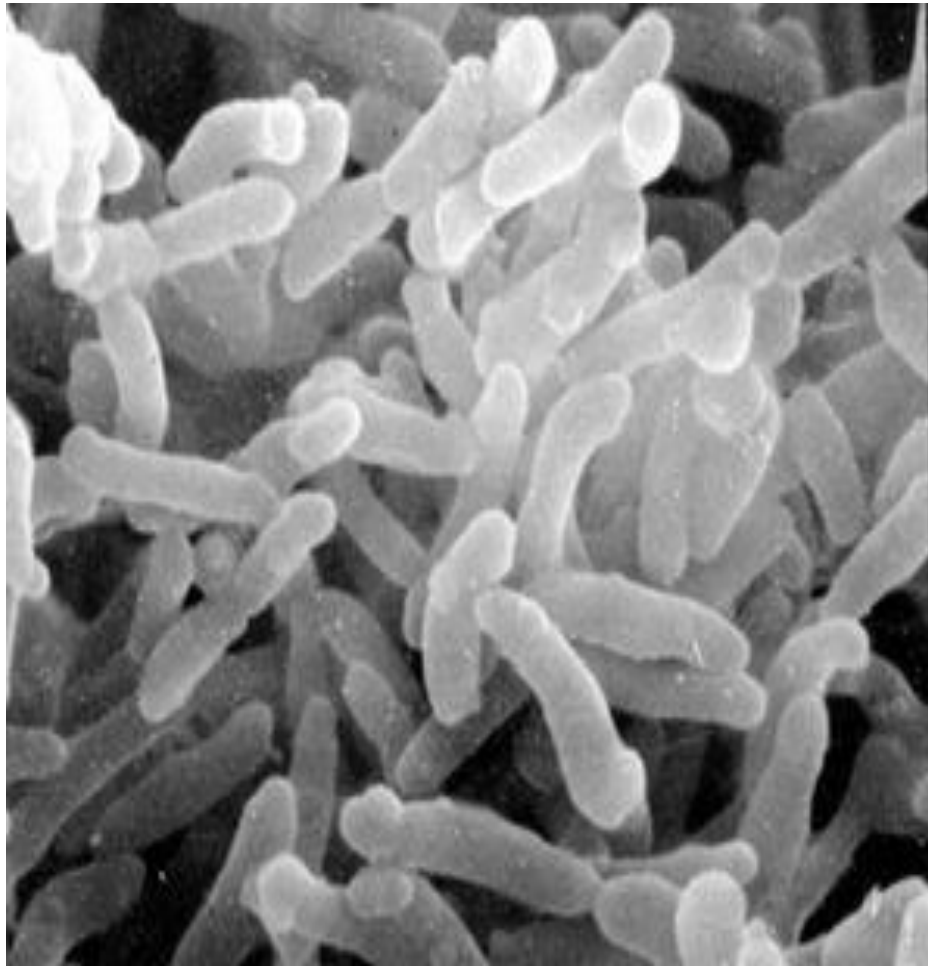


# VI KHUẨN BẠCH HẦU (*CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE*)



[http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Corynebacterium\\_diphtheriae](http://microbewiki.kenyon.edu/index.php/Corynebacterium_diphtheriae)



# MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Nêu được đặc điểm, hình dạng, tính chất tăng trưởng của vi khuẩn *C.diphtheriae*
2. Liệt kê được yếu tố độc lực của vi khuẩn *C.diphtheriae* và nêu vai trò của các yếu tố này trong khả năng gây bệnh & cơ chế bệnh sinh

# NỘI DUNG BÀI HỌC

---

***C.diphtheriae***

1. Hình dạng

---

2. Tính chất tăng trưởng

---

3. Yếu tố độc lực và vai trò của chúng trong gây bệnh & cơ chế bệnh sinh

---

4. Chẩn đoán vi sinh, phòng ngừa và điều trị

---

**Bảng 5. Tình hình bệnh bạch hầu ở Việt nam năm 2005 – 2012**

Chỉ số	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Số ca mắc /chết	36/0	25/0	32/0	17/1	8/0	6/0	13/0	12/0
Tỷ lệ mắc /100.000 dân	0,04	0,03	0,04	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01

Tỷ lệ mắc bạch hầu liên tục giảm từ năm 1984 đến nay, tương ứng với sự gia tăng tỷ lệ trẻ được tiêm chủng DPT. Trong vòng 5 năm gần đây Việt Nam đã khống chế tỷ lệ mắc bạch hầu xuống dưới 0,04/100.000 dân. Đặc biệt năm 2010 tỷ lệ mắc bạch hầu trên 100.000 dân xuống dưới 0,01 với 6 ca rải rác và chỉ xảy ra duy nhất ở một tỉnh (TP. Hồ Chí Minh).



