

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ ỨC CHẾ TỐI THIỂU CỦA VANCOMYCIN VỚI CÁC CHỦNG STAPHYLOCOCCUS AUREUS PHÂN LẬP TỪ BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Phùng Thị Thường¹, Đặng Văn Xuyên¹, Đoàn Mai Phương², Nguyễn Thái Sơn³

TÓM TẮT NGHIÊN CỨU

Mục tiêu: Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vancomycin với *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) phân lập từ bệnh phẩm cấy máu bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Bạch Mai.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang nghiên cứu định lượng trên 105 chủng *S. aureus* phân lập từ mẫu bệnh phẩm máu bệnh nhân nhiễm trùng huyết.

Kết quả: Trong 105 chủng *S. aureus* được phân lập kháng methicillin 48 chủng (45,7%). MIC của vancomycin với *S. aureus* trong khoảng 0,38 - 1,5 µg/ml. Giá trị MIC 0,5 µg/ml chiếm tỷ lệ cao nhất là 41,9% và giá trị MIC 0,38 µg/ml chiếm tỷ lệ thấp nhất là 1,9%. Giá trị MIC₅₀ là 0,75 µg/ml. Giá trị MIC₉₀ là 1,0 µg/ml.

Kết luận: Nồng độ ức chế tối thiểu của vancomycin với *S. aureus* nằm trong khoảng từ 0,38 - 1,5 µg/ml.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, vancomycin

Abstract

STUDY ON MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATIONS OF VANCOMYCIN TO STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLATED FROM SEPTIC PATIENTS, IN BACH MAI HOSPITAL

Objectives: To determine minimum inhibitory concentrations (MIC) of vancomycin to *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) isolated from septic patients in Bach Mai.

¹ Bệnh viện Đa khoa Đức Giang

² Bệnh viện VINMEC

³ Viện Quân Y 103

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Thị Thường. Email: phungthithuongbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/3/2019; Ngày phản biện khoa học: 18/3/2019; Ngày duyệt bài: 29/3/2019

Methods: *With a cross sectional study, 105 S. aureus strains was isolated from blood samples from septic patients.*

Results: *Among, total 105 S. aureus strains isolated; 48 (45.7%) were methicillin resistant S. aureus. MIC of vancomycin to the strains ranged from 0.38 µg/ml to 1.5 µg/ml. The highest rate of MIC of S. aureus is at 0.5µg/ml (41,9%) and the lowest rate of MIC S. aureus is at 0,38µg/ml (1,9%). Values of MIC50is 0,75 µg/ml and values of MIC90is 1,0µg/ml.*

Conclusions: *MIC of S. aureus ranged from 0.38 µg/ml to 1.5 µg/ml.*

Từ khóa: *Staphylococcus aureus, vancomycin*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

S.aureus thường trú trên da và niêm mạc mũi, họng của người, thường gây nhiễm trùng bệnh viện cũng như trong cộng đồng dân cư với tỷ lệ mắc và tử vong cao trên toàn thế giới. Chúng có thể xâm nhập qua da sau một tổn thương ở da hoặc niêm mạc và gây nên các bệnh nhiễm khuẩn ngoài da như áp xe, mụn nhọt, viêm nang lông, đầu đinh, hậu bối, chín mé. .. [1], [2], [3]. Ngoài ra S.aureus có thể xâm nhập qua đường hô hấp gây viêm phổi. Trong các căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết, S.aureus là tác nhân hay gặp nhất. Đây là một thể bệnh nặng, dễ có biến chứng, tỷ lệ tử vong cao nếu không điều trị kịp thời [2], [3], [4]. Nhiễm độc thức ăn và viêm ruột cấp do ăn phải thức ăn có độc tố ruột của S.aureus, gây mất nước và điện giải có thể dẫn tới sốc [2], [3]. Viêm ruột cấp do độc tố ruột của S.aureus còn xảy ra trong trường hợp bệnh nhân uống kháng sinh kéo dài dẫn đến loạn khuẩn ruột, S.aureus chiếm ưu thế tiết ra độc tố ruột [2], [3]. S.aureus là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn bệnh viện, những chủng S.aureus gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường có khả năng kháng lại nhiều kháng sinh. S.aureus còn gây hội chứng sốc nhiễm độc do tiết ra độc tố gây sốc [4], [5], [6], [7].

