

## ĐẶC ĐIỂM PHÂN BỐ VI KHUẨN *ENTEROBACTERALES* KHÁNG CARBAPENEM MANG GEN MÃ HÓA CARBAPENEMASE TẠI BỆNH VIỆN QUÂN Y 103 (2015 - 2019)

Hà Thị Thu Vân<sup>1</sup>, Nguyễn Thái Sơn<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định sự phân bố và các loại tổ hợp gen kháng thuốc kháng sinh của *Enterobacteriales* kháng carbapenems (CRE) mang gen mã hóa carbapenemase tại Bệnh viện Quân y 103 giai đoạn 2015 - 2019. **Đối tượng và phương pháp:** Các chủng *Enterobacteriales* được phân lập tại Khoa Vi sinh, Bệnh viện Quân y 103 từ 1/2015 - 6/2019. Lấy bệnh phẩm, nhuộm soi, nuôi cấy phân lập, xác định loài theo hướng dẫn của WHO. Thực hiện kháng sinh đồ theo hướng dẫn của Viện các Tiêu chuẩn về Lâm sàng và Xét nghiệm (CLSI). Xác định sự có mặt của các gen kháng thuốc bằng kỹ thuật giải trình tự toàn bộ hệ gen thế hệ mới. **Kết quả:** 1.063 chủng *Enterobacteriales* được phân lập trong thời gian nghiên cứu, trong đó 84 CRE mang gen mã hóa carbapenemase (7,90%). Trong đó, cao nhất là *K. pneumonia* (21,32%), *Klebsiella spp.* (7,60%), *E. coli* (2,88%). Tỷ lệ *Enterobacteriales* mang gen mã hóa carbapenemase từ năm 2015 - 2018 lần lượt là 2,21%, 3,24%, 13,54%, 11,53%, tỷ lệ này cao ở Khoa Hồi sức (20,21%), Khoa Ngoại (5,94%), các Khoa Nội (3,94%), Khoa Truyền nhiễm (5,41%). Có sự khác nhau về tỷ lệ mang gen kháng theo bệnh phẩm: Hô hấp (24,41%), nước tiểu (9,47%), khoang vô trùng (3,53%), máu (4,45%), mủ (6,29%) ( $p < 0,0001$ ). Kiểu gen blaNDM chiếm tỷ lệ cao nhất (61,46%), blaKPC-2 (26,04%), bla OXA-48 (12,50%). Có 12/84 chủng mang kết hợp 2 gen kháng carbapenem và đều có blaNDM. Phân lập được 2 chủng *Enterobacteriales* mang tổ hợp gen mới (blaNDM-5 + blaOXA-484). Đây là lần đầu tiên phân lập được chủng vi khuẩn đường ruột mang tổ hợp gen kháng này tại Việt Nam. **Kết luận:** Tỷ lệ *Enterobacteriales* mang gen mã hóa carbapenemase có xu hướng tăng dần theo thời gian và có sự khác biệt giữa các khoa phòng, bệnh phẩm.

\* Từ khóa: *Enterobacteriales*; Carbapenemase; CRE.

### ***Distribution of Carbapenem Resistant Enterobacteriales Carrying Carbapenemase Genes Isolated in Military Hospital 103 (2015 - 2019)***

#### **Summary**

**Objectives:** To determine the distribution and types of resistance gene combinations of CRE carrying genes encoding carbapenemase at Military Hospital 103 from 2015 to 2019. **Subjects and methods:** *Enterobacteriales* strains were isolated at the Department of Microbiology, Military Hospital 103 from January 2015 to June 2019. Taking swabs, Gram stain, culture isolation, identification of species according to WHO guidelines. Determination of the presence of drug resistance genes by next generation whole genome sequencing technique. **Results:** 1,063 *Enterobacteriales*

<sup>1</sup>Bộ môn - Khoa Vi sinh, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Hà Thị Thu Vân (havan864@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/7/2021

