

ĐỀ KHÁNG CARBAPENEM CỦA *Pseudomonas aeruginosa* & *Acinetobacter baumannii* GÂY VPBV VÀ VPTM TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG

Đặng Văn Ninh (BCV)*, Trần Văn Ngọc, Phạm Hùng Văn

TÓM TẮT

Mở đầu: *Pseudomonas aeruginosa* & *Acinetobacter baumannii* gây viêm phổi bệnh viện (VPBV) đặc biệt là viêm phổi thở máy (VPTM) được đặc biệt chú ý gần đây vì tình trạng đề kháng Carbapenem rất đáng báo động và tử vong cao. Yêu cầu nghiên cứu mức độ kháng Carbapenem về kiểu hình kháng thuốc cũng như kiểu gen của các tác nhân này đã được đặt ra.

Mục tiêu: Xác định tần suất *P.aeruginosa* & *A.baumannii* gây VPBV/VPTM; kiểu hình kháng thuốc của nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii* đề kháng Carbapenem.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi mắc phải bệnh viện và phân lập được tác nhân vi sinh nhập vào khoa Hồi sức tích cực (HSTC) BV NTP từ 01/01/2013 – 31/12/2014. Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Kết quả: Có 64 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu, trong đó VPTM là 75% (48/64), VPBV là 20% (13/64) và VPCSYT (viêm phổi liên quan chăm sóc y tế) là 5% (3/64). Có 76 mẫu vi sinh phân lập được cho là tác nhân gây bệnh; nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii* chiếm tỉ lệ 67% (51/76) riêng *A.baumannii* là 63% (48/76), *P.aeruginosa* chỉ có 4% (3/76); các tác nhân đáng chú ý sau *A.baumannii* về tỉ lệ là *Staphylococcus aureus* (9%), *Klebsiella pneumoniae* (8%) và *Escherichia coli* (8%). Trong nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii*, tỉ lệ đề kháng Carbapenem là 94% (48/51). Đối với *P.aeruginosa* & *A.baumannii* kháng Carbapenem, kháng sinh đồ ghi nhận kháng hầu hết tất cả kháng sinh với tỉ lệ rất cao đều trên 80% - chỉ còn nhạy với Colistin 100%, Polymycin B 100% và Cefoperazone/sulbactam 98%. Kiểu hình kháng rộng chiếm ưu thế (72%) trong nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii*. Có sự tương quan giữa đề kháng carbapenem và tình trạng đa kháng kháng sinh (MDR) trong nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii* ($p=0,007$)

Kết luận: *A.baumannii* nổi lên là tác nhân chính gây VPBV đặc biệt là VPTM tại khoa HSTC với tỉ lệ đề kháng Carbapenem rất cao. Các kháng sinh còn nhạy với *A.baumannii* và *P.aeruginosa* kháng Carbapenem là Colistin, Polymycin B và Cefoperazone/sulbactam. Có sự tương quan giữa đề kháng carbapenem với tình trạng đa kháng thuốc của các tác nhân này.

Từ khóa: Viêm phổi bệnh viện (VPBV), viêm phổi thở máy (VPTM), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, đề kháng carbapenem, đa kháng thuốc (MDR), kháng rộng (XDR)

ThS.BS Đặng Văn Ninh * : Bác sĩ điều trị - Khoa Nội Hô Hấp - Bệnh Viện C Đà Nẵng; email : ninhdangbvc@gmail.com; Số ĐT : 0905661407

PGS.TS Trần Văn Ngọc **: Trưởng khoa Hô Hấp Bệnh Viện Chợ Rẫy; Phó Trưởng Khoa Y ĐHYD TPHCM; Chủ tịch Hội Hô Hấp TPHCM.

TS.Phạm Hùng Văn ***: Khoa Y Đại Học Tân Tạo; Phòng Vi Sinh – Bệnh Viện Nguyễn Tri Phương

Carbapenem resistance of *Pseudomonas aeruginosa* & *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit of Nguyen Tri Phuong hospital

ABSTRACT

Background: *Pseudomonas aeruginosa* & *Acinetobacter baumannii* causing hospital-acquired pneumonia, especially ventilator-associated pneumonia is special attention lately because of the carbapenem resistance is alarming, and high mortality. Request research carbapenem resistance levels of phenotypic resistance and genotypes of these agents have been raised.

