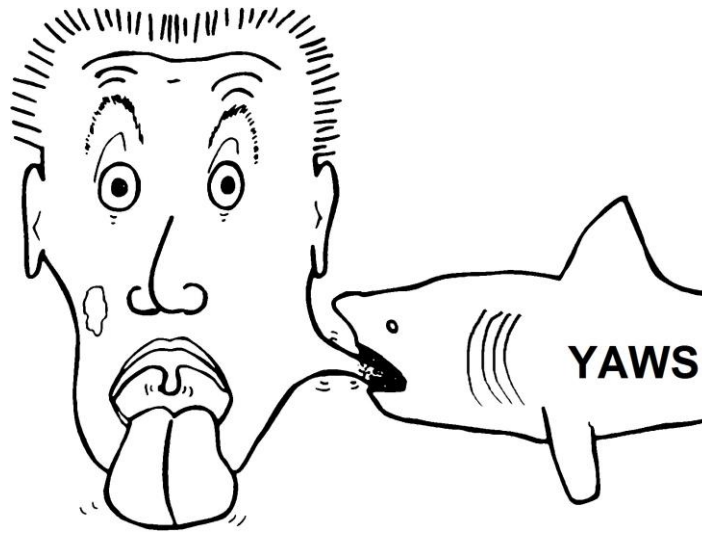
Giang mai địa phương xảy ra ở những vùng hoang mạc của Châu Phi và vùng Trung Đông và nó chủ yếu lây lan qua đường nước uống và thức ăn. Các tổn thương da thường xảy ra ở vùng miệng và cũng có sẩn phi đại tương tự như giang mai ở giai đoạn 2. Gôm ở da và xương có thể tiến triển sau đó.

Treponema pallidum Phân Loài pertenuae

(Ghê Cóc)

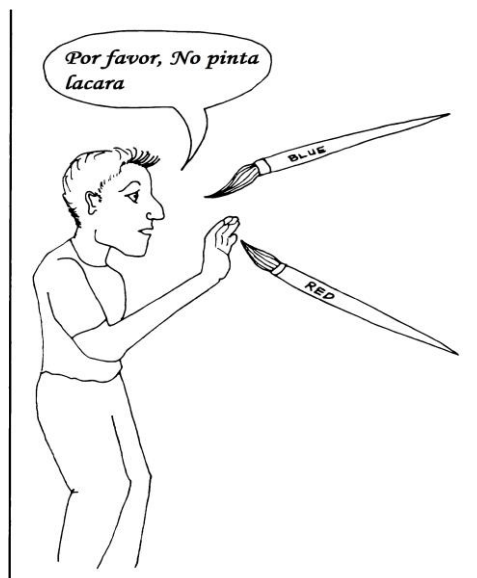
Bệnh ghê cóc, một bệnh lý ở vùng nhiệt đới ẩm, lây truyền từ người sang người qua sự tiếp xúc trực tiếp với các vết loét hở miệng. Tại những vùng bị lây nhiễm ban đầu có xuất hiện một nốt sần trong nhiều tháng nên còn được gọi là “mother yaw”. Các tổn thương thứ phát xuất hiện ở những phần bên ngoài cơ thể, sau giai đoạn thứ phát (giai đoạn 3) thì có sự tiến triển tổn thương gồm ở da và các xương dài.

14.7. Các tổn thương ở giai đoạn 3 trong bệnh ghê cóc thường bày biến dạng khuôn mặt trầm trọng. Hãy tưởng tượng **JAWS**¹ (**Yaws**-bệnh ghê cóc) đang cắn một mảnh khuôn mặt của một người. Các tổn thương biến dạng trên khuôn mặt do các xoắn khuẩn đã làm tổn hại phần xương, sụn và da được gọi chung đó là bệnh **Gangosa**². (A **Gang** of **J(Y)aws**!)



Treponema pallidum Phân Loài carateum

(Bệnh Pinta)



14.8. Một người Tây Ban Nha bị các thương tổn có màu đỏ và xanh ở trên da đang nói rằng “Por favor, no **pinta** la cara³”. Bệnh Pinta chỉ là là một bệnh lý đơn thuần ở da giới hạn trong những vùng nông thôn thuộc Nam Mỹ. Sau khi bị lây nhiễm từ sự tiếp xúc trực tiếp, bệnh nhân sẽ nổi một nốt sần và thường thì nốt sần này phát triển khá chậm. Tiếp theo sau là giai đoạn thứ phát (giai đoạn 2) đó là các tổn thương da có màu đỏ sẽ chuyển thành màu xanh da trời. Trong vòng khoảng 1 năm thì các tổn thương này sẽ trở nên bị khử sắc tố (depigmentation). Các tổn thương có màu sắc như thế này trông giống như có ai đó đang **PAINT**⁴ lên chúng.

¹ **JAWS**: là tên của loạt phim Hàm Cá Mập đình đám, được sản xuất vào năm 1975. -Nhóm dịch-

² **Gangosa**: bệnh loét quanh mũi, là thể của bệnh Yaws ở giai đoạn cuối. -Nhóm dịch-

³ Là câu nói Tây Ban Nha, có nghĩa là “Xin đừng vẽ lên khuôn mặt của tôi”. -Nhóm dịch-

⁴ **PAINT**: Tác giả sử dụng phép đảo chữ để cố ý nhấn mạnh thêm về bệnh **PINTA**. -Nhóm dịch-

BORRELIA

Xoắn khuẩn *Borrelia* có kích thước lớn hơn *Treponema*, do đó chúng có thể quan sát được dưới kính hiển vi quang học bằng phương pháp nhuộm Giemsa hoặc nhuộm Wright. Xoắn khuẩn *Borrelia* gây ra bệnh Lyme (*Borrelia burgdorferi*) và bệnh sốt tái phát (relapsing fever) (do 18 chủng khác nhau của *Borrelia* gây ra). Cả 2 bệnh này đều được lây truyền qua loài côn trùng.

Borrelia burgdorferi

(Bệnh Lyme)

Bệnh Lyme đã được phát hiện ở vùng Đông Bắc, Trung Tây và Tây Bắc nước Mỹ. Đây là loại bệnh lý do ve truyền được báo cáo nhiều nhất ở nước này.

Khi đi bộ trong rừng vào những tháng hè, bạn phải thật cẩn trọng loài ve *Ixodes*. Vết cắn từ loài ve này có kích thước rất nhỏ và có thể làm lây truyền tác nhân gây ra bệnh Lyme, *Borrelia burgdorferi*. Từ vết cắn, phải mất khoảng 24 giờ để chúng có thể làm lây truyền những vi sinh vật này, vì vậy việc “tick check” định kỳ có thể giúp ngăn ngừa được sự nhiễm khuẩn.

Nơi trú ngụ của vi khuẩn *Borrelia burgdorferi* là các loài động vật như là chuột chân trắng (cũng như là các loài gặm nhấm nhỏ khác) và hươu đuôi trắng. Loài ve *Ixodes* nhiễm các xoắn khuẩn từ các loài động vật này và khi đó chúng có thể lây truyền vi khuẩn cho con người.

Bệnh lý Lyme có rất nhiều đặc tính giống như bệnh giang mai, mặc dù bệnh Lyme KHÔNG lây truyền qua đường tình dục. Cả 2 loại bệnh lý này đều do loài xoắn khuẩn gây ra đó là trong giai đoạn 1 chúng đều có 1 dấu hiệu đơn thuần, tổn thương da không gây đau (sẩn giang mai và ban đỏ Lyme mạn tính di chuyển-Lyme’s erythema chronicum migrans) tiến triển tại vùng bị lây nhiễm đầu tiên. Sau đó, các xoắn khuẩn trong cả 2 bệnh lý này đều lây lan khắp cơ thể, xâm nhiễm lên hệ thống các cơ quan, nhất là ở da. Cả 2 bệnh lý cũng đều gây ra các vấn đề mạn tính kéo dài trong nhiều năm (giang mai giai đoạn 3 và bệnh Lyme giai đoạn muộn).

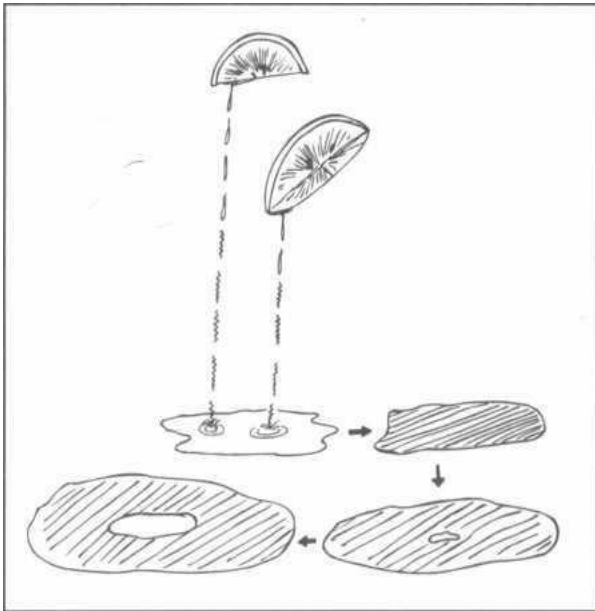
14.9. Tương tự như giang mai, bệnh Lyme, bệnh Lyme cũng được chia thành 3 giai đoạn: 1) Giai đoạn khu trú sớm (early localized stage), 2) Giai đoạn lan tỏa sớm (early disseminated stage) và 3) Giai đoạn muộn.

GIẢI ĐOẠN	LÂM SÀNG
Giai đoạn khu trú sớm (giai đoạn 1)	Ban đỏ mạn tính di chuyển (ECM)

Giai đoạn lan tỏa sớm (giai đoạn 2)	1) Nổi nhiều ECM nhỏ 2) Thần kinh: viêm màng não vô khuẩn, liệt dây TK sọ (liệt Bell) và bệnh TK ngoại biên 3) Tim mạch: cơn block tim thoáng qua hoặc viêm cơ tim 4) Các cơn viêm khớp ngắn xảy ra ở các khớp lớn (khớp gối)
Giai đoạn muộn (giai đoạn 3)	1. Viêm các khớp mạn tính 2. Bệnh não (encephalopathy)

Giai Đoạn Khu Trú Sớm

Giai đoạn đầu tiên này xảy ra vào khoảng ngày thứ 10, sau khi bệnh nhân bị ve đốt phải và kéo dài khoảng 4 tuần. Nó chỉ bao gồm một thương tổn ở vùng da bị ve đốt (còn được gọi là **ban đỏ mạn tính di chuyển**) kèm theo các triệu chứng giống như bệnh cúm và nổi hạch bạch huyết khu vực.

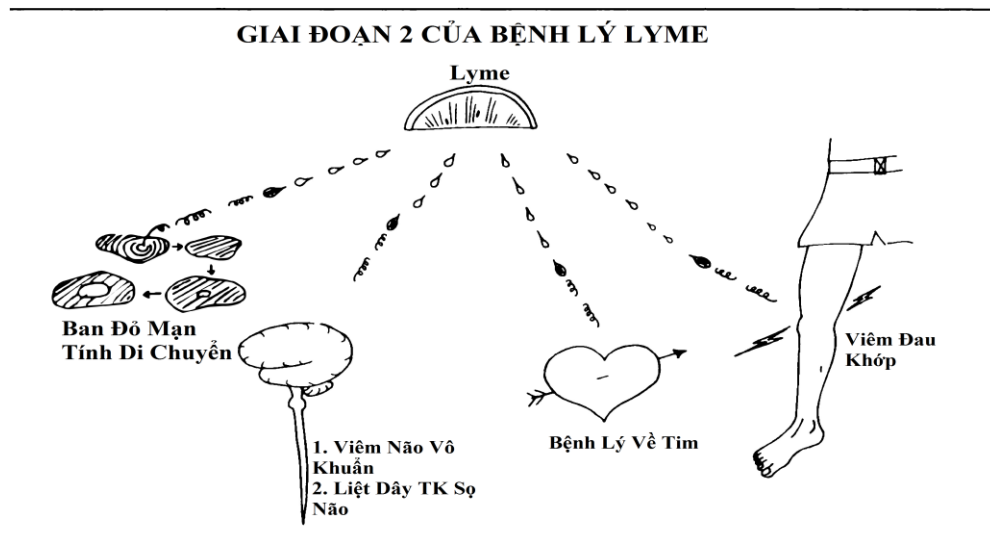


14.10. Ban đỏ mạn tính di chuyển (Erythema chronicum migrans-ECM) ban đầu xuất hiện là một vết ban tròn, phẳng, có màu đỏ (**ban đỏ**) và theo thời gian (**mạn tính**) thì chúng sẽ lan rộng ra (**di chuyển**). Ranh giới vết ban vẫn có màu đỏ tươi, trong khi ở trung tâm sẽ xóa mờ dần, chuyển sang màu xanh, hay thậm chí là bị hoại tử (necrose). Hãy tưởng tượng giọt nước ép Lyme* (giọt nước được vẽ trông như các xoắn khuẩn) đang lan tràn ở trên da và “acid” từ Lyme đang làm cho da đỏ lên. Cùng với thời gian, giọt nước này sẽ lan rộng ra và dẫn đến tổn thương ban đỏ. Cuối cùng, giọt nước không đủ lớn để cung cấp cho trung tâm, vì thế mà làn da ở phần trung tâm trông giống như bình thường.

Giai Đoạn Lan Tỏa Sớm

14.11. Giai đoạn lan tỏa sớm có liên quan đến sự xâm nhiễm của xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi*

cơ quan:
hệ thần
kinh, tim
các khớp.
chú ý đến
nước ép
Lyme
(được vẽ



lên 4
da,

và
Hãy
giọt

trông như các xoắn khuẩn). Giai đoạn này có thể xảy ra sau hoặc cùng lúc với giai đoạn đầu tiên.

*Tác giả cố ý viết sai từ Lime (trái chanh có vỏ xanh) thành từ Lyme để cố ý nhấn mạnh về bệnh Lyme. -Nhóm dịch-

Tổn thương da ở giai đoạn này cũng chỉ là sự tái phát của ECM, nhưng trong thời gian này các tổn thương xuất hiện rất nhiều trên cơ thể và chúng có kích thước nhỏ hơn ở giai đoạn đầu tiên (cũng giống như giọt nước ép không đủ lớn để lan ra như ở giai đoạn đầu tiên).

Borrelia burgdorferi có thể xâm nhiễm lên não, các dây thần kinh sọ (cranial nerve) và thậm chí là cả dây thần kinh vận động/cảm giác. Ví dụ như là viêm màng não, liệt các dây thần kinh sọ não (nhất là liệt dây thần kinh số VII-một kiểu liệt Bell) và bệnh thần kinh ngoại biên (peripheral neuropathy).

Các bất thường thoái qua ở tim xảy ra trong khoảng 10% số bệnh nhân. Các bất thường phổ biến nhất đó là block nút nhĩ thất (atrioventricular node block) và ít phổ biến hơn đó là viêm cơ tim và rối loạn chức năng thất trái (left ventricular dysfunction). Các tổn thương ở tim như thế này thường thì tự khỏi trong khoảng một vài tuần (nhất là khi được điều trị với kháng sinh). Việc đặt một máy tạo nhịp tim (pacemaker) vĩnh viễn thường không cần thiết.

Đau khớp di trú (migratory joint) và đau cơ cũng có thể xảy ra trên bệnh nhân. Sau khi nhiễm khuẩn tấn công khoảng 6 tháng thì có thể gây ra viêm khớp. Các khớp lớn như là khớp gối trở nên sưng, nóng và đau.

Giai Đoạn Muộn

Khoảng 10% số bệnh nhân không được điều trị sẽ tiến triển viêm khớp mạn tính, điều này kéo dài trong khoảng hơn 1 năm. Viêm khớp mạn tính thường xảy ra ở 1-2 các khớp lớn ngoại biên (large peripheral joint) như là khớp gối. Có điều thú vị đó là rất nhiều bệnh nhân bị viêm khớp mạn tính có tế bào B là các kháng nguyên đồng loài (allo-antigen) như là HLA-DRB1*0401, HLA-DRB1*0101 và các alen có liên quan khác.

Chẩn Đoán Và Điều Trị

Việc chẩn đoán chủ yếu là dựa sự nhận biết của thầy thuốc về các đặc trưng của bệnh lý ở lâm sàng trên những bệnh nhân đã tiếp xúc với bọ ve trong vùng dịch tễ bệnh Lyme.

Nếu bệnh nhân có ECM thì có thể lấy một phần trên bề mặt của vết ban để sinh thiết và để nuôi cấy *Borrelia burgdorferi*.

Việc nuôi cấy vi khuẩn này từ máu và dịch não tủy là một điều rất khó khăn, nhưng việc xác định được nồng độ kháng thể chống *Borrelia burgdorferi* là một việc làm thường khá hữu ích cho việc đưa ra chẩn đoán. Trong đó có 2 kỹ thuật có hiệu quả nhất đó là xét nghiệm miễn dịch liên kết enzym (Enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA) và xét nghiệm miễn dịch Western Blot (Western immunoblotting).

Hiện nay các kháng sinh cùng **nhóm** với **Doxycyclin** và **penicillin** là những kháng sinh có hiệu quả nhất trong việc điều trị bệnh lý này.

Vaccin tái tổ hợp protein từ *Borrelia burgdorferi* được gọi là OspA được công bố vào năm 1999 nhưng lại bị thu hồi vào năm 2002 vì không có giá trị. Tuy nhiên, điều này cũng đã chứng minh được một điều là việc chủng ngừa cũng có hiệu quả trong việc ngăn ngừa bệnh lý Lyme.

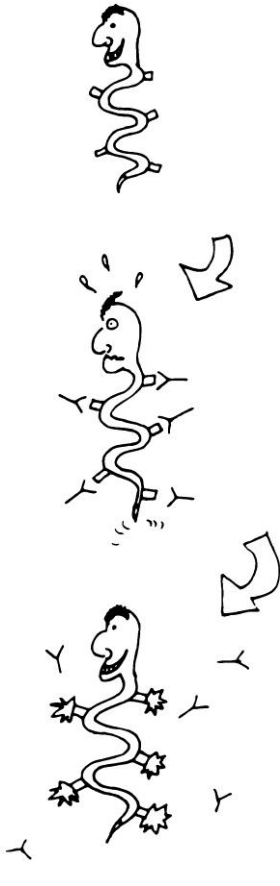
Borrelia recurrentis

(Bệnh sốt tái phát)

Có khoảng 18 chủng khác nhau của *Borrelia* có thể gây nên bệnh sốt tái phát, và chỉ có xoắn khuẩn *Borrelia recurrentis* là lây truyền cho con người thông qua con rận (*Pediculus humanus*). Một chủng khác của *Borrelia* được lây truyền bởi loài ve *Ornithodoros*. Loài ve này rất thích cư trú ở trong các trại ngủ ở phía tây nước Mỹ, đặc biệt là trong những loài gặm nhấm đã bị nhiễm khuẩn và những căn nhà gỗ ở trong núi.

Sau khi *Borrelia* được lây truyền thông qua loài rận hoặc ve thì những vi khuẩn này xâm nhiễm thông qua đường máu gây nên một cơn sốt cao kèm theo ớn lạnh, đau đầu và nhức cơ. Phát ban và các triệu chứng ở màng não có thể xảy ra sau. Đổ mồ hôi, sốt cũng như nhiều triệu chứng khác sẽ hết sau 3-6 ngày. Bệnh nhân sẽ không có biểu hiện sốt trong khoảng 8 ngày, nhưng rồi sau đó sẽ lại có cơn tái phát bệnh với những đặc điểm tương tự trong 3-6 ngày tiếp theo. Các cơn tái phát sẽ tiếp tục xảy ra, mặc dù thời gian xảy ra tái phát này dần ngắn lại, các triệu chứng nhẹ đi cũng như khoảng cách giữa những cơn sốt cũng kéo dài hơn.

Sự Biến Đổi Kháng Nguyên: Chiếu Chìa Khóa Để Gây Bệnh Tái Phát



14.12. Vậy chúng đặt ra câu hỏi rằng: “Tại sao lại tái phát?”. Vậy thì hãy kiểm tra “người bạn” đến từ bên ngoài của chúng ta, **Boris** (trong từ **Borrelia**), một bậc thầy về nghệ thuật “biến đổi kháng nguyên – antigenic variation”. Ban đầu, hấn ta được nguy trang rất tốt ở trong máu, nhưng các kháng thể cũng được sản xuất ra rất sớm bởi hệ thống miễn dịch của túc chủ. Các kháng thể đặc hiệu này có thể liên kết đặc hiệu với các protein bề mặt của *Borrelia* và do đó loại bỏ được *Borrelia* ở trong máu. Nhưng tên trộm lén lút Boris này nhanh chóng thay đổi các protein bề mặt (surface protein) của hấn ta, cho nên các kháng thể không còn nhận ra được. Bây giờ Boris có thể an toàn để sinh sôi mà không có sự can thiệp của kháng thể, từ đó dẫn đến sốt. Ngay sau khi hệ thống miễn dịch nhận ra được rằng là có các protein mới lạ ở trong máu, thì hệ thống miễn dịch này lại tạo ra các kháng thể đặc hiệu với các protein bề mặt mới này của Boris, nhưng Boris đã chuẩn bị sẵn cho điều này và một lần nữa hấn ta lại nhanh chóng thay đổi các protein bề mặt. Chính sự biến đổi kháng nguyên đã cho phép Boris tiếp tục gây tái phát trong nhiều tuần.

Việc chẩn đoán được dựa trên sự nuôi cấy máu (nuôi cấy trong môi trường đặc biệt) chỉ trong khoảng thời gian phát sốt (vì nuôi cấy máu thường cho kết quả âm tính ở những bệnh nhân không có sốt). Nhuộm máu ngoại vi (peripheral blood) bằng phương pháp Wright và Giemsa trong khoảng thời gian phát sốt có thể cho thấy xoắn khuẩn giữa các tế bào hồng cầu. Xem bằng kính hiển vi trường tối cũng là một phương pháp hữu ích.

Điều trị bằng kháng sinh **Doxycyclin** hay **Erythromycin** là sự lựa chọn khá hữu hiệu.

LEPTOSPIRA

Leptospira là một xoắn khuẩn hiếu khí, có kích thước dài và mảnh. Chúng có cái móc ở một hoặc cả hai đầu làm cho chúng có hình dạng giống như cái “kẹp nước đá”. Hiện nay, *Leptospira* được chia thành 2 chủng: Một trong số đó, *Leptospira interrogans*, là gây bệnh trên con người và được chia theo phương pháp huyết thanh thành 23 nhóm huyết thanh (phân nhóm) và hơn 250 chủng huyết thanh (tiểu phân nhóm).

Leptospira được tìm thấy trong nước tiểu của chó, chuột, gia súc và các loài động vật hoang dã ở trên khắp thế giới. Các xoắn khuẩn có thể xâm nhập vào cơ thể qua da hay lớp màng nhầy bị trầy xước khi con người tiếp xúc với nước tiểu hoặc trực tiếp hoặc do bơi lội trong nguồn nước bị nhiễm khuẩn. Hiện nay sự bùng phát bệnh xoắn khuẩn vàng da (leptospirosis) thường có liên quan đến các trò chơi mạo hiểm vì chúng hay xảy ra do việc bơi qua các con sông ở những vùng

xa xôi hay đi bộ trong những khu đầm lầy đã nhiễm *Leptospira* từ nước tiểu của những loài động vật hoang dã.

Về mặt lâm sàng, gồm có 2 giai đoạn. Ở **giai đoạn đầu tiên** hay **giai đoạn nhiễm xoắn khuẩn huyết** (leptospiremic phase) vi khuẩn xâm nhiễm vào trong máu và dịch não tủy (CSF) gây nên cơn sốt cao đột ngột, đau đầu và đau nhức cơ dữ dội (cơ đùi và cơ lưng dưới). Về mặt điển hình thì bệnh nhân có kết mạc mắt có màu đỏ và mắc chứng sợ ánh sáng (photophobia). Khoảng 1 tuần sau thì có một khoảng thời gian ngắn bệnh nhân không có biểu hiện sốt và khi đó sốt cùng các triệu chứng ở lúc ban đầu lại tái diễn, đây là **giai đoạn 2** hay là **giai đoạn miễn dịch** (immune phase). Ở giai đoạn này có xuất hiện các kháng thể IgM và bệnh nhân có thể tiến triển chứng kích thích màng não (meningismus) và xét nghiệm dịch não tủy có thể thấy số lượng bạch cầu tăng cao ở hầu hết các bệnh nhân.

Leptospira interrogans (thuộc nhóm huyết thanh điển hình *icterohaemorrhagiae*, nhưng cũng có thể là thuộc nhóm huyết thanh khác) có thể gây nên một bệnh lý quan trọng được gọi là **bệnh lý Weil** (Weil's disease), hay vàng da do nhiễm khuẩn (infectious jaundice), trong đó bao gồm suy thận, vàng da do viêm gan, thay đổi trạng thái tâm thần (mental status change) và xuất huyết ở nhiều cơ quan.

Việc chẩn đoán được dựa vào việc nuôi cấy (trên môi trường đặc biệt) máu và dịch não tủy trong giai đoạn sốt đầu tiên. Ở giai đoạn thứ 2 và sau nhiều tháng thì có thể nuôi cấy xoắn khuẩn từ nước tiểu.

Chỉ có một vấn đề ở đây đó là việc điều trị phải được tiến hành nhanh chóng, trước khi bắt kỳ một xét nghiệm chẩn đoán nào có kết quả. Để đưa ra chẩn đoán xác định chúng ta phải tổng hợp tiền sử (như là tiếp xúc với động vật hay bơi lội trong vùng nước có các loài động vật sinh sống), các triệu chứng gợi ý về bệnh vàng da do *Leptospira* và các xét nghiệm cho thấy các cơ quan bị ảnh hưởng (các xét nghiệm cho thấy có tăng chức năng gan và protein trong nước tiểu). Điều trị nhanh chóng cho bệnh nhân bằng kháng sinh **penicillin** hoặc **doxycyclin**.

Hiện nay có các xét nghiệm chẩn đoán mới hơn bao gồm như tìm kháng thể đơn dòng (monoclonal antibody) dựa vào ELISA để phát hiện các kháng nguyên *Leptospira* trong nước tiểu và phản ứng chuỗi polymerase (PCR) để phát hiện ADN của vi khuẩn trong huyết thanh, dịch não tủy và nước tiểu.

14.13. Bảng Tóm Tắt Về Các Xoắn Khuẩn

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Xoắn Khuẩn Gram(-)	Cư Trú	Truyền Nhiễm	Chuyển Hóa và Hình Dạng	Độc Lực	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị
Tổng quát về xoắn khuẩn			1. Đa phần là sinh sản bằng phân chia cắt ngang 2. Di động: 6 sợi trục cuộn xung quanh vi khuẩn giữa lớp peptido-glycan và lớp màng ngoài tế bào. Sự co kéo của sợi trục làm cho xoắn khuẩn chuyển động	Không có ngoại độc tố!!!		Không thể chẩn đoán trong môi trường nhân tạo (ngoại trừ Leptospira)	
Treponema pallidum	Chỉ có ở con người	Qua đường tình dục	1. Vi hiếu khí 2. Hình dạng: hình xoắn ốc, cứng và dày 3. Rất nhạy cảm với nhiệt độ cao	Di động	GIANG MAI A. Giai đoạn 1: sẩn giang mai không đau (loét da) B. Giai đoạn 2: 1. Phát ban ở lòng bàn tay và lòng bàn chân 2. Sẩn phì đại: không đau, tổn thương giống như mụn com, nổi ở những vùng ẩm ướt (âm hộ, bìu) 3. Hệ TKTW, thận, mắt, xương và/hoặc khớp có thể bị ảnh hưởng. C. Giai đoạn tiềm tàng: khoảng 25% số bệnh nhân tái phát trở lại giai đoạn 2 D. Giai đoạn 3 (33%): 1. Gôm ở da và xương 2. Giang mai tim mạch 3. Giang mai thần kinh: có thể có đồng tử Argyll-Robertson E. Giang mai bẩm sinh: nhiễm giang mai từ trong tử cung	1. Tổn thương da có thể được kiểm tra bằng kính hiển vi trường tối, miễn dịch huỳnh quang, ELISA, nhuộm bạc. 2. Xét nghiệm xoắn khuẩn không đặc hiệu: VDRL, RPR. 3. Xét nghiệm xoắn khuẩn đặc hiệu: FTA-ABS, MHA-TP. Tất cả phụ nữ có thai nên được cho xét nghiệm VDRL vì điều trị bằng kháng sinh trước tháng 4 thai kỳ giúp ngăn ngừa được giang mai bẩm sinh. 4. Phản ứng chuỗi polymerase có tác dụng phát hiện được ADN của vi khuẩn.	1. Penicillin G 2. Erythromycin 3. Doxycyclin => phản ứng Jarisch-Herxheimer: có các triệu chứng nghiêm trọng ngay sau khi bắt đầu sử dụng thuốc kháng sinh

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Treponema pallidum phân loài endemicum	Khu vực sa mạc Châu Phi và Trung Đông	Dùng chung các đồ vật sinh hoạt và ăn uống	Không thể phân biệt hình dạng và huyết thanh học của T. pallidum	Di động	BEJEL A. Các tổn thương ở giai đoạn 1 và 2: xảy ra ở niêm mạc miệng B. Các tổn thương ở giai đoạn 3: Gôm ở da và xương	VDRL và FTA-ABS đều dương tính	Penicillin
Treponema pertenue	Khu vực nhiệt đới ẩm	Từ người sang người hay qua ruồi	Không thể phân biệt hình dạng, di truyền và huyết thanh học của T. pallidum	Di động	YAWS A. Các tổn thương ở giai đoạn 1 và 2: Các tổn thương loét ở da gần vùng bị nhiễm khuẩn đầu tiên-thường trông giống với sẩn phù đại B. Các tổn thương ở giai đoạn 3: gôm ở da và xương (dẫn đến biến dạng khuôn mặt trầm trọng)	VDRL và FTA-ABS đều dương tính	1. Azithromycin 2. Penicillin 3. Phẫu thuật thẩm mỹ để sửa chữa lại khuôn mặt
Treponema carateum	Nam Mỹ	Từ người sang người	Không thể phân biệt hình dạng và huyết thanh học của T. pallidum	Di động	PINTA Các tổn thương dạng phẳng có màu đỏ và xanh, KHÔNG loét	VDRL và FTA-ABS đều dương tính	Penicillin
Borrelia burgdorferi	1. Chuột chân trắng 2. Nai đuôi trắng	Vec-tơ = Ve <i>Ixodes</i> 1. <i>Ixodes scapularis</i> : Đông và Trung Tây nước Mỹ 2. <i>Ixodes pacificus</i> : bờ biển phía Tây nước Mỹ	Vì hiếm khi		LYME A. Giai đoạn 1: Ban đỏ mạn tính di chuyển (ECM) B. Giai đoạn 2: 1. Nhiều ECM nhỏ hơn 2. Thần kinh: Viêm màng não vô khuẩn, liệt dây TK sọ (liệt Bell), bệnh TK ngoại biên. 3. Tim: cơn block tim thoáng qua hoặc viêm cơ tim 4. Có nhiều cơn tấn công ngăn lên các khớp lớp (khớp gối) C. Giai đoạn 3 1. Viêm khớp mạn tính 2. Bệnh não	1. Nồng độ cao của các kháng thể kháng <i>Borrelia burgdorferi</i> có thể được phát hiện bởi ELISA 2. Phương pháp miễn dịch Western Blot	1. Doxycyclin 2. Amoxicillin 3. Ceftriaxon cho bệnh về TK

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

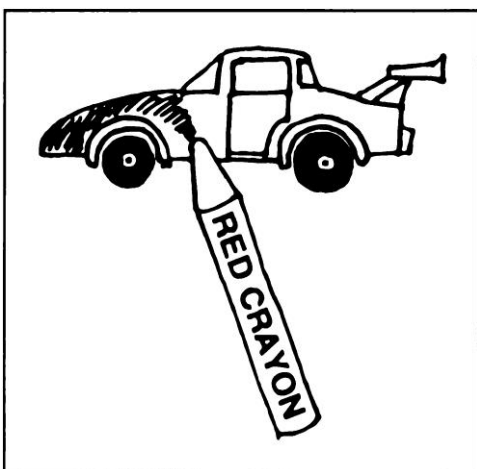
18 chủng khác của <i>Borrelia</i>	Các loài gặm nhấm ở những vùng chưa bị phá hoại trong khu vực phía Tây nước Mỹ	Vec-tơ: 1. <i>Borrelia recurrentis</i> : rận 2. Các chùng khác của <i>Borrelia</i> : ve	Vì hiệu khí	1. Biến đổi kháng nguyên: sự biến đổi hình dạng các lipoprotein Vmp ở lớp màng ngoài cho phép <i>Borrelia</i> tránh khỏi sự opsonin hóa và sự thực bào 2. Không có độc tố!!!	SỐT TÁI PHÁT 1. Sốt định kỳ cách nhau khoảng 8 ngày 2. Sốt cao kèm ra nhiều mồ hôi 3. Phát ban và phì đại lách (splenomegaly) 4. Đôi khi có liên quan đến TK	1. Cấy máu trong khoảng thời gian có sốt 2. Xét nghiệm máu được lấy ra trong thời kỳ có sốt ở trong vi trường tối 3. Nhuộm màu máu ngoại vi bằng phương pháp Giemsa hay Wright 4. Huyết thanh học	1. Doxycyclin 2. Erythromycin 3. Penicillin G
<i>Leptospira interrogans</i> 23 nhóm huyết thanh 250 chủng huyết thanh	Lây từ động vật sang (chó, mèo, gia súc và các loài động vật hoang dã)	Tiếp xúc với nước tiểu hay thịt của động vật bị nhiễm khuẩn. Vi khuẩn xâm nhiễm qua vùng da bị tổn thương (vd: chân) hay qua lớp màng nhầy (uống phải nước bị nhiễm khuẩn).	1. HIẾU KHÍ 2. Dạng xoắn ốc, có móc ở trên cả 2 đầu (“kẹp nước đá”). 3. Hai sợi trục xoắn xung quanh và chạy dọc theo chiều dài của xoắn khuẩn ở bên dưới lớp lớp màng ngoài (tiền mao chu chất)		1. Giai đoạn 1 (nhiễm xoắn khuẩn huyết): xoắn khuẩn đi vào máu và dịch não tủy gây nên cơn sốt cao đột ngột, đau đầu và đau cơ nghiêm trọng (cơ lưng và đùi). 2. Giai đoạn 2 (miễn dịch): liên quan đến sự xuất hiện của IgM và còn liên quan đến sự tái phát của các triệu chứng trên, thường kèm theo chứng kích thích màng não (meningismus) 3. BỆNH WELL : là trường hợp nghiêm trọng của bệnh xoắn khuẩn vàng da có kèm suy thận, viêm gan (và vàng da), thay đổi trạng thái TK và xuất huyết ở nhiều cơ quan	1. Tuần đầu tiên: nuôi cấy máu hoặc dịch não tủy (ở môi trường phòng thí nghiệm hoặc tiêm vào động vật) 2. Tuần thứ 2 cho đến nhiều tháng: nuôi cấy nước tiểu 3. Hiếm khi kính hiển vi trường tối có hiệu quả (không khuyến khích) 4. Tìm KT dựa vào ELISA để phát hiện các KN <i>Leptospira</i> trong nước tiểu 5. PCR để phát hiện ADN của vi khuẩn trong huyết thanh, dịch não tủy và nước tiểu	1. Penicillin G 2. Doxycyclin

VI KHUẨN KHÁNG ACID

CHƯƠNG 15. MYCOBACTERIUM

Mycobacterium bao gồm có 2 chủng mà hầu hết chúng ta đều đã được nghe nói tới: *Mycobacterium tuberculosis*, gây bệnh lao (tuberculosis), và *Mycobacterium leprea*, gây bệnh phong (leprosy). *Mycobacterium* còn bao gồm một nhóm phụ được phân loại như là vi khuẩn lao không điển hình (nontuberculous mycobacteria hay NTM) trong đó bao gồm hơn 100 chủng vi khuẩn. Trong đó NTM có thể không phải là một cái tên quen thuộc bởi vì bệnh lý do NTM ít phổ biến hơn so với bệnh lao và bệnh phong. *Mycobacteria* là loại trực khuẩn có vách tế bào lipid dày. Với vách lipid dày như vậy đã làm cho chúng **kháng acid** trong quá trình nhuộm. Cả *Mycobacteria* và *Nocardia* đều thuộc một nhóm nhỏ **vi sinh vật kháng acid** (acid-fast organism) và là hai vi khuẩn chủ yếu mà ta cần phải ghi nhớ.

Trong phương pháp nhuộm kháng acid (acid-fast stain), ví dụ như một mẫu đờm, thì chúng sẽ được phủ lên chất nhuộm đỏ carbolfuchsin và được đun nóng để giúp thuốc nhuộm thấm qua dễ dàng hơn. Dùng cồn acid (95% ethanol và 3% HCl) đổ lên mẫu vật và sau đó ta dùng chất nhuộm tương phản (counter-stain) xanh methylen. Vách tế bào lipid của *Mycobacterium* không bị phá hủy khi sử dụng cồn acid, cho nên chất nhuộm đỏ sẽ không bị rửa sạch. Vì thế các vi sinh vật kháng acid sẽ chống lại được sự khử màu của cồn acid, chất nhuộm đỏ được giữ **bền vững**, trong khi các vi khuẩn không kháng acid sẽ bị mất màu chất nhuộm đỏ và bắt màu xanh.



15.1. Hãy tưởng tượng một chiếc xe thể thao màu đỏ (**red**) rất bền bỉ (**fast**)* để ghi nhớ về vi khuẩn kháng acid bắt màu chất nhuộm đỏ.

Mycobacterium tuberculosis

(Bệnh Lao)

Tổ chức Y tế Thế giới đã thông báo đã có hơn 9 triệu trường hợp mới mắc bệnh lao trên toàn thế giới và mỗi năm có 2 triệu người tử vong do bệnh lao. Vào giữa năm 1980, tỷ lệ mắc lao lần đầu tiên đã gia tăng tại Mỹ sau nhiều thập kỷ suy giảm. Sự gia tăng này đã trùng hợp với đại dịch HIV/AIDS mới nổi lên. Những người nhiễm HIV bị suy giảm khả năng bảo vệ cần thiết của hệ miễn dịch trung gian quan tế bào để chống lại bệnh lao. Có khoảng 1/3 số người nhiễm HIV trên thế giới còn là nơi trú ẩn của *Mycobacterium tuberculosis*!

Đây là một trực khuẩn kháng acid hiếu khí bắt buộc, điều đó có nghĩa là chúng hầu như lây nhiễm vào phổi, nơi có rất nhiều khí oxy. *Mycobacterium tuberculosis* phát triển rất chậm, mất

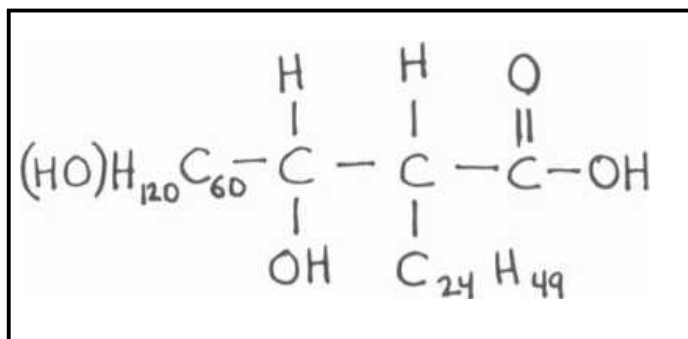
* Tác giả sử dụng từ đồng âm từ “Fast” (nhanh) để cố ý nhấn mạnh sự “bền bỉ” của lớp lipid của vi khuẩn lao với cồn acid. Đa phần các tài liệu đều dùng từ “kháng” với acid thì cũng đều có ý nghĩa tương tự nhau. -Nhóm dịch-

khoảng 6 tuần phát triển thì mới có thể quan sát được chúng.

Có một lớp lipid mà chỉ có ở những vi sinh vật kháng acid và có liên quan đến độc lực của vi khuẩn lao-**mycosides**. Thuật ngữ này có nghĩa như sau:

- 1) **Acid mycolic** là một acid béo có trọng lượng phân tử lớn.

15.2. Cấu trúc hóa học của acid mycolic



- 2) **Mycosid** là một acid mycolic liên kết với carbohydrat, tạo nên glycolipid.

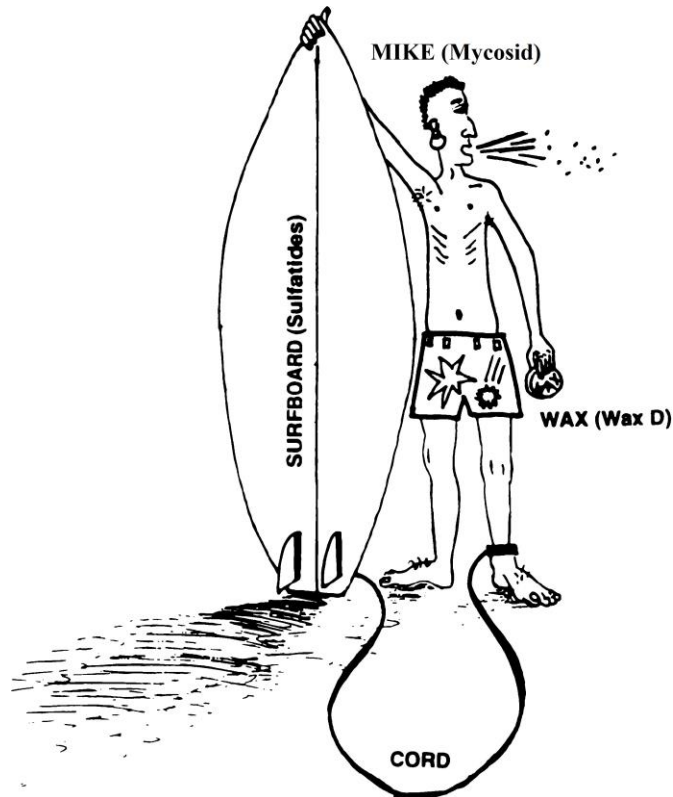
3) **Yếu tố thừng** (cord factor) là một mycosid được hình thành bởi sự kết hợp của 2 acid mycolic với một disaccharid (trehalose). Mycosid này chỉ được tìm thấy ở chủng độc lực của *Mycobacterium tuberculosis*. Sự hiện diện của chúng song song với sự phát triển của vi khuẩn, xoắn cuộn lại nên xuất hiện như là một sợi dây thừng (cord). Cơ chế tác dụng chính xác của yếu tố độc lực như thế nào thì đến nay vẫn chưa được biết đến, nhưng qua các thí nghiệm đã cho thấy rằng yếu tố thừng gây ức chế sự di chuyển của bạch cầu đa nhân trung tính và phá hủy các ty thể. Khi tiêm chúng vào trong chuột dẫn đến việc giải phóng ra yếu tố hoại tử u (TNF hay cachectin), kết quả là làm sụt cân nhanh chóng. Bệnh lao ở người thường là một bệnh lý mạn tính kèm theo sụt cân nhanh mà chính điều này có thể bị lầm tưởng sang chứng suy mòn thuộc một bệnh lý ác tính nào đó (cachexia of malignancy). Yếu tố thừng có thể đã góp phần vào hiện tượng sụt cân này.

4) **Sulfatid** là các mycosid, chúng khá giống với yếu tố thừng kèm theo gốc sulfat được gắn thêm disaccharid. Chúng có tác dụng ức chế sự thực bào từ các lysosome có chứa các enzym diệt khuẩn. Bản chất ký sinh nội bào tùy ý của *Mycobacterium tuberculosis* ở giai đoạn sơ nhiễm có thể một phần là do sulfatid (xem **Mục 2.7**).

5) **Sáp D** (Wax D) là một mycosid phức tạp tác dụng như là một chất bổ trợ (tăng cường sự tạo thành kháng thể để đáp ứng với kháng nguyên) và có thể là một thành phần của *Mycobacterium tuberculosis*, cho nên chúng kích hoạt hệ thống bảo vệ miễn dịch tế bào.

15.3. Hãy ghi nhớ những tên gọi của mycosid và mối liên quan của chúng với *Mycobacterium tuberculosis*. Hình ảnh mô tả về 1 chàng trai lướt sóng tên **Mike** (**mycosid**). Anh ta đang bơi sáp (**WAX-ING** trong **Wax D**) tắm ván lướt sóng (**SURfboard** trong **Sulfatid**) và cột một sợi dây

thùng (**CORD** trong **cord** factor) từ tấm ván vào chân của anh ta. Cần chú ý là Mike đang bị ho và bị sụt cân nặng.



Bệnh Lao

Mycobacterium tuberculosis chủ yếu là lây nhiễm lên phổi nhưng cũng có thể gây nên bệnh lý ở các mô khác. Các chủng lây lan và gây tổn thương cho cơ thể phụ thuộc vào đáp ứng miễn dịch của túc chủ. Vi khuẩn và hệ miễn dịch tương tác với nhau như sau:

1) **Sinh trưởng bằng ký sinh nội bào tùy ý:** ở sự lây nhiễm đầu tiên (thường là do hít vào phổi) khi túc chủ không có khả năng miễn dịch đặc hiệu thì các vi khuẩn này xâm nhiễm vào bên trong các đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính. Do chúng có nhiều yếu tố độc lực khác nhau vì thế mà những vi khuẩn đã bị thực bào này sẽ không bị phá hủy. Chúng sinh sôi và tồn tại bên trong các đại thực bào. Các vi khuẩn này đi qua hệ bạch huyết và máu để đi đến những vùng mô ở xa. Ở giai đoạn tồn tại bằng ký sinh nội bào tùy ý thì thường khá ngắn ngủi bởi vì túc chủ đã nhanh chóng “học” được cách chủ yếu để đề kháng lại các vi khuẩn kháng acid này: miễn dịch trung gian qua tế bào.

2) **Miễn dịch trung gian qua tế bào:** Một số đại thực bào đã thành công trong việc thực bào và ngăn chặn sự xâm nhiễm của vi khuẩn. Sau đó các đại thực bào này di chuyển đến các vùng hạch bạch huyết và trình diện một phần còn lại của vi khuẩn cho các tế bào T hỗ trợ (T-helper cell). Lúc này các tế bào T đã miễn cảm sẽ được nhân rộng và đi vào trong tuần hoàn để tìm kiếm *Mycobacterium tuberculosis*. Khi các tế bào T tìm thấy được các kháng nguyên đích của chúng

thì các tế bào này sẽ giải phóng ra lymphokin để thu hút các đại thực bào và hoạt hóa chúng khi chúng đến nơi. Bây giờ, khi các đại thực bào đã hoạt hóa thì chúng sẽ có khả năng tiêu diệt được các vi khuẩn. Trong giai đoạn này, việc các đại thực bào tấn công vi khuẩn sẽ gây tổn thương tại những vùng đó và kết quả là làm hoại tử nhu mô phổi. Nhu mô phổi bị hoại tử như vậy trông rất giống như một miếng phô mai kem dạng hạt nên còn được gọi là **hoại tử bã đậu** (caseous necrosis). Trung tâm của lớp bã đậu được bao quanh bởi các đại thực bào, các tế bào đa nhân khổng lồ (multinucleated giant cell), các nguyên bào sợi (fibroblast), collagen lắng đọng và chúng thường bị vôi hóa. Bên trong khối u hạt này, vi khuẩn được lưu trữ lại và vẫn còn khả năng gây bệnh. Sau này, vào một lúc nào đó mà khả năng đề kháng của túc chủ bị suy giảm thì vi khuẩn có thể phát triển trở lại.

Xét Nghiệm Da PPD

Sau quá trình miễn cảm với *Mycobacterium tuberculosis* của miễn dịch trung gian qua tế bào thì có thêm bất kỳ một sự tiếp xúc nào nữa với vi khuẩn này sẽ dẫn đến một đáp ứng quá mẫn muộn (quá mẫn type 4). Xét nghiệm này được thực hiện bằng cách tiêm trong da một phần protein kháng nguyên được chiết xuất từ *Mycobacterium tuberculosis* đã bị bất hoạt, được gọi là **PPD (Purified Protein Derivative*)**, kết quả là làm cho vùng da tại đó bị sưng phồng và đỏ. Do đó, việc tiêm trong da PPD sẽ cho biết rằng một người đã **bị nhiễm** *Mycobacterium tuberculosis* hay chưa. Đây là một điều rất quan trọng bởi vì có rất nhiều người bị nhiễm khuẩn nhưng lại không có biểu hiện gì về mặt lâm sàng trong nhiều năm. Khi PPD dương tính, ta có thể điều trị và loại trừ được bệnh trước khi chúng gây tổn thương đáng kể lên phổi hay các cơ quan khác. Một người có PPD dương tính thì được xem như là đã mắc bệnh **lao tiềm ẩn** (latent tuberculosis). Khi bạn tiếp nhận một bệnh nhân có các triệu chứng như sốt nhẹ và ho hoặc bệnh nhân đã từng tiếp xúc với người mắc bệnh lao thì bạn sẽ quyết định cho “chỉ định PPD”. Tiêm trong da PPD (chỉ vừa đủ để làm bóng nước nổi lên bên dưới da). Các đại thực bào ở trong da sẽ bắt lấy kháng nguyên và đưa nó đến các tế bào T. Sau đó các tế bào T này sẽ di chuyển đến vùng da tại nơi tiêm, giải phóng ra các lymphokin để kích hoạt đại thực bào và trong vòng 1-2 ngày thì tại vùng đó sẽ trở nên sưng phồng, đỏ và cứng chắc. Một xét nghiệm da dương tính được định nghĩa đó là vùng sưng cứng (area of induration) lớn hơn kích thước quy định sau 48 giờ (đó là khoảng thời gian cần thiết để xảy ra phản ứng quá mẫn muộn). Còn khái niệm về xét nghiệm này đối với những người có nguy cơ cao bị nhiễm lao đó là kích thước vùng sưng cứng nhỏ hơn kích thước cần phải đạt được! Phương pháp này giúp làm giảm khả năng dương tính giả và cải thiện dương tính thật. Xét nghiệm được xem là dương tính nếu $\geq 5\text{mm}$ ở những người dương tính HIV hoặc bị suy giảm miễn dịch; $\geq 10\text{mm}$ ở những người thường có yếu tố nguy cơ do tiếp xúc với bệnh lao như là đi đến vùng có tỷ lệ mắc lao cao, làm việc trong các cơ sở y tế, bị giam tù trước đó hoặc mắc bệnh có nguy cơ cao (đái tháo đường, suy thận); và $\geq 15\text{mm}$ đối với các trường hợp khác.

Cần ghi nhớ đó là xét nghiệm dương tính thì không có nghĩa là bệnh nhân có bệnh lao đang hoạt động, nó chỉ cho thấy là bệnh nhân đã bị **phơi nhiễm** (exposure) và **nhiễm khuẩn** (infection) *Mycobacterium tuberculosis* ở một thời điểm nào đó trong quá khứ. Xét nghiệm dương tính đều có ở những người nhiễm lao hoạt động, nhiễm lao tiềm ẩn và ở những người đã

* Purified Protein Derivative: Dẫn xuất tinh khiết protein. -Nhóm dịch-

được điều trị khỏi bệnh lao.

Xét nghiệm dương tính giả: Ta vẫn cần phải cẩn thận với xét nghiệm này bởi vì có nhiều người từ các quốc gia khác nhau đã được tiêm ngừa bệnh lao bằng vaccin **BCG (bacillus Calmette-Guerin)**. Vaccin này có hiệu quả trong việc ngăn ngừa các hình thức truyền nhiễm nguy hiểm ở trẻ em, nhưng nó chỉ cung cấp khả năng miễn dịch tối thiểu (minimal immunity) trong vài năm.

Xét nghiệm âm tính giả: Một vài bệnh nhân lại không hề có phản ứng gì với PPD, ngay cả khi họ đã bị mắc bệnh lao. Những bệnh nhân này thường thuộc dạng **vô ứng** (anergy), có nghĩa là họ mất đi khả năng đáp ứng miễn dịch bình thường do sử dụng steroid, suy dinh dưỡng, AIDS...

Hiện nay chúng ta đã có một phương pháp mới được dùng để thay thế xét nghiệm da PPD trong việc sàng lọc. Một nhóm xét nghiệm máu mới đã được FDA phê duyệt được gọi là IGRAS (có thể nói nôm na đó là phương pháp làm giải phóng chuỗi ngắn interferon-gamma) được dùng để đo lường nồng độ interferon-gamma trong máu toàn phần (whole blood) trong phản ứng với kháng nguyên lao đặc hiệu.

Các Triệu Chứng Lâm Sàng

Việc tiếp xúc đầu tiên với *Mycobacterium tuberculosis* còn được gọi là lao **sơ nhiễm** (primary tuberculosis) và thường là một nhiễm khuẩn phổi mang tính cận lâm sàng (không có triệu chứng). Đôi khi, lại có xảy ra các triệu chứng của nhiễm khuẩn tiên phát.

Khi một nhiễm khuẩn tiên phát (primary infection) xảy ra thì hệ miễn dịch trung gian qua tế bào đã được miễn cảm sẽ ngăn chặn và tiêu diệt vi khuẩn. Các vi khuẩn này sẽ trở nên bị bất hoạt nhưng có thể sau đó sẽ lại gia tăng và gây bệnh. Đó chính là giai đoạn nhiễm khuẩn thứ phát, còn được gọi là lao **thứ phát** (secondary) hay lao **tái hoạt động** (reactivation).

Các con số thực tại trong bảng số liệu thống kê: Do sự tiếp xúc gần gũi, chẳng hạn như là các thành viên trong gia đình, có một người nào đó bị mắc lao sơ nhiễm thì cũng đã có khoảng 30% khả năng gây truyền nhiễm. Trong số tất cả những người bị lây nhiễm đó thì có khoảng 5% sẽ tiến triển thành bệnh lao trong 1-2 năm tới và 5% sau này sẽ tiến triển lao tái phát vào một lúc nào đó trong cuộc sống. Vậy thì, tổng cộng có khoảng 10% trong cả cuộc đời có khả năng tiến triển bệnh lao do *Mycobacterium tuberculosis* trong số những người bị lây nhiễm đó.

Lao Sơ Nhiễm

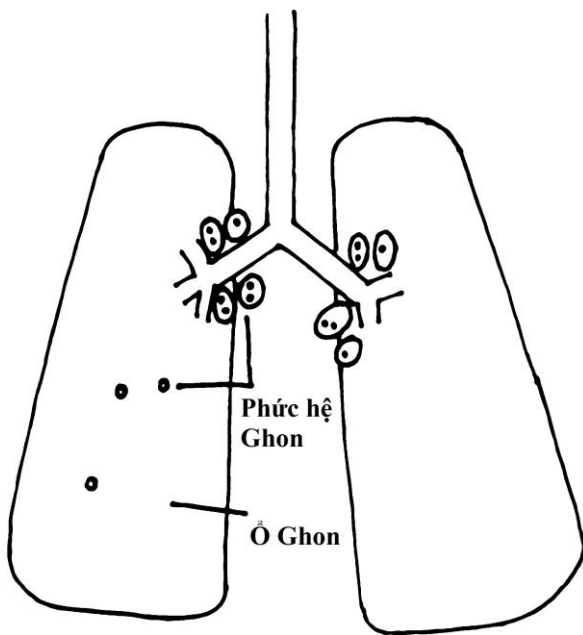
1) *Mycobacterium tuberculosis* thường được lây truyền qua các hạt nước ở trong không khí được tiết ra từ đường hô hấp của một người trưởng thành bị mắc bệnh lao phổi. Người này sẽ đưa vào trong không khí các dịch tiết khi anh ta ho, hắt hơi, nói chuyện, cười hay hát.

2) Các giọt nước này sẽ được hít vào trong phổi, tại nơi nhận được sự lưu thông không khí (air flow) cao nhất: vùng giữa và vùng đáy phổi. Tại đây sẽ tạo nên một vùng viêm phổi nhỏ kèm theo phù thũng (edema) và có bạch cầu đa nhân trung nhân, nó cũng tương tự như bất kỳ một bệnh lý viêm phổi do nhiễm khuẩn nào khác.

3) Sau đó, vi khuẩn xâm nhập vào trong các đại thực bào, nhân đôi, lây lan qua hệ bạch huyết và mạch máu để đi đến các vùng hạch bạch huyết, các vùng khác ở phổi và các cơ quan ở xa.

Lao là một loại bệnh lý khá “khó hiểu” bởi vì có rất nhiều thứ khác nhau có thể xảy ra. Cùng với sự phát triển khả năng miễn dịch trung gian qua tế bào, 1) Nhiễm khuẩn có thể ẩn chứa ở trong người bệnh nhân đến nỗi mà anh ta không hề nhận ra được rằng là mình đã bị nhiễm bệnh, hoặc là 2) Nó có thể trở thành một bệnh lý có triệu chứng (symptomatic disease).

1) **Nhiễm khuẩn tiên phát không có triệu chứng** (asymptomatic primary infection): Tế bào bảo vệ trung gian sẽ tấn công và làm cho ổ bệnh của vi khuẩn trở nên ngăn cách trong u bã đậu (caseous granuloma). Khi đó các u bã đậu này sẽ dần bị xơ, vôi hóa và hình thành sẹo. Vi khuẩn ở bên trong các tổn thương này sẽ giảm về mặt số lượng nhưng vẫn còn khả năng gây bệnh. Các **củ lao** (tubercle) nhỏ (hay còn được gọi là u hạt) thường có kích thước quá nhỏ để có thể nhìn thấy được ngay cả trên ảnh X-quang ngực. Chỉ có xét nghiệm PPD mới có thể “chỉ điểm” ra các vi khuẩn này. Đôi khi kiểm tra trên phim X-quang ngực sẽ giúp gợi ý được sự nhiễm khuẩn vừa mới xảy ra bởi hình hạch lớn vùng rốn phổi hoặc hình ảnh vôi hóa.



15.4. Một củ lao bị vôi hóa ở vùng giữa và đáy phổi còn được gọi là **ổ Ghon** (Ghon focus). Một ổ Ghon bị “kèm theo” bởi các u hạt đã vôi hóa ở quanh vùng rốn phổi được gọi là **phức hệ Ghon** (Ghon complex) hoặc **phức hệ Ranke** (Ranke complex).

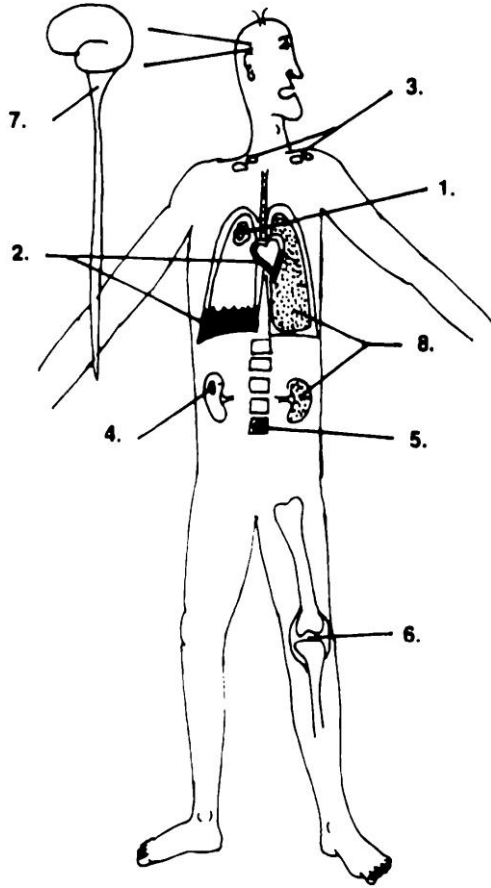
Lao Thứ Phát

Hầu hết các trường hợp lao ở người trưởng thành đều xảy ra sau khi vi khuẩn đã không hoạt động trong một thời gian dài. Điều này được gọi là **lao thứ phát** hay **lao tái hoạt động**. Sự nhiễm khuẩn này có thể xảy ra ở hầu hết các hệ thống cơ quan đã từng bị ảnh hưởng ở giai đoạn nhiễm khuẩn tiên phát. Điều này có khả năng là do sự suy yếu tạm thời của hệ thống miễn dịch có thể đã thúc đẩy sự tái hoạt động của các vi khuẩn lao. Rất nhiều bệnh nhân AIDS tiến triển bệnh lao theo cách này. Ở những bệnh nhân HIV bị nhiễm *Mycobacterium tuberculosis* có 10% nguy cơ/năm tiến triển bệnh lao thứ phát! Ước tính rằng có khoảng 1/3 dân số thế giới đã bị mắc lao tiềm ẩn, người ra cũng ước tính rằng có ít nhất 1/3 dân số bị nhiễm HIV trên thế cũng đã mắc bệnh.

Tỷ lệ tái phát lao ở tất cả mọi người: 10% trong cả cuộc đời

Tỷ lệ tái phát lao ở những người nhiễm HIV: 10%/năm

15.6. Các hệ thống cơ quan có thể bị ảnh hưởng bởi bệnh lao:



1) **Lao phổi:** Đây là cơ quan rất phổ biến trong bệnh lao tái nhiễm. Sự nhiễm khuẩn thường hay xảy ra ở vùng đỉnh phổi, xung quanh xương đòn. Tái nhiễm thường ở thùy trên bởi vì tại đó áp suất của khí oxy là cao nhất, do giảm sự tuần hoàn của phổi, và *Mycobacterium tuberculosis* là một vi khuẩn hiếu khí. Những vùng bị nhiễm khuẩn tiến triển khá chậm, bị hoại tử và tạo thành các hang lao. Về mặt lâm sàng bệnh nhân thường có các biểu hiện như sốt nhẹ kéo dài, đổ mồ hôi về đêm, sụt cân, ho có đờm và có thể có máu trong đờm. Sự viêm nhiễm chậm rãi này là do các đại thực bào và các tế bào T đang “chiến đấu” để ngăn chặn vi khuẩn.

2) **Lao màng phổi và màng ngoại tim:** Nhiễm khuẩn tại những nơi này gây tích tụ dịch viêm xung quanh phổi và tim ở những vùng tương ứng.

3) **Lao hạch bạch huyết:** Đây là nơi có các biểu hiện của bệnh lao ngoài phổi phổ biến nhất. Hạch bạch huyết ở cổ thường là nơi bị ảnh hưởng đầu tiên. Chúng trở nên sưng phù, sần sùi và chảy dịch mủ. Lao hạch bạch huyết còn được gọi là **bệnh tràng nhạc** (scrofula).

4) **Lao Thận:** Bệnh nhân sẽ có các tế bào hồng cầu và bạch cầu, nhưng lại không thấy có vi khuẩn trong nhuộm Gram hoặc trong nuôi cấy (hãy nhớ lại rằng *Mycobacterium tuberculosis* phải mất nhiều tuần để phát triển trong môi trường nuôi cấy và có khả năng kháng acid). Điều này được gọi là **đái mủ vô khuẩn** (sterile pyuria).

5) **Lao xương:** Các xương thường bị ảnh hưởng là các xương cột sống ngực và thắt lưng. Chúng phá hủy các đĩa đệm và sau đó là các thân đốt sống liền kề (**bệnh Pott**).

6) **Lao khớp:** Thường có 1 khớp bị viêm nhiễm mạn tính.

7) **Lao thần kinh trung ương:** Chúng gây nên viêm màng não bán cấp và hình thành nên các u hạt ở não.

8) **Lao kê** (miliary tuberculosis): Là các củ lao (u hạt) có kích thước nhỏ như hạt kê, chúng lây lan khắp toàn bộ cơ thể giống như trứng phải bạn súng săn. Thận, gan, phổi và các cơ quan khác

bị tổn thương dạng nốt nhỏ do các củ lao. Khi kiểm tra trên phim X-quang ngực đôi khi sẽ thấy hình ảnh như những hạt kê ở bên trong phổi. Lao kê thường xảy ra ở người già và trẻ em.

TỔNG QUÁT: Lao thường là một bệnh lý mạn tính, triệu chứng của nó thường tiến triển chậm như sốt cân, sốt nhẹ, ngoài ra các triệu chứng khác còn liên quan đến hệ quan bị nhiễm bệnh. Vì chúng tiến triển chậm như vậy cho nên có thể bị lầm tưởng đến ung thư. Mỗi khi bạn bị nhiễm khuẩn ở bất kỳ hệ cơ quan nào thì ở đâu đó, bệnh lao sẽ được ghi vào trong danh sách chẩn đoán phân biệt của bạn. Chúng là một trong những *tay bắt chước tuyệt vời!*

Chẩn Đoán

1) **Xét nghiệm thử da PPD:** Phương pháp sàng lọc cho thấy bệnh nhân đã bị phơi nhiễm với lao ở khoảng thời gian nào đó trong quá khứ. Có điều đáng ngạc nhiên đó là PPD có kết quả âm tính trong hơn 1/3 số người có lao phổi đang hoạt động.

2) **X-quang:** Ta có thể nhận thấy một u hạt đã bị cô lập, ổ Ghon, phức hệ Ghon, sẹo cũ ở thùy trên của phổi hay một lao phổi đang hoạt động.

3) **Nhuộm đằm bằng phương pháp kháng acid và nuôi cấy:** Khi xét nghiệm nhuộm kháng acid và nuôi cấy đều dương tính thì điều này cho thấy rằng có một lao phổi đang hoạt động.

4) **Xét nghiệm phát hiện nhanh phân tử (EMD) của *Mycobacterium tuberculosis*** trong mẫu đờm. Đây là một phương pháp giúp chẩn đoán nhanh đang được chấp nhận dùng cho các khu vực có tỷ lệ cao mắc bệnh lao đa kháng thuốc (MDR). Nền tảng phổ biến nhất hiện nay đó là kỹ thuật Genne Xpert MTB/RIF¹, đây là một hệ thống tự động được tích hợp đầy đủ các chức năng phân tích mẫu đờm, là kết quả của việc dựa trên cơ sở của phương pháp PCR, kể cả việc có nhạy cảm với thuốc rifampin hay không. Kỹ thuật này khá dễ dàng, nhanh chóng, đáng tin cậy...nhưng tương đối đắt tiền.

Việc điều trị và kiểm soát được bệnh lao là một điều rất phức tạp và sẽ được trình bày ở chương các kháng sinh dùng cho loài *Mycobacteria*.

Lao MDR/XDR

Khi 2 sự kiện đã xảy ra lúc đó chúng ta mới nâng cao nhận thức hơn về các rủi ro được gây ra bởi thể lao đa kháng thuốc (**MDR-TB**)² và thể lao siêu kháng thuốc (**XDR-TB**)³. MDR-TB được định nghĩa là thể lao đề kháng với cả isoniazid, rifampin. XDR-TB được định nghĩa là thể lao đề kháng với isoniazid, rifampin, flouroquinolone và rất nhiều loại thuốc tiêm khác (như là aminoglycosid). Vào năm 2005, một bệnh lao (TB) đã bùng phát tại KwaZulu Natal Province,

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Nam Phi. Đã có hơn 500 trường hợp được xác định là đã mắc bệnh lao, trong đó có khoảng 41% là MDR-TB và khoảng 10% là XDR-TB. Đa số những người mắc XDR-TB đều có đồng nhiễm

1. Kỹ thuật Genne Xpert MTB/RIF: là một kỹ thuật được tích hợp cả 3 công nghệ tách gen, nhân gen, nhận biết gen. Một kỹ thuật được phát triển trên công nghệ nền tảng. Ngoài việc phát hiện được vi khuẩn lao, nó còn cho ra kết quả kép, xác định vi khuẩn đó có đề kháng với rifampin hay không. –Nhóm dịch–
2. MDR-TB: Multi Drug Resistant – Tuberculosis.
3. XDR-TB: Extensively Drug Resistant – Tuberculosis.

với HIV, và tất cả những người trong số 53 trường hợp được xác định mắc XDR-TB. Tử vong xảy ra sau trung bình 16 ngày. Vào tháng 7 năm 2007, một luật sư trẻ ở Atlanta được báo cáo là đã mắc XDR-TB. Mặc dù vậy nhưng ông lại trốn tránh khỏi sự quản lý của chính quyền và đi du lịch trên nhiều chuyến bay quốc tế. Cuối cùng, ông ta đã được xác minh là mắc loại MDR ít gây tử vong và đã hợp tác để điều trị bệnh, nhưng những tin tức về chuỗi các sự kiện này đã làm nâng cao nhận thức về mối nguy cơ mới này.

Việc điều trị cả MDR- và XDR-TB đòi hỏi cần phải có những người chuyên về điều trị, chăm sóc TB và việc sử dụng nhiều loại thuốc thay thế trong khoảng thời gian kéo dài (thường từ 18-24 tháng). Cũng giống như ở thời trước, trước khi kháng sinh được sử dụng thì việc phẫu thuật thường được chỉ định để loại bỏ những vùng bị nhiễm khuẩn. Như đã chú ý ở trên, tỷ lệ thất bại trong việc điều trị XDR-TB là rất cao! Nguyên nhân phổ biến nhất ở cả MDR- và XDR-TB đó là thất bại trong việc điều trị bằng các loại thuốc nhạy cảm với TB ở lúc ban đầu.

“Quy Tắc Số 5” Trong Lao

- 1) Trung tâm điểm có kích thước 5 µm và có chứa 5 trực khuẩn *Mycobacterium tuberculosis*.
- 2) Bệnh nhân bị nhiễm *Mycobacterium tuberculosis* có tỷ lệ 5% tái nhiễm trong 2 năm đầu tiên và sau đó là tỷ lệ 5% trong cả cuộc đời.
- 3) Một bệnh nhân đã “high five”¹ với HIV sẽ có tỷ lệ 5 + 5% tái nhiễm mỗi năm.

Mycobacterium leprae

(Bệnh Phong, còn được gọi là bệnh lý Hansen)

Giống như *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* cũng là một trực khuẩn kháng acid. Chúng **không thể nào** phát triển trong môi trường nuôi cấy nhân tạo, chúng chỉ có thể phát triển được ở gan bàn chân của chuột (footpads of mice), ở con tatu² và ở khỉ. *Mycobacterium leprae* gây ra bệnh phong (leprosy) nổi tiếng.

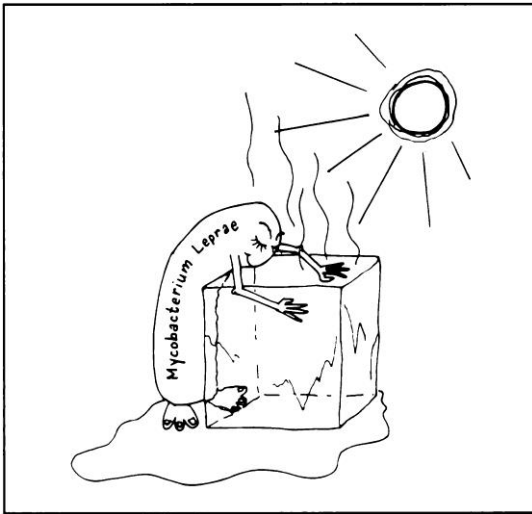
Tổ chức Y tế Thế giới ước tính rằng có khoảng 2 triệu người đã bị nhiễm *Mycobacterium leprae* trên thế giới và phần lớn các trường hợp này tập trung chủ yếu ở 6 quốc gia: Ấn Độ, Brazil, Myanmar, Indonesia, Madagascar và Nepal. Hiện nay vẫn chưa rõ tại sao một số người lại bị nhiễm bệnh và một số khác thì lại không. Rất nhiều nghiên cứu đã thử làm lây nhiễm lên những người tình nguyện, rất ít trong số đó làm thành công. Nhiễm khuẩn xảy ra khi một người

(chưa rõ lý do bị nhạy cảm) tiếp xúc với dịch tiết đường hô hấp hoặc, ít có khả năng hơn, tiếp xúc với da thương tổn của người bị nhiễm khuẩn.

1. High five: là một tiếng lóng trong giới trẻ ở Mỹ, hiện nay đã phổ biến trên thế giới, với hình ảnh giơ cao tay và đập tay vào nhau với tinh thần gắn kết, đoàn kết với nhau, hay muốn chúc mừng một điều gì với ai đó. Ở trong nguyên văn, tác giả dùng từ này với ngụ ý là vừa muốn nói đến bệnh nhân đã bị “gắn kết” với HIV vừa muốn nhấn mạnh thêm từ “five” trong “Quy tắc số 5”. –Nhóm dịch–

2. Con tatu: là động vật có vú, thuộc lớp thú, phổ biến ở Bắc, Trung và Nam Mỹ. Loài tatu có thể cuộn tròn người lại để bảo vệ bản thân, giống như ở loài tê tê. Năm 2014, tatu được chọn là linh vật cho giải bóng đá World Cup diễn ra tại quốc gia Brazil. –Nhóm dịch–

Các biểu hiện lâm sàng của bệnh phong phụ thuộc vào 2 yếu tố: 1) Vi khuẩn phát triển tốt hơn ở nơi có nhiệt độ cơ thể mát hơn so với bề mặt da. 2) Mức độ nghiêm trọng của bệnh phụ thuộc vào khả năng đáp ứng của miễn dịch trung gian qua tế bào của túc chủ với trực khuẩn (giống như *Mycobacterium tuberculosis*, chúng cũng tồn tại bằng ký sinh nội bào tùy ý).



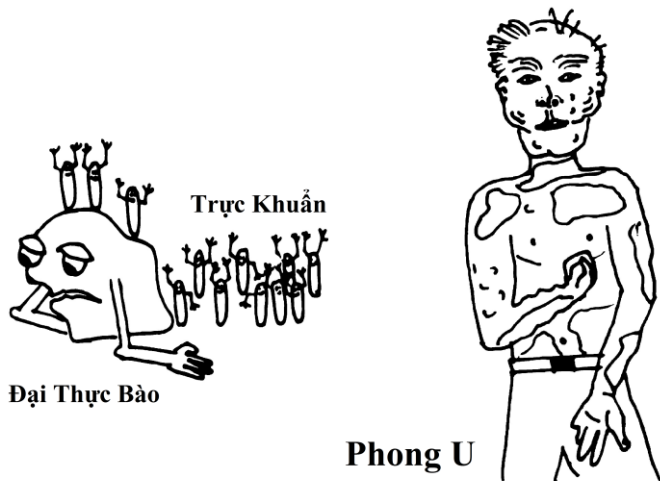
15.7. Trực khuẩn kháng acid *Mycobacterium leprae* được tìm thấy khi đang làm mát trên một khối nước đá, cho nên bệnh phong thường ảnh hưởng lên những vùng có nhiệt độ mát trên cơ thể. Chúng gây tổn thương cho **da** (ít có ở những vùng có nhiệt độ ấm như là nách, bẹn và đáy chậu), các **dây thần kinh** nông (superficial nerve), **mắt**, **mũi** và **tinh hoàn**.

Miễn dịch trung gian qua tế bào một lần nữa lại đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh lý này. Các tế bào miễn dịch ngoài để hạn chế sự lây lan của vi khuẩn đã gây ra viêm và u hạt, nhất là ở da và thần kinh. Về mặt lâm sàng, dựa vào mức

độ của miễn dịch trung gian qua tế bào thì bệnh phong chia thành 5 thể, được thể hiện bằng mức độ nghiêm trọng của bệnh:

1) **Phong u (Lepromatous Leprosy):** Đây là thể nghiêm trọng nhất của bệnh phong bởi vì bệnh **KHÔNG THỂ** tạo ra miễn dịch trung gian qua tế bào để đáp ứng với *Mycobacterium leprae*. Giả thuyết được đưa ra đó là do sự khiếm khuyết các tế bào T – ức chế (các tế bào T – 8)

đã ức chế các tế bào T – hỗ trợ đáp ứng với các kháng nguyên *Mycobacterium leprae*.



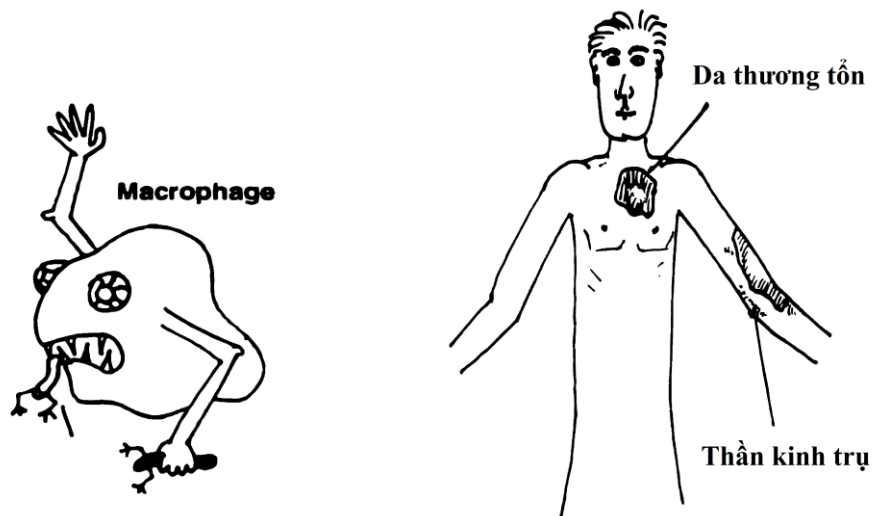
15.8. Bệnh phong u (LL): Đại thực bào “bại trận” đang bị bao phủ bởi các trực khuẩn kháng acid *Mycobacterium leprae*, điều này cho thấy khả năng miễn dịch tế bào là rất thấp. Bệnh nhân mắc LL không thể nào tạo ra được một phản ứng quá mẫn chậm. LL chủ yếu gây ảnh hưởng

lên da, mắt, các dây thần kinh và tinh hoàn nhưng trực khuẩn thì lại được tìm thấy ở khắp nơi (dịch tiết đường hô hấp và mọi cơ quan của cơ thể). Các thương tổn da ở khắp cơ thể đều trở nên dày hơn và tạo thành các u cục. Da mặt có thể trở nên dày hơn làm cho khuôn mặt nhìn giống như mặt sư tử (**khuôn mặt sư tử** - leonin facies). Sụn mũi có thể bị phá hủy, gây nên **biến dạng mũi yên ngựa** (saddle nose deformity) và có sự tổn thương bên trong tinh hoàn (dẫn đến vô sinh). Phần trước của mắt còn có thể bị ảnh hưởng, dẫn đến sự mù lòa. Hầu hết các dây thần kinh

ngoại vi bị dày lên và bị mất cảm giác ở những vùng mà dây thần kinh đó chi phối. Việc không có khả năng cảm giác ở các ngón tay và ngón chân dẫn đến việc tổn thương bị tái đi tái lại và các nhiễm khuẩn thứ phát, cuối cùng là gây nên sự co kéo ở các ngón tay và chân. Cuối cùng thì bệnh phong u vẫn sẽ gây tử vong nếu không được điều trị.

2) **Phong củ (Tuberculoid Leprosy)**: Bệnh nhân mắc bệnh phong thể củ (TL) có thể tạo ra miễn dịch trung gian qua tế bào để chống lại vi khuẩn, nên các tổn thương ở da vì thế không phải là quá nặng. Chúng sẽ bình phục và đôi khi bệnh sẽ tự giới hạn.

15.9. Phong củ: Đại thực bào đang nuốt chửng các trực khuẩn kháng acid *Mycobacterium leprae*, chúng tỏ khả năng đề kháng cao với phong củ của miễn dịch trung gian qua tế bào với bệnh. Phản ứng quá mẫn muộn không bị mất đi, cho nên việc xét nghiệm lepromin trên da thường cho kết quả dương tính. Bệnh nhân có các biểu hiện **khu trú nông**, ở **phần da** ở một bên cơ thể và **thần kinh** chi phối vùng đó. Trong thể bệnh lao này, thường có 1 hoặc 2 tổn thương da. Chúng được miêu tả là các vết mất sắc tố (hypopigmentation) nổi cao trên bề mặt da. Trong vùng phát ban này thường thì không có lông kèm theo giảm hoặc mất cảm giác và các dây thần kinh ở gần vùng da thương tổn bị phì đại đến nỗi ta có thể sờ thấy được. Các dây thần kinh thường bị phì đại là những dây thường nằm gần da – thần kinh tai lớn (great auricular nerve), thần kinh trụ (ulnar nerve), thần kinh chày (posterior tibial nerve), thần kinh mác (peroneal nerve). Rất khó để tìm thấy trực khuẩn trong các tổn thương hoặc máu. Bệnh nhân sẽ không bị viêm nhiễm (non-infectious) và thường là tự hồi phục.



BỆNH PHONG THỂ CỦ

Ba thể còn lại miêu tả sự tiếp diễn giữa LL và TL. Chúng được gọi là **phong thể trung gian u** (Borderline Lepromatous – **BL**), **phong thể trung gian** (Borderline – **BB**) và **phong thể trung gian củ** (Borderline Tuberculoid – **BT**). Các tổn thương da trong BL sẽ nhiều hơn và đa hình thể hơn so với BT.

Phản ứng lepromin trên da là một xét nghiệm tương tự như xét nghiệm PPD được sử dụng trong bệnh lao. Nó đánh giá khả năng tạo ra phản ứng quá mẫn muộn để chống lại các kháng nguyên *Mycobacterium leprae*. Xét nghiệm này được dùng để tiên lượng bệnh nhiều hơn là dùng để chẩn đoán và được dùng để áp dụng trên bệnh nhân trong phương pháp sắc ký miễn dịch (immunologic spectrum). Xét nghiệm này có ý nghĩa trong chẩn đoán khi bệnh nhân mắc TL đã hình thành đáp ứng miễn dịch trung gian qua tế bào trước đó, cho nên kết quả sẽ dương tính trong xét nghiệm lepromin trên da, còn ở những bệnh nhân không thể tạo ra được đáp ứng miễn dịch trung gian qua tế bào, sẽ đáp ứng âm tính với lepromin.

Xem Chương 19 về phân trình bày trong điều trị bệnh phong

15.10. Bảng sắc ký của bệnh phong

	Thể Củ	Thể Trung Gian	Thể U
Số tổn thương ở da	Một	Một vài	Nhiều
Lông tóc ở vùng da bị tổn thương	Không mọc	Mọc thưa thớt	Không bị ảnh hưởng
Cảm giác ở những vùng ngoại biên bị tổn thương	Mất hoàn toàn	Mất nhiều	Không bị ảnh hưởng*
Trực khuẩn kháng acid ở những vùng bị tổn thương	Không	Nhiều	Vô số
Phản ứng lepromin trên da	Dương tính mạnh	Không phản ứng	Không phản ứng

*(Nhưng tổn thương các dây thần kinh ngoại biên gây ra tình trạng tê liệt các bàn tay và chân là một món quà!)

MYCOBACTERIA KHÔNG ĐIỂN HÌNH

Mycobacteria không điển hình (*Mycobacterium nontuberculosis*) là một phân nhóm phụ của loài *Mycobacterium*, chúng cư trú trong môi trường đất và nước. Ở những người có hệ miễn dịch khỏe mạnh hiếm khi bị phát bệnh mặc dù có tiếp xúc nhiều lần, thậm chí là hằng ngày với vi khuẩn. Hiện nay, tỷ lệ mắc bệnh đang ngày càng gia tăng, mặc dù có gia tăng về sự nhận thức cũng như các phương pháp chẩn đoán của phòng xét nghiệm đã được cải thiện. NTM có thể gây ra một loạt các bệnh lý từ việc xâm thực không triệu chứng (asymptomatic colonization) cho đến viêm phổi mạn tính không thể chữa trị.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Thái độ điều trị đầu tiên của người thầy thuốc đối với NMT cũng giống như ở những bệnh nhân AIDS có kèm theo bệnh lý nhiễm khuẩn **Mycobacterium avium complex (MAC)**. Đây là một bệnh lý nhiễm khuẩn cơ hội rất phổ biến ở những bệnh nhân mắc AIDS và có nồng độ tế bào T-CD4 <50 tế bào/mm³. Ở những bệnh nhân này thường có biểu hiện sốt không rõ nguyên nhân, sụt cân, tiêu chảy, căng thẳng và chỉ số phosphatase kiềm thường quy cao. Việc chẩn đoán xác định được dựa vào xét nghiệm cấy máu để tìm vi khuẩn. Những bệnh nhân này thường đáp ứng tốt khi được điều trị bằng các kháng sinh thích hợp và bằng việc bắt đầu điều trị kháng virus (ART) trong HIV.

MAC còn là nguyên nhân phổ biến nhất trong bệnh lý viêm phổi do nhiễm NTM. Nó thường biểu hiện theo một trong hai cách sau: 1) bệnh hang thùy trên phổi, chủ yếu là ở nam giới có hút thuốc lá hoặc 2) thùy phổi giữa và dưới có liên quan đến giãn phế quản và các thâm nhiễm dạng nốt (nodular infiltrate) ở phụ nữ độ tuổi trung niên không có hút thuốc. Điều trị bệnh viêm phổi do nhiễm MAC là rất lâu dài và gian khổ, yêu cầu phải kéo dài trung bình 18 tháng trong điều trị với nhóm macrolid (clarithromycin, azithromycin) dựa vào phác đồ điều trị.

NTM có thể gây ra bệnh phổi, viêm hạch, các tổn thương da, viêm xương và khớp, và còn nhiều hơn thế. Xem **Mục 15.11** để có cái nhìn tổng quan hơn về các vi khuẩn NTM này.

15.11. Bảng Tóm Tắt Về *Mycobacteria*.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Trực Khuẩn	Hình Thể	Chuyển Hóa	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị	Chú Ý
Mycobacterium tuberculosis	1. 40% tổng lượng khô của tế bào là lipid 2. Chủ yếu là acid myc-olic 3. dài và mỏng 4. Không di động	1. Hiếu khí 2. Catalase (+) 3. Phát triển chậm	1. Mycosid A. Yếu tố thờng: chỉ thấy ở các chủng có độc lực cao (có thể có vai trò làm giải phóng TNF (cachectin), gây ra sụt cân). B. Sulfatid: ức chế chức năng thực bào của lysosom C. Wax D: hoạt động như là một chất bổ trợ 2. Thê chứa sắt (Mycobactin) 3. Ký sinh nội bào tùy ý: M.tuberculosis có thể tồn tại và phân đôi bên trong đại thực bào Chú ý!!! a. Không di động b. Không vỏ nhày c. Không pili	Không có nội độc tố và cả ngoại độc tố (có lipopolysaccharid, nhưng không có Lipid A)	Bệnh Lao A. Lao sơ nhiễm: 1. Không triệu chứng 2. Có triệu chứng, thường liên quan đến phổi hoặc các cơ quan khác. B. Lao thứ phát: 1. Bệnh phổi 2. Màng phổi hoặc màng ngoài tim. 3. Viêm hạch lympho 4. Thận 5. Xương 6. Khớp 7. Hệ thần kinh trung ương 8. Lao kê	1. Nhuộm kháng acid 2. Nuôi cấy nhanh: nuôi cấy phóng xạ bactec, là một phương pháp làm hóa lỏng trong ống nghiệm, bằng palmitate phóng xạ như là một nguồn carbon. Mycobacteria sinh trưởng và sử dụng nguồn carbon, cho phép phát hiện sớm vi khuẩn (1-2 tuần) 3. Xét nghiệm PPD 4. IGRA (thử nghiệm giải phóng interferon gamma). 5. X-quang 6. Genne Xpert MTB/Rif	5 dòng thuốc: 1. Isoniazid (INH) 2. Rifampin 3. Pyrazinamid 4. Ethambutol 5. Streptomycin	Xét nghiệm PPD A. Vùng sưng cứng có ý nghĩa: 1. Phản ứng (+): a. $\geq 5\text{mm}$ (ở người bị suy giảm miễn dịch) b. $\geq 10\text{mm}$ (ở người có bệnh lý mạn tính hoặc có yếu tố nguy cơ khi tiếp xúc với TB). c. $\geq 15\text{mm}$ (tất cả những người còn lại) B. Phản ứng (+) không có nghĩa là bệnh lý đang hoạt động C. Có thể có (-) giả ở những bệnh nhân AIDS hoặc ở những người bị suy dinh dưỡng nặng

Trực Khuẩn	Hình Thể	Chuyển Hóa	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị	Chú Ý
Mycobacterium leprae		1. Catalase (+) 2. Phát triển tốt ở nhiệt độ thấp 3. Phenolase (+) , chuyển hóa Dopa thành một sản phẩm sắc tố (được sử dụng cho chẩn đoán)	1. Không di động 2. Ký sinh nội bào tùy ý		Bệnh Phong A. Phong u (LL): 1. Miễn dịch trung gian qua tế bào giảm thấp 2. Vi khuẩn được tìm thấy ở mọi nơi (các cơ quan và máu) 3. Da, dây thần kinh, mắt, tinh hoàn: nổi nhiều u và nốt sần ở da, mặt sưng, mũi hình yên ngựa, đau thần kinh ngoại biên, co kéo các ngón tay và chân, mù, vô sinh (do tổn thương tinh hoàn) B. Các thể trung gian: BL, BB và BT C. Phong củ (TL): 1. Vẫn còn miễn dịch trung gian qua tế bào 2. Khó nuôi cấy M. leprae từ da hoặc máu 3. Da và các dây thần kinh bị ảnh hưởng: các tổn thương nông ở một bên cơ thể	1. KHÔNG thể phát triển trên môi trường nuôi cấy nhân tạo; chỉ có thể được nuôi cấy ở một vài loài động vật như là lòng bàn chân chuột, con tatu hoặc khỉ. 2. Sinh thiết da và thần kinh: sẽ phát hiện trực khuẩn kháng acid (phong u) hoặc u hạt (phong củ).	1. Rifampin 2. Dapsone 3. Clofazimine *Các phản ứng phong (type 1 và type 2) có thể xảy ra trong lúc điều trị (xem thảo luận về thuốc điều trị phong để biết thêm chi tiết).	<i>Xét nghiệm lepromin trên da:</i> Mặc dù không có nhiều hữu ích cho việc chẩn đoán, nhưng nó giúp xác định kết quả trong phương pháp sắc ký miễn dịch.

MYCOBACTERIA KHÔNG ĐIỂN HÌNH

Tên	Các Biểu Hiện Lâm Sàng Thường Gặp	Điều Trị (tổng quan)	Chú Ý
M. avium complex (bao gồm M. avium và M. intracellulare)	1. Ở bệnh nhân AIDS: nhiễm khuẩn lan tỏa kèm sốt cao, sụt cân, viêm gan và tiêu chảy 2. Ở những người có miễn dịch: a. Bệnh hang phổi ở thùy trên ở nam giới hút thuốc b. Thâm nhiễm dạng nốt ở thùy giữa và dưới của phổi và bệnh giãn phế quản ở phụ nữ độ tuổi trung niên không hút thuốc.	1. Bệnh nhiễm khuẩn ở bệnh nhân AIDS: clarithromycin, rifampin hoặc rifabutin và ethambutol 2. Bệnh phổi: clarithromycin, rifampin, ethambutol 3. Bệnh viêm hạch: phẫu thuật cắt bỏ	1. Là nguyên nhân thường gặp của Sốt không rõ nguyên nhân (FUO) ở những bệnh nhân AIDS. 2. Là nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh viêm phổi do nhiễm NTM.
M. kansasii	1. Bệnh phổi: bệnh hang phổi ở thùy trên (biểu hiện tương tự như bệnh lao). 2. Bệnh lan tỏa (suy giảm miễn dịch)	Isoniazid, rifampin, ethambutol	Là nguyên nhân thường gặp thứ 2 trong bệnh viêm phổi do nhiễm NTM ở Mỹ
M. abscessus	1. Bệnh phổi 2. Bệnh ở da, mô mềm và xương	1. Bệnh phổi: thường yêu cầu phải phẫu thuật kết hợp với thuốc kháng sinh để điều trị (cần có kháng sinh đồ để giúp định hướng điều trị) 2. Nhóm macrolid (clarithromycin, azithromycin) kết hợp với các thuốc tiêm tĩnh mạch khác (amikacin, cefoxitin hoặc imipenem).	Nuôi cấy nhanh: thường phát triển trong môi trường nuôi cấy < 7 ngày
M. fortuitum	1. Bệnh ở da, mô mềm và xương	Hai nhóm có hiệu quả trong thực nghiệm (<i>in vitro</i>): amikacin, ciprofloxacin, sulfonamid, clarithromycin và nhiều loại khác	1. Nuôi cấy nhanh 2. Là loại lây truyền thường gặp trong phòng thí nghiệm. 3. Thường cư trú ở những bồn rửa chân dơ bẩn
M. chelonae	1. Bệnh ở da, mô mềm và xương 2. Bệnh lan tỏa 3. Viêm giác mạc	Hai nhóm có hiệu quả trong thực nghiệm: tobramycin, clarithromycin, linezolid, imipenem, amikacin	Thường đáp ứng tốt với điều trị
M. marinum	Bệnh ở da, mô mềm và xương (“U Hạt Bể Bơi”)	Thường sử dụng hai nhóm: clarithromycin, ethambutol, rifampin	Phổ biến ở nước ngọt và nước mặn
M. ulcerans	“Loét Buruli”: gây nên loét hoại tử da	Mỡ ở phẫu thuật thường kết hợp với clarithromycin và rifampin	Được phát hiện ở rừng mưa nhiệt đới

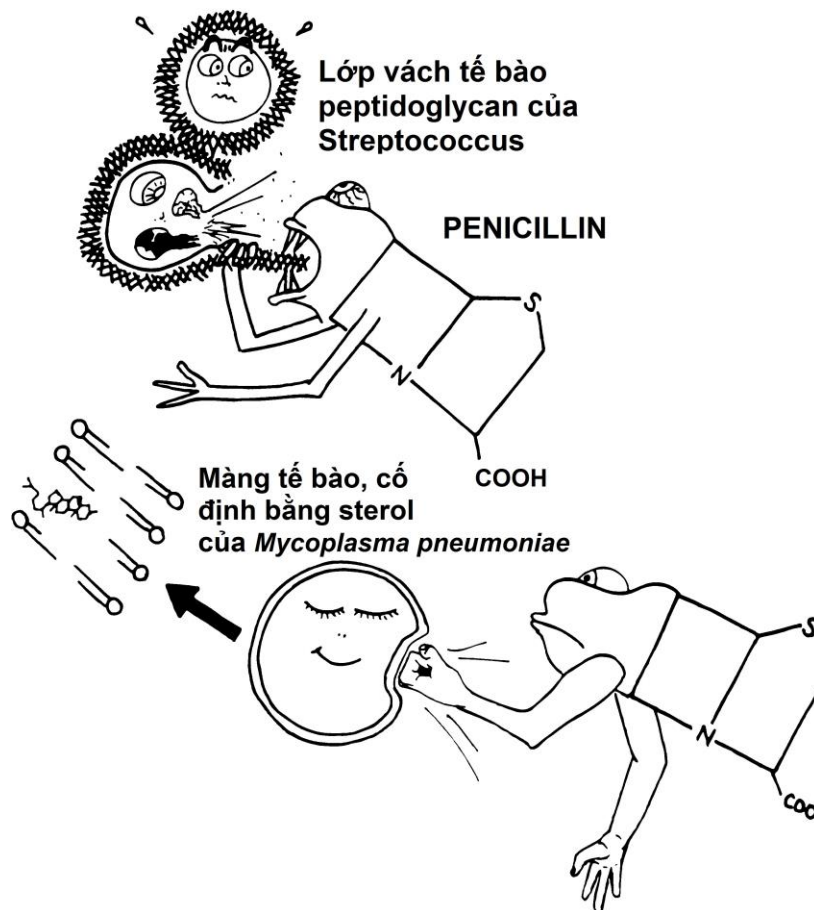
VI KHUẨN KHÔNG CÓ VÁCH TẾ BÀO

CHƯƠNG 16. MYCOPLASMA

Họ Mycoplasmataceae là những vi vật sống tự do có kích thước rất nhỏ và có khả năng tự sao chép. Chúng nhỏ hơn cả một vài virus có kích thước lớn. Họ Mycoplasmataceae không phải là vi khuẩn thực sự bởi vì chúng không có lớp vách tế bào peptidoglycan. Chúng chỉ được bảo vệ bởi một lớp màng tế bào, được cố định bởi các sterol (giống như cholesterol) để giúp bảo vệ các bào quan của tế bào khỏi môi trường ngoại bào. Do không có vách tế bào cố định cho nên Mycoplasmataceae có thể thay đổi một loạt các hình dạng, từ tròn cho đến thuôn dài. Vì vậy không thể phân loại chúng là trực khuẩn hay là cầu khuẩn. Do thiếu một vách tế bào đã giải thích sự không hiệu quả của các kháng sinh tấn công vào vách tế bào (penicillin, cephalosporin), cũng như là tính hiệu quả của các kháng sinh tấn công vào ribosom (erythromycin, tetracyclin).

Có 2 loài gây bệnh lý trong họ Mycoplasmataceae đó là *Mycoplasma pneumoniae* và *Ureaplasma urealyticum*.

16.1. Mycoplasmataceae được bao xung quanh bởi một màng tế bào, được cố định bằng các sterol. Penicillin và cephalosporin thất bại trong việc phá hủy lớp màng tế bào này, trong khi chúng lại thành công khi phá hủy lớp vách tế bào của *Streptococcus* gram (+) ở gần đó.



Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae gây nên viêm phế quản tự giới hạn (self – limited bronchitis) và viêm phổi nhẹ. Đây là một trong số nguyên nhân gây viêm phế quản và viêm phổi do nhiễm khuẩn ở trẻ vị thành niên và người lớn. Sau khi lây truyền thông qua đường hô hấp, các vi khuẩn này tấn công vào các tế bào biểu mô ở đường hô hấp với sự “trợ giúp” của protein P1 (một yếu tố tốc độ lực adhesin). Sau 2 – 3 tuần ủ bệnh, những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn sẽ khởi phát từ từ các triệu chứng như sốt, đau họng và ho khan dai dẳng. Điều này gợi ý như là một bệnh lý **viêm phổi thoáng qua**, bởi vì trên lâm sàng bệnh nhân không hề cảm thấy mệt mỏi. Chụp X-quang cho thấy thâm nhiễm dạng sợi, nó trông tệ hơn hẳn so với những gợi ý của triệu chứng lâm sàng và khám thực thể. Hầu hết các triệu chứng tự mất đi trong khoảng 1 tuần, mặc dù ho và thâm nhiễm (được thấy trên phim X-quang) có thể kéo dài đến 2 tháng. Mặc dù *Mycoplasma* là một vi khuẩn nhưng biểu hiện ho khan và hình ảnh thâm nhiễm trên X-quang lại phù hợp hơn với một bệnh lý viêm phổi (không điển hình) do virus (xem Chương 13, trang).

Vì nhiều lý do không rõ ràng nào đó mà có đến 7% bệnh nhân bị nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* có thể tiến triển chứng **nổi hồng ban đa dạng** (erythema multiforme) hoặc **hội chứng Stevens – Johnson**, là một phản ứng nghiêm trọng ở da đặc trưng bởi phát ban phỏng nước và bóng nước khắp hết niêm mạc da ở những nơi tiếp hợp (junction) của miệng, mắt và da.

Các xét nghiệm để chẩn đoán bao gồm:

1) **Ngưng kết tổ lạnh:** Bệnh nhân bị nhiễm *Mycoplasma pneumoniae* có thể phát triển các kháng thể đơn dòng IgM chống lại một loại kháng nguyên trên màng tế bào hồng cầu được gọi là kháng nguyên “I”, xuất hiện do bị biến đổi bởi nhiễm khuẩn (làm cho nó thành kháng nguyên). Các kháng thể này liên kết với các tế bào hồng cầu và làm chúng ngưng kết lại ở nhiệt độ 4°C. Vì thế các kháng thể này còn được gọi là các ngưng kết tổ lạnh (cold agglutinin). Chúng phát triển vào tuần thứ 1 hoặc thứ 2 trong nhiễm khuẩn *Mycoplasma pneumoniae*, và đạt đỉnh vào tuần thứ 3 sau khi khởi phát các triệu chứng bệnh rồi giảm dần trong một vài tháng.

Ta có thể thực hiện xét nghiệm đơn giản này ngay tại giường bệnh. Cho máu của bệnh nhân vào một ống chống đông. Sau đó đặt ống này vào nước đá, máu sẽ kết dính lại với nhau nếu như bệnh nhân đã phát triển các kháng thể kết tổ lạnh. Điều ngạc nhiên là khi ta lấy ống ra khỏi nước đá, máu đã bị kết dính sẽ rã ra bởi nhiệt độ ấm của lòng bàn tay.

2) **Xét nghiệm cố định bổ thể:** Huyết thanh của bệnh nhân được trộn lẫn với các kháng nguyên glycolipid từ *Mycoplasma pneumoniae* đã được chuẩn bị sẵn. Sự gia tăng nồng độ kháng thể gấp 4 lần giữa hai bệnh phẩm cấp tính và vừa mới khỏi bệnh cho phép chẩn đoán một nhiễm khuẩn vừa mới xảy ra.

3) **Nuôi cấy đằm:** Họ Mycoplasmataceae (kể cả *M. pneumoniae* và *M. urealyticum*) có thể phát triển được trong môi trường nuôi cấy nhân tạo. Môi trường nuôi cấy này phải giàu chất cholesterol và có chứa các acid nucleic (purin và pyrimidin). Sau 2 – 3 tuần, từ một vùng xâm thực có dạng mác vòm có kích thước rất nhỏ của *Mycoplasma* sẽ xuất hiện giống như một cái

“trứng chiên”. Những vùng xâm thực trong vùng nuôi cấy *Mycoplasma pneumoniae*, là một tác nhân quan trọng nhất của chủng này trong việc gây bệnh cho con người, không tạo nên quang sáng (halo). Bề mặt xung quang vùng xâm thực của chúng có dạng gồ ghề giống như một **trái dâu tằm**.

4) **Thăm dò ADN của Mycoplasma:** Các mẫu đàm được trộn lẫn với một chuỗi AND tái tổ hợp tương đồng đã được đánh dấu của Mycoplasma. Việc thăm dò tái tổ hợp này sẽ đánh dấu AND của Mycoplasma nếu có trong mẫu đàm.

5) ADN của Mycoplasma trong mẫu đàm có thể được phát hiện bởi phương pháp **phản ứng chuỗi polymerase (PCR)**.

Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên không cần phải được điều trị nhưng nếu tiến triển viêm phổi thoáng qua thì việc điều trị sẽ giúp rút ngắn thời gian và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Một lần nữa, vì *Mycoplasma* không hề có vách tế bào, các kháng sinh nhóm β – lactam sẽ không có tác dụng gì cả. Các nhóm chính dùng để điều trị cho *Mycoplasma pneumoniae* đó là nhóm **macrolid** (azithromycin, clarithromycin), nhóm **tetracyclin** (doxycyclin) và nhóm **quinolon** (ciprofloxacin, levofloxacin). Chúng tôi gọi những nhóm thuốc này là “**phổ không điển hình**” khi mà chúng có phổ tác dụng lên các vi khuẩn không điển hình như là *Mycoplasma*, *Legionella* và *Chlamydia*, trong đó ngoài việc viêm phổi do virus thì tất cả chúng đều gây ra viêm phổi không điển hình (viêm phổi không điển hình là một tên gọi nhằm ám chỉ cho việc đó là các kháng sinh penicillin không có tác dụng điều trị trên những loại viêm phổi này).

Ureaplasma urealyticum

(*Mycoplasma* dòng – T)

Chờ đã!!! Tại sao loài thứ hai trong họ Mycoplasmataceae lại không được gọi là “*Mycoplasma*”? Người đàn ông đã đặt tên cho loài vi sinh vật nhỏ bé này không bao giờ muốn bạn quên rằng *Ureaplasma* rất yêu thích “bơi lội” trong nước tiểu và giải phóng ra urease để phân hủy urê (vì vậy nó chính là “urê – lytic”!). Đôi khi nó được xem như là một dòng **T** (T – strain) của *Mycoplasma*, tức là chúng tạo nên một vùng xâm thực có kích thước nhỏ (**Tiny**) khi được nuôi cấy.

Ureaplasma urealyticum là một phần của hệ vi sinh vật bình thường ở khoảng 60% phụ nữ có hoạt động tình dục lành mạnh và thường lây nhiễm qua đường tiết niệu dưới, gây nên viêm niệu đạo. Đặc trưng của viêm niệu đạo đó là cảm giác nóng rát khi đi tiểu (tiểu khó) và đôi khi có chảy dịch nhầy màu vàng từ niệu đạo. *Neisseria gonorrhoeae* và *Chlamydia trachomatis* là vi khuẩn khác gây nên viêm niệu đạo (xem Chương 13, trang).

Ureaplasma urealyticum có thể được phát hiện bởi khả năng chuyển hóa urea thành amoniac và carbon dioxid của chúng.

16.2. Bảng Tóm Tắt Về Họ Mycoplasmataceae

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

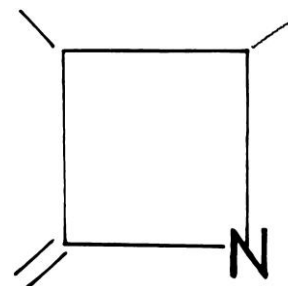
Vi Khuẩn	Hình Thể	Chuyển Hóa	Độc Lực	Độc Tố	Lâm Sàng	Chẩn Đoán	Điều Trị	Chú Ý
Mycoplasma pneumoniae	1. KHÔNG Vách Tế Bào 2. Đa hình thể: có thể xuất hiện với hình dạng thuôn dài. 3. Những vi khuẩn nhỏ này có khả năng phát triển và sinh sản ở bên ngoài như một tế bào sống (nhỏ hơn một vài loại virus: 1-2μ) 4. Di động	1. Yêu cầu phải có CHOLESTEROL cho sự hình thành màng tế bào 2. Yếm khí tùy ý	Protein P1: bám vào các tế biểu mô của đường hô hấp	KHÔNG	1. Viêm khí – phế quản 2. Viêm phổi thoáng qua (còn được gọi là viêm phổi không điển hình): sốt, ho khan	1. Ngưng kết tố lạnh 2. Xét nghiệm cổ định bổ thể 3. Nuôi cấy: mất 2 – 3 tuần A. Yêu cầu phải có cholesterol và acid nucleic B. Cho thêm penicillin để ức chế sự phát triển của các vi khuẩn ngoại lai khác C. Làm các vùng xâm thực xuất hiện với hình dạng “trứng chiên” hoặc “dầu tầm” (trong trường hợp của <i>Mycoplasma pneumoniae</i>) 4. Xét nghiệm xác định nhanh: có thể xét nghiệm đàm bằng các đoạn dò AND (phương pháp lai acid nucleic). PCR các mẫu đàm	1. Macrolid: a. Azithromycin b. Clarithromycin 2. Tetracyclin: a. Doxycycline 3. Quinolone: a. Ciprofloxacin b. Levofloxacin *Penicillin và Cephalosporin KHÔNG có tác dụng vì Mycoplasma không hề có vách tế bào	1. Kiểm tra X-quang sẽ thấy các vết thâm nhiễm trông tẻ hơn so với các biểu hiện trên lâm sàng và khi thăm khám 2. Bệnh thường xảy ra ở trẻ em, thanh thiếu niên và người lớn còn trẻ tuổi (young adult)
Ureaplasma urealyticum	1. KHÔNG Vách Tế Bào 2. Đa hình thể	1. Yêu cầu phải có CHOLESTEROL 2. Urease: chuyển hóa urê thành amoniac và CO ₂		KHÔNG	Viêm niệu đạo không phải do lậu cầu: nóng rát khi đi tiểu kèm theo chảy dịch nhầy màu vàng từ niệu đạo	1. Yêu cầu phải có cholesterol và urê để phát triển 2. Vùng xâm thực có kích thước rất nhỏ bé (vì thế còn được gọi là dòng – T)	1. Erythromycin 2. Tetracycline	Mycoplasma thể T (T = Tiny)

CÁC LOẠI THUỐC KHÁNG SINH

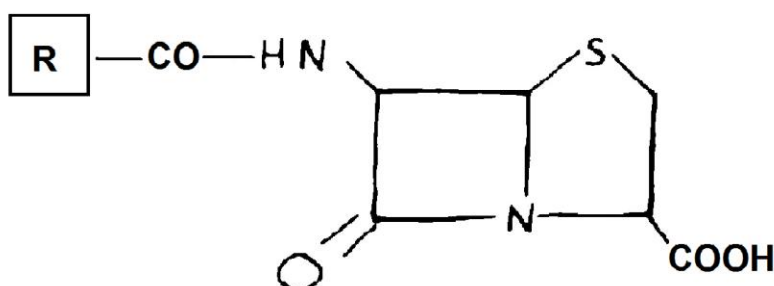
CHƯƠNG 17. KHÁNG SINH HỌ PENICILLIN

Kể từ khi chúng được sử dụng trong Thế chiến thứ II, **penicillin** đã làm cho việc điều trị nhiễm khuẩn được trở nên an toàn và hiệu quả hơn rất nhiều. Qua thời gian, rất nhiều loại vi khuẩn đã thay đổi cách thức đề kháng với kháng sinh. May mắn thay, các nhà khoa học đã tiếp tục phát triển nhiều loại penicillin mới, cũng như là các loại kháng sinh khác để có khả năng đánh bại sự đề kháng của vi khuẩn.

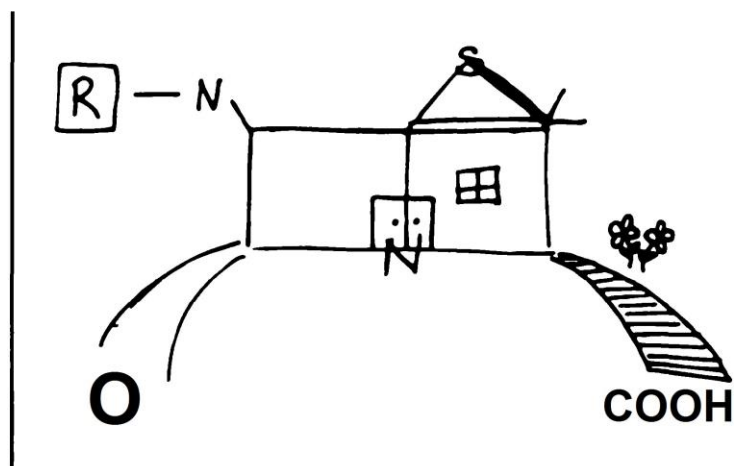
17.1. Cái khung trông đơn giản kia chính là một vòng beta – lactam. Tất cả các kháng sinh họ penicillin đều có vòng beta – lactam. Đó là lý do vì sao chúng còn được gọi là **các kháng sinh beta – lactam**.



17.2. Penicillin có các vòng khác được liên kết với vòng beta – lactam.



17.3. Ngôi nhà penicillin. Bức tranh trông giống ngôi nhà này có một căn phòng mới được xây ở bên trong. Hãy chú ý về cây ăng-ten hiện đại kia chạy bằng hệ thống âm thanh groovy. Bạn sẽ thấy sự thay đổi sau khi thay đổi cây ăng-ten, thêm vào cây ăng-ten khác, hoặc xây dựng một tầng hầm sẽ tạo ra các loại penicillin mới có sự khác nhau về hiệu lực và phổ tác dụng.



Cơ Chế Tác Dụng

Penicillin không chỉ làm chậm sự phát triển của vi khuẩn mà chúng còn tiêu diệt cả khuẩn. Do đó chúng là chất diệt khuẩn (bactericidal).

Bạn sẽ hồi tưởng lại (xem Chương 1) là cả vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm đều có chứa các peptidoglycan ở vách tế bào của chúng. Những thứ này bao gồm sự lặp đi lặp lại của các đơn vị disaccharid được liên kết với các amino acid (các peptid). Enzym xúc tác cho các liên kết này được gọi là **transpeptidase**.

Penicillin vừa phải né tránh khỏi sự bảo vệ của vi khuẩn và vừa phải thâm nhập qua các lớp vách tế bào ở bên ngoài để đến được màng nguyên sinh ở bên trong. Ở vi khuẩn Gram âm, penicillin phải vượt qua được các kênh được biết như là các **porin**. Sau đó **vòng beta – lactam penicillin gắn kết và ức chế cạnh tranh với enzym transpeptidase**. Sự tổng hợp vách tế bào bị kìm hãm, và thế là vi khuẩn bị tiêu diệt. Bởi vì penicillin gắn kết với transpeptidase, nên enzym này còn được gọi là **protein gắn penicillin** (penicillin – binding protein).

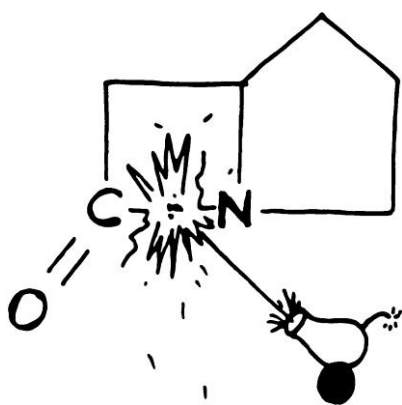
Để có được tác dụng hiệu quả thì penicillin beta – lactam phải:

- 1) Xuyên qua được các lớp tế bào.
- 2) Giữ được tính nguyên vẹn của vòng beta – lactam.
- 3) Gắn kết được với transpeptidase (protein gắn penicillin).

Sự Đề Kháng Với Các Kháng Sinh Nhóm Beta – Lactam

Vi khuẩn bảo vệ bản thân của chúng khỏi sự tấn công của họ penicillin bằng 4 cách. Cả vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm sử dụng các cơ chế khác nhau:

1) Cách một đó là vi khuẩn Gram âm bảo vệ bản thân của chúng bằng việc ngăn chặn penicillin thâm nhập qua các lớp của tế bào bằng cách thay đổi các porin. Nhớ rằng vi khuẩn Gram âm có một lớp lipid kép bao xung quanh lớp peptidoglycan của chúng (xem Chương 1). Kháng sinh phải có kích thước vừa đúng và có thể chui qua các kênh porin của vi khuẩn, một vài loại penicillin không thể chui qua được lớp tế bào này. Bởi vì vi khuẩn Gram dương không hề có hàng rào bảo vệ như vi khuẩn Gram âm, cho nên vi khuẩn Gram dương không sử dụng cách bảo vệ này.



2) Cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm đều có thể có enzym beta – lactamase để bẻ gãy liên kết C – N của vòng beta – lactam.

17.4. Enzym beta – lactam (được mô tả như là một khẩu pháo) bẻ gãy liên kết C – N.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Vi khuẩn Gram dương (như là *Staphylococcus aureus*) **tiết** ra beta – lactamase (gọi là **penicillinase**) để cố gắng ngăn chặn kháng sinh ở bên ngoài lớp vách peptidoglycan.

Vi khuẩn Gram âm thì lại có enzym beta – lactamase liên kết với các màng nguyên sinh để phá hủy nhóm penicillin beta – lactam khi đi vào khoảng chu chất (periplasmic space).

3) Vi khuẩn có thể thay đổi cấu trúc phân tử của transpeptidase để từ đó kháng sinh beta – lactam sẽ không thể liên kết được. *Staphylococcus aureus* đề kháng Methicillin (MRSA) bảo vệ bản thân của chúng theo cách thức này, làm cho chúng đề kháng với **TẤT CẢ** các thuốc kháng sinh họ penicillin.

4) Cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm đều có thể còn phát triển khả năng chủ động bơm ra ngoài các beta – lactam trước khi chúng có thể liên kết với enzym transpeptidase. Điều này còn được gọi là cơ chế bơm “ngoại dòng” (“efflux” pump).

Tác Dụng Phụ

Tất cả các nhóm penicillin đều có thể ra các phản ứng phản vệ (dị ứng). Là một phản ứng dị ứng cấp, có thể xảy ra từ một vài phút cho đến vài giờ và qua trung gian IgE. Co thắt phế quản, nổi mề đay (phát ban) và sốc phản vệ (mất khả năng duy trì của huyết áp) có thể xảy ra. Thông thường hơn, tùy vào mỗi cá nhân mà phát ban có thể xuất hiện chậm trễ từ vài ngày đến vài tuần sau.

Tất cả các kháng sinh trong họ penicillin có thể gây ra tiêu chảy do phá hủy hệ vi khuẩn chí tự nhiên của đường ruột và cho phép vi khuẩn gây bệnh đề kháng thuốc (như là *Clostridium difficile*) phát triển.

Các Loại Nhóm Kháng Sinh Penicillin

Gồm có 5 loại:

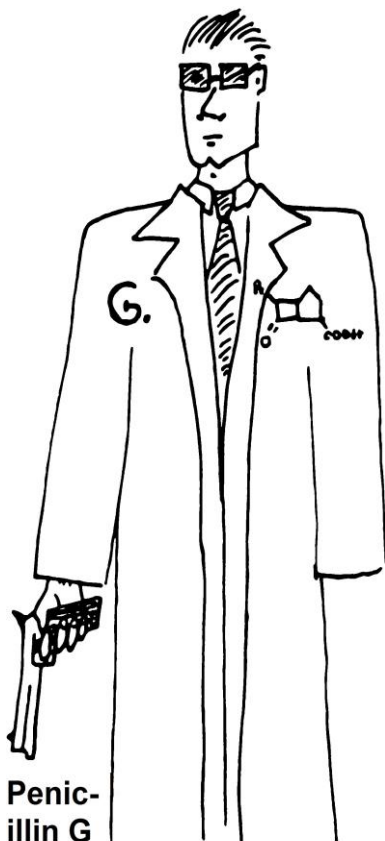
1) **Penicillin G:** đây là loại penicillin đầu tiên được phát hiện bởi Fleming, khi đã chú ý rằng loài nấm mốc *Penicillium notatum* đã tiết ra một chất hóa học gây ức chế *Staphylococcus aureus*. Penicillin đã được sử dụng lần đầu tiên cho con người vào năm 1941.

2) **Aminopenicillin:** là những penicillin thường có phổ tác dụng rộng hơn đối với vi khuẩn Gram âm.

3) **Penicillin kháng penicillinase:** đây là nhóm kháng sinh được sử dụng để chống lại beta – lactamase (là một enzym làm phá hủy các vòng beta – lactam) được tiết ra bởi *Staphylococcus aureus*.

4) **Penicillin kháng Pseudomonas** (bao gồm carboxypenicillin, ureidopenicillin và monobactam): Nhóm kháng sinh này còn có phổ tác dụng rộng hơn nữa để chống lại vi khuẩn Gram âm (bao gồm cả *Pseudomonas aeruginosa*).

5) **Cephalosporin**: Đây là một nhóm các kháng sinh được sử dụng rộng rãi, đều có một vòng beta – lactam và đều có khả năng chống lại beta – lactamase. Chúng có phổ tác dụng lên cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Có rất nhiều loại vi khuẩn tiết ra cephalosporinase, làm cho chúng có khả năng đề kháng lại rất nhiều thuốc kháng sinh này.



Penicillin G

17.5. Penicillin G là một G – man* đầu tiên của các loại penicillin. Chúng có công thức về liều lượng penicillin G dùng cho đường uống, nhưng chúng lại thường được chỉ định tiêm bắp (IM) hoặc tiêm tĩnh mạch (IV). Chúng thường được để dưới dạng kết tinh (crystalline form) để làm tăng thời gian bán thải.

Hiện nay đã có rất nhiều vi khuẩn đã phát triển khả năng đề kháng với G – man già này bởi vì ông ta khá nhạy cảm với enzym beta – lactamase. Nhưng ở một vài thời điểm thì G – man này vẫn còn được sử dụng:

1) Viêm phổi do *Streptococcus pneumoniae*. (Tuy nhiên, các chủng đề kháng thuốc hiện nay khá phổ biến).

Penicillin V là một dạng của penicillin dùng bằng đường uống. Nó bền vững trong môi trường acid của dịch dạ dày. Kháng sinh này thường được chỉ định trong viêm họng do nhiễm liên cầu được gây ra do liên cầu tan huyết beta nhóm A vì nó có thể được sử dụng bằng đường uống.

Aminopenicillin

(Ampicillin và Amoxicillin)

Đây là những loại thuốc có **phổ tác dụng rộng** hơn so với Penicillin G, tấn công được nhiều loại vi khuẩn Gram âm. Khả năng tiêu diệt vi khuẩn Gram âm được tăng lên là do sự thâm nhập qua các lớp màng ngoài của vi khuẩn Gram âm và sự gắn kết với transpeptidase tốt hơn so với penicillin G. Tuy nhiên, cũng giống như penicillin G, nhóm aminopenicillin vẫn bị ức chế bởi penicillinase.

Vi khuẩn Gram âm bị tiêu diệt bởi các loại thuốc kháng sinh này bao gồm *Escherichia coli* và các chủng vi khuẩn đường ruột khác (*Proteus*, *Salmonella*, *Shigella*...). Tuy nhiên, sự đề kháng thuốc đã được nâng cao: 30% trong *Haemophilus influenzae* và có rất nhiều vi khuẩn đường ruột Gram âm khác đã “học” được cách tạo penicillinase và đã tạo ra được sự đề kháng.

* G – man: là một vị giáo sư bí ẩn, đầy quyền năng trong loạt game đình đám Half – Life. Tác giả có ý sử dụng cái tên của “vị giáo sư” G – man này vừa ngụ ý muốn nhấn mạnh từ **G** trong **penicillin G**, vừa muốn nhấn mạnh sự tăng **thời gian bán thải (half – life)** của kháng sinh. –ND–

Cần lưu ý rằng nhóm aminopenicillin là một trong số ít các loại thuốc có tác dụng chống lại các liên cầu đường ruột (enterococcus) Gram dương (xem **Mục 17.7**).

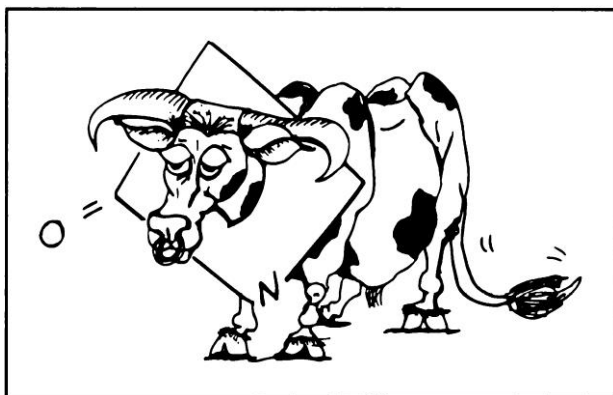
Cả ampicillin và amoxicillin có thể được chỉ định bằng đường uống, nhưng amoxicillin có tác dụng nhiều hơn khi được hấp thu qua đường miệng cho nên bạn sẽ thường xuyên sử dụng nó để điều trị cho những bệnh nhân ngoại trú bị viêm phế quản, viêm tai giữa và viêm xoang. Đây là loại thuốc được lựa chọn trong nhiễm khuẩn do *Listeria*.

Ampicillin IV thường được sử dụng chung với các loại kháng sinh khác như là các aminoglycosid (gentamicin) để có thể tác dụng lên một loạt các vi khuẩn Gram âm. Ở trong bệnh viện, bạn sẽ trở nên quen thuộc với bộ combo “**Amp – gent**”! Những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu nghiêm trọng thường là do bị nhiễm khuẩn đường ruột (enteric) Gram âm hoặc các enterococcus. Amp – gent thường được sử dụng theo kinh nghiệm do có phổ tác dụng rộng cho đến khi cho đến khi việc nuôi cấy xác định chính xác loại vi khuẩn gây bệnh.

Penicillin Kháng Penicillinase

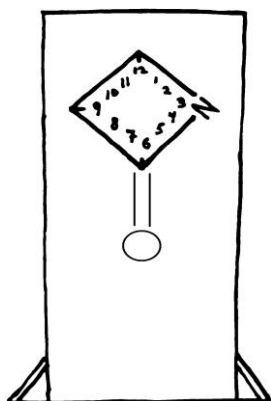
Methicillin, nafcillin và oxacillin là những loại thuốc kháng sinh kháng lại penicillinase để có thể tiêu diệt được *Staphylococcus aureus*. Chúng thường được chỉ định tiêm tĩnh mạch (IV).

Methicillin có hiệu quả cao trong việc chống lại sự nhiễm khuẩn do *Staphylococcus*, nhưng vì các rắc rối trong viêm thận mô kẽ (interstitial nephritis) nên nó đã được ngưng sử dụng tại Mỹ. Ta vẫn sẽ được nghe tên của chúng được sử dụng thường xuyên trong các tài liệu tham khảo trong các thử nghiệm về độ nhạy cảm (ví dụ như *Staphylococcus aureus* Đề Kháng Methicillin).



17.6. Bức tranh này sẽ giúp bạn nhớ tên gọi của nhóm penicillin IV kháng penicillinase: Tôi gặp (**Met**) một con bò (**Ox**) đang khó chịu (**Nasty**) với cái vòng beta – lactam trên cái cổ của nó.

Nafcillin là một loại thuốc kháng sinh được lựa chọn trong các nhiễm khuẩn *Staphylococcus* nghiêm trọng, như là viêm mô tế bào, viêm nội tâm mạc và nhiễm khuẩn huyết.



17.7. Một cái đồng hồ (**clocks**) đang phát ra tiếng tích tắc. Nó chỉ là một vấn đề về thời gian trước khi nhóm **penicillin đường uống kháng beta – lactamase** được khám phá ra: **Cloxacillin và dicloxacillin**.

Đây là những loại thuốc có tác dụng không có hiệu quả tốt trong việc chống lại các vi khuẩn Gram âm. Chúng được sử dụng cho vi khuẩn Gram dương, nhất là những loại tiết ra penicillinase (*Staphylococcus aureus*).

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Khi bệnh nhân có một nhiễm khuẩn vết thương ở da (viêm mô tế bào, chốc lở...) thì ta biết rằng bệnh nhân này có khả năng cao là đã nhiễm *Staphylococcus aureus* hoặc *Streptococcus* tan huyết beta nhóm A. Việc điều trị cho bệnh nhân bằng Penicillin G, V hoặc ampicillin sẽ không có hiệu quả đối với *Staphylococcus aureus* tiết *penicillinase*. Điều trị bằng một trong các loại kháng sinh kháng *penicillinase* sẽ giúp ta làm điều này, và nếu ta cho bệnh nhân một trong các loại thuốc kháng sinh uống thì bệnh nhân có thể trở về nhà và ta sẽ không còn phải bận tâm **suốt ngày (clock)** gì về bệnh nhân!!!

Hãy coi chừng!!! *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin (**MRSA**) hiện nay đã lưu hành ở trong cả nhiễm khuẩn bệnh viện mắc phải và nhiễm khuẩn mắc phải ở cộng đồng (community acquired MRSA). Nhóm penicillin kháng *penicillinase* vẫn là những loại thuốc được lựa chọn trong các nhiễm khuẩn do *Staphylococcus aureus* một khi MRSA đã được loại trừ (xem Chương 5).

Penicillin Chống Pseudomonas

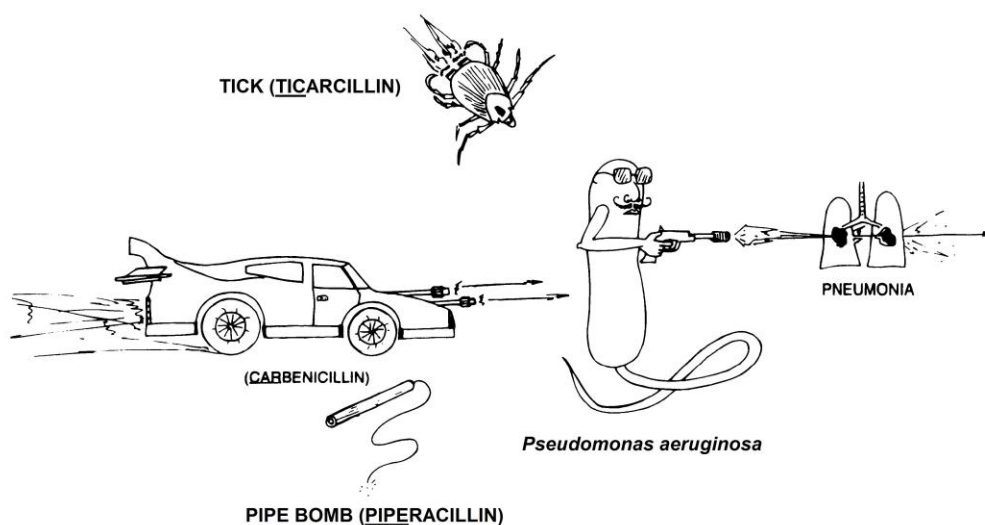
(Carboxypenicillin và Ureidopenicillin)

Đây là nhóm penicillin có phổ tác dụng mở rộng lên trực khuẩn Gram âm, đặc biệt là chống lại *Pseudomonas aeruginosa* khó tiêu diệt. Chúng còn có tác dụng chống lại các vi khuẩn yếm khí (*Bacteroides fragilis*) và nhiều vi khuẩn Gram dương.

