

Nghiên cứu tỷ lệ và đặc điểm vi khuẩn gây sốc nhiễm khuẩn tại Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An

Ngô Đức Kỳ^{1*}, Nguyễn Văn Thủy¹, Trần Thị Anh Thơ², Nguyễn Thị Hồng Nhung²

(1) Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An

(2) Trường Đại học Y khoa Vinh

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ và đặc điểm vi khuẩn gây sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có kết quả cấy máu dương tính. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tất cả 100 bệnh nhân được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn có kết quả cấy máu dương tính tại Bệnh viện hữu nghị đa khoa Nghệ An từ 01/2020 – 12/2020. Tuổi trung bình của bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn là $67,06 \pm 16,42$ tuổi. Có 57 bệnh nhân ≥ 65 tuổi chiếm tỷ lệ 57% gấp nhiều hơn so với bệnh nhân < 65 tuổi là 43 bệnh nhân có tỷ lệ 43%. Tỷ lệ vi khuẩn Gram âm là 66% cao hơn tỷ lệ vi khuẩn Gram dương là 34%. Nguồn nhiễm khuẩn từ hô hấp chiếm tỉ lệ cao nhất là 52%, tiếp đến là đường vào ổ bụng chiếm 23%, sau đó là tiết niệu 10%. *E. coli* là tác nhân chiếm tỉ lệ cao nhất gây sốc nhiễm khuẩn với 32%, tiếp theo là *S. aureus* 26%, thứ 3 là *K. pneumoniae* 11%. Trên bệnh nhân có bệnh nền đái tháo đường và bệnh COPD, đa số tác nhân gây bệnh là *E. coli*, *S. aureus* và *Enterococcus faecalis*. Đa số các nhóm kháng sinh đều bị đề kháng, đặc biệt kháng sinh nhóm cephalosporin dao động khoảng 37,5% – 82,6%. Các nhóm amikacin, fosmycin, vancomycin và linezolid còn nhạy cảm nhiều với vi khuẩn. **Kết luận:** Vi khuẩn *E. coli* và *S. aureus* là hai tác nhân thường gặp ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Đặc biệt *E. coli*, *S. aureus* và *Enterococcus faecalis* là những tác nhân hàng đầu gây sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nhân đái tháo đường và bệnh COPD. Các nhóm amikacin, fosmycin, vancomycin và linezolid còn nhạy cảm nhiều với vi khuẩn.

Từ khóa: sốc nhiễm khuẩn, *E. coli*, *S. aureus*.

Abstract

The frequency and microbiological characteristics of bacteria causing septic shock at Nghe An General Friendship Hospital

Ngô Đức Kỳ^{1*}, Nguyễn Văn Thủy¹, Trần Thị Anh Thơ², Nguyễn Thị Hồng Nhung²

(1) Nghe An General Friendship Hospital

(2) Vinh Medical University

Objectives: To determine the frequency and microbiological characteristics of bacteria causing septic shock in patients with positive blood culture results. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. **Results:** Total 100 patients diagnosed with septic shock had positive blood culture results at Nghe An General Friendship Hospital from January 2020 to December 2020. The mean age was 67.06 ± 16.42 years old. There were 57 patients ≥ 65 years old, accounting for 57%, more common than patients < 65 years old (43 patients with a rate of 43%). The proportion of Gram-negative bacteria (66%) was higher than Gram-positive bacteria (34%). The respiratory tract infection (52%) was the most common source, followed by the intra-abdominal infection (23%) and the urinary tract infection (10%). *E. coli* was the most common pathogen (32%), followed by *S. aureus* (26%) and *K. pneumoniae* (11%). Among patients with diabetes and COPD, the most common pathogens were *E. coli*, *S. aureus* and *Enterococcus faecalis*. Most of the antibiotic groups were been resistant, especially cephalosporin antibiotics from 37.5% to 82.6%. Amikacin, fosmycin, vancomycin and linezolid groups were susceptible to bacteria. **Conclusion:** *E. coli* and *S. aureus* were two common pathogens in patients with septic shock. In particular, *E. coli*, *S. aureus* and *Enterococcus faecalis* were the common agents of septic shock among patients with diabetes and COPD. Amikacin, Fosmycin, Vancomycin and Linezolid groups were still susceptible to bacteria.

