

PHÁT HIỆN GEN OXACILLINASE KHÁNG CARBAPENEM CỦA *ACINETOBACTER BAUMANNII* PHÂN LẬP TRÊN CÁC BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Thị Thanh Hà¹, Trần Huy Hoàng²,
Nguyễn Trọng Chính³, Phan Quốc Hoàn³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Men beta lactamase thuộc lớp D (OXA) có vai trò quan trọng trong cơ chế kháng carbapenem. Phương pháp Multiplex PCR thường được sử dụng rộng rãi trên thế giới trong nghiên cứu sinh học phân tử nhằm phát hiện sự hiện diện của gen OXA kháng carbapenem trên *A.baumannii* từ những bệnh phẩm máu thu được trên những BN bị nhiễm khuẩn huyết (NKH).

Phương pháp: 70 chủng *A. baumannii* phân lập từ năm 2011-2012 trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết ở 6 bệnh viện bao gồm bệnh viện Trung ương Quân đội 108, Bạch Mai, Trung ương Huế, Chợ Rẫy, Nhi Đồng 1 và Trưng Vương đại diện cho 3 miền Bắc-Trung-Nam được sử dụng cho nghiên cứu. Các chủng *A. baumannii* được định danh dựa trên tính chất sinh hóa, xác định bằng thanh định danh (API-20E strip, Biomerieux), thử nghiệm tính nhạy cảm kháng sinh. Kỹ thuật Multiplex PCR được sử dụng để phát hiện các gen OXA-58, OXA-51 OXA-23 kháng carbapenem.

Kết quả: Tất cả các chủng *A. baumannii* đều mang gen OXA-51, 40 chủng mang gen OXA-23, 7 chủng *A. baumannii* phân lập ở miền Bắc và miền Nam mang gen OXA-58. Các chủng *A. baumannii* đã kháng lại với các kháng sinh thử nghiệm ở mức độ cao: 45/70 số chủng (64,3%) kháng IMP (4-16mg/L); 40/70 (57,2%) với MEM (4-16 mg/L); 48/70 (68,6%) với CAZ (16-32mg/L) và 20/70 (28,6%) kháng CFP (>32mg/L). Trên 45% đã đề kháng với CIP (2-4mg/L) và AN (32-64mg/L) ở mức độ trung gian. Tất cả các chủng *A. baumannii* còn nhạy cảm với colistin. Các chủng chỉ mang một gen OXA-51 không có liên quan đến mức độ kháng carbapenem trong nghiên cứu này. Phần lớn tính kháng carbapenem của các chủng *A. baumannii* trong nghiên cứu này liên quan đến gen OXA-23 và một số liên quan đến vai trò của gen OXA-58.

Kết luận: Đây là báo cáo đầu tiên về *A. baumannii* mang gen OXA kháng carbapenem phân lập trên các BN NKH tại Việt Nam. Multiplex PCR là một kỹ thuật đơn giản có thể sử dụng để giám sát các gen OXA kháng carbapenem.

Từ khóa: *A. baumannii*, gen OXA, carbapenem, Nhiễm khuẩn huyết (NKH), Nhiễm khuẩn bệnh viện (NKBV).

ABSTRACT

DETECTION OF OXACILLINASE GENE CARBAPENEM RESISTANCE OF *ACINETOBACTER BAUMANNII* ISOLATED FROM PATIENTS WITH BACTEREMIA IN VIETNAM

Nguyen Thi Thanh Ha¹, Tran Huy Hoang²,
Nguyen Trong Chinh³, Phan Quoc Hoan³

Background: Beta-lactamase belonging to molecular class D (OXA enzyme) is have emerged globally as the main mechanism responsible for carbapenem resistance. In this study, the Multiplex PCR was used

1. BV Nhi Đồng 1, Tp HCM,
2. Viện Vệ sinh Dịch tễ TW,
3. BV TW Quân đội 108

- Ngày nhận bài (received): 7/10/2014; Ngày phản biện (revised): 20/11/2014
- Ngày đăng bài (accepted): 4/12/2014
- Người phản biện: TS Trần Thừa Nguyên; ThS Mai Văn Tuấn
- Người phản hồi (Corresponding author): Phan Quốc Hoàn
- Email: phan_hoan2002@yahoo.com; ĐT: 0989530699

to detect the present of OXA genes encoded carbapenem resistant in *A. baumannii* isolatid sepsis patient.

