

VI KHUẨN ĐƯỜNG RUỘT KHÁNG CARBAPENEM PHÂN LẬP TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Phan Nữ Diệu Hồng¹*, Mai Văn Tuấn¹, Nguyễn Thị Ti Na¹, Võ Thị Phương Nhi¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.68.11

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đề kháng kháng sinh luôn là vấn đề nóng rất được quan tâm hiện nay. Các kháng sinh carbapenem được xem là “kháng sinh chủ chốt” để điều trị các nhiễm khuẩn Gram âm đa kháng trong các bệnh viện.

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định tỉ lệ vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem và khả năng sinh men carbapenemase gây kháng kháng sinh carbapenem trên một số chủng phân lập được tại khoa Vi sinh Bệnh viện Trung Ương Huế.

Phương pháp nghiên cứu: Các chủng vi khuẩn phân lập từ các mẫu bệnh phẩm lâm sàng gửi đến khoa Vi sinh Bệnh viện Trung Ương Huế từ tháng 02 năm 2018 đến tháng 11 năm 2018.

Xác định tác nhân gây bệnh bằng các phương pháp nuôi cấy vi khuẩn thường quy. Thực hiện kháng sinh đồ theo hướng dẫn Bộ Y Tế, chọn một số chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh carbapenem thực hiện tiếp thử nghiệm mCIM (modified Carbapenem Inactivation Method) và eCIM (EDTA – modified Carbapenem Inactivation Method) xác định khả năng sinh men carbapenemase của chủng vi khuẩn. Khảo sát tìm các gen mã hóa sinh men carbapenemase trên các chủng vi khuẩn có test mCIM dương tính bằng phương pháp PCR.

Kết quả: Trong khoảng thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu nhận 440 chủng vi khuẩn đường ruột phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm nhiễm khuẩn gửi đến khoa vi sinh. Tỉ lệ vi khuẩn đề kháng một trong các kháng sinh thuộc nhóm carbapenem là 111/440 (25,2%). Các vi khuẩn đường ruột gây bệnh kháng kháng sinh carbapenem được xác định chủ yếu là *Klebsiella pneumoniae* (35%), *Escherichia coli* (11,9 %), *Enterobacter cloacae* (38,2 %). Vi khuẩn phân lập được tập trung cao ở các loại bệnh phẩm hô hấp (24,3 %), mủ (23,9 %), nước tiểu (21,8 %) và máu (19,5 %). Trên 40 chủng vi khuẩn đa kháng và kháng cả 2 loại kháng sinh Imipenem và Meropenem có 40/40 chủng mCIM (+) và 37/40 chủng eCIM (+). Tiến hành khảo sát tìm các gen trên 20 chủng vi khuẩn có mCIM (+) nhận thấy có 17/20 chủng được xác định mang gen NDM, 02 chủng vi khuẩn mang gen KPN và 01 mang gen OXA23.

Kết luận: Tỉ lệ vi khuẩn Gram âm đường ruột đề kháng nhóm kháng sinh carbapenem được phân lập khoảng thời gian nghiên cứu là 25,2%. Trong đó tỉ lệ các chủng *K. pneumoniae* đề kháng 35%, các chủng *E. coli* là 11,9%. Xác định được các chủng vi khuẩn đa kháng và kháng nhóm carbapenem có sinh men carbapenemase và có sự hiện diện các gen NDM, KPC, OXA 23 mã hóa sinh men carbapenemase trên các chủng vi khuẩn đó.

Từ khóa: Carbapenemase, kháng carbapenem

¹Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (Received): 05/3/2021; Ngày phản biện (Revised): 08/4/2021;
- Ngày đăng bài (Accepted): 27/4/2021
- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Nữ Diệu Hồng
- Email: phannudieuhong@gmail.com; SĐT: 0932416701

ABSTRACT

CARBAPENEM-RESISTANT ENTEROBACTERIACEAE IN HUE CENTRAL HOSPITAL

Phan Nu Dieu Hong^{1*}, Mai Van Tuan¹, Nguyen Thi Ti Na¹, Vo Thi Phuong Nhi¹

Background: Carbapenems are considered as last-resort antibiotics for treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria. With the increasing use of Carbapenems in clinical practice, the emergence of Carbapenem-resistant pathogens now poses a great threat to human health.

Objectives: To determine the capacity of producing Carbapenemase in Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Hue Central Hospital.