Objective: Determine the incidence of HAP/VAP caused *P.aeruginosa* and *A.baumannii* ; phenotypic resistance of carbapenem resistant *P.aeruginosa* & *A.baumannii* group.

Subjects and Methods Study: All eligible patients diagnosed with nosocomial pneumonia and isolated of microbial agents from 01/01/2013 - 31/12/2014. Research Methodology: retrospective, descriptive cross-sectional study.

Results: 64 patients were included in our study in which VAP was 75% (48/64), HAP was 20% (13/64) and HCAP (healthcare-associated pneumonia) is 5% (3/64). There are 76 microbiological isolates are pathogens; *P.aeruginosa* & *A.baumannii* group proportion of 67% (51/76): *A.baumannii* separately accounted for 63% (48/76), *P.aeruginosa* only 4% (3/76); notable actors after *A.baumannii* about that are *Staphylococcus aureus* (9%), *Klebsiella pneumoniae* (8%) and *E. coli* (8%). Among *P.aeruginosa* & *A.baumannii*, rate carbapenem resistance was 94% (48/51). For carbapenem resistant *P.aeruginosa* & *A.baumannii*, with the antimicrobial susceptibility results, antibiotic resistance recorded almost all antibiotics with very high rate of over 80% - only sensitivity with Colistin 100%, Polymyxin B 100% and Cefoperazone/Sulbactam 98%.

Conclusion: *A.baumannii* emerged as the main agent causing nosocomial pneumonia especially VAP in ICU with the rate of carbapenem resistance is very high. The antibiotics susceptible with carbapenem resistant *P.aeruginosa* and *A.baumannii* is Colistin, Polymyxin B and Cefoperazone/Sulbactam.

Keywords : HAP, VAP, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, carbapenem resistance, MDR, XDR.

MỞ ĐẦU

Viêm phổi bệnh viện (VPBV) đặc biệt là viêm phổi thở máy (VPTM) là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu ở các bệnh nhân nhập viện bất chấp những tiến bộ về điều trị kháng sinh cũng như phương tiện hỗ trợ chăm sóc hô hấp tốt hơn hiện nay. Tại các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU), tỉ lệ tử vong của VPTM rất cao 33-60%. Các tác nhân vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc gây VPBV/VPTM như *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii* được đặc biệt chú ý do nổi lên là tác nhân chính, kháng hầu hết kháng sinh thậm chí kháng tất cả các loại kháng sinh. Tình trạng này được ghi nhận trong các hướng dẫn điều trị mới nhất tại Hoa Kỳ và đặc biệt nghiêm trọng tại hầu hết các nước trong khu vực châu Á như trong một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại 10 nước. Tại Việt Nam, cụ thể tại bệnh viện Chợ Rẫy các nghiên cứu gần đây đều cho kết quả tương tự: VPBV/VPTM do *P.aeruginosa* & *A.baumannii* ngày càng gia tăng về tần suất và tăng kháng với đa số kháng sinh phổ rộng đặc biệt là carbapenem (imipenem, meropenem) (đề kháng trên 80%) là nhóm kháng sinh mạnh chủ lực hiện nay, chỉ còn nhạy với Colistin và Sulbactam. Liệu tại các bệnh viện khác, tình trạng đề kháng như vậy có xảy ra tương tự? Liệu tình trạng đề kháng carbapenem của *P.aeruginosa* & *A.baumannii* có sự khác nhau giữa VPTM với viêm phổi không thở máy (VPKTM)? Liệu có sự liên quan nào giữa đề kháng carbapenem với các khái niệm gần đây về đa kháng (MDR), kháng rộng (XDR) của *P.aeruginosa* & *A.baumannii*?

Chính vì vậy, để trả lời các câu hỏi trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này tại một bệnh viện khác tại TP Hồ Chí Minh (BV Nguyễn Tri Phương) với mục đích xác định tần suất *P.aeruginosa* & *A.baumannii* gây VPBV/VPTM; tỉ lệ đề kháng carbapenem của chúng và mối liên quan với kiểu hình đa kháng thuốc của nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii*.

ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này được thực hiện tại khoa Hồi sức tích cực (HSTC) BV Nguyễn Tri Phương – TP Hồ Chí Minh. Chúng tôi hồi cứu tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi mắc phải bệnh viện và phân lập được tác nhân vi sinh nhập vào khoa Hồi sức tích cực (HSTC) BV Nguyễn Tri Phương trong thời gian 2 năm từ 01/01/2013 đến 31/12/2014.