Methods: 70 *A. baumannii* strains isolated from blood stream infection patients in six hospitals include 108 Military central hospital, Bachmai, Hue central hospital, Choray, Children's hospital 1 and Trungvuong hospital which representative for Northern-Midle and Southern of Vietnam from 2011 to 2012 were used for this study. Biochemical testing (API-20E strip, Biomerieux), susceptibility testing and Multiplex PCR were used to detect the present of OXA-58, OXA-51 and OXA-23 genes.

Results: All of *A. baumannii* strain was positive with OXA-51 gene, 40 were OXA-23 and 7 *A. baumannii* isolated in North and South of Vietnam were carried OXA-58 gene. *A. baumannii* were resistant with tested antibiotic at high level, 45/70 (64,3%) were resistant to IMP (4-16mg/L; 40/70 (57,2%) to MEM (4-16 mg/L); 48/70 (68,6%) to CAZ (16-32mg/L) and 20/70 (28,6%) were resistant to CFP (>32mg/L). More than 45% were resistant to CIP (2-4mg/L) and AN (32-64mg/L) at intermediate level. All of strains remained susceptible to colistin. The presence of OXA-51 alone does not correlate with the level of carbapenem resistant in this study. Resistances to carbapenem of *A. baumannii* strains in this study were mainly associated with OXA-23 and some strains were due to OXA-58 gene.

Interpretation: This is the first report of the *A. baumannii* carrying OXA genes resistant to carbapenem isolated from blood stream infection in Vietnam which has important implications for patients in the hospital. A surveillance system for antibiotic resistance and proper nosocomial infection control are needed in order to reduce the impact of multi-drug resistance bacterial infection as well as monitoring their emergence and spread. Multiplex PCR is simple assay to monitor of the OXA genes resistant to carbapenem in *A. baumannii*.

Key words: *A. baumannii*, gen OXA, carbapenem, sepsis Nosocomial Infection (NI-HAI)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, *A. baumannii* được biết đến như là một tác nhân quan trọng hàng đầu gây NKBV ở trên toàn thế giới. Đặc biệt trong 15 năm trở lại đây có nhiều phát hiện quan trọng về khả năng thích ứng của vi khuẩn này, nhằm kháng lại các kháng sinh đặc trị chúng, đặc biệt là kháng sinh nhóm carbapenem “nhóm lựa chọn cuối cùng” đã được báo cáo. Do vậy, việc thiết lập hệ thống giám sát chặt chẽ là thiết yếu và cần thiết phải đưa ra ngay các hành động cụ thể nhằm ngăn chặn sự lây lan của vi khuẩn này trên hệ thống y tế toàn thế giới [1]. Tính kháng carbapenem của *A. baumannii* là do vi khuẩn này mang các enzyme có khả năng ly giải carbapenem như IMP, VIM, SIM và NDM-1 thuộc nhóm B (Metallo-beta-lactamase), tuy nhiên chủ yếu vẫn do các enzyme thuộc nhóm D (OXA-type) và được chia làm 4 enzyme chính là: OXA-24 (phát hiện ở châu Âu, và Mỹ), OXA-23, OXA-51 và OXA-58 phát hiện ở nhiều nơi trên thế giới [2], [12]. Ở châu Á, có nhiều quốc gia đã báo cáo về sự xuất hiện gen OXA-23 như Hàn Quốc, Trung Quốc, Thái Lan. Đây là một gen kháng carbapenem

