PHÂN TÍCH THỰC TRẠNG ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA KLEBSIELLA PNEUMONIAE TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG ƯƠNG CẦN THƠ NĂM 2019

Dương Trương Phú[1], Lê Ngọc Của[3], Lâm Vĩnh Niên[4], Đỗ Văn Mãi[1], Mai Thị Thanh Thường[2]

1. Trường Đại học Tây Đô

2. Trường Cao đẳng Y tế Cần Thơ

3. Đại học Walailak Thái Lan

4. Đại học Y Dược TP HCM

**Emai: maithuongcmc@gmail.com*

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *tình trạng đề kháng sinh của vi khuẩn Klebsiella pneumoniae là một trong các vi khuẩn gây các bệnh nhiễm trùng bệnh viện nghiêm trọng.* ***Mục tiêu nghiên cứu:*** *Phân tích tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn Klebsiella pneumoniae tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ năm 2019.* ***Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:*** *256 hồ sơ bệnh án tại Khoa Hồi sức tích cực (HSTC) và Hô hấp nhiễm trùng do Klebsiella pneumoniae dựa trên tiêu chuẩn CLSI tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ.* ***Kết quả:*** *Kết quả kháng sinh đồ cho thấy các kháng sinh thuộc nhóm Beta – lactam có tỷ lệ đề kháng cao cụ thể: Họ cephalosporin: cefazolin (83,8%), ceftriaxon (80,2%), ceftazidim (80,4%), cefepim (78,1%). Họ penicillin: Phổ trung bình: ampicillin (99,2%), amoxcillin/acid clavulanic (76,4%), ampicillin/sulbactam (83,8%). Phổ rộng: piperacillin (87,5%), ticarcillin (100%), ticarcillin/acid clavulanic (50,0%) piperacillin/tazobactam (66,3%). Họ monobactam: aztreonam (100%). Một số nhóm khác sinh được sử dụng như có mức độ đề kháng khá cao như nhóm fluoroquinolon và nitrofurantoin có mức độ đề kháng >70%. Tỷ lệ kháng carbapenem trong đó kháng sinh imipenem có tỷ lệ đề kháng là 54,5% cao nhất.* ***Kết luận:*** *Việc chỉ định kháng sinh phải dựa trên bằng chứng vi sinh học nhằm nâng cao hiệu quả giảm đề kháng kháng sinh.*

Từ khóa: *Kháng sinh đồ, Klebsiella pneumoniae, đề kháng kháng sinh.*

ABSTRACT

ANTIMICROBIAL RESISTANT STATUS OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE AT CAN THO CENTRAL GENERAL HOSPITAL IN 2019

Duong Truong Phu [1*], Le Ngoc Cua[3], Lam Vinh Nien[4], Do Van Mai[1], Mai Thi Thanh Thuong[2]

1. Tay Do University

2. Can Tho Medical College

3. Walailak University – Thailand

4. University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City

Background*: Klebsiella pneumoniae is an important causative agent of hospital-acquired infections, including severe pneumonia, urinary tract infection as well as septicemia and wound infections.* ***Objective****: Analyzing the antibiotic resistance of Klebsiella pneumoniae at Can Tho Central General Hospital in 2019.* ***Materials and methods****: 256 medical records at ICU and Infectious Respiratory Department with Klebsiella pneumoniae infection according to CLSI guidelines.* ***Results:*** *Antibiogram results show that antibiotics of Beta - lactam group had a high rate of resistance, specifically: cephalosporine family: cefazolin (83.8%), ceftriaxone (80.2%), ceftazidime (80.4%), cefepime (78.1%). Penicillin family: moderate spectrum: ampicillin (99.2%), amoxicillin/clavulanic acid (76.4%), ampicillin/sulbactam (83.8%), piperacillin (87.5%), broad spectrum: ticarcillin (100%), ticarcillin / clavulanic acid (50.0%) piperacillin/tazobactam (66.3%). Monobactam family: aztreonam (100%). Some other groups of antibiotics also had high resistance*

such as fluoroquinolone and nitrofurantoin group with resistance level > 70%. Among the carbapenems, imipenem had the highest rate of resistance at 54.5%. ***Conclusion:*** *Antibiotic indications must be based on microbiological evidence in order to improve the effectiveness of resistance reduction.*

Key words: *Antibiogram, Klebsiella pneumoniae, antibiotic resistance.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những thập kỷ gần đây, đề kháng kháng sinh (ĐKKS) của vi khuẩn gây bệnh đã trở thành mối lo ngại hàng đầu trong lĩnh vực y tế của nhiều quốc gia [1].