17.8. *Pseudomonas* có thể gây nên viêm phổi nghiêm trọng và nhiễm khuẩn huyết, khi mà chúng kháng với rất nhiều loại thuốc kháng sinh. Bọn này rất gian xảo và lén lút vì thế ta cần phải nhờ đến sự giúp đỡ của James Bond* để tiêu diệt chúng. Bond là một người thật sự may mắn khi sở hữu 3 loại vũ khí tuyệt vời cho nhiệm vụ của anh ta. Anh ta có một chiếc xe – **car** – (với các loại vũ khí và phụ tùng đặc biệt), một con ve – **tick** – đã được huấn luyện đặc biệt có thể làm ổ bên trong các mục tiêu và hút đi sự sống của chúng hoặc một quả bom ống – **pipe** – megaton:

Nhóm Carboxypenicillin: **Ticarcillin** và **Carbenicillin**

Nhóm Ureidopenicillin: **Piperacillin** và **mezlocillin**



Những loại thuốc này nhạy cảm với penicillinase, do đó hầu hết *Staphylococcus aureus* đã đề kháng với chúng. Carbenicillin có một số nhược điểm nhất định như là phổ tác dụng thấp nên cần phải cho với liều lượng cao, tăng giữ natri, rối loạn chức năng tiểu cầu, và hạ kali máu (hypokalemia). Các loại thuốc tiêm này hiện nay không còn được sử dụng tại Mỹ, mà thay vào đó là ticarcillin hoặc ureidopenicillin đã làm giảm các vấn đề này và giúp tăng tính kháng khuẩn.

Các Chất Ức Chế Beta - Lactamase

(Acid clavulanic, Sulbactam và Tazobactam)

Các dẫn xuất acid penicillanic này gây ức chế beta – lactamase. Chúng có thể được cho dùng chung với nhóm penicillin để tạo ra một sự phối hợp đề kháng beta – lactamase.

Amoxicillin và acid clavulanic = Augmentin (tên biệt dược)

Ticarcillin và acid clavulanic = Timentin (tên biệt dược)

Ampicillin và sulbactam = Unasyn (tên biệt dược)

Piperacillin và tazobactam = Zosyn (tên biệt dược)

Đây là những loại thuốc kháng sinh làm tăng phổ tác dụng để chống lại các vi khuẩn Gram dương tiết ra beta – lactamase (*Staphylococcus aureus*), vi khuẩn Gram âm (*Haemophilus influenza*) và vi khuẩn yếm khí (*Bacteroides fragilis*).

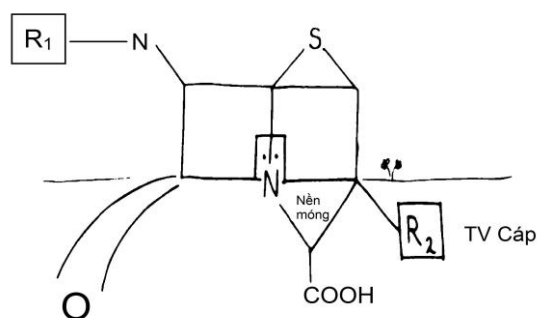
Cephalosporin

Hiện nay chúng ta đã được biết nhóm cephalosporin có hơn 20 loại khác nhau. Làm thế nào mà chúng ta có thể nhớ hết đây, khi mà có quá nhiều loại kháng sinh như vậy? Đừng lo lắng. Trong chương này sẽ giúp bạn làm thế nào để làm chủ được những loại thuốc đó.

17.9. Cephalosporin có 2 ưu điểm hơn so với nhóm penicillin khác:

1) Việc bổ sung thêm thêm một cái “nền móng” mới làm cho vòng beta – lactam có nhiều sức đề kháng hơn với beta – lactamase (nhưng hiện nay đã bị nhạy cảm với cephalosporinase!).

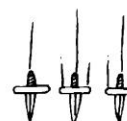
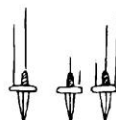
2) Một gốc R nằm ở bên cạnh (bạn hãy nghĩ nó như một cái TV truyền hình cáp khác) cho phép tăng gấp đôi tác dụng trong phòng thí nghiệm. Chính điều này dẫn tới việc là tất cả các loại thuốc khác nhau thì có phổ tác dụng khác nhau.



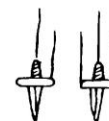
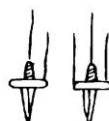
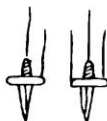
Nhóm cephalosporin có 3 thế hệ chính: thứ nhất, thứ hai và thứ ba. Sự phân chia này được dựa trên tác dụng chống lại các vi khuẩn Gram dương và Gram âm của chúng.

17.10. Với mỗi thế hệ mới của nhóm cephalosoprin, thì các loại thuốc đó lại càng tăng khả năng tiêu diệt các vi khuẩn Gram âm.

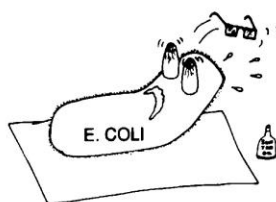
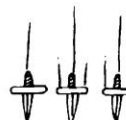
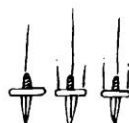
Cephalosporin
thế hệ thứ 1



Cephalosporin
thế hệ thứ 2



Cephalosporin
thế hệ thứ 3



**VI KHUẨN
GRAM (-)**



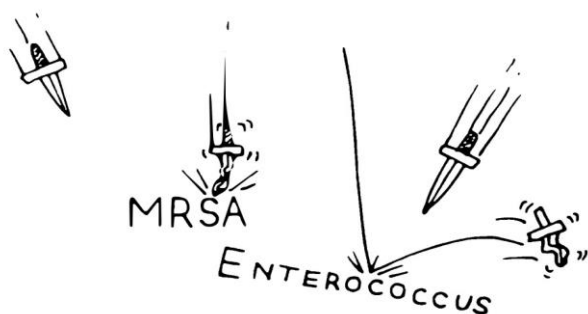
**STREPTOCOCCUS
PNEUMONIAE
và các liên cầu khác**



**VI KHUẨN
GRAM (+)**

Tại cùng một thời điểm thì các loại cephalosporin mới hơn lại có tác dụng lên các vi khuẩn Gram dương kém hiệu quả hơn. *Streptococci* và *Staphylococci* rất dễ bị nhạy cảm với nhóm cephalosporin thế hệ thứ 1.

Cần chú ý rằng **MRSA** (**M**ethicillin **R**esistant *Staphylococcus aureus*) đề kháng với tất cả cephalosporin bởi vì chúng đã thay đổi cấu trúc của protein gắn penicillin (transpeptidase). Họ vi khuẩn đường ruột (Enterococci) (bao gồm cả *Streptococcus faecalis*) cũng đã đề kháng với nhóm cephalosporin.



17.11. MRSA và họ vi khuẩn đường ruột đã đề kháng với nhóm cephalosporin.

Có một loại cephalosporin mới đã được phân loại thành là kháng sinh *thế hệ thứ 4* bởi vì chúng có phổ tác dụng tốt lên vi khuẩn Gram âm giống như thế hệ thứ 3 nhưng chúng cũng có tác dụng rất tốt lên vi khuẩn Gram dương.

Tên Gọi!!! Làm thế nào mà ta có thể nhớ được tất cả kháng sinh trong nhóm cephalosporin này đây!?!?! Điều quan trọng nhất là ta phải nhớ được các xu hướng và khi đó ta có thể tìm các loại thuốc cụ thể trong mỗi nhóm ở bất cứ cuốn tài liệu tham khảo bỏ túi nào. Tuy nhiên, các tên gọi của từng loại thuốc khá dễ nhớ, và thường trong các kỳ kiểm tra ta có thể nhận ra được chúng. Dưới đây là một cách dễ dàng để học nhiều loại thuốc, cho dù cách này không được hoàn hảo cho lắm.

Thế Hệ Đầu Tiên

Hầu hết các kháng sinh cephalosporin đều có âm **cef** trong tên gọi của chúng, nhưng nhóm kháng sinh cephalosporin thế hệ đầu tiên (hay thế hệ 1) là chỉ có một từ **PH**. Để biết về nhóm cephalosporin thế hệ 1, đầu tiên bạn phải có một tấm bằng **PH.D.**¹ về **PH**armacology (dược lý học).

Cephalothin
Cephapirin (Ngoại trừ: cefazolin, cefadroxil)
Cephradine
Cephalexin

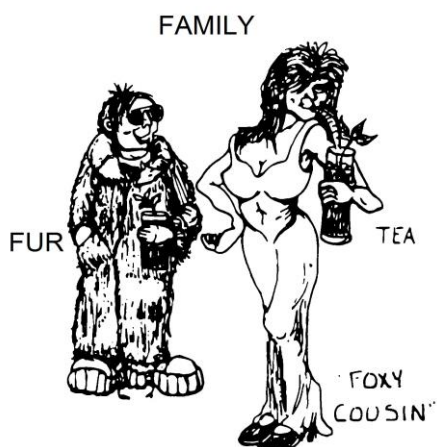
Cefazolin là một thuốc kháng sinh thế hệ 1 rất quan trọng mà không có từ PH. Đừng để nó làm bạn phải bối rối (**faze**)! Cefazolin còn là một cephalosporin IV² thế hệ 1 duy nhất còn được sử dụng tại Mỹ.

Thế Hệ Thứ Hai

17.12. Nhóm cephalosporin thế hệ thứ 2 có các âm từ **fam**, **fa**, **fur**, **fox** và **tea** ở trong các tên gọi của chúng. Sau khi bạn đã có được tấm bằng **PH.D.**, bạn sẽ muốn họp mặt gia đình (**family**) của bạn để ăn mừng! Khi gia đình (**FAM**ily) đã họp mặt đầy đủ, có vài người tới một mình (**FA**), một vài người thì đang mặc những chiếc áo khoác bằng lông thú (**FUR**) và những người anh em họ lấu cá (**FOX**y) của bạn thì đang uống trà (**TEA**) trong sự hân hoan của bạn.

1. **PH.D.** là viết tắt của chữ Doctor of Philosophy. Nghĩa là Tiến sĩ, Học bậc Ph.D, cao nhất trong các học bậc, đầu tiên xuất hiện ở Đức, sau đó được Mỹ và nhiều nước phương tây khác sử dụng. trong nghi thức giao tiếp người ta gọi một người có bằng Ph.D là doctor (Tiến sĩ). –ND–

2. **IV** là từ viết tắt của Intravenous nghĩa là tiêm tĩnh mạch. Từ chương này trở về sau, chúng tôi sẽ viết tắt tên đường tiêm sau các tên thuốc như trong nguyên văn của sách gốc. –ND–



CEPHALOSPORIN THẾ HỆ 2

Cefamandole
Cefaclor
Cefuroxime (Ngoại trừ: cefmetazole, cefonicid, cefprozil)
Cefoxitin
Cefotetan (được phát âm ce – fo – **tea** – tan)

Thế Hệ Thứ Ba

TRI trong ba (bạn biết đấy, triglycerid hoặc tương tự như vậy). Hầu hết nhóm cephalosporin thế hệ thứ ba đều có vần T (trong tri) trong các tên gọi của chúng.

Ceftriaxone
Ceftazidime (Ngoại trừ: cefixime, cefdinir, cefpodoxime, cefditoren)
Cefotaxime
Ceftizoxime
Ceftibuten

Cần chú ý là cefotetan (tea) là một kháng sinh thuộc thế hệ thứ 2.

Thế Hệ Thứ Tư

Chỉ có một loại duy nhất:

Cefepime

và nó là một kháng sinh cephalosporin duy nhất có một từ **fep** trong tên của chúng. (Cefpirome cũng ở trong phân nhóm này, nhưng hiện nay không còn được sử dụng ở Mỹ).

Thế Hệ Thứ Năm

Đây là một đứa trẻ vừa mới ra đời cách đây không lâu: **ceftaroline**

Chàng “bad – boy” này là một cephalosporin chỉ có tác dụng chống MRSA (methicillin resistant *staphylococcus aureus*).

Tác Dụng Phụ

10% bệnh nhân có phản ứng mẫn cảm với penicillin cũng sẽ có phản ứng với cephalosporin. Các phản ứng mẫn cảm đó cũng giống như với penicillin: một phản ứng cấp trung gian qua Ig – E hoặc phổ biến hơn đó là phát ban, thường xuất hiện sau nhiều tuần.

“Khi nào chúng ta sử dụng các loại kháng sinh này?”

1) **Nhóm cephalosporin thế hệ thứ 1:** Xem lại **Mục 17.10** để thấy phổ tác dụng chính xác với các vi khuẩn Gram dương. Nhóm cephalosporin thế hệ thứ 1 được sử dụng để thay thế trong nhiễm khuẩn do nhiễm tụ cầu và liên cầu khi mà penicillin không thể được sử dụng (do bị mẫn

cảm). Các nhà phẫu thuật rất thích sử dụng những loại thuốc này **trước khi phẫu thuật** để ngăn ngừa sự nhiễm khuẩn từ da.

2) **Nhóm cephalosporin thế hệ thứ 2:** Đây là nhóm có phổ tác dụng rộng hơn đối với các trực khuẩn Gram âm so với nhóm cephalosporin thế hệ thứ 1. Cefuroxime có phổ tác dụng rất tốt để chống lại cả *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae*. Điều này đã làm nó trở thành một loại hoạt chất lý tưởng cho bệnh lý viêm phổi mắc phải trong cộng đồng khi kết quả xét nghiệm mẫu đàm âm tính mà bạn lại không biết do vi sinh vật nào gây ra. (*Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae* là những nguyên nhân thường gặp gây viêm phổi mắc phải trong cộng đồng). Cefuroxime còn có tác dụng rất tốt đối với viêm xoang và viêm tai giữa, mà thường chủ yếu là do *Haemophilus influenzae* hoặc *Moraxella catarrhalis*).

Phổ tác dụng lên vi khuẩn yếm khí: Ba loại thuốc kháng sinh thuộc cephalosporin thế hệ thứ 2 có phổ tác dụng lên vi khuẩn yếm khí, như là *Bacteroides fragilis*. Những loại đó có thể được sử dụng trong nhiễm khuẩn ổ bụng, viêm phổi do hít phải và dự phòng trong phẫu thuật đại trực tràng (colorectal surgery prophylaxis), tất cả những điều này đều có liên quan đến nhiễm khuẩn do vi khuẩn yếm khí từ đường tiêu hóa. Ba loại thuốc kháng sinh đó là cefotetan, cefoxitin và cefmetazole.

17.13. Một vài kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ thứ 2 tiêu diệt được các vi khuẩn yếm khí, như là *Bacteroides fragilis*. Bức tranh cho thấy một con cáo (**fox** trong cefoxitin) gặp gỡ (**met** trong cef**met**azole) một người đàn ông to tướng ghét khí oxy (**anaerobic bug**) để uống trà (tea trong cefotetan).



3) **Nhóm cephalosporin thế hệ thứ 3:** Đây là nhóm được sử dụng chủ yếu để điều trị cho bệnh nội trú bị viêm phổi mắc phải trong cộng đồng, viêm màng não, viêm thận bể thận (nhiễm trùng đường niệu đạo đã lây lan đến thận).

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Cefepime thế hệ thứ 4 đôi khi còn được gọi là cephalosporin thế hệ thứ 3 có phổ mở rộng. Nghĩ về “anh chàng” này cũng tương tự như thế, nhưng được thêm một chút “cơ bắp” để chống lại các vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kháng cephalosporin *Pseudomonas aeruginosa*.

Ceftazidime và cefepime là những cephalosporin chỉ có tác dụng hiệu quả trên *Pseudomonas aeruginosa*. Vậy khi nào ta dùng độ phải vi khuẩn *Pseudomonas* “không thể bị tiêu diệt”: Đó là khi ta cho chúng “nằm thử” **Taz, Fop và Fep!**

Ceftriaxone và cefotaxime đều có khả năng thâm nhập tuyệt vời vào dịch não tủy và tác dụng lên các loại vi khuẩn phổ biến thường gây ra viêm màng não. Ceftriaxone là loại thuốc được lựa chọn ưu tiên trong viêm màng não ở người lớn, trong khi cefotaxime lại là thuốc đầu dòng cho trẻ sơ sinh và trẻ em. (Ceftriaxone có thể can thiệp vào sự chuyển hóa bilirubin ở trẻ sơ sinh, vì thế phải sử dụng cefotaxime). Ceftriaxone còn được chỉ định IM trong bệnh lậu, khi mà *Neisseria gonorrhoea* đã trở nên đề kháng với penicillin và tetracyclin.

Ceftaroline là thành viên thế hệ thứ 5 duy nhất, có thể được sử dụng trong viêm phổi và nhiễm khuẩn da, nhưng “về đẹp” thật sự của chúng đó là tác dụng chống lại MRSA!

Carbapenem

Nhóm carbapenem (**imipenem, meropenem, doripenem và ertapenem**) là một trong những nhóm kháng sinh thuộc phân nhóm mới và một trong số đó có phổ tác dụng rất rộng! Bạn sẽ thấy các loại thuốc trong phân nhóm này sẽ được sử dụng với tần số ngày càng tăng dần khi mà vi khuẩn đề kháng với các kháng sinh thế hệ đầu cũng đang gia tăng nhanh chóng. Nhóm carbapenem kháng lại với beta – lactamase, bao gồm cả các Beta – Lactamase Phổ Rộng mới (thường được biết đến trên lâm sàng đó là các **ESBL** hay Extended Spectrum Beta – Lactamase). Hãy cùng bắt đầu nghiên cứu về **imipenem**...

Tự nhủ về bản thân của bạn rằng bạn là một cây viết (pen). Đọc: “**I’m a pen**”.

Bây giờ cây bút này xóa hết dần vi khuẩn khó điều trị. Cây bút này (pen trong imipenem) có thể tiêu diệt được hầu hết bọn chúng.

Imipenem là loại kháng sinh có phổ tác dụng kháng khuẩn rộng nhất so với bất kỳ loại kháng sinh nào mà con người từng biết tới!!! Chúng tiêu diệt các vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn Gram âm và cả vi khuẩn yếm khí (thậm chí là những kẻ cứng đầu như *Pseudomonas aeruginosa*). Có một vài vi khuẩn vẫn còn khả năng kháng loại thuốc này bao gồm kẻ thù của chúng ta đó là MRSA, một vài chủng *Pseudomonas* và vi khuẩn không có vách tế bào peptidoglycan (*Mycoplasma*).

Imipenem bền vững với beta – lactamase. Bởi vì có kích thước rất nhỏ nên chúng có thể xuyên qua các kênh porin để đến khoảng chu chất. Tại đó, chúng có thể tương tác với transpeptidase theo cách thức tương tự như penicillin và cephalosporin. Điều không may là do sự lạm dụng loại kháng sinh này nên một vài chủng vi khuẩn đã phát triển nhiều loại enzyme mới có thể thủy phân imipenem, và một vài vi khuẩn Gram âm đã làm thu hẹp lại các kênh porin của

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

chúng để ngăn chặn sự xâm nhập của kháng sinh. Ở cơ quan thận bình thường có một loại enzyme dihydropeptidase gây phá vỡ imipenem, do đó một chất ức chế chọn lọc enzyme dihydropeptidase được chỉ định dùng kèm với imipenem. Chất ức chế đó là **cilastatin**.

Nhóm carbapenem có thể gây nên các phản ứng quá mẫn tương tự như penicillin, với khoảng 10% phản ứng chéo. Điều đáng chú ý ở imipenem đó là có khả năng cao gây nên các cơn co giật do làm giảm ngưỡng co giật (seizure threshold) ở một người. (Tránh dùng thuốc này cho bệnh nhân có tiền sử co giật, viêm màng não, đột quỵ thẫm lạng (prior stroke) hoặc có các biểu hiện của cơn nhồi máu não)

Chú ý lâm sàng: Trong các khu bệnh viện, imipenem được gọi là một “kháng sinh mất ngủ” bởi vì bạn không cần phải mất công suy nghĩ gì về phổ tác dụng của chúng lên những loại vi khuẩn nào cả. Nó đã bao phủ hầu như tất cả mọi thứ!!!

Meropenem và loại mới nhất, **doripenem**, là những kháng sinh carbapenem mạnh mẽ không kém gì **imipenem**. Nhìn chung, chúng có thể được sử dụng để thay thế cho nhau. Meropenem và doripenem có khả năng chống lại dihydropeptidase, nên không cần sử dụng cilastatin. Meropenem và doripenem có ít khả năng gây ra các cơn co giật hơn so với imipenem.

Ertapenem, một carbapenem, có lợi thế là yêu cầu chỉ cho phép được tiêm IV mỗi ngày một lần. Chúng đã trở thành một loại thuốc được chọn lựa để điều trị theo kinh nghiệm trong nhiễm khuẩn bàn chân do đái tháo đường nặng (thường do nhiều loại vi khuẩn gây ra). Ertapenem khác với các loại carbapenem đó là chúng không tác dụng lên *Pseudomonas aeruginosa*.

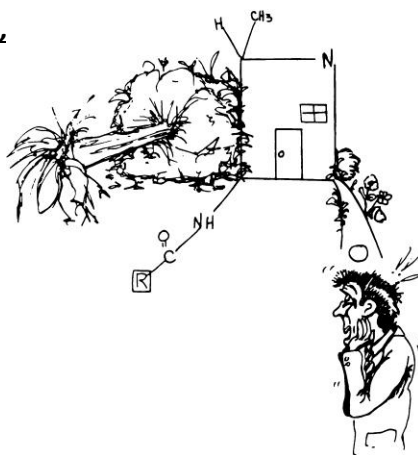
Cảnh báo!!! Ngay cả khi những siêu kháng sinh này có thể tiêu diệt được những loại vi khuẩn khó trị thì đã xác định tìm thấy được những chủng vi khuẩn mới sản xuất ra carbapenemase. Nhiều vi khuẩn kháng với những loại kháng sinh này không thể điều trị khỏi.

Aztreonam

Aztreonam là một “liều thuốc thần kỳ” cho vi khuẩn hiếu khí Gram âm!!! Nó là một kháng sinh beta – lactam, nhưng khác ở điểm chúng là một **monobactam**. Nó chỉ có một vòng beta – lactam, bên cạnh các nhóm phụ được thêm vào vòng. Kháng sinh này không gắn kết với transpeptidase của vi khuẩn Gram dương hay vi khuẩn yếm khí, nó **chỉ** gắn với transpeptidase của **vi khuẩn Gram âm**

17.14. Một cái cây (**A TREE** trong từ **AzTREonam**) đã bị sụp đổ vào trung tâm ngôi nhà của chúng tôi, chỉ để lại phần ô vuông (vòng beta – lactam) đang đứng vững và để cho tất cả không khí tràn vào bên trong (hiếu khí). Bạn có thể tưởng tượng nếu điều này xảy ra với căn nhà của bạn, nó sẽ trở thành một trải nghiệm khó chịu (**âm tính**)*. Aztreonam tiêu diệt các vi khuẩn hiếu khí Gram âm.

* Tác giả sử dụng từ đồng âm **negative**, ngoài nghĩa là âm tính thì nó còn có nghĩa là khó chịu. -ND-



Aztreonam tiêu diệt vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện, vi khuẩn đa kháng thuốc, vi khuẩn Gram âm, bao gồm cả *Pseudomonas aeruginosa*.

Các dữ liệu cho thấy rằng có rất ít phản ứng chéo với bicyclic beta – lactam, cho nên chúng ta có thể sử dụng chúng với cho những bệnh nhân bị mẫn cảm với penicillin!

Chú ý lâm sàng: Vì loại kháng sinh này chỉ tiêu diệt các vi khuẩn Gram âm nên nó được sử dụng cùng với một loại kháng sinh có phổ tác dụng vi khuẩn Gram dương (chẳng hạn như aminoglycosid). Kết quả của sự phối hợp này tạo ra một phổ tác dụng rất rộng:

Vancomycin + aztreonam

Clindamycin + aztreonam

17.15. Các kháng sinh có phổ tác dụng lên *Pseudomonas aeruginosa*.

1. Penicillin anti – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> A. Ticarcillin B. Timentin (ticarcillin và clavulanate) C. Piperacillin D. Zosyn (piperacillin và tazobactam) E. Carbenicillin (không còn được sản xuất ở Mỹ)
2. Cephalosporin thế hệ thứ 3 A. Ceftazidime B. Cefoperazone (không còn được sản xuất ở Mỹ)
3. Cephalosporin thế hệ thứ 4 A. Cefepime
4. Carbapenem A. Imipenem B. Meropenem C. Doripenem
5. Aztreonam
6. Ciprofloxacin
7. Aminoglycosid A. Amikacin B. Gentamicin C. Tobramycin
8. Polymixin

17.16. Các kháng sinh có phổ tác dụng lên vi khuẩn yếm khí, bao gồm cả *Bacteroides fragilis*.

1. Penicillin kết hợp với hoạt chất ức chế beta – lactamase A. Augmentin (Amoxicillin và clavulanate) B. Timentin (Ticarcillin và clavulanate) C. Unasyn (Ampicillin và sulbactam) D. Zosyn (Piperacillin và tazobactam)
2. Cephalosporin thế hệ thứ 2 A. Cefoxitin B. Cefotetan C. Cefmetazole
3. Imipenem, Meropenem, Doripenem và Ertapenem
4. Chloramphenicol
5. Clindamycin
6. Metronidazole
7. Moxifloxacin
8. Tigecycline

17.17. Các kháng sinh có phổ dụng lên những vi khuẩn Gram dương khó tiêu diệt: *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA), *Staphylococcus epidermidis* kháng methicillin và *Enterococci* Kháng Vancomycin (VRE).

<i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin (MRSA)	1. Vancomycin 2. Linezolid 3. Daptomycin
<i>Staphylococcus epidermidis</i> kháng methicillin	4. Quinupristin/dalfopristin 5. Tigecyclin 6. Ceftarolin
Enterococci kháng Vancomycin (VRE)	1. Linezolid 2. Daptomycin 3. Tigecyclin

17.18. Bảng Tóm Tắt Các Kháng Sinh Họ Penicillin (Beta – Lactam)

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Tên Gọi	Cơ Chế Tác Dụng	Dược Động Học	Tác Dụng Phụ	Điều Trị	Chú Ý
NHÓM PENICILLIN					
Penicillin G Aqueous (crystalline) penicillin G Procain penicillin G Benzathin penicillin G	Chất ức chế cạnh tranh với enzym transpeptidase. Ức chế sự tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn	1. Không thể tồn tại khi đi qua môi trường dạ dày 2. Aqueous (crystalline) penicillin G: tiêm tĩnh mạch (IV) 3. Procain và benzathin penicillin G: tiêm bắp (IM) 4. Penicillin G: PO (đường uống)	1. Dị ứng (do sự hiện diện trước đó của IgE) A. Sốc phản vệ B. Nổi mề đay C. Phát ban 2. Phát ban nổi chậm sau 1 – 2 tuần 3. Bội nhiễm: <i>Clostridium difficile</i> có thể làm tổn thương đại tràng, gây nên viêm đại giả mạc	1. <i>Streptococci pneumoniae</i> 2. Liên cầu tan huyết β nhóm A (<i>Streptococcus pyogenes</i>) 3. <i>Neisseria meningitidis</i> 4. <i>Treponema pallidum</i> (bệnh giang mai) 5. <i>Pasteurella multocida</i> 6. <i>Listeria monocytogenes</i> 7. <i>Actinomyces israelii</i>	<i>Cách thức để kháng thuốc của vi khuẩn:</i> 1. Ngăn chặn sự xâm nhập của penicillin 2. Tiết enzym phá hủy vòng beta – lactam (như là enzym beta – lactamase) 3. Thay đổi cấu trúc của enzym transpeptidase.
Penicillin V	Tương tự	Uống		1. Viêm họng do liên cầu tan huyết β nhóm A gây ra (<i>Streptococcus pyogenes</i>) 2. Có phổ tác dụng lên tất cả vi khuẩn mà penicillin G tác dụng	
Nhóm Aminopenicillin Ampicillin Amoxicillin	Tương tự	1. Ampicillin: IV hoặc uống 2. Amoxicillin: Uống (hấp thu qua đường uống tốt hơn ampicillin)		1. Có phổ tác dụng lên các vi khuẩn Gram âm hơn rộng hơn so với nhóm penicillin ở trên 2. Tác dụng lên vi khuẩn đường ruột (streptococci nhóm D)	
Nhóm penicillin kháng penicillinase (IV) Methicillin Nafcillin Oxacillin	Tương tự	IV		Sử dụng trong nhiễm khuẩn da do <i>Staphylococcus aureus</i> tiết penicillinase có thể là một tác nhân gây bệnh	MET a NASTY OX
Nhóm penicillin kháng penicillinase (Uống) Cloxacillin Dicloxacillin	Tương tự	Uống		Sử dụng trong nhiễm khuẩn da do <i>Staphylococcus aureus</i> tiết penicillinase có thể là một tác nhân gây bệnh	Cái đồng hồ (clox) đang kêu tít tít

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Nhóm penicillin chống <i>Pseudomonas</i> Cerbenicillin Ticarcillin Piperacillin	Tương tự	1. IV – Ticarcillin và Piperacillin 2. PO – Carbenicillin (hiếm khi sử dụng)		1. Sử dụng khi <i>Pseudomonas aeruginosa</i> có thể là một tác nhân gây bệnh 2. Tác dụng lên vi khuẩn yếm khí	Các loại vũ khí của Bond: 1. Car 2. Tick 3. Pipe bomb
Phối hợp penicillin với các chất ức chế penicillinase: Amoxicillin + clavulanate (Augmentin) Ticarcillin + clavulanate (Timentin) Ampicillin + sulbactam (Unasyn) Piperacillin + tazobactam (Zosyn)	Tương tự	1. Augmentin: uống 2. Unasyn, Timentin và Zosyn: IV		1. Có phổ tác dụng rất rộng; có thể được sử dụng trong viêm phổi bệnh viện 2. Tác dụng lên vi khuẩn yếm khí 3. Timentin và Zosyn tác dụng lên <i>Pseudomonas</i>	
NHÓM CEPHALOSPORIN					
Thế Hệ Thứ Nhất 1. Ceph alothin 2. Ceph apirin 3. Ceph radin 4. Ceph alexin 5. Cefazolin 6. Cefadroxil	Chất ức chế cạnh tranh của enzym transpeptidase. Ức chế sự tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn	1. Uống a. Ceph alexin b. Cefadroxil 2. IV a. Ceph alothin b. Ceph apirin c. Cefazolin 3. Uống hay IV: Ceph radin 4. Bài xuất ở thận	1. Dị ứng (do sự hiện diện trước đó của IgE) A. Sốc phản vệ B. Nổi mề đay C. Phát ban 2. Phát ban nổi chậm sau 1 – 2 tuần * Chú ý: 5 – 10% bệnh nhân bị dị ứng với penicillin cũng sẽ có phản ứng với các cephalosporin 3. Bội nhiễm: <i>Clostridium difficile</i> có thể làm tổn thương đại tràng, gây nên viêm đại giả mạc	1. Tác dụng rất tốt lên vi khuẩn Gram dương 2. Tác dụng tốt trong nhiễm khuẩn da	1. <i>Cách thức để kháng thuốc của vi khuẩn</i> : cắt đứt vòng beta – lactam (bằng enzym beta – lactamase) 2. Nhóm cephalosporin là nhóm duy nhất có từ PH trong tên của chúng.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Thế Hệ Thứ Hai 1. Cefamandole 2. Cefaclor 3. Cefuroxim 4. Cefoxitin 5. Cefotetan 6. Cefmetazole 7. Cefonicid 8. Cefprozil	Tương tự	1. Uống: Cefaclor, Cefprozil 2. Uống hoặc IV: Cefuroxim 3. IV: các thuốc còn lại 4. Bài xuất ở thận	1. Dị ứng 2. Bội nhiễm 3. Nhóm cephalosporin có gốc methyl-thio-tetrazole (MTT) bên cạnh (bao gồm cefamandole , cefmetazole và cefotetan): A. Can thiệp vào sự tổng hợp của vitamin K, làm cho sự đông máu kém hiệu quả B. Có thể can thiệp vào sự chuyển hóa của ancol, dẫn đến sự tích tụ của acet-ondehyd gây ra buồn nôn và nôn mửa	1. Phổ tác dụng lên vi khuẩn Gram âm rộng hơn so với thế hệ thứ 1 2. Cefotetan, cefoxitin và cefmetazole: tác dụng lên vi khuẩn yếm khí	Gia đình (FAM ily) hợp mặt, một số đi một mình (FA), một số mặc áo khoác lông thú (FUR coat), anh em họ lấu cá (FOX y) đang uống trà (TEA) trong sự hân hoan.
Thế Hệ Thứ Ba 1. Ceftriaxon 2. Ceftazidim 3. Cefotaxim 4. Ceftizoxim 5. Cefixim 6. Cefoperazon 7. Cefpodoxim 8. Ceftibuten 9. Cefepim (thuộc thế hệ thứ tư)	Tương tự	1. Uống: a. Cefixim b. Cefpodoxim c. Ceftibuten d. Cefdinir e. Cefditoren 2. IV: các thuốc còn lại 3. Bài xuất ở thận	1. Dị ứng 2. Bội nhiễm 3. Nhóm cephalosporin có gốc MTT bên cạnh (như đã đề cập ở trên)	1. Ceftazidim, cefoperazon và cefepim có tác dụng chống <i>Pseudomonas</i> 2. Ceftriaxon xâm nhập rất tốt vào dịch não tủy. Nên nó là sự lựa chọn hữu hiệu cho viêm màng não	Hầu hết nhóm cephalosporin đều có vần “ T ” (trong TRI) trong tên gọi của chúng.
Thế Hệ Thứ Tư Cefepim	Tương tự	1. IV 2. Bài xuất ở thận	1. Dị ứng 2. Bội nhiễm	1. Viêm phổi bệnh viện 2. Sốt giảm bạch cầu hạt 3. Nhiễm <i>Pseudomonas</i>	Tác dụng kém trên vi khuẩn yếm khí
Thế Hệ Thứ Năm Ceftarolin	Tương tự	1. IV 2. Bài xuất ở thận	1. Dị ứng 2. Bội nhiễm	1. MRSA 2. Nhiễm khuẩn da và mô mềm 3. Viêm phổi	Là một “đứa trẻ” mới nhất trong nhóm kháng sinh này.

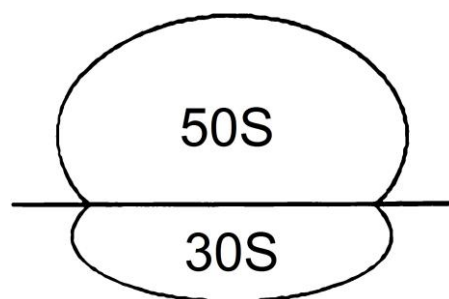
Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Nhóm Carbapenem Imipenem (sử dụng cùng với cilastatin) Meropenem Doripenem Ertapenem	1. Imipenem: ức chế sự tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn 2. Cilastatin: a. Ức chế một loại enzym tiết ra từ thận làm chuyển hóa imipenem (do làm giảm thời gian bán thải) b. Bảo vệ thận khỏi độc tố sinh ra từ imipenem	1. IV hoặc IM 2. Bài xuất ở thận	1. Buồn nôn/nôn mửa (khi tiêm nhanh) 2. Những người dị ứng penicillin cũng có tỷ lệ dị ứng cao với imipenem 3. Động kinh	<i>Phổ tác dụng rộng</i> 1. Vi khuẩn Gram dương 2. Vi khuẩn Gram âm (Ertapenem không tác dụng lên <i>Pseudomonas</i>) 3. Vi khuẩn yếm khí 4. Không tác dụng lên <i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin (MRSA)	Tôi là cây bút (pen) xóa hết dần vi khuẩn “kháng sinh mất não”
Aztreonam (một loại monobactam)	Ức chế sự tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn	1. IV hoặc IM 2. Bài xuất ở thận	Rất ít xảy ra phản ứng chéo với penicillin	Chỉ tác dụng lên vi khuẩn Gram âm	“Liều thuốc thần kỳ” cho vi khuẩn Gram âm

CHƯƠNG 18. KHÁNG SINH ỨC CHẾ RIBOSOM

Tất cả tế bào đều phải phụ thuộc vào sự sản xuất liên tục của các protein để phát triển và tồn tại. Quá trình dịch mã mARN thành các chuỗi polypeptid để tạo ra những protein này thì yêu cầu cần phải sử dụng ribosom. Những loại kháng sinh ức chế hoạt động ribosom sẽ ức chế sự phát triển và tồn tại của tế bào. Vì chúng ta chỉ muốn ức chế sự phát triển của các tế bào của vi khuẩn gây bệnh và không làm ảnh hưởng các tế bào của chúng ta, chúng ta thật may mắn khi mà vi khuẩn có một loại ribosom hoàn toàn khác so với chúng ta. Chúng ta có thể khai thác điểm khác biệt này để gây ức chế đặc hiệu ribosom của vi khuẩn, trong khi không làm ảnh hưởng gì đến ribosom của chúng ta. Ribosom của vi khuẩn có kích thước nhỏ hơn của chúng ta. Trong khi chúng ta có tiểu phần (particle) 80S thì ribosom vi khuẩn lại chứa tiểu phần 70S và tiểu phần 70S có 2 tiểu đơn vị (subunit): 50S (lớn) và 30S (nhỏ). (Ngạc nhiên thật, $50S + 30S = 70S$).

18.1. Ribosom của vi khuẩn.



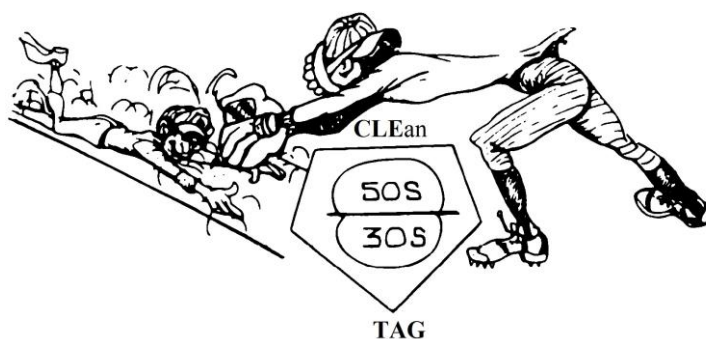
Có 5 loại kháng sinh quan trọng gây ức chế chức năng ribosom của vi khuẩn. 3 trong số 5 loại đó gây ức chế tiểu đơn vị lớn 50S và 2 loại còn lại thì gây ức chế tiểu đơn vị nhỏ 30S.

Đây là cách giúp bạn có thể nhớ được 5 loại kháng sinh này:

18.2. Hình dung ribosom là một cái đĩa nhà (home plate) và có cầu thủ bóng chày đang trượt đến nhà. Trái bóng đã bị chặn lại bởi cầu thủ bắt bóng, người giữ sạch (**CLE**an) căn cứ (**TAG**) và cho cầu thủ đối phương bị loại!!! Ở đây, từ **CLE**an **TAG** sẽ giúp bạn ghi nhớ được:

C trong **Chloramphenicol** và **Clindamycin**

L trong **Linezolid**

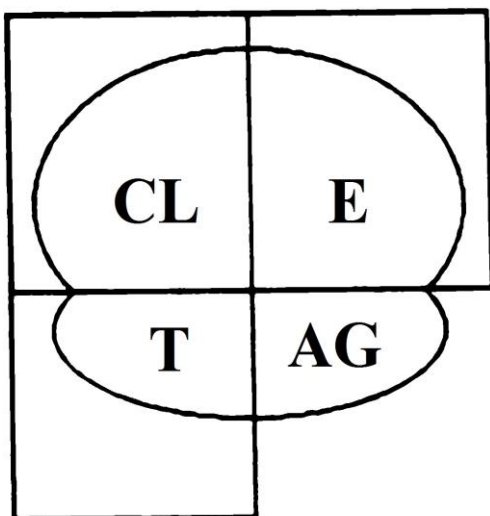


E trong Erythromycin

T trong Tetracyclin và Tigecyclin

AG trong Aminoglycosid

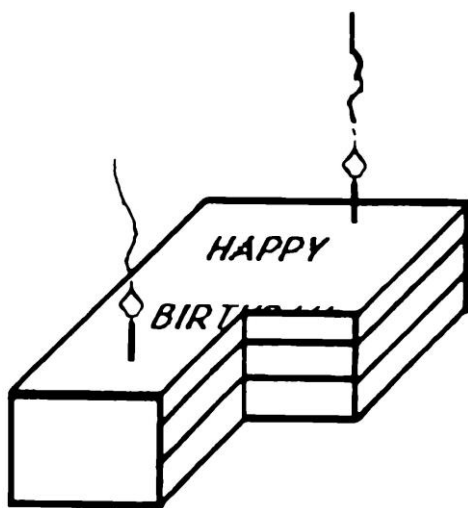
Chú ý là từ **CLE**an nằm phía bên trên căn cứ và từ **TAG** nằm phía bên dưới. Điều này tương ứng tiểu đơn vị ribosom mà các loại thuốc kháng sinh này gây ức chế: CLEan ức chế 50S; TAG ức chế 30S.



18.3. Để nhớ được những loại thuốc được thu qua đường uống, chúng ta vẽ những ô vuông bao xung quanh CLEan TAG nằm trên ribosom. Cần chú ý là những ô vuông này không mở rộng qua nhóm aminoglycosid (AG). Bây giờ chúng ta vẽ một cái bánh bị mất đi góc một phần tư tương ứng với chỗ bị mất ở phía trên. Bạn có thể ăn ba phần tư còn lại của cái bánh (nhớ là cho tôi một phần). Phần thứ 4 (tượng trưng cho góc một phần tư aminoglycosid) bị mất đi, vì đây là một loại kháng sinh chống ribosom không thể hấp thu được qua đường uống. Aminoglycosid phải được cho chỉ định IM hay IV trong việc điều trị nhiễm khuẩn toàn thân. (Tigecyclin, một chất dẫn xuất mới nhất của tetracyclin, cũng chỉ có hiệu quả khi sử dụng theo đường IV).

CHLORAMPHENICOL

(“Khí Clo”)



Đây là loại thuốc có phổ tác dụng đáng kinh ngạc. Nó là một trong số ít các loại thuốc (như là Imipenem) có khả năng **tiêu diệt hầu như những loại vi khuẩn quan trọng trong lâm sàng**. Nó giống như việc đổ “clo” lên các vi sinh vật. Gram dương, Gram âm và cả vi khuẩn yếm khí đều bị nhạy cảm với kháng sinh này. Và đây là một trong số ít các loại kháng sinh có thể tiêu diệt được vi khuẩn yếm khí *Bacteroides fragilis*.

Sử Dụng Trong Lâm Sàng

Bởi vì tác dụng phụ của thuốc này hiếm xảy ra nhưng mang tính nghiêm trọng, nếu không có cách nào khác thì loại thuốc tuyệt vời này chỉ nên được sử dụng khi không còn loại thuốc nào để thay thế, và do lợi ích vượt xa những rủi ro nên là:

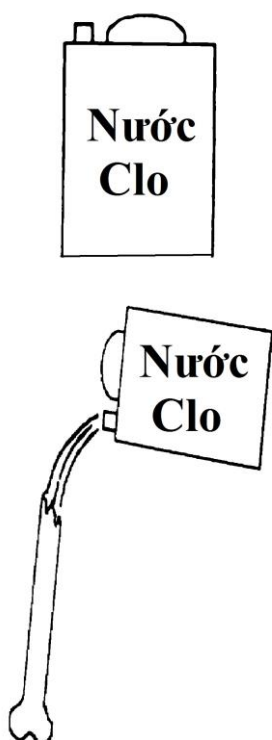
1) Nó được sử dụng để điều trị viêm màng não do nhiễm khuẩn, khi mà ta vẫn chưa biết đó là loại vi khuẩn nào và bệnh nhân bị dị ứng nặng với penicillin, bao gồm với cả nhóm

cephalosporin. Với phổ tác dụng rộng của chloramphenicol và khả năng xâm nhập tốt vào dịch não tủy sẽ bảo vệ bệnh nhân khỏi những hậu quả nặng nề do viêm màng não gây ra.

2) Trẻ em và phụ nữ có thai mắc sốt đốm Rocky Mountain không thể điều trị bằng tetracyclin do những tác dụng phụ của nó được thảo luận ở trang xxx. Khi đó, chloramphenicol trở thành một sự lựa chọn ưu tiên.

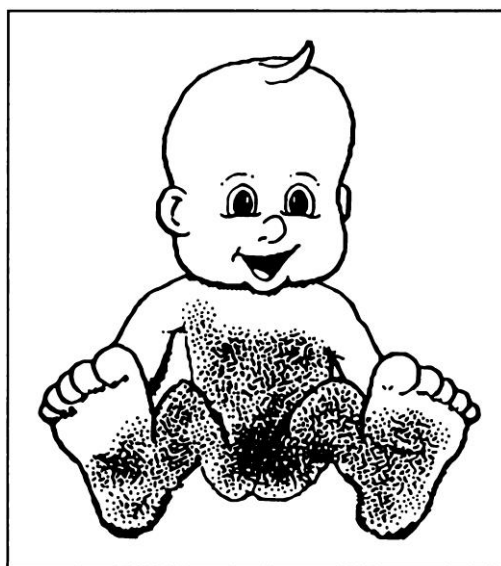
Chú ý: Ở các quốc gia kém phát triển thì loại thuốc này được **sử dụng rất rộng rãi**.

Tác Dụng Phụ



18.4. Hình ảnh về một thùng dung dịch chloramphenicol clo. Bây giờ dung dịch clo đang rót xuống thân của một cái xương dài. Bạn cũng có thể tưởng tượng đó là tủy xương sẽ bị hòa tan. Loại thuốc này nổi tiếng vì gây ra 2 loại chứng suy tủy xương (bone marrow depression). Loại thứ nhất có liên quan đến liều lượng và có thể hồi phục, và chỉ gây ra thiếu máu (anemia). Loại thứ hai là gây phá hủy hoàn toàn tủy xương mà không thể hồi phục được và thường gây ra tử vong. Loại này được gọi là **chứng thiếu máu bất sản** (aplastic anemia). Chứng thiếu máu bất sản do chloramphenicol gây ra là một điều vô cùng hiếm gặp, chỉ xảy ra với tỷ lệ từ 1:24.000 đến 1:40.000 ở những người sử dụng thuốc.

18.5. Bây giờ là hình ảnh về một đứa bé nhảy vào một hồ bơi vừa mới được khử trùng nước bằng clo. Đứa bé này bò ra khỏi hồ bơi và đã bị nước clo làm cho màu da của đứa bé thành màu xám (**Hội Chứng Xám Ở Trẻ Em**). Ở trẻ sơ sinh, nhất là những trẻ sinh thiếu tháng, không thể liên hợp hết toàn bộ chloramphenicol ở gan hay bài xuất chúng qua thận, dẫn đến sự gia tăng nồng độ ở trong máu. Độc tố gây ra suy sụp vận mạch (vasomotor collapse) (trong sốc), trướng bụng và chứng xanh tím (cyanosis), có biểu hiện như màu xám tro (ashen gray).



CLINDAMYCIN

Sử Dụng Trong Lâm Sàng

Đây là loại thuốc kháng sinh KHÔNG có hiệu quả trong việc chống lại những vi khuẩn Gram âm. Vậy thì nó hiệu quả cho cái gì? Rất nhiều vi khuẩn Gram dương bị ức chế. Gì nữa đây? Thế này là sao?!?!?

Nhiễm khuẩn yếm khí! Đây là một số ít những loại kháng sinh hiếm hoi có phổ tác dụng lên những vi khuẩn yếm khí (bao gồm cả *Bacteroides fragilis*). Những nhà phẫu thuật sử dụng clindamycin cùng với nhóm aminoglycosid trong nhiễm khuẩn vết thương xâm nhiễm ở bụng, có thể xảy ra do chấn thương bởi đạn hoặc dao. Một khi đường tiêu hóa bị thủng thì nó sẽ gây phát tán các vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn yếm khí cư trú trong đường tiêu hóa vào ổ phúc mạc vô khuẩn. Aminoglycosid có phổ tác dụng lên vi khuẩn Gram âm hiếu khí và clindamycin thì có phổ tác dụng lên vi khuẩn yếm khí.

Clindamycin còn được sử dụng trong nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ, chẳng hạn như nhiễm khuẩn do phá thai, do có rất nhiều vi khuẩn yếm khí cư trú ở đó. Clindamycin dạng uống và dạng bôi âm đạo là sự lựa chọn thay thế cho metronidazole trong việc điều trị viêm âm đạo do nhiễm khuẩn. (bacterial vaginosis). Liệu pháp clindamycin bôi tại chỗ cũng rất hữu ích cho điều trị mụn trứng cá (acne vulgaris) và chứng đỏ mặt (nổi mụn ở tuổi trưởng thành).

Clindamycin thường sử dụng cùng với một nhóm beta – lactam (như là penicillin) hoặc vancomycin để điều trị hội chứng sốc nhiễm độc có liên quan đến *Streptococcus* tan huyết beta nhóm A hoặc *Staphylococcus aureus*. Bằng việc ức chế lên ribosom và protein vận chuyển, clindamycin có thể ức chế sự sản xuất độc tố, từ đó làm giảm mức độ nghiêm trọng đang đe dọa tính mạng trên lâm sàng.

Clindamycin còn trở thành loại thuốc ưu tiên trong nhiễm khuẩn da và mô mềm không biến chứng ở những nơi có tỷ lệ cao về nhiễm khuẩn *Streptococcus* tan huyết beta nhóm A và *Staphylococcus aureus*. Hiện nay, chúng đều thấy hầu hết những nhiễm khuẩn da và mô mềm mắc phải ở cộng đồng đều do CA – MRSA gây ra và chúng thì lại thường hay nhạy cảm với clindamycin.

Clindamycin thường được chỉ định bằng đường uống trong vài tháng cho những bệnh nhân ngoại trú có tiền sử viêm phổi do hít phải. Ở những người nghiện rượu có chứng động kinh và viêm phổi do hít phải có thể phát triển một abscess phổi đa khuẩn (polymicrobial lung abscess). Chính khối abscess này sẽ ăn mòn chậm dần vào trong phổi để tạo ra một hang phổi. Những bệnh nhân này có thể có những biểu hiện như sụt cân, sốt nhẹ mạn tính, đổ mồ hôi ban đêm và khạc ra đàm có mùi hôi.

Liên Hệ Lâm Sàng: Phổi là cơ quan duy nhất có thể chứa một khối abscess mà không cần phẫu thuật dẫn lưu. Điều trị kéo dài với Clindamycin hoặc với các loại kháng sinh khác có phổ tác dụng lên vi khuẩn yếm khí (xem **Mục 17.16**) sẽ giúp đạt được hiệu quả mong muốn.

Tác Dụng Phụ

Bạn **phải** biết một điều rằng: Clindamycin có thể gây ra **Viêm Đại Tr tràng Giả Mạc!!!!**

Khi bạn chỉ định clindamycin cho bệnh nhân hay loại kháng sinh mạnh khác để giải quyết vấn đề, nó sẽ phá hủy hệ vi khuẩn chí (natural flora) của đường tiêu hóa. *Clostridium difficile*, nếu có đề kháng với clindamycin, sẽ phát triển mạnh mẽ và giải phóng ra ngoại độc tố vào đại tràng. Ngoại độc tố này gây chết tế bào biểu mô và làm loét đại tràng, vết loét này được bao phủ bởi lớp màng nhầy xuất tiết (exudative membrane); do đó có tên gọi là viêm đại tràng giả mạc. Những bệnh nhân này thường có biểu hiện tiêu chảy cấp tính. Nuôi cấy phân hoặc đo nồng độ độc tố của *Clostridium difficile* tìm thấy trong phân có thể giúp củng cố thêm chẩn đoán.

Chú ý: Trong khi clindamycin được xác nhận đầu tiên như là nguyên nhân của viêm đại tràng giả mạc, thì điều đáng lưu tâm là các loại kháng sinh khác cũng gây ra tình trạng này. Thực tế hiện nay thì **hầu hết các trường hợp được gây ra bởi những loại thuốc kháng sinh họ penicillin** bởi vì chúng được chỉ định thường xuyên hơn.

Để điều trị viêm đại tràng giả mạc, bạn phải chỉ định vancomycin hoặc metronidazole đường uống. Vancomycin đi qua đường tiêu hóa và không bị hấp thu, nên có vẫn giữ được nồng độ cao khi tới đại tràng. Với nồng độ cao như vậy nên kháng sinh có thể lấn át và tiêu diệt được *Clostridium difficile*. Metronidazole ít gây tổn kém hơn và hiện nay là loại thuốc được ưu tiên hơn, bởi vì khi sử dụng vancomycin đường uống có thể góp phần vào việc gia tăng họ vi khuẩn đường ruột kháng vancomycin!

Một chủng sinh độc tố cao của *Clostridium difficile* đã được xác định vào năm 2005 khi ghi nhận các trường hợp ở Canada và một số bang ở Mỹ. Chủng này sản xuất ra một lượng cao độc tố nên làm tăng cao tỷ lệ mắc bệnh và tử vong hơn so với trong quá khứ. Một số bệnh nhân phát bệnh mà không có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào (nhập viện gần đây, các loại kháng sinh mới sử dụng gần đây...).

18.6. Tưởng tượng một chiếc ô tô Van (VAN trong vancomycin) và một chiếc tàu điện (METRO trong metronidazole) đang chạy xuống đường tiêu hóa. Chúng chạy ra những cái ổ loét của viêm đại tràng giả mạc và tiêu diệt tên “tội phạm” *Clostridium difficile*.

LINEZOLID

(“Thần Lăn Godzilla”)

Linezolid, thần lăn Godzilla, là một loại thuốc kháng sinh mới trong việc tiêu diệt vi khuẩn Gram dương đề kháng thuốc. Linezolid ức chế tiểu đơn vị 50S của ribosom nên có tác dụng chống lại vi khuẩn Gram dương bao gồm cả những loại kháng kháng sinh khác. Linezolid thường được sử dụng chung với nhóm beta – lactam phổ rộng trong điều trị viêm phổi bệnh viện theo kinh nghiệm và trong các nhiễm khuẩn *Staphylococcus aureus* đã được kiểm chứng, bao gồm cả *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA). Linezolid cũng có tác dụng chống lại

Enterococcus Kháng Vancomycin (VRE). Linezolid có hiệu quả ở cả đường IV và đường uống, trái ngược với vancomycin, là chỉ sử dụng đường IV, do đó làm cho chúng trở thành một sự lựa chọn ưu tiên trong điều trị tại nhà để điều trị nhiễm khuẩn MRSA.

Tác Dụng Phụ

Tác dụng phụ chủ yếu của Linezolid là gây thiệt hại cho cái ví tiền của bạn!!! Nó cực kỳ đắt tiền (giá bán lẻ thuốc này hiện nay là 21.000đ/viên¹). Linezolid còn có thể ảnh hưởng đến tủy xương, bao gồm giảm tiểu cầu, thiếu máu và giảm bạch cầu. Các tác dụng phụ đau đầu và kích thích đường tiêu hóa cũng thường được báo cáo. Linezolid có thể thúc đẩy thêm các triệu chứng của hội chứng serotonin (một phản ứng thuốc có khả năng đe dọa tính mạng) nếu được sử dụng chung với các thuốc chống trầm cảm SSRI hay các thuốc ức chế MAO. **Tránh sử dụng trên những bệnh nhân sử dụng thuốc chống trầm cảm.**

MACROLID và KETOLID

Phân nhóm kháng sinh này bao gồm **erythromycin** (“A Wreath²”), **azithromycin**, **clarithromycin** và một loại mới hơn, **telithromycin** (thực ra nó là một ketolid), tất cả đều gây ức chế chức năng ribosom của vi khuẩn tại tiểu đơn vị 50S. Nhìn chung các thuốc ở phân nhóm này đều được dung nạp tốt và có phổ tác dụng rộng để chống lại vi khuẩn Gram dương, một vài vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn gây bệnh “không điển hình” như là *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* và *Mycoplasma*.

Erythromycin, trước đây là loại thuốc được lựa chọn để điều trị cho bệnh nhân ngoại trú mắc viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, phần lớn vai trò này đã được thay thế bằng azithromycin, clarithromycin và hiện nay là telithromycin, tất cả đều được hấp thu tốt qua đường uống và có ít các tác dụng phụ.

Erythromycin, azithromycin và clarithromycin thường được sử dụng như là liệu pháp thứ 2 trong các nhiễm khuẩn da và mô mềm không do *Staphylococcus aureus* Kháng Methicillin (MRSA). Chúng còn thường được sử dụng trong nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (viêm xoang, viêm tai giữa và viêm phế quản) và trong việc tác dụng lên những vi khuẩn gây bệnh “không điển hình” như là *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* và *Mycoplasma*, những vi khuẩn này đều có liên quan đến viêm phổi mắc phải ở cộng đồng. Azithromycin được bán trong một “Z – pack³” mà bạn rồi sẽ chắc chắn được thấy nếu bạn có bất kỳ sự tiếp xúc nào với bệnh nhân! *Streptococcus pneumoniae* đang ngày càng trở nên đề kháng nhiều hơn với nhóm macrolid thế hệ thứ nhất và thứ hai (erythromycin, azithromycin và clarithromycin). Azithromycin còn được sử dụng như là một sự thay thế trong điều trị bệnh giang mai, nhưng sự đề kháng với kháng sinh này đang nổi lên nhanh chóng. Kháng sinh Azithromycin và clarithromycin đều được sử dụng để điều trị và phòng ngừa nhiễm *Mycobacteria* không điển hình.

1. Vì đây là tài liệu của nước ngoài nên được tính theo đơn giá USD (cụ thể là >100USD). Chúng tôi mạn phép được sửa sang giá thuốc theo của VND để độc giả dễ so sánh theo thị trường Việt Nam hơn. –ND–

2. A Wreath có nghĩa là vòng hoa, tràng hoa. –ND–

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

3. Z – pack là tên gọi chung của loại kháng sinh azithromycin đang được lưu hành với nhiều tên gọi khác nhau như là Zithromax, Zmax v.v. –ND–

Telithromycin, một loại mới trong nhóm macrolid, có phổ tác dụng như những những kháng sinh macrolid đời cũ khác, nhưng nó có tác dụng hiệu quả trong việc chống lại hầu hết chủng *Streptococcus pneumoniae* kháng macrolid. Tránh sử dụng Telithromycin ở những bệnh nhân bị **bệnh nhược cơ** (myasthenia gravis), vì họ có thể tiến triển cơn suy hô hấp cấp tính. Mới đây loại kháng sinh này đã nhận được một “cảnh báo hộp đen” (black box warning) do biến chứng này. Hãy tưởng tượng một người bị sụp mi do **bệnh nhược cơ**. Mi mắt anh ta sụp đến nỗi anh ta không thể nào “**TELL IF you THROw a ball at him**”. Sự lo sợ của bạn làm cho anh ta “**quá đổi ngạc nhiên**”. (được thuật lại từ Dr. Michael Waring).

Tác Dụng Phụ

Macrolid là một trong những loại an toàn; nghĩ về một vòng hoa xinh xắn (erythromycin) so với chất clo khó chịu (chloramphenicol). Một số ít tác dụng phụ bao gồm:

1) Đau bụng thông thường (kích thích đường tiêu hóa) do làm tăng nhu động ruột, trong số đó thì erythromycin là một “tên tội phạm” tồi tệ nhất. Nhưng trong thực tế, erythromycin lại được cố ý chỉ định cho những bệnh nhân có chứng rối loạn dạ dày (gastric dysmotility) (chẳng hạn như liệt nhẹ dạ dày do đái tháo đường) do khả năng kích thích nhu động ruột của nó.

2) Viêm gan ứ mật (cholestatic hepatitis). Hãy tưởng tượng một vòng hoa đang trôi dạt vào ống mật và làm bít tắc dòng chảy.

3) Hội chứng QT kéo dài (chủ yếu là do erythromycin). Bạn phải thật sự cẩn thận khi kê đơn thuốc này cho bệnh nhân có tiền sử có chứng rối loạn nhịp tim.

18.7. Trước đây, erythromycin từng là loại thuốc được lựa chọn trong bệnh lý Legionnaire. (Nó đã được thay thế bằng azithromycin và một loại fluoroquinolon thế hệ mới). Một anh hùng của binh đoàn lê dương Pháp đã hy sinh trong một trận chiến. Để vinh quang ông, một vòng hoa (**wreath**) đã được đặt lên ngôi mộ của ông. Hãy chú ý là cái bia đá có hình dấu cộng để giúp bạn nhớ rằng erythromycin có phổ tác dụng lên vi khuẩn Gram dương (và đừng có quên đi những vi khuẩn điển hình! Gợi ý từ Dr. Cornejo, Đại học Colorado).



TETRACYCLIN/DOXYCYCLIN

(“Phản công Tết Mậu Thân”)

Phức chất vòng càng (chelate) tetracyclin có các cation ở trong sữa và các sản phẩm từ sữa, aluminum, hydroxid, Ca^{++} và Mg^{++} . Khi nó được chelate hóa, nó sẽ đi qua đường ruột mà không bị hấp thu. Doxycyclin là một tetracyclin, đây là những cation vòng càng (chelate cation) kém bền nên chúng được hấp thu tốt cùng với thức ăn. **IV tetracyclin** không còn được sử dụng.

Sử Dụng Doxycyclin Trên Lâm Sàng

Đây là loại thuốc kháng được sử dụng cho tất cả các bệnh lý mà bạn cho là người lính trẻ đó đã mắc phải trong cuộc phản công **Tết** (trong từ **Tetracyclin**) Mậu Thân do việc bò lết xung quanh khu rừng cũng như việc ngụy trang trong các khóm lá cây mà ra:

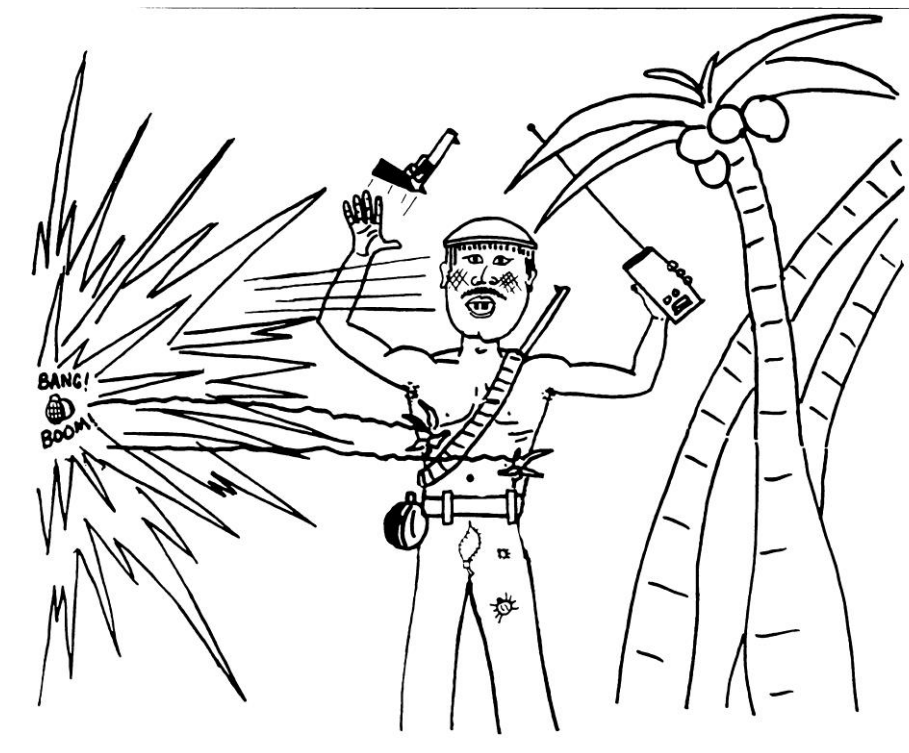
- 1) Bệnh hoa liễu được gây ra bởi *Chlamydia trachomatis*.
- 2) Viêm phổi thoáng qua được gây ra bởi *Mycoplasma pneumoniae* (được sử dụng như là một sự thay thế cho erythromycin).
- 3) Các bệnh lý do động vật và ve truyền được gây ra bởi Brucella và Rickettsia (nhìn con ve đang bò trên cái quần dài của người lính ở **Mục 18.8**)
- 4) Doxycyclin còn có tác dụng đáng ngạc nhiên trong điều trị mụn trứng cá.

Tác Dụng Phụ

18.8. Hình ảnh về một người lính Việt Minh có liên quan đến cuộc phản công **Tết Mậu Thân** (Tet offensive) sẽ giúp bạn nhớ được những tác dụng phụ quan trọng:

- 1) Người lính này đang rất lo lắng khi mà làn sóng hòa lực thế kỷ 20th của Mỹ đang tràn vào cuộc phản công Tết Mậu Thân. Nên anh ta có các triệu chứng **kích thích đường tiêu hóa** như là buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Đây là tác dụng phụ thường rất hay gặp.
- 2) Một quả lựu đạn nổ tung gần anh ta, làm cho da anh ta giống như bị cháy nắng. Chú ý các tia sáng từ vụ nổ đang chiếu lên khuôn mặt của anh ta. **Viêm da do ánh nắng** (Phototoxic dermatitis) là một tình trạng viêm da do tiếp xúc với ánh nắng mặt trời.
- 3) Những mảnh đạn bay trúng vào thận và gan của anh ta: **độc tính lên gan và thận**. Tác dụng phụ này hiếm gặp và thường xảy ra ở phụ nữ đang mang thai được chỉ định tiêm tĩnh mạch với liều lượng cao.
- 4) Hãy chú ý về những chiếc răng của người lính bị biến đổi thành màu đen. Loại thuốc này sẽ tạo chelat (hay tạo càng) với canxi ở trong răng và xương của trẻ sơ sinh và trẻ dưới 7 tuổi, làm

cho răng bị ứa máu và **xương chậm phát triển**. Không chỉ định loại thuốc này cho phụ nữ đang mang thai hoặc trẻ em, nếu không thì sẽ giống với những chiếc răng của người lính đó.



TIGECYCLIN

Đây là dẫn xuất của tetracyclin, là loại kháng đầu tiên thuộc phân nhóm của các kháng sinh mới, nhóm glycycline, có phổ tác dụng tương tự như nhóm tetracyclin, nhưng có khuynh hướng chung là làm giảm sự đề kháng thuốc. Tigecyclin chỉ có hiệu quả ở đường IV và hiện tại được bán trên thị trường để sử dụng trong các nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp và trong điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm về các nhiễm khuẩn bên trong ổ bụng. Nó có tác dụng chống lại MRSA và VRE. Tác dụng phụ chủ yếu của nó là gây khó chịu đường tiêu hóa (rất hay gặp!). Vào cuối năm 2010, FDA đã công bố thông tin về độ an toàn của loại thuốc này về sự gia tăng tỷ lệ tử vong liên quan đến việc sử dụng tigecyclin so với các loại thuốc kháng sinh khác để điều trị một loại các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng. Các cảnh báo mang tính mơ hồ này có nghĩa là “tôi không chắc chắn”, nhưng nó muốn ám chỉ tôi rằng nên thay thế các loại kháng sinh khác khi có thể.

AMINOGLYCOSID

(A Mean Guy)

Nhóm aminoglycosid phải được khuếch tán qua vách tế bào để vào bên trong tế bào của vi khuẩn, cho nên chúng thường được sử dụng chung với penicillin, là chất có thể phá vỡ được lớp vách này để tạo điều kiện thuận lợi cho việc khuếch tán.

Sử Dụng Trong Lâm Sàng

Nhìn chung, nhóm aminoglycosid tiêu diệt được các vi khuẩn đường ruột hiếu khí Gram âm (những vi khuẩn đường ruột này xem đường tiêu hóa như là nơi cư trú, ví dụ: *E. coli* và đồng bọn). Nhóm aminoglycosid là một trong số ít các loại thuốc kháng sinh có thể tiêu diệt được vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* khủng khiếp!!!

Hầu hết tên gọi các thuốc kháng sinh trong nhóm aminoglycosid đều kết thúc bằng từ **-mycin**:

1) **Streptomycin** là loại lâu đời nhất trong nhóm này. Có rất nhiều vi khuẩn đã đề kháng với chúng

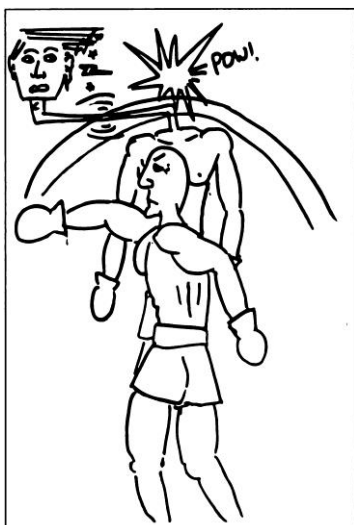
2) **Gentamycin** là loại kháng sinh được sử dụng thường xuyên nhất trong tất cả các thuốc kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid. Chúng được kết hợp với nhóm penicillin để điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện. Cũng có rất nhiều chủng vi khuẩn đề kháng với loại kháng sinh này.

3) **Tobramycin** có tác dụng rất tốt để chống lại vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* khó trị.

4) **Amikacin** không kết thúc bằng từ **mycin** (xin lỗi). Có lẽ chúng là một ngoại lệ. Chúng có phổ tác dụng rất rộng và rất hiệu quả để điều trị các nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện (nhiễm khuẩn bệnh viện), khi mà chúng đã phát triển khả năng đề kháng với các loại thuốc kháng sinh khác trong quãng thời gian cư trú ở bệnh viện.

5) **Neomycin** có phổ tác dụng rất rộng nhưng độc hại, vì vậy chúng chỉ có thể được sử dụng trong các nhiễm khuẩn da tại chỗ.

6) **Netilmicin** được sử dụng để phòng ngừa nhiễm khuẩn trước khi phẫu thuật đường tiêu hóa. Loại thuốc này được cho chỉ định uống trước khi phẫu thuật đường tiêu hóa. Nó đi tới đường tiêu hóa, mà không sợ bị hấp thu, để tiêu diệt các vi khuẩn cư ngụ tại nơi đó. Chính điều này làm ngăn cản sự xâm nhiễm của vi khuẩn vào bên trong ổ phúc mạc vô khuẩn trong lúc phẫu thuật.

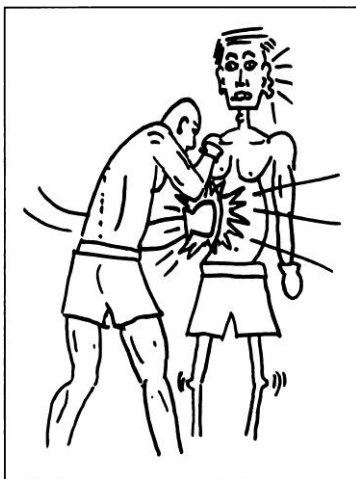


Tác Dụng Phụ

Dưới đây là cách làm thế nào để chúng ta nhớ được các tác dụng phụ: Hình ảnh về một võ sĩ to con, **a mean guy** (nhóm Aminoglycosid) và bây giờ ta cùng xem xét bức tranh này:

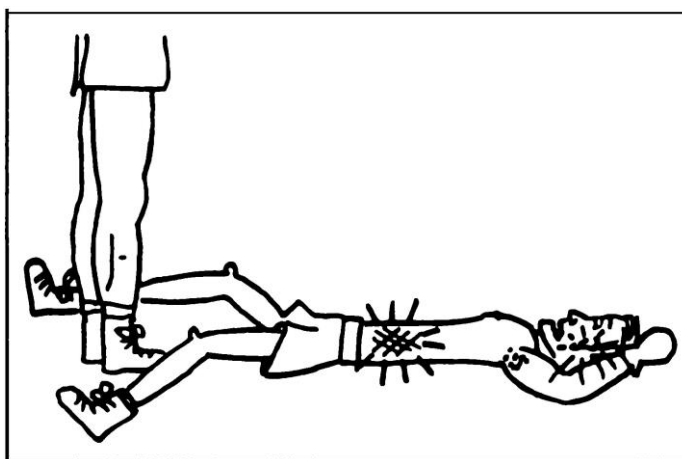
18.9. Ở vòng thứ **tám (eighth)**, **A MEAN GUY** tung một cú đấm trời giáng vào **tai** đối thủ của anh ta, làm cho anh ta mất cân bằng,

tai ù và choáng váng mặt mày (độc tính lên thần kinh số tám: chóng mặt, mất thính lực). Sự mất thính lực thường không hồi phục.



18.10. Khi đối thủ của anh ta mất thăng bằng, **A mean guy** tung một cú đấm móc chết người bằng tay trái vào hông phải của đối thủ, làm nghiền nát **quả thận** của anh ta (độc tính lên thận). Nhóm aminoglycosid được chuyển hóa qua thận và có thể gây tổn thương cho thận. Điều này có thể phục hồi được, vì vậy phải luôn theo dõi nồng độ BUN (blood urea nitrogen) và creatinin của bệnh nhân, những chỉ số này gia tăng khi có tổn thương thận.

18.11. Đối thủ quy ngã trên sàn thi đấu, ám chỉ sự bất tỉnh do **phong bế thần kinh cơ** (neuromuscular blockade) hoàn toàn, không thể cử động cơ hoặc thậm chí là thở. Tác dụng giống như nhựa độc cura (curare-like) này rất hiếm khi xảy ra.



Chú ý: Các tác dụng phụ này sẽ xảy ra khi liều sử dụng quá cao, nên khi sử dụng chúng trong bệnh viện, nồng độ thuốc trong máu phải được cho kiểm tra (thường là sau liều thứ 3) sau khi bệnh nhân đã có được mức độ trạng thái ổn định. Với nồng độ thích hợp ở trong máu, thì các loại thuốc này nhìn chung là an toàn.

QUINUPRISTIN/DALFOPRISTIN

Quinupristin/dalfopristin là một loại kháng sinh lâu đời trong phân nhóm streptogramin, nó đã mở ra một cuộc sống mới khi gần đây đã xuất hiện nhiều loại vi khuẩn đề kháng thuốc. Nó ức chế sự tổng hợp protein của vi khuẩn bằng cách liên kết với tiểu đơn vị 50S. Đây là một loại thuốc khá “khó tính” và chỉ nên dùng khi thật sự cần thiết.

Quinupristin/dalfopristin có tác dụng chủ yếu lên vi khuẩn Gram dương. Nó được sử dụng chủ yếu trong các nhiễm khuẩn đang đe dọa tính mạng trong nhiễm khuẩn do *Enterococcus faecium* Kháng Vancomycin (VRE), nhưng không phải do *Enterococcus faecalis* Kháng Vancomycin. (UM, for faeci UM, yes, IS, for faecal IS, no!!). Nó còn được sử dụng trong các nhiễm khuẩn da phức tạp do *Staphylococcus aureus* (bao gồm cả MRSA) và *Streptococcus* nhóm A gây ra.

Hãy nhớ rằng chúng ta đã có nói nó là một loại thuốc khá “khó tính”...các tác dụng phụ thường rất hay gặp, bao gồm như tăng bilirubin máu (3 – 35%), đau nhức tại nơi tiêm thuốc (~40%) và đau khớp/đau cơ (~40%). Về cơ bản, hãy giữ lại loại thuốc này cho đến khi bạn không còn một sự lựa chọn nào khác.

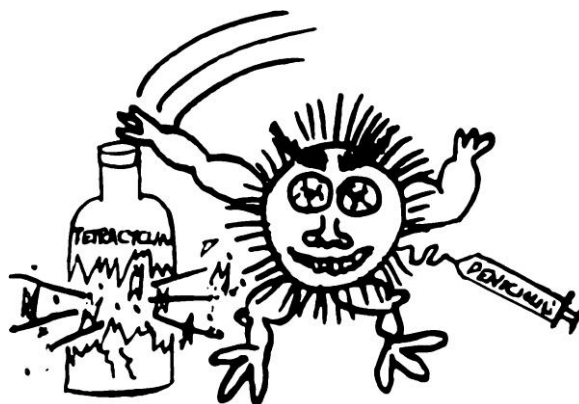
SPECTINOMYCIN

Loại thuốc kháng sinh này có tên gọi nghe có vẻ giống như aminoglycosid, nhưng nó lại có cấu trúc và hoạt tính sinh học hoàn toàn khác. Cơ chế của nó tác động tương tự lên tiểu đơn vị 30S của ribosom để gây ức chế sự tổng hợp protein, nhưng chính xác là như thế nào thì vẫn chưa được rõ. Hãy nhớ nhóm này cùng với nhóm aminoglycosid trong mục gợi ý CLEAn TAG (xem **Mục 18.2**) để ghi nhớ tác dụng của chúng, nhưng cần chú ý chúng KHÔNG phải là một aminoglycosid. Nó được cho chỉ định bằng đường IM.

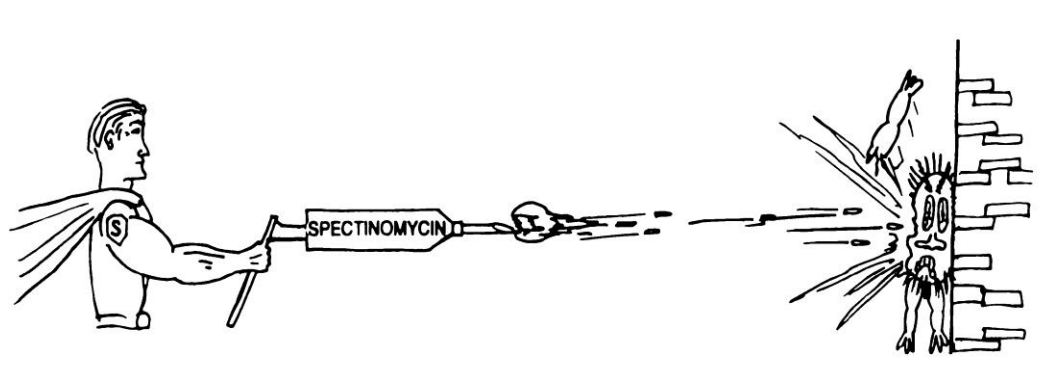
Sử Dụng Trong Lâm Sàng

Spectomycin được sử dụng để điều trị bệnh lậu, được gây ra bởi *Neisseria gonorrhoeae*, như là một sự thay thế cho penicillin và tetracyclin (doxycyclin), khi mà đã có rất nhiều chủng vi khuẩn đề kháng với các loại kháng sinh này.

18.12. Mr. Gonorrhoeae, đề kháng với penicillin và tetracyclin.



18.13. Spectomycin dùng để điều trị *Neisseria gonorrhoeae* kháng thuốc.



Hãy cùng nhìn lại phần tóm tắt về sự điều trị bệnh viêm niệu đạo do lậu cầu dưới đây, vì điều này sẽ kết hợp với nhiều loại thuốc khác nhau mà chúng ta đã được thảo luận.

Một bệnh nhân có cảm giác nóng rát khi đi tiểu và chảy dịch mủ từ dương vật. Khi bạn nhuộm Gram từ dịch tiết của bệnh nhân, thấy có song cầu màu đỏ (Gram âm) có kích thước rất nhỏ và có dạng hình quả thận nằm ở bên trong hồng cầu. Giờ thì sao? Có rất nhiều *Neisseria* sản xuất ra penicillinase, nhưng bạn vẫn có một vài loại kháng sinh để mà lựa chọn:

1) **Ceftriaxon** (một loại cephalosporin thế hệ thứ 3): Cho ngay một phát IM vào mông! Ngoài ra chỉ thêm azithromycin 1mg đường uống để tạo “combat” chống lại sự phát triển của chủng *gonorrhoeae* (lậu cầu) đề kháng cephalosporin trong bệnh lậu và để tiêu diệt *Chlamydia trachomatis* đang ẩn mình phía sau đó trong khoảng 50% các trường hợp viêm niệu đạo. Bảy ngày sử dụng doxycyclin như là một sự thay thế azithromycin. Hoặc:

2) **Spectinomycin**: Cho ngay một phát vào mông! (cùng với doxycyclin trong điều trị *Chlamydia*).

Tác Dụng Phụ

Ít khi xảy ra và không quan trọng. Spectomycin KHÔNG gây độc tính cho tiền đình, ốc tai và thận mà nhóm aminoglycosid gây nên.

18.14. Bảng Tóm Tắt Kháng Sinh Ức Chế Ribosom

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Tên Gọi	Cơ Chế Tác Dụng	Dược Động Học	Tác Dụng Phụ	Sử Dụng Điều Trị	Chú Ý
Chloramphenicol	Gắn với tiểu đơn vị 50S và gây ức chế sự tổng hợp protein	1. Uống hoặc IV 2. Được chuyển hóa và bất hoạt hoàn toàn tại gan 3. Các chất chuyển hóa được bài xuất ở thận	1. Suy tủy xương: a. Thiếu máu có liên quan đến liều lượng b. Thiếu máu bất sản (hiếm, nhưng thường gây tử vong) 2. Hội Chứng Xám Trẻ Em (tử vong 40%): xanh tím, nôn mửa, phân xanh, suy sụp vận mạch (nguyên nhân là do sự tích tụ của chloramphenicol không được chuyển hóa, trong khi gan của trẻ vẫn chưa tổng hợp được các enzym để chuyển hóa)	1. Phổ tác dụng rộng: tiêu diệt các vi khuẩn Gram dương, Gram âm và yếm khí (nhưng độc tính của nó có thể gây tử vong) 2. Nhìn chung nó chỉ được sử dụng cho: a. Viêm màng não do nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh, những đối tượng được biết là bị miễn cảm nặng với penicillin và cephalosporin b. Nhiễm khuẩn Rickettsia ở trẻ em và phụ nữ có thai (khi tetracyclin nên được tránh sử dụng cho trẻ em)	Nghĩ tới “clo”: có phổ rộng nhưng độc
Clindamycin (dẫn xuất của lincomycin)	Gắn với tiểu đơn vị 50S và gây ức chế sự tổng hợp protein	1. Uống hoặc IV 2. Được bài xuất từ mật và nước tiểu	Viêm đại tràng giả mạc: phá hủy hệ vi khuẩn chí của đường ruột, cho phép <i>Clostridium difficile</i> phát triển và giải phóng độc tố, gây tiêu chảy ra máu. Điều trị bằng vancomycin hoặc metro-nidazole uống Viêm đại tràng giả mạc còn có thể được gây ra bởi các loại kháng sinh khác, như là nhóm penicillin (ampicillin)	1. Vi khuẩn yếm khí: a. Những vết thương xuyên thấu ở bụng b. Nhiễm khuẩn yếm khí ở đường sinh dục nữ 2. Vi khuẩn Gram dương, nếu bệnh nhân có miễn cảm nặng với penicillin và cephalosporin 3. <i>Toxoplasma gondii</i> : sử dụng clindamycin kết hợp với pyrimethamine 4. Hội chứng sốc nhiễm độc: do <i>Streptococcus</i> nhóm A và <i>Staphylococcus</i>	
Linezolid	Gắn với tiểu đơn vị 50S và gây ức chế sự tổng hợp protein	1. Uống hoặc IV 2. Được chuyển hóa một phần tại gan 3. Các chất chuyển hóa và thuốc không bị biến đổi được bài xuất ở thận	1. Suy tủy xương (giảm tiểu cầu, thiếu máu và giảm bạch cầu) 2. Đau đầu 3. Kích thích đường tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy	1. Nhiễm khuẩn bệnh viện 2. Các nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp 3. Viêm phổi do <i>Staphylococcus aureus</i> 4. Các nhiễm khuẩn do: MRSA và VRE	Không sử dụng chung với các thuốc chống trầm cảm
Nhóm Macrolid Erythromycin, Azithromycin Clarithromycin	Gắn với tiểu đơn vị 50S và gây ức chế sự tổng hợp protein	Được hấp thu tốt qua đường uống (Erythro và Azithro còn được chỉ định IV)	1. Khó chịu ở đường tiêu hóa do kích thích nhu động dạ dày 2. Vàng da ứ mật (hiếm) 3. Hội chứng QT kéo dài	1. Điều trị bệnh nhân ngoại trú bị nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới 2. Các vi khuẩn không điển hình: <i>Legionella</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Chlamydia</i>	Được chuyển hóa bởi hệ thống Cytochrome P450

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Telithromycin (một ketolide)	Gắn với tiểu đơn vị 50S và gây ức chế sự tổng hợp protein	Sử dụng dạng uống	1. Khó chịu ở đường tiêu hóa 2. QT kéo dài – không chỉ định cho những bệnh nhân bị rối loạn nhịp tim và đang sử dụng thuốc chống loạn nhịp tim	Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng	1. Được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP450 2. Không được sử dụng cho những bệnh nhân bị nhược cơ!
Tetracyclin Doxycyclin Minocyclin Demeclocyclin	Gắn với tiểu đơn vị 30S và gây ức chế sự tổng hợp protein	1. Hấp thu bằng đường uống từ dạ dày và ruột non (tuy nhiên, sự hấp thu bị suy giảm do thức ăn, sữa, Ca^{2+} , Mg^{2+} và muối 2. Có hiệu lực khi IV 3. Chuyển hóa ở gan và phải đi qua hệ tuần hoàn gan 4. Bài xuất: a. Nước tiểu: tetracyclin b. Phân: doxycyclin	1. Kích thích đường tiêu hóa: buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy 2. Viêm Da Do Ánh Nắng (thường gây phát ban ở da) 3. Độc tố lên gan và thận (khi dùng quá liều lượng) 4. Hội chứng Fanconi : xảy ra khi uống thuốc quá thời hạn; Gây ra rối loạn chức năng của ống thận và có thể dẫn đến suy thận 5. Bội nhiễm (giống như Clostridium difficile gây ra viêm đại tràng giả mạc) 6. Quái thai : gây ức chế sự phát triển xương của thai nhi bằng việc tạo vòng cản với Ca^{2+} , do đó làm giảm nồng độ của Ca^{2+} 7. Làm ứ răng và gây biến màu của xương tại những chỗ vôi hóa xương!	1. <i>Rickettsia</i> 2. <i>Chlamydia</i> (erythromycin cũng không kém hiệu quả) 3. <i>Mycoplasma pneumoniae</i> 4. <i>Entamoeba histolytica</i> 5. Spirochetes: a. <i>Borrelia</i> và <i>Leptospira</i> b. <i>Treponema pallidum</i> (sự lựa chọn thứ 2 sau penicillin) 6. Brucella (sự lựa chọn thứ 2 sau Bactrim) 7. Nocardia (sự lựa chọn thứ 2 hoặc 3) 8. Mụn ở mặt	Demeclocyclin: được sử dụng chủ yếu ở Mỹ trong điều trị Hội chứng tiết ADH không thích hợp (SIADH) hơn là trong tác dụng kháng khuẩn của nó
Tigecyclin (một glycyclin)	Gắn với tiểu đơn vị 30S	1. Chỉ dùng IV	1. Kích thích đường tiêu hóa – buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy (rất hay gặp!) 2. Các tác dụng khác tương tự như ở tetracyclin	1. Các tổn thương da và mô mềm phức tạp 2. Các nhiễm khuẩn trong ổ bụng 3. Có phổ tác dụng lên Staphylococcus aureus Kháng Methicillin (MRSA) và Enterococcus Kháng Vancomycin (VRE)	1. Có liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ tử vong 2. Cấu trúc tương tự như tetracyclin

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Aminoglycosid	Gắn với tiểu đơn vị 30S và gây ức chế sự tổng hợp protein	- IV hoặc IM (không dùng đường uống) - Khuếch tán qua màng tế bào vi khuẩn, nên tác dụng hiệp đồng với penicillin (khi penicillin phá vỡ vách tế bào, để aminoglycosid tác dụng tốt hơn) Loại duy nhất đi vào được thần kinh trung ương nếu màng não bị viêm! - Không bị chuyển hóa - Bài xuất qua thận	- Độc tính lên tiền đình và thính giác (do làm tổn thương dây thần kinh số 8) - Độc tính lên thận - Phong bế thần kinh cơ: liệt cơ và ngừng thở	- Aminoglycosid có tác dụng chống lại các vi khuẩn đường ruột Gram âm - Ngoài ra còn tác dụng chống lại: - Bệnh Tularemia <i>Yersinia pestis</i> <i>Brucella</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Streptomycin</i>: loại lâu đời nhất trong nhóm này, rất nhiều vi khuẩn đã đề kháng! <i>Gentamycin</i>: được sử dụng phổ biến nhất trong nhóm này <i>Tobramycin</i>: tác dụng rất tốt lên <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Amikacin</i>: có phổ tác dụng rộng nhất <i>Neomycin</i>: được sử dụng tại chỗ, bởi do chúng rất độc. Ngoài ra còn có phổ rất rộng - Netilmicin
Quinupristin/ Dalfopristin (streptogramin)	Ức chế tiểu đơn vị 50S của ribosom	Chỉ dùng IV	Hay gặp: - Tăng bilirubin máu - Đau nhức tại nơi tiêm thuốc - Đau cơ/đau khớp	- Các nhiễm khuẩn da phức tạp do <i>S. aureus</i> và strep Nhóm A - Nhiễm khuẩn huyết đang đe dọa tính mạng do VRE (chỉ do <i>Enterococcus faecium</i>)	Là một loại thuốc kháng sinh “khó chịu”
Spectinomycin	Gắn với tiểu đơn vị 30S và gây ức chế sự tổng hợp protein	- IM - Được bài xuất qua nước tiểu ở dạng không bị chuyển hóa	KHÔNG có độc tính nghiêm trọng	Bệnh lậu (như là một sự thay thế cho nhóm penicillin) Không có hiệu quả chống lại <i>Treponema pallidum</i> (giang mai) hoặc <i>Chlamydia</i>	

CHƯƠNG 19. KHÁNG SINH CHỐNG LAO VÀ CHỐNG PHONG

ĐIỀU TRỊ BỆNH LAO

Trong chương này sẽ thảo luận về các kháng sinh chống bệnh lao dòng đầu tiên (first – line) và cách tiếp cận hợp lý để sử dụng chúng.

Các loại thuốc dòng đầu tiên, theo thứ tự về tần số sử dụng của chúng, đó là:

Isoniazid (INH)	“I saw a
Rifampin	Red
Pyrazinamide	Pyre – BURNING THE LIVER”
Ethambutol	
Streptomycin	

19.1. Isoniazid (“I saw”), Rifampin (“Red”) và Pyrazinamide (“Pyre”) là các kháng sinh chống bệnh lao dòng đầu tiên có thể gây ra tổn thương cho gan (“burning the liver”).



Khi nói đến bệnh lao, bạn sẽ gặp phải 2 kiểu bệnh nhân: 1) những người đang có bệnh lao hoạt động và 2) những người có phản ứng thử da PPD, chứng tỏ là có một nhiễm khuẩn tiềm tàng. 2 kiểu này có thái độ điều trị hoàn toàn khác nhau.

Điều Trị Lao Hoạt Động

Một bệnh nhân có những biểu hiện như khó thở, sốt, ho có đàm và ra mồ hôi về đêm đã kéo dài khoảng 2 tháng, kèm theo sự củng cố bằng hình ảnh ở thùy trên phổi trong X-quang ngực. Trục khuẩn kháng acid được xác định từ mẫu đàm.

Một bệnh nhân có bệnh lao phổi hoạt động hoặc bệnh lao ngoài phổi thì nên được điều trị trong 6 tháng theo phác đồ điều trị được dựa trên rifampin. Thông thường việc này bao gồm một giai đoạn 2 tháng tấn công với isoniazid, rifampin, ethambutol và pyrazinamide, tiếp theo là giai

đoạn 4 tháng duy trì với isoniazid và rifampin (**ghi nhớ 4 trong 2, sau đó 2 trong 4**). Những bệnh nhân mắc bệnh lao phổi hoạt động và khi nuôi cấy đàm vẫn còn dương tính sau 2 tháng điều trị thì nên điều trị ở giai đoạn 2 bằng isoniazid và rifampin được kéo dài từ 4 đến 7 tháng. Rất nhiều nơi điều trị những bệnh nhân mắc lao màng não, lao cột sống (là một nhiễm khuẩn xương hay bệnh lý Pott) hoặc lao khớp trong 12 tháng. **Điều này rất có ý nghĩa...ở những khu vực xa xôi cần những biện pháp chữa trị lâu dài.**

Điều Trị Bệnh Nhân Có Phản Ứng PPD

Những bệnh nhân này có thể đã mắc *Mycobacteria tuberculosis* thể tiềm tàng và có thể phát triển một thể lao tái nhiễm. Việc điều trị những bệnh nhân có phản ứng PPD là theo kiểu dự phòng.

Có 3 bước quan trọng trong chẩn đoán bệnh lao thể ẩn:

1) Bệnh nhân có đầy đủ nguy cơ nhiễm bệnh lao thể tiềm tàng để đảm bảo quá trình sàng lọc bằng thử da PPD hay không? Những nhóm sau đây có tỷ lệ cao trong nhiễm lao thể tiềm tàng và sự tái nhiễm xảy ra sau đó:

a. Những người tiếp xúc với các trường hợp bị nhiễm khuẩn (do tiếp xúc gần đây, nhân viên y tế).

b. Những người có nguy cơ bị lây nhiễm bệnh lao (những người sống ở các quốc gia có tỷ lệ mắc lao cao, người vô gia cư, người sống trong các trung tâm chăm sóc lâu dài hoặc tù nhân).

c. Những người mắc bệnh lý có nguy cơ tái nhiễm cao và tiến triển thành thể hoạt động (nhiễm HIV, người sử dụng chất ma túy, đái tháo đường, suy dinh dưỡng, điều trị bằng ức chế miễn dịch hoặc ung thư)

2) Thử PPD có dương tính không? Mục đích của phương pháp thử da này là xác định những bệnh nhân có nguy cơ cao tái nhiễm vì vậy làm cho việc điều trị được tốt hơn là lo lắng về các tác dụng phụ. Bên dưới đây là sự thảo luận một cách tỉ mỉ về phương pháp thử da PPD dương tính là gì và cách điều trị những người có **Nguy Cơ Mắc Lao Tái nhiễm**.

3) Nếu PPD dương tính, chúng ta đã loại trừ được bệnh lao hoạt động chưa?

Thử PPD, đó là điều bắt buộc để loại trừ một bệnh lao hoạt động cùng với chụp X-quang ngực và nếu có bất thường nữa thì thực hiện phương pháp nhuộm đàm AFB (hay nhuộm Ziehl – Neelsen) và nuôi cấy đàm. Đây là một bước rất quan trọng bởi nếu chúng ta chỉ điều trị bệnh lao hoạt động chỉ với một loại thuốc như là INH, thì lao kháng thuốc sẽ phát triển rất nhanh.

Nếu câu trả lời cho tất cả ba câu hỏi trên là **CÓ, CÓ, CÓ**, thì khi đó việc điều trị bệnh lao tiềm tàng: Isoniazid được chỉ định thường xuyên trong 9 tháng, tiếp theo sau đó là rifampin trong 4 tháng hoặc sự kết hợp giữa rifapentine với isoniazid 1 lần/tuần trong 3 tháng là một lựa chọn thay thế đã được tán thành. **(9 tháng trong lao tiềm tàng là một mấu chốt)**

Biến chứng nghiêm trọng chủ yếu của những phác đồ này đó là **ngộ độc gan** (hepatotoxicity)! Khi có đến 10 – 20% bệnh nhân được điều trị với INH có tiến triển men gan bất thường (tăng men gan ALT hoặc AST), phát triển thành viêm gan có triệu chứng (symptomatic hepatitis) là điều rất hiếm gặp. Trong khi một nghiên cứu lâu đời của US Public Health Service (Koplanoff cùng cộng sự. Am Rev Respir Dis 1978) đã chỉ ra là có đến 2,3% bệnh nhân trên 50 tuổi bị tiến triển thành viêm gan khi dùng isoniazid, thì nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ này chỉ là 1 trên 1000 người (Nolan cùng cộng sự. JAMA 1999). Vì lý do này, nên hiện nay chúng ta cứ điều trị bằng INH mà không cần phải phân biệt tuổi tác. Người ta vẫn cần phải thận trọng trong quá trình điều trị cho những người có phản ứng PPD kèm theo bệnh lý về gan hoặc nghiện rượu. Các xét nghiệm chức năng gan nên được kiểm tra định kỳ tại các cơ sở điều trị trong quá trình điều trị ở những bệnh nhân có bệnh lý gan mạn tính, bệnh nhân nghiện rượu và bệnh nhân đang có thai. Khi đang điều trị bệnh lao tiềm tàng, bệnh nhân nên được tư vấn rằng hãy báo lại cho thầy thuốc ngay nếu có các triệu chứng buồn nôn, vàng da, tiêu chảy hoặc đau bụng. **(Đừng lơ là: Gọi cho thầy thuốc nếu bạn chuyển sang màu vàng!)**

Nguy Cơ Lao Tái nhiễm

Các yếu tố làm gia tăng nguy cơ lao tái nhiễm bao gồm chuyển dạng (conversion) PPD gần đây, có các sẹo xơ trên phim X-quang, tiếp xúc với những người thân trong gia đình có bệnh lao hoạt động và đang bị suy giảm miễn dịch. Phản ứng da mạnh mẽ với PPD cho thấy xét nghiệm này có khả năng dương tính thật sự trong nhiễm khuẩn *M. tuberculosis*. Vì đây là những yếu tố làm gia tăng nguy cơ mắc lao tái nhiễm, nên chúng sẽ giúp ta điều chỉnh hướng **điều trị** thích hợp.

Trung tâm Kiểm soát bệnh tật (Center for Disease Control) và Hiệp hội Lồng ngực Mỹ (American Thoracic Society) đã đưa ra các khái niệm để xây dựng các khuyến nghị sau đây trong việc điều trị những bệnh nhân với một lộ trình 9 tháng dự phòng isoniazid:

NGUY CƠ CAO NHẤT TRONG LAO TÁI NHIỄM: Điều trị cho những bệnh nhân sau đây nếu **PPD $\geq$ 5mm**:

- 1) Bệnh nhân nhiễm HIV
- 2) Bệnh nhân có thay đổi xơ hóa trên phim X-quang tương ứng với bệnh lao cũ đã chữa lành
- 3) Tiếp xúc gần gũi với những người mới được chẩn đoán lao hoạt động. Chú ý: trong trường hợp này (nhất là ở trẻ em), thậm chí nếu như PPD âm tính thì cũng điều trị trong 3 tháng, sau đó thử PPD lại một lần nữa. Nếu lúc đó nó có kích thước $< 5\text{mm}$ thì có thể ngưng dùng isoniazid.
- 4) Những bệnh nhân được cấy ghép nội tạng và những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch (sử dụng khoảng $\geq 15\text{mg}$ prednison/ngày trong hơn một tháng).

NGUY CƠ VỪA: Điều trị cho những bệnh nhân sau, nếu **PPD $\geq 10\text{mm}$** :

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

1) Những bệnh nhân có tình trạng giảm thấp hệ thống miễn dịch, như là tiểu đường, điều trị bằng steroid kéo dài hoặc bị ức chế miễn dịch, suy thận hoặc nhiều bệnh lý khác.

2) Vừa mới đi đến (< 5 năm) từ các quốc gia có tỷ lệ mắc bệnh lao cao

3) Những người tiêm chích ma túy

4) Những cư dân và nhân viên của các cơ sở có nguy cơ cao, như là nơi cư trú của những người vô gia cư, trung tâm chăm sóc lâu dài, nhà tù hoặc các trung tâm chăm sóc sức khỏe khác.

5) Có sự thay đổi PPD gần đây, trong khoảng thời gian 2 năm

6) Những nhân viên y tế

NGUY CƠ THẤP: Điều trị cho những người sau đây, nếu **PPD $\geq 15\text{mm}$** :

Những bệnh nhân mà ta không biết rõ những yếu tố nguy cơ nào (mặc dù những bệnh nhân này không nên được sàng lọc bằng PPD vào lúc ban đầu, PPD chỉ nên được sử dụng để sàng lọc cho những bệnh nhân đã rõ về những yếu tố nguy cơ gây ra nhiễm lao).

Vi khuẩn Kháng Isoniazid

Hiện nay đang phát triển những chủng vi khuẩn đề kháng với INH. Những vi khuẩn đề kháng này phổ biến nhất là ở những bệnh nhân đã từng được điều trị bệnh lao trước đó và cũng nên nghi ngờ những người đến từ Châu Phi, Châu Á hoặc Nam Mỹ; những người vô gia cư và những người đã từng tiếp xúc với vi khuẩn đề kháng khác; và ở những người đó việc nuôi cấy đàm vẫn có kết quả dương tính sau 2 tháng điều trị.

1) Xét nghiệm kháng sinh đồ nên được làm sau khi bắt đầu quá trình điều trị

2) Nếu nghi ngờ về khả năng đề kháng thuốc, 4 loại thuốc dòng đầu tiên, hoặc nhiều hơn, nên được cho sử dụng (INH, rifampin, pyrazinamid, ethambutol hoặc streptomycin).

3) Nếu có tiến triển khả năng đề kháng thuốc thì không bao giờ cho thêm đơn độc một loại kháng sinh mới; phải luôn luôn là **hai**. Điều này giúp ta đảm bảo được rằng *M. tuberculosis* sẽ không thể phát triển khả năng đề kháng thuốc thêm nữa.

Cần chú ý là hiện nay có rất nhiều vi khuẩn *M. tuberculosis* đã **đa** kháng thuốc, cho nên có thể yêu cầu phải cho thêm 4 – 5 loại thuốc kháng sinh khác nhau.

NHỮNG KHÁNG SINH CHỐNG LAO

Isoniazid, Rifampin và Pyrazinamide:

1) **Tất cả chúng đều gây ra ngộ độc gan:** Những bệnh nhân sử dụng các loại thuốc này cần phải được tư vấn về các triệu chứng của ngộ độc gan để họ có thể báo lại cho thầy thuốc ngay khi có biểu hiện. Tăng nhẹ men gan có thể dự kiến xảy ra ở khoảng 15 – 20% bệnh nhân sử dụng

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

isoniazid, nhưng khi nồng độ vượt quá 3 – 5 lần trên mức bình thường thì nên ngừng sử dụng các loại thuốc này.

2) **Tất cả đều được hấp thu bằng đường uống:** Điều này cực kỳ quan trọng khi những loại thuốc đó phải sử dụng trong 6 – 9 tháng. Chúng phải được hấp thu bằng đường uống!!!

3) **Tất cả hầu hết đều xâm nhập vào các mô:** Chúng phải tìm được đường đến trung tâm của y bã đậu

Isoniazid (INH)

(“I saw”)

Đây là một loại thuốc kháng sinh tuyệt vời, bởi vì chúng không đắt tiền, được hấp thu qua đường uống và có tính kháng khuẩn. Nếu như nó mà không có độc tính thì ắt hẳn nó sẽ thật sự hoàn hảo!!!

INH can thiệp vào sự sinh tổng hợp của thành phần acid mycolic của vách tế bào của *Mycobacteria*.

Tác Dụng Phụ

1) Bạn nghĩ về cái gì? **Ngộ Độc Gan!!!** Phải cẩn thận trên những bệnh nhân bị nghiện rượu! Ancol làm tăng sự chuyển hóa của INH ở gan, làm tăng nguy cơ viêm gan và làm giảm hiệu quả điều trị.

2) INH làm tăng bài xuất nước tiểu và làm hao mòn lượng pyridoxin (vitamin B₆), một chất cần thiết cho chức năng của thần kinh. Do vậy, việc INH sẽ làm giảm nồng độ B₆, được đặc trưng bởi **biến chứng thần kinh ngoại biên** (peripheral neuropathy), phát ban và thiếu máu. Rất nhiều thầy thuốc thường xuyên cho vitamin B₆ cùng với INH.

Rifampin

(“Red”)

Hãy nghĩ về Rifampin:

1) **Red:** Dịch của cơ thể như là nước tiểu, phân, nước bọt, mồ hôi và nước mắt có màu sắc đỏ - cam do rifampin gây ra. Điều này không hề gây hại gì cho bệnh nhân, nhưng bệnh nhân phải được báo trước về điều này hoặc nếu không thì họ sẽ tự ngưng thuốc do hoảng sợ.

2) **ARN:** Rifampin gây ức chế lên enzym polymerase của vi khuẩn *Mycobacteria tuberculosis*.

Tác Dụng Phụ

1) Viêm gan (ít hơn nhiều so với INH)

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

2) Rifampin kích thích tạo ra hệ thống enzym cytochrom P450 (còn được gọi là hệ thống microsomal oxidase hay MOS), nên rất nhiều loại thuốc đã bị “ngẫu nhiên” bởi MOS đã được “cảm biến” này. Điều này dẫn đến sự suy giảm thời gian bán thải của một số loại thuốc ở bệnh nhân đang sử dụng rifampin. Một vài ví dụ:

- a) Coumadin (một loại thuốc chống đông máu): Tác dụng gây loãng máu sẽ bị suy giảm
- b) Thuốc tránh thai: Phụ nữ có thể mang thai và có thể chảy máu giữa chu kỳ kinh (breakthrough bleeding)!
- c) Thuốc uống hạ đường huyết và corticosteroid ít có hiệu quả
- d) Các thuốc chống co giật như là phenytoin (gây co giật!)

Rifabutin

Rifabutin rất giống với rifampin về cấu trúc, tác dụng kháng khuẩn, chuyển hóa và tác dụng phụ. Chúng thường được sử dụng trong điều trị *Mycobacterium avium – intracellulare* (MAI). Sự giống nhau về mặt tác dụng tương hỗ của rifampin nên được xem xét với rifabutin, tuy nhiên thì rifabutin lại kích thích lên cytochrome P450 ít hơn rifampin. Do đó, rifabutin thường được sử dụng ở những bệnh nhân bị HIV kèm theo bệnh lao, ở những bệnh nhân này được sử dụng các chất gây ức chế protease được biết như là một phần của phác đồ điều trị kháng virus HIV.

Rifapentin

Rifapentin là một loại thuốc kháng sinh có tác dụng chống củ lao (anti-tubercular) kéo dài, chúng tương tự như rifampin trong hoạt động kháng khuẩn. Nó còn tác động lên hệ thống cytochrome P450. Nó có các tác dụng phụ tương tự như các kháng sinh nhóm rifamycin. Mới gần đây, nó đã được chấp thuận khi được sử dụng chung với INH như là một phần của phác đồ điều trị mỗi lần một tuần và kéo dài liên tục trong 12 tuần để điều trị lao tiềm tàng. Ngoài ra, nó như là một phần cho sự lựa chọn trong phác đồ đa hóa trị liệu (multi-drug) khi có thể cho chỉ định dùng 2 lần/tuần trong điều trị bệnh lao hoạt động nhạy cảm với hầu hết các loại thuốc ở những bệnh nhân không nhiễm HIV.

Pyrazinamid

(“Pyre”)

Cơ chế tác dụng của pyrazinamid đến nay vẫn chưa được biết.

Pyrazinamid có vai trò rất quan trọng khi nó có khả năng tiêu diệt quá trình phân đôi chậm của trực khuẩn lao. Nó là một thành phần quan trọng trong quá trình điều trị ngắn hạn. Khi không có mặt pyrazinamid trong phác đồ điều trị thì việc điều trị phải kéo dài ít nhất là 9 tháng.

Tác Dụng Phụ

Pyrazinamid gây ngộ độc gan (không đùa đấy chứ?!). Loại thuốc kháng sinh này thường được chỉ định dùng dài không quá 2 tháng để tránh gây độc cho gan. Tránh sử dụng cho phụ nữ có thai (chưa rõ tác dụng trên thai nhi). Pyrazinamid là nguyên nhân phổ biến gây ra **đau nhức khớp** và có thể gây ra phản ứng viêm trong bệnh gout.

Ethambutol

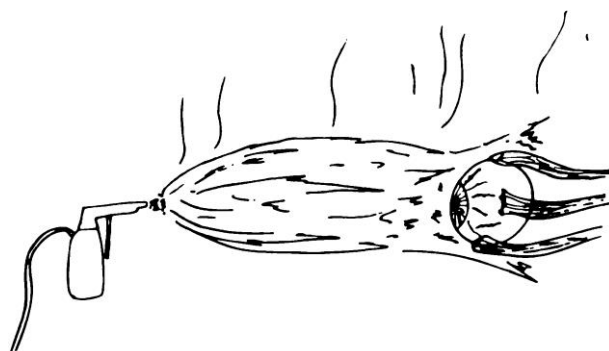
(“Đèn khò Ethane – Butan”)

Tác Dụng Phụ

19.2. Tác dụng phụ chủ yếu của ethambutol phụ thuộc vào liều lượng, có thể hồi phục, gây độc tính lên mắt. Hãy nghĩ về một cây đèn khò sử dụng **ethane** – **butan**, đang đốt cháy một con mắt. Sự độc tính lên mắt được biểu hiện bởi:

1) Suy giảm thị lực kèm theo mất thị trường trung tâm (central vision), hay ám điểm trung tâm (central scotomata).

2) Sắc giác (color vision) bị mất



Ethambutol không được sử dụng cho trẻ nhỏ vì chúng không thể báo lại cho bạn biết sự suy giảm của thị lực. Người lớn được cho kiểm tra thị lực và khả năng nhận cảm màu sắc một cách đều đặn. Rất nhiều thầy thuốc yêu cầu bệnh nhân đọc sách, báo hằng ngày như là một cách kiểm tra thị lực.

Streptomycin

Streptomycin là một họ aminoglycosid, chúng gây ức chế sự tổng hợp protein tại tiểu đơn vị 30S của ribosom và được chỉ định IV hoặc IM. Chúng gây độc tính lên thần kinh thính giác (ototoxic) và lên thận (xem Chương 18). Tránh sử dụng cho phụ nữ có thai (có thể gây điếc bẩm sinh).

Phối Hợp Thuốc Liều Cố Định

Phối hợp liều cố định (fixed – dose combination) là sự phối hợp giữa các thuốc có hiệu quả điều trị như là **Rifamate** (isoniazid và rifampin) và **Rifater** (isoniazid, rifampin và pyrazinamid). Những sự phối hợp này đang được khuyến khích mạnh mẽ cho những người đang tự quản lý quá trình sử dụng thuốc tại nhà bởi vì họ có thể nâng cao được ý thức, làm giảm nguy cơ đơn trị liệu (monotherapy) không phù hợp và ngăn ngừa sự đề kháng thuốc.

Các Thuốc Dòng Thứ Hai

Những loại thuốc có thể được sử dụng khi mà nhiều loại nhóm kháng sinh dòng đầu tiên đã bị đề kháng bởi *Mycobacterium tuberculosis* đa kháng thuốc.

Acid para – aminosalicylic

Capreomycin sulfate

Cycloserine

Ethionamide

Kanamycin

Amikacin (aminoglycoside)

Nhóm quinolone, như là levofloxacin

Linezolid

Bedaquiline*

*Được công nhận vào tháng 12 năm 2012

Điều Trị Bệnh Phong

Có 3 loại thuốc được sử dụng để điều trị bệnh phong: dapsone, rifampin và clofazimine.

Bản Rap Zone Về Dapsone¹

Where's your ears?

There on the floor.

Where's your hand?

I left it on the door.

Come on Doc, look and see,

these rappin' clowns got leprosy.

Hey, you clown!

You left your nose in the car,

Hey, you clown!

You left your toes in a bar,

Call the doc, to the **Rap Zone**,

Your first – drugs remains **dapsone**.

And if you dance to this stupid rappin',

watch your feet as they start a stampin',
There's only one thing to help your **dancin**,
Time to reach for the drug, **rifampin**.
Their peelin' **clown faces** look really lean.
They're healing faster than can be seen,
As long as they stay close to **clofazimine**.

1. Để đảm bảo đầy đủ ý nghĩa của bản rap đầy sáng tạo này, chúng tôi xin đề nguyên văn từ bản sách gốc. -ND-

Các trường hợp nghiêm trọng trong bệnh phong nên được điều trị với rifampin, dapsone và clofazimine trong khoảng thời gian tối thiểu là 2 năm và cho đến khi bệnh nhân âm tính với trực khuẩn kháng acid.

Với những trường hợp ít nghiêm trọng hơn thì điều trị với rifampin và dapsone trong 6 tháng.

Hãy nhìn lại phần các thuốc chống bệnh lao (trang 253), để tìm hiểu thêm về rifampin. Nhìn về nhóm thuốc sulfa (sulfa drug) (Chương 20), để tìm hiểu thêm về dapsone.



Clofazimine

19.3. Một người có khuôn mặt chú hề (**clown – face**) đang treo trên một chuỗi xoắn kép ADN. Trang phục của hân ta có màu đỏ và đen:

1) Clofazimine có tác dụng liên kết lên AND của *Mycobacterium leprae*. Nó còn có tác dụng kháng viêm (anti – inflammatory) để giúp cho việc điều trị **phản ứng phong** (leprosy reaction).

2) Clofazimine là một hợp chất có màu đỏ, và khi hợp chất này lắng đọng ở da và kết mạc thì nó làm cho các mô này có màu đỏ. Bất kỳ chỗ nào trên cơ thể, mà tại nơi đó có xảy ra phản ứng phong thì vùng da chỗ đó trở sẽ trở nên sạm màu cho đến đen. Hãy chú ý trang phục màu đỏ và đen của chú hề.

Phản Ứng Phong

Khoảng 50% số bệnh nhân được điều trị bệnh phong có tiền triển phản ứng phong. Phản ứng phong có 2 loại (1 và 2) và cả 2 loại này đều thuộc loại miễn dịch qua trung gian, có thể là do quá trình đáp ứng của cơ thể với sự gia tăng của vi khuẩn bị chết trong lúc điều trị. Đáp ứng này có liên quan đến viêm thần kinh, tinh hoàn, mắt, khớp và da (hồng ban nút).

Phản ứng loại 1 chỉ xảy ra ở những bệnh nhân đang ở thể trung gian (BT, BB, BL) và hầu như đều xảy ra ở năm đầu tiên của quá trình điều trị. Các tổn thương da trong bệnh phong thường có biểu hiện sưng lên, rồi trở nên phù nề hơn và thỉnh thoảng có loét. Có thể xảy ra viêm dây thần kinh, dẫn đến sự hư hại thần kinh cảm giác hoặc vận động. Phản ứng loại 1 được cho là một loại

phản ứng quá mẫn chậm được tạo thành từ những trực khuẩn bị chết. Khi phản ứng này xảy ra, bệnh nhân có thể được điều trị bằng prednisone. Đây là điều rất quan trọng khi mà bạn KHÔNG được rút lại các loại thuốc kháng phong nếu như phản ứng phong có xảy ra.

Phản ứng loại 2 (được gọi là Hồng Ban Nút Phong) có liên quan đến phong thể trung gian u (BL) và phong u (LL). Thông thường, một phát ban dạng nốt xuất hiện nhanh chóng ở vùng da mà trước đó hoàn toàn bình thường, kèm theo sốt cao. Viêm dây thần kinh, viêm tinh hoàn, viêm khớp, viêm móng mắt và viêm hạch bạch huyết đều có thể xảy ra. Phản ứng loại 2 được cho là một loại phản ứng phức tạp qua trung gian miễn dịch có liên quan đến sự lắng đọng của các phức hợp miễn dịch ở mô sau đó. Những bệnh nhân này cũng có thể được điều trị với prednisone hoặc clofazimine. Tuy nhiên, sự lựa chọn trong điều trị này là **thalidomide**. Một trong số ít các tác dụng của thalidomine đã được bỏ qua ở Mỹ bởi vì nó là một chất gây quái thai (teratogen) mạnh (còn được sử dụng trong điều trị đa u tủy). Một lần nữa, các kháng sinh chống bệnh phong KHÔNG được phép rút lại!

19.4. Bảng Tóm Tắt Các Kháng Sinh Kháng *Mycobacteria*.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Tên	Cơ Chế Tác Dụng	Dược Động Học	Tác Dụng Phụ	Sử Dụng Điều Trị	Chú Ý
NHÓM THUỐC KHÁNG LAO					
Isoniazid (INH)	Can thiệp vào quá trình sinh tổng hợp của acid mycolic, là thành phần của vách tế bào của Mycobacterium	1. Uống, IM và IV 2. Xâm nhập vào tất cả dịch và mô của cơ thể 3. Chuyển hóa ở gan bởi sự acetyl hóa (một bộ phận nhỏ dân số ở Mỹ là những “acetyl-ator chậm” 4. Bài xuất qua nước tiểu 5. Làm tăng bài xuất pyridoxine (vitamin B6) ra nước tiểu	1. Ngộ độc gan: a. Tăng nguy cơ viêm gan theo tuổi b. Tăng nguy cơ viêm gan khi sử dụng chung với rượu 2. Có thể gây ra sự thiếu hụt pyridoxine (vitamin B6), gây ra bệnh lý Pellagra (có các biểu hiện như là viêm dây thần kinh, phát ban và thiếu máu)	1. Dự phòng trong bệnh lao (được sử dụng đơn độc) 2. Điều trị lao hoạt động (sử dụng kết hợp với các loại thuốc khác)	1. Không sử dụng bia hay rượu, vì ancol làm tăng nguy cơ viêm gan. 2. Thường bổ sung thêm vitamin B6 (pyridoxine) để tránh trường hợp thiếu hụt pyridoxine. 3. Theo dõi nồng độ men gan 4. Gói “combo” thuốc: a. Rifamate: Isoniazid và rifampin b. Rifater: Isoniazid, rifampin và pyrazinamid
Rifampin	Gây ức chế enzym polyme-rase	1. Uống 2. Xâm nhập vào tất cả dịch và mô của cơ thể 3. Chuyển hóa thông qua hệ thống microsomal oxidase (MOS): hoạt hóa MOS, do đó làm tăng sự chuyển hóa của chúng cũng như là sự chuyển hóa của những loại thuốc khác 4. Bài xuất thông qua gan	1. Không có biểu hiện vàng da, tăng men gan 2. Nước tiểu, mồ hôi và nước mắt có màu ĐỎ CAM	1. Đây là loại thuốc được sử dụng trong cả bệnh lao và bệnh phong 2. Còn được sử dụng để phòng ngừa cho những người có tiếp xúc với bệnh nhân bị nhiễm <i>N. meningitidis</i> 3. Đôi khi sử dụng cho: a. Legionella pneumophila b. Viêm nội tâm mạc do <i>Staphylococcus aureus</i>	Làm tăng sự chuyển hóa (và làm giảm thời gian bán thải) của: 1. Coumadin 2. Corticosteroid 3. Thuốc uống tránh thai – cẩn thận!!! 4. Thuốc uống hạ đường huyết 5. Digoxin 6. Methadon
Pyrazinamid	1. Chưa biết cơ chế chuyển hóa 2. Đây là một loại thuốc tương tự như nicotinamid	1. Uống 2. Bài xuất qua thận	1. Ngộ độc gan!! 2. Gout (ức chế sự bài xuất của acid uric, do đó làm tăng nồng độ acid uric) (Go-put out the pyre)	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Không sử dụng cho phụ nữ có thai
Ethambutol	1. Chưa biết cơ chế chuyển hóa 2. Chelate hóa kim loại	1. Uống 2. Có thể vượt qua hàng rào máu não 3. Được thải trừ nguyên vẹn qua nước tiểu và phân	1. Có liên quan đến liều lượng, độc tính lên mắt có thể được phục hồi a. Suy giảm thị lực b. Mất sắc giác c. Mất thị trường trung tâm	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Chỉ có dòng thuốc đầu tiên này là có tác dụng kìm hãm sự phát triển của vi khuẩn (bacteriostatic)

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Rifabutin	Rifabutin ức chế enzym polymerase ở những chủng nhạy cảm như <i>E. coli</i> và <i>Bacillus subtilis</i> nhưng không tác động lên tế bào của động vật có vú. Vẫn chưa biết cơ chế tác dụng là enzym polymerase của MAC	1. Uống 2. Hoạt hóa cytochrome P450 và có thể làm thay đổi nồng độ máu của các loại thuốc khác nhau (như là những thuốc kháng retrovirus)	1. Những tác dụng lên gan và thận có thể chấp nhận được 2. Gây bất sản tủy xương 3. Phát ban, sốt 4. Viêm màng bồ đào (một nhiễm trùng ở mắt) 5. Nước tiểu, mồ hôi, nước mắt và thậm chí là cả kính áp tròng mềm bị đổi thành màu cam	Rifabutin được sử dụng cùng với những loại thuốc khác để phòng ngừa và điều trị <i>Mycobacterium avium</i> hoặc <i>Mycobacteria</i> ký sinh nội bào, bao gồm cả phức hợp <i>M. avium</i> (MAC)	1. MAC có liên quan đến bệnh lao nhưng không có một loại thuốc kháng lao nào tác dụng lên MAC 2. Phải cẩn thận khi sử dụng rifabutin cùng với những loại thuốc được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome P450
Rifapentin	Ức chế enzym polymerase	1. Uống 2. Chuyển hóa ở gan 3. Thời gian bán thải kéo dài	1. Viêm gan 2. Phản ứng quá mẫn	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Hoạt hóa P450
Streptomycin (một aminoglycosid)	Gắn kết với tiểu đơn vị 30S của ribosom và gây ức chế sự tổng hợp protein	Streptomycin có thể được cho chỉ định IV hoặc IM	Gây rối loạn và độc tính lên tiền đình	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Không được sử dụng cho phụ nữ có thai
NHÓM THUỐC KHÁNG PHONG					
Sulfone 1. Dapsone 2. Sulfoxone	Là chất đối kháng với PABA (cơ chế chuyển hóa tương tự như sulfonamid). Dẫn đến sự phong bế hệ thống acid dihydrofolic (DHF), tiền chất của acid tetrahydrofolic (TH4), là chất quyết định trong sự tổng hợp nhóm purin. Kết quả là ức chế sự tổng hợp ADN của vi khuẩn	1. Uống 2. Được hấp thu từ đường tiêu hóa thông qua hệ tuần hoàn ruột gan 3. Chuyển hóa ở gan, thông qua quá trình acetyl hóa 4. Bài xuất qua nước tiểu	1. Phát ban, sốt do thuốc 2. Gây bất sản tủy xương, gây nên bệnh giảm bạch cầu hạt (bạch cầu trung tính thấp) 3. Phản ứng phong có thể xảy ra trong quá trình điều trị	<i>Mycobacterium leprae</i>	<i>Mycobacterium leprae</i> tiến triển khả năng đề kháng thuốc nhanh chóng.
Clofazimine	1. Liên kết với ADN 2. Sử dụng thuốc kháng viêm giúp cho việc điều trị các phản ứng phong được tốt hơn	Uống	Làm thay đổi sắc da thành màu đỏ hoặc đen	1. <i>Mycobacterium leprae</i> 2. Phản ứng phong	Tiến triển khả năng đề kháng thuốc chậm!

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

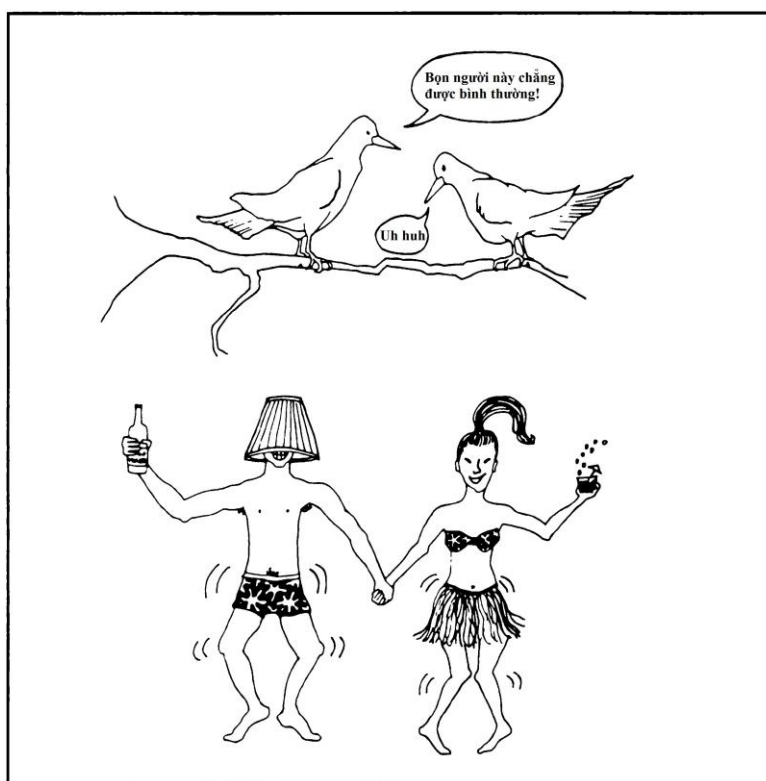
CHƯƠNG 20. CÁC LOẠI KHÁNG SINH KHÁC

NHÓM KHÁNG SINH FLUOROQUINOLON

Ciprofloxacin và Các Kháng Sinh Có Liên Quan

Đây là một nhóm kháng sinh mở rộng. Nhóm fluoroquinolon đã trở thành một nhóm lớn và có vai trò quan trọng như nhóm penicillin và cephalosporin. Lý do cho điều này đó là do chúng **an toàn**, đạt nồng độ trong máu khi được hấp thu qua đường **uống** và **thấm thấu** rất tốt vào trong mô.

20.1. Tất cả các kháng sinh thuộc nhóm fluoroquinolon thường có tên gọi kết thúc bằng từ **FLOXACIN**. Để giúp bạn ghi nhớ được một vài dữ kiện về nhóm kháng sinh này, hãy tưởng tượng về một nhóm người khỏa thân điên dại, một đám người tội lỗi (**FLOCK OF SINNERS**). Họ đang xoay (**gyrate**) hông như thể họ đang khiêu vũ và nhảy nhót. Fluoroquinolon tác dụng bằng cách liên kết với **ADN gyrase**. Kết quả là làm bẻ gãy cấu trúc của ADN.



Trong cấu trúc cơ bản của quinolon, đặc điểm chính dùng để phân biệt được nhóm fluoroquinolon từ “người tiền nhiệm” của chúng, acid nalidixic, đó là việc thêm vào một gốc flo (**fluorine**), do đó chúng có tên là fluoroquinolon. Hiện nay, do sự phát triển các cấu trúc của quinolon nên cho phép phân loại chúng thành các thế hệ thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư, kèm theo việc acid nalidixic chỉ có ở trong thế hệ thứ nhất.

Sự Đề Kháng Với Fluoroquinolon

Cũng giống như tất cả các kháng sinh khác, khi mà chúng được sử dụng quá tùy tiện thì các vi khuẩn đề kháng sẽ phát triển một cách nhanh chóng. Điều làm cho sự việc này trở nên đáng lo ngại đó là sự đề kháng với tất cả các kháng sinh nhóm fluoroquinolon. Nguyên nhân của sự đề kháng này đó là đột biến điểm (point mutation) trong các tiểu đơn vị ADN gyrase của vi khuẩn. Nhóm kháng sinh mới này nên được sử dụng một cách cẩn thận để làm giảm tốc độ phát triển của vi khuẩn đề kháng thuốc.

Tác Dụng Phụ

Chúng có rất ít tác dụng phụ:

1) Một vài bệnh nhân chịu đựng sự khó chịu ở đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn mửa, đau bụng, tiêu chảy), những điều này tương tự như doxycyclin và erythromycin. Đám người tội lỗi thường bị nôn mửa khi uống quá nhiều.

2) Loại thuốc kháng sinh này gây tổn thương sụn ở động vật. Tránh dùng chúng cho trẻ em, vì cơ thể trẻ em có rất nhiều sụn. Rất nhiều dữ kiện gây đây cho thấy rằng fluoroquinolon có biểu hiện an toàn cho phụ nữ có thai. (Antimicrob Agents Chemother 1998;42:1336-9)

3) Nhóm fluoroquinolon, đặc biệt là ciprofloxacin, có liên quan đến viêm gân (tendonitis) và đứt gân (phổ biến nhất là liên quan đến gân gót Achilles).

4) Tác dụng phụ lên thần kinh trung ương thường hiếm khi xảy ra: đau đầu, bồn chồn, mất ngủ.

5) Do gây mất cân bằng hệ vi khuẩn đường ruột, việc sử dụng fluoroquinolon làm gia tăng nguy cơ viêm đại tràng do và tiêu chảy do *Clostridium difficile*. Một đánh giá hồi cứu gần đây về sự gia tăng cơn bùng phát tiêu chảy có liên quan đến *Clostridium difficile* ở Quebec, Canada, cho thấy việc sử dụng fluoroquinolon là yếu tố nguy cơ có liên quan hàng đầu.

6) Gatifloxacin được sử dụng bằng đường uống có liên quan đến tình trạng tăng và hạ đường huyết. Loại thuốc này đã bị loại bỏ ra khỏi thị trường, và hiện nay chỉ còn gatifloxacin ở dạng thuốc nhỏ mắt để điều trị viêm kết mạc mắt do nhiễm khuẩn.

Ciprofloxacin, không giống như nhóm quinolon thế hệ thứ ba và thứ tư, dường như chúng gây ức chế acid gamma-aminobutyric (GABA) và do đó có thể gây co giật ở những bệnh nhân có kèm theo suy thận hoặc khi sử dụng đồng thời với các thuốc gây giảm lưu lượng máu thận (ví dụ như thuốc kháng viêm không steroid).

