

Đặc điểm kháng kháng sinh và mối liên hệ kiểu gen của các chủng *Pseudomonas aeruginosa* phân lập tại Bệnh viện Việt Đức

Vũ Thị Thu Hiền¹, Phạm Duy Thái², Trần Thị Vân Phương²,
Ngô Thị Hồng Hạnh², Bùi Thị Việt Hà¹, Trần Huy Hoàng^{2*}

¹Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội
²Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương

Ngày nhận bài 24/10/2018; ngày chuyển phân biện 26/10/2018; ngày nhận phân biện 23/11/2018; ngày chấp nhận đăng 29/11/2018

Tóm tắt:

Pseudomonas aeruginosa là một trong những tác nhân hàng đầu gây nhiễm trùng bệnh viện. Với cơ chế kháng đa dạng như sự biểu hiện quá mức của hệ thống bơm đẩy, giảm tính thấm thấu màng ngoài (OM), hoặc sản sinh β -lactamase phân hủy kháng sinh nhóm β -lactama, *P. aeruginosa* có xu hướng kháng lại nhiều dòng kháng sinh, gây nhiều khó khăn trong quá trình điều trị. Nghiên cứu nhằm tìm hiểu về đặc điểm kháng kháng sinh và mối liên hệ kiểu gen của các chủng *P. aeruginosa* phân lập từ các mẫu bệnh phẩm (như dịch phế quản, đờm, nước tiểu...) thu thập tại Bệnh viện Việt Đức từ năm 2012 đến năm 2014. 70 chủng *P. aeruginosa* được tiến hành thử nghiệm MIC để kiểm tra tính nhạy cảm với kháng sinh. Kết quả cho thấy, hầu hết các chủng đã kháng lại các kháng sinh với mức độ và tỷ lệ cao: ceftazidime (85,7%), aztreonam (81,4%), imipenem (97,1%), amikacin (27,1%), gentamicin (87,1%) và ciprofloxacin (87,2%). Đồng thời, kỹ thuật điện di xung trường PFGE được thực hiện để đánh giá mối liên hệ kiểu gen của các chủng vi khuẩn. Kết quả chỉ ra các chủng *P. aeruginosa* trong nghiên cứu có sự đa dạng về kiểu gen, được chia thành 11 nhóm với độ tương đồng >80%. Các chủng trong cùng một nhóm kiểu gen phần lớn được phân lập từ mẫu dịch phế quản và ở Khoa Hồi sức.

Từ khóa: kiểu gen, MIC, *P. aeruginosa*, PFGE.

Chỉ số phân loại: 3.3

Đặt vấn đề

Kháng sinh có vai trò quan trọng trong việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn gây ra, tuy nhiên, việc sử dụng quá mức và không đúng cách làm giảm hiệu quả của kháng sinh bởi sự phát triển của các chủng vi khuẩn kháng thuốc có khả năng lây lan dễ dàng qua lục địa [1, 2]. Vi khuẩn kháng kháng sinh là một trong những vấn đề nghiêm trọng nhất mà nhân loại đang phải đối mặt trong thế kỷ XXI và được xác định có vai trò trọng tâm trong công tác chăm sóc sức khỏe toàn cầu với chiến lược đánh giá tác động của vi khuẩn kháng kháng sinh lên cộng đồng giai đoạn 2020-2025. Trên thế giới nói chung và ở Việt Nam nói riêng đã xuất hiện nhiều chủng vi khuẩn kháng lại kháng sinh ở mức độ nguy hiểm và là căn nguyên gây ra nhiễm trùng bệnh viện như *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* và *P. aeruginosa*. *P. aeruginosa* có cơ chế đề kháng đa dạng như sự biểu hiện quá mức của hệ thống bơm đẩy, giảm tính thấm thấu màng ngoài (OM), hoặc sản sinh β -lactamase phân hủy