Keywords: septic shock, *E. coli*, *S. aureus*.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốc nhiễm khuẩn là tình trạng nhiễm khuẩn huyết nặng gây hạ huyết áp mà không đáp ứng với bồi phụ thể tích tuần hoàn, cần thuốc vận mạch để duy trì huyết áp, quá trình này gây thiếu máu các cơ quan đích và rối loạn chuyển hóa dẫn đến suy đa tạng và tử vong. Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn thường có bệnh cảnh lâm sàng nặng, tiên lượng xấu, tỷ lệ tử vong cao 40-80% tùy từng đơn vị hồi sức [1]. Trên thế giới, ước tính trong 100,000 người có 437 trường hợp bị sepsis và sốc nhiễm khuẩn từ năm 1995 đến 2015 [2]. Các vi khuẩn thường gặp gây sốc nhiễm khuẩn là các trực khuẩn Gram âm như: *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* [3,4]. Bên cạnh các vi khuẩn Gram âm là nguyên nhân chính của sốc nhiễm khuẩn, một số nghiên cứu cũng cho thấy nguyên nhân do vi khuẩn Gram dương ngày một tăng lên [5,6] như *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*. Trong điều trị sốc nhiễm khuẩn, tỷ lệ tử vong tăng theo mỗi giờ chậm trễ sử dụng kháng sinh phù hợp. Do đó, việc chọn lựa kháng sinh theo kinh nghiệm sớm, phù hợp nhằm loại bỏ ổ nhiễm trùng là rất quan trọng, giúp giảm nguy cơ tử vong đối với bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Mặc dù nhiều nghiên cứu về sốc nhiễm trùng được thực hiện ở nhiều nước trên thế giới, hiện vẫn có rất ít thông tin về sốc nhiễm trùng tại Việt Nam, đặc biệt là tại Nghệ An.

Với những lý do trên, chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm bước đầu xác định tỷ lệ và đặc điểm vi khuẩn gây sốc nhiễm khuẩn tại các khoa hồi sức tích cực trong bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn theo tiêu chuẩn của SCCM/ESICM 2016 [7] điều trị tại khoa Hồi sức tích cực và trung tâm Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An, có kết quả cấy máu dương tính với vi khuẩn, thời gian từ 01/2020 đến 12/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh án không đầy đủ các thông tin như: tuổi, giới, tiền sử bệnh, kết quả nuôi cấy định danh vi khuẩn.
- Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn do căn nguyên nấm, vi rút.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu thuận tiện.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Mỗi bệnh nhân được thu thập 02 chai cấy máu (thể tích lấy máu là 10ml/chai). Mẫu máu được thu

thập, theo dõi theo quy trình cấy máu Bộ Y tế (Hướng dẫn thực hành kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng (Quyết định số 1539/QĐ- BYT ngày 20/4/2017)).

- Chai cấy máu được theo dõi bởi máy cấy máu tự động BacT/Alert 3D (Biomérieux).

- Vi khuẩn mọc được tiến hành định danh bằng hệ thống Vitek 02 compact.

- Các bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn sau khi được xác định vi khuẩn gây bệnh sẽ được tiến hành thu thập số liệu từ bệnh án: tuổi, bệnh nền, các xét nghiệm

2.3. Xử lý số liệu

Phần mềm thống kê SPSS 20.0. Các biến số định tính được tính bằng n (%); các biến số định lượng được tính bằng TB $\pm$ SD.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Đặc điểm về tuổi và giới

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi và giới

Đặc điểm	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Giới	Nam	64
	Nữ	36
Tuổi	≥ 65	57
	< 65	43

Nhận xét: Nam chiếm đa số với tỷ lệ nam/nữ: 1,78. Tuổi trung bình của bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn $67,06 \pm 16,42$ tuổi. Có 57 bệnh nhân ≥ 65 tuổi (chiếm 57%), gặp nhiều hơn so với bệnh nhân < 65 tuổi là 43 bệnh nhân (43%).