Dược Động Học

Nhóm thuốc này đi qua hệ tuần hoàn gan ruột (được bài xuất ở mật và được tái hấp thu ở ruột) và sau đó là được bài xuất qua thận. Cho nên thuốc có nồng độ cao ở trong phân và nước tiểu.

Ngoài ra, chúng còn xâm nhập tốt vào trong xương và tuyến tiền liệt. Cuối cùng, chúng đạt được mức nồng độ cao ở bên trong tế bào.

Nồng độ thuốc đạt mức cao ở mô đích

+

Có khả năng tiêu diệt vi khuẩn

=

Hữu ích về mặt lâm sàng

Sử Dụng Lâm Sàng

1) Ciprofloxacin có **phổ tác dụng rất ít lên vi khuẩn Gram dương**: Nó có tác dụng rất kém trong việc chống lại *Streptococcus pneumoniae* nhưng lại tác dụng khá tốt khi chống lại *Staphylococcus aureus* (ngoài ra còn có tác dụng chống lại bệnh than).

2) Hầu như các kháng sinh nhóm fluoroquinolon không có phổ tác dụng lên **vi khuẩn yếm khí**. Chú ý: Một vài loại kháng sinh fluoroquinolon mới đang gia tăng phổ tác dụng lên *Streptococcus* và *Staphylococcus* và thậm chí là cho thấy sự hứa hẹn trong việc tác dụng lên vi khuẩn yếm khí.

Vậy thì loại thuốc kháng sinh này tác dụng tốt lên cái gì?

3) **Vi khuẩn Gram âm!!!** Bao gồm:

a) *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc. Chúng được sử dụng để điều trị những bệnh nhân mắc chứng xơ nang (cystic fibrosis), tất cả những người này đều bị xâm thực bởi tên vi khuẩn quỷ quái này.

b) Họ vi khuẩn đường ruột (những vi khuẩn ở đường trong tiêu hóa), không kể tới những vi khuẩn yếm khí. Chúng được sử dụng trong điều trị bệnh tiêu chảy được gây ra bởi loài *Enterotoxigenic Escherichia coli* (ETEC), *Salmonella*, *Shigella* và *Campylobacter*. Ngoài ra có thể sử dụng loại thuốc này để điều trị và phòng ngừa bệnh tiêu chảy ở những người đi du lịch. Nồng độ thuốc cao trong ruột + phổ tác dụng lên vi khuẩn đường ruột = Điều trị tiêu chảy.



c) Nhiễm khuẩn đường tiểu phức tạp (UTIs) được gây ra bởi chủng vi khuẩn đường ruột kháng thuốc (*Pseudomonas...*); viêm tiền liệt tuyến và viêm mào tinh hoàn. Nồng độ thuốc cao ở thận, tuyến tiền liệt + phổ tác dụng lên vi khuẩn Gram âm = Điều trị cho UTIs.

20.2. Fluoroquinolon đạt nồng độ cao trong thận và có thể được sử dụng trong điều trị UTIs.

d. Vi khuẩn Gram âm ký sinh nội bào tùy ý, như là *Legionella*, *Brucella*, *Salmonella* và *Mycobacterium*. Nồng độ cao bên trong tế bào + phổ tác dụng vi khuẩn âm = Điều trị trong nhiễm *Legionella*, *Brucella*, *Salmonella* và *Mycobacterium*.

Những kháng sinh nhóm quinolon mới hơn đã được thiết kế sao cho lấp đầy “lỗ hỏng” phổ tác dụng của ciprofloxacin. Levofloxacin đã được mở rộng phổ tác dụng lên những vi khuẩn Gram dương (*Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococci* nhóm A, B, C và G). Nó được chỉ định chủ yếu trong điều trị viêm phổi mắc phải ở cộng đồng và trong nhiễm khuẩn da.

Moxifloxacin còn được đặt tên là “quinolon cho đường hô hấp” do nó đã được cải thiện tác dụng chống lại *Streptococcus pneumoniae*, cũng như là được cải thiện phổ tác dụng lên vi khuẩn yếm khí. Vì Moxifloxacin có tác dụng rất tốt trong việc chống lại vi khuẩn yếm khí cho nên gần đây nó đã được chấp thuận trong điều trị các nhiễm khuẩn ổ bụng theo kinh nghiệm.

Mặc dù có rất nhiều “cải tiến” cho các kháng sinh mới trong nhóm quinolon, nhưng ciprofloxacin vẫn có tác dụng hiệu quả nhất để chống lại *Pseudomonas aeruginosa* và có lẽ chỉ duy nhất loại này nên được sử dụng trong chỉ định nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* (có thể ngoại lệ với Levofloxacin).

Vì chúng còn có phổ tác dụng lên vi khuẩn không điển hình (*Legionella*, *Mycoplasma* và *Chlamydia*) cho nên chúng là những sự lựa chọn rất tốt để điều trị viêm phổi mắc phải ở cộng đồng.

Một số kháng sinh fluoroquinolon đã xuất hiện và biến mất do các dụng phụ mà chúng gây ra. Ngoài gatifloxacin (bị loại bỏ do làm tăng và hạ đường huyết) thì còn có trovafloxacin cũng đã được thu hồi do gây độc tính lên gan, grepafloxacin do làm tăng các biến cố trên tim mạch và sparfloxacin do làm nhạy cảm với ánh sáng và Q – T kéo dài.

VANCOMYCIN

Đây là loại kháng sinh IV có vai trò quan trọng trong điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn. Nó có tác dụng trái ngược với aztreonam, một loại kháng sinh có phổ tác dụng lên **tất cả** vi khuẩn Gram âm. **Vancomycin có phổ tác dụng lên TẤT CẢ VI KHUẨN GRAM DƯƠNG!!!**

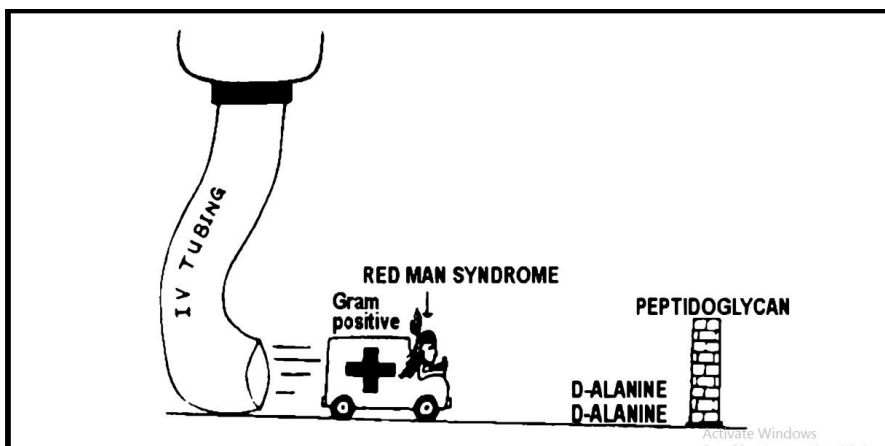
Kể cả MRSA (methicillin resistant *Staphylococcus aureus*)!!

Kể cả *Enterococcus* (cả chủng *faecalis* và *faecium*).

Kể cả *Staphylococcus epidermidis* (trong trường hợp nhiễm khuẩn do catheter tĩnh mạch).

Nó còn được sử dụng trong điều trị viêm nội tâm mạc gây ra bởi *Streptococcus* và *Staphylococcus* ở những bệnh nhân miễn cảm với penicillin.

20.3. Một chiếc xe **VAN** với một đầu + ở ngay bên cạnh hông của nó (một chiếc xe cứu thương) đang chạy ra khỏi một **cái ống IV**. Nó sắp chạy qua một cái gờ (**ear**) (“D” trong D-alanin) và sắp đâm vào một lớp **vách tế bào peptidoglycan**. Chiếc xe VAN đang được cầm lái bởi một người Ấn Độ, **người da đỏ**. Bức tranh này giúp chúng ta ghi nhớ được rằng **VAN – COMYCIN** được chỉ định bằng đường IV, tiêu diệt vi khuẩn Gram dương bằng cách ức chế sự tổng hợp peptidoglycan và gây nên **hội chứng người da đỏ** (red man syndrome). Trong trường hợp sau khi truyền quá nhanh vancomycin, thường sẽ gây ra sự phóng thích histamin không phải do miễn dịch, dẫn đến sự phát ban đỏ trên thân mình và gây ngứa da. Truyền chậm trong vòng khoảng 1 giờ hoặc sử dụng thuốc kháng histamin có thể ngăn chặn được vấn đề này.



Vancomycin gây ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan của vi khuẩn Gram dương tốt hơn so với penicillin. Chúng tạo phức hợp với D – alanin D – alanin để gây ức chế phản ứng chuyển peptid (transpeptidation). Giống như penicillin, chúng tác dụng **hợp lực** (synergistic) với aminosid.

Vancomycin **không bị hấp thu qua đường uống**. Chúng tôi tận dụng điều này để điều trị viêm đại tràng giả mạc do *Clostridium difficile*. Khi vancomycin được uống vào, chúng sẽ đi qua đường tiêu hóa mà không bị hấp thu khi đó sẽ tiêu diệt được *Clostridium difficile*!!

Do việc sử dụng rộng rãi vancomycin nên các chủng vi khuẩn Gram dương đa kháng thuốc mới đã được tìm thấy (xem Chương 4). Với sự xuất hiện của những vi khuẩn Gram dương kháng vancomycin, đặc biệt là *Enterococcus* và *Staphylococcus aureus*, nên phải phát triển và sử dụng thường xuyên các loại kháng sinh thay thế khác. **Quinopristin/dalfopristin, linezolid và tigecyclin** là những loại kháng sinh mới được sử dụng để minh họa cho cuộc chiến chống lại những vi khuẩn Gram dương đề kháng thuốc.

TELAVANCIN

Telavancin là một loại kháng sinh mới được đưa ra thị trường thuộc phân lớp glycopeptid (tương tự như phân lớp vancomycin) đã được bổ sung thêm một chuỗi ưa lipid để góp phần vào sự tiêu diệt vi khuẩn thông qua việc ngăn cản sự thâm thấu của tế bào. Cơ chế tác dụng chủ yếu của chúng tương tự như vancomycin, đó là ức chế sự tổng hợp của vách tế bào bằng cách liên kết với **D – alanin D – alanin** để “đóng khóa” lại phản ứng chuyển peptid. Chúng có phổ tác dụng

tương tự như vancomycin, nhưng lợi thế hơn ở chỗ là vẫn có hiệu quả chống lại *Staphylococcus aureus*, khi mà vi khuẩn này đã đề kháng với vancomycin. Hiện nay, nó chỉ được chỉ định trong các nhiễm khuẩn da phức tạp, nhưng phải chắc chắn là khi chúng ta đã bị thất bại nhiều lần với vancomycin. Telavancin có tác dụng phụ tương tự như vancomycin, bao gồm luôn cả **hội chứng người da đỏ**.

DAPTOMYCIN

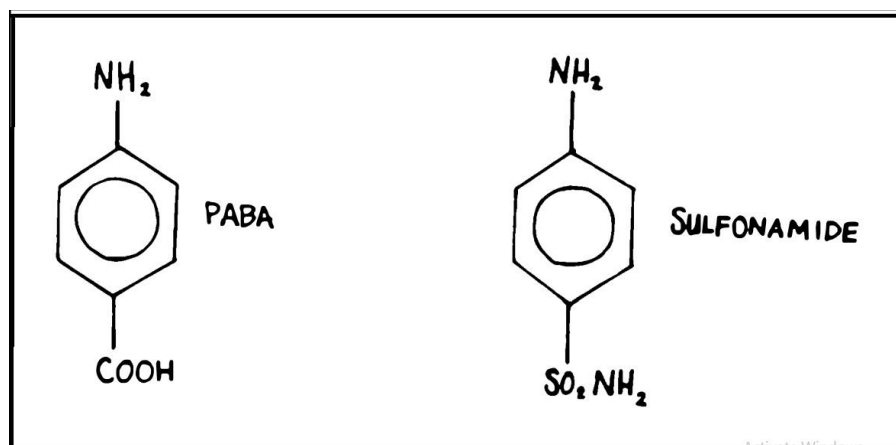
Đây là loại kháng sinh duy nhất thuộc một phân lớp kháng sinh mới hơn, một phân lớp vòng lipopeptide (cyclic lipopeptide). Nó tiêu diệt vi khuẩn Gram dương bằng cách thay đổi quá trình gắn kết và vận chuyển điện tích màng tế bào của vi khuẩn. Giống như vancomycin, chúng không có tác dụng trong việc chống lại vi khuẩn Gram âm. Nó có tác dụng chống lại *Staphylococcus aureus* Kháng Methicillin (MRSA) và *Enterococcus* Kháng Vancomycin (VRE)!!!! Phải đảm bảo theo dõi nồng độ CPK (creatin phosphokinase) của bệnh nhân trong khi sử dụng daptomycin vì một trong tác dụng phụ chủ yếu của nó là gây bệnh cơ (myopathy). Ngoài ra, nó còn có liên quan đến tình trạng viêm phổi tăng eosin (eosinophilic pneumonia). Chứng viêm phổi tăng eosin có biểu hiện như là một bệnh lý sốt rét cấp tính kèm theo sự thâm nhiễm ở phổi và tăng bạch cầu ái toan (eosinophil) trong dịch tiết đường hô hấp. Chúng ta giải quyết trường hợp này bằng cách ngưng sử dụng daptomycin và cho sử dụng thuốc kháng viêm steroid.

CHẤT CHỐNG CHUYỂN HÓA

Trimethoprim và Sulfamethoxazole

Sự hình thành Nucleotid và ADN cần phải có tetrahydrofolate (TH4). Vi khuẩn tạo ra TH4 cho bản thân của chúng và sử dụng Para Amino Benzoic Acid (PABA – như bạn biết, đó là một chất có trong kem chống nắng) để làm thành một phần của TH4. Con người không tạo ra được TH4, chúng ta nhận lấy chúng như là một vitamin trong chế độ ăn.

20.4. Thuốc Sulfa trông giống như PARA



Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Khi bạn cho một người sử dụng một trong số các loại thuốc thuộc nhóm sulfa (ví dụ như là sulfamethoxazole) thì vi khuẩn sẽ sử dụng chúng và nghĩ chúng là PABA. (Không có quá nhiều chỗ trống cho chất xám cao cấp hơn bên trong một sinh vật đơn bào). Kháng sinh nhóm sulfa ức chế cạnh tranh sự sản xuất TH4, chúng không ảnh hưởng đến chúng ta nhưng lại ảnh hưởng đến vi khuẩn.

TH4 cung cấp carbon để hình thành nên nhóm purin và xây dựng các gốc chuyển hóa khác. Sau khi cung cấp carbon, nó trở thành dihydrofolate (TH2) và phải được cho trở về lại TH4 bởi enzym **dihydrofolate reductase**. Trimethoprim trông giống như enzym dihydrofolate reductase của vi khuẩn nên gây ức chế cạnh tranh với enzym này. Chính điều này đã gây ức chế sự hình thành ADN của vi khuẩn.

Tổng thể lại ở đây đó là trimethoprim (TMP) và sulfamethoxazole (SMX) có tác dụng đồng bộ trong việc tiêu diệt rất nhiều vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm. Cả 2 đều gây ức chế sự hình thành TH4, nhưng theo cách hoàn toàn khác nhau.

Dược Động Học

Hấp thu qua đường uống: Chỉ cần tưởng tượng là đang cắn một miếng lớn từ quả trứng ung, sẽ ngửi được mùi như sulfur.

Bài xuất: Vì chúng được bài xuất trong nước tiểu cho nên đây là loại thuốc kháng sinh rất tốt cho các nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Hãy ghi nhớ điều, nhớ về mùi hôi của sulfur, mùi của trứng ung, và sau đó nghĩ về mùi hôi của nước tiểu khi bạn đi vệ sinh bằng một cái Porta – Potti (một loại nhà vệ sinh di động) tại một công trường xây dựng. Hãy kết hợp những loại mùi này, bạn sẽ không quên được đâu.

Tác Dụng Phụ

Tác dụng phụ rất hiếm gặp ở những người không mắc AIDS. Chúng bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy và phát ban ở da (hồng ban nhiễm sắc). Gần có khoảng một nửa số người mắc AIDS bị tiến triển các tác dụng do sử dụng TMP/SMX, bao gồm phát ban ở da và bất sản tủy xương.

Chỉ định TMP/SULFA cho những bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống đông máu warfarin là một điều cực kỳ nguy hiểm! Loại thuốc này sẽ làm tăng nhanh chóng nồng độ warfarin, dẫn đến nguy cơ xuất huyết rất cao.

Sử Dụng Lâm Sàng

TMP/SMX không có phổ tác dụng lên vi khuẩn yếm khí, nhưng lại có phổ tác dụng lên vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm (và thậm chí là ngay cả một số động vật nguyên sinh). Nghiên cứu cách ghi nhớ **TMP SMX** sau đây:

T (Tree): Respiratory tree (cây hô hấp). TMP/SMX có phổ tác dụng lên *Streptococcus pneumoniae* và *Haemophilus influenzae*. Nó có tác dụng tốt trong điều trị viêm tai giữa, viêm

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

xoang, viêm phế quản và viêm phổi, đây là những loại bệnh lý thường được gây ra bởi 2 loại vi khuẩn trên.

M (Mouth): Đường tiêu hóa. TMP/SMX có tác dụng lên vi khuẩn Gram âm, những loại gây ra tiêu chảy như là *Shigella*, *Salmonella* và *Escherichia coli*.

P (PEE): Đường sinh dục. TMP/SMX có tác dụng lên các nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm tuyến tiền liệt và viêm niệu đạo được gây ra bởi các vi khuẩn đường ruột (*Escherichia coli* và “đồng bọn”)

SMX (Syndrome): AIDS. TMP/SMX có tác dụng lên viêm phổi do nhiễm *Pneumocystis carinii* (PCP). Nó được sử dụng để **ngăn chặn PCP** khi mà số lượng tế bào T CD₄⁺ bị giảm xuống dưới 200 – 250. Có khoảng hơn 60% nhiễm khuẩn PCP đã được ngăn chặn bởi biện pháp phòng ngừa này! Nó còn được chỉ định tiêm tĩnh mạch với liều lượng cao trong viêm phổi cấp tính.

Ngoài việc tác dụng lên *Pneumocystis carinii* thì TMP/SMX còn có phổ tác dụng lên các động vật nguyên sinh khác như là *Toxoplasma gondii* và *Isospora belli*.

20.5. Bảng Tóm Tắt Về Các Loại Kháng Sinh Khác.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Tên Gọi	Cơ Chế Tác Dụng	Dược Động Học	Tác Dụng Phụ	Sử Dụng Lâm Sàng	Chú Ý
<i>Fluoroquinolon</i> 1. Thế Hệ Thứ 1 a. Acid Nalidixic 2. Thế Hệ Thứ 2 a. Norfloxacin b. Ciprofloxacin c. Enoxacin d. Lomefloxacin e. Ofloxacin f. Levofloxacin 3. Thế Hệ Thứ 3 a. Gatifloxacin 4. Thế Hệ Thứ 4 a. Moxifloxacin b. Gemifloxacin	Ức chế enzym ADN gyrase. Gây nên sự phá vỡ cấu trúc ADN của vi khuẩn và ức chế sự tổng hợp ADN	1. Uống hoặc IV 2. Đi qua tuần hoàn gan ruột nên có nồng độ cao trong phân 3. Thẩm thấu tốt vào trong mô cơ thể 4. Bài xuất qua thận (nên có nồng độ cao trong nước tiểu)	1. Rối loạn tiêu hóa 2. Gây tổn thương sụn ở động vật. Nên không được sử dụng cho trẻ em và phụ nữ có thai. 3. Viêm gân Achilles 4. Thần kinh trung ương: đau đầu, mất ngủ, kích thích 5. Làm mất cân bằng hệ vi sinh đường ruột và tăng nguy cơ tiêu chảy do <i>Clostridium difficile</i>.	A. Có phổ tác dụng rất tốt lên vi khuẩn Gram âm 1. Ciprofloxacin được chỉ định cho nhiễm khuẩn <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (mặc dù đang gia tăng sự đề kháng với kháng sinh này!) 2. Tiêu chảy được gây ra bởi các vi khuẩn đường ruột (<i>Salmonella</i>, <i>Shigella</i>, <i>Campylobacter</i> hoặc <i>E. coli</i>) khi mà đạt được nồng độ cao ở trong phân 3. Nhiễm khuẩn tiết niệu: có nồng độ cao trong thận và tuyến tiền liệt. 4. Nhiễm khuẩn xương mạn tính (viêm tủy xương): có phổ tác dụng lên <i>Pseudomonas</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> hoặc <i>Enterobacteriaceae</i>. 5. Tác dụng lên vi khuẩn Gram âm nội bào tùy ý, bao gồm: <i>Salmonella</i>, <i>Legionella</i>, <i>Brucella</i> và <i>Mycobacteria</i> không điển hình. 6. Fluoroquinolon thế hệ mới hơn: phổ tác dụng mở rộng lên vi khuẩn Gram dương (<i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Staphylococcus aureus</i> và <i>Enterococcus faecalis</i>) và vi khuẩn không điển hình (<i>Legionella</i>, <i>Mycoplasma</i> và <i>Chlamydia</i>), làm cho chúng trở thành sự lựa chọn rất tốt để điều trị viêm phổi mắc phải ở cộng đồng 7. Moxifloxacin được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn trong ổ bụng theo kinh nghiệm do chúng có phổ tác dụng rộng, bao gồm cả vi khuẩn yếm khí.	Gia tăng sự đề kháng thuốc do đột biến điểm của enzym ADN gyrase.

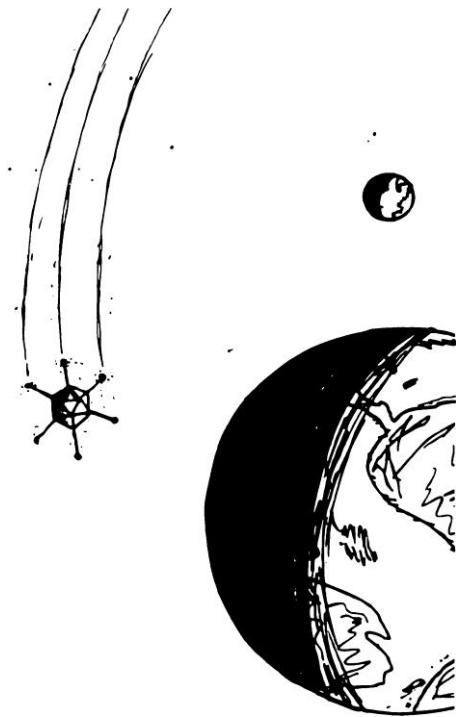
Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Glycopeptid Vancomycin	1. Ức chế sinh tổng hợp peptidoglycan của vi khuẩn Gram dương tốt hơn penicillin. Đặc biệt: ức chế phản ứng chuyển peptid của D – alanin 2. Telavacin còn phá vỡ điện thế màng tế bào và làm thay đổi tính thấm tế bào do chuỗi ưa lipid của nó	1. Nếu sử dụng IV: được bài xuất qua thận 2. Nếu sử dụng đường uống: a. Không bị hấp thu ở đường tiêu hóa b. Đạt nồng độ cao ở trong phân	A. Khi sử dụng IV: 1. Mất thính giác hiếm gặp 2. “Hội chứng người da đỏ”: đỏ người, ban ngứa nổi trên thân mình. Điều này xảy ra khi truyền IV vancomycin quá nhanh, kích thích giải phóng histamin. Đơn giản là truyền chậm lại để ngăn ngừa rủi ro.	1. Phổ tác dụng lên tất cả vi khuẩn Gram dương, bao gồm cả những vi khuẩn kháng thuốc như là: a. MRSA b. <i>Enterococcus</i> c. <i>Staphylococcus epidermidis</i> đa kháng thuốc 2. Viêm đại tràng giả mạc được gây ra bởi <i>Clostridium difficile</i> (sử dụng đường uống) 3. Có lợi trong điều trị nhiễm khuẩn Gram dương ở những bệnh nhân bị mẫn cảm với penicillin và cephalosporin	1. Đang gia tăng sự đề kháng với vancomycin 2. Telavacin vẫn còn tác dụng chống lại <i>S. aureus</i> có độ nhạy cảm trung bình với vancomycin
Daptomycin (CUBICIN)	1. Liên kết với màng tế bào vi khuẩn Gram dương làm cho Ca^{2+} không đi vào được tế bào chất 2. Sự khử cực gây ức chế nhanh quá trình tổng hợp ADN, ARN và protein của vi khuẩn, làm cho tế bào vi khuẩn chết đi	1. IV 2. Chưa biết cơ chế chuyển hóa 3. Bài xuất qua thận: điều chỉnh liều ở người bị bệnh thận	1. Nguy cơ gây bệnh cơ: theo dõi nồng độ enzym CPK và hằng tuần sau đó. 2. Viêm phổi tăng eosin	1. Có phổ tác dụng lên vi khuẩn Gram dương, bao gồm cả vi khuẩn đề kháng với vancomycin và methicillin 2. Các nhiễm khuẩn da và cấu trúc da phức tạp do <i>S. aureus</i> (bao gồm cả chủng đề kháng với methicillin), <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus dysgalactiae</i> và <i>Enterococcus faecalis</i> (chỉ những chủng nhạy cảm với vancomycin)	1. Phân nhóm kháng sinh mới: vòng lipopeptid 2. Không được chỉ định điều trị viêm phổi do thâm nhiễm ở phổi dưới và bị giảm hoạt tính khi có mặt hoạt chất surfactant

Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX): được gọi là Bactrim	A. Có 2 loại thuốc gây ức chế sự tổng hợp của tetr-ahydrofolate (TH4), là một cofactor quan trọng để tổng hợp nhóm purin (acid nucleic). Ức chế được sự tổng hợp TH4 sẽ giúp “khóa” lại sự tổng hợp ADN. 1. Sulfamethoxazole trông giống như PABA. Nó gây ức chế cạnh tranh sự chuyển đổi từ PABA thành dihydrofolate (DHF) 2. Trimethoprim ức chế enzym DHF reductase, ức chế sự chuyển đổi từ DHF thành TH4. B. Tế bào động vật không tổng hợp được TH4. Chúng cần phải có folate trong chế độ ăn của chúng khi mà chúng không thể tự tổng hợp được TH4. Do đó, TMP/SMX không gây ảnh hưởng lên ADN của động vật có vú.	1. Hấp thu tốt qua đường uống 2. Còn có thể được dùng qua đường IV 4. Được chuyển hóa ở gan 5. Bài xuất ở thận	1. Đường tiêu hóa: buồn nôn, nôn và tiêu chảy 2. Phát ban ở da 3. Bất sản tủy xương: chủ yếu ở bệnh nhân bị nhiễm AIDS 4. Không được sử dụng cho phụ nữ có thai, vì nó làm tăng nồng độ bilirubin ở thai nhi và làm giảm TH4. + Thiếu folate: có thể làm gia tăng các khiếm khuyết ở ống thần kinh trong tam cá nguyệt thứ 1. 5. Bệnh nhân có nồng độ folate thấp có thể mắc chứng thiếu máu hồng cầu không lồ. Sử dụng cùng lúc với acid folinic sẽ ngăn ngừa được bệnh thiếu máu mà không gây ảnh hưởng gì đến hiệu quả kháng khuẩn	A. Có phổ tác dụng lên vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn Gram âm (nhưng không tác dụng lên vi khuẩn yếm khí): B. Sử dụng TMP SMX 1. T (Tree): Cây hô hấp. TMP/SMX tác dụng lên <i>Streptococcus pneumoniae</i> và <i>Haemophilus influenzae</i>. Nó có tác dụng tốt trong viêm tai giữa, viêm xoang, viêm phế quản và viêm phổi, những bệnh lý này thường được gây ra bởi những vi khuẩn trên. 2. M (Mouth): Đường tiêu hóa. TMP/SMX tác dụng lên vi khuẩn Gram âm, loại gây ra tiêu chảy như là <i>Shigella</i>, <i>Salmonella</i> và <i>E. coli</i>. 3. P (PEE): Đường sinh dục. TMP/SMX tác dụng lên các nhiễm khuẩn đường ở đường tiết niệu, viêm tuyến tiền liệt và viêm niệu đạo được gây ra bởi Họ vi khuẩn đường ruột, <i>N. gonorrhoeae</i> và <i>Chlamydia</i>. 4. SMX (Syndrome): AIDS. TMP/SMX có tác dụng trong viêm phổi do nhiễm <i>Pneumocystis carinii</i> (PCP). Nó được chỉ định để phòng ngừa PCP khi số lượng tế bào T CD₄⁺ giảm xuống dưới 200 – 250. Có nhiều hơn 60% nhiễm khuẩn PCP đã được ngăn chặn với biện pháp phòng ngừa này! Nó còn được chỉ định dùng IV với nồng độ cao trong viêm phổi cấp tính. 5. Ngoài <i>Pneumocystis carinii</i>, TMP/SMX còn tác dụng lên các loại động vật nguyên sinh khác như là <i>Toxoplasma gondii</i> và <i>Isospora belli</i> 6. Nhiễm Nocardia	Các thuốc kháng folate khác: 1. Dapsone 2. Sulfadiazine
--	--	---	--	---	--

PHẦN II. VIRUS

CHƯƠNG 21. SỰ PHÂN LOẠI VÀ SAO CHÉP CỦA VIRUS



23.1. Hãy tưởng tượng rằng virus là một chiếc phi thuyền quân sự được thiết kế đặc biệt với một lớp vỏ ngoài siêu chống đỡ. Tuy nhiên, các kỹ sư đã quên việc thiết kế một cái thùng chứa nhiên liệu cho chiếc phi thuyền của họ. Do đó nó phải trôi dạt khắp nơi cho đến khi nó gặp được một hành tinh phù hợp. Khi hạ cánh, nó vận chuyển hàng hóa quân sự ra khỏi tàu. Hàng hóa này được thiết kế để kiểm soát tất cả các nhà máy và sau đó hướng dẫn các nhà máy này bắt đầu thiết kế ra các bản sao từ chiếc phi thuyền không gian ban đầu (không có thùng chứa nhiên liệu). Khi những chiếc thuyền mô phỏng này được thiết kế xong thì chúng sẽ khởi hành hàng loạt, để lại cái hành tinh đã bị hủy hoại hoàn toàn.

Virus có những đặc tính chuyển biệt sau đây:

- 1) Chúng sử dụng rất ít năng lượng. Chúng trôi dạt khắp nơi cho đến khi chúng tiếp xúc với một tế bào thích hợp.
- 2) Chúng là những dạng sống cơ bản bao gồm một lớp vỏ protein, được gọi là **vỏ capsid**, lớp vỏ này bao xung quanh vật chất di truyền. Virus không hề có bào quan hay ribosom. Một số loại virus còn được bao bọc thêm ở bên ngoài bằng một lớp màng lipid kép, chúng bao xung quanh lớp vỏ capsid và có thể chứa các glycoprotein. Một vài loại virus còn mang một số protein cấu trúc và một số enzym bên trong lớp vỏ capsid của chúng.
- 3) Vật liệu di truyền của chúng **hoặc ADN hoặc ARN. Không bao giờ có cả 2!!** Vật liệu di truyền có chứa quy trình để tạo ra hàng triệu bản sao từ virus gốc.
- 4) Sự nhân đôi vật liệu di truyền xảy ra khi virus kiểm soát được các vật liệu tổng hợp của tế bào chủ. Virus chứa tất cả các thông tin di truyền, nhưng lại không có enzym, một thứ cần thiết để tạo nên hàng triệu bản sao từ virus gốc.

HÌNH THỂ HỌC CỦA VIRUS

Họ nói cách học tốt nhất là bằng hành động, vì vậy hãy nghiên cứu cấu trúc của virus bằng cách tạo ra một con virus, bắt đầu từ bên trong **acid nucleic** cho đến **vỏ capsid** và **lớp vỏ bọc**.

Acid Nucleic

23.2. Virus được phân loại bằng cách dựa vào hoặc ADN hoặc ARN của virus. Vì vậy có 2 sự lựa chọn cho virus của chúng ta: ADN và ARN. Tất nhiên không có gì là đơn giản cả. Các chuỗi acid nucleic có thể là sợi đơn, sợi đôi, đường thẳng hoặc mạch vòng và những chuỗi này có thể là từng đoạn riêng biệt hoặc là một chuỗi liên tục. Các chuỗi acid nucleic có thể mã hóa một thông tin đơn giản hoặc mã hóa cho hàng trăm loại protein cấu trúc hoặc enzym.



ARN Của Virus

Chúng ta hãy chọn ARN cho phần lõi trung tâm của virus. Virus có 2 loại ARN: chuỗi dương (+) và chuỗi âm (-)

Chuỗi **DUY** (+) có nghĩa là ARN GIỐNG NHƯ là một ARN thông tin (mARN). Khi một virus có chuỗi ARN dương (+) xâm nhập vào bên trong tế bào chủ thì ngay lập tức ARN của nó có thể được dịch mã thành protein bởi ribosom của tế bào chủ.

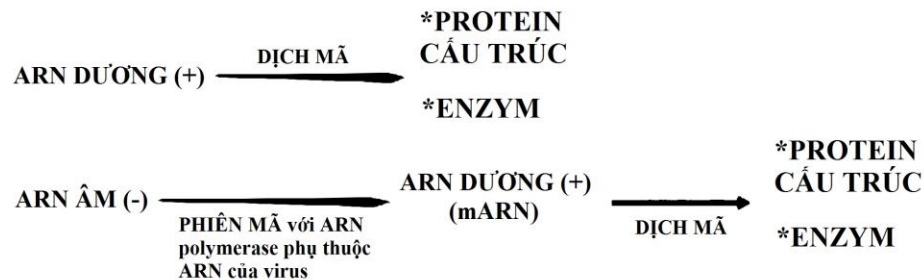
Khi chuỗi ARN âm (-) của virus thâm nhập vào bên trong một tế bào thì chúng không thể bắt đầu dịch mã ngay lập tức được. Đầu tiên chúng phải được phiên mã lại thành chuỗi ARN dương (+) (giống như mARN). Để làm được điều này, chuỗi ARN âm (-) của virus phải được chuyển đổi, bên trong vỏ capsid của chúng, một loại enzym được gọi là **ARN polymerase phụ thuộc ARN** (ARN – dependent ARN polymerase), sẽ thực hiện việc phiên mã chuỗi âm (-) thành chuỗi dương (+). Các tế bào của con người không có ARN polymerase phụ thuộc ARN, vì vậy chuỗi ARN âm (-) của virus phải được chuyển đổi bên trong chúng.

23.3. Quá trình dịch mã của ARN dương (+) và ARN âm (-) của virus

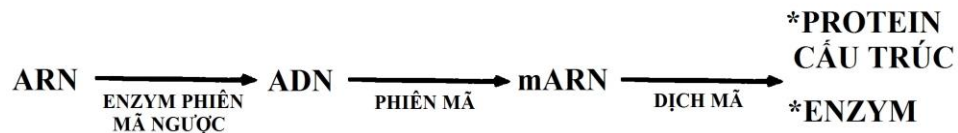
Virus có 2 loại ARN đặc biệt đáng được đề cập ở đây đó là:

1) Retrovirus, HIV là thành viên trong số đó, là loại đặc biệt bởi vì chúng có khả năng kết hợp với hệ gen của túc chủ.

2) Reoviridae, bao gồm cả rotavirus, cũng là loại đặc biệt bởi vì chúng là nhóm virus duy nhất có chuỗi gen ARN kép.

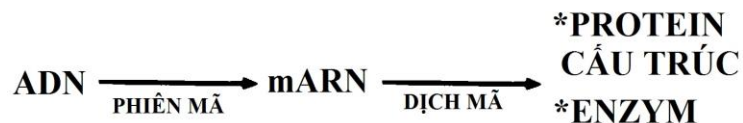


23.4. ARN của retrovirus đã được phiên theo một hình thức đảo ngược (“retrograde”) lại thành ADN! Để làm được điều này thì những virus kia mang một loại enzym đặc biệt được gọi là **enzym phiên mã ngược** (reverse transcriptase).



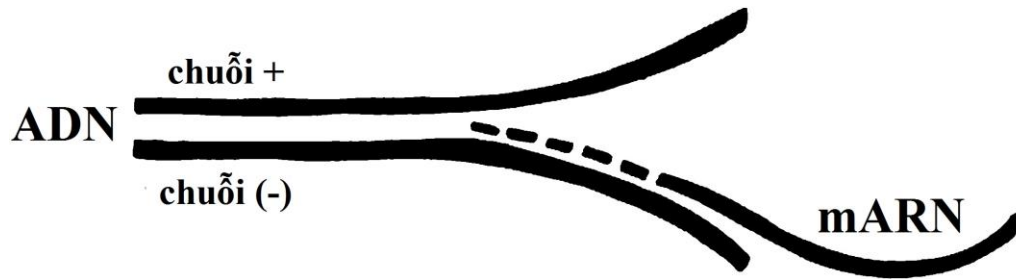
ADN Của Virus

23.5. Không giống như ARN, ADN không thể được dịch mã thành protein một cách trực tiếp được. Đầu tiên chúng phải được phiên mã thành mARN, rồi sau đó mARN này mới được dịch mã để trở thành các protein cấu trúc và enzym.



Hầu hết ADN của virus đều có chứa cả chuỗi dương (+) và chuỗi âm (-). Có một điều khó hiểu ở đây đó là: Chuỗi âm (-) nằm trên chuỗi ADN được dùng để sao chép mã, trong khi đó chuỗi dương (+) thì lại bị bỏ qua. Parvovirus là trường hợp ngoại lệ vì chúng có một bộ gen ADN đơn độc.

23.6. Không giống như chuỗi ARN dương (+) là được dịch mã thành protein một cách trực tiếp, chuỗi âm (-) của ADN thì lại được sử dụng như là một cái khuôn mẫu cho quá trình phiên mã thành mARN. (trang 277)



Vỏ Capsid

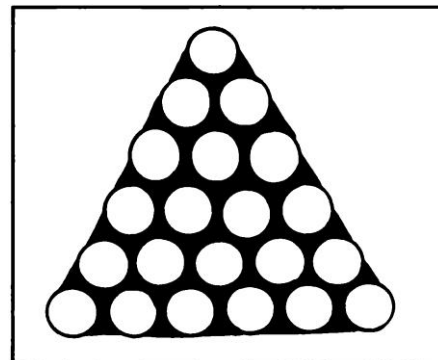
Vậy là chúng ta đã biết về sự khác nhau giữa các loại acid nucleic, giờ hãy xây dựng cấu trúc ngôi nhà để chứa bộ gen này. Đầu tiên, chúng ta sẽ xây dựng một lớp vỏ capsid. Có 2 loại vỏ capsid: dạng khối đa diện đều 20 mặt (icosahedral) và dạng xoắn ốc (helical).

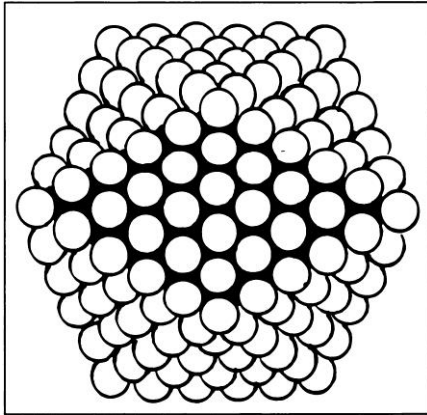
Vỏ Capsid Hình Khối Đa Diện đều 20 Mặt

23.7. Lấy 1 hoặc nhiều hơn chuỗi polypeptid và nặn chúng thành một quả cầu tiểu đơn vị protein. Cái này sẽ tham gia xây dựng nên khối cấu trúc của chúng ta và được gọi là một **capsomer**.



23.8. Sắp xếp các capsomer thành một tam giác đều.



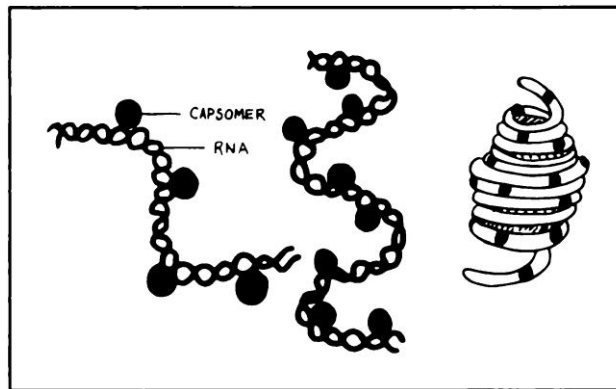


23.9. Xếp các tam giác đều đó lại với nhau để tạo nên một khối đa diện đều 20 mặt.

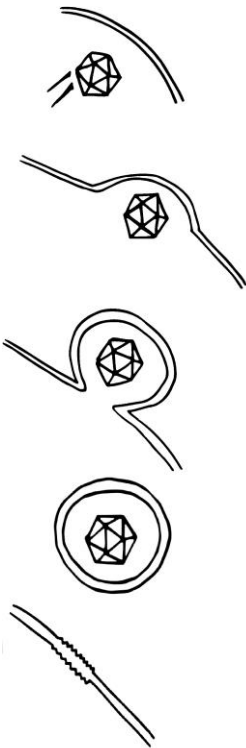
Đóng gói ADN hoặc ARN vào bên trong lớp vỏ capsid khối đa diện này.

Vỏ Capsid Đối Xứng Dạng Xoắn Ốc

23.10. Trong hình thể đối xứng dạng xoắn ốc, các protein capsomer liên kết với ARN (luôn luôn là ARN bởi vì chỉ có ARN của virus mới có tính đối xứng dạng xoắn ốc) và chúng cuộn lại thành một lớp vỏ capsid nucleoprotein xoắn ốc. Hầu hết chúng đều có dạng hình cầu, ngoại trừ nhóm rhabdovirus (virus đại) vì chúng có vỏ capsid dạng hình viên đạn.



Vỏ Ngoài

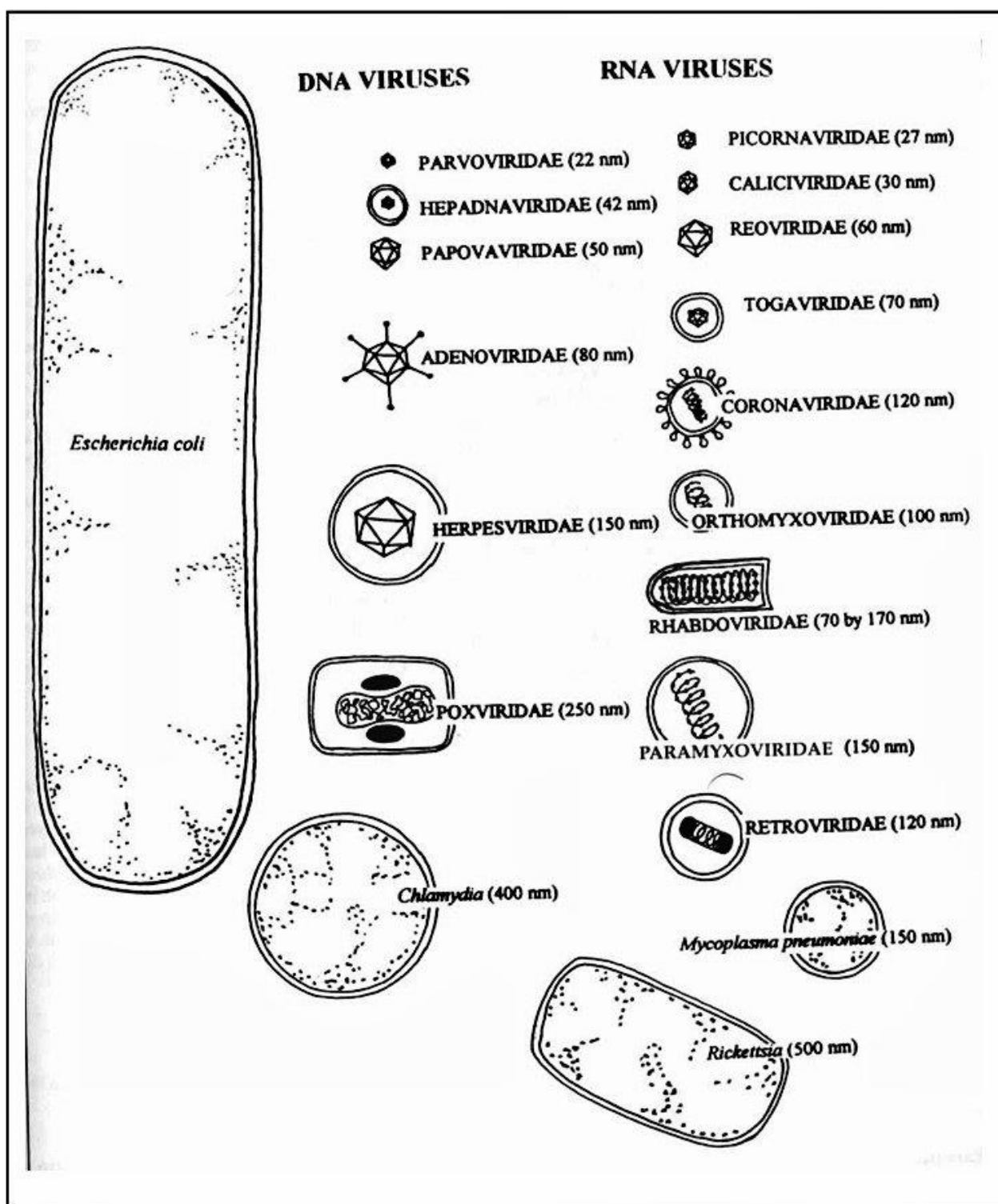


23.11. Hiện nay chúng ta đã tạo ra một lớp vỏ capsid đa diện đều 20 mặt với một acid nucleic (ARN hoặc ADN) ở bên trong và một nucleocapsid (ARN) cuộn xoắn ốc, giờ chúng ta hãy đề cập đến cấu trúc bao bên ngoài bằng một lớp màng lipid kép. Virus tạo ra lớp màng này bằng cách lấy đi lớp màng nhân hoặc màng tế bào chất của tíc chủ và kéo bật ra một phần từ lớp màng khi chúng rời khỏi. Có thể có nhiều glycoprotein được gắn vào lớp màng tế bào của chúng.

Những loại virus không có màng thì được xem là một **virus trần** (naked virus) hay virus không có vỏ bao ngoài (nonenveloped virus). Những virus có màng thì được xem là **virus có vỏ bao ngoài** (enveloped virus).

Sản Phẩm Hoàn Thiện

23.12. Hình dạng của những loài virus hoàn chỉnh và kích cỡ ước chừng của chúng so với vi khuẩn như là *E.coli* hay những loài vi khuẩn nhỏ hơn như *Chlamydia*, *Rickettsia* và *Mycoplasma pneumoniae*.



PHÂN LOẠI

Virus được phân loại dựa theo bản thân chúng:

1) Acid nucleic:

Loại acid nucleic: ADN, ARN

Chuỗi đơn và đôi

Acid nucleic đơn hay được phân đoạn

Chuỗi ARN dương (+) hay âm (-)

Độ phức tạp của hệ gen

2) Capsid:

Khối đa diện đều 20 mặt

Xoắn ốc

3) Vỏ ngoài:

Trần

Có vỏ bao ngoài

4) Kích cỡ:

Đường kính của vỏ capsid xoắn ốc của virus

Số lượng capsomer của vỏ capsid dạng khối đa diện đều 20 mặt

Bây giờ chúng ta sẽ đi qua các nhóm virus và các đặc tính riêng biệt của chúng

Nhóm Virus AND

Đôi khi chúng được xem như là nhóm virus **HHAPPPy**:

Herpes

Hepadna

Adeno

Papova

Parvo

Pox

Hầu như nhóm virus AND là chuỗi kép, cho thấy sự cân xứng của khối đa diện đều 20 mặt và sự sao chép trong nhân tế bào (nơi AND thường xảy ra việc sao chép).

Có 2 loại virus AND phá vỡ những quy tắc này:

1) **Parvoviridae**: Đây là loại virus rất đơn giản vì chỉ có một chuỗi đơn AND. Nó đơn giản như là việc một chơi lỗ **ONE PAR** trong môn golf.

2) **Poxviridae**: Đây là một loại virus rất phức tạp. Mặc dù chúng có AND sợi kép, AND có bản tính phức tạp, mã hóa cho hàng trăm loại protein. Virus này không có hình dạng khối đa diện đối xứng đều 20 mặt. AND này được bao xung quanh bởi các protein có cấu trúc phức tạp trông giống như một cái hộp (**POX IN A BOX**). Virus này thực hiện việc sao chép trong tế bào chất.

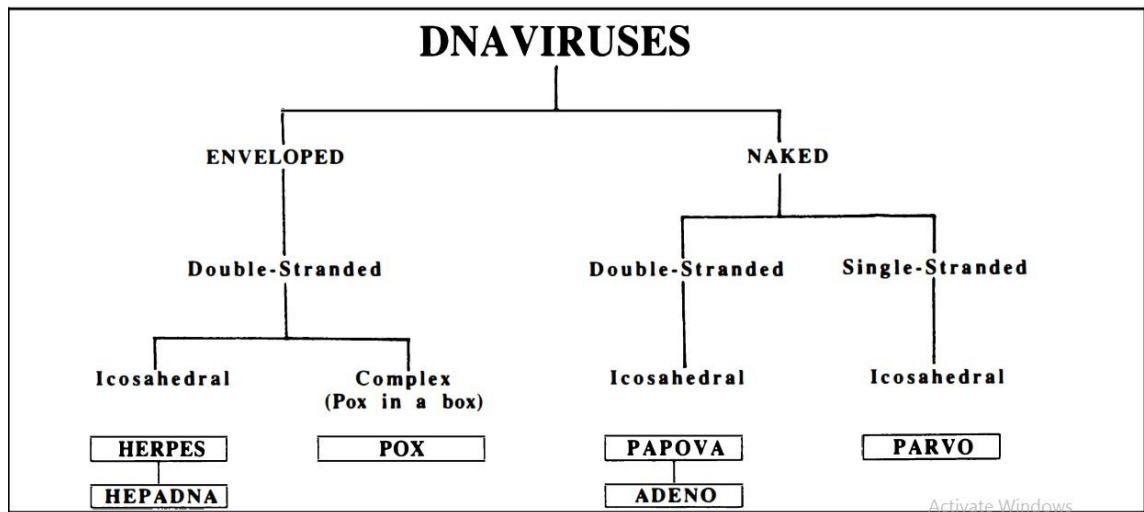
Có 3 loại virus AND có vỏ bao ngoài:

Herpes Hepadna Pox

Có 3 loại trần: Một người phụ nữ phải cởi trần truồng để thực hiện xét nghiệm phết tế bào cổ tử cung (**PAP** smear).

PApova **Adeno** **PA**rvo

23.13. Nhóm Virus AND



Nhóm Virus ARN

Có một số đặc điểm chung về nhóm virus ARN, hầu như là ngược lại với nhóm virus AND.

Hầu như nhóm virus ARN là chuỗi đơn (một nửa của chuỗi dương [+], một nửa chuỗi âm [-]), có vỏ bao ngoài, thấy có sự đối xứng của vỏ capsid xoắn ốc và thực hiện việc sao chép trong tế bào chất:

Togo	Orthomyxo
Corona	Paramyxo
Retro	Rhabdo
Picorna	Bunya
Calici	Arena
Reo	Filo
Flavi	

Ngoại Lệ:

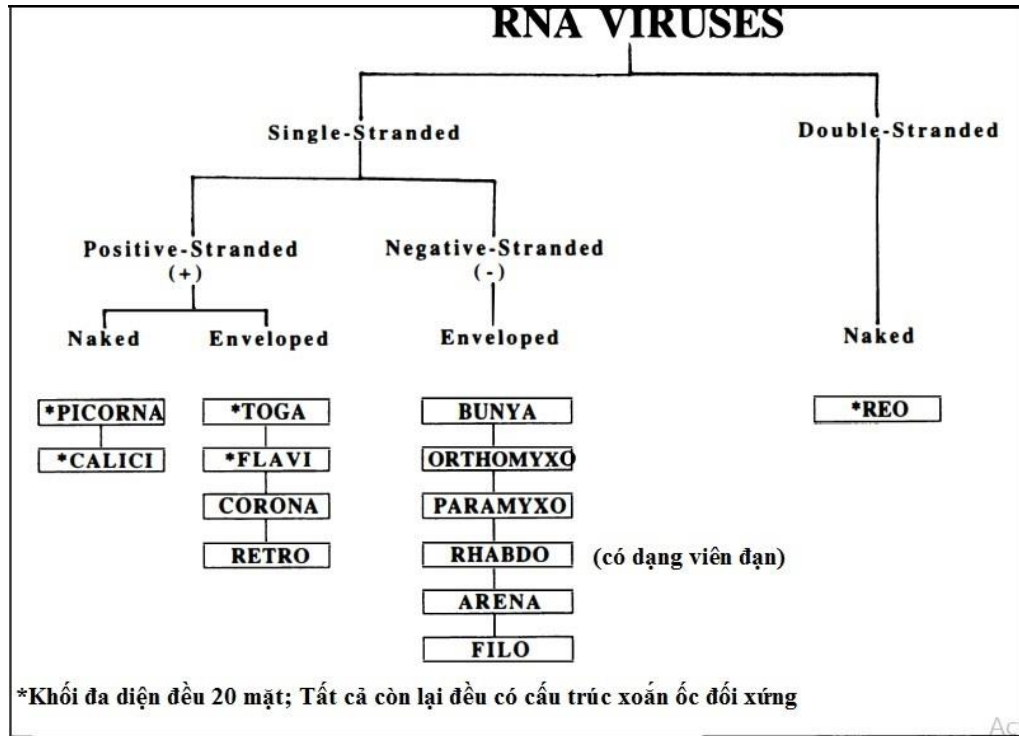
- 1) Reoviridae là chuỗi kép.
- 2) Ba loại virus không có vỏ bọc ngoài: Picorna, Calici và Reoviridae.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

3) Năm loại virus có cấu trúc khối đa diện đối xứng đều 20 mặt: Reo, Picorna, Toga, Flavi, Calici (Rhabdo có cấu trúc xoắn ốc đối xứng nhưng có hình dạng trông giống như một viên đạn).

4) Hai loại virus thực hiện việc sao chép trong nhân tế bào: Retro và Orthomyxo.

23.14. Nhóm Virus ARN



Ở đây có 2 cách để giúp ghi nhớ được nhóm virus ARN có chuỗi dương (+) và âm (–)

Chuỗi (+): “Bức tượng vị hoàng đế **Pico** cũ kỹ được làm bằng vôi (**Calcify**), hắn ta đang đội một chiếc vương miện và một chiếc áo choàng rộng (**Toga**) và đang ăn những trái nho thơm ngon (**Flavorful**) từ một cái bát kiểu **Retro**” (Calici, Pico, Corona, Toga, Flavi và Retroviridae).

Chuỗi (–): “Một con chó **Filo** hung tợn (**Rabid**) của ông **Pete** già (**Old**) đang chiến đấu với Paul **Bunyon** trong đấu trường (**Arena**)” (Orthomyxo, Paramyxo, Rhabdo, Filo, Bunya và Arenaviridae).

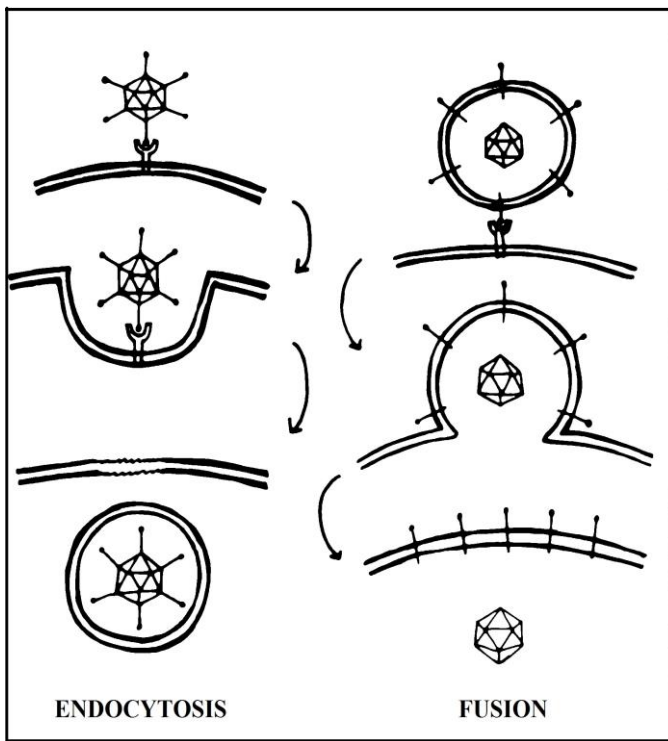
SỰ SAO CHÉP CỦA VIRUS

Virus không thể tự thực hiện sao chép trong bản thân của chúng. Chúng phải xâm nhập vào một tế bào, chiếm lấy các nội bào quan của tế bào và “chỉ đạo” các bào quan này sản xuất ra các enzym và protein cấu trúc của virus mới. Sau đó chúng sao chép ra vật liệu di truyền của virus thêm nhiều lần nữa sao cho một bản sao chép có thể đặt vào bên trong mỗi virus mới được tạo thành. Cuối cùng, chúng rời khỏi tế bào.

Để cho một virus thực hiện việc nảy nở, chúng phải hoàn thành 4 bước sau:

- 1) Bám lên và thâm nhập vào bên trong tế bào chủ
- 2) Gỡ bỏ lớp vỏ bên ngoài của virus
- 3) Tổng hợp và lắp ráp các sản phẩm của virus (cũng như là gây ức chế sự tổng hợp AND, ARN và protein của tế bào chủ)
- 4) Giải phóng các virion từ tế bào chủ (bằng cách ly giải (lysis) hoặc nảy chồi (bud))

Thâm Nhập



23.15. Một bộ phận nhỏ của virus liên kết lên màng tế bào chủ. Đây thường là loại tác dụng tương hỗ đặc hiệu (specific interaction), trong đó một loại protein đã được mã hóa của virus trên lớp vỏ capsid hoặc một glycoprotein đã được gắn vào lớp vỏ bao ngoài của virion liên kết với một receptor ở trên màng tế bào chủ. Không giống như virion bacteriophage (xem Chương 3 Di Truyền Học Vi Khuẩn) là chỉ tiêm vào bên trong tế bào chủ AND của chúng, thì những virus này đưa vào bên trong toàn bộ cấu trúc của chúng, vỏ capsid và acid nucleic. Quá trình thâm nhập vào bên trong xảy ra bằng cách nhập vào (endocytosis) hoặc hòa màng (fusion) của lớp vỏ bao ngoài của virion với lớp màng của tế bào chủ.

Gỡ Bỏ Lớp Vỏ Ngoài

Acid nucleic được giải phóng từ vỏ capsid đi vào trong nhân hoặc tế bào chất.

Phiên Mã, Dịch Mã Và Sao Chép

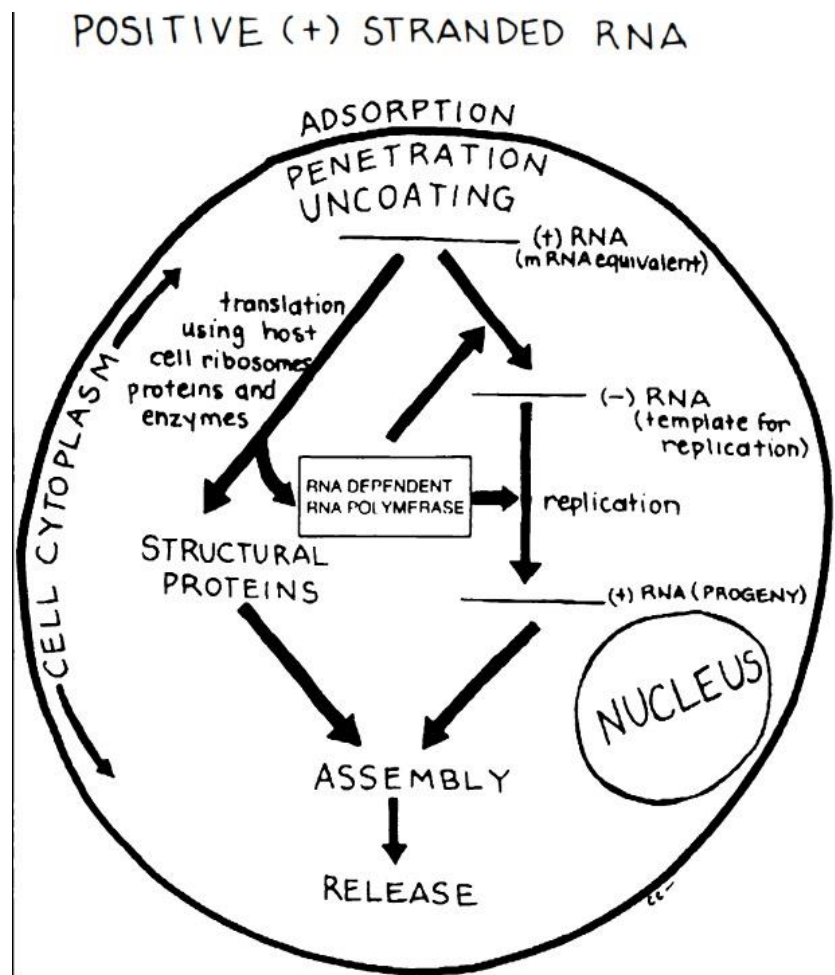
Nhóm Virus ARN

Đây là nhóm virus thường thực hiện quá trình phiên mã, dịch mã và sao chép ở trong tế bào chất.

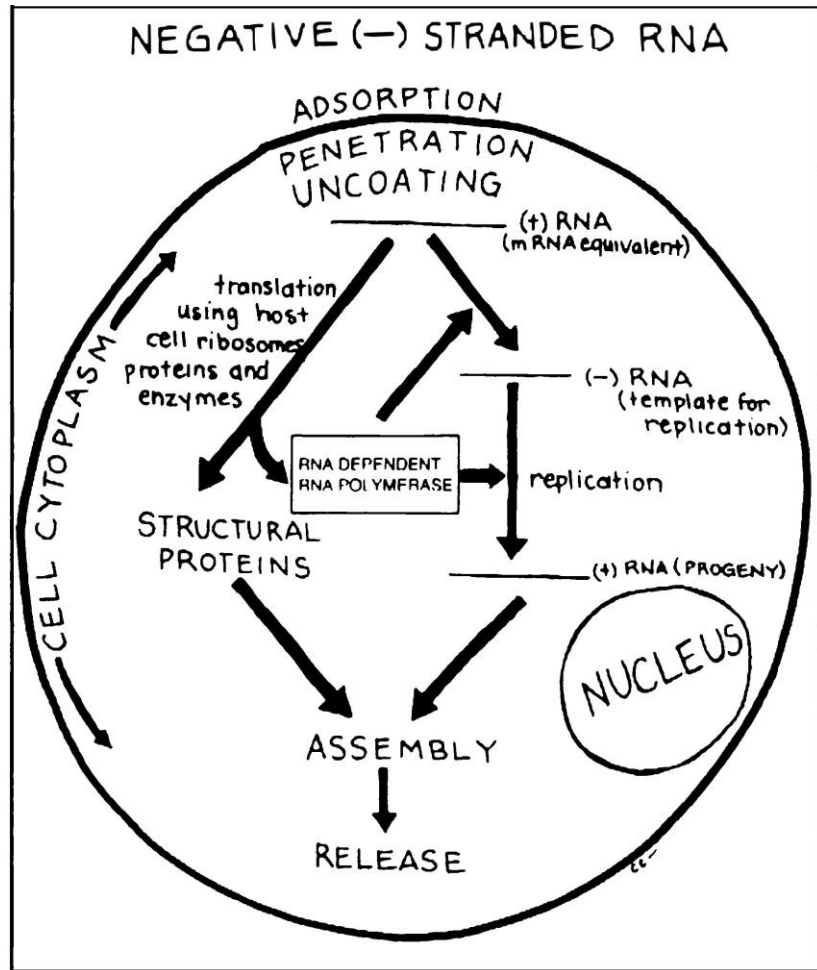
Chuỗi ARN dương của virus có chức năng tương với ARN thông tin (mARN) đã được hình thành từ trước. Ngay khi chúng thâm nhập vào bên trong tế bào thì chúng đã sẵn sàng cho quá trình dịch mã. Những virus này ngay lập tức sử dụng các protein và enzym của ribosom của tế bào chủ để dịch mã chuỗi ARN dương của chúng thành một **ARN polymerase phụ thuộc ARN** để tạo ra những bản sao ARN chuỗi âm của chúng cho quá trình sao chép.

Chuỗi ARN âm của virus có một vấn đề nhỏ. Chúng không thể thực hiện quá trình dịch mã để trở thành protein bởi vì chúng là một chuỗi âm (một bản sao từ mARN) vì vậy chúng cần phải mang theo một enzym **ARN polymerase phụ thuộc ARN** của virus vào bên trong virion để đầu tiên là phải tạo ra một bản sao chép chuỗi dương, để sau đó những chuỗi này được dịch mã thành những protein của virus.

23.16. Quá trình sao chép chuỗi ARN dương của virus. Đầu tiên chuỗi ARN dương của virus phải tạo ra được enzym ARN polymerase phụ thuộc ARN bằng protein dịch mã chuỗi ARN dương của chúng (nó giống như là mARN). Sau đó polymerase vừa mới được tổng hợp có thể tạo ra chuỗi ARN âm và chuỗi ARN dương cho quá trình sao chép của ARN con.



23.17. Quá trình sao chép chuỗi âm ARN của virus. Virus gỡ bỏ lớp vỏ ngoài, giải phóng ra một virion được gắn kết với ARN polymerase, và việc đầu tiên là chuỗi âm (-) phải được phiên mã thành một chuỗi dương (+) (sử dụng enzym ARN polymerase). Sau đó chuỗi dương này có hoạt động tương tự như mARN và cũng phải trải qua cả quá trình phiên mã và dịch mã.

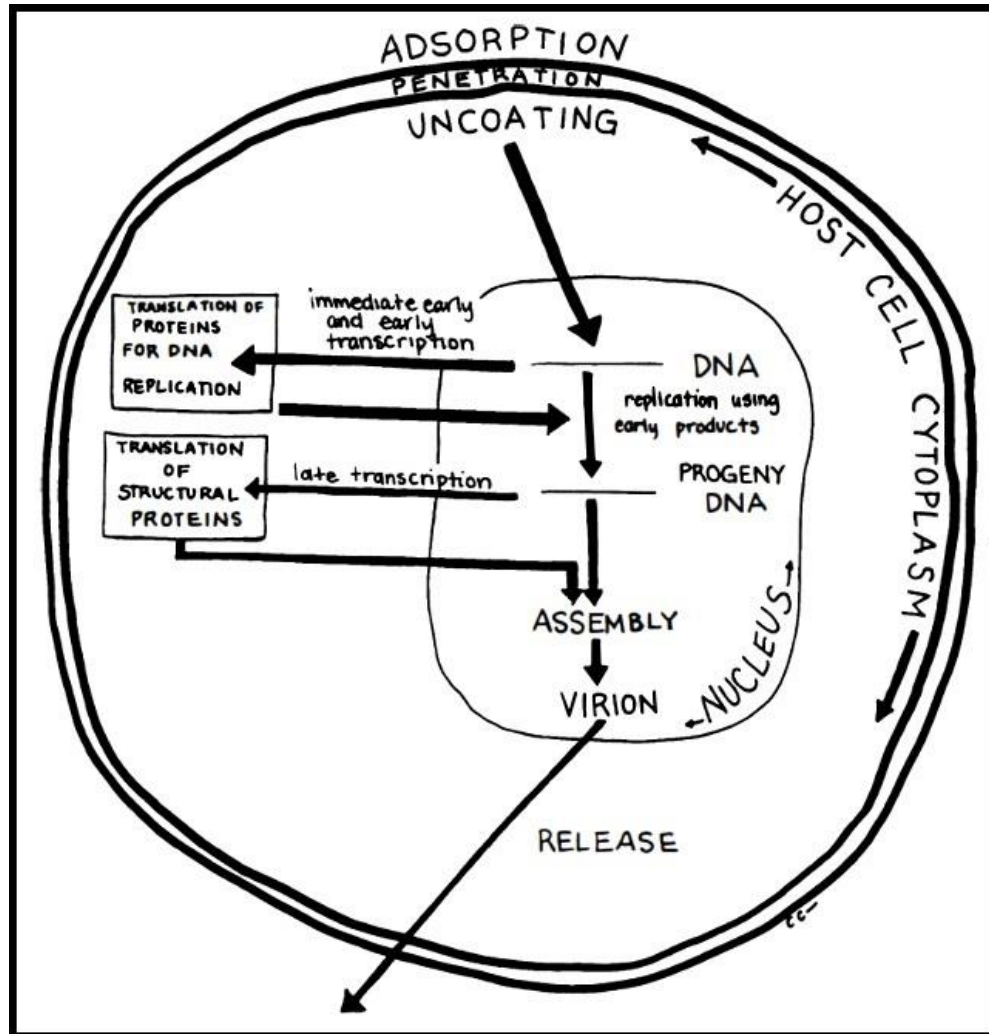


Retrovirus xứng đáng được đề cập riêng biệt ở đây. Không giống như những virus có chuỗi ARN dương đơn độc khác, loại virus này không vội vã thực hiện quá trình dịch mã ngay, mà thay vào đó là chúng mang theo một enzym AND polymerase phụ thuộc ARN đã được tạo ra trước đó (phiên mã ngược) để thực hiện quá trình phiên mã thành AND. Sau đó, đoạn mã AND này có thể được gắn trực tiếp vào bộ gen AND của túc chủ. Tiếp đến là đoạn mã AND này có thể được phiên mã thành mARN và tạo ra các protein của virus hoặc ARN để hình thành nên bộ gen của các virus đang nảy nở.

Nhóm Virus AND

Quá trình phiên mã và sao chép thường xảy ra ở trong nhân tế bào.

23.18. Quá trình sao chép của nhóm virus ADN. Vật liệu di truyền của nhóm virus ADN có khuynh hướng phức tạp hơn nhiều so với nhóm virus ARN. Do đó, quá trình phiên mã của nhóm virus ADN được chia thành quá trình phiên mã rất sớm, sớm và muộn. Một khái niệm quan trọng nữa đó là sự hoạt động ADN của virus tương tự như bộ gen của chúng ta. Các đoạn ADN được phiên mã ở trong nhân để hình thành nên mARN (chúng được xử lý rồi nối lại với nhau). Sau đó, mARN di chuyển đến tế bào chất (mạng lưới nội chất), nơi mà quá trình dịch mã được thực hiện.



Giai đoạn **rất sớm và sớm**: mARN được phiên mã đầu tiên để mã hóa các enzym và protein cần thiết cho quá trình sao chép ADN và cho cả quá trình phiên mã mARN sau này.

Giai đoạn **muộn**: mARN thường được phiên mã sau khi quá trình sao chép ADN của virus đã bắt đầu và đoạn mARN này được phiên mã từ ADN của “con cháu”. Cấu trúc protein của vỏ capsid được tổng hợp từ bộ gen mARN ở giai đoạn muộn này.

Lắp Ráp Và Phóng Thích

Thành phần của các protein và bộ gen (ARN và AND) được lắp ráp thành virion có dạng xoắn ốc hoặc khối đa diện đều. Sau đó những virion này được phóng thích ra ngoài.

Nhóm virion trần: Tế bào có thể ly giải và giải phóng ra các virion, hoặc virion có thể được phóng thích bằng cách đảo ngược sự thực bào (xuất bào).

Nhóm virion có vỏ bọc: là những virion trần mới được hình thành được “mặc quần áo” bằng cách đi qua bộ máy Golgi, màng nhân hoặc màng tế bào chất, làm đứt một phần lớp lipid kép của tế bào chủ khi chúng thoát ra.

Kết Cục Của Tế Bào Chủ

Chết: Với sự xâm nhiễm của virus, chức năng của tế bào chủ bị bất hoạt vì tế bào được huy động cho quá trình sao chép của virus. Điều có thể làm cho tế bào bị chết đi.

Biến tính: Sự nhiễm khuẩn của virus có thể kích hoạt hoặc đưa vào các gen sinh ung (oncogene). Điều này dẫn đến sự tăng trưởng không thể kiểm soát và ngăn cản của tế bào.

Nhiễm khuẩn tiềm tàng (latent infection): Virus có thể tồn tại trong trạng thái ngủ, tồn tại nhưng không gây biểu hiện nhiễm khuẩn trên lâm sàng. Có rất nhiều yếu tố có thể dẫn đến sự tái hoạt động của virus.

Nhiễm khuẩn mạn tính chậm: Có một vài loại virus sẽ chỉ gây ra bệnh lý sau nhiều năm, thường là khoảng chục năm.

CHƯƠNG 22. ORTHOMYXOVIRIDAE VÀ PARAMYXOVIRIDAE

Có 2 nhóm virus có cấu trúc giống nhau và có khả năng bám lên các receptor glycoprotein, đặc biệt là ở đường hô hấp trên. Nhóm **orthomyxoviridae** đều là những virus cúm, là những virus gây nên “cúm thông thường – **OR**rdinary flu”. Paramyxoviridae cũng thực hiện quá trình sao chép ở đường hô hấp trên và có thể gây ra bệnh lý giống cúm (influenza-like illness), nhưng còn tạo ra một cuộc diễu hành (**PARA**de) đặc biệt với các bệnh lý khác nhau. Nhóm paramyxoviridae bao gồm virus parainfluenza, virus quai bị, metapneumovirus và virus hợp bào hô hấp (respiratory syncytial virus)

24.1. Nhóm orthomyxoviridae và paramyxoviridae

virus ORTHOMYXO	Bệnh lý
Virus influenza	cúm; là nhóm có nguy cơ gây viêm phổi
virus PARAMYXO	Bệnh lý
virus parainfluenza và virus hợp bào hô hấp	1. Viêm tiểu phế quản, viêm phổi do virus, viêm thanh khí phế quản, ở trẻ em 2. Cảm lạnh/cảm cúm (cold/flu) ở người lớn
Metapneumovirus	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới, thường xảy ra ở trẻ nhỏ và người cao tuổi
Virus quai bị (mumps virus)	Quai bị: viêm tuyến mang tai, viêm tinh hoàn
Virus sởi (measles virus)	Sởi: tiền triệu chứng (prodrome), nốt Koplik, phát ban, viêm não

ORTHOMYXOVIRIDAE

Có khoảng 20% dân số trên toàn thế giới bị nhiễm virus cúm mỗi năm! Ở Mỹ, nhiễm khuẩn xảy ra thành con dịch cúm (vụ dịch xảy ra ở thành phố, tiểu bang hay cả nước) vào mỗi mùa đông, điển hình là giữa cuối tháng 12 và đầu tháng 3, và lên đến 10 – 40% số người có thể bị nhiễm cúm ở một số nơi công cộng khi đang xảy ra vụ dịch. Hầu hết mọi người đều có biểu hiện của cúm: sốt cao, ớn lạnh, đau đầu, khó chịu (cảm thấy rất là tệ!) và đau cơ. Các triệu chứng giống như cảm lạnh thông thường do virus ở đường hô hấp tiến triển nhanh, bao gồm ho khan, viêm họng, sổ mũi (chảy nước mũi), nhưng còn kèm theo đau nhức cơ, sốt cao và đau đầu. **Đại dịch cúm** (pandemic influenza) có rất nhiều các cơn bùng phát dịch nghiêm trọng trên thế giới

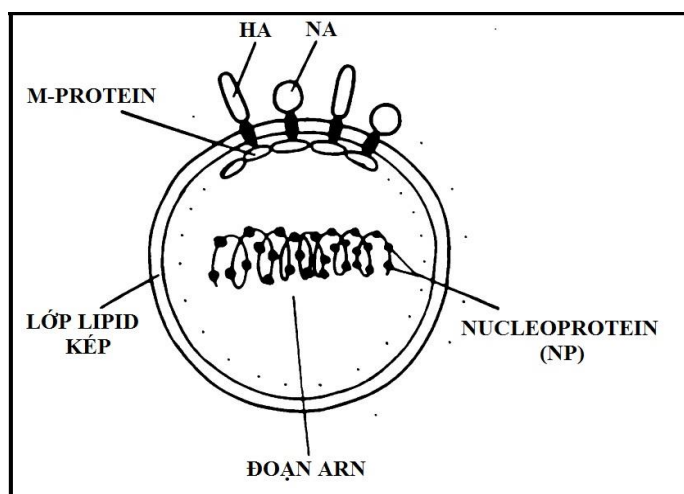
và được gây ra bởi một chủng virus cúm A mới nổi lên, mà hiện nay chúng ta không hề có miễn dịch với chủng mới này.

Cúm có thể gây ra viêm phổi nguyên phát, nhất là những trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng được thấy trong các đại dịch cúm, hoặc làm suy yếu tính miễn dịch để thúc đẩy viêm phổi do nhiễm khuẩn thứ phát hoặc viêm tai giữa, điển hình là với *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* hoặc *Streptococcus pneumoniae*. Dựa vào khả năng lây nhiễm cao của nó và khả năng lây lan qua các hạt nước nhỏ bắn ra từ đường hô hấp mà làm cho các cơn dịch cúm xảy ra cho cộng đồng như là một cơn sóng thần: Trong vòng 2 tuần bị nhiễm cúm ở cộng đồng (phát bệnh đột ngột sau 1 – 2 ngày ủ bệnh) thì dấu hiệu đầu tiên của một cơn dịch đó là trẻ em bắt đầu bỏ học hay được chẩn đoán là viêm phổi và viêm tai giữa. Sau đó cơn dịch bắt đầu tấn công cho người lớn, làm họ phải nghỉ việc, sau đó là nhập viện trong cơn viêm phổi thứ phát. Tiếp theo điều này đó là tử vong, thường xảy ra ở người cao tuổi, người bị suy giảm miễn dịch và người có bệnh lý phổi mạn tính (bệnh khí phế thũng hoặc xơ phổi). Trong khi tử vong ở trẻ em và người lớn có sức khỏe tốt thì hiếm khi xảy ra trong lúc **đang có dịch cúm**, thì mỗi năm tại Mỹ có đến 20.000 – 40.000 người vẫn bị tử vong từ các biến chứng (cụ thể là các bệnh ở phổi) do nhiễm cúm. Câu chuyện tồi tệ hơn nhiều trong **dịch cúm** sẽ được thảo luận chi tiết hơn ở phần cuối của chương này.

Cấu Trúc Của Virion Và Sinh Bệnh Học

Hiểu được cấu trúc của virus này sẽ là điều rất quan trọng cho bạn với tư cách là một người bác sỹ.

Khả năng tạo ra dịch bệnh, tính nhạy cảm với kháng thể miễn dịch, chủng ngừa và các loại thuốc kháng virus (antiviral drug) được gọi là **chất ức chế neuraminidase**, tất cả những điều này đều phụ thuộc vào siêu cấu trúc (ultrastructure) của virus. Bạn sẽ thấy tại cuối phần này ở nhóm paramyxoviridae cũng có cấu trúc tương tự với một vài thay đổi nhỏ (làm như vậy để dễ dàng cho nghiên cứu!).



24.2. Nhóm orthomyxoviridae là những virion có dạng hình cầu. Tại trung tâm của virion có 8 phân đoạn chuỗi ARN âm (–) được nối với nhau bằng một loại protein (nucleocapsid protein – NP) thành một capsid xoắn đối xứng. Bao xung quanh trục nucleocapsid là một lớp màng ngoài được gắn cùng với các gai nhú glycoprotein. Có 2 loại glycoprotein khác biệt nhau, đó là: **Hemagglutinin Activity (HA)** và **Neuraminidase Activity (NA)**. Giúp gắn chặt các gai nhú glycoprotein

này vào lớp lipid kép của virus đó là lớp màng protein (**M – protein**).

Hemagglutinin (HA)



24.3. Hemagglutinin có thể bám lên các receptor acid sialic của túc chủ. Receptor acid sialic hiện diện ở trên bề mặt của các tế bào hồng cầu, cho nên virus cùng với các glycoprotein HA gây ra sự ngưng kết hồng cầu (heme – agglutination) khi được hòa lẫn với các tế bào hồng cầu.

Các receptor acid sialic còn có mặt ở các màng tế bào của đường hô hấp trên, và HA gắn kết lên các receptor này để làm liên hợp màng của virion với màng tế bào chủ, dẫn đến việc đưa bộ gen của virus vào bên trong tế bào chủ. Vì thế, HA là thứ rất cần thiết cho quá trình **hút bám** của virus! Các kháng thể chống lại HA sẽ phong bế sự gắn kết này và khi đó sẽ ngăn cản được sự nhiễm khuẩn.

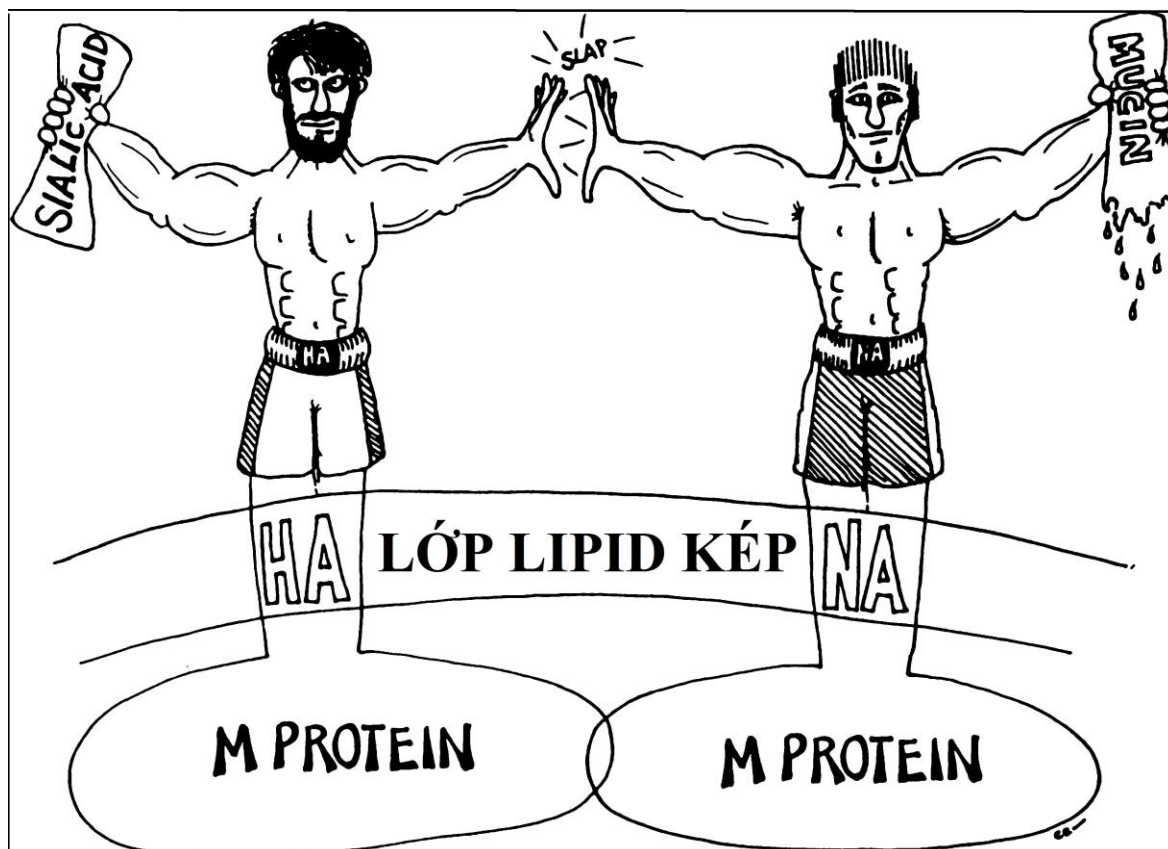
Neuraminidase (NA)

Acid neuraminic là một thành phần rất quan trọng của chất nhầy, một chất bao phủ lên các tế bào biểu mô niêm mạc và tạo thành một phần không thể tách rời của hàng rào bảo vệ đường hô hấp trên. Giống như tên gọi của nó, neuraminidase (NA) làm phân cắt acid neuraminic và làm phá vỡ hàng rào bảo vệ của đường hô hấp, để lộ ra các vị trí liên kết của acid sialic ở bên dưới.

Neuraminidase còn rất quan trọng cho sự giải phóng của các virion mới được hình thành từ các tế bào chủ bị nhiễm. Khi các virus vừa mới được lắp ráp, chúng bung ra khỏi màng tế bào chủ và sau khi việc bung ra khỏi màng được hoàn tất, hemagglutinin của virion sẽ bị ràng buộc với receptor acid sialic của màng tế bào chủ. Khi đó neuraminidase sẽ cắt đứt receptor acid sialic này để cho phép virus thoát ra và lây nhiễm sang một tế bào mới.

24.4. HA và NA của virus hoạt động giống như là một đội đấu vật 2 người (tag-team), chúng đánh bật sự phòng thủ của túc chủ. NA làm phá vỡ hàng rào chất nhầy của tế bào, trong khi HA liên kết với các receptor acid sialic của tế bào chủ, cho phép virus bám lên và xâm nhập vào bên trong.

Một lần nữa, các kháng thể và thuốc, còn gọi các chất gây ức chế neuraminidase, để trực tiếp chống lại neuraminidase để bảo vệ tế bào.



Huyết Thanh Học Và Dịch Tế Học Bệnh Cúm

Có 3 loại virus cúm: A, B và C. Những loại này có rất nhiều chủng được phân biệt dựa trên sự khác nhau về kháng nguyên trong HA và NA. Loại A gây nhiễm cho con người, các loại động vật có vú khác (lợn v.v.), và chim. Loại B và C chỉ được phân lập từ con người.

Khi vào bệnh cúm, có 2 câu hỏi về dịch tế được đưa ra:

H: Nếu kháng thể tác động lên HA và NA có vai trò bảo vệ cơ thể, vậy tại sao chúng ta liên tục bị **các đợt dịch** cúm làm quấy rầy, đã vậy còn kèm theo sốt, ớn lạnh, đau cơ, đau khớp, đau đầu và các điều khó chịu khác?

Đ: Lệnh Kháng Nguyên (Antigenic Drift): Quá trình đột biến sao chép của virus có thể xảy ra trong HA hoặc NA, dẫn đến sự biến đổi tự nhiên trong các kháng nguyên của các glycoprotein này. Hiện tượng này được gọi là lệnh kháng nguyên bởi vì sự biến đổi này rất nhỏ, chỉ như việc lệch đi một chút của chiếc thuyền buồm trên mặt nước. Kết quả là các chủng mới chỉ bị tấn công một phần bởi hệ miễn dịch của cơ thể chúng ta, gây ra bệnh nhẹ ở những người lớn đã có kháng thể trước đó. Các biến đổi đột biến chủ yếu thường gây ra sự thay đổi codon nên làm biến đổi các cấu trúc và virus không có khả năng sống.

H: Tất cả chúng ta đều nghĩ rằng đây là loại bệnh khó chịu nhưng sẽ tự bình phục. Nó có thể gây ra viêm phổi và các loại bệnh lý nghiêm trọng khác ở người cao tuổi, nhưng nó thường sẽ tự khỏi mà không để lại biến chứng trong khoảng 3 – 7 ngày. Vậy thì tại sao lại có những vụ **đại dịch** cúm nặng nề trong suốt quá trình lịch sử, như là vào năm 1918? Từ năm 1918 đến 1919, một cơn đại dịch cúm đã cán quét khắp thế giới, giết chết 549.000 người ở Mỹ, 12,5 triệu người ở Ấn Độ, và hơn 20 triệu người (có báo cáo là 21 triệu người) trên khắp thế giới?

Đ: Chuyển Đổi Kháng Nguyên (Antigenic Shift). Bây giờ chúng ta mới thực sự chuyển (shift) những chiếc bánh răng của con thuyền buồm. Chúng ta đang nói về con thuyền buồm ở trên và nó đang được vận chuyển hàng không đến một ngọn núi ở Himalaya. Với sự chuyển đổi kháng nguyên, chúng làm biến đổi hoàn toàn HA, NA, hoặc cả hai. Điều này chỉ có thể xảy ra ở virus cúm loại A bởi vì cơ chế có liên quan đến quá trình trao đổi các phân đoạn ARN của các chủng virus giữa các loại động vật có vú và con người. Khi 2 loại virus cúm đồng lây nhiễm (co-infect) lên cùng một tế bào, qua quá trình sao chép và bao bọc lại bằng vỏ casid thì các phân đoạn ARN có thể bị bao bọc nhầm cho những virus khác. Bây giờ virus này nắm giữ một loại glycoprotein HA hoặc NA mới, mà loại này không bị tác động bởi bất kỳ một hệ thống miễn dịch nào của con người ở trên trái đất này. Vì vậy, toàn bộ dân số trên thế giới rất dễ bị nhạy cảm với virus, dẫn đến việc xảy ra các đại dịch.

Các kháng nguyên HA và NA mới này được ghi thành số để giúp phân biệt được sự khác nhau của chúng. Vụ dịch vào năm 1889 được gây ra bởi một loại virus với hemagglutinin H2, vụ dịch vào năm 1900 được gây ra bởi một loại virus mới với hemagglutinin H3; trong năm 1918 một loại virus cúm lợn làm lây truyền HA của nó lên virus gây cúm ở người nên nó còn được gọi là Hswine hemagglutinin (HSW). Vụ dịch này còn được gọi là Cúm Tây Ban Nha và kết quả là có khoảng 21 triệu người tử vong được ghi nhận trên toàn thế giới. Nhìn chung, ước tính có khoảng 31 vụ đại dịch được mô tả từ năm 1580; các vụ đại dịch được ghi nhận từ năm 1989 và thành phần HA và NA của chúng đều được trình bày ở trang 293. Đây là sự xuất hiện của một loại virus mới mà phần đông dân số có rất ít hoặc không có tính miễn dịch với nó, nên dẫn tới cơn đại dịch. Thường thì những loại virus mới xuất hiện đều thông qua sự kết hợp của virus cúm gia cầm và virus cúm người. Các ví dụ về cúm gia cầm, mà những virus này đã “nhảy qua” bức rào cản về loài, làm lây nhiễm từ chim sang cho người đó là virus H5N1 xuất hiện vào năm 1997 và virus H7N9 vào năm 2003 và nhiều vụ “Cúm Gia Cầm” về sau nữa...

Gần đây hơn, vào năm 2009, chúng ta một cơn đại dịch mới được gây ra bởi **H1N1**, một lần nữa chúng lại có nguồn gốc từ lợn. Sự phát hiện về tính chuyển đổi kháng nguyên gần đây nhất đã làm dấy lên sự quan tâm rộng rãi và các chiến dịch chủng ngừa được thực hiện, nhưng cuối cùng chúng tôi nhận thấy là tỷ lệ tử vong chẳng thấp hơn so với cúm mùa truyền thống là mấy. Virus H1N1, một loại virus cúm theo mùa ở người thì hiện nay cũng đã lưu hành ở trên lợn. Nó vẫn còn gây nhiễm cho người, nhưng hiện nay hầu hết dân số trên thế giới đã có được tính miễn dịch với nó. Ít nhất là đối với thế hệ hiện nay thì sự nhiễm khuẩn về sau với H1N1 sẽ phần lớn là

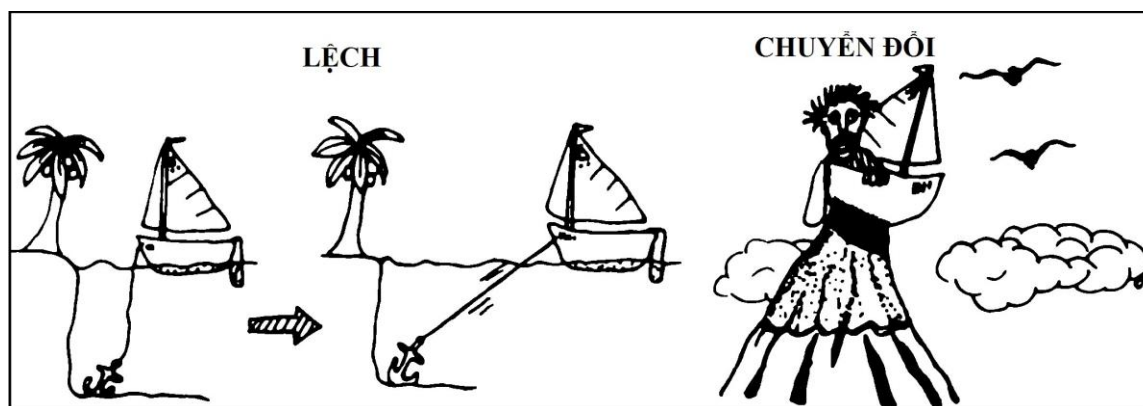
do “**lệch kháng nguyên**” hơn là do “**chuyển đổi kháng nguyên**” như ban đầu, loại đã dẫn đến cơn đại dịch vào năm 2009. Gần đây nhất thì vaccin H1N1 đã được tích hợp với các loại vaccin cúm mùa khác (2011 – 2012).

Các cơn đại dịch trên toàn cầu:

1889:	H2N2
1901:	H3N8
1918:	H1N1: “Cúm Tây Ban Nha” – chủng gây bệnh cao – số tử vong cao (ước tính có khoảng 21 triệu người tử vong trên thế giới)
1947:	H1N1*
1957:	H2N2* “Cúm Châu Á” – gây bệnh nhưng số tử vong thấp
1968:	H3N2* “Cúm Hồng Kông” – gây bệnh nhưng số tử vong thấp
1977:	H1N1*
1997:	H5N1 (gây bệnh cúm gia cầm, nguy cơ cao cho đại dịch ở người)
2009:	H1N1*

* Cũng cần chú ý đó là có một số chủng gây ra cơn đại dịch lần 2 vì một bộ phận dân số mới không được hình thành miễn dịch với virus cho đến tuổi trưởng thành.

24.5. Lệch kháng nguyên và chuyển đổi kháng nguyên: Đối với dịch cúm và các đại dịch xảy ra ở người, không kể trẻ (vì vẫn chưa có các kháng thể) thì các kháng nguyên HA và NA phải **thay đổi** bằng cách nào đó, đó là thông qua sự lệch kháng nguyên và chuyển đổi kháng nguyên.



Biến Chứng Của Cúm

Ngay cả khi mắc bệnh cúm thông thường hằng năm thì vẫn có thể gây nên các biến chứng. Ở người cao tuổi và người bị suy giảm miễn dịch thì bệnh sẽ nghiêm trọng hơn khi virus lây nhiễm đến đường hô hấp dưới, dẫn đến viêm phổi. Nhiễm khuẩn do virus còn làm suy giảm sự bảo vệ của cơ thể chống lại rất nhiều loại **vi khuẩn**. Viêm phổi do nhiễm khuẩn thứ phát bởi *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* và các vi khuẩn khác thường rất phổ biến và bác sỹ phải theo dõi chặt chẽ bệnh nhân (nhất là đối với người cao tuổi) cho đến khi giải quyết

dứt điểm căn bệnh của họ. Việc xuất hiện những cơn sốt mới hay tình trạng không cải thiện đều có nghĩa là rất nguy hiểm!!



24.6. Hãy nghiên ngẫm hình ảnh của một đứa trẻ với cái **vương miện** (crown) (**Rey** – tiếng Tây Ban Nha trong từ vua) và những tia sét đang chiếu sáng xung quanh **đầu** và **gan** của cậu ta. Cậu ta được cho uống aspirin khi bị mắc cúm hoặc thủy đậu, điều này có thể tiến triển một loại bệnh lý nghiêm trọng cho gan và não được gọi là **Hội Chứng Reye**. Điều này vẫn chưa được biết tại sao lại xảy ra. **Chỉ định acetaminophen cho trẻ bị sốt, không được dùng aspirin!!!!**

Xét nghiệm chẩn đoán cúm được chia thành 4 loại:

1. Phân lập virus: Nuôi cấy virus cho phép phân tích được sự di truyền và kháng nguyên của virus.
2. Phát hiện các protein của virus: Các xét nghiệm mới thực hiện trong một giờ giúp định hướng cho việc lựa chọn các thuốc chống virus.
3. Việc phát hiện acid nucleic của virus (ARN) về mặt lâm sàng là có giá trị bằng cách là thực hiện sự sao chép ngược rồi sau đó thực hiện phương pháp PCR (là một phương pháp rất nhạy cảm).
4. Chẩn đoán dựa vào huyết thanh học: tăng gấp 4 lần mức kháng thể đặc hiệu trong vòng 2 tuần.

Điều Trị Và Kiểm Soát

Virus cúm được nuôi cấy với số lượng lớn trong phôi thai gà, sau đó làm cho bất hoạt, tinh chế và được sử dụng làm vaccin. Các nhà khoa học cẩn thận chọn ra 3 chủng mà đang lưu hành trong quần thể hoặc được dự đoán là sẽ gây ra một vụ bùng phát dịch trong mùa kế tiếp. Thành công của những loại vaccin này biến đổi dựa vào tính chính xác của việc “phỏng đoán”. Những loại vaccin này nên được chỉ định cho người cao tuổi, bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch và các nhân viên chăm sóc sức khỏe. Một loại vaccin cúm bị làm giảm độc lực có thể được sử dụng như là một chất xịt mũi đã được chấp thuận để sử dụng cho những người khỏe mạnh từ trước ở độ 5 – 49 tuổi. Vaccin này còn được gọi là vaccin cúm điều chỉnh thích ứng lạnh – ba lần (cold – adapted influenza vaccin – trivalent) hay CAIV – T.

Có 4 loại thuốc có hiệu lực trong việc điều trị và dự phòng nhiễm virus cúm:

Nhóm adamantane (amantadine và rimantadine) là các chất làm ức chế **kênh ion M2**; việc ức chế protein M2 của virus cúm A làm phong bế sự acid hóa bên trong của virion, là quá

trình quan trọng để virus tràn xâm nhập vào bên trong tế bào. Những loại thuốc này chỉ có tác dụng chống lại virus cúm A (xem Chương 30, **Hình 30.1** và **Hình 30.6**). Mặc dù những loại thuốc này có thể được chỉ định cho việc phòng ngừa bệnh cúm và cũng rút ngắn thời gian nhiễm khuẩn hoạt động. Chúng gây ra một số tác dụng phụ lên thần kinh trung ương như là lo lắng hoặc lú lẫn. Hầu hết các vấn đề có liên quan đến sự xuất hiện nhanh chóng của các chủng virus cúm A đề kháng thuốc đó là do tính di truyền và lây nhiễm. Trên thực tế, *phần lớn các chủng virus cúm A đang lưu hành gần đây, bao gồm H5N1 và gần đây hơn là chủng H1N1 đều đã đề kháng với nhóm adamantane.*

Chất ức chế neuraminidase (zanamivir và oseltamivir) can thiệp vào sự giải phóng của virus đời con cháu từ các tế bào chủ đã bị lây nhiễm và không giống như nhóm adamantane, chỉ tác động trên virus cúm A, nhóm neuraminidase có tác dụng chống lại tất cả chủng virus cúm. Bởi vì sự giải phóng của những virus mới đời con cháu yêu cầu phải có neuraminidase để phá vỡ các receptor acid sialic của tế bào chủ, vì thế việc ức chế enzym này sẽ làm ngăn cản sự giải phóng và làm cho virus chỉ có thể luân chuyển ở những vùng đã lây nhiễm, điều này giúp hạn chế được mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn. Thật ra những loại thuốc này đã “bắt chước” lại cơ chất (substrate) của receptor acid sialic với mục đích là tạo ra vị trí xúc tác hoạt tính của neuraminidase. Zanamivir được chỉ định bằng hít bột khô còn oseltamivir được sử dụng bằng đường uống. Nếu như những loại thuốc này được chỉ định cho người lớn hay trẻ em bị nhiễm cúm trong vòng 36 – 48 giờ từ lúc các triệu chứng khởi phát, thì chúng sẽ làm giảm bớt tình trạng bệnh từ 1 – 2 ngày và làm giảm tính nghiêm trọng của nhiễm khuẩn (còn ngăn cản sự xuất hiện của viêm phổi nhiễm khuẩn thứ phát và viêm tai giữa). Khi thuốc được chỉ định càng sớm trong giai đoạn của bệnh, thì càng có hiệu quả. Những loại thuốc này còn có hiệu quả khoảng 70 – 90% trong việc ngăn cản nhiễm khuẩn khi được sử dụng phòng ngừa sau phơi nhiễm do tiếp xúc với những người đã bị nhiễm cúm hoặc dự phòng theo mùa. Các tác dụng phụ cũng như sự tiến triển khả năng đề kháng của virus với nhóm thuốc này là rất hiếm, mặc dù virus đã tiến triển sức đề kháng với oseltamivir từng được phát hiện ở trẻ em. Một loại hoạt chất ức chế neuraminidase, **peramivir**, chỉ có tác dụng trong tiêm tĩnh mạch đã được cho phép sử dụng trong trường hợp khẩn cấp bởi FDA vào năm 2009 để sử dụng cho người bị nhiễm virus **H5N1**, những người bị mất cảm hoặc không đáp ứng với oseltamivir hoặc zanamivir.

Các Con Đại Dịch Kế Tiếp? Dịch Cúm – H5N1, H7N9, hay cái gì khác?

Vào năm 1997, một loại virus cúm A được cho là H5N1 đã lây nhiễm chéo qua hàng rào chủng loài chim – người ở Châu Á, gây ra hàng trăm trường hợp tử vong ở người và được cảnh báo là có nguy cơ gây ra con đại dịch. Các trường hợp gia tăng đáng báo động vào năm 2003, làm tăng sự sợ hãi về một con đại dịch mới, tuy nhiên con đại dịch đã không xảy ra mà thay vào đó là sự lây truyền lẻ tẻ từ năm 2003, dẫn đến có hơn 600 ca bệnh ở người được báo cáo lại trên 15 quốc gia (chủ yếu là ở Châu Á và Châu Phi) với tỷ lệ tử vong lớn hơn 50%. Sự lây nhiễm từ người sang người vẫn được hạn chế. Đến ngày hôm nay, hầu như các trường hợp ở người chủ yếu xảy ra ở những công nhân trong nhà máy chế biến gia cầm, tiếp xúc gần gũi trong gia đình

và ở những nhân viên trong các trung tâm chăm sóc sức khỏe, những người thường phải thường xuyên tiếp xúc với những người bị nhiễm khuẩn; điều này cho thấy rằng sự lây truyền từ người sang người vẫn còn giới hạn và yêu cầu phải bị phơi nhiễm nặng. Một tiền sử phơi nhiễm điển hình bao gồm nhổ lông và chế biến thức ăn từ những con gà hoặc vịt đã bị bệnh, giữ những con gà trống chiến hay trong lúc chơi đùa với những con vịt không có triệu chứng bị bệnh. Trong khi cho đến nay vẫn chưa có bằng chứng về sự lây truyền từ người sang người qua các hạt nước nhỏ từ đường hô hấp, thì với mỗi trường hợp đó lại là một cơ hội cho một chủng đột biến tạo ra các loại virus có nhiều tính độc lực hơn và có khả năng lây nhiễm từ người sang người qua các hạt nước nhỏ, một kết quả cần thiết cho một cơn đại dịch cúm thật sự tương tự như đại dịch nổi tiếng vào năm 1918.

Các Biểu Hiện Lâm Sàng Của H5N1

Sau khi bị phơi nhiễm (lên tới 8 ngày) thì tiếp theo là thời kỳ ủ bệnh khoảng 2 – 4 ngày, hầu như bệnh nhân đều tiến triển cơn sốt cao và tình trạng điển hình giống cúm (typical flu-like) như đau đầu, đau cơ, tiêu chảy, đau bụng, nôn mửa, đau họng, sổ mũi) cùng với các triệu chứng của đường hô hấp dưới như là ho, khó thở và tiết đàm. Không giống như cơn dịch cúm thông thường, hầu hết những bệnh nhân sau khi bị nhiễm cúm H5N1 sẽ tiến triển một thể bệnh phổi lâm sàng với sự lan tỏa vết thâm nhiễm trong phim X-quang cùng với hình ảnh đường hơi nội phế quản (air bronchogram) ở nhiều vùng của phổi. Tại cùng thời điểm nhập viện, thì đây thường là viêm phổi tiên phát do nhiễm virus chứ không phải là nhiễm khuẩn thứ phát. Nhiễm khuẩn này sẽ tiến triển nhanh chóng thành Hội Chứng Suy Hô Hấp Cấp (ARDS hay chứng phù phổi không phải do tim, điều này được xác định bởi mức oxy máu thấp, thâm nhiễm đa phân ở phổi và không có dấu hiệu suy tim). Có 50% số người nhiễm bị tử vong và chiếm gần 90% trong số đó là những người trẻ dưới 15 tuổi, trong khi hầu hết các trường hợp nhiễm khuẩn có xu hướng nhẹ hơn ở trẻ em và trẻ sơ sinh.

Chẩn Đoán H5N1

Nuôi cấy virus hay Phiên Mã Ngược Phản Ứng Chuỗi Polymerase (RT – PCR) của ARN virus từ mẫu dịch tiết lấy ở hầu họng hoặc mũi để xác định virus. Virus còn có thể được phát hiện ở trong phân. Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang cho kháng nguyên có kháng thể trực tiếp chống lại H5 hoặc việc làm gia tăng 4 lần lượng kháng thể đặc hiệu với H5 còn có thể được sử dụng để ghi nhận nhiễm khuẩn.

Điều Trị H5N1

Việc điều trị chủ yếu đó là thông khí cơ học (mechanical ventilation) nhằm cố gắng giữ cho bệnh nhân còn sống cho đến khi hệ thống miễn dịch và các chất ức chế neuraminidase, như là oseltamivir có thể tác dụng. Thông thường, các kháng sinh có phổ tác dụng rộng được chỉ định để ngăn ngừa viêm phổi do nhiễm khuẩn thứ phát. Mặc dù chưa rõ là oseltamivir có hiệu quả sau khi tiến triển viêm phổi do virus hay không, nhưng hầu như bệnh nhân đều được điều trị bằng

loại thuốc này. Có một vài bằng chứng cho thấy rằng việc điều trị bằng oseltamivir trong giai đoạn sớm của bệnh là có hiệu quả. Một danh sách chi tiết về các loại thuốc hiện này và sự đề kháng:

1) **Oseltamivir**. Đây là loại thuốc được sử dụng trong phòng ngừa và điều trị ban đầu và được chỉ định bằng đường uống với liều 75mg x 2 lần/ngày trong vòng 5 ngày (mỗi ngày một lần trong vòng 7 – 10 ngày để dự phòng) ở người lớn và liều theo cân nặng ở trẻ em. Trong trường hợp nghiêm trọng thì thông thường cho gấp đôi liều lượng và dùng lên đến 10 ngày. Có điều không may đó là sự phát triển thứ phát với mức đề kháng cao của virus đột biến bằng cách thay thế một amino acid đơn độc trong N1 neuraminidase (Histidine 274 thay thế cho Tyrosine). Có tới 16% số trẻ em mắc cúm A thường tiến triển các biến thể này và hiện nay sự đột biến này đã được xác định ở trẻ em bị nhiễm H5N1.

2) **Zanamivir**. Là một hoạt chất ức chế neuraminidase được dùng bằng đường hít, chúng có tác dụng lên các chủng H5N1 đề kháng với oseltamivir. Các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo về loại thuốc và loại chất ức chế neuraminidase mới, **peramivir**, đang được tiến hành.

3) **Amantadine** và **Rimantadine** – Thật không may là virus cúm A (H5N1) đã đề cao với những loại thuốc này, cho nên nó đã không còn được sử dụng trong lâm sàng để chống cúm gia cầm.

H7N9

Vào ngày 1 tháng 4 năm 2013, Tổ chức Y tế Thế giới đã báo cáo có 3 người đã bị nhiễm một loại virus cúm A mới (H7N9) ở Trung Quốc. Đây là một loại virus mới tương tự như H5N1, có nguồn gốc từ gia cầm. Tính đến ngày 24 tháng 4 năm 2013, đã có 108 phòng thí nghiệm đã xác nhận các trường hợp và có 22 trường hợp tử vong. Cho đến nay thì các đặc tính của virus này rất giống với những gì đã được mô tả về H5N1 ở trên. Hiện tại chưa có loại vaccin nào có hiệu quả trên cả H5N1 và H7N9.

PARAMYXOVIRIDAE

Cấu trúc của paramyxoviridae rất giống với orthomyxoviridae. Những điểm khác nhau đó là:

- 1) Chuỗi ARN âm (–) là một chuỗi đơn, chứ không phải phân đoạn.
- 2) HA và NA cùng là bộ phận của cùng một loại nhú gai glycoprotein, chứ không phải là 2 loại nhú gai khác nhau
- 3) Chúng có một loại **protein liên hợp (protein F)** (không có ở loài orthomyxoviridae), protein này làm cho các tế bào chủ đã bị lây nhiễm liên hợp lại với nhau thành **tế bào khổng lồ đa nhân** (multinucleated giant cell), là loại tế bào tương tự như các thể hợp bào (syncytial) được gây ra bởi do nhiễm herpesviridae và retroviridae.

Có 5 loại paramyxoviridae gây bệnh cho con người: virus parainfluenza, virus hợp bào hô hấp, metapneumovirus, virus quai bị và virus sởi. Trước khi đọc về mỗi loại này, hãy nghiên cứu về **bức tranh tổng thể**:

1) **Nghĩ đến phổi**: Tất cả chúng đều bám vào và nhân lên ở đường hô hấp trên. Virus hợp bào hô hấp, metapneumovirus và virus parainfluenza đều gây ra nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (viêm phổi) ở trẻ em và nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (cảm lạnh) ở người lớn.

2) **Nghĩ đến trẻ em**: Nhiễm khuẩn hầu như xảy ra ở trẻ em.

3) **Nghĩ đến virus huyết** (viremia): Là kết quả của việc nhiễm virus khi làm phát tán các virion vào trong máu đi đến các vùng ở xa. Virus quai bị và virus sởi tái sinh sản ở đường hô hấp trên và lây truyền đến các cơ quan ở xa thông qua đường máu. Virus quai bị có thể gây nhiễm khuẩn ở tuyến mai tai và tinh hoàn (viêm tuyến mang tai và viêm tinh hoàn), và virus có thể gây sốt nghiêm trọng. Nhiễm khuẩn ở não (viêm não) có thể xảy ra ở cả quai bị và sởi.

Virus Parainfluenza

Virus parainfluenza gây nhiễm khuẩn đường hô hấp trên ở người lớn từ các triệu chứng cảm lạnh như là viêm mũi, viêm họng, viêm xoang do tắc nghẽn (sinus congestion) cho đến viêm phế quản và bệnh lý giống cúm. Trẻ em, người cao tuổi, người bị suy giảm miễn dịch còn bị nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới (viêm phổi).

Croup là một loại nhiễm khuẩn ở thanh quản và các bộ phận khác ở đường hô hấp trên (hay còn gọi là viêm thanh khí phế quản) do nhiễm virus parainfluenza xảy ra ở trẻ em. Sự phù nề các cấu trúc này làm hẹp đường thở. Thở rít (tiếng thở khò khè) và ho ằng ằng (như tiếng của hải cẩu) xảy ra do sự di chuyển của không khí khi đi qua đường thở bị hẹp ở trên.

Virus Hợp Bào Hô Hấp (RSV)

Virus hợp bào hô hấp – sởi dĩ chúng được đặt tên như vậy là bởi vì loại virus gây nhiễm khuẩn đường hô hấp và có chứa một loại protein – F có khả năng hình thành các tế bào khổng lồ đa nhân (hợp bào). Loại virus này khác với các virus họ hàng còn lại là do chúng thiếu các glycoprotein HA lẫn cả NA.

RSV là nguyên nhân hàng đầu gây viêm phổi ở trẻ nhỏ, nhất là những trẻ sơ sinh dưới 6 tháng tuổi. Virus này có khả năng lây nhiễm rất cao với những vụ bùng phát dịch xảy ra vào mùa đông và mùa xuân. Việc điều trị nhiễm khuẩn RSV với ribavirin là một ý tưởng ít khả quan, vì kết quả của các nghiên cứu mâu thuẫn với nhau. Vì thế, các nỗ lực chủ yếu tập trung vào việc phòng ngừa. Nhiễm khuẩn do RSV có thể được ngăn chặn với tỷ lệ cao trong các trường hợp có sử dụng **palivizumab**, một loại kháng thể đơn dòng có tác dụng chống lại RSV được sản xuất bằng phương pháp tái tổ hợp ADN. Một loại sản phẩm được chiết xuất từ máu, **globulin miễn dịch**

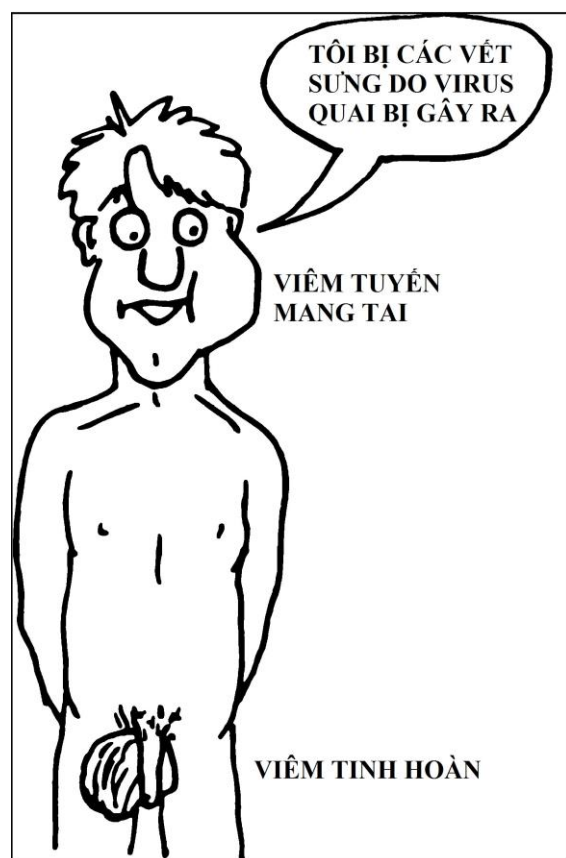
RSV huyết thanh (RSVIG), trước đây từng được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với ribaverin cho những bệnh nhân bệnh nặng nhưng giờ không còn nữa.

Những người bị nhiễm khuẩn trước đây sẽ không hẳn đã có miễn dịch hoàn toàn, nhưng các nhiễm khuẩn sau này thường chỉ giới hạn ở đường hô hấp trên.

Metapneumovirus

Metapneumovirus được phân lập lần đầu tiên vào năm 2001 và sau đó đã được xác định là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây nhiễm khuẩn hô hấp dưới ở trẻ nhỏ. Trẻ em bị nhiễm loại virus này có xu hướng lớn tuổi hơn những trẻ bị nhiễm RSV, trẻ 1 năm tuổi so với trẻ < 6 tháng tuổi. Bệnh lý hầu như xảy ra vào mùa đông và đầu mùa xuân, bệnh đi từ viêm tiểu phế quản (~50%), viêm thanh khí phế quản (~20%) cho đến viêm phổi (< 10%) ở trẻ em. Bệnh lý này cũng đang ngày càng gia tăng ở người cao tuổi, những người này có thể chỉ tiến triển đến các triệu chứng cảm lạnh hoặc nếu không thì tiến triển thành bệnh lý nghiêm trọng hơn ở đường hô hấp dưới. Phương pháp chẩn đoán phổ biến nhất là phiên mã ngược PCR được thực hiện bằng trên dịch tiết đường hô hấp hoặc tăm bông phết hầu họng. Điều chủ yếu là nâng cao thể trạng.

Virus Quai Bị



Virus quai bị thực hiện sự sao chép ở đường hô hấp trên và trong các vùng hạch bạch huyết và phát tán đến các cơ quan khác thông qua máu. Nhiễm khuẩn có thể xảy ra ở nhiều cơ quan, nhưng thường liên quan nhất là tuyến mang tai.

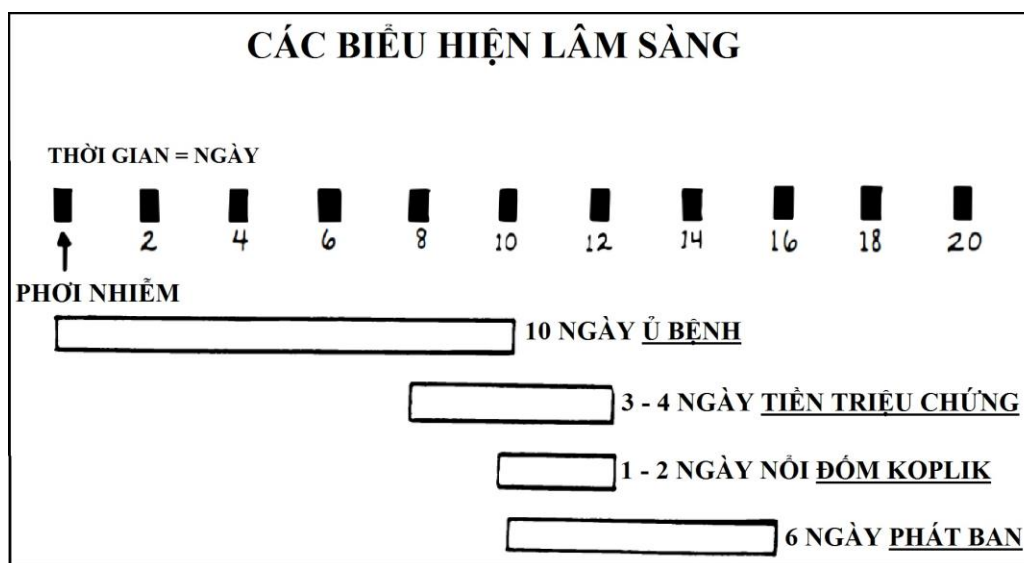
24.7. Khoảng 3 tuần sau khi phơi nhiễm ban đầu với virus quai bị, tuyến mang tai sẽ bị sưng lên và đau nhức. Có khoảng 25% số nam giới bị nhiễm khuẩn đã qua độ tuổi dậy thì có thể tiến triển viêm tinh hoàn. Tinh hoàn sưng to và căng giãn mào tinh, dẫn đến cơn đau dữ dội. Vô sinh là một biến chứng hiếm. Viêm màng não và viêm não cũng có thể xảy ra, trước đây thường khá phổ biến và ít nghiêm trọng.

Chỉ có một loại kháng nguyên, và loại vaccin sống giảm độc lực thuộc một phần trong vaccin ngừa sởi – quai bị - rubella (MMR).

Virus Sởi

Do tính hiệu quả của vaccin MMR, chỉ có 216 trường hợp được báo lại ở Mỹ giữa năm 2001 và 2003. Tuy nhiên, bệnh lý này vẫn còn tiếp tục tác động trên toàn thế giới với khoảng 1 triệu trường hợp bị tử vong mỗi năm.

24.8. Các biểu hiện lâm sàng của bệnh sởi (còn được gọi là **bệnh phong chẩn)**



Phơi Nhiễm

Virus sởi có tính lây nhiễm cao và lây lan qua các dịch tiết ở đường hô hấp trong không khí hoặc qua sự tiếp xúc trực tiếp. Virus nhân lên ở lớp màng nhầy đường hô hấp và trong lớp màng kết mạc. Thời gian ủ bệnh kéo dài trong 2 tuần trước khi tiến triển cơn phát ban.

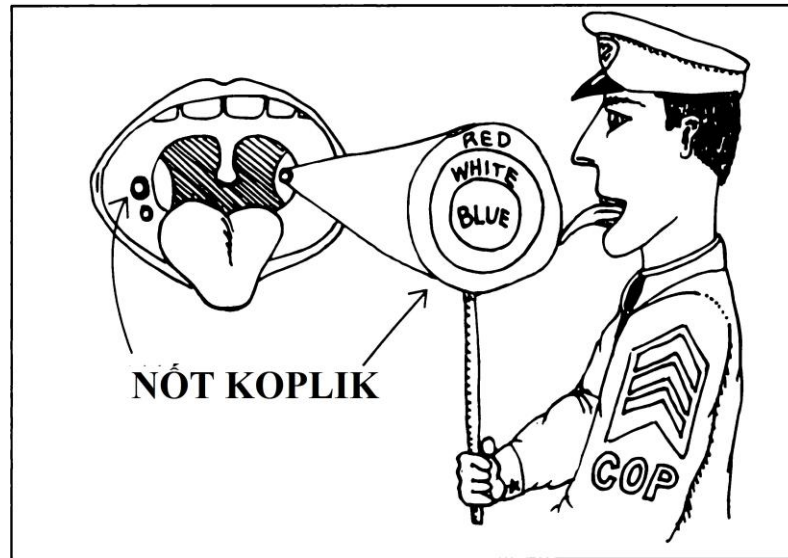
Tiền Triệu Chứng

24.9. Tiền triệu chứng của sởi. Trước khi xuất hiện cơn phát ban, bệnh phải trải qua bệnh lý báo trước như viêm kết mạc, sưng mi mắt, sợ ánh sáng, sốt cao đến 40,5°C, ho khan, viêm mũi, mệt mỏi.

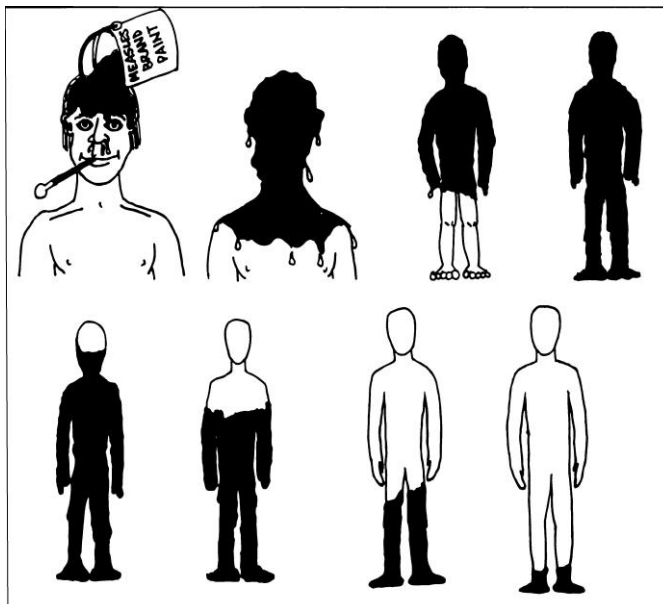


Nốt Koplik

24.10. Nốt Koplik. Một đến hai ngày trước khi phát ban, bệnh nhân xuất hiện các nốt tổn thương nhỏ có màu xanh trắng ở trung tâm nốt trên nền hồng ban bên trong miệng. Hãy nghĩ về hình ảnh một viên cảnh sát (cop) đang liếm (lick) một cây kẹo que có màu đỏ - trắng - xanh.



Phát Ban



Phát ban sởi có màu đỏ, dạng phẳng hoặc hơi xần xù (dát sần). Nó lan truyền từ trán cho đến mặt, cổ và thân mình và lan đến chân vào ngày thứ 3.

24.11. Vì phát ban sởi lan truyền từ trên xuống dưới, nên ban đầu vết ban ở trên đầu và vùng vai. Ban biến mất cùng với trình tự như khi chúng xuất hiện. Hãy tưởng tượng có một hộp sơn màu đỏ có gắn nhãn hiệu bệnh sởi đang được trút xuống từ trên đầu của một bệnh nhân. Nước sơn được đổ dày đặc từ trên đầu và vai và quá trình chảy sơn đến hết người kết thúc hoàn toàn trong 6 ngày.

Các Biến Chứng

Tương tự như quai bị, virus sởi cũng lan truyền đến nhiều hệ thống cơ quan khác và có thể làm tổn thương tại nơi đó, gây ra viêm phổi, tổn thương mắt, các biến chứng liên quan đến tim (viêm cơ tim), và biến chứng đáng sợ nhất, viêm não. Viêm não hiếm khi xảy ra, nhưng có khoảng 10% số bệnh nhân tiến triển biến chứng này sẽ tử vong.

Mắc sởi trong giai đoạn thai kỳ không gây ra dị tật bẩm sinh, nhưng nó có liên quan đến phá thai tự nhiên (spontaneous abortion) và sinh non. Thực tế, sởi ở phụ nữ mang thai gây tử vong ở thai nhi lên đến 20% trường hợp.

Viêm não xơ hóa bán cấp tiến triển (SSPE) là một loại viêm não hình thành chậm được gây ra bởi virus sởi. Ở trẻ em hoặc thanh niên sau bị nhiễm sởi thì nhiều năm sau có thể tiến triển chậm một bệnh lý ở hệ thần kinh trung ương, có biểu hiện suy giảm trí tuệ và mất sự phối hợp vận động.

Vaccin MMR, có chứa virus sởi sống giảm độc lực, được sử dụng để sự phòng sởi.

24.12. Bảng Tóm Tắt Orthomyxoviridae và Paramyxovirida.

Tên	Hình Thái Học	Yếu Tố Độc Lực	Lâm Sàng	Điều Trị & Phòng Ngừa	Chú Ý
ORTHOMYXO VIRUS					
Influenza type A: người và động vật type B: chỉ ở người type C: chỉ ở người	1. Chuỗi ARN âm (–) đơn 2. Được phân đoạn (7 – 8) 3. Vỏ ngoài có chứa lipid 4. Xoắn ốc đối xứng 5. Sao chép trong nhân! (retrovirus là loại virus ARN duy nhất khác thực hiện sao chép trong nhân)	1. Hemagglutinin (HA) glycoprotein : liên kết với các tế bào hồng cầu. Ngoài ra còn liên kết với các tế bào khác ở đường hô hấp trên. Khi đó HA được chia thành 2 mảnh (HA1 và HA2) bởi protease của tế bào chủ, điều này cho phép HA có tác dụng liên hợp. Sau đó ARN của virus đổ vào trong các tế bào này. 2. Neuraminidase (NA) glycoprotein . Gây phá vỡ acid neuraminic, một thành phần rất quan trọng của chất nhầy.	A. Cúm : sốt, chảy nước mũi, ho, đau nhức cơ v.v. B. <i>Các biến chứng</i> 1. Viêm phổi do nhiễm khuẩn thứ phát ở người cao tuổi 2. Hội Chứng Reye ở trẻ em sử dụng aspirin, gây bệnh lý ở gan và não. 3. Tăng tỷ lệ tử vong ở người cao tuổi và những người bệnh nền ở phổi và tim mạch.	1. Vaccin: được chống chỉ định với những người bị dị ứng với trứng (vaccin được nuôi cấy từ trứng) 2. Amantadine & Rimantidine: ngăn chặn sự lan truyền của virus cúm A. 3. Zanamivir (hít) và Oseltamivir (uống) là những chất ức chế neuraminidase. Có thể rút thời kỳ bệnh của cúm A và B.	1. <i>Lệch kháng nguyên</i> : đột biến nhỏ, dẫn đến sự biến đổi không quan trọng của kháng nguyên HA và NA. Đây là nguyên nhân của các bệnh dịch cúm thông thường. 2. <i>Chuyển đổi kháng nguyên</i> (chỉ xảy ra ở virus cúm A): tái cấu trúc. Là biến đổi quan trọng của HA và NA (bao gồm cả việc tiếp nhận từ HA và NA của động vật). Là nguyên nhân của các đại dịch cúm.
PARAMYXO VIRUS					
Parainfluenza	1. Chuỗi ARN âm (–) đơn 2. Không được phân đoạn 3. Vỏ ngoài có chứa lipid 4. Xoắn ốc đối xứng 5. Sáp chép trong tế bào chất	1. Các glycoprotein được liên kết với HA và NA. 2. Protein – F (Protein liên hợp): gây ra các tế bào khổng lồ đa nhân (gọi là hợp bào)	1. Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên ở người lớn: viêm phế quản, viêm họng và viêm mũi 2. Viêm phổi do virus ở trẻ em, người cao tuổi và người bị suy giảm miễn dịch 3. Viêm thanh khí phế quản : trẻ em tiến triển cơn ho khan do bị viêm và sưng phù ở thanh quản 4. Viêm tiểu phế quản ở trẻ em	Hỗ trợ	

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Virus Hợp Bào Hô Hấp	Tương tự như trên	1. Protein – F 2. Không có glycoprotein HA hoặc NA	1. Là nguyên nhân thường gặp nhất gây viêm phổi ở trẻ sơ sinh dưới 6 tháng tuổi. 2. Gây viêm tai giữa cấp lên đến 33% ở trẻ em do nhiễm RSV	1. Palivizumab: một loại kháng thể đơn dòng chống lại RSV. Được chỉ định tiêm bắp và dự phòng ở trẻ sinh non (dưới 32 tuần) hoặc trẻ dưới 2 tuổi mắc bệnh phổi mạn tính nghiêm trọng. 2. Ribavirin	
Metapneumovirus	Tương tự như trên	Tích hợp receptor alpha – V – beta gây nhiễm khuẩn các tế bào biểu mô ở đường hô hấp	Các nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới ở trẻ em và người cao tuổi	Hỗ trợ	Chẩn đoán với RT – PCR từ mẫu đàm đường hô hấp
Virus Quai Bị	Tương tự như trên	1. Các glycoprotein được liên kết với HA và NA. 2. Protein – F	Quai bị 1. Sưng tuyến mang tai (đau) 2. Viêm tinh hoàn (rất đau) 3. Viêm màng não 4. Viêm não	A. Phòng ngừa: vaccin MMR: 1. Sởi 2. Quai bị (sống giảm độc lực) 3. Rubella	Chỉ có một loại kháng nguyên. Do đó, vaccin có vai trò bảo vệ
Virus Sởi	Tương tự như trên	1. HA, nhưng không có NA 2. Protein – F	Sởi 1. Tiền triệu chứng: sốt cao, ho khan, viêm kết mạc 2. Nốt Koplik: trung tâm vết thương tổn nhỏ có màu xanh – trắng trên nền hồng ban trong miệng 3. Phát ban: từ đầu, rồi lan tới cổ và vai, sau đó là chân. Khi phát ban lan rộng thì chúng chập lại với nhau. 4. Các biến chứng: a. Viêm phổi, tổn thương mắt, viêm cơ tim và viêm não b. 20% tử vong thai nhi nếu như nhiễm khuẩn trong giai đoạn sớm của thai kỳ c. Viêm Não Xơ Hóa Bán Cấp Tiến Triển: một loại viêm não hình thành chậm, xảy ra sau nhiều năm sau khi bị nhiễm sởi	A. Phòng ngừa: vaccin MMR: 1. Sởi 2. Quai bị (sống giảm độc lực) 3. Rubella	Sinh thiết nốt Koplik thấy có các tế bào khổng lồ đa nhân

CHƯƠNG 23. VIRUS VIÊM GAN

Viêm gan do virus là một loại nhiễm khuẩn lên các tế bào gan do virus. Được biết có 5 loại virus chủ yếu lây nhiễm lên gan.