Tiêu chuẩn chẩn đoán VPBV Viêm phổi xuất hiện sau 48 giờ nhập viện mà trước đó phổi bình thường như sau: Hiện diện tổn thương thâm nhiễm mới hay tiến triển trên X quang phổi cộng với ít nhất 2 trong 3 dấu hiệu sau (1) sốt trên 38°C, (2) tăng BC/máu (>12000/mm³) hay giảm BC/máu (<4000/mm³), (3) đàm mủ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán vi sinh: Kết quả cấy đàm định lượng: (đàm khạc ≥ 10⁶ cfu/ml; dịch hút khí quản ≥ 10⁵ cfu/ml).

Thu thập số liệu

Khi bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu bao gồm đủ tiêu chuẩn chẩn đoán VPBV và phân lập được tác nhân gây bệnh đủ tiêu chuẩn chẩn đoán vi sinh trên, chúng tôi hồi cứu các dữ liệu về dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng theo đề cương nghiên cứu và kháng sinh đồ. Riêng đối với *P.aeruginosa* & *A.baumannii*, các kháng sinh làm kháng sinh đồ bao gồm: amikacin, colistin, ceftazidime, meropenem, ticarcillin/clavulanic acid, trimethoprim-sulphamethoxazole, cefotaxime, gentamycin, polymycin B, tetracyclin, ciprofloxacin, cefoperazon/sulbactam, imipenem, piperacillin/tazobactam, cefepime, ceftriaxone, levofloxacin, tobramycin.

Các định nghĩa

Viêm phổi bệnh viện (VPBV) là viêm phổi xảy ra sau 48 giờ nhập viện mà trước đó không có triệu chứng hô hấp hay nhiễm trùng và không có tổn thương mới hay tiến triển trên X quang ngực trước 48 giờ nhập viện. Viêm phổi liên quan thở máy (VPTM) là viêm phổi xảy ra sau 48 – 72 giờ thở máy. Viêm phổi liên quan chăm sóc y tế (VPCSYT) là viêm phổi trên bất kỳ bệnh nhân nào có các tình huống sau : (1) đã nhập viện >48 giờ trong vòng 90 ngày kể từ ngày nhiễm trùng, (2) cư trú trong nhà dưỡng lão hay trung tâm chăm sóc dài hạn, (3) được điều trị kháng sinh tiêm tĩnh mạch, hóa trị trong thời gian gần đây hay chăm sóc vết thương trong vòng 30 ngày, (4) chạy thận nhân tạo tại bệnh viện hay đơn vị chạy thận . Kháng tất cả; kháng rộng; và đa kháng có nghĩa tuần tự là đề kháng của một tác nhân đối với tất cả toàn bộ các kháng sinh; đề kháng hầu như với tất cả nhưng chỉ nhạy với 1 hoặc 2 nhóm kháng sinh; và đề kháng từ 3 nhóm kháng sinh trở lên . Kháng carbapenem là kháng cả imipenem và meropenem.

Phân tích thống kê

Dữ liệu thu thập được mã hóa, phân tích theo phần mềm SPSS 20. Giá trị $p \leq 0.05$ được xem là có ý nghĩa thống kê

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm chung

Trong thời gian từ 01/01/2013 đến 31/12/2014, chúng tôi chọn được tất cả 64 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm phổi bệnh viện và phân lập được tác nhân vi sinh cùng thời điểm và đưa vào nghiên cứu. Trong số 64 bệnh nhân đó, nam chiếm đa số với tỉ lệ 64% (41/64) và nữ 36% (23/64). Tuổi trung bình là 71 ± 15 .

Bảng 1. Phân loại viêm phổi bệnh viện

Loại viêm phổi	Tần số	Tỉ lệ (%)
VPTM	48	75
VPBV	13	20
VPCSYT	3	5

Trong đó VPTM chiếm tỉ lệ cao nhất là 75%, kế đến là VPBV là 20%, chỉ có 5% là VPCSYT.