**Table 26-1. *Corynebacterium* Species Associated with Human Disease**

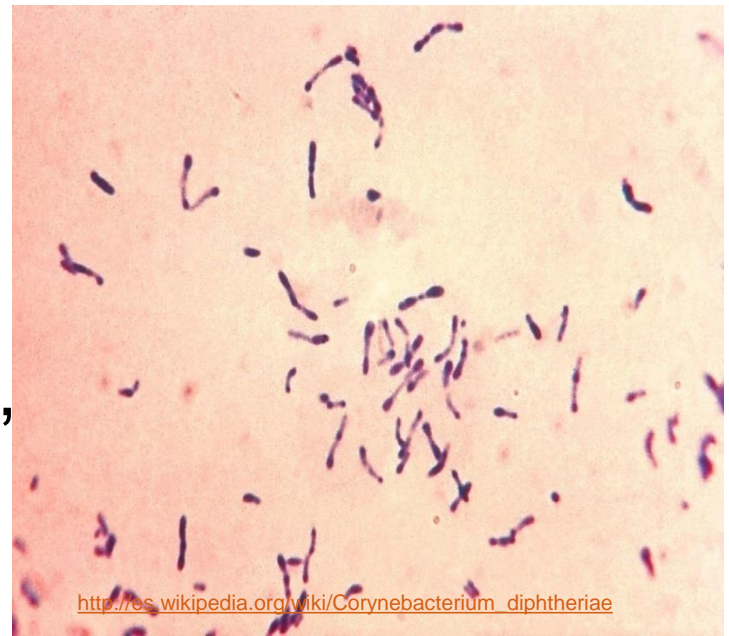
Organism	Diseases
<i>C. diphtheriae</i>	Diphtheria (respiratory, cutaneous); pharyngitis and endocarditis (nontoxigenic strains)
<i>C. jeikeium</i> (group JK)	Septicemia, endocarditis, wound infections, foreign body (catheter, shunt, prosthesis) infections
<i>C. urealyticum</i>	Urinary tract infections (including pyelonephritis and alkaline-encrusted cystitis), septicemia, endocarditis, wound infections
<i>C. amycolatum</i>	Wound infections, foreign body infections, septicemia, urinary tract infections, respiratory tract infections
<i>C. pseudotuberculosis</i>	Lymphadenitis, ulcerative lymphangitis, abscess formation
<i>C. ulcerans</i>	Respiratory diphtheria

## Type sinh học của *C. diphtheriae*:

- ✓ Gravis (R ), Mitis (S), Intermedius (I)
- ✓ Phân loại dựa trên tính chất tăng trưởng: hình thái khuẩn lạc, phản ứng sinh hóa, khả năng sinh bệnh

# TÍNH CHẤT VI KHUẨN HỌC

- **Trực khuẩn Gram dương**  
(hình que thẳng hay hơi cong, đa dạng;  $0.5-1 \times 2-6\mu\text{m}$ )
- Có 1 đầu hay 2 đầu phình ra, xếp song song hay hợp thành góc nhọn (hình chữ nho)
- Có chứa các hạt nhiễm sắc (nhuộm thông thường)
- Không di động, không có nang, không sinh bào tử



# SỨC ĐỀ KHÁNG CỦA VI KHUẨN

- 1. Vi khuẩn bạch hầu có sức đề kháng mạnh**  
*Đối với ánh sáng, khô và lạnh, chúng đề kháng cao hơn vi khuẩn khác*  
*Trong màng giả khô: sống lâu, dính vào quần áo/vài tháng, thuốc sát trùng bôi vào họng ít có tác dụng*
- 2. Vi khuẩn bạch hầu dễ bị diệt bởi ánh nắng và tia cực tím**



# TÍNH CHẤT NUÔI CÂY

- Hiếu khí
- Nhiệt độ: 37°C
- pH 7.8–8.0
- Mọc dễ trên các môi trường dinh dưỡng thông thường; mới phân lập, vi khuẩn cần nhiều chất dinh dưỡng



*Corynebacterium diphtheriae*



Loeffler's serum for Corynebacterium  
Diphtheriae by Albaraa Mehdar



➤ Trên môi trường huyết thanh đông Loeffler: sau 8-18 giờ nuôi cấy: khuẩn nhỏ, tròn, dẹt, màu xám, bờ đều

Corynebacterium striatum on  
Columbia Horse Blood  
Agar by Nathan Reading



➤ Trên thạch máu có tellurite potassium: ức chế các vi khuẩn khác, sau 48h khuẩn màu nâu đen với bóng nâu đen

# TÍNH CHẤT SINH HÓA

- Lên men và không sinh hơi: Glucose, Maltose, Galactose...
- Không lên men: Lactose, Saccharose
- Khử nitrate thành nitrite, Indol(+), H<sub>2</sub>S(-), không làm loãng gelatin

	Urease	Glucose	Maltose	Lactose
VK bạch hầu	-	+	+	-
VK giả bạch hầu	+	-	-	-

# TÍNH CHẤT KHÁNG NGUYÊN

❖ Kháng nguyên của vi khuẩn

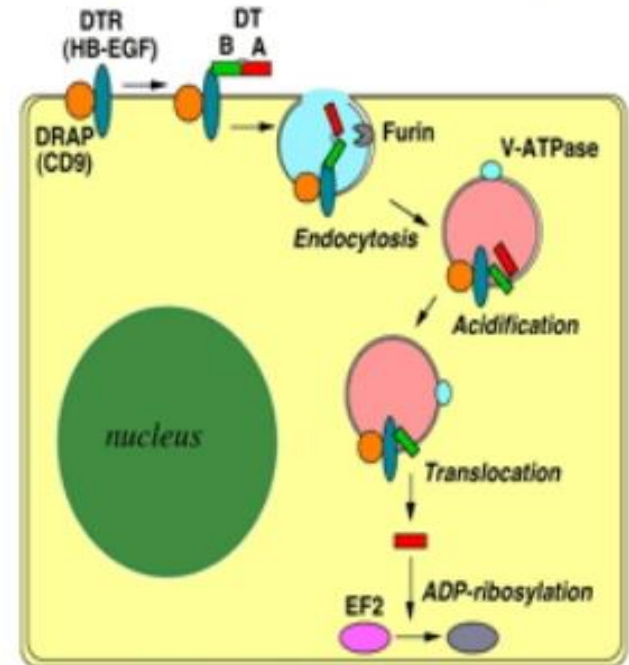
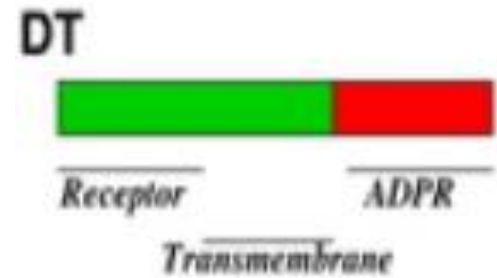
❖ Kháng nguyên của độc tố:

Độc tố của vi khuẩn bạch hầu có tính kháng nguyên, giống nhau ở các type và đều bị trung hòa bởi kháng độc tố bạch hầu



# ĐỘC TỔ BẠCH HẦU

- Diphtheria toxin (DT) là yếu tố độc lực chính
- DT là polypeptide (MW 62,000), không bền với nhiệt (60°C/15 phút)
- DT tác động lên tất cả tế bào hữu nhũ, đặc biệt tác dụng mãnh liệt lên:
  - ✓ tim (viêm cơ tim)
  - ✓ thần kinh (hủy hoại myelin)
  - ✓ thận (hủy hoại ống thận)

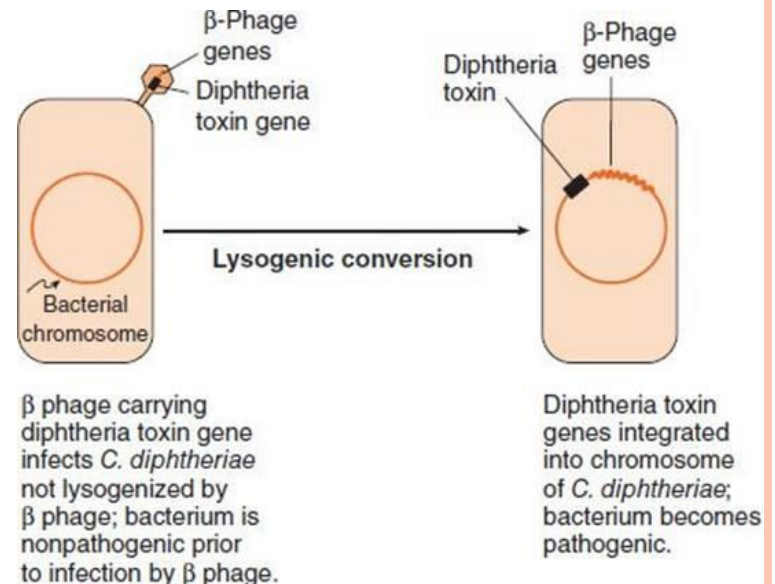
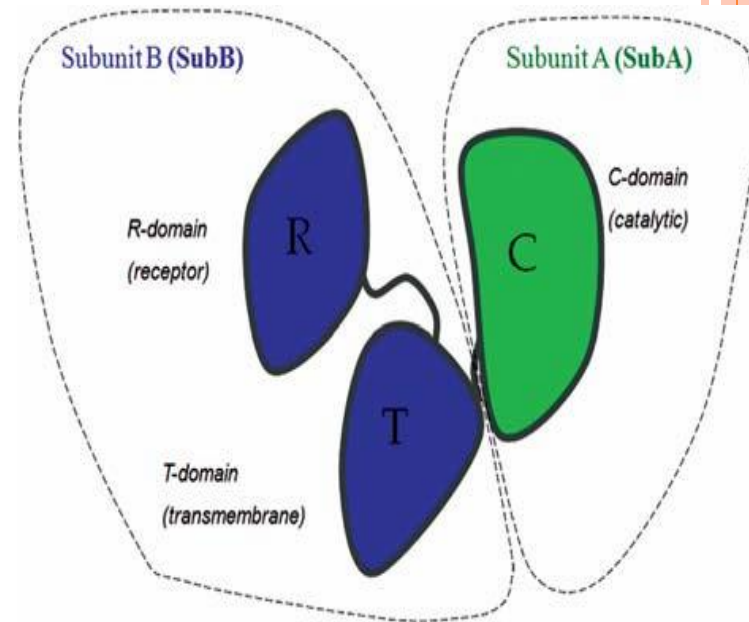


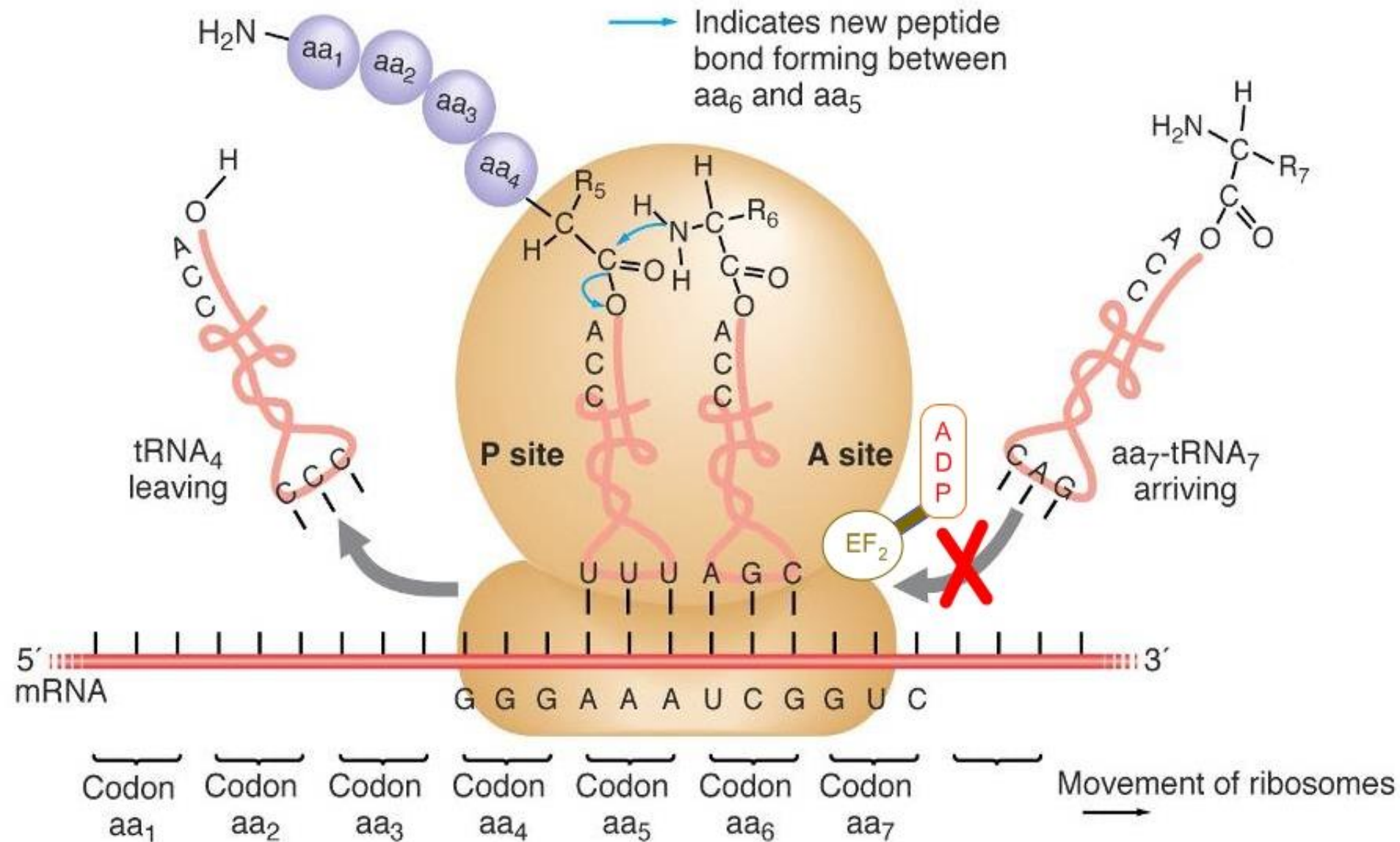
# Diphtheria toxin:

- Tiểu phần B: gắn vào thụ thể tế bào nhạy cảm và giúp A đi vào bào tương tế bào
- Tiểu phần A: ức chế phản ứng giữa mRNA và tRNA → sự tổng hợp protein ngừng lại → tế bào bị hoại tử

**tox gene**  
**mã hóa**  
**protein**  
**độc tố**

*C. diphtheriae*  
β-phage





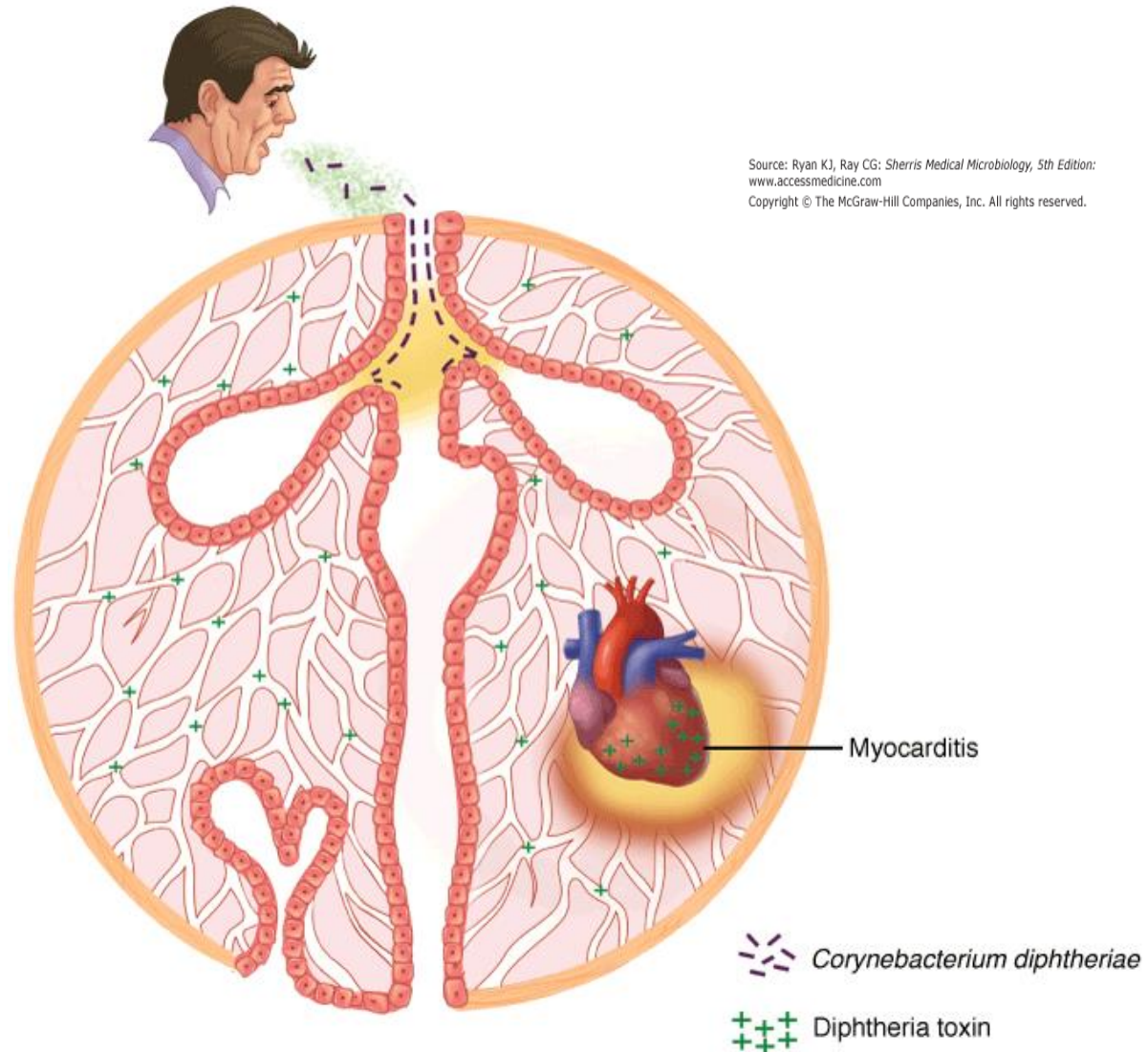
<http://www.ppdictionary.com/bacteria/gpbac/diphtheriae.htm>

ADP-ribosylation of EF<sub>2</sub> prevents the translation of mRNA during protein synthesis. Here, tRNA<sub>7</sub> will not be able to transfer over the amino acid it is carrying to the newly formed peptide due to the steric hindrance caused by the ADP molecule.