5 loại virus ARN là:

- 1) Virus Viêm Gan A (HAV)
- 2) Virus Viêm Gan C (HCV), loại này trước đây còn được gọi là NON – A NON – B cho đến khi chúng được phân loại.
- 3) Virus Viêm Gan D (HDV)
- 4) Virus Viêm Gan E (HEV)
- 5) Virus Viêm Gan G

Có 1 loại virus AND được gọi là:

- 1) Virus Viêm Gan B (HBV)

Virus viêm gan A và E đều được lây nhiễm thông qua đường phân – miệng, trong khi các virus còn lại được lây qua đường truyền máu (ngoài đường tiêu hóa). Cũng giống như việc A và E đều ở hai đầu của hàng chữ ABCDE, vì thế chúng được lây truyền qua các bộ phận cũng ở hai đầu của đường tiêu hóa. **A** = **A**nal (hậu môn), **E** = **E**nteric (ruột) và **BCD** = **B**loo**D** (máu).

Bây giờ chúng ta sẽ bàn luận về lâm sàng của bệnh lý viêm gan (hepatitis) và khi đó sẽ biết rõ chi tiết hơn về mỗi loại virus.

VIÊM GAN DO VIRUS

Virus viêm gan có thể là một loại bệnh lý đột ngột với chu kỳ từ nhẹ đến nặng theo một biểu đồ hoàn chỉnh. Điều này được gọi **viêm gan cấp do virus** (acute viral hepatitis) và có thể được gây ra được gây ra bởi tất cả các virus này. Viêm gan còn thể kéo dài khoảng thời gian hoạt động hoặc nhiễm khuẩn thầm lặng không biểu hiện triệu chứng được gọi là **viêm gan mạn tính do virus** (chronic viral hepatitis). HBV, HCV và HDV được lây truyền qua đường máu có thể gây nên cơn viêm gan mạn tính.

1) **Viêm gan cấp do virus** có thời kỳ hay thay đổi, phụ thuộc vào loại virus. Sự phát triển đầu tiên của virus gây ra các triệu chứng hệ thống như là cúm, kèm theo mệt mỏi, sốt nhẹ, đau nhức cơ, ho, chảy nước mũi và viêm họng. Một đến hai tuần sau bệnh nhân tiến triển cơn vàng da do nồng độ bilirubin tăng lên, đây là chất bình thường được thải trừ ở gan. Khi virus phát triển ở các tế bào gan sẽ làm cho các tế bào gan này bị hoại tử. Các enzym từ các tế bào gan được giải phóng ra trong quá trình chết của tế bào. Đây là những enzym chức năng gan aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), gamma – glutamyl transpeptidase (GGT) và alkaline

phosphatase. Khi nồng độ các enzym này tăng cao trong máu sẽ giúp củng cố chẩn đoán viêm gan.

Vì vậy khoảng 2 tuần diễn tiến bệnh, bệnh nhân thường bị vàng da, đau do gan to ra và nồng độ các enzym chức năng gan tăng cao trong máu.

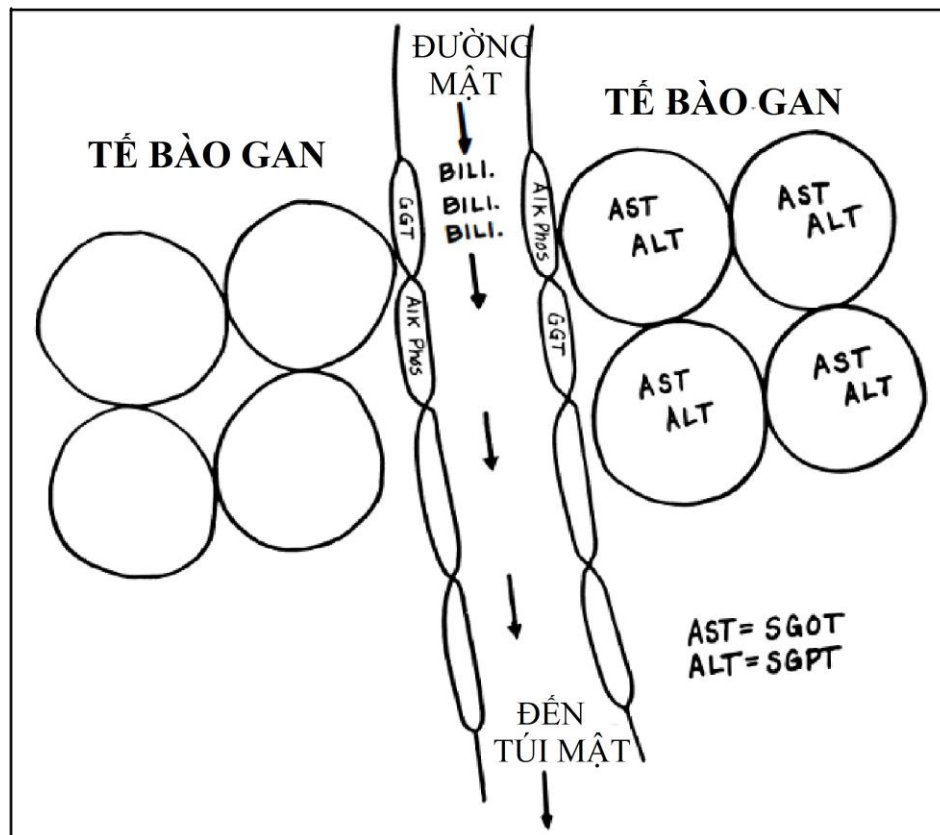
Chi tiết như thế nào để xác định virus gây ra viêm gan sẽ được thảo luận trong mỗi loại virus.

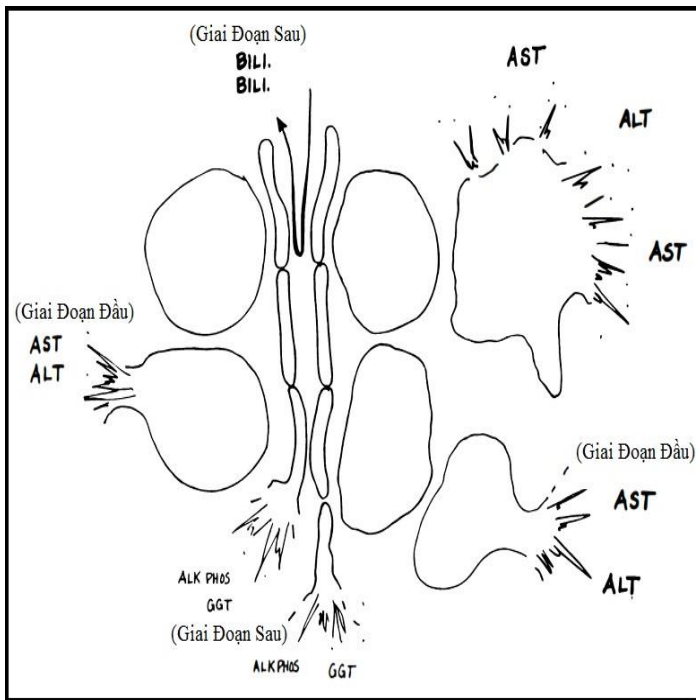
2) **Viêm gan mạn tính do virus** thường khó chẩn đoán hơn bởi vì bệnh nhân thường không biểu hiện triệu chứng, chỉ khi khám mới thấy gan to ra và nồng độ các enzym tăng lên trong máu không cao.

Biểu Đồ Gia Tăng Của Enzym Của Gan

Bệnh lý khác nhau sẽ dẫn đến sự khác nhau về biểu đồ gia tăng enzym chức năng của gan. Ví dụ, viêm gan do virus thường làm cho transaminase ALT và AST tăng nồng độ lên rất cao, trong khi GGT, alkaline phosphatase và bilirubin chỉ tăng nhẹ. Khi bệnh tiến triển, nồng độ bilirubin tăng cao lên. Sỏi mật bên trong đường mật thì xảy ra ngược lại: bilirubin, alkaline phosphatase và GGT tăng cao hơn ALT và AST. Lý do cho điều này là như sau.

25.1. Các tế bào gan sản xuất AST và ALT. Các tế bào ở mạng lưới tiểu quản mật (bile canaliculi) sản xuất ra alkaline phosphatase và GGT. Tiểu quản mật chứa đựng bilirubin.

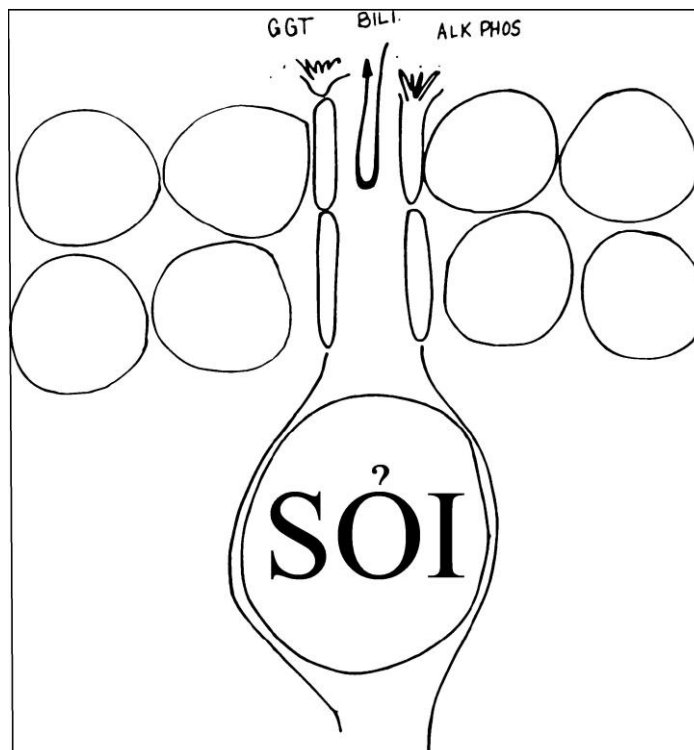




25.2. Virus viêm gan gây hoại tử tế bào khi chúng kiểm soát được tổ chức của tế bào. Khi các tế bào gan vỡ ra sẽ giải phóng AST và ALT. Một vài tế bào pericanalicular (ở thành lưới tiểu quản mật) cũng sẽ bị phá hủy. Vì thế chúng ta sẽ thấy AST và ALT tăng lên rất cao cùng với sự gia tăng ít của alkaline phosphatase và GGT. Khi tình trạng viêm nhiễm xấu đi, gan sẽ sưng lên và ống tiểu quản bị hẹp lại, làm cho bilirubin, dẫn đến việc bilirubin quay ngược trở lại vào trong máu. Cho nên trong viêm gan do virus AST và ALT tăng lên rất cao và bilirubin, alkaline phosphatase, GGT cũng tăng ở giai đoạn sau.

25.3. Một viên sỏi kẹt ở đường mật sẽ dẫn đến việc:

- 1) Ngăn cản sự bài xuất bilirubin, làm tăng cao nồng độ bilirubin trong máu.
- 2) Làm gia tăng tổng hợp alkaline phosphatase và GGT bởi các tế bào tiểu quản. Hãy tưởng tượng áp suất của tế bào bật ngược trở lại, làm giải phóng alkaline phosphatase và GGT (đây không phải cơ chế đúng nhưng là công cụ giúp ghi nhớ được điều này).



Vì vậy, khi tiến triển một sự ngưng trệ (sỏi ở đường mật), AST và ALT sẽ chỉ tăng tối thiểu, trong khi alkaline phosphatase, GGT và bilirubin lại tăng lên rất cao.

Virus Viêm Gan A (HAV)

HAV là một virus trần có lớp capsid dạng khối đa diện đều 20 mặt, có chuỗi acid nucleic ARN dương (+) đơn độc. Virus này thuộc họ Picornaviridae và giống như hầu hết các virus trong họ này thì chúng cũng được lây truyền theo đường phân – miệng (HAV = Anus).

Dịch Tễ Học

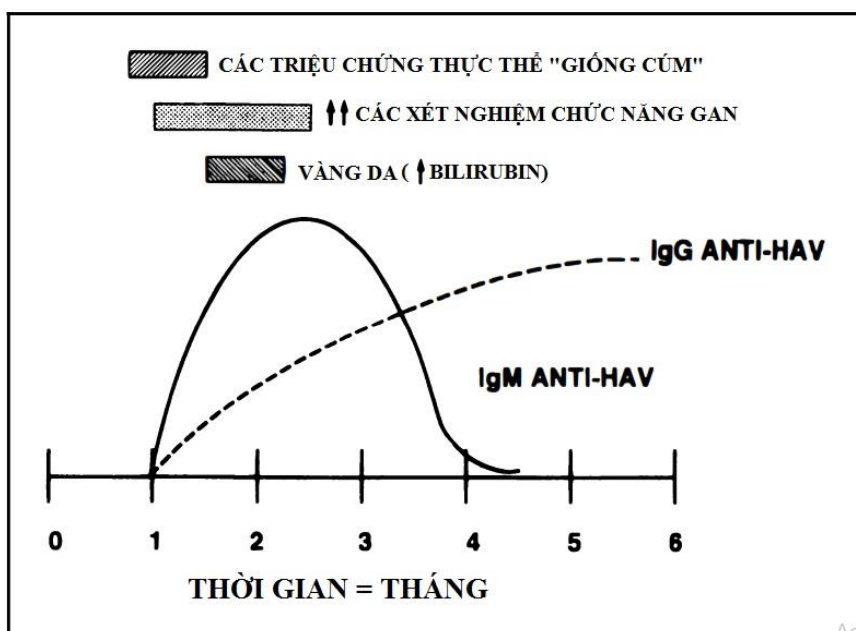
HAVE you washed your hands??? Có khoảng 2000 trường hợp nhiễm virus viêm gan A được báo cáo mỗi năm ở Mỹ và còn rất nhiều các trường hợp nhiễm khuẩn không có triệu chứng hoặc chưa được báo cáo. Thực tế có 40% người Mỹ đang sinh sống tại các trung tâm đô thị có bằng chứng huyết thanh học của sự nhiễm khuẩn từ trước, nhưng chỉ có 5% là biết mình có bị nhiễm khuẩn. Nhìn chung, tỷ lệ mới nhiễm khuẩn đang giảm dần ở Mỹ với sự xuất hiện của việc tiêm chủng mở rộng. Các vụ bùng phát thường xảy ra thứ phát theo con đường tiếp xúc phân – tay – miệng. Ví dụ về điều này bao gồm thực phẩm bị nhiễm khuẩn từ người chế biến thức ăn không rửa tay kỹ, người uống phải nguồn nước bị nhiễm khuẩn hay lây nhiễm từ người sang người trong các trung tâm chăm sóc như nhà trẻ. Thời gian ủ bệnh khoảng 15 – 40 ngày (trung bình 1 tháng) trước khi bệnh nhân tiến triển cơn viêm gan cấp đã mô tả trước đó.

Trẻ em thường bị nhiễm khuẩn nhiều nhất, và có thời kỳ bệnh nhẹ hơn ở người lớn, thường không tiến triển cơn vàng da hoặc thậm chí là không hề có triệu chứng gì, thông thường ở người lớn sẽ tiến triển cơn viêm gan tối cấp (nghiêm trọng). Tuy nhiên, tử vong do HAV là điều rất hiếm (1%).

Huyết Thanh Học

Xét nghiệm huyết thanh có thể phụ giúp củng cố chẩn đoán. Vỏ capsid HAV là một loại kháng nguyên, làm cho túc chủ sản xuất ra anti – HAV IgM và sau đó là anti – HAV IgG. Một bệnh nhân có nhiễm khuẩn hoạt động sẽ phát hiện có anti – HAV IgM trong huyết thanh. Anti – HAV IgG cho thấy nhiễm khuẩn đã lâu và không có bệnh lý. Loại kháng thể này kéo dài vô thời hạn và có tác dụng bảo vệ, có nghĩa là chúng sẽ chống lại các nhiễm khuẩn với HAV trong tương lai.

25.4. Nhiễm khuẩn virus viêm gan A: Một đồ thị biểu diễn sự tiến triển của triệu chứng lâm sàng cũng như là sự phát triển của kháng thể.



25.5. Huyết thanh học viêm gan A

	ANTI – HAV IgM	ANTI – HAV IgG
Nhiễm khuẩn cấp tính	+	–
Nhiễm khuẩn cũ (“miễn dịch với HAV”)	–	+
Ủ bệnh <i>hoặc</i> không có nhiễm khuẩn	–	–

Điều Trị

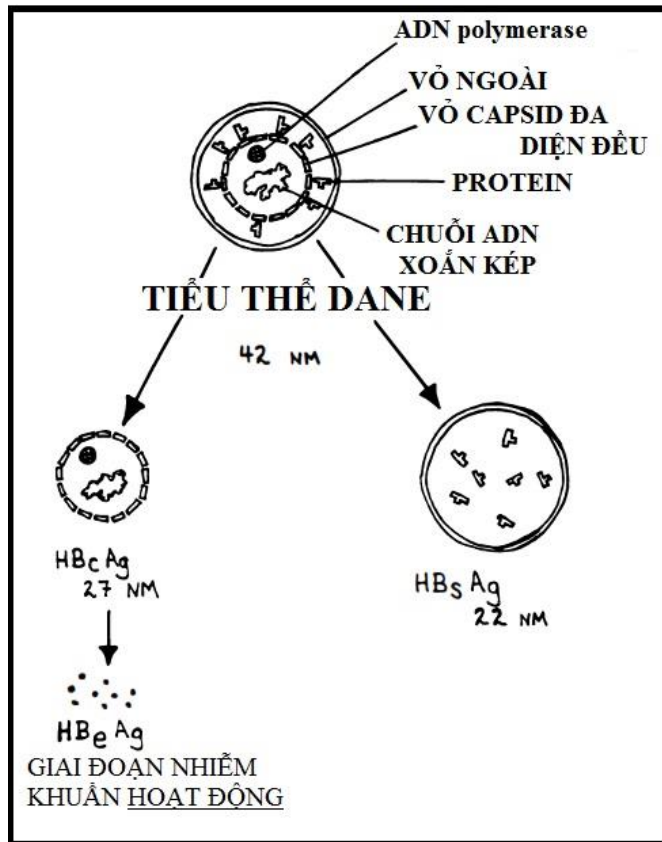
Vaccin viêm gan A bất hoạt được khuyến cáo cho người trưởng thành có tỷ lệ lây nhiễm HAV cao, như là các khách du lịch. Bắt đầu từ năm 2005, vaccin viêm gan A được đưa vào lịch trình chủng ngừa thường quy ở trẻ em. Nếu có một người đã bị phơi nhiễm thì huyết thanh globulin miễn dịch tổng hợp sẽ giúp ngăn chặn hoặc làm giảm độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn nếu như được chỉ định trong giai đoạn đầu của thời kỳ ủ bệnh. Huyết thanh globulin miễn dịch tổng hợp thu được bằng cách tách chiết phân đoạn ethanol (ethanol fractionation) từ huyết tương của hàng trăm người cho. Vì anti – HAV IgG hiện diện trong khoảng 40% phân số, nên kháng thể được hình thành trong huyết thanh globulin miễn dịch sẽ làm bất hoạt virus. Một khi nhiễm khuẩn đã được xác định thì chỉ cần điều trị hỗ trợ.

Virus Viêm Gan B (HBV)

Bạn sẽ có một “mối quan hệ thân thiết” với HBV trong suốt sự nghiệp của bạn. Tại sao lại như vậy? Ở một người bị nhiễm khuẩn thì virus này sống ở tất cả các loại dịch của cơ thể (tinh dịch, nước tiểu, nước mắt, máu, sữa mẹ...) Với tư cách là một người bác sỹ, bạn sẽ tiếp xúc với những bệnh nhân có virus ẩn nấp trong cơ thể. Khi các nhân viên trong bệnh viện được xem là một nhóm có nguy cơ lây nhiễm cao, bạn sẽ được chủng ngừa với HBV. Vì thế khi bạn thường xuyên tiếp xúc với loại virus này thì bạn sẽ hình thành các kháng thể để chống lại nó.

HBV = Big and Bad

HBV rất khác biệt với HAV. Nó là một loại virus có kích thước lớn (42 NM) và được bao bọc bởi lớp vỏ capsid đa diện đều và có chuỗi ADN xoắn kép dạng vòng.



25.6. Hạt virus hoàn chỉnh này được gọi là **tiểu thể Dane** (Dane particle), To lớn (**Big**) giống như một con chó **Dane**, và nhìn trông giống như một quả cầu dưới kính hiển vi điện tử. Chú ý rằng tiểu thể Dane có một lớp vỏ bọc và một lớp vỏ capsid đa diện đều đan xen với các nhú gai protein. Bên trong lõi của nó là chuỗi AND xoắn kép dạng vòng có liên kết với enzyme ADN polymerase.

Khi nhìn vào mẫu máu bị nhiễm khuẩn bằng kính hiển vi điện tử, bạn sẽ chú ý về các quả cầu tiểu phần Dane đã miêu tả ở trên, cũng như các cấu trúc có dạng sợi kéo dài. Những cấu trúc có dạng sợi này (khi được nhìn bằng kính hiển vi điện tử) bao gồm là lớp vỏ ngoài và lớp vỏ capsid được tách ra từ hạt virion nguyên vẹn. Bộ phận này của virus được gọi là **kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg)** và có vai trò rất

quan trọng bởi vì các kháng thể sẽ chống lại chính thành phần này (**anti – HBsAg**) để bảo vệ cơ thể. Có anti – HBsAg trong máu có nghĩa bệnh nhân có **sự miễn dịch** chống lại HBV. Loại bỏ HBsAg ra khỏi lõi của virus thì nó được gọi là **kháng nguyên lõi viêm gan B (HBcAg)** và cũng là kháng nguyên. Tuy nhiên, các kháng thể chống lại lõi của virus (**anti – HBcAg**) lại không có tác dụng bảo vệ (do không hình thành sự miễn dịch).

Trong quá trình nhiễm khuẩn hoạt động và virus sinh sôi, một thành phần có tính hòa tan của lõi virus sẽ được giải phóng. Thành phần này được gọi là **HB_eAg**. Loại kháng nguyên này là một sản phẩm phân tách từ cấu trúc polypeptide trong lõi của virus. HB_eAg được tìm thấy ở dạng hòa

tan trong huyết thanh, và một **chất chỉ điểm cho việc bệnh lý đang hoạt động và tình trạng lây nhiễm rất cao**. Những bà mẹ mang thai mà có HBeAg trong máu thì hầu như sẽ lây truyền HBV cho con (tỷ lệ lây truyền 90%), trong khi những bà mẹ không có HBeAg sẽ hiếm khi lây truyền cho đứa con (tỷ lệ lây truyền 10%).

Dịch Tế Học

HBV hiện diện trong dịch của cơ thể và lây truyền theo con đường truyền máu. Khi con đường không lây truyền qua đường miệng (non – oral transmission) thì được gọi là lây truyền **ngoài đường tiêu hóa** (parenteral). Sự lây truyền từ một bệnh nhân bị nhiễm khuẩn có thể xảy ra bằng việc dùng chung kim tiêm, phơi nhiễm y khoa ngẫu nhiên (kim tiêm, máu mủ, tay dính vào máu mà không có dụng cụ bảo vệ), đường quan hệ tình dục, truyền máu, truyền qua chu sinh (perinatal) v.v. Loại virus này rất dễ lây lan.

Bệnh Học

Lý do khác để nói HBV là một kẻ tồi tệ (**Bad**) đó là không giống như viêm gan A, chỉ gây cơn viêm gan cấp, HBV có thể gây ra viêm gan cấp và mạn tính. Sau đây là các tình trạng bệnh lý được gây ra bởi **BIG BAD HBV**:

1) Viêm gan cấp

2) **Viêm gan tối cấp**: là một cơn viêm gan cấp nghiêm trọng kèm theo sự phá hủy nhanh chóng ở gan.

3) Viêm gan mạn tính:

a) **Không biểu hiện triệu chứng**: Những bệnh nhân mang mầm bệnh này không bao giờ phát triển các kháng thể chống lại HBsAg (anti – HBsAg) và tuy có virus ẩn nấp nhưng không có tổn thương gan. Ước tính có khoảng 200 triệu người mang mầm bệnh HBV trên toàn thế giới.

b) **Viêm gan mạn tính kéo dài** (chronic persistent hepatitis): Những bệnh nhân này có mức độ “tan tành” thấp do viêm gan.

c) **Viêm gan mạn hoạt động** (chronic active hepatitis): Bệnh nhân có tình trạng viêm gan cấp tiến triển mà không hồi phục về lại bình thường được (kéo dài lâu hơn 6 – 12 tháng).

4) Đồng nhiễm với virus viêm gan D (HDV): Xem phần HDV.

Sự tổn thương chức năng gan xảy ra khi hệ thống miễn dịch trung gian qua tế bào tấn công lên HBV. Các kháng nguyên của virus nằm trên bề mặt các tế bào gan bị lây nhiễm chính là các tế bào đích của tế bào T gây độc (cytotoxic T – cell). Các phức hợp miễn dịch của kháng thể và HBsAg có thể lắng đọng trong các mô và hoạt hóa hệ thống miễn dịch, gây ra viêm khớp cũng như tổn thương ở da và thận. Những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch như là suy dinh dưỡng, AIDS, bệnh mạn tính, thì có nhiều khả năng là những thể mang bệnh không biểu hiện triệu chứng bởi vì hệ thống miễn dịch của họ không tấn công.

Biến Chứng

Ung thư tế bào gan nguyên phát (primary hepatocellular carcinoma) là một biến chứng của HBV. Khi bị nhiễm khuẩn mạn tính thì ADN của HBV sẽ trở nên tích hợp vào ADN của tế bào gan và làm tiền đề cho sự phát triển viêm gan ác tính. Nguy cơ tiến triển ung thư tế bào gan nguyên phát tăng cao gấp 200 lần ở những thể mang HBV so với những thể không mang.

Nhiễm khuẩn HBV có thể để lại sẹo và mất chức năng của các tế bào gan vĩnh viễn. Điều đó được gọi là xơ gan.

Huyết Thanh Học

Các xét nghiệm huyết thanh học giúp củng cố chẩn đoán nhiễm khuẩn HBV. Rất nhiều kháng nguyên và kháng thể đường như đơn giản hơn chúng ta nghĩ, như sau:

1) **HBsAg**: sự xuất hiện của HBsAg luôn luôn có nghĩa là có virus ở gan GAN và có nhiễm khuẩn, có thể cấp tính, mạn tính hoặc thể mang bệnh. Khi tiến triển anti – HBsAg, HBsAg sẽ biến mất và bệnh nhân được bảo vệ và có sự miễn dịch.

a) **HBsAg = BỆNH (cấp tính hoặc mạn tính)**

b) **Anti – HBsAg = MIỄN DỊCH, KHỎI BỆNH, KHÔNG CÓ BỆNH LÝ HOẠT ĐỘNG!!!**

2) **HbAg**: Các kháng thể tác động lên HbAg không có vai trò bảo vệ nhưng chúng ta có thể dựa vào chúng để suy ra rằng nhiễm khuẩn đã kéo dài trong bao lâu. Với bệnh lý cấp tính thì chúng ta sẽ thấy anti – HbAg IgM. Với bệnh lý mạn tính hoặc bệnh đang lui dần sẽ tiến triển anti – HbAg IgG.

a) **Anti – HbAg IgM = NHIỄM KHUẨN MỚI**

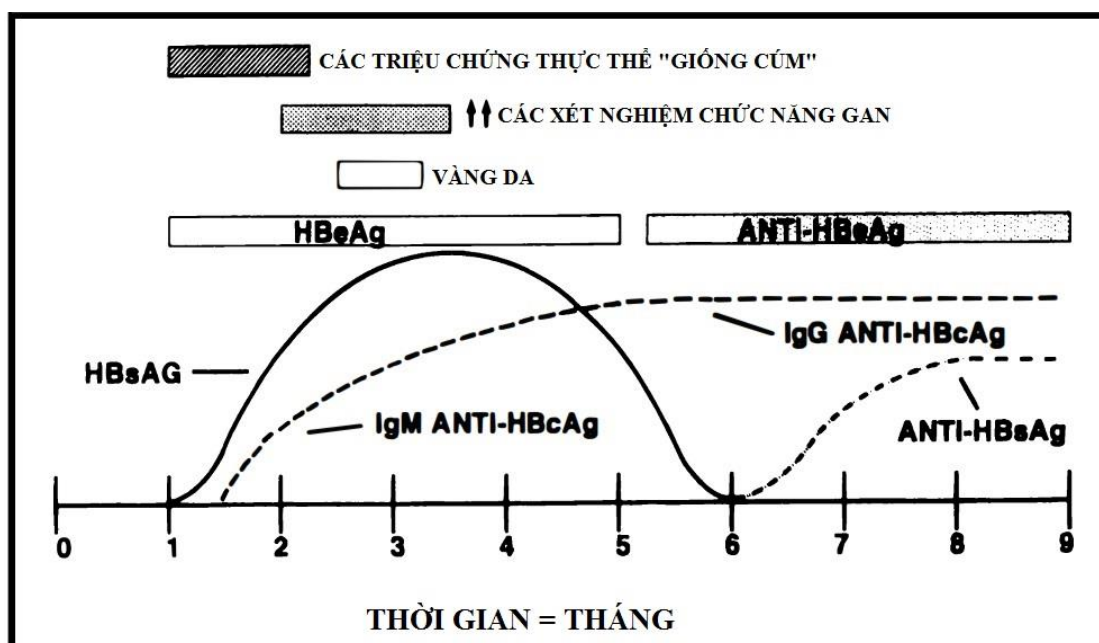
b) **Anti – HbAg IgG = NHIỄM KHUẨN CŨ**

3) **HBeAg**: Sự hiện diện của HBeAg có ý nghĩa là độ lây nhiễm cao và bệnh lý đang hoạt động. Còn sự hiện diện của anti – HBeAg gợi ý độ lây nhiễm thấp.

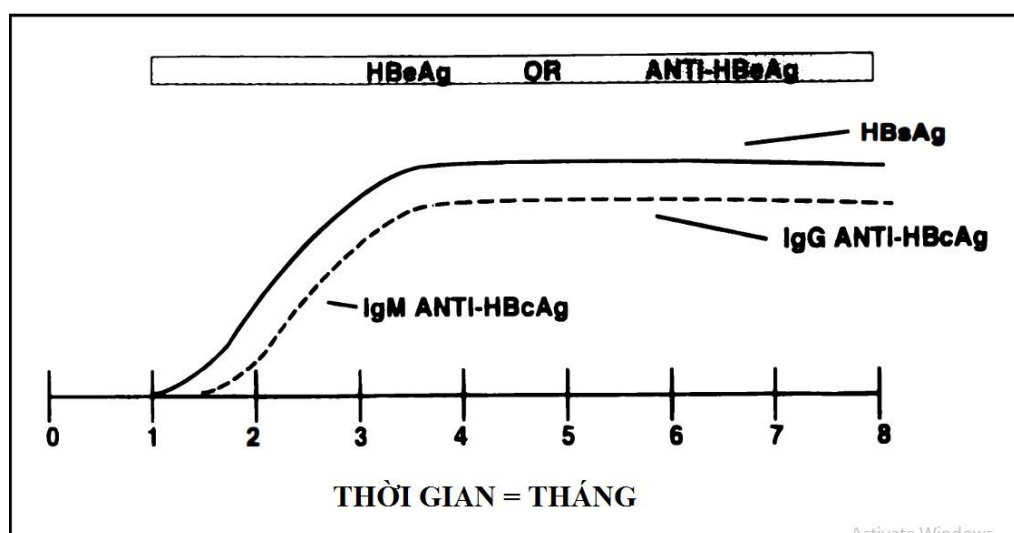
a) **HBeAg = LÂY NHIỄM CAO, bọ virus đang phát cuồng!**

b) **Anti – HBeAg = LÂY NHIỄM THẤP**

25.7. Chu kỳ nhiễm khuẩn HBV cấp tính, cùng với quá trình lui bệnh và tạo miễn dịch hoàn toàn. (xem trang 312)



25.8. Chu kỳ nhiễm khuẩn HBV mạn tính, cùng với quá trình suy giảm sự phát triển khả năng bảo vệ của các kháng thể anti – HBsAg.



Điều Trị

Ngăn chặn và kiểm soát các vấn đề liên quan đến viêm gan B:

1) Các xét nghiệm huyết thanh trên mẫu máu người hiến để loại bỏ HBV khỏi máu đã bị lây nhiễm từ người hiến.

2) Thực hiện việc tiêm chủng: Vaccin viêm gan B là một loại vaccin tái tổ hợp. Gen mã hóa HBsAg được nhân bản trong nấm men và được sử dụng để sản xuất ra số lượng lớn HBsAg, rồi

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

được sử dụng như vaccin. Không có nguy cơ tiến triển bệnh từ vaccin bởi vì vaccin chỉ có chứa lớp vỏ bao bọc ngoài bề mặt và các protein (HBsAg = không ADN hoặc capsid). Hiện nay vaccin HBV được chỉ định cho tất cả trẻ vào lúc vừa mới sinh, 2, 4 và 15 tháng tuổi; ngoài ra nó còn được chỉ định tiêm 3 lần cho thanh niên và người lớn có nguy cơ cao (nhân viên ở các trung tâm chăm sóc sức khỏe, người tiêm chích ma túy v.v.)

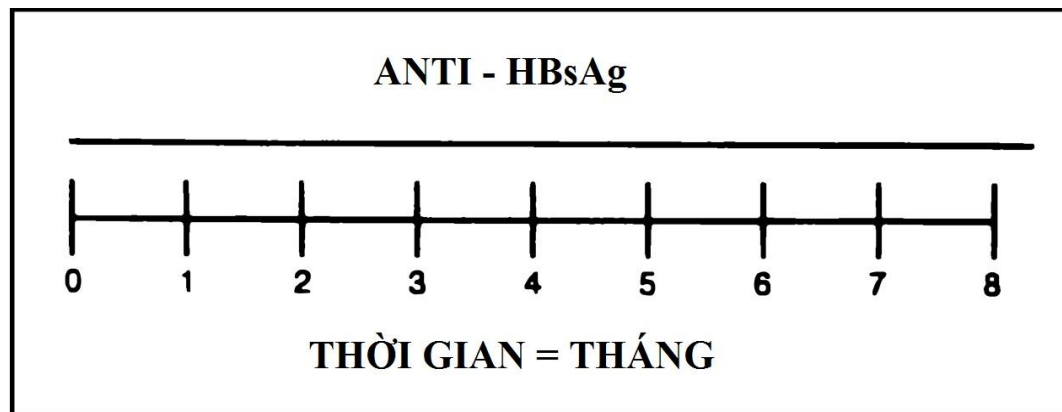
3) Các thuốc kháng virus trong việc điều trị nhiễm khuẩn HBV dai dẳng hoặc ở giai đoạn mạn tính hoạt động:

a) Nhóm interferon (kể cả interferon alpha hoặc pegylated interferon alpha) tác động ở cấp độ ADN HBV và dẫn đến quá trình chuyển đảo huyết thanh (seroconversion) của HBeAg trong khoảng 35% bệnh nhân bị nhiễm HBV mạn tính. Các ưu điểm này của interferon đó là dùng trong một khoảng thời gian ngắn (chỉ trong vòng 4 tháng) và có rất ít bằng chứng về sự đề kháng thuốc. Các nhược điểm của loại thuốc này bao gồm chi phí cao, có ít hiệu quả lý tưởng và thường xảy ra các tác phụ.

b) Nhóm nucleoside analog (lamivudine, adefovir, entecavir và telbivudine) hoặc một loại nucleotide analog (tenofovir) thường được sử dụng thay thế ở Mỹ. Chúng có ưu điểm về đường uống, ít tác dụng phụ và có tác dụng mạnh lên sự sao chép của virus. Tác dụng chuyển đảo huyết thanh lên HBeAg cũng tương tự như nhóm interferon (~30 – 35%). Các nhược điểm bao gồm tiến triển khả năng đề kháng thuốc (đặc biệt là với lamivudine), cần phải được sử dụng trong thời gian dài và đắt tiền.

c) Hiện nay việc điều trị viêm gan B thường đòi hỏi sự kết hợp của các loại thuốc đã được liệt kê ở trên (một loại nucleoside/nucleotide analog được kết hợp với pegylated interferon hoặc với một sự kết hợp của nhóm nucleoside analog). Vấn đề chủ yếu đối với tất cả các liệu pháp điều trị có hiệu lực cho bệnh nhân viêm gan B đó là họ thất bại trong việc loại trừ hoàn toàn HBV. Do đó, sự tái phát viêm gan luôn luôn có khả năng mặc dù việc điều trị rõ ràng là đã thành công.

25.9. Sơ đồ huyết thanh học khi đã được chủng ngừa với vaccin HBV tái tổ hợp

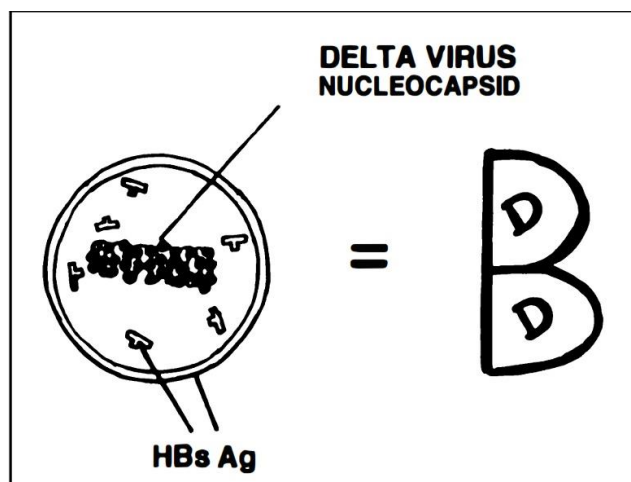


25.10. Huyết thanh học viêm gan B

	HBsAg	Anti-HBsAg	HBeAg	Anti-HBeAg	Anti-HBcAg
HBV cấp	+	–	+	–	IgM
HBV mạn có độ lây nhiễm cao	+	–	+	–	IgG
HBV mạn có độ lây nhiễm thấp	+	–	–	+	IgG
Hồi phục	–	+	–	+	IgG
Tiêm chủng	–	+	–	–	–

Virus Viêm Gan D (HDV)

Đây là loại virus được lây truyền ở ngoài đường tiêu hóa và **chỉ có thể thực hiện quá trình sao chép khi có sự trợ giúp của HBV**. Lớp nucleocapsid xoắn ốc của virus delta thực ra được sử dụng từ lớp vỏ ngoài của HBV, HBsAg. HDV đánh cắp lớp vỏ ngoài từ HBV và chỉ có thể gây ra nhiễm khuẩn khi có được lớp vỏ HBsAg.



25.11. Chú ý lớp vỏ ngoài của HBV và các protein ở xung quanh lớp nucleocapsid đối xứng xoắn của HDV. Kế bên nó là một hình ảnh tượng trưng cho chữ **D** nằm ở bên trong chữ **B** lớn.

HBV + HDV = Big Bag Dude

Khi không có Big Bang HBV thì HDV chỉ là một kẻ vô dụng (**dud**) và không ra nhiễm khuẩn. Virus viêm gan **D** là một loại khiếm khuyết (**Defective**) và yêu cầu phải có sự trợ

giúp (Help) của virus viêm gan **B** như là một đồng minh (**Buddy**). Nhiễm khuẩn xảy ra theo 2 cách:

1) **Đồng nhiễm khuẩn:** cả HBV và HDV đều được lây truyền theo con đường ngoài đường tiêu hóa (tiêm chích ma túy, truyền máu, quan hệ tình dục v.v.) và gây ra một cơn tương tự như viêm gan cấp tính được gây ra bởi HBV. Các kháng thể tác động đến HBsAg sẽ có dụng chống lại cả hai loại này, chấm dứt sự nhiễm khuẩn.

2) **Bội nhiễm:** Là nhiễm khuẩn HDV ở những người đã có nhiễm khuẩn HBV mạn tính (giống như 200 triệu người mang bệnh trên toàn thế giới). Điều này dẫn đến viêm gan cấp tính ở những người đã bị nhiễm HBV mạn tính. Nhiễm khuẩn HDV thường rất nghiêm trọng, với tỷ lệ viêm gan ác tính, xơ gan và tử vong cao hơn (5 – 15%). Những người mắc HBV mạn tính không thể tạo ra anti – HBsAg và do đó bị nhiễm khuẩn mạn tính với cả HBV và HDV.

Hiện nay, huyết thanh học không giúp được nhiều cho mục đích chẩn đoán bởi vì anti – HDV IgM và IgG ở trong huyết thanh chỉ trong một khoảng thời gian ngắn. Vì chưa thể điều trị cho nên kiểm soát được nhiễm khuẩn HDV hiện nay là cách duy nhất chống lại HDV.

Virus Viêm Gan C (HCV)

Viêm gan C là một bệnh lý đang nổi lên mà đã được công bố vào giữa năm 1990 và từng được gọi là “virus viêm gan không A, không B”, viêm gan C đang là nguyên nhân hàng đầu gây viêm gan mạn tính ở Mỹ. Các cuộc điều tra về huyết thanh cho thấy có khoảng 1,5% người Mỹ dương tính với HBC. Không giống như viêm gan B là chỉ có khoảng 10% số người bị phơi nhiễm với virus tiến triển thành viêm gan mạn tính, thì với HCV có tới 85% số người bị phơi nhiễm và mắc viêm gan cấp tính tiến triển thành viêm gan mạn tính. Hiện nay ở Mỹ viêm gan C mạn tính đang là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến việc phải cấy ghép gan (liver transplantation).

Lây Truyền

HCV là một loại virus ARN có dạng đa diện đều và có lớp vỏ bao ngoài trong họ flavivirus. Nó có một bộ gen có cấu trúc đơn giản với chỉ 3 đoạn gen tạo cấu trúc và 5 đoạn gen không tạo cấu trúc. Có một số kiểu gen bao gồm: 1, 2 và 3; nhưng kiểu gen 1 phổ biến nhất ở Mỹ. Những kiểu gen này rất hay thay đổi do cách ly địa lý và để chống lại các loại thuốc kháng virus. HCV được lây truyền ngoài đường tiêu hóa, với sự lây nhiễm chủ yếu là thông qua con đường tiêm chích ma túy.

Triệu Chứng

Thời gian ủ bệnh trong viêm gan C kéo dài 6 – 12 tháng. Nhiễm khuẩn cấp tính thường không biểu hiện, mặc dù có một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân sẽ có các triệu chứng điển hình của cơn viêm gan cấp (sốt, buồn nôn, đau nhức cơ, mệt mỏi, đau hạ sườn phải và vàng da). Có tới 85% số bệnh nhân sẽ tiếp tục tiến triển thành viêm gan mạn tính. Trong số đó, có khoảng 20% sẽ tiến triển xơ gan.

Chẩn Đoán

Nhiễm khuẩn HCV được chẩn đoán bằng cách kiểm tra các kháng thể kháng HCV, chúng có thể được phát hiện trong vòng 6 – 8 tuần sau khi bị phơi nhiễm hoặc vẫn tiếp xúc dương tính sau đó. Một xét nghiệm dương tính thường được kiểm chứng bằng xét nghiệm miễn dịch thấm tái tổ hợp (recombinant immunoblot assay – RIBA) hoặc bằng cách định lượng ARN HCV.

Điều Trị

Vì chỉ có một số ít bệnh nhân (~20%) có viêm gan mạn tính tiến triển thành xơ gan cho nên mấu chốt ở đây đó là làm sao xác định được những người này để tạo thuận lợi nhất cho việc điều trị. Mặc dù bất cứ ai bị nhiễm khuẩn đều có thể được xem xét cho điều trị, liệu pháp điều trị được chấp nhận rộng rãi vì phù hợp với những người ít nhất là 18 tuổi, được phát hiện đang có RNA

HCV trong huyết thanh, kết quả sinh thiết gan cho thấy có viêm gan mạn tính và gan bị xơ hóa đáng kể. Cho đến nay chỉ có interferon và ribavirin là 2 loại được FDA cấp phép sử dụng trong điều trị viêm gan C mạn tính. Pegylated interferon alfa cùng ribavirin đã làm tăng tỷ lệ đáp ứng lên 30 – 45% trong kiểu gen 1 và 70 – 80% trong kiểu gen 2 và 3. Những con số tỷ lệ này có vẻ không đáp ứng được kỳ vọng cho một liệu trình điều trị với quá nhiều tác dụng và phải mất đến 48 tuần để xong một liệu trình; thậm chí tệ hơn đó là đa số người dân bị nhiễm kiểu gen 1. May mắn thay là có 2 loại thuốc kháng virus mới, **telaprevir** và **boceprevir**, có tác động lên kiểu gen 1 đã được phê duyệt vào năm 2011. Những loại thuốc này đang làm thay đổi nhanh chóng diện mạo trong điều trị viêm gan C. **Telaprevir** và **boceprevir** đều là những hoạt chất gây ức chế protease (điều này được áp dụng tương tự trong điều trị HIV) do đó gây ức chế protease NS3 trong viêm gan C. Đáp ứng điều trị ở những người có nhiễm khuẩn viêm gan C kiểu gen 1 đang sử dụng các loại thuốc mới này cùng việc kết hợp với pegylated interferon và ribavirin đã thành công đến 60 – 80%. Đây là một cải thiện rõ rệt đến 30 – 45% kỳ vọng so với khi sử dụng pegylated interferon và ribavirin đơn độc. Điều này chỉ đang bắt đầu, một số loại thuốc đường uống mới đang trong giai đoạn thử nghiệm cuối cùng, những loại thuốc mới này có hiệu quả trong việc chống lại nhiều loại kiểu gen và có thể được chỉ định mà không cần tới interferon.

Virus Viêm Gan E (HEV)

Virus viêm gan E thường còn được gọi là **virus viêm gan không A** (non – A hepatitis) bởi vì nó có hình dạng tương tự như HAV. HEV cũng được lây truyền qua đường phân – miệng, thường nhất là do sử dụng nguồn nước đã bị ô nhiễm vào những mùa mưa lũ. Chữ **E** trong **Enteric** (ruột). Loại virus này thường lưu hành ở Châu Á, Ấn độ, Châu Phi và Trung Mỹ.

Virus Viêm Gan G (HGV)

Virus viêm gan G là một loại virus ARN trong họ *Flavivirus*. Nó lây truyền qua việc truyền máu và đường ngoài tiêu hóa. Vẫn chưa có kết luận chắc chắn là loại virus này gây ra bệnh lý ở gan.

25.12. Bảng Tóm Tắt Virus Viêm Gan

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Tên	Hình Thái Học	Lây Truyền	Lâm Sàng	Huyết Thanh Học	Điều Trị	Chú Ý
Viêm Gan A	Họ Picornaviridae 1. Chuỗi ARN dương (+) đơn 2. Virus trần (không có vỏ bao ngoài) 3. Vỏ capsid đa diện đều	Phân miệng	Viêm gan cấp do virus: sốt, vàng da và đau do gan to A. 1% tiến triển cơn viêm gan ác tính B. Không bao giờ thành mạn tính	1. Anti-HAV IgM = Bệnh lý hoạt động 2. Anti-HAV IgG = Cũ, không có bệnh lý hoạt động, phòng ngừa các nhiễm khuẩn lặp lại.	1. Huyết thanh globulin miễn dịch được kết hợp 2. Điều trị hỗ trợ 3. Vaccin HAV mới	
Viêm Gan B	Họ Hepadnaviridae 1. Vòng AND xoắn kép 2. Có vỏ bao ngoài 3. Vỏ capsid đa diện đều 4. Tiểu thể Dane (hạt virus hoàn chỉnh): a. Có vỏ bao ngoài b. Vỏ capsid có gắn các protein c. Vỏ casid d. Lõi (ADN + enzym protein) 5. Kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HBsAg) a. Có vỏ bao ngoài b. Vỏ capsid có gắn các protein 6. Kháng nguyên lõi viêm gan B (HBcAg) a. ADN chuỗi kép b. enzym ADN polymerase c. Capsid *Tách biệt các tiểu thể Dane ra thì sẽ còn lại HBsAg và HBcAg 7. Kháng nguyên viêm gan B (HBeAg): Thành phần hòa tan của lõi, là một chỉ điểm cho bệnh lý hoạt động	1. Truyền máu 2. Kim tiêm đâm 3. Tình dục 4. Đi qua nhau thai	1. Viêm gan cấp do virus 2. Viêm gan ác tính: một cơn vêm gan nghiêm trọng làm phá hủy gan nhanh chóng 3. Viêm gan mạn tính (10%) a. Thể mang bệnh không biểu hiện triệu chứng b. Viêm gan mạn tính kéo dài c. Viêm gan mạn tính hoạt động 4. Đồng nhiễm hoặc bội nhiễm với virus viêm gan D (HDV) Biến chứng: 1. Ung thư tế bào gan nguyên phát 2. Xơ gan	HBsAg = Bệnh lý (cấp hoặc mạn tính) Anti-HBsAg = Miễn dịch: bảo vệ khỏi các nhiễm khuẩn lặp lại Anti-HBcAg IgM = Nhiễm khuẩn mới Anti-HBcAg IgG = Nhiễm khuẩn cũ HBeAg = Lây nhiễm cao Anti-HBeAg = Lây nhiễm thấp	1. Phòng ngừa: vaccin viêm gan B tái tổ hợp hiện nay được chỉ định cho tất cả trẻ em vừa mới sinh, 1 – 2 tháng và 6 – 18 tháng. Nó còn được chỉ định cho thanh thiếu niên và những người có nguy cơ cao. 2. Sàng lọc máu để loại bỏ HBV từ máu đã bị lây nhiễm trong hiến máu. 3. Các lựa chọn điều trị: nhóm interferon (alfa và pegylated interferon alfa); nhóm nucle-oxid analog (lamivudine, ade-fovir, entecavir và telbivudine) , nucleotide analog (tenofovir) hoặc kết hợp các loại trên.	1. Chỉ ở các thể viêm gan B mới có enzym ADN polymerase trong virion 2. Tổn thương gan xảy ra do hệ thống tế bào miễn dịch trung gian tấn công HBV

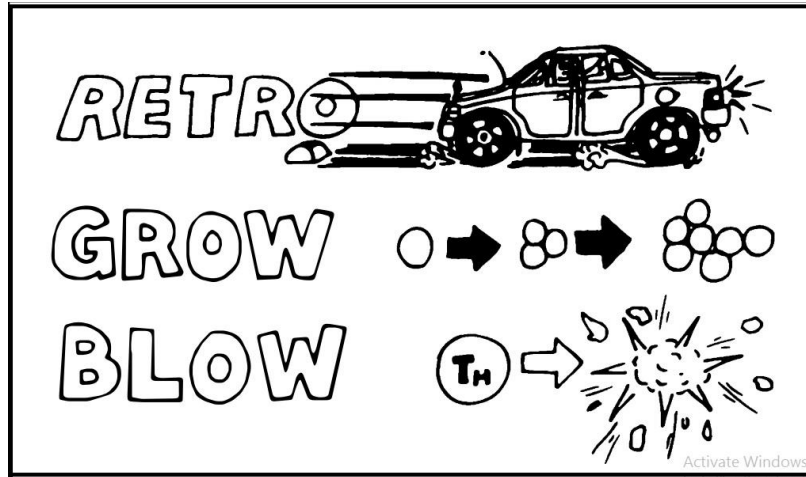
Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Viêm Gan C	1. Có lẽ thuộc họ Flavivirus 2. Chuỗi ARN đơn 3. Casid đa diện đều có vỏ bao ngoài 4.	1. Truyền máu 2. Kim tiêm đâm 3. Tình dục 4. Đi qua nhau thai	Viêm gan cấp do virus 1. Có tới 85% tiến triển thành viêm gan mạn tính 2. 20% tiến triển xơ gan 3. Tăng nguy cơ tiến triển ung thư gan nguyên phát	1. pegylated interferon/ribavirin cho tất cả kiểu gen 2. pegylated interferon/ribavirin/chất ức chế protease (telaprevir hoặc boceprevir) cho kiểu gen 1	Sàng lọc: các kháng thể anti-HCV	1. HCV là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến việc ghép gan 2. Kiểu gen 1 rất phổ biến ở Mỹ
Viêm Gan D	1. Là một virus chưa hoàn chỉnh – chỉ gây nhiễm khi có sự trợ giúp của virus viêm gan B 2. Nucleocapsid đối xứng xoắn cần phải có lớp vỏ ngoài của HBV (HBsAg) để tránh dạng gây nhiễm	1. Truyền máu 2. Kim tiêm đâm 3. Tình dục 4. Đi qua nhau thai	1. Đồng nhiễm: HBV và HDV lây nhiễm vào cùng một thời điểm và gây ra cơn viêm gan cấp. Các kháng thể anti-HBV giúp đẩy lùi nhiễm khuẩn 2. Bội nhiễm: HDV lây nhiễm vào một bệnh nhân có một viêm gan B mạn tính, những người này không thể tạo ra các kháng thể anti-HBsAg. <i>Biến chứng:</i> A. Viêm gan ác tính B. Xơ gan	Hiện nay kiểm soát HDV là cách duy nhất để bảo vệ cơ thể khỏi sự tấn công của HDV	Huyết thanh học không giúp ích được nhiều, vì hàm lượng kháng thể anti-HDV IgM và IgG chỉ xuất hiện trong khoảng thời gian ngắn	
Viêm Gan E	1. Thuộc họ Hepeviridae 2. Chuỗi ARN đơn 3. Virus trần	Phân – miệng	Viêm gan (giống như viêm gan A)			Thường gây ra các vị dịch ở Châu Á. Hiếm khi xảy ra ở Mỹ
Viêm Gan G	Flavivirus	1. Truyền máu 2. Kim tiêm đâm	Vẫn chưa có kết luận chắc chắn là loại virus này gây ra bệnh lý ở gan.			Một vài nghiên cứu chỉ ra rằng đồng nhiễm với HGV có thể làm chậm sự tiến triển của bệnh HIV!

CHƯƠNG 24. RETROVIRIDAE, HIV VÀ AIDS

Retroviridae là một nhóm lớn của các virus ARN lây nhiễm cho các loài động vật có vú và cho con người.

26.1. Có 3 khái niệm độc nhất ở họ retroviridae: **TRỞ NGƯỢC**, **PHÁT TRIỂN** và **BÙNG NỔ**



1) **Trở ngược** (Retro^{*}): Hầu hết ARN của virus (chuỗi âm hay dương), khi xâm nhập vào trong tế bào chủ sẽ hoạt động như là một mARN hoặc được phiên mã thành mARN. Retroviridae thì lại khác. Chúng mang theo một loại enzym đặc biệt được gọi là **reverse transcriptase** (enzym phiên mã ngược). Enzym này là một loại ADN polymerase phụ thuộc ARN có chức năng chuyển đổi ARN của virus thành ADN. Khi đó, tương tự như các transposon, ADN của virus do có các đầu “kết dính” đặc biệt sẽ cho phép chúng tích hợp vào ADN của tủy chủ,

2) **Phát triển** (Grow): Các retrovirus có thể gây ung thư ở bên trong các tế bào bị lây nhiễm. Các gen được gọi là **gen sinh ung thư** (oncogene) ở người và động vật có vú có thể gây ra sự biến đổi ác tính (malignant transformation) ở các tế bào bình thường thành các tế bào ung thư. Một vài loài retrovirus có mang gen sinh ung thư ở trong hệ gen của chúng. Các gen sinh ung thư bất hoạt (inactive oncogene) ở con người và động vật có vú được gọi là **gen tiền ung thư** (proto – oncogene). Đây là những quả bom gen hẹn giờ đang chờ đợi sự kích hoạt, điều này có thể xảy ra bởi hoạt chất sinh ung thư (carcinogen) được gây ra bởi sự biến đổi ADN hoặc do bởi nhiễm khuẩn retrovirus.

3) **Bùng nổ** (Blow): Một vài retrovirus là độc tế bào cho những tế bào nhất định, đang làm “nổ tung” những tế bào này. Điều đáng chú ý nhất là virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus – HIV) làm phá hủy các tế bào lympho T – hỗ trợ (T – helper lymphocyte) mà nó lây nhiễm. Hậu quả cuối cùng là gây ra chứng suy giảm miễn dịch.

***Retro**: bắt nguồn từ tiếng Latin retro tiền tố, có nghĩa là “phía sau” hay “trong thời gian qua”. -ND-

Trong chương này chúng ta sẽ cùng bàn luận về: 1) **Gen sinh ung thư**; 2) **Retroviridae gây bệnh ở người**, sử dụng HIV như là một mẫu hình cho cấu trúc và đặc tính di truyền của họ retroviridae; 3) **Nhiễm khuẩn HIV**; và 4) **Hội Chứng Suy Giảm Miễn Dịch Mặc Phải** (Acquired Immunodeficiency Syndrome – AIDS) được gây ra bởi HIV.

GEN SINH UNG THƯ

Ung Thư Là Cái Gì?

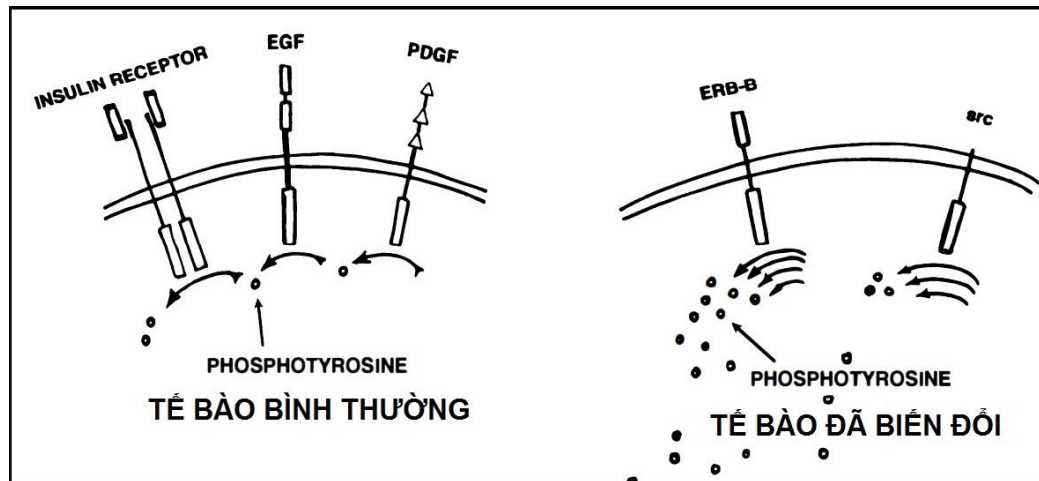
Bình thường sự sinh trưởng của các tế bào luôn được kiểm soát chặt chẽ. Tần số phân chia của chúng chính xác theo thời gian, phụ thuộc vào từng nơi của cơ thể mà chúng trú ngụ. Khi các tế bào được nuôi dưỡng trên đĩa có đầy đủ chất dinh dưỡng thì chúng sẽ tạo ra một lớp đơn độc và ngừng phân chia khi chúng chạm vào nhau. Điều này được gọi là **sự ức chế do tiếp xúc** (contact inhibition). Các tế bào ác tính đánh mất tính ức chế do tiếp xúc này và phát triển chồng chất ở bên trong ống nghiệm. Chúng trở nên bất diệt (immortal), tiếp tục phân chia miễn là vẫn còn được cung cấp chất dinh dưỡng. Bên trong cơ thể, sự phát triển không có kiểm soát như thế này sẽ gây ra sự phá hủy có tính vật lý do bành trướng vào các vùng lân cận, đánh cắp các chất dinh dưỡng từ các tế bào khác, sản xuất ra một lượng cao nồng độ hormon hoặc sản xuất ra các tế bào khác một cách bất thường và có thể xâm lấn vào các vùng có các tế bào sinh trưởng khác (như là tủy xương).

Gen Sinh Ung Thư Gây Ra Ung Thư Như Thế Nào?

Các tế bào bình thường có các protein receptor trong màng tế bào để quy định sự phát triển của tế bào. Các yếu tố tăng trưởng (**mitogen**) liên kết với các receptor này để điều hòa sự tăng trưởng. Ví dụ cho các receptor này đó là receptor insulin, receptor EGF (Epidermal Growth Factor, hay Yếu Tố Tăng Trưởng Biểu Mô) và receptor PDGF (Platelet Derived Growth Factor, hay Yếu Tố Tăng Trưởng Dẫn Xuất Từ Tiểu Cầu). Mitogen kích thích lên các receptor này để gây ra quá trình phosphoryl hóa tyrosin ở bên trong tế bào. Khi đó quá trình phosphoryl hóa sẽ đóng vai trò như là một chất truyền tin sinh trưởng nội bào (intracellular growth messenger).

26.2. Gen sinh ung thư của Rous sarcoma virus (*src*), loại gen mã hóa protein xuyên màng này cũng tham gia mã hóa cho quá trình phosphoryl hóa tyrosin, **làm tăng gấp mười lần mức bình thường!!!** Gen sinh ung thư *erb* – B, một loại gen gây ung thư ở gà, mã hóa một loại protein tương tự như receptor EGF. Nhiều loại gen sinh ung thư khác tham gia mã hóa cho các loại protein có cấu trúc tương tự như receptor PDGF và receptor insulin!

Các gen sinh ung thư khác mã hóa cho các loại protein còn tác động lên nhân tế bào để thúc đẩy sự quá trình sinh trưởng không kiểm soát của các gen

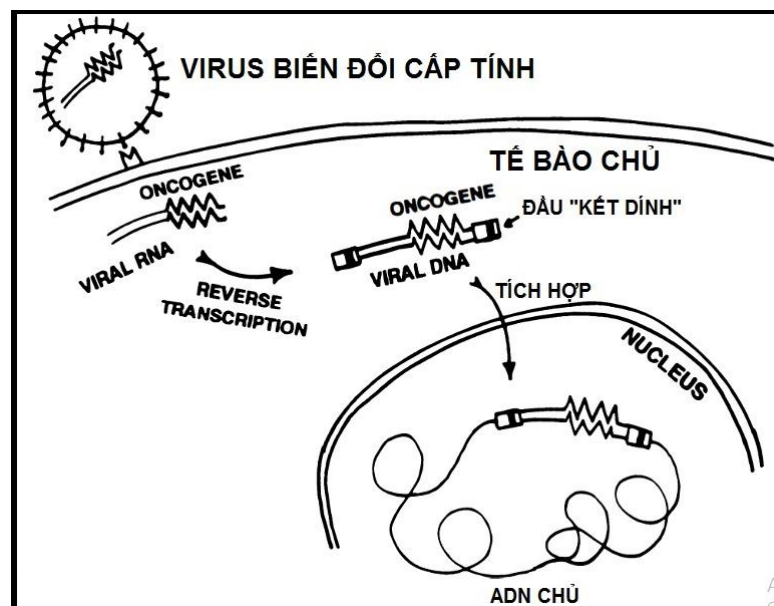


Retroviridae Và Gen Sinh Ung Thư

Bởi vì, hầu như các virus trong họ retroviridae đã được phân lập cho đến nay đều có vai trò trong việc gây ra leukemia hoặc sarcoma trong các loài động vật có xương chủ, vì thế đôi khi chúng còn được gọi là **nhóm virus leukemia sarcoma**. Một vài loài retrovirus gây ra ung thư trực tiếp (cấp tính) bằng cách tích hợp gen sinh ung thư nguyên vẹn vào trong AND của túc chủ. Một vài loài retrovirus khác lại gây ung thư gián tiếp (không cấp tính) bằng cách kích hoạt một gen tiền ung thư của túc chủ.

Virus Biến Đổi Cấp Tính

26.3. Một vài loài trong họ retroviridae, những virus biến đổi cấp tính (acute transforming virus), mang theo những gen sinh ung thư nguyên vẹn nằm bên trong hệ gen của chúng, khi gen ung thư được tích hợp vào ADN của túc chủ sẽ gây ra sự biến đổi ác tính. Sự tích hợp này được thực hiện dễ dàng là do các đầu “kết dính” và một loại gen được gọi là **integrase**.



Virus biến đổi cấp tính được tìm thấy vào năm 1911, khi Peyton Rous lấy tế bào tự do (cell – free) được đã được chiết lọc từ một khối u ở gà để tiêm sang con gà khác. Sau đó con gà này cũng phát triển khối u. Đến nay, tác nhân gây bệnh đã được biết do một loại retrovirus được gọi là **virus sarcoma Rous** và trong bộ ADN của virus này có một loại gen sinh ung thư nguyên vẹn được gọi là *src*. Khi virus sarcoma Rous lây nhiễm vào một tế bào, nó sẽ thực hiện quá trình phiên mã ngược ARN thành ADN. Sau đó, ADN được tích hợp vào hệ gen của túc chủ bằng enzym integrase. Một khi việc tích hợp gen *src* được hoàn thành, thì sẽ gây ra sự biến đổi ác tính.

Gen Sinh Ung Thư Của Virus Sinh Ra Từ Đâu?

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng trong ADN bình thường của túc chủ có một vài trình tự nucleotit tương đồng với các gen sinh ung thư của virus nhưng đang bị bất hoạt (gen tiền ung thư). Những đoạn gen này có nhiều khả năng là có liên quan đến quá trình điều hòa sự phát triển của tế bào. Bằng cách nào đó, trong quá trình lây nhiễm và tích hợp thông thường của virus, đã xảy ra lỗi trong lúc thực hiện việc ghép nối và virus “bắt giữ” được một đoạn gen tiền ung thư. Cuối cùng gen tiền ung thư này trở nên được kích hoạt bên trong virus do đó virus bây giờ mang theo một gen sinh ung thư. Trình tự gen của gen sinh ung thư rất dài đến nỗi hầu như các virus biến đổi cấp tính phải loại bỏ bớt đi ARN quan trọng của bản thân chúng trong quá trình sao chép virus. Những virus này được gọi là **virus biến đổi cấp tính không hoàn chỉnh** (defective acute transforming virus) và yêu cầu phải có thêm một loại virus đồng nhiễm để gây ra ung thư.

Virus sarcoma Rous được biết là một loại virus biến đổi cấp tính duy nhất không thuộc loại không hoàn chỉnh (non – defective). Nó có đầy đủ hệ gen ARN cần thiết cho việc sao chép và còn mang bổ sung gen ung thư *src*.

Virus Biến Đổi Không Cấp Tính

26.4. Retroviridae khác, nhóm virus biến đổi không cấp tính (non – acute transforming virus), gây hoạt hóa các gen tiền ung thư ở tế bào túc chủ bằng cách tích hợp ADN của virus vào một vùng điều hòa mấu chốt. Đây là nhóm virus không mang các gen ung thư nên vì thế có đầy đủ chỗ trống để chứa hệ gen cần thiết cho quá trình sao chép của virus.

NHÓM RETROVIRUS GÂY BỆNH Ở NGƯỜI

Vào giữa năm 1970, nhóm retrovirus đã được khám phá ra ở nhiều loài động vật có xương sống, bao gồm cả loài vượn người. Lúc đó giả thuyết đưa ra rằng con người cũng có thể bị nhiễm khuẩn với nhóm retrovirus này và đưa đến cuộc tìm kiếm mà kết quả cuối cùng là đã phân lập được nhóm retrovirus từ các dòng tế bào và từ máu của những bệnh nhân mắc chứng leukemia tế bào T ở người trưởng thành (adult T – cell leukemia). Loại virus được gọi là human T – cell leukemia virus (HTLV – 1).

Hiện nay HTLV – 1 có liên quan đến bệnh bại liệt xảy ra ở các vùng nhiệt đới (các đảo ở vùng Caribe) nên còn được gọi là **liệt cứng chi dưới nhiệt đới** (tropical spastic paraparesis). HTLV–1 gây ra ung thư bạch cầu (leukemia) cũng đã được mô tả ở Nhật Bản và Caribe.

Loại retrovirus thứ hai gây bệnh ở người đã được phân lập từ các tế bào T ở những bệnh nhân có tế bào T bị biến đổi trong leukemia tế bào tóc (hairy cell leukemia). Virus này được gọi là HTLV – 2, nhưng đến nay vẫn chưa biết được vai trò của virus trong việc gây ra bệnh lý.

Vào đầu năm 1980, một loại dịch mới đã được ghi nhận lần đầu tiên mà cho đến nay chúng ta gọi đó là **Hội Chứng Suy Giảm Miễn Dịch Mặc Phải** (Acquired Immunodeficiency Syndrome – **AIDS**). Một vài yếu tố cho thấy rằng bệnh lý này được gây ra bởi một retrovirus:

1) Tác nhân lây nhiễm hiện diện trong các vật phẩm từ máu đã được thẩm thấu, chẳng hạn như việc truyền yếu tố VIII cô đặc (factor VIII concentrate) những bệnh nhân mắc chứng hemophilia. Điều này nói tới việc làm lây truyền virus, vì những thứ có kích thước nhỏ sẽ đi qua được các lớp màng lọc.

2) Có sự trì hoãn thời điểm khởi phát giữa lúc phơi nhiễm (đường tình dục hoặc các vật phẩm máu) và khi tiến triển bệnh lý. Sự trì hoãn thời điểm khởi phát đã được quan sát trong các bệnh lý do retrovirus khác đã được biết đến.

3) Suy giảm miễn dịch xảy ra với các loài retrovirus gây bệnh cho động vật khác, như là virus leukemia ở mèo. Thậm chí ngay cả HTLV – 1 cũng có thể gây ức chế miễn dịch.

4) Những bệnh nhân AIDS có sự phá hủy của các tế bào lympho T trợ giúp. Các retrovirus gây bệnh ở người HTLV – 1 và HTLV – 2 được biết là đều có hướng tính lên tế bào T (T – cell tropic).

Các nhà nghiên cứu nuôi cấy và cho kích thích tăng trưởng tế bào T với interleukin – 2 (các tế bào T được lấy từ các bệnh nhân bị nhiễm AIDS) và khi đó có thể tìm thấy ARN và ADN, chứng tỏ căn nguyên là từ virus. Loại virus này, về sau đã được xác định rõ ràng, được gọi là **virus gây suy giảm miễn dịch ở người** (human immunodeficiency virus – **HIV**).

Loại retrovirus thứ hai, được gọi là HIV – 2, gây một bệnh lý tương tự như AIDS ở Tây Phi. Nó là họ hàng xa với HIV – 1 khi có 40% tương đồng về trình tự gen.

Một loại virus gây ra bệnh lý giống AIDS ở loài linh trưởng, virus gây suy giảm miễn dịch ở khỉ (simian immunodeficiency virus - SIV), có liên hệ chặt chẽ về trình tự gen với HIV – 2.

CẤU TRÚC HIV

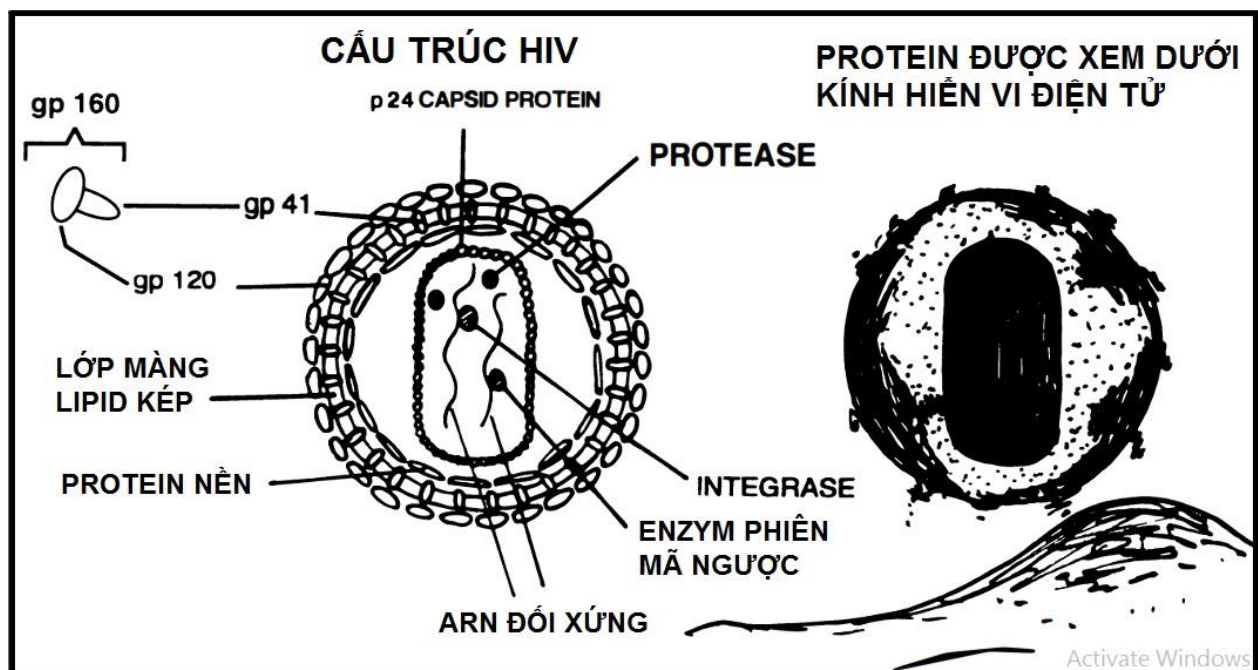
Về mặt cấu trúc của virion và hệ gen thì cũng đều tương tự như tất cả các retrovirus. Chúng ta sẽ tập trung vào HIV, nguyên nhân của loại bệnh dịch đáng sợ nhất hiện nay trên thế giới. HIV chính là trọng tâm cần tập trung vào nghiên cứu nhằm mục đích ngăn chặn sự tàn phá của bệnh lý do nó gây ra, AIDS.

26.5. Bên dưới kính hiển vi điện tử, HIV xuất hiện như một virion hình cầu có lớp vỏ bao bên ngoài với một trung tâm là nucleocapsid có dạng hình trụ. Để xem xét cho đầy đủ cấu trúc này, chúng sẽ bắt đầu từ trung tâm cho đến bên ngoài:

1) Tại lõi của virus có 2 mảnh SS ARN trông tương tự nhau (đối xứng hai bên). Liên kết ràng buộc với 2 mảnh ARN là các **protein nucleocapsid (NC)** và 3 loại enzym thiết yếu của retrovirus: **protease**, **reverse transcriptase** (enzym phiên mã ngược) và **integrase**.

2) Bao xung quanh hai mảnh ARN đối xứng là lớp vỏ capsid đối xứng dạng đa diện đều. Protein cấu thành nên lớp vỏ này được gọi là **protein capsid (CA)**. Protein chủ yếu của lớp capsid là **p24**; loại protein này có thể được đo lường trong huyết thanh để phát hiện sớm việc lây nhiễm HIV.

3) Phần còn lại của virus có cấu trúc tương tự mà đã được miêu tả ở virus cúm (xem Chương 24). Protein bên dưới lớp vỏ bao bên ngoài được gọi là lớp **protein nền** (matrix protein). Các protein có chức năng giữ cho các gai như glycoprotein đi xuyên qua lớp màng lipid kép (lớp vỏ bao ngoài).



Các glycoprotein bề mặt được gọi là **gp** và theo sau bởi một con số: **gp120** và **gp 41**.

Hệ Gen HIV

26.6. Hệ gen HIV (được giản thể). Tất cả loài retrovirus, bên trong hệ gen ARN của chúng, đều có hai chuỗi gen nằm ở **đoạn dài lặp lại ở đầu đầu tận cùng** (long terminal repeat – LTR), như là gen **gag**, gen **pol** và gen **env**.

1) **LTRs (chuỗi dài lặp lại ở đầu tận cùng)** nằm ở bên cạnh hệ gen của virus và có 2 vai trò rất quan trọng:

a) **Các đầu kết dính** (sticky end): Là những chuỗi gen, được nhận diện bởi integrase, có liên quan tới việc chèn vào trong ADN của túc chủ. Các Transposon, các yếu tố di truyền biến động (mobile genetic element) đều có các mảnh bên cạnh ADN tương tự nhau.

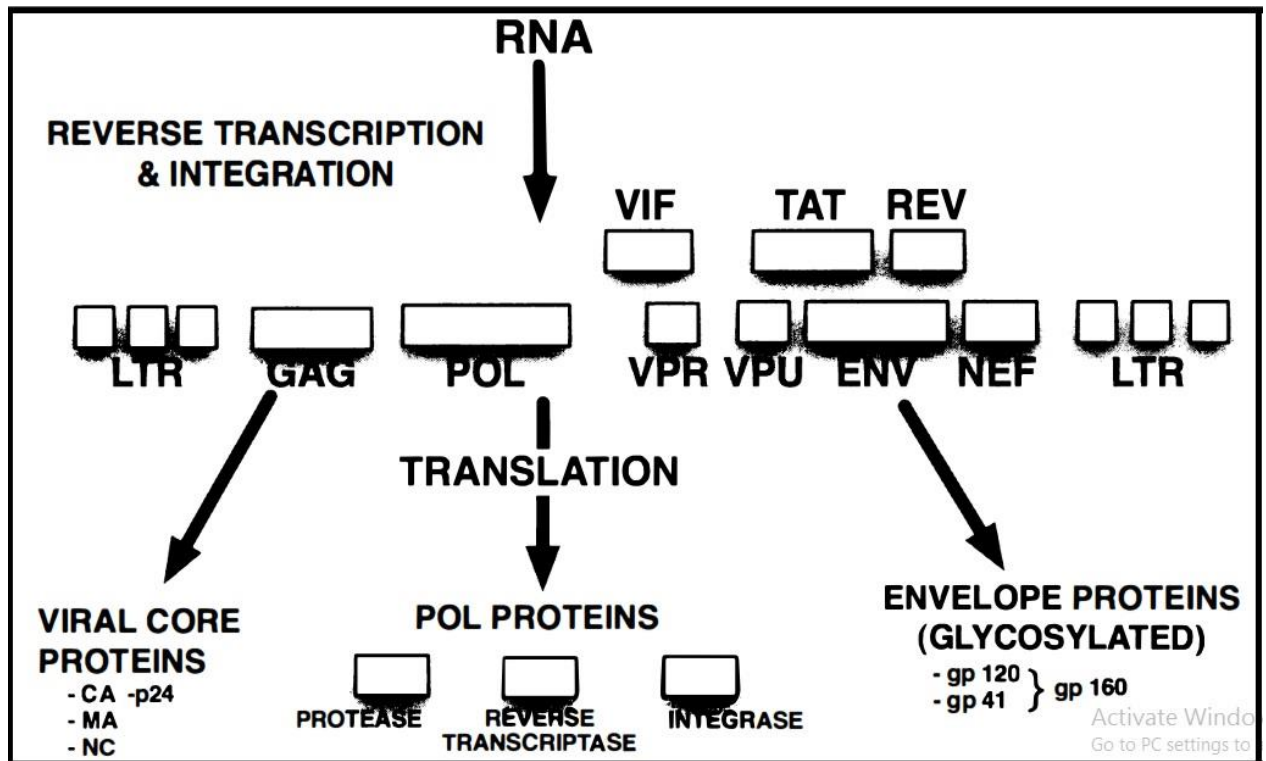
b) **Chức năng vùng khởi động/khuếch đại:** Một khi đã được lắp vào trong ADN của tước chủ, các protein liên kết với LTRs lúc đó có thể sửa đổi quá trình phiên mã ADN của virus.

2) **gag (Nhóm kháng nguyên)** là trình tự gen mã hóa cho các protein bên trong lớp vỏ ngoài: Nucleocapsid (NC), capsid (CA) – được gọi là p24 và các protein nền. Do đó, *gag* mã hóa cho các cấu trúc protein quan trọng của virion, mà những thứ đó đều là kháng nguyên.

3) **pol** mã hóa cho protease, integrase và các enzym phiên mã ngược của virus. Đây là cách duy nhất để retroviridae vẫn duy trì được cuộc đua trên **POL position*** hiện tại trong việc gây bệnh cho người cùng với các enzym đặc biệt kia. Protease là một enzym của virus HIV có chức năng phân chia ra các protein gag và pol từ các phân tử tiền thân (precursor molecules) to lớn của chúng.

Các virion HIV thiếu hụt protease không thể hình thành nên lõi virus của chúng và do đó chúng không thể lây nhiễm. Những loại thuốc mới đã được phát triển nhằm ngăn chặn tác động của enzym HIV, protease. Việc trị liệu bằng các hoạt chất ức chế **protease** làm giảm số lượng HIV và làm tăng số lượng tế bào lympho T CD4. Lợi ích cũng xảy ra tương tự với các loại thuốc gây ức chế enzym phiên mã ngược.

4) **env** mã cho các protein ở lớp vỏ ngoài (**ENvelope**), khi quá trình glycosyl hóa đã thực hiện, để hình thành các nhú gai glycoprotein gp 120 và gp 40. Gp 120 hình thành đầu tiên sau đó là gp 40. Gộp chung lại với nhau thì chúng được gọi là gp 160 và liên kết với các receptor CD4 trên các tế bào T.



Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Các protein điều hòa và protein bổ trợ (accessory protein) được mã hóa bởi các gen: **tat**, **rev**, **nef**, **vif**, **vpr** và **vpu**. **Tat**, **rev** và **nef** được gọi là các protein sớm (early protein), do chúng tác động lên các giai đoạn đầu tiên trong vòng đời của HIV, trong khi **vif**, **vpr** và **vpu** được gọi là các protein muộn, do chúng tác động lên các giai đoạn sau trong quá trình sao chép của HIV.

1) **tat** mã hóa cho protein hoạt chuyển (TrAns-acTivator) của virus. Protein này liên kết với hệ gen của virus và làm hoạt hóa (**activate**) quá trình phiên mã (**transcription**) (vì thế được gọi là hoạt chuyển, transactivate). Đây là một vùng hoạt động (promoter) rất mạnh của virus.

2) **rev** là một vùng hoạt động khác của virus và có chức năng làm tăng (**REVs**) sự hoạt động của virus. Nó có được chức năng này bởi một cơ chế rất độc đáo:

Virus HIV có rất nhiều khung đọc dùng để tạo ra các mRNA khác nhau và điều này phụ thuộc vào nơi xảy ra việc ghép nối. Nó có thể được ghép thành rất nhiều mảnh để tạo thành các protein điều hòa như là *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* và *vpu*. Ngoài ra, việc ghép nối của virus chỉ có thể được thực hiện một vài lần để tạo ra một số sản phẩm chính như *gag*, *pol* và *env* cho sự hình thành các virion. Protein *rev* liên kết với gen *env* để làm giảm bớt quá trình ghép nối. Vì thế nó sẽ làm gia tăng quá trình đọc của *gag*, *pol* và *env* để tạo ra các virion!

3) **nef** rất quan trọng cho độc lực của HIV và giúp virus tránh khỏi hệ miễn dịch của túc chủ. Nó làm giảm sự biểu hiện của cả CD4 và MHC lớp I trên tế bào CD4 bị lây nhiễm, nhờ đó giúp chúng tránh khỏi các tế bào T gây độc. (Lưu ý **phức hợp tương thích mô chủ yếu I***, major histocompatibility complex I – MHC – I, được tế bào T – CD8 sử dụng cho việc phát hiện, liên kết và tiêu diệt các tế bào bị lây nhiễm).

4) **vif** là vật liệu cần thiết để tạo ra chuỗi kép ADN từ hệ gen ARN của virus. **Vif** còn có liên quan đến việc ngăn chặn các tác động của enzym **APOBEC3**. **APOBEC** là một loại enzym thuộc họ các enzym linh động có thể làm phá vỡ ADN của virus vừa mới được tổng hợp. **APOBEC** dường như đại diện cho khả năng đề kháng virus bẩm sinh!

5) **vpr** trong “Protein R của Virus”. Vpr có vai trò rất quan trọng trong việc điều chỉnh phân tử quan trọng của HIV – 1, và là vật liệu cần thiết cho sự sao chép của virus bên trong các tế bào không phân chia (non – dividing cell), chẳng hạn như đại thực bào.

6) **vpu** có thể giảm biểu hiện của CD4 và MHC lớp I trên bề mặt tế bào và nó tạo điều kiện để virion HIV được giải phóng ra từ các tế bào bị lây nhiễm.

BIẾN DỊ GEN

Một trong những vấn đề mà chúng ta đang gặp phải rất nhiều khó khăn trong việc phát triển một loại vaccin chống lại HIV đó là nó có khả năng thay đổi hệ gen của nó trong vùng quan trọng. Ở trong gen *env*, đặc biệt là vùng mã hóa cho glycoprotein gp 120, có những vùng siêu biến (hypervariable region), nơi mà các đột biến điểm xảy ra. Trong thực tế, quá trình sao chép và loại bỏ (deletion) cũng xảy ra tại nơi đó, và chúng xảy ra với số lần là bội số của 3 để giữ gìn khung đọc codon (codon reading frame)! Ngay cả với gen mã hóa cho quá trình phiên mã ngược

cũng phải bị biến dị nhiều lần và thực chất là gen này được miêu tả là có tỷ lệ biến dị lỗi cao nhất (tỷ lệ đột biến), dẫn đến việc làm cho các chủng HIV đề kháng được với zidovudine và các hoạt chất ức chế phiên mã ngược khác. Sự biến dị này có vai trò bảo vệ virus tránh khỏi hệ thống miễn dịch của con người và vaccin có chứa các kháng thể.

LÂY NHIỄM HIV

Dịch Tế Học Và Sự Lây Truyền

Như tất cả mọi người đều đã biết, chúng đang ở trong một cơn đại dịch toàn cầu về lây nhiễm HIV. Vào cuối năm 2010, Tổ chức Y tế Thế giới đã ước tính có khoảng 34 triệu người trên thế giới đang sống cùng với HIV/AIDS. Từ năm 1981, ước tính có hơn 40 triệu người đã chết do AIDS. Ước tính có khoảng 2,7 triệu người mới mắc HIV và 1,8 triệu người chết do HIV chỉ tính trong năm 2010. Hiện nay, có khoảng 90% trong tổng số người bị lây nhiễm sống ở các nước đang phát triển và hai phần ba trong số này là ở Châu Phi. Trong thực tế, một vài quốc gia ở Châu Phi Hạ Sahara, thì có hơn 10% số người lớn bị lây nhiễm! Bệnh dịch HIV đang lây lan nhanh chóng ở Nam và Đông Nam Á. Ngược lại, tổng số các trường hợp AIDS thay đổi rất ít ở Tây Âu, Úc và Mỹ.

Các kiểu lây nhiễm đã thay đổi trong thập kỷ vừa qua. Trước năm 1990, ở Mỹ, Úc và Châu Âu thì phương thức lây truyền chủ yếu là quan hệ đồng tính nam giới (MSM) và thông qua đường tiêm chích ma túy. Hiện tại ở Mỹ, phương thức lây nhiễm chủ yếu vẫn là quan hệ tình dục đồng tính nam giới, nhưng sự lây truyền qua dị tính luyến ái* (heterosexual) đã thay thế đường tiêm chích ma túy như là một phương thức lây truyền phổ biến thứ hai. Trong các quốc gia đang phát triển, như là Châu Phi Hạ Sahara, phương thức lây lan chủ yếu thông qua hoạt động dị tính luyến ái.

Virus HIV lây lan bởi con đường ngoài đường tiêu hóa, rất giống với virus viêm gan B. Điều này xảy ra khi:

1) Quan hệ tình dục: Quan hệ tình dục dị tính và đồng tính là phương thức lây truyền HIV phổ biến nhất. HIV có trong tinh dịch cũng như là dịch tiết âm đạo và cổ tử cung. Trong hoặc sau khi quan hệ, các tiểu thể virus xâm nhập qua các vết loét rất nhỏ ở trong âm đạo, trực tràng, dương vật hoặc niêm mạc niệu đạo. Phụ nữ có nguy cơ nhiễm HIV cao gấp hơn 20 lần so với nam giới khi quan hệ ở âm đạo, có thể là do sự tiếp xúc kéo dài với tinh dịch ở âm đạo, cổ tử cung và tử cung. Quan hệ tình dục ở đường hậu môn dường như làm tăng tỷ lệ lây nhiễm, có lẽ là do tổn thương niêm mạc thứ phát ở lớp thành mỏng của trực tràng. Các bệnh lây truyền qua đường tình dục cũng làm tăng tỷ lệ lây nhiễm. Các vi sinh vật như là *Treponema pallidum*, herpes simplex virus, *Chlamydia trachomatis* và *Neisseria gonorrhoeae* gây bào mòn lớp niêm mạc và thậm chí có thể làm gia tăng nồng độ HIV ở tinh dịch và dịch âm đạo. (Nhiễm khuẩn mào tinh, niệu đạo và niêm mạc âm đạo dẫn đến sự gia tăng các tế bào lympho và đại thực bào có chứa HIV). Quan hệ tình dục bằng đường miệng ít có khả năng dẫn đến sự lây nhiễm.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

2) Truyền chế phẩm máu: HIV có thể bị lây nhiễm vào máu toàn phần, hồng cầu lắng, tiểu cầu, bạch cầu, các yếu tố đông máu và huyết tương. Gamma – globulin không có vai trò trong sự lây nhiễm. Để làm giảm nguy cơ lây nhiễm từ các chế phẩm từ máu, những người hiến máu sẽ được cho sàng lọc về các yếu tố nguy cơ và các dấu ấn huyết thanh học (serologic marker) trong nhiễm khuẩn HIV. Phương pháp thứ hai bao gồm sàng lọc các kháng thể đối với HIV – 1 và HIV – 2 (bằng ELISA) và kháng nguyên p24. Bắt đầu từ năm 1999, Mỹ bắt đầu thực hiện việc khuếch đại acid nucleic để kiểm tra chất liệu di truyền ARN HIV – 1 trong máu. Kết quả ước tính là rủi ro lây nhiễm HIV do truyền máu đã giảm từ 1/500.000 trong năm 1995 xuống còn 1/1.600.000 trong năm 2003.

3) Tiêm chích ma túy dùng chung bơm kim tiêm: Điều này đã dẫn tới việc ngày càng gia tăng số lượng người bị lây nhiễm HIV ở các trung tâm đô thị.

4) Lây nhiễm từ mẹ sang con: Virus có thể lây truyền qua nhau thai, trong lúc sanh hoặc trong thời kỳ chu sinh với tỷ lệ lây nhiễm là 30%.

5) Cần chú ý đến sinh viên và nhân viên trong các cơ sở y tế: Nguy cơ lây nhiễm HIV từ việc bị kim tiêm đâm phải hay từ máu bị nhiễm HIV là 3/1000 (0,3%). Nguy cơ thấp hơn nhiều khi vô tình tiếp xúc với dịch cơ thể ở vùng da bị tổn thương. Hầu như không có nguy cơ khi tiếp xúc với bệnh nhân bị lây nhiễm HIV, trừ khi có sự tiếp xúc trực tiếp với máu hoặc dịch cơ thể. Nguy cơ tăng lên nếu như vết thương ở sâu, tiêm kim đâm vào trong động mạch hoặc tĩnh mạch của bệnh nhân mà nhìn thấy có máu nằm sẵn ở trong đó, hoặc nếu bệnh nhân có tải lượng virus (viral load) cao (MMWR, 1995). So với nguy cơ lây nhiễm HIV do kim tiêm (nguy cơ lây nhiễm 0,3%) thì nguy cơ bị lây nhiễm virus viêm gan B sau khi bị kim tiêm từ bệnh nhân có dương tính kháng nguyên HBe đâm phải vào khoảng 30% và trong virus viêm gan C là 3%.

6) Bằng chứng dịch tễ học cho thấy rằng virus KHÔNG hề lây lan qua muỗi đốt hay qua tiếp xúc thông thường (hôn, dùng chung thức ăn). Cũng không có bằng chứng về việc nước bọt, nước tiểu, nước mắt hoặc mồ hôi có thể làm lây truyền virus.

Lây Nhiễm Tế Bào

Một khi virion HIV đi vào trong dòng máu thì các glycoprotein gp160 của nó (bao gồm gp 120 và gp 41) sẽ liên kết với receptor CD4 trên các tế bào đích. Các receptor CD4 này hiện diện rất nhiều trên các tế bào lympho T hỗ trợ. Các tế bào thực sự được xem như là tế bào T – hỗ trợ CD4+. Các tế bào khác có lượng receptor CD4 thấp hơn và có thể trở nên bị lây nhiễm như là đại thực bào, mono bào và tế bào tua (dendritic cell) ở hệ thần kinh trung ương. Sau khi gắn kết với receptor CD4, lớp vỏ ngoài của virus kết dính với tế bào chủ bị lây nhiễm để cho phép lớp capsid đi vào bên trong. Một phần của bí mật làm thế nào mà HIV liên kết với thụ thể CD4 như sau: Để HIV kết dính và di chuyển qua màng tế bào thì màng tế bào phải có sự hiện diện của cả receptor CD4 và coreceptor (đồng thụ thể), như CCR5 hay CXCR4. Những receptor này được tìm thấy ở các tế bào lympho T – hỗ trợ và các đại thực bào.

Ở những bệnh nhân không thể tạo ra lượng CCR5 như người bình thường dường như có khả năng chống lại sự lây nhiễm HIV, và một số tế bào lympho nhất định có nguồn gốc từ protein (RANTES, MIP1 – α và MIP1 – β) liên kết với CCR5 dường như gây ức chế được sự lây nhiễm HIV. Những phát hiện này đã dẫn tới sự phát triển gần đây của một số loại thuốc HIV mới: các hoạt chất ức chế CCR5. (Cohen, 1996; Deng, 1996; Dragic, 1996; Alkhatib, 1996).

ARN của virus được phiên mã ngược thành AND bên trong tế bào chất. Chuỗi kép ADN được hình thành và được vận chuyển vào trong nhân tế bào, khi đó sẽ xảy ra tích hợp vào ADN của túc chủ. ADN được tích hợp có thể ẩn đi hoặc có thể kích hoạt để chỉ huy việc nhân lên của virus. Có một vài bằng chứng nói rằng những nhiễm khuẩn như lao, viêm phổi do nhiễm khuẩn bào tử Pneumocystis (PCP), nhiễm virus Cytomegalo, herpes, Mycoplasma hoặc tiêm ngừa, sẽ làm hoạt hóa các tế bào T và có thể thúc đẩy sự nhân đôi của virus bên trong các tế bào T. Việc kích thích các tế bào T làm sản xuất ra các protein liên kết với HIV LTR, thúc đẩy sự phiên mã của virus.

Tiếp theo sự nhân lên của virus, các vỏ capsid mới được hình thành sẽ bao xung quanh hai sợi ARN mới. Virion mới được tạo thành sẽ đi qua lớp màng tế bào chủ, chúng lấy đi một phần của màng tế bào để sử dụng như là một lớp vỏ bao ngoài, bỏ lại tế bào T bị chết.

Miễn Dịch Và Bệnh Lý

Sau khi nhiễm khuẩn ban đầu, HIV có thể ngay lập tức bắt đầu thực hiện quá trình sao chép, dẫn đến sự tiến triển nhanh chóng thành AIDS, hoặc có thể trở thành giai đoạn nhiễm khuẩn tiềm ẩn mạn tính. Trước đây, khuôn mẫu phổ biến nhất xảy ra qua 3 giai đoạn bắt đầu với việc lây nhiễm ban đầu, được biểu hiện bởi bệnh lý nhiễm virus cấp tính giống chứng tăng bạch cầu đơn nhân (mononucleosis). Giai đoạn thể ẩn không có biểu hiện bệnh lý này có khoảng thời gian bất định (có thể từ 1 năm cho đến 20 năm, trung bình là khoảng 8 năm). Sau khi tiến triển AIDS, hầu như bệnh nhân sẽ tử vong trong vòng 2 năm nếu như họ không được điều trị kháng virus tích cực. (Mục 26.7)

1) **Bệnh lý nhiễm virus cấp tính** giống chứng tăng bạch cầu đơn nhân (sốt, mệt mỏi, bệnh hạch bạch huyết, viêm họng v.v.) 80% tiến triển trong khoảng 1 tháng sau khi phơi nhiễm ban đầu. Có lượng HIV cao trong máu (virus huyết) ở giai đoạn này và virus lây nhiễm đến các hạch bạch huyết và đại thực bào. Sau đó có sự gia tăng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với HIV, dẫn đến việc làm giảm lượng virus trong máu và các triệu chứng trên lui khỏi. Tuy nhiên HIV vẫn tiếp tục nhân đôi trong các hạch bạch huyết và tế bào lympho ở máu ngoại vi.

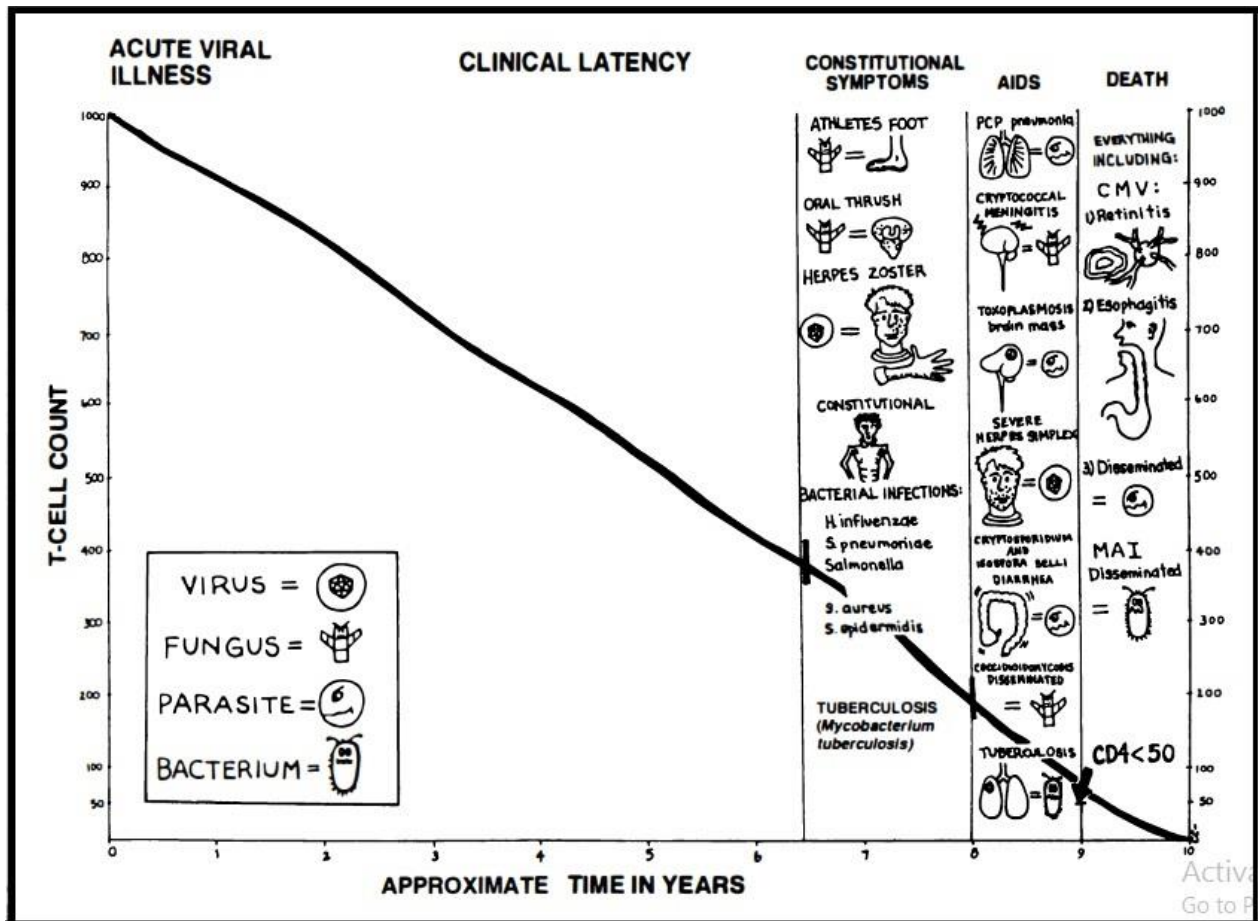
2) **Thể ẩn lâm sàng** tiếp diễn trung bình khoảng 8 năm, trong thời gian này sẽ không có các triệu chứng của AIDS, mặc dù cũng có một vài bệnh nhân tiến triển một khối u hạch bạch huyết lan tỏa (generalized lymphadenopathy), có thể là do sự tấn công thứ phát của hệ miễn dịch chống lại HIV ẩn núp trong các hạch bạch huyết. Virus ẩn náu thật ra không phải là không thực hiện sự sao chép, virus HIV vẫn tiếp tục sao chép ở trong các mô bạch huyết và **làm phá hủy dần dần các tế bào lympho T – hỗ trợ CD4**. Các tế bào T – hỗ trợ CD4 là một trong các tế bào đích của HIV. Virus tái tạo trong các tế bào này và làm **phá hủy** chúng.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Dần về cuối thời hạn 8 năm, bệnh nhân rất dễ bị mắc cảm với vi khuẩn và các nhiễm khuẩn ở da và có thể tiến triển các triệu chứng toàn thân như là sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm và u ở hạch bạch huyết.

3) **AIDS** tiến triển trung bình trong khoảng 2 năm sau đó là tử vong. Hiện nay ADIS được định nghĩa là khi số lượng tế bào lympho T CD4 giảm xuống dưới mức 200 (xác định bằng huyết thanh học trong nhiễm HIV như là xét nghiệm ELISA hoặc western blot) và/hoặc mắc một trong các nhiễm khuẩn cơ hội, trong đó các nhiễm khuẩn này chỉ thường xảy ra ở những bệnh nhân có tiến triển AIDS. Chúng bao gồm viêm thực quản do *Candida*, viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, ung thư Kaposi ác tính, và nhiều loại khác.

26.7. Thời kỳ nhiễm HIV lâm sàng (bệnh nhiễm virus cấp, thể ẩn lâm sàng và AIDS) cũng như các tế bào T CD4+ giảm theo thời gian và các nhiễm khuẩn cơ hội sẽ tiến triển vào lúc lượng tế bào T CD4 giảm dưới một mức nhất định.



1) Lượng tế bào T CD4+ bình thường là khoảng 1000 tế bào/ μ l máu. Ở những người bị nhiễm HIV thì số lượng sẽ giảm xuống khoảng 60 tế bào/ μ l máu/năm.

2) Số lượng tế bào T CD4+ giảm xuống còn khoảng 200 – 400 (sau khoảng 7 năm): Có các triệu chứng toàn thân (sốt, sụt cân, đổ mồ hôi đêm, u hạch) cũng như tiến triển các nhiễm khuẩn phức tạp ở da như bệnh bàn chân lực sỹ (athlete's foot) nghiêm trọng (hay nấm ở bàn chân), nấm

miệng (*Candida albicans*), herpes zoster. Các nhiễm khuẩn, nhất là với *Mycobacterium tuberculosis*, trở nên phổ biến hơn khi số lượng tế bào CD4 giảm xuống dưới 400!!

3) Số lượng tế bào giảm xuống hơn 200 (sau khoảng 8 năm): Khi hệ miễn dịch bị suy giảm nghiêm trọng thì một loạt các nhiễm khuẩn cơ hội chết người sẽ hình thành, như là viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, *Cryptococcus neoformans* và *Toxoplasma gondii*.

4) Số lượng tế bào T CD4+ giảm xuống hơn 50: Ở mức độ này thì hệ thống miễn dịch hầu như sụp đổ hoàn toàn. *Mycobacterium avium* ký sinh nội bào, thông thường chỉ lây nhiễm ở các loài chim thì bây giờ chúng lây truyền bệnh trên những bệnh nhân AIDS. Nhiễm virus Cytomegalo cũng tăng lên khi lượng tế bào giảm xuống từ 50 cho đến 0.

Tải Lượng Virus

Số lượng CD4 được sử dụng để xác định mức độ nghiêm trọng nhiễm HIV, nguy cơ nhiễm khuẩn cơ hội, tiên lượng và sự đáp ứng trong điều trị kháng virus. Hiện nay chúng ta có thể đo lường ARN HIV bằng phản ứng chuỗi polymerase (PCR) hoặc phân tích chuỗi phân nhánh của ADN (branched chain ADN assay). Các phương pháp này giúp củng cố chắc chắn rằng sự gia tăng nồng độ ARN HIV tăng cao (**tải lượng virus***) có tương quan đến việc gia tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cơ hội, nguy cơ tiến triển thành AIDS và nguy cơ tử vong (Mellors, 1996; Galetto – Lacour, 1996).

***Virus load:** hay còn gọi là tải lượng virus, là số lượng virus được tìm thấy trong người bị lây nhiễm. -ND-

Cho đến nay thì số lượng CD4 vẫn là yếu tố tiên lượng tốt nhất về nguy cơ hiện tại của bệnh nhân đối với các nhiễm khuẩn cơ hội. David Ho đã mô phỏng sự tương tự của đoàn tàu hỏa để giải thích các giá trị tiên lượng của tải lượng virus và số lượng CD4. Tải lượng virus nói cho bạn biết rằng tốc độ tại thời điểm tàu đang chạy hướng về vách núi (CD4 càng thấp thì càng nhanh tiến triển nhiễm khuẩn cơ hội và tử vong) trong khi số lượng CD4 cho bạn biết hiện tại đoàn tàu hỏa đang ở đâu! Ví dụ, nếu một bệnh nhân có lượng CD4 là 450 tế bào/ μ l và tải lượng virus là $>10^6$ nhân bản/ml vậy thì hiện tại bệnh nhân có nguy cơ thấp để tiến triển cơn viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (CD4 > 200 tế bào/ μ l) nhưng trong tương lai gần có nguy cơ cao suy giảm nhanh chóng số lượng CD4, nhiễm khuẩn cơ hội và tử vong nếu bệnh nhân không được điều trị.

Cơ Chế Gây Chết Tế Bào T

Dấu hiệu của nhiễm HIV đó là sự suy giảm dần số lượng tế bào T CD4+, làm cho hệ thống miễn dịch bị suy yếu đi và gây ra nhiễm khuẩn cơ hội thứ phát. Sinh bệnh học của việc suy giảm tế bào T CD4 vẫn còn đang bàn cãi. Cơ chế chính trong việc suy kiệt tế bào T CD4+ đó là việc tế bào chết theo chương trình (apoptosis). Các tế bào T CD4+ có thể bị tiêu diệt theo rất nhiều cách:

1) Có thể làm các tế bào T bị lây nhiễm liên hợp với nhau thông qua gp160 ở lớp vỏ ngoài protein của chúng và hình thành nên các tế bào đa nhân khổng lồ có đời sống ngắn ngủi.

2) gp160 ở trên màng tế bào T có thể làm cho tế bào không còn là chúng như trước nữa, dẫn đến sự phá hủy của tế bào T tự miễn (autoimmuno) bằng độc tố tế bào của tế bào lympho T CD8.

3) Các tế bào T CD4 không bị lây nhiễm ở bên cạnh cũng bị phá hủy bởi cơ chế qua trung gian Fas (Fas mediated mechanism) trong lúc kích hoạt chương trình gây ra cái chết của tế bào, hoặc là do quá trình ly giải của các protein HIV (Tat, gp120, Nef, Vpu) từ các tế bào bị lây nhiễm làm kích hoạt chương trình chết của những tế bào lân cận. Sự đa dạng của những cơ chế gây ra sự tự chết của tế bào T CD4+ này luôn là những mục tiêu có thể giúp ích cho việc điều trị.

Ý Nghĩa Lâm Sàng Của Những Điều Này Là Gì ?

Sự chết đi của tế bào T: Một người có sức khỏe tốt sẽ có khoảng 1000 tế bào T – hỗ trợ CD4+ trên mỗi μ l máu. Sự chết đi của tế bào T do HIV sẽ làm suy giảm khoảng 60 tế bào T CD4/ μ l trong mỗi năm. Tế bào T – hỗ trợ có vai trò rất quan trọng trong việc điều hòa hệ thống miễn dịch qua trung gian tế bào, hoạt hóa và “chiêu mộ” các đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào lympho B và các hệ thống miễn dịch khác. Khi các tế bào lympho T CD4+ bị chết đi thì hệ thống miễn dịch từ đó cũng bị suy giảm một cách nghiêm trọng.

Các tế bào đa nhân khổng lồ: Là những tế bào T liên hợp với nhau, điều này cho phép virus đi từ một tế bào đã bị lây nhiễm đến một tế bào khác vẫn chưa bị lây nhiễm mà **không cần phải đi vào trong máu**. Điều này sẽ bảo vệ virus khỏi các kháng thể ở trong hệ tuần hoàn.

Các tế bào lympho B: Thực tế HIV không lây nhiễm lên các tế bào B; tuy nhiên, các tế bào lympho vẫn sẽ bị rối loạn chức năng khi có xảy ra lây nhiễm với HIV. Sự hoạt hóa các tế bào B đa dòng (polyclonal), dẫn đến sự lan tràn các globulin miễn dịch. **Chứng tăng gamma – globulin huyết** (hypergammaglobulinemia) làm hình thành nên phức hợp miễn dịch và tạo ra các tự kháng thể (autoantibody). Rối loạn chức năng quan trọng nhất đó là giảm khả năng sản xuất ra các kháng thể để đáp ứng với các kháng nguyên mới hoặc khi tiêm chủng. Điều này rất nghiêm trọng ở những đứa trẻ sơ sinh bị nhiễm AIDS bởi vì chúng không thể phát triển hệ thống miễn dịch dịch thể (humoral immunity) để đáp ứng với rất nhiều loại kháng nguyên mới mà chúng tiếp xúc.

Bạch cầu đơn nhân và đại thực bào: Khi HIV lây nhiễm vào các tế bào này, lúc đó sẽ hoạt hóa quá trình phân chia bên trong chúng. Tuy nhiên, các tế bào này lại không bị phá hủy bởi HIV. Điều này có ý nghĩa về mặt lâm sàng theo 2 hướng:

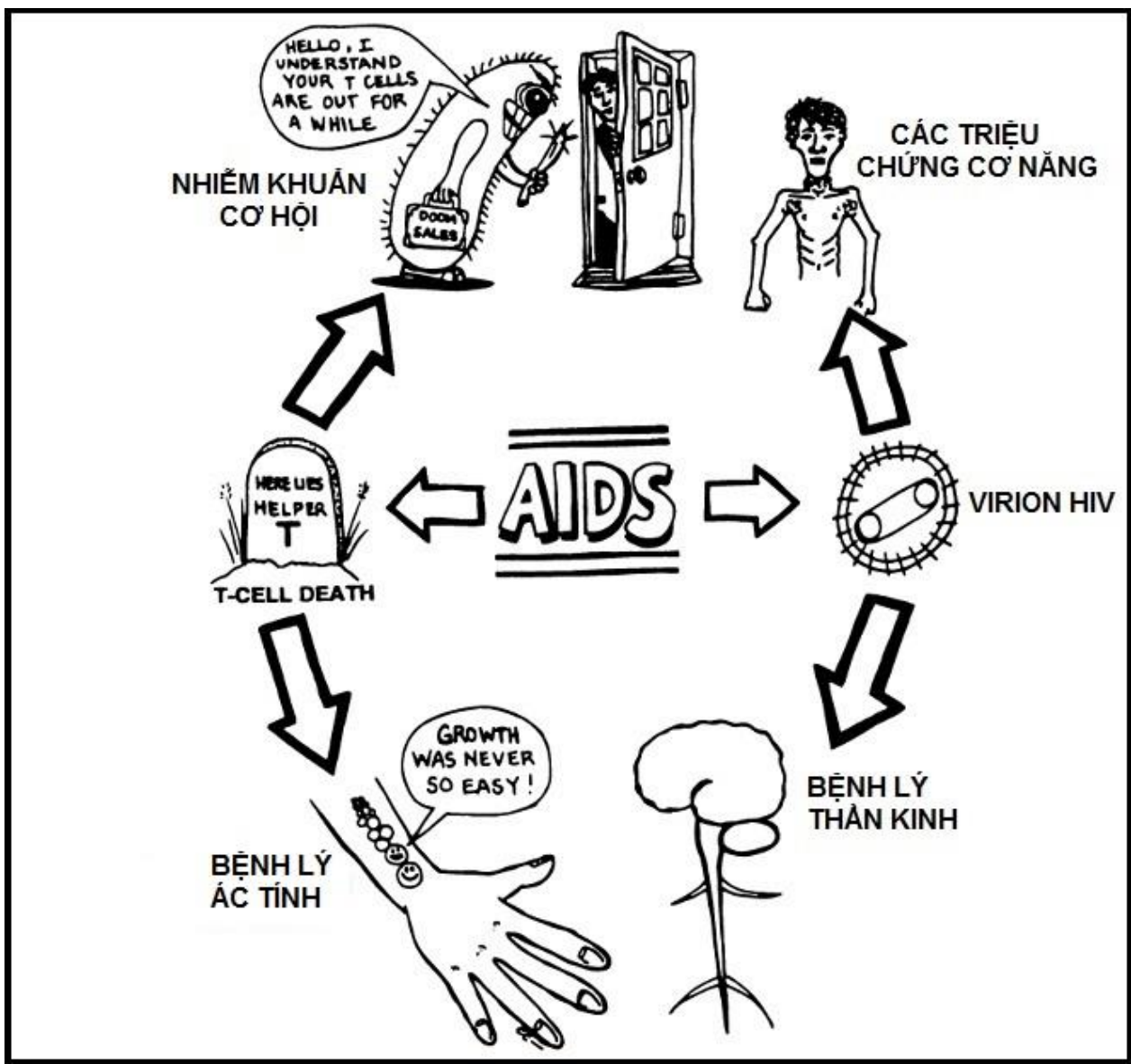
1) Các bạch cầu đơn nhân và đại thực bào có vai trò như là nơi cư trú để HIV thực hiện việc sao chép, khi đó sẽ làm những tế bào này tránh khỏi sự phá hủy của hệ thống miễn dịch.

2) Các tế bào di chuyển qua hàng rào máu – não, mang theo virus HIV vào hệ thống thần kinh trung ương. HIV gây ra bệnh lý ở não, và loại tế bào chiếm ưu thế đang ẩn nấp bên trong hệ thống thần kinh trung ương đó là dòng tế bào đơn nhân – đại thực bào (monocyte macrophage cell line).

TỔNG THỂ: Nhiễm HIV làm suy giảm số lượng và chức năng của tế bào lympho T (hỗ trợ) CD4. Trong khi các tế bào T – hỗ trợ CD4 lại đều có liên quan đến tất cả các phản ứng của hệ thống miễn dịch, vì vậy trong tất cả các tế bào miễn dịch thì có một vài loại bị biến đổi chức năng. Vì số lượng tế bào T bị suy giảm, nên tác chủ trở nên dễ mắc cảm với các loại nhiễm khuẩn hiếm khi xảy ra và nhiễm khuẩn ác tính – là những loại nhiễm khuẩn bình thường rất dễ được kiểm soát bởi một hệ thống miễn dịch nguyên vẹn.

HỘI CHỨNG SUY GIẢM MIỄN DỊCH MẮC PHẢI (AIDS)

26.8. Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) là một bệnh lý cực kỳ phức tạp. Để hiểu rõ hơn về sự phức tạp này hãy xem xét 2 quá trình sau: 1) Virus HIV gây ra bệnh lý trực tiếp và 2) Virus HIV gây ra bệnh lý thứ phát khi ở tình trạng suy giảm miễn dịch.



1) Bệnh trực tiếp do virus

Các triệu chứng cơ năng (lan rộng khắp cơ thể)

Tổn thương thần kinh

2) Bệnh lý thứ phát trong tình trạng suy giảm miễn dịch

Sự thất bại của hệ thống miễn dịch giám sát (immune surveillance) trong việc ngăn chặn các bệnh lý ác tính

Nhiễm khuẩn thứ phát từ các mầm bệnh hoặc từ các vi khuẩn chí (nhiễm khuẩn cơ hội).

Các Triệu Chứng Cơ Năng

Những bệnh nhân AIDS có các biểu hiện như đổ mồ hôi đêm, sốt, u hạch bạch huyết và sụt cân trầm trọng. Việc sụt cân như vậy thường được gọi là hội chứng suy mòn (wasting syndrome).

Bệnh Lý Thần Kinh

Virus HIV được các tế bào bạch cầu đơn nhân – đại thực bào mang vào trong hệ thần kinh trung ương. Đến nay vẫn chưa rõ có phải liệu tổn thương thần kinh có phải là do bởi sự ức chế phát triển nơ-ron của lớp vỏ protein bao ngoài của virus HIV hay không, hay tổn thương thần kinh này là xuất phát từ sự tự miễn được gây ra do chính bởi bản thân các tế bào bạch cầu đơn nhân – đại thực bào đã bị lây nhiễm.

Có rất nhiều bệnh nhân nhiễm HIV bị một số rối loạn chức năng thần kinh. Não có thể bị tổn thương lan rộng (bệnh não), dẫn đến quá trình gia tăng suy giảm chức năng nhận thức được gọi là phức hợp sa sút trí tuệ do AIDS (AIDS dementia complex). Nhiễm khuẩn màng não dẫn đến viêm màng não vô khuẩn. Tủy sống cũng có thể bị nhiễm khuẩn, dẫn đến bệnh lý tủy sống (myelopathy), và còn liên quan đến thần kinh ngoại biên dẫn đến bệnh lý thần kinh.

Bệnh Lý Ác Tính

Những bệnh nhân AIDS có nguy cơ cao mắc **u tế bào lympho B** (B – cell lymphoma), thường xuất hiện như là một khối u não. Có khoảng một nửa số tế bào u lympho B ở những bệnh nhân AIDS được thấy là có chứa ADN virus Epstein – Barr.

Một kiểu bệnh lý ác tính thường gặp khác cũng liên quan đến AIDS đó là **ung thư Kaposi**. Hầu hết các trường hợp ung thư Kaposi đều xảy ra ở những người đồng tính (96%), điều này cho thấy rằng có thể có yếu tố đồng nhiễm (co-factor) kèm theo, dường như đó là một loại virus herpes được gọi là **HHV – 8**, bởi vì các chuỗi ADN **HHV – 8** được tìm thấy bên trong khối u Kaposi, và nồng độ các kháng thể kháng HHV – 8 cũng tăng rất cao ở hầu hết các bệnh nhân mắc ung thư Kaposi (80%) và ở những người đồng tính dương tính HIV (35%) (Moore, 1995; Kedes, 1996; Gao, 1996). Các tổn thương có màu đỏ cho tới tím nhạt, các dạng mảng bám hoặc u cục và nổi ở bề mặt da khắp cơ thể. Quá trình tiến triển có thể từ một loại bệnh lý không xâm lấn

(nonaggressive disease) và chỉ nổi ở bề mặt da cho đến quá trình xâm lấn vào trong da, các hạch bạch huyết, phổi và đường tiêu hóa.

Ngoài ra, những người nhiễm HIV cũng gia tăng nguy cơ u lympho không Hodgkin (nguy cơ cao hơn gấp 100 lần so với những người bình thường), u lympho Hodgkin (nguy cơ cao gấp khoảng 10 lần), ung thư cổ tử cung (có liên quan đến yếu tố đồng nhiễm HPV) và tân sinh trong biểu mô hậu môn (anal intraepithelial neoplasia), ở những người đồng tính nam.

Nhiễm Khuẩn Cơ Hội

Hầu như các hiệu ứng phổ biến ở những bệnh nhân AIDS đều là do nhiễm khuẩn thứ phát bởi các vi khuẩn cơ hội. Đây là những loại vi sinh vật rất dễ bị tiêu diệt bởi hệ thống miễn dịch nhưng khi hàng rào tế bào T – hỗ trợ bị suy giảm thì chúng sẽ gây tàn phá cơ thể bệnh nhân (**xem Mục 26.7**)

Nhiễm Khuẩn Lao Và Các Loại Vi Khuẩn Khác.

Miễn dịch dịch thể bị hư hại do rối loạn chức năng tế bào B khi bị lây nhiễm HIV. Do đó những người bị nhiễm HIV có nguy cơ cao bị lây nhiễm với những vi khuẩn không có lớp vỏ ngoài (encapsulated organism), nhất là với *Streptococcus pneumoniae*. Trên thực tế, nguy cơ bị nhiễm khuẩn phế cầu ở những bệnh nhân HIV được chứng minh là cao gấp hơn 20 lần so với những người không bị nhiễm HIV trong một nghiên cứu khảo sát được thực hiện ở San Francisco.

Mycobacterium tuberculosis: Hãy nhớ lại vai trò then chốt của hệ miễn dịch qua trung gian tế bào trong việc chống lại *Mycobacterium tuberculosis*. Những bệnh nhân AIDS có nhiễm khuẩn tiềm ẩn có nguy cơ cao tái phát trở lại bệnh lao (nguy cơ tăng khoảng 10% mỗi năm) so với những người không nhiễm HIV (10% trong suốt cuộc đời).

***Mycobacterium avium* ký sinh nội bào (MAI)**: Đây là một loại trực khuẩn lao không điển hình, thuộc một phần trong nhóm *Mycobacterium avium* phức tạp (**MAC**), loại vi khuẩn lao này có liên quan đến sự nhiễm khuẩn ở rất nhiều bộ phận của bệnh nhân bị lây nhiễm (đường tiêu hóa, tủy xương, hạch bạch huyết, phổi, máu). Nó gây ra bệnh lý mang tính tàn phá cơ thể như sốt, đổ mồ hôi đêm, sụt cân, thường xuyên bị tiêu chảy (nhiễm khuẩn đường tiêu hóa) và làm tăng chỉ số xét nghiệm chức năng gan. Ngoài ra, nó cũng là nguyên nhân phổ biến gây ra **FUO** (sốt không rõ nguyên nhân) ở những bệnh nhân mắc AIDS và có số lượng CD4 <50 tế bào/mm³.

Nhiễm Nấm

Candida albicans: Đây là loại nấm rất phổ biến ở những bệnh nhân bị lây nhiễm HIV. Nó gây ra nấm miệng và viêm thực quản. Bệnh nấm miệng trông giống như các mảng bám trắng bám trên niêm mạc miệng và khi cạo nhẹ bằng que đè lưỡi sẽ làm cho các vùng đó bị chảy máu. (Xem thêm trang xxx)

Cryptococcus neoformans: Loại nấm này gây viêm màng não ở những người mắc AIDS và số lượng CD4 <100 tế bào/mm³. Sốt, buồn nôn, nôn mửa có thể gợi ý về viêm màng não do nhiễm cryptococcus. Điều quan trọng: những bệnh nhân AIDS cũng có biểu hiện tương tự như ở người cao tuổi và trẻ em: Nhưng không có hệ thống miễn dịch đầy đủ nên họ thường không có biểu hiện của một cơn viêm màng não. Chỉ có khoảng 25% bệnh nhân AIDS bị viêm màng não sẽ có xuất hiện cơn đau đầu, thay đổi trạng thái thần kinh (mental status change) hoặc có dấu hiệu màng não (meningeal sign). Ví dụ: Bình thường một người bị viêm màng não (meningitis) sẽ có nhiễm khuẩn màng não (meningeal inflammation) kèm theo chứng kích thích màng não (meningismus), như là dấu hiệu Kernig và Brudzinski dương tính, dấu cổ cứng, đau đầu. Một bệnh nhân AIDS có thể có một cơn viêm màng não nghiêm trọng nhưng chỉ kèm theo sốt. Bạn phải có một sự nghi ngờ cao độ và thường xuyên chỉ định chọc dò dịch não tủy để xét nghiệm trên những bệnh nhân AIDS mà có kèm theo sốt. (Xem thêm trang xxx).

Histoplasma capsulatum* và *Coccidioides immitis: Đây là những loại nấm lây truyền bệnh ở bệnh nhân AIDS, chúng gây nhiễm khuẩn ở màng não, phổi, da và những vùng khác. (Xem thêm trang xxx)

Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (PCP): Đây là một loại nhiễm khuẩn cơ hội rất phổ biến ở bệnh nhân AIDS. Nếu không có điều trị dự phòng, thì mỗi năm lại tăng 15% nguy cơ nhiễm khuẩn khi số lượng tế bào T CD4 giảm dưới 200. Những bệnh nhân AIDS tiến triển PCP sẽ có biểu hiện ho và giảm oxy huyết. Kiểm tra phim X – quang có thể bình thường hoặc có sự thâm nhiễm mô kẽ. Tràn dịch màng phổi làm gia tăng phức tạp thêm 2% ở những trường hợp PCP. Có khoảng 80% số bệnh nhân AIDS sẽ mắc căn bệnh này ít nhất là một lần trong đời **nếu không** được chỉ định dùng kháng sinh dự phòng. Tại sao lại không gọi là **PJP**? Do là thói quen cũ khó mà bỏ được. Vào năm 2002, điều này đã được xác minh là pneumocystis carinii là một chủng gây nhiễm khuẩn cho chuột và pneumocystis jiroveci gây nhiễm khuẩn cho người, nhưng chúng ta vẫn tiếp tục gọi nó là PCP và bị gán ghép cho tới ngày hôm nay!! (Xem thêm Chương 31/Protozoa).

Nhiễm Virus

Herpes zoster: Các nốt phỏng da đau đớn tiến triển lan tràn ở trên bề mặt da vì virus varicella – zoster (virus tiên phát gây thủy đậu) chỉ nổi theo rễ lưng dây thần kinh cảm giác (dorsal sensory ganglia). Những bệnh nhân AIDS còn có thể phát triển zona ở những vùng không phải là da (non-dermatomal)

Virus Epstein – Barr (EBV), là một virus khác thuộc họ virus herpes, được cho là gây ra chứng **bạch sản dạng lông ở miệng** (oral hairy leukoplakia, **OHL**). OHL thường tiến triển khi lượng CD4 <400 và nó có đặc điểm là các mảng trắng có hình dạng giống nếp gấp mọc ra ở hai bên lưỡi. Nó khác với nấm miệng Candida ở chỗ là các mảng OHL sẽ không bị mất đi khi cạo bằng que đè lưỡi. Hãy nhớ rằng EBV còn liên quan đến u tế bào lympho B ở hệ thần kinh trung ương.

Herpes simplex: nhiễm virus này sẽ dẫn đến các cơn bộc phát bệnh nghiêm trọng ở sinh dục và miệng.

Virus Cytomegalo (CMV): Loại virus này có thể gây ra viêm màng mạch – võng mạc mắt (chorioretinitis) và mù lòa. Các tổn thương mà ta nhìn thấy ở những bệnh nhân AIDS phải được xem xét cẩn thận bởi vì nó có thể đại diện cho các tổn thương võng mạc do CMV gây ra hoặc các khối u não do nhiễm Toxoplasma và u lympho. CMV còn có thể gây ra viêm thực quản (đau kèm theo sưng phù) và tiêu chảy.

Nhiễm Ký Sinh Trùng

Toxoplasma gondii: Loại ký sinh trùng này có thể gây ra các tổn thương **u** (mass) ở não trong khoảng 15% số bệnh nhân AIDS. Những bệnh nhân này có biểu hiện sốt, đau đầu và các khiếm khuyết thần kinh (neurologic deficit) như là động kinh, liệt mềm và chứng mất ngôn ngữ (aphasia). CT scan sẽ giúp tăng mức độ tương phản của các khối u trong não. (Xem thêm trang **xxx**).