nằm trên Plasmid, gây khó khăn trong phòng ngừa. Ở Việt Nam (VN), kháng sinh thuộc nhóm carbapenem (Imipenem, Meronem) thường được lựa chọn cho điều trị *A. baumannii* và đưa vào thị trường đầu những năm 2000, hiện nay cũng đã giảm nhạy cảm với các vi khuẩn gram âm, một căn nguyên chủ yếu gây nhiễm khuẩn bệnh viện ở Việt Nam. Hai căn nguyên gram âm gây NKBV thường gặp nhất tại Việt Nam là *P. aeruginosa* và *A. baumannii* có mức độ kháng carbapenem ở 6 bệnh viện năm 2008: 20% các chủng *P. aeruginosa* và gần 50% các chủng *A. baumannii* kháng carbapenem [6]. Sự đề kháng của VK này ngày nay được báo động rộng rãi trên toàn thế giới và cả ở Việt Nam. Song, cho đến hiện nay chưa có một nghiên cứu nào tại VN tìm hiểu cơ chế kháng carbapenem của các chủng *Acinetobacter* tại VN [6]. Câu hỏi nghiên cứu đặt ra là *A. baumannii* ở VN kháng carbapenem theo cơ chế nào? Liệu cơ chế đề kháng có phải do các enzyme oxacillinase (nhóm D, OXA type) hay không? Để trả lời câu hỏi này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu sau: - Ứng dụng kỹ thuật Multiplex PCR phát hiện các gen OXA kháng carbapenem trên các chủng *A. baumannii*.

- Liên quan giữa các gen OXA với mức độ kháng một số kháng sinh của *A. baumannii* phân lập được.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các chủng *A. baumannii* được thu thập từ bệnh phẩm cấy máu dương tính từ 1/1/2011 đến 30/6/2012, kết quả có 70 chủng *A. baumannii* phân lập trên các bệnh nhân được chẩn đoán là NKH tại ba miền: Miền Bắc có 29 chủng từ Bệnh viện Trung ương quân đội 108 và Bạch Mai, miền Trung có 11 chủng từ Bệnh viện Trung ương Huế và miền Nam có 30 chủng từ Chợ Rẫy, Nhi Đồng I và Trung Vương được sử dụng cho nghiên cứu này. Tất cả các chủng đều được định danh bằng thanh định danh API-20E (BioMerieux, Pháp).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Tính nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn.

Các kháng sinh được đại diện bao gồm: Imipenem (IPM), Meropenem (MEM), Ceftazidime (CAZ), Cefepime (FEP), Ciprofloxacin (CIP), Amikacin (AN) và Colistin (CS) được sử dụng để xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu (MIC-Minimum Inhibitory Concentration) có khả năng ức chế vi khuẩn của các chủng *A. baumannii* bằng phương

pháp pha loãng kháng sinh trong thạch Mueller-Hinton và kết quả sẽ được tính toán dựa theo tiêu chuẩn của CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2010 [3] và chạy trên máy Phoenix [3].

2.2.2. Kỹ thuật Multiplex PCR phát hiện gen OXA

Lấy 3-4 khuẩn lạc trên đĩa thạch LB hòa vào 200µl nước cất vô trùng, đun cách thủy trong vòng 3 phút và ly tâm lấy nước nổi để làm khuôn mẫu ADN.

Các đoạn môi đặc hiệu dùng để phát hiện các gen OXA được trình bày tại bảng 2.1 [0]. Chúng dương cho gen OXA là ADN khuôn mẫu tách chiết từ các chủng vi khuẩn *A. baumannii* mang các gen OXA do TS. Mari Matsui, Viện Quốc gia các bệnh truyền nhiễm Nhật Bản cung cấp.

Thành phần tham gia phản ứng PCR bao gồm: 25 µl Go Taq Master Mix (Promega); 1µl hỗn hợp môi; 5µl khuôn mẫu ADN và 19µl nước cất.

Chu trình nhiệt: cho gen OXA (94°C trong 5 phút; 30 chu kỳ bao gồm: 94°C trong 25 giây, 52°C trong 40 giây, 72°C trong 50 giây; và 72°C trong 6 phút) [0]. Sản phẩm PCR sẽ được điện di trên thạch 1,5% trong dung dịch đệm TAE 1X, nhuộm thạch và chụp ảnh gel dưới ánh sáng tia UV.

Bảng 2.1: Các đoạn môi phát hiện gen OXA [0].