Phân bố bệnh nhân theo bệnh nền

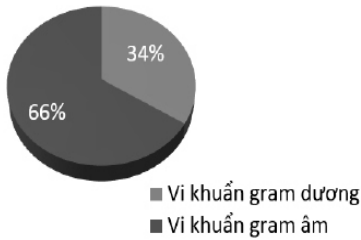
Bảng 2. Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn có bệnh nền

Bệnh nền	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Đái tháo đường	28	22,4
COPD	22	17,6
Suy tim mạn	15	12
Tăng huyết áp	15	12
Xơ gan	12	9,6
Sa sút trí tuệ	7	5,6
NMCT	6	4,8
Bệnh gan mạn	6	4,8
Đột quỵ	6	4,8
Khác	8	6,4

Nhận xét: Bệnh lý đái tháo đường là chủ yếu chiếm tỉ lệ cao nhất 22,4%, tiếp theo là bệnh COPD chiếm 17,6%.

3.2. Đặc điểm nhóm vi khuẩn gây sốc nhiễm khuẩn

Đặc điểm nhóm vi khuẩn



Biểu đồ 1. Đặc điểm về nhóm vi khuẩn

Nhận xét: Số lượng vi khuẩn Gram âm chiếm tỉ lệ lớn nhất là 66%, còn lại là 34% vi khuẩn Gram dương.

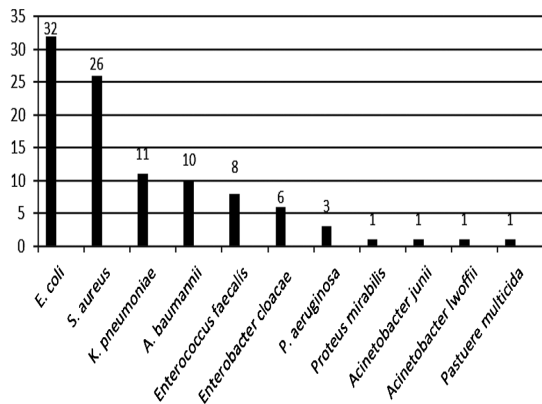
Đặc điểm nguồn lây nhiễm

Bảng 3. Đặc điểm nguồn lây

Nguồn lây	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
Hô hấp	52	52
Ổ bụng	23	23
Tiết niệu	10	10
Da mô mềm	5	5
TKTW	2	2
>1 vị trí	5	5
Không rõ	3	3

Nhận xét: Nguồn nhiễm khuẩn từ hô hấp chiếm tỉ lệ cao nhất là 52%, tiếp đến là đường vào ổ bụng chiếm 23%, sau đó là tiết niệu 10%.

3.3. Tỷ lệ các vi khuẩn phân lập được



Biểu đồ 2. Tỷ lệ các vi khuẩn phân lập

Nhận xét: *E. coli* là tác nhân chiếm tỉ lệ cao nhất là 32%, tiếp theo là *S. aureus* 26%, thứ 3 là *K. pneumoniae* 11%, *A. baumannii* 10%, *Enterobacter faecalis* 8%.