Kháng sinh nhóm β - lactam là những kháng sinh hàng đầu được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm trùng do S.aureus. Mặc dù vậy, hiện đang có sự gia tăng tỷ lệ S.aureus đề kháng lại các kháng sinh này. Tại Mỹ, MRSA gây nhiễm trùng bệnh viện chiếm đến trên 60% các trường hợp S.aureus phân lập được khoa Hồi sức tích cực [8]. Tại Việt Nam, tỉ lệ S.aureus kháng methicillin (MRSA) chiếm khoảng 41-100% [5], [9], [10].

Kháng sinh vancomycin được sử dụng thay thế để điều trị nhiễm trùng do MRSA trong nhiễm khuẩn huyết và các bệnh nhiễm khuẩn khác [11]. Tuy nhiên, một số trường hợp thất bại điều trị S.aureus bằng vancomycin đã xảy ra, ngay cả khi kết quả xét nghiệm cho thấy các chủng MRSA hoàn toàn nhạy cảm với MIC vancomycin 2 µg/ml theo hướng dẫn của CLSI [12]. Thêm vào đó, hiện nay trên thế giới cũng như ở Việt Nam đang có xu hướng tăng giá trị MIC vancomycin trong giới hạn nhạy cảm, đây là nguy cơ đáng kể dẫn đến thất bại điều trị vancomycin trên chủng MRSA, được gọi là “MIC creep” [13]. Ngoài ra, hiện tượng S.aureus kháng vancomycin không đồng nhất, gọi là hVISA cũng đã xuất hiện trên thế giới. Đây là những vi khuẩn S.aureus có kết quả xét nghiệm cho thấy vẫn nhạy cảm với vancomycin bằng những phương pháp xác định MIC thông thường (MIC từ 1-2µg/

ml) nhưng có chứa một quần thể nhỏ thể hiện sự kháng với vancomycin, gây thất bại trong điều trị lâm sàng. Những bệnh nhân nhiễm hVISA thường có đáp ứng kém với vancomycin và có nguy cơ tử vong cao. Vì vậy hVISA được coi là dự báo cho S.aureus giảm nhạy cảm với vancomycin [14], [15], [16].

Do vậy, việc xác định chính xác giá trị MIC vancomycin đối với S.aureus có ý nghĩa hết sức quan trọng, giúp các nhà lâm sàng tiên lượng hiệu quả điều trị nhiễm trùng S.aureus. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu với đề tài: **“Nghiên cứu nồng độ ức chế tối thiểu của vancomycin với các chủng Staphylococcus aureus phân lập từ bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Bạch Mai”**

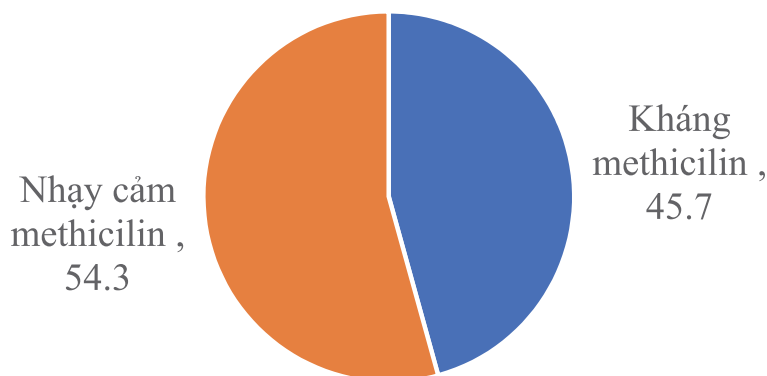
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 105 chủng S.aureus phân lập được từ bệnh phẩm cấy máu dương tính bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Bạch Mai.

2.2. Địa điểm và địa điểm nghiên cứu: khoa Vi Sinh, Bệnh Viện Bạch Mai năm 2014

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Biểu đồ 1. Tỷ lệ S. aureus kháng methicilin (MRSA)



Trong số 105 chủng S. aureus, 48 chủng kháng methicilin (45,7%), số chủng nhạy với methicilin là 57 chủng (54,3%).

2.3. Thiết kế nghiên cứu:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, nghiên cứu định lượng.

- Tiến hành phân lập các chủng S.aureus từ bệnh phẩm cấy máu người bệnh tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10 năm 2013 đến tháng 6 năm 2014.

- Xác định tính kháng thuốc của các chủng S.aureus bằng phương pháp kháng sinh khuếch tán (Kirby- Bauer).