Tên môi	Trình tự môi	Kích thước (bp)	Tài liệu tham khảo
OXA-58-F	5'-AAG TAT TGG GGC TTG TGC TG-3'	599	N. Woodford et al, 2006
OXA-58-R	5'-CCC CTC TGC GCT CTA CAT AC-3'		
OXA-51-F	5'-TAA TGC TTT GAT CGG CCT TG-3'	353	N. Woodford et al, 2006
OXA-51-R	5'-TGG ATT GCA CTT CAT CTT GG-3'		
OXA-23-F	5'-GAT CGG ATT GGA GAA CCA GA-3'	501	N. Woodford et al, 2006
OXA-23-R	5'-ATT TCT GAC CGC ATT TCC AT-3'		

2.2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Các gen OXA chứng dương được sử dụng để đánh giá mẫu thử nghiệm, số liệu được quản lý bằng phần mềm Excel. Kết quả được trình bày dưới dạng hình và bảng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu:

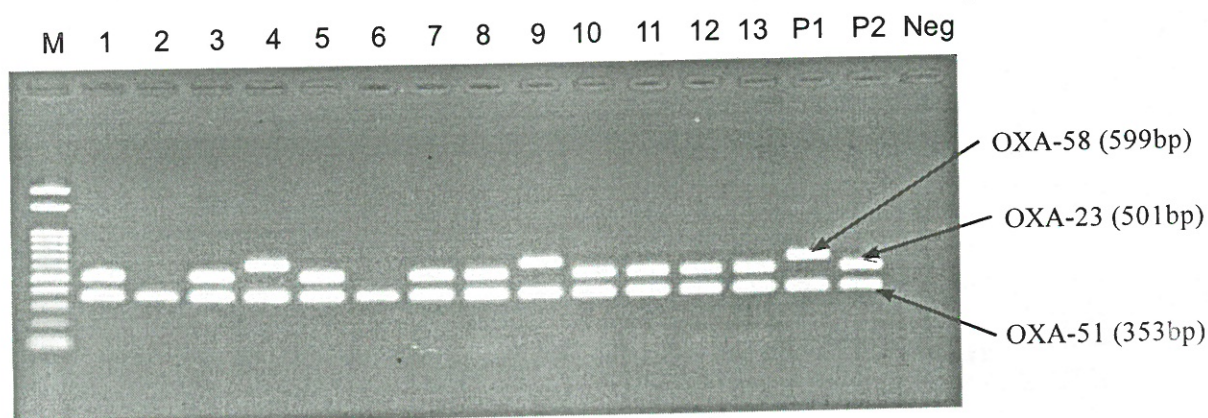
Đặc điểm	Tần số (n=70)	%
Miền:		
Bắc	29	41,4
Trung	11	15,7
Nam	30	42,8
Giới tính:		
Nam	41	58,6
Nữ	29	41,4
Khoa phòng:		
Hồi sức tích cực	32	45,7
Khoa khác	38	54,3

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi thu thập được 70 chủng *A.baumannii*, phân lập từ bệnh phẩm máu của BN nhiễm khuẩn huyết do *A.baumannii* từ 6 bệnh viện tại 3 miền Bắc – Trung – Nam từ 1/1/2011 đến 30/6/2012, phân bố như sau (Bảng 3.1): miền Bắc 29 chủng (41,4%), miền Nam 30 chủng (42,8%), miền Trung 11 chủng (15,7%). Nam giới chiếm 41(58,6%) nữ chiếm 29 (41,4%), và có đến 32 chủng (45,7%), phân lập được từ khoa Hồi sức tích cực của những bệnh viện nghiên cứu, còn lại rải rác các khoa nội, ngoại, nhi, bỏng. Kết quả này tương tự như tác giả khác cho thấy tỷ lệ cao phân lập ở khoa HSTC [2], [11].