Methods: A retrospective study was conducted at Hue Central Hospital over a period from 02/2018 to 11/2018. Bacteria were isolated and identified by standard microbiological methods.

Results: From 02/2018 to 11/2018 440 strains of Enterobacteriaceae pathogenics were found positive from these specimens infection. The common carbapenem resistant Enterobacteriaceae isolates were *Klebsiella pneumoniae* (35%), *E. coli* (11.9%) and *Enterobacter cloacae* (38.2%). A majority of the bacterial isolates were found from respiratory tract specimens (24.3%) follow by pus (23.9 %), urine (21.8 %) and blood (19.5 %). Among 40 strains of Multidrug-resistant bacteria were detected 40/40 positive mCIM and 37/40 positive eCIM. The Polymerase Chain Reaction (PCR) was used to detect the carbapenemase genes. The PCR results showed that of 440 Enterobacteriaceae strains 20 expressed the carbapenemase genes *bla*-NDM (85%), *bla*-KPC (10%) and *bla*-OXA (5%).

Keywords: Carbapenemase, carbapenem-resistant.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỉ lệ các vi khuẩn đường ruột đa kháng kháng sinh ngày một gia tăng. Hiện nay các bác sĩ lựa chọn nhóm carbapenem sử dụng như là thuốc điều trị đầu tay cho các trường hợp nhiễm khuẩn đa kháng do vi khuẩn Gram âm. Vì vậy tình trạng lan rộng đáng báo động các chủng vi khuẩn kháng carbapenem là rất đáng quan tâm.

Các vi khuẩn đường ruột đề kháng được kháng sinh carbapenem do nhiều cơ chế bao gồm cơ chế kháng do sản xuất men carbapenemase (CP-CRE Carbapenemase Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae) và cơ chế kháng khác không sinh men carbapenemase (non CP-CRE) [10]. Các cơ chế kháng khác nhau thường không được quan tâm trên thực tế lâm sàng điều trị và cũng không phải là vấn đề thực hành thường qui của các nhà vi sinh. Tuy nhiên sự phân biệt giữa hai cơ chế kháng carbapenem là rất quan trọng cho kiểm soát nhiễm khuẩn và chiến lược đề kháng kháng sinh hiện nay bởi vì những chủng vi khuẩn kháng carbapenem có khả năng sinh carbapenemase phần lớn có mang gen mã hóa trên plasmid nên khả năng lan truyền

rất nhanh giữa các vi khuẩn Gram âm [2]. Sự phát hiện này giúp đưa ra các biện pháp can thiệp chống nhiễm khuẩn nhanh chóng kịp thời để phòng lây lan trong môi trường bệnh viện.

Mặt khác để phát hiện được các gen đột biến của vi khuẩn, phải thực hiện bằng các phương pháp sinh học phân tử đất liền, đòi hỏi kỹ thuật cao mà không phải bất kỳ phòng xét nghiệm nào cũng có thể làm được. Theo CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) khuyến cáo phương pháp giúp phát hiện các chủng vi khuẩn đường ruột sinh men carbapenemase là mCIM (modified Carbapenem Inactivation Method) và eCIM (EDTA - modified Carbapenem Inactivation Method) với độ nhạy và độ đặc hiệu cao dễ dàng thực hiện tại các phòng vi sinh [11]. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu:

1. Xác định tỉ lệ vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem phân lập được Bệnh viện Trung Ương Huế từ 02/2018 đến 11/2018

2. Đánh giá khả năng sinh men carbapenemase gây đề kháng kháng sinh nhóm carbapenem trên một số chủng đa kháng phân lập được bằng phương pháp mCIM và eCIM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các trực khuẩn Gram âm đường ruột được phân lập từ các mẫu bệnh phẩm gởi đến cho khoa Vi sinh xác định tác nhân gây bệnh. Các vi khuẩn đường ruột đáp ứng tiêu chuẩn được phân lập có đường kính của vòng ức chế nằm trong khoảng giới hạn hoặc đề kháng với Meropenem hoặc Imipenem sau khi thực hiện kháng sinh đồ bằng phương pháp Kirby - Bauer theo tiêu chuẩn CLSI 2019.

Tiêu chuẩn loại trừ: các vi khuẩn được phân lập trên cùng một bệnh nhân trong các lần phân lập sau.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp hồi cứu, mô tả cắt ngang với các biến số là các loại vi khuẩn, mức độ nhạy cảm kháng sinh, khoa phòng và các loại mẫu bệnh phẩm

- Nuôi cấy, phân lập và định danh vi khuẩn từ các bệnh phẩm theo qui trình kỹ thuật, hướng dẫn thường quy của khoa.