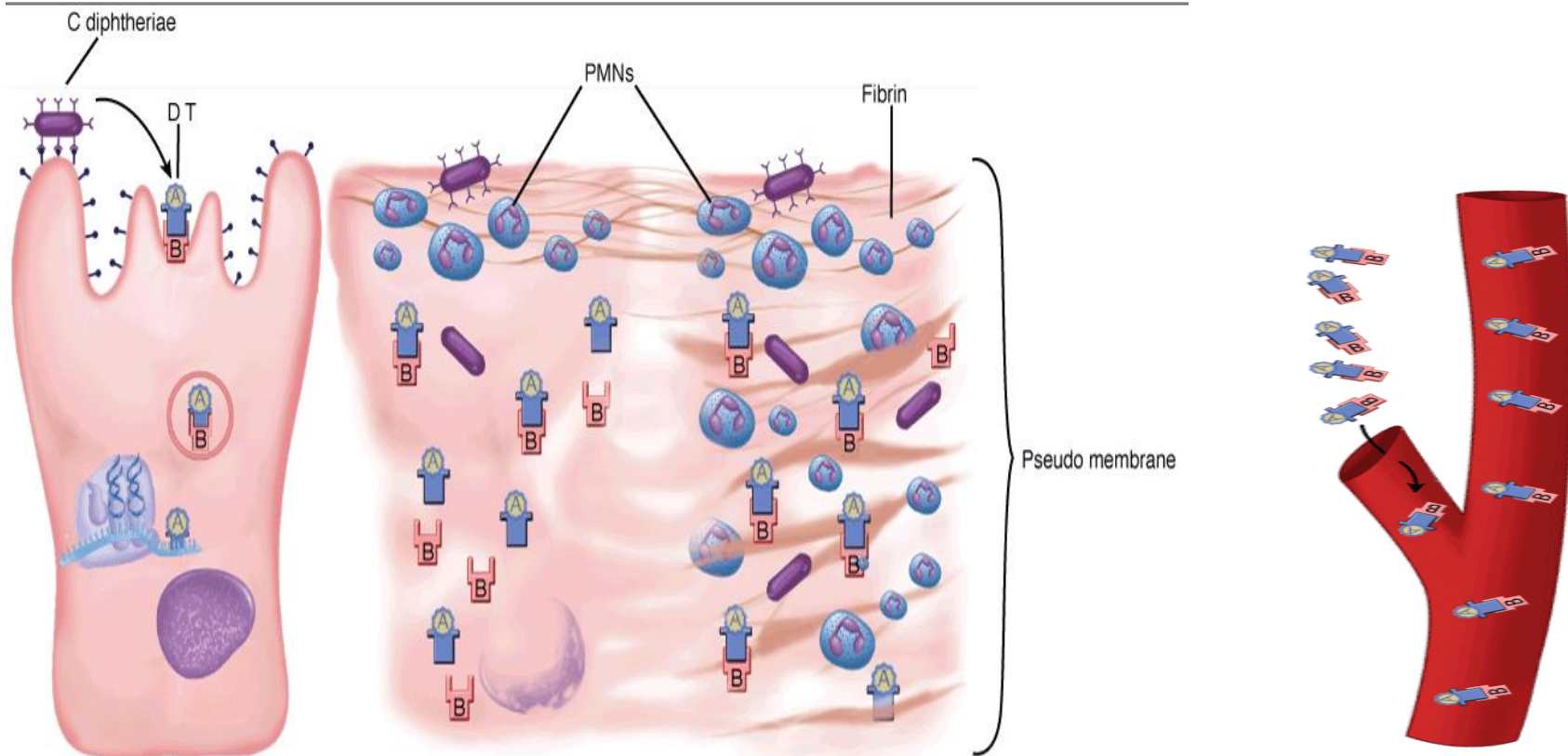


# KHẢ NĂNG GÂY BỆNH

- VK bạch hầu **không** là vi khuẩn xâm lấn
- VK **tiết** độc tố  
→ nhiễm khuẩn cấp tính và nhiễm độc toàn thân







→ VK tấn công chủ yếu qua đường hô hấp, có thể qua da, niêm mạc sinh dục và kết mạc mắt  
 → Tạo màng giả ở niêm mạc cổ họng khó bóc, nếu bóc gây chảy máu (phát triển nhanh → nghẹt thở)

VK bạch hầu **không** xâm lấn, chỉ độc tố DT đi vào máu

# BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Giai  
đoạn ủ  
bệnh:  
2-4 ngày



## 1. Tại chỗ:

- ✓ Sốt, đau họng, vật vả khó thở, màng giả màu trắng xám lan khắp vòm hầu, thanh khí quản → nghẹt thở
- ✓ Hạch dưới hàm và cổ sưng to

## 2. Toàn thân (1-2 tuần của bệnh): tình trạng nhiễm độc

- Viêm dây thần kinh ngoại biên
- Liệt vòm hầu
- Liệt cơ mắt
- Liệt cơ tứ chi

Triệu chứng có thể cấp tính hay từ từ, rối loạn nhịp, âm thổi, suy tim sung huyết và tử vong



**Figure 205-4** Pharynx of a 39-year-old woman with bacteriologically confirmed diphtheria. Photograph taken 4 days after the onset of fever, malaise, and sore throat. Hemorrhage due to removal of the membrane by swabbing appears as dark area on the left.