Phân lập tác nhân vi sinh

Trong 64 bệnh nhân có 52 (81%) bệnh nhân phân lập được 1 tác nhân gây bệnh, còn lại 12 (19%) là phân lập được 2 tác nhân gây bệnh. Như vậy có tất cả 76 mẫu vi sinh phân lập được cho là tác nhân gây bệnh được phân bố như sau

Bảng 2. Tác nhân vi sinh phân lập, phân nhóm cho từng loại viêm phổi

Vi sinh	VPTM	VPBV	VPCSYT	Tổng
---------	------	------	--------	------

<i>Acinetobacter baumannii</i>	40	5	3	48 (63%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	0	0	3 (4%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	2	0	7 (9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	3	0	6 (8%)
<i>Escherichia coli</i>	3	2	1	6 (8%)
<i>Pseudomonas cepacia</i>	2	1	0	3 (4%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2	0	0	2 (3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	1	0	0	1 (1%)
Tổng	59	13	4	76 (100%)

Nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii* chiếm tỉ lệ 67% (51/76) riêng *A.baumannii* là 63%(48/76), *P.aeruginosa* chỉ có 4%(3/76); các tác nhân đáng chú ý sau *A.baumannii* về tỉ lệ là *Staphylococcus aureus* (9%), *Klebsiella pneumoniae* (8%) và *Escherichia coli* (8%).

Nhạy cảm kháng sinh qua kháng sinh đồ

Trong nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii*, có tất cả 51 mẫu phân lập, tỉ lệ đề kháng carbapenem (kháng cả imipenem và meropenem) là 94% (48/51), chỉ có 3 mẫu (6%) là nhạy với carbapenem (nhạy cả imipenem và meropenem). Đối với *P.aeruginosa* & *A.baumannii* kháng Carbapenem, kháng sinh đồ ghi nhận kháng hầu hết tất cả kháng sinh với tỉ lệ rất cao đều trên 80% - chỉ còn nhạy với Colistin 100%, Polymycin B 100% và Cefoperazone/sulbactam 98%.

P.aeruginosa & *A.baumannii* đề kháng Carbapenem và các kiểu hình đa kháng thuốc

Chúng tôi phân loại các kiểu hình đa kháng của *P.aeruginosa* & *A.baumannii* thành các nhóm và có tỉ lệ như sau :

Bảng 3. Phân loại kiểu hình đa kháng của *P.aeruginosa* & *A.baumannii*

Loại kiểu hình	Tần số (%)
Không MDR	3/51 (6)
MDR không XDR	11/51(22)
XDR	37/51(72)
PDR	0/51 (0)

MDR (Multidrug Resistant) : đa kháng thuốc

XDR (Extensively Drug Resistant) : kháng rộng

PDR: (Pandrug Resistant) : kháng tất cả

Kiểu hình kháng rộng chiếm ưu thế (72%) trong nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii*

Kiểu hình kháng tất cả chưa phát hiện trường hợp nào.

Bảng 4. Mối tương quan giữa đề kháng carbapenem và tình trạng đa kháng trong nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii*

	MDR	Không MDR	Tổng
Kháng carbapenem	47	1	48
Nhạy carbapenem	1	2	3
Tổng	48	3	51

Có sự tương quan giữa đề kháng carbapenem và tình trạng đa kháng kháng sinh (MDR) trong nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii* ($p=0,007$)

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam chiếm đa số, điều này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Cao Xuân Minh 64% so với 66%. Tuy nhiên dân số trong nghiên cứu này già hơn, 71 tuổi so với 55; viêm phổi thở máy nhiều hơn : 75% so với 45%; lý do là chúng tôi chỉ nghiên cứu tại khoa Hồi sức tích cực nên bệnh nặng , lớn tuổi hơn và dĩ nhiên viêm phổi có liên quan đến thở máy cũng nhiều hơn.

Tác nhân vi sinh gây bệnh chủ yếu trong nghiên cứu chúng tôi là *A.baumannii*, chiếm tần suất rất cao 63%, đây là tác nhân nhiễm trùng bệnh viện mới nổi lên trong những năm gần đây nhưng để lại mối lo ngại sâu sắc cho các thầy thuốc lâm sàng vì tăng tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ đề kháng đa kháng sinh rất nhanh. Bài báo của tác giả Trần Văn Ngọc cũng phân tích rõ về tình trạng này và giống một hồi chuông báo động về tình hình VPBV/VPTM do *A.baumannii* đề kháng đa kháng sinh nghiêm trọng gây khó khăn cho các thầy thuốc lâm sàng về chọn lựa kháng sinh thích hợp vốn đã ít ỏi, kéo dài thời gian nằm viện, tăng chi phí điều trị cũng như tăng tỉ lệ tử vong.