- Xác định mức độ kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn phân lập được bằng phương pháp Kirby - Bauer theo CLSI.

- Xác định kết quả thử nghiệm khả năng sinh

carbapenemase của các chủng đa kháng bằng phương pháp mCIM và eCIM: Thực hiện kỹ thuật mCIM để phát hiện vi khuẩn sinh men carbapenemase theo hướng dẫn CLSI 2019[13]. Các chủng vi khuẩn sau khi được phát hiện sinh men carbapenemase sẽ được tiếp tục thực hiện kỹ thuật eCIM để phát hiện các chủng vi khuẩn sinh men Metallo Beta - lactamase.

- Xác định các gen mã hóa trên các vi khuẩn được chọn bằng phương pháp multiplex PCR sử dụng các primer đặc hiệu: primer blaKPC cho carbapenemase lớp A, blaNDM, blaVIM, blaIPM cho carbapenemase lớp B và primer bla OXA51, OXA23 cho carbapenemase lớp D.

- Xử lý số liệu theo chương trình WHONET và excel.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm vi khuẩn phân lập

Trong khoảng thời gian từ tháng 02/2018 đến tháng 11/2018 chúng tôi tiến hành phân lập được 440 chủng vi khuẩn đường ruột trên các mẫu bệnh phẩm đáp ứng yêu cầu chọn mẫu. Các mẫu bệnh phẩm được sắp xếp theo các nhóm hô hấp, máu, dịch vô trùng, mủ, phân, nước tiểu.

Bảng 1: Bệnh phẩm và các chủng vi khuẩn phân lập được

Chủng vi khuẩn (n=440)	Bệnh phẩm						
	Hô hấp	Máu	Mủ	Dịch vô trùng	Nước tiểu	phân	Khác
K. pneumoniae (n=200)	107	26	31	10	16		10
E. coli (n=185)		48	57	11	63	1	5
E. cloacae (n=34)		8	13	3	9		1
C. freundii (n=8)					8		
Proteus mirabilis (n=4)			3	1			
Salmonella group (n=3)		2				1	
Shigella spp (n=3)						3	
Serratia marcescens (n=1)		1					
Vibrio (n=1)		1					
Morganella morganii (n=1)			1				
Tổng	107 (24,3%)	86 (19,5%)	105 (23,9%)	25 (5,7%)	96 (21,8%)	5 (1,1%)	16 (3,7%)

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy tỉ lệ phân lập được vi khuẩn gây bệnh cao ở nhóm bệnh phẩm hô hấp (tỉ lệ 24,3%), các bệnh phẩm mủ, áp xe (tỉ lệ 23,9%) và bệnh phẩm nước tiểu (tỉ lệ 21,8%). Các nhóm có tỉ lệ nuôi cấy vi khuẩn dương tính ít hơn là nhóm bệnh phẩm vô khuẩn như máu (tỉ lệ 19,5%), các loại dịch vô trùng (tỉ lệ 5,7%). Trong kết quả này vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* và *Enterobacter cloacae* là những căn nguyên vi khuẩn đường ruột hàng đầu gây bệnh.

3.2. Tỉ lệ vi khuẩn đường ruột kháng Carbapenem

Trong nghiên cứu này để xác định mức độ đề kháng kháng sinh trên vi khuẩn phân lập được, chúng tôi xác định có 111/440 chủng vi khuẩn gram âm đường ruột đề kháng với Imipenem và/hoặc Meropenem chiếm tỉ lệ 25,2%. Trong 111 chủng vi khuẩn kháng carbapenem có 70 chủng vi khuẩn *K. pneumoniae*, 22 chủng là vi khuẩn *E. coli*, 13 chủng vi khuẩn *E. cloacae* và một tỉ lệ nhỏ 6/111 (5,4%) (04 chủng vi khuẩn *C. freundii*, 02 chủng vi khuẩn *P. mirabilis*) các vi khuẩn đường ruột khác là được xác định kháng Carbapenem.

Bảng 2: Tỉ lệ vi khuẩn đề kháng kháng sinh Carbapenem

Tỉ lệ kháng IPM/MER	K. pneumoniae n=200		E. coli n=185		E. cloacae n=34	
	n	%	n	%	n	%
	70	35	22	11,9	13	38,2

Mức độ đề kháng với kháng sinh nhóm carbapenem cho các loại vi khuẩn gây bệnh chính được thống kê trong Bảng 2. Theo đó mức độ đề kháng với carbapenem ở vi khuẩn *K. pneumoniae* là 35 % và *E. cloacae* là 38,2%. Riêng vi khuẩn *E. coli* tỉ lệ này là 11,9%.