Bảng 3.2. Phân bố gen OXA theo 3 miền

Phân bố	OXA-51	Phân bố tổ hợp gen theo bệnh viện				
		OXA-51*	OXA-58	OXA-23	OXA-51+58	OXA-51+23
Bắc	20	7	5	17	5	17
Trung	11	4	0	7	7	0
Nam	39	12	2	16	2	16
Tổng cộng	70	23 (32,8%)	7 (10%)	40 (57,1%)	14 (20%)	33 (47,1%)

OXA-51*: Chứa duy nhất 1 gen OXA-51



Hình 3.1: Giếng 1-10 Kết quả đại diện phát hiện gen OXA-58, OXA-51 và OXA-23 kháng carbapenem của các chủng *A. baumannii* phân lập trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại 3 miền Bắc-Trung-Nam. Pos: Chủng dương DNA của mang gen OXA-58, OXA-51 và OXA-23 *A. baumannii* mang gen OXA-51 và OXA-58; Neg: chủng âm; M: thang chuẩn 100 bp.

Khi phân tích gen Oxacillinase của 70 chủng *A. baumannii* chúng tôi phát hiện được cả 70 chủng mang gen OXA-51, trong đó có 23 (32,8%) chủng chỉ mang một mình gen OXA-51; 40 (57,1%) chủng mang hai gen là OXA-51 và OXA-23; và 7 (10%)

chủng gen OXA-51 và OXA-58 (Hình 3.1, Bảng 3.2). Các chủng *A. baumannii* mang gen OXA-51 và OXA-23 đều được phát hiện ở cả 3 miền, tuy nhiên chỉ có miền Bắc và miền Nam phát hiện được các chủng mang cả hai gen OXA-51 và OXA-58. Không

Phát hiện gen Oxacillinase kháng carbapenem của *Acinetobacter Baumannii* ...

có chủng nào mang một lúc cả 3 gen.

Đây cũng chính là sự khác biệt của nghiên cứu chúng tôi, Theo Wisplinghoff và Seifert, 2008. Gen OXA-51, OXA-23 và OXA-58 phát hiện ở nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó gen OXA-51, là gen nội tại và gắn liền với chủng *A.baumannii*. Gen OXA-58 thường tìm thấy ở các nước châu Âu, tại Mỹ, Kuwait, Afghanistan và đây là một gen

kháng thuốc được mã hóa trên cả nhiễm sắc thể (Chromosome) và Plasmid, do vậy khả năng lan truyền là rất cao [1],[2],[7],[9],[13]. Gen OXA-23 là một gen kháng với carbapenem cao, được tìm thấy rộng rãi ở nhiều quốc gia, cả Châu Âu (Anh, Pháp, Thổ Nhĩ Kỳ), Mỹ, Brazil, và cả Châu Á (Hàn Quốc, Trung Quốc, Thái Lan, Đài Loan) [1], [2], [4], [5], [8], [9], [10].

3.2. Liên quan giữa các gen OXA với mức độ kháng một số kháng sinh của *A. baumannii*

Bảng 3.3a: Mức độ kháng thuốc của các gen OXA

Gen/ MIC	Imipenem			Meronem			Ceftazidime			Cefepim		
	S 0,5-<2	I 2-<4	R 4-16	S 0,5-<2	I 2-<4	R 4-16	S 4-8	I >8-<16	R 16-<32	S 2-8	I >8-<32	R >32
OXA-51	22	0	1	22	0	1	15	3	5	13	8	2
OXA-51+58	0	0	7	0	0	7	0	0	7	0	3	4
OXA-51+23	2	1	37	2	6	32	2	2	36	7	20	13
TC (%)	24 (34)	1 (1,4)	45 (64,2)	24 (34)	6 (8,5)	40 (57,2)	17 (24,2)	5 (7,1)	48 (68,6)	20 (28,5)	31 (44,2)	19 (27,1)

Bảng 3.3b: Mức độ kháng thuốc của các gen OXA

Gen/ MIC	Ciprofloxacin		Amikacin			Ticarcilline			Colistin		
	S 0,25-<2	I ≥ 2	S 4-16	I >16-<32	R >32- 64	S 8-16	I >16-<32	R >32- 64	S 0,5-1	I	R
OXA-51	15	8	22	1	0	23	0	0	23	0	0
OXA-51+58	6	1	1	5	1	0	7	0	7	0	0
OXA-51+23	12	28	26	26	0	5	12	23	40	0	0
TC (%)	33	37 (52,8)	37	32(45,7)	1(1,4)	28	19	23(32,8)	70	0	0

