

Nâng cao - tham khảo

KHÁNG KHÁNG SINH – CƠ CHẾ KHÁNG KHÁNG SINH VÀ GIẢI PHÁP GIẢM THIỂU KHÁNG KHÁNG SINH

(Tiếp theo số 1-2017)

Wikipedia, bách khoa toàn thư

II. CƠ CHẾ KHÁNG KHÁNG SINH

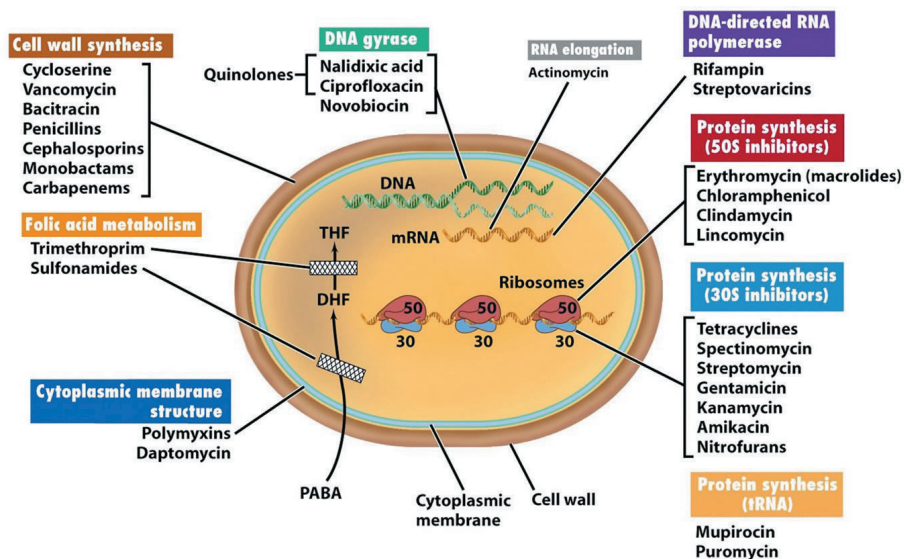


Figure 20-14 Brock Biology of Microorganisms 11/e
© 2006 Pearson Prentice Hall, Inc.

Kháng sinh diệt vi khuẩn bằng cách

a/ ức chế tổng hợp vách và màng tế bào, b/ ức chế tổng hợp AND và mARN, c/ ức chế sinh tổng hợp Protein thông qua ức chế Ribosom 50s, d/ cạnh tranh acid folic.

- Bốn cơ chế chính mà các vi sinh vật biểu hiện kháng kháng sinh là

1. Bất hoạt thuốc hoặc sửa đổi

Ví dụ, làm vô hoạt penicillin G trong một số vi khuẩn kháng penicillin qua việc sản xuất β -lactamase. Thông thường nhất, các enzym bảo vệ được sản xuất bởi các tế bào vi khuẩn sẽ thêm một nhóm acetyl hoặc phosphate, hướng đến một vị trí đặc biệt trên kháng sinh, sẽ làm giảm khả năng liên kết với các ribosome của vi khuẩn

và phá vỡ sự tổng hợp protein.

2. Thay đổi các vị trí mục tiêu

Ví dụ, thay đổi PBP gắn vị trí mục tiêu của penicillin trong MRSA và các vi khuẩn kháng penicillin khác. Một cơ chế bảo vệ tìm thấy giữa các loài vi khuẩn là protein bảo vệ ribosome. Những protein bảo vệ các tế bào vi khuẩn từ thuốc kháng sinh mà chúng có mục tiêu là ribosome của tế bào để ức chế tổng hợp protein. Cơ chế liên quan đến sự liên kết của các protein bảo vệ

ribosome đến ribosome của tế bào vi khuẩn, do đó cấu hình không thay đổi hình dạng của nó. Điều này cho phép các ribosome tiếp tục tổng hợp các protein cần thiết cho các tế bào trong khi ngăn chặn thuốc kháng sinh liên kết với các ribosome ức chế tổng hợp protein.