Cryptosporidium, Microsporidia và Isosporabelli: Đây là loại ký sinh trùng gây ra tiêu chảy mạn tính cho những bệnh nhân AIDS. (Xem thêm trang **xxx**).

Chẩn Đoán HIV Và AIDS

Sau khi lây nhiễm HIV, ARN của virus và các kháng nguyên (như là p24) có thể được phát hiện ở trong máu trong khoảng vài tuần. Sau 3 đến 6 tuần thì các kháng thể chống lại các kháng nguyên HIV xuất hiện. **Xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym** (enzyme – linked immunosorbent assay, **ELISA**) giúp phát hiện các kháng thể này. Đây là loại xét nghiệm cực kỳ nhạy cảm với để phát hiện nhiễm HIV (độ nhạy cảm là 99,5%), nhưng nó cũng thường cho **kết quả dương tính giả**.

Xét nghiệm western blot thường được dùng để xác minh lại kết quả dương tính của ELISA. Trong xét nghiệm này, các kháng nguyên HIV (gag, pol và env) được phân chia ra theo các dải băng trên tờ giấy dựa trên trọng lượng phân tử. Sau đó huyết thanh của một người được gắn trên tờ giấy này. Nếu huyết thanh có chứa các kháng thể chống các kháng nguyên HIV thì chúng sẽ gắn vào các kháng nguyên trên tờ giấy. Cuối cùng, các kháng thể kháng con người (anti – human antibody), đã được gắn cùng với các enzym, được cho thêm vào. Khi đó những kháng thể này sẽ gắn lên các kháng thể đang liên kết với kháng nguyên và làm phát quang “các dải băng” trên tờ giấy. Xét nghiệm western blot được xem là dương tính nếu nó có dải băng chứa các sản phẩm gen HIV (p24, gp41, gp120) phát quang. (Xem **Mục 26.5 và 26.6**).

Một số xét nghiệm nhanh HIV cho kết quả khi mà các kháng thể HIV đã có sẵn trước đó. Xét nghiệm nhanh có kết quả trong khoảng 5 – 40 phút. Các mẫu vật trong xét nghiệm nhanh bao gồm máu, huyết tương và nước bọt. Các xét nghiệm này có độ nhạy cảm và đặc hiệu rất cao (>99%), nhưng cũng phải được xác nhận lại bằng xét nghiệm western blot.

Trong “giai đoạn cửa sổ”, tức là 3 tới 6 tuần sau khi bị lây nhiễm HIV, những người đó có thể có virus HIV đang lưu hành trong dòng máu, nhưng vẫn chưa hình thành các kháng thể chống HIV. Trong giai đoạn này, bác sỹ lâm sàng có thể cho làm một xét nghiệm chẩn đoán bằng cách đo lường trực tiếp ARN HIV với phản ứng chuỗi polymerase (PCR). Hạn chế chủ yếu của PCR cho việc chẩn đoán đó là chi phí và khoảng thời gian thường khá dài giữa quá trình lấy mẫu và kết quả của xét nghiệm.

Việc lây nhiễm HIV cần phải được nghi ngờ khi một cá nhân thuộc nhóm có nguy cơ cao (quan hệ tình dục, tiêm chích ma túy, bạn tình của người đó cũng thuộc nhóm có nguy cơ cao v.v.) có tiến triển các triệu chứng cơ bản như sốt, đổ mồ hôi đêm và phì đại đa hạch hoặc các nhiễm khuẩn tái phát, lao, zona ở da hoặc nấm da, hoặc nấm miệng (*Candida*).

AIDS được chẩn đoán khi số lượng tế bào lympho T CD4 nhỏ hơn 200 (đo lường bằng các xét nghiệm tương tự trong nhiễm HIV như là xét nghiệm ELISA hay western blot) và/hoặc bệnh nhân có một trong các nhiễm khuẩn cơ hội, mà các nhiễm khuẩn này chỉ xảy ra ở những bệnh nhân có tiến triển AIDS. Bao gồm viêm thực quản do nhiễm *Candida*, viêm phổi do *Pneumocystis carinii*, ung thư Kaposi ác tính và nhiều loại nhiễm khuẩn khác.

KIỂM SOÁT, ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA?

Các nỗ lực nhằm kiểm soát virus đang được thực hiện theo 4 bước sau:

- 1) Phòng ngừa lây nhiễm HIV
- 2) Phát triển vaccin
- 3) Kiểm hãm sự phát triển của virus HIV, một khi đã xảy ra lây nhiễm
- 4) Điều trị các nhiễm khuẩn cơ hội, điều này cuối cùng rồi cũng gây ra tử vong.

Phòng Ngừa

Giáo dục để phòng tránh các hoạt động có nguy cơ cao (dùng chung kim tiêm, có nhiều bạn tình, tình dục không an toàn).

Sàng lọc các sản phẩm từ máu bằng ELISA, kháng nguyên p24 và khuếch đại acid nucleic ARN HIV.

Phát Triển Vaccin

Mục đích của việc tiêm chủng đó là kích thích đáp ứng miễn dịch, điều này sẽ chống lại được sự nhiễm khuẩn kế tiếp. Hầu như các vaccin gây kích thích phản ứng kháng thể với kháng nguyên của virus, điều này gây ra vô hiệu hóa (neutralization) virus. Những người bị lây nhiễm HIV sẽ phát triển các kháng thể chống lại các yếu tố quan trọng của HIV. Sự gia tăng ác kháng thể kháng HIV trong giai đoạn sớm sẽ liên kết với một vùng siêu biến glycoprotein pg120 của lớp vỏ ngoài, được gọi là **vòng V₃** (V₃ loop). Các kháng thể đặc hiệu V₃ này sẽ chỉ vô hiệu hóa

chính xác được chủng HIV mà đã được phát hiện bởi kháng thể. Hắc tinh tinh được tiêm kháng thể đơn dòng trung hòa V₃ (tiêm chủng thụ động) và những con hắc tinh tinh đã tạo được sự miễn dịch chủ động với glycoprotein V₃ của lớp vỏ ngoài sẽ được bảo vệ khỏi một vài chủng tế bào HIV tự do (cell – free HIV) được tiêm vào chúng. Những vaccin này chỉ có tác dụng chống lại những loài virus HIV mà có vùng siêu biến V₃ và chỉ trong khoảng thời gian mà tính miễn dịch đạt đỉnh (peak immunity).

Đáp ứng kháng thể khác xảy ra sau đó có tác dụng chống lại các miền (domain) liên kết CD4 (gp160, bao gồm gp120 và gp41); những miền này có vai trò trong việc liên kết với các receptor của tế bào lympho T – hỗ trợ CD4. Các kháng thể chống lại các miền này sẽ phát hiện ra sự liên kết của virus với các receptor CD4, làm vô hiệu hóa HIV – 1 trong ống nghiệm (in vitro).

Vì sự đáp ứng của các kháng thể kể trên phát triển cùng với sự lây nhiễm HIV và cùng với tất cả những nỗ lực liên tục để phát triển ra một loại vaccin, vậy thì tại sao chúng ta lại bảo rằng sự thành công của việc chủng ngừa là một thực tế xa vời?!

Có rất nhiều thử thách để phát triển thành công một loại vaccin chống lại HIV – 1:

1) **Đột biến nhanh:** Lớp vỏ ngoài glycoprotein của HIV có khả năng biến đổi nhanh chóng, vì thế cho nên chúng có rất nhiều chủng khác nhau. Vòng V₃ của gp120 biến đổi rất nhanh và enzym phiên mã ngược thì lại có liên quan đến sự sinh sản nhanh của virus qua một tiến trình bệnh lý kéo dài dẫn đến sự hình các “chủng biến đổi” khác nhau, thậm chí là khi điều này xảy ra trên cùng 1 người. Trong khi vaccin lại cần mục tiêu có tính ổn định giống như các miền liên kết với CD4.

2) **HIV được lây truyền từ tế bào qua tế bào:** Với sự hình thành hợp bào khổng lồ, HIV có khả năng di chuyển từ một tế bào này sang một tế bào khác mà không cần phải đi vào trong dòng máu. Vì thế virus có thể thoát khỏi hệ miễn dịch dịch thể hoặc miễn dịch trung gian qua tế bào. Tác dụng bảo vệ chống lại sự lây nhiễm HIV yêu cầu cần phải có hệ miễn dịch trung gian qua tế bào: các protein của HIV trong tế bào bị lây nhiễm được trình diện trên bề mặt tế bào được liên kết với các phân tử nhóm I của hệ thống trình diện kháng nguyên. Các tế bào lympho T – gây độc đặc hiệu với HIV lưu hành trong hệ tuần hoàn sẽ nhận ra phức hợp này và làm ly giải tế bào, gây phá hủy HIV ở bên trong. Sự đáp ứng qua trung gian tế bào này xảy ra ở những bệnh nhân HIV, và một vaccin thật sự thành công thì sẽ phải kích thích được “cánh tay đắc lực” này của hệ miễn dịch.

3) **Thiếu thốn mô hình động vật:** Chúng ta muốn một mô hình động vật mà dễ kiếm được, giá thành rẻ và tiến triển bệnh lý giống như AIDS khi bị cho lây nhiễm với HIV. Thực tế thì không có nhiều mô hình như vậy. Chỉ có một vài loài có thể bị lây nhiễm đó là loài khỉ to lớn; chúng rất đắt tiền, hiếm và không bị AIDS khi bị lây nhiễm với HIV. Tuy nhiên, phản ứng kháng thể của chúng với HIV có thể xảy ra sau đó, và chúng sẽ tiến triển bệnh lý giống như AIDS (AIDS – like disease) khi bị lây nhiễm với SIV (một loại virus có trình tự gen tương đồng với HIV – 2).

Các Nỗ Lực Nghiên Cứu Vaccin Hiện Nay

1) **Virus sống** có thể bị biến đổi hoặc bị giảm suy yếu vì thế chúng sẽ mất đi tính độc lực trong khi vẫn kích thích hệ miễn dịch (ví dụ: vaccin bại liệt và sởi). Loại vaccin này sẽ kích thích hệ miễn dịch tế bào và miễn dịch dịch thể, cũng như là miễn dịch niêm mạc (mucosal immunity). Các nghiên cứu về virus sống đã sử dụng SIV và HIV – 2, những virus không gây ra bệnh lý thứ phát do đã bị xóa bỏ gen. Hạn chế của phương pháp này có liên quan đến các đột biến nguy hiểm mới ở những virus không gây bệnh, điều này có thể làm cho chúng gây bệnh trở lại. Ngoài ra, những loài khi to lớn kể trên không tiến triển bệnh lý giống AIDS, vậy thì làm thế nào mà chúng ta có thể chắc chắn rằng loại vaccin này sẽ không gây ra bệnh cho người?

2) **Vaccin tái tổ hợp lớp vỏ ngoài glycoprotein HIV – 1** có thể được tạo ra bằng cách ghép nối gen HIV, là những gen tham gia mã hóa cho kháng nguyên glycoprotein của lớp vỏ ngoài (vòng V₃, miền liên kết CD4 hoặc những loại khác), vào trong ADN của các dòng tế bào ung thư (tumor – cell line). Các tế bào ung thư sẽ sản xuất ra một lượng lớn glycoprotein của lớp vỏ ngoài HIV, khi đó chúng có thể được sử dụng như là một loại vaccin. Vaccin viêm gan B được sản xuất theo phương pháp này, bằng các dòng tế bào sản xuất ra kháng nguyên bề mặt viêm gan B (HbsAg). Tuy nhiên, như đã đề cập ở trên, những loại vaccin này chỉ có tác dụng chống lại virus khi virus có một vùng kháng nguyên chuẩn xác cùng với vaccin và chỉ trong giai đoạn hệ miễn dịch đạt đỉnh. Ngoài ra, chúng ta còn thất bại trong việc hoạt hóa sự đáp ứng của tế bào lympho T – gây độc.

3) **Vaccin vector tái tổ hợp** (recombinant vector vaccin) sử dụng các loại virus không phải HIV (non – HIV virus), là những loại virus không gây bệnh cho con người hoặc là những loại virus đã bị bất hoạt để truyền các bản sao từ các gen của HIV vào các tế bào bên trong cơ thể. Virus vaccinia (là những virus sống đã bị suy yếu được sử dụng trong vaccin đậu mùa), virus canarypox (là một loại virus sống gây bệnh ở chim, nhưng không gây bệnh cho người), trực khuẩn Calmette – Guerin (loại vi khuẩn được sử dụng để tạo ra vaccin lao), và các chủng adenovirus là một vài loại vi khuẩn được sử dụng như là một vector trong các thử nghiệm về vaccin. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng có đáp ứng kháng thể (miễn dịch thể dịch) và đáp ứng tế bào lympho T (miễn dịch đáp ứng) với các loại protein được tạo ra bởi những loài vi khuẩn tái tổ hợp này trên.

4) **Vaccin ADN** chứa một lượng nhỏ gen HIV, chúng trực tiếp đi vào bên trong cơ thể thông qua các thể plasmid và hy vọng chúng sẽ được thu nhận bởi các tế bào và được sử dụng để tạo ra các protein HIV có cấu trúc tương tự như một trong số các protein của HIV thật. Phương pháp này được kỳ vọng là sẽ kích hoạt được sự đáp ứng của miễn dịch dịch thể và cả miễn dịch đáp ứng.

5) “**Kế hoạch prime - boost**” hiện nay là phương pháp phổ biến nhất trong phát triển vaccin. Chiến lược này sử dụng 2 loại vaccin bất kỳ, thường là một sự kết hợp các loại vaccin kể trên, để tạo ra một sự đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ hơn nữa. Kế hoạch prime – boost đã được sử dụng khi cuộc thử nghiệm vaccin đã khá thành công trong lần đầu tiên cho đến ngày hôm nay. Sử dụng vaccin thứ nhất (prime) đó là vaccin canary pox (**vaccin vector tái tổ hợp**), tiếp theo sử dụng vaccin thứ hai (boost) là vaccin HIV – 1 gp120 (**vaccin tái tổ hợp lớp vỏ ngoài glycoprotein**

HIV – 1), các nhà nghiên cứu ở Thái Lan đã có thể chứng minh được việc làm giảm sự xâm nhập của virus HIV ở mức độ vừa phải ở những người tình nguyện tiêm vaccin so với nhóm chứng. Kết quả thu được khá khiêm tốn, giảm 31% trong tổng số người nhiễm HIV, dầu như vậy vẫn nên khuyến khích. Vì dù sao đây vẫn là sự thành công đầu tiên kể từ khi bắt đầu các cuộc thử nghiệm vaccin HIV từ năm 1987!

Giới Hạn Sự Phát Triển Của Virus

Trị liệu 3 loại thuốc – Trị Liệu Kháng Retrovirus Hiệu Lực Cao (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) đã được sử dụng để hỗ trợ hệ thống miễn dịch ở những người dương tính với HIV hoặc bệnh nhân AIDS, mục đích là làm giảm nguy cơ tiến triển các nhiễm khuẩn cơ hội, bao gồm *Mycobacterium avium*, viêm võng mạc do CMV hoặc nấm miệng do nhiễm *Candida*. Hãy xem chương 29, chương kháng sinh kháng virus, trong chương đó chúng ta sẽ cùng thảo luận nhiều hơn về các chiến lược sử dụng thuốc kháng HIV hiện nay.

Điều Trị Các Nhiễm Khuẩn Cơ Hội

1) **Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (PCP)**: Trimethoprim và Sulfamethoxazole được chỉ định để dự phòng khi mà số lượng tế bào T CD4+ giảm dưới mức 200 – 250. Có hơn 90% case nhiễm PCP đang bị ngăn chặn bằng can thiệp dự phòng này.

2) **Nhiễm toxoplasma**: Các tổn thương não được điều trị bằng sự kết hợp tetrahydrofolate reductase inhibitor/sulfa được gọi là pyrimethamine/sulfadiazine. Bệnh nhân sẽ được cải thiện nhanh chóng. Trong thực tế, nếu như không có một khối u não khu trú (được nhìn bằng CT scan) trong 2 – 3 tuần, thì khi đó việc chẩn đoán nhiễm toxoplasma là không chắc chắn. Sinh thiết não nên được thực hiện để xác định liệu khối u đó có phải là u lympho tế bào B hay không.

Loại thuốc tương tự (trimethoprim và sulfamethoxazole), những loại được sử dụng để dự phòng PCP, còn có tác dụng ngăn chặn nhiễm toxoplasma! Một mũi tên trúng hai con chim.

3) ***Mycobacterium tuberculosis* và *Mycobacterium avium* – ký sinh nội bào**: Việc điều trị nhiễm khuẩn lao đã được trình bày ở Chương 15/*Mycobacterium*.

Azithromycin hoặc **clarithromycin** có thể được chỉ định sớm để phòng ngừa các nhiễm khuẩn do MAI sau này.

4) **CMV**: Điều trị với ganciclovir hoặc foscarnet có thể ngăn ngừa quá trình mất dần thị giác.

5) **Herpes, Varicella – zoster**: Acyclovir

6) ***Candida albicans***: Các chế phẩm đường uống như clotrimazole, nystatin hoặc fluconazole có tác dụng trong điều trị viêm họng và viêm thực quản do nấm *Candida*. Nhiễm nấm toàn thân được điều trị với amphotericin B hoặc fluconazole tiêm tĩnh mạch.

7) **Nhiễm các loại vi khuẩn**: sử dụng các loại kháng sinh phù hợp.

LỜI KẾT

AIDS là một loại bệnh lý không hề có nhân phẩm, một loại bệnh lý làm hư hại hệ thống miễn dịch, chúng cho phép tất các loại nhiễm khuẩn tại họa xâm nhập vào cơ thể. Bạn đã và đang trở thành một người bác sỹ trong thời buổi bình minh của một loại đại dịch mới, vì thế bạn chắc chắn sẽ đóng một vai trò quan trọng trong việc kiểm soát cơn đại dịch này.

CHƯƠNG 25. HERPESVIRIDAE

Tất cả chúng ta đều có ít nhất một trong số họ virus herpes đang sống ở trạng thái tiềm ẩn trên cơ thể chúng ta ngay bây giờ! Ngay cả trước khi nhập viện, chúng ta cũng đều đã thấy mọi người có các nhiễm khuẩn do họ herpesviridae gây ra. Những người bị “rộp môi” do HSV – 1, những đứa trẻ bị các nốt phỏng nổi khắp cơ thể trong bệnh thủy đậu (varicella – zoster), và một vài bạn thiếu niên đã phải nghỉ học do chứng tăng bạch cầu đơn nhân (Epstein – Barr virus).

Có một vài đặc điểm chung trong họ herpesviridae:

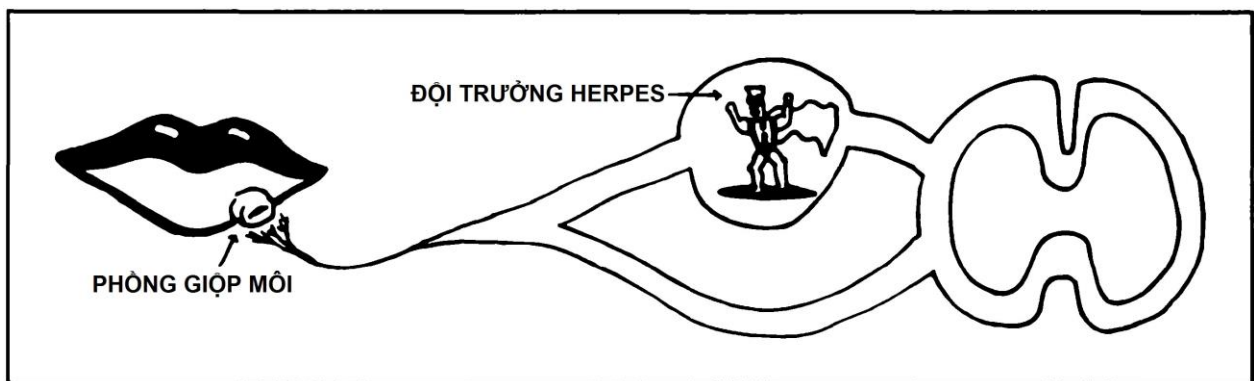
1) Chúng có thể tiến triển **trạng thái tiềm tàng**.

2) Các thành viên trong phân họ alpha gây ảnh hưởng bệnh lý cho tế bào, làm các tế bào này trở thành các **hợp bào đa nhân khổng lồ** kèm theo các **thể vùi ở bên trong nhân tế bào** (intranuclear inclusion body).

3) Herpesviridae được bắt giữ lại bởi **phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào**.

Thể ẩn: Trong giai đoạn nhiễm khuẩn đầu tiên, virus di chuyển đến các dây thần kinh cảm giác và cư trú ở đó. Virus nằm lại ở đó cho đến khi xảy ra việc tái hoạt động qua một số căng thẳng, như là kinh nguyệt, các trạng thái lo lắng, sốt, tiếp xúc với ánh sáng mặt trời và suy yếu hệ thống miễn dịch qua trung gian tế bào (do AIDS hoặc bệnh lý mạn tính). Khi đó virus di chuyển ra vùng da ngoại biên thông qua các dây thần kinh và gây phá hủy các vùng da tại nơi đó.

27.1. Đội trưởng Herpes đang ẩn núp ngấm ngấm trong “pháo đài” hạch rễ lưng dây thần kinh cảm giác



Ảnh hưởng lên tế bào: Họ herpesviridae gây tổn thương lên các tế bào đó là phân họ virus alpha (virus herpes simplex 1 và 2, và virus thủy đậu). Sự phá hủy tế bào này dẫn đến quá trình biệt sản của biểu mô và gây ra các nốt phỏng rộp (mụn nước). Nghiên cứu vi mô bằng sinh thiết da hoặc cạo nhẹ từ vết sẹo của nốt phỏng trong bệnh nhiễm herpes simplex, thủy đậu và zona đều thấy có các tế bào đa nhân khổng lồ và các thể vùi trong nhân tế bào. Các protein của virus chèn vào trong màng tế bào chất của túc chủ, gây ra sự hợp bào để hình thành nên các tế bào đa nhân khổng lồ. Các thể vùi trong nhân tế bào được xem như là những vùng tụ tập của virus.

Cả CMV (phân nhóm beta) và virus Epstein – Barr (phân nhóm gamma) ít gây ảnh hưởng lên tế bào.

Những bệnh nhân bị suy giảm hệ miễn dịch trung gian qua tế bào có rất nhiều nguy cơ từ việc nhiễm herpesviridae trầm trọng như là bị nhiễm HSV hoặc zona đa vùng phân bố cảm giác ở da (multi – dermatomal zoster). CMV thường gây ra bệnh lý ở những bệnh nhân AIDS.

Virus Herpes Simplex 1 & 2 (HSV – 1 & HSV – 2)

Vào thập niên thứ 5 của cuộc đời, hơn 90% người lớn sẽ có các kháng thể với HSV – 1 và hơn 20% người lớn sẽ có các kháng thể với HSV – 2. Ở những người có mức sống kinh tế xã hội thấp sẽ có thể có nhiều kháng thể với những loại virus này. Sự lây truyền xảy ra khi lây nhiễm trực tiếp lên bề mặt niêm mạc (ví dụ hầu họng, cổ tử cung, kết mạc, kết tổn thương nhỏ ở da v.v.). Các biểu hiện lâm sàng phụ thuộc vào những vùng bị lây nhiễm, trạng thái miễn dịch của túc chủ, nhưng ngoài ra còn bao gồm:

1) **Viêm Răng Nướu** (gingivostomatitis): Nướu và các lớp niêm mạc sưng đau với nhiều nốt phỏng rộp. Sốt và các triệu chứng toàn thân có thể đi kèm với nhiễm khuẩn, và bệnh lý sẽ tự lui dần trong khoảng 2 tuần. Các nốt phỏng rộp còn có thể xuất hiện ở những vùng da có xảy ra sự xâm nhiễm của virus.

2) **Herpes Sinh Dục**: Đây là loại bệnh lý thường rất hay xảy ra, herpes sinh dục có thể được gây ra bởi HSV – 1 hoặc HSV – 2, chúng không thể phân biệt được trên lâm sàng. Sốt, đau đầu, tiết dịch niệu đạo và âm đạo, các hạch lympho lớn đỏ là các dấu hiệu đầu tiên, tiếp theo sau đó là các nốt phỏng rộp và các vết loét đau hoặc ít đau.

3) **Viêm Kết Mạc Herpes**: Đây là nhiễm khuẩn phổ biến nhất gây ra mù giác mạc ở Mỹ.

4) **Herpes Sơ Sinh**: Nhiễm HSV trong quá trình mang thai có thể dẫn đến sự lây nhiễm virus qua con đường nhau thai. Sự lây nhiễm cho thai nhi có thể gây ra các khuyết tật bẩm sinh hoặc tử vong bào thai. Trẻ sơ sinh còn có thể mắc phải bệnh trong quá trình sinh nở nếu như người mẹ có một nhiễm khuẩn đang hoạt động ở đường sinh dục.

5) **Chín Mé Herpes** (herpetic whitlow): Chín mé herpes là một nhiễm khuẩn HSV ở đầu ngón tay. Đầu ngón tay trở nên đau nhức, đỏ tấy, nóng và sưng. Trước khi việc sử dụng găng tay được phổ biến, nhiễm khuẩn này thường hay xảy ra ở những nhân viên trong các trung tâm chăm sóc sức khỏe.

6) **Herpes Lan Tỏa**: Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch (người được ghép tạng, hóa trị liệu ung thư, suy dinh dưỡng, bỏng v.v.) HSV có thể gây ra các nhiễm khuẩn lan rộng ở da niêm mạc (mucocutaneous) hoặc gây nhiễm khuẩn sâu đến các cơ quan như là gan, phổi và đường tiêu hóa.

7) **Viêm Não**: HSV – 1 là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra viêm não do virus ở Mỹ. Khi xảy ra nhiễm khuẩn ở các tế bào não, các tế bào não chết đi và mô não sưng phù. Bệnh nhân khởi

phát cơn **sốt** cao đột ngột và có các **triệu chứng thần kinh khu trú** (focal neurologic). HSV – 1 phải luôn được xem xét đến, bởi vì herpes là một trong số ít các nguyên nhân có thể điều trị được trong viêm não do virus!!!

Tái phát: Có khoảng 1/4 số người từng bị nhiễm HSV trước đây sẽ bị nhiễm khuẩn tái phát nếu như rơi vào các trạng thái căng thẳng. Những bệnh nhân AIDS có thể xuất hiện cơn tái phát HSV nghiêm trọng.

27.2. Thần chết, đang mang theo ngọc đuốc (**TORCH**), hần ghé thăm một người phụ nữ đang mang thai và đứa con của cô ấy. Hãy nhớ rằng herpes là một trong số các vi sinh vật **TORCHES**, là những vi sinh vật có khả năng đi qua được hàng rào máu – nhau thai:



TORCH:

TO: **TO**xoplasma

R: Rubella

C: Cytomegalovirus

HE: **HE**rpes, **HIV**

S: Syphilis

Varicella – Zoster Virus (VZV)

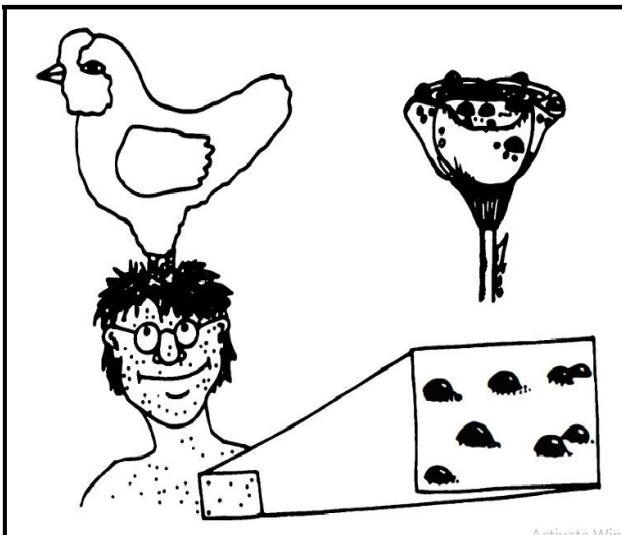
Cũng như cái tên được đặt, loại virus này gây ra 2 loại bệnh lý: **varicella** (bệnh thủy đậu) và **herpes zoster** (bệnh zona). Thủy đậu **không** phải là do họ poxviridae gây ra!!! Varicella thường là một loại bệnh lý xảy ra ở trẻ em. Sau sự phân giải virus (resolution virus), virus vẫn còn ở thể ẩn như đã được mô tả ở trên. Sau này trong cuộc đời, tái phát có thể gây ra bệnh lý thứ phát, zona. Một lần nữa, với những người bị căng thẳng hay bị suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào (thường xảy ra ở người cao tuổi), virus sẽ di chuyển dọc theo các đường dẫn thần kinh cảm giác và gây ra các nốt phỏng rộp tương tự như bệnh thủy đậu. Tuy nhiên, với những nhiễm khuẩn tái phát, các nốt nông rộp xuất hiện theo vùng phân bố cảm giác ở da, hầu hết thường chỉ nổi lên một bên.

Varicella

(Thủy đậu)

VZV có tính lây nhiễm cao, lên tới 90% khi bị phơi nhiễm: Nó xảy ra trong các vụ dịch, thường là trong mùa đông và mùa xuân và gây ảnh hưởng đến trẻ em chưa từng bị phơi nhiễm trước đây. Có khoảng 90% trong tổng số người trưởng thành đã từng bị nhiễm VZV khi còn nhỏ.

Virus lây nhiễm lên đường hô hấp và nhân lên trong thời kỳ ủ bệnh khoảng 2 tuần, sau đó là giai đoạn virus huyết (là sự phát tán virus vào trong dòng máu).



27.3. Trong bệnh thủy đậu: sốt, mệt mỏi và đau đầu thường xảy ra sau một đợt phát ban đặc trưng. Phát ban trong bệnh thủy đậu xuất hiện đầu tiên ở mặt và thân mình, sau đó lan khắp toàn bộ cơ thể, bao gồm cả những nơi có lớp niêm mạc (hầu họng, âm đạo...). Hình dạng các nốt phỏng trên da được mô tả như là giọt sương trên cánh hoa hồng: mụn nước nổi trên mảng hồng ban. Sau đó mụn nước trở nên đục lại, vỡ ra và đóng thành vảy. Tất cả các nốt phỏng sẽ bị đóng vảy lại trong khoảng 1 tuần, và khi đó bệnh nhân sẽ không còn khả năng làm lây nhiễm.

Đây là điều rất quan trọng giúp ta phân biệt được bệnh thủy đậu với bệnh đậu mùa. Hãy nhớ:

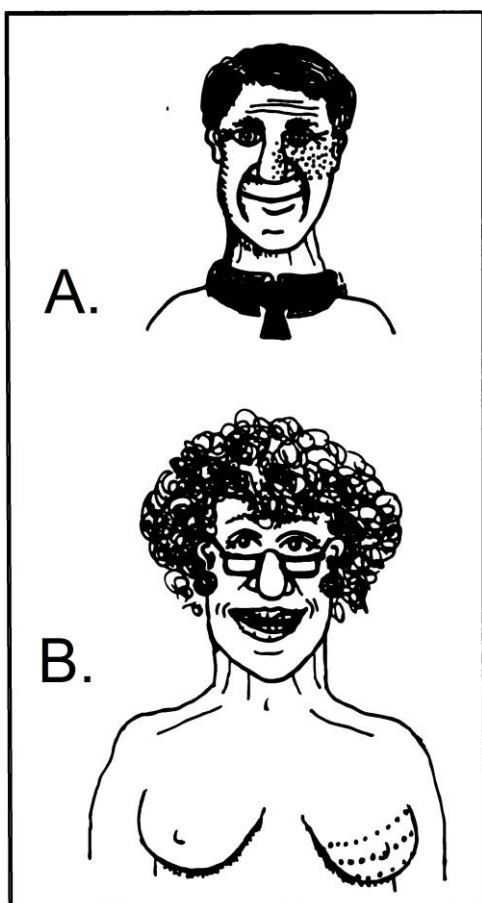
THỦY ĐẬU	ĐẬU MÙA
Tổn thương nông	Tổn thương sâu
Tổn thương thường ko lõm hình rốn	Tổn thương lõm hình rốn

Tổn thương khác nhau ở mỗi giai đoạn phát triển	Tổn thương giống nhau ở mỗi giai đoạn phát triển
Tổn thương thường xuất hiện ở thân mình	Tổn thương thường xuất hiện ở chi

Zoster

(Zona)

Sau một giai đoạn căng thẳng hoặc suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào, virus varicella – zoster đang ẩn mình ở hạch thần kinh cảm giác sẽ bắt đầu nhân đôi và di chuyển đến các dây thần kinh ngoại biên. Các tổn thương đau nhức, nóng rát tiến triển ở những vùng được chi phối bởi dây thần kinh cảm giác. Chẩn đoán có thể là zona khi bệnh nhân tiến triển phát ban đau nhức ở da dọc theo các vùng da được chi phối bởi thần kinh cảm giác.



27.4. A) Một người đàn ông 55 tuổi bị ảnh hưởng lên dây thần kinh sinh ba V2 ở bên trái khuôn mặt. B) Một người phụ nữ 76 tuổi bị ảnh hưởng lên vùng T5 – 6 bên trái.

Vì đây là loại virus cũng gây ra bệnh thủy đậu nên ở trẻ em và người lớn chưa bao giờ nhiễm varicella có thể mắc bệnh thủy đậu khi bị phơi nhiễm với các nốt phỏng.

Kiểm Soát/Điều Trị

Tiêm chủng bằng vaccin sống giảm độc lực với một liều duy nhất hiện nay được khuyến khích cho người lớn trên 60 tuổi và cho những người không chắc là họ đã từng bị zona trước đó hay chưa. Các cuộc nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên trên quy mô lớn đã cho thấy rằng vaccin làm giảm tỷ lệ mắc bệnh zona khoảng 50%.

Ở người lớn và những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch (ví dụ như bệnh bạch cầu cấp hay AIDS) thì nhiễm khuẩn có thể trở nên nghiêm trọng hơn, dẫn đến viêm phổi và viêm não. Trong nhóm những bệnh nhân này thì globulin miễn dịch zona, là các kháng thể kháng VZV được phân lập từ những bệnh nhân mắc zona, có thể được chỉ định đến. Nó sẽ chỉ có tác dụng hỗ trợ nếu như nó được chỉ định trong vòng vài ngày sau khi bị phơi nhiễm (chưa tiến triển đến giai đoạn phát ban). Acyclovir tiêm tĩnh mạch, một loại thuốc kháng virus, dường như có tác dụng làm giảm mức độ nghiêm trọng và thời gian nhiễm khuẩn.

Virus Cytomegalo (CMV)

CMV, nó được đặt tên như vậy là do các tế bào bị lây nhiễm trở nên trương phồng lên (cytomegaly). Giống như các loại virus trong họ herpesviridae khác, chúng cũng làm xuất hiện các tế bào đa nhân khổng lồ và các thể vùi bên trong nhân tế bào.

CMV gây ra 4 trạng thái nhiễm khuẩn:

1) Nhiễm khuẩn không triệu chứng: Có khoảng 80% trong tổng số người lớn trên thế giới có các kháng thể kháng CMV. Hầu hết các nhiễm khuẩn này đều không có biểu hiện triệu chứng.

2) Bệnh lý bẩm sinh: CMV là một thành viên trong nhóm TORCHES (xem trang 358) có khả năng đi qua được nhau thai và gây ra bệnh lý bẩm sinh. CMV là loại virus phổ biến nhất trong việc gây ra chứng chậm phát triển trí tuệ. Ngoài ra nó còn gây nên tật đầu nhỏ (microcephaly), điếc, động kinh và nhiều loại dị tật bẩm sinh khác. Người ta cho rằng loại vi sinh vật này sẽ làm tái hoạt động trong lúc đang ở trạng thái tiềm ẩn (cũng như tất cả các loại virus trong họ herpesviridae). Nếu như xảy ra sự tái hoạt động trong lúc đang mang thai thì thai nhi có thể trở nên bị lây nhiễm.

3) **Chứng tăng bạch cầu đơn nhân do nhiễm virus cytomegalo:** CMV gây ra hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân ở những người trẻ tuổi, hội chứng này cũng được gây ra bởi virus Epstein – Barr. Những bệnh nhân bị hội chứng tăng bạch cầu đơn nhân do CMV gây ra sẽ có “**Monospot âm tính mono**” (xem virus Epstein – Barr để giải thích rõ hơn).

4) CMV có thể **tái hoạt động** ở những **bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch** (giống như tất cả loại virus trong họ herpesviridae) để gây ra viêm võng mạc (mù lòa), viêm phổi, nhiễm khuẩn lan tỏa hay thậm chí là gây tử vong.

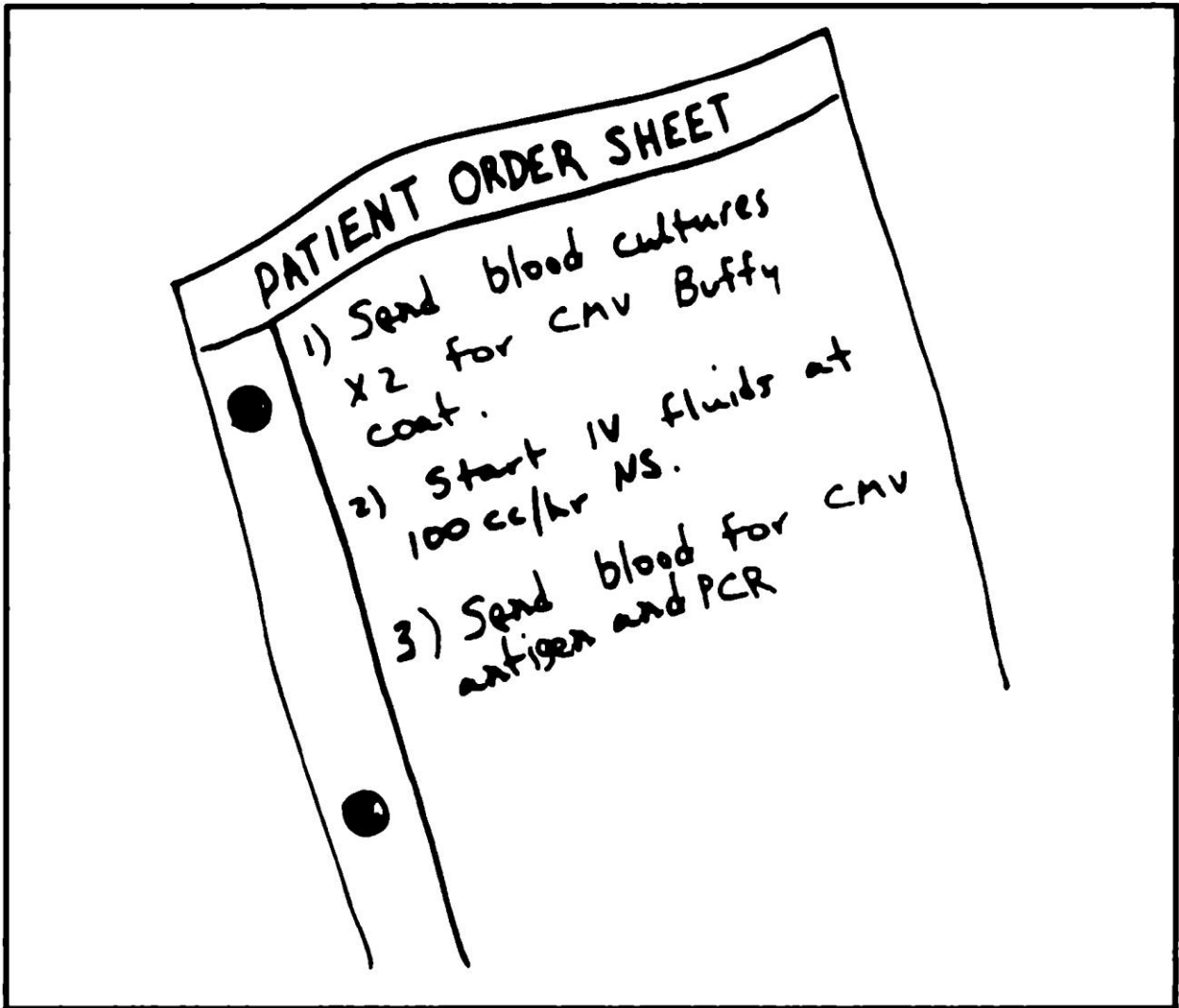
Có điều thú vị ở đây đó là CMV gây ra 2 loại bệnh lý khác nhau ở 2 nhóm đối tượng bị suy giảm miễn dịch khác nhau: bệnh nhân AIDS so với bệnh nhân đã được ghép tủy xương. Ở bệnh nhân AIDS, do số lượng tế bào lympho T CD4 giảm dưới mức 50 – 100 tế bào trong mỗi cc máu nên ở những bệnh nhân này thường tiến triển CMV huyết (CMV phát tán bên trong dòng máu), viêm võng mạc do CMV (dẫn đến mù lòa nếu không được điều trị), viêm đại tràng do CMV (gây ra tiêu chảy). Những bệnh nhân AIDS hiếm khi tiến triển cơn viêm phổi. Ngược lại, ở những bệnh nhân ghép tủy đã có kháng thể kháng CMV (chứng tỏ đã có sự nhiễm khuẩn từ trước và có nguy cơ tái phát trở lại) hoặc nhận tủy xương từ người hiến có dương tính với CMV, thì lại có nguy cơ tiến triển cơn viêm phổi do nhiễm CMV. Viêm phổi do nhiễm CMV là một loại viêm phổi nghiêm trọng, thường dẫn đến tử vong ở những nhóm đối tượng kể trên. Những bệnh nhân cấy ghép tủy cũng có thể tiến triển nhiễm CMV huyết và viêm đại tràng nhưng không tiến triển viêm võng mạc.

Cấy Ghép Tủy = Viêm Phổi Do Nhiễm CMV

AIDS = Viêm Võng Mạc

27.5. Khi bạn làm việc trong bệnh viện, bạn sẽ thường xuyên gửi các mẫu nuôi cấy máu CMV đặc biệt từ những bệnh nhân cấy ghép tạng (do sử dụng các loại thuốc gây ức chế miễn dịch để ngăn ngừa việc thải ghép), bệnh nhân AIDS và thậm chí là những đứa trẻ mắc bệnh bạch cầu ác tính hay bệnh ung thư hạch bạch huyết, khi những bệnh nhân này có biểu hiện sốt. Virus CMV có đặc tính là xâm nhập vào các tế bào bạch cầu (xem virus Epstein – Barr ở bên dưới) vì thế sẽ có

được mẫu xét nghiệm tốt hơn nếu như chúng được nuôi cấy trong lớp đệm (buffy coat), là lớp tế bào bạch cầu trong mẫu máu đã được quay ly tâm.



Việc chẩn đoán có thể được thực hiện theo nhiều cách:

- Lớp đệm: Do virus CMV có đặc tính xâm nhập vào bên trong các tế bào bạch cầu, thì việc nuôi cấy bằng lớp đệm (lớp tế bào bạch cầu từ mẫu máu quay ly tâm) sẽ làm gia tăng sản lượng nuôi cấy.

- Kháng nguyên: Kháng nguyên CMV (protein được nhận biết bởi các kháng thể đặc hiệu) có thể được tìm thấy ở trong máu, và chỉ xuất hiện khi virus thực hiện quá trình nhân lên.

- Phản ứng chuỗi polymerase (PCR): ADN CMV có thể được phát hiện ở trong máu bằng phương pháp PCR, và chỉ đo lường được nồng độ khi virus đang trong quá trình nhân lên.

Virus Epstein – Barr (EBV)

EBV, một loại virus khác thuộc họ herpesviridae, chúng nổi tiếng trong việc gây ra **chứng tăng bạch cầu đơn nhân** và có liên quan đến một số căn bệnh ung thư như là **u lympho Burkitt** và ung thư vòm họng.

Một khái niệm tổng quát giúp chúng ta hiểu được cái cách mà EBV có liên quan đến quá trình hình thành nên những loại bệnh lý này đó chính là **sự biến nạp** (transformation).

Biến Nạp và Tiềm Năng Ác Tính

Trong chứng tăng bạch cầu đơn nhân, EBV lây nhiễm lên các tế bào B của người. EBV thực hiện việc liên kết lên receptor bề mặt (CD21) trên các tế bào. Một khi đã thâm nhập thì EBV sẽ làm biến đổi các tế bào bị lây nhiễm vì thế những tế bào này sẽ không phát triển theo cơ chế điều hòa bình thường nữa. Những tế bào bị biến đổi hay biến nạp sinh sôi nảy nở lên và truyền lại các bản sao ADN EBV cho đời con cháu của chúng. Lúc này ADN EBV vẫn đang ở trạng thái tiềm ẩn vì đa phần các bản sao của chúng có ADN dạng vòng. Ở một vài tế bào, EBV hoạt hóa và sinh sôi bên trong tế bào, sau đó chúng làm ly giải tế bào kèm theo quá trình phóng thích virus.

Có điều thú vị ở đây đó là các tế bào biến nạp, lúc này đang hoạt động như là một tế bào ác tính (ung thư) thì bỗng nhiên chúng đột ngột biến mất, cùng với sự tiêu tan (resolution) của bệnh lý tăng bạch cầu đơn nhân. Điều này có thể là do hệ thống miễn dịch đã tiêu diệt được virus lây nhiễm cũng như là các tế bào B bất thường.

EBV đã được tìm thấy trong các tế bào ung thư của u lympho Burkitt, là một loại u lympho tế bào B đang gây ảnh hưởng cho trẻ em ở Trung Phi. Vì loại bệnh ung thư này không tiến triển ở những nơi khác trên thế giới (nơi vẫn có xảy ra sự lây nhiễm EBV), nên người ta cho rằng EBV có thể chỉ là một yếu tố đồng nhiễm của sự biến nạp ác tính (malignant transformation). Người ta đã khám phá ra được rằng tất cả các tế bào u lympho Burkitt đều có sự chuyển đoạn trên nhánh của nhiễm sắc thể (chromosomal arm translocation). Sự chuyển đoạn này làm kích hoạt gen sinh ung thư của nhiễm sắc thể. Sự lây nhiễm của EBV lên các tế bào B dẫn đến việc tế bào B phát triển một cách không kiểm soát (xem thêm về gen sinh ung thư ở Chương 26).

Nhiễm EBV thể tiềm ẩn ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch có thể tái phát, dẫn đến sự biến nạp và phát triển một cách không kiểm soát của dòng tế bào B. Bệnh lý u lympho và tăng sinh mô bạch huyết (lymphoproliferative) ở những bệnh nhân này có thể là thứ phát do sự phát phát của EBV.

Tăng Bạch Cầu Đơn Nhân

“Mono” là một loại bệnh lý ở những người trẻ tuổi. Giống như nhiều loại nhiễm virus khác, những người có mức kinh tế xã hội thấp, trẻ mầm non thường dễ bị nhiễm khuẩn và bệnh thường nhẹ (ví dụ như thủy đậu, bại liệt). Trẻ thiếu niên ở Mỹ đang sống trong môi trường có mức kinh tế xã hội cao hơn cùng với cải thiện tốt hơn về điều kiện môi trường, rửa tay v.v. cho nên bị nhiễm khuẩn sau này trong cuộc đời là do giao tiếp xã hội, mà thường là do hôn nhau. Do đó nó còn được xem như là “nụ hôn bệnh tật”.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Những bệnh nhân mắc chứng tăng bạch cầu đơn nhân sẽ tiến triển sốt, ớn lạnh, đổ mồ hôi, đau đầu và bị viêm họng rất đau đớn. Hầu hết sẽ nổi các hạch bạch huyết lớn (do các tế bào B tăng sinh) và thậm chí là có lách to. Xét nghiệm máu thấy có một lượng lớn tế bào bạch cầu cùng với các **tế bào lympho không điển hình**. Đó chính là các tế bào lympho T bị hoạt hóa với số lượng lớn. Ngoài ra trong máu còn có **kháng thể dị dòng** (heterophile antibody), đây là một loại kháng thể kháng lại EBV có tham gia phản ứng chéo với hồng cầu và gây ngưng kết hồng cầu chúng ở cừu. Điều này được sử dụng như là một xét nghiệm sàng lọc nhanh trong chứng tăng bạch cầu đơn nhân (**xét nghiệm Monospot**).

HHV8

HH8 là một loại herpesvirus, và dường như chúng gây ra ung thư Kaposi ác tính! (Xem phần phụ “Ác tính” trong chương 26 để hiểu rõ hơn).

27.6. Bảng Tóm Tắt Herpesviridae

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

TÊN	ĐẶC ĐIỂM	LÂY NHIỄM	LÂM SÀNG	CHẨN ĐOÁN	ĐIỀU TRỊ
	1. Chuỗi kép dài ADN 2. Có vỏ bao bên ngoài 3. Có dạng khối đa diện đều	1. Tiếp xúc trực tiếp với lớp niêm mạc CHÚ Ý: sự lây lan của virus thường xảy ra khi có sự hiện diện rõ rệt của tổn thương do herpes, ngoài ra sự lây lan của virus còn có thể xảy ra khi không có các tổn thương rõ rệt. 2. Lây truyền qua đường tình dục 3. Herpes di chuyển theo các sợi thần kinh cảm giác để đến hạch thần kinh cảm giác, ở đó chúng thực hiện quá trình nhân đôi, rồi sau đó quay trở lại theo các sợi thần kinh cảm giác để gây ra các tổn thương ở da	1. Viêm răng nướu: có các nốt phỏng đau nhức ở môi và miệng gây loét ở những nơi đó, khi lành thường không để lại sẹo. Thường đi kèm với sốt và các triệu chứng do nhiễm “virus” 2. Sự tái phát của viêm răng nướu xảy ra ở những người bị suy giảm miễn dịch hoặc người bị stress. Các nốt phỏng rộp cũng tương tự như ở viêm răng nướu tiên phát, tuy nhiên chúng ít đau hơn và kéo dài ít ngày hơn 3. Viêm kết mạc do herpes: xuất hiện rất phổ biến, đây là nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến mù lòa ở Mỹ 4. Viêm não: hầu như đây là do sự phát phát của HSV – 1 tiềm ẩn. Là sự nhiễm khuẩn ở não làm cho các tế bào não chết đi và mô não bị sưng phù kèm theo rất nhiều biểu khác như sốt, đau đầu và các bất thường ở thần kinh. 5. Herpes sinh dục: xuất hiện các nốt phỏng đau đớn ở cổ tử cung, hoặc ở bộ phận sinh dục ngoài ở cả nam và nữ. Thường kèm theo sốt và các triệu chứng do nhiễm virus. Những nốt phỏng này thường không để lại sẹo. 6. Tái phát herpes sinh dục: các nốt phỏng tương tự như herpes sinh dục tiên phát, nhưng ít đau hơn và kéo dài ít ngày hơn. 7. Herpes bẩm sinh: mắc phải do sự nhiễm khuẩn đi qua hàng rào nhau thai. Nguy cơ lây nhiễm cao nhất là trong quá trình chuyển dạ khi người mẹ bị nhiễm herpes tiên phát. (Thuộc trong nhóm TORCHES) A. Lan tỏa B. Hệ thần kinh trung ương C. Da D. Mắt	1. Phết Tzanck: phát hiện các tế bào đa nhân khổng lồ và các tế bào trong nhân tế bào. 2. Nuôi cấy virus 3. PCR 4. Huyết thanh học 5. Kháng thể huỳnh quang trực tiếp (DFA): cạo lớp nền của vết loét có thể thấy có các kháng thể kháng HSV, nếu như có mặt HSV thì các kháng thể được nhuộm màu huỳnh quang sẽ bám chặt lấy.	1. Acyclovir 2. Valacyclovir 3. Famciclovir 4. Thuốc nhỏ mắt Trifluridine: sử dụng cho nhiễm khuẩn giác mạc
				1. Phết Tzanck: phát hiện các tế bào đa nhân khổng lồ và các tế bào trong nhân tế bào. 2. Nuôi cấy virus 3. PCR 4. Huyết thanh học 5. Kháng thể huỳnh quang trực tiếp (DFA): cạo lớp nền của vết loét có thể thấy có các kháng thể kháng HSV, nếu như có mặt HSV thì các kháng thể được nhuộm màu huỳnh quang sẽ bám chặt lấy.	1. Acyclovir 2. Valacyclovir 3. Famciclovir 4. Sử dụng bao cao su

Virus Herpes simplex – 1 (tiếp theo)			* Chú ý: HSV-1 và HSV-2 có thể hoán đổi vai trò cho nhau trong việc gây ra các bệnh lý kể trên. 8. Chín mé herpes 9. Nhiễm herpes lan tỏa lên các cơ quan 1. Varicella (Thủy đậu) A. Thời kỳ ủ bệnh 2 tuần B. Tiến triển sốt và đau đầu C. Phát ban: đầu tiên các nốt phỏng nổi trên mặt và thân mình sau đó lan rộng khắp cơ thể (bao gồm cả lớp niêm mạc). Khi các nốt phỏng rộp vỡ ra sẽ đóng thành vảy D. Viêm phổi và viêm não có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch 2. Zoster (Zona): Các nốt phỏng rộp đau nhức bùng phát theo từng vùng của da. Sau đó các nốt phỏng trở nên khô lại và đóng thành vảy, biến mất sau khoảng 3 tuần. Sự đau nhức ở vùng phân bố cảm giác ở da có thể kéo dài trong vài tháng ở người cao tuổi. *Zona mắt: Các nốt phỏng nổi ở một bên trán và đầu gối (vùng phân bố cảm giác đầu tiên của dây thần kinh V) có thể làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến (tương tự như HSV) và dẫn đến mù lòa.	1. Các nốt phỏng được mô tả như là giọt sương trên cánh hoa hồng; các mụn nước chứa đầy dịch nổi trên nền hồng ban. 2. Phết Tzanck: phát hiện các tế bào đa nhân khổng lồ và các tế bào trong nhân tế bào.	1. Acyclovir 2. Valacyclovir 3. Famciclovir 4. Vaccin thủy đậu 5. Globulin miễn dịch Zona 6. Vaccin zona (kiến nghị cho người >60 tuổi)
--------------------------------------	--	--	---	--	--

Virus Cytomegalo	1. Chuỗi kép dài ADN 2. Có vỏ bao bên ngoài 3. Có dạng khối đa diện đều	1. Virus xuất hiện trong sữa, nước bọt, nước tiểu và nước mắt 2. lây nhiễm xảy ra khi sự phơi nhiễm kéo dài, như là lây nhiễm giữa trẻ em với nhau trong các nhà giữ trẻ hoặc trong các trung tâm chăm sóc sức khỏe 3. lây truyền qua đường tình dục	1. Nhiễm khuẩn không triệu chứng (giai đoạn tiềm ẩn) 2. Bệnh lý bẩm sinh (TORCHES) 3. Tăng bạch cầu đơn nhân do nhiễm CMV 4. Tái phát ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch A. Viêm phổi B. Viêm não C. Viêm võng mạc D. Bệnh toàn phát	1. Nuôi cấy vỏ của virus CMV (CMV shell viral culture): lớp đệm của máu (các tế bào bạch cầu) được nuôi cấy qua đêm. Vào buổi sáng kế tiếp, các tế bào này được cho quay ly tâm. Điều này sẽ gây phá vỡ các tế bào bạch cầu làm giải phóng kháng nguyên CMV, các kháng nguyên này sẽ được phát hiện bằng các kháng thể đơn dòng. 2. Huyết thanh học 3. Mô học: sẽ thấy các tế bào to lớn (cytomegalic) cùng với các thể vùi bên trong nhân và tế bào chất. 4. Các kháng nguyên CMV sớm có thể được phát hiện trong các tế bào bạch cầu. Các kháng nguyên là một chất chỉ điểm sớm trong nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân ghép tủy. 5. Xét nghiệm PCR để tìm ADN CMV	1. Ganciclovir 2. Foscarnet 3. Cidofovir 4. Fomivirsen
Virus Epstein – Barr	1. Chuỗi kép dài ADN 2. Có vỏ bao bên ngoài 3. Có dạng khối đa diện đều	1. Tiếp xúc gần gũi với những người mang EBV không có triệu chứng 2. lây nhiễm lên các tế B người và làm biến đổi chúng	1. Chứng tăng bạch cầu đơn nhân: a. Sốt b. Đau họng c. Hôn mê sâu d. Mệt mỏi e. Các hạch bạch huyết sưng to 2. Có liên quan đến u lympho tế bào B Burkitt	1. Gia tăng các kháng thể dị dòng 2. Số lượng tế bào bạch cầu đặc biệt cho thấy sự gia tăng “tế bào lympho không điển hình” 3. Huyết thanh học: IgM kháng kháng nguyên vỏ của virus	Điều trị hỗ trợ

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

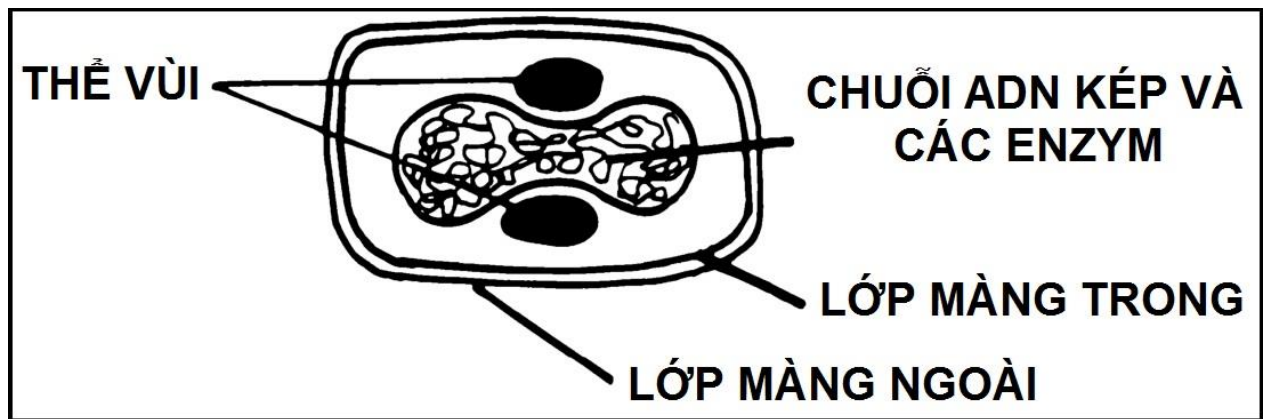
HHV - 6	1. Chuỗi kép dài ADN 2. Có vỏ bao bên ngoài 3. Có dạng khối đa diện đều	Lây truyền bởi nước bọt	Sốt phát ban 1. Sốt cao kéo dài 3 – 5 ngày, tự bình phục, và theo sau bởi... 2. Phát ban: vị trí phát ban chủ yếu ở thân mình, kéo dài chỉ 1 – 2 ngày		
HHV - 8	1. Chuỗi kép dài ADN 2. Có vỏ bao bên ngoài 3. Có dạng khối đa diện đều	Lây truyền qua đường tình dục, nhất là những người đồng tính luyến ái	Dương như là nguyên nhân gây ra ung thư ác tính Kaposi		

CHƯƠNG 26. CÁC LOẠI VIRUS ADN KHÁC

Chúng tôi đã mô tả chi tiết 2 virus H trong nhóm HHAPPPy ADN: herpesviridae và hepatitisviridae. Bây giờ, chúng ta sẽ nói ngắn gọn về các loại còn lại: poxviridae, papovaviridae, adenoviridae và parvoviridae.

POXVIRIDAE

28.1. Poxviridae là virus có cấu trúc phức tạp nhất mà chúng ta từng biết về virus. Nó có hình dạng giống như viên gạch hình hộp (box) chữ nhật, **POX trong box**, và ở trung tâm của virus có bộ gen ADN lớn phức tạp đang mã hóa cho hàng trăm loại protein. ADN được sắp đặt thành dạng hình bầu dục cùng với các protein cấu trúc, được bao xung quanh bởi 2 lớp vỏ ngoài. Virus này sở hữu rất nhiều loại enzym và, không giống như các loại virus ADN khác, chúng thực hiện sự sao chép ở trong **tế bào chất**.



Đậu Mùa (Smallpox)

Poxviridae **KHÔNG** gây bệnh thủy đậu (chickenpox). Thủy đậu được gây ra bởi herpesviridae varicella – zoster. Thùng thư (pox-box) to lớn và phức tạp này không phải là con gà (chicken)! Poxviridae đã từng gây ra bệnh đậu mùa.

Ủa ?! Tại sao chúng ta lại nói là *đã từng* gây ra bệnh đậu mùa ? Trả lời: Lần cuối xảy ra bệnh đậu mùa là vào năm 1977 và người ta cho rằng virus này đã được loại trừ khỏi trái đất!!! Pox đã được gói lại trong cái hộp và được chôn sâu.

Trong hơn 3000 năm nay, loài virus đã lây truyền qua đường hô hấp, gây ra các tổn thương mụn nước ở da và gây tử vong. Một chương trình phối hợp tiêm chủng và giám sát được tiến hành bởi Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã chấm dứt được “tên bạo chúa” này.

Vaccin Và Tại Sao Nó Lại Có Hiệu Quả

1) Vaccin được phát triển để gây ra sự miễn dịch bền vững, kéo dài. Vaccin có chứa virus Vaccinia, một loại virus mất độc tính thuộc họ poxviridae, để gây ra sự miễn dịch đối với poxviridae có độc tính.

2) Bệnh đậu mùa chỉ xảy ra ở người. Không có loài động nào là nơi cư trú để virus có thể ẩn náu và bảo vệ chúng.

3) Tất cả virus thuộc họ poxviridae đều gây ra bệnh đậu mùa rõ ràng về mặt lâm sàng. Virus không thể ẩn nấp như là một nhiễm khuẩn không triệu chứng hoặc ở trạng thái tiềm tàng, mỗi cuộc tấn công của bệnh đậu mùa đều rất rõ ràng.

Hiện nay, có một mối lo ngại đó là bệnh đậu mùa được sử dụng như một món vũ khí chống lại con người, khi mà có rất nhiều người trên thế giới không có tính miễn dịch đề kháng lại đậu mùa. Đây là ví dụ điển hình cho khủng bố sinh học. Chính vấn nạn này đã làm cho một số bộ phận (quân đội, đội đáp ứng nhanh, các chuyên gia y tế cộng đồng) bắt đầu thực hiện việc tiêm chủng trở lại.

Bệnh đậu mùa là một trong những mối đe dọa sinh học nghiêm trọng nhất mà hiện nay chúng ta gặp phải, bởi vì:

1. Việc chủng ngừa định kỳ đã chấm dứt ở Mỹ vào năm 1977, vì thế hầu như mọi người cũng đã mất đi tính miễn dịch đối với virus hoặc có người chưa bao giờ được chủng ngừa. Bệnh đậu mùa có tính lây nhiễm rất cao, chúng lây lan trực tiếp từ người sang người thông qua giọt nước lớn từ đường hô hấp (trường hợp lây qua sol khí* là rất hiếm). **Sự lây truyền qua các giọt nước khi ho hay hắt hơi** (droplet transmission) xảy ra khi các hạt nước tương đối lớn ($> 5\mu$) có chứa mầm virus đậu mùa được bắn ra ở những người đã bị lây nhiễm qua một khoảng cách tương đối ngắn (1 – 2m) và bám vào lớp niêm mạc (thường ở miệng và mũi) của người khác hoặc bám vào các đồ vật xung quanh. **Sự lây truyền qua sol khí** (aerosol transmission) xảy ra khi các giọt nước nhỏ ($< 5\mu$) có chứa virus đậu mùa, những sol khí này có thể lơ lửng ở không khí trong một thời gian dài và có thể di chuyển ở một khoảng cách dài, được bắn ra từ những người đã bị lây nhiễm và được những người khác hít phải. Sol khí thường được tạo ra bởi ho.

2. Không có phương pháp điều trị bệnh đậu mùa. Về mặt lịch sử, có khoảng 30% bệnh nhân đã tử vong và những người còn sống bị những vết sẹo trong suốt cuộc đời (các tổn thương đậu mùa đóng vảy, vỡ ra và để lại các vết sẹo).

3. Mặc dù, hiện nay trên thế giới chỉ có 2 kho chứa virus đậu mùa được cấp phép - ở CDC (Cơ quan kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ) và ở Novosibirsk, Nga. Có nhiều mối quan ngại hệ trọng cho rằng còn có rất nhiều kho chứa virus đậu mùa bí mật ở nhiều quốc gia khác.

Bệnh lý này có thể bị nhầm lẫn với bệnh thủy đậu (được mô tả ở **Chương 27**), nhưng có một số khác biệt chính đã được tóm tắt lại ở bảng bên dưới. Các khác biệt chủ yếu đó là những mụn mủ đậu mùa (giống như bệnh thủy đậu cũng trông giống như giọt sương trên cánh hoa hồng) tiến

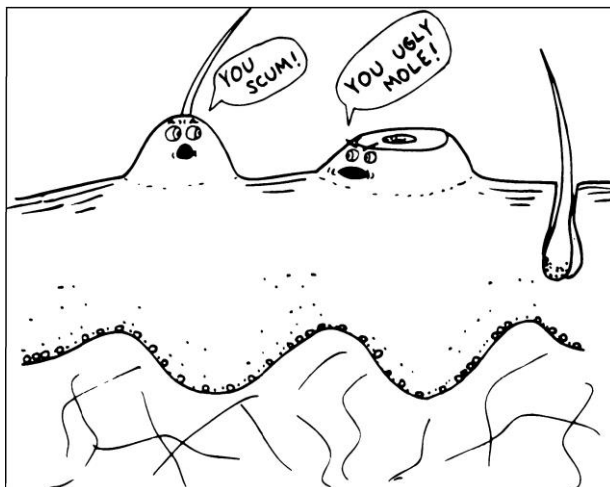
triển giống nhau ở tất cả các giai đoạn, là những tổn thương đồng bộ (synchronous lesion), thường xuất hiện dày đặc nhất ở khuôn mặt và lòng bàn tay (lan rộng hướng tâm) và loét sâu hơn vào trong da. Thủy đậu thường xuất hiện nhẹ nhàng hơn, các mụn mủ dày đặc và các tổn thương thường bắt đầu ở khuôn mặt và thân mình, sau đó lan rộng ra khắp toàn bộ cơ thể, bao gồm cả ở lớp niêm mạc.

ĐẬU MÙA	THỦY ĐẬU
Orthopoxviridae	Herpesviridae
Tổn thương đồng bộ	Tổn thương không đồng bộ
Tổn thương sâu	Tổn thương nông
Lan rộng hướng tâm	Lan rộng ly tâm
Nổi ở mặt, lòng bàn tay	Nổi ở ngực

Bạn Có Biết ?

Đậu mùa là loại bệnh lý đầu tiên mà nhờ đó đã cho ra đời vaccin. Edward Jenner đã phát triển vaccin vào cuối thế kỷ thứ 19 sau khi đã quan sát rằng những người vắt sữa bò không bị mắc bệnh. Những người vắt sữa bò đã bị phơi nhiễm với đậu bò (cowpox), một loại bệnh lý tương tự gây ảnh hưởng lên những con bò sữa. Những người vắt sữa bò đã phát triển các kháng thể chống lại bệnh đậu bò, nhờ đó đã bảo vệ chéo với bệnh đậu mùa. Hiện nay, vaccin này đã được tạo ra từ một loại virus không liên quan, được gọi là vaccinia. Không một ai chắc chắn về hiệu quả khi sử dụng vaccinia để thay thế cho đậu bò trong việc tiêm chủng, nhưng vi sinh học phân tử hiện đại đã chỉ ra rằng virus đậu bò và virus vaccinia là những virus rất khác nhau. Thêm một điều nữa: Không một ai tin vào Jenner vào thời điểm đó, vì thế ông phải tự cấp tiền cho công việc và sự công bố của ông.

U Mềm Lây (Molluscum Contagiosum)



28.2. Bạn nốt ruồi (mole)! Bạn chất bã (scum)! u mềm (molluscum). Virus đậu mùa chính là nguyên nhân gây ra những tổn thương nhỏ này, có đường kính 1 – 2mm, những tổn thương này có màu trắng và lõm ở trung tâm (nằm bên phải của nốt ruồi trong hình vẽ). Chúng tương tự như những sùi mào gà kèm theo sự tăng sinh lành tính của các tế bào biểu mô. Có lẽ bạn sẽ nhìn thấy những tổn thương này ở những bệnh nhân AIDS.

PAPOVAVIRIDAE

Có 3 thành viên thuộc họ **PA – PO – VA VIRIDAE**:

PA: Virus **PA**pilloma gây ra sùi mào gà (wart) và ung thư cổ tử cung ở người.

PO: Virus **PO**lyoma có 2 thành viên: virus BK và JC ở người.

VA: Virus Simian **VA**cuolating không lây nhiễm cho người.

PAPOVAVIRIDAE:

Với những loại virus này hãy nghĩ về chữ **O**.

O về chuỗi vòng kép ADN (lớp vỏ capsid trần đa diện đều)

O về xung bao quanh sùi mào gà

O về xung quanh cổ tử cung

Virus Papilloma

Các chủng khác nhau của virus papilloma có thể gây ra sùi mào gà và ung thư cổ tử cung

Sùi mào gà

Có rất nhiều chủng virus papilloma có ái tính với các tế bào biểu mô vảy (squamous epithelial cell), và các chủng khác nhau thì có ái tính với các vùng giải phẫu khác nhau: sùi mào gà thông thường, sùi mào gà sinh dục và sùi mào gà thanh quản. Sùi mào gà là sự tăng sinh lành tính của các tế bào biểu mô vảy keratin. Hầu hết chúng sẽ tự lui dần một cách tự nhiên trong vòng 1 – 2 năm. Vì những lý do chưa rõ nào đó mà có rất nhiều người không hề tiến triển các sùi mào gà mặc dù trong tự nhiên ở đâu cũng có virus papilloma. Có lẽ những cá thể không bị ảnh hưởng này thì virus vẫn còn ở thể ẩn hoặc được kiểm soát một cách có hiệu quả bởi hệ thống miễn dịch của túc chủ.

Ung Thư Cổ Tử Cung

Chứng loạn sản (dysplasia) và ung thư cổ tử cung đều có liên quan đến hoạt động tình dục và sự phơi nhiễm trước đó với một số chủng của virus papilloma gây bệnh ở người (type 16 đến 18).

Nghĩ về virus **PAP**illoma và **PAP** smear (phết tế bào cổ tử cung), một loại xét nghiệm dùng để phát hiện sự thay đổi của các tế bào loạn sản ở giai đoạn đầu. Pap test giúp cho việc phát hiện sớm chứng loạn sản của cổ tử cung ở giai đoạn đầu và làm giảm đáng kể quá trình tiến triển thành ung thư cổ tử cung. Có một loại vaccin phòng ngừa virus papilloma đã được FDA cấp phép. Vaccin này có hiệu quả chống lại HPV type 16 và 18, gây ra khoảng 70% ung thư cổ tử cung; và chống lại HPV type 6 và 11, gây ra khoảng 90% sùi mào gà sinh dục. Vaccin có **hiệu quả 98%** trong việc làm giảm ung thư tế bào vảy ở cổ tử cung, ung thư biểu mô tuyến (adenocarcinoma) và tiền thân của chúng. Loại vaccin này (và vaccin viêm gan B, có thể ngăn chặn ung thư tế bào gan) sẽ là loại vaccin đầu tiên đại diện cho **vaccin ngăn ngừa ung thư**.

Virus Polyoma

Có hai loại virus polyoma lây nhiễm cho người. Chúng đã được tên theo tên viết tắt của bệnh nhân khi mà virus được phát hiện từ những người này. Cả hai đều khá phổ biến và đã lây nhiễm trên toàn thế giới từ giai đoạn rất sớm.

BK Polyomavirus

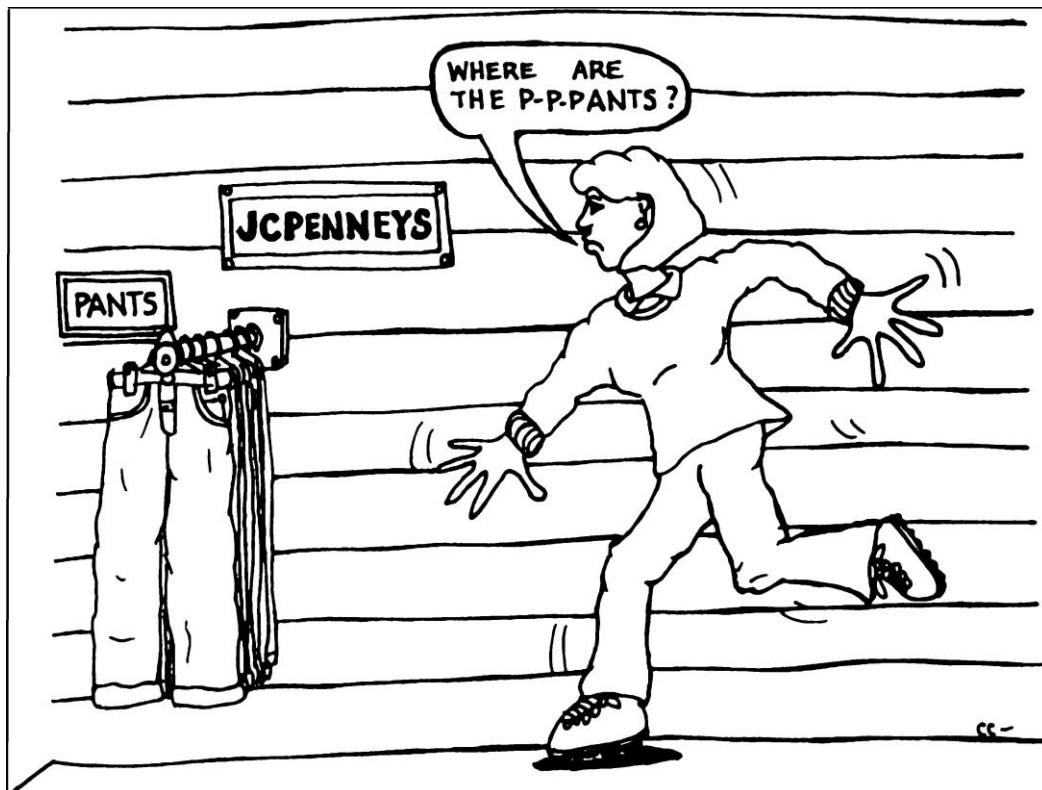
1) Chúng phổ biến như là **Burger King** (một chuỗi cửa hàng ăn nhanh bán hamburger) trên mỗi lối ra ở đường cao tốc.

2) Gây ra nhiễm khuẩn nhẹ và không triệu chứng ở trẻ em.

3) virus BK là loại virus chủ yếu gây ra bệnh lý có triệu chứng ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Các loại bệnh lý chủ yếu được gây ra bởi virus BK đó là viêm thận và hẹp niệu đạo (ureteral stenosis) ở bệnh nhân ghép thận và viêm bàng quang thể xuất huyết (hemorrhagic cystitis) ở những người được ghép tủy xương.

JC Polyomavirus

28.3. JC Polyomavirus cũng tương tự như BK Polyomavirus nhưng chúng còn gây ra một loại nhiễm khuẩn cơ hội ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch được gọi là **chất trắng đa ổ tiến triển (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, PML)**. Ở loại bệnh lý này, bệnh nhân tiến triển các tổn thương ở chất trắng trong hệ thần kinh trung ương. Hãy hình dung những người mua sắm tại cửa hàng **J.C. Penney** bị mắc chứng **PML**, họ đang đi loay quanh cửa hàng kèm theo mất trí nhớ, lời nói không mạch lạc và mất sự phối hợp vận động.



ADENOVIRIDAE

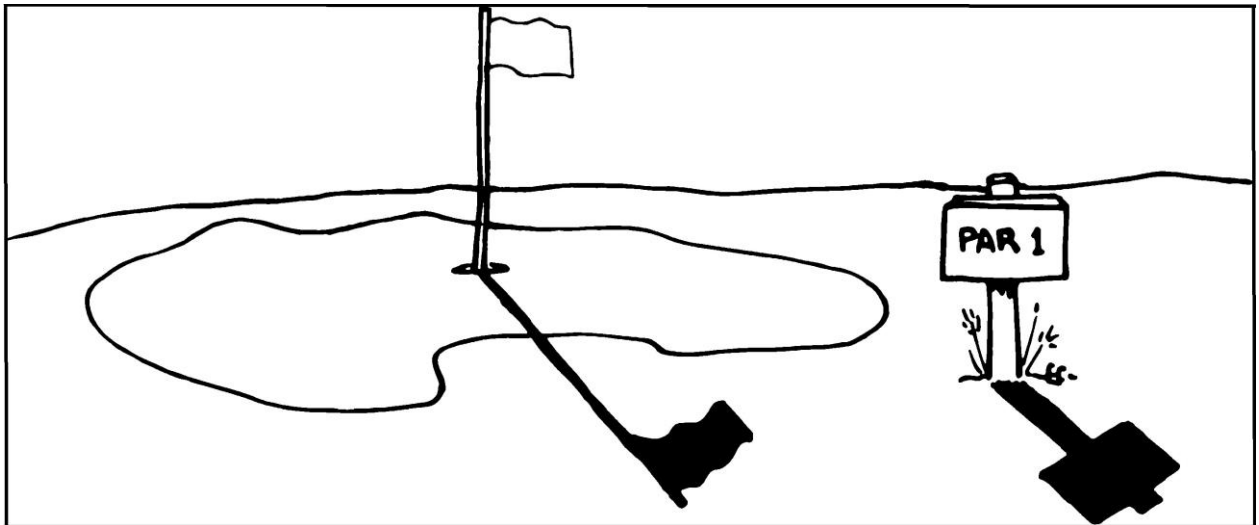
Họ **ADEN**oviridae gây ra sự nhiễm khuẩn ở đường hô hấp trên. Hãy tưởng tượng một căn nhà nhỏ (**A DEN**) chứa đầy trẻ em đang bị ho và chảy mũi. Các báo cáo ước tính rằng có hơn 10% các nhiễm khuẩn đường hô hấp ở trẻ em được gây ra bởi các chủng của adenoviridae, và hầu hết tất cả người lớn đều có dấu hiệu huyết thanh học về sự phơi nhiễm từ trước. Nhiễm khuẩn có thể dẫn đến viêm mũi, viêm kết mạc, viêm họng và ho. Đôi khi chúng có thể tiến triển xuống đường hô hấp dưới và gây ra viêm phổi ở trẻ em.

Những nguyên nhân thông thường nhất gây ra nhiễm khuẩn đường hô hấp ở trẻ em: RSV, metapneumovirus, parainfluenza, rhinovirus và adenovirus.

Ngoài ra, còn có **enteric adenovirus**, chúng được đặt như vậy là do loại virus này có thể gây ra bệnh lý tiêu chảy. Trong thực tế đây là loại virus phổ biến đứng thứ hai trong việc gây ra bệnh lý tiêu chảy địa phương (endemic diarrheal illness) ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ trên toàn thế giới.

PARVOVIRIDAE

28.4. PARvovirus là loại virus đa diện đều có kích thước nhỏ nhất và có một chuỗi đơn ADN. Chúng đơn giản như là hố **ParONE** trên sân golf!



Nó gây ra một loại bệnh lý ở trẻ em được gọi là **ban đỏ nhiễm khuẩn** (erythema infectiosum), hay còn gọi là bệnh thứ năm (fifth disease), đặc trưng bởi sốt và một đốm phát ban “khuôn mặt bị tát*” ở trên má.

28.5. Bảng Tóm Tắt Về Các Loại Virus ADN Khác

* Nguyên văn bản trong bản gốc đó “*slapped face*” rash, là một đốm ban đỏ xuất hiện ở trên má và làm cho khuôn mặt của bệnh nhân được miêu tả là trông giống như vừa bị một cú tát mạnh vào má.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

TÊN	ĐẶC ĐIỂM	LÂM SÀNG	ĐIỀU TRỊ & PHÒNG NGỪA	CHÚ Ý
POXviridae	1. Lớp vỏ ngoài phức tạp 2. Sợi ADN kép 3. Là virus ADN duy nhất thực hiện sao chéo ở tế bào chất	1. Đậu mùa : gây ra các tổn thương da và tử vong. Bệnh lý này đã được loại trừ khỏi trái đất này! 2. U nhầy lây : là những tổn thương nhỏ màu trắng kèm lõm ở trung tâm (trông giống như sùi mào gà). Thường thấy ở vùng sinh dục.	Vaccin: một loại virus pox đã bị mất tính độc lực được dùng để gây sự miễn dịch đối với virus pox có độc lực	1. Virus KHÔNG cư trú ở động vật 2. Mã hóa cho ARN và ADN polymerase
PAPOVAviridae	1. Lớp vỏ capsid trần có hình đa diện đều 2. Vòng AND kép 3. Sao chép trong nhân tế bào	1. Virus papilloma người (HPV): gây sùi mào gà (có hơn 50 chủng của virus) a. Sùi mào gà thông thường (type 1, 2, 4 và 7) b. Sùi mào gà sinh dục (type 6, 11, 16 và 18 và nhiều type khác) c. Sùi mào gà thanh quản (type 6 và 11) d. Ung thư cổ tử cung (type 16 và 18) 2. BK polyomavirus: gây ra bệnh lý về thận ở những bệnh nhân ghép thận, viêm bàng quang thể xuất huyết ở những bệnh nhân ghép tủy xương và bệnh nhẹ đường hô hấp ở trẻ em. 3. JC Polyomavirus: gây chất trắng đa ổ tiến triển, được đặc trưng bởi sự thoái hóa chất trắng của hệ thống thần kinh trung ương.	Các phương pháp để loại bỏ sùi mào gà: 1. Nitơ lỏng (làm đóng băng chúng): phương pháp tốt nhất 2. Phẫu thuật 3. Đốt điện 4. Podophyllin: dùng trong sùi mào gà sinh dục * Rất nhiều sùi gà tự lui dần một cách tự nhiên trong khoảng 1 – 2 năm * Tái phát rất xảy ra sau khi đã điều trị, bởi vì ADN HPV được tìm thấy trong các mô lành ở xung quanh sùi mào gà.	Là loại virus ADN có kích thước nhỏ nhỏ đứng thứ 2
ADENOViridae	1. Lớp vỏ capsid trần có hình đa diện đều 2. Vòng AND kép 3. Sao chép trong nhân tế bào	1. Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên ở trẻ nhỏ: a. Viêm mũi b. Viêm họng c. Sốt d. Viêm kết mạc 2. Viêm kết – giác mạc địa phương (Pink Eye) 3. Tiêu chảy địa phương ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ	Bệnh lý tự lui dần	
PARVOviridae chủng B - 19	1. Lớp vỏ capsid trần có hình đa diện đều 2. Là loại virus ADN duy nhất có chuỗi AND đơn độc 3. Sao chép trong nhân tế bào	1. Ban đỏ nhiễm khuẩn (bệnh lý thứ năm): gây ảnh hưởng lên trẻ em khoảng 4 đến 12 tuổi a. Sốt b. Phát ban dạng “slapped face” 2. Cơn thiếu máu do bất sản tủy thoáng qua (transient aplastic anemia crisis): Xảy ra khi virus Parvo gây bất hoạt sự sản xuất tế hồng cầu từ tủy xương	A. Bệnh lý tự lui dần B. Globulin miễn dịch I.V có thể được sử dụng trong bất sản tủy cấp	Là virus ADN có kích thước nhỏ nhất

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

CHƯƠNG 27. CÁC LOẠI VIRUS ARN KHÁC

Những con muỗi khó chịu, đau đầu, tiêu chảy, chó dại cắn, cảm lạnh và vũ khí sinh học!

Chúng tôi đã đề cập đến ở những chương trước đó về một số họ virus ARN: retroviridae, orthomyxoviridae, và paramyxoviridae. Bây giờ chúng ta sẽ cùng xem xét ngắn gọn:

1) Họ **virus lây truyền qua động vật chân khớp (ARthropod BORne Virus)**, chúng còn được gọi là **arbovirus**: Những virus ARN này bao gồm **togaviridae**, **flaviviridae**, và **bunyaviridae**.

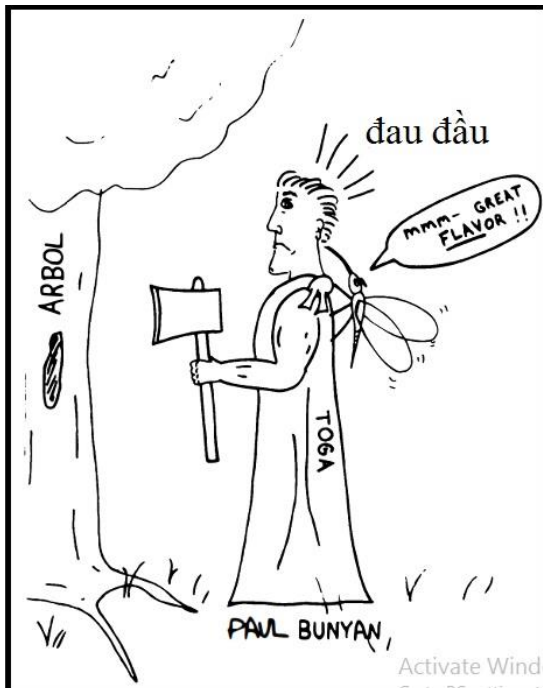
Mặc dù không được lây truyền bởi các loài động vật chân khớp, rubivirus (loài virus gây ra bệnh rubella) và hantavirus (hội chứng phổi do hantavirus) cũng sẽ được thảo luận ở đây bởi vì chúng cũng là thành viên thuộc họ togaviridae và bunyaviridae.

Virus West Nile là một flavivirus được lây truyền bởi loài muỗi cũng sẽ được lưu ý bởi vì hiện nay nó gây ra rất nhiều vụ dịch địa phương ở Mỹ.

2) **Picornaviridae**, là một chi lớn của loài enterovirus (ENTERO = GI, tức là lây truyền qua đường phân – miệng): poliovirus, coxsackie A và B; echovirus và loài enterovirus mới.

3) Loài virus gây ra chứng cảm lạnh thông thường: **rhinovirus** (thực ra là thuộc họ picornaviridae) và **coronaviridae**.

Một thành viên đáng sợ mới của coronaviridae, chúng là nguyên nhân gây ra chứng cảm lạnh cực chết người đó là **virus SARS** (Severe Acute Respiratory Syndrome)



4) Virus gây ra tiêu chảy: **rotavirus** và **caliciviridae** (bao gồm cả virus Norwalk).

5) Bệnh dại được gây ra bởi **rhabdoviridae**.

6) Những loại virus gây ra sốt xuất huyết và là những vũ khí sinh học tiềm năng. Những loại này bao gồm **Filoviridae** chết người, cụ thể đó là **Ebola** và **Virus Marburg**; và **Arenaviridae**, như là **Virus Lassa Fever**.

ARBOVIRUS

29.1. Các loại virus thuộc họ arboviridae bao gồm **bunyaviridae**, **togaviridae** và **flaviviridae**. Tất cả đều được lây truyền bởi các loài chân khớp hút máu và gây ra sốt và viêm não. Người khai thác gỗ huyền thoại của Mỹ là Paul **Bunyan**^{*}, đang mặc một chiếc

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

* **Paul Bunya**: là một anh hùng trong truyền thuyết nước Mỹ. Ông được mô tả là cao hơn 2,1m với sức khỏe vô địch nên đã tạo ra vô số những kỳ công vĩ đại như tạo ra hẻm núi Grand Canyon, đào hồ Michigan, thuần hóa con sông dữ Whistling... -ND-

áo choàng **toga** (một loại áo choàng ngoài của những người đàn ông thời La Mã), toát ra mùi hương (**flavor**) lộng lẫy làm thu hút những con muỗi và các loài động vật chân đốt khác tấn công anh ta. Anh ta sắp sửa chặt một cái cây (cây = **ARBOL** trong tiếng Tây Ban Nha). Ban có thể hình dung là Paul Bunyan có một cơn đau đầu nặng (viêm não) do có một kẻ hút máu đang bám vào áo choàng toga của anh ta!

Togaviridae

Có hai thành viên thuộc họ này lây nhiễm cho con người:

1) **Virus Alpha** ở bán cầu Tây được lây truyền bởi loài muỗi và gây ra viêm não, một loại viêm nhiễm ở não kèm theo sốt, đau đầu, thay đổi nhận thức và khiếm khuyết thần kinh cục bộ (focal neurologic deficit).

2) **Rubivirus** gây ra rubella.

Virus Alpha

Có 3 loại virus alpha chính đều gây ra viêm não cho ngựa, chim và người. Chúng sử dụng muỗi như là một vector truyền bệnh.



29.2. Virus alpha togaviridae. Hình ảnh Paul Bunyan đang cưỡi trên một chiếc tàu lượn siêu tốc, anh ta đang mặc chiếc áo **toga** (**togaviridae**) cùng với **một con muỗi** (vector muỗi) trên đầu anh ta. Các hành khách đang la hét khác đại diện cho ba loại bệnh lý chính được gây ra bởi virus alpha togaviridae, những bệnh lý này được đặt tên theo từng khu vực địa lý:

WEE: Viêm não ngựa miền Tây (**W**estern **E**quine **E**ncephalitis), miền Tây nước Mỹ và Canada.

EEE: Viêm não ngựa miền Đông (**E**astern **E**quine **E**ncephalitis), miền Đông nước Mỹ.

VEE: Viêm não ngựa Venezuela (**V**enezuelan **E**quine **E**ncephalitis), thuộc Nam và Trung Mỹ, miền nam nước Mỹ.

Virus Chikungunya là một loại virus alpha được lây truyền bởi loài muỗi, loài virus này thường không gây ra viêm não. Virus

Chikunguna có gốc từ vùng Châu Phi và Châu Á nhiệt đới, nơi mà chúng được lây truyền bởi loài muỗi *Aedes*. Các triệu chứng ban đầu bao gồm sốt, phát ban và **sưng/đau khớp**. Thường thì sốt và phát ban sẽ tự lui dần sau một vài ngày, nhưng đau khớp có thể kéo dài một khoảng thời gian lâu hơn nữa. Bệnh lý này đã được mô tả lần đầu tiên vào năm 1950, nhưng dạo gần đây nó đã được ghi nhận do có một ổ dịch bùng phát được mô tả ở Ravenna, Ý.

Rubivirus

Rubivirus là một loại togavirus, nhưng nó không phải là một arbovirus bởi vì duy nhất chỉ có con người là bị lây nhiễm. Rubivirus gây ra **rubella**, là một bệnh sốt nhẹ kèm theo một cơn phát ban. Điều quan trọng của loại virus này nằm ở chỗ là nó có khả năng đi qua được hàng rào nhau thai và gây ra những khiếm khuyết bẩm sinh ghê sợ, đặc biệt là trong tam cá nguyệt thứ nhất.

Rubella (“Bệnh sởi Đức”) là một loại bệnh sởi nhẹ. Giống như các bệnh sởi khác, rubella được lây lan bởi dịch tiết đường hô hấp và có một cơn tiền triệu chứng sốt, sưng to hạch bạch huyết và các triệu chứng giống cúm. Tiếp theo sau đó là các phát ban đỏ dát sẩn lan ra từ trán đến khuôn mặt đến thân mình và các chi. Không giống như các bệnh sởi khác, bệnh nhân ít khi bị “ôm”, các biến chứng như là viêm não hiếm khi xảy ra, và phát ban kéo dài chỉ khoảng 3 ngày, chứ không phải 6 ngày. Do đó nó còn có tên khác là: “sởi 3 ngày”. Ở phụ nữ trẻ tuổi có thể tiền triển viêm khớp tự giới hạn (self – limiting arthritis) kèm theo sự nhiễm khuẩn.

R trong TORCHES (xem **Hình 27.2**) là từ viết tắt trong **dị tật bẩm sinh do rubella** (congenital rubella). Nguy cơ xảy ra các dị tật bẩm sinh do rubella xảy ra rất sớm trong quá trình phát triển thai nhi, khi mà sự biệt hóa tế bào (cell differentiation) đạt tới đỉnh điểm. Các tế bào phôi thai (embryo cell) người bị lây nhiễm rubivirus cho thấy sự phá vỡ của nhiễm sắc thể và gây ức chế sự phân bào.

Các vùng của cơ thể bị ảnh hưởng trong rubella bẩm sinh bao gồm:

- 1) **Tim**: còn ống động mạch, thông liên thất, hẹp động mạch phổi và nhiều loại khác.
- 2) **Mắt**: đục thủy tinh thể, viêm màng mạch – võng mạc mắt và nhiều loại khác.
- 3) **Thần kinh trung ương**: chậm phát triển trí tuệ, chứng đầu nhỏ, điếc.

Một loại vaccin rubella giảm độc lực được chỉ định cho tất cả trẻ em ở Mỹ. Nó không được khuyến cáo sử dụng cho phụ nữ có thai bởi vì về mặt lý thuyết có nguy cơ làm lây nhiễm cho thai nhi. Tuy nhiên, chưa có bằng nào cho thấy là vaccin gây ra các dị tật bẩm sinh.

Flaviviridae

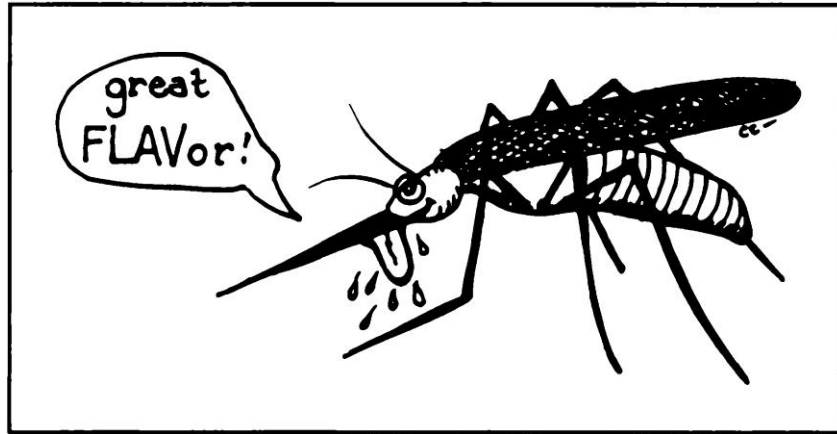
Họ flaviviridae có rất nhiều điểm tương đồng với họ togaviridae:

Tương đồng về đặc điểm hình thái học (xem **Hình 29.10**).

Chúng gây ra viêm não, với tên gọi được đặt theo khu vực địa lý (viêm não Nhật Bản, viêm não Liên Bang Nga, v.v.)

Viêm não St. Louis là nguyên nhân phổ biến đứng thứ hai trong viêm não địa phương do virus ở Mỹ. Một lần nữa, nó cũng được đặt tên theo khu vực địa lý, nơi mà lần đầu tiên phát hiện ra chúng. Nó chiếm hàng chục đến hàng trăm trường hợp trong một năm và lên đến 3000 trường hợp trong những năm có xảy ra dịch bệnh.

29.3. Họ flaviviridae được lây lan qua vector muỗi, gây lây nhiễm cho người và chim.



Họ flaviviridae còn gây ra bệnh lý **sốt vàng** và **sốt Dengue**.

1) **Sốt vàng** (yellow fever) đã trở nên nổi tiếng bởi dự án kênh đào Panama. Chính flavivirus (virus sốt vàng) đã lây nhiễm cho những công nhân đào kênh bởi loài muỗi. Một tuần sau đó họ tiến triển cơn viêm gan kèm theo vàng da, sốt, đau lưng, buồn nôn và nôn mửa.

Khi đã phát hiện ra vector truyền bệnh là loài muỗi, thuốc diệt côn trùng đã được sử dụng để kiểm soát bệnh lý. Việc phun thuốc tiếp tục ở các trung tâm đô thị ở Nam Mỹ và Mỹ La-tin nên hầu như đã loại trừ được sốt vàng ở vùng đô thị.

Sốt vàng vẫn còn là một mối lo ngại chủ yếu ở Châu Phi, nơi mà hiện nay xảy ra hơn 90% trong tổng số các trường hợp. Việc chủng ngừa là điều rất cần thiết cho những du khách và những người sống tại những vùng đang có lưu hành dịch.

2) **Sốt Dengue** (Dengue fever) là một bệnh lý được lây truyền bởi loài muỗi xảy ra chủ yếu ở những vùng nhiệt đới ẩm, nhưng chúng có sự phân bố trên toàn thế giới, bao gồm các trường hợp có tính định kỳ ở Tây Nam Mỹ dọc theo biên giới với Mexico (chỉ có các vùng không bị lây lan đó là Châu Âu và Châu Nam Cực). Khi trái đất đang có chiều hướng nóng dần lên (hiện tượng nóng lên toàn cầu) thì có thể bạn sẽ được nghe nhiều hơn về bệnh lý **đau nhức** (painful illness) này. Nó còn được gọi là “sốt vỡ xương” (break bone fever) bởi vì bệnh nhân có những cơn đau lưng nặng, đau cơ và khớp và đau đầu nặng. Cơn sốt đau đớn!

Virus Dengue có 4 type huyết thanh chính. Nhiễm khuẩn nhắc lại với một loại huyết thanh thứ phát, nhất là type huyết thanh thứ 2, bệnh nhân có khuynh hướng mắc một bệnh lý biến thể (variant of disease) được gọi là sốt xuất huyết Dengue (Dengue hemorrhagic fever), bệnh lý này gây ra xuất huyết hoặc sốc, đặc biệt là ở trẻ em với tỷ lệ tử vong gần 10%. (Hãy ghi nhớ, **Dengue sẽ hạ bệ bạn xuống vị trí thứ hai -type huyết thanh 2-**).

Virus West Nile

Virus West Nile gây bệnh cho con người ở Bắc Mỹ lần đầu tiên vào năm 1999. Một đợt bùng phát bệnh viêm não và viêm màng não ở Queens, New York đã xác minh được nguyên nhân gây ra là do virus West Nile, một loại virus trước đó chỉ được phát hiện ở Châu Phi, Châu Âu, Trung Đông và Châu Á. Virus này là thành viên của một chi virus có quan hệ rất gần gũi với chi flavivirus bao gồm virus viêm não Nhật Bản, virus viêm não St. Louis và virus gây **sốt Kunjun** và **Murray Valley**. Loại virus này rất có thể được lây truyền bởi loài chim hoặc muỗi trên máy bay hoặc bởi sự di trú của những loài chim. Trình tự gen của chúng rất giống với một loại virus được phân lập ở Israel. Trong những năm tiếp theo, virus đã lây lan đến những khu vực địa lý lớn hơn và rộng hơn, gây ra các vụ dịch bệnh trên khắp nước Mỹ.

Hầu hết các chuyên gia tin rằng hiện nay, virus đã có một “chỗ đứng vững chắc” ở Bắc Mỹ và sẽ gây ra các đợt bùng phát dịch hằng năm cho những loài động vật và con người trong mùa muỗi nổi lên. Virus này có thể lây nhiễm cho rất nhiều loài động vật – trong đó chúng gây chết nhiều nhất là loài chim và ngựa. Hầu hết các trường hợp do virus West Nile gây ra đều được lây truyền qua vết muỗi đốt, nhưng kể từ khi nó lan tràn đến Mỹ thì nó được lây truyền chủ yếu qua việc truyền máu và cấy ghép tạng nhiều lần, lây truyền qua thai nhi và có thể lây truyền qua sữa mẹ, do tai nạn giao thông dẫn đến việc lây nhiễm vào trong máu.

Biểu Hiện Lâm Sàng Trong Nhiễm Virus West Nile

Hầu hết các bệnh nhân đều không có triệu chứng. Các nghiên cứu huyết thanh học cho thấy việc nhiễm khuẩn có triệu chứng so với nhiễm khuẩn “im lặng và bí mật” có tỷ lệ dao động khoảng 1:50. Một vài bệnh nhân bị lây nhiễm có tiến triển cơn sốt West Nile thường kèm theo đau đầu và đôi lúc có phát ban dát sẩn. Mặc dù dạng bệnh này trước đây được cho là sẽ tự khỏi và kéo dài khoảng 1 tuần thì các báo cáo hiện nay cho thấy rằng rất nhiều người còn có thể tiếp diễn cơn mệt mỏi, suy nhược và khó tập trung trong nhiều tháng. Những người bị lây nhiễm khác có bệnh lý thể thần kinh (neuroinvasive disease): hoặc là một loại viêm màng não vô trùng, hoặc cơn viêm não rõ ràng có kèm theo suy giảm mức độ nhận thức, hoặc suy yếu vận cơ (yếu cơ), hoặc liệt. Hầu như bệnh nhân có những triệu chứng vận động này đều có hội chứng giống bệnh bại liệt (polio – like syndrome) kèm theo bệnh lý ở sừng trước tủy sống trong một số bệnh nhân khác lại có bệnh lý tương tự hội chứng Guillain – Barre kèm sự hủy hoại bao myelin. Sự viêm nhiễm bao myelin này có thể xảy ra một cách độc lập hoặc trong bối cảnh có xảy ra viêm não. Trong một vụ dịch ở New York, tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc chứng viêm não khoảng 19%; cộng thêm sự suy yếu về vận động tủy sống thì tỷ lệ tử vong khoảng 30%. Ở người cao tuổi hoặc người bị suy giảm miễn dịch (bệnh nhân ung thư đang hóa trị liệu v.v.) nhiều khả năng là có các triệu chứng lâm sàng rất nghiêm trọng và có tiên lượng kém. Trẻ em có vẻ có tiên lượng tốt nhất

khi mà ở trẻ em thường rất ít khi có tiến triển các biểu hiện thần kinh, mặc dù các báo cáo về bệnh lý thần kinh ở trẻ em đang ngày càng gia tăng trong khi các lý giải thì lại chưa rõ ràng (có lẽ là do sự gia tăng về nhận thức và chẩn đoán về chúng).

Chẩn Đoán Nhiễm Virus West Nile

Virus West Nile có thể được chẩn đoán theo 1 trong 4 cách sau:

- 1) Phát hiện virus bằng phương pháp phân lập (nuôi cấy) hoặc bằng các kỹ thuật khuếch đại acid nucleic như là PCR.
- 2) Huyết thanh IgM kháng WNV cùng với các kháng thể trung hòa IgG kháng WNV trong vùng một mẫu.
- 3) IgM kháng WNV trong dịch não tủy.
- 4) Tăng gấp 4 lần số lượng kháng thể trong huyết thanh.

IgM trong huyết thanh hoặc trong dịch não tủy (kháng thể kháng virus) hiện nay là xét nghiệm có độ nhạy cảm nhất. Phản ứng chuỗi polymerase dịch não tủy thỉnh thoảng có thể phát hiện bộ gen của virus và tiên lượng về một kết quả xấu, nhưng hầu hết bệnh nhân đã diệt trừ được virus ra khỏi máu và dịch não tủy và đang tiến triển kháng thể *tại thời điểm làm xét nghiệm*. Việc chẩn đoán có thể dễ dàng bị sai lầm khi mà chỉ gửi kết quả PCR mà không có định lượng kháng thể. Có một số phản ứng chéo giữa các xét nghiệm IgM trong viêm não St. Louis và sốt vàng và sốt Dengue. Hơn nữa, IgM trong West Nile có thể tồn tại lâu hơn một năm, do đó một xét nghiệm cho kết quả dương tính không đảm bảo tính chính xác cho việc chẩn đoán. Vì thế, kháng thể trung hòa IgG kháng WNV mãi hiện diện trong cùng một mẫu để củng cố cho việc chẩn đoán.

Ngăn Ngừa Và Điều Trị West Nile

Vaccin đang trong quá trình hoàn thiện. Hiện nay, các phòng ngừa tốt nhất là loại bỏ những nơi sinh sản của muỗi (nước đọng) và bảo vệ bản thân, mặc áo dài tay và quần dài và thuốc diệt côn trùng có chứa chất DEET* ở những khu vực bùng phát dịch, nhất là sau khi trời mờ tối. **Rất nhiều nghiên cứu đang đánh giá tính hiệu quả của thuốc diệt côn trùng có chứa chất DEET trong một loạt các chiến lược hỗ trợ phòng chống muỗi (gia tăng nồng độ DEET để tăng cường phòng ngừa muỗi)**. Hiện nay vẫn điều trị mang tính hỗ trợ chứ chưa có một liệu pháp điều trị thật sự khi bị nhiễm khuẩn.

Bunyaviridae

Bunyaviridae còn gây ra các bệnh lý được đặc trưng bởi sốt và viêm não, chẳng hạn như **viêm não California** và **sốt Thung Lũng Rift**. Để so sánh bunyaviridae với các loại arbovirus khác (toga và flavi), xem thêm **Hình 29.10**.

Hội Chứng Phổi Do Hantavirus

Vào tháng 5 năm 1993, các báo cáo bắt đầu nổi lên từ Four Corners thuộc vùng New Mexico, Arizona, Colorado và Utah, về một loại bệnh lý giống cúm rồi sau đó là một cơn suy hô hấp đột

ngột, thường dẫn đến tử vong. Có rất nhiều người trong số những bệnh nhân này trước đây là những người trưởng thành hoàn toàn khỏe mạnh. Tác nhân gây bệnh là một loại virus trong họ bunyaviridae, thuộc chi **hantavirus**. Hantavirus trước đây chỉ có liên quan đến bệnh lý **sốt xuất huyết kèm theo suy thận** ở Châu Á và Châu Âu. Bốn loài hantavirus đã được biết đến là có gây ra hội chứng phổi do hantavirus (HPS) ở Mỹ, mỗi loài đều có riêng một vector truyền bệnh và đều là động vật gặm nhấm. Chuột hươu là vector chính của virus Sin Nombre (virus không có tên riêng), phân bố chủ yếu ở Tây Nam Mỹ và các loài hantavirus là nguyên nhân chính gây ra bệnh lý ở Mỹ. Tính đến tháng 2, năm 2013, đã có 617 trường hợp mắc hội chứng phổi do hantavirus đã được xác nhận ở Mỹ. Bệnh nhân thường có biểu hiện sốt cao, đau nhức cơ, ho, buồn nôn và nôn mửa. Nhịp tim và hô hấp tăng nhanh và xét nghiệm máu có thể thấy số lượng bạch cầu và hồng cầu tăng cao, lượng tiểu cầu giảm thấp. Chẩn đoán được củng cố bằng xét nghiệm huyết thanh học về các kháng thể IgM và IgG đối với virus Sin Nombre. Tính thấm mao mạch phổi (lung capillary permeability) bị thay đổi làm tiết dịch vào trong lòng phế nang (phù phổi). Phế nang chứa đầy chất dịch không thể cung cấp oxy vào trong dòng máu vì thế việc đặt ống nội khí quản cùng với thở máy là điều rất cần thiết để nâng mức khí oxy trong khoảng 90% bệnh nhân. Tỷ lệ tử vong nói chung trong HPS xấp xỉ 40%. Bệnh lý này nên được xem xét kỹ lưỡng ở độ tuổi thanh niên khi có các triệu chứng giống cúm vì họ có thể tiến triển cơn phù phổi. Điều trị vẫn là hỗ trợ vì vẫn chưa có liệu pháp kháng virus thật sự, mặc dù có một vài bằng chứng ban đầu cho rằng ribavirin có thể có chút hiệu quả.

PICORNAVIRIDAE

Các loại virus trong họ này đều có cấu trúc và sự sao chép tương tự nhau.

Có 4 loại virus có chứa các mầm bệnh quan trọng gây bệnh cho con người: **enterovirus**, **rhinovirus**, **hepatovirus** (virus viêm gan A) và **parechovirus** (một loại virus mới được xác nhận, trước đây được phân loại là echovirus).

Enterovirus

1) **Enterovirus** có 5 nhóm phụ:

- a) Poliovirus
- b) Virus Coxsackie A
- c) Virus Coxsackie B
- d) Echovirus
- e) Enterovirus mới

Tất cả chúng đều được gọi là enterovirus bởi vì tất cả chúng đều lây nhiễm lên tế bào biểu mô ruột và tế bào lympho (hạch amidan, các mảng Peyer). Chúng được bài xuất theo phân và lây lan theo con đường phân – miệng. Việc virus sao chép trong các hạch amidan còn dẫn đến việc phát tán virus thông qua các dịch tiết ở vùng hầu họng. Poliovirus sẽ được bàn luận trước tiên vì chúng có vai trò quan trọng trong việc gây ra bệnh viêm tủy xám, poliomyelitis*. Phần còn lại sẽ

được bàn luận cùng với nhau do có sự lây nhiễm chéo đáng kể trong những bệnh lý mà chúng gây ra.

Poliomyelitis: Là từ trong tiếng Latin, hay còn gọi là bệnh bại liệt. Chúng tôi sẽ sử dụng bệnh viêm tủy xám để dễ phân biệt với từ paralytic (thể liệt). Vd: Paralytic poliomyelitis: bệnh viêm tủy xám thể liệt.

2) **Rhinovirus** gây ra chứng cảm lạnh thông thường và sẽ được bàn luận cuối cùng.

Poliovirus

Hy vọng rằng, quá trình học về poliovirus và về bệnh viêm tủy xám sẽ sớm còn là mang tính lý thuyết thuần túy mà thôi. Chúng ta đang sống giữa các chiến dịch loại trừ bệnh viêm tủy xám trên toàn thế giới với việc chỉ còn lại vài ổ lây nhiễm, chủ yếu là ở Ấn Độ, Pakistan và Nigeria. Mục tiêu trong việc loại trừ tận gốc bệnh viêm tủy xám là vào năm 2005, nhưng không may là mục tiêu vẫn còn rất khó kiểm soát.

Poliovirus có khả năng lây nhiễm lên các tế bào ở:

- 1) Các mảng Peyer ở đường ruột
- 2) Các dây thần kinh vận động

Điều này giải thích cho việc:

- 1) Phương thức lây truyền qua đường phân – miệng.
- 2) Bệnh viêm tủy xám thể liệt (paralytic poliomyelitis).

Bệnh viêm tủy xám thể liệt là một trong những chứng bệnh đáng lo ngại của thế kỷ 20. Trong những năm 1950, có 6 nghìn trường hợp bệnh bại liệt đã xảy ra mỗi năm ở Mỹ. Bệnh lý này một phần là do các **cải thiện** về điều kiện vệ sinh. Trẻ em có xu hướng ít bị các biến chứng bại liệt hơn so với người lớn trong nhiễm poliovirus. Một khi môi trường sống được cải thiện và các chất gây ô nhiễm môi trường được dọn sạch thì số người bị phơi nhiễm với poliovirus ngày ít hơn so với trẻ em, do đó có rất nhiều người trưởng thành bị lây nhiễm. Cơ hội tiến triển bệnh viêm tủy xám thể liệt **tăng lên** một khi trở nên già đi, do đó giải thích được sự gia tăng chứng viêm tủy xám thể liệt đi cùng với sự cải thiện điều kiện vệ sinh môi trường.

Hiện nay vaccin đã được phát triển vì thể tỷ lệ mắc bệnh cũng giảm rõ rệt.

Bệnh Viêm Tủy Xám

Ban đầu, virus thực hiện sự sao chép ở hạch amidan và các mảng Peyer, sau đó lây lan vào trong máu, và vượt qua hàng rào máu – não để đến sừng trước tủy sống.

Do lúc ban đầu virus thực hiện sự sao chép ở hạch amidan, nên chúng có thể lan rộng qua dịch tiết của đường hô hấp, cũng như là qua đường phân – miệng, trong giai đoạn sớm của nhiễm khuẩn.

Có 3 loại biểu hiện bệnh lý:

1) **Bệnh nhẹ:** Một nhiễm khuẩn không triệu chứng hay một cơn sốt nhẹ do nhiễm virus thường là thể phổ biến nhất. Nhất là khi xảy ra ở những đứa trẻ sơ sinh ở các quốc gia kém phát triển, nơi có điều kiện vệ sinh kém.

2) **Viêm màng não vô khuẩn:** Sốt và các chứng kích thích màng não có thể tiến triển khi poliovirus xâm nhiễm vào màng não. Phục hồi hoàn toàn sau khoảng 1 tuần.

3) **Viêm tủy xám thể liệt:** Đây là biểu hiện đáng lo ngại nhất trong nhiễm poliovirus!!! Sự lây nhiễm virus gây phá hủy các dây thần kinh vận động trước synap ở sừng trước của tủy sống cũng như là các dây thần kinh sau synap. Sự tổn thương của các dây thần kinh vận động ly tâm dẫn đến các biểu hiện lâm sàng do khiếm khuyết chức năng thần kinh vận động ngoại biên, trong khi sự tổn thương thần kinh vận động trước synap gây ra các khiếm khuyết chức năng của thần kinh vận động trung ương.

Đây là bệnh lý thật sự rất đáng sợ. Một cơn sốt nhẹ sau khi tự khỏi thì sau 5 đến 10 ngày cơn sốt sẽ tái diễn trở lại, rồi tiếp theo sau đó là xuất hiện chứng kích thích màng não và chứng liệt mềm bất đối xứng. Cơn bại liệt có thể có phạm vi từ 1 chân hoặc cánh tay cho đến liệt hai chi dưới, liệt tứ chi, hay thậm chí là liệt cơ hô hấp. Một loạt các biến chứng nguy hiểm sau này thường xảy ra ở những người lớn hơn 15 tuổi.

Các phần chi bị ảnh hưởng ban đầu sẽ bị các cơn co thắt cơ đau nhức. Sau đó tiến triển chứng liệt cơ bất đối xứng. Cuối cùng sẽ xuất hiện chứng teo cơ và mất phản xạ (nhưng không có sự thương tổn về cảm giác).

Các Loại Vaccin

Vaccin bại liệt bất hoạt (inactivated polio vaccine), được phát triển bởi Jonas Salk, có chứa **virus bại liệt bất hoạt bởi formalin** và được sử dụng tiêm dưới da, kích thích đáp ứng của kháng thể IgG để giúp chống lại sự lây nhiễm của virus trong tương lai.

Vaccin bại liệt dạng uống (oral polio vaccine) được phát triển bởi Albert B. Sabin. Loại vaccin này có chứa **poliovirus sống giảm độc lực**, chúng bị mất khả năng nhân đôi (multiply) ở trong hệ thần kinh trung ương. Nó được chỉ định đường uống và virus vẫn thực hiện sự sao chép cùng việc thải ra theo phân theo cách thông thường nhưng lại không gây ra chứng viêm tủy xám thể liệt. Loại vaccin này hoạt động bằng việc thay thế chủng poliovirus hoang dã (chủng gây ra bệnh lý) bằng những bản sao đã suy giảm độc lực. Chúng ta KHÔNG thể loại trừ hoàn toàn poliovirus mà chỉ đang cố gắng loại trừ bớt các chủng độc lực. Trong trường hợp vaccin đậu mùa, việc tiêm chủng trong toàn dân đã làm tiệt trừ hoàn toàn nơi cư trú (con người) của virus vì thể virus đã bị loại trừ hoàn toàn.

Có những ưu điểm và nhược điểm về vaccin Sabin dạng uống:

Ưu điểm

1) Nó là một vaccin dạng uống

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

2) Virus di chuyển theo đường tiêu hóa và thực hiện đầy đủ quá trình nhân bản nên cho phép hình thành cả IgG trong máu và IgA trong đường tiêu hóa.

3) Virus sống giảm độc lực lây lan đến nơi khác trong cơ thể, dẫn đến sự nhiễm khuẩn thứ phát và gây tính miễn dịch ở những người này.

Nhược điểm

Vaccin – có liên quan đến chứng viêm tủy xám thể liệt: Vaccin có thể tiến triển trở lại tính độc lực và ra chứng bại liệt ở những người đang sử dụng vaccin hoặc bị phơi nhiễm từ những người khác (ba mẹ thay tã lót cho những đứa trẻ đã được chủng ngừa). Điều này là cực kỳ hiếm gặp (1/2,6 triệu trường hợp), nhưng trong số 138 trường hợp bại liệt do poliovirus giữa năm 1973 và 1984 thì có 105 trường hợp được xem là có liên quan đến việc sử dụng vaccin. Những người bị suy giảm miễn dịch không nên sử dụng vaccin sống giảm độc lực dạng uống. Kể từ khi vaccin bại liệt dạng uống (Sabin) được thay thế hoàn toàn bằng vaccin bại liệt dạng tiêm (Salk) ở Mỹ vào năm 2000 thì chưa có trường hợp bị bại liệt nào có liên quan đến việc sử dụng vaccin.

Tóm lại, cả hai loại vaccin đều có rất có hiệu quả, giúp kiểm soát được gần như hoàn toàn poliovirus độc lực ở những khu vực địa lý đã được chủng ngừa.

Coxsackie A và B, Echovirus, Enterovirus Mới

Phần còn lại của chi Enterovirus thuộc họ Picornaviridae chịu trách nhiệm cho việc gây một loạt các bệnh lý. Do đó sự tương đồng về mặt cấu trúc nên các loại virus khác nhau có thể gây ra các triệu chứng lâm sàng giống nhau.

Virus Coxsackie (A và B), echovirus và enterovirus mới **đều** rất đa dạng về mặt huyết thanh học và **đều** có thể gây ra:

- 1) Nhiễm khuẩn không triệu chứng hoặc nhẹ
- 2) Các triệu chứng ở đường hô hấp (“cảm lạnh”)
- 3) Phát ban

4) Viêm màng não vô khuẩn: Enterovirus là nguyên nhân phổ biến nhất trong việc gây ra viêm màng não không do vi khuẩn (vô khuẩn) ở Mỹ.

Coxsackie A

Coxsackie A có thể phân biệt được B bằng cách dựa vào tác động của nó trên chuột. Coxsackie A gây ra chứng bại liệt và gây chết cho chuột với việc gây ra chứng hoại tử sâu cơ vân. Ngoài ra Coxsackie A còn có thể gây ra:

Herpangina. Một loại bệnh nhẹ tự giới hạn đặc trưng bởi cơn sốt, viêm họng và các mụn nước nổi trên nền hồng ban ở vùng hầu họng.

Hội chứng tay, chân, miệng. Một bệnh lý cấp tính khá phổ biến, chủ yếu xảy ra ở trẻ em, đặc trưng bởi cơn sốt, nổi mụn nước ở miệng, các tổn thương nhỏ và ít đau ở tay, chân và mông (Tôi tự hỏi làm thế nào nó lại có cái tên như thế?!)

Coxsackie B

Coxsackie B gây ra bệnh lý ít nghiêm trọng hơn ở chuột nhưng đa phần các cơ quan có thể bị tổn thương, chẳng hạn như tim, não, gan, tụy, cơ vân. Ngoài ra nó còn gây:

1) **Cơn đau thắt ngực** (pleurodynia). Sốt, đau đầu và cơn đau nhói ngực nghiêm trọng (kiểu đau màng phổi) cho thấy sự lây nhiễm lên đường hô hấp của virus Coxsackie B.

2) **Viêm cơ tim/Viêm ngoại tâm mạc.** Virus lây nhiễm và gây viêm cơ tim và lớp ngoại tâm mạc có thể dẫn đến cơn đau ngực tự giới hạn (self – limited chest pain) hoặc các biến chứng nghiêm trọng hơn như là chứng rối loạn nhịp tim, bệnh cơ tim, suy tim. Có rất nhiều loại virus có thể gây ra điều này, nhưng coxsackie B có liên quan trong khoảng 50% các trường hợp!

29.4. Bảng so sánh các loại virus thuộc Enterovirus.

BỆNH LÝ	COXSACKIE		ECHOVIRUS &
	A	B	ENTEROVIRUS MÓI
Nhiễm khuẩn không triệu chứng	+	+	+
Nhiễm khuẩn đường hô hấp	+	+	+
Phát ban (“ngoại ban”)	+	+	+
Viêm màng não vô khuẩn	+	+	+
Herpangina	+	–	–
Cơn đau thắt ngực	–	+	–
Viêm cơ tim	–	+	–
Viêm ngoại tâm mạc	–	+	+



VIRUS GÂY “CẢM LẠNH”

29.5. Một con tê giác (**Rhinoceros**) bị mắc chứng cảm lạnh thông thường, đang uống một chai bia **Corona**. Điều này sẽ giúp bạn nhớ được rằng là cả **rhinovirus** và **coronaviridae** đều gây ra chứng cảm lạnh thông thường.

Rhinovirus có hơn 100 kiểu huyết thanh khác nhau tham gia vào việc gây chứng cảm lạnh thông thường. Sự lây nhiễm xảy ra khi có sự tiếp xúc trực tiếp với các chất dịch tiết từ niêm mạc.

Coronaviridae gây ra chứng cảm lạnh không thể phân biệt được với chứng cảm lạnh thông thường do rhinovirus. Có khoảng 15% người trưởng thành bị cảm lạnh là do coronaviridae gây ra.

VIRUS SARS

Vào tháng 11 năm 2002, một đợt bùng phát viêm phổi cấp tính nghiêm trọng xảy ra ở Trung Quốc. Nguyên nhân gây ra đợt bùng phát khi đó vẫn chưa được làm sáng tỏ. Vào đầu năm 2003, bệnh lý này đã lây lan qua Hong Kong, Singapore và Toronto, Canada; và hội chứng này được gọi là **SARS (Hội Chứng Hô Hấp Cấp Tính Nặng, Severe Acute Respiratory Syndrome)**. Trong vòng một vài tuần sau khi nhận biết được hội chứng này, người ta đã phát hiện ra được rằng SARS được gây ra bởi một loại virus, một loài **coronavirus** mới (**SARS – CoV**). Coronavirus là một loại virus thuộc họ virus có một chuỗi ARN đơn độc, có lớp vỏ bao bên ngoài, trước đó chỉ được biết đến là có gây ra cảm lạnh thông thường cho người. Trước khi đợt bùng phát được kiểm soát, nó đã lây lan trên 29 quốc gia và vùng lãnh thổ và lây nhiễm cho hơn 8000 người.

SARS là một ví dụ điển hình cho một cho một **căn bệnh lây nhiễm đang nổi lên**. Trước đây, virus này chưa từng được biết đến, và kể từ khi dịch bùng phát ban đầu nó đã không gây ra thêm bất kỳ đợt bùng phát nào nữa. Một loại coronavirus giống SARS (SARS-like) đã từng được phân lập từ loài **cầy vằn** Himalayan và từ loài **gấu mèo** ở Trung Quốc. Làm thế nào mà con người lại bị lây nhiễm đầu tiên với loại virus này thì đến nay vẫn chưa được biết rõ nhưng có một số ý kiến cho rằng đây là một loại virus đã bị biến đổi xuất phát từ những loài động vật, sau đó đã vượt qua được hàng rào chủng loài (species barrier) và gây ra dịch bệnh.

Các Đặc Điểm Lâm Sàng Của SARS

Phương thức lây truyền chủ yếu đó là do tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp của lớp niêm mạc (mắt, mũi hoặc miệng) với dịch tiết từ đường hô hấp. Mặc dù loại virus này không hề lây truyền như đã từng được biết đến, dường như là có một vài người đóng vai trò trong lây việc làm phát tán virus nhiều hơn, đó được gọi là **sự kiện siêu lây nhiễm**. Có rất nhiều sự lây nhiễm virus từ một người này sang người khác xảy ra ở trong các bệnh viện hoặc các trung tâm chăm sóc sức khỏe khác. Sau thời gian ủ bệnh 2 – 10 ngày, những người bị lây nhiễm SARS thường có biểu hiện sốt, đau nhức cơ và ớn lạnh; sau đó là tiến triển cơn ho khan, đau ngực (đau kiểu màng phổi) và thở nhanh nông (khó thở). Đáng ngạc nhiên là có một vài bệnh nhân tiến triển cơn viêm họng hoặc sổ mũi như là một bệnh cảnh có thể hiểu lầm là do coronavirus gây ra. Hầu hết các bệnh nhân đến với bác sỹ sẽ có bất thường trên phim X-Quang hoặc CT-Scan với hình ảnh đông đặc phổi, và nó có thể tiến triển thành ARDS (hội chứng suy hô hấp cấp). Có khoảng 20 – 30% bệnh nhân được đưa vào ICU, và hầu như họ cần phải cho thở máy. Khoảng 8% bệnh nhân SARS bị tử vong, nguyên nhân chủ yếu là do suy hô hấp.

Chẩn Đoán

Trong quá trình diễn ra đợt bùng phát, định nghĩa về một trường hợp bị lây nhiễm đã được phát triển bởi Tổ chức Y tế Thế giới, khi trường hợp đó có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu lại rất thấp. Điều này là do các triệu chứng trên lâm sàng không phải chỉ do loại virus này hay là một loại bệnh lý đơn thuần gây ra. Việc chẩn đoán có thể chính xác hơn khi thực hiện phản ứng chuỗi polymerase (định lượng) enzym phiên mã ngược (reverse transcriptase – PCR) để kiểm tra ARN của virus trong dịch tiết đường hô hấp, nước tiểu và từ mô sinh thiết phổi hoặc đảo ngược huyết thanh (bằng cách phát hiện các kháng thể trong máu).

Điều Trị

Việc điều trị triệt để SARS đến nay vẫn chưa có. Những bệnh nhân bị nghi ngờ nhiễm SARS thường được điều trị theo kinh nghiệm bằng các thuốc kháng khuẩn phổ rộng, điều này có tác dụng chống lại các tác nhân khác gây ra viêm phổi mắc phải ở cộng đồng. Ribavirin thường được sử dụng để điều trị SARS, nhưng trên mô hình thử nghiệm ở động vật thì loại thuốc này lại không có tác dụng chống lại được virus này. Corticosteroid cũng được sử dụng khá thường xuyên, cho dù chưa có số liệu chắc chắn về tính hiệu quả trên động vật hay trên lâm sàng để hỗ trợ cho việc sử dụng chúng. Điều trị thông thường nhất là điều trị hỗ trợ kèm theo thở máy và chăm sóc đặc biệt.

VIRUS GÂY TIÊU CHẢY

Là những loại virus gây ra viêm dạ dày – ruột được lây truyền qua đường phân – miệng và thường lây nhiễm cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, mặc dù các đợt bùng phát bệnh lại hay xảy ra ở người trưởng thành.

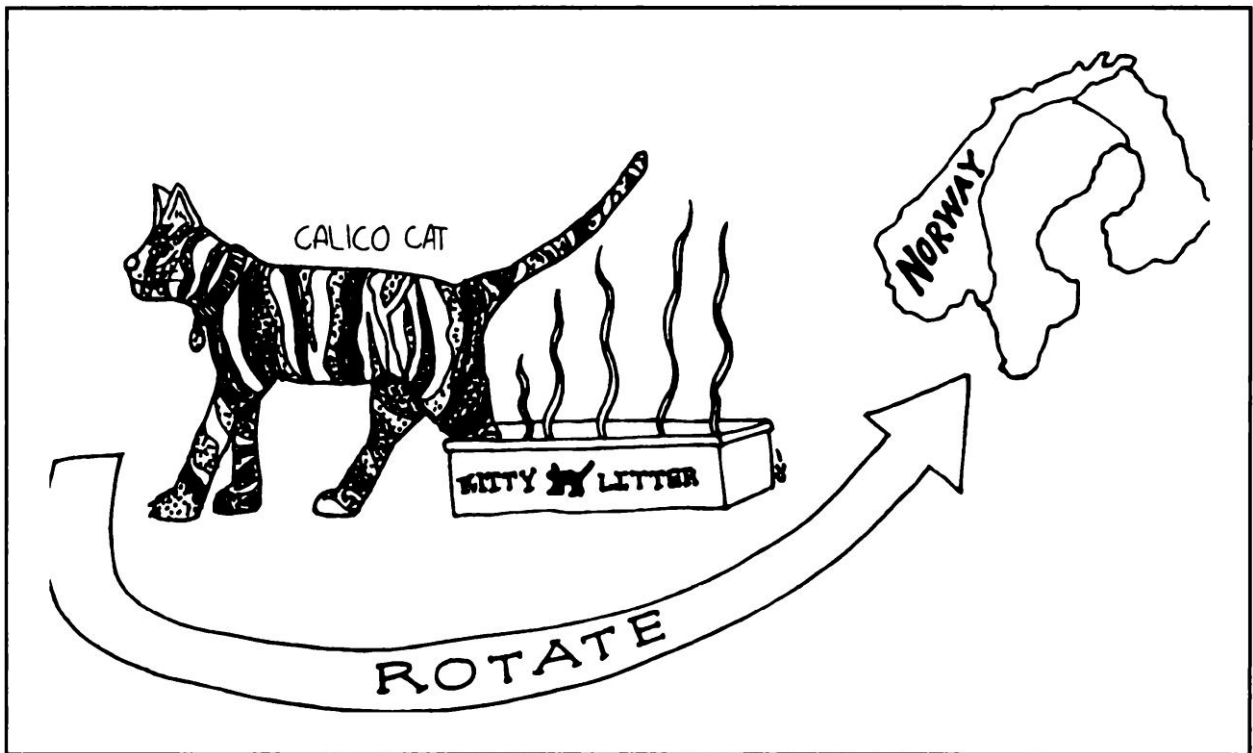
Sốt, nôn mửa, đau bụng và tiêu chảy xảy ra sau 1 – 2 ngày ủ bệnh và các triệu chứng tự lui dần trong khoảng 4 – 7 ngày.