kháng sinh nhóm β -lactam, nhờ vậy vi khuẩn này đã kháng lại nhiều dòng kháng sinh khác nhau và trở thành một trong những mầm bệnh cơ hội gây nhiễm trùng bệnh viện [3, 4]. Tính đa kháng của *P. aeruginosa* đã gây ra nhiều khó khăn trong quá trình điều trị, làm tăng tỷ lệ bệnh tật, tăng tỷ lệ tử vong và tăng chi phí điều trị. Đã có nhiều báo cáo trên thế giới cho thấy mức độ kháng đa kháng sinh và gây ra hậu quả nặng nề do *P. aeruginosa* [5, 6]. Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về *P. aeruginosa*, tuy nhiên những nghiên cứu này chỉ dừng lại ở mức độ đánh giá khả năng kháng kháng sinh [7, 8]. Có thể kể đến nghiên cứu của Tada và cộng sự trên 40 chủng *P. aeruginosa* phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai cho thấy các chủng *P. aeruginosa* ST235 mang gen IMP-26 có khả năng ly giải mạnh kháng sinh nhóm carbapenem [9]. Tuy nhiên, nghiên cứu này không được tiến hành ở Việt Nam mà được thực hiện tại phòng thí nghiệm ở Nhật Bản. Do vậy, cần có thêm các nghiên cứu chuyên sâu về kỹ thuật sinh học phân tử để có thể phân loại và đánh giá nguồn gốc cũng như khả năng lây lan giữa các

*Tác giả liên hệ: Email: thh@nihe.org.vn

Antibiotic resistance characteristics and genotype correlation of *Pseudomonas aeruginosa* isolated at Viet Duc Hospital

Thi Thu Hien Vu¹, Duy Thai Pham²,
Thi Van Phuong Tran², Thi Hong Hanh Ngo²,
Thi Viet Ha Bui¹, Huy Hoang Tran^{2*}

¹University of Science, Vietnam National University, Hanoi

²National Institute of Hygiene and Epidemiology

Received 24 October 2018; accepted 29 November 2018

Abstract:

Pseudomonas aeruginosa is one of the leading causes of nosocomial infections. *P. aeruginosa* widely resists to antibiotic classes by many mechanisms, such as overexpression of efflux pump systems, low outer membrane permeability (OM), or producing β -lactamase to degrade β -lactam antibiotics. Multi-drug resistant *P. aeruginosa* strains cause many difficulties in the treatment of diseases. This study aimed to investigate antibiotic resistance characteristics and genotype correlation of *P. aeruginosa* isolated from clinical specimens (such as bronchial fluids, sputum, urine, etc.) at Viet Duc Hospital from 2012 to 2014. Seventy strains were tested for antibiotic susceptibility. PFGE was used to analyse the genotype correlation. Results showed that *P. aeruginosa* highly resisted to antibiotics: ceftazidime (85.7%), aztreonam (81.4%), imipenem (97.1%), amikacin (27.1%), gentamicin (87.1%) and ciprofloxacin (87.2%). The results also showed *P. aeruginosa* had a variety of genotypes, divided into 11 groups with the homology >80%. Most strains in a same genotype group were isolated from bronchial fluid specimens and at intensive care unit.

Keywords: genotype, MIC, *P. aeruginosa*, PFGE.

Classification number: 3.3

chúng vi khuẩn. Hiện nay, điện di xung trường (PFGE) là kỹ thuật sinh học phân tử được nhiều nhà khoa học sử dụng để nghiên cứu và đánh giá sự lây truyền của các vi khuẩn gây bệnh trong bệnh viện và cộng đồng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kỹ thuật PFGE nhằm đánh giá mối liên hệ về kiểu gen của các chủng *P. aeruginosa* phân lập tại Bệnh viện Việt Đức.

Phương pháp nghiên cứu

Chủng vi khuẩn

Nghiên cứu sử dụng 70 chủng *P. aeruginosa* phân lập được tại Bệnh viện Việt Đức trong giai đoạn từ 2012-2014 được lưu trữ trong ngân hàng chủng tại Phòng thí nghiệm kháng sinh, Khoa Vi khuẩn, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương. Trước khi tiến hành kiểm tra tính nhạy cảm kháng sinh bằng phương pháp xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu ức chế vi khuẩn (MIC) và đánh giá mối liên hệ kiểu gen giữa các chủng vi khuẩn bằng kỹ thuật PFGE, các chủng vi khuẩn được nuôi cấy trên môi trường thạch Mueller - Hinton và sau đó được định danh lại bằng MALDI-TOF. Việc định danh lại các chủng vi khuẩn được thực hiện tại đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford - Hà Nội.

Địa điểm tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Phòng thí nghiệm kháng sinh, Khoa Vi khuẩn, Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương.