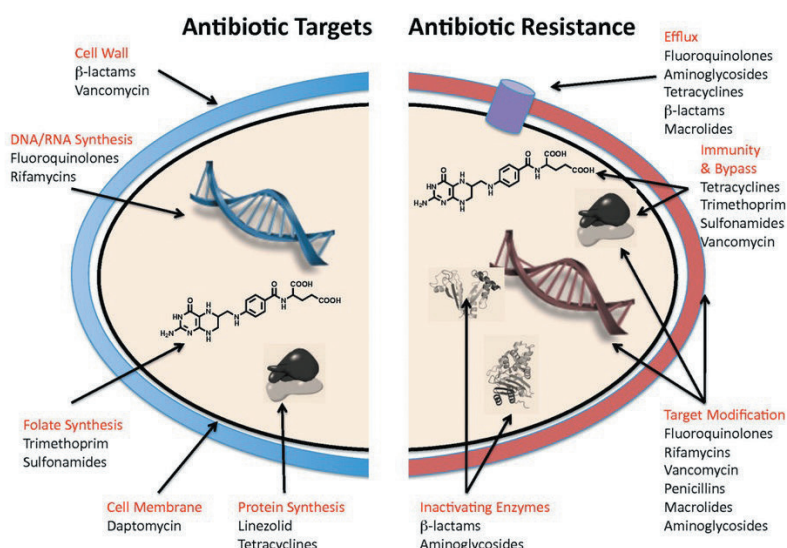
3. Thay đổi con đường chuyển hóa

Ví dụ, một số vi khuẩn kháng sulfonamide không yêu cầu acid para-aminobenzoic (PABA), một tiền chất quan trọng cho quá trình tổng hợp acid folic và acid nucleic của vi khuẩn bị ức chế bởi sulfonamide, thay vào đó, giống như tế bào

động vật có vú, chúng chuyển sang sử dụng acid folic.

4. Giảm tích lũy thuốc

Bằng cách giảm tính thấm của thuốc hoặc tăng protein hoạt động (bơm ra) của các loại thuốc trên bề mặt tế bào. Các máy bơm chuyển có thể được tìm thấy trong màng tế bào của loài vi khuẩn nhất định và được sử dụng để bơm thuốc kháng sinh ra khỏi các tế bào trước khi chúng có thể gây bất cứ thiệt hại nào cho vi khuẩn. Những cái bơm thường được kích hoạt bởi một chất nền cụ thể kết hợp với một kháng sinh.



Kháng sinh tấn công vào các mục tiêu vách và màng tế bào, sinh tổng hợp protein, tổng hợp AND và ARN, cạnh tranh acid folic;

Kháng kháng sinh tạo enzym làm vô hoạt kháng sinh, bơm kháng sinh ra khỏi màng tế bào, thay đổi mục tiêu tấn công của kháng sinh vv...

- Một số cơ chế đã được sử dụng kháng sinh phổ biến, liên quan tới vi khuẩn và cách thức chúng trở nên kháng với kháng sinh đó

Kháng kháng sinh có thể là kết quả của sự chuyển gen ngang và cũng có các đột biến điểm không liên kết trong genome với tốc độ khoảng 1 trong 10^8 mỗi bản sao nhiễm sắc thể. Các đột biến hiếm gặp nhưng có một thực tế là các vi khuẩn sinh sôi với tốc độ cao, như vậy cho phép các hiệu ứng có ý nghĩa. Một sự đột biến có thể tạo ra một sự thay đổi trong vị trí gắn của kháng sinh,

có thể cho phép các vị trí tiếp tục hoạt động trong sự hiện diện của kháng sinh hoặc ngăn chặn sự liên kết của các kháng sinh đến vị trí đó. Nghiên cứu cho thấy: các protein LexA của vi khuẩn có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc gây ra đột biến kháng quinolone và rifampicin. Sự hư hại DNA gây ra ức chế gen SOS hoặc LexA dẫn đến tự động phân hủy protein (autoproteolytic). Điều này bao gồm các phiên mã của các gen mã hóa Pol II, Pol IV, và Pol V, đây là ba polymerase DNA không cần thiết nhưng cần cho sự đột biến

gây tổn thương DNA. Hoạt động của kháng sinh chống lại mầm bệnh có thể được xem như là một áp lực môi trường. Những vi khuẩn đột biến cho phép chúng sống sót để sinh sản. Sau đó, chúng truyền đặc điểm này cho thế hệ sau của chúng, dẫn đến sự tiến hóa thành một tập đoàn kháng thuốc đầy đủ. Mặc dù những đột biến nhiễm sắc thể có thể có lợi cho vi khuẩn bằng cách tạo sức đề kháng kháng sinh, chúng cũng phải trả giá. Ví dụ, một đột biến ribosome có thể bảo vệ một tế bào vi khuẩn bằng cách thay đổi vị trí gắn của thuốc kháng sinh, nhưng nó cũng sẽ làm chậm quá trình tổng hợp protein. Ngoài ra, một nghiên cứu đặc biệt so sánh tổng thể các chủng kháng kháng sinh ở *Escherichia coli* và *Salmonella typhimurium*. Họ quan sát thấy: một tổng thể giảm đi ở các chủng kháng thuốc kháng sinh, đặc biệt là tỷ lệ phát triển.