3.3. Xác định khả năng sinh men carbapenemase của các chủng vi khuẩn kháng carbapenem

Từ 111 chủng vi khuẩn kháng carbapenem, chúng tôi thực hiện trên 40 chủng vi khuẩn đa kháng và kháng đồng thời cả Imipenem và Meropenem thử nghiệm mCIM và eCIM.

Bảng 3: Kết quả thử nghiệm khả năng sinh carbapenemase của các chủng kháng bằng phương pháp mCIM và phương pháp eCIM phát hiện vi khuẩn sinh Metallo - Beta - Lactamase

Chủng vi khuẩn	Số lượng chủng vi khuẩn thực hiện	
	mCIM	eCIM
K. pneumoniae	24(+)/24	22(+)/24
E. coli	12(+)/12	11(+)/12
E. cloacae	4(+)/4	4(+)/4

Kết quả cho thấy có 40 chủng (+)/40 với test mCIM và 37(+)/40 chủng với test eCIM. Như vậy cả 40 chủng vi khuẩn thử nghiệm đều có khả năng sinh men carbapenemase, trong đó có 37 chủng có khả năng sinh men Metallo - Beta - Lactamase (carbapenemase lớp B).

3.4. Phát hiện các gen mã hóa sinh tổng hợp carbapenemase của các chủng vi khuẩn kháng carbapenem

Trong nghiên cứu này chúng tôi tiếp tục xác định các gen mã hóa khả năng sinh tổng hợp enzym carbapenemase trên các chủng vi khuẩn đã xác định kiểu hình sinh carbapenemase (mCIM dương tính).

Bảng 4: Chủng vi khuẩn kháng carbapenem mang các gen sinh tổng hợp carbapenemase

Chủng vi khuẩn (n=20)	NDM	KPC	OXA 23
K. pneumoniae (n=10)	8	1	1
E. coli (n=9)	8	1	
E. cloacae (n=1)	1		

Từ bảng 4 nhận thấy chủng vi khuẩn *K. pneumoniae* có tỉ lệ mang gen cao nhất 10/20 (50%), tiếp

theo là *E. coli* 9/20 (45%) và cuối cùng là *E. cloacae* 1/20 (5%). Kết quả của chúng tôi cho thấy chủng vi khuẩn phân lập được có mang gen carbapenemase ở cả 3 nhóm: nhóm A (KPN), nhóm B (NDM) và nhóm D (OXA 23). Trong đó gen NDM là gen carbapenemase phổ biến nhất 85 % (17/20 chủng) được tìm thấy cả trên 3 loại vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhất. Các chủng vi khuẩn *K. pneumoniae* được phát hiện mang cả 03 loại gen mã hóa sinh tổng hợp enzym carbapenemase.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm vi khuẩn phân lập

Hiện nay những nghiên cứu về căn nguyên gây nhiễm khuẩn là các vi khuẩn Gram âm phân lập trực tiếp trên các mẫu bệnh phẩm có sự khác nhau giữa các bệnh viện, khu vực, quốc gia. Trong nghiên cứu của chúng tôi các tác nhân vi khuẩn Gram âm đường ruột gây bệnh chiếm tỉ lệ lớn là *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* và *Enterobacter cloacae*. Kết quả này khá tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả khác [1] [4]. Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Bảo trên một số bệnh viện tại thành phố Hồ Chí Minh với tác nhân vi khuẩn Gram âm gây bệnh chính là *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli*. Một nghiên cứu khác tại bệnh viện Bạch Mai, theo Phạm Hồng Nhung (2017) các vi khuẩn *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* là 4/5 căn nguyên hàng đầu phân lập được [6].

Loại mẫu bệnh phẩm đường hô hấp và bệnh phẩm mủ có tỉ lệ phân lập được vi khuẩn nhiều nhất trong kết quả chúng tôi phân tích. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác [3], [7], [8] và hợp lý do được chỉ định nuôi cấy nhiều nhất trong các nhiễm khuẩn bệnh viện.