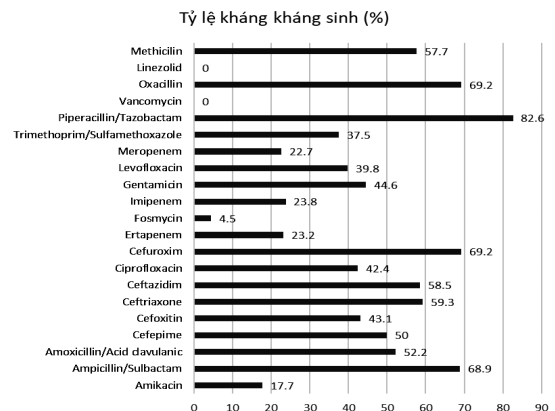
3.4. Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh liên quan với một số bệnh nền

Bảng 4. Đặc điểm vi khuẩn gây bệnh liên quan với một số bệnh nền

Vi khuẩn	Đái tháo đường		COPD	
	n (28)	%	n (22)	%
<i>E. coli</i>	13	46,4	6	27,4
<i>S. aureus</i>	6	21,4	6	27,4
<i>Enterococcus faecalis</i>	3	10,7	4	18,2
<i>Proteus mirabilis</i>	1	3,6	1	4,5
<i>A. baumannii</i>	1	3,6	2	9,0
<i>K. pneumoniae</i>	3	10,7	1	4,5
<i>P. aeruginosa</i>	1	3,6	1	4,5
<i>Enterobacter cloacae</i>			1	4,5

Nhận xét: Ở 2 bệnh nền đái tháo đường và bệnh COPD thì đa số tác nhân gây bệnh là *E. coli* (chiếm 46,4%), sau đó là *S. aureus* (21,4%) và *Enterococcus faecalis* (10,7%).

3.5. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn phân lập được



Biểu đồ 3. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn phân lập được

Nhận xét: Đa số các nhóm kháng sinh đều bị đề kháng, đặc biệt kháng sinh nhóm cephalosporin dao động khoảng 37,5% – 82,6%. Các nhóm Amikacin, Fosmycin, Vancomycin và Linezolid còn nhạy cảm nhiều với vi khuẩn.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn

Đặc điểm về giới

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi gồm 100 bệnh nhân được chẩn đoán sốc nhiễm khuẩn có kết quả cấy máu dương tính với vi khuẩn, trong

đó nam chiếm 64%, nữ chiếm 36%, tỷ lệ nam/nữ là: 1,78. Kết quả này tương đồng tác giả Trần Thanh Minh và Cộng sự nghiên cứu tại Bệnh viện Thống Nhất năm 2019, tỷ lệ nam chiếm 61,2% [3] và Vũ Thị Kim Cương năm 2015, nam giới chiếm tỉ lệ cao hơn nữ giới (58,7%/41,3%) [4] hay Nguyễn Xuân Vinh (2015), nam chiếm 53,1% và nữ chiếm 46,9% [8].

Đặc điểm về tuổi

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn ≥ 65 tuổi (57%) cao hơn so với bệnh nhân < 65 tuổi (43%), tuổi trung bình của bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn là $67,06 \pm 16,42$, tuổi nhỏ nhất là 23 tuổi, lớn nhất là 107 tuổi. Kết quả tương tự với nghiên cứu các tác giả Việt Nam [4, 5] hay nghiên cứu của Pavon A (2013) độ tuổi bị sốc nhiễm khuẩn là 68 tuổi [9]. Như vậy, qua các nghiên cứu trên chúng ta có thể thấy rằng những người cao tuổi có nguy cơ tiến triển thành sốc nhiễm khuẩn cao hơn so với những bệnh nhân trẻ tuổi, có thể giải thích lý do người cao tuổi dễ bị sốc nhiễm khuẩn do các bệnh lý nền mắc phải, nhập viện nhiều lần và kéo dài, giảm khả năng miễn dịch, hạn chế hoạt động thể dục và hơn hết là do tác động của chính quá trình lão hóa.