Trẻ sơ sinh tử vong thứ phát do mất quá nhiều nước và chất điện giải.

TIÊU CHẢY = TỬ VONG DO MẤT NƯỚC

Có 4 nhóm virus có liên quan đến việc gây ra tiêu chảy: **calicivirus** (bao gồm *virus Norwalk* và *norovirus*), **rotavirus**, **adenovirus** (được bàn luận ở Chương 28), và **astrovirus**.

29.6. Nếu con mèo tam thể của bạn (**calico** cat) bị tiêu chảy, hoặc thay luân phiên (**rotate**) kitty litter (một loại cát vệ sinh cho mèo) một cách thường xuyên, hoặc hãy đưa con mèo tam thể đi đến Na Uy (**Norway**). Bức tranh bên dưới đây sẽ giúp bạn nhớ được bệnh lý viêm dạ dày – ruột (tiêu chảy) được gây ra bởi họ **caliciviridae**, bao gồm cả virus **Norwalk**, và thông thường nhất là **rotavirus**.



1) **Caliciviridae** chủ yếu lây nhiễm cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Bệnh lý viêm dạ dày – ruột không thể nào phân biệt được với rotavirus vì chúng chỉ bao gồm tiêu chảy, nôn mửa và sốt.

2) **Virus Norwalk** có thể lây nhiễm ở người trưởng thành, nhưng virus này lại được đặt tên sau khi gây ra một đợt bùng phát dịch ở trường tiểu học tại Norwalk, Ohio. Khi đó, có khoảng 50% học sinh bị tiêu chảy và nôn mửa nghiêm trọng.

3) **Norovirus** (hay một loại virus tương tự virus Norwalk) là một nguyên nhân chủ yếu gây ra các đợt bùng phát tiêu chảy nhiễm khuẩn cấp tính, như là trên các du thuyền hoặc hậu quả của cơn bão Katrina vào năm 2005. Trong số 24.000 người sơ tán bên trong sân vận động Louisiana Superdome thì có 1.619 trường hợp được báo cáo là có các triệu chứng của viêm dạ dày – ruột cấp. Norovirus được xác nhận là có trong khoảng 50% các mẫu được phân tích.

4) **Rotavirus** là một thành viên trong họ **reoviridae** (Respiratory Enteric Orphan*). Nó là một trong những nguyên nhân đứng hàng đầu gây ra tiêu chảy nhiễm khuẩn cấp tính và là một nguyên nhân chính gây tử vong ở trẻ sơ sinh trên toàn thế giới. Vaccin rotavirus sống giảm độc lực, **RotaShield**, đã từng được đưa ra sử dụng ở Mỹ nhưng lại bị thu hồi do có liên quan đến chứng lồng ruột (intussusception). **Lồng ruột** là một tình trạng mà một đoạn ruột non lồng vào bên trong bản thân nó, nó trông giống như là việc đóng một cái kính viễn vọng cũ hoặc hình dạng một tờ áp phích bị cuộn lại (phần ruột phía trên) trượt vào trong ống áp phích (phần ruột phía dưới).

* **Respiratory Enteric Orphan**: nghĩa là virus mô côi ở đường tiêu hóa và đường ruột. Virus “mô côi” ở đây có nghĩa là virus chỉ thấy ở con mà không thấy ở bố mẹ, hay virus không rõ bố mẹ. -ND-

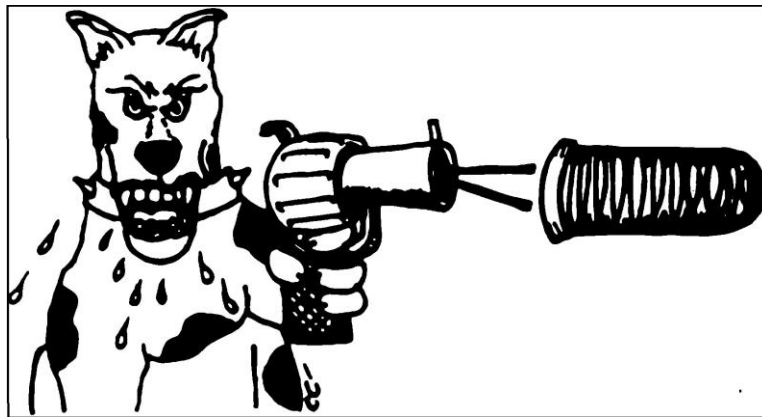
Có 2 loại vaccin rotavirus mới được xuất hiện gần đây, chúng đã được FDA cho phép, và hiện nay là một phần trong kế hoạch tiêm chủng mở rộng ở trẻ em của CDC. Chúng là **RotaTeq**, một loại vaccin tái tổ hợp bò – người (human – bovine reassortant vaccine), và **Rotarix**, một loại vaccin sống giảm độc lực. Cả 2 loại vaccin đều được chỉ định dùng đường uống và đều **không** liên quan đến chứng lồng ruột.

5) **Astrovirus** gây ra đợt bùng phát chứng tiêu chảy theo định kỳ ở trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ và người cao tuổi.

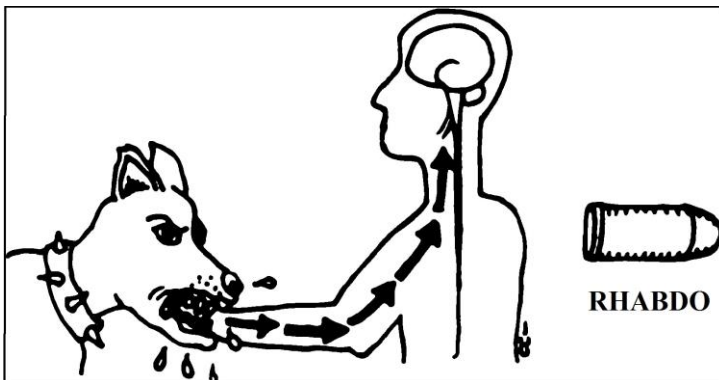
Việc điều trị cho tất cả các loại này đó là điều trị hỗ trợ, kèm bù dịch và các chất điện giải. **Liệu pháp bù nước bằng đường uống** đã tối ưu hóa việc điều trị tiêu chảy ở các quốc gia kém phát triển, nơi mà sản phẩm dịch truyền IV là rất hiếm hoi.

RHABDOVIRIDAE VÀ BỆNH ĐẠI

29.7. Rhabdovirus có hình dạng như viên đạn, có lớp vỏ bao bên ngoài, nucleocapsid có dạng đôi xứng xoắn ốc.

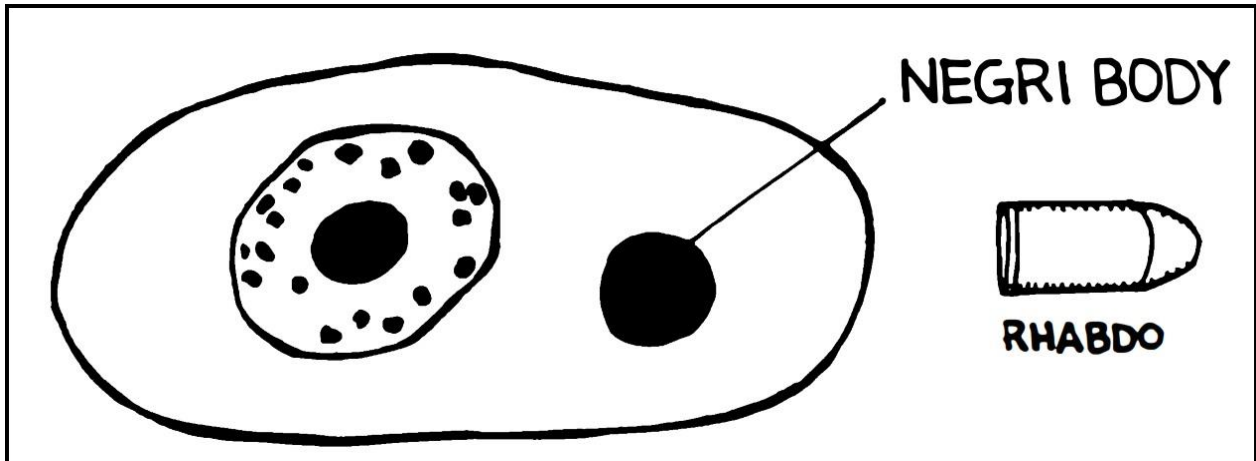


Virus Rabies (virus dại) là loại virus duy nhất thuộc họ này, thường lây nhiễm cho người. Virus Rabies có thể lây nhiễm cho tất cả các loài động vật máu nóng như chó, mèo, chồn, sói, cáo, gấu mèo, dơi như là những nơi cư trú của virus. Những sinh vật bị lây nhiễm sẽ tiến triển chứng viêm não và có thể trở nên kích động, hung hăng và mất định hướng.



29.8. Khi một người bị cắn, virus sẽ sinh sôi tại vết thương trong một vài ngày, sau đó chúng di chuyển (từ vài tuần đến vài năm) theo các sợi trục thần kinh để đến hệ thần kinh trung ương, gây ra chứng viêm não chết người.

29.9. Các tế bào não bị nhiễm virus dại cho thấy có các biến đổi về bệnh lý thần kinh và các virion nằm bên trong bào tương của tế bào não được gọi là **thể Negri** (Negri body).



Sau vết cắn bởi một con vật bị dại thì có một **thời kỳ ủ bệnh**, đây là thời kỳ có sự dao động rất lớn, từ 1 tuần cho đến vài năm! Một khi đã tiến triển các triệu chứng, thì chúng lại tiến triển rất nhanh đến tử vong, khoảng 1 – 2 tuần:

1) **Tiền triệu chứng:** Ở một người bị lây nhiễm đầu tiên sẽ tiến triển các triệu chứng không đặc hiệu như là sốt, đau đầu, viêm họng, mệt mỏi, buồn nôn, các dây thần kinh nhạy cảm với cảm giác đau ở xung quanh vùng vết thương. Các cơ xung quanh vết cắn thậm chí có thể bị co cứng cục bộ (fasciculate).

2) **Viêm não cấp tính:** Tăng động và kích động dẫn đến chứng lú lẫn, kích thích màng não và thậm chí là các cơn động kinh. **Điên cuồng!!!**

3) **Viêm thân não thể cổ điển:** Sự viêm nhiễm ở thân não gây ra rối loạn chức năng thần kinh sọ não và các cơn co thắt cơ hầu họng đau đớn khi nuốt các chất dịch (“chứng sợ nước”). Điều này làm cho bệnh nhân khó có thể nuốt nước bọt và “foaming of the mouth”.

4) **Tử vong** xảy ra cuối cùng do rối loạn chức năng trung khu hô hấp. Bệnh dại có tỷ lệ tử vong cao nhất so với bất kỳ bệnh lý truyền nhiễm nào khác. Một trường hợp đầu tiên được xác nhận là đã hồi phục khi có bệnh dại đang ở thể hoạt động xảy ra vào đầu năm 2005. Trường hợp này là một cô bé gái 15 tuổi bị cắn bởi một con dơi đã gây được sự chú ý trên toàn quốc (Willoughby và cộng sự, NEJM 2005;352:2508). Việc điều trị cho cô bé này bằng cách gây an thần với ketamine và midazolam trong khi chờ đợi đáp ứng miễn dịch của cô được hình thành; vaccin dại không được sử dụng và cô còn được điều trị bởi các loại thuốc kháng virus ribavirin và amantadine (xem **Chương 30**). Cô được cho xuất viện sau 76 ngày nhưng vẫn còn được xem chừng và còn khả năng lây nhiễm; còn chứng múa vờn, rối loạn vận ngôn (dysarthria) và đi không vững. Vào năm 2011, một trường hợp thứ 2 được xác nhận là đã hồi phục khi có bệnh dại

đang ở thể hoạt động, đó là một cô bé 8 tuổi ở California. Phương thức điều trị cũng tương tự như trên.

Thông qua các chiến lược kiểm soát và điều trị hiệu quả, thì hiện nay số lượng các trường hợp mắc bệnh dại đã giảm một cách đáng kể.

1) Tiêm chủng chó và mèo đã rất có hiệu quả ở Mỹ, với chỉ 44 trường hợp được báo cáo từ năm 1995 tới 2009 (www.CDC.gov/rabies).

2) Khi một người bị cắn hoặc một vết thương hở bị liếm bởi một con vật có khả năng bị dại, lúc đó vết thương nên được rửa sạch một cách tích cực bằng xà phòng và nước. Việc rửa như vậy sẽ làm giảm đáng kể nguy cơ nhiễm khuẩn.

3) Động vật nên được bắt giữ hoặc tiêu hủy. Động vật bị bắt giữ phải được theo dõi, nếu như các triệu chứng không tiến triển ở động vật trong vòng 10 ngày, thì chúng không mắc bệnh dại. Nếu bị tiêu hủy, não của những loài động vật bị chết có thể được cho kiểm tra thể Negri hoặc được kiểm tra bằng các kháng thể gắn huỳnh quang với các virus dại.

4) Nếu động vật không được bắt giữ hoặc khi các xét nghiệm trên dương tính, thì những người bị cắn nên được cho dùng globulin miễn dịch dại từ người, human rabies immune globulin, (tiêm chủng thụ động), tiếp theo là 5 mũi vaccin ngừa bệnh dại (tiêm chủng chủ động). Ý tưởng ở đây đó là kích thích miễn dịch trong khi virus vẫn còn đang ở trong giai đoạn ủ bệnh kéo dài.

Cần chú ý những điểm tương đồng trong điều trị bệnh dại với chỉ định cho những người đang có biểu hiện uốn ván (xem Chương 6).

VIRUS GÂY RA SỐT XUẤT HUYẾT VÀ VŨ KHÍ SINH HỌC

1) Filoviridae: Ebola và Virus Marburg

VIRUS EBOLA: Ngày 4, tháng 4, 1995:

Nó là một buổi sáng mùa hè ở thành phố Kikwit, Zaire (dân số 400.000). Một nhân viên phòng xét nghiệm của bệnh viện bị sốt và đau nửa đầu kèm đau nhức các cơ và vai. Anh ta đi ra khỏi nhà và xoay cánh tay, hy vọng rằng sẽ bớt đau. Nhưng cảm giác vẫn còn; cơn mệt mỏi và đau bụng xuất hiện sớm. Chắc là bệnh cúm, anh ta nghĩ. Tại nơi làm việc, anh ta bùng cái cốc nước với bàn tay đầy mồ hôi và run lẩy bẩy khi đưa lên miệng uống. Cổ họng anh ta đau khi nuốt. Anh ta ít chú ý về các cơn nấc mà anh ta phải chịu đựng kéo dài trong nửa giờ, sau đó cơn đau ruột tăng lên. Anh ta bị vấp chân ở nhà vệ sinh và có một cơn tăng mạnh nhu động ruột. Rồi lúc sau, anh bắt đầu chao đảo và thấy có máu đỏ trong nước vệ sinh. Ngã xuống đất, anh ho và máu bắt đầu chảy từ mũi và miệng. Quần của anh ta bị dơ bẩn do tiêu chảy kèm theo máu. Các bác sỹ nghi ngờ rằng bệnh nhân này đã bị thủng ruột và chỉ định phẫu thuật. Trong vòng 2 tuần sau khi xảy ra sự việc trên, rất nhiều nhân viên của bệnh viện đã bị bệnh với các triệu chứng tương tự: sốt (94%), tiêu chảy (80%), mệt mỏi (74%), nuốt khó (41%), nấc (15%) và chảy máu từ

lớp niêm mạc đường tiêu hóa, âm đạo và da (38%). Bệnh lý này ảnh hưởng lên nam và nữ như nhau. (MMWR, ngày 30 tháng 7, 1995). Vào ngày 17 tháng 5, có 93 người bị lây nhiễm và vào ngày 25 tháng 7 là 296 người.

Nghi ngờ rằng các trường tử vong xảy ra thứ phát sau cơn bệnh tương tự sốt xuất huyết (VHF – like illness) do virus gây ra, có thể thấy trong trường hợp do virus Ebola và virus Marburg, các mẫu máu được cho làm xét nghiệm PCR và ELISA và cho thấy có dương tính với virus Ebola.

Filo, trong filoviridae, có nghĩa là “filament” (hay “sợi tơ”) trong tiếng Latin và ARN của virus Ebola và Marburg trong họ filovirus được mô tả là có dạng sợi tơ mỏng. Có vai trò trong việc gây ra các đợt bùng phát sốt xuất huyết hiếm gặp ở Châu Phi hạ Sahara (Zaire, Sudan, Uganda, Kenya) hoặc ở Mỹ và Châu Âu sau khi tiếp xúc với những con khỉ đến từ những khu vực hạ Sahara đã kể trên. Người và khỉ bị đều lây nhiễm trong quá trình xảy ra đợt bùng phát nhưng lại không biết là sinh vật nào hoạt động như là nguồn lây nhiễm giữa các vụ dịch. Các nghiên cứu huyết thanh học đã chứng minh có 17% dân số được chọn lựa từ trung tâm Châu Phi có huyết thanh dương tính với Ebola. Trong đó cao nhất là những người đi săn bắt – hái lượm như người Aka Pygmies (37,5% có huyết thanh dương tính), là những người chuyên giết động vật bằng tay không (Johnson, 1993). Đến nay vẫn chưa rõ điều gì đã gây ra các đợt dịch sốt xuất huyết do virus hiếm gặp và nguy hiểm này.

Cả virus Ebola và Marburg đều được biết đến là đã được vũ khí hóa.

Lây Truyền Và Kiểm Soát

Trong hầu hết các vụ dịch ở Châu Phi thì các nhóm thường bị lây nhiễm là những nhân viên chăm sóc sức khỏe, những người chăm sóc tại nhà và các thành viên trong gia đình (nhất là vợ chồng). **Hầu như là do tiếp xúc trực tiếp với dịch cơ thể. Tuy nhiên, cũng có trường hợp các nhân viên chăm sóc sức khỏe bị nhiễm khuẩn bệnh viện do đó không thể loại trừ việc lây nhiễm qua đường không khí.**

Việc tiếp xúc trực tiếp với máu, chất nôn (vomit), nước tiểu, phân hoặc tinh dịch, từ bệnh nhân còn sống hay đã tử vong, dường như là con đường lây truyền quan trọng nhất. Điều này có thể xảy ra thông qua việc tiếp xúc giữa da và lớp niêm mạc với chất dịch cơ thể đã bị lây nhiễm virus. Việc tái sử dụng các kim tiêm không vô khuẩn là nguyên nhân chính gây ra dịch bệnh ở Kikwit, Zaire.

Hiện nay các hướng dẫn của CDC khuyến cáo nên tiếp xúc một cách chặt chẽ và sử dụng đồ bảo hộ bên ngoài, cũng như là các biện pháp phòng ngừa qua đường *giọt nước** (mặt nạ phẫu thuật khi ở trong vòng 2 mét). Một vài đợt bùng phát ở Châu Phi đã được kiểm soát bằng các biện pháp đơn độc này. Nhưng vì có những trường hợp có thể lây lan qua đường không khí, các biện pháp phòng ngừa cần trọng hơn bằng đường *không khí* (mặt nạ phòng độc N95 và cách ly bệnh nhân trong những căn phòng có áp suất âm). Điều này đã được khuyến cáo bởi John Hopkins Working Group ở Civilian Biodefense.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Các vụ dịch đã được kiểm soát bởi các biện pháp phòng ngừa để tránh tiếp xúc với dịch cơ thể đã bị lây nhiễm, sử dụng kim tiêm vô khuẩn, hạn chế xét nghiệm máu trong phòng thí nghiệm và xử lý các xác chết một cách hợp lý (niêm phong trong vật liệu chống rò rỉ và hỏa táng hoặc chôn

* **Đường giọt nước:** các chất dịch cơ thể có thể bắn ra, làm lây nhiễm môi trường xung quanh. -ND-

trong quan tài). Giặt sạch quần áo và các trang thiết bị phải được đốt bỏ, hấp hoặc rửa sạch bằng chất tẩy.

Đến nay vẫn chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu. Hiện nay chủ yếu là điều trị hỗ trợ.

Vì bệnh nhân bị hạ huyết áp do rò mao mạch (capillary leak), nên bệnh nhân cần phải được chăm sóc đặc biệt và được hỗ trợ thuốc huyết áp.

2) Arenaviridae

Đây là họ virus bao gồm **virus Lassa Fever** và 4 loại virus Sốt Xuất Huyết Nam Mỹ: Argentina (**virus Junin**), Bolivia (**virus Machupo**), Venezuela (**virus Guanarito**) và Brazil (**virus Sabia**). Nhóm virus này gây ra bệnh lý có các biểu hiện tương tự như loài filovirus nhưng lại khởi phát bệnh chậm hơn. Cách thức lây truyền chủ yếu là do tiếp xúc trực tiếp và qua các giọt nước, nhưng cũng không thể loại trừ việc lây truyền qua đường không khí. Trái ngược với loài filovirus, những virus này có thể điều trị được. Với liều lượng cao, ribavirin tiêm tĩnh mạch giúp làm giảm nguy cơ tử vong.

3) **Virus Rift Valley Fever (họ bunyaviridae)** và virus Yellow Fever (họ *flaviviridae*) đã được đề cập trước đó, và ngoài ra chúng còn gây ra sốt xuất huyết. Chúng được cho là đã được vũ khí hóa. Những virus này đều không lây truyền từ người sang người, mặc dù có xảy ra sự lây nhiễm giữa các nhân viên phòng thí nghiệm qua đường không khí từ các bệnh phẩm. Bệnh sốt Thung Lũng Rift có thể được điều trị bằng ribavirin tiêm tĩnh mạch liều cao, còn bệnh sốt vàng thì lại không thể.

29.10. Bảng Tóm Tắt “Các Loại Virus ARN Khác”

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

HỌ	CHŨNG/LOÀI	CẤU TRÚC	TRIỆU CHỨNG	ĐIỀU TRỊ	CHÚ Ý
ARBOVIRUS (ARthropod – BORne)					
TOGAViridae	Virus Alpha: 1. Viêm não ngựa miền Tây (WEE) 2. Viêm não ngựa miền Đông (EEE) 3. Viêm não ngựa Venezuela (VEE) 4. Virus Chikungunya	1. Chuỗi ARN đơn độc dương (+) 2. Không bị phân đoạn (nonsegmented) 3. Đối xứng dạng đa diện đều 4. Sao chép trong tế bào chất 5. Có lớp vỏ bao ngoài 6. Vector = muỗi trong WEE, EEE, VEE và Chikungunya 7. Không có côn trùng làm vector lây truyền trong Rubivirus, vì thế nó không phải là một arbovirus. Lây truyền qua chất dịch tiết đường hô hấp. <i>*Arbovirus</i> : một loại virus được lây truyền qua các loài côn trùng.	A. Các triệu chứng WEE, EEE, VEE: 1. Đau đầu và sốt 2. Thay đổi mức độ nhận thức 3. Các triệu chứng thần kinh khu trú B. Các triệu chứng Chikungunya: 1. Ban đầu: sốt, đau đầu, đau khớp 2. Viêm khớp mạn tính		
	Rubivirus		Rubella: (Sởi Đức/Sởi 3 ngày) A. Sốt, sưng hạch bạch huyết và các triệu chứng giống cơn cúm nhẹ B. Phát ban: từ trán đến mặt đến thân mình rồi đến các chi (kéo dài 3 ngày) C. Khuyết tật bẩm sinh: xảy ra khi người mẹ bị phơi nhiễm ở tam cá nguyệt thứ nhất. Thai nhi có thể khuyết tật ở mắt, tim hoặc hệ thần kinh trung ương.	Phòng ngừa: vaccin MMR (vaccin sống giảm độc lực) A. Sởi B. Quai bị C. RUBELLA	‘R’ trong TORCHES
FLAVViridae	1. Virus Yellow Fever 2. Virus Dengue 3. Virus viêm não St. Louis 4. Virus viêm não Nhật Bản 5. Virus viêm gan C 6. Virus West Nile	1. Chuỗi ARN đơn độc dương (+) 2. ARN không bị phân đoạn 3. Đối xứng dạng đa diện đều 4. Sao chép trong tế bào chất 5. Có lớp vỏ bao ngoài 6. Vector = muỗi a. Aedes: sốt vàng và sốt dengue b. Culex: Viêm não St. Louis, Nhật Bản và West Nile	1. Sốt Vàng: A. Viêm gan (vàng da) B. Sốt C. Đau lưng 2. Sốt Dengue: “Sốt Vỡ Xương” A. “Sốt đau đớn”: cơn sốt kéo dài kèm theo đau đầu, đau cơ, đau khớp, đau lưng B. Sốt xuất huyết Dengue: xuất huyết, giảm tiểu cầu và shock nhiễm khuẩn 3. Viêm não St. Louis, Nhật Bản và West Nile: viêm não và sốt 4. Virus viêm gan C 5. West Nile: sốt, viêm màng não, viêm não hay viêm tủy, chúng gây ra cơn liệt mềm.	1. Phòng ngừa: kiểm soát muỗi 2. Việc chủng ngừa rất cần thiết khi đi du lịch đến hoặc về từ những quốc gia có lưu hành dịch	A. Chẩn đoán 1. Nuôi cấy virus 2. Huyết thanh học B. Với các nhiễm khuẩn tái phát, BN có nguy cơ cao bị xuất huyết do sốt dengue. C. West Nile: huyết thanh học có độ nhạy cảm hơn PCR, nhưng vì có phản ứng chéo với các flavivirus khác, nên chúng có độ đặc hiệu thấp

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

BUNYAviridae	1. Virus viêm não California 2. Virus sốt thung lũng Rift 3. Virus sốt Sandfly	1. Chuỗi ARN đơn độc âm (–) 2. ARN bị phân đoạn (3 phân đoạn) 3. Đối xứng dạng xoắn ốc 4. Vector loài chân đốt (ngoại trừ Hantavirus)	A. Hầu hết gây ra sốt và viêm não B. Virus sốt thung lũng Rift còn có thể gây ra các biểu hiện xuất huyết		Sốt thung lũng Rift gây ảnh hưởng cho hơn 1 triệu người Ai Cập vào đầu những năm 1970. Nó gây tử vong cho hơn 300 người Kenya vào mùa Đông 1998.
	Hantavirus		1. Sốt xuất huyết kèm hội chứng thận: ở Châu Âu và Châu Á. 2. Hội chứng phổi do Hantavirus: ở New Mexico, Arizona, Colorado và Utah. A. Sốt, đau cơ, ho, buồn nôn và nôn B. Phù phổi, dẫn đến suy hô hấp C. Nguy cơ tử vong 40%	Khảo sát: oxy hóa máu bằng màng ngoài cơ thể (ECMO)	Báo cáo các trường hợp nghi ngờ đến CDC
PICORNAVIRUS: Enterovirus và Rhinovirus					
ENTEROviridae	Poliovirus	1. Chuỗi ARN đơn độc dương (+) 2. Đối xứng dạng đa diện đều không có vỏ bao ngoài (trần) 3. Sao chép ở tế bào chất	1. Cơn sốt rét nhẹ : thường xảy ra ở những trẻ sơ sinh ở những quốc gia kém phát triển 2. Viêm màng não vô khuẩn : sốt và cổ cứng. Tự hồi phục trong 1 tuần 3. Viêm tủy xám thể liệt : bị chứng liệt mềm do do hoại tử các neuron vận động ở sừng trước suy sống	A. Vaccin: 1. Vaccin Salk: Virus bại liệt bất hoạt bởi formalin, vaccin được tiêm dưới da. 2. Vaccin bại liệt uống: virus bại liệt giảm độc lực	A. Lây truyền: 1. Phân – miệng 2. Dịch tiết đường hô hấp B. Nguy cơ tiến triển bại liệt tăng lên ở người cao tuổi
	Coxsackie A		1. Các phát ban “lạnh”, viêm màng não do virus 2. Herpangina : sốt, đau họng và các mụn nước nhỏ nổi trên nền hồng ban ở vùng hầu họng 3. Bệnh Tay Chân Miệng : xảy ra ở trẻ em dưới 5 tuổi. Các mụn nước nổi ở tay, chân và miệng, chúng rất dễ lây lan.		Chú ý: Virus PICORNA là những virus ARN có kích thước nhỏ nhất

ENTEROVIRIDAE (tiếp theo)	Coxsackie B		1. Viêm màng não do virus 2. Viêm cơ tim/viêm ngoại tâm mạc: loạn nhịp, bệnh cơ tim, suy tim 3. Con đau thắt ngực: sốt, đau ngực kiểu màng phổi		
	ECHOvirus		1. Các phát ban “lạnh”, viêm màng não do virus 2. Viêm ngoại tâm mạc		
	Rhinovirus 113 kiểu huyết thanh		Cảm lạnh thông thường		
VIRUS CALICI, REO, CORONA, RHABDO, FILO & ARENA					
Astro-viridae	Astrovirus	1. Chuỗi ARN đơn độc dương (+) 2. Hình dạng giống ngôi sao	Bệnh tiêu chảy	Bù dịch theo đường tĩnh mạch và chăm sóc hỗ trợ	
CALICIVIRIDAE	Virus Norwalk và các virus Calici khác	1. Chuỗi ARN đơn độc dương (+) 2. Đối xứng dạng đa diện đều không có lớp vỏ ngoài 3. Sao chếp trong tế bào chất 4. Lây truyền đường phân – miệng	Viêm dạ dày – ruột do virus: (cấp, nhưng tự hồi phục) a. Sốt b. Đau bụng c. Nôn mửa d. Tiêu chảy (không kèm nhầy máu)	Bù dịch theo đường tĩnh mạch	1. Trẻ sơ sinh tử vong thứ phát sau khi mất nhiều dịch và các chất điện giải 2. Chú ý: Viêm gan E có thể là một loài thuộc họ Caliciviridae
REOVIRIDAE	Rotavirus	1. Chuỗi ARN kép 2. ARN bị phân đoạn (11 phân đoạn) 3. Đối xứng dạng đa diện đều không có lớp vỏ ngoài 4. Lây truyền đường phân – miệng	Viêm dạ dày – ruột do virus: gây mất nước trầm trọng, nhất là ở trẻ sơ sinh. Sốt, đau bụng, nôn mửa và tiêu chảy. Tiêu chảy không kèm nhầy máu Là nguyên nhân chính gây tử vong cho trẻ sơ sinh ở các quốc gia kém phát triển và là nguyên nhân phổ biến gây tiêu chảy cho trẻ dưới 3 tuổi.	1. Bù dịch theo đường tĩnh mạch 2. Một loại vaccin rotavirus mới dùng đường uống có độ an toàn và hiệu quả cho trẻ sơ sinh	Có liên quan đến hơn 50% trường hợp tiêu chảy phải nhập viện ở trẻ sơ sinh tại Mỹ
CORONAVIRIDAE		1. Chuỗi ARN đơn độc dương (+) 2. ARN không phân đoạn 3. Đối xứng dạng xoắn ốc 4. Có lớp vỏ bao ngoài 5. Sao chếp trong tế bào chất	Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (“cảm lạnh thông thường”)		

RHABDOviridae	Virus Đại	1. Có dạng hình viên đạn 2. Chuỗi ARN đơn độc âm (–) 3. ARN không phân đoạn 4. Nucleocapsid xoắn ốc được cuộn lại thành hình viên đạn 5. Sao chép trong tế bào chất 6. Lây truyền từ động vật (ở tất cả loại động vật máu nóng): chó, mèo, chồn hôi, cáo, dơi... 7. Được lây truyền qua vết cắn của động vật	BỆNH ĐẠI * Giai đoạn ủ bệnh có thể kéo dài từ 2 tuần đến một năm 1. Tiền triệu chứng: sốt, đau đầu, đau họng và các dây thần kinh rất nhạy cảm ở xung quanh vết cắn 2. Viêm não cấp: tăng động và kích động dẫn đến lú lẫn và động kinh 3. Viêm thân não thể cổ điển: a. Rối loạn chức năng dây thần kinh sọ b. Các cơ hầu họng co thắt đau đớn khi nuốt các chất lỏng, dẫn đến chứng sợ nước và “foaming of the mouth”. 4. Tử vong: do rối loạn chức năng trung khu hô hấp	A. Tiêm ngừa cho động vật B. Nếu bị cắn bởi động vật nghi bị đại: có 3 khả năng 1. Nhốt giữ động vật: trong 10 ngày 2. Tiêu hủy động vật: kiểm tra thể Negri nằm ở não 3. Điều trị ngay lập tức (nếu bạn không thể nhốt giữ động vật, hoặc động vật đã bị đại): a. Rửa sạch vết thương b. Tiêm chủng thụ động bằng globulin miễn dịch đại c. Tiêm chủng chủ động bằng vaccin virus đại đã bị bất hoạt	1. Chẩn đoán: kiểm tra vi thể thấy có các thể Negri ở hệ thần kinh trung ương. Đây là các thể kết hợp của virion nằm trong tế bào chất, nơi thực hiện quá trình sao chép 2. Chú ý: Sự lây lan của virus theo các dây thần kinh ngoại biên để đến đi hệ thần kinh trung ương là chất chậm 3. Đây là một trong những số ít bệnh lý mà ta có thể được chủng ngừa <i>sau khi bị phơi nhiễm</i>
Filoviridae	1. Virus Marburg 2. Virus Ebola	1. Chuỗi ARN đơn độc âm (–) 2. ARN không phân đoạn 3. Đối xứng dạng xoắn ốc 4. Có lớp vỏ bao ngoài 5. Sao chép trong tế bào chất 6. Con người và khỉ ở Hạ Sahara Châu Phi bị lây nhiễm trong những đợt dịch hiểm 7. Chưa rõ nguồn lây bệnh	* Sốt xuất huyết cấp tính do virus: có tỷ lệ tử vong cao (50% - 90%) 1. Lây nhiễm thứ yếu do tiếp xúc trực tiếp với các chất dịch của cơ thể: qua các dụng cụ y tế đã bị lây nhiễm, và do tiếp xúc gần với bệnh nhân bị bệnh hay tử vong và các chất dịch từ họ. Cơ chế rất có thể là do da và lớp niêm mạc tiếp xúc với các chất dịch đã bị lây nhiễm virus (máu, chất nôn, tiêu chảy, tinh dịch). Cũng không loại trừ việc lây nhiễm qua đường không khí.	1. Điều trị hỗ trợ 2. Chưa có thuốc kháng virus đặc hiệu	Chẩn đoán dựa vào: PCR, ELISA

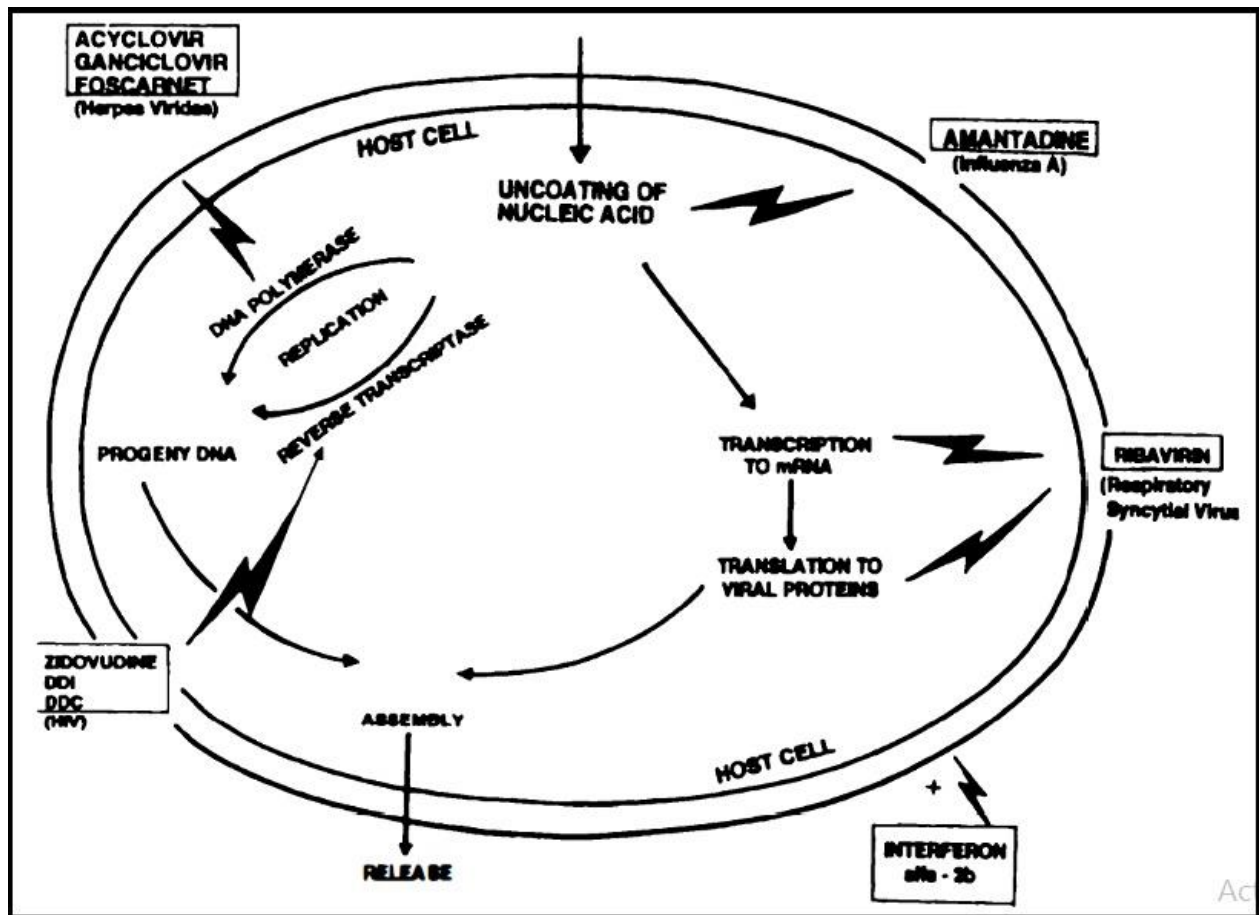
Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

<i>Filoviridae</i> (tiếp theo)			2. Tiếp theo sau 2 tuần ủ bệnh là khởi phát đột ngột các triệu chứng sốt, đau đầu và đau nhức cơ, đau bụng, tiêu chảy, viêm họng, nấc, ho và có thể tiến triển tình trạng lơ mơ. Sau đó tiến triển chảy máu ở những nơi kim tiêm đâm và hầu như ở các lớp niêm mạc. Kết quả là tử vong do suy đa tạng.		
<i>Arenaviridae</i>	1. Virus lymphocytic choriomeningitis (LCM) 2. Virus Lassa 3. Các loại virus gây sốt xuất huyết Nam Mỹ	1. Chuỗi ARN đơn độc âm (–) 2. ARN phân đoạn (2 phân đoạn) 3. Đối xứng dạng xoắn ốc 4. Có lớp vỏ bao ngoài 5. Sao chép trong tế bào chất 6. Lây truyền từ động vật: có vai trò trong việc gây ra nhiễm khuẩn không triệu chứng ở các loài gặm nhấm 7. Lây nhiễm: tiếp xúc với nước tiểu của các loài gặm nhấm	1. Viêm màng não đám rối màng mạch tăng lympho bào: là bệnh giống cúm, đôi khi có liên quan đến viêm màng não do virus, đôi khi gây ra tử vong 2. Sốt Lassa: sốt, viêm họng, đau bụng, kèm theo tăng huyết áp và nôn mửa khó điều trị. Tử vong chiếm một nửa các trường hợp. 3. Khởi phát từ từ các triệu chứng sốt, đau cơ, buồn nôn, đau bụng, viêm kết mạc, đôi khi có phồng rộp da. Sau đó chảy máu/đốm xuất huyết. Đôi khi có run rẩy, động kinh, tiêu chảy.	1. LCM: điều trị hỗ trợ 2. Sốt Lassa: ribavirin 3. Các virus sốt xuất huyết Nam Mỹ: Ribavirin liều cao tiêm tĩnh mạch. Một số vùng Nam Mỹ, việc sử dụng huyết tương miễn dịch đã được sử dụng rất thành công	Chẩn đoán dựa vào việc xét nghiệm máu để kiểm tra sự gia tăng hàm lượng các kháng thể đặc hiệu với virus

CHƯƠNG 28. CÁC LOẠI THUỐC KHÁNG VIRUS

Virus là một sinh vật khá “cứng đầu” để có thể tiêu diệt. Nó KHÔNG có vách peptidoglycan, KHÔNG có ribosom và KHÔNG có màng tế bào. Tất cả những thứ mà chúng đó là một lớp vỏ protein, chuỗi acid nucleic và một vài loài enzym đơn giản. Điều duy nhất mà các sinh vật này làm đó là sao chép và sao đó là đi “lang thang” trong một trạng thái tiềm ẩn. Các thuốc kháng virus hiện nay tấn công vào các bước sao chép của virus tương tự như các thuốc hóa trị liệu tấn công vào quá trình sao chép của các tế bào ung thư.

30.1. Những vị trí tác dụng của thuốc kháng virus.



Có 2 kháng niệm quan trọng:

1) Những thuốc này tác dụng lên các giai đoạn trong quá trình sao chép của virus và không hề gây ảnh hưởng gì lên các virus tiềm ẩn. Đó là lý do tại sao những loại thuốc này chỉ có tác dụng **kìm virus** (không có tác dụng **diệt virus**).

2) Hầu hết những loại thuốc này đều là những chất dạng nucleotid. Chúng trông giống như các nucleotid của virus nhưng lại không phù hợp về mặt chức năng. Vì thế, chúng được polymerase

ADN và enzym phiên mã ngược của virus chiếm đoạt lấy và sử dụng, giống như cái cò-lê ném vào cái “răng bánh xe” đang quay của quá trình sao chép. Chúng gây ức chế polymerase ADN hoặc các enzym phiên mã ngược và còn tích hợp vào trong quá trình hình thành chuỗi ADN, dẫn đến sự chấm dứt trình tự của chuỗi (chain termination).

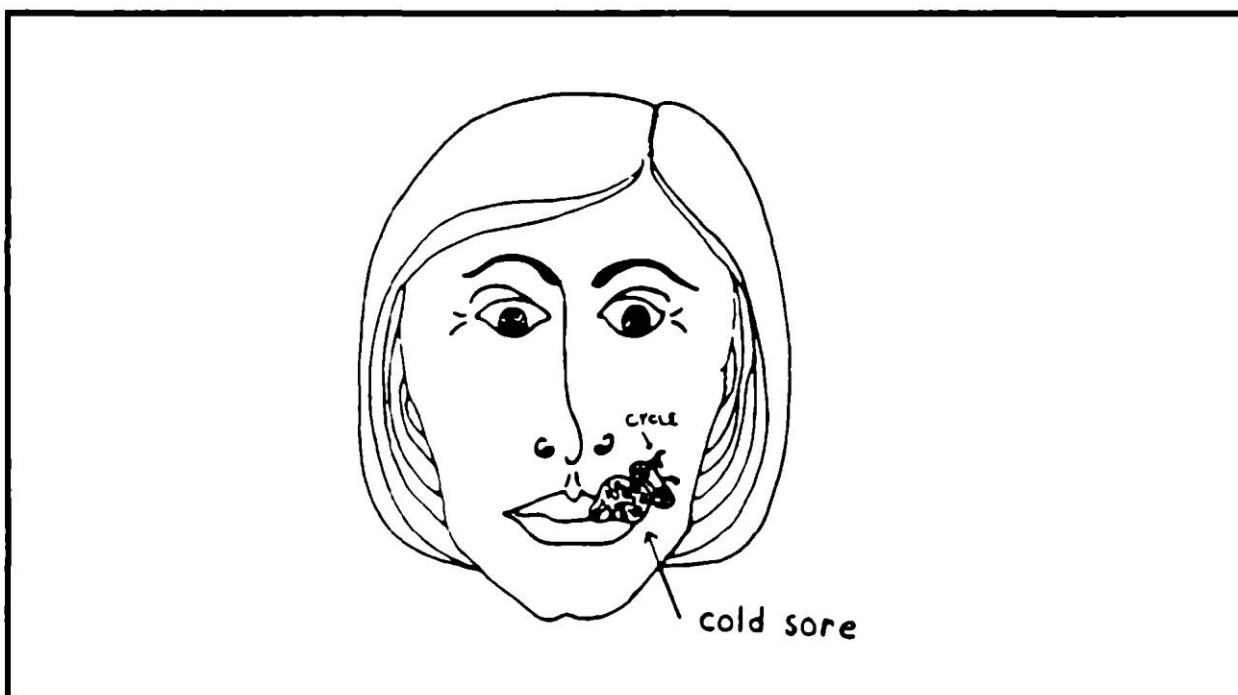
CÁC LOẠI THUỐC KHÁNG HERPESVIRIDAE

Acyclovir và **ganciclovir** đều có cấu trúc dạng guanine và chúng có tác dụng chống lại họ herpes. Có một điểm mấu chốt khác biệt giữa chúng. Để trở thành dạng có tác dụng thì acyclovir đầu tiên phải được phosphoryl hóa bởi thymidine kinase – một loại enzym đặc hiệu của virus. Hầu như họ herpesviridae đều có loại enzym này trong khi các tế bào của con người lại không hề có. Đó là lý do tại sao acyclovir chỉ có tác dụng chống lại herpesviridae và làm hạn chế độc tố đến các tế bào của chúng ta. Một trong những virus thuộc họ herpesviridae, cytomegalovirus (CMV), thiếu enzym thymidine kinase vì thế acyclovir ít có tác dụng lên nhiễm khuẩn do CMV. Mặt khác, ganciclovir không phụ thuộc vào thymidine kinase trong quá trình phosphoryl hóa. Nó tiêu diệt TẤT CẢ họ herpesviridae bao gồm luôn cả cytomegalovirus. Nó còn gây độc lên một số tế bào của con người có tính sao chép nhanh như là bạch cầu đa nhân trung tính và tiểu cầu (gây ra chứng giảm bạch cầu và tiểu cầu).

Acyclovir

(“A cycle”)

30.2. Hãy nhớ lại rằng **ACYCLOvir** được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn được gây ra bởi họ herpes, hình dung một chiếc xe đạp (**A CYCLE**) đang vượt qua những điểm gồ ghề của một vết herpes miệng (herpes cold sore) lớn.



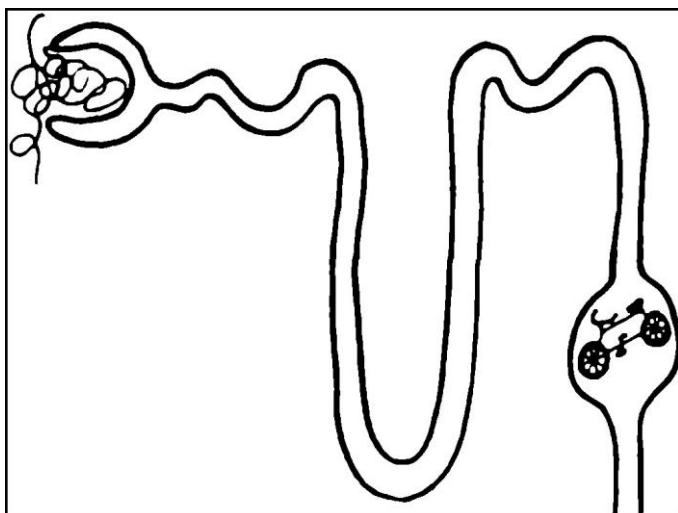
Sử Dụng Trên Lâm Sàng

Các nghiên cứu chỉ ra rằng nếu acyclovir được cho chỉ định từ sớm thì nó sẽ làm giảm mức độ nghiêm trọng và thời gian của tất cả các vết nhiễm khuẩn do herpes simplex và varicella – zoster (V – Z) gây ra, như là giộp môi (nhiễm khuẩn ở da và niêm mạc do herpes simplex), thủy đậu (varicella) và bệnh zona (zoster). Tuy nhiên, vì những nhiễm khuẩn này tự giới hạn và không nghiêm trọng nên hiện nay acyclovir không được khuyến cáo cho những bệnh lý này.

Ở những người có sức đề kháng còn tốt, nó được dành riêng cho những trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng hơn như là viêm não do herpes simplex và nhiễm khuẩn ở mắt do herpes simplex và varicella. Ngoài ra, nó còn được khuyến cáo sử dụng cho những trường hợp nhiễm khuẩn đường sinh dục do herpes simplex.

Ở những người bị suy giảm miễn dịch, nó được sử dụng cho hầu hết các trường hợp nhiễm khuẩn do herpes (tổn thương da niêm mạc, thủy đậu, zona).

Acyclovir không được sử dụng cho các trường hợp nhiễm khuẩn do CMV hoặc Epstein – Barr virus.



30.3. Tác dụng phụ rất ít khi xảy ra. Acyclovir tiêm tĩnh mạch với liều cao (A CYLE) có thể kết tinh ở các ống thận, dẫn đến độc tính lên thận có thể hồi phục. Khoảng 1% bệnh nhân có tác dụng lên hệ thần kinh trung ương, như là lú lẫn hay co giật.

Famciclovir và Valacyclovir

Đây là 2 loại thuốc có cơ chế tác dụng giống như acyclovir nhưng được công thêm sức mạnh trong việc gia tăng nồng độ của thuốc sau khi được hấp thu bằng đường uống. Trong một nghiên cứu (Tyring, 1995) đã so sánh famciclovir với giả dược (placebo) trong việc điều trị herpes zoster ở người trưởng thành và thấy rằng nó làm giảm thời gian hồi phục vết thương, sự lan truyền của virus và, quan trọng hơn nữa, làm giảm chứng đau dây thần kinh sau herpes gần đến 2 tháng!

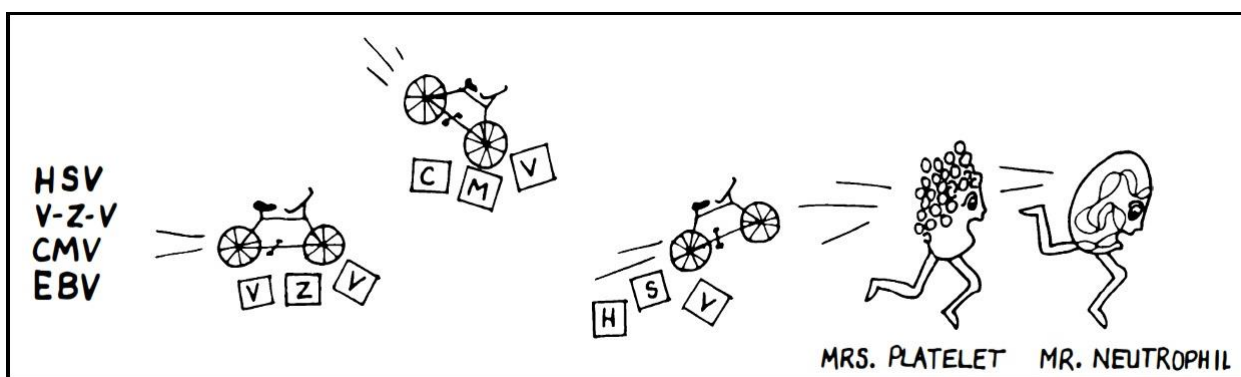
Hiện nay những loại thuốc này được chỉ định cho bệnh zona và herpes sinh dục tái phát ở những người có khả năng miễn dịch. Các tác dụng phụ đều nhẹ, bao gồm đau đầu, buồn nôn, tiêu chảy và chóng mặt.

Ganciclovir và Valganciclovir

(“Gang of cycles”)

Ganciclovir, một hoạt chất tương tự aciclovir, có tác dụng giống như acyclovir, ngoại trừ việc chúng có tác động chống lại CMV nhiều hơn. Valganciclovir là ester L – valyl của ganciclovir và có khả dụng sinh học đường uống tốt hơn.

30.4. Một tốp xe đạp (A **GANG OF CYCLES**) đang chạy qua HSV, V-Z-V, CMV, EBV và Mr. Neutrophil (bạch cầu đa nhân trung tính) và Mrs. Platelet (tiểu cầu). **GANCICLOvir** có tác dụng lên họ herpesviridae rộng hơn so với acyclovir, nhưng độc tính cũng cao hơn.



Sử Dụng Lâm Sàng

Vì những độc tính của chúng mà ganciclovir và valganciclovir chủ yếu được sử dụng trong việc điều trị nhiễm khuẩn CMV ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch:

- 1) **Bệnh nhân AIDS:** Viêm võng mạc, viêm phổi, viêm thực quản do CMV.
- 2) **Bệnh nhân được ghép tủy xương:** Viêm phổi do CMV và dự phòng lây nhiễm CMV.

Các tác dụng phụ bao gồm chứng suy giảm bạch cầu đa nhân trung tính và giảm tiểu cầu.

Foscarnet

Hoạt chất có dạng pyrophosphate này gây ức chế polymerase ADN và **enzym phiên mã ngược**. Nó đã được mở rộng khả năng tác dụng kháng virus, bao gồm herpesviridae và HIV. Điều quan trọng cần nhấn mạnh đó là tác dụng kháng virus của loại thuốc này trong việc chống HIV là cực kỳ thấp và không đủ để điều trị hoặc ức chế virus.

Foscarnet được sử dụng cho những bệnh nhân AIDS bị mắc:

- 1) **Viêm võng mạc do CMV.**
- 2) Các chủng của họ herpesviridae đề kháng với acyclovir.

Một tác dụng phụ “to lớn”, nhất là trên những bệnh nhân AIDS, đó là độc tính thận thuận nghịch. Làm tăng khả năng động kinh ở những bệnh nhân có tiền sử động kinh, chấn thương đầu, suy thận hoặc đang sử dụng đồng thời các loại thuốc có thể làm tăng cơn động kinh.

Cidofovir

Cidofovir là một phosphonate nucleoside dẫn xuất của cytosine. Nó là một trong những loại thuốc mới. Nó chủ yếu được sử dụng cho những bệnh nhân bị nhiễm CMV, nhất là bệnh nhân bị viêm võng mạc. Nó có phổ tác dụng chống lại tất cả các loại virus herpes cũng như các loại virus ADN khác như poxvirus. Nó được sử dụng chủ yếu cho những bệnh nhân đã thất bại khi điều các nhiễm khuẩn do CMV bằng ganciclovir và foscarnet. Độc tính chí của nó là gây tổn thương thận.

CÁC LOẠI THUỐC BÔI NGOÀI DÙNG TRONG HERPES MÔI

Có hai loại thuốc bôi ngoài đã được FDA cấp phép dùng trong bệnh gộp môi (herpes môi), kem penciclovir và docosanol. Cả hai loại thuốc này đều đang gây ra những ấn tượng không tốt về các tác dụng của chúng. **Penciclovir** có cơ chế tác động tương tự như acyclovir, loại thuốc này đã được cho thấy là có tác dụng làm giảm thời gian lành của vết thương khoảng 1 ngày và làm giảm thời gian đau khoảng ½ ngày. **Docosanol** ngăn chặn sự xâm nhập của virus, đây là một loại thuốc không cần phải kê đơn và có các tác dụng tương tự như penciclovir, mặc dù chưa được chứng minh rõ ràng.

VIRUS GÂY SUY GIẢM MIỄN DỊCH Ở NGƯỜI (HIV)

Đã có sự phát triển mạnh mẽ của các loại thuốc mới kháng retrovirus. “**HART (Highly ActiveAntiRetroviral Therapy)**” là một chủ đề quan trọng bậc nhất đối với các bác sỹ đang chăm sóc cho những bệnh nhân dương tính HIV. HAART đề cập đến việc sử dụng kết hợp một số thuốc kháng HIV rất mạnh (còn được biết như là thuốc kháng retrovirus) để ức chế sự nhân lên của virus và ngăn chặn sự lây lan của những virus đề kháng thuốc. Có ít nhất 27 loại thuốc kháng HIV khác nhau ở Mỹ: bảy loại ức chế enzym phiên mã ngược dạng nucleoside [zidovudine (AZT, ZDV), didanosine (ddI), zalcitabine (ddC), stavudine (d4T), lamivudine (3TC), emtricitabine (FTC) và abacavir (ABC)]; một loại ức chế enzym phiên mã ngược dạng nucleotide (tenofovir); năm loại ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleoside (nevirapine, delaviradine, efavirenz, rilpivirine và etravirine); mười loại ức chế protease (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, atazanavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir và darunavir); một loại ức chế xâm nhập (enfuvirtide); một loại ức chế CCR5 (maraviroc); và hai loại ức chế integrase (raltegravir và elvitegravir).

Trước khi bàn luận về mỗi loại thuốc này, hãy cùng tập trung về bức tranh tổng thể về cách sử dụng chúng.

1. Liệu pháp kháng retrovirus nên được bắt đầu cho hầu hết những bệnh nhân có tiến triển lây nhiễm HIV. Nếu lượng CD4 ở những bệnh nhân đó cao và tải lượng virus (lượng ARN HIV trong huyết tương) thấp thì có thể trì hoãn việc điều trị.

2. Ba hoặc bốn loại thuốc nên được sử dụng bởi vì số liệu cho thấy việc kết hợp này có tác dụng hiệu quả nhiều hơn và giúp ngăn chặn sự nổi lên của các chủng virus kháng thuốc. Sự lựa chọn các loại thuốc có thể điều chỉnh để tránh các tác dụng phụ.

Nguyên tắc cơ bản trong việc sử dụng HAART đó là sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau để thay đổi các cơ chế tác động diệt virus. Sự kết hợp 3 loại thuốc thuộc 2 nhóm hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược dạng nucleoside được kết hợp hoặc với một hoạt chất ức chế protease hoặc với một hoạt chất không phải nucleoside. Việc điều chỉnh các loại thuốc kháng HIV yêu cầu phải kiên nhẫn trong khi tìm ra sự kết hợp đúng đắn để có tính hiệu quả và khả năng dung nạp cao. Một số loại thuốc kể trên đã được kết hợp để làm giảm gánh nặng về mặt chi phí thuốc do đó làm tăng sự tuân thủ trong quá trình điều trị. Một vài ví dụ điển hình được liệt kê bên dưới đây.

Các liệu pháp ưu tiên ban đầu:

(tenofovir + emtricitabine)* + efavirenz
(tenofovir + emtricitabine)* + atazanavir/ritonavir
(tenofovir + emtricitabine)* + darunavir/ritonavir
(tenofovir + emtricitabine)* + raltegravir
(tenofovir + emtricitabine)* + elvitegravir/cobicistat

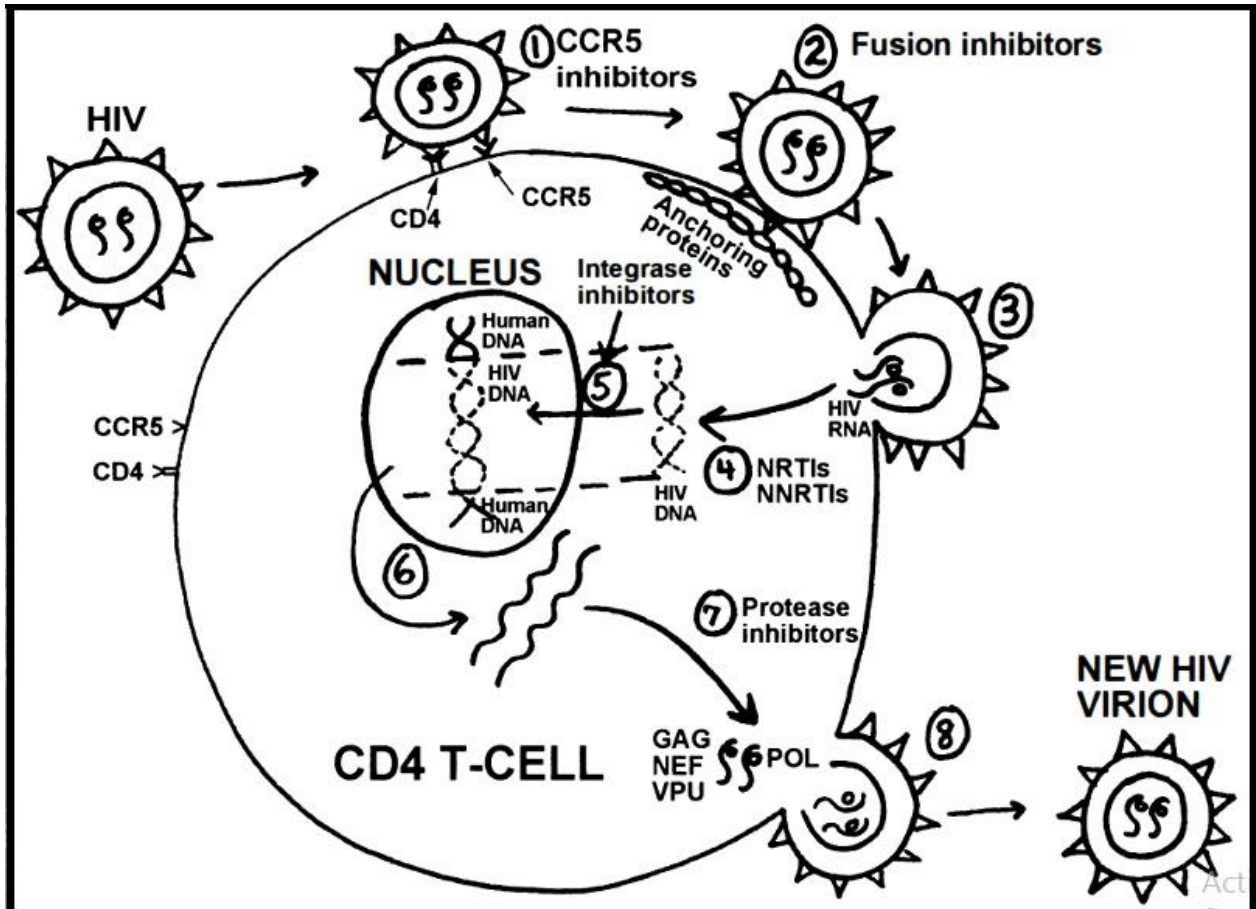
*Truvada

3. Các bác sĩ phải theo dõi số lượng tế bào lympho T CD4, các xét nghiệm tải lượng virus và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân nhằm mục đích để điều trị hiệu quả. Nếu số lượng CD4 giảm, tải lượng virus gia tăng hoặc tiến triển các bệnh lý cơ hội thì nên thay đổi phác đồ điều trị. Nếu tiến triển các tác dụng phụ.

Sẽ có thêm nhiều cuộc thử nghiệm nữa trong những năm tiếp theo với mục đích là hoàn toàn ngăn chặn được tải lượng virus trong khi làm giảm tối thiểu gánh nặng về mặt chi phí. HIV có thể trở thành một loại virus mà chúng ta có thể ngăn chặn và có thể phòng ngừa hoàn toàn được căn bệnh AIDS. Một trở ngại lớn trong cuộc chiến chống lại bệnh AIDS đó là cung cấp được các loại thuốc kháng HIV với giá cả phải chăng, nhất là cho những vùng nghèo khó. May mắn thay, các chương trình tài trợ lớn cùng với sự trợ giúp của chính phủ đã làm giảm giá thành của thuốc và làm tăng cơ hội được điều trị trên toàn cầu.

30.5. Chu Kỳ Sống Của HIV và các giai đoạn tấn công của các hoạt chất kháng virus HIV: 1) **HIV liên kết** với một receptor CD4 và một trong hai đồng thụ thể (co-receptor) quan trọng (hoặc CCR5 hoặc CCR4). Các hoạt chất ức chế CCR5 làm phong bế quá trình liên kết của HIV lên đồng thụ thể CCR5. 2) **Hòa nhập** (fusion): HIV hòa nhập với các protein ở bên ngoài lớp màng tế bào của vật chủ. Các hoạt chất ức chế sự hòa nhập làm phong bế quá trình này. 3) **Nhiễm khuẩn** xảy ra khi virion HIV trút các vật liệu di truyền vào bên trong tế bào. 4) **Phiên mã ngược**: HIV sử dụng enzym phiên mã ngược của nó để chuyển đổi chuỗi ARN đơn thành chuỗi ADN kép. Các hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược dạng nucleoside/nucleotide và các hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleoside làm phong bế quá trình này. 5) **Tích hợp** (integration): Khi đó, virus sử dụng enzym tích hợp (integrase enzyme) để chèn ADN của virus vào ADN của vật chủ. Đó là nơi các hoạt chất ức chế enzym tích hợp tác động. 6) **Phiên**

mã: có một loại enzyme của tíc chủ được gọi là polymerase ARN tạo ra các bản sao chép gen của HIV cũng như là các chuỗi ngắn ARN thông tin (mARN). Khi đó, mARN được sử dụng như là một “bản thiết kế” để tạo ra các chuỗi protein dài của HIV. 7) **Lắp ráp:** Các enzyme protease sẽ phân cắt các chuỗi protein dài của HIV thành các chuỗi protein ngắn hơn và khi đó chúng sẽ được “đóng gói” cùng với nhau để hình thành nên một virus HIV mới. Bạn hãy đoán nó đi...*các hoạt chất ức chế protease* tác động vào giai đoạn này! 8) **Nảy chồi** (budding): Ở giai đoạn cuối cùng này, virus mới sẽ thoát ra bên ngoài tế bào chủ và “đánh cắp” một phần lớp màng bên ngoài của tế bào chủ, bây giờ một phần lớp màng đó sẽ bao phủ bên ngoài cùng với các glycoprotein của HIV.



CÁC HOẠT CHẤT ỨC CHẾ ENZYM PHIÊN MÃ NGƯỢC DẠNG NUCLEOSIDE/NUCLEOTIDE (NRTIs)

Zidovudine (ZDV hoặc AZT)

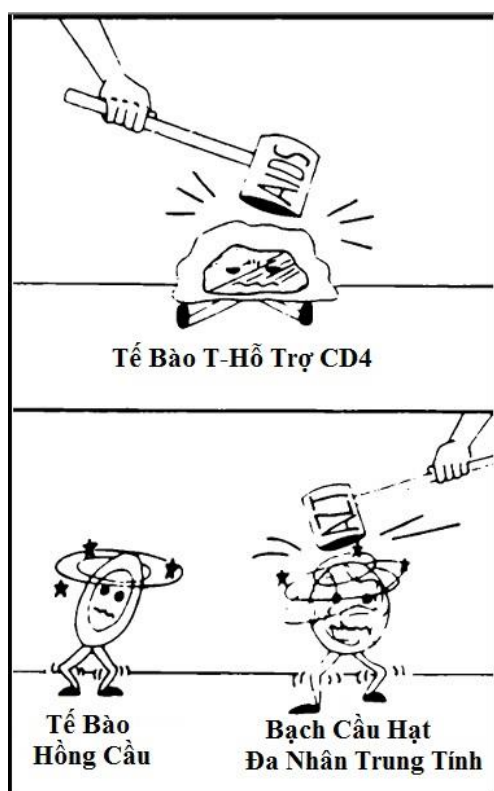
Đây là loại thuốc đầu tiên được sử dụng trong điều trị HIV vào năm 1987. Các cuộc nghiên cứu lớn đã chỉ ra rằng zidovudine:

1) **Làm giảm nguy cơ tử vong và các nhiễm khuẩn cơ hội** ở những bệnh nhân nhiễm HIV có biểu hiện triệu chứng kèm theo số lượng tế bào lympho T CD4 ít hơn $200/\text{mm}^3$ (Fischl, 1987).

2) **Làm chậm quá trình tiến triển thành AIDS** ở bệnh nhân HIV kèm theo số lượng tế bào lympho T ít hơn $500/\text{mm}^3$ (Volberding, 1990; Fischl, 1990).

Vấn đề gặp phải với zidovudine đó là HIV có thể nhanh chóng tiến triển chủng đề kháng với zidovudine khi mà chúng được sử dụng đơn độc. Đây là lý do phải luôn bắt đầu điều trị bằng 2 loại thuốc.

3) **Làm giảm sự lây truyền HIV từ mẹ sang con** khi chỉ định cho những bà mẹ uống trước kinh sinh, tiêm tĩnh mạch trong quá trình chuyển dạ và sau đó là cho em bé uống trong vòng 6 tuần. Trong một nghiên cứu, phác đồ này đã làm giảm tỷ lệ lây truyền mẹ sang con từ 25% xuống còn 8% (Conner, 1994)!



30.6. AIDS hạ “knockout” các tế bào lympho T CD4, và AZT (ZDV) hạ “knockout” các tế bào hồng cầu (thiếu máu) và các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính (giảm bạch cầu).

Nó còn gây ra các tác dụng phụ phiền phức bao gồm đau đầu, mất ngủ, đau cơ, buồn nôn và các rối loạn hệ thần kinh trung ương (lú lẫn, động kinh). Nếu như bệnh nhân có tiến triển các vấn đề này, có thể giảm liều lượng thuốc hoặc có thể thay thế bằng các loại thuốc kháng HIV khác.

Lamivudine (3TC) và Emtricitabine

Lamivudine và một loại thế hệ mới của nó, emtricitabine, đều được dung nạp rất tốt mà không cần liều giới hạn các tác dụng phụ. Lamivudine được cho là có vai trò quan trọng nhất trong các phác đồ điều trị kết hợp. Khi các thể đột biến với những loại thuốc này gia tăng thì dẫn đến chủng HIV hiện nay có thể tăng khả năng nhạy cảm với AZT. Ngoài tác dụng kháng HIV thì những loại thuốc này đều gây ức chế sự sao chép ADN của virus Viêm gan B. Chính tác dụng bổ sung này là một điểm cộng trong việc điều trị cho những bệnh nhân có đồng nhiễm HIV/Viêm gan B.

Didanosine (ddI)

Đây là một loại purine tổng hợp dạng nucleoside không bền trong điều kiện acid, như là trong môi trường dạ dày. Vì vậy, nó được tạo ra cùng với một chất đệm hoặc các chất kháng acid, và nên được sử dụng trong lúc chưa ăn gì.

Didanosine có thể gây ra viêm tụy, điều này có thể đe dọa tính mạng, trong trường hợp này nên ngừng sử dụng thuốc. Các yếu tố nguy cơ khác gây ra viêm tụy như là có tiền sử viêm tụy, nghiện rượu, tăng triglyceride máu, có thể làm tăng khả năng tiến triển viêm tụy. Do nó có quá nhiều tác dụng phụ như vậy nên nó không phải là ưu tiên đầu tiên trong các phác đồ điều trị.

Zalcitabine (ddC)

Không giống như didanosine, zalcitabine được hấp thu tốt ở đường tiêu hóa. Zalcitabine gây ra viêm tụy ít phổ biến hơn so với didanosine. Việc xuất hiện các vết loét miệng nghiêm trọng ở những bệnh nhân được điều trị bằng zalcitabine được báo cáo là lên đến 3%. Zalcitabine không được sử dụng lâu dài do có các loại thuốc thay thế có tính hiệu quả cao hơn loại thuốc này.

Stavudine (d4T)

Việc làm tăng nhẹ các men gan cũng được ghi nhận trong quá trình điều trị với stavudine. Mặc dù đây là loại thuốc dòng thứ 2 được sử dụng khá phổ biến, nhưng stavudine lại tỷ lệ rất cao trong việc có liên quan đến các chứng như loạn dưỡng mỡ (lipoatrophy), tăng lipid máu, tích tụ acid lactic ở tất cả dòng NRTIs.

Abacavir

Các phản ứng quá mẫn là tác dụng phụ quan trọng nhất của loại thuốc này, được báo cáo xấp xỉ khoảng 5% ở những bệnh nhân đang sử dụng abacavir. Phát ban thường kết hợp cùng với các dấu hiệu toàn thân như sốt, mệt mỏi, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy hoặc đau bụng. Những triệu chứng này xảy ra ở giai đoạn sớm và thường xuất hiện trong khoảng 6 tuần đầu trong quá trình điều trị. Các triệu chứng thường lui rất nhanh sau khi ngưng sử dụng thuốc. Điều quan trọng cần phải nhớ đó là một khi abacavir được ngưng sử dụng do phản ứng quá mẫn thì không nên sử dụng lại. Các kết cục nặng hơn, bao gồm cả tử vong, đã được báo cáo là đã xảy ra khi bệnh nhân sử dụng lại abacavir. Gần đây hơn, có một sự liên quan giữa sự hiện diện HLA-B*5701 allele phân lớp I MHC và phản ứng quá mẫn của abacavir dẫn đến các khuyến cáo nên sàng lọc allele này trước khi bắt đầu điều trị với abacavir.

Tenofovir

Tenofovir là một hoạt chất dạng nucleotide nhưng lại có cơ chế tác dụng tương tự như là một hoạt chất dạng nucleoside. Nó đã được sử dụng lần đầu tiên vào năm 2001. Tenofovir đã được chứng minh là có khả năng dung nạp tốt và có tính hiệu quả cao, làm cho nó trở thành một trong những loại thuốc được ưu tiên phối hợp trong các phác đồ điều trị. Nó được đào thải chủ yếu ở thận nên loại thuốc này có thể làm tổn thương thận kèm theo làm giảm phospho máu. Cho nên tenofovir chống chỉ định ở những bệnh nhân suy thận. Tenofovir còn có tác dụng chống virus viêm gan B.

Các tác dụng phụ không đặc hiệu: Tất cả những loại thuốc này đều có thể gây ra phát ban, mệt mỏi, đau đầu, buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, đau bụng và mất ngủ. Người bác sĩ phải thật

khôn khéo với những loại thuốc này để tìm ra loại thuốc tốt nhất nhưng lại có ít tác dụng phụ nhất.

Các Tác Dụng Phụ Phổ Biến Của Nhóm NRTI

Bệnh lý thần kinh ngoại biên, tích tụ acid lactic và loạn dưỡng mỡ đều là những tác dụng phụ tiềm năng của các loại thuốc thuộc nhóm NRTI. Bệnh lý thần kinh ngoại biên là tác dụng phụ phổ biến nhất ở những loại thuốc “D”: didanosine (**ddI**), zalcitabine (**ddC**) và stavudine (**d4T**). Bệnh lý thần kinh ngoại biên thường có các biểu hiện yếu liệt hoặc ngứa ran ở bàn tay hay bàn chân và dường như có liên quan đến liều lượng thuốc. Các triệu chứng này nhìn chung là tự lui dần khi ngưng sử dụng các loại thuốc này.

Hãy nhớ rằng D’s (ddI, ddC, d4T) gây ra Bệnh Lý Thần Kinh!!!

Nhiễm acid lactic, một tình trạng có thể đe dọa đến tính mạng, có thể xảy ra ở bất kỳ các loại thuốc nào, nhưng thường liên quan nhất đến didanosine và stavudine, đặc biệt là khi sử dụng cùng với nhau. Stavudine có nhiều khả năng gây ra loạn dưỡng mỡ nhất. Chúng ta cần phải nhận thức được những tác dụng phụ này và cần phải để ý kỹ khi lựa chọn các phác đồ điều trị phối hợp. Như bạn đã thấy, các loại thuốc “D” cần phải được sử dụng thận trọng và hiếm khi kết hợp chúng với nhau.

Các Hoạt Chất Ức Chế Enzym Phiên Mã Ngược Không Phải Nucleosid (NNRTI)

NNRTI liên kết trực tiếp và không cạnh tranh với enzym phiên mã ngược. Chúng gây phong bế polymerase ADN bằng cách làm thay đổi cấu trúc và phá vị trí xúc tác của enzym. Không giống như các hoạt chất dạng nucleoside, nhóm NNRTI không cần trải qua trình phosphoryl hóa để trở thành dạng có hoạt tính, và chúng cũng không được tích hợp vào ADN của virus. Khi NNRTI được sử dụng một cách đơn độc hoặc sử dụng trong phác đồ điều trị không thích hợp thì các chủng đề kháng xuất hiện rất nhanh chóng. Các thể đột biến đề kháng với một loại thuốc trong phân nhóm này nhìn chung cho thấy rằng có sự đề kháng chéo với hầu hết các loại thuốc trong nhóm NNRTI khác. Không thấy có sự đề kháng chéo với các hoạt chất dạng nucleoside hoặc các hoạt chất ức chế protease.

Nevirapine

Nevirapine là một NNRTI đã được sử dụng đầu tiên trong quá trình điều trị HIV. Đây là một loại thuốc thường được chỉ định cho phụ nữ mang thai ở các quốc gia đang phát triển với liều đơn độc tại thời điểm chuyển dạ để ngăn ngừa sự lây truyền HIV từ mẹ sang con. Với chi phí thấp, cách can thiệp này có hiệu quả làm giảm sự lây truyền khoảng 50%. Nevirapine là một loại thuốc kích thích hệ thống cytochrome P450 CYP3A, kể cả sự tự cảm ứng chuyển hóa của nó. Vì khả năng gây cảm ứng này mà nevirapine tránh kết hợp với các loại thuốc được chuyển hóa thông qua hệ thống CYP450, nhất là các loại thuốc kháng virus.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Nevirapine thường gây ra phát ban, chúng tiến triển khoảng 6 tuần đầu trong quá trình điều trị. Các phát ban mang tính nghiêm trọng bao gồm các vết loét và hội chứng Stevens-Johnson đã được báo cáo. Thêm vào đó, sự gia tăng chỉ số trong các xét nghiệm chức năng gan và đôi khi có xảy ra suy gan cũng đã được ghi nhận (nguy cơ cao nhất là ở phụ nữ sử dụng loại thuốc này với số lượng CD4 >250 tế bào/ μ).

Delavirdine

Delavirdine được chuyển hóa qua hệ thống cytochrome P450 và còn gây ức chế hoạt động của CYP450, kể cả sự chuyển hóa của chính nó. Sự ức chế này có thể làm gia nồng độ trong huyết tương của các thuốc được chuyển hóa đồng thời qua CYP450.

Delavirdine có thể gây ra các tác dụng phụ tương tự như là Nevirapine, bao gồm phát ban và tăng lượng enzym gan. Loại thuốc này ít khi được sử dụng do ít mang lại hiệu quả hơn so với các loại thuốc khác thuộc nhóm NNRTI.

Efavirenz

Efavirenz là một loại thuốc thuộc nhóm NNRTIs được ưu tiên sử dụng để điều trị cho những bệnh nhân mới bị nhiễm HIV. Các triệu chứng ở thần kinh trung ương ở những bệnh nhân đang điều trị với efavirenz được báo cáo xấp xỉ khoảng 50%. Những triệu chứng này bao gồm rối loạn giấc mơ, mất ngủ, chóng mặt, khó tập trung và lơ mơ. Các triệu chứng có xu hướng giảm đi khi tiếp tục điều trị nhưng cũng có thể tăng lên khi sử dụng đồng thời với rượu và các loại thuốc hướng thần. Efavirenz là một hoạt chất gây cảm ứng hệ thống CYP450, điều này dẫn đến sự tương tác thuốc tương tự như trong delavirdine.

Các tác dụng phụ còn bao gồm phát ban và làm rối loạn chức năng gan, mặc dù thấp hơn so với các loại thuốc trong nhóm NNRTI. Efavirenz đã trở thành dòng thuốc được ưu tiên chọn lựa trong phân nhóm của chúng.

Etravirine

Etravirine là một trong những loại thuốc thuộc nhóm NNRTI đã được phê duyệt gần đây. Nó vẫn còn tác dụng lên những bệnh nhân bị nhiễm HIV-1 đã đề kháng với các loại NNRTI khác. Nó cũng là một tác nhân gây cảm ứng lên CYP450. Loại thuốc này vẫn còn duy trì tác dụng chống lại với hầu hết các chủng HIV-1 cho dù chúng đã đề kháng với các loại thuốc NNRTI khác. Phát ban là một triệu chứng thường xảy ra, nhưng hiếm khi trở nên nghiêm trọng. Tương tác thuốc cũng khá phổ biến và nó không được khuyến nghị sử dụng chung với một số phác đồ được dựa trên PI (Protease Inhibitor).

Rilpivirine

Rilpivirine là một NNRTI đã được chấp nhận vào năm 2011. Rất giống với etravirine, rilpivirine vẫn còn tác dụng lên những bệnh nhân bị nhiễm HIV mà đã đề kháng với các loại

NNRTI trước đó. Ngoài ra nó còn được tích hợp với emtricitabine/tenofovir thành một viên thuốc uống mỗi ngày để làm tăng tính tuân thủ theo phác đồ. Tương tự như các loại thuốc trong phân nhóm (ngoại trừ delavirdine), nó cũng là một chất ức chế mạnh lên CYP450. Các Tác dụng phụ phổ biến gồm trầm cảm, mất ngủ, đau đầu và phát ban.

CÁC HOẠT CHẤT GÂY ỨC CHẾ PROTEASE (PIs)

HIV protease là một enzym cần thiết để tạo ra các thành phần của HIV. Nhóm PI (Protease Inhibitor) gây ức chế enzym này của virus. Hiện nay có 10 hoạt chất ức chế protease: saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir và darunavir, một loại thuốc mới nhất trong nhóm này.

Tất cả nhóm PI đều có liên quan đến các rối loạn chuyển hóa bao gồm rối loạn lipid máu, đề kháng insulin, rối loạn phân bố mỡ (lipodystrophy). Rối loạn phân bố mỡ do nhóm PI có liên quan đến việc làm tích tụ chất béo ở trung tâm (ở vùng bụng và nội tạng), tích tụ chất béo ở vùng phía sau cổ tạo nên một cái “bướu trâu” và mất dần chất béo ở các chi.

Nhóm PI đều có từ **navir** nằm ở cuối tên gọi của chúng.

Saquinavir

Saquinavir là loại thuốc đầu tiên trong nhóm PI được cho phép sử dụng bởi FDA. Vấn đề lớn nhất ở saquinavir là được hấp thu quá ít khi chỉ định đường uống. Fortovase là một dạng gel mềm của saquinavir đã được cải thiện về sinh khả dụng để thay thế cho dạng gel cứng của saquinavir, Invirase. Fortovase nên được sử dụng trong bữa ăn để làm tăng hấp thu qua đường uống. Các tác dụng phụ chủ yếu mà bạn có thể đoán ra được, rối loạn tiêu hóa. Những tác dụng phụ này bao gồm tiêu chảy, buồn nôn, đau bụng, khó tiêu và nôn mửa.

Indinavir

Indinavir trái ngược hoàn toàn với saquinavir vì chúng được hấp thu nhanh chóng ở tình trạng nhịn ăn. Nếu như indinavir được sử dụng trong bữa ăn có nhiều chất đạm/chất béo thì khả năng hấp thu bị giảm đáng kể, còn nếu sử dụng trong bữa ăn nhẹ (ví dụ như bánh mì nướng và cafe) thì làm ảnh hưởng rất ít lên quá trình hấp thu. Một lần nữa, tác dụng phụ chủ yếu vẫn là rối loạn tiêu hóa bao gồm đau bụng, buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Sỏi thận đôi khi xảy ra cùng với suy thận cấp tính. Do đó cần thận trọng ở những bệnh nhân bị tổn thương chức năng thận. Tất cả những bệnh nhân đang sử dụng indinavir nên uống ít nhất là 1,5l nước mỗi ngày để đảm bảo là việc bù nước được đầy đủ và ngăn chặn tiến triển sỏi thận.

Ritonavir

Ritonavir không còn được sử dụng như là một loại thuốc PI đơn độc do có tỷ lệ cao tác dụng phụ cho đường tiêu hóa ở liều lượng tiêu chuẩn. Ritonavir là một chất gây ức chế rất mạnh lên hệ thống cytochrome P450. Vì lý do đó mà ritonavir được sử dụng chủ yếu để làm “tăng cường” các loại PI khác. Việc bổ sung thêm ritonavir cùng các PI khác làm chậm quá trình chuyển hóa của chúng, do đó làm kéo dài thời gian bán thải, và cho phép dùng với liều lượng ít hơn và cải thiện nồng độ của thuốc. Hiện nay, việc “**tăng cường**” bằng ritonavir là một điều rất được ưa chuộng trong điều trị HIV! Như bạn có thể dự đoán được, người ta phải thật cẩn trọng các phản ứng thuốc do tác dụng ức chế P450 của ritonavir.

Nelfinavir

Các báo cáo thường xuyên nhất về tác dụng phụ có liên quan đến nelfinavir đó là gây ra tiêu chảy, chú ý là lên đến 32% trong tổng số bệnh sử dụng nelfinavir. Tiêu chảy có liên quan đến nelfinavir thường từ nhẹ đến trung bình. Các tác dụng phụ khác được báo cáo bao gồm buồn nôn, nôn mửa, đau bụng và phát ban

Amprenavir và Fosamprenavir

Amprenavir và tiền chất của nó mới đây cũng đã được phê duyệt gần đây, fosamprenavir, đây là những loại thuốc mới thuộc nhóm PI. Các tác dụng phụ thường xuyên được báo nhất đó là gây rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy và đau bụng); hầu hết là từ nhẹ cho đến trung bình. Các tác dụng phụ khác bao gồm phát ban, dị cảm (parasthesias), và trầm cảm hoặc rối loạn cảm xúc.

Fosamprenavir thường là loại thuốc được ưu tiên sử dụng hơn trong 2 loại thuốc này vì ít gây các tác dụng phụ lên đường tiêu hóa và chi phí cũng thấp hơn.

Lopinavir/ritonavir

Việc phối hợp lopinavir/ritonavir để làm tăng cường khả năng của ritonavir. Loại thuốc này được kết hợp với combivir (zidovudine/lamivudine) là phác đồ được ưu tiên sử dụng cho phụ nữ có thai. Nhìn chung nó được dung nạp khá tốt ngoại trừ các tác dụng phụ ảnh hưởng lên đường tiêu hóa như là tiêu chảy nhẹ, buồn nôn, nôn mửa.

Atazanavir

Atazanavir là một loại thuốc mới được ưa chuộng thuộc nhóm PI. Dường như nó **ít tác động lên lipid** hơn các loại PI khác. Thêm vào đó nó có thể chỉ định cho dùng mỗi ngày một lần. Một tác dụng phụ được cho là làm **tăng bilirubin trực tiếp**, nhưng hiếm khi xảy ra vàng da trên lâm sàng. Việc gia tăng không triệu chứng của bilirubin có thể được các bác sỹ lâm sàng sử dụng như là một cách để theo dõi liệu bệnh nhân có đang sử dụng thuốc hay không. Atazanavir cần được hấp thu trong môi trường acid, do đó các hoạt chất làm ức chế bơm proton như là omeprazole được chống chỉ định cho những bệnh nhân đang dùng atazanavir.

Tipranavir

Hiện nay một loại thuốc mới được thêm vào nhóm PI và được cho phép sử dụng vào cuối năm 2005. Nó phải được sử dụng cùng với ritonavir để được “tăng cường”. Các tác dụng phụ và phản ứng thuốc cũng tương tự như các loại PI khác. Nó được dự liệu cho việc sử dụng như là một phần trong phối hợp liệu pháp để điều trị những bệnh nhân đa kháng với các hoạt chất ức chế protease khác.

Darunavir

Đây là một loại PI mới. Cả darunavir và atazanavir đều được ưu tiên sử dụng trong các phác đồ điều trị những bệnh nhân mới bị nhiễm retrovirus. Darunavir được “tăng cường” có thể chỉ định dùng mỗi ngày một lần trong điều trị bệnh nhân mới bị nhiễm và nên chỉ định dùng mỗi ngày hai lần trong điều trị bệnh nhân đã bị nhiễm từ lâu. Nó phải được dùng trong bữa ăn. Các tác dụng phụ cũng tương tự như các loại PI khác, nhưng do có đặc điểm kháng virus tương đối

khác so với các loại PI còn lại, nên nó vẫn thường là một sự lựa chọn cho những bệnh nhân đã tiến triển đề kháng với loại PI khác.

Enfuvirtide – Các Hoạt Chất Ức Chế Sự Hòa Nhập (T – 20)

Đây là loại thuốc đầu tiên được sử dụng đầu tiên trong phân nhóm của nó. Enfuvirtide liên kết dọc theo gp41 ở lớp vỏ protein bao bên ngoài của HIV và làm ngăn chặn sự hòa nhập của HIV lên lớp màng của các tế bào đích. Loại thuốc này được chỉ định tiêm dưới da mỗi ngày hai lần. Do nó phải được tiêm như vậy, cho nên thường xảy ra các phản ứng tại nơi tiêm và đôi khi làm giảm bạch cầu hạt nên nó chủ yếu được sử dụng như là một phác đồ “cứu cánh”. (Phác đồ “**cứu cánh**” là loại phác đồ cuối cùng khi mà việc sử dụng tất cả các loại thuốc dòng thứ nhất và thứ hai đều thị thất bại).

Interleukin – 2

Interleukin – 2 là một cytokin được giải phóng bởi các tế bào lympho – T có chức năng là điều hòa sự gia tăng số lượng của các tế bào lympho – T CD4 (T – hỗ trợ). Hai cuộc thí nghiệm lâm sàng gần đây về các bệnh nhân nhiễm HIV được điều trị với HAART kèm theo tiêm hoặc không tiêm interleukin – 2 (IL – 2), những bệnh nhân thuộc nhóm được điều trị kết hợp tiêm IL – 2 đã gia tăng liên tục và đáng kể số lượng CD4 của họ. Có điều không may đó là việc bổ sung IL – 2 đã không mang lại lợi ích về mặt lâm sàng (Nhóm Nghiên Cứu INSIGHT-ESPRIT, 2009).

CÁC HOẠT CHẤT ỨC CHẾ CCR5

Maraviroc

Đây là loại thuốc đầu tiên được cho phép sử dụng trong phân nhóm mới này. Nó có tác dụng liên kết với receptor CCR5, một loại receptor có vai trò rất quan trọng để virus HIV có thể gắn kết và xâm nhập vào trong các tế bào CD4. Vicriviroc là một loại thuốc thứ 2 trong phân nhóm này, tuy nhiên nó vẫn đang được nghiên cứu và chưa được cho phép sử dụng. Hãy liên tưởng những loại thuốc này như là “**rocks**” đang được ném vào virus HIV và các tế bào CD4 để ngăn chặn chúng đến bên nhau! Nhìn chung thì maraviroc được dung nạp rất tốt và đang được nghiên cứu về khả năng tăng cường quá trình hồi phục của hệ miễn dịch (làm tăng số lượng CD4) mang tính độc lập với tác dụng kháng virus của nó. Có một điều đáng lưu ý...thường thì trong bệnh HIV tiến triển thì các tế bào CD4 sẽ chuyển qua sử dụng CCR4 như là đồng thụ thể chủ yếu trong quá trình xâm nhập của virus HIV. Trong những trường hợp này, maraviroc và vicriviroc không có tác dụng. Do đó, về mặt tiêu chuẩn phải cho kiểm tra “xét nghiệm hướng tính” (tropism assay) để xác định đồng thụ thể ưu thế trên các tế bào CD4 trước khi kê toa loại thuốc này.

CÁC HOẠT CHẤT ỨC CHẾ ENZYM TÍCH HỢP

Raltegravir

Hiện nay loại thuốc này được cho phép sử dụng và được xếp vào danh sách những lựa chọn “ưu tiên” trong việc điều trị những bệnh nhân đang bắt đầu sử dụng HAART. Nó gây phong bế

quá trình tích hợp enzym phiên mã ngược ADN của virus HIV vào các nhiễm sắc thể của tế bào chủ. Các tác dụng phụ của raltegravir bao gồm tiêu chảy, buồn nôn, mệt mỏi và đau nhức cơ.

***Xét nghiệm tích hợp:** là xét nghiệm xác định hướng tính các chủng R5, X4 hoặc kết hợp cả những loại này được biết như là đôi/hỗn hợp (D/M) ở những bệnh nhân HIV, được phát triển bởi công ty Monogram Biosciences. -ND-

Elvitegravir

Được cho phép sử dụng vào năm 2012, hoạt chất ức chế enzym tích hợp này chỉ có ở dạng thuốc kết hợp, Stribild®, (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine và tenofovir). Cobicistat là một hoạt chất gây ức chế cytochrome P450 với mục đích là làm giảm sự chuyển hóa của elvitegravir và sử dụng với liều duy nhất trong ngày (tương tự như việc sử dụng ritonavir để “tăng cường”). Stribild® còn được sử dụng như là dòng thuốc đầu tiên trong điều trị những người vừa mới được chẩn đoán bị nhiễm HIV. Các tác dụng phổ biến nhất bao gồm buồn nôn, tiêu chảy và protein niệu.

Dự Phòng HIV Sau Khi Phơi Nhiễm (vd, Kim Tiêm)

Nguy cơ chuyển đảo huyết thanh (risk of seroconversion) sau khi bị kim tiêm đâm phải hoặc các loại phơi nhiễm qua da với máu bị nhiễm HIV là 0,3%. Nguy cơ này tăng lên nếu kim đâm sâu, kim đã ở tĩnh mạch hay động mạch của bệnh nhân, kim có dính máu, hoặc bệnh nhân đã sử dụng kim tiêm đó chết trong vòng 60 ngày (chứng tỏ giai đoạn cuối của AIDS với lượng virus cao trong máu).

Ba loại thuốc hoặc nhiều hơn được khuyến cáo sử dụng với chu kỳ 4 tuần để dự phòng sau phơi nhiễm (PEP). Khi đang viết bài này thì emtricitabine/tenofovir được kết hợp với raltegravir là phác đồ dòng đầu tiên được khuyến cáo sử dụng. Luôn luôn tham khảo ý kiến với một chuyên gia về HIV khi xác định phác đồ PEP tốt nhất cho bệnh nhân. Các phác đồ PEP được khuyến cáo có thể thay đổi dựa vào tình trạng lâm sàng và lịch sử điều trị của bệnh nhân. Các khuyến cáo hiện nay về dự phòng sau khi phơi nhiễm có thể tìm kiếm trên <http://aidsinfo.nih.gov>.

CÁC LOẠI THUỐC CÚM

Nhóm Adamantane

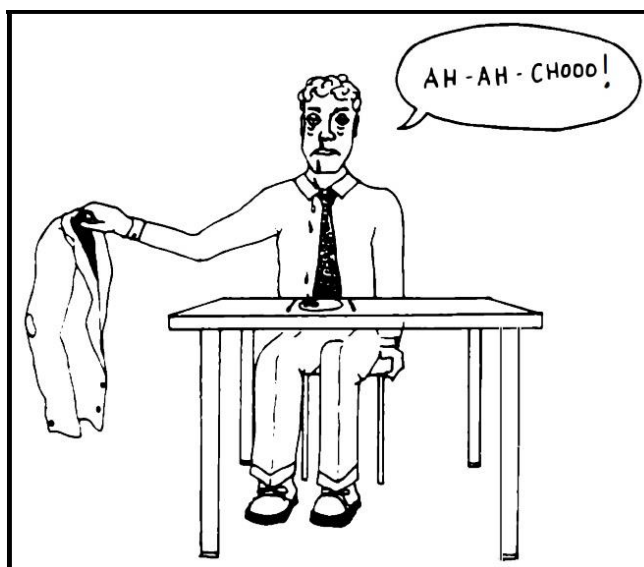
Warning: Bắt đầu từ mùa cúm 2005 – 2006, đã cho thấy tình trạng đề kháng với các loại thuốc thuộc nhóm này. Việc sử dụng amantadine và rimantadine chỉ nên được lựa chọn khi đã xem xét các chủng virus cúm hiện đang lưu hành và sau khi tham thảo các hướng dẫn theo mùa của CDC (www.cdc.gov/flu). Nhóm adamantane ít có tác dụng lên đợt “cúm lợn” kinh khủng vào năm 2009 – 2010.

Amantadine

(“A Man to Dine”)

Amantadine có phổ tác dụng hẹp nhất, chỉ gây ức chế Influenza A, KHÔNG tác dụng lên Influenza B; từ **A** trong “Amantadine”. Nó tác động thông qua việc gây ức chế quá trình **cởi vỏ** (uncoating) giải phóng bộ gen của virus trong tế bào chủ.

30.7. Amantadine. Bạn có một bữa ăn tối với một người đàn ông (**A MAN**). Bạn gặp anh ta để ăn tối (**TO DINE**, phát âm giống như từ “dinner”) tại một nhà hàng sang trọng trong thị trấn; anh ta ngồi vào bàn và ngoài ra (**uncoat**). và làm bắn các hạt của anh ta, để tránh ta giải thích rằng **cảm cúm dữ dội**.



cởi chiếc áo khoác
Khi đó anh ta sổ mũi
nước vào cái đĩa ăn
làm bạn bị sợ hãi anh
mình đang bị một cơn

Nếu được chỉ định sớm trong giai đoạn nhiễm cúm A, amantadine sẽ làm giảm thời gian biểu hiện các triệu chứng cúm. Ngoài ra nó còn giúp ngăn chặn cúm A nếu như được chỉ định để dự phòng. Ví dụ, nó có thể được chỉ định cho những người sống ở viện dưỡng lão nếu có xảy ra đợt bùng phát cúm A.

Rimantadine cũng có hiệu quả tương tự như amantadine trong việc ngăn chặn cúm A. Nó có rất ít các tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương (lo lắng và lú lẫn) và không cần điều chỉnh liều lượng trong suy thận, làm cho nó trở thành một loại thuốc an toàn hơn cho người cao tuổi.

Các Hoạt Chất Ức Chế Neuraminidase

Mới gần đây đã xuất hiện các loại thuốc thuộc một phân nhóm mới, nhóm hoạt chất ức chế neuraminidase, được giới thiệu là có tác dụng lâm sàng chống lại cả cúm type A và B. (Bao gồm tác dụng chống lại avian influenza A, hay còn được gọi là “**cúm gia cầm**”, và chủng “**cúm lợn**” H1N1 năm 2009 – 2010). Những loại thuốc này tác dụng lên enzym neuraminidase (xem trang

xxx), chúng có vai trò cắt đứt các liên kết giữa virus đang “mọc mầm” và tế bào, qua đó làm giải phóng virus để xâm nhập vào dịch tiết ở đường hô hấp và lây lan.

Các hoạt chất chống lại neuraminidase dường như làm chậm lại quá trình này. Những loại thuốc này được chỉ định trong điều trị bệnh lý cấp tính không biến chứng do cúm gây ra và làm giảm các triệu chứng cúm từ 1 đến 2 ngày.

Oseltamivir

Oseltamivir là một dạng thuốc dùng đường viên, phải được bắt đầu sử dụng trong vòng 2 ngày kể từ khi khởi phát các triệu chứng cúm. Oseltamivir là một hoạt chất ức chế neuraminidase duy nhất được sử dụng rất tốt trong dự phòng cúm. Loại thuốc này được dung nạp khá tốt cùng với chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi, mất ngủ là những tác dụng phụ thường gặp nhất xảy ra dưới 2% trong tổng số bệnh nhân dùng oseltamivir.

Zanamivir

Zanamivir được sử dụng dưới dạng xịt mũi và miệng và nên bắt đầu sử dụng trong vòng 2 ngày kể từ khi khởi phát các triệu chứng cúm. Tất nhiên, vì loại thuốc này được dùng thông qua đường hô hấp, vì thế nó được khuyến cáo không sử dụng cho những bệnh nhân có đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hoặc bệnh suyễn. Chảy máu mũi là tác dụng phụ đặc trưng nhất xảy ra lên đến 4% trong số các bệnh nhân sử dụng loại thuốc xịt mũi.

Peramivir

Peramivir là một hoạt chất ức chế neuraminidase mới, và tính đến tháng 2 năm 2013, mặc dù nó vẫn chưa được FDA cho phép sử dụng nhưng được sử dụng thông qua CDC bởi theo yêu cầu của bác sỹ. Nó là loại thuốc kháng cúm duy nhất sử dụng đường tiêm tĩnh mạch và được chỉ định cho những bệnh nhân không thể dung nạp các loại thuốc đường uống hoặc những người bị bệnh nặng không đáp ứng được với các phác đồ dạng uống.

CÁC LOẠI THUỐC KHÁNG VIRUS KHÁC

Ribavirin

Ribavirin có tác dụng rất rộng lên rất nhiều loại virus ADN và ARN. Tuy nhiên nó lại gây quái thai cho các loài động vật có vú kích thước nhỏ. Do lo ngại về tính an toàn, nên nó chỉ được sử dụng trong nhiễm virus hợp bào hô hấp (RSV) nghiêm trọng ở trẻ sơ sinh, trong trường hợp sốt Lassa hiếm (một loại bệnh lý nghiêm trọng giống cúm ở châu Phi được gây ra bởi virus sốt Lassa, thuộc họ Arenaviridae), và trong hội chứng hô hấp hantavirus.

Interferon

(alpha, beta, gamma)

Các interferon ở con người là những cytokine làm thúc đẩy trạng thái kháng virus của tế bào. Chúng được sản xuất ra với số lượng lớn bằng cách sử dụng công nghệ tái tổ hợp ADN. Rất nhiều nghiên cứu đang chứng tỏ rằng loại thuốc này được sử dụng trong điều trị nhiễm virus cũng như là trong ung thư.

Pegylated interferon được chỉ định tiêm dưới da kết hợp với việc uống ribavirin được xem là cách điều trị tối ưu cho những người mắc viêm gan C mạn tính. Để xác định khả năng đáp ứng tốt với điều trị qua việc làm giảm lâu dài virus bằng cách xác định một số các yếu tố, bao gồm genotype của virus (nghĩa là có đáp ứng mạnh khi bị nhiễm bởi type 2 và 3 và đáp ứng kém hơn với type 1), người trẻ em, sự xơ hóa chưa nhiều khi sinh thiết gan. Interferon còn là một trong số các phương pháp điều trị cho những người bị viêm gan B mạn tính.

Boceprevir và Telaprevir

Đây là những loại thuốc mới được sử dụng trong cuộc chiến chống lại viêm gan C mạn tính. Cả hai loại thuốc kháng virus mới này được cho phép sử dụng vào tháng 5 năm 2012 và đặc biệt là sử dụng cho những người bị nhiễm virus viêm gan C genotype 1. Chúng là những hoạt chất gây ức chế protease NS3-4A của virus viêm gan C và được sử dụng kết hợp với pegylated interferon và ribavirin.

30.7. Bảng Tóm Tắt Các Loại Thuốc Kháng Virus.

Những loại thuốc này có tác dụng phụ khác nhau và phải khôn khéo kết hợp với nhau để làm giảm tối thiểu nhất các tác dụng phụ và tải lượng virus.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

TÊN	CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG	DƯỢC ĐỘNG HỌC	TÁC DỤNG PHỤ	ĐIỀU TRỊ	CHÚ Ý
KHÁNG HERPES: HSV & CMV					
Acyclovir	1. Dạng Guanosine: có cấu trúc tương tự guanosine triphosphate (GTP) 2. Acyclovir cần phải có enzym Thy-midine Kinase trong quá trình phosphoryl hóa để thành dạng hoạt động – acycloGTP. 3. GTP bất thường được tích hợp vào chuỗi ADN đang hình thành của virus, làm kết thúc sự phát triển của ADN. Loại thuốc này còn gây ức chế polymerase ADN của virus.	1. Tiêm tĩnh mạch, uống hoặc bôi 2. Bài xuất ở thận	1. Độc tính lên thận khi dùng liều cao (vì acyclovir kết tủa ở các ống thận) 2. Độc tính lên thần kinh khi dùng liều cao: lú lẫn, lơ mơ hoặc co giật	1. Virus herpes 1 và 2 a. Herpes: điều trị tiên phát và thứ phát herpes sinh dục, miệng và mắt. b. Viêm não do herpes. 2. Virus Varicella – zoster a. Thủy đậu, viêm phổi do varicella b. Zona (giời leo), bao gồm: Zona mắt.	1. Acyclovir được phosphoryl hóa (được hoạt hóa) chủ yếu bởi thymidine kinase của virus (chỉ được tạo ra ở các tế bào bị nhiễm herpes). Có rất ít độc tính lên các tế bào không bị lây nhiễm 2. Không có hiệu quả chống lại CMV hoặc EBV nhưng lại được sử dụng trong việc dự phòng CMV để làm giảm nguy cơ ở những trường hợp sau khi được cấy ghép tủy xương.
Famciclovir và Valacyclovir	Cơ chế tác động tương tự như Acyclovir	Được tăng cường sự hấp thụ qua đường uống để làm tăng nồng độ thuốc hơn	1. Hệ thần kinh trung ương: đau đầu, chóng mặt 2. Hệ tiêu hóa: buồn nôn, tiêu chảy	1. Herpes zoster: làm giảm quá trình của đau dây thần kinh sau zona (đau thần kinh) 2. HSV	Còn có tác dụng làm giảm nguy cơ tái phát HSV
Ganciclovir	1. Dạng Guanosine: có cấu trúc tương tự guanosine triphosphate (GTP) 2. Ganciclovir được hoạt hóa (được phosphoryl hóa) bởi enzym thymidine kinase của con người 3. Dạng hoạt hóa triphosphate gây ức chế sự tổng hợp ADN của virus	1. Tiêm tĩnh mạch, uống 2. Bài xuất ở thận	1. Nhiều độc tính hơn acyclovir bởi vì nó được hoạt hóa bởi thymidine kinase của người 2. Giảm bạch cầu 3. Giảm tiểu cầu	1. Cytomegalovirus (CMV) a. Viêm võng mạc, viêm phổi, viêm thực quản b. Dự phòng CMV: ở những bệnh nhân được cấy ghép cơ quan 2. HSV, HZV, EBV: nhưng thường không sử dụng phổ biến do độc tính cao	1. Ganciclovir được hoạt hóa bởi enzyme protein kinase của CMV, một loại enzym được tạo ra từ đoạn gen UI.97 2. Kháng virus: làm thay đổi polymerase ADN của virus 3. Ganciclovir implant: được sử dụng trong viêm võng mạc do CMV

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Valganciclovir	Valganciclovir là một loại thuốc tương tự như ganciclovir	1. Uống 2. Được chuyển thành ganciclovir ở ruột và gan 3. Ăn nhiều chất béo làm tăng hấp thu	Giống như Ganciclovir	Giống như Ganciclovir	1. Valganciclovir dùng đường uống có nồng độ thuốc cao hơn so với ganciclovir 2. Ganciclovir có ái lực với polymerase ADN của virus cao hơn polymerase ADN của con người.
Cidofovir	1. Cidofovir là một dạng cytosine, được phosphoryl hóa bởi enzym kinase của tế bào chủ (không phải của virus) để thành dạng hoạt động diphosphate. 2. Sự hoạt hóa cidofovir xảy ra ở cả tế bào bị nhiễm lẫn tế bào không bị nhiễm 3. Cidofovir diphosphate ức chế dCTP kết hợp vào các chuỗi ADN mà thay vào đó cidofovir được tích hợp vào các chuỗi ADN của virus và phong bế sự kéo dài của chuỗi ADN.	1. Tiêm tĩnh mạch 2. Bài xuất ở thận	1. Độc tính thận a. Làm giảm độc tính lên thận bằng cách uống nhiều nước và uống probenecid b. Kiểm tra chức năng thận thường xuyên trong quá trình sử dụng cidofovir vì các tổn thương có thể hồi phục nếu như được phát hiện sớm 2. Giảm bạch cầu	1. Các loại nhiễm cytomegalovirus 2. HSV (nhất là các chủng đề kháng với acyclovir) 3. Các loại virus khác: EBV, Adenovirus, HHV-6	1. Không giống như ganciclovir, sự hoạt hóa cidofovir ở cả những tế bào bị lây nhiễm và những tế bào không bị lây nhiễm. Điều này giúp cho các tế bào không bị lây nhiễm tránh được sự lây nhiễm. 2. Khi cidofovir được phosphoryl hóa bởi các enzym của con người, nên nó có thể tác dụng lên các chủng virus đã thay đổi các enzym kinase
Foscarnet	1. Foscarnet là một dạng pyrophosphate 2. Gây ức chế enzym polymerase ADN và enzym phiên mã ngược của virus 3. Không yêu cầu sự phosphoryl hóa	1. Tiêm tĩnh mạch 2. Bài xuất ở thận	1. Độc tính thận thuận nghịch 2. Thiếu máu 3. Rối loạn các chất điện giải (canxi, phosphate)	1. Các loại nhiễm cytomegalovirus 2. HSV (nhất là các chủng đề kháng với acyclovir) 3. Các loại virus khác: EBV, Adenovirus, HHV-6	1. Có tác dụng chống lại các virus Herpes đã biến đổi các enzym thymidine kinase, khi mà sự phosphoryl hóa được thực hiện 2. Sự đề kháng của virus: biến đổi polymerase ADN của virus.
Fomiverson	1. Ức chế sự sao chép CMV thông qua cơ chế đối mã (antisense) 2. Trình tự nucleotid của Fomiverson bổ sung cho trình tự mARN của CMV, một cấu trúc mã hóa cho các protein của virus 3. Gây ức chế sự tổng hợp các protein đích và do đó ức chế sự sao chép của virus	Nhỏ mắt	1. Viêm mắt 2. Tăng nhãn áp	Viêm võng mạc do CMV	1. Fomiverson là chuỗi 21 nucleotide 2. Là loại thuốc oligonucleotide đầu tiên được cho phép sử dụng ở Mỹ

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Anti – HIV NRTI và ZDV	1. Dạng nucleoside: tất cả đều tương tự như thymidine triphosphate (TTP), adenosine triphosphate (ATP) và cytosine triphosphate (CTP) 2. Nucleoside phải được phosphoryl bởi các enzym của tế bào thành dạng có hoạt tính 3. Các hoạt chất ức chế của enzym phiên mã ngược 4. Các nucleoside được hoạt hóa được ưu tiên tích hợp vào trong chuỗi ADN đang hình thành (thay vì TTP), làm kết thúc quá trình phát triển của ADN. *Dạng Thymidine: trông tương tự như thymidine triphosphate (TT)	1. Tất cả đều được hấp thu ở đường uống 2. Hầu như được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome p450 3. Hầu hết được bài xuất ở thận *Được bài xuất ở thận và gan	Tất cả có thể gây ra: a. Buồn nôn và nôn mửa b. Gan nhiễm mỡ c. Nhiễm toan lactic d. Loạn đường mỡ Các loại thuốc “D” (ddI, ddC và D4T) có thể gây ra bệnh lý thần kinh ngoại biên và viêm tụy 1. Chứng hồng cầu to 2. Giảm bạch cầu *Cả thiếu máu và giảm bạch cầu đều do liều lượng 3. Đau đầu (60%), mất ngủ hoặc lú lẫn	1. HIV, các “chỉ điểm” để bắt đầu dùng “HAART” a. Lượng CD4: 200 (bất kể tải lượng của virus) b. Lượng CD4: 200-350 (chịu ảnh hưởng do tải lượng virus cao) c. Lượng CD4: 350 (tải lượng HIV: 1000.000 bản sao/ml) d. Một bệnh nhân AIDS đang biểu hiện bệnh lý 2. Làm giảm lây truyền từ mẹ sang con nếu chỉ định điều trị cho mẹ trước khi sinh và trong khi đang cho con bú, và cho trẻ sơ sinh	Điều trị kết hợp: 1. Sử dụng phác đồ “HAART” 2. Luôn sử dụng các loại thuốc từ 2 phân nhóm 3. Hai hoạt chất dạng nucleoside ức chế enzym phiên mã ngược + hoạt chất ức chế Protease hoặc hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải dạng nucleoside. 4. Cần xem xét về chi phí, tác dụng phụ, phụ nữ có thai, dễ quản lý *Phát triển chủng đề kháng với AZT thông qua các đột biến về enzym phiên mã ngược.
Didanosine (ddI)	Dạng adenosine: tương tự adenosine triphosphate (ATP)	Thức ăn làm giảm độ hấp thu vì thể không dùng kèm với thức ăn	1. Bệnh lý thần kinh ngoại biên: tê liệt, ngứa ran hoặc đau ở tay và chân 2. Viêm tụy 3. Tiêu chảy, đau bụng, tăng men gan (SGOT) 4. Ảnh hưởng lên võng mạc và viêm dây thần kinh thị giác	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Phát triển chủng đề kháng với ddI thông qua các đột biến các enzym phiên mã ngược.
Zalcitabine (ddC)	1. Dạng cytosine: tương tự cytosine tri-phosphate (CTP) 2. Ức chế sự tổng hợp ADN của virus		1. Đau dây thần kinh ngoại biên 2. Loét thoáng qua ở miệng và phát ban ở da 3. Viêm tụy	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	1. Không có tác dụng như AZT hay ddI khi sử dụng đơn độc 2. Độc tính và độ đề kháng tương tự như ddI 3. Liều dùng 3 lần/ngày (nhiều hơn các loại NRTI khác) Chú ý: như đã kể trên-ddC không còn được sử dụng thường xuyên.

Lamivudine (3TC)	Một dạng cytosine		1. Khả năng dung nạp tốt. Hầu như các tác dụng phụ đều là thứ phát do kết hợp với ZDV 2. Có liên quan đến: a. Viêm tụy b. Bệnh lý thần kinh ngoại biên	1. Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) 2. Viêm gan B mạn tính (tái phát trở lại khi ngưng sử dụng loại thuốc này)	1. Phát triển chủng đề kháng với Lamivudine thông qua các biến đổi enzym phiên mã ngược 2. Combivir: Lamivudine sử dụng đồng thời với zidovudine
Stavudine (d4T)	Dạng thymidine: tương tự như thymidine triphosphate (TTP)		1. Giống như hầu hết các loại NRTI khác đó là gây ra loạn dưỡng mỡ 2. Có liên quan đến bệnh lý thần kinh ngoại biên và viêm tụy. 3. Gây ra chứng hồng cầu to	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	1. Các loại tương tác thuốc: a. Không sử dụng chung với Zidovudine – do làm giảm tác dụng chống HIV b. Không sử dụng chung với ddI – do làm tăng nguy cơ viêm tụy, viêm gan và các bệnh lý thần kinh 2. Tránh sử dụng các chất cồn, do làm tăng nguy cơ viêm tụy và viêm gan
Abacavir (ABC)	Dạng dGTP: Ở bên trong tế bào, abaca-vir được chuyển đổi bởi các enzym của tế bào thành dạng hoạt động carbovir tri-phosphate. Carbovir triphosphate là một dạng của deoxyguanosine-5'-triphosphate (dGTP). Cabovir triphosphate gây ức chế enzym phiên mã ngược của HIV-1 bằng cách cạnh tranh với cơ chất dGTP tự nhiên và tích hợp vào ADN của virus. Việc thiếu một nhóm –OH trong hợp chất dạng nucleoside làm ngăn ngừa sự hình thành liên kết phosphodiester từ 5' đến 3', loại liên kết cần thiết cho việc kéo dài chuỗi ADN. Dẫn đến sự chấm dứt sự tăng trưởng của virus.		1. Quá mẫn nặng: sốt, phát ban, đau họng, mệt mỏi. Ngưng sử dụng abacavir ngay lập tức. 2. Nếu đã ngưng abacavir mà sử dụng lại có thể dẫn đến các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng và có thể gây tử vong trong vài giờ-mặc dù bệnh nhân không có tiền sử quá mẫn với abacavir. Nếu abacavir được ngưng sử dụng với bất cứ lý do nào thì hãy hết sức cẩn trọng khi sử dụng lại abacavir.	Có khả năng kháng HIV hơn các loại hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược dạng nucleoside khác.	1. Trizivir: Sự kết hợp của abacavir, zidovudine và lamivudine. 2. Kiểm tra HLA-B*5701 trước khi bắt đầu sử dụng. Nếu chúng hiện diện = tăng nguy cơ mẫn cảm với abacavir.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Emtricitabine	Dạng cytosine: tương tự cytosine triphosphate (CTP)	Hấp thu qua đường uống	1. Đau đầu 2. Đường tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn	1. HIV 2. Còn có tác dụng chống lại virus viêm gan B	1. Truvada: Emtricitabine và Tenofovir là một phần của phác đồ ưu tiên dòng 1 2. Sự đề kháng tương tự như 3TC.
Tenofovir DF (TDF)	Hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược dạng nucleotide: cũng tương tự như các hoạt chất dạng nucleoside (AZT, d4T, 3TC). Chúng khác nhau ở chỗ đó là các hoạt chất dạng nucleoside đã được phos-phoryl hóa sẵn. Do đó chúng ít khi cần phải trở thành dạng hoạt động trong cơ thể.	Tăng hấp thụ cùng với thức ăn	1. Các rối loạn nhẹ ở đường tiêu hóa 2. Suy thận cấp/hội chứng Fanconi	1. HIV 2. Virus viêm gan B	Là loại hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược đầu tiên
Chất ức chế enzym phiên mã ngược không nucleoside	1. Hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải dạng nucleoside liên kết trực tiếp với enzym phiên mã ngược của HIV và phong bế sự hoạt động của polymerase ADN phụ thuộc ARN và phụ thuộc ADN bằng cách làm gián đoạn các vị trí xúc tác của enzym. Tác dụng của các hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược không nucleoside không cạnh tranh với nucleoside triphosphate. Polymerase ADN của các sinh vật nhân thực (như là polymerase ADN của con người) không bị ức chế. 2. Rất nhiều loại thuốc thuộc nhóm này đang được phát triển	1. Tất cả đều được hấp thu qua đường uống 2. Hầu hết đều được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome p450	Tất cả đều gây ra: a. Phát ban (bao gồm cả hội chứng Steven's Johnson) b. Làm tăng các enzym gan *Efavirenz gây ra các tác dụng lên hệ thần kinh trung ương: mất ngủ, rối loạn suy nghĩ, chóng mặt và gây ác mộng. Các tác dụng phụ này giảm sau một vài tuần.	Điều trị kháng retrovirus nên được bắt đầu ở tất cả những bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh do AIDS gây ra hoặc có lượng CD4 <350 tế bào/mm ³ .	Điều trị kết hợp: 1. Sử dụng "HAART" 2. Luôn sử dụng các loại thuốc từ 2 phân nhóm 3. Hai hoạt chất dạng nucleoside ức chế enzym phiên mã ngược + hoạt chất ức chế Protease hoặc hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải dạng nucleoside. 4. Cần xem xét về chi phí, tác dụng phụ, phụ nữ có thai, dễ quản lý
Nevirapine	Chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải dạng nucleoside		1. Phát ban (17%) 2. Làm tăng các enzym gan (GGT tăng ở khoảng 20% bệnh nhân) 3. Ức chế hệ thống P450	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Nhanh chóng nổi lên các chứng kháng thuốc

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Delavirdine mesylate	Chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải dạng nucleoside	Sử dụng trước khi dùng các loại antacid.	1. Phát ban (18%) 2. Ức chế hệ thống P450: sự ức chế này sẽ làm làm nồng độ của bản thân chúng cùng với các loại thuốc được chuyển hóa qua hệ P450.	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Nhanh chóng nổi lên các chứng kháng thuốc
Efavirenz (EFV)	Chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải dạng nucleoside	Hấp thu qua đường uống: tránh ăn nhiều chất béo, những chất này sẽ làm giảm hấp thu	1. Phát ban (27%) 2. Các triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương (mất ngủ, chóng mặt, rối loạn suy nghĩ, ác mộng) 3. Ức chế hệ thống P450 4. Ngứa 5. Viêm gan	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	
Etravirine	Chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải dạng nucleoside	Sử dụng cùng với thức ăn	1. Phát ban, buồn nôn, tiêu chảy 2. Có thể làm gia tăng transaminase, cholesterol, triglycerid ở gan 3. Ức chế và kích thích các con đường khác nhau của hệ thống cytochrome P450	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Có tác dụng chống lại các chủng HIV đề kháng với các loại NNRTI khác
Rilpivirine	Chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải dạng nucleoside	Sử dụng cùng với thức ăn	1. Trầm cảm 2. Đau đầu 3. Mất ngủ 4. Phát ban	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	1. Là một loại thuốc NNRTI mới 2. Có tác dụng chống lại các chủng HIV đề kháng với các loại NNRTI khác
Chất ức chế Protease	Gây ức chế protease của HIV. Protease là một enzym quan trọng của HIV có vai trò phân cắt ganh và pol của các protein từ các phân tử tiền thân của chúng. Virion mà không có protease thì chúng không thể hình thành lõi virus, do đó không thể gây lây nhiễm	1. Tất cả đều được hấp thu qua đường uống 2. Tất cả đều được chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome P450	Tất cả đều gây ra: 1. Rối loạn đường tiêu hóa 2. Làm tăng các enzym gan 3. Làm tăng triglycerid 4. Hội chứng tái phân bố mỡ 5. Đề kháng insulin: đái tháo đường	Điều trị kháng retrovirus nên được bắt đầu ở tất cả những bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh do AIDS gây ra hoặc có lượng CD4 <350 tế bào/mm ³ .	Điều trị kết hợp: 1. Sử dụng “HAART” 2. Luôn sử dụng các loại thuốc từ 2 phân nhóm 3. Hai hoạt chất dạng nucleoside ức chế enzym phiên mã ngược + hoạt chất ức chế Protease hoặc hoạt chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải dạng nucleoside. 4. Cần xem xét về chi phí, tác dụng phụ, phụ nữ có thai, dễ quản lý

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Saquinavir	Chất ức chế protease của HIV-1	1. Là hoạt chất ức chế protease được hấp thu kém nhất 2. Là dạng gelatin mới được gọi là fort-ovase, cho phép hấp thu tốt hơn ở đường tiêu hóa		Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	
Ritonavir	Chất ức chế protease của HIV-1	Liên kết tốt với P450 và làm tăng nồng độ các thuốc trong huyết tương (indinavir, nel-finavir và saquinavir)	Rất nhiều: 85-100% có tác dụng phụ lên đường tiêu hóa	1. Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) 2. Chỉ được sử dụng như là một chất “tăng cường” trong sự kết hợp với các hoạt chất ức chế protease khác.	Khả năng dung nạp kém khi được sử dụng ở liều cao hơn “liều tăng cường” có độ đặc hiệu thấp
Indinavir	Chất ức chế protease của HIV-1	Hấp thu tốt qua đường uống nhưng chế độ ăn nhiều chất béo/đạm làm giảm hấp thu	1. Sỏi thận (2-3%); thuốc kết tủa trong hệ thống ống góp của thận; tạo ra các tinh thể indinavir; bệnh nhân phải uống nhiều nước trong một ngày 2. Viêm thận kẽ	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Các loại thuốc thay thế có thể tương tác với nhau: St.John’s Wort kích thích P450 hoạt động và làm giảm indinavir xuống còn 80%
Loponavir/ Ritonavir	Chất ức chế protease của HIV-1	Thức ăn làm tăng hấp thu	1. Tiêu chảy (25%) 2. Làm tăng nồng độ triglyceride và cholesterol 3. Độc tính lên gan Chú ý: Người đồng nhiễm với viêm gan B/hoặc C có thể làm tăng cao nguy cơ phát triển độc tính gan 4. Làm tăng nồng độ của Viagra	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên cho thấy nó tốt hơn nelfinavir
Nelfinavir	Chất ức chế protease của HIV-1	Thức ăn làm tăng hấp thu	Tiêu chảy	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Làm giảm liều rifabutin khi sử dụng đồng thời

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Atazanavir	Chất ức chế protease của HIV-1	Là hoạt chất ức chế protease đầu tiên được cho phép sử dụng với liều lượng một lần/ngày	1. Làm tăng cao nồng độ bilirubin, có thể gây ra vàng da 2. Tiêu chảy	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Ít có tác động tổng thể lên nồng độ cholesterol và triglyceride hơn các hoạt chất ức chế protease khác
Amprenavir và Fosamprenavir	Chất ức chế protease của HIV-1	Thức ăn làm giảm độ hấp thu	1. Gây ra các tác dụng phụ lên đường tiêu hóa 2. Phát ban	HIV: phối hợp liệu pháp gấp 3 lần	
Tipranavir	Chất ức chế protease của HIV-1	1. Phải được “tăng cường” cùng với ritonavir 2. Sử dụng vùng với thức ăn	1. Rối loạn đường tiêu hóa 2. Làm tăng cao các chỉ số chức năng gan	Nhiễm HIV-1	
Darunavir	Chất ức chế protease của HIV-1	1. Phải được “tăng cường” cùng với ritonavir 2. Sử dụng vùng với thức ăn	1. Ức chế hệ thống P450 2. Tiêu chảy, buồn nôn, nhức đầu, phát ban 3. Có chứa gốc sulfa – sử dụng thận trọng với những người dị ứng với sulfa 4. Viêm gan	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	1. Là một phần của phác đồ được “ưu tiên hơn” trong điều trị dòng 1 2. Có tác dụng chống lại rất nhiều chủng HIV đã đề kháng với nhiều hoạt chất ức chế protease
Raltegravir	1. Chất ức chế integrase HIV-1 2. Ức chế sự tích hợp ADN phiên mã ngược của HIV vào nhiễm sắc thể của tế bào chủ	Không sử dụng cùng với thức ăn	1. Mệt mỏi, tiêu chảy, đau cơ 2. Có thể làm gia tăng transaminase của gan hoặc amylase của tụy	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Được cho phép sử dụng như là một phần của elvitegravir/cobicistat + tenofovir/emtricitab (Stribild®)
Elvitegravir	Chất ức chế integrase của HIV-1	Sử dụng cùng với thức ăn	1. Buồn nôn 2. Tiêu chảy 3. Protein niệu	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Chỉ có ở dưới dạng đồng kết hợp: elvitegravir/cobicistat + tenofovir/emtricitab (Stribild®)

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Maraviroc	1. Hoạt chất ức chế CCR5 2. Nó gắn kết với CCR5, một trong hai đồng thụ thể có thể được sử dụng bởi HIV để xâm nhập vào các tế bào CD4+, và do đó làm phong bế sự xâm nhập này	1. Không tương tác với thức ăn 2. Việc điều chỉnh liều lượng thường cần phải dựa vào các loại thuốc được sử dụng đồng thời	1. Ho, nhiễm khuẩn đường hô hấp trên, đau cơ, tiêu chảy, rối loạn giấc ngủ	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	Phải kiểm tra “tropism assay” trước khi sử dụng
Enfuvirtide (Fuzeon)	Hoạt chất ức chế sự hòa nhập: phong bế quá trình hòa nhập của HIV và ngăn chặn sự xâm nhập của nó vào tế bào T-CD	Được sử dụng hai lần mỗi ngày bằng cách tiêm dưới da	1. Phản ứng ở vùng tiêm: ngứa, sưng, đỏ, đau 2. Làm tăng nguy cơ viêm phổi do vi khuẩn trong các thử nghiệm trên lâm sàng 3. Đau và tê ở bàn chân và chân 4. Mất ngủ	Virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV)	1. Cơ chế: gp120 glycoprotein ở bề mặt HIV liên kết với tế bào T. Khi đó gp41 của virus, đã được thay đổi một cách phù hợp, cho phép hòa nhập màng của virus với màng tế bào T. Enfuvirtide gắn kết với gp41 để làm ngăn chặn sự thay đổi này. 2. Sử dụng đồng thời với các loại thuốc kháng HIV.
KHÁNG CÚM					
Amantadine Rimantadine	Ức chế quá trình cởi vỏ của virus cúm A (“A trong Amantadine”) sau khi xâm nhập vào bên trong tế bào (do đó phong bế sự giải phóng ARN của virus vào trong tế bào)	1. Hấp thu qua đường uống 2. Rimantadine được chuyển hóa ở gan và hầu như các chất chuyển hóa được bài xuất qua nước tiểu. 3. Bài xuất ở thận: nồng độ amantadine gia tăng trong suy thận	1. Các tác dụng lên hệ thần kinh trung ương, như là bồn chồn, lú lẫn (thường phổ biến ở người cao tuổi) 2. Các tác dụng lên kháng cholinergic: khô miệng, bí tiểu 3. Gây quái thai: phụ nữ có thai không nên sử dụng loại thuốc này	Virus cúm A (không có tác dụng chống lại virus cúm type B)	1. Còn được sử dụng để điều trị bệnh lý Parkinson do tác dụng kháng cholinergic của loại thuốc này 2. Rimantadine: có ít tác dụng phụ lên hệ thần kinh trung ương, và không cần phải điều chỉnh liều lượng trong suy thận; có thể là sự lựa chọn tốt cho người cao tuổi
Oseltamivir	Hoạt chất ức chế neuraminidase	Hấp thu qua đường uống	1. Có khoảng dưới 2% bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi tác dụng phụ 2. Các tác dụng được báo cáo bao gồm chóng mặt, đau đầu, mệt mỏi, mất ngủ.	1. Điều trị cúm A và B 2. Có thể được sử dụng để phòng ngừa cúm A và B	

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Zanamivir	Hoạt chất ức chế neuraminidase	1. Xịt mũi 2. Phun sương	Chảy máu mũi (4% với dạng xịt mũi)	Điều trị Cúm A và B	Không nên sử dụng cho những bệnh nhân bị bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) hay bệnh suyễn
Peramivir	Hoạt chất ức chế neuraminidase	Tiêm tĩnh mạch		1. Nhiễm “cúm lợn” H1N1: a. Không đáp ứng với các loại thuốc uống b. Nghi ngờ rằng bệnh nhân không thể hấp thu các loại thuốc uống 2. Có hiệu quả chống lại cả cúm A và B	1. Được sử dụng vào đợt bùng phát dịch cúm lợn 2009 – 2010 2. Không được FDA cho phép sử dụng vào tháng 2, 2013.
CÁC LOẠI THUỐC KHÁC					
Ribavirin	1. Dạng guanosine: tương tự GTP 2. Cần phải được phosphoryl hóa bởi enzym kinase của con người để trở thành dạng hoạt động 3. Ức chế sự sao chép của virus	1. Dạng thuốc xịt 2. Hấp thu qua đường uống	1. Ít độc tính khi sử dụng dạng thuốc xịt 2. Độc tính khi tiêm tĩnh mạch: tán huyết có thể xảy ra	1. Virus hợp bào hô hấp 2. Sốt Lassa 3. Hội chứng phổi do Hantavirus 4. Viêm gan C (HCV) (Ribavirin sử dụng kết hợp với interferon)	Chi phí rất tốn kém
Interferon alpha 2b	1. Kích thích tạo ra các loại protein có tác dụng ức chế sự tổng hợp ARN 2. Kích thích tạo ra các loại enzym có tác dụng phân cắt ADN của virus (cũng như là ADN của tế bào) 3. Ức chế mARN	1. Tiêm tĩnh mạch 2. Tiêm bắp 3. Tiêm dưới da	1. Hội chứng giống cúm: sốt, đau đầu, buồn nôn, đau nhức cơ 2. Giảm bạch cầu, thiếu máu 3. Giảm tiểu cầu 4. Độc tính lên thần kinh: lú lẫn, chóng mặt	1. Viêm gan B mạn tính 2. Viêm gan C mạn tính 3. Sùi mào gà (các mụn cóc đường sinh dục): được gây ra bởi human papilloma virus (HPV)	
Boceprevir	Hoạt chất ức chế protease NS3-4A	Sử dụng cùng với thức ăn	1. Hệ thần kinh trung ương: mệt mỏi, ớn lạnh, mất ngủ, chóng mặt 2. Rụng tóc, phát ban 3. Buồn nôn, chán ăn 4. Thiếu máu, giảm bạch cầu 5. Đau khớp	Viêm gan C (genotype 1)	Được sử dụng kết hợp với IFN và ribavirin

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Telaprevir	Hoạt chất ức chế protease NS3-4A	Sử dụng cùng với thức ăn	1. Mệt mỏi 2. Phát ban 3. Ngứa 4. Buồn nôn, tiêu chảy 5. Thiếu máu	Viêm gan C (genotype 1)	Được sử dụng kết hợp với IFN và ribavirin
Vidarabine	1. Dạng adenosine 2. Được hoạt hóa bởi quá trình phosphoryl hóa 3. Hoạt chất ức chế cạnh tranh với polymerase ADN của virus	1. Tiêm tĩnh mạch 2. Bài xuất qua thận	1. Độc tính lên đường tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn/nôn mửa) 2. Suy tủy xương	1. Virus herpes (nhưng không hiệu quả như acyclovir) 2. Nhiễm HZV (nhưng không hiệu quả như acyclovir!)	
Trifluridine	1. Dạng nucleoside của thymidine (deoxyuridine) 2. Được phosphoryl hóa bởi các enzym của tế bào thành dạng triphosphate có hoạt tính ở tất cả tế bào (bất kể đã có nhiễm virus hay chưa) 3. Được tích hợp vào ADN của virus (thay thế cho thymidine), điều này làm ức chế sự sao chép của virus	Nhỏ mắt	Chỉ sử dụng tại chỗ: rất độc khi sử dụng đường tiêm tĩnh mạch	Các nhiễm khuẩn giác mạc do HSV	

PHẦN III. NẤM

CHƯƠNG 29. NẤM

Vì “đang trở thành” một bác sĩ trong một thế giới hiện đại của AIDS, cấy ghép cơ quan và hóa trị liệu hiện đại, bạn sẽ phải điều trị cho một lượng chưa từng có những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Với việc giảm thấp lượng tế bào miễn dịch qua trung gian, thì có sự gia tăng đáng kể tỷ lệ các loại bệnh về nấm! Bạn sẽ hay bắt gặp những loại nấm mà bình thường rất hiếm gặp.