Tỉ lệ vi khuẩn đường ruột kháng Carbapenem

Sự gia tăng tỉ lệ đề kháng nhóm kháng sinh carbapenem của các vi khuẩn đường ruột (CRE) trên thế giới và các nước lân cận được các nghiên cứu đưa ra những cảnh báo rất đáng lo ngại [12].

Những năm gần đây ở nước ta sự đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh được báo cáo ngày một gia tăng đặc biệt là sự giảm nhạy cảm với nhóm kháng sinh carbapenem. Năm 2010 theo tác giả Phạm Hùng Vân tỉ lệ vi khuẩn *K. pneumoniae* kháng với Imipenem/ Meropenem chỉ 3,2% và *E. coli* có 0,3% kháng nhóm carbapenem [8]. Một nghiên cứu khác về lựa chọn kháng sinh ban đầu cho nhiễm khuẩn bệnh viện năm 2012 cho thấy các vi khuẩn *K. pneumoniae* và *E. coli* còn nhạy cảm > 90% với nhóm carbapenem [1]. Tuy nhiên với nghiên cứu của tác giả Lê Kiến Ngải (2017) tại bệnh viện Nhi Trung Ương tỉ lệ vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem đã là 36,02% [5]. Tỉ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 25,2%. Đây là một tỉ lệ khá cao và đáng báo động trong tình hình các vi khuẩn gây bệnh đa kháng kháng sinh như hiện nay. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ *K. pneumoniae* kháng carbapenem là 35% và tỉ lệ này với *E. coli* là 11,9%. Đối với *Enterobacter cloacae* có 38,2% kháng carbapenem chúng tôi nhận định tỉ lệ này không có ý nghĩa nhiều trên thực tế bởi lẽ chỉ 1 số lượng nhỏ vi khuẩn *E. cloacae* được phân lập. Năm 2015 theo nghiên cứu của tác giả Phạm Hồng Nhung mức độ nhạy cảm carbapenem chỉ 40% đối với các chủng *K. pneumoniae* và các chủng *E. coli* có tỉ lệ kháng < 20%. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với tác giả [6].

Xác định cơ chế kháng và gen mã hóa khả năng sinh tổng hợp enzyme

Dựa trên nguyên lý của thử nghiệm mCIM: khi đặt khoanh giấy kháng sinh Meropenem vào huyền dịch vi khuẩn có sinh carbapenemase, kháng sinh Meropenem sẽ bị thủy phân bởi men carbapenemase do vi khuẩn tiết ra nên khi đặt khoanh giấy trở lại trên đĩa thạch có vi khuẩn *E. coli* nhạy cảm với Meropenem (ECO ATCC 35922) sẽ không xuất hiện vòng vô khuẩn hoặc vòng vô khuẩn rất nhỏ quanh khoanh giấy kháng sinh Meropenem. Ngược lại nếu vi khuẩn được khảo sát không sản xuất men carbapenemase, kháng sinh Meropenem vẫn duy trì hoạt tính của nó có khả năng ức chế sự

phát triển của chủng *E. coli* trên đĩa thạch với bằng chứng là sự xuất hiện vòng vô khuẩn lớn quanh khoảng giấy kháng sinh Meropenem [13]. Chúng tôi tiến hành thử nghiệm mCIM đánh giá khả năng sinh tổng hợp men carbapenemase trên 40 chủng kháng đồng thời IPM/MER và các kháng sinh khác. Kết quả cho thấy 40/40 chủng được thực hiện test khảo sát có sinh men carbapenemase (mCIM dương tính) và 37/40 chủng được xác định là sinh men Metallo - Beta - Lactamase bằng phương pháp eCIM (eCIM dương tính). Kết quả này tương ứng với kết quả tìm gen mã hóa khả năng sinh tổng hợp carbapenemase bằng phương pháp PCR. Các chủng vi khuẩn đã được xác định là có khả năng sinh men carbapenemase trên kiểu hình đều được xác định có mang gen kháng thuốc. Điều này cho thấy giả thiết khả năng phần lớn các chủng vi khuẩn phân lập được đã đề kháng với kháng sinh nhóm carbapenem theo cơ chế sinh men carbapenemase là đúng và phù hợp với các kết quả tỉ lệ kháng carbapenem của các loại vi khuẩn trên.

