

MỨC ĐỘ KHÁNG KHÁNG SINH VÀ GENE QUY ĐỊNH SẢN SINH MEN β -LACTAMAZA (ESBL) CỦA CÁC CHỦNG *E. COLI* SẢN SINH ESBL PHÂN LẬP ĐƯỢC TỪ CƠ SỞ GIẾT MỔ LỢN TRÊN ĐỊA BÀN HÀ NỘI

*Trương Thị Quý Dương, Phạm Thị Ngọc, Ngô Chung Thủy,
Đặng Thị Thanh Sơn, Trần Thị Nhật, Trương Thị Hương Giang.
Viện Thú y Quốc gia*

TÓM TẮT

Qua nghiên cứu xác định tính mẫn cảm kháng sinh của 33 chủng vi khuẩn *E.coli* sản sinh men β -lactamaza phổ rộng (ESBL- Extended-Spectrum β -lactamases) phân lập từ các cơ sở giết mổ lợn trên địa bàn TP. Hà Nội, kết quả cho thấy: 100% các chủng đã kháng với các kháng sinh ampicillin, kanamycin, gentamycin và tetracyclin nhưng mẫn cảm với amoxicillin/clavulanic acid và cefepim.

Xác định gene quy định khả năng sản sinh ESBL của các chủng *E.coli* sinh ESBL phân lập được, kết quả cho thấy: 100% chủng mang gene CTX-M, 48,5% (16/33) chủng mang gene TEM, chỉ 6,1% (2/33) chủng mang gene SHV.

Từ khóa: kháng kháng sinh, *E. coli*, ESBL, gene TEM, SHV, CTX-M, cơ sở giết mổ lợn, TP. Hà Nội

Antibiotic resistance and gene producing β -lactamaza of ESBL producing *E.coli* isolated from pig slaughterhouses in Ha Noi City

*Truong Thi Quy Duong, Pham Thi Ngoc, Ngo Chung Thuy,
Dang Thi Thanh Son, Tran Thi Nhat, Truong Thi Huong Giang*

SUMMARY

The studied results on antibiotic susceptibility of 33 Extended-Spectrum β -lactamases (ESBL) producing *E.coli* strains isolated from the pig slaughterhouses in Ha Noi City showed that 100% of the isolated *E.coli* strains resisted to ampicilline, kanamycine, gentamycine and tetracycline, all of them were susceptible with amoxicillin/clavulanic acid and cefepim.

The result of detecting genes encoding TEM, SHV and CTX-M ESBL by using PCR technique showed that the most bla genes responsible to ESBL activity belonged to the CTX-M gene (100% tested isolates) and TEM gene (16/33 tested isolates, 48.5%), only 6.2% (2/33 tested isolates) were encoded by SHV gene.

Keywords: antibiotic resistance, *E. coli*, ESBL, TEM, SHV, CTX-M gene, pig slaughterhouses, Hanoi City

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, hiện tượng kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram âm, đặc biệt là họ vi khuẩn *Enterobacteriaceae*, mà phổ biến hơn cả là vi khuẩn *E. coli* đã được cảnh báo (Pitout và Laupland, 2008). Vi khuẩn thuộc họ này có khả năng sản sinh ra các men β - lactamase phổ rộng (ESBL) có khả năng ly giải các kháng sinh

thuộc nhóm penicillin, cephalosporine thế hệ một, hai và ba (Paterson, 2006), là các nhóm thuốc thường được dùng điều trị bệnh tiêu chảy ở người và vật nuôi. Điều này gây ra khó khăn không nhỏ trong việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này. Xác định được khả năng mẫn cảm kháng sinh của các chủng vi khuẩn *E.coli* sản sinh men β - lactamaza phổ rộng là quan trọng

và cần thiết để lựa chọn thuốc điều trị hiệu quả bệnh do chúng gây nên.

Tuy nhiên, thông tin về các gene quy định khả năng miễn cảm của vi khuẩn *E. coli* với thuốc kháng sinh sử dụng trong thú y, đặc biệt là các nghiên cứu sinh học phân tử về vi khuẩn *E. coli* sản sinh men β - lactamaza phổ rộng còn rất hạn chế.