# MIỄN DỊCH:

Sau khi khỏi bệnh bạch hầu

Tiêm vaccine phòng bạch hầu

kháng thể kháng độc tố bạch hầu

→ cơ thể có đáp ứng miễn dịch tốt

## THỬ NGHIỆM SCHICK

Nguyên tắc:

-Độc tố bạch hầu → phản ứng da tại chỗ

-Nếu ai có sẵn kháng độc tố → độc tố sẽ bị trung hòa, và không có đỏ da





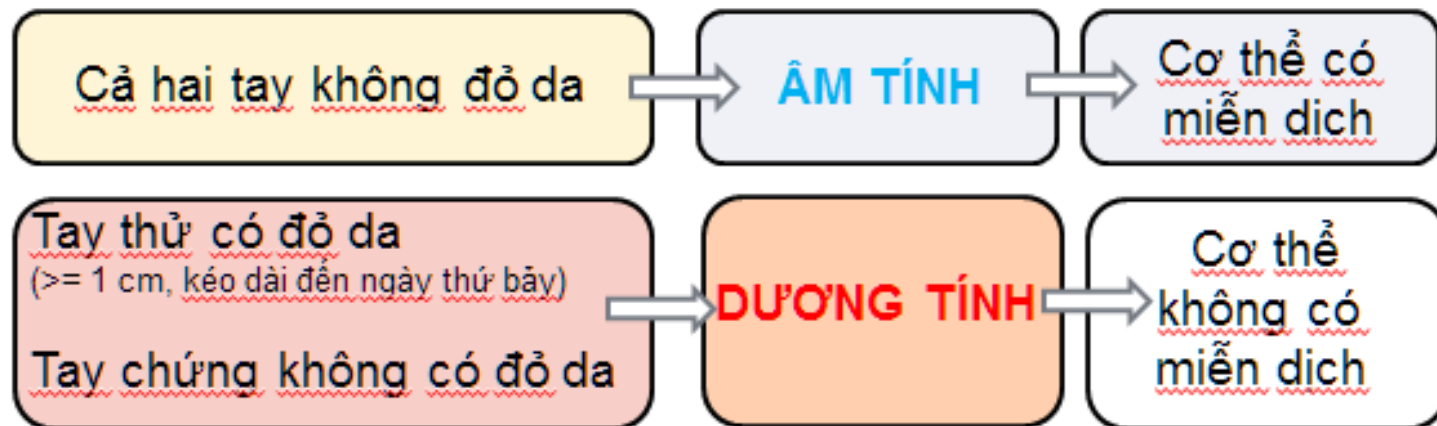
# CÁCH THỰC HIỆN:

- ✓ Tiêm trong da mặt trước cánh tay: 0,1 ml độc tố bạch hầu có nồng độ nhẹ 1/50 MLD (*minimum lethal dose*)
- ✓ Bên tay kia tiêm 0,1 ml giải độc tố bạch hầu (chứng).
- ✓ Đọc kết quả sau 24h, 48h, 7 ngày