Trên thế giới, kháng kháng sinh đang tăng lên mức cao nguy hiểm ở tất cả các nơi trên thế giới. Các cơ chế kháng thuốc mới đang xuất hiện và lan rộng trên toàn cầu, đe dọa khả năng điều trị các bệnh truyền nhiễm thông thường [14]. Trong đó, vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* (KP) là một trong các vi khuẩn gây các bệnh nhiễm trùng bệnh viện nghiêm trọng [7]. Nhiễm trùng do KP rất khó điều trị vì KP kháng nhiều loại kháng sinh, bao gồm carbapenem và colistin là thuốc điều trị cuối cùng được sử dụng trong thực hành lâm sàng [6], [11].

Ở Việt Nam, đã xuất hiện vi khuẩn kháng đa thuốc, mức độ kháng ngày càng gia tăng đặc biệt ở nhóm vi khuẩn gram âm, thường xuất hiện trong các bệnh viện đã có vi khuẩn biến đổi gen đa kháng với carbapenem thế hệ mới. WHO xếp Việt Nam vào danh sách các nước có tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh cao trên thế giới [1]. Kháng kháng sinh ngày càng tăng nhanh theo từng chủng loại vi khuẩn, đặc biêt là nhóm carbapenem được xem như kháng sinh cuối cùng trong lựa chọn điều trị nhiễm khuẩn ở các bệnh viện hiện nay. Do đó, nhằm để đánh giá tình trạng đề kháng kháng sinh của KP tại bệnh viên Đa khoa Trung ương Cần Thơ. Chúng tôi tiến hành đề tài **"**Phân tích thực trạng đề kháng kháng sinh của Klebsiella pneumoniae tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ năm 2019", với mục tiêu nhằm:

1. Mô tả một số đặc điểm chung của người bệnh tại khoa Hồi sức tích cực và Hô hấp
2. Phân tích tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* tại khoa Hồi sức tích cực và Hô hấp

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả hồ sơ bệnh án (HSBA) của bệnh nhân nội trú tại khoa Hồi sức tích cực và Hô hấp có thực hiện kháng sinh đồ trong giai đoạn 2018 – 2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Được chẩn đoán dương tính với vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae*
- Thời gian sử dụng kháng sinh ≥ 3 ngày.

Tiêu chuẩn loại trừ

- HSBA không có kháng sinh đồ (KSĐ)
- HSBA không đầy đủ
- Hồ sơ bệnh án không tiếp cận được trong quá trình thu thập thông tin

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Thiết kế nghiên cứu cắt ngang hồi cứu HSBA.

Cỡ mẫu

Trong nghiên cứu cỡ mẫu được tính theo công thức trong nghiên cứu mô tả cắt ngang:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times p(1-p)}{d^2}$$

n là cỡ mẫu tối thiểu

α là xác suất sai lầm loại I

Z là trị số từ phân phối chuẩn, với α = 0,05 thì Z1-α/2 = 1,96

d là độ chính xác mong muốn d=0,05

p là tỷ lệ cần ước lượng, dựa trên chỉ số kháng kháng sinh carbapemen 21 – 28% trong nghiên cứu của tác giả Trần Minh Giang và Trần Văn Ngọc [4]. Trong nghiên cứu chọn p=0,21.

Cỡ mẫu n ≥ 256. Thực tế thu thập n=256

Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện trong thời gian nghiên cứu cho đến khi đủ cỡ mẫu trong đó khoa Hồi sức tích cực n=150 HSBA và Hô hấp n=106 HSBA.

Nội dung nghiên cứu:

- Đặc điểm chung: tuổi, địa chỉ, giới tính, đặc điểm bệnh lý, tình trạng sử dụng các biện pháp can thiệp.
- Phân loại mức độ đề kháng kháng sinh: kháng (S), trung gian (R), kháng (I) dựa trên tiêu chuẩn CLSI tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ.

Phương pháp xử lý số liệu: Xử dụng phương pháp thống kê mô tả bằng phần mềm SPSS 18.0.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua bởi hội đồng khoa học trường đại học Tây Đô. Nghiên cứu chọn số liệu thứ cấp là HSBA hoàn toàn không can thiệp tới người bệnh. Tất cả thông tin được mã hóa đảm bảo tôn trọng quyền bảo mật thông tin của người bệnh.