Ngày được chấp nhận đăng: 17/9/2021

were isolated during the study period, of which 84 CRE carried genes encoding carbapenemase (7.90%). Among the strains carrying genes encoding carbapenemase, the highest was *K. pneumonia* (21.32%), followed by *Klebsiella* spp. (7.60%), *E. coli* (2.88%). The rates of Enterobacterales carrying genes encoding carbapenemase from 2015 to 2018 were 2.21%, 3.24%, 13.54%, 11.53%, respectively. This rate was high in the ICU (20.21%), lower than at the Department of Surgery (5.94%), Internal Medicine department (3.94%), Infectious Disease (5.41%). There was a difference in the rate of carrying resistance genes among different types of specimens; respiratory specimens (24.41%), urine (9.47%), sterile chamber specimens (3.53%), blood (4.45%), pus (6.29%) ( $p < 0.0001$ ). Genotype blaNDM accounted for the highest percentage (61.46%), followed by blaKPC-2 (26.04%), bla OXA-48 (12.50%). There were 12/84 strains carrying a combination of two carbapenem resistance genes, all of which had the presence of blaNDM. Two Enterobacterales were isolated with new gene combinations (blaNDM-5 + blaOXA-484). This is the first time that Enterobacterales carrying this resistance gene combination has been isolated in Vietnam. **Conclusions:** The rate of Enterobacterales carrying genes encoding carbapenemase tended to increase over time and there were differences among departments and specimens.

\* **Keywords:** Enterobacterales; Carbapenemase; CRE.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Một trong những thành tựu nổi bật của y học hiện đại là sử dụng kháng sinh trong điều trị bệnh nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, vi khuẩn kháng thuốc ngày càng tăng theo nhiều cơ chế khác nhau, đặc biệt là sinh enzyme để phân hủy kháng sinh. Sự kháng kháng sinh của vi khuẩn không còn là vấn đề riêng của từng quốc gia, mà trở thành mối đe dọa trên phạm vi toàn cầu [1]. Từ năm 2000, thế giới ghi nhận sự lây lan nhanh chóng của các chủng vi khuẩn Gram âm thuộc họ *Enterobacteriaceae* sinh ra các enzyme extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) có khả năng ly giải hầu hết kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin [2]. Các kháng sinh thuộc nhóm carbapenem (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) được coi là “lựa chọn cuối cùng” sử dụng để điều trị cho trường hợp nhiễm khuẩn

bệnh viện do các chủng này [3]. Tuy nhiên, việc sử dụng rộng rãi nhóm kháng sinh carbapenem đã tạo áp lực chọn lọc cho vi khuẩn kháng lại nhóm kháng sinh này. Trong 10 năm qua, các vi khuẩn Gram âm, trong đó có *Enterobacterales* kháng lại carbapenem đang tăng một cách nhanh chóng trên phạm vi toàn thế giới [4, 5, 6]. Sự xuất hiện và lan truyền của các chủng vi khuẩn đường ruột có khả năng tổng hợp enzyme carbapenemase có thể ly giải carbapenem như *Klebsiella* sản xuất carbapenemase (KPC), imipenemase (IMP), Verona intergron- encoded metallo- $\beta$ -lactamase (VIM) và New Delhi metallo-beta-lactamase-1 (NDM-1), các oxacillinase (OXA) gây ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả điều trị và công tác chăm sóc sức khỏe cộng đồng [6, 7]. Bệnh viện Quân y 103 là bệnh viện tuyến cuối của Quân đội với lưu lượng bệnh nhân lớn,

thu dung điều trị bệnh nhân quân đội và dân sự từ nhiều cơ sở khác nhau. Xuất phát từ tình hình thực tiễn, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài với mục tiêu: *Cung cấp số liệu về tình hình vi khuẩn Enterobacterales kháng thuốc tại Bệnh viện cũng như đặc điểm phân bố gen kháng liên quan, hình thức lan truyền gen để kháng để góp phần hạn chế sự lan truyền của vi khuẩn kháng thuốc.*

## **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu**

Các chủng *Enterobacterales* được phân lập từ máu, bệnh phẩm đường hô hấp, nước tiểu, mủ và các loại dịch vô trùng của bệnh nhân được chẩn đoán, điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 trong thời gian từ tháng 1/2015 - 6/2019.