Có ba cơ chế được biết đến về kháng fluoroquinolone: - Một số loại bơm có thể hoạt động để giảm nồng độ nội bào quinolone. - Ở vi khuẩn Gram âm, gen kháng trung gian plasmid (plasmid-mediated) sản xuất các protein có thể liên kết với DNA gyrase, bảo vệ chúng khỏi tác động của quinolone. - Cuối cùng, các đột biến tại các địa điểm quan trọng trong DNA gyrase hoặc topoisomerase IV có thể làm giảm ái lực liên kết của chúng với các quinolone, giảm hiệu quả của thuốc.

Kháng kháng sinh cũng có thể được tạo ra cho một vi khuẩn phòng thí nghiệm, đôi khi được sử dụng như một lựa chọn đánh dấu (selectable marker) để kiểm tra các cơ chế của sự chuyển gen hoặc để xác định cá thể hấp thụ một mảnh DNA bao gồm các gen kháng và những gen khác quan tâm. Một nghiên cứu mới đây chứng minh rằng: mức độ của sự chuyển gen ngang giữa các *Staphylococcus* là lớn hơn nhiều so với trước đây dự kiến, và bao gồm các gen có chức năng vượt kháng kháng sinh và độc lực, và vượt trên cả những gen cư trú trong các yếu tố di truyền di động.

Trong một thời gian dài, người ta đã nghĩ rằng, đối với một vi sinh vật, để trở nên kháng thuốc kháng sinh, nó phải ở trong một quần thể lớn. Tuy nhiên, những phát hiện gần đây cho thấy: không

có sự cần thiết các quần thể lớn của vi khuẩn đối với sự xuất hiện của kháng kháng sinh. Bây giờ chúng ta biết một quần thể nhỏ của *E. coli* trong một đường gradient kháng sinh (antibiotic gradient) cũng có thể trở nên kháng kháng sinh. Bất kỳ môi trường không đồng nhất chất dinh dưỡng và gradient kháng sinh có thể tạo thuận lợi cho sự phát triển của kháng kháng sinh trong quần thể vi khuẩn nhỏ và điều này cũng đúng đối với cơ thể con người. Các nhà nghiên cứu đưa ra giả thuyết rằng cơ chế của sự phát triển sức đề kháng dựa trên bốn đột biến SNP trong hệ gen của vi khuẩn *E. coli* sản xuất bởi gradient của kháng sinh. Những đột biến này tạo sự xuất hiện vi khuẩn kháng kháng sinh.

MCR-1

Trong tháng 11 năm 2015, một nhóm nghiên cứu ở Trung Quốc đầu tiên mô tả gen MCR-1 sau khi tìm thấy các gen này ở lợn và thịt lợn. Chúng đã trở thành một vấn đề đáng quan tâm khi được phát hiện ra rằng: chúng có thể được chuyển giao cho các sinh vật khác. MCR-1 sau đó đã được phát hiện tại Malaysia, Anh, châu Âu, và Hoa Kỳ.

NDM-1 (New Delhi Metallo-beta-lactamase-1)

NDM-1 là một loại enzyme làm cho vi khuẩn đề kháng với một loạt các kháng sinh nhóm beta-lactam. NDM-1 được phát hiện đầu tiên ở vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* phân lập từ một bệnh nhân Thụy Điển gốc Ấn Độ vào năm 2008. Sau đó, nó được phát hiện trong vi khuẩn ở Ấn Độ, Pakistan, Anh, Hoa Kỳ, Canada và Nhật Bản. Theo một nghiên cứu của A.Lancet, NDM-1 có nguồn gốc ở Ấn Độ, nghiên cứu đi đến kết luận rằng: các bệnh viện của Ấn Độ là không an toàn để điều trị các bệnh như bệnh nhiễm trùng bệnh viện (Nosocomial infections) là phổ biến và với virus mới ngày càng tăng ở Ấn Độ, nó có thể nguy hiểm.