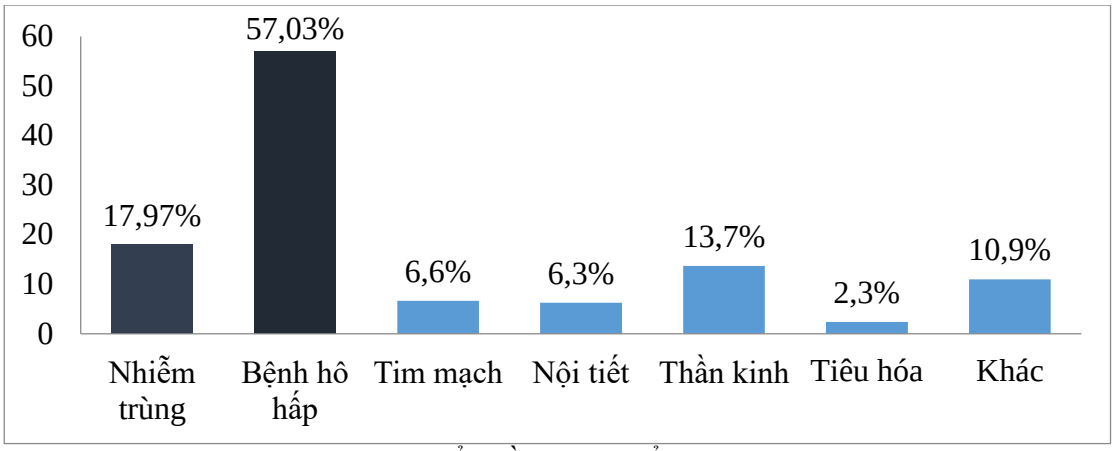
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung	N=256	%
Nhóm tuổi		
18 – 40 tuổi	6	2,0
40 – 60 tuổi	51	20,0
> 60 tuổi	199	78,0
Trung bình: 70,6 ± 14,3 Tuổi nhỏ nhất: 27 tuổi; Lớn nhất: 96 tuổi		
Giới tính		
Nam	162	63,3
Nữ	94	36,7
Địa dư		
Thành thị	177	69,1
Nông thôn	79	30,9

Độ tuổi trung bình từ 70,6 ± 14,3. Đặc điểm về giới tính trong đó nam chiếm tỉ lệ cao nhất là 63,3%. Đặc điểm về nơi cư trú trong đó thành thị chiếm tỉ lệ cao nhất là 69,1%.



Biểu đồ 1: Đặc điểm bệnh lý

Đặc điểm bệnh lý trong đó bệnh về hô hấp chiếm tỷ lệ cao nhất là 57,03%. Thứ hai là nhiễm trùng chiếm tỷ lệ 17,97%.

Bảng 2. Tình trạng sử dụng biện pháp can thiệp y khoa

Biện pháp can thiệp		n	%
Đặt nội khí quản	Có	162	63,3
	Không	94	36,7
Thở máy	Có	157	61,3
	Không	99	38,7
Thông tiểu	Có	118	46,1
	Không	138	53,9

Tình trạng sử dụng biện pháp can thiệp y khoa trong đó tình trạng người bệnh có đặt nội khí quản là 63,3%, có sử dụng thở máy là 61,3% và thông tiểu là 46,1%.

3.2. Phân loại mức độ đề kháng kháng sinh

Bảng 3: Phân loại mức độ đề kháng kháng sinh

TT	Thông tin	Kháng (S)		Trung gian (R)		Nhạy (I)	
		n	%	n	%	n	%
1	Ampicillin (n=249)	247	99,2	1	0,4	1	0,4
2	Amoxcillin/acid clavulanic (n=174)	133	76,4	17	9,77	24	13,79
3	Ampicillin/sulbactam (n=247)	207	83,8	8	3,24	32	12,96
4	Piperacillin/tazobactam (n=255)	169	66,3	27	10,59	59	23,14
5	Cefazolin (n=247)	207	83,8	1	0,40	39	15,8
6	Ceftazidim (n=255)	205	80,4	1	0,39	49	19,2
7	Ceftriaxon (n=247)	198	80,2	1	0,40	48	19,4
8	Cefepim (n=256)	200	78,1	1	0,39	55	21,5
9	Imipenem (n=255)	139	54,5	17	6,7	99	38,8
10	Gentamicin (n=255)	137	53,7	5	1,96	113	44,3
11	Tobramycin (n=255)	156	61,2	35	13,73	64	25,1
12	Ciprofloxacin (n=256)	192	75,0	11	4,30	53	20,7
13	Levofloxacin (n=256)	185	72,3	6	2,3	65	25,4
14	Nitrfurantoin (n=256)	151	58,98	57	22,27	38	14,84
15	Trimethoprim/sulfamethoxazol (n=256)	143	55,9	0	0	113	44,14
16	Meropenem (n=18)	7	38,9	0	0	11	61,1