Khi phân tích đặc tính kháng kháng sinh theo 3 miền chúng tôi nhận thấy, các chủng *A. baumannii* ở cả ba miền đều kháng lại kháng sinh ở mức độ cao với 45/70 số chủng (64,3%) kháng lại với Imipenem từ 4-16mg/L; 40/70 (57,2%) với Meronem từ 4-16 mg/L; 48/70

(68,6%) với Ceftazidime từ 16-32µg/ml và 20/70 (27,1%) kháng lại với Cefepim (>32mg/L). Trên 52,7% và 45,7% đã đề kháng với Ciprofloxacin (2-4mg/L) và Amikacin (32-64mg/L) ở mức độ trung gian. Tất cả các chủng *A. baumannii* còn nhạy cảm với Colistin (Bảng 3.3a,b).

Bảng 3.4. Đặc tính kháng kháng sinh (mg/L)

Gen/MIC	Imipenem		Meronem		Ceftazidime		Cefepim		Ticarcilline	
	R = 45 4 - 16	%	R=40 4 - 16	%	R=48 16 - 32	%	R=19 >32	%	R=23 32- 64	%
OXA-51	1	2,2	1	5,5	5	10,4	2	10,5	0	
OXA-51+58	7	15,6	7	17,5	7	14,5	4	21,0	0	
OXA-51+23	37	82,2	32	80,0	36	75,1	13	68,4	23	100

Tuy nhiên khi phân tích đặc tính kháng kháng sinh (MIC) theo nhóm gen OXA kết quả cho thấy chỉ có 1/23 chủng *A. baumannii* mang gen OXA-51 kháng lại carbapenem ở mức độ 4mg/L và 5 chủng kháng lại Ceftazidime ở mức độ 16-32mg/L. Trong khi đó lại có tới 37/45 (82,2%) chủng kháng lại Imipenem ở 4-16mg/L; 32/40 (80%) với Meronem ở mức 4-16mg/L, 36/48 (75,1%) các chủng này cũng kháng lại Ceftazidime ở mức độ cao 16-32 mg/L. 13/19 (68,7%) chủng kháng với Cefepim, 23/23 (100%) chủng kháng với Ticarcillin ở mức cao 32-64mg/L. Cả 7 chủng mang gen OXA-51 và OXA-58 đều kháng lại Imipenem, Meronem, Ceftazidime, Cefepim ở mức độ không cao chiếm 15,6-21% (Bảng 3.4).

Trong hầu hết các nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới không nói đến *A. baumannii* mang gen OXA-51 có kháng với các loại kháng sinh điều trị đặc hiệu như trong nghiên cứu của chúng tôi [1], [2], [7], [9], [12]. *A. baumannii* mang cả hai gen OXA-51 và OXA-23 có tỷ lệ cao hơn và kháng cao với các nhóm kháng sinh so với *A. baumannii* mang gen kháng OXA-51 và OXA-58. Có thể là do nghiên cứu của chúng tôi là một nước Châu Á, có sự phân bố cao của gen OXA-23, và cũng là một quốc gia gần đây mới chú ý đến vấn đề giám sát và đưa ra phác đồ sử dụng kháng sinh điều trị nghiêm ngặt với những vi khuẩn gram âm kháng thuốc nói chung và *A. baumannii* nói riêng.

MIC trong nghiên cứu của chúng tôi *A. baumannii* trong máu kháng với nhóm carbapenem từ 4-16 µg/ml, Ceftazidime 16-32 µg/ml, Cefepim >32 µg/ml, Ticarcilline 32 – 64 µg/ml. Trong khi đó nghiên cứu thực hiện trên tất cả mẫu *A. baumannii* ở tất cả các loại bệnh phẩm (Đinh V.Tráng và cs, 2011) kháng với carbapenem là >16 µg/ml và chiếm trên 90%. Cephalosporin thế hệ thứ 4 là trên 64 µg/ml, và chiếm trên 90% [13]. Nghiên cứu tại Brazil MIC của *A. baumannii* kháng với nhóm carbapenem là > 32 µg/ml [5].