Nấm là những tế bào nhân thực không có diệp lục tố, vì thế chúng không thể tạo ra năng lượng thông qua quá trình quang hợp. Chúng cần một môi trường hiếu khí. Sau khi thảo luận về các thuật ngữ quan trọng sau đây, chúng ta sẽ thảo luận về các loại nấm gây bệnh cho người.

Nấm men (yeast): là dạng sinh trưởng đơn bào của nấm. Những tế bào này có thể xuất hiện dưới dạng hình cầu cho đến hình bầu dục. Nấm men sinh sản bằng cách mọc chồi (bud). Khi chồi không được tách rời ra, thì chúng có thể hình thành các tế bào nấm men dưới dạng chuỗi kéo dài, khi đó chúng được gọi là **giả sợi nấm** (pseudohyphae). Tốc độ sinh sản của nấm men chậm hơn so với vi khuẩn.

Sợi nấm (hyphae): có dạng giống như sợi chỉ, phân nhánh, hình ống trụ gồm những tế bào nấm gắn kết lại với nhau. Chúng phát triển bằng cách mở rộng dọc theo chiều dài từ các đầu ống.

Mốc (mold), hay còn được gọi là **khuẩn ty thể** (mycelium): Là sợi nấm phân nhánh đan xen với nhau thành cụm tạo ra các thể đa bào. Nấm mốc phát triển bằng cách phân chia dọc theo sợi nấm và tạo ra các bào tử (spore).

Bào tử: là các thể được sinh ra từ nấm mốc. Bào tử hiếm khi được nhìn thấy từ test cạo da.

Nấm lưỡng hình (dimorphic fungi): Loại nấm này có thể phát triển như là dạng nấm men hoặc nấm mốc, điều này phụ thuộc vào các điều kiện môi trường và nhiệt độ (thường phát triển ở dạng nấm men khi ở nhiệt độ của cơ thể người).

Nấm hoại sinh: Loại nấm này sống và sử dụng các chất hữu cơ (đất, thực vật mục rữa) như là một nguồn năng lượng.

HÌNH THÁI CỦA NẤM

Một số đặc điểm chính về hình thái học của nấm chính là các yếu tố độc lực cũng như là mục tiêu của các thuốc kháng sinh chống nấm.

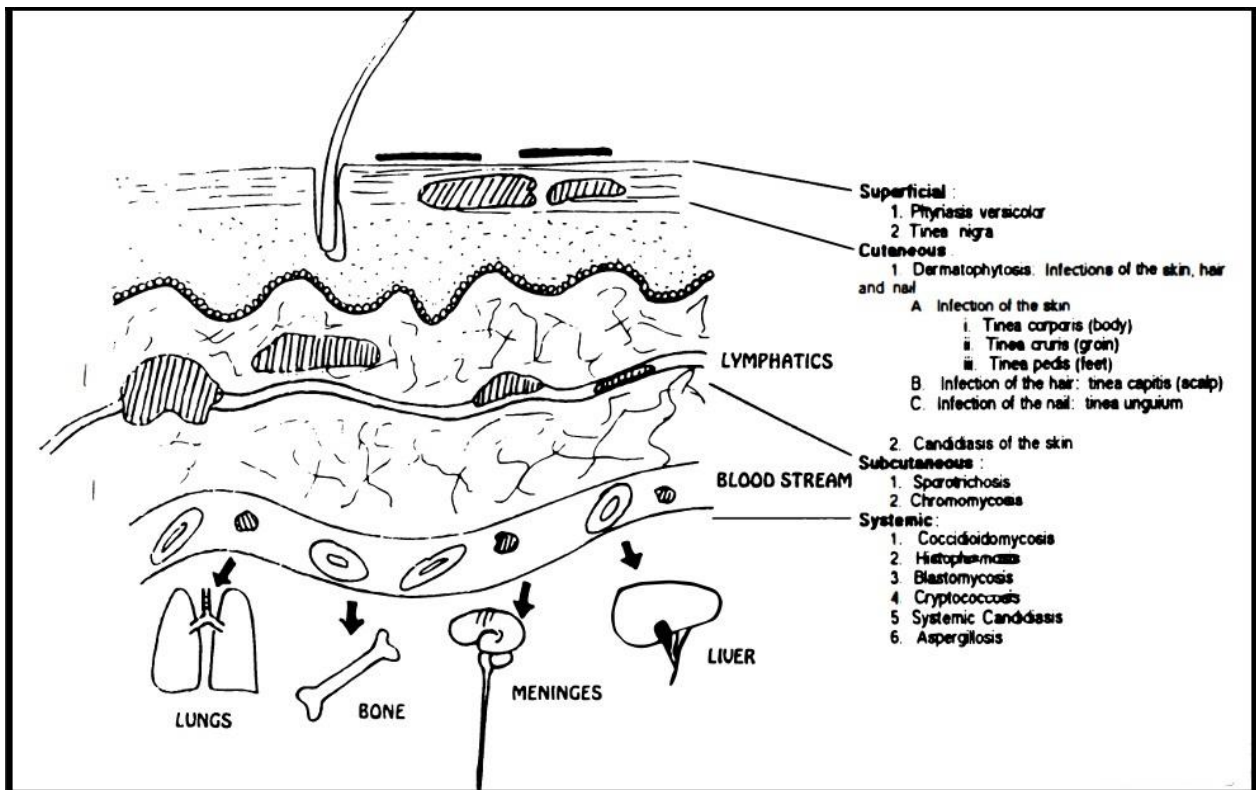
Màng tế bào: Màng tế bào kép là lớp nằm bên trong nhất, chúng bao xung quanh tế bào chất của nấm. Nó chứa cấu trúc sterol (sterol còn được tìm thấy ở các lớp màng tế bào của người cũng như là của vi khuẩn *Mycoplasma*). **Ergosterol** là loại sterol chủ yếu ở nấm, trong khi cholesterol là loại sterol chủ yếu ở người. Hầu hết các loại thuốc chống nấm tác dụng bằng cách làm phá vỡ

ergosterol, hoặc bằng cách liên kết với nó và đục các lỗ ở vách tế bào của nấm (**amphotericin B** và **nystatin**), hoặc bằng cách làm cản trở quá trình tổng hợp ergosterol (nhóm **azole** và **echinocandin**).

Vách tế bào: Bao xung quanh màng tế bào đó là vách tế bào, chủ yếu bao gồm đó là carbohydrate và một vài protein. Vách tế bào của nấm là các kháng nguyên mạnh đối với hệ miễn dịch của con người.

Vỏ capsule: Đây là một lớp vỏ polysaccharid bao xung quanh vách tế bào. Đây là một loại yếu tố độc lực chống sự thực bào (antiphagocytic virulence factor) được sử dụng bởi *Cryptococcus neoformans*. Lớp vỏ capsule có thể được nhìn thấy bằng **mực nhuộm Ấn Độ**.

21.1. Nó giúp cho việc cấu thành các bệnh lý nhiễm nấm ở người theo chiều sâu của da mà chúng lây nhiễm.



NHIỄM NẤM NGOẠI BIÊN

Lang ben (pityriasis versicolor) và **nhiễm nấm da sắc tố đen** (tinea nigra) là những bệnh lý nhiễm nấm nằm ở bề mặt ngoại biên (superficial infection), biểu hiện chủ yếu đó là sự thay đổi màu sắc da. Cả hai đều được đặt tên theo những biểu hiện da tương ứng mà chúng gây ra:

Lang ben (nấm da **đa sắc**)

Nấm da thương tổn **sắc tố đen**

1) **Lang ben** (còn được gọi là **nấm da đa sắc**) là một loại bệnh lý nhiễm nấm ở bề mặt ngoại biên mạn tính làm cho các mảng ở da **tăng** sắc tố hoặc **giảm** sắc tố. Khi phơi da ngoài ánh sáng mặt trời thì vùng da xung quanh các mảng này sẽ sạm lại, nhưng các mảng này vẫn có màu trắng. Loại nhiễm nấm này được gây ra bởi *Malassezia furfur*.

2. **Nấm da thương tổn sắc tố đen** là một loại nhiễm nấm bề mặt ngoại biên gây ra các mảng sắc tố có màu nâu đen cho đến màu đen ở lòng bàn tay hoặc lòng bàn chân. Loại nhiễm nấm này được gây ra bởi *Exophiala werneckii*.

Chẩn đoán các loại nhiễm nấm đều dựa vào việc soi các vết cạo da dưới kính hiển vi, và cho thêm kali hydroxid (KOH) vào bản kính. Điều này sẽ làm hiện diện sợi nấm và nấm men dạng hình cầu, vì KOH làm tiêu đi các mảnh vụn mà không phải là nấm. *Malassezia* có thể trông giống sợi mỳ ống (sợi nấm) cùng với thịt viên (nấm men dạng hình cầu)

Việc điều trị các loại nhiễm nấm này bao gồm việc sử dụng loại sữa tắm hay dầu gội có chứa hoạt chất selenium sulfide. Đây là một cách điều trị ít tốn kém mà lại có hiệu quả. Ngoài ra còn có thể sử dụng nhóm imidazole kháng nấm bôi tại chỗ

CÁC LOẠI NHIỄM NẤM Ở DA, LÔNG TÓC VÀ MÓNG

Nấm Da Do Nấm Sợi (Dermatophytosis)

Bệnh nấm da do nấm sợi là các loại nhiễm nấm ở da được gây ra bởi hơn 30 chủng của nấm sợi. Nấm sợi sống ở lớp da chết, lớp sừng của da, lông tóc và móng (lớp của da được trình bày ở **Mục 21.1**). Những loại nấm này tiết ra một loại enzym được gọi là keratinase làm tiêu biến chất keratin. Vì keratin là cấu trúc protein chủ yếu của da, lông tóc, móng nên sự tiêu biến của keratin được biểu hiện như là bong vảy da, rụng tóc, nứt nẻ móng.

Các loại nấm sợi thông thường gồm *Microsporum*, *Trichophyton* và *Epidermophyton*.

1. **Nấm da toàn thân** (tinea corporis): Sau khi xâm nhập vào lớp sừng của da, nấm lan rộng ra xung quanh, tạo nên đường viền ranh giới có dạng vòng tròn màu đỏ. Sự gia tăng đường viền đỏ cho thấy diện tích hoạt động của quá trình viêm cùng với quá trình tự lành ở trung tâm. Điều này còn được gọi là **lác vòng nhẫn** (ringworm), vì nó có dạng trông giống như vòng nhẫn nổi bên dưới bề mặt da.

2. **Nấm bẹn** (tinea cruris): Bệnh nhân nổi các mảng ngứa ở bẹn và bìu.

3. **Nấm bàn chân** (tinea pedis), hay còn gọi là bệnh bàn chân lực sĩ (athlete's foot): Chúng thường bắt đầu ở các kẽ ngón chân, và gây ra nứt hoặc lột da ở những nơi đó. Loại nhiễm nấm này cần có môi trường ẩm và ấm, vì thế nó chỉ xảy ra ở những người mang giày thường xuyên.

4. **Nấm da đầu** (tinea capitis): Tình trạng này chủ yếu xảy ra ở trẻ em khi mà nấm phát triển ở tóc và da đầu, dẫn đến các tổn thương đỏ dạng vảy kèm theo rụng tóc. Loại nhiễm nấm này xuất hiện như là một vòng nhẫn đang lan tỏa.

5. **Nấm móng tay** (tinea unguium), hay còn gọi là onychomycosis: Các móng tay dày lên, biến đổi màu sắc và dễ nứt gãy.

Để chẩn đoán một bệnh nấm da:

1) Hòa tan mẫu vụn da vào kali hydroxid (KOH). KOH sẽ tiêu hủy keratin. Quan sát dưới kính hiển vi sẽ thấy sợi nấm phân nhánh.

2) Kiểm tra trực tiếp lông tóc hoặc da bằng **đèn Wood** (đèn tia cực tím có bước sóng 365 nm). Một số chủng *Mycrosporium* sẽ phát ra ánh sáng xanh rực rỡ.

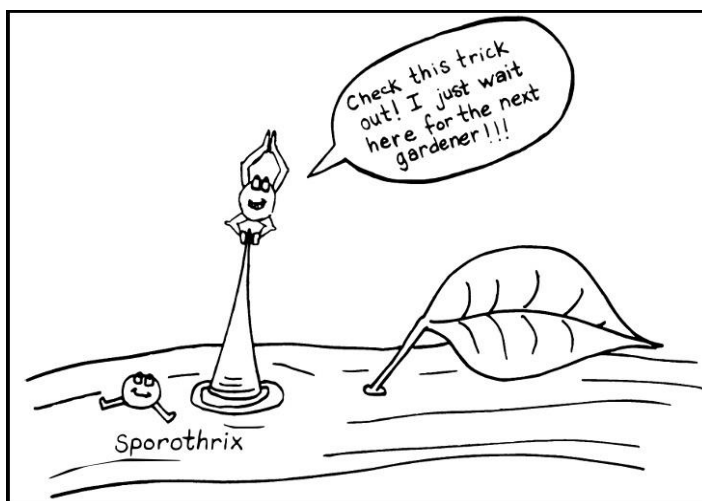
Dòng thuốc đầu tiên trong điều trị nấm da đó là imidazole dạng bôi. Nên giữ da luôn khô thoáng bằng tác dụng luồng không khí (tính ra ảnh hưởng của ánh nắng cũng có lợi thế của riêng nó!!!). Các loại nhiễm trùng do sợi nấm có ảnh hưởng đến da và móng có thể được điều trị với các loại thuốc uống như là terbinafine và nhóm azole (trong đó chủ yếu là fluconazole và itraconazole).

Candida albicans

Loại cuối cùng trong các loại nhiễm nấm ở da được gây ra bởi ***Candida albicans***. *Candida* có thể lây nhiễm lên miệng (nấm miệng), bẹn (chứng hăm do tã) và âm đạo (viêm âm đạo do *Candida*). Ngoài ra nó còn gây ra nhiễm trùng cơ hội. Các loại nhiễm nấm này sẽ được thảo luận chi tiết hơn trong chương này (trang xxx).

NHIỄM NẤM DƯỚI DA

Các loại nhiễm nấm dưới da xâm nhập vào cơ thể sau khi bị thương tổn trước đó ở da. Chúng thường xuyên tìm đến cư trú ở mô dưới da hoặc lan tỏa theo hệ bạch huyết để đến các hạch bạch huyết. Đây là những loại nấm cư trú bình thường trong đất và có độc lực thấp.



Sporothrix schenckii (Sporotrichosis)

21.2. ‘Spore tricks’. *Sporothrix schenckii* là một loại nấm lưỡng hình thường được tìm thấy trong đất cát và trên cây (gai hoa hồng và mùn cưa). Bệnh nấm Sporotrichosis là một nguy cơ nghề nghiệp cho những người làm vườn. Sau khi bị đâm bởi cây gai có chứa *Sporothrix schenckii* thì hạch dưới da dần dần xuất hiện. Hạch này sau đó trở nên lở loét và hoại tử. Khi hạch này lành

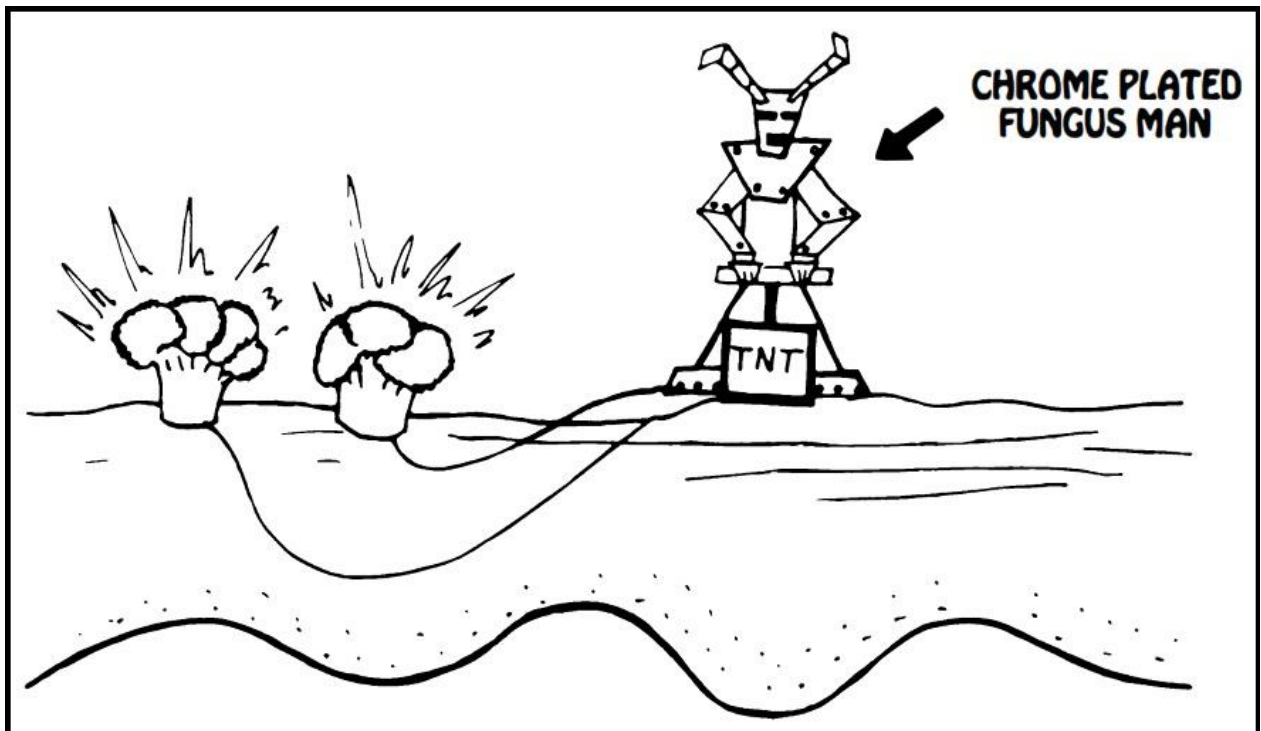
lại thì các hạch mới gần kề đó lại nổi lên và dọc theo đường bạch huyết trên cánh tay.

Kiểm tra bằng kính hiển vi có thể thấy các tế bào nấm men, chúng sinh trưởng bằng cách mọc chồi. Nuôi cấy ở 37°C ta có thể thấy chúng ở dạng nấm men, trong khi nuôi cấy ở 25°C thì lại thấy dạng sợi nấm đang phân nhánh (lưỡng hình thể). Điều trị bằng itraconazole, fluconazole hoặc potassium iodide dạng uống. “If you are going to **POT** rose, you might buy some **potassium** iodide!”.

Phialophora và Cladosporium

(Chromoblastomycosis)

21.3. Hãy hình dung một tên nấm **được mạ crôm (chromo)** đang cho nổ tung **các mụn cơm dạng bông cải (cauliflower warts)** trên da để giúp ta nhớ về bệnh nấm **Chromoblastomycosis**. Nó là một loại nhiễm trùng dưới da được gây ra bởi các thực vật hoại sinh đa dạng có màu mạ đồng (*Phialophora* và *Cladosporium*) được tìm thấy trong thân cây đang mục nát. Nhiễm trùng xảy ra sau khi bị đâm bởi mảnh gỗ. Ban đầu, tiến triển một tổn thương màu tím có dạng như mụn cơm, kích thước nhỏ. Qua vài tháng cho tới vài năm, gia tăng thêm các tổn thương màu tím có dạng như mụn cơm ở gần kề. Đám thương tổn này có dạng như là bông cải. Khi trộn các mảnh vụn da với KOH có thể thấy **các thể xơ cứng có màu mạ đồng** (hay còn gọi là thể Medlar). Điều trị với itraconazole và cắt lọc tại chỗ (local excision).

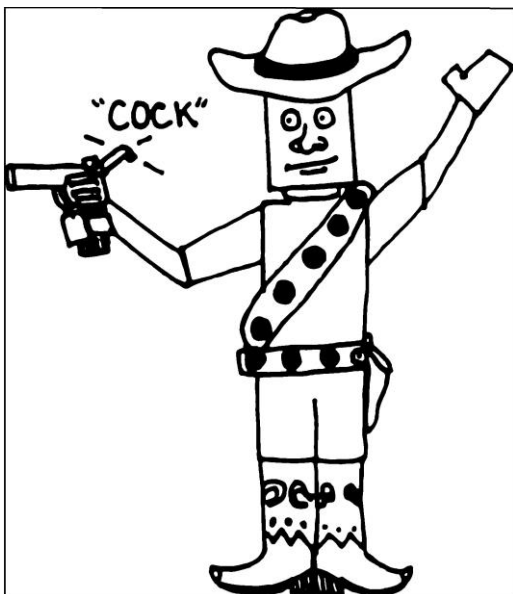
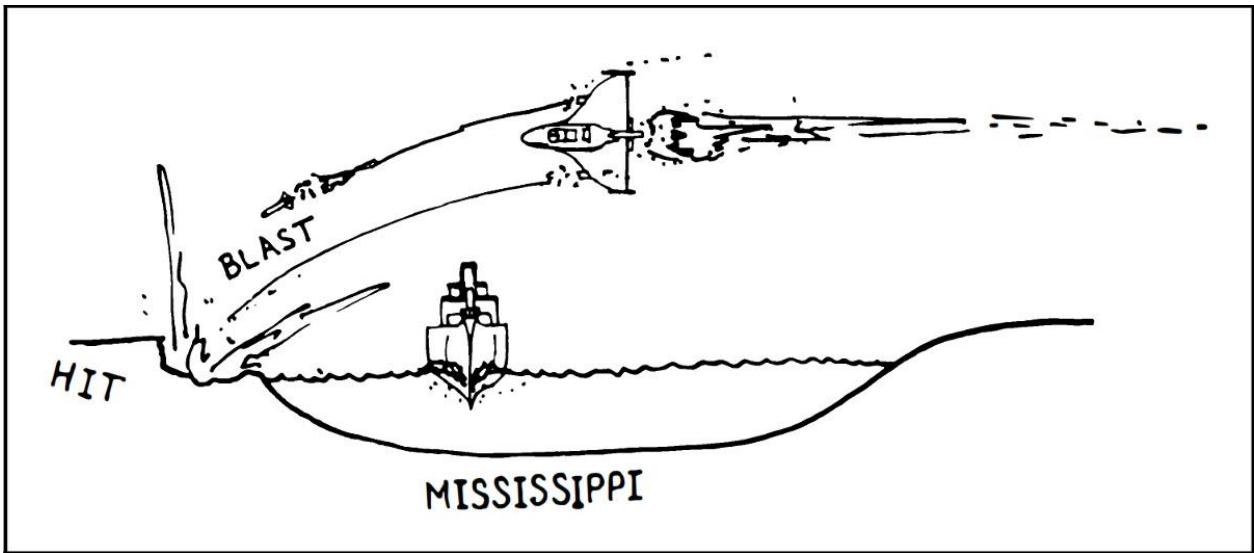


NHIỄM NẤM TOÀN THÂN

Ba loại nấm gây ra bệnh lý toàn thân ở người đó là *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* và *Coccidioides immitis*. Cả 3 đều thuộc loại **nấm lưỡng hình**. Chúng phát triển như là các thể nấm mốc, với các bào tử, ở nhiệt độ 25°C trên thạch Sabouraud. Trên thạch máu với nhiệt độ 37°C, chúng phát triển ở dạng nấm men. Trong môi trường cư trú tự nhiên của chúng (đất cát) chúng phát triển như dạng nấm mốc và giải phóng các bào tử vào không khí. Những bào tử này được hít phải bởi con người và ở “nhiệt độ cơ thể người” 37°C, lúc đó chúng phát triển như là các tế bào nấm men.

Địa Lý

21.4. *Histoplasma* và *Blastomyces* là những loại nấm đặc hữu ở những lưu vực rộng lớn sông Mississippi. Hãy hình dung một “phi công nấm” đang bắn ra một quả tên lửa để “**HIT**” và “**BLAST**” tạo ra một hồ bom trên sông Mississippi.



21.5. *Coccidioides* là loại nấm đặc hữu ở vùng tây nam nước Mỹ (Arizona, New Mexico, phía nam California) và phía bắc Mexico. Hãy hình dung Mr. Nấm đang lấy cò (“**COCK**”) cây súng lục ở vùng **TÂY-NAM** lâu đời.

Sự hiểu biết về vùng địa lý rất quan trọng trên lâm sàng. Ví dụ, *Coccidioides* đã trở thành loại nhiễm trùng cơ hội phổ biến đứng thứ 2 ở bệnh nhân ADIS cư trú tại Arizona.

Cơ Chế Của Bệnh Lý

Cả 3 loại nấm đều có cơ chế gây bệnh tương tự nhau. Chú ý mặt tương đồng với bệnh lao.

Giống như *Mycobacterium tuberculosis*, cả 3 loại nấm đều xâm nhập do việc hít phải chúng. Tuy nhiên, không giống như *Mycobacterium tuberculosis*, các loại nhiễm nấm này được hít phải dưới dạng bào tử và không bao giờ lây truyền từ người sang người. Thay vào đó, các bào tử từ đất, phân chim hoặc cây cối trôi nổi vào không khí. Giống như *Mycobacterium tuberculosis*, một khi được hít vào, lây nhiễm khu trú ở phổi rồi sau đó lan tỏa vào dòng máu. Hầu hết những người bị lây nhiễm thì nấm sẽ bị phá hủy tại thời điểm này do hệ thống miễn dịch trung gian qua tế bào. Các chế phẩm kháng nguyên được gọi là **coccidioidin** và **histoplasmin** tương tự như PPD của *Mycobacterium tuberculosis*: khi tiêm trong da ở những người đã bị phơi nhiễm trước đó thì chúng sẽ gây phản ứng quá mẫn type quá mẫn muộn, làm cho sưng phù khu trú trong vòng 24 – 48 tiếng.

3 loại nấm gây ra 3 loại biểu hiện:

1) **Không triệu chứng**: Phần lớn các trường hợp đã được báo cáo là bệnh lý nhẹ ở đường hô hấp hoặc không có triệu chứng.

2) **Viêm phổi**: Bệnh nhân có thể tiến triển một cơn viêm phổi nhẹ cùng với sốt, ho và hình ảnh thâm nhiễm phổi phim X-Quang. Giống như bệnh lao, các u hạt có thể vôi hóa sau khi đã giải quyết tình trạng viêm phổi.

Một phần nhỏ bệnh nhân tiến triển cơn viêm phổi nghiêm trọng, và thậm chí một nhóm nhỏ hơn sẽ tiến triển viêm phổi mạn tính, được chỉ điểm bởi sụt cân, đổ mồ hôi trộm, sốt nhẹ, giống như một bệnh lao phổi mạn tính.

3) **Toàn phát**: Hiếm khi nấm xâm nhiễm vào dòng máu để có thể gây ra các bệnh lý toàn phát cấp tính, như là viêm màng não, các u hạt tiêu xương, các u hạt ở da (sau đó vỡ ra tạo thành các vết loét) và các tổn thương khác ở cơ quan. Dạng toàn phát này thường hay xảy ra ở những người bị suy giảm khả năng miễn dịch.

Chẩn đoán tốt nhất cho cả 3 loại này bằng cách sinh thiết ở mô bị ảnh hưởng: sinh thiết các tổn thương ở phổi qua nội soi phế quản, sinh thiết da... Mô có thể được kiểm tra bằng nhuộm bạc trong nhiễm nấm men hoặc có thể nuôi cấy trong thạch Sabouraud hoặc thạch máu. “**The tissue is the issue!!!!**”. Test da không giúp ích được nhiều cho việc chẩn đoán, do có rất nhiều người đã bị phơi nhiễm trước đó mà không hề có triệu chứng và kiểu gì cũng sẽ có test dương tính. Xét nghiệm huyết thanh học có thể giúp ích (cố định bổ thể, ngưng kết latex). Xét nghiệm nước tiểu để tìm kháng nguyên histoplasma cũng có thể được sử dụng để hỗ trợ cho việc chẩn đoán.

Viêm phổi cấp do nhiễm histoplasma và do nhiễm coccidioidomycosis thường không cần phải điều trị do sự nhiễm trùng này thường nhẹ. Trong bệnh lý toàn phát hoặc mạn tính, itraconazole hoặc amphotericin B thường cần phải được sử dụng trong vài tháng! Tất cả các loại nhiễm trùng do *Blastomyces* cần phải điều trị tấn công bằng amphotericin B hoặc itraconazole.

Tóm tắt về *Histoplasma*, *Blastomyces* và *Coccidioides*

GIỐNG NHƯ BỆNH LAO

Được hít vào, nhiễm trùng chủ yếu ở phổi

Không triệu chứng, nhẹ, nghiêm trọng,
hoặc nhiễm trùng phổi mạn tính

U hạt ở phổi, vôi hóa,
và/hoặc hang phổi

Có thể lan tỏa vào dòng máu
để đi đến những nơi khác

Test da giống như PPD.

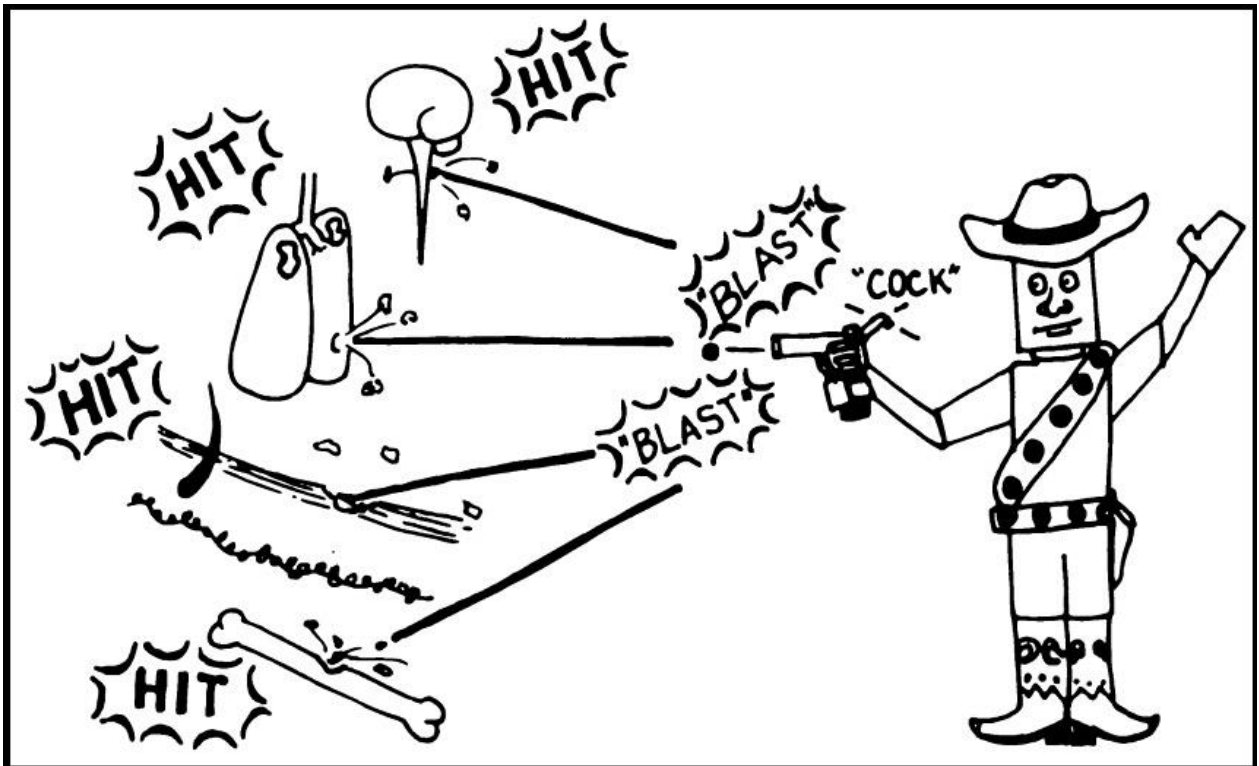
KHÔNG GIỐNG NHƯ BỆNH LAO

Không lây truyền từ người sang người

Nấm là những bào tử,

KHÔNG PHẢI là vi khuẩn kháng acid

21.6. Để ghi nhớ rằng *Coccidioides*, *Blastomyces* và *Histoplasma* đều được hít phải dưới dạng các bào tử và gây ra các bệnh lý ở phổi, da, xương và màng não hãy nghĩ về chàng **Cao Bồi Nấm**. Anh ta lắp những viên đạn bào tử (**spore**), lấy cò (**cock**) cây súng lục và sau đó nổ súng (**blast**) và bắn (**hit**) vào phổi, da, xương và màng não.



Histoplasma capsulatum:

Không có lớp vỏ bao (**Non**encapsulate) ngoài như là tên gọi của nó.

Tìm thấy ở trong phân chim và dơi, vì thế các đợt bùng phát con viêm phổi xảy ra khi đang dọn dẹp chuồng gà hoặc khám phá hang động.

Blastomyces dermatitidis:

Loại nấm này được tìm thấy trong đất và gỗ mục.

Nhiễm nấm toàn phát do loại nấm này gây ra là loại hiếm gặp nhất.

Khi nhiễm trùng xảy ra, hiếm khi ở mức không triệu chứng hay nhẹ. Hầu hết các trường hợp biểu hiện ở dạng bệnh lý toàn phát mạn tính kèm theo đổ mồ hôi trộm, sụt cân, có các triệu chứng ở phổi, loét da. Nhiễm nấm *Blastomyces* là điều hiếm gặp nhất mà đã gặp thì phải nặng nhất!

The **bLAST** to get,
No **BLAST** to have!!!

Coccidioides immitis:

Thường gây ra viêm phổi thể nhẹ ở người bình thường sống ở miền tây nam nước Mỹ.

Thường gây ra nhiễm trùng cơ hội ở những bệnh nhân AIDS đến từ khu vực đó.

Cryptococcus neoformans* và *Cryptococcus gattii
(Cryptococcosis)

Có hơn 30 chủng loại *Cryptococcus* nhưng đến nay chỉ có hai loại được biết đến là gây bệnh cho con người, *Cryptococcus neoformans* và *Cryptococcus gattii*. Mặc dù hai loại này đặc hữu cho vùng Papua New Guinea và miền bắc nước Úc nhưng *Cryptococcus gattii* lại báo cáo lần đầu tiên ở Mỹ vào năm 1999 ở vùng Tây – Bắc Thái Bình Dương. Có hơn 100 trường hợp được xác nhận là mắc *C. gattii* ở Mỹ vào giữa những năm 2004 và 2011. *Cryptococcus neoformans* là loại khá phổ biến và là chủng thường gây ra các nhiễm trùng cho con người. *Cryptococcus* là một loại nấm men có vỏ bọc bao bên ngoài (không phải dạng lưỡng hình), tương tự như 3 loại nấm đã đề cập trước đó thì chúng cũng được hít vào bên trong phổi và thường gây ra các nhiễm trùng ở thể không triệu chứng. Khác biệt ở chỗ đó là các biểu hiện chính không phải do viêm phổi mà là do viêm não – màng não.

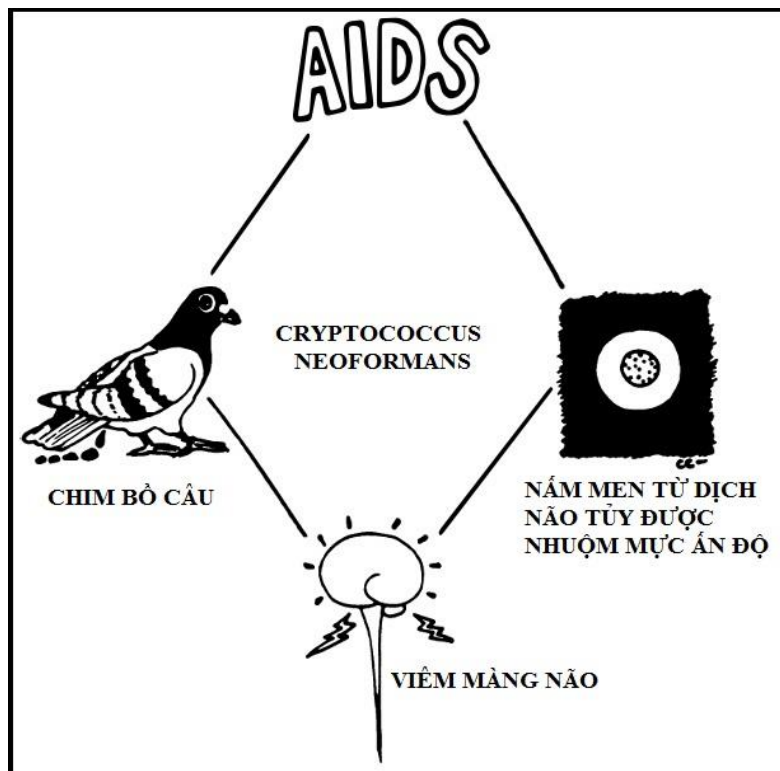
Loại nấm này được tìm thấy trong tự nhiên, nhất là trong phân chim bồ câu. Sau khi hít phải và gây ra nhiễm trùng khu trú ở phổi, thường là ở thể không triệu chứng, thì nấm men lan tỏa vào trong dòng máu để đi đến não. Hầu hết các trường hợp (3/4) xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch. Trong thực tế, có khoảng 10% bệnh nhân AIDS tiến triển bệnh lý do nhiễm cryptococcus.

Trong bệnh lý nhiễm nấm cryptococcus tiến triển cơn viêm màng não bán cấp cho đến cấp kèm theo đau đầu, buồn nôn, lú lẫn, bước đi không vững và/hoặc có các triệu chứng của dây thần kinh sọ. Sốt và viêm màng não có thể ở thể nhẹ. Viêm màng não do nhiễm cryptococcus sẽ gây tử vong nếu không được điều trị, bởi vì phù não sẽ tiến triển nhanh chóng và gây đè ép lên thân não.

Cryptococcus còn có thể gây viêm phổi, loét da và các tổn thương ở xương giống như nhiễm nấm toàn phát khác.

Mẫu chốt để chẩn đoán đó là thực hiện chọc dò tủy sống và phân tích dịch não tủy. Nhuộm mực Ấn Độ có thể thấy các tế bào nấm men cùng với quang sáng bao xung quanh, đó là lớp vỏ capsule polysaccharide. Có một xét nghiệm nhạy cảm hơn đó là xét nghiệm kháng nguyên cryptococcus để phát hiện các polysaccharide cryptococcus. cũng có chẩn đoán.

21.7. AIDS và Cryptococcosis.



Việc điều trị viêm màng não do cryptococcus ở những bệnh nhân AIDS thường bằng amphotericin B và flucytosine trong 2 tuần đầu, tiếp theo sau đó là bằng fluconazole kéo dài trong 8 tuần, rồi sử dụng liệu pháp liều thấp kéo dài cho đến khi số lượng CD4 tăng trên 100. Còn với bệnh lý không phải viêm màng não ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch có thể điều trị đơn độc bằng fluconazole đường uống kéo dài.

Candida albicans

(Candidiasis)

Là một người thầy thuốc nên bạn sẽ nhìn thấy loại nấm men này ở khắp mọi nơi. Nó được bán tặng giống như là kẹo (**CANDY**) cho nhân loại: phụ nữ trong viêm âm đạo, trẻ em trong hăm do tã, bệnh nhân AIDS, và danh sách vẫn còn kéo dài. Ở **người bình thường**, *Candida albicans* gây ra 3 loại nhiễm trùng đều ở da. Ở **bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch**, nó có thể gây ra 3 loại nhiễm trùng bất kỳ ở da, cũng như là bệnh lý xâm lấn hệ thống.

Ở Người Bình Thường

1) **Nấm miệng**: Các mảng màu trắng kem nổi trên nền hồng ban bao phủ trên các lớp màng niêm mạc miệng. Các lớp này rất khó cạo bỏ bằng que đè lưỡi. Nystatin hoặc amphotericin B dạng nhỏ miệng và súc miệng, hoặc ngâm imidazole dạng viên kẹo sẽ giúp ngăn ngừa được sự nhiễm trùng này.

2) **Viêm âm đạo**: Có hơn 20 triệu trường hợp nhiễm loại “nấm men” này mỗi năm chỉ tính riêng ở Mỹ! Phụ nữ tiến triển viêm âm đạo do *Candida* thường xuyên hơn khi đang sử dụng các loại thuốc kháng sinh, thuốc tránh thai đường uống, hoặc trong thời kỳ kinh nguyệt và mang thai.

Các triệu chứng gồm ngứa và tiết dịch âm đạo (dịch tiết dày làm thấm ướt quần lót). Đặt mỏ vịt âm đạo kiểm tra có thể thấy viêm niêm mạc âm đạo và xuất hiện các mảng màu trắng như phô mai tạo thành đám bám trên thành âm đạo. Thuốc đạn imidazole đặt âm đạo giúp cho việc điều trị. Cách khác, liều đơn độc fluconazole đường uống cũng rất hiệu quả.

3) **Hăm tã:** Vùng ẩm ướt bên dưới tã và vùng da giữa các nếp gấp ở người lớn (ví dụ vùng da ở bên dưới vú) có thể trở nên đỏ và biến dạng thứ phát do *Candida* xâm nhiễm.

Ở Người Bị Suy Giảm Miễn Dịch

4) **Viêm thực quản:** Nấm lan truyền từ miệng đến thực quản gây ra cảm giác nóng rát sau xương ức và đau hơn khi nuốt. *Candida* không gây ra viêm thực quản ở những người có hệ miễn dịch còn tốt!

5) **Lan tỏa:** *Candida* có thể xâm nhiễm vào trong dòng máu và hầu như mọi cơ quan. Khi nghi ngờ nhiễm nấm *Candida* toàn phát, phải kiểm tra vồng mạc bằng kính soi đáy mắt. Thỉnh thoảng có thể thấy nhiều mảng trắng. **Liên Hệ Lâm Sàng:** Nấm *Candida* bình thường được phát hiện từ đờm, nước tiểu và phân, điều này cho thấy là có nhiễm tạp chất. Nhưng khi phát hiện chúng ở trong máu thì không bao giờ là bình thường cả và phải được xem xét kỹ lưỡng!!!

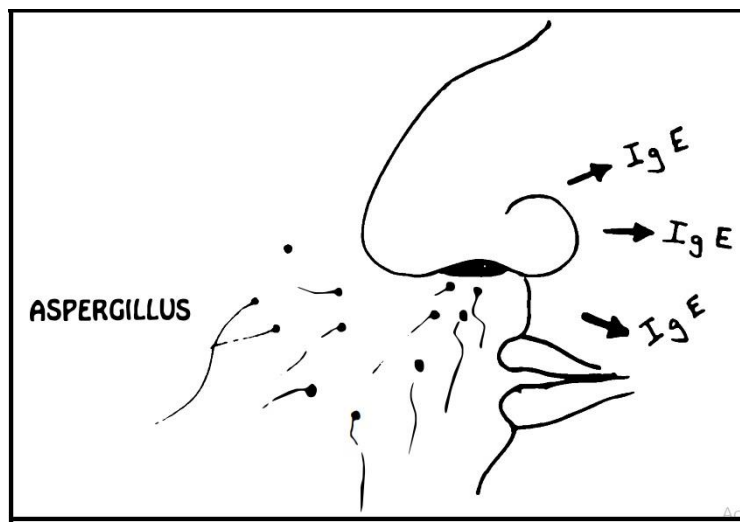
Việc chẩn đoán được dựa vào việc trộn các mẫu da với KOH; hoặc nhuộm và nuôi cấy các mẫu mô sinh thiết hoặc máu. Một loại xét nghiệm máu với beta-D-glucan, một loại thành phần cấu tạo nên vách tế bào của nấm, có thể được sử dụng trong việc chẩn đoán các loại nhiễm trùng xâm lấn do nấm bao gồm luôn cả nhiễm *Candida* toàn phát.

Nhiễm trùng toàn phát cần phải điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch với **amphotericin B**, **fluconazole**, hoặc nhóm echinocandin (**caspofungin** hoặc **micafungin**).

Aspergillus

(Aspergillosis)

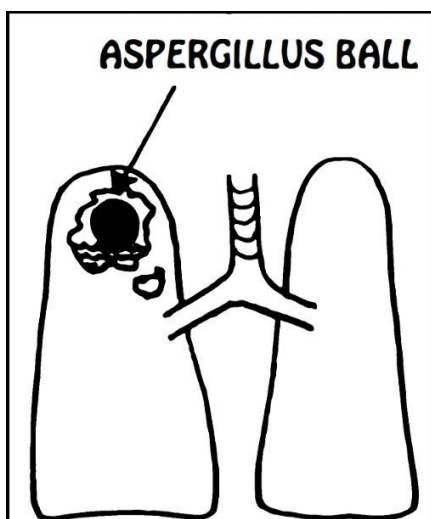
Chủng *Aspergillus*, trong đó *Aspergillus fumigatus* là loại gây bệnh cho con người phổ biến nhất, chúng gây ra ở người ba loại bệnh lý chủ yếu: một loại phản ứng quá mẫn theo đường không khí được gọi là **nhiễm nấm aspergillus phế quản – phổi dị ứng (ABPA)**, nhiễm trùng ở các hang phổi đã hình thành từ trước đó được gọi là **u nấm aspergillus** (aspergilloma), và nhiễm trùng xâm lấn ở phổi được gọi là **nhiễm aspergillus xâm lấn** (invasive aspergillosis).



**ASPIRATION of ASPERGILLUS =
ASTHMA**

21.8. Khi hít phải các bào tử nấm aspergillus có thể gây ra một loại bệnh lý được gọi là **nhiễm nấm**

aspergillus phế quản – phổi dị ứng (ABPA). Các bào tử của nấm mốc *Aspergillus* trôi nổi khắp nơi trong không khí. Một vài người tiến triển phản ứng loại hen suyễn với những bào tử này. Những người này có một loại phản ứng quá mẫn loại 1 (phản ứng dị ứng của miễn dịch qua trung gian IgE) kèm theo co thắt phế quản, gia tăng các kháng thể IgE và bạch cầu ái toan trong máu. Họ còn có biểu hiện của phản ứng type 4 (phản ứng dị ứng qua trung gian tế bào type quá mẫn muộn) kèm theo đáp ứng viêm qua trung gian tế bào (cell – mediated inflammation) và thâm nhiễm ở phổi. Các loại thuốc corticoid dạng tiêm và itraconazole dạng uống có hiệu quả trong điều trị.



21.9. Những người bị hang phổi do lao hoặc các bệnh lý ác tính có thể phát triển một loại bóng nấm *Aspergillus* (aspergillus ball) trong các hang phổi này, được gọi là **u nấm aspergillus**. Bóng này có thể phát triển to lên (lớn như là quả bóng golf) và cần phải phẫu thuật để loại bỏ.

Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch có thể tiến triển bệnh lý xâm lấn ở phổi và bệnh lý toàn phát. Chất nhầy trong máu có thể xảy ra, do thành mạch máu bị xâm lấn bởi nấm sợi *Aspergillus*. Sự xâm nhiễm nấm *Aspergillus* thường xảy ra ở những người bị suy giảm miễn dịch chẳng hạn như bệnh nhân suy giảm bạch cầu hạt sau khi hóa trị liệu hoặc bệnh nhân sử dụng corticoid liều cao để chống sự thải ghép. Bệnh nhân

AIDS giai đoạn cuối và lượng CD4 dưới 50 tế bào/ μ L đôi khi cũng có thể tiến triển bệnh lý này. Bệnh lý này tiến triển khá chậm chạp, thường viêm phổi thể không có triệu chứng (hoặc có kèm theo sốt nhẹ), được đặc trưng bởi rất nhiều các nốt xơ hóa trên ảnh CT-scan. Đây là bệnh lý có tỷ lệ tử vong rất cao, và việc điều trị với các loại thuốc kháng nấm mạnh nhất là điều cần thiết để cứu sống bệnh nhân. Các lựa chọn trong điều trị bao gồm voriconazole, các chế phẩm amphotericin và caspofungin.

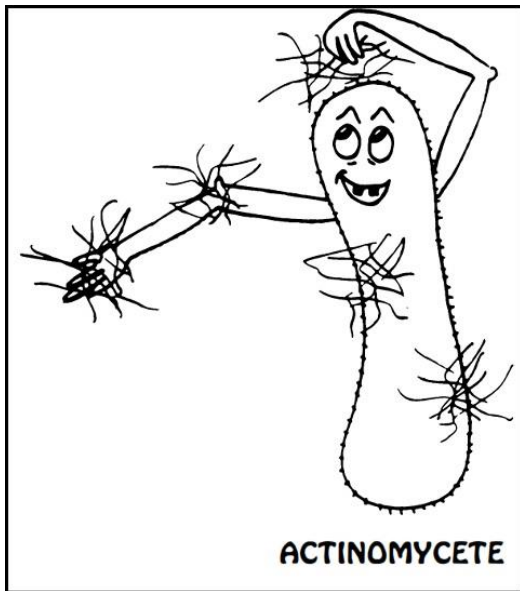
Aspergillus và các loại nấm khác tạo ra các loại độc tố gây tổn thương gan và ung thư gan. Những loại độc tố này được gọi là **nhóm mycotoxin**. Độc tố được tạo ra bởi *Aspergillus* được gọi là **aflatoxin**. Điều này có vai trò quan trọng trong mạng lưới toàn cầu khi mà nấm *Aspergillus* phát triển ở khắp mọi nơi, chúng xâm nhiễm lên đậu phộng, ngũ cốc và gạo. Thực tế đó là chiếm một nửa số trường hợp ung thư ở phía nam sa mạc Sahara, Châu Phi là ung thư gan và 40% số lương thực được kiểm tra có chứa aflatoxin cho thấy rằng đây là một mối đe dọa thật sự.

Mucormycosis

Mucormycosis (*zygomycosis*) là một loại nhiễm trùng cơ hội được gây ra bởi một số loại nấm mốc trong nhóm Mucorales thuộc phân ngành (phylum) Zygomycota. Các tác nhân gây bệnh chủ yếu bao gồm *Rhizopus*, *Rhizomucor* và *Mucor*. Đây là những loại nấm mốc được tìm thấy ở khắp mọi nơi trong môi trường sống. Những người có nguy cơ bị nhiễm trùng là những người bị **nhễm toan** nặng, như là **đái tháo đường**, suy giảm miễn dịch, bỏng, và đang sử dụng

deferoxamine chelat hóa sắt. Sự liên quan mũi – não (rhinocerebral) và phổi là điều rất phổ biến. Các loại nấm mốc này xâm lấn vào các xoang, xương sọ và mạch máu. Việc điều trị cần phải phẫu thuật can thiệp cắt lọc và điều trị với thuốc kháng nấm bằng amphotericin hoặc posaconazole.

VI KHUẨN GIỐNG NẤM: ACTINOMYCETES VÀ NOCARDIA



21.10. Actinomycetes là nhóm vi khuẩn có tính **hoạt động giống nấm**. Đây là những vi sinh vật nhân thực và bản chất là vi khuẩn. Chúng lại được phân loại ở đây bởi vì chúng thường sinh trưởng ở dạng hệ sợi nấm và là những vi sinh vật hoại sinh cư trú trong nước và đất. Có 2 loại gây bệnh cho con người đó là *Actinomyces* và *Nocardia*, chúng đều là trực khuẩn gram dương.

Actinomyces Israelii

Có **4 khái niệm** chính mà bạn nên biết về loại vi sinh vật này:

1) Đây là vi khuẩn gram dương, có dạng chuỗi hạt, vi sinh vật kỵ khí dạng sợi dài, chúng phát triển như là hệ vi khuẩn chí trong miệng và trong đường tiêu hóa.

2) Chúng gây ra những ổ abscess sau khi bị chấn thương ở lớp niêm mạc miệng hoặc đường tiêu hóa. Sự nhiễm trùng này được đặt tên dựa theo các vùng của cơ thể, nơi mà có abscess hình thành: **nhiễm trùng do actinomyces ở mặt cổ** (cervicofacial actinomycosis), **nhiễm trùng do actinomyces ở bụng** (abdominal actinomycosis) và **nhiễm trùng do actinomyces ở lồng ngực** (thoracic actinomycosis)

3) Khi quan sát mũ thoát ra từ các ổ abscess dưới kính hiển vi thấy có các hạt bất màu vàng, được gọi là **hạt sulfur**. Bản chất của các hạt này không phải sulfur mà đó chính là các vi khuẩn lạc *Actinomyces* và các mảnh vụn của tế bào.

4) Điều trị vi khuẩn gram dương này bằng **penicillin G** và phẫu thuật dẫn lưu.

Chú ý: *Actinomyces* và *Nocardia* đều có dạng sợi chuỗi, là những vi sinh vật phân nhánh gram dương, nhưng **chỉ có** *Actinomyces* tạo ra các nốt sulfur, và **chỉ có** *Nocardia* là kháng acid.

Nocardia asteroides

Nocardia là vi sinh vật gram dương, có dạng sợi chuỗi mảnh phân nhánh có thành phần **kháng acid**! Nó không được xếp vào hệ vi sinh vật có lợi. Nhiễm *Nocardia* thường bị chẩn đoán

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

nhằm là bệnh lao bởi vì nó là vi khuẩn kháng acid và gây ra bệnh lý tiến triển giống như lao. Giống như *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* xâm nhiễm và sinh trưởng ở phổi để gây ra các ổ abscess và hang phổi. Chúng có thể ăn mòn vào khoang màng phổi, cũng như là lan toàn vào máu – xương, gây ra các ổ abscess ở não và các cơ quan khác. Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, nhất là những bệnh nhân đang sử dụng nhóm kháng viêm steroid, đặc biệt có nguy cơ bị lây nhiễm *Nocardia*. Điều trị với **trimethoprim** và **sulfamethoxazole**.

Liệu pháp điều trị *Actinomyces* và *Nocardia* đó là **SNAP!**

Sulfa cho

Nocardia

Actinomyces chỉ định

Penicillin

21.11. Bảng Tóm Tắt Về Nấm

TÊN	CỦ TRÚ	HÌNH THÁI	LÂM SÀNG	CHẨN ĐOÁN	ĐIỀU TRỊ	CHÚ Ý	VỊ TRÍ
<i>Malassezia furfur</i>		“Sợi saghetti và thịt viên”	Lang ben: Tăng hoặc giảm các mảng sắc tố trên da; bao xung quanh là vùng da sậm đen trong khi các mảng này vẫn có màu trắng khi ở ngoài ánh sáng mặt trời	Kali hydroxyde (KOH): có thể thấy các tế bào nấm men hình cầu cùng với nấm sợi ngắn, uốn cong không phân nhánh (giống như “mỳ sợi spa-ghetti và thịt viên”)	1. Dùng dầu gội và sữa tắm (có chứa selenium sulfide) 2. Imidazole bôi ngoài		Bề mặt da
<i>Exophiala werneckii</i>		Các tế bào nấm men mọc chồi và sợi nấm có vách ngăn, phân nhánh và có sắc tố nâu	Nấm da thương tổn sắc tố đen: nổi các mảng có sắc tố từ nâu cho đến đen ở lòng bàn tay hoặc chân	KOH: có thể thấy các tế bào nấm men mọc chồi và sợi nấm có vách ngăn, phân nhánh, có sắc tố nâu.	1. Dùng dầu gội và sữa tắm (có chứa selenium sulfide) 2. Imidazole bôi ngoài		Bề mặt da
1. <i>Microsporium species</i> 2. <i>Trichophyton species</i> 3. <i>Epidermophyton floccosum</i>	Tùy thuộc vào từng loài cụ thể: 1. Đất 2. Động vật 3. Con người		Nấm da do nhiễm sợi nấm: 1. Nấm da toàn thân: “lác vòng nhẵn” 2. Nấm bẹn 3. Nấm bàn chân 4. Nấm da đầu 5. Nấm móng	1. KOH: nấm sợi phân nhánh 2. Ánh sáng Wood: một số loài thuộc họ <i>Microsporum</i> sẽ phát quang dưới sáng tím	1. Imidazole bôi ngoài 2. Griseofulvin dạng uống được sử dụng trong nấm móng tay và nấm da đầu 3. Terbinafine dạng uống	Tiết ra enzym keratinase, làm tiêu biến keratin	Trong da
<i>Sporothrix schenckii</i>	Được tìm thấy trên gai hoa hồng		Sporotrichosis 1. Các hạch dưới da xuất hiện xung quanh vết gai đâm 2. Các hạch này dần trở nên loét và hoại tử 3. Khi hạch này lành lại thì những hạch khác mọc lên gần đó, dọc theo đường bạch huyết.	Lường hình: 1. Nuôi cấy ở 25°C: sẽ phát triển theo dạng nấm sợi phân nhánh 2. Nuôi cấy ở 37°C: sẽ phát triển theo dạng tế bào nấm men	1. Itraconazole 2. Fluconazole 3. Kali iod dạng uống		Dưới da

1. <i>Phialophora verrucosa</i> 2. <i>Cladosporium carrionii</i> 3. <i>Chung Fonseca</i>	Đây là những vi sinh vật hoại sinh có màu mạ đồng, có thể tìm thấy trong gỗ đang mục nát	Các thể sclerotic (thể Medlar): các tế bào có màu mạ đồng	Chromoblasto-mycosis Sau khi bị nhiễm nấm do vết thương, sẽ tiến triển tổn thương màu tím giống sùi mào gà, có kích thước nhỏ. Sau đó tổn thương có thể phát triển thành từng đám (trông giống như bông cải)	Các mẫu da cùng với KOH: có thể thấy các tế bào có màu mạ đồng, được gọi là các thể sclerotic	1. Itraconazole 2. Cắt lọc tại chỗ		Dưới da
<i>Coccidioides immitis</i>	1. Phổ biến ở vùng tây nam Mỹ và phía bắc Mexico 2. Lây truyền qua đường hô hấp	<i>Lưỡng hình:</i> 1. Hình thành hệ nấm sợi cùng với bào tử ở nhiệt độ 25°C 2. Hình thành nấm men ở nhiệt độ 37°C	Coccidioidomycosis 1. Thể không triệu chứng (ở hầu hết bệnh nhân) 2. Viêm phổi 3. Thể lan tỏa: có thể ảnh hưởng đến phổi, da, xương và màng não. *Chú ý: một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân khi nhiễm loại nấm này sẽ tiến triển các tổn thương dạng nốt màu đỏ được gọi là hồng ban dạng nốt.	1. Sinh thiết mô bị ảnh hưởng: sinh thiết phổi, sinh thiết da... a. Nhuộm bạc hoặc KOH b. Nuôi cấy trong môi trường thạch Sabouraud 2. Huyết thanh học 3. Test da	1. Amphotericin B 2. Itraconazole 3. Fluconazole	Thường gây nhiễm trùng cơ hội ở bệnh nhân AIDS đến từ vùng tây nam nước Mỹ	Hệ thống
<i>Histoplasma capsulatum</i>	1. Thung lũng Mississippi 2. Có trong phân chim và dơi 3. Lây truyền qua đường hô hấp	<i>Lưỡng hình:</i> 1. Hình thành hệ nấm sợi cùng với bào tử ở nhiệt độ 25°C 2. Hình thành nấm men ở nhiệt độ 37°C 3. Không có vỏ bao bên ngoài (khác với tên gọi của nó)	Histoplasmosis 1. Thể không triệu chứng (ở hầu hết bệnh nhân) 2. Viêm phổi: các thương tổn vôi hóa, chúng có thể được nhìn thấy trên Xquang (có thể trông giống với bệnh lao) 3. Thể lan tỏa: có thể xảy ra với bất kỳ cơ quan nào, nhất là ở phổi, lách hoặc gan	1. Sinh thiết phổi a. Nhuộm bạc mẫu xét nghiệm b. Nuôi cấy trong môi trường thạch Sabouraud sẽ thấy nấm sợi ở nhiệt độ 25°C, và nấm men ở nhiệt độ 37°C 2. Huyết thanh học 3. Test da 4. Test kháng nguyên trong nước tiểu	1. Itraconazole 2. Amphotericin B (ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch)	Có thể tồn tại bên các đại thực bào	Hệ thống

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

<i>Blastomyces dermatitidis</i>	1. Thung lũng sông Mississippi mở rộng lên phía Bắc đến Hồ Great 2. Cư trú trong đất hoặc gỗ mục 3. Lây truyền qua đường hô hấp	Lường hình 1. Hình thành hệ nấm sợi cùng với bào tử ở nhiệt độ 25°C 2. Hình thành nấm men ở nhiệt độ 37°C	Blastomycosis 1. Thở không triệu chứng (không phổ biến) 2. Viêm phổi: các tổn thương hiếm khi vô khuẩn 3. Thở lan tỏa (phổ biến nhất): xuất hiện cùng với sốt, đổ mồ hôi trộm, ảnh hưởng lên phổi, và các vết loét ở da	1. Sinh thiết mô bị ảnh hưởng: sinh thiết phổi, da... a. Nhuộm bạc mẫu xét nghiệm b. Nuôi cấy trong môi trường thạch Sabouraud 2. Huyết thanh học 3. Test da	1. Itraconazole 2. Ketoconazole 3. Amphotericin B	1. bLAST to get 2. No BLAST to have	Hệ thống
1. <i>Cryptococcus neoformans</i> 2. <i>Cryptococcus gattii</i>	<i>C. neoformans</i>: 1. Tìm thấy trong phân chim bồ câu 2. Lây truyền qua đường hô hấp <i>C. gatti</i>: 1. Tìm thấy trong đất	1. Có vỏ capsule polysaccharide 2. Chỉ có dạng nấm men (không phải loại lường hình!)	Cryptococcosis 1. Viêm màng não bán cấp hoặc mạn tính a. Đau đầu b. Sốt c. Nôn mửa d. Thay đổi tình trạng thần kinh	1. Nhuộm dịch não tủy bằng mực Ấn Độ: thấy lớp vỏ nang của mầm men 2. Test kháng nguyên Cryptococcus từ dịch não tủy: phát hiện các kháng nguyên polysaccharide. 3. Nuôi cấy nấm	1. Amphotericin B và flu-cytosine (hiệu quả hơn khi sử dụng amphotericin B đơn độc) 2. Fluconazole	Hầu hết các trường hợp xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch	Hệ thống

<i>Candida albicans</i>	1. Cư trú ở da, miệng và đường tiêu hóa 2. Không tìm thấy ở trong máu	Giả sợi nấm và nấm men	Nhiễm nấm Candida ở người bình thường 1. Hầu họng 2. Âm đạo 3. Da a. Hăm tã b. Phát ban ở các nếp gấp da ở người béo phì Nhiễm nấm Candida ở người suy giảm miễn dịch *Lưỡi, âm đạo và/hoặc ở da, thêm vào đó: 1. Thực quản a. Đau sau xương ức b. Nuốt khó c. Sốt 2. Nhiễm nấm candida thể lan tỏa: mắc phải do bệnh nhân nhập viện do bệnh nặng, dẫn đến suy đa cơ quan. 3. Nhiễm nấm candida da-niêm mạc mạn tính	1. Nhuộm mẫu vật với KOH 2. Nhuộm bạc mẫu vật 3. Nuôi cấy máu 4. Xét nghiệm máu trong beta-D-glucan	Việc lựa chọn các loại thuốc kháng nấm dựa vào vùng bị ảnh hưởng và mức độ nghiêm trọng của nó. Các lựa chọn này bao gồm: 1. Hầu họng: fluconazole, nystatin dạng nhỏ và súc miệng, clotrimazole dạng viên kẹo 2. Nhiễm candida ở da: imidazole dạng bôi hoặc fluconazole dạng uống 3. Nhiễm candida thực quản (thường ở bệnh nhân HIV): fluconazole hoặc caspofungin 4. Nhiễm candida hệ thống tiêm amphotericin B, fluconazole hoặc caspofungin 5. Nhiễm candida da-niêm mạc mạn tính: ketoconazole hoặc fluconazole		Da hoặc hệ thống
-------------------------	--	------------------------	---	--	--	--	------------------

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

1. <i>Aspergillus fumigatus</i> 2. <i>Aspergillus flavus</i> 3. <i>Aspergillus niger</i>	1. Khắp mọi nơi (thường là ở phòng vi sinh) 2. Hít phải <i>Aspergillus</i> = hen suyễn	Nấm sợi có vách ngăn phân nhánh	Aspergillosis 1. Nhiễm nấm Aspergillus phế quản-phổi dị ứng (trung gian qua IgE): phản ứng type hen suyễn kèm theo cơn thở ngắn và sốt cao 2. U nấm: có liên quan đến ho ra máu 3. Nhiễm nấm Aspergillus thể xâm lấn: vi khuẩn hoại tử. Có thể lan tỏa đến các cơ quan khác ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch 4. Aflatoxin (được tạo ra bởi <i>Aspergillus</i>) có thể gây tổn thương gan và ung thư gan	A. Nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> phế quản – dị ứng: 1. Nồng độ cao IgE và IgG chống lại nấm <i>Aspergillus</i> 2. Cây đàm 3. Bệnh nhân khô khè và kiểm tra Xquang thấy thâm nhiễm phổi 4. Tăng cao nồng độ bạch cầu ưa acid 5. Test da: phản ứng quá mẫn tức thời B. U nấm: chẩn đoán với Xquang và CT scan C. Nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> thể xâm lấn: Cây và kiểm tra đàm	1. Nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> phế quản – dị ứng: điều trị với nhóm corticosteroid 2. U nấm: phẫu thuật cắt bỏ 3. Nhiễm nấm <i>Aspergillus</i> thể xâm lấn: điều trị với voriconazole, amphotericin B, hoặc có thể với caspofungin (tỉ lệ tử vong cao)	Aflatoxin sinh sôi trên đậu phộng, ngũ cốc và gạo.	
1. <i>Rhizopus</i> 2. <i>Rhizomucor</i> 3. <i>Mucor</i>	Nấm mốc hoại sinh	Sợi nấm phân nhánh, không có vách ngăn	Mucormycosis 1. Nhiễm nấm mũi-não (có liên quan đến bệnh tiểu đường): bắt đầu từ niêm mạc mũi và xâm lấn đến xoang và hốc mắt 2. Viêm phổi do nhiễm nấm <i>Mucor</i>	1. Sinh thiết 2. Mũi bệnh nhân bị ố đen	1. Can thiệp phẫu thuật 2. Amphotericin B hoặc posaconazole như là một thuốc thay thế bằng đường uống.	Cẩn bệnh này gây tử vong nhanh chóng	
VI KHUẨN GIỐNG NẤM							
<i>Actinomyces israelii</i>	Thuộc hệ vi sinh vật có lợi ở miệng và đường tiêu hóa	1. Trục khuẩn gram dương 2. Vi khuẩn yếm khí 3. Sinh sôi như các chuỗi phân nhánh hoặc như các sợi dạng chuỗi hạt	Các ổ abscess ăn mòn dần ở miệng, phổi và đường tiêu hóa, được phân thành: 1. Cervicofacial actinomycosis 2. Thoracic actinomycosis 3. Abdominal actinomycosis	1. Xét nghiệm mô hoặc mù từ nơi bị nhiễm trùng, và trông như “nốt sulfur” 2. Nuôi cấy yếm khí	1. Penicillin G 2. Phẫu thuật	“Nốt sulfur” màu vàng: là các khuẩn lạc <i>Actinomyces</i> và mảnh vụn tế bào	

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

<i>Nocardia asteroides</i>	1. Không bao giờ thuộc hệ vi sinh vật có lợi 2. Lây truyền qua đường hô hấp	1. Trục khuẩn gram dương 2. Thuộc nhóm kháng acid: do có acid mycolic ở vách tế bào 3. Hiếu khí 4. Sinh sợi như các chuỗi phân nhánh hoặc như các sợi dạng chuỗi hạt	1. Viêm phổi 2. Hình thành ổ abscess ở phổi, thận và hệ thần kinh trung ương	1. Nhuộm gram 2. Thay đổi tính nhuộm kháng acid: làm khử màu bằng 1% acid sulfuric thay vì dùng cồn acid	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	Nhiễm nấm <i>Nocardia</i> thường xảy ra ở người bị suy giảm miễn dịch	
----------------------------	---	---	--	--	-------------------------------	---	--

CHƯƠNG 30. KHÁNG SINH KHÁNG NẤM

Số lượng nhiễm nấm gia tăng một cách đáng kể theo sự gia tăng của bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do AIDS, bệnh nhân dùng các loại thuốc hóa trị liệu và dùng các loại thuốc ức chế miễn dịch trong việc cấy ghép tạng. Với những lý do này nên bạn sẽ thường xuyên sử dụng một số ít các loại thuốc kháng nấm có sẵn.

Ergosterol là một cấu trúc quan trọng tạo nên các màng tế bào của nấm nhưng không tìm thấy ở các màng tế bào của con người mà chỉ có cholesterol. Hầu hết các loại thuốc kháng nấm ưu tiên liên kết với ergosterol hơn là cholesterol, do đó làm phá vỡ các tế bào của nấm hơn là các tế bào của con người. Bằng việc liên kết hoặc gây ức chế sự tổng hợp ergosterol, chúng làm tăng tính thấm của màng tế bào gây ly giải tế bào.

Chúng ta có thể phân chia các loại thuốc kháng nấm thành 6 nhóm chính bằng cách dựa trên cơ chế tác động của chúng:

1. **Nhóm Polyen:** Nhóm này bao gồm **amphotericin B** và các dạng thuốc mới của nó. Amphotericin là “ông nội” của tất cả các loại thuốc kháng nấm. Nó tạo ra một dạng phức hợp với **ergosterol** và làm vỡ màng sinh chất của nấm, làm rò rỉ tế bào chất từ bên trong tế bào ra bên ngoài và làm cho nấm bị chết đi. Amphotericin có phổ tác dụng phần lớn các loại nấm quan trọng về mặt y khoa. Nó phải được sử dụng bằng đường tiêm tĩnh mạch do hấp thu kém qua đường uống. Ngoài ra nó còn được sử dụng qua đường tiêm tủy sống (tiêm trực tiếp vào trong dịch não tủy) và có thể được sử dụng trong viêm bàng quang do nhiễm nấm

2. **Nhóm chống chuyển hóa:** Chỉ có một loại thuốc duy nhất thuộc nhóm này, flucytosine

3. **Nhóm Azole:** Đây là những loại thuốc gây ức chế C14-demethylase phụ thuộc cytochrome P450 3A, có tác dụng chuyển lanosterol thành ergosterol, gây cạn kiệt ergosterol ở màng tế bào của nấm. Phân nhóm này chứa khá nhiều loại thuốc như là **clotrimazole**, **fluconazole**, **itraconazole**, **voriconazole** và **posaconazole**. Đây là nhóm kháng nấm được sử dụng rộng rãi vì có ít tác dụng phụ.

4. **Nhóm ức chế tổng hợp glucan:** Hay còn gọi là **nhóm echinocandin**, đây là những loại thuốc mới, bao gồm **caspofungin**, **micafungin**, và **anidulafungin** được chỉ định tiêm tĩnh mạch với một vài tác dụng phụ. Chúng gây ức chế sự tổng hợp vách tế bào của nấm bằng cách gây ức chế sự tổng hợp của enzym 1,3 D-glucan.

5. **Nhóm Allylamine:** Đây là phân nhóm gồm các loại thuốc kháng nấm dạng bôi, ngoại trừ **terbinafine** (dùng ở cả dạng bôi và dạng uống). Những loại thuốc này gây ức chế sinh tổng hợp ergosterol thông qua việc gây ức chế sự oxi hóa squalene*.

* **Squalene:** Là một hợp chất hữu cơ 30 carbon được chiết xuất từ gan cá mập, phát hiện lần đầu tiên bởi nhà khoa học người Nhật Mitsumaru vào năm 1906.

6. **Nhóm khác:** Nhóm này chứa các loại thuốc còn lại bao gồm cả **griseofulvin**, một loại thuốc kháng nấm mới làm ngăn chặn sự phân chia tế bào nấm bằng cách gây phá vỡ các sợi thoi vô sắc của tế bào nấm.

Amphotericin B

Amphotericin B là một loại kháng sinh kháng nấm lâu đời. Hầu hết các chủng loài nấm đều nhạy cảm với nó, và cho dù nó có rất nhiều tác dụng phụ nhưng nó vẫn là sự lựa chọn đầu tiên cho rất nhiều loại nhiễm nấm toàn thân nguy hiểm:

Nhiễm trùng toàn thân do nấm *Candida*:

Viêm màng não do *Cryptococcus*: sử dụng kết hợp với flucytosine.

Viêm phổi và màng phổi nặng do nhiễm *Blastomyces*, *Histoplasma* và *Coccidioides*

Nhiễm nấm *Aspergillus* thể xâm lấn

Nhiễm nấm *Sporothrix*

Nhiễm nấm *Mucormycose*

Tác Dụng Phụ

Vì những cảnh báo về loại thuốc này mà nó còn được biết đến dưới cái tên “Amphoterrible” hay “Awfultericin” vì một loạt các tác dụng phụ của nó:

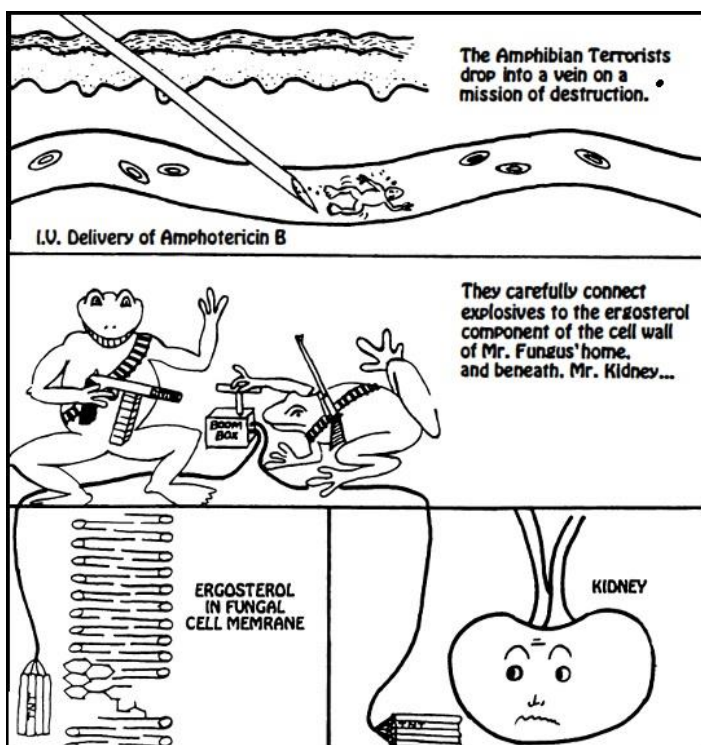
1. **Độc tính thận:** (Poor Mr. Kidney!) Có một điều đó là hầu hết những bệnh nhân đang sử dụng loại thuốc này đều bị chứng azotemia do thuốc (gia tăng urê huyết và creatinin cho thấy có tổn thương thận). Bệnh nhân có thể **hồi phục** nếu như ngưng sử dụng thuốc. Nồng độ creatinin phải được theo dõi một cách cẩn thận, và nếu nồng độ trở nên tăng cao (creatinin > 3) thì phải giảm liều lượng, ngưng dùng thuốc hoặc nhanh chóng chọn phác đồ thay thế.

2. **Phản ứng sốt cấp tính:** Một cơn ớn lạnh (rùng mình) cùng với cơn sốt xảy ra ở một số người sau khi tiêm IV. Đây là tác dụng phụ **phổ biến**.

3. **Thiếu máu**

4. **Viêm đường tĩnh mạch** (phlebitis) tại vùng tiêm IV.

Đây là những tác dụng phụ quan trọng bởi vì chúng rất phổ biến. Trong thực tế, khi amphotericin B được chỉ định trên lâm sàng thì nó thường xuyên được sử dụng cùng với aspirin hoặc acetaminophen để ngăn ngừa phản ứng sốt. Nồng độ urê huyết và creatinin được theo dõi hàng ngày để đánh giá chức năng thận. Bạn có thể thấy rằng những tác dụng phụ này quan trọng trong điều trị lâm sàng mỗi ngày! Các loại thuốc bào chế mới của amphotericin B dưới dạng lipid và liposome ít gây độc cho thận.



bởi vì amphotericin làm gia tăng bài tiết kali, magiê và bicarbonat vào nước tiểu.

Các chế phẩm mới của amphotericin B được tạo ra bằng cách bổ sung thêm các loại lipid khác nhau (fats!) vào amphotericin B deoxycholate cổ điển (old fashioned). Việc cho thêm chất lipid làm giảm độc tính lên thận của thuốc, làm cho *Amphoterrible* ít dần đi.

Amphotericin B phân tán keo (Amphotericin B colloidal dispersion) (**ABCD: Amphocil**): Ampho B + cholesterol sulfate. Các cơn ớn lạnh vẫn xảy ra nhưng giảm độc tính thận.

Phức hợp Amphotericin B lipid (ABLC): Ampho B + dimyristoylphosphatidylglycerol và dimyristoylphosphatidylcholine. Các cơn ớn lạnh vẫn xảy ra nhưng ít độc tính thận

Liposome amphotericin B (Ambisome): Một loại liposome đơn lớp có chứa một loại hỗn hợp của 1 phân tử amphotericin B được bao quanh bởi 1 lớp áo ngài chín phân tử lipid (soy lecithin, cholesterol, và distearoylphosphatidylglycerol), giống như được bao ngoài bởi jawbreaker*. Rất ít gây độc tính lên thận hoặc rét run. Một số bệnh viên tạo ra các chế phẩm riêng của họ bằng cách thêm amphotericin B deoxycholate vào Intralipid (loại chất béo dùng trong tiêm tĩnh mạch) trong một hỗn hợp 1 – 2mg amphotericin B trên mỗi ml lipid. Thấy có ít độc tính lên thận, nhưng một lần nữa chúng ta vẫn chưa biết đầy đủ về tính hiệu quả của loại thuốc kháng nấm này.

Flucytosine

Flucytosine hiếm khi được sử dụng đơn độc bởi vì nhanh chóng làm phát triển chủng đề kháng.

***Jawbreaker:** Một loại kẹo cứng được bao nhiều lớp, loại kẹo này phổ biến ở Mỹ và Canada.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Hãy nghĩ về nó như là một thành viên thuộc đội đầu vật của amphotericin B. Amphotericin B tạo ra các lỗ hổng ở trên màng tế bào và flucytosine xâm nhập và gây ức chế tổng hợp ADN/ARN.

Hầu hết các loại nấm đã đề kháng với flucytosine, ngoại trừ *Cryptococcus* và *Candida*. Flucytosine chủ yếu được sử dụng trong phạm vi điều trị viêm màng não do *Cryptococcus*, kết hợp cùng Amphotericin B.

Tác Dụng Phụ

1. **Suy tủy xương**, gây ra chứng giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Hãy ghi nhớ rằng hầu hết những loại thuốc thuộc type chống chuyển hóa (antimetabolite) sẽ gây ra điều này (methotrexate, các loại thuốc sulfa, 5 – fluorouracil, v.v)

2. **Buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy**. Những điều này một lần nữa lại rất phổ biến ở nhóm chống chuyển hóa, như là những loại thuốc hóa trị.

Nguyên nhân gây ra những tác dụng phụ này đó là do những loại thuốc này gây tổn thương lên ADN trong quá trình hình thành những tế bào có tính phân chia nhanh như là tế bào tủy xương và tế bào biểu mô đường tiêu hóa.

Họ Azole

Có thể phân họ Azole ra thành 2 nhóm: nhóm imidazole và nhóm triazole.

NHÓM IMIDAZOLE

Ketoconazole

Miconazole

Clotrimazole

NHÓM TRIAZOLE

Fluconazole

Itraconazole

Voriconazole

Posaconazole

Ravuconazole

Họ azole có tác dụng gây ức chế hệ thống enzyme cytochrome P450, loại enzym này có liên quan đến việc tổng hợp ergosterol. Sự cạn kiệt ergosterol làm phá vỡ tính thấm của màng tế bào nấm.

Những loại thuốc này có tác dụng chống lại **một loạt** các loại nấm.

Clotrimazole và miconazole đều rất độc khi sử dụng toàn thân và vì lý do này mà chúng chủ yếu được sử dụng cho các loại nhiễm nấm ngoài da, bao gồm lang ben, nhiễm nấm *Candida* ở da niêm, nấm da do sợi nấm (nấm bàn chân, nấm da toàn thân...). Viên clotrimazole (trông giống như những viên kẹo) được dùng dưới dạng ngậm để điều trị nấm miệng do *Candida*. Viên thuốc đạn đặt âm đạo clotrimazole dùng để điều trị nấm âm đạo do *Candida*.

Ketoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole và ravuconazole được hấp thu qua đường uống và có rất nhiều vai trò quan trọng để sử dụng trong nhiễm nấm toàn thân.

Ketoconazole

Ketoconazole, một loại thuốc thuộc nhóm imidazole, có phổ tác dụng khá rộng để chống lại rất nhiều loại nấm, nhưng phần lớn nó đã dần bị thay thế bởi các loại thuốc mới hơn, các loại triazole nhiều hiệu quả hơn, ít độc tính hơn.

Tác Dụng Phụ

1. **Đường tiêu hóa:** buồn nôn, nôn mửa, chán ăn, tất cả đều phổ biến
2. **Ngộ độc gan:** Điều này thường được xem là sự gia tăng tạm thời các enzym gan nhưng có những trường hợp hiếm hoi có xảy ra hoại tử gan. Theo dõi các enzym gan khi sử dụng loại thuốc này.
3. **Ức chế sự tổng hợp testosterone:** Ketoconazole gây ức chế hệ thống cytochrome P-450, hệ thống này có vai trò quan trọng trong sự tổng hợp testosterone, điều này gây ra chứng vú to ở nam (gynecomastia), liệt dương, suy giảm ham muốn tình dục (libido), và giảm sản xuất tinh trùng.
4. Suy thượng thận.

Itraconazole

Itraconazole được sử dụng trong điều trị các bệnh nấm như là chromoblastomycosis (nấm hạt màu), histoplasmosis, coccidioidomycosis, blastomycosis, sporotrichosis, và các trường hợp nhiễm nấm aspergillus mạn tính. Vấn đề chính với loại thuốc này đó là kém hấp thu qua đường uống. Sử dụng thuốc này cùng với các thức uống có tính acid như là nước cam hoặc cola sẽ làm tăng khả năng hấp thu (cần độ pH thấp). Một loại itraconazole dạng IV mới cũng đã được phát triển để tránh sự hấp thu kém.

Voriconazole

Voriconazole có tính háu ăn mãnh liệt (**Voracious**) về loài nấm!!! Voriconazole là một sự xuất hiện mới đầy thú vị trong “bộ vũ khí” chống nấm của chúng ta. Nó có phổ tác dụng chống lại rất nhiều loại nấm, tương tự như fluconazole và itraconazole. Đặc điểm của nó vào thời điểm này đó là tác dụng mạnh chống lại sự xâm nhập của nấm aspergillus và chống lại các chủng candida đề kháng fluconazole (trừ albicans). Voriconazole đã được chứng minh là có hoạt tính chống lại sự xâm nhập của nấm aspergillus ít nhất cũng tương đương với Amphotericin và gần như là không có độc tính!!! Voriconazole được sử dụng ở cả dạng IV và dạng uống. Các ảnh hưởng độc tính của voriconazole bao gồm thay đổi thị giác tạm thời ở khoảng 30% bệnh nhân, và đôi khi gây độc lên gan và phát ban. Chỉ ở dạng IV của voriconazole là có thành phần được gọi là

cyclodextrin, hoạt chất này được bài xuất qua thận; do đó voriconazole dạng IV không nên sử dụng cho những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <50.

Posaconazole và Ravuconazole

Đây là 2 loại triazole mới. Vì cả 2 đều có phổ tác dụng tương tự như voriconazole cho nên chúng có thể được sử dụng chống lại aspergillus “khó chịu”, nhưng còn có một vài tác dụng tiềm năng khác:

Posaconazole có tác dụng chống lại chủng Rhizopus, là một trong những chủng loài nấm mốc hoại sinh có thể gây ra bệnh lý tàn phá và rất khó điều trị. Ravuconazole có thời gian bán thải rất dài và có thể cho phép dùng liều ít hơn. Vai trò cuối cùng của những loại thuốc này đó là sẽ hỗ trợ trong cuộc chiến chống lại loài nấm vẫn chưa đến hồi kết. Ravuconazole chưa được cho phép sử dụng trên lâm sàng từ tháng 2 năm 2013.

Hoạt ChấtỨc Chế Tổng Hợp Glucan (Nhóm Echinocandin)

Caspofungin, micafungin, và anidulafungin là 3 loại thuốc trong nhóm Echinocandin đã được FDA cho phép sử dụng. Chúng đều được chỉ định dùng đường tĩnh mạch và đều tương đương nhau về phổ tác dụng.

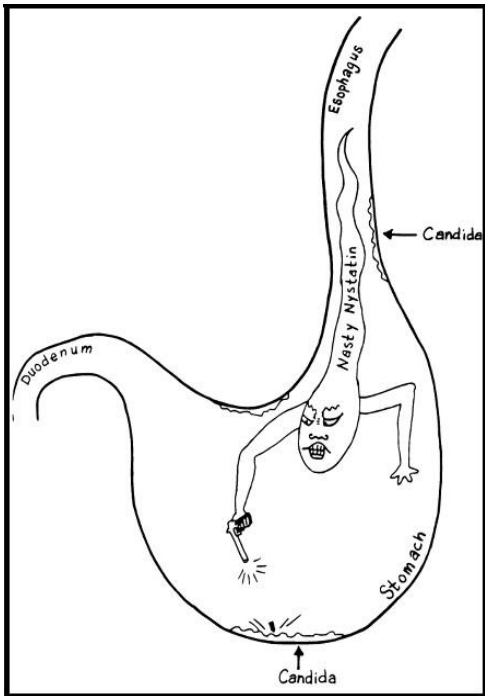
Những loại thuốc chống nấm này đều có tác dụng rất tốt trong việc chống lại các chủng candida và còn là một sự lựa chọn cứu cánh cho những bệnh nhân bị nhiễm nấm aspergillus thể xâm lấn mà bị thất bại với liệu pháp thông thường.

Các Loại Thuốc Kháng Nấm Khác

Nystatin

Nystatin, giống như amphotericin B, liên kết với ergosterol, làm gia tăng tính thấm của màng tế bào và gây ra ly giải tế bào.

Hãy nghĩ về “Nasty Nystatin” bởi vì loại thuốc này quá độc để sử dụng để sử dụng ngoài đường uống (tiêm tĩnh mạch). Nó chỉ được sử dụng ở dạng bôi trên da và màng niêm mạc. Ngoài ra, vì nó không được hấp thu từ đường tiêu hóa, nên nystatin dạng uống được sử dụng để điều trị các nhiễm trùng ở miệng và thực quản do nấm men (yeast) hoặc nấm (fungi). Bạn sẽ đặt nystatin trong các phòng khám như là **Nystatin**, “**Swish and Swallow**” trong điều trị nhiễm nấm Candida ở miệng, thực quản và đường tiêu hóa. Nó còn được chỉ định dùng ngoài da trong nhiễm nấm candida ở âm đạo.



22.2. Nasty Nystatin đi xuống thực quản để tiêu diệt nấm bám trên thành thực quản. Đi vào đường này và đi ra đường khác!

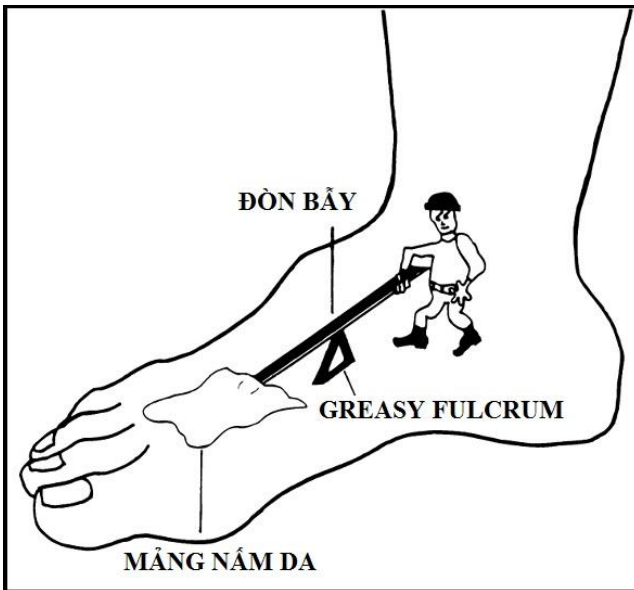
Kali Iodua

Kali iodua (**potassium iodide**) được sử dụng để điều trị bệnh nấm sporotrichosis. Hãy nhớ rằng bạn bị mắc sporotrichosis do ngón tay bị gai đâm phải trong vườn. “You get Sporotrichosis while **Potting** plants”. Nếu nhiễm trùng trở nên toàn phát, thì dùng amphotericin B hoặc itraconazole sẽ tốt hơn.

Terbinafine

Terbinafine là một loại thuốc kháng nấm mới có tác dụng gây ức chế sự tổng hợp vách tế bào nấm. Nó phong bế sự tổng hợp của ergosterol bằng cách gây ức chế sự hình

thành squalene epoxide từ squalene. Terbinafine có xu hướng tích trữ ở các móng tay, do đó được sử dụng để điều trị nấm móng. Ngoài ra nó còn được sử dụng trong điều trị nấm bàn chân, nấm da đầu, nấm da toàn thân. Vì nó không bị chuyển hóa bởi hệ thống cytochrome p450 (giống như thuốc chống nấm họ zole), loại thuốc này ít có khả năng tương tác thuốc.



Griseofulvin

22.3. Hình dung griseofulvin như là **greasy fulcrum** (điểm tựa được bôi mỡ) được sử dụng để bẩy các mảng nấm bám trên da. Nó gây ức chế sự phát triển của nấm bằng cách phá vỡ sự hình thành thoi vô sắc, do đó ngăn cản sự phân bào (**mitosis**). Chú ý người công nhân đang bóc lớp nấm ra khỏi “**toe, sis**” của bạn.

Griseofulvin lắng đọng ở các tế bào tiền thân keratin ở da, tóc, móng, tại đó griseogulvin gây ức chế sự phát triển của nấm ở những tế bào này. Cần chú ý là nó

không tiêu diệt nấm mà chỉ là gây ức chế sự phát triển của chúng (kìm hãm hơn là tiêu diệt). Các tế bào không bị nhiễm nấm khi ngâm phải griseofulvin sẽ trưởng thành và di chuyển ra bên ngoài có chiều hướng về phía lớp keratin hóa. Cũng giống như người cao tuổi, các tế bào bị nhiễm nấm bị bong tróc ra để cho các tế bào bình thường phát triển, điều này có nghĩa là đang trong quá trình trị lành nấm da.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Các tác dụng phụ của griseofulvin không phổ biến. Chúng bao gồm đau đầu, buồn nôn, nôn mửa, nhạy cảm với ánh sáng, rối loạn tâm thần, ngoài ra còn gây suy tủy xương (leukopenia và neutropenia).

22.4. Bảng Tóm Tắt Các Loại Thuốc Chống Nấm

TÊN	CƠ CHẾ TÁC DỤNG	ĐƯỢC ĐỘNG HỌC	TÁC DỤNG PHỤ	SỬ DỤNG LÂM SÀNG	CHÚ Ý
Amphotericin B (kháng sinh polyene)	Tạo ra các lỗ trên ergosterol: Điều này làm tăng tính thấm của màng, làm cho tế bào chết đi	1. Không hấp thu qua đường uống: vì thể chỉ định IV 2. KHÔNG đi qua hàng rào máu não, vì thể phải tiêm vào tủy sống để đi vào dịch não tủy 3. Bài xuất qua đường mật và thận (độ thanh thải không bị ảnh hưởng do rối loạn chức năng thận)	1. Độc thận (hồi phục) 2. Phản ứng sốt cấp 3. Thiếu máu 4. Viêm tĩnh mạch tại vùng tiêm IV	Các loại nhiễm nấm toàn thân nghiêm trọng: 1. Các loại nhiễm nấm Candida toàn thân 2. Viêm màng não do Cryptococcus 3. Có tác dụng rất tốt với các bệnh nấm như blastomycosis, histoplasmosis và coccidioides 4. Bệnh nấm aspergillosis thể xâm nhiễm 5. Bệnh nấm sporotrichosis thể xâm nhiễm 6. Mucormycosis	1. Theo dõi lượng urê huyết và creatinin hằng ngày để theo dõi rối loạn chức năng thận 2. Các dạng hoạt chất lipid và liposome mới ít gây độc tính lên thận hơn.
Flucytosine	Được chuyển hóa thành 5-fluorouracil, một chất gây ức chế sự tổng hợp ADN, ARN của nấm.	1. Hấp thu qua đường uống 2. Được bài xuất qua nước tiểu 3. Thâm nhập rất tốt vào dịch não tủy!!!	1. Suy tủy xương a. Giảm bạch cầu b. Giảm tiểu cầu 2. Đau đầu, buồn nôn, nôn mửa	1. Viêm màng não do Cryptococcus (kết hợp với amphotericin B) 2. Viêm nội tâm mạc do Candida (kết hợp với amphotericin B)	Nguyên nhân xảy ra các tác dụng phụ đó là do flucytosine gây ức chế sự tổng hợp của ADN, điều xảy ra ở những tế bào có đặc tính phân bào nhanh như là tế bào tủy xương và tế bào biểu mô đường tiêu hóa
Ketoconazole (một loại imidazole)	Phong bế sự tổng hợp của ergosterol bằng cách gây ức chế các enzym cytochrome P ₄₅₀ . Điều này làm suy kiệt lượng ergosterol, dẫn đến phá vỡ tính thấm của màng tế bào.	1. Hấp thu qua đường uống 2. Được hấp thu tốt hơn khi pH giảm thấp – vì thể sự hấp thu kém đi khi sử dụng chung với nhóm antacid hoặc nhóm phong bế H ₂ 3. Đa phần chuyển hóa ở gan	1. Buồn nôn, nôn mửa và chán ăn 2. Độc gan 3. Ức chế hệ thống CYP ₄₅₀ làm suy giảm sự tổng hợp androgen và testosterone: a. Chứng vú to ở nam b. Liệt dương c. Giảm ham muốn tình dục d. Giảm sản xuất tinh trùng 4. Phát ban/ngứa	Hội chứng da-niêm mạc do nhiễm nấm Candida mạn tính	

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Miconazole và clotrimazole (đều thuộc nhóm imidazole)	Phong bế sự tổng hợp ergosterol bằng cách gây ức chế các enzym cytochrome P ₄₅₀	1. Sử dụng ngoài da 2. Uống (không được hấp thu toàn bộ)	Độc tính thấp lên gan khi sử dụng ngoài da	1. Các loại nhiễm nấm ngoài da a. Lang ben b. Nhiễm nấm Candida ngoài da c. Nấm da do sợi nấm 2. Dạng viên ngậm (nấm miệng do nhiễm candida) 3. Viên đặt âm đạo trong nấm âm đạo do nhiễm candida	
Fluconazole (một loại triazole)	Phong bế sự tổng hợp ergosterol bằng cách gây ức chế các enzym cytochrome P ₄₅₀	1. Hấp thu qua đường uống 2. Còn có thể dùng đường IV	Độc tính ít hơn ketoconazole. Không can thiệp vào quá trình tổng hợp testosterone 1. Buồn nôn 2. Phát ban 3. Đau đầu	1. Nhiễm nấm Candida ở miệng, thực quản, âm đạo. 2. Thay thế cho amphotericin B trong việc điều trị: a. Nhiễm nấm Candida toàn thân b. Viêm màng não do nhiễm Cryptococcus c. Bệnh nấm coccidioidomycosis ở phổi và ngoài phổi (nhưng fluconazole không được dùng để điều trị viêm màng não do coccidioides)	
Itraconazole (một loại triazole)	Phong bế sự tổng hợp ergosterol bằng cách gây ức chế các enzym cytochrome P ₄₅₀	1. Hấp thu qua đường uống 2. Được chuyển hóa và bài xuất qua gan 3. Có thể dùng đường IV	Độc tính ít hơn ketoconazole. Không can thiệp vào quá trình tổng hợp testosterone 1. Buồn nôn 2. Phát ban 3. Đau đầu	Là một sự lựa chọn để điều trị các loại bệnh nấm: a. Blastomycosis b. Histoplasmosis c. Coccidioidomycosis d. Sporotrichosis e. Chromomycosis f. Aspergillosis thể xâm nhiễm	Tăng độ hấp thu khi sử dụng chung với các thức uống có tính acid (như là nước cam hoặc cola)

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Voriconazole	Phong bế sự tổng hợp ergosterol bằng cách gây ức chế các enzym cytochrome P ₄₅₀	1. Hấp thu qua đường uống 2. Còn có thể dùng đường IV	1. Nhạy cảm với ánh sáng 2. Phát ban 3. Tăng men gan	Có phổ tác dụng rộng để chống lại nhiều loại nấm. Hiện nay nó được sử dụng chủ yếu để điều trị: a. Aspergillus b. Candida kháng fluconazole c. Dự phòng kháng nấm ở những người được ghép tủy xương	Không được sử dụng đường IV cho những bệnh nhân suy giảm chức năng thận (độ thanh thải creatinin <50)
Posaconazole	Phong bế sự tổng hợp ergosterol bằng cách gây ức chế các enzym cytochrome P ₄₅₀	Uống	Một vài tác dụng trong những thí nghiệm ban đầu	Phổ tác dụng rộng bao gồm cả Rhizopus sp	
Nhóm Echinocandin	Ức chế sự tổng hợp vách tế bào của nấm bằng cách gây ức chế 1,3 D-glucan synthase	Tiêm tĩnh mạch	1. Khả năng dung nạp tốt 2. Tiêm có thể gây ra chứng đỏ bừng mặt do giải phóng histamin	1. Là loại thuốc tác dụng rất tốt lên candida (bao gồm cả những chủng đề kháng với fluconazole) 2. Được sử dụng để cứu cánh những trường hợp nhiễm aspergillus	
Terbinafine	Phong bế sự tổng hợp ergosterol bằng cách ức chế squalene epoxide	1. Uống 2. Bôi ngoài da	1. Hiếm gây tác dụng phụ lên đường tiêu hóa 2. Hiếm gây phát ban 3. Hiếm gây bệnh giảm bạch cầu hạt thuận nghịch	1. Được sử dụng chủ yếu cho những trường hợp nhiễm nấm da do nấm sợi – đã được thay thế phần lớn bằng griseofulvin trong điều trị nấm móng tay	

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Nystatin	Tạo các lỗ trên ergosterol: điều này làm gia tăng tính thấm của màng tế bào, làm chết tế bào	1. Không được hấp thu từ đường tiêu hóa: cho nên việc sử dụng dạng sẽ giúp điều trị dọc theo đường tiêu hóa 2. Sử dụng bôi ngoài da cho các loại nhiễm nấm ở da và âm đạo 3. Rất độc khi dùng đường IV	Độc tính cao khi dùng đường IV	1. Nhiễm nấm Candida ở miệng, thực quản và dạ dày (dùng theo đường uống) 2. Nhiễm nấm Candida âm đạo (dùng bôi ngoài da)	Dùng “nystatin, swish and swallow”
Griseofulvin	Gây ức chế sự phân chia của tế bào, bằng cách phá vỡ sự hình thành sợi thoi vô sắc	1. Hấp thu qua đường uống 2. Tăng độ hấp thu khi dùng chung với thức ăn nhiều chất béo 3. Lắng đọng ở keratin 4. Được bài xuất qua phân	1. Đau đầu, buồn nôn, nôn mửa, nhạy cảm với ánh sáng và rối loạn tâm thần 2. Suy tủy xương	Nấm da do sợi nấm ở da, tóc, móng	Tác động rất chậm!!!
Kali iodua			Phát ban	Bệnh nấm sporotrichosis ở da	“You get Sporotrichosis while Potting plants”

PHẦN IV. KÝ SINH TRÙNG

CHƯƠNG 31. ĐỘNG VẬT NGUYÊN SINH

Động vật nguyên sinh (protozoa) là sinh vật sống tự do, đơn bào, nhân thực với một lớp màng sinh chất và nhiều bào quan, bao gồm 1 – 2 nhân tế bào, ty thể, không bào tiêu hóa thức ăn (food vacuole), và mạng lưới nội chất. Chúng có rất nhiều kích cỡ, từ 5µm cho đến 2mm. Chúng có một lớp màng bào tương ở bên ngoài (ectoplasm) và một lớp bên trong (endoplasm), hai lớp màng này xuất hiện khác biệt với nhau khi quan sát dưới kính hiển vi.

Động vật nguyên sinh nuốt các mẫu thức ăn rắn thông qua một cái “miệng” nhỏ được gọi là **bào khẩu** (cytostome). Lấy ví dụ, các amip (*Entamoeba histolytica*) có thể nuốt các tế bào hồng cầu của con người vào trong tế bào chất của chúng. Động vật nguyên sinh sinh sản vô tính (asexual), qua quá trình sao chép ADN rồi sau đó phân chia thành 2 tế bào. Động vật nguyên sinh còn sinh sản hữu tính bằng cách tiếp hợp (fusion) 2 tế bào, sau đó trao đổi ADN với nhau và tách thành 2 tế bào thêm lần nữa.

Khi được tiếp xúc với môi trường mới (như là những thay đổi về nhiệt độ, di chuyển xuống đường ruột, các chất hóa học), động vật nguyên sinh có thể tiết ra một lớp bảo vệ và co lại vào bên trong chiếc vỏ bọc bao xung quanh, được gọi là **bào nang** (cyst). Dạng bào nang này gây ra lây nhiễm khi con người nuốt phải chúng. Sau khi nuốt phải nó sẽ chuyển đổi ngược trở lại thành dạng hoạt động, được gọi là **duỡng bào** (trophozoite).

ĐỘNG VẬT NGUYÊN SINH ĐƯỜNG RUỘT

Có 5 loại động vật nguyên sinh đường ruột gây ra bệnh tiêu chảy. *Entamoeba histolytica* gây tiêu chảy ra máu, và *Giardia lamblia* và *Cyclospora cayetanensis* gây chứng tiêu chảy không ra máu. Cả hai đều xảy ra ở những người bình thường. *Cryptosporidium* và *Isospora belli* gây ra tiêu chảy nghiêm trọng ở những người bị suy giảm hệ thống miễn dịch (như là ở những bệnh nhân AIDS)

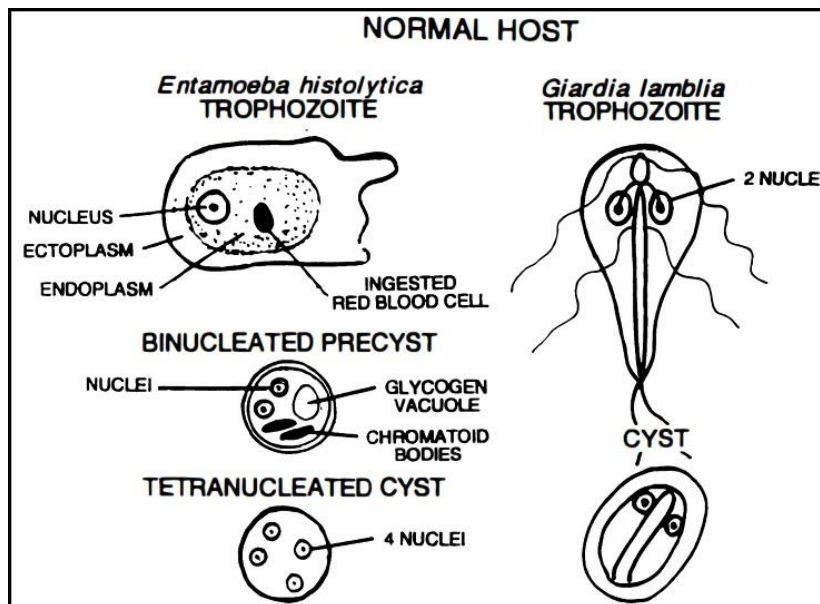
Entamoeba histolytica

Đây là sinh vật thuộc loài amip điển hình mà chúng ta hầu như đều đã được nghe nói tới. Nó di chuyển bằng cách kéo dài các nhánh của chất nguyên sinh, được gọi là **giả túc** (pseudopodia). Giả túc kéo chúng đi tới hoặc bao quanh các mẫu thức ăn.

Tỷ lệ chính xác về độ lây nhiễm vẫn chưa được biết rõ, nhưng có tỷ lệ cao ở các quốc gia đang phát triển và ở những người nhập cư đến Mỹ. Tài liệu cũ về tỷ lệ có sai sót do soi phân bằng kính hiển vi, điều này trước đây được sử dụng để sàng lọc và kiểm soát về mặt dịch tễ học, dẫn tới việc không thể phân biệt được sự khác nhau giữa *E. histolytica* và động vật nguyên sinh *Entamoeba dispar* đường ruột không gây bệnh. Hầu hết các nhiễm trùng với *E. histolytica* đều

không có triệu chứng, do amip sống một cách “yên bình” bên trong các túc chủ. Có những túc chủ trở thành dạng lây nhiễm, bào nang, cho những người khác theo con đường phân – miệng. Điều đáng chú ý là những người đồng tính nam thường là những thể mang bệnh không triệu chứng.

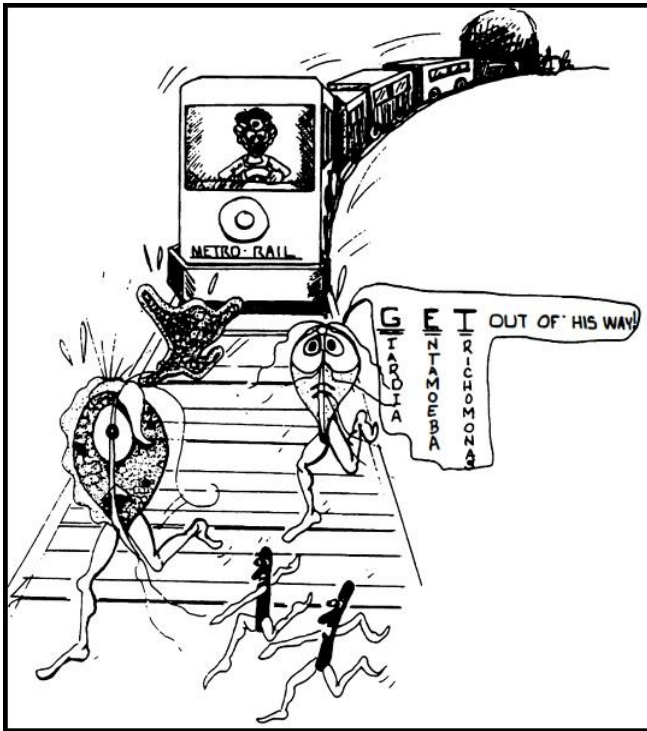
31.1. Dạng hoạt động thực dưỡng của amip đó là dưỡng bào, chúng di chuyển dọc theo thành ống tiêu hóa để ăn vi khuẩn, các động vật nguyên sinh khác, và thậm chí là các tế bào biểu mô ruột và tế bào hồng cầu của con người. Dưỡng bào có thể chuyển đổi thành dạng tiền bào nang, với 2 nhân tế bào, từ đó phát triển thành bào nang có bốn nhân tế bào (tetranucleated cyst) khi nó đi xuống và ra khỏi ruột già. Tiền bào nang (precyst) có chứa các ribosome được gọi là **thể chromatoid** (chromatoid body), cũng như là các không bào tiêu hóa thức ăn, cả hai sẽ được loại bỏ khi tế bào co lại để thành bào nang trưởng thành để lây nhiễm cho những người khác khi ăn phải chúng.



Đôi khi (10% số người bị lây nhiễm) các dưỡng bào xâm nhập vào biểu mô ruột gây viêm loét ruột. Điều này gây ra đau bụng, đi tiêu phân lỏng vài lần mỗi ngày, kèm máu và nhầy theo phân. Sự nhiễm trùng này có thể trở nên nghiêm trọng, kèm theo chảy máu, tiêu chảy dữ dội.

Dưỡng bào có thể xâm nhập vào dòng máu, gây ra abscess ở gan, sau đó đi qua cơ hoành để vào phổi. Tại đó dưỡng bào gây ra các ổ abscess ở phổi và thường gây ra tử vong (trên thế giới: 100.000 trường hợp tử vong mỗi năm).

Khi kiểm tra phân thấy có sự hiện diện của các bào nang hoặc các dưỡng bào. Các dưỡng bào có tế bào hồng cầu nằm bên trong tế bào chất cho thấy bệnh lý ở thể hoạt động, trong khi các bào nang hoặc dưỡng bào mà không có các tế bào hồng cầu nằm bên trong gợi ý thể mang bệnh không có triệu chứng. Các xét nghiệm tìm kháng nguyên trong phân hoặc đàm mủ thì hiện nay hầu hết đều nhạy cảm và đặc hiệu để chẩn đoán nhiễm trùng với *E. histolytica* và giúp chẩn đoán phân biệt nhiễm trùng do động vật nguyên sinh *E. dispar* không gây bệnh lý vẫn hay được xác minh bằng kính hiển vi. CAT scan hoặc hình ảnh siêu âm gan sẽ phát hiện các ổ abscess nếu có.



Việc phòng ngừa bằng việc giữ vệ sinh tốt: xử lý nước thải và lọc (đun sôi) nước một cách hợp lý. Điều trị chủ yếu với metronidazole, nhưng hiện nay tinidazole là một loại thuốc mới đã được FDA cho phép sử dụng thay thế. Nhìn chung, những loại thuốc này ra đời sau một loại thuốc đặc biệt trong việc tiêu diệt nội mạc lòng mạch như là paromomycin và iodoquinol.

31.2. Metro (metronidazole) chạy qua *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Trichomonas vaginalis*, và cầu khuẩn và trực khuẩn yếm khí bao gồm *Bacteroides fragilis*, *Clostridium difficile* và *Gardnerella vaginalis*. Loại thuốc này còn được gọi là Flagyl (tên thương mại) bởi vì nó tiêu diệt trùng roi, *Giardia* và *Trichomonas*.

Các Tác Dụng Phụ Của Metronidazole

Không được phép uống bia rượu khi dùng thuốc vì nó sẽ gây chóng mặt và ù tai, gây ra đau bụng cho những “hành khách” uống rượu (hiệu ứng Antabuse-disulfiram). Nếu bạn ăn “con tàu” (metro), như King Kong đã từng thử làm, thì bạn sẽ lãnh nguyên một mùi vị kim loại ở trong miệng của bạn.

Giardia lamblia

Giardia lamblia tồn tại ở 2 dạng: ở dạng bào nang và ở dạng trưởng thành, dưỡng bào di động trông giống như một con điều.

Ước tính tại Mỹ có khoảng 5% số người lớn mắc vi sinh vật này, hầu như không có triệu chứng. Các đợt bùng phát xảy ra khi uống phải nguồn nước ô nhiễm. Vi sinh vật này còn cư trú ở rất nhiều loài gặm nhấm và hải ly. Những người cắm trại thường bị nhiễm *Giardia lamblia* sau khi uống nước từ các dòng suối “trong veo”.

Sau khi nuốt phải bào nang, *Giardia lamblia* chuyển thành dạng dưỡng bào và đi “do thám” xuống và bám chặt vào thành ruột non. Khi vi sinh vật này “phủ” lên ruột non sẽ gây cản trở quá trình hấp thu chất béo của ruột. Do đó, phân được thải ra ngoài cùng với chất béo, có mùi rất **khủng khiếp!** Bệnh nhân sẽ tiêu chảy kèm theo chất nhầy, cùng với đau bụng do căng chướng hơi. Khi *Giardia* KHÔNG xâm nhập vào thành ruột, thì KHÔNG có máu ở trong phân!!!

Để chẩn đoán và kiểm soát *Giardia*:

1) Kiểm tra bào nang hoặc dưỡng bào trong phân

2) Bộ dụng cụ xét nghiệm miễn dịch để phát hiện kháng nguyên *Giardia lamblia* trong chất dịch được chiết xuất từ phân

3) Các biện pháp cải thiện vệ sinh tốt hơn

Điều trị những bệnh nhân này với **metronidazole** (xem **Mục 31.2**)

Cryptosporidium

Bây giờ thấy rõ ràng rằng loài sinh vật này có ở khắp mọi nơi! Nhiều loài động vật và con người đều có khả năng bị lây nhiễm và có khoảng 25% người Mỹ cho thấy đã có sự lây nhiễm trước đó từ bằng chứng huyết thanh học. Nó có thể gây ra các đợt bùng phát dịch tiêu chảy từ nguồn nước bị ô nhiễm của thành phố và ở các trung tâm dịch vụ chăm sóc trẻ sơ sinh theo ngày. Các trường hợp lẻ tẻ có thể xảy ra ở khách du lịch.

Cryptosporidium mà ta nuốt phải được bao bọc dưới dạng trứng nang (oocyst) có chứa 4 dưỡng bào hoạt động. Chu kỳ sống của nó xảy ra trong các tế bào biểu mô đường ruột, và nó gây ra bệnh tiêu chảy và đau bụng. Những triệu chứng sẽ tự khỏi ở những người có sức đề kháng bình thường. Tuy nhiên, ở những người bị suy giảm miễn dịch (bệnh nhân AIDS, bệnh nhân ung thư, những người cấy ghép cơ quan), thì vi sinh vật này gây ra bệnh tiêu chảy nghiêm trọng, kéo dài làm đe dọa tới tính mạng. Những bệnh nhân này có thể đi tiêu ra 3 – 17 lít phân mỗi ngày.

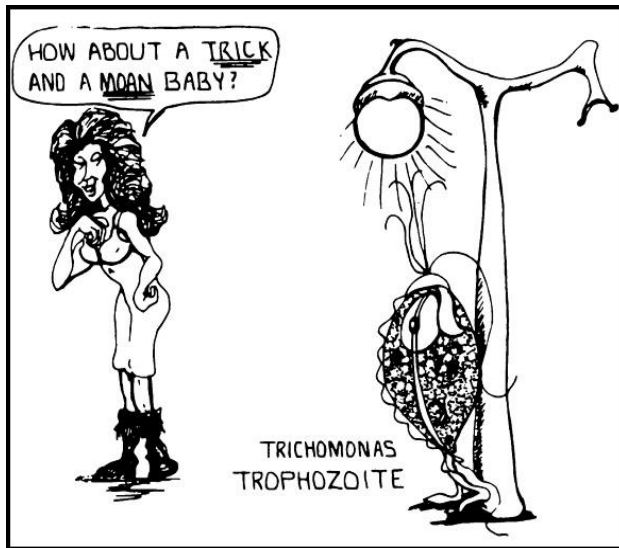
Việc điều trị cần dựa vào tình trạng miễn dịch của bệnh nhân. Đối với tiêu chảy kéo dài ở những người bình thường, nitazoxanide cho thấy có hiệu quả. Điều trị ở những người bị suy giảm miễn dịch đã trở nên chán nản. Ở những bệnh nhân này mục đích chính đó là phục hồi khả năng miễn dịch của họ, thường thì thông qua liệu pháp anti-retrovirus liều cao ở những bệnh nhân AIDS. Hoặc nitazoxanide hoặc paromomycin cùng hoặc không có azithromycin còn có thể sử dụng trong những trường hợp bệnh nhân khó điều trị.

Isospora và Cyclospora

Những vi sinh vật này có thể gây ra tiêu chảy cấp ở những người suy giảm miễn dịch. Chúng được lây truyền qua con đường phân – miệng. *Cyclospora* còn có thể liên quan đến các đợt bùng phát tiêu chảy có liên quan đến ngộ độc thực phẩm do quả mâm xôi bị ô nhiễm. Cả hai loài sinh vật này được chẩn đoán chủ yếu qua soi phân bằng kính hiển vi. Yêu cầu các bệnh học thực hiện nhuộm kháng acid...và **cả hai đều là sinh vật kháng acid!!** Kính hiển vi huỳnh quang (fluorescent microscopy) là giải pháp thay thế.

Cả hai đều được điều trị với trimethoprim/sulfamethoxazole.

ĐỘNG VẬT NGUYÊN SINH LÂY TRUYỀN QUA ĐƯỜNG TÌNH DỤC



Trichomonas vaginalis

31.3. *Trichomonas vaginalis* được lây truyền qua đường tình dục và cư trú ở âm đạo của người phụ nữ và niệu đạo của người nam. Thể dưỡng bào của *Trichomonas vaginalis* là một dạng động vật nguyên sinh có lông roi (giống như là *Giardia lamblia*).

Những bệnh nhân nữ khi mắc loại nhiễm trùng này có thể có những triệu chứng gồm ngứa, nóng rát khi tiểu và tiết nhiều dịch âm đạo. Khi quan sát bằng mỏ vịt bạn sẽ thấy dịch tiết âm đạo ở vòm âm đạo (vaginal vault) loãng, mỏng,

có bọt và có mùi hôi. Ở nam giới thường không có triệu chứng.

Để chẩn đoán *Trichomonas*:

- 1) Kiểm tra dịch tiết âm đạo trên kính hiển vi bằng phương pháp soi tươi (wet mount) sẽ thấy ký sinh trùng có tính di động cao.
- 2) Kiểm tra nước tiểu có thể thấy *Trichomonas vaginalis*.

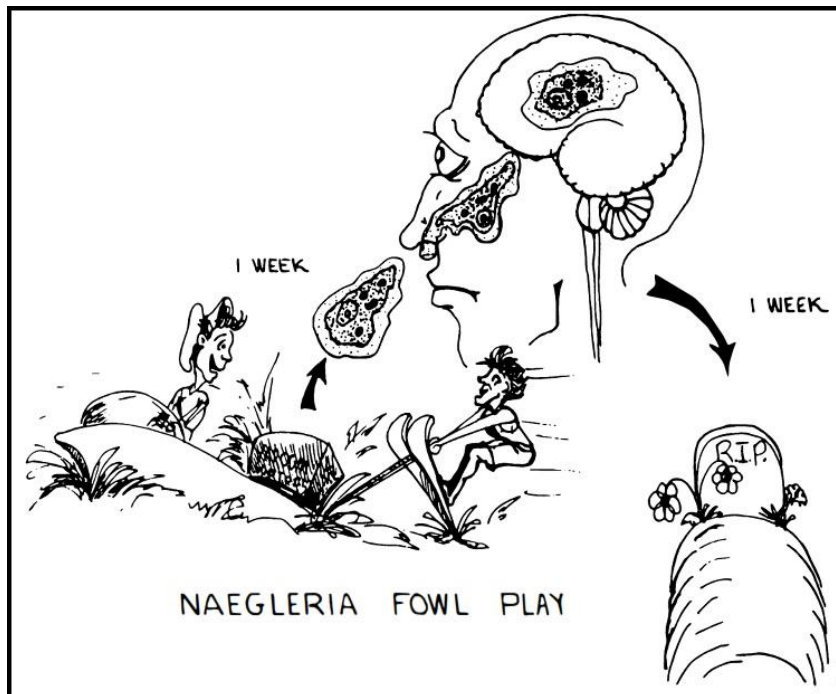
Điều trị bệnh nhân của bạn với **metronidazole** (xem **Mục 31.2**). Kiểm tra tổng quát bạn tình. Mặc dù nam giới thường không có triệu chứng gì; nhưng họ vẫn phải được điều trị hoặc nếu không bạn tình nữ sẽ bị tái nhiễm (vì sinh vật này không xâm nhiễm nên sẽ không gây ra tính miễn dịch).

AMIP SỐNG TỰ DO GÂY VIÊM MÀNG NÃO

Naegleria fowleri, *Acanthamoeba*, và *Balamuthia mandrillaris* là những amip sống tự do trong nước ngọt và trong đất ẩm ướt. Nhiễm trùng thường xảy ra vào những tháng hè khi mọi người bơi lội trong ao hồ nước ngọt và các hồ bơi, đó là nơi cư trú của những vi sinh vật này. Mặc dù có lượng lớn số người bị phơi nhiễm, nhưng nhiễm trùng lại hiếm khi xảy ra. Khi nhiễm trùng xảy ra thì chúng thường diễn tiến nhanh chóng và cuối cùng dẫn đến tử vong. Với trường hợp của *Naegleria fowleri*, vi sinh vật này xâm nhập qua niêm mạc mũi, đi qua mảnh sàng (cribiform plate), đi vào não và dịch não tủy. *Naegleria fowleri* sẽ gây ra con nhiễm trùng chết người đột ngột ở những người có sức đề kháng bình thường. *Acanthamoeba* và *Balamuthia mandrillaris* xâm nhập vào cơ thể thông qua đường hô hấp và các tổn thương ở trên da. *Acanthamoeba* và *Balamuthia* có xu hướng gây ra chứng viêm não dạng u hạt (granulomatous encephalitis) mang tính phức tạp hơn với tỷ lệ cao nhất ở những người bị suy giảm miễn dịch.

Naegleria fowleri

31.4. *Naegleria fowleri* được biết đến với **FOWL PLAY**^{*}, khi có khoảng 95% bệnh nhân sẽ tử vong trong vòng 1 tuần. Những người bị nhiễm trùng sẽ có biểu hiện sốt, đau đầu, cứng cổ, buồn nôn, nôn mửa, những điều này tương tự như một cơn viêm màng não do vi khuẩn. Nếu được hỏi, họ sẽ nói có tiền sử đi bơi lội cách đây khoảng 1 tuần trước đó. Xét nghiệm dịch não tủy (CSF) thấy có số lượng bạch cầu trung tính tăng cao, glucose giảm thấp, và protein cao, hoàn toàn giống như viêm màng não do vi khuẩn gây ra!!! Nhuộm Gram và nuôi cấy sẽ **KHÔNG** thấy vi khuẩn, và kiểm tra bằng kính hiển vi có thể thấy amip hoạt động.



Có hai bệnh nhân vẫn còn sống sót khi được điều trị với **amphotericin B** tiêm tủy sống, một loại thuốc kháng nấm.

Acanthamoeba

Acanthamoeba có vai trò gây ra nhiễm trùng não dạng u hạt, mạn tính ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch, như là bệnh nhân AIDS. Trong một chu kỳ 1 tuần, họ sẽ tiến triển cơn đau đầu, sốt, động kinh và các dấu hiệu thần kinh khu trú. Xét nghiệm dịch não tủy và mô não sẽ thấy *Acanthamoeba* ở cả giai đoạn bào nang và giai đoạn dưỡng bào. Việc điều trị rất khó khăn và có liên quan đến rất nhiều loại thuốc kháng nấm cùng với pentamidine.

***Fowl play:** Hay còn được biết là “Trò Chơi Gà” ở Mỹ, được mô phỏng theo kiểu giật xèng truyền thống. Người chơi sẽ trúng thưởng cao nhất khi một hàng đều ra con số 7. Ở đây, tác giả muốn nhấn mạnh đến chu kỳ tiến triển bệnh nhanh chóng trong vòng 7 ngày.

Vì sinh vật này còn có thể gây nhiễm trùng lên giác mạc (ở những người có hệ miễn dịch còn tốt), thường do mang kính áp tròng không được vệ sinh đúng cách. Việc nhiễm trùng giác mạc (keratitis) có thể dẫn đến mù lòa. Điều trị với những loại thuốc nhỏ mắt kháng khuẩn (antimicrobial).

Balamuthia mandrillaris

Amip gây viêm não *Balamuthia* đã được báo cáo trên khắp thế giới. Nó gây ra bệnh lý (với các u hạt) và các triệu chứng lâm sàng tương tự như *Acanthamoeba*. Khác biệt của nó ở chỗ đó là gây nhiễm trùng ở cả những người có miễn dịch còn tốt và người bị suy giảm miễn dịch. Thêm vào đó, *Balamuthia mandrillaris* có thể gây ra các tổn thương dạng u hạt mạn tính ở da hoặc đơn độc hoặc kết hợp với viêm não do amip. Các nghiên cứu chỉ ra rằng việc phơi nhiễm với *Balamuthia mandrillaris* thường khá phổ biến, đến nay hầu hết vẫn là không có triệu chứng. Với các trường hợp viêm não được gây ra bởi các loài amip sống tự do khác thì hầu như đều tử vong. Khi thử nghiệm in vitro cho thấy fluconazole, azithromycin, và pentamidine có một tác động.