TT	Thông tin	Kháng (S)		Trung gian (R)		Nhạy (I)	
		n	%	n	%	n	%
17	Ertapenem (n=122)	29	23,8	0	0	93	76,2
18	Amikacin (n=99)	28	28,3	6	6,06	65	65,7
19	Ticarcillin (n=8)	8	100	0	0	0	0
20	Ticarcillin/acid clavulanic (n=8)	4	50,0	3	37,50	1	12,5
21	Piperacillin (n=8)	7	87,5	0	0	1	12,5
22	Colistin (n=4)	2	50,0	0	0	2	50,0
23	Aztreonam (n=2)	2	100	0	0	0	0

Kết quả kháng sinh đồ (KSĐ) cho thấy ở các kháng sinh thuộc nhóm Beta – lactam có tỷ lệ đề kháng cao. Ngoài ra, một số nhóm khác sinh được sử dụng như có mức độ đề kháng khá cao như nhóm fluoroquinolon và nitrofurantoin có mức độ đề kháng >70%.

IV. BÀN LUẬN

Đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng trong khi rất ít kháng sinh mới được nghiên cứu, phát triển dẫn đến hạn chế số lượng kháng sinh có thể lựa chọn để điều trị nhiễm khuẩn [8]. Năm 2013, Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch Bệnh Hoa Kỳ liệt kê ba loại vi khuẩn có mối đe dọa khẩn cấp tới y tế công cộng, lần lượt là *Neisseria gonorrhoeae* kháng thuốc, *Clostridium difficile* và Enterobacteriaceae kháng carbapenem (CRE), trong đó KP là vi khuẩn chính được xác định trong nhiều nghiên cứu về CRE [12]. Trong những năm trở lại đây, KP đề kháng carbapenem đã được ghi nhận tại nhiều nơi trên thế giới, đặc biệt trong môi trường HSTC. Nghiên cứu tại 15 Khoa HSTC trên toàn quốc chỉ ra tỷ lệ lưu hành cao của KP cũng như tỷ lệ đề kháng với carbapenem [13]. Tại Khoa HSTC, Bệnh viện Bạch Mai, KP cũng là một trong ba căn nguyên hàng đầu gây bệnh, với tỷ lệ nhạy cảm với các kháng sinh giảm dần qua các năm [3]. Tỷ lệ tử vong cao trên những bệnh nhân nhiễm khuẩn do carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*, cùng với sự gia tăng đề kháng của KP với đa số các kháng sinh, đã đặt ra thách thức lớn cho các nhà lâm sàng trong việc lựa chọn phác đồ điều trị tối ưu [9,10]. Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích khảo sát đặc điểm dịch tễ và phác đồ điều trị nhiễm khuẩn do KP tại Khoa HSTC, Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ. Từ đó, nhóm nghiên cứu hy vọng sẽ đưa ra được những ý kiến đề xuất trong xây dựng chiến lược sử dụng hợp lý kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do KP, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

Kết quả KSĐ cho thấy ở các KS thuốc nhóm Beta – lactam có tỷ lệ đề kháng cao cụ thể: Họ cephalosporin: cefazolin (83,8%), ceftriaxon (80,2%), và ceftazidim (80,4%), cefepim (78,1%). Họ penicillin: Phổ trung bình: ampicillin (99,2%), amoxcillin/acid clavulanic (76,4%), ampicillin/sulbactam (83,8%), piperacillin (87,5%). Phổ rộng: ticarcillin (100%), ticarcillin/acid clavulanic (50,0%) piperacillin/tazobactam (66,3%). Họ monobactam: aztreonam (100%).