### **2. Phương pháp nghiên cứu**

\* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

\* *Cỡ mẫu nghiên cứu:* Lấy mẫu theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

\* *Kỹ thuật nghiên cứu:*

- Định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ:

Định danh vi khuẩn bằng hệ thống tự động Vitek 2 - Compact. Xác định mức độ kháng thuốc của các chủng *Enterobacterales* trên máy tự động Vitek 2 - Compact, sử dụng chủng chuẩn là *E. coli* 25922, *P. aeruginosa* 27853. Kết quả được phiên giải theo khuyến cáo của Viện các

Tiêu chuẩn về Lâm sàng và Xét nghiệm (CLSI) (Clinical and Laboratory Standards Institute) [8], thực hiện tại Khoa Vi sinh, Bệnh viện Quân y 103.

- Phương pháp sinh học phân tử: Xác định sự có mặt của gen kháng thuốc bằng kỹ thuật giải trình tự toàn bộ hệ gen của vi khuẩn, 109 chủng *Enterobacterales* kháng kháng sinh carbapenem được tiến hành giải trình tự toàn bộ hệ gen bằng cách sử dụng các hệ thống MiniSeq, MiSeq và HiSeq (Illumina), thực hiện tại Khoa Vi sinh và Sức khỏe Quốc tế, Trường Đại học Y, Đại học Kanazawa Nhật Bản.

\* *Phân tích kết quả:* Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm Microsoft Excel 2010, SPSS Statistics 22.0, mega 7.0.

Các loại trình tự, gen carbapenemase được phân tích với phần mềm Resfinder, MLST v1.8, Res Downloader v3.0 và Plasmid Downloader v1.3, tương ứng, trên máy chủ CGE (<http://www.genomicepidemiology.org>).

## **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

### **1. Phân bố *Enterobacterales* sinh carbapenemase**

\* *Phân bố *Enterobacterales* sinh carbapenemase theo thời gian:*

Các chủng *Enterobacterales* phân lập được trong giai đoạn từ 1/2015 - 6/2019 kháng kháng sinh carbapenem đã được giải trình tự gen toàn bộ để xác định gen mã hóa carbapenemase. Xác định 83/109 CRE mang gen mã hóa carbapenemase.

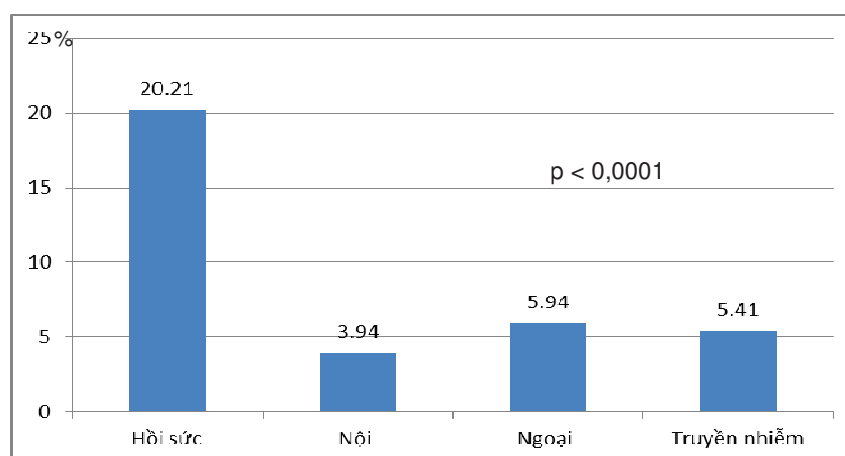
Bảng 1: Tỷ lệ *Enterobacteriales* mang gen mã hóa carbapenemase phân lập được theo năm.

Vi khuẩn	Năm					Tổng	Tỷ lệ (%)
	2015	2016	2017	2018	2019 (tháng 1 - 6)		
	SL/n						
<i>K. pneumoniae</i>	4/45	4/39	25/68	18/91	5/30	56/273	21,32
<i>E. coli</i>	0/79	1/118	5/103	10/168	0/88	16/556	2,88
<i>Klebsiella spp.</i>	0/29	1/12	0/19	1/1	0/1	6/79	7,6
<i>Proteus spp.</i>	0/7	1/10	0/19	0/8	1/4	1/48	2,08
<i>Serratia spp.</i>	0/1	1/20	0/7	0/7	1/8	1/43	2,33
<i>Enterobacter spp.</i>	0/5	0/4	0	0	1/6	1/15	-
<i>Citrobacter spp.</i>	0/2	1/5	1/1	0/1	0/3	2/12	-
Vi khuẩn đường ruột khác	0/13	1/8	0/12	0/2	0/2	1/37	2,7
Tổng	4/181 (2,21%)	7/216 (3,24%)	31/229 (13,54%)	34/295 (11,53%)	8/142 (5,63%)	84/1.063	7,9
p	< 0,0001						

(SL: Số vi khuẩn mang gen mã hóa carbapenemase; n: Tổng số vi khuẩn phân lập được).