2.4. Kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu:

- Xác định mức độ nhạy cảm của kháng sinh với các chủng S.aureus phân lập được bằng kỹ thuật Kirby- Bauer có kết hợp đặt khoanh giấy kháng sinh cefoxitine để xác định MRSA và MSSA

- Xác định MIC bằng vi pha loãng: Phương pháp này được gọi là “vi pha loãng” do sử dụng một lượng nhỏ canh thang được phân phối trong một khay nhỏ vô trùng có đáy tròn hoặc hình nón. Mỗi giếng chứa 0,1 ml canh thang Mueller-Hinton [19].

- Kỹ thuật MIC bằng dải Etest [19]

- Kỹ thuật MIC bằng kit pha loãng tự động của máy Vitek 2

Bảng 1. Kết quả kiểm tra chất lượng(QC) MIC vancomycin của S. aureus ATCC 29213

TT	Ngày thử nghiệm	Kết quả				Giới hạn MIC (0,5-2 µg/ml)
		Vi pha loãng	Liofilchem	BioMerieux	Vitek 2	
1	3/7/14	0,75	1	0,75	≤0,5	Đạt
2	4/7/14	0,75	1	0,75	≤0,5	Đạt
3	7/7/14	0,75	1	0,75	≤0,5	Đạt
4	8/7/14	0,75	1	0,75	≤0,5	Đạt
5	9/7/14	0,75	1	0,75	≤0,5	Đạt
6	10/7/14	0,75	1	0,75	≤0,5	Đạt
7	14/7/14	0,75	1	0,75	≤0,5	Đạt
8	16/7/14	0,75	1	0,75	≤0,5	Đạt

Nhận xét: Tất cả các thử nghiệm của quá trình nghiên cứu xác định MIC vancomycin của S. aureus bằng các kỹ thuật vi pha loãng, dải giấy Etest, máy kháng sinh đồ tự động Vitek 2 đều được kiểm tra chất lượng, tiến hành song song với chủng mẫu S. aureus ATCC 29213. Kết quả từ bảng 3.3 cho thấy tất cả các giá trị MIC vancomycin của chủng mẫu S. aureus ATCC 29213 để kiểm tra chất lượng đều nằm trong khoảng giới hạn cho phép theo hướng dẫn của CLSI.

Bảng 2. Phân bố MIC vancomycin của S. aureus bằng kỹ thuật vi pha loãng

Nồng độ	Số lượng (105)	Tỷ lệ (%)
0,38 (µg/ml)	2	1,9
0,5 (µg/ml)	44	41,9
0,75 (µg/ml)	42	40,0
1,0 (µg/ml)	13	12,38
1,5(µg/ml)	4	3,8
2 (µg/ml)	0	0

Nhận xét: Giá trị MIC vancomycin nằm trong khoảng 0,38-1,5 µg/ml. Tại giá trị MIC = 0,5µg/ml chiếm tỷ lệ cao nhất với 41,9. Giá trị MIC bằng 0,38µg/ml chiếm tỷ lệ thấp nhất với 1,9%.

Bảng 3. Kết quả MIC vancomycin của S. aureus bằng kỹ thuật Etest Liofilchem

Nồng độ	Số lượng (105)	Tỷ lệ (%)
0,38 (µg/ml)	2	1,9
0,5 (µg/ml)	15	14,3
0,75 (µg/ml)	66	62,9
1,0 (µg/ml)	19	18,1

Nồng độ	Số lượng (105)	Tỷ lệ (%)
1,5(µg/ml)	3	2,9
2 (µg/ml)	0	0

Nhận xét: Kết quả cho thấy giá trị MIC vancomycin của S. aureus nằm trong khoảng 0,38-1,5 µg/ml. Tại giá trị MIC = 0,75µg/ml chiếm tỷ lệ cao nhất là 62,9%. Giá trị MIC = 0,38µg/ml chiếm tỷ lệ thấp nhất với 1,9%.

Bảng 4. Kết quả MIC vancomycin của S. aureus bằng kỹ thuật Etest BioMerieux (n=105)

Nồng độ	Số lượng (105)	Tỷ lệ (%)
0,38 (µg/ml)	0	0
0,5 (µg/ml)	2	1,9
0,75 (µg/ml)	19	18,1
1,0 (µg/ml)	77	73,3
1,5(µg/ml)	7	6,7
2 (µg/ml)	0	0

Nhận xét: Kết quả cho thấy giá trị MIC vancomycin của S. aureus bằng kỹ thuật Etest BioMerieux nằm trong khoảng 0,5-1,5 µg/ml. Giá trị MIC = 1µg/ml chiếm tỷ lệ cao nhất là 73,3%. Giá trị MIC = 0,5 µg/ml chiếm tỷ lệ thấp nhất với 1,9%.