So sánh với công trình nghiên cứu của tác giả Trương Anh Dũng và cộng sự tại Khoa Xét Nghiệm Bệnh viện Bình Tân xác định tỷ lệ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn họ *Klebsiella* (n=68) trong đó cefuroxim 31%; cefotaxim 31%; ceftriaxon 29%; ceftazidim 26%; cefepim 15%; cotrimoxazol 25; amikacin 1%; gentamicin 12; amoxxicillin/acid clavulanic 19%; piperacillin/tazobactam 3%; cefoperazon/sulbactam 1%; tỷ lệ thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi [5]. Nghiên cứu của Trần Minh Giang và Trần Văn Ngọc thực hiên tại Khoa Hồi sức Tích cực Chống độc - Bệnh viện Nhân Dân Gia Định Từ tháng 11

năm 2014 đến 09 năm 2015 với cở mẫu 220 bệnh nhân. Trong đó có 39 (22,06%) trường hợp viêm phổi thở máy do KP. KP sinh men β lactam phổ rộng là 59%. Tỉ lệ KP kháng amikacin: 5,1%, cefoperazon – sulbactam: 21%, ceftazidim: 76,3%, cefepim: 65,7%, piperacilin – tazobactam: 64,1% và colistin: 0%. Vi khuẩn này cũng kháng với levofloxacin 59%, và kháng với carbapenem 21-28% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi [4]. Nghiên cứu của Lê Ngọc Sơn, Trình Minh Hiệp, Hồ Thị Kim Loan năm 2017 Khảo sát tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella spp*. tại bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu, tỉnh Bến Tre. kháng cao nhất ampicillin (96,2%), cefuroxim (69,2%), ampicillin/sulbartam (61,5), cefpodoxim (60,2%), cefotaxim (59,3%), trimethroprim/sulfamethoxazol (57,1%), amoxicilline/ acid.clavulanic (50%) thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [2]. Nhóm kháng sinh Beta – lactam là một nhóm kháng sinh được sử dụng khá rộng rãi trong điều trị, tuy nhiên kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đề kháng nhóm kháng sinh này khá ở bệnh nhân nhiễm vi khuẩn KP vì vậy việc thực hiện kháng sinh đồ là việc cần thiết trong điều trị nhằm có hướng sử dụng các loại kháng sinh phù tăng hiệu quả điều trị.

Một số nhóm khác sinh được sử dụng như có mức độ đề kháng khá cao như nhóm fluoroquinolon và nitrofurantoin có mức độ đề kháng >70%. Cụ thể: Nhóm aminoglycosid: gentamicin (53,7%), amikacin (28,3%). Nhóm fluoroquinolon thế hệ 2: ciprofloxacin (75,0%), levofloxacin (72,3%). Nhóm nitrofurantoin: nitrfurantoin (78,98%), Nhóm co-trimoxazol: trimethoprim/sulfamethoxazol (55,9%). Nhóm polypeptid: colistin (50,0%), Trong một công trình nghiên cứu của tác giả Trương Anh Dũng và cộng sự tại Khoa Xét Nghiệm Bệnh viện Bình Tân xác định tỷ lệ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn họ Klebsiella (n=68) trong đó cotrimoxazol 25; doxycyclin 22%; chloramphenicol 21%; ciprofloxacin 16; levofloxacin 10%; gentamicin 12; [5].Nghiên cứu của Trần Minh Giang và Trần Văn Ngọc KP kháng levofloxacin: 56,7%, ciprofloxacin: 52,6%. Vi khuẩn này cũng kháng với levofloxacin 59% [4].

Tóm lại, đối tượng được điều trị tích cực tại khoa Hồi sức tích cực và Hô hấp là những đối tượng bệnh nặng, điều trị có sử dụng thở máy, thông tiểu,…làm tăng nguy cơ nhiễm trùng bệnh viện đặc biệt là vi khuẩn KP. Vì vậy, việc điều trị kết hợp với các bằng chứng vi sinh và sử dụng kết hợp các loại kháng sinh phù hợp trên nền bệnh là công việc quan trọng đòi hỏi có sự tính toán kỹ lưỡng từ thầy thuốc.