Kỹ thuật MIC

6 loại kháng sinh khác nhau bao gồm ceftazidime (CAZ), aztreonam (AZT), imipenem (IMP), amikacin (AK), gentamicin (GEN) và ciprofloxacin (CIP) được sử dụng để xác định nồng độ kháng sinh tối thiểu có khả năng ức chế vi khuẩn bằng phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch Mueller-Hinton. Kết quả diễn giải sẽ dựa theo tiêu chuẩn CLSI 2018 (Clinical Laboratory Standards Institute).

Kỹ thuật điện di xung trường (PFGE) [10]

Các chủng vi khuẩn sẽ được nuôi cấy trên thạch Mueller-Hinton, ủ ở 37°C qua đêm, sau đó hòa tan các khuẩn lạc riêng rẽ vào dung dịch đệm (EDTA)-saline buffer (75 mmol/l NaCl và 25 mmol/l EDTA, pH 7,5). Trộn đều huyền phù vi khuẩn với thạch SeaKem Gold Agarose (Lonza) nóng chảy theo tỷ lệ 1:1 và hút cho vào khuôn tạo plug. Các plug sẽ được chuyển sang ống fancol chứa 5 ml dung dịch đệm ly giải (6 mmol/l Tris-HCl (pH 7,6), 0,1 mol/l EDTA, 1 mol/l NaCl, 0,5% Brij®58 (polyoxyethylene (20) cetyl ether, Sigma), 0,4% sodium deoxycholate, 0,5% sodium lauryl sarcosine và 1 mg/ml lysozyme) và ủ ở 37°C trong 24 giờ. Sau đó, dung dịch đệm ly giải sẽ được thay thế bởi 5 ml dung dịch đệm proteinase K (1% sodium lauryl sarcosine, 0,5 mol/l EDTA (pH 9) và 50 μ g/ml proteinase K, Sigma),

ủ và lắc nhẹ ở 50°C trong khoảng 20 giờ. Loại bỏ dung dịch đệm proteinase K, các plug sau đó sẽ được rửa 2 lần trong ống fancel chứa 10 ml nước khử ion vô trùng, mỗi lần 10-15 phút, ở 50-55°C. Lặp lại bước rửa này 4 lần với dung dịch đệm Tris-EDTA buffer (10 mmol/l Tris-HCl (pH 8) và 1 mmol/l EDTA). ADN toàn phần của các chủng *P. aeruginosa* chứa trong plug sẽ được cắt bằng enzyme giới hạn *SpeI* (Bio-Rad Laboratories) với nồng độ 30U/miếng thạch và ủ ở 37°C trong vòng 18-20 giờ. Các phân đoạn ADN được phân tách bằng hệ thống điện di xung trường trên gel agarose Seakem-Gold 1%, CHEF-DR III (Biorad, Hercules, CA, Mỹ) với hiệu điện thế 6 V/cm trong 20 giờ ở nhiệt độ 140°C, thời gian một xung từ 2 đến 40 giây và góc điện trường là 120°. Sau điện di, gel được nhuộm dung dịch ethidium bromide trong 45 phút, rửa bằng nước cất 2 lần x 30 phút và chụp ảnh bằng máy chụp ảnh gel-doc. ADN toàn phần của chủng vi khuẩn *S. branderup* H9812 được cắt bằng enzym *XbaI* và sẽ được sử dụng làm thang chuẩn để phân tích.

Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được quản lý bằng phần mềm excel. Phần mềm Bio-Numeric version 6.6. được sử dụng để phân tích mối liên hệ về kiểu gen của các chủng *P. aeruginosa* phân lập tại Bệnh viện Việt Đức.

Kết quả

Kết quả thử nghiệm mức độ nhạy cảm kháng sinh của *P. aeruginosa* bằng phương pháp MIC

Bảng 1. Mức độ nhạy cảm kháng sinh của *P. aeruginosa* đối với các loại kháng sinh.