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại khoa Hồi sức tích cực, bệnh nặng phải thở máy, can thiệp thủ thuật nhiều, điều này làm tăng nguy cơ lây nhiễm các tác nhân nhiễm trùng bệnh viện như *A.baumannii*. Điều này tương tự như trong các báo cáo tác giả trong nước . Các tác nhân gây bệnh khác như *Staphylococcus aureus* (9%), *Klebsiella pneumoniae* (8%) và *Escherichia coli* (8%) có phân bố tỉ lệ giống như nghiên cứu tại các nước châu Á .

Tỉ lệ đề kháng carbapenem của nhóm *P.aeruginosa* & *A.baumannii* rất cao 94%, các báo cáo trong nước và châu Á đều cho kết quả tương tự . Trong nghiên cứu này, hầu hết các nhóm kháng sinh kể cả quinolone, cephalosporin phổ rộng... đều bị kháng trên 80%, chỉ còn nhạy với Colistin 100%, Polymycin B 100% và Cefoperazone/sulbactam 98%. Hiện nay trong các hướng dẫn đều khuyến cáo điều trị *P.aeruginosa* & *A.baumannii* kháng carbapenem bằng Colistin, Polymycin B, Sulbactam, điều này phù hợp với kết quả trong nghiên cứu này, đây là điều cứu cánh cho các thầy thuốc để khống chế các tác nhân đa kháng này trong điều kiện kháng sinh mới rất ít ỏi, tuy nhiên việc dùng các kháng sinh này cũng phải hợp lý để tránh tình trạng cũng bị đề kháng nốt trong tương lai.

Trong kiểu hình kháng thuốc của *P.aeruginosa* & *A.baumannii*, kiểu hình kháng rộng thể hiện kháng hầu hết kháng sinh đặc biệt kháng nhóm carbapenem rất mạnh là thuốc chủ lực hiện nay, điều này chứng tỏ chúng sở hữu các cơ chế kháng thuốc rất đa dạng, ngoài tiết men phá hủy carbapenem, chúng còn có các cơ chế kháng thuốc kinh khủng khác là khép kênh porin và bơm đẩy kháng sinh ra ngoài. Hiện nay tại Việt Nam các nghiên cứu về kiểu gen đề kháng carbapenem của *P.aeruginosa* & *A.baumannii* chưa được tiến hành nhiều. Trong thiết kế nghiên cứu của chúng tôi, việc giải trình tự một số gen kháng carbapenem đang được tiến hành và sẽ sớm có kết quả. Việc này sẽ cho chúng ta cái nhìn rõ hơn, sâu hơn và lý giải được các hiện tượng đa kháng kháng sinh quá ấn tượng của chúng. Trong một nghiên cứu gần đây được thực hiện tại Bệnh Viện Bệnh Nhiệt Đới TP HCM, các tác giả đã chứng minh được *A.baumannii* đề kháng carbapenem là tác nhân mới nổi lên nhưng cũng là tác nhân chính gây VPTM, và cũng tìm được gen blaOXA-23 là gen chính gây nên tình trạng kháng carbapenem của *A.baumannii*. Điều này giúp ích rất nhiều cho các nhà nghiên cứu để khu trú và quan tâm hơn về nhóm gen này trong các nghiên cứu liên quan đề tài này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự tương quan giữa đề kháng carbapenem và kháng đa thuốc (MDR) của *P.aeruginosa* & *A.baumannii* đã được nêu ra. Điều đó có ý nghĩa là một khi đã đề kháng được với carbapenem thì chúng đề kháng luôn với hầu hết các nhóm kháng sinh khác. Một ý nghĩa khác của điều này là để đơn giản trong thực hành trên lâm sàng chúng ta chỉ cần quan tâm đến chúng có đề kháng carbapenem chưa, điều này đã được một tác giả ở Hồng Kông có đề cập.

KẾT LUẬN

A.baumannii nổi lên là tác nhân chính gây VPBV đặc biệt là VPTM tại khoa HSTC với tỉ lệ đề kháng Carbapenem rất cao. Các kháng sinh còn nhạy với *A.baumannii* và *P.aeruginosa* kháng Carbapenem là Colistin, Polymycin B và Cefoperazone/sulbactam. Kiểu hình kháng thuốc chiếm ưu thế trong nhóm *A.baumannii* và *P.aeruginosa* là kháng rộng (kháng gần hết các nhóm kháng sinh, chỉ còn nhạy với 1 hoặc 2 nhóm kháng sinh). Có sự tương quan giữa đề kháng carbapenem với tình trạng đa kháng thuốc của các tác nhân này.