- Một số vi sinh vật kháng kháng sinh

+ *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus, thường được biết đến như là "*St. aureus*" hoặc "Tụ cầu khuẩn" là một trong những tác nhân gây bệnh kháng kháng sinh. Chúng được tìm thấy trên màng

nhảy và da của người trên một phần ba dân số, thích nghi với áp lực kháng sinh. Chúng là một trong những vi khuẩn được tìm thấy sớm nhất kháng penicillin, trong năm 1947, chỉ bốn năm sau khi thuốc bắt đầu được sản xuất hàng loạt. Methicillin là kháng sinh được lựa chọn, nhưng đã được thay thế bởi oxacillin, do độc tính với thận. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) lần đầu tiên được phát hiện ở Anh vào năm 1961, và bây giờ là “khá phổ biến” trong bệnh viện. MRSA chịu trách nhiệm cho 37% số ca tử vong do nhiễm trùng huyết ở Anh vào năm 1999, tăng 4% từ năm 1991. Một nửa số ca nhiễm *S. aureus* ở Mỹ đề kháng với penicillin, methicillin, tetracycline và erythromycin. Vancomycin là kháng sinh có hiệu quả chỉ có tại thời điểm đó. Tuy nhiên, các chủng vi khuẩn có mức kháng trung bình (4-8 µg/ml), được gọi là *Staphylococcus aureus* kháng glycopeptide trung bình (GISA) hoặc *Staphylococcus aureus* kháng vancomycin trung bình (VISA), bắt đầu xuất hiện vào cuối năm 1990. Các trường hợp được xác định đầu tiên là tại Nhật Bản vào năm 1996, và từ đó các chủng này đã được tìm thấy tại các bệnh viện ở Anh, Pháp và Mỹ. Được ghi nhận đầu tiên với mức (>16 µg/ml) kháng vancomycin, được gọi vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) xuất hiện tại Hoa Kỳ vào năm 2002. Tuy nhiên, trong năm 2011, một số biến thể của vancomycin đã được thử nghiệm gắn với các biến thể lactate và cũng liên kết tốt với mục tiêu ban đầu, do đó khôi phục lại hoạt động kháng khuẩn mạnh.

Một lớp kháng sinh mới, oxazolidinone, ra đời trong những năm 1990, và các oxazolidinone thương mại đầu tiên, linezolid, có thể so sánh với vancomycin về hiệu quả chống MRSA. Linezolid kháng *S. aureus* đã được báo cáo trong năm 2001. MRSA đã trở thành một cộng đồng (CA-MRSA) đã nổi lên như một đại dịch, gây tử vong nhanh, bao gồm viêm phổi hoại tử, nhiễm trùng huyết, và viêm cân mạc hoại tử. MRSA là vi khuẩn kháng kháng sinh thường xuyên nhất được xác định trong các bệnh viện ở Mỹ. Dịch tễ học nhiễm khuẩn do MRSA đang thay đổi nhanh chóng. Trong 10 năm qua, nhiễm trùng gây ra bởi vi khuẩn này đã xuất hiện trong cộng đồng. Hai

dòng vô tính MRSA tại Hoa Kỳ liên kết chặt chẽ với dịch cộng đồng, USA400 (chúng MW2 và dòng ST1) và USA300, thường chứa gen Panton-Valentine leukocidin (PVL) và thường xuyên có liên quan đến nhiễm trùng da và mô mềm. Bùng phát bệnh nhiễm trùng CA-MRSA đã được báo cáo trong các cơ sở cải huấn, các đội thể thao, các tân binh, trong các nhà trẻ sơ sinh, và trong số những người đàn ông có quan hệ tình dục đồng giới. Nhiễm CA-MRSA giờ đây xuất hiện ở nhiều khu vực đô thị và gây ra hầu hết các nhiễm khuẩn CA-*S. aureus*.