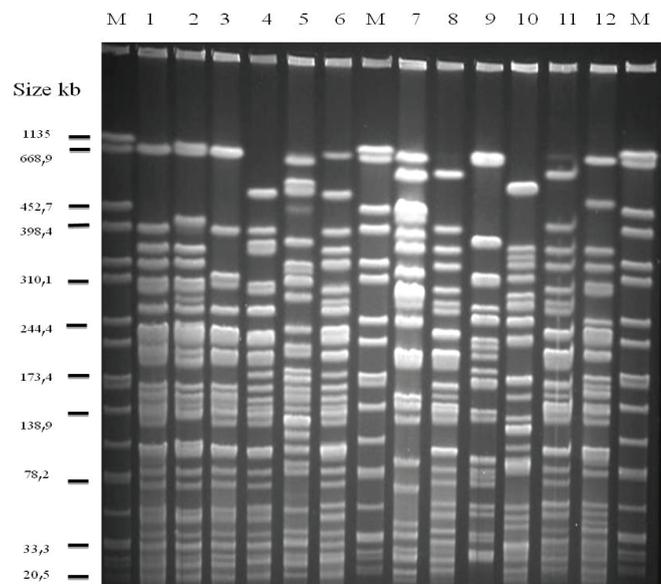
Kháng sinh	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC µg/ml) (n=70)		
	Kháng hoàn toàn	Kháng trung gian	Nhạy
Ceftazidime	57 (81,4%) (32 - >256 µg/ml)	3 (4,3%) (16 µg/ml)	10 (14,3%) (4-8 µg/ml)
Aztreonam	31 (44,3%) (32- >128 µg/ml)	26 (37,1%) (16 µg/ml)	13 (18,6%) (1-8 µg/ml)
Imipenem	68 (97,1%) (8->128 µg/ml)	0%	2 (2,9%) (1-2 µg/ml)
Amikacin	18 (25,7%) (64->256 µg/ml)	1 (1,4%) (32 µg/ml)	51 (72,9%) (2-16 µg/ml)
Gentamycin	61 (87,1%) (16->128 µg/ml)	0%	9 (12,9%) (1-4 µg/ml)
Ciprofloxacin	59 (84,3%) (4->128 µg/ml)	2 (2,9%) (2 µg/ml)	9 (12,8%) (0,125-1 µg/ml)

Kết quả MIC cho thấy, tỷ lệ vi khuẩn kháng lại từng kháng sinh là khá cao: ceftazidime (85,7%) với 57 chủng kháng hoàn toàn, chiếm 81,4% và 3 chủng kháng trung gian, chiếm 4,3%; aztreonam (81,4%) với 31 chủng kháng hoàn toàn, chiếm 44,3% và 26 chủng kháng trung gian, chiếm 37,1%; imipenem (97,1%) với 69 chủng kháng hoàn toàn và không có chủng nào kháng trung gian; amikacin (27,1%) với 18 chủng kháng hoàn toàn, chiếm 25,7% và 1 chủng kháng trung gian, chiếm 1,4%; gentamicin (87,1%) với 61 chủng kháng hoàn toàn và không có chủng nào kháng trung gian; ciprofloxacin (87,2%) với 59 chủng kháng hoàn toàn, chiếm 84,3% và 2 chủng kháng trung gian, chiếm 2,9% (bảng 1).

Chỉ có một lượng nhỏ các chủng còn nhạy cảm với từng loại kháng sinh, riêng amikacin có tỷ lệ chủng còn nhạy cảm khá cao (72,9%).

Kết quả phân tích kiểu gen của các chủng *P. aeruginosa* bằng kỹ thuật PFGE

ADN của 70 chủng *P. aeruginosa* được cắt bằng enzyme *SpeI*, sau đó chạy điện di xung trường trong 20 giờ. Kết quả được đọc bằng máy Biodoc và được phân tích bằng phần mềm BioNumerics version 6.6.11 (hình 1).