IV. KẾT LUẬN

- Gen OXA-51 có mặt trong 70 chủng phân lập được (100%) và đây gen được coi như là một gen đặc hiệu để xác định các chủng *A. baumannii*. Gen OXA-23 là gen kháng với carbapenem và được tìm thấy trong nhóm vi khuẩn *A. baumannii* của nghiên cứu này là 57,1% và được phân bố ở cả 3 miền. Đã phát hiện được sự có mặt của gen OXA-58 tại miền Bắc và miền Nam Việt Nam.

- 1/23 chủng *A. baumannii* mang gen OXA-51 kháng lại carbapenem và 5 chủng kháng lại Ceftazidime. Có tới 82,2% chủng kháng lại Imipenem, 80% kháng với Meronem, 75,1% kháng lại Ceftazidime và 68,7% kháng với Cefepim ở nhóm có mang gen OXA 23. Cả 7 chủng mang gen OXA-58 có tỷ lệ kháng thấp với Imipenem, Meronem, Ceftazidime và Cefepim tương ứng là: 15,6; 17,5; 14,5 và 21%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anton Y. Peleg, Harald Seifert and David L. Paterson, (2008), "*Acinetobacter baumannii*:

Emergence of a Successful Pathogen", *Clin. Microbiol Rev*, pp. 538–582.

2. Brown, S., and S. Amyes. (2006), "OXA-beta-lactamases in *Acinetobacter*: the story so far", *J. Antimicrob. Chemother.*, 57, pp. 1–3.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2010), *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twentieth informational supplement*, 30. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute.
4. Coelho, J., N. Woodford, J. Turton, and D. M. Livermore (2004), "Multiresistant *acinetobacter* in the UK: how big a threat?", *J. Hosp. Infect.*, 58, pp. 167–169.
5. Dalla-Costa, L. M., J. M. Coelho, H. A. P. H. M. Souza, et al (2003). "Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 enzyme in Curitiba, Brazil", *J. Clin. Microbiol.*, 41, pp. 3403–3406.
6. Global Antibiotic Resistance Partnership (GARP) (2010), *Working Group Vietnam. Situation Analysis on Antibiotic Use and Resistance in Vietnam*, GARP report Vietnam.
7. Hilmar Wisplinghoff and Harald Seifert (2008), "Molecular Epidemiology of *Acinetobacter* Species", *Acinetobacter Biology and Pathogenesis*, Springer Science, pp. 61–84,
8. Jeon, B., S. H. Jeong, I. K. Bae, et al. (2005), "Investigation of a nosocomial outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the OXA-23 beta-lactamase in Korea", *J. Clin. Microbiol.*, 43, pp. 2241–2245.
9. Juliana M. Coelho, Jane F. Turton, Mary E. Kaufmann, et al (2006), "Occurrence of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* Clones at Multiple Hospitals in London and Southeast England", *Journal of clinical microbiology*, 40(10), pp. 3623–3627
10. Landman, D., J. M. Quale, D. Mayorga, et al. (2002), "Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY.: the preantibiotic era has returned", *Arch. Intern. Med.* 162, pp. 1515–1520.
11. Naas, T., M. Levy, C. Hirschauer, H. Marchandin, and P. Nordmann. (2005), "Outbreak of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* producing the carbapenemase OXA-23 in a tertiary care hospital of Papeete, French Polynesia", *J. Clin. Microbiol.* 43, pp. 4826–4829.
12. Poirel, L., and P. Nordmann. (2006), "Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology", *Clin. Microbiol. Infect.*, 12, pp. 826–836.
13. Văn Đình Tráng, Nguyễn Văn Kính, Nguyễn Vũ Trung (2011), "Nghiên cứu mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các chủng *A. baumannii* phân lập tại Bệnh viện Nhiệt Đới Trung Ương năm 2009", *Y học thực hành*, 781, tr.41- 44.