+ *Streptococcus* và *Enterococcus*

Streptococcus pyogenes (nhóm A, *Streptococcus*: GAS) gây nhiễm trùng, thường có thể được điều trị bằng nhiều loại thuốc kháng sinh khác nhau. Điều trị sớm có thể làm giảm nguy cơ tử vong do bệnh liên cầu khuẩn. Tuy nhiên, ngay cả việc chăm sóc y tế tốt nhất cũng không ngăn chặn được cái chết trong mọi trường hợp. Đối với những người bị bệnh rất nặng, chăm sóc hỗ trợ ở một bệnh viện chuyên sâu là cần thiết. Đối với những người bị viêm cân mạc hoại tử, phẫu thuật thường là cần thiết để loại bỏ các mô bị hư hỏng. Các chủng *S. pyogenes* kháng với kháng sinh nhóm macrolid đã xuất hiện. Tuy nhiên, tất cả các chủng còn lại đều nhạy cảm với penicillin.

Sức đề kháng của vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae* với penicillin và beta-lactam đang gia tăng trên toàn thế giới. Cơ chế chính của đề kháng liên quan đến sự ra đời của các đột biến ở gen mã hóa protein gắn penicillin. Áp lực chọn lọc được cho là đóng một vai trò quan trọng, và sử dụng các kháng sinh nhóm beta-lactam đã được biết là liên quan như một yếu tố nguy cơ lây nhiễm. *S. pneumoniae*: tác nhân gây viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm tai giữa, viêm màng não, viêm xoang, viêm phúc mạc.

Tính đa kháng của *Enterococcus faecalis* và *Enterococcus faecium* có liên quan với nhiễm trùng bệnh viện. Các chủng này bao gồm: *Enterococcus* kháng penicillin, vancomycin và linezolid.

+ *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa là một mầm bệnh cơ hội rất phổ biến. Một trong những đặc điểm

đáng lo ngại nhất của *P. aeruginosa* là nhạy cảm thấp với kháng sinh, do hoạt động phối hợp của các bơm đa thuốc với gen kháng kháng sinh được mã hóa trong chromosom (ví dụ, mexAB-oprM, mexXY) và tính thấm thấp của vỏ tế bào vi khuẩn. Nghiên cứu thử nghiệm với các màng sinh học *Pseudomonas aeruginosa* và thấy rằng: một sự gián đoạn của gen ReIA và SpoT gây ra sự vô hoạt đáp ứng Stringent (Stringent response - SR) trong các tế bào với sự hạn chế chất dinh dưỡng, cung cấp các tế bào nhạy cảm hơn với thuốc kháng sinh.

+ *Clostridium difficile*

Clostridium difficile là một vi khuẩn bệnh viện gây ra bệnh tiêu chảy trên toàn thế giới. Tiêu chảy do *C. difficile* có thể đe dọa tính mạng. Nhiễm trùng là thường gặp nhất ở những người đã được điều trị y tế và / hoặc kháng sinh. Nhiễm trùng do *C. difficile* thường xảy ra trong khi nhập viện.

Theo một báo cáo năm 2015 của CDC, *C. difficile* gây ra gần 500.000 ca bệnh ở Hoa Kỳ trong một năm. Kết hợp với các bệnh nhiễm trùng khác, ước tính 15.000 người tử vong. CDC ước tính rằng: chi phí điều trị *C. difficile* có thể lên tới \$ 3,8 tỉ trong khoảng thời gian 5 năm. *C. difficile* gây viêm đại tràng có liên quan mạnh mẽ nhất với fluoroquinolones, cephalosporin, carbapenems, và clindamycin.

Một số nghiên cứu cho thấy, việc lạm dụng kháng sinh trong chăn nuôi gia súc là góp phần vào sự bùng phát của bệnh nhiễm khuẩn *C. difficile*.

Thuốc kháng sinh, đặc biệt là những thuốc có phổ hoạt tính rộng (như clindamycin) phá vỡ hệ vi khuẩn đường ruột bình thường. Điều này có thể dẫn đến phát triển quá mức của *C. difficile*. Viêm đại tràng giả mạc có phát sinh theo, tạo ra viêm tổng quát của đại tràng và sự phát triển giả màng, một sự tập hợp của tế bào viêm, fibrin, và các tế bào hoại tử. *C. difficile* kháng clindamycin đã được báo cáo là tác nhân gây bùng phát dịch của bệnh tiêu chảy ở các bệnh viện ở New York, Arizona, Florida và Massachusetts giữa năm 1989 và năm 1992. Bùng phát theo địa phương của chủng *C. difficile* đề kháng với

kháng sinh fluoroquinolon, như ciprofloxacin và levofloxacin, cũng đã được báo cáo tại Bắc Mỹ vào năm 2005.