Bảng 5. Kết quả MIC vancomycin của S. aureus bằng máy kháng sinh đồ tự động Vitek 2 (n=105)

Nồng độ	Số lượng (105)	Tỷ lệ (%)
0,38 (µg/ml)	0	0
0,5 (µg/ml)	91	86,7
0,75 (µg/ml)	0	0
1,0 (µg/ml)	14	13,3
1,5(µg/ml)	0	0

Nhận xét: Kết quả cho thấy giá trị MIC vancomycin của S. aureus bằng máy kháng sinh đồ tự động Vitek 2 nằm trong khoảng 0,5-1 µg/ml. Giá trị MIC = 0,5 µg/ml chiếm tỷ lệ 86,7%. Giá trị MIC = 1µg/ml chiếm tỷ lệ 13,3%.

IV. BÀN LUẬN

Đối với methicillin, để phát hiện S.aureus đề kháng methicillin (MRSA) Viện tiêu chuẩn lâm sàng và phòng xét nghiệm (CLSI) của Hoa Kỳ hướng dẫn sử dụng khoanh giấy kháng

sinh cefoxitin để thử nghiệm. So với khoanh giấy methicillin, khoanh giấy cefoxitin dễ bảo quản, ít bị giảm hoạt lực hơn. Trong nghiên cứu này kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ S.aureus đề kháng methicillin (MRSA) là 45,7%. Trong nghiên cứu của Wisplinghoff và

cộng sự công bố năm 2012 về các chủng vi sinh vật gây nhiễm trùng máu thu thập ở các bệnh viện tại Mỹ với 24,179 trường hợp, các tác giả cho thấy số chủng S.aureus đề kháng methicillin (MRSA) đã tăng lên từ 22% (năm 1995) lên 57% (năm 2001) [8]. Như vậy có thể thấy rằng tỷ lệ S.aureus đề kháng methicillin (MRSA) tại các bệnh viện trên thế giới cũng như ở Việt Nam đều dao động trong khoảng 50%. Về diễn giải lâm sàng S.aureus đề kháng methicillin (MRSA) nghĩa là kháng toàn bộ các kháng sinh beta-lactam do chúng có có cùng cơ chế đề kháng. Như vậy hiện nay nếu sử dụng các kháng sinh beta-lactam để điều trị các nhiễm trùng do S.aureus thì tỷ lệ thất bại có thể tới 50%. Kháng sinh lựa chọn hàng đầu thay thế các kháng sinh beta-lactam là vancomycin.

* Về giá trị MIC vancomycin của S.aureus bằng vi pha loãng

Trong nghiên cứu này kết quả cho thấy giá trị MIC vancomycin của S.aureus thử nghiệm bằng kỹ thuật vi pha loãng nằm trong khoảng 0,38 - 1,5 µg/ml. Tại giá trị MIC = 0,5µg/ml chiếm tỷ lệ cao nhất với 41,9%. Theo hướng dẫn của CLSI (Hoa Kỳ) mức độ nhạy cảm vancomycin của S.aureus là ≤ 2 µg/ml [12]. Như vậy tất cả các chủng S.aureus phân lập được từ bệnh phẩm máu trong nghiên cứu này đều nhạy cảm với vancomycin, đa số còn nhạy cảm với nồng độ thấp. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu còn cho thấy giá trị MIC = 1µg/ml chiếm 12,4% và giá trị MIC = 1,5µg/ml chiếm 3,8%. Đối với những trường hợp này thất bại điều trị nhiễm trùng do S.aureus có thể xảy ra trên lâm sàng.

Giá trị MIC₅₀ = 0,75 µg/ml với số chủng bị ức chế chiếm 83,8%. Tại giá trị MIC₉₀ = 1,0µg/ml có 96,2% số chủng bị ức chế. Các giá trị MIC₅₀ và đặc biệt là giá trị MIC₉₀ là những giá trị hết sức hữu ích, giúp cho các

được sỹ lâm sàng xây dựng liều kháng sinh phù hợp để điều trị nhiễm trùng do S.aureus.