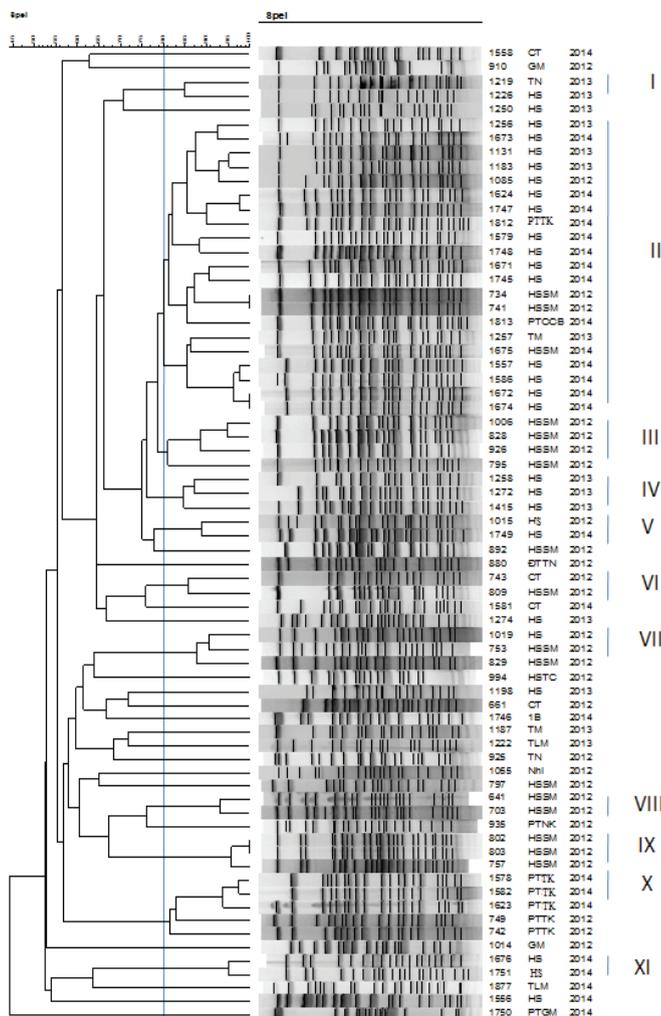


Hình 1. Hình ảnh đại diện cho kiểu gen PFGE của một số chủng *P. aeruginosa* phân lập tại Bệnh viện Việt Đức.

Kết quả PFGE của 70 chủng *P. aeruginosa* có thể xác định được 11 nhóm kiểu gen với độ tương đồng ≥80%, được ký hiệu từ I đến XI (hình 2).

Nhóm I: gồm 2 chủng phân lập ở 2 khoa: Tiết niệu và Hồi sức vào năm 2013; nhóm II là nhóm có sự phân bố các chủng lớn nhất với 21 chủng chủ yếu phân lập từ dịch phế

quản ở Khoa Hồi sức trong cả 3 năm từ 2012 đến 2014; nhóm III có 4 chủng được phân lập ở Khoa Hồi sức vào năm 2012; nhóm IV có 3 chủng được phân lập cùng ở Khoa Hồi sức trong năm 2013; nhóm V có 2 chủng phân lập từ Khoa Hồi sức trong 2 năm 2012 và 2014; nhóm VI có 2 chủng được phân lập ở 2 khoa: Chấn thương và Hồi sức trong năm 2012; nhóm VII có 3 chủng được phân lập ở Khoa Hồi sức vào năm 2012; nhóm VIII có 2 chủng được phân lập ở Khoa Hồi sức trong năm 2012; nhóm IX gồm 3 chủng được phân lập từ dịch phế quản và đờm ở Khoa Hồi sức vào năm 2012; nhóm X gồm 5 chủng được phân lập ở Khoa Phẫu thuật thần kinh; nhóm XI có 2 chủng được phân lập từ hai loại mẫu là dịch phế quản và dịch vết mổ trong năm 2014 ở Khoa Hồi sức. Ngoài các chủng có mối liên hệ chặt chẽ về kiểu gen, các chủng còn lại có kiểu gen PFGE hoàn toàn khác biệt với các chủng trong 11 nhóm nêu trên.



Hình 2. Cây phân loại kiểu gen PFGE của các chủng *P. aeruginosa* phân lập tại Bệnh viện Việt Đức trong nghiên cứu.

HS: hồi sức; HSSM: hồi sức sau mổ; PTTK: phẫu thuật thần kinh; TLM: thận lọc máu; GM: gan mật; PTGM: phẫu thuật gan mật; PTCCB: phẫu thuật cấp cứu bụng; TN: tiết niệu; TM: tim mạch; CT: chấn thương; ĐTTN: điều trị tự nguyện.

Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khi đánh giá mức độ nhạy cảm của *P. aeruginosa* trên một số kháng sinh đại diện cho các dòng kháng sinh khác nhau hiện vẫn đang được sử dụng trong việc điều trị tại bệnh viện cho thấy: tính đa kháng thuốc của *P. aeruginosa* và mức độ kháng là khá cao. Khả năng kháng mạnh mẽ này chính là hệ quả của áp lực chọn lọc do việc sử dụng kháng sinh trong điều trị. Đặc biệt, tỷ lệ kháng kháng sinh imipenem thuộc nhóm cacbarpenem đạt đến 97,1%, chỉ có 2 chủng là còn nhạy. Điều này có thể lý giải là do một số chủng *P. aeruginosa* mang các gen *imp* kháng imipenem. Một phần nữa là do vi khuẩn này có thể sở hữu cơ chế gây mất protein porinD ở màng ngoài liên quan tới việc giảm tính nhạy cảm với kháng sinh imipenem. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng cho thấy còn một tỷ lệ lớn các chủng *P. aeruginosa* vẫn nhạy cảm với kháng sinh amikacin (72,9%), chứng tỏ kháng sinh này còn tác dụng trong việc điều trị. Do vậy, có thể khuyến cáo khi điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm trùng không nhất thiết phải sử dụng các kháng sinh có phổ tác dụng mạnh, giá đắt để tránh tạo áp lực cho vi khuẩn kháng lại kháng sinh mà có thể lựa chọn các kháng sinh còn nhạy cảm với mức chi phí thấp hơn và phù hợp hơn.

Dựa trên kết quả nhạy cảm kháng sinh, một câu hỏi được đặt ra: các chủng biểu hiện tính nhạy cảm giống nhau liệu có khả năng có cùng một nguồn gốc hay không? Để làm sáng tỏ điều này, chúng tôi tiến hành kỹ thuật điện di xung trường PFGE để phân tích sâu hơn về kiểu gen của các chủng vi khuẩn. Kết quả cho thấy: phần lớn các chủng vi khuẩn không thuộc một kiểu gen duy nhất (single clone) mà có sự đa dạng về kiểu gen. Kết quả PFGE trong nghiên cứu đã xác định được 11 nhóm kiểu gen độ tương đồng >80%. Chúng tôi cho rằng, các chủng có sự tương đồng về kiểu gen trong PFGE nhiều khả năng có chung một nguồn gốc. Đi sâu vào phân tích nhóm kiểu gen cho thấy, các chủng *P. aeruginosa* được phân lập chủ yếu ở Khoa Hồi sức. Ví dụ, ở nhóm II có 21 chủng thì có 18 chủng được phân lập ở Khoa Hồi sức; các chủng thuộc các nhóm III, IV, V, VII, VIII, IX đều phân bố ở Khoa Hồi sức. Đặc biệt, trong các chủng phân bố ở Khoa Hồi sức, có 3 cặp tương đồng 100% về kiểu gen là 734 và 741 (2012); 1672 và 1674 (2014) ở nhóm II; 802 và 803 (2012) ở nhóm IX. Qua đó thể hiện rằng, Khoa Hồi sức là nơi có tỷ lệ lây lan các chủng cao, không những có khả năng lây lan giữa các chủng trên các bệnh nhân tại cùng một thời điểm điều trị (cùng năm) mà các chủng giữa các năm khác nhau cũng có mối quan hệ mật thiết, dẫn đến giả thiết sự tồn tại và lưu hành các chủng *P. aeruginosa* gây bệnh ở khoa này qua các năm. Bên cạnh đó, kết quả cũng cho thấy có sự liên hệ về chủng giữa các khoa khác nhau (ở nhóm I, hai chủng thuộc 2 khoa Tiết niệu và Hồi sức; nhóm II có chủng 1257 ở Khoa Tim mạch và 1675 ở Khoa Hồi sức; nhóm VI

có hai chủng phân bố ở 2 khoa Chấn thương và Hồi sức). Giải thích cho vấn đề này, chúng tôi cho rằng, rất có thể các bệnh nhân từng có tiền sử điều trị tại Khoa Hồi sức sau đó được đưa về điều trị tại các khoa khác, vì vậy mới có sự liên hệ về chủng giữa các bệnh nhân ở các khoa khác nhau. Tuy nhiên, để có thể đưa ra kết quả chính xác cần phải tiến hành điều tra sâu hơn vào các đặc điểm dịch tễ học. Do vậy, việc phân lập được cùng một loại vi khuẩn ở những bệnh nhân khác nhau, kết hợp với thông tin lâm sàng cũng như lịch sử điều trị có thể giúp phát hiện sự lưu hành của một vụ dịch, từ đó đề ra các biện pháp phòng chống hiệu quả.