+ *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem

Vào năm 2013, gặp các nhiễm trùng khó hoặc không thể chữa được do các *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem (CRE) đã tăng ở những bệnh nhân tại các cơ sở y tế. CRE gần như kháng với tất cả kháng sinh có sẵn. Gần một nửa số bệnh nhân nhập viện với bệnh nhiễm CRE gây tiêu chảy ra máu và chết vì nhiễm trùng.

+ *Acinetobacter* đa kháng

Acinetobacter là một vi khuẩn gram âm, gây viêm phổi hoặc mạch máu ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng. *Acinetobacter* đa kháng, đã trở nên rất kháng với thuốc kháng sinh.

+ *Campylobacter* kháng thuốc

Campylobacter gây tiêu chảy (thường có máu), sốt và đau bụng, các biến chứng nghiêm trọng như tê liệt tạm thời cũng có thể xảy ra. Bác sĩ sử dụng ciprofloxacin và azithromycin để điều trị bệnh nhân bị bệnh nặng, mặc dù *Campylobacter* đang cho thấy sức đề kháng với các kháng sinh.

+ *Salmonella* và *E. coli*

Nhiễm *Escherichia coli* và *Salmonella* có thể là kết quả của việc tiêu thụ thực phẩm và nước bị ô nhiễm. Cả hai vi khuẩn được biết đến với gây bệnh nhiễm trùng bệnh viện (bệnh viện liên kết), và thường xuyên, các chủng này được tìm thấy trong các bệnh viện, có khả năng kháng thuốc kháng sinh vì chúng thích ứng với việc sử dụng kháng sinh phổ rộng. Khi hai vi khuẩn này được lan truyền, sẽ tăng sự đe dọa sức khỏe cộng đồng. Nhiều người phải nhập viện mỗi năm sau khi bị nhiễm bệnh, với một số người chết. Từ năm 1993, một số chủng *E. coli* đã trở nên đề kháng với nhiều loại kháng sinh như fluoroquinolon.

Mặc dù đột biến đóng vai trò rất lớn trong sự phát triển của kháng kháng sinh, một nghiên cứu năm 2008 cho thấy: tỷ lệ sống sót cao sau khi tiếp xúc với kháng sinh không thể được giải thích bằng một mình đột biến. Nghiên cứu tập trung vào việc phát triển tính kháng của *E. coli* với ba loại kháng sinh: ampicillin, tetracycline, và acid

nalidixic. Các nhà nghiên cứu phát hiện ra rằng: một số kháng kháng sinh ở *E. coli* phát triển do thừa kế biểu sinh (Epigenetics) hơn là do thừa kế trực tiếp của một gen đột biến và đã được hỗ trợ thêm bởi dữ liệu cho thấy sự trở lại với sự nhạy cảm kháng sinh là tương đối phổ biến. Điều này chỉ có thể được giải thích bằng biểu sinh. Biểu sinh là một loại thừa kế, trong đó biểu hiện gen bị thay đổi chứ không phải là mã di truyền của chính nó. Có nhiều hình thức mà sự thay đổi biểu hiện gen có thể xảy ra, bao gồm cả methyl hóa DNA và sửa đổi histone (*methylation of DNA and histone modification*); Tuy nhiên, điểm quan trọng là cả hai thừa kế của đột biến ngẫu nhiên và đánh dấu biểu sinh có thể dẫn đến sự biểu hiện của gen kháng kháng sinh. Kháng với polymyxins đầu tiên xuất hiện vào năm 2011. Một cách dễ dàng hơn cho sức đề kháng này lây lan, là plasmid được gọi là MCR-1, phát hiện vào năm 2015.

+ *Acinetobacter baumannii*

Vào ngày 5 tháng 11 /2004, Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh (CDC) Hoa Kỳ báo cáo rằng: ngày càng tăng bệnh nhiễm trùng máu do *Acinetobacter baumannii* ở những bệnh nhân bị thương ở Iraq/Kuwait trong Chiến dịch Tự do Iraq và Afghanistan. Hầu hết các vi khuẩn kháng đa thuốc (MRAB), và một vài chủng kháng với tất cả các loại thuốc thử nghiệm.