Xuất phát từ thực tế đó và dựa trên các nghiên cứu đã được tiến hành, chúng tôi trình bày kết quả xác định tính kháng kháng sinh và gene quy định sản sinh men β - lactamaza phổ rộng của các chủng *E. coli* phân lập được tại một số cơ sở giết mổ tại Hà Nội.

II. NỘI DUNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Nội dung

- Xác định tính kháng kháng sinh của các chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được tại một số cơ sở giết mổ (CSGM) trên địa bàn Hà Nội

- Xác định gene quy định khả năng sản sinh ESBL của các chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân

lập được.

2.2. Vật liệu

- 33 chủng vi khuẩn *E. coli* phân lập được từ một số cơ sở giết mổ lợn trên địa bàn Hà Nội được xác định là có khả năng sản sinh ESBL bằng phương pháp khoan giấy kết hợp

- Các dụng cụ, hóa chất, môi trường dùng để xác định tính miễn cảm kháng sinh, tiến hành phản ứng PCR

- Trang thiết bị, máy móc phòng thí nghiệm vi sinh vật.

Thời gian nghiên cứu: 2016.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Xác định tính miễn cảm kháng sinh của vi khuẩn:

Theo phương pháp khuếch tán trên thạch của Kirby - Bauer.

- Phát hiện gene mã hóa sản sinh ESBL bằng kỹ thuật PCR.

Chiết tách DNA của vi khuẩn *E. coli* theo phương pháp Tichy.

Bảng 1. Thành phần phản ứng PCR

Thành phần	Hãng sản xuất	Nồng độ	Số lượng/1 mẫu thử (μ l)
MiliQ water	Inhouse		
D NTP.s	Invitrogene	1 mM	
Buffer (Super taq buffer với 15 mM MgCl ₂)	SphaeroQ	10X	
Mồi xuôi	Sigma	10 pmol/ μ l	
Mồi ngược	Sigma	10 pmol/ μ l	
Enzym super taq	SphaeroQ	U/ μ l	
Tổng			38 μl + 2 μl DNA (+/- 100 ng/ μl)

Chu trình nhiệt phản ứng PCR

95°C	10 phút
95°C	1 phút
59°C	30 giây
72°C	1 phút
72°C	10 phút

35 chu kỳ

Bảng 2. Trình tự các cặp mồi dùng trong phản ứng

Tên mồi	Trình tự	Kích thước (kp)	Nguồn tham khảo
Bla-SHV.SE Bla-SHV.AS	ATGCGTTATATTCGCCTGTG TGCTTTGTTATTCGGGCCAA	747	APMIS, 2007, 115, 1400-8 htTP:// onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ j.1600-0463.2007.00722.x/pdf
CTX-M-U1 CTX-M-U2	ATGTGCAGYACCAGTAARGTKA TGGCTGGGTRAARTARGTSACCA GAAYCAGCGG	593	APMIS, 2007, 115, 1400-8 htTP:// onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ j.1600-0463.2007.00722.x/pdf
TEM-Amabilat TEM-Bmabilat	ATAAAATTCTTGAAGAC TTACCAATGCTTAATCA	1074	Mabilat et al, Plasmid 1990

III. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

3.1 Khả năng miễn cảm đối với một số kháng sinh của các chủng vi khuẩn *E. coli* phân lập được

3.1.1. Mức độ kháng kháng sinh của các

chủng vi khuẩn *E. coli* phân lập được

Từ 33 chủng vi khuẩn *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được, chúng tôi tiến hành xác định khả năng miễn cảm đối với một số kháng sinh. Kết quả được thể hiện tại bảng 3.