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy ngoài gen

NDM hiện diện trên các chủng vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem còn có các gen KPC và OXA 23. Điều này giải thích một phần cho trường hợp các chủng kiểu hình phát hiện sinh men carbapenemase (mCIM dương tính) nhưng có kết quả eCIM âm tính. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác đều cùng xác định sự hiện diện các gen NDM, KPC và OXA trên vi khuẩn kháng Carbapenem [2], [3], [7], [9]. Chúng tôi nhận thấy sự xuất hiện cả 03 gen sinh tổng hợp enzym kháng carbapenem trên các chủng *K. pneumoniae* là rất đáng lo ngại.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ vi khuẩn Gram âm đường ruột đề kháng nhóm kháng sinh carbapenem là 25,2%. Trong đó có sự gia tăng tỉ lệ kháng ở các chủng *K.pneumoniae* (35%) và chủng *E.coli* (11,9%).

Phát hiện cơ chế kháng của nhóm vi khuẩn được khảo sát là cơ chế sinh men carbapenemase, có sự hiện diện các gen kháng thuốc là NDM, KPC và OXA 23 trong các vi khuẩn được khảo sát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thanh Bảo, Cao Minh Nga (2012), Lựa chọn kháng sinh ban đầu trong điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện tại một số bệnh viện tp Hồ Chí Minh, Tạp chí y học Tp Hồ Chí Minh, tập 16 (phụ bản số 1), 206-207.
2. Trần Huy Hoàng (2013), Vi khuẩn Gram âm mang gen New Delhi-Beta-Lactamase (NDM-1) phân lập trong môi trường bệnh viện, Tạp chí nghiên cứu y học, số 85/2013, 4-5.
3. Trần Diệu Linh (2017), Nghiên cứu ở mức độ phân tử khả năng kháng Carbapenem của một số vi khuẩn Gram âm phân lập từ bệnh nhân tại bệnh viện Việt Đức và bệnh viện quân đội 108, Luận án Tiến sĩ chuyên ngành Vi sinh vật học, Đại học Quốc Gia Hà Nội.
4. Trần Thị Phương Nga, Trương Thiên Phú (2017), Đặc điểm vi khuẩn và đề kháng kháng sinh trong viêm phổi bệnh viện - viêm phổi thở máy tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2015-2016, Nội san tháng 12/2017, Hội nghị Đề kháng kháng sinh trong viêm phổi cộng đồng và viêm phổi bệnh viện lần thứ 4, hội Hô Hấp thành phố Hồ Chí Minh.
5. Lê Kiến Ngải (2017), Vi khuẩn đường ruột kháng Carbapenem (Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae - CRE) có tỉ lệ mang cao trên người bệnh nội trú và lan truyền nhanh chóng trong bệnh viện, Công trình nghiên cứu, Bệnh viện Nhi Trung Ương, www.his.org.vn/sites/b03_le_kien_ngai.pdf
6. Phạm Hồng Nhung (2017), Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các trực khuẩn Gram âm phân lập tại khoa Điều trị tích cực Bệnh viện Bạch Mai, Tạp chí nghiên cứu y học, số 109/2017, 4.
7. Nguyễn Thị Tuyền (2018), Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh Carbapenem tại Bệnh viện Bạch Mai, Luận văn thạc sĩ dược học.

8. Phạm Hùng Vân (2010), Nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng Imipenem và Meropenem của trực khuẩn Gram âm dễ mọc kết quả trên 16 bệnh viện tại Việt nam, Công trình nghiên cứu, hội Hô Hấp Tp Hồ Chí Minh, www.hoihohaptphcm.org.
9. Tran Huy Hoang, Heiman Wertheim, Nguyen Binh Minh (2013), Carbapenem-Resistant *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strain containing New Delhi-Beta-Lactamase isolated from two patients in Vietnam, *J. clinical. Microbial.* 51(1), 373-374.
10. Virginia M. Pierce, Patricia J. Simner (2017), Modified Carbapenem Inactivation Method for Phenotypic Detection of Carbapenemase Production among Enterobacteriaceae, *Journal Clinical Microbiology* Volume 55 Issue 8.
11. Satyajeet K pawar, Shivaji T Mohite (2018), Closing the Gap Between Phenotypic and Genotypic Detection of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae by New Modified Carbapenem inactivation Method, *Journal of Clinical and Diagnostic Research*-November 2018, <http://www.researchgate.net/publication/328418666>.
12. Shio-Shin Jean, Nan-Yao Lee (2018), Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: Taiwan Aspects, *Frontier in Microbiology*, Volume 9/Article 2889, November 2018 www.frontiersin.org
13. CLSI Performance Standards for Antimicrobials Susceptibility Testing 29th edition, CLSI supplements M100 Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019.