## Kết quả:



<http://www.historyofvaccines.org/content/schick-test-ii>



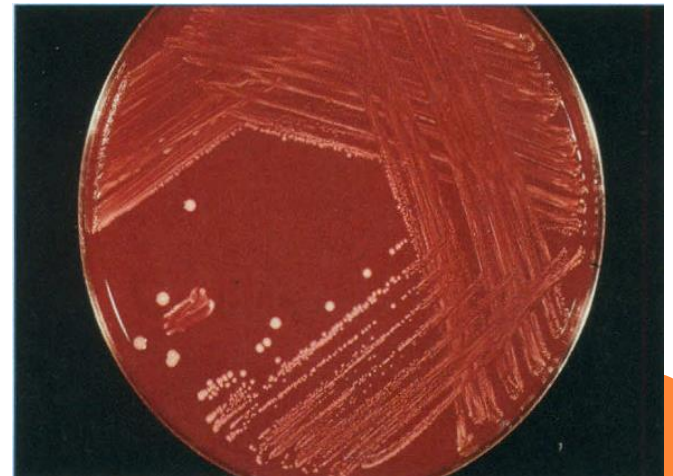
# VI SINH LÂM SÀNG

**Bệnh cấp tính và nguy hiểm  
cần chẩn đoán nhanh**

**BỆNH PHẪM:** màng giả bạch hầu,  
que tăm bông quệt mũi họng

**NHUỘM TRỰC TIẾP:** xanh  
methylen hay nhuộm Gram

**NUÔI CẤY:** thạch máu, huyết thanh  
đông Loeffler hay môi trường  
*tellurite kali*



# THỬ NGHIỆM ĐỘC LỰC

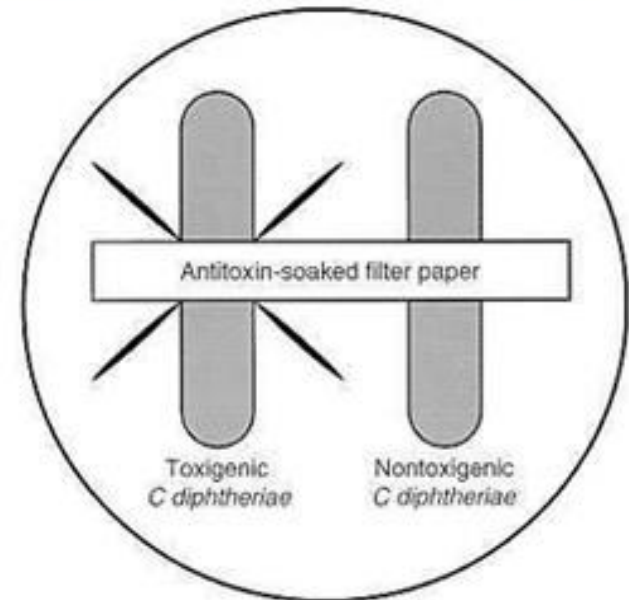
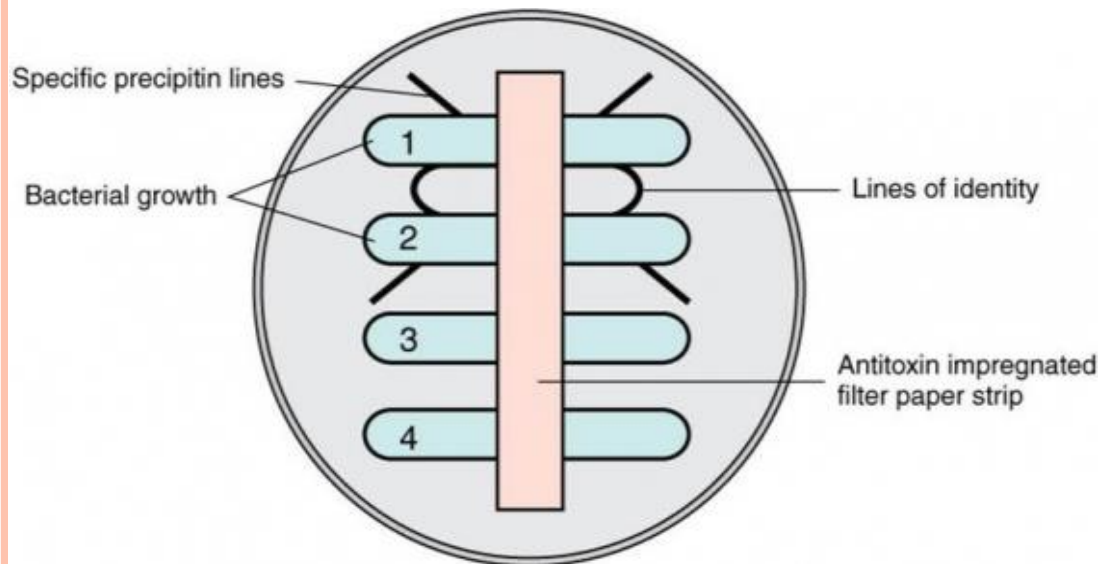
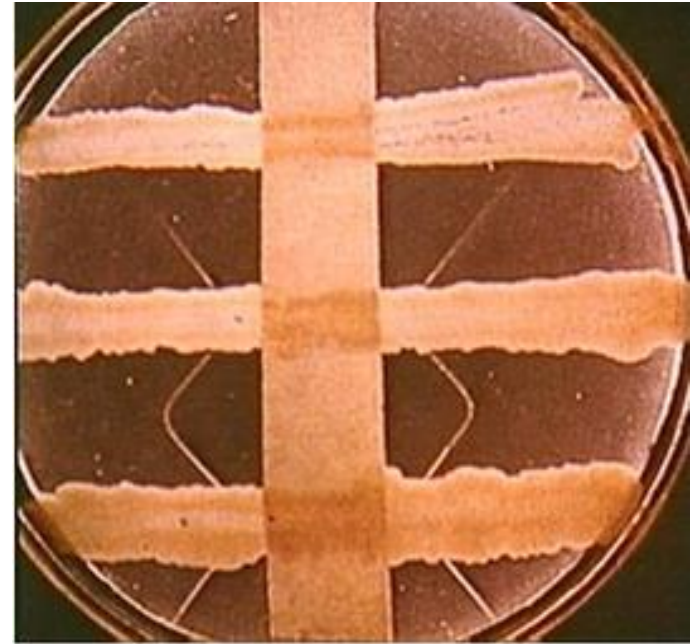
Để xem vi khuẩn có tiết  
độc tố không

- **Thử nghiệm Elek:** Đĩa giấy lọc chứa kháng độc tố (10 IU/đĩa) đặt trên đĩa thạch (24-48giờ)
- **PCR:** phát hiện diphtheria toxin gene (*tox*)
- **ELISA:** phát hiện diphtheria toxin (vài giờ)



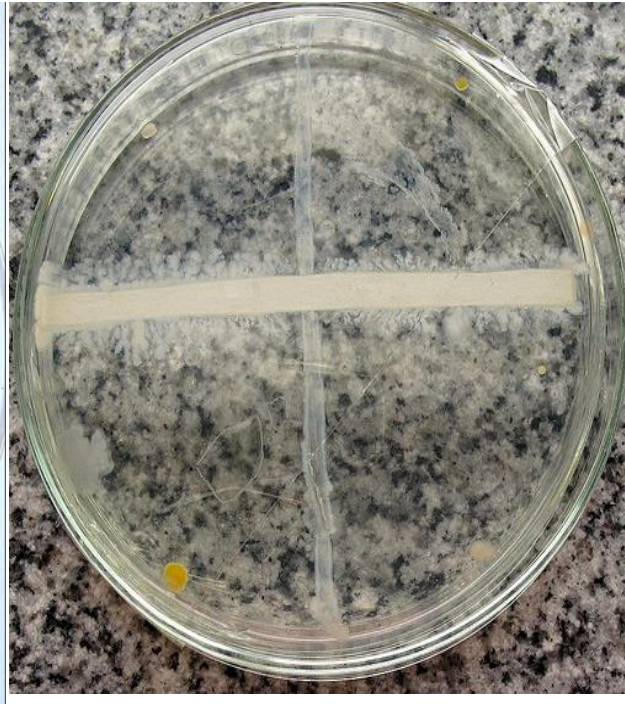


# Thử nghiệm Elek





Elek's test +ve  
Toxogenic C. Diphtheria



Elek's test (-ve)



Elek's test -ve  
non-toxogenic C. Diphtheria



# ĐIỀU TRỊ

Phải càng sớm càng tốt (trị ngay ngày đầu tiên mà vẫn tử vong khoảng 5%)

- ✓ Điều trị kháng sinh
- ✓ Trung hòa độc tố
- ✓ Chống bội nhiễm và xử lý các biến chứng (tim, thần kinh

)

## DÙNG KHÁNG SINH

***Corynebacterium diphtheriae***

- Diphtheria<sup>†</sup>

**Penicillins**  
CEPHALOSPORINS  
TETRACYCLINES  
AMINOGLYCOSIDES  
**Penicillin G**

**Macrolides**  
FLUOROGLYCOSIDES  
OTHER  
**Erythromycin**

<sup>†</sup> Treatment of diphtheria requires prompt neutralization of toxin, followed by eradication of the organism. A single dose of horse serum antitoxin inactivates any circulating toxin, although it does not affect toxin already bound to a cell-surface receptor.