Bệnh nền kèm theo và liên quan với vi khuẩn gây bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ các bệnh lý đi kèm ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn chiếm tỉ lệ khác nhau, trong đó cao nhất là ĐTDĐ chiếm tỉ lệ lên tới 22,4%, sau đó là bệnh lý đường hô hấp là 17,6%, ngoài ra còn có THA và suy tim mạn chiếm 12%. xơ gan có tỉ lệ 9,6%. Đặc biệt *E. coli*, *S. aureus* và *Enterococcus faecalis* là những tác nhân hàng đầu gây sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nền đái tháo đường và bệnh COPD. Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Trần Thanh Minh [3], Tôn Thanh Trà [6] hay tác giả Zaragoza (2003) cũng cho kết quả tương tự ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn nhập viện ICU đái tháo đường là bệnh phổ biến nhất 22,4%, sau đó là suy tim mãn tính 21,7% và COPD 17,8% [10].

4.2. Đặc điểm về nhóm vi khuẩn và nguồn vi khuẩn gây bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì số lượng vi khuẩn Gram âm chiếm tỉ lệ lớn nhất là 66%, còn lại là 34% vi khuẩn Gram dương. Ở các bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn thì thấy rằng nguồn gốc nhiễm khuẩn từ đường hô hấp chiếm tỉ lệ cao nhất là 52% đường vào ổ bụng chiếm 23%, sau đó là tiết niệu 10%,... Cũng có 5% các trường hợp > 1 nguồn nhiễm khuẩn, và 4% không rõ vị trí. Các nghiên cứu khác ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn cũng cho thấy vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ cao hơn vi

khuẩn Gram dương [3, 4, 6, 8]. Như vậy có thể thấy nguyên nhân gây sốc nhiễm khuẩn chủ yếu là vi khuẩn Gram âm.

4.3. Tỷ lệ các loại vi khuẩn phân lập được ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì *E. coli* chiếm tỉ lệ cao nhất 32%, sau đó là *S. aureus* chiếm tỉ lệ 26%. Kết quả nghiên cứu này cao hơn một số các nghiên cứu như Vũ Thị Kim Cương (2015) tại Bệnh viện Thống Nhất là *E. coli* chiếm 20,7%, tiếp đến *S. aureus* với 15,24% [4]; hay Tôn Thanh Trà tại Bệnh viện Chợ Rẫy [6]: vi khuẩn thường gặp nhất là *E. coli* (21,2%), tiếp đến là *S. aureus* (16,7%). Sự khác biệt về tỷ lệ phân bố của các vi khuẩn ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn có thể do tượng bệnh nhân khác nhau với nguồn gốc nhiễm khuẩn khác nhau,... Tuy nhiên kết quả của chúng tôi khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Aní C (2015) với *E. coli* là tác nhân vi khuẩn Gram âm phổ biến, chiếm 39,9% [11].

4.4. Tỷ lệ các kháng sinh bị đề kháng trên các chủng vi khuẩn phân lập được

Báo cáo tình hình sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009 cho thấy tình trạng kháng kháng sinh đang ở mức độ đáng báo động tại tất cả các bệnh viện. Mức độ kháng kháng sinh đã được ghi nhận xảy ra phổ biến trong nhóm vi khuẩn Gram âm như: *Acinetobacter sp.*, *Pseudomonas*, *E. coli* và *Klebsiella sp.* Hơn nữa, khoảng 30-70% nhóm vi khuẩn Gram âm đã kháng các kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 và 4; khoảng 40-60% đã kháng với các kháng sinh nhóm aminoglycosides và fluoroquinolones. Sự giảm nhạy cảm với imipenem đã được ghi nhận đối với vi khuẩn Gram âm *Acinetobacter*. Báo cáo cũng nhận định tỉ lệ đề kháng của các vi khuẩn Gram âm với kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 4 có sự liên quan giữa mức độ sử dụng kháng sinh và tình trạng kháng kháng sinh tại khu vực [12]. Theo báo cáo từ hệ thống giám sát sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh toàn cầu (Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS)), tỷ lệ đề kháng với ciprofloxacin dao động từ 8,4% đến 92,9% đối với *Escherichia coli* và từ 4,1% đến 79,4% đối với *Klebsiella pneumoniae* và Colistin là thuốc sử dụng sau cùng khi vi khuẩn đề kháng với nhóm Carbapenem [13]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự như các nhận định trên với đa số các nhóm kháng sinh đều bị đề kháng, đặc biệt kháng sinh nhóm cephalosporin dao động khoảng từ 37,5% đến 82,6%. Hơn nữa, nhóm fluoroquinolones đã bị đề kháng đến 40% hay các nhóm carbapenem bị đề kháng trên 20%. Trong khi đó, các nhóm Amikacin,