* Giá trị MIC vancomycin của S.aureus bằng kỹ thuật Etest của hãng Liofilchem

Trong nghiên cứu này kết quả cho thấy giá trị MIC vancomycin của S.aureus thử nghiệm bằng kỹ thuật Etest của hãng Liofilchem nằm trong khoảng 0,38 - 1,5 µg/ml. Tại giá trị MIC = 0,75µg/ml chiếm tỷ lệ cao nhất với 62,9%. Theo hướng dẫn của CLSI (Hoa Kỳ) mức độ nhạy cảm vancomycin của S.aureus là ≤ 2 µg/ml [12]. Như vậy tất cả các chủng S.aureus phân lập được từ bệnh phẩm máu trong nghiên cứu này đều nhạy cảm với vancomycin, đa số còn nhạy cảm với nồng độ thấp. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu còn cho thấy giá trị MIC = 1µg/ml chiếm 18,1% và giá trị MIC = 1,5µg/ml chiếm 2,9%. Đối với những trường hợp này thất bại điều trị nhiễm trùng do S.aureus có thể xảy ra trên lâm sàng.

Giá trị MIC₅₀ = 0,75 µg/ml với số chủng bị ức chế chiếm 79,0%. Tại giá trị MIC₉₀ = 1,0µg/ml có 97,1% số chủng bị ức chế. Các giá trị MIC₅₀ và đặc biệt là giá trị MIC₉₀ là những giá trị hết sức hữu ích, giúp cho các được sỹ lâm sàng xây dựng liều kháng sinh phù hợp để điều trị nhiễm trùng do S.aureus.

* Giá trị MIC vancomycin của S.aureus bằng kỹ thuật Etest của hãng BioMerieux

Trong nghiên cứu này kết quả cho thấy giá trị MIC vancomycin của S.aureus thử nghiệm bằng kỹ thuật Etest của hãng BioMerieux nằm trong khoảng 0,5 - 1,5 µg/ml. Tại giá trị MIC = 1,0µg/ml chiếm tỷ lệ cao nhất chủng S.aureus bị ức chế với 73,3%. Theo hướng dẫn của CLSI (Hoa kỳ) mức độ nhạy cảm vancomycin của S.aureus là ≤ 2 µg/ml [12]. Như vậy tất cả các chủng S.aureus phân lập được từ bệnh phẩm máu trong nghiên cứu này đều nhạy cảm với vancomycin, đa số còn nhạy cảm với nồng độ thấp 1,0 µg/ml. Kết quả nghiên cứu

còn cho thấy, giá trị MIC = 1,5µg/ml số chủng bị ức chế chiếm 6,7% và giá trị MIC = 2,0µg/ml không có chủng nào. Đối với những trường hợp khi các chủng chỉ chịu ức chế từ 1,5-2,0 µg/ml, thì thất bại trong điều trị nhiễm trùng do S.aureus có thể xảy ra trên lâm sàng.

Giá trị MIC₅₀ = 1,0 µg/ml với số chủng bị ức chế chiếm 93,7% và tại đây cũng là giá trị MIC₉₀. Các giá trị MIC₅₀ và đặc biệt là giá trị MIC₉₀ là những giá trị hết sức hữu ích, giúp cho các dược sỹ lâm sàng xây dựng liều kháng sinh phù hợp để điều trị nhiễm trùng do S.aureus.

*** Giá trị MIC vancomycin của S.aureus bằng máy kháng sinh đồ tự động Vitek2**

Trong nghiên cứu này kết quả cho thấy giá trị MIC vancomycin của S.aureus thử nghiệm bằng máy kháng sinh đồ Vitek 2 nằm trong khoảng 0,5 - 1,0 µg/ml. Giá trị MIC = 0,5 µg/ml chiếm tỷ lệ 86,7%. Giá trị MIC = 1µg/ml chiếm tỷ lệ 13,3%. Như vậy tất cả các chủng S.aureus phân lập được từ bệnh phẩm máu trong nghiên cứu này đều nhạy cảm với vancomycin, đa số còn nhạy cảm với nồng độ thấp 1,0 µg/ml. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy, giá trị MIC = 1,5-2,0µg/ml không có chủng nào. Đối với những trường hợp khi các chủng chỉ chịu ức chế từ 1,5-2,0 µg/ml, thì thất bại trong điều trị nhiễm trùng do S.aureus có thể xảy ra trên lâm sàng.