31.5. Bảng so sánh *Naegleria*, *Acanthamoeba*, *Balamuthia mandrillaris*.

NAEGLERIA	ACANTHAMOEBA	B. MANDRILLARIS
Viêm não-màng não CẤP ở người bình thường	Viêm não-màng não MẠN ở những người suy giảm miễn dịch	Viêm não-màng não MẠN ở những người suy giảm miễn dịch và người có miễn dịch còn tốt
Ở não chỉ có amip trưởng thành (KHÔNG có bào nang)	Bào nang và amip trưởng thành được tìm thấy ở mô não	Bào nang và amip trưởng thành được tìm thấy ở mô não
Không gây nhiễm trùng lên giác mạc	Nhiễm trùng giác mạc: chẩn đoán bằng cách phết giác mạc	Các tổn thương dạng u hạt ở da: chẩn đoán bằng cách sinh thiết da

ĐỘNG VẬT NGUYÊN SINH CHỦ YẾU LÂY NHIỄM TRÊN BỆNH NHÂN AIDS

Hệ thống miễn dịch kém hiệu quả ở những bệnh nhân AIDS đã khiến cho họ mắc một số bệnh lý nhiễm trùng nhất định, mà những loại nhiễm trùng này hiếm khi ảnh hưởng cho những người có hệ miễn dịch tốt. Chúng ta đã thảo luận về 2 loại ký sinh trùng có thể gây ra bệnh lý tiêu chảy mạn tính, nghiêm trọng ở những bệnh nhân AIDS: *Cryptosporidium* và *Isospora*. Hai loại ký sinh trùng khác được tìm thấy ở những bệnh nhân AIDS phổ biến hơn so với dân số chung đó là *Toxoplasma gondii* và *Pneumocystis carinii*. Đây là những vi sinh vật cư trú hầu hết ở mọi người nhưng không gây ra vấn đề gì cho họ. Ở những bệnh nhân AIDS, khi mà số lượng tế bào T – hỗ trợ giảm thấp dưới 200 thì những ký sinh trùng này phát triển và gây ra bệnh lý.

Toxoplasma gondii

Có rất nhiều loài động vật bị nhiễm *Toxoplasma*, và con người bị lây nhiễm do nuốt phải bào nang từ thịt không được nấu chín (thịt lợn sống) hoặc thức ăn bị dính phân của mèo nhà. Những ổ nằm của mèo chính là nguồn lây nhiễm chính cho con người, có tới 80% số loài mèo bị lây nhiễm ở Mỹ. *Toxoplasma gondii* thực hiện quá trình sinh sản hữu tính bên trong mèo và được bài xuất qua phân ở dạng bào nang.

Động vật nguyên sinh này gây ra bệnh lý bằng cách tái kích hoạt từ nhiễm trùng tiềm ẩn ở một bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch hoặc gây nhiễm trùng tiên phát ở phụ nữ có thai (lây nhiễm cho bào thai).

1) Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch do AIDS hoặc người đang sử dụng các loại thuốc ức chế miễn dịch (trong ung thư hoặc cấy ghép cơ quan) có khả năng làm phát triển *Toxoplasma gondii* tiềm ẩn. Nhiễm trùng có thể hiện diện theo rất nhiều cách – kèm theo sốt, nổi hạch bạch huyết, gan và lách phì đại; viêm phổi; hoặc thường đi với nhiễm trùng ở não và màng não. Trong thực tế, viêm não do nhiễm *Toxoplasma* là một nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương phổ biến nhất ở những bệnh nhân AIDS. Nhiễm trùng ở não có thể liên quan đến một dạng loại khối (mass) đang phát triển, rất giống với khối u (tumor), kèm theo các triệu chứng đau đầu và các dấu hiệu thần kinh khu trú (động kinh, đi đứng khó khăn, liệt mềm, hoặc mất cảm giác). Nhiễm trùng ở võng mạc, viêm màng mạch – võng mạc mắt, cũng rất phổ biến, dẫn đến mất thị lực. Kiểm tra võng mạc thấy có các mảng màu vàng – trắng, phủ lông tơ (giống như sợi vải cotton).

2) *Toxoplasma* là một trong những vi sinh vật TORCHES có thể đi qua hàng rào máu – nhau thai (xem **Mục 27.2**). Việc lây nhiễm cho bào thai qua con đường nhau thai có thể xảy ra nếu như người mẹ chưa bao giờ bị phơi nhiễm từ trước đó với *Toxoplasma* nay bị lây nhiễm. Nhiễm *Toxoplasma* bẩm sinh không xảy ra ở người mẹ đã có dấu hiệu về huyết thanh học do đã phơi nhiễm trước đó, rất có thể là do phản ứng miễn dịch bảo vệ. **Phụ nữ mang thai nên tránh tiếp xúc với mèo!!**

Tương tự như rubella (xem Chương 29), nhiễm *Toxoplasma* bẩm sinh có thể gây ra rất nhiều vấn đề, bao gồm viêm màng mạch – võng mạc mắt, mù lòa, động kinh, chậm phát triển trí tuệ, viêm não và những khuyết tật khác. Nếu nhiễm trùng mắc phải ở giai đoạn sớm của thai kỳ thì bệnh lý trở nên nghiêm trọng, thường gây ra thai chết lưu. Có điều thú vị đó là những trẻ sơ sinh sau khi sinh ra một cách bình thường thì có thể tiến triển bệnh lý sau đó trong cuộc đời. Biến chứng phổ biến nhất của việc tái phát lâm sàng đó là viêm võng mạc (viêm màng mạch – võng mạc mắt, điều này có thể dẫn đến mù lòa), điều này thường bùng phát vào cuối cuộc đời (tỷ lệ cao nhất rơi vào thập kỷ thứ hai hoặc thứ ba).

Cần chú ý là ở người trưởng thành có khả năng miễn dịch tốt (như là phụ nữ mang thai như đã mô tả trên) khi bị lây nhiễm với *Toxoplasma gondii* thường mắc chứng phì đại đa hạch bạch huyết (generalized lymphnode enlargement).

BỨC TRANH TỔNG QUÁT: “In AIDS patients and fetuses *Toxoplasma gondii* is TOXIC to the BRAIN and EYES!!!”

Việc chẩn đoán nhiễm *Toxoplasma* có thể dựa vào:

- 1) CAT scan não sẽ cho thấy một khối **tăng** độ tương phản.
- 2) Kiểm tra võng mạc mắt sẽ thấy viêm võng mạc.
- 3) Huyết thanh học: nồng độ các globulin miễn dịch gia tăng gợi ý rằng bệnh nhân đã từng phơi nhiễm với vi sinh vật này.

Sulfadiazine cộng với pyrimethamine có thể được sử dụng để điều trị những bệnh nhân nhiễm *Toxoplasma* cấp.

***Pneumocystis carinii* (*P. jiroveci*)**

Pneumocystis carinii là một loại NẤM có hình dạng như chiếc đĩa bay mà trước đây đã từng được phân loại như là một loài động vật nguyên sinh nhưng tới bây giờ nó đã được minh chứng là có mối quan hệ gần gũi với hệ nấm. *Pneumocystis carinii* đã chính thức được đổi tên thành *Pneumocystis jiroveci*, nhưng vẫn còn chậm thích nghi với danh pháp mới này...do đó, để đơn giản thì chúng ta vẫn sẽ sử dụng cái tên cũ. Dường như vi sinh vật này xâm nhập vào phổi ở những người nhỏ tuổi và tồn tại ở trạng thái tiềm ẩn. Trong thực tế, dựa vào mức độ IgM và IgG, cho thấy rằng có khoảng 85% số trẻ em mắc các bệnh lý đường hô hấp ở thể nhẹ hoặc không có triệu chứng do nhiễm *Pneumocystis carinii* vào lúc 4 tuổi. Ở những người có chức năng hệ miễn dịch ổn định, thì vi sinh vật này sống một cách hòa bình bên trong phổi mà không gây ra bất kỳ triệu chứng gì. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch (bệnh nhân AIDS, bệnh nhân ung thư, và bệnh nhân cấy ghép cơ quan) thì vi sinh vật này có thể sinh sản nhanh chóng trong phổi và gây ra viêm phổi kẽ nghiêm trọng được gọi là **viêm phổi do *Pneumocystis carinii* (PCP)**.

PCP là một loại nhiễm khuẩn cơ hội phổ biến nhất ở những bệnh nhân AIDS. Khi không được điều trị phòng ngừa sẽ làm gia tăng 15% nguy cơ nhiễm khuẩn mỗi năm, nếu như số lượng tế bào T – hỗ trợ CD4+ giảm thấp dưới 200. Trên lâm sàng, bệnh lý này biểu hiện như sốt, khó thở, ho khan và thậm chí là tử vong nếu không được điều trị. Kiểm tra X-Quang có thể thấy hình ảnh thâm nhiễm lan tỏa hai bên phổi, hoặc có thể là bình thường.

Trường Hợp Về Người Phụ Nữ Khó Thở Do Không Có Tế Bào T – hỗ trợ

Một người phụ nữ 22 tuổi đến bệnh viện với biểu hiện sốt, và cảm thấy đau nhói ngực. Cô nói rằng không thấy có các biểu hiện lạ nhưng có sụt cân. Kiểm tra thực thể phát hiện có xuất hiện các hạch lympho lớn ở khắp nơi và có nhiều sùi mào gà ở đường sinh dục. Ta hãy chú ý rằng cô ta thở nhanh, nhịp thở 30 lần/phút.

Bạn hỏi lại tiền sử và biết được rằng cô ta có một đứa con đã bị nhiễm AIDS khi sinh. Trên phim X-Quang cho thấy có sự thâm nhiễm phổi kẽ lan tỏa xung quanh rốn phổi ở hai bên phổi, lan tỏa ít ra hai bên rìa phổi. Bạn cho chỉ định đếm chính xác số lượng tế bào T4 và thấy rằng có 150 tế bào T – hỗ trợ (bình thường phải hơn 1000).

Để chẩn đoán *Pneumocystis carinii* có thể dựa vào việc nhuộm bạc hoặc nhuộm các dịch tiết từ phế nang bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang, thấy có nấm giống như chiếc đĩa bay. Chất dịch tiết này có thể thu được như sau, theo thứ tự tăng dần của độ đặc hiệu:

- 1) Lấy mẫu đàm bằng cách xịt nước muối sinh lý vào bên trong phế quản và ho khạc đàm ra (độ đặc hiệu 60%).
- 2) Cho ống nội soi phế quản (bronchoscope) đi sâu vào bên trong cây phế quản, bơm nước muối sinh lý vào, rồi khi đó rửa sạch để cho nó trôi ra bên ngoài (rửa phế quản phế nang qua nội soi phế quản) (độ đặc hiệu 98%).
- 3) Sinh thiết phổi qua nội soi phế quản (độ đặc hiệu 100%).

Có khoảng 80% bệnh nhân AIDS sẽ có mắc viêm phổi do nhiễm *Pneumocystis carinii* (PCP) ít nhất một lần trong đời trừ khi được dự phòng bằng trimethoprim/sulfamethoxazole được chỉ định khi số lượng tế bào T CD4+ giảm ở mức 200 – 250. Có hơn 60% nhiễm trùng PCP đang được ngăn ngừa với liệu pháp dự phòng này! Những bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng có thể được điều trị với liều cao **trimethoprim/sulfamethoxazole** hoặc tiêm tĩnh mạch **pentamidine**.

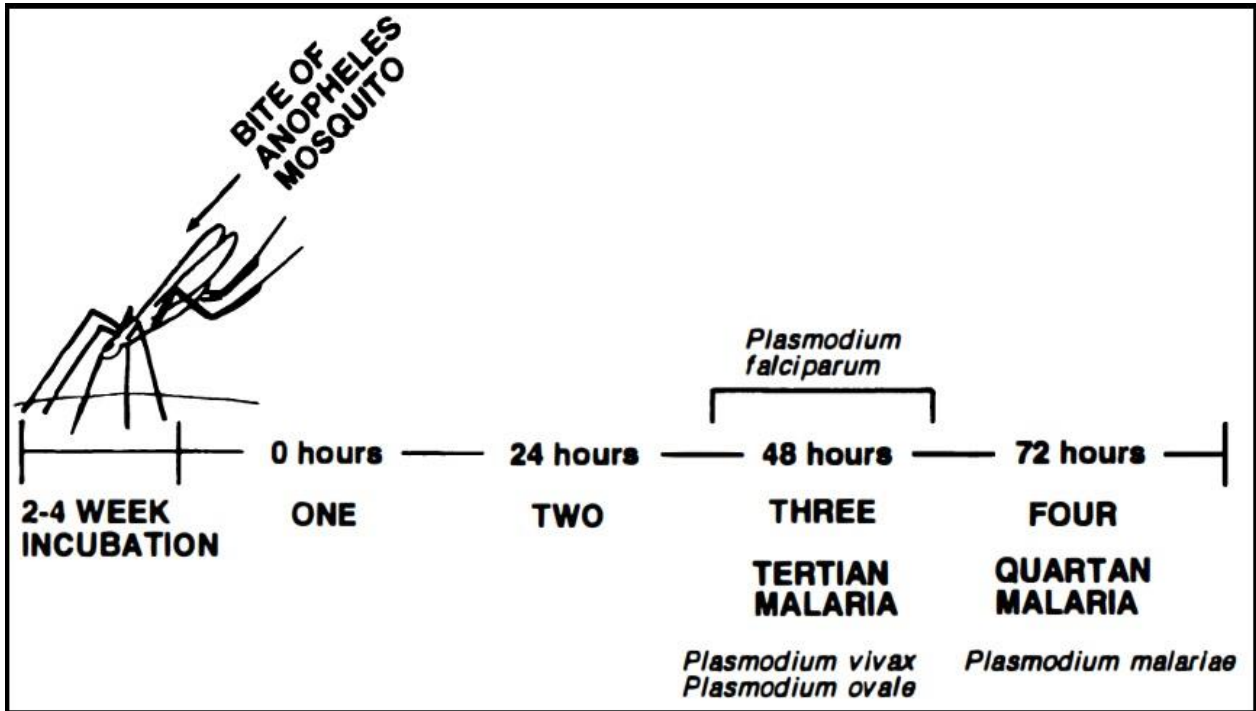
BỆNH SỐT RÉT

***Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*,
Plasmodium malariae, và *Plasmodium knowlesi***

Bệnh sốt rét (malaria) là một bệnh lý sốt được gây ra bởi 5 ký sinh trùng khác nhau: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, và gần đây đã được công nhận đó là *Plasmodium knowlesi*. Chúng lây nhiễm cho khoảng 300 – 500 triệu người trên thế giới mỗi năm, gây ra xấp xỉ 1 – 3 triệu cái chết. Loài muỗi anophel chứa những vi sinh vật này bên trong tuyến nước bọt của nó và tiêm chúng vào con người khi nó hút máu. Khi đó những vi sinh vật này phát triển ở trong gan và lây lan vào các tế bào hồng cầu con người, nơi chúng thực hiện sự sinh sản. Tế bào hồng cầu chứa đầy ký sinh trùng và vỡ ra. Khi các tế bào hồng cầu vỡ ra tại cùng một thời điểm, làm giải phóng ký sinh trùng vào dòng máu và làm chúng tiếp xúc với hệ thống miễn dịch, kết quả dẫn đến sốt.

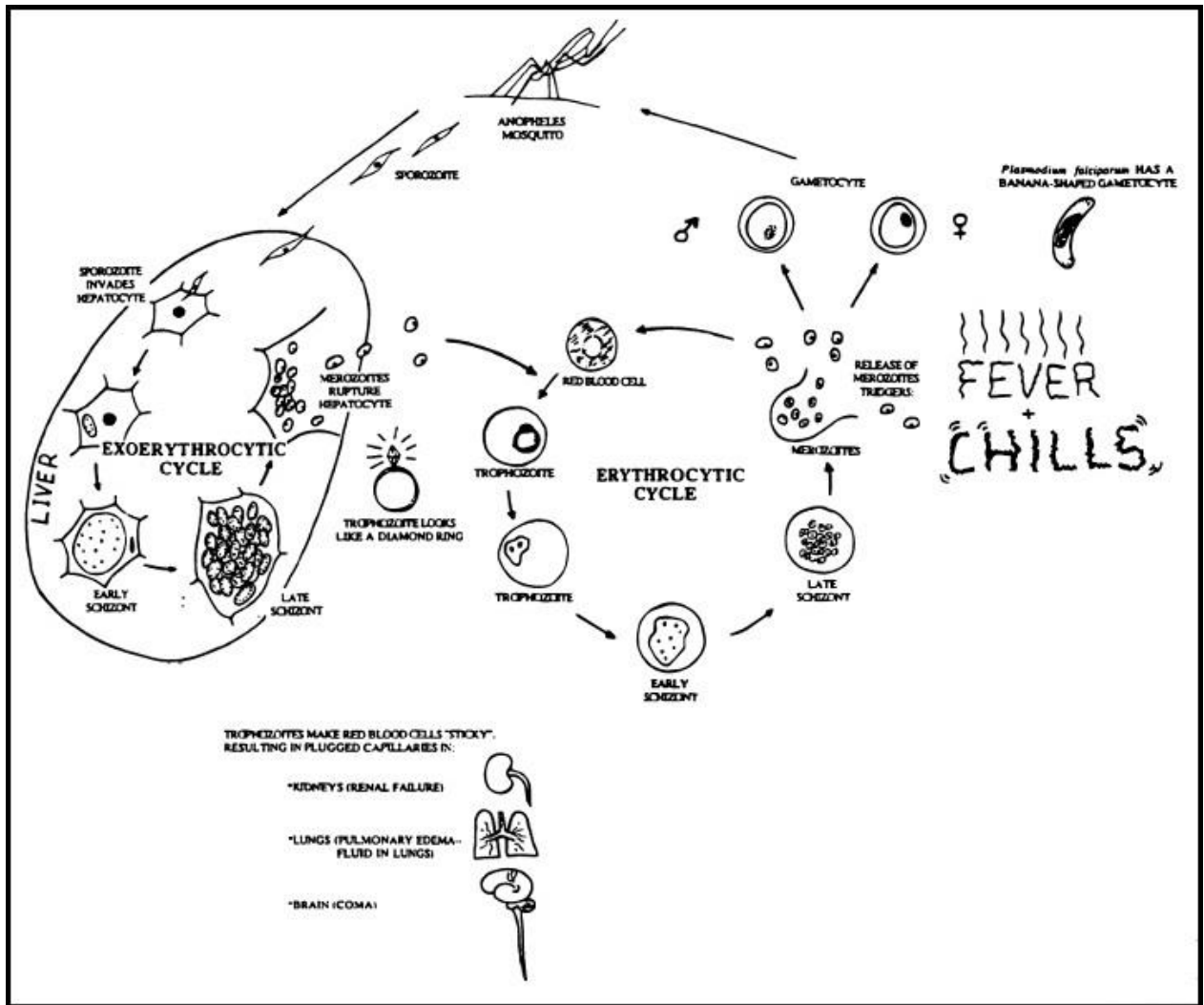
31.6. Các chủng *Plasmodium* khác nhau gây phá vỡ tế bào hồng cầu tại các khoảng thời gian khác nhau. *Plasmodium vivax* và *Plasmodium ovale* làm phá vỡ hồng cầu trong mỗi 48 giờ. Những người khi phát hiện bị lây nhiễm đã được bắt đầu đánh số là một (họ không đánh số không) và vì thế không giờ được gọi là **một**, 24 giờ được gọi là **hai**, và 48 giờ được gọi là **ba**. Cho nên, *P. vivax* và *P. ovale* gây ra cơn ớn lạnh và sốt sau đó là giai đoạn đỡ mệt mỏi trong mỗi 48 giờ, điều này được gọi là **cơn sốt rét cách ngày** (tertian malaria). *P. malariae* gây phá vỡ hồng cầu mỗi 72 giờ, gây ra các cơn sốt và ớn lạnh trong một vòng chu kỳ 3 ngày, sau đó là đỡ mệt mỏi. Điều này được gọi là **cơn sốt rét cách 4 ngày** (quartan malaria). *P. falciparum*, là ký

sinh trùng phổ biến và nguy hiểm nhất của *Plasmodium*, gây phá vỡ các tế bào hồng cầu một cách bất thường, giữa 36 – 48 giờ. Do đó, các cơn sốt và ớn lạnh có xu hướng hoặc rơi vào chu kỳ này hoặc tiếp diễn liên tục, kèm theo ít gây ra cơn ớn lạnh và đổ mồ hôi. *P. knowlesi*, tính định kỳ của nó lên con người vẫn chưa được hiểu rõ.



Chu Kỳ Sống Của Plasmodium

31.7. Chu kỳ sống của plasmodium là một phức hợp, kể từ khi ký sinh trùng phân chia thành rất nhiều dạng khác nhau cùng với các tên gọi khác nhau. Điều này rất quan trọng về mặt lâm sàng, bởi vì việc chẩn đoán bệnh lý dựa vào việc có thể xác định các dạng này bằng giọt máu của bệnh nhân. (Xem trang 442).



Hãy tưởng tượng bạn đang ở Kenya cùng với bệnh nhân đang bị run rẩy, sốt, và đổ mồ hôi. Bạn kéo chiếc kính hiển vi nhỏ có nguồn ánh sáng phản xạ qua gương, nghiêng chiếc gương để bắt lấy một chút ánh sáng mặt trời màu đỏ đậm của Châu Phi, và tập trung sự chú ý của bạn vào vệt máu nằm ở phía trước. Những giai đoạn trong vòng đời của chúng là gì và chúng trông như thế nào ?

Plasmodia thực hiện quá trình sinh sản hữu tính bên trong loài muỗi anophel và sinh sản vô tính bên trong gan và các tế bào hồng cầu của con người. Hãy cùng bắt đầu ở con người:

Plasmodium có hình dạng hình thoi, mỏng, di động được gọi là **thoa trùng** (sporozoite), chúng chui ra khỏi cái vôi của con muỗi và đi vào bên trong dòng máu của con người. Chúng đi đến gan và đào hố để chui vào bên trong tế bào gan. Đây là điểm mốc để bắt đầu **chu kỳ tiền hồng cầu** (pre – erythrocytic cycle) ở gan, được đặt tên như vậy là do chu kỳ này xảy ra trước khi xâm nhiễm vào bên trong các tế bào hồng cầu (erythrocyte). Thoa trùng tập trung lại thành hình

dạng như một quả bóng bên trong tế bào gan. Lúc này quả bóng đó được gọi là **thể tư dưỡng**, trải qua quá trình phân chia nhân tế bào tạo thành hàng ngàn nhân tế bào mới. Bây giờ khối to này là một tế bào với hàng ngàn nhân tế bào được gọi là **thể phân liệt** (schizont). Khi đó một lớp màng sinh chất được hình thành để bao lấy mỗi nhân tế bào, tạo thành hàng ngàn thể nhỏ (small body) được gọi là **tiết trùng** (mezozoite), hay ký sinh trùng non. Khi tế bào bị quá tải sẽ bị vỡ ra, làm giải phóng các tiết trùng vào bên trong gan và dòng máu. Một số sẽ tái nhiễm vào các tế bào gan khác giống với các thoa trùng đã làm như lúc đầu, lặp lại y như chu kỳ vừa mới thảo luận ở trên, nhưng bây giờ lại được gọi là **chu kỳ hậu hồng cầu** (exo – erythrocytic cycle).

Các tiết trùng khác sẽ đi vào trong hệ dòng máu và vào trong các tế bào hồng cầu để bắt đầu **chu kỳ hồng cầu**. Chu kỳ này tương tự như chu kỳ hậu hồng cầu, ngoại trừ việc nó xảy ra trong các tế bào hồng cầu thay vì là trong các tế bào gan. Tiết trùng tập trung lại thành dưỡng bào. Trong các tế bào hồng cầu thì dưỡng bào có hình dạng giống như một chiếc nhẫn kèm theo nhân trông giống như viên kim cương đính trên chiếc nhẫn. Sau đó quá trình phân chia chia xảy ra cùng với sự hình thành của một thể phân liệt đa nhân lớn. Tế bào chất bao xung quanh mỗi hạt nhân để hình thành các tiết trùng mới ở trong thể phân liệt cũ. Khi tế bào hồng cầu bị ly giải sẽ giải phóng các tiết trùng. Các tiết trùng được giải phóng sẽ kích thích đáp ứng miễn dịch bởi các biểu hiện như là sốt, ớn lạnh, đổ mồ hôi.

Các tiết trùng có thể tiếp tục xâm nhiễm vào các tế bào hồng cầu khác, và sau đó phát triển trong chu kỳ khác khoảng 2-3 ngày tiếp theo là phá vỡ hồng cầu và được giải phóng một lần nữa. Một vài tiết trùng sẽ thay đổi thành các **thể giao bào** (gametocyte) đực và cái. Đây là những tế bào sẽ lưu hành trong dòng máu và được bắt lấy bởi vết cắn của một con muỗi anopheles. Nếu chúng không được bắt lấy, chúng sẽ bị chết rất sớm.

Có hai chủng, *P. vivax* và *P. ovale*, tạo ra các **thể ngủ** (hypnozoites) ở trong gan, các thể này có thể phát triển qua nhiều năm sau đó, gây ra cơn sốt rét tái phát. Đây là lý do tại sao bạn sẽ được hỏi nếu như bạn đã từng bị sốt rét khi đi hiến máu (một kiểu sàng lọc máu đã bị nhiễm).

Khi ở trong con muỗi, các thể giao bào bị hút vào trong dạ dày, tại đó các thể giao bào đực và cái sẽ giao hợp. ADN được trộn lẫn và thể giao bào được giao hợp sẽ trở thành **ngang trứng**. Các nang trứng phân chia thành rất nhiều thoa trùng dạng hình con suốt rồi chúng lan tỏa bên trong con muỗi. Chúng có thể tìm đường đi vào trong các tuyến nước bọt của con muỗi và được tiêm vào trong con người để sinh sản vô tính.

Bệnh Sốt Rét

Bệnh sốt rét được biết đến trong việc gây ra các đợt ớn lạnh kèm sốt cao kéo dài nghiêm trọng có tính chu kỳ kèm đổ mồ hôi nhiều trong khoảng thời gian 48-72h. Các đợt này thường kéo dài khoảng 6h và có liên quan đến sự phá vỡ của các tế bào hồng cầu.

Bạn có thể hình dung rằng tất cả các chu kỳ ly giải hồng cầu đều do chúng phá hủy mà ra! Trong thực tế, *P. falciparum*, là loài hung hăng nhất, sẽ xâm nhập lên đến 30% lượng hồng cầu, điều này gây ra chứng thiếu máu và kết dính các tế bào hồng cầu. Những tế bào kết dính này sẽ

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

chặn kín các tiểu tĩnh mạch sau mao mạch (post-capillary venule) trong các cơ quan như là thận, phổi, thậm chí là não, dẫn đến xuất huyết và tắc nghẽn dòng máu đến các mô này. Suy thận, phù phổi và có thể xảy ra hôn mê, dẫn đến tử vong. Hầu hết các trường hợp tử vong xảy ra ở trẻ em dưới 5 tuổi ở Châu Phi hạ Sahara. Ở những trẻ này thường tiến triển **cơn sốt rét thể não** đặc trưng bởi các cơn động kinh, suy giảm ý thức và dẫn đến hôn mê. Thậm chí ngay cả khi được điều trị, thì cũng có khoảng 20% trẻ mắc sốt rét thể não sẽ tử vong.

Những người bị nhiễm còn mắc chứng gan to và lách to. Gan và lách bị phì đại là do việc giữ lại các tế bào thực bào khi chúng đã bắt lấy một lượng lớn các mảnh vụn từ các tế bào hồng cầu bị phá vỡ. Lách phì đại còn liên quan đến việc các tế bào hồng cầu bị phá vỡ.

Có rất nhiều người Châu Mỹ gốc Phi và người Châu Phi đã đề kháng với sự xâm nhiễm của *P.vivax* và *P.falciparum*. Sự đề kháng với *P.vivax* được dựa trên sự khiếm khuyết của các kháng nguyên **Duffy a** và **b** trên bề mặt tế bào hồng cầu mà *P.vivax* sử dụng để gắn kết. Bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm (hemoglobin AS) dường như giúp bảo vệ các tế bào hồng cầu khỏi sự xâm nhiễm của *P.vivax*. Người ta cho rằng sốt rét địa phương ở lục địa Châu Phi đã đến quá trình chọn lọc Darwin, dẫn đến việc đặc tính hồng cầu hình liềm và sự khiếm khuyết Duffy a và b có mức độ cao ở những người Châu Phi và người Châu Mỹ gốc Phi.

31.8. Bảng so sánh các loài Plasmodia.

	PLASMODIUM FALCIPARUM	PLASMODIUM VIVAX & OVALE	PLASMODIUM MALARIAE	PLASMODIUM KNOWLESI
Các đợt sốt và ớn lạnh	Thường liên tục	Khoảng 48h (dạng sốt cách nhật)	Khoảng 72h (dạng sốt cách 4 ngày)	Chưa biết
Sinh sản liên tục trong gan (thể ngủ, giai đoạn tiềm ẩn)	NO!	YES!	NO!	NO!
Thiếu máu	YES	YES	YES	YES
Các biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng	YES (thận và não)	NO	NO	YES
Chloroquine dương tính	No, ngoại trừ các khu vực ở Trung Mỹ	YES	YES	YES

Chẩn Đoán

1) Xét nghiệm phết các mẫu máu dày và mỏng (1000x), dưới sự phóng đại của chất dầu, sẽ thấy các thể tư dưỡng và thể phân liệt nằm bên trong các tế bào hồng cầu. Đôi khi có thể thấy thể giao bào.

2) Một số xét nghiệm chẩn đoán được dựa trên kháng nguyên nhanh đã được phát triển với độ nhạy cảm và độ đặc hiệu cao. Do chi phí cao mà chúng bị hạn chế ở một số quốc gia đang phát triển.

Kiểm Soát Sốt Rét

1) Ngăn ngừa muỗi đốt:

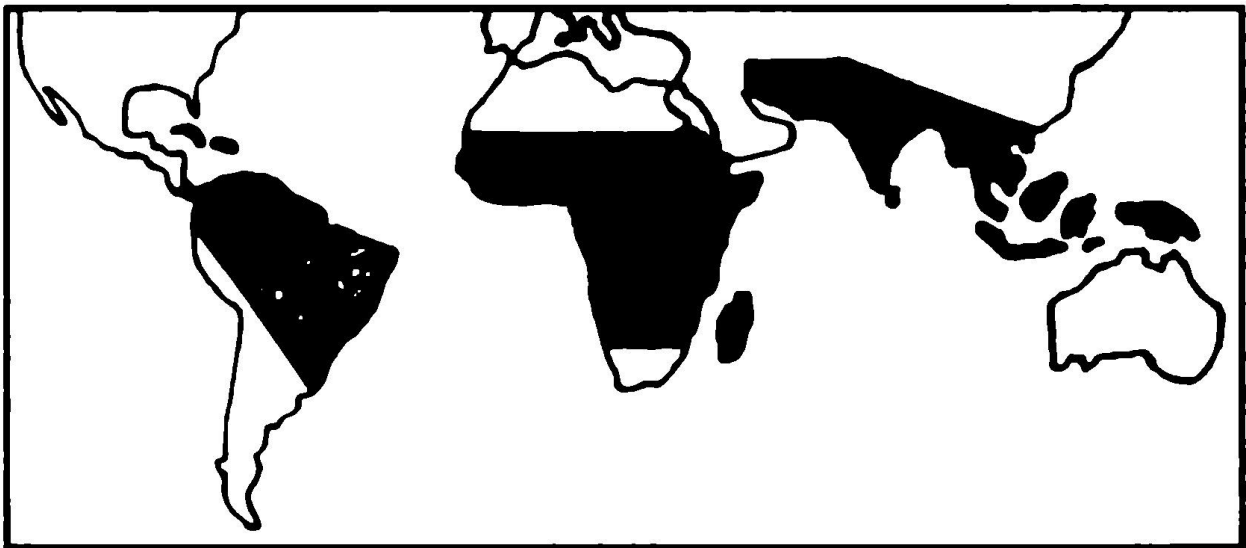
a) Loại bỏ vector truyền bệnh với các loại thuốc diệt côn trùng (pyrethins) vào lúc chập tối ở những khu vực ăn uống và ngủ.

b) Sử dụng các loại thuốc diệt muỗi (có chứa chất DEET) và màn chống muỗi, mặc áo tay dài và quần dài.

2) Dự phòng bằng các chất hóa dược cho khách du lịch: Atovaquoneproguanil, mefloquine, hay doxycycline là những loại hóa dược dự phòng phổ biến nhất khi đi du lịch đến những vùng có dịch sốt rét địa phương. Chỉ ở vùng Kênh đào Panama thuộc vùng bắc Trung Mỹ thì chloroquine là một sự lựa chọn trong phòng ngừa *P.falciparum*. Chloroquine vẫn là một loại thuốc có hiệu quả ngăn chặn các dạng bệnh sốt rét khác.

3) Chủng ngừa: Đây là mục đích cuối cùng, nhưng tiếc là vẫn chưa thực hiện được. Một ứng cử viên cho chủng ngừa, RTS,S/AS01 bắt đầu thử nghiệm giai đoạn III ở Kenya. Kết quả ban đầu có thấy giảm xấp xỉ 50% trường hợp sốt rét lâm sàng ở trẻ em có độ tuổi 5 – 17 tháng.

31.9. Những khu vực *P.falciparum* đề kháng Chloroquine. Sốt rét là một loại bệnh lý ở vùng nhiệt đới, đang cắt ngang qua đường xích đạo. Những khu vực *P. falciparum* đề kháng Chloroquine bao gồm hầu hết ở Châu Phi, Kênh đào Panama thuộc vùng nam Trung Mỹ, Nam Mỹ, Ấn Độ và Đông Nam Á (xem bản đồ). Những khu vực nhạy cảm Chloroquine được giới hạn trong khu vực Kênh đào Panama thuộc bắc Trung Mỹ và Hispaniola.



Điều Trị Sốt Rét

Để điều trị bệnh sốt rét thì bạn phải biết về 2 khái niệm: 1) Các khu vực địa lý có *P.falciparum* nhạy cảm với các loại thuốc chống sốt rét (**Mục 31.9**) và 2) chủng loài *Plasmodium* gây lây nhiễm.

1) *P.malariae*, *P.vivax* và *P.ovale* đều nhạy cảm với **Chloroquine** (ngoại trừ ở New Guinea và một số rất ít ở Châu Á). Quá ngon xơi! Nhưng đừng quên rằng *P.vivax* và *P.ovale* có chu kỳ hậu hồng cầu trong gan và sẽ bảo vệ chúng khỏi Chloroquine. Độ cấp tính trong bệnh lây nhiễm sẽ lắng xuống, nhưng sẽ xảy ra tái phát. Điều trị với *Primaquine* sẽ tiêu diệt những tên ă”ăn nhò ở đậu” trong gan này.

Primaquine là loại thuốc chủ yếu (**prime**) trong việc tiêu diệt
P.vivax và *P.ovale* ở trong gan!

2) *Plasmodium falciparum*: Đây là một tên rất khó chịu, gây ra hầu hết chứng ly giải hồng cầu, tổn thương các cơ quan và tử vong.

a) Các vùng còn nhạy cảm với Chloroquine: Hừ, tôi tự hỏi sử dụng loại thuốc nào đây??
Chloroquine đơn độc là vừa đủ vì *P.falciparum* không có chu kỳ hậu hồng cầu.

b) Các vùng đã đề kháng với Chloroquine: Những sự lựa chọn để điều trị bao gồm **quinin** (**quinidine**, là một loại thuốc chống loạn nhịp, là loại thuốc đắt tiền hơn nhưng vẫn được sử dụng ở Hoa Kỳ và vẫn có hiệu quả), **artemether** (xem bên dưới), **atavaquone-proguanil**, **mefloquine**, và **pyrimethamine/sulfadoxine**. Loại nhiễm trùng nghiêm trọng (sốt rét thể não) được điều trị bằng quinine, quinidine, hay artemether IV hoặc IM. Việc điều trị kết hợp hai loại thuốc chống sốt rét đã trở thành quy luật trong việc đối mặt với gia tăng đề kháng thuốc nhanh chóng của *Plasmodium falciparum*.

Tin khẩn!!! Artemether là một liệu pháp mới cho sốt rét nghiêm trọng do *P.falciparum* ở trẻ em và người lớn!

P.falciparum đề kháng Chloroquine gây ra chứng sốt rét nghiêm trọng ở Châu Phi, gây tử vong cho khoảng 500.000 trẻ em mỗi năm (1-2 triệu trên toàn thế giới). Quinine là liệu pháp thích hợp hơn cho những khu vực này bởi vì nó có thể được dùng theo đường tiêm bắp (IM). Một loại thuốc mới có tên là artemether (hay người anh của nó là artesunate) được bắt nguồn từ phương pháp điều trị cổ truyền ở Trung Quốc (qinghaosu hay cây ngải tây!). Artemether có tác dụng chống lại *P.falciparum* đề kháng Chloroquine và đã được chứng minh là có tác dụng tốt tương đương quinine trong điều trị sốt rét nghiêm trọng. Thật không may là ngay cả khi được điều trị thì vẫn có 15-20% trẻ em mắc sốt rét thể não vẫn bị tử vong.

Có một số đặc tính chung ở những loại thuốc này (cũng xem **Mục.31-13**)

1) Tất cả những loại thuốc chống sốt rét có thể được chỉ định dùng **đường uống**.

2) Tất cả những loại thuốc chống sốt rét gây **rối loạn tiêu hóa** như là một tác dụng phụ chủ yếu.

3) Chloroquine, primaquine, và quinine đều gây tan máu ở bệnh nhân khiếm khuyết enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (khiếm khuyết G6PD thường xuất hiện ở những người Châu Phi, Địa Trung Hải và Đông Nam Á)

4) Chloroquine, quinine, quinidine và sulfadoxine/pyrimethamine đều an toàn cho tất cả phụ nữ mang thai ở tam cá nguyệt thứ ba. Không có đủ cơ sở về tác dụng của những loại thuốc khác.

Sự điều trị tối ưu với sốt rét do *P.knowlesi* vẫn chưa được biết rõ. Về mặt kinh nghiệm lâm sàng cho thấy sốt rét knowlesi không biến chứng đáp ứng tốt với chloroquine, quinine và artemether.

NHIỄM BABESIA

(*Babesia microti*, *Babesia divergens*)

Nhiễm babesia là một loại lây nhiễm cực kỳ giống với sốt rét. Nó được lây truyền qua vết cắn của những loài hút máu (ve trong trường hợp này) và khi nó xâm nhập thì có thể được nhìn thấy bên trong các tế bào hồng cầu. Nó còn gây ra sốt và tan máu (thiếu máu), giống như trong sốt rét. Nó khác biệt ở chỗ:

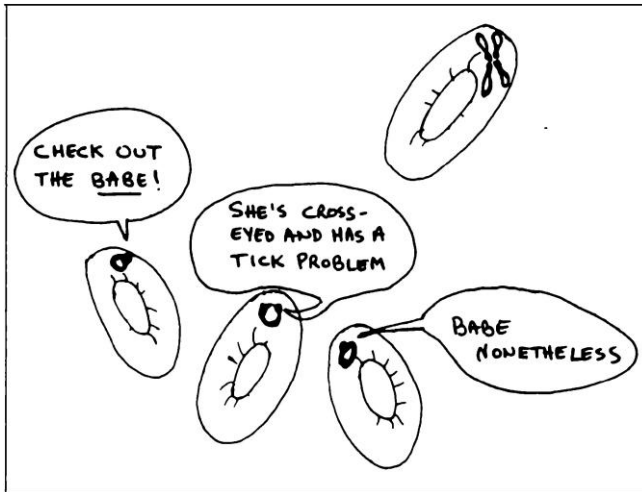
1) Có hơn 100 chủng loài *Babesia*, hầu hết gây ra bệnh lý ở gia súc và những loài chăn nuôi khác hay những loài động vật hoang dã.

2) *Babesia* được lây truyền qua vết cắn của con ve, chứ *không* phải con muỗi.

3) Chúng không gây ảnh hưởng lên các tế bào gan (vì thế không có giai đoạn hậu hồng cầu).

Ở vùng duyên hải đông bắc Hoa Kỳ (ví dụ Nantucket Island) *Babesia Microti* được lây truyền bởi vết cắn của một loài tương tự loài ve làm lây nhiễm bệnh lyme, *Ixodes scapularis*. Sau khi bám vào loài chuột chân trắng, loài gây lây nhiễm trung gian cho *B.microti*, loài ve này sẽ nhảy vào những người đánh golf thành thạo khi họ đi vào sân bãi.

Giống như *Plasmodium*, các thoa trùng *Babesia* đi ra từ các tuyến nước bọt của con ve để đi vào dòng máu của những tay golf bất hạnh. Các thoa trùng xâm nhiễm vào trong các tế bào hồng cầu và biệt hóa thành các thể tư dưỡng dạng hình quả lê hay dạng vòng nhẫn. Các thể tư dưỡng sinh sản vô tính và phân chia thành 4 tiết trùng dính lại với nhau, tạo thành một thể bốn (tetrad) dạng hình chữ thập hay dạng chữ x (“Chữ thập Mantit”). Kết quả là các tế bào hồng cầu chỉ bị ly giải nhẹ, do đó nhiễm trùng thường không có triệu chứng và dưới lâm sàng. Những bệnh nhân không có lách thì không thể diệt trừ được những vi sinh vật này và có thể bị nhiễm bệnh nghiêm trọng tương tự như sốt rét do *P.flaciparum*. (Gelfand, 1995; Persing, 1995). Điều trị ở những bệnh nhân bị lây nhiễm bằng cách kết hợp quinine và clindamycin hoặc atovaquone và azithromycin.

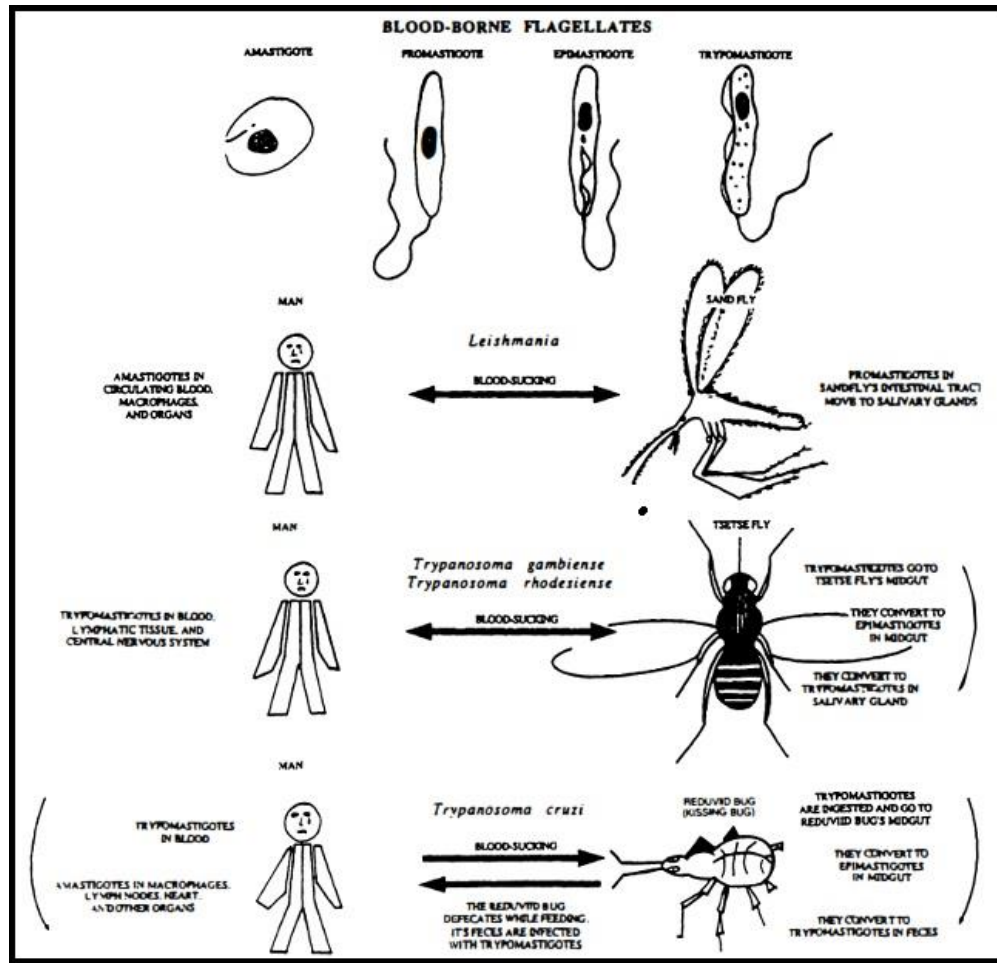


31.9A. Các tiết trùng Babesia trong “chiếc xe đẩy trẻ con”. Nhuộm Giemsa hay phết mẫu máu dày và mỏng sẽ thấy các tiết trùng có dạng vòng nhẵn nhìn rất giống *Plasmodium* và đặc biệt là có các thể bốn hình **chữ thập** hay hình chữ x (chữ thập Mantit). Được lây truyền bởi loài ve.

TRÙNG ROİ LÂY LAN QUA ĐƯỜNG MÁU (Leishmania và Trypanosoma)

31.10. *Leishmania* và *Trypanosoma* được lây truyền qua vết cắn của loài côn trùng hút máu. Mặc dù chúng gây ra những loại bệnh lý khác nhau, nhưng chúng đều trải qua các giai đoạn hình thái tương tự nhau ở túc chủ người và côn trùng. Chúng có thể tồn tại ở dạng các tế bào hình tròn mà không có lông roi, được gọi là **amastigotes**, hay dưới dạng di động có lông roi được gọi là **promastigotes**, **epimastigotes** và **trypomastigotes**. Chúng đều được đặt tên dựa theo vị trí gắn của sợi roi đơn độc. Tất cả những vi sinh vật này ban đầu đều gây ra một vết loét da tại vị trí vết cắn của côn trùng, sau đó lan ra toàn cơ thể

Những ký sinh trùng này còn có thể được lây truyền thông qua sự lây truyền từ các sản phẩm của máu.



Nhiễm Leishmania

(*Leishmania tropica*, *Leishmania chagasi*, *Leishmania major*,
Leishmania braziliensis, *Leishmania donovani*)

Leishmania thuộc loại từ động vật truyền sang người, được mang bởi các loài gặm nhấm, chó, cáo, và được lây truyền tới con người bởi vết cắn của loài ruồi cát (sandfly). Bệnh nhiễm *Leishmania* được phát hiện ở Nam và Trung Mỹ, Châu Phi và Trung Đông.

Sau khi lây truyền từ ruồi cát, dạng promastigote xâm nhiễm vào các tế bào thực bào (đại thực bào) và chuyển thành dạng amastigote không di động. Dạng amastigote sinh sôi bên trong các tế bào thực bào ở các hạch bạch huyết, lách, gan và tủy xương (hệ thống vòng nội mô). (xem **Mục 31.10**).

Các loại bệnh lý khác nhau được gây ra bởi *Leishmania* phụ thuộc vào tính xâm nhiễm của những chủng loài cũng như là đáp ứng miễn dịch của túc chủ. Các đáp ứng miễn dịch của túc chủ lại phụ thuộc vào khả năng chống cự của tế bào trung gian. Đường như có một số bệnh nhân bị di truyền thiếu đi khả năng chống lại *Leishmania* và sẽ mắc bệnh nghiêm trọng hơn. Nhiễm *Leishmania* là loại bệnh lý nghiêm trọng có phạm vi rộng: từ một vết loét đơn thuần sẽ lành đi mà không cần điều trị, đến rất nhiều vết loét lan tỏa rộng ở da và màng niêm mạc, đến tình trạng nhiễm khuẩn rất nghiêm trọng đang ăn sâu vào các cơ quan thuộc hệ võng nội mô, lách và gan. Chú ý rằng điều này tương tự như bệnh phong (xem Chương 15), trong đó sự khác biệt về mặt đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào của túc chủ dẫn đến nhiều mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Có 3 dạng lâm sàng của bệnh lý này:

- 1) Nhiễm *Leishmania* thể da
 - a) Tổn thương da thể đơn thuần
 - b) Tổn thương da thể lan tỏa
- 2) Nhiễm *Leishmania* thể da niêm.
- 3) Nhiễm *Leishmania* thể nội tạng

Nhiễm *Leishmania* thể da

Một con ruồi cát tiêm *Leishmania* vào trong da, tại đó chúng di chuyển đến các tế bào thuộc hệ võng nội mô (được các thực bào bắt giữ ở các hạch bạch huyết). Ngay tại vết cắn của ruồi cát, tiến triển một vết loét da được gọi là “loét phượng đông”. Vết loét này tự lành hẳn trong khoảng một năm, để lại vết sẹo mất sắc tố (pale). Chẩn đoán được thực hiện bằng cách quan sát *Leishmani* từ các mẫu da được nhuộm trên nền vết loét.

Vì tính miễn dịch trung gian tế bào không bị ảnh hưởng cho nên hệ miễn dịch tấn công các vi sinh vật này dẫn đến tổn thương da (sự hình thành vết loét) và dọn dẹp ổ nhiễm (tương tự tình trạng của bệnh phong thể củ). Do tính nguyên vẹn của hệ miễn dịch trung gian tế bào, vi sinh vật này gây ra đáp ứng quá mẫn muộn. Chẩn đoán có thể được thực hiện bằng cách tiêm *Leishmania* đã chết vào nội bì (test da *Leishmania*). Giống với test da PPD trong bệnh lao, một nốt sần cứng nổi lên 48h sau đó củng cố cho chẩn đoán nhiễm *Leishmania*.

Bệnh lý này còn được phát hiện ở Châu Mỹ Latin và Texas, vì thế chúng được gọi là nhiễm *Leishmania* thể da Châu Mỹ.

Nhiễm *Leishmania* Thể Da Lan Tỏa

Ở Venezuela và Ethiopia, một dạng nhiễm *Leishmania* thể da mạn tính xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm hệ miễn dịch. Một tổn thương da dạng u cục phát triển lên nhưng không bị loét. Qua thời gian, có rất nhiều tổn thương dạng u cục phát sinh khắp cơ thể. Đôi khi có các tổn thương tập trung ở gần mũi. Nhiễm trùng nếu không được điều trị có thể kéo dài hơn 20 năm.

Bệnh lý lan tỏa ra vì hệ thống miễn dịch của túc chủ không có khả năng đáp ứng với sự xâm nhiễm của *Leishmania*, do khiếm khuyết tính miễn dịch qua trung gian tế bào. Cho nên, các thể promastigote có thể phát tán và nhiễm lên da, gây ra các tổn thương lan tỏa dạng u cục. Do khiếm khuyết hệ miễn dịch trung gian tế bào nên test da *Leishmania* là âm tính (tương tự với tình trạng trong bệnh phong thể u).

Nhiễm Leishmania Thể Da Niêm

Ban đầu một vết loét ở da, tương tự như nhiễm *Leishmania* thể da, phát sinh ở vị trí cắn của ruồi cát và tự lành sớm. Tuy nhiên, từ vài tháng cho tới vài năm sau thì phát triển các vết loét ở màng niêm mạc mũi và miệng. Nếu không được điều trị, sự nhiễm khuẩn này sẽ trở thành mạn tính, cùng với việc ăn mòn ở vách mũi, khẩu cái mềm và môi, trong một quá trình 20-40 năm. Tử vong có thể xảy ra do nhiễm khuẩn thứ phát.

Chẩn đoán có thể được thực hiện qua các mẫu cạo da.

Nhiễm Leishmania Thể Nội Tạng

Ruồi cát lây truyền *Leishmania donovani* hoặc *Leishmania chagasi* cho người (thông thường nhất là ở trẻ em bị suy dinh dưỡng), khi đó họ sẽ than phiền về sự khó chịu và rối loạn ở bụng, những cơn sốt nhẹ, chán ăn và sụt cân. Cơn đau bụng lan rộng này là do sự xâm nhiễm vào các tế bào thuộc hệ võng nội mô như lách, gan của *Leishmania donovani* (được bắt giữ bởi các thực bào), gây ra chứng gan to và lách to. Bệnh nhân còn tiến triển chứng thiếu máu nghiêm trọng và lượng tế bào bạch cầu có thể giảm rất thấp. Hầu hết các trường hợp (hơn 90%) bị tử vong nếu không được điều trị.

Việc chẩn đoán được thực hiện bằng sinh thiết gan và lách để phát hiện động vật nguyên sinh này. Cách khác, việc chẩn đoán có thể được thực hiện bằng cách cho thấy hàm lượng IgG anti-leishmania tăng cao. Test da Leishmanin cho kết quả âm tính khi bệnh lý đang hoạt động do khiếm khuyết khả năng miễn dịch qua trung gian tế bào.

Tất cả các dạng nhiễm *Leishmania* có thể được điều trị với **stibogluconate** thuộc hợp chất stinbi hóa trị năm (pentavalent antimony).

Bệnh Ngủ Châu Phi

(*Trypanosoma brucei rhodesiense* và *Trypanosoma brucei gambiense*)

Trypanosoma rhodesiense và *Trypanosoma gambiense* là những loài có vai trò gây ra chứng bệnh ngủ Châu Phi, chúng được lây truyền bởi vết cắn của loài **ruồi xê xê** (tsetse fly) hút máu. Sau khi cắn, dạng di động có lông roi của 2 loại vi sinh vật này, được gọi là trypomastigote, lây lan qua dòng máu để đi đến các hạch bạch huyết và hệ thần kinh trung ương (CNS) (xem **Mục 31.10**)

Biểu hiện đầu tiên là một vết loét da cứng, đỏ, đau tự lành trong vòng 2 tuần. Khi lan tỏa khắp cơ thể thì bệnh nhân có biểu hiện sốt, đau đầu, chóng mặt và sưng hạch bạch huyết. Những triệu

chúng này có thể kéo dài 1 tuần và sau đó cơn sốt giảm xuống trong một vài tuần rồi lại tiếp tục tái phát sốt. Kiểu sốt cách quãng này có thể xảy ra trong vài tháng. Cuối cùng tiến triển các triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương kèm theo chứng buồn ngủ vào ban ngày (do đó còn gọi là bệnh ngủ), các thay đổi về hành vi, đi lại khó khăn, nói lắp, và cuối cùng là hôn mê và tử vong.

Có 2 dạng bệnh ngủ Châu Phi. **Bệnh ngủ Tây Phi**, được gây ra bởi *Trypanosoma brucei gambiense*, đáng chú ý là quá trình tiến triển từ từ sốt, suy mòn, và cuối cùng là triệu chứng ở thần kinh. **Bệnh ngủ Đông Phi**, được gây ra bởi *Trypanosoma brucei rhodesiense*, tương tự như bệnh ngủ Tây Phi nhưng nghiêm trọng hơn rất nhiều, kèm theo tử vong trong vòng một vài tuần cho đến vài tháng. Có sự tiến triển rất nhanh chóng từ những cơn sốt hồi quy cho đến bệnh lý thần kinh (buồn ngủ, suy thoái tinh thần, hôn mê và tử vong).

Q: Tại sao những cơn sốt lại gián đoạn???

A: Glycoprotein biến đổi bề mặt (VSG). Các thể trypanosome được biến đổi cùng với 10 triệu phân tử của một glycoprotein đơn độc lặp lại được gọi là VSG (variable surface glycoprotein). Các thể trypanosome có các gen có thể tạo ra hàng nghìn VSG khác nhau. Chúng sẽ tạo ra và thể hiện, trên bề mặt của chúng, một loại VSG mới theo chu kỳ tự nhiên. Lúc nào cơ thể con người cũng phát triển các kháng thể trực tiếp chống lại VSG (và sốt là do đặc tính miễn dịch này gây ra), các thể trypanosome sản xuất ra thể hệ con cháu kèm một loại lớp áo ngoài VSG mới. Do đó, có những đợt kháng nguyên mới, làm cho những cơn sốt tái diễn và bảo vệ khỏi hệ miễn dịch của chúng ta. Điều này tương tự như biến thể kháng nguyên của *Borrelia recurrentis*, loại này gây ra chứng sốt hồi quy (xem **Mục 14.12**).

Việc chẩn đoán bao gồm quan sát thể trypomastigote trong máu ngoại vi, các hạch bạch huyết hoặc dịch não tủy. Gần đây nhất là test ngưng kết trên thẻ (card agglutination test) để kiểm tra các kháng thể anti-T. *brucei gambiense* trong mẫu huyết thanh, nhưng quan sát kính hiển vi vẫn nên được thực hiện.

Những bệnh nhân được điều trị với **suramin** hay **pentamidine** nếu như hệ thần kinh trung ương (CNS) không bị ảnh hưởng (suramin không thâm nhập được vào trong CNS). Khi ảnh hưởng lên CNS do nhiễm *T. brucei gambiense*, **eflornithine** cộng thêm **nifurtimox** được khuyến cáo sử dụng, cùng với hợp chất của arsen là **melarsoprol** được sử dụng như là một chất thay thế. Trong nhiễm trùng CNS do *T. brucei rhodesiense* thì **melarsoprol** là dòng thuốc đầu tiên được chọn lựa.

Bệnh Chagas

(*Trypanosoma cruzi*, Trypanosome Châu Mỹ)

Bệnh Chagas được gây ra bởi một loại trypanosome, nhưng về mặt sinh bệnh học và dịch tễ học thì lại khác rất nhiều so với các loại trypanosome Châu Phi. Đây thực ra là một loại bệnh lý thuộc vùng Châu Mỹ, từ phía Nam U.S (Texas), Mexico, Trung Mỹ và đi xuống Nam Mỹ. *T. cruzi* cư trú trong các loài động vật hoang dã như các loài gặm nhấm, thú có túi ôpôt, loài tatu, loài vector truyền bệnh đó là **bọ reduviid**, còn được gọi là rệp môi (kissing bug). Bọ đậu trên cơ

thể con người trong lúc họ ngủ và đào thải ra các thể trypomastigote *T.cruzi* theo phân của nó, khi đó các thể này “đào hầm” đi vào cơ thể con người. Thể trypomastigote cởi bỏ lớp màng thô ráp và lông roi của nó và cuộn tròn lại để tạo thành dạng thể amastigote, ở thể này chúng sinh sản rất nhanh chóng. Các vi sinh vật này xâm nhiễm khu trú ở da, các đại thực bào, các hạch bạch huyết và lan tràn vào dòng máu để đi tới các cơ quan (xem **Mục 31.10**).

Bệnh Chagas Cấp

Tại vùng da có ký sinh trùng xâm nhập, thì vùng da đó trở nên cứng, nóng được gọi là **chagoma**. Sau đó là lan khắp cơ thể kèm theo sốt, mệt mỏi và sưng phù các hạch bạch huyết. Các cơ quan có thể bị nhiễm trùng bao gồm tim và hệ thần kinh trung ương (CNS). Viêm cơ tim dẫn đến nhịp tim nhanh và các thay đổi trên điện tâm đồ, trong khi sự ảnh hưởng lên CNS có thể dẫn đến viêm não – màng não nghiêm trọng (thường xảy ra ở những bệnh nhân trẻ).

Bệnh lý cấp tính này tự khỏi trong khoảng 1 tháng và sau đó những bệnh nhân này đi vào **giai đoạn trung gian**. Trong giai đoạn này sẽ không có các triệu chứng, nhưng vẫn có một lượng thấp ký sinh trùng trong máu cũng như là các kháng thể chống *T.cruzi*. Hầu hết bệnh nhân sẽ duy trì giai đoạn trung gian trong cuộc đời.

Vì những lý do vẫn chưa hiểu rõ, mà sẽ có một vài bệnh nhân tiến triển bệnh Chagas mạn tính nhiều năm sau.

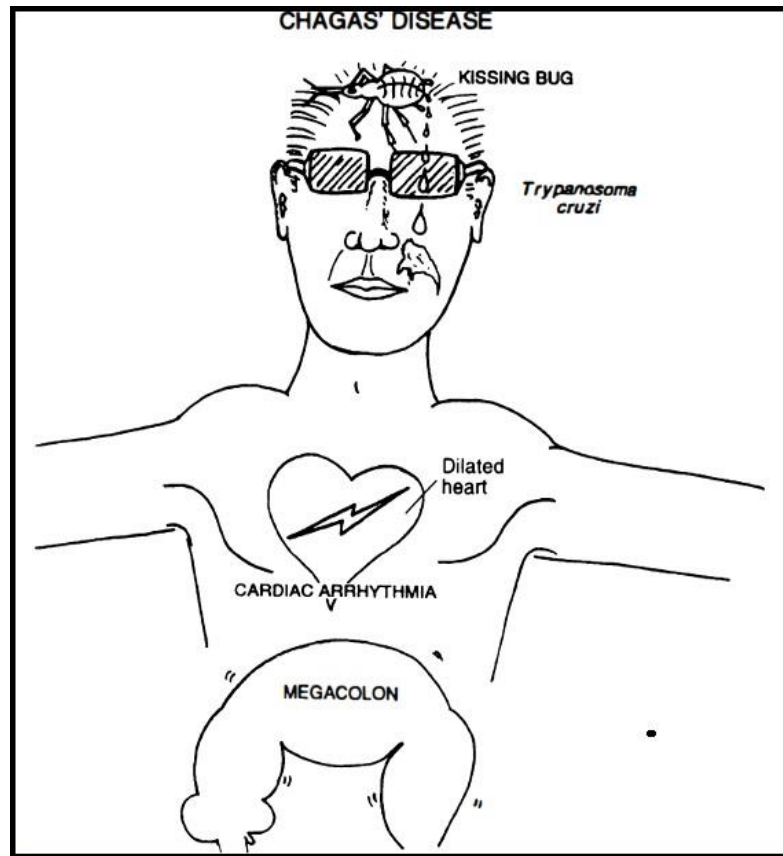
Bệnh Chagas Mạn

Cơ quan chủ yếu bị ảnh hưởng đó là tim và một số tạng rỗng như là đại tràng và thực quản. Các thể amastigote *T.cruzi* bên trong tế bào thường không thể tìm thấy và không rõ tại sao bệnh lại phát triển ở các cơ quan này.

1. **Tim:** Chứng loạn nhịp tim là biểu hiện sớm nhất (block nhĩ – thất và nhịp nhanh thất). Sau đó có sự gia tăng kích thước của tim và suy tim (bệnh giãn cơ tim).

2. **Bệnh phì đại đại tràng và thực quản:** Thực quản to, giãn và chức năng kém đi tiến triển cùng với các triệu chứng khó và đau khi nuốt và nôn ra thức ăn. Đại tràng bị giãn (megacolon) dẫn đến chứng táo bón và đau bụng.

31.11. *Trypanosoma cruzi* (Trypanosome Châu Mỹ). Hãy nhớ lại rằng *T.cruzi* gây ra chứng phì đại đại tràng, loạn nhịp trên điện tâm đồ, giãn cơ tim, và được lây truyền qua chất thải của rệp môi, hình ảnh Tom **Cruise** (một diễn viên người Mỹ).



Chẩn Đoán Và Điều Trị

Bệnh Chagas cấp:

1) Kiểm tra trực tiếp các thể trypomastigote di động trong máu

2) **Chẩn đoán dựa trên côn trùng** (xenodiagnosis): Xét nghiệm có độ nhạy này được tiến hành như sau: Bốn mươi con bọ reduviid nuôi trong phòng thí nghiệm được cho đậu lên trên bệnh nhân, và một tháng sau kiểm tra ruột của những con bọ này có chứa ký sinh trùng hay không.

Bệnh Chagas mạn:

Các dấu hiệu lâm sàng (bệnh tim và bệnh phì đại) đi cùng với bằng chứng về huyết thanh học của việc nhiễm *T.cruzi* từ trước giúp chẩn đoán giả định.

Mặc dù **nifurtimox** và **benznidazole** có thể được sử dụng cho những trường hợp cấp tính, nhưng đáp ứng với điều trị bệnh Chagas mạn tính lại ít có hiệu quả. Do đó, cá nhân mỗi người nên sử dụng các biện pháp đề phòng để ngăn chặn những “nụ hôn” từ rệp môi (thuốc diệt côn trùng, giăng màn).

Balantidium Coli

Nếu bạn không muốn bị tiêu chảy, thì đừng sử dụng thức ăn và nguồn nước đã bị ô nhiễm bởi chất thải của lợn! Lời khuyên này sẽ giúp ngăn chặn việc nuốt phải các nang *B.coli*. Các nang này sẽ phát triển thành các thể tự dưỡng có lông chuyển, và đi vào ruột non. Các thể tự dưỡng đào sâu vào thành ruột non, tại đó chúng tàn phá các vi khuẩn có lợi. Hầu hết những người bị nhiễm sẽ không có triệu chứng, trong khi một vài người lại bị tiêu chảy.

Các thể tự dưỡng *B.coli* là những động vật nguyên sinh sống ký sinh to nhất được tìm thấy trong đường ruột. Chẩn đoán được thực hiện bằng cách xác định các thể tự dưỡng có lông chuyển hoặc nang trong các mẫu phân. Tetracyclin có tác dụng điều trị loại lây nhiễm này.

CHƯƠNG 32. GIUN SÁN

Giun sán trong tiếng Hy Lạp là “helminths”. Giun sán thường có kích thước có thể nhìn thấy được bằng mắt, cho dù việc chẩn đoán thường yêu cầu soi kính hiển vi tìm trứng, một thứ không thể nhìn thấy được bằng mắt thường, ở trong phân. Chúng ta sẽ thảo luận về 16 loại giun sán có vai trò quan trọng trong việc lây nhiễm ở người. 10 loại đầu tiên là những loài **giun tròn (nematode)**, và 6 loại sau là những loài **sán dẹp** nguyên thủy (**platyhelminthes**). Bằng sự hiểu biết về vòng đời của chúng, ta có thể biết được các cách ngăn chặn lây nhiễm hoặc tiêu diệt giun sán.

Bên trong cơ thể con người thì thường không có đáp ứng miễn dịch với những loài giun sán ký sinh. Tuy nhiên, thường lại có các đáp ứng chỉ điểm (marked response) với giun sán hoặc trứng đã chết. Với rất nhiều sự lây nhiễm từ giun sán thì hệ miễn dịch của chúng ta đủ hiệu quả để đưa ra báo động – gia tăng mức độ của các bạch cầu ái toan ở trong máu – do đó hỗ trợ cho việc chẩn đoán.

GIUN TRÒN

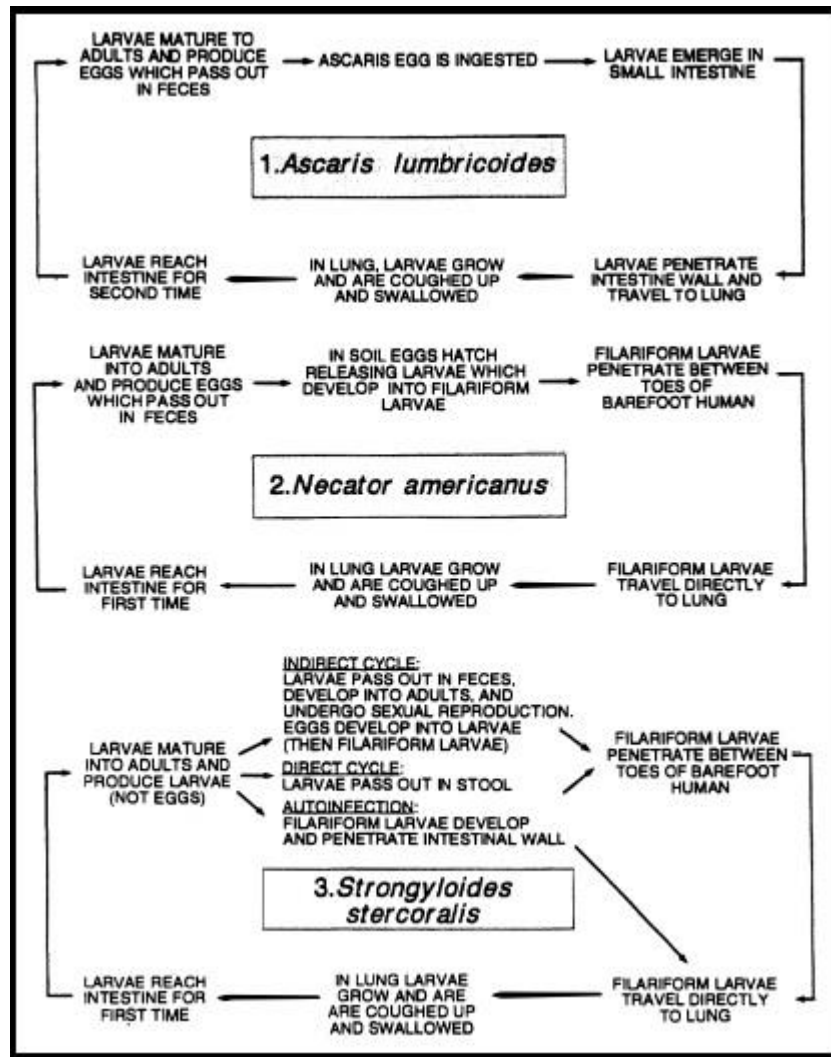
Giun Tròn Đường Ruột

Giun tròn “đường ruột” đều trưởng thành bên trong đường ruột ở những người trưởng thành. Các dạng ấu trùng của rất nhiều loài giun tròn có thể được phát tán khắp cơ thể chúng ta.

Có ba loại giun tròn gây lây nhiễm do việc nuốt phải trứng: *Ascaris lumbricoides* (giun đũa), *Trichuris trichiura* (giun tóc), và *Enterobius vermicularis* (giun kim). Có hai loại giun, *Necator americanus* (giun móc) và *Strongyloides stercoralis* (giun lươn), gây lây nhiễm do ấu trùng xâm nhập qua da, thường là ở bàn chân. *Trichinella spiralis* (giun xoắn) gây lây nhiễm do ăn phải thịt (thịt lợn) có chứa ấu trùng được bọc trong nang.

Khi lây nhiễm thì hầu như các giun tròn đường ruột này (ngoại trừ *Enterobius* và *Trichuris*, sống sẵn trong đường ruột) xâm nhập các mô khác tại một số giai đoạn trong vòng đời của chúng. Điều này làm kích thích hệ miễn dịch của chúng ta gia tăng lượng bạch cầu ái toan (eosinophil) trong máu.

32.1. Ba loại giun tròn đầu tiên (*Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus* và *Strongyloides stercoralis*) đều có dạng ấu trùng di chuyển qua các mô và đi vào trong phổi tại một số giai đoạn trong vòng đời của chúng. Ấu trùng phát triển trong phổi, khi ho chúng văng ra thì sẽ lại nuốt chúng vào trong đường ruột, tại đó chúng phát triển thành giun trưởng thành. (xem trang 445).



1. ***Ascaris lumbricoides***: Lây nhiễm xảy ra ở những vùng nhiệt đới và vùng núi thuộc phía nam U.S, khi con người **ăn thức ăn** đã bị nhiễm trứng giun. Ấu trùng chui ra khi trứng đi đến ruột non. Ấu trùng chui qua thành ruột non và “lạc trôi” trong dòng máu để đi đến phổi. Ấu trùng phát triển trong phế nang phổi cho đến khi chúng được ho ra và lại nuốt vào. Một lần nữa ấu trùng lại đi đến và phát triển ở ruột non người trưởng thành. Tại đó, mỗi con giun đẻ ra hơn 200 nghìn trứng mỗi ngày, và trứng được đào thải theo phân.

2. ***Necator americanus***: Dạng ấu trùng sống trong đất và ăn vi khuẩn và thực vật. Sau một tuần, chúng phát triển thành **ấu trùng dạng sợi** (filariform larva) có hình dáng dài, thon có thể xâm nhiễm qua da của con người. Ấu trùng dạng sợi này xâm nhiễm qua những ngón chân của những người đi chân đất. Ấu trùng trôi nổi trực tiếp đến phế nang phổi, tại đó chúng phát triển và được ho ra ngoài rồi lại được nuốt vào. Giun trưởng thành phát triển khi chúng đến ruột non, tại đó chúng gắn chặt miệng vào thành ruột non và hút máu. Tại thời điểm đó, những con giun móc này giao phối và giải phóng ra trứng đã thụ tinh.

3. ***Strongyloides stercoralis***: Các dạng ấu trùng trong đất xâm nhiễm qua da của con người và đi vào phổi. Ở đó chúng phát triển, được ho ra và rồi lại được nuốt vào trong ruột non, sau đó chúng phát triển thành dạng trưởng thành để đẻ trứng. Trứng **không được đào thải theo phân**. Thay vào đó là nở ra ấu trùng có lông chuyển và có thể thực hiện 3 việc sau:

a) **Tự lây nhiễm**: Ấu trùng có lông chuyển xâm nhiễm trực tiếp qua thành ruột non và đi vào phổi để tiếp tục vòng đời.

b) **Chu kỳ trực tiếp**: Ấu trùng có lông chuyển được thải qua phân, tồn tại trong đất, tiếp tục xâm nhiễm vào những người qua đường và di chuyển vào phổi. Chu kỳ hoàn chỉnh hầu như tương tự như *Necator americanus* (giun móc).

c) **Chu kỳ gián tiếp**: Đây là một chu kỳ sinh sản (sexual cycle) khi đó ấu trùng có lông chuyển được đào thải theo phân và khi ở trong đất chúng phát triển thành dạng trưởng thành đực và cái. Chúng giao phối trong đất và đẻ ra trứng đã thụ tinh. Sau đó nở ra ấu trùng có lông chuyển, tái nhiễm vào con người và rồi di chuyển đến phổi.

Ascaris lumbricoides

Xem lại **Mục 32.1**. Trong nhiễm *Ascaris* có thể ở thể nhẹ hoặc thể không triệu chứng. Ở thể nhiễm nặng bệnh nhân có thể tiến triển cơn đau quặn bụng. Nhiễm trùng nghiêm trọng có liên quan đến việc giun trưởng thành xâm nhiễm vào trong đường mật, túi mật, ruột thừa và gan. Trẻ em bị nhiễm giun nặng có thể mắc chứng suy dinh dưỡng vì giun cạnh tranh cùng thức ăn và đôi khi một khối lượng giun lớn có thể ức chế hoàn toàn sự hấp thu của ruột. Khi ấu trùng di chuyển vào trong phổi, bệnh nhân có thể tiến triển cơn ho, phổi có hình ảnh thâm nhiễm trên phim x-quang ngực, lượng bạch cầu ái toan tăng cao trong máu và đàm. Chẩn đoán được thực hiện bằng xét nghiệm tìm trứng trong phân. Xét nghiệm mẫu đàm có thể thấy ấu trùng. Phế máu ngoại vi còn có thể thấy gia tăng số lượng bạch cầu ái toan.

Điều Trị

Các loại giun tròn đường ruột *Ascaris lumbricoides*, *Necator Americanus* (giun móc), *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermicularis* (giun kim), *Trichuris trichiura* (giun tóc) và *Trichinella spiralis* đều được điều trị bằng các loại thuốc giống nhau:

Think of a worm,
Worms **BEND**,
BEND them a lot and you can kill them!

Mebendazole

Albendazole

Thiabendazole (thuốc này có độ hấp thu kém nhất được cho là do tác dụng phụ nên ít được sử dụng)

Những loại thuốc này làm **tê liệt** các loại giun tròn và do đó chúng được đào thải theo phân. Các loại thuốc khác sẽ làm kích thích giun, làm chúng di chuyển ra khỏi ruột non đi đến các cơ quan khác, điều này có thể gây tử vong.

Pyrantel pamoate là một loại thuốc thay thế trong điều trị *Enterobius* (giun kim), *Necator* (giun móc) và *Ascaris*.

Necator americanus và Ancylostoma duodenale

Xem lại **Mục 32.1**. Chú ý rằng *Ascaris lumbricoides* và *Necator americanus* (giun móc) có vòng đời rất giống nhau. Chúng chỉ khác nhau ở con đường để mỗi dạng ấu trùng đi lên phổi: *Necator*, chân đến phổi; *Ascaris*, ruột non đến phổi.

Bệnh nhân bị nhiễm giun móc có thể tiến triển chứng tiêu chảy, đau bụng và sụt cân. Khi mỗi con giun móc hút máu từ thành ruột non, thì có thể gây ra chứng thiếu máu do thiếu sắt. Ngoài ra còn bị ngứa và phát ban nhiều ở vùng giun xâm nhiễm qua da (giữa các ngón chân), và khi giun phát triển trong phổi có thể dẫn đến ho, hình ảnh thâm nhiễm trên phim x-quang và tăng lượng bạch cầu ái toan.

Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm soi trứng trong mẫu phân tươi. Nhiễm giun có thể được điều trị với **mebendazole** hoặc **albendazole**. Ngoài ra còn điều trị chứng thiếu máu thiếu sắt.

Strongyloides stercoralis

Xem lại **Mục 32.1**. Những người bị nhiễm *Strongyloides* có thể có biểu hiện nôn mửa, đầy bụng, tiêu chảy, thiếu máu, và sụt cân. Tương tự như trong nhiễm giun móc, bệnh nhân có thể tiến triển chứng ban ngứa, các triệu chứng phổi (ho hoặc khò khè) và/hoặc tăng bạch cầu ái toan. Khi bệnh nhân bị nhiễm strongyloides mà chỉ định các loại thuốc ức chế miễn dịch, như là prednisone, thì họ có thể tiến triển chứng tự nhiễm (autoinfection) nghiêm trọng. Ấu trùng có lông chuyển sẽ xâm nhiễm vào ruột non, phổi và các cơ quan khác, gây ra viêm phổi, ARDS và suy đa cơ quan. Bệnh nhân bị COPD và hen suyễn mà sống trong vùng có lưu hành dịch strongyloides thì nên kiểm tra soi phân và lượng bạch cầu ái toan trước khi điều trị với steroid!

Chẩn đoán dựa vào xác định có ấu trùng trong phân (chứ không phải trứng). **Enterotest**, đó là một sợi dây nylon dài được nút vào sau đó được kéo ngược ra khỏi miệng, có thể cho thấy có ấu trùng của *Strongyloides*. Xét nghiệm đàm cũng có thể phát hiện có ấu trùng. Xét nghiệm máu sẽ thấy có sự gia tăng lượng bạch cầu ái toan. Xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA) tìm kháng thể đáp ứng với *Strongyloides* là một phương pháp có độ nhạy cảm cao để chẩn đoán lây nhiễm không biến chứng.

Điều trị cho những bệnh nhân bị nhiễm bằng **ivermectin**, **albendazole**, hoặc thiabendazole.

Trichinella spiralis

Bạn có thể đã từng đọc truyện tranh “The Far Side” của Gary Larson có đoạn về những con sói ở sà một trang trại nuôi lợn đang nói rằng “Let's rush them and *Trichinella* be damned”. Sau khi đọc về *Trichinella spiralis*, chúng ta có thể kết luận đây là câu nói đùa.

Lây nhiễm xảy ra sau ăn phải ấu trùng nang hóa của *Trichinella spiralis*, thường có ở thịt lợn sống. Sau khi ăn vào, các nang này đi vào ruột non, tại đó ấu trùng thoát ra khỏi nang và trưởng thành rồi thực hiện giao phối. Sau khi giao phối, giun đực được đào thải theo phân. Giun cái xâm nhập vào trong niêm mạc ruột non, sản xuất ra hàng nghìn ấu trùng con. Sau đó ấu trùng đi vào trong dòng máu và lan truyền đến các cơ quan và cơ vân. Ấu trùng được nang hóa trong cơ vân, tại đó chúng có thể tồn tại trong nhiều năm.

Hầu hết lúc ban đầu bệnh nhân sẽ không có triệu chứng. Một số bệnh nhân sẽ có biểu hiện đau bụng, tiêu chảy và sốt do trưởng thành trong ruột non và xâm nhiễm qua thành ruột non. Khoảng 1 tuần sau khi xâm nhiễm lúc ban đầu, ấu trùng sẽ di chuyển vào trong cơ vân, gây ra sốt và đau nhức cơ. Trong một số trường hợp nghiêm trọng (đôi khi gây tử vong), ấu trùng có thể xâm nhiễm vào cơ tim và mô não.

Chẩn đoán có thể dựa vào test huyết thanh học hoặc sinh thiết cơ sẽ thấy ấu trùng nang hóa. Khi xâm nhiễm vào các cơ quan trọng, kiểm tra sự khác biệt về lượng bạch cầu sẽ thấy sự gia tăng phần trăm bạch cầu ái toan một cách rõ rệt. Sự xâm nhiễm vào cơ còn làm gia tăng nồng độ enzym cơ trong huyết thanh, như là creatinin phosphokinase (CPK).

Cách phòng ngừa tốt nhất đó là tiêu diệt các nang ấu trùng, hoặc nấu chín hoặc đông lạnh thịt heo trước khi sử dụng. Đây là cách ghi nhớ hữu ích để nhớ chúng ta bị lây nhiễm *Trichinella* như thế nào: Raw bacon is delicious. It is **tricky** not to eat it.

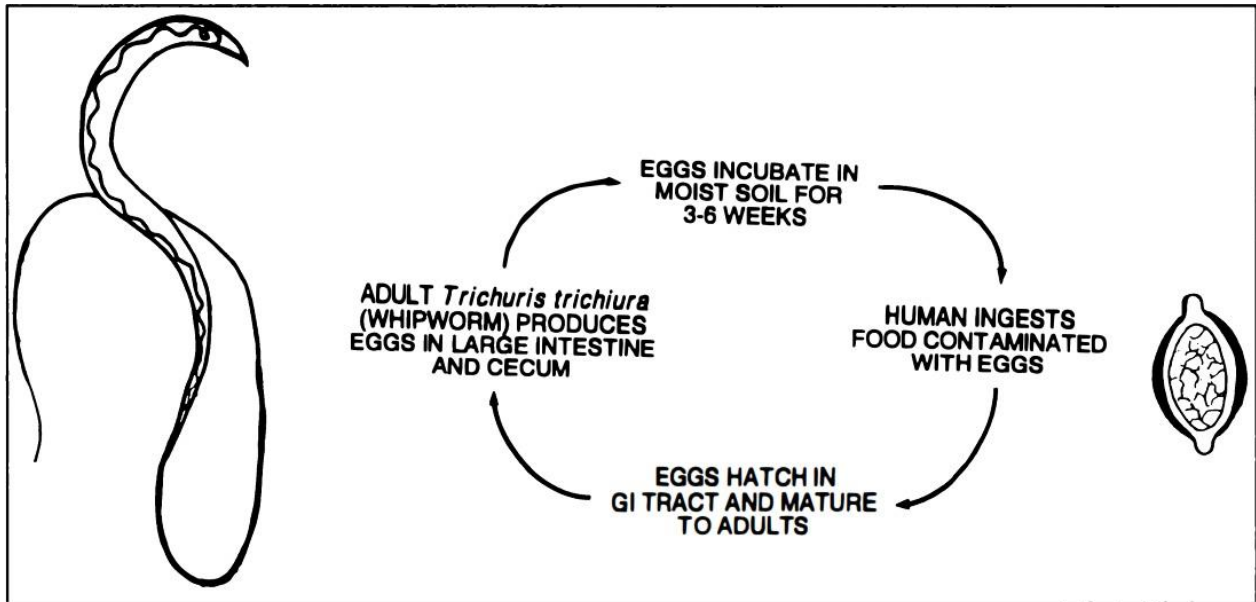
Albendazole, **mebendazole**, và **thiabendazole** có ít tác dụng lên ấu trùng ở trong cơ nhưng có thể có hữu ích chống lại ký sinh ở các giai đoạn ruột.

Trichuris trichiura

(Giun tóc)

Hai loại 2 giun kế tiếp, *Trichuris trichiura* và *Enterobius vermicularis*, có vòng đời rất đơn giản: không có giai đoạn ấu trùng có lông chuyển, không xâm nhiễm qua thành ruột non, và không ảnh hưởng lên phổi. Vì không di chuyển qua thành ruột non nên lượng bạch cầu ái toan không gia tăng.

32.2. *Trichuris trichiura* có vòng đời khá **chậm rãi.** Sự lây nhiễm xảy ra khi nuốt phải thức ăn có chứa trứng giun. Trứng giun đi vào trong đường tiêu hóa và di chuyển đến ruột già và phát triển ở đó. Sau đó giun trưởng thành sản xuất ra hàng nghìn trứng giun trong một ngày trong khoảng một năm. Vì không có tính tự lây nhiễm, khi đó trứng giun phải ập ủ trong đất ẩm trong 3 – 6 tuần trước khi chúng gây nhiễm bệnh. (xem trang 449).



Những bệnh nhân bị lây nhiễm có thể bị đau bụng và tiêu chảy. Chẩn đoán được thực hiện bằng xét nghiệm soi trứng trong các mẫu phân. Trứng giun trông giống như quả bóng kèm lỗ hổng trên đầu mỗi quả trứng. Giun trưởng thành có hình dạng của một cây roi da (*bull whip*), do đó có tên thông thường là *whipworm* (giun tóc?!).

Điều trị bệnh nhân bằng **albendazole** hoặc **mebendazole**.

Enterobius vermicularis

(Giun kim)

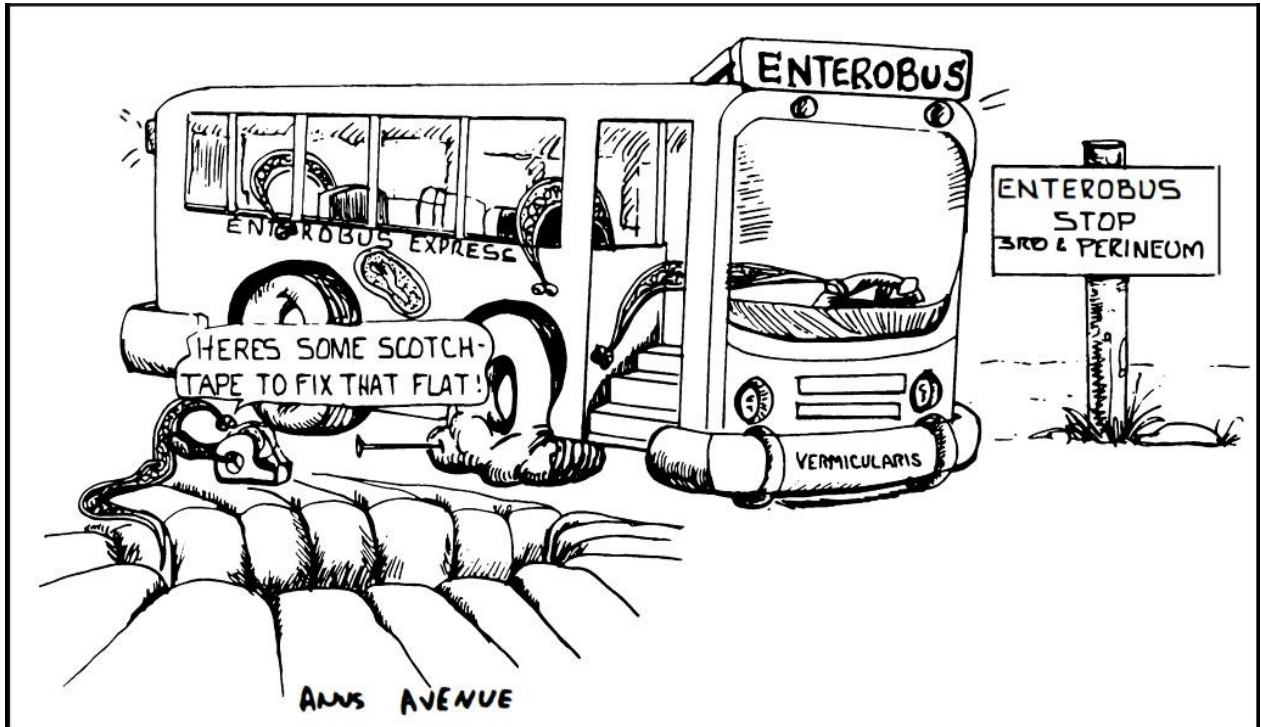
Vòng đời của *Enterobius* là rất đơn giản: Trứng giun được nuốt vào, giun kim trưởng thành trong manh tràng và đại tràng lên. Giun cái di chuyển đến vùng rìa hậu môn (thường vào ban đêm) để sinh trứng, rồi trứng này trở gây lây nhiễm sau 4 – 6 giờ. Điều này làm ngứa rất nhiều ở vùng rìa hậu môn. Một người bị nhiễm giun sẽ gãi và làm lây nhiễm vùng rìa hậu môn và sau đó là tự làm tái nhiễm cho bản thân hoặc cho người khác (*hand-to-mouth*) vì do bàn tay của người đó bị dính phải trứng giun.

Loại nhiễm giun này gây phiền toái nhiều hơn là gây nguy hiểm. Những người bị nhiễm giun kim bị ngứa ngáy vùng hậu môn rất nhiều, thường xảy ra vào ban đêm.

Chẩn đoán được thực hiện bằng cách đặt chặt miếng băng dính vào vùng rìa hậu môn. Miếng băng sẽ làm dính theo trứng giun và có thể được nhìn dưới kính hiển vi. Vào ban đêm, những con giun cái có kích thước lớn đôi khi có thể nhìn thấy bằng mắt thường khi chúng bò qua vùng hậu môn. Bạch cầu ái toan không gia tăng do giun không xâm nhiễm vào mô.

Điều trị với **albendazole**, **mebendazole**, hoặc **pyrantel pamoate**, tránh gãi và thay quần áo hằng ngày.

32.3. *Enterobius vermicularis*. Giun cái trông giống như là một “chiếc xe **bus** đường ruột (**entero**)”. Cô ta lái xe ra khỏi hậu môn mỗi đêm và thả các hành khách “trứng” của cô ta ở “trạm dừng” rìa hậu môn. Nếu một cây **kim** (giun **kim**) đâm thủng bánh xe thì cô ta sẽ dán vết lủng lại bằng miếng băng dính. Test băng dính (**scotch tape test**) được sử dụng để chẩn đoán nhiễm giun *Enterobius vermicularis*.



Giun Tròn Máu Và Mô

Giun tròn máu và mô (blood and tissue nematode) không lây truyền qua phân, mà thay vào đó là qua vết cắn của **loài chân đốt**. Do đó những loài giun tròn này thuộc về họ Filarioidea và còn được gọi là loài giun chỉ (filariae). Giun chỉ trưởng thành sống trong mô bạch huyết và đẻ ra các dạng tiền ấu trùng (prelarvae) (chúng không đẻ ra trứng) được gọi là **ấu trùng giun chỉ** (microfilariae). Ấu trùng giun chỉ đào hang sâu vào mô và đi vào trong dòng máu và hệ bạch huyết. Ấu trùng giun chỉ được bắt giữ bởi các loài chân đốt hút máu và lây truyền chúng qua cho người khác. Bệnh lý được gây ra bởi các phản ứng dị ứng đáp ứng với ấu trùng giun chỉ và với cả dạng giun trưởng thành đã chết ở trong hệ bạch huyết cũng như là các cơ quan khác (như là mắt bị nhiễm *Onchocerca volvulus*).

Ký sinh trùng giun chỉ tự bản thân nó là một túc chủ để vi khuẩn nội cộng sinh (endosymbiotic), *Wolbachia*, mà chúng cần vi khuẩn này để tồn tại và do đó đây là mục tiêu chính để điều trị. Vi khuẩn giống rickettsia này đã được ghi nhận là sống trong các giun chỉ

(ngoại trừ loài giun chỉ loa loa) cách đây khoảng 20 năm trước, nhưng chỉ trong vài năm qua người ta đã phát hiện ra rằng việc tiêu diệt Wolbachia còn dẫn đến sự bất sản của giun chỉ. Điều trị với một loại kháng sinh, doxycyclin, làm giảm đáng kể lượng ấu trùng giun chỉ và thậm chí là cho thấy có một số tác động chống lại giun chỉ trưởng thành.

Onchocerca volvulus

Nhiễm giun chỉ được tìm thấy ở Châu Phi và Trung và Nam Mỹ. Ấu trùng được lây truyền cho người bởi vết cắn của những con **ruồi đen** đã bị nhiễm giun. Ấu trùng giun chỉ phát triển thành dạng trưởng thành, chúng có thể được tìm thấy trong các u sợi ở da và mô dưới da. Sau khi trưởng thành, giun chỉ sinh ra ấu trùng (microfilariae), rồi ấu trùng đi qua mô dưới da và mô liên kết. Bệnh nhân sẽ tiến triển chứng ban ngứa ở da kèm mảng sắc tố đen. Da có thể dày lên kèm hình thành các tổn thương dạng sẩn đó là **u hạt trong biểu mô** cấp tính (actually intraepithelial granulomas). Vùng da bị dày lên có thể hiện diện da khô, có vảy và dày (“da thằn lằn”). Ấu trùng giun chỉ còn có thể di chuyển lên mắt, gây ra mù lòa (khi loài truyền bệnh ruồi đen sinh sản ở những con sông và suối, thường được gọi dưới cái tên đó là “**con sông mù lòa**”). Những ngôi làng sống trong vùng lưu hành dịch, nơi mà những người sống trong đó hầu hết bị chứng mù lòa.

Chẩn đoán được thực hiện bằng việc tìm ấu trùng giun chỉ trong các mẫu sinh thiết bề mặt da, hoặc giun trưởng thành trong u. Ấu trùng thường có thể được nhìn thấy trong mắt (giác mạc và tiền phòng) bằng đèn khe (slit plamp).

Một loại thuốc mới, **ivermectin**, có tác dụng rất tốt trong điều trị nhiễm ký sinh *Onchocerca*. Nó giúp tiêu diệt ấu trùng và ngăn chặn ấu trùng rời khỏi bào tử của giun trưởng thành. Những nhà sản xuất (Merck) đã tặng thuốc này cho Tổ chức Y tế Thế giới trong chương trình loại bỏ *Onchocerca* khỏi trái đất. Vì con người là nơi cư trú duy nhất thì quá trình điều trị cho những người trong vùng lưu hành dịch trong vòng 10 năm (theo kế hoạch) sẽ ngăn chặn được sự sinh ra những ấu trùng mới trong khi đó tất cả giun trưởng thành đều sẽ chết đi do “tuổi cao” (chúng có khoảng thời gian sống khá dài).

Nếu như bạn biết tiếng Tây Ban Nha thì ver có nghĩa là “nhìn thấy”. Vì thế: **I VER with IVERmectin!!**

Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi

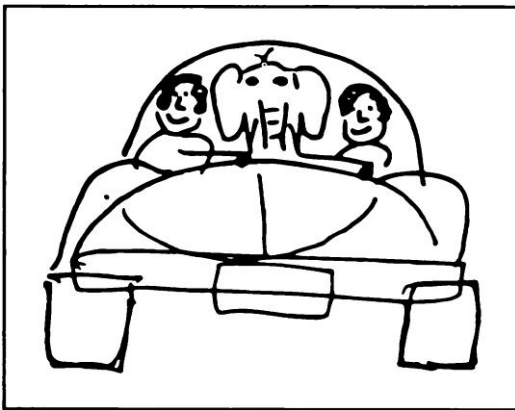
(Phù chân voi)

Wuchereria bancrofti và *Brugia malayi* đều lây nhiễm lên bạch huyết có thể dẫn đến phù chân mạn tính. Nhiễm *Wuchereria* lưu hành ở Quần đảo Thái Bình Dương và nhiều ở Châu Phi, trong khi nhiễm *Brugia* thì lưu hành ở bán đảo Mã Lai và cũng được ghi nhận rất nhiều ở Đông Nam Á. Xảy ra lây nhiễm do vết cắn của loài muỗi đã bị nhiễm giun. Ấu trùng được lây nhiễm sẽ phát triển thành giun trưởng thành trong mạch bạch huyết và các hạch bạch huyết ở bộ phận sinh dục và các chi dưới. Giun trưởng thành giao phối và “những đứa con” của chúng (ấu trùng giun chỉ) sẽ đi vào các mạch máu gần đó.

Các lây nhiễm nhỏ có thể chỉ làm cho các hạch bạch huyết bị phì đại. Các lây nhiễm thường xuyên ở những vùng lưu hành dịch dẫn đến chứng sốt hồi quy cấp tính, kèm theo đau đầu và sưng to các hạch bạch huyết vùng bẹn. Đôi khi, sau khi lặp lại các đợt phơi nhiễm, sẽ hình thành mô sợi bao xung quanh giun chỉ đã chết mà vẫn còn nằm bên trong các hạch bạch huyết. Khi đó, mô sợi sẽ làm tắc nghẽn hệ bạch huyết, điều này làm sưng to cơ quan sinh dục và chân. Da ở những vùng sưng phù (edematous) trở nên dày lên và đóng vảy. Những biểu hiện biến dạng mạn tính này được gọi là **chứng phù chân voi** (elephantiasis) do các chi dưới có vẻ ngoài giống như là chân của con voi.

Chẩn đoán dựa vào xét nghiệm tìm ấu trùng giun chỉ trong máu được rút vào lúc ban đêm. (Vì một lý do nào đó chưa được hiểu rõ, thì có rất ít vi sinh vật lưu hành trong máu vào thời điểm ban ngày. Điều này được gọi là **đặc tính chu kỳ ban đêm**). Chẩn đoán còn có thể dựa vào xét nghiệm định lượng kháng thể dương tính thông qua miễn dịch huỳnh quang.

Diethylcarbamazine là loại thuốc được sử dụng để điều trị chứng phù chân voi. Tồn thương bạch huyết có thể cần phải nhờ đến phẫu thuật.



32.4. Có hai (**Di**) người phụ nữ tên là **Ethyl** trong chiếc xe (**car**): **Di-ethyl-car**. Bạn sẽ chú ý rằng có một con voi ở giữa Ethyl và Ethyl. Bạn thấy đó, thuốc **Diethylcarbamazine** được sử dụng để điều trị nhiễm giun *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Loa loa* và *Onchocerca volvulus*. Đây là những loại giun chỉ gây lây nhiễm mạn tính lên hệ bạch huyết, làm tắc nghẽn mạch bạch huyết, sưng tinh hoàn, và phù chân voi (“elephantiasis”). Do đó có con voi ngồi giữa Ethyl và Ethyl.

Dracunculus medinensis

(Giun Guinea)

Vào năm 1986, ước tính có khoảng 3,5 triệu trường hợp nhiễm giun guinea được báo ở hơn 20 quốc gia. Các nỗ lực diệt trừ được dẫn dắt bởi Tổ chức Y tế Thế giới, kết hợp với việc hỗ trợ tài chính bởi Quỹ Bill & Melinda Gates, đã làm giảm các trường hợp được báo cáo một cách đáng kể vào năm 2005. Các trường hợp còn lại đều nằm ở Châu Phi, chủ yếu là Ghana và Suda. Vì không có thuốc điều trị đặc hiệu, vì thế các nỗ lực loại bỏ đều là những biện pháp chăm sóc sức khỏe cộng đồng đơn giản: xác định những người bị nhiễm giun để làm đào thải tích cực giun ra khỏi cơ thể họ và hạn chế những người này tắm trong nguồn nước công cộng. Hãy nhớ rằng khi giun đến gần nguồn nước thì chúng sẽ đẻ ra con cháu. Về cơ bản, việc giáo dục và các biện pháp vệ sinh đơn giản sẽ giúp giải quyết được vấn đề. (MMWR 2005).

Có điều rất thú vị ở loài giun tròn xâm nhiễm mô sống ở dạng ấu trùng bên trong các tước chủ trung gian: những loài động vật chân chèo (động vật giáp xác nhỏ) sống trong nguồn nước sạch ở Châu Phi và Châu Á. Khi một người uống phải nước có chứa những loài giáp xác có kích thước

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

cực nhỏ, thì ấu trùng sẽ đi vào đường ruột và di chuyển sâu vào mô dưới da, ở đó chúng sẽ phát triển thành dạng trưởng thành. Giun đực sẽ chết đi, nhưng giun cái có thể sống với khoảng hơn một năm với kích thước 100cm!!! Sau đó “cô ta” di chuyển đến da và một đoạn (loop) thân của giun trườn ra ngoài và để lộ bộ phận tử cung. Khi tử cung tiếp xúc với nước thì hàng nghìn ấu trùng di động được giải phóng. Người bị nhiễm *Dracunculus medinensis* sẽ có các triệu chứng dị ứng, bao gồm buồn nôn, nôn mửa, nổi mề đay và khó thở, trong khi ấu trùng được giải phóng.

Một việc làm phổ biến để loại bỏ giun đó là luồn một cây que nhỏ bên dưới một phần thân của giun đã cuộn ra khỏi da. Sau đó mỗi ngày cứ cuộn từ từ cây que lại để kéo ra *Dracuncululus* 100cm. Hãy nghĩ về một cái cọc gỗ đã từng được dùng để giết Dracula!

Ấu Trùng Di Chuyển Ngoài Da

Còn được gọi là ấu trùng di trú, gây ra **hội chứng ban trườn** (creeping eruption), điều này làm cho bệnh nhân ngứa rất dữ dội. Nhiễm ấu trùng di trú này thường xảy ra ở vùng Đông Nam Mỹ. Ấu trùng giun móc của chó và mèo xâm nhiễm qua da và di chuyển bên dưới lớp biểu bì. Khi những ấu trùng này di chuyển (một vài centimet mỗi ngày), thì xảy ra đáp ứng miễn dịch, làm nổi ban đỏ, ngứa theo đường di chuyển của ấu trùng.

Giun móc của chó là *Ancylostoma braziliense* và một vài loài khác có vai trò gây nên hội chứng này.

Những loài giun tròn xâm nhiễm mô ở người như là giun móc (*Necator americanus*) và *Strongyloides stercoralis* có thể gây ra hội chứng ban trườn tương tự.

Chẩn đoán dựa vào vào sinh thiết bề mặt cạnh viền vết ban.

Điều trị bằng **ivermectin** hoặc **albendazole**.

GIUN ĐEP (Sán)

Sán không hề có đường tiêu hóa. Chúng có 2 nhóm:

1) **Nhóm trematode**, còn được biết đó là **sán lá**, bao gồm **Schistosomes** sống ở nước ngọt. Cả sán đực và cái đều tồn tại và trưởng thành bên trong con người (tuy nhiên, chúng không đường tiêu hóa). Tất cả loài sán lá đều có túc chủ trung gian là các loài ốc sên.

2) **Nhóm cestode**, còn được biết đó là **sán dây**, sống và trưởng thành bên trong đường tiêu hóa của con người. Mỗi loài sán dây đều có bộ phận sinh dục đực và cái (lưỡng tính), vì thế mỗi cá thể sán dây có thể tự sinh sản.

Trematode

Schistosoma

(Sán lá hút máu)

Nhiễm *Schistosoma* là điều vô cùng phổ biến trên khắp thế giới, chỉ đứng sau sốt rét như là một nguyên nhân gây bệnh ở vùng nhiệt đới. Sán lá được tìm thấy trong nguồn nước ngọt. Chúng xâm nhập qua da bị tiếp xúc và đi vào hệ thống tĩnh mạch, tại đó chúng phát triển và đẻ trứng. Vì trứng phải được tiếp xúc với nguồn nước ngọt để nở ra, cho nên sán lá không thể nhân lên trong con người.

32.5. Có 3 loài *Schistosoma* chính trên thế giới.

Loài	Phân Bố Địa Lý:	Cư Trú Trong Các Tĩnh Mạch Xung Quanh:	Trứng Lắng Theo:
<i>Schistosoma japonicum</i>	Đông Á	Đường tiêu hóa	Phân
<i>Schistosoma mansoni</i>	Nam Mỹ và Châu Phi	Đường tiêu hóa	Phân
<i>Schistosoma haematobium</i>	Châu Phi	Bàng quang	Nước tiểu

Vòng đời của *Schistosoma* bắt đầu khi trứng của chúng ở ra ở nguồn nước ngọt. Ấu trùng bơi lội trong nước cho đến khi chúng đậu vào ốc sên. Sau khi trưởng thành bên trong ốc sên, thì chúng được giải phóng và bây giờ có thể lây nhiễm qua con người. *Schistosoma* trưởng thành (được gọi là **ấu trùng có đuôi**, hay cercariae, trông giống như những con nòng nọc kèm miệng hút ở một đầu và đuôi ở đầu còn lại), xâm nhập qua da bị phơi nhiễm và đi vào tĩnh mạch của trong gan thuộc hệ thống tĩnh mạch cửa. Tại đó, *Schistosoma* trưởng thành và giao phối. Phụ thuộc vào chủng loài, cặp đôi *Schistosoma* sẽ di chuyển đến các tĩnh mạch ở xung quanh đường tiêu hóa hoặc bàng quang, rồi chúng đẻ trứng. Trứng này có thể đi vào trong lòng ruột hoặc bàng quang, rồi chúng có thể được bài xuất theo phân hoặc nước tiểu vào dòng suối hoặc một cái hồ gần đó để có thể tiếp tục vòng đời.

Có điều thú vị ở đây đó là những con sán trưởng thành trong hệ tĩnh mạch có thể tồn tại và đẻ ra trứng trong nhiều năm, do chúng không bị tiêu diệt bởi hệ thống miễn dịch. Người ta cho rằng *Schistosoma* có đặc tính **bắt chước phân tử** (molecular mimicry) (tức là tích hợp các kháng nguyên của túc chủ lên trên bề mặt của chúng, điều này làm đánh lừa hệ miễn dịch nghĩ rằng *Schistosoma* KHÔNG phải là vật thể lạ).

Tuy nhiên, ấu trùng có đuôi (ấu trùng trưởng thành) và trứng lại có tính kích thích nhanh hệ thống miễn dịch, và có vai trò trong việc gây ra các bệnh lý toàn thân được gây ra do nhiễm ký sinh này.

Các Biểu Hiện Lâm Sàng

Nhiễm *Schistosoma* gây ra 3 hội chứng chính xảy ra theo trình tự: 1) Viêm da do ấu trùng có đuôi xâm nhập qua da của những người bơi lội, 2) **Sốt Katayama** do sán trưởng thành bắt đầu đẻ

trứng, và Xơ hóa các cơ quan và mạch máu mạn tính do viêm mạn tính xung quanh vùng trứng bám vào.

Khi thâm nhập qua da, bệnh nhân sẽ tiến triển chứng ngứa da dữ dội (chứng ngứa ở người bơi lội) và phát ban. **Sốt Katayama** diễn ra sau 4 – 8 tuần kèm theo các triệu chứng có thể gồm sốt, phát ban, đau đầu, sụt cân, và ho. Những triệu chứng này có thể diễn ra liên tục trong 3 tuần. Phi đại hạch bạch huyết, gan và lách kèm tăng bạch cầu ái toan khá phổ biến.

Khi sán *Schistosoma* đã “dựng nhà” của chúng trong các mạch máu xung quanh đường ruột và bàng quang, thì chúng bắt đầu đẻ trứng, rất nhiều trứng trong số đó không đi theo phân hay nước tiểu. Thay vào đó, những cái trứng này lại đi vào trong dòng máu rồi bám vào gan, phổi hay não. Hệ thống miễn dịch phát hiện và chống lại trứng, bao chúng lại như những u hạt. Trứng lắng đọng ở thành tĩnh mạch của gan dẫn đến chứng xơ hóa, điều này có thể làm bít tắc hệ thống tĩnh mạch cửa và làm tăng áp suất tĩnh mạch trong lách và tĩnh mạch mạc treo (tăng áp lực tĩnh mạch cửa). Bất kể các mạch máu hay cơ quan nào mà có trứng bám vào cũng đều có thể trở nên viêm, kèm theo sự hình thành của các u hạt và loét. Bệnh nhân có thể tiến triển chứng tiểu máu, đau bụng và tiêu chảy mạn tính, tổn thương não hoặc tủy sống, hoặc tăng áp lực động mạch phổi.

Chẩn đoán dựa vào soi trứng trong phân hoặc nước tiểu và tìm các kháng thể trong miễn dịch học. Bệnh nhân còn có thể có lượng bạch cầu ái toan tăng cao, đặc biệt là trong cơn sốt Katayama cấp. Kiểm soát bệnh chủ yếu hướng vào việc xử lý phù hợp các chất thải của con người và loại bỏ những con ốc sên như một tác nhân truyền bệnh trung gian.

Điều Trị

Một nhóm nhà vật lý lượng tử đã cùng nhau diệt trừ căn bệnh khủng khiếp này. Họ còn muốn một loại thuốc diệt trừ tất cả loài sán lá và sán dây. Họ đã thành công nên hãy **Praise the quantum physicists!** (Chú ý: đây là lời nói玩笑).

Praziquantel: Đây thực sự là một loại thuốc trừ sán phổ rộng có tác dụng giống nhau lên sán lá và sán dây. Khi điều trị cho bệnh nhân bằng **praziquantel** thì cũng đừng có ngạc nhiên nếu như các triệu chứng trở nặng tức thời. Sán *Schistosoma* bị chết đi gọi lên một phản ứng miễn dịch mạnh.

CESTODE

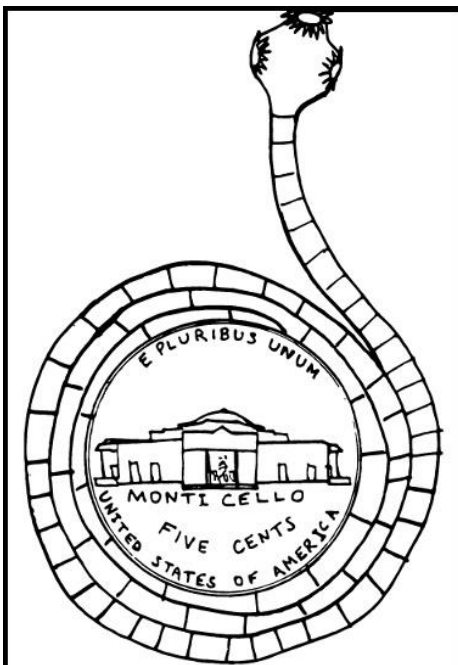
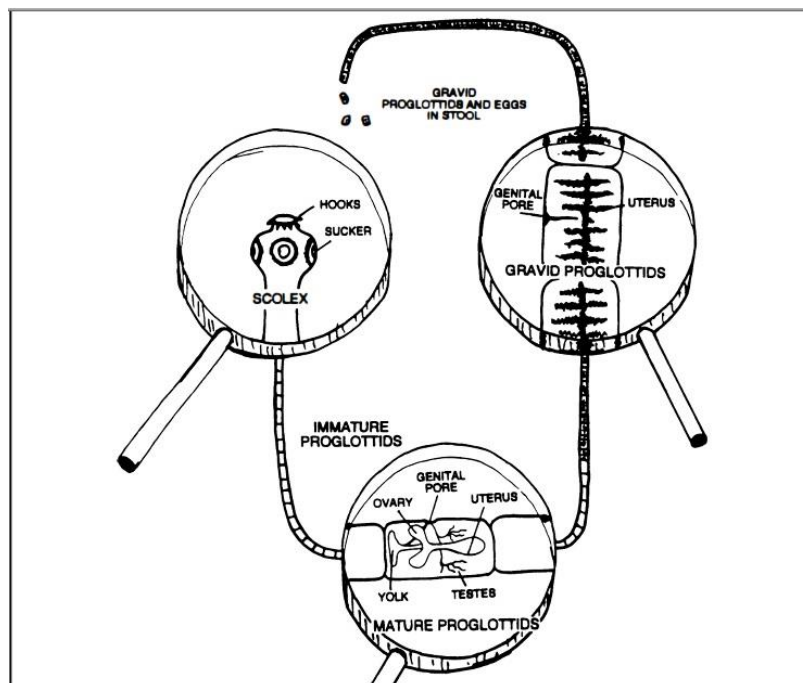
(Sán dây)

Sán dây là những loài sán dẹp sống trong đường ruột của người. Do chúng không có đường tiêu hóa thật sự, nên chúng hút lấy những chất dinh dưỡng mà đã được tiêu hóa bởi tác chủ. Sán dây (có cả cơ quan sinh dục đực và cái trong loài sán dây), điều này cho phép một con sán dây đơn độc sinh ra con cái. Con người thường là những tác chủ của loài sán dây trưởng thành trong khi những loài động vật khác có thể có vai trò như là những tác chủ trung gian cho các giai đoạn ấu trùng.

32.6. Sán dây là loài sán dài và dẹp (giống như một sợi dây ruy băng) và có một chuỗi đoạn giống chiếc hộp được gọi là **đốt sán** (proglottids). Chúng ta hãy cùng kiểm tra sán dây từ trên đầu xuống:

- 1) **Đầu sán** (scolex): Hầu hết phân đoạn trước của sán dây (đầu), có chức năng là một đầu hút và đôi khi có chức năng bám móc.
- 2) Các đốt sán chưa trưởng thành (immature proglottid)
- 3) Các đốt sán trưởng thành có cả cơ quan sinh dục đực và cái
- 4) Các đốt sán có chứa trứng đã thụ tinh (gravid proglottids)

Tất cả những trường hợp nhiễm sán dây đều có thể được điều trị với **praziquantel** hoặc **niclosamide**.



32.7. Niclosamide là một loại thuốc thay thế cho praziquantel trong điều trị nhiễm sán dây. Hình ảnh một con sán dây bao bọc xung quanh một đồng **nikel** hay một đồng nằm dưới sợi dây.

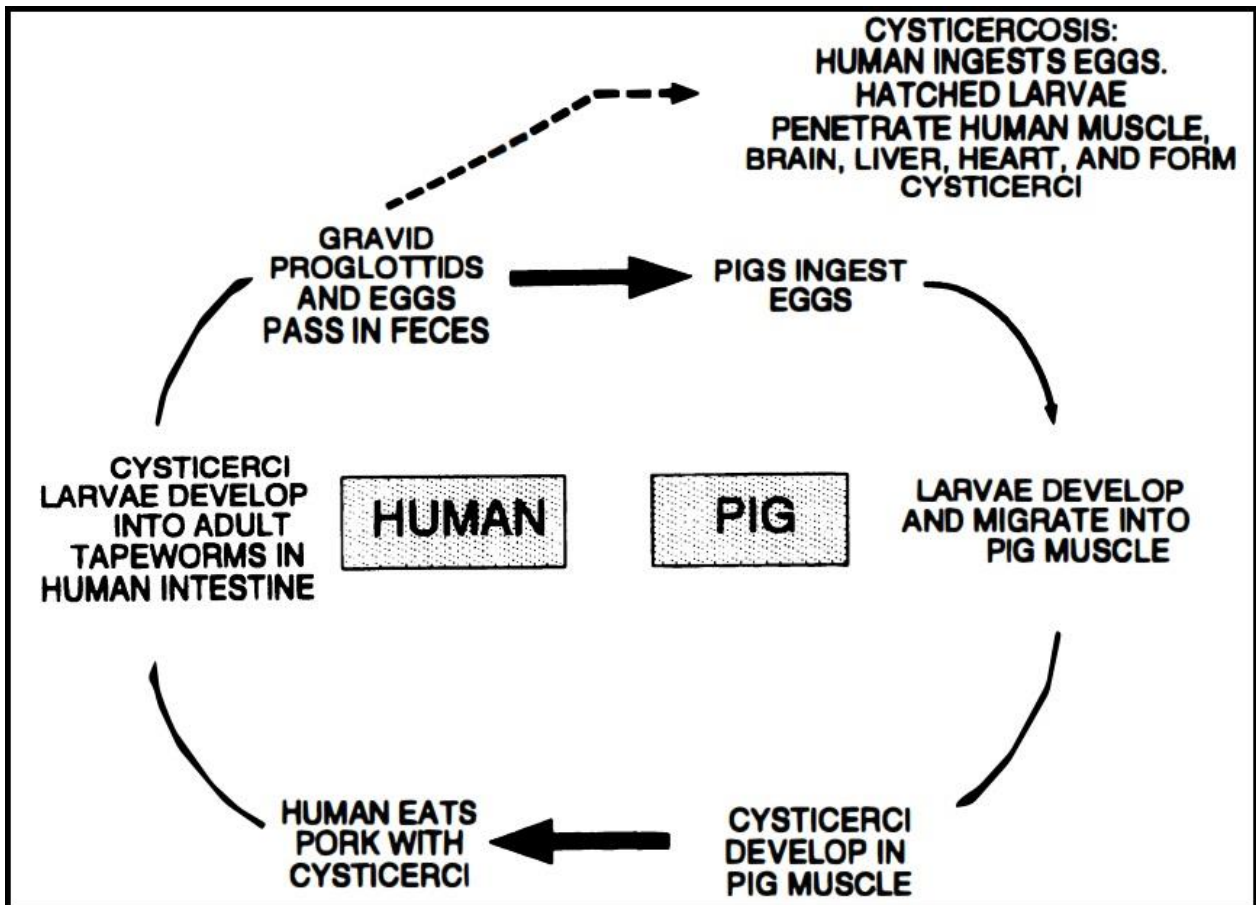
Albendazole và praziquantel được sử dụng trong điều trị ấu trùng sán dây lợn *Taenia solium* (xem bên dưới).

Taenia solium

(Sán dây lợn)

Con người nhiễm phải loại ký sinh này là do ăn phải thịt lợn bị nhiễm ấu trùng mà chưa nấu kỹ. Sán lợn bám dính

lên niêm mạc đường tiêu hóa thông qua những cái móc trên đầu sán và phát triển đến độ dài từ 2 – 8 mét. Nó đẻ ra trứng vào phân của con người. Khi lợn ăn phải thức ăn có chứa trứng sán, chúng trở thành túc chủ trung gian. Trứng phát triển thành ấu trùng rồi lan tỏa vào đường tiêu hóa và vào trong thịt. Bên trong thịt của động vật, ấu trùng phát triển thành dạng ấu trùng khác, đó là **cysticercus**. Dạng ấu trùng **cysticercus** là một bóng chứa dịch, hình tròn, có ấu trùng hình thành bên trong. Khi con người ăn phải thịt lợn không nấu chín, ấu trùng cysticercus chuyển đổi thành sán dây trưởng thành trong đường ruột và tiếp tục vòng đời (xem **Hình 32.8**).



Những người bị nhiễm sán thường ít khi có triệu chứng. Chẩn đoán dựa vào soi tìm các đốt sán và/hoặc trứng trong mẫu phân.

Nhiễm ấu trùng sán lợn (cysticercosis) xảy ra khi con người **nuốt phải trứng sán** hơn là nuốt phải **ấu trùng đã nang hóa**. Những trứng này nở ra trong ruột non, và ấu trùng di chuyển khắp cơ thể, tại đó chúng xâm nhập vào trong mô và được bọc vào bào nang, hình thành dạng ấu trùng cysticerci trong con người. Điều phổ biến nhất đó là ấu trùng được bọc vào bào nang trong não và cơ vân (xem **Hình 32.8**).

Ấu trùng cysticerci trong não có xu hướng gây ra nhiều triệu chứng hơn, và tình trạng này được gọi là **Nhiễm ấu trùng sán lợn ở não** (neurocysticercosis). Thường có 7 – 10 ấu trùng cysticerci trong não, gây ra chứng động kinh, não úng thủy thể tắc nghẽn (obstructive hydrocephalus), hoặc các triệu chứng thần kinh khu trú.

Nhóm Netter. Study, study more, study forever!

Các nang sán phát triển chậm và sau 5 – 10 năm thì bắt đầu chết đi và làm rò rỉ dịch từ bên trong các nang này. Các kháng nguyên này gây ra viêm nhiễm khu trú và làm tăng tính chất các triệu chứng (làm tăng các chứng động kinh, viêm màng não, não úng thủy và các triệu chứng thần kinh khu trú nhiều hơn).

Trong các vùng lưu hành dịch như là Mexico, Trung và Nam Mỹ, Philippine và Đông Nam Á, tranh bệnh nhiễm ấu trùng cysticerci thì chứng động kinh là phổ biến nhất.

Việc chẩn đoán nhiễm cysticerci nhờ vào CT scan hoặc sinh thiết mô nhiễm ký sinh (não hoặc cơ), cả 2 xét nghiệm này đều có thể phát hiện ấu trùng cysticerci vô hóa. Xét nghiệm huyết thanh học mới hơn cũng giúp chẩn đoán nhiễm cysticerci. Triệu chứng bệnh lý, nhất là trong nhiễm ấu trùng sán lợn ở não, có thể điều trị nội khoa với albendazole hoặc praziquantel.

Chú ý rằng hệ miễn dịch của chúng ta gia tăng đến mức báo động để chỉ điểm sự xâm nhiễm này: gia tăng lượng bạch cầu ái toan trong máu.

Taenia saginata

(Sán dây bò)

Taenia saginata có vòng đời rất giống với *Taenia solium*, ngoại trừ việc ấu trùng cysticerci không phát triển trong con người khi họ nuốt phải trứng sán, mà giai đoạn này xảy ra ở túc chủ trung gian (gia súc). Vì lý do này, mà nhiễm sán bò tương đối lành tính.

Mắc phải sán bò do ăn phải thịt bò bị nhiễm ấu trùng cysticerci mà không được nấu chín. Sán bò trưởng thành phát triển và bám chặt vào niêm mạc đường ruột (thông qua những cái móc trên đầu sán), tại đó chúng có thể lớn lên dài hơn 10 mét và có hơn 2 nghìn đốt sán.

Bệnh nhân nhiễm sán thường không có triệu chứng, nhưng họ có thể mắc chứng suy dinh dưỡng và sụt cân. Chẩn đoán dựa vào việc soi tìm đốt sán và/hoặc trứng trong phân.

Diphyllobothrium latum

(Sán dây cá)

Sán cá có thể phát triển tới chiều dài hơn 45 mét. Mắc phải sán cá do ăn phải thịt cá nước ngọt sống có chứa ấu trùng. Vòng đời có liên đến cả con người và 2 túc chủ trung gian sống vùng nước ngọt, động vật giáp xác và cá. Sán trưởng thành trong đường ruột con người được đào thải ra ở dạng các đốt sán có chứa trứng. Khi trứng sán ở trong nước, chúng biến đổi thành dạng ấu trùng di động rồi được nuốt vào bởi các loài động vật giáp xác, sau đó các loài giáp xác lại bị nuốt bởi loài cá nước ngọt (cá hồi, cá chép, cá lóc v.v), rồi sau đó cá lại bị con người ăn – để kết thúc một câu chuyện dài!

Sán *Diphyllobothrium latum* sống trong ruột già làm kích thích một vài triệu chứng ở bụng, ngoài ra nó còn có thể hấp thu **vitamin B12** một lượng đáng kể. Nếu vitamin B12 bị thiếu đi sẽ xảy ra chứng thiếu máu. Chẩn đoán nhiễm sán cá dựa vào soi trứng sán trong phân.

Hymenolepis nana

(Sán dây lùn)

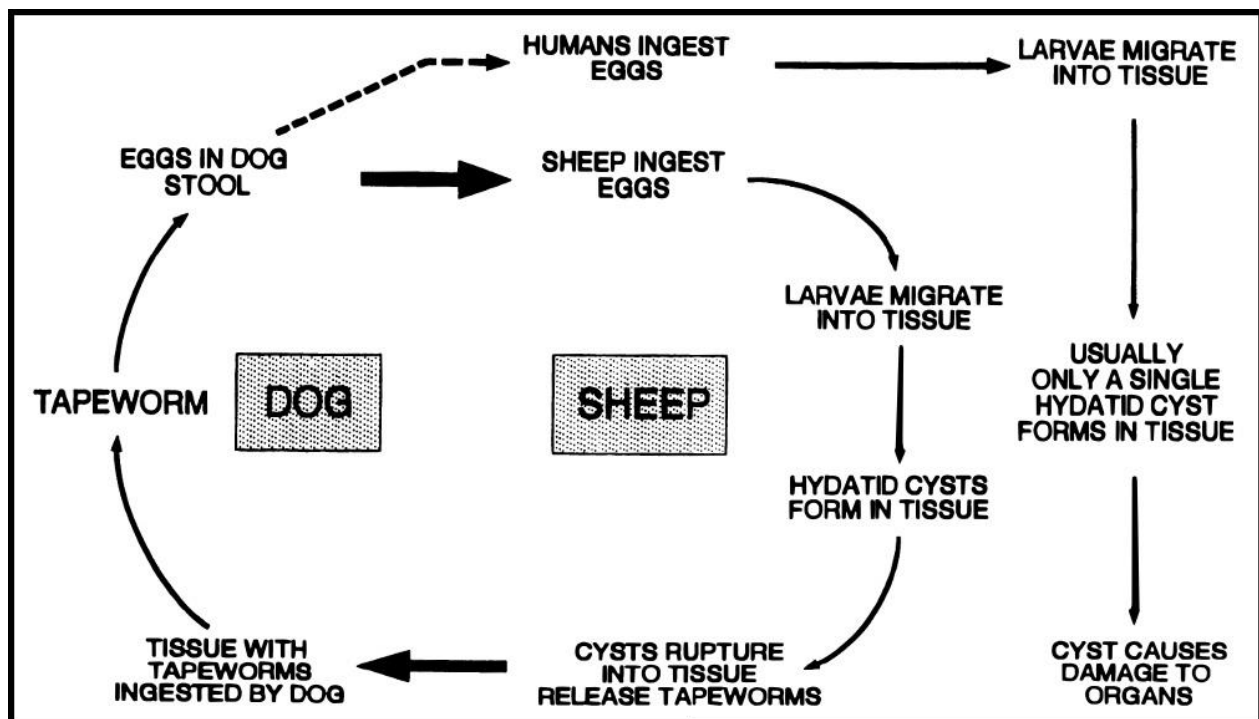
Đây là loại sán dây nhỏ nhất lây nhiễm ở con người (với chiều dài chỉ 10 – 15mm), và nó cũng có vòng đời đơn giản nhất. **KHÔNG** có **túc chủ trung gian**. Khi con người nuốt phải trứng sán, khi đó trứng sẽ phát triển thành sán trưởng thành, và sán trưởng thành sẽ lại đẻ ra nhiều trứng hơn nữa để tiếp tục lây nhiễm cho con người.

Những người bị nhiễm sán sẽ than phiền về cơn khó chịu ở bụng và đôi khi còn có buồn nôn và nôn mửa. Chẩn đoán dựa vào việc soi tìm trứng trong mẫu phân.

Echinococcus granulosus* và *multilocularis

(Bệnh nang sán, loại nhiễm sán dây ngoài đường ruột)

32.9. Vòng đời của *Echinococcus granulosus* kéo dài ở loài chó và cừu và giai đoạn ở con người chỉ là một kết thúc của chu kỳ. *Echinococcus* có rất nhiều điểm tương đồng với *Tenia solium*, cũng như giai đoạn con người nuốt phải **trứng** sán. Những trứng sán này khi đến đường ruột sẽ phát triển thành ấu trùng. Sau đó chúng xâm nhập qua thành ruột, ấu trùng lan tỏa khắp cơ thể. Ấu trùng tập trung chủ yếu ở gan, nhưng ấu trùng còn có thể xâm nhiễm lên phổi, thận và não.



Mỗi dạng ấu trùng là một thể đơn độc, bao xung quanh chúng là nang “hydatid” chứa đầy dịch. Những nang hydatid này có thể trải qua giai đoạn sinh sản vô tính để hình thành các dạng bào nang con và các đầu sán non (protoscolices) bên trong bào nang nguyên thủy. Chúng có thể phát triển đến kích thích 5 – 10cm. Mỗi bào nang có thể gây ra các triệu chứng vì nó gây đè ép

lên các cơ quan xung quanh nó (gan, phổi hoặc não). Con người cực kỳ miễn cảm với loại dịch bên trong nang, và nếu nang vỡ ra thì phản ứng miễn cảm có thể gây tử vong. Trong khi các bào nang *Echinococcus granulosus* đơn giản là phát triển lớn thêm và chỉ lây lan khi nang vỡ ra, thì các bào nang *E. multilocularis* lại mọc chồi bên (lateral budding) và lây lan. Những nang đang phát tán này có thể được chẩn đoán nhầm như là một khối u phát triển chậm.

Việc chẩn đoán bào nang hydatid có thể được thực hiện bằng kỹ thuật tương tự như với bào nang cysticerci của *Taenia solium*, đó là sử dụng CT scan và sinh thiết mô. Chỉ 10% các bào nang cysticerci gây ra các triệu chứng, và việc điều trị những loại này thực sự rất khó khăn. Điều tốt nhất để điều trị đó là cắt chúng ra khỏi gan, phổi, hoặc não (í ợt!), nhưng nếu làm thế thì dịch bào, bào nang con, đầu sán non sẽ tràn ra, và đây là những thứ gây miễn cảm cao. Việc lựa chọn điều trị thường bắt đầu với phác đồ trong vài tháng bằng albendazole để tiêu diệt các bào nang (mặc dù việc sử dụng đơn độc lại thuốc này hiếm khi điều trị khỏi hẳn). Sau đó bào nang được phơi này ra phẫu thuật và đôi khi dịch bào nang được rút ra một cách cẩn thận. Kế tiếp thấm dung dịch NaCl 0,9%, dung dịch povidone iodine hoặc ethanol vào bên trong bào nang để chắc chắn những thứ bên trong bào nang chết hẳn. Sau khoảng 30 phút bào nang được cắt bỏ.

Khi một bào nang hydatid không thể cắt bỏ do nằm ở vị trí khó hoặc điều kiện phẫu thuật thiếu thốn, thì việc điều trị ban đầu với albendazole và tiếp sau đó ở một vài trung tâm y tế sẽ tiêm ethanol vào trong nang dưới sự hướng dẫn của CT scan. Phương pháp cuối cùng này được gọi là “**PAIR**” (**P**ercutaneous **A**spiration, **I**nfusion of scolicedal agents, và **R**easpiration) cũng đã trở thành liệu pháp được ưa thích đối với các bào nang không biến chứng được gây ra bởi *E. granulosus*.

Do vòng đời kéo dài ở loài chó và cừu, thì những nỗ lực trong việc kiểm soát bệnh nên nhắm tới những loài động vật này. Không nên cho chó ăn thịt chưa được nấu chín và nên được điều trị định kỳ bằng **niclosamide**.