Fosmycin, Vancomycin và Linezolid thì vẫn còn nhạy cảm nhiều với vi khuẩn.

5. KẾT LUẬN

Vi khuẩn *E. coli* và *S. aureus* là hai tác nhân thường gặp ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Đặc biệt *E. coli*,

S. aureus và *Enterococcus faecalis* là những tác nhân hàng đầu gây sốc nhiễm khuẩn ở bệnh nền đái tháo đường và bệnh COPD. Tỷ lệ kháng sinh bị đề kháng rất cao, đặc biệt nhóm cephalosporin dao động khoảng 37,5% - 82,6% và nhóm fluoroquinolones kháng khoảng 40%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Chi (2016). "Cập nhật về xử trí sốc nhiễm khuẩn". Hội nghị Tim mạch toàn quốc năm 2016, tr. 41.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003). "The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000". *N Engl J Med*, 348:1546-1554.
3. Trần Thanh Minh, Lê Bảo Huy, Võ Hoàng Anh và Cộng sự (2019). "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại bệnh viện Thống Nhất TP. Hồ Chí Minh". *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, 23(3):249 - 255.
4. Vũ Thị Kim Cương, Nguyễn Hoàng Thiện, Nguyễn Thanh Liêm và Cộng sự (2015). "Tình hình kháng kháng sinh và các tác nhân nhiễm khuẩn huyết của bệnh nhân nhập viện điều trị nội trú của Bệnh viện Thống Nhất từ 01/8/2014 đến 40/7/2015". *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, 19(6):259 - 266.
5. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC & Guidet B (2003). "Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network". *Am J Respir Crit Care Med*, 168 (2):165-72
6. Tôn Thanh Trà, Phạm Thị Ngọc Thảo (2020). "Đặc điểm vi khuẩn và tình hình kháng kháng sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có kết quả cấy máu dương tính". *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, 24(2):158 -163.
7. Kadri SS, Rhee C, Strich JR, et al (2017). "Estimating Ten-Year Trends in Septic Shock Incidence and Mortality in United States Academic Medical Centers Using Clinical Data". *Chest* 2017, 151(2): 278-285.
8. Nguyễn Xuân Vinh, Hoàng Văn Quang (2015). "Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn tại khoa Hồi sức tích cực chống độc bệnh viện Thống Nhất". *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, 19(5):135 - 141.
9. Pavon A, Binquet C, Kara F, et al (2013). "Epidemiology of Septic Shock (EPISS) Study Group. Profile of the risk of death after septic shock in the present era: an epidemiologic study". *Crit Care Med*, 41(11):2600-9.
10. Zaragoza R, Artero A, Camarena JJ et al (2003). "The influence of inadequate empirical antimicrobial treatment on patients with bloodstream infections in an intensive care unit". *Clin Microbiol Infect*, 9 (5):1-7.
11. Ani C, Farshidpanah S, Bellinghausen Stewart A, Nguyen HB (2015). "Variations in organism-specific severe sepsis mortality in the United States: 1999-2008". *Crit Care Med*, 43(1):65-77.
12. Bộ Y tế (2010). "Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009". Báo cáo của Bộ Y tế Việt Nam phối hợp với Dự án Hợp tác toàn cầu về kháng kháng sinh GARP - Việt Nam và Đơn vị Nghiên cứu Lâm sàng ĐH Oxford.
13. WHO. Antimicrobial resistance. 2018. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/ (accessed May 1, 2018).