+ *Klebsiella pneumoniae*

Klebsiella pneumoniae kháng carbapenemase (KPC), một nhóm mới nổi là trực khuẩn Gram âm kháng thuốc gây nhiễm trùng liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong đáng kể, có tỷ lệ gia tăng nhanh chóng trong một loạt các ca lâm sàng trên toàn thế giới. *Klebsiella pneumoniae* kháng kháng sinh gồm rất nhiều các cơ chế, nhiều trong số đó là do các yếu tố di truyền di động cao. Kháng sinh carbapenem (trước đây thường điều trị cho nhiều bệnh nhiễm trùng kháng kháng sinh) nói chung là không có hiệu quả chống lại các vi khuẩn KPC.

+ *Mycobacterium tuberculosis*

Bệnh lao đang gia tăng trên toàn cầu, đặc biệt là ở các nước đang phát triển, trong vài năm qua. Bệnh lao kháng thuốc kháng sinh được gọi là MDR TB (Multidrug Resistant Tuberculosis).

Trên toàn cầu, MDR TB gây ra 150.000 ca tử vong mỗi năm. Sự gia tăng của đại dịch HIV/AIDS đã góp vào sự gia tăng của MDR TB.

TB đã được coi là một trong những bệnh phổ biến nhất, và không có cách chữa trị cho đến khi phát hiện ra Streptomycin bởi Selman Waksman vào năm 1943. Tuy nhiên, vi khuẩn phát triển ngay tính kháng. Kể từ đó, các loại thuốc như isoniazid và rifampin đã được sử dụng. M. tuberculosis phát triển khả năng kháng thuốc do các đột biến tự phát trong hệ gen của nó. Kháng với một loại thuốc là phổ biến, và đây là lý do tại sao điều trị thường được thực hiện với nhiều hơn một loại thuốc. Sức đề kháng của vi khuẩn lao đối với isoniazid, rifampin, và phương pháp điều trị thông thường khác đã trở thành một thách thức lâm sàng ngày càng có liên quan. Bằng chứng còn thiếu là liệu các vi khuẩn này có plasmid. Cũng như vậy, M. tuberculosis thiếu cơ hội để tương tác với các vi khuẩn khác để chia sẻ plasmid.

+ *Neisseria gonorrhoeae*

Neisseria gonorrhoeae là vi khuẩn gây bệnh đường tình dục, mầm bệnh lây truyền qua đường tình dục là nguyên nhân gây bệnh lậu. Bệnh lây truyền qua đường tình dục có thể dẫn đến viêm ở niệu đạo, cổ tử cung, hầu họng, hoặc trực tràng. Nó có thể gây đau vùng chậu, đau khi đi tiểu, đau dương vật và âm đạo, cũng như các triệu chứng toàn thân. Nó cũng có thể gây ra các biến chứng sinh sản nghiêm trọng. Các vi khuẩn được xác định đầu tiên vào năm 1879, mặc dù một số học giả Kinh Thánh cho rằng: tài liệu tham khảo về bệnh có thể được tìm thấy vào đầu Parshat Metzora của Cựu Ước.

Trong những năm 1940, điều trị bệnh bằng penicillin là có hiệu quả, nhưng vào năm 1970 các chủng kháng thuốc đã trở nên chiếm ưu thế. Kháng với penicillin đã được phát triển thông qua hai cơ chế: kháng qua trung gian chromasom (chromasomally mediated resistance-CMRNG) và kháng penicillinase qua trung gian (penicillinase-mediated resistance-PPNG). CMRNG liên quan đến bước đột biến không ngoan của gen PenA, chúng mã hóa protein gắn penicillin (PBP-2); mã hóa bơm chuyển penicilin ra khỏi tế bào và gen penB, mã hóa porins vách tế bào vi khuẩn.

PPNG liên quan đến beta-lactamase phát sinh từ plasmid. *N. gonorrhoea* có ái lực cao đối với sự chuyển gen ngang, và kết quả là, sự tồn tại của bất kỳ chủng kháng với một loại thuốc nào có thể lây lan dễ dàng qua các chủng khác.

Fluoroquinolones là một kháng sinh điều trị tiếp theo cho đến khi bị kháng, đã thông qua bơm và đột biến gen *gyrA*, mã hóa DNA gyrase. Cephalosporin thế hệ thứ ba đã được sử dụng để điều trị bệnh lậu từ năm 2007, nhưng các chủng kháng đã xuất hiện. Tính đến năm 2010, việc điều trị được khuyến cáo là dùng 250 mg ceftriaxone tiêm bắp, đôi khi kết hợp với azithromycin hoặc doxycycline. Tuy nhiên, một số chủng *N. gonorrhoeae* có thể đề kháng với thuốc kháng sinh thường được sử dụng để điều trị chúng. Chúng bao gồm: cefixime (cephalosporin đường uống), ceftriaxone (cephalosporin tiêm), azithromycin, aminoglycosides và tetracycline.