Trong tổng số 84 chủng mang gen kháng phân lập được, chủng *K. pneumoniae* chiếm số lượng nhiều nhất (56 chủng), đây cũng là chủng có tỷ lệ mang gen mã hóa carbapenemase cao nhất (21,32%). Tỷ lệ chủng *Enterobacteriales* mang gen mã hóa carbapenemase phân lập được có xu hướng tăng dần, năm 2015 là 1,54%, năm 2016: 3,1%, năm 2017 và 2018 lần lượt: 13,03% và 11,41%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,0001$ ).

\* Phân bố *Enterobacteriales* sinh carbapenemase theo khoa:

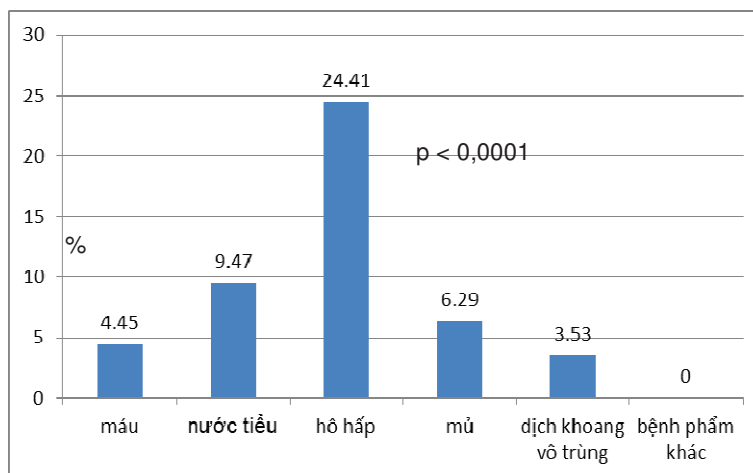


Biểu đồ 1: Phân bố *Enterobacteriales* mang gen mã hóa carbapenemase theo khoa.

Có sự khác biệt về khả năng sinh carbapenemase giữa các *Enterobacteriales* phân lập từ các khoa khác nhau trong bệnh viện ( $p < 0,0001$ ). *Enterobacteriales* phân lập được

từ Khoa Hồi sức có tỷ lệ mang gen kháng carbapenem cao nhất (20,21%). Các Khoa Ngoại, Nội, Truyền nhiễm có tỷ lệ lần lượt là 5,94%, 3,94% và 5,41%.

- Phân bố *Enterobacteriales* sinh carbapenemase theo bệnh phẩm:



Biểu đồ 2: Phân bố *Enterobacteriales* mang gen mã hóa carbapenemase theo bệnh phẩm.

Bệnh phẩm hô hấp phân lập được *Enterobacteriales* có khả năng sinh carbapenemase cao nhất (24,41%), tiếp theo là nước tiểu (9,47%). Vi khuẩn mang gen mã hóa carbapenemase phân lập từ các loại bệnh phẩm khác có tỷ lệ sinh carbapenemase thấp hơn ( $p < 0,0001$ ).

\* Phân bố các nhóm gen mã hóa carbapenemase ở *Enterobacteriales*:

- Phân bố gen mã hóa carbapenemase theo vi khuẩn:

Bảng 2: Phân bố gen mã hóa carbapenemase theo vi khuẩn:

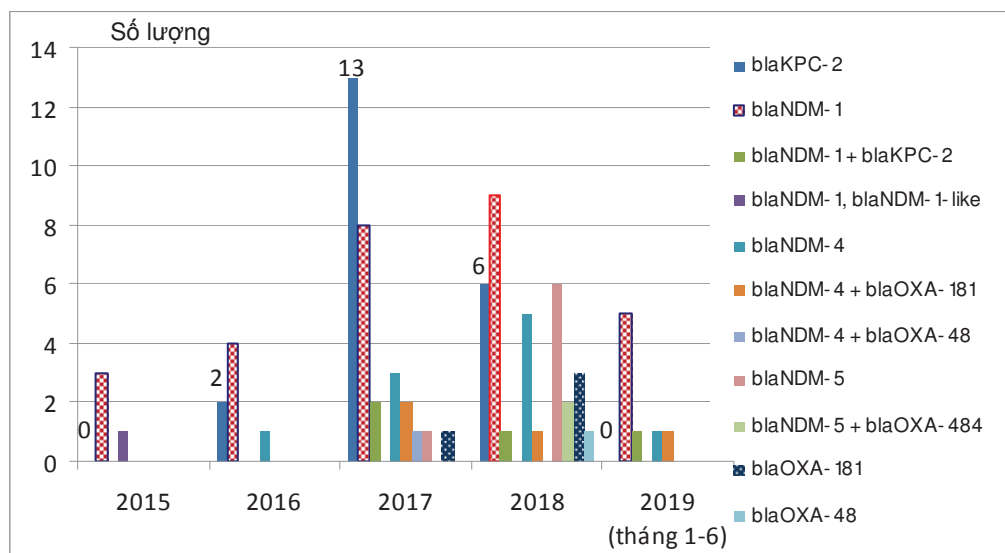
Gen kháng	Vi khuẩn						Tổng [ <i>bla</i> NDM: 59/96 (61,46%), <i>bla</i> KPC: 25/96 (26,04%), <i>bla</i> OXA-48: 12/96 (12,50%)]	Kiểu kết hợp gen
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Klebsiella</i>	Vi khuẩn khác		
	SL							
<i>bla</i> NDM-1	14	6	5	2	1	1	29	Đơn gen: 72
<i>bla</i> KPC-2	20	1	0	0	0	0	21	
<i>bla</i> OXA-181	4	0	0	0	0	0	4	
<i>bla</i> OXA-48	1	0	0	0	0	0	1	
<i>bla</i> NDM-4	9	0	1	0	0	0	10	
<i>bla</i> NDM-5	2	5	0	0	0	0	7	

Gen kháng \ Vi khuẩn	<i>K.pneumoniae</i>	<i>E. coli</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Citrobacter spp.</i>	<i>Klebsiella</i>	Vi khuẩn khác	Tổng [ <i>bla</i> NDM: 59/96 (61,46%), <i>bla</i> KPC: 25/96 (26,04%), <i>bla</i> OXA-48: 12/96 (12,50%)]	Kiểu kết hợp gen
	SL							
<i>bla</i> NDM-1 + <i>bla</i> KPC-2	4	0	0	0	0	0	4	Gen kết hợp: 12
<i>bla</i> NDM-1, <i>bla</i> NDM-1-like	1	0	0	0	0	0	1	
<i>bla</i> NDM-4 + <i>bla</i> OXA-181	4	0	0	0	0	0	4	
<i>bla</i> NDM-4 + <i>bla</i> OXA-48	1	0	0	0	0	0	1	
<i>bla</i> NDM-5 + <i>bla</i> OXA-484	0	2	0	0	0	0	2	
Tổng	46	14	6	2	1	1	84	84

(SL: số vi khuẩn mang gen mã hóa carbapenemase).

Gen mã hóa carbapenemase phân lập được nhiều nhất là *bla*NDM (59/96), tiếp theo là KPC (25/96) và OXA-48 (12/96). 10/59 chủng *K. pneumoniae* và 2/14 chủng *E. coli* mang kết hợp đồng thời 2 gen kháng carbapenemase.

\* Phân bố gen mã hóa carbapenemase theo thời gian:



Biểu đồ 3: Phân bố gen mã hóa carbapenemase theo năm.

Có sự xuất hiện của tổ hợp gen kháng mới theo thời gian. Năm 2015, 2016 ghi nhận lần lượt là 2, 3 kiểu tổ hợp gen mã hóa carbapenemase. Đến năm 2017, 2018 kiểu tổ hợp gen kháng carbapenem lần lượt là 8 và 9.

## BÀN LUẬN

Trong những năm gần đây, tỷ lệ mắc bệnh nhiễm trùng do chủng vi khuẩn Gram âm ngày càng tăng. Tình trạng nhiễm trùng gây ra bởi các căn nguyên này đang là vấn đề nghiêm trọng ở các cơ sở điều trị nội trú, đặc biệt ở Khoa Điều trị Tích cực (ICU). Sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn sản xuất carbapenemases kháng lại kháng sinh nhóm carbapenem làm tăng tỷ lệ nhiễm khuẩn và tử vong cho người bệnh, đặc biệt là các nhiễm khuẩn ở ICU.