Bảng 3. Mức độ kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn *E. coli* phân lập được (n=33)

STT	Loại kháng sinh	Mẫn cảm n (%)	Trung gian n (%)	Kháng n (%)
1	Ampicillin			33 (100)
2	Gentamycin			33 (100)
3	Kanamycin			33 (100)
4	Amoxicillin/clavulanic acid	33 (100)		
5	Ciprofloxacin	22 (66,7)	2 (6)	9 (27,3)
6	Norfloxacin	26 (78,8)	2 (6)	5 (15,2)
7	Nitrofurantoin	31(94)	2 (6)	
8	Tetramycin			33 (100)
9	Cefepim	33 (100)		
10	Trimethoprim/Sulfamethazone		2 (6)	31 (94)

Qua bảng 3 cho thấy 100% số chủng *E.coli* sản sinh ESBL kháng với các kháng sinh ampicillin, gentamycin, kanamycin, tetramycin, trong khi đó 100% số chủng mẫn cảm với cefepim là kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin thế hệ 4 và kháng sinh kết hợp amoxicillin/clavulanic acid. 94% số chủng *E.coli* sản sinh ESBL mẫn cảm với kháng sinh nitrofurantoin là một trong những loại kháng sinh cấm sử dụng trong chăn

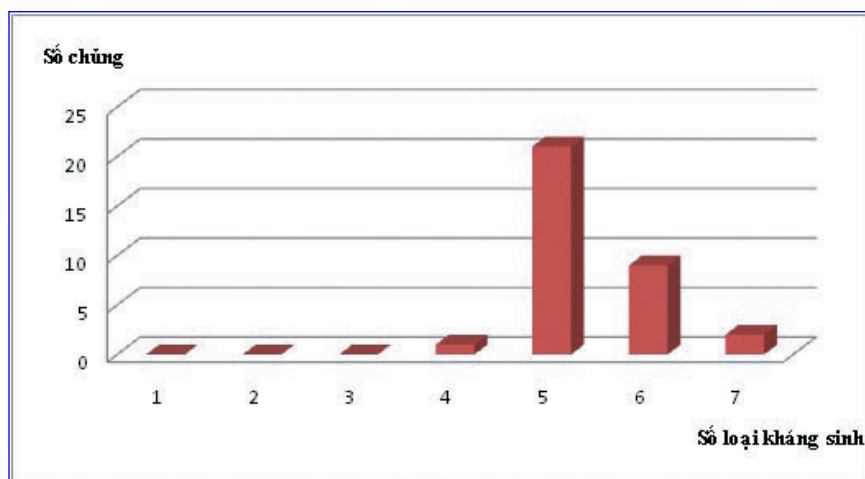
nuôi, trong khi 94% số chủng kháng với thuốc kháng khuẩn trimethoprim/sulfamethazone.

Theo Do Phuc Nguyen và cs (2016), 100% số chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được từ thịt lợn thu thập được tại các CSGM và siêu thị trên địa bàn thành phố Hồ Chí Minh kháng với kháng sinh ampicillin, tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ này đối với các kháng sinh ciprofloxacin, trimethoprim/

sulfamethoxazole, tetracyclin lần lượt là 42,7%, 69,3% và 94,7%, khá khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi.

3.1.2. Mức độ đa kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn *E. coli* phân lập được

Kết quả được thể hiện tại biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đa kháng kháng sinh của các chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được

Kết quả biểu đồ 1 cho thấy: 100% các chủng nghiên cứu kháng đồng thời ít nhất với 4 loại kháng sinh, 96,7% số chủng kháng đồng thời với 5 loại kháng sinh trở lên, trong đó 60,6% (21/33) chủng kháng với 5 loại kháng sinh, 27,3% (9/33) số chủng kháng với 6 loại kháng sinh và 2/33 chủng kháng với 7 loại kháng sinh.

Khả năng kháng đồng thời với nhiều loại kháng sinh của các chủng vi khuẩn *E.coli* phân

lập từ mẫu có nguồn gốc động vật cũng được phát hiện và công bố trong các nghiên cứu của Do Phuc Nguyen (2016) và Nguyen NT và cs (2016).

3.1.3. Tỷ lệ về các kiểu hình kháng kháng sinh của các chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được

Kết quả được thể hiện tại bảng 4.

Bảng 4. Tỷ lệ về các kiểu hình kháng kháng sinh của các chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được

Số lượng loại kháng sinh	Kiểu hình kháng kháng sinh	Tần suất
1		
2		
3		
4	Am, Ge, Ka, Te	1
5	Am, Ge, Ka, Te, Tr/Sul Am, Ge, Ka, Ci, Tr/Sul	20 1
6	Am, Ge, Ka, Nor, Te, Tr/Sul Am, Ge, Ka, Ci, Te, Tr/Sul	4 5
7	Am, Ge, Ka, Nor, Ci, Te, Tr/Sul	2

Am: ampicillin; Ge: gentamycin; Ka: kanamycin; Te: tetracyclin; Ci: ciprofloxacin; Nor: norfloxacin; Tr/Sul: trimethoprim/sulfamethazole

Kết quả bảng 4 cho thấy: kiểu hình đa kháng với tần suất cao nhất là kháng đồng thời 3 loại kháng sinh bao gồm ampicillin, gentamycin, kanamycin kết hợp với tetracyclin và trimethoprim/sulfamethoxazole chiếm tỷ lệ 60,6% (20/33), tiếp đó là kiểu hình kháng với 6 loại kháng sinh bao gồm ampicillin, gentamycin, kanamycin kết hợp với kháng sinh nhóm quinolon là ciprofloxacin, nhóm tetracyclin, và kháng sinh kết hợp trimethoprim/sulfamethoxazole.

Kết quả nghiên cứu của Lý Thị Liên Khai và cs (2015) về các kiểu hình đa kháng kháng sinh của các chủng *E. coli* ETEC gây tiêu chảy trên lợn con tại hai tỉnh Vĩnh Long và Đồng Tháp cho thấy 36/134 chủng vi khuẩn phân lập được kháng với 2 loại kháng sinh với 6 loại kiểu

hình khác nhau, 36/134 chủng kháng với 3 loại kháng sinh với 11 kiểu hình kháng khác nhau, 37 chủng đa kháng với 4 loại kháng sinh với 8 loại kiểu hình, đa kháng với 5 loại kháng sinh có 17 chủng với 5 kiểu hình, đa kháng với 6 loại kháng sinh có 6 chủng chỉ với 1 kiểu hình và 2 chủng đa kháng hoàn toàn với 7 loại kháng sinh với 1 kiểu hình. Kết quả này khá khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi.

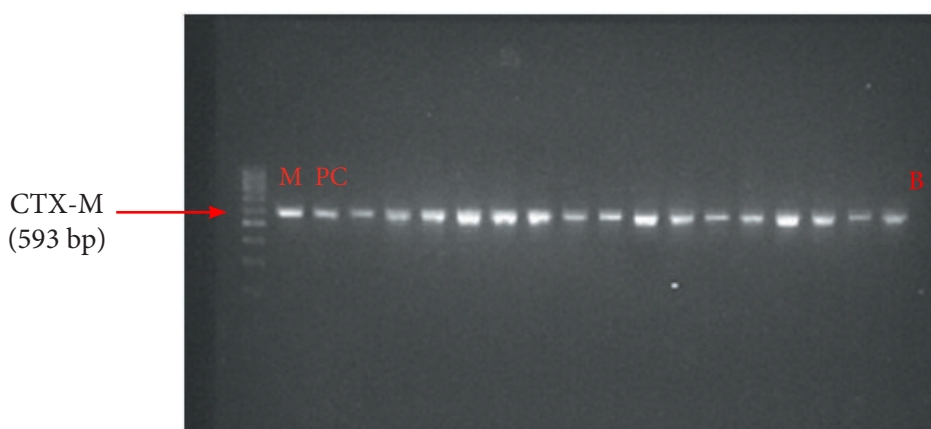
3.2. Kết quả xác định loại gene phổ biến mã hóa cho các chủng *E.coli* sản sinh ESBL phân lập được

Từ 33 chủng *E. coli* sản sinh ESBL ở trên, chúng tôi tiến hành xác định loại gene phổ biến mã hóa cho việc sản sinh ESBL bằng phương pháp PCR. Kết quả được thể hiện tại bảng 5.

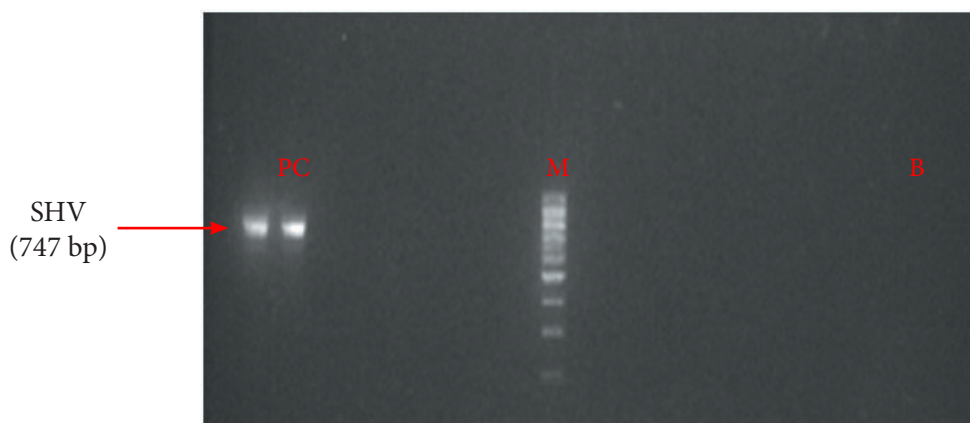
Bảng 5. Các gene quy định sản sinh ESBL của các chủng vi khuẩn *E. coli* ESBL dương tính

Loại mẫu (số chủng kiểm tra-N)	Loại gene (chủng dương tính – n)		
	CTX-M	TEM	SHV
Gạc lau nền chuồng (3)	3	2	
Gạc lau sàn giết mổ (4)	4	1	
Gạc lau thân thịt (10)	10	4	
Gạc lau hậu môn (15)	15	9	2
Nước dùng giết mổ (1)	1		
Tổng (33 chủng)	33 (100%)	16 (48,5%)	2 (6,1%)

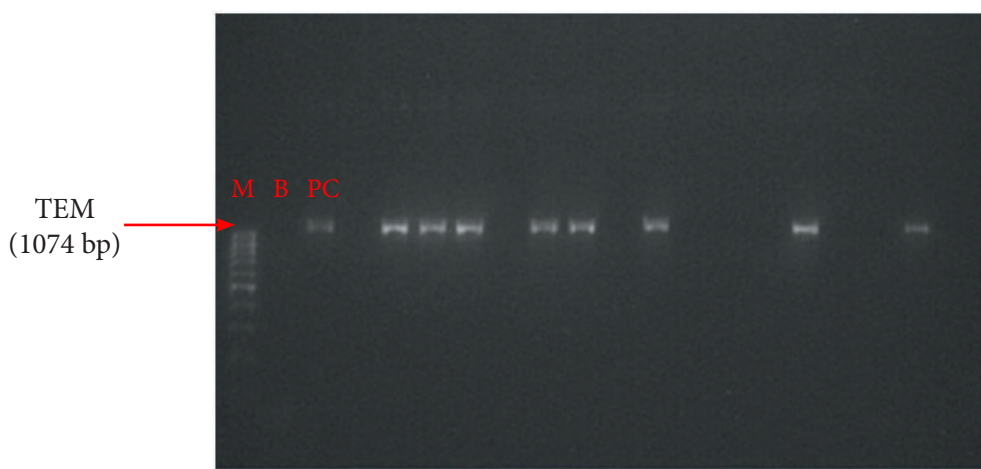
Một số hình ảnh các sản phẩm PCR sau điện di được trình bày ở hình 1, 2, 3.



Hình 1. Hình ảnh điện di các sản phẩm PCR của gene CTX-M



Hình 2. Hình ảnh điện di các sản phẩm PCR của gene SHV



Hình 3. Hình ảnh điện di các sản phẩm PCR của gene TEM

Qua bảng 5 cho thấy, trong 33 chủng *E. coli* phân lập được có khả năng sản sinh ESBL, 100% số chủng mang gene CTX-M, 48,5% (16/33) số chủng mang gene TEM, chỉ 6,1% (2/33) chủng mang gene SHV, đều là chủng phân lập được từ mẫu gạc lau hậu môn lợn chờ giết mổ. Chủng *E. coli* sản sinh ESBL duy nhất phân lập được từ mẫu nước dùng giết mổ chỉ mang gene CTX-M.

Trên tổng số 15 chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được trên mẫu gạc lau hậu môn, 3 gene quy định cho việc sản sinh ESBL được phát hiện, tuy nhiên không có chủng nào được phát hiện mang cả 3 loại gene này. 4/10 chủng phân lập được trên mẫu gạc lau thân thịt mang

2 loại gene là CTX-M và TEM. Điều này cũng cho thấy nguy cơ truyền lây các loại gene này khi sử dụng các thân thịt thông qua các cơ chế truyền lây của vi khuẩn (thông qua plasmid...) (Medeiros, 1997; Bradford, 2001). Hiện tượng một chủng vi khuẩn mang nhiều gene ESBL khác nhau đã được nghiên cứu tại Việt Nam trong lĩnh vực nhân y và trên thế giới. Việc một chủng vi khuẩn gây bệnh cùng lúc mang nhiều gene ESBL khác nhau sẽ làm tăng khả năng kháng β -lactam, đặc biệt kháng sinh có phổ tác dụng rộng thuộc nhóm này.

Nghiên cứu về ô nhiễm vi khuẩn *E. coli* sản sinh men ESBL có nguồn gốc động vật và sản

phẩm động vật cũng đã được nhiều nhà khoa học trên thế giới thực hiện (Li *et al.*, 2007; Carattoli, 2008; Hansen *et al.*, 2013; Blanc *et al.*, 2006). Trong đó CTX-M là loại enzyme được phát hiện phổ biến nhất ở châu Âu (Livermore *et al.*, 2007) và đây cũng là loại enzyme được phân lập lần đầu tiên ở lợn tại Đan Mạch năm 2005 (Aarestrup *et al.*, 2006; Agersø *et al.*, 2012). Gene bla CTX-M cũng đã được phát hiện trong sản phẩm chăn nuôi tại Pháp (Meunier, 2006), Tây Ban Nha (Briñas *et al.*, 2005; Hernandez *et al.*, 2005), và tại Phần Lan (Geser *et al.*, 2012). Lalak A và cs (2016), trên cơ sở nghiên cứu xác định gene quy định khả năng kháng kháng sinh của 99 chủng *E. coli* ESBL phân lập được từ các mẫu gạc lau hậu môn gà và lợn tại các trang trại, đã kết luận có 44 chủng mang bla_{TEM}, 38 chủng mang bla_{CMY}, 33 chủng mang bla_{CTX-M} và 12 chủng mang bla_{SHV}.

Gần hơn với nghiên cứu của chúng tôi, nghiên cứu đầu tiên trên lợn tại Anh về *E. coli* sản sinh ESBL do Randall và cs (2013) tiến hành cho thấy 22% *E. coli* sản sinh ESBL phân lập ở lợn từ các CSGM tại Anh mang gene CTX-M, trong đó chỉ có 2,2% trong số các chủng này mang gene SHV, vài chủng trong số này mang đồng thời hai loại gene CTX-M và SHV.

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Do Phuc Nguyen và cs (2016) cho thấy: 54,7% các chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được từ thịt lợn tại CSGM và siêu thị mang gene CTX-M nhóm 9, 20% mang gene CTX-M nhóm 1. Kết quả nghiên cứu của Le QP và cs (2015) trên mẫu thực phẩm bán lẻ bao gồm thịt gà, thịt lợn và tôm cho thấy, các chủng *E. coli* phân lập được có khả năng sản sinh ESBL. Trong số các chủng *E. coli* ESBL phân lập được, CTX-M-1 chiếm 50,7%, CTX-M-9 là 41,5%, kiểu gene thuộc nhóm TEM 59,9% và SHV là 2,8%. Các kết quả về kiểu gene CTX-M nêu trên có sự chênh lệch khá lớn so với kết quả của chúng tôi, trong khi kết quả xác định 2 gene TEM và SHV của các tác giả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu đang trình bày của chúng tôi. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý rằng trong nghiên cứu của chúng

tôi chưa sử dụng các cặp môi riêng biệt ở mức độ nhóm mà mới dừng lại ở sử dụng cặp môi của toàn bộ nhóm gene CTX-M. Với những kết quả đã trình bày ở đây, có thể nhận thấy sự phân bố các kiểu gene ESBL của các chủng *E. coli* có nguồn gốc động vật tại Việt Nam có nét đặc trưng về chủng loại 3 loại kiểu gene ESBL, đó là chủ yếu các chủng mang gene CTX-M, lượng lớn mang gene TEM và rất ít chủng mang gene TEM.

IV. KẾT LUẬN

Tỷ lệ kháng với các kháng sinh thông thường của các chủng *E. coli* sản sinh ESBL là khá cao. 100% số chủng phân lập được kháng với ampicillin, kanamycin, gentamycin và tetramycin, 94% số chủng kháng với trimethoprim/sulfamethoxazole. Bên cạnh đó 100% các chủng phân lập được miễn cảm với amoxicillin/clavulanic acid và cefepim.

100% số chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được kháng đồng thời ít nhất 4 loại kháng sinh với 6 loại kiểu hình đa kháng khác nhau.

Kết quả xác định gene mã hóa quy định khả năng sản sinh ESBL cho thấy 100% các chủng *E. coli* sản sinh ESBL phân lập được mang gene CTX-M, 48,5% mang gene TEM và 6,1% mang gene SHV. Với 48,5% chủng mang 2 gene sản sinh ESBL cho thấy nguy cơ kháng các loại kháng sinh thuộc nhóm cephalosporin ngày càng trở nên trầm trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agersø, Y., Aarestrup, F. M., Pedersen, K., Seyfarth, A. M, Struve, T., Hasman, H. (2012). Prevalence of extended-spectrum cephalosporinase (ESC)-producing *Escherichia coli* in Danish slaughter pigs and retail meat identified by selective enrichment and association with cephalosporin usage. *J. Antimicrob. Chemother.* 2012, 67, 582–588.
2. Briñas, L., Moreno, M.A, Teshager, T., Sáenz, Y., Porrero, M. C, Domínguez, L., Torres, C. (2005). Monitoring and characterization of extended-spectrum β -lactamases in

- Escherichia coli* strains from healthy and sick animals in Spain in 2003. *Antimicrob. Agents Chemother.* 49, 1262–1264.
3. Do Phuc Nguyen, Thi Anh Dao Nguyen, Thi Hien Le, Nguyen Minh Doan Tran, Thanh Phong Ngo, Van Chinh Dang, Takao Kawai, Masashi Kanki, Ryuji Kawahara, Michio Jinnai, Shinya Yonogi, Yuji Hirai, Yoshimasa Yamamoto, and Yuko Kumeda (2016). Dissemination of Extended-Spectrum β -Lactamase- and AmpC β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* within the Food Distribution System of Ho Chi Minh City, Vietnam, *Biomed Res Inst.* 2016;
 4. Le QP, Ueda S, Nguyen TN, Dao TV, Van Hoang TA, Tran TT, Hirai I, Nakayama, T, Kawahara R, Do TH, Vien QM, Yamamoto Y, Characteristics of Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Escherichia coli* in Retail Meats and Shrimp at a Local Market in Vietnam. *Foodborne Pathog Dis.* 2015 Aug; 12(8):719-25
 5. Lý Thị Liên Khai, Nguyễn Thị