+ **Virus**

Thuốc kháng virus cụ thể được sử dụng để điều trị một số bệnh nhiễm trùng do virus. Những loại thuốc ngăn chặn virus tái tạo bằng cách ức chế giai đoạn thiết yếu của chu trình nhân lên của virus trong tế bào bị nhiễm bệnh. Dùng thuốc kháng virus, được sử dụng để điều trị HIV, viêm gan B, viêm gan C, bệnh cúm, virus herpes bao gồm virus varicella zoster, cytomegalovirus và Epstein-Barr. Với mỗi virus, một số chủng đã trở nên đề kháng với thuốc điều trị. Đề kháng với thuốc kháng virus HIV là có vấn đề, và các chủng thậm chí kháng đa thuốc đã tiến hóa. Chủng kháng thuốc của virus HIV xuất hiện nhanh chóng nếu chỉ có một loại thuốc kháng virus được sử dụng. Sử dụng ba hoặc nhiều loại thuốc với nhau đã giúp kiểm soát vấn đề này, nhưng các loại thuốc mới là cần thiết vì sự xuất hiện liên tục của các chủng HIV kháng thuốc.

+ **Nấm**

Nhiễm trùng do nấm là một nguyên nhân gây bệnh tật và tử vong cao ở những người suy giảm miễn dịch, chẳng hạn như những người có HIV/AIDS, bệnh lao hay điều trị hóa chất. Các *Candida*, *Cryptococcus neoformans* và

Aspergillus fumigatus gây ra hầu hết các bệnh nhiễm trùng và kháng nấm xảy ra trong tất cả chúng. Kháng đa thuốc trong nấm đang gia tăng do việc sử dụng rộng rãi các loại thuốc kháng nấm để điều trị nhiễm trùng ở người suy giảm miễn dịch. Đáng chú ý đặc biệt, loài *Candida* kháng fluconazole đã được thấy như đang trở thành vấn đề của CDC. Hơn 20 loài *Candida* có thể gây bệnh, phổ biến nhất trong số đó là *Candida albicans*. *Candida* thường sống trên da và niêm mạc mà không gây ra nhiễm bệnh. Tuy nhiên, sự phát triển quá mức của nấm *Candida* có thể dẫn đến bệnh nấm. Một số chủng *Candida* có thể trở nên đề kháng với dòng đầu tiên và thứ hai của thuốc kháng nấm như azoles và echinocandins.

+ **Ký sinh trùng**

Các ký sinh trùng đơn bào gây bệnh sốt rét, trypanosomiasis, toxoplasmosis, cryptosporidiosis và leishmaniasis là tác nhân gây bệnh quan trọng ở động vật và ở người. Ký sinh trùng sốt rét có khả năng kháng các loại thuốc hiện có sẵn cho bệnh nhiễm trùng là phổ biến và điều này đã dẫn đến những nỗ lực để phát triển các loại thuốc mới. Sự kháng thuốc phát triển gần đây như artemisinin cũng đã được báo cáo. Vấn đề kháng thuốc sốt rét đã thúc đẩy những nỗ lực để phát triển vaccin. Trypanosome là động vật đơn bào ký sinh gây trypanosomiasis châu Phi và bệnh Chagas (trypanosomiasis ở Mỹ). Không có vaccin để phòng ngừa các bệnh nhiễm trùng như vậy. Các loại thuốc như pentamidine và suramin, benznidazole và nifurtimox được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm trùng. Những loại thuốc này có hiệu quả nhưng nhiễm trùng gây ra bởi ký sinh trùng kháng thuốc đã được báo cáo. Leishmaniasis là do động vật nguyên sinh và là vấn đề của y tế công cộng quan trọng trên toàn thế giới, đặc biệt là ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới. Kháng thuốc đã “trở thành một mối quan tâm lớn”. (còn tiếp)

Đậu Ngọc Hà – biên dịch và chỉnh sửa từ Wikipedia, bách khoa toàn thư.