Nhiều kết quả phân tích kiểu gen của *P. aeruginosa* bằng phương pháp PFGE trên thế giới đã chỉ ra rằng, *P. aeruginosa* có sự đa dạng lớn về kiểu gen [10, 11]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đưa ra kết luận tương tự. Sự tương đồng về kiểu gen giữa các chủng trong cùng một khoa và ở các khoa khác nhau đã cung cấp thêm những bằng chứng cho giả thuyết các chủng này có cùng nguồn gốc và lây lan giữa các bệnh nhân điều trị tại cùng 1 khoa và giữa các khoa với nhau thông qua các yếu tố con người (cán bộ y tế, người thân) và yếu tố môi trường (dung cụ y tế, môi trường trong bệnh viện). Trên cơ sở này, các nhà quản lý y tế, đặc biệt là những người làm công tác kiểm soát nhiễm khuẩn cũng như bệnh nhân cần nghiêm túc nhìn nhận vấn đề này, để từ đó nâng cao ý thức và đưa ra các biện pháp can thiệp phù hợp nhằm kiểm soát các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh. Tuy nhiên, để làm rõ hơn về cơ chế kháng kháng sinh và sự lan truyền của các chủng vi khuẩn kháng thuốc cần có nghiên cứu sâu hơn về gen bằng kỹ thuật MLST (Multi Locus Sequence Typing) và WGS (Whole Genome Sequence), chúng tôi sẽ tiếp tục đề cập trong các nghiên cứu tiếp theo.

Kết luận

Các chủng *P. aeruginosa* có mức độ kháng cao với các kháng sinh: ceftazidime (85,7%), aztreonam (81,4%), imipenem (97,1%), gentamicin (87,1%) và ciprofloxacin (87,2%). Tuy nhiên, vẫn còn một tỷ lệ lớn các chủng nhạy với kháng sinh amikacin (72,9%).

Các chủng *P. aeruginosa* có sự đa dạng về mặt kiểu gen và được chia thành 11 nhóm với độ tương đồng >80% cho thấy mối liên quan giữa các chủng trong cùng một nhóm, từ đó thể hiện nguy cơ về khả năng lây lan của các chủng này trong cùng một khoa và giữa các khoa khác nhau tại cùng

thời điểm điều trị (cùng năm) và qua các năm khác nhau tại Bệnh viện Việt Đức.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này sử dụng kinh phí của đề tài cấp nhà nước mã số NHQT/SPĐP/02.16. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] E. Toprak, et al. (2012), "Evolutionary paths to antibiotic resistance under dynamically sustained drug selection", *Nature Genetics*, **44**(1), p.101.
- [2] C.L. Ventola (2015), "The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats", *Pharmacy and Therapeutics*, **40**(4), p.277.
- [3] P. Lambert (2002), "Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*", *Journal of the Royal Society of Medicine*, **95**, Suppl.41, p.22.
- [4] A.Y. Peleg and D.C. Hooper (2010), "Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria", *New England Journal of Medicine*, **362**(19), pp.1804-1813.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention (2013), *Antibiotic resistance threats in the United States*, Washington, DC.
- [6] S. Sharma and P. Srivastava (2016), "Resistance of antimicrobial in *Pseudomonas aeruginosa*", *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.*, **5**, pp.121-128.
- [7] Hoàn Doãn Cảnh (2014), "Tình hình kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa* phân lập được trên bệnh phẩm tại Viện Pasteur, Tp Hồ Chí Minh", *Tạp chí Khoa học, Đại học Sư phạm Tp Hồ Chí Minh*, **61**, tr.156-162.
- [8] Trần Văn Ngọc và cộng sự (2017), "Khảo sát đặc điểm kháng thuốc của *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii* gây viêm phổi bệnh viện". *Thời sự Y học*, **3**, tr.64-69.
- [9] T. Tada, et al. (2016), "Multidrug-resistant ST235 *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates producing IMP-26 with increased carbapenem hydrolyzing activities in Vietnam", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **60**(11), pp.6853-6858.
- [10] S. Selim, et al. (2015), "Rapid identification of *Pseudomonas aeruginosa* by pulsed-field gel electrophoresis", *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, **29**(1), pp.152-156.
- [11] A. Freitas and A.L. Barth (2004), "Typing of *Pseudomonas aeruginosa* from hospitalized patients: a comparison of susceptibility and biochemical profiles with genotype", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **37**(1), pp.77-82.