Giá trị MIC₅₀ = 0,5 µg/ml với số chủng ức chế 86,7%. Tại giá trị MIC₉₀ = 1 µg/ml số chủng bị ức chế 100%. Các giá trị MIC₅₀ và đặc biệt là giá trị MIC₉₀ là những giá trị hết sức hữu ích, giúp cho các dược sỹ lâm sàng xây dựng liều kháng sinh phù hợp để điều trị nhiễm trùng do S.aureus.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Việc xác định chính xác nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) vancomycin của S.aureus, đặc biệt là nồng độ MIC = 1 - 1,5 µg/ml là hết sức quan trọng, giúp cho các bác sỹ lâm sàng có thể tiên lượng được hiệu quả điều trị khi lựa chọn vancomycin để điều trị S.aureus kháng methicilin (MRSA).

Các kỹ thuật xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) vancomycin của S.aureus bằng Etest Liofilchem, Etest BioMerieux, máy định danh tự động Vitek 2 đều cho các kết quả tương đương, không có sự khác biệt so với kỹ thuật vi pha loãng được CLSI khuyến cáo tiến hành.

Vì vậy, các phòng xét vi sinh tại mỗi bệnh viện có thể lựa chọn tiến hành kỹ thuật xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) vancomycin của S.aureus phù hợp với điều kiện của mình bằng kỹ thuật Etest Liofilchem, Etest BioMerieux hoặc máy định danh tự động Vitek 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Lê Khánh Trâm (2012), *Xác định kiểu cách cư trú và gen độc lực của Staphylococcus ở nhóm người làm việc tại một số cơ sở dịch vụ ăn uống*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Học viện Quân Y (2008), *Giáo trình sau đại học. Vi sinh vật Y học*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân Việt Nam.
3. Học viện Quân Y (2011), *Giáo trình Vi sinh vật*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân Việt Nam.

4. Lowy F. D. (1998). Staphylococcus aureus infections. *N Engl J Med*, 339(8), 520–532.
5. Đoàn Mai Phương, Nguyễn Việt Hùng (2009). Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh nhiễm khuẩn vết mổ tại Bệnh viện Bạch Mai và một số bệnh viện tỉnh phía Bắc. *Y học lâm sàng*, (42), 64–69.
6. Hoàng Thị Thanh Thủy, Phạm Văn Ca, Nguyễn Vũ Trung, Nguyễn Thị Thúy Hằng, Lê Thu Hồng (2013). Căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương năm 2012. *Tạp chí y học Việt Nam*, (5), 89–92.
7. Kiều Chí Thành, Lê Thu Hồng Nghiên cứu cơ cấu vi khuẩn gây bệnh và tỷ lệ đề kháng kháng sinh của các chủng phân lập tại bệnh viện 103 từ 2/2010-12/2011. *Tạp chí Y học Thực hành*, (11(848)), 11–13.
8. Wisplinghoff H. , Bischoff T. , Tallent S. M. , et al. (2004). Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*, 39(3), 309–317.
9. Đoàn Mai Phương, Nguyễn Xuân Quang (2008). Mức độ đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn gây bệnh phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai từ 01/01/2006-30/06/2008. *Kỷ yếu các công trình nghiên cứu khoa học - Hội nghị khoa học bệnh viện Bạch Mai*, 135-142.
10. Nguyễn Thái Sơn, Nguyễn Văn Việt, Lê Thu Hồng, Hà Thị Thu Vân (2010). Nghiên cứu tử lệ và mức độ kháng thuốc kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh tại Bệnh viện 103 giai đoạn 2007-2009. *Tạp chí Y học Việt Nam*, (2), 245–251.
11. Bộ Y tế (2002), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
12. Clsi (2013), Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; *Twenty-Third Informational Supplement*, Clinical & Laboratory Standards Institute.
13. Steinkraus G. , White R. , and Friedrich L. (2007). Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant S. aureus (MRSA) blood isolates from 2001-05. *J Antimicrob Chemother*, 60(4), 788–794.
14. Neoh H. , Hori S. , Komatsu M. , et al. (2007). Impact of reduced vancomycin susceptibility on the therapeutic outcome of MRSA bloodstream infections. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 6, 13.
15. Musta A. C. , Riederer K. , Shemes S. , et al. (2009). Vancomycin MIC plus heteroresistance and outcome of methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteremia: trends over 11 years. *J Clin Microbiol*, 47(6), 1640–1644.
16. Liu C. and Chambers H. F. (2003). Staphylococcus aureus with heterogeneous resistance to vancomycin: epidemiology, clinical significance, and critical assessment of diagnostic methods. *Antimicrob Agents Chemother*, 47(10), 3040–3045.