Mặc dù vậy, nghiên cứu này vẫn còn một số thiếu sót như là nghiên cứu hồi cứu, dữ liệu dân số nghiên cứu còn ít, chưa nghiên cứu sâu hơn về kiểu gen đề kháng carbapenem của *A.baumannii* và *P.aeruginosa*. Chúng tôi hy vọng trong tương lai sẽ có các nghiên cứu khác làm rõ các vấn đề trên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (2005). "Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia". *Am J Respir Crit Care Med*. 171 (4): pp. 388-416.
2. Cao Xuân Minh (2008). "Đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa kiểu gen và tính kháng thuốc của vi khuẩn *Acinetobacter baumannii* trong viêm phổi bệnh viện tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 1/2008 – 6/2008". Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
3. Chawla R. (2008). "Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries". *Am J Infect Control*. 36 (4 Suppl): pp. S93-100.
4. Chung D.R., et al. (2011). "High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia". *Am J Respir Crit Care Med*. 184 (12): pp. 1409-17.
5. Đoàn Ngọc Duy và Trần Văn Ngọc (2012). "Đặc điểm viêm phổi bệnh viện do *Pseudomonas aeruginosa* tại Bệnh Viện Chợ Rẫy từ 6/2009-6/2010". *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*. 16 (Phụ bản của số 1): tr. 87-93.

6. Fabregas N., et al. (1999). "Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies". *Thorax*. 54 (10): pp. 867-73.
7. Kuti J.L., et al. (2009). "Tackling empirical antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in your ICU: guidance for implementing the guidelines". *Semin Respir Crit Care Med*. 30: pp. 102-115.
8. Lê Bảo Huy và Lê Đức Thắng (2012). "Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh và tình hình kháng kháng sinh ở bệnh nhân lớn tuổi viêm phổi liên quan thở máy tại khoa hồi sức cấp cứu". *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. Tập 16 (Phụ bản của số 1): tr. 78-86.
9. Magiorakos A.P., et al. (2012). "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance". *Clin Microbiol Infect*. 18 (3): pp. 268-81.
10. Nguyễn Hoàng Vũ (2005). "*Khảo sát các yếu tố nguy cơ tử vong ở bệnh nhân viêm phổi bệnh viện*". Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
11. Nguyễn Thị Ngọc Bé (2004). "*Khảo sát tác nhân gây viêm phổi mắc phải tại bệnh viện Chợ Rẫy*". Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
12. Nguyen Thi Nhu, et al. (2014). "Emergence of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* as the major cause of ventilator-associated pneumonia in intensive care unit patients at an infectious disease hospital in southern Vietnam". *J Med Microbiol*. 63 (Pt 10): pp. 1386-94.
13. Porzecanski I. and Bowton D. L. (2006). "Diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia". *Chest*. 130: pp. 597-604.
14. Trần Văn Ngọc (2012). "Điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi kết hợp thở máy do *Acinetobacter baumannii*". *Y Học Thành phố Hồ Chí Minh*. 16 (Phụ bản của số 1): tr. 1-5.
15. Võ Hữu Ngoan (2010). "*Nghiên cứu đặc điểm viêm phổi liên quan đến thở máy tại khoa Sản sóc đặc biệt Bệnh viện Chợ Rẫy*". Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
16. Vương Thị Nguyên Thảo (2004). "*Khảo sát tình hình viêm phổi bệnh viện tại khoa sản sóc đặc biệt Bệnh viện Chợ Rẫy*". Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh.
17. Werarak P., et al. (2012). "*Acinetobacter baumannii* nosocomial pneumonia in tertiary care hospitals in Thailand". *J Med Assoc Thai*. 95 Suppl 2: pp. S23-33.
18. WU T.-c. (2011). "Carbapenem-resistant or Multidrug-resistant *Acinetobacter Baumannii*-a Clinician's Perspective". *Medical Bulletin*. 16 (4).
19. Zavascki A.P., et al. (2010). "Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*: resistance mechanisms and implications for therapy". *Expert Rev Anti Infect Ther*. 8 (1): pp. 71-93.