V. KẾT LUẬN

Kết quả KSĐ cho thấy ở các KS thuốc nhóm Beta – lactam có tỷ lệ đề kháng cao cụ thể: Họ cephalosporin: cefazolin (83,8%), ceftriaxon (80,2%), và ceftazidim (80,4%), cefepim (78,1%). Họ penicillin: Phổ trung bình: ampicillin (99,2%), amoxcillin/acid clavulanic (76,4%), ampicillin/sulbactam (83,8%), piperacillin (87,5%). Phổ rộng: ticarcillin (100%), ticarcillin/acid clavulanic (50,0%) piperacillin/tazobactam (66,3%). Họ monobactam: aztreonam (100%). Một số nhóm khác sinh được sử dụng như có mức độ đề kháng khá cao như nhóm fluoroquinolon và nitrofurantoin có mức độ đề kháng >70%. Tỷ lệ kháng carbapenem trong đó kháng sinh imipenem có tỷ lệ đề kháng carbapenem là 54,5% cao nhất. Việc chỉ định kháng sinh phải dựa trên bằng chứng vi sinh học nhằm nâng cao hiệu quả giảm đề kháng kháng sinh. Công tác phòng ngừa đề kháng kháng sinh là công tác quan trọng không chỉ của riêng ngành y tế và của toàn thể người dân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế - Phòng chống kháng thuốc (2016), *Việt Nam có tỷ lệ kháng thuốc cao trên thế giới*, Hà Nội.
2. Trình Minh Hiệp Lê Ngọc Sơn, Hồ Thị Kim Loan, (2017), "Khảo sát tình hình đề kháng kháng sinh của Klebsiella spp. phân lập tại Bệnh viện Nguyễn Đình Chiểu", *Thời sự y học*, Tr: 51 - 54.
3. Phạm Hồng Nhung (2018), "Tình hình đề kháng kháng sinh tại khoa ICU năm 2017, Hà Nội.".
4. Trần Minh Giang và Trần Văn Ngọc (2016), "Đề kháng của *Klebsiella Pneumoniae* gây viêm phổi thở máy tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định", *Y Học thành phố Hồ Chí Minh. Hội nghị KHKT ĐHYD TP.HCM lần thứ 33 – 01/03/2016, chuyên đề Nội khoa I*. 20(1).
5. Nguyễn Văn Mười Trương Anh Dũng, Huỳnh Thị Bích Thùy, Đặng Xuân Hùng, (2018), "Khảo sát tình hình đề kháng kháng sinh trên hệ vi khuẩn phân lập thường quy tại Bệnh viện quận Bình Tân Tp. HCM", *Tạp chí Y học TP HCM*. 22(5), Tr 219 - 226.
6. Chen Sheng-Lei, Yu Yi Zhang, Yang Zhou, Si-Yu Yang, Jia-Lin Jin, Shu Chen, Peng Cui, Jing Wu, Ning Jiang and Wen-Hong Zhang, (2019), "Intensive Care Unit by Whole Genome Sequencing", *Cell. Infect. Microbiol*. 9, pp 281.
7. Esra Deniz, Candan and Nilüfer Aksöz (2015), "*Klebsiella pneumoniae*: characteristics of carbapenem resistance and virulence factors", *Acta Biochim Pol*. 62(4), pp 867-74.
8. Lee J. H. Lee C. R., et al. (2016), "Global Dissemination of CarbapenemaseProducing *Klebsiella pneumoniae*: Epidemiology, Genetic Context, Treatment Options, and Detection Methods", *Front Microbiol*. 7, pp. 895.
9. Munoz-Price, Poirel, L., Bonomo, R. A., Schwaber, M. J., Daikos, G. L., Cormican, M., et al. (2013), "Clinical epidemiology of the global expansion of Klebsiella *pneumoniae* carbapenemases", *Lancet Infect. Dis*. 13, pp 785–796.
10. Sun X. Xu L., et al, (2017), "Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*", *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 16(1), pp. 18.
11. Volling C. Kohler P. P., et al, (2017), "Carbapenem Resistance, Initial Antibiotic Therapy, and Mortality in *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Infect Control Hosp Epidemiol*. 38(11), pp. 1319- 1328.
12. United States Department of Health and Human Services (2013), "*Centers for Disease Control and Prevention- Antibiotic Resistance Threats in the United States*, 2013".
13. Wertheim H. F. Phu V. D., et al, (2016), "Burden of Hospital Acquired Infections and Antimicrobial Use in Vietnamese Adult Intensive Care Units", *PLoS One*. 11(1), pp. e0147544.
14. WHO (2018), *Antibiotic resistance*, web https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance. [Accessed available: September 31, 2019].

(Ngày nhận bài: 09/08/2020 - Ngày duyệt đăng: 12/09/2020)