Nghiên cứu của Trần Huy Hoàng và CS (2012) phân lập được 69/4.096 (1,7%) chủng *Enterobacterales* kháng carbapenem [9], thấp hơn so với kết quả chúng tôi thu được (9,86% với n = 1.063). Điều này có thể do nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành sau và những năm gần đây, tỷ lệ kháng sinh nhóm carbapenem được lựa chọn để điều trị cho bệnh nhân ngày càng tăng, đặc biệt là bệnh nhân nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram (-), do đó đã tạo áp lực chọn lọc tự nhiên cho các vi khuẩn kháng với nhóm kháng sinh này.

Gần đây, có nhiều báo cáo về các chủng *Enterobacterales* sinh carbapenemase. Đây là loại enzyme có khả năng phá hủy kháng sinh nhóm carbapenem. Han-Sung Kim và CS nghiên cứu tại 5 bệnh viện của Hàn Quốc (2015) thấy: *K. pneumoniae* sinh carbapenemase chiếm tỷ lệ cao nhất với 92,40% (73/79), *E. coli* và *E. cloacae* sinh carbapenemase đều chiếm 3,8% (3/79) [4]. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi khi trong 84 chủng *Enterobacterales* sinh carbapenemase có

56 chủng là *K. pneumoniae*, 16 chủng *E. Coli*, còn lại là các chủng *Enterobacterales* khác. Nghiên cứu của chúng tôi còn chỉ ra sự khác biệt về khả năng sinh enzyme carbapenemase của *Enterobacterales* phân lập được giữa các khoa, phòng trong bệnh viện. Trong đó, vi khuẩn phân lập từ Khoa Hồi sức có khả năng sinh carbapenemase cao nhất. Điều này có thể do ở Khoa Hồi sức có nhiều bệnh nhân nặng, điều trị kháng sinh dài ngày, do đó vi khuẩn có điều kiện tiếp xúc tần suất cao và đa dạng với các loại kháng sinh, đặc biệt kháng sinh dự trữ như nhóm carbapenem. Vì vậy, cần có chiến lược giám sát và sử dụng kháng sinh hợp lý.

Sự tăng các vi khuẩn *Enterobacterales* mang gen kháng carbapenem - loại kháng sinh mạnh nhất hiện nay là vấn đề nghiêm trọng đe dọa cộng đồng. Đây là nghiên cứu đầu tiên bằng kỹ thuật giải trình tự toàn bộ hệ gen vi khuẩn để tìm các gen kháng carbapenem tại Bệnh viện Quân y 103.

Kết quả giải trình tự toàn bộ hệ gen từ nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các chủng *Enterobacterales* sinh carbapenemase mang gen blaNDM là nhiều nhất, trong đó có 12 chủng mang gen blaNDM đồng thời với blaOXA hoặc blaKPC. Tiếp theo là các chủng mang blaKPC. Các chủng blaOXA chiếm tỷ lệ thấp hơn. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Asgnes Sonnevend và CS trên 200 mẫu chủng thu thập được từ 16 bệnh viện của Ả-rập Xê-út (2009 - 2013), cho thấy tần suất mang gen kháng carbapenem ở các bệnh viện là khác nhau, nhưng nhìn chung gen blaNDM-1 chiếm tỷ lệ cao nhất (46,5%),

sau đó là gen blaOXA-48 (32,5%) và blaVIM, không phát hiện chủng nào mang gen KPC và IMP, số chủng mang đồng thời cả 2 gen blaNDM-1 và blaOXA-48 chiếm tỷ lệ tương đối cao (8,9%) [10]. Tuy nhiên, nghiên cứu tại Hàn Quốc (2015) cho thấy kiểu gen blaOXA-232 chiếm ưu thế với 47/79 chủng mang gen carbapenemase, trong đó chủng mang cả gen blaKPC-2 (n = 27), blaNDM-1 (n = 1), blaIMP-1 (n = 4) [4].