# PHÒNG NGỪA

- Bệnh bạch hầu có thể được ngăn ngừa tiêm phòng chủ động *diphtheria toxoid*
- Trẻ em được tiêm diphtheria toxoid với pertussis, tetanus antigens (DPT vaccine) ở tháng thứ 2, 4, 6, 15 -18 và ở 4 tới 6 tuổi
- Sau thời gian này, có thể tiêm nhắc diphtheria toxoid kết hợp với tetanus toxoid mỗi 10 năm
- Những người có tiếp xúc gần với bệnh nhân bệnh bạch hầu có nguy cơ mắc bệnh.  
Phết mũi hầu để cấy nên được thực hiện và kháng sinh dự phòng với penicillin hay erythromycin nên thực hiện ngay.





Powder and suspension for suspension for injection.

1 dose (0.5 ml) contains:

Diphtheria toxoid <sup>1</sup>	not less than 30 International units
--------------------------------	--------------------------------------

Tetanus toxoid <sup>1</sup>	not less than 40 International units
-----------------------------	--------------------------------------

*Bordetella pertussis* antigens

Pertussis toxoid <sup>1</sup>	25 micrograms
-------------------------------	---------------

Filamentous Haemagglutinin <sup>1</sup>	25 micrograms
---	---------------

Pertactin <sup>1</sup>	8 micrograms
------------------------	--------------

Hepatitis B surface antigen <sup>2,3</sup>	10 micrograms
--	---------------

Poliovirus (inactivated)

type 1 (Mahoney strain) <sup>4</sup>	40 D-antigen unit
--------------------------------------	-------------------

type 2 (MEF-1 strain) <sup>4</sup>	8 D-antigen unit
------------------------------------	------------------

type 3 (Saukett strain) <sup>4</sup>	32 D-antigen unit
--------------------------------------	-------------------

<i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide	10 micrograms
---	---------------

(polyribosylribitol phosphate)<sup>3</sup>

conjugated to tetanus toxoid as carrier protein	20 - 40 micrograms
---	--------------------

<sup>1</sup> adsorbed on aluminium hydroxide, hydrated (Al(OH) <sub>3</sub> )	0.5 milligrams Al <sup>3+</sup>
---	---------------------------------

<sup>2</sup>produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae*) by recombinant DNA

technology

<sup>3</sup> adsorbed on aluminium phosphate (AlPO <sub>4</sub> )	0.32 milligrams Al <sup>3+</sup>
---	----------------------------------

<sup>4</sup>propagated in VERO cells

*INFANRIX hexa*

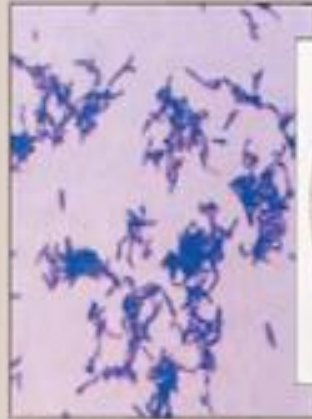
Combined Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis (DTPa), Hepatitis B, Poliovirus  
and *Haemophilus influenzae* type b vaccine





Gram (+) rods

## ***Corynebacteria* species**



*Corynebacterium diphtheriae*  
Gram stain



*Corynebacterium diphtheriae*  
grown on tellurite blood  
medium

- **Gram-positive**; stain unevenly
- Small, slender, pleomorphic rods that form characteristic clumps that look like Chinese characters or a picket fence
- Nonmotile and unencapsulated
- Most species are facultative anaerobes
- Culture aerobically on selective medium, such as Tinsdale agar containing tellurite (an inhibitor of the other respiratory flora).

## ***Corynebacterium diphtheriae***

### • Diphtheria<sup>1</sup>

#### **Penicillins**

CEPHALOSPORINS  
TETRACYCLINES  
AMINOGLYCOSIDES



#### **Penicillin G**

#### **Macrolides**

FLUOROQUINOLONES  
OTHER



#### **Erythromycin**

<sup>1</sup> Treatment of diphtheria requires prompt neutralization of toxin, followed by eradication of the organism. A single dose of horse serum antitoxin inactivates any circulating toxin, although it does not affect toxin already bound to a cell-surface receptor.



*Corynebacterium diphtheriae*  
infection of the throat. Gross  
swelling and congestion of the  
whole pharyngeal and  
tonsillar area, with a gray  
exudate covering the tonsil.

## KẾT LUẬN

- *C. diphtheriae* gây bệnh bằng độc tố
- Triệu chứng điển hình: màng giả quanh vòm hầu
- Tỷ lệ tử vong cao
- Vaccin phòng ngừa hiệu quả bằng *diphtheria toxoid*





# Tài liệu tham khảo

- Cao Minh Nga (2016). Vi khuẩn y học. Nhà Xuất Bản Y Học TP. HCM: tr. 202-207.
- Jawetz, Melnick & Adelberg's (2016). Medical Microbiology 27<sup>th</sup> edition, Practice Hall International Inc: p192-195



*Thanks for your attention!*

Mọi ý kiến đóng góp và câu hỏi thắc mắc xin liên hệ  
qua email: [legiao2011@gmail.com](mailto:legiao2011@gmail.com)