Như vậy, chủng *Enterobacterales* mang các nhóm gen kháng carbapenem khác nhau giữa các vùng miền và thời điểm. Kết quả có thể được giải thích do chiến lược sử dụng kháng sinh nhóm carbapenem tại các bệnh viện khác nhau dẫn đến việc tạo áp lực cho vi khuẩn kháng carbapenem theo cơ chế sinh các kiểu enzyme kháng khác nhau. Việc nghiên cứu đưa ra những số liệu về gen kháng thuốc, phát hiện tổ hợp kháng mới rất cần thiết, góp phần đưa ra chiến lược sử dụng kháng sinh hợp lý cũng như hạn chế sự lan truyền của vi khuẩn đa đề kháng.

### KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Qua khảo sát 1.063 chủng *Enterobacterales* phân lập được từ bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 1/2015 - 6/2019, chúng tôi rút ra một số kết luận:

- Tỷ lệ phân lập được *Enterobacterales* mang gen mã hóa carbapenemase có xu hướng tăng dần theo thời gian.

- *Enterobacterales* có khả năng sinh carbapenemase cao nhất là *K. pneumonia* (21,32%), sau đó đến *Klebsiella spp.* (7,60%), *E. coli* (2,88%).

- Tỷ lệ *Enterobacterales* mang gen mã hóa carbapenemase cao ở Khoa Hồi sức (20,21%), thấp hơn ở Khoa Ngoại (5,94%), các Khoa Nội (3,94%), Khoa Truyền nhiễm (5,41%) ( $p < 0,0001$ ).

- Tỷ lệ *Enterobacterales* mang gen mã hóa carbapenemase phân lập được cao nhất từ bệnh phẩm hô hấp (24,41%).

- Kiểu gen blaNDM chiếm tỷ lệ cao nhất (61,46%), sau đó đến blaKPC-2 (26,04%), blaOXA-48 (12,50%).

- 12/84 chủng mang kết hợp 2 gen kháng carbapenem, các chủng này đều có sự xuất hiện của blaNDM.

- Phân lập được 2 chủng *Enterobacterales* mang tổ hợp gen mới (blaNDM-5 + blaOXA-484). Đây là lần đầu tiên phân lập được chủng vi khuẩn đường ruột mang tổ hợp gen kháng này tại Việt Nam.

Từ những kết quả nghiên cứu trên, chúng tôi xin đưa ra một số khuyến nghị như sau:

- Tiếp tục giám sát tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn, kịp thời phát hiện các cơ chế kháng thuốc mới xuất hiện, cung cấp số liệu cho các chương trình giám sát kháng thuốc của Quốc gia cũng như WHO.

- Chiến lược sử dụng kháng sinh hợp lý và các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn chặt chẽ cần được áp dụng ngay tại Bệnh viện Quân y 103 nhằm hạn chế sự lây lan của các chủng vi khuẩn kháng carbapenem trong môi trường bệnh viện, qua đó giảm tỷ lệ thất bại điều trị các trường hợp nhiễm trùng có căn nguyên là các chủng vi khuẩn kháng carbapenem.



**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Boucher HW, et al. Bad bugs, no drugs: No ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(1):1-12.
2. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: An emerging publichealth concern. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:159-166.
3. Livermore D. Advice on carbapenemase producers: Recognition, infection control and treatment. London: Health Protection Agency 2011.
4. Jeong SH, et al. Prevalence and molecular characteristics of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* from five hospitals in Korea. *Annals of Laboratory Medicine* 2016; 36(6):529-535.
5. van Duin D, Y Doi. The global epidemiology of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. *Virulence* 2017; 8(4):460-469.
6. Lai CC, WL Yu. *Klebsiella pneumoniae* harboring carbapenemase genes in Taiwan: Its evolution over 20 years, 1998 - 2019. *Int J Antimicrob Agents* 2021; 58(1):106354.
7. Weng X, Q Shi. The characterization of OXA-232 carbapenemase-producing ST437 *Klebsiella pneumoniae* in China. 2020: 5626503.
8. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twenty-fifth informational supplement M100 - S30. Clinical and Laboratory Standards Institute 2020.
9. Tran H, et al. Common isolation of New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing *Enterobacteriaceae* in a large surgical hospital in Vietnam. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2015; 34(6):1247-1254.
10. Sonnevend Á, et al. Characterization of carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* with high rate of autochthonous transmission in the Arabian Peninsula. *PLoS one* 2015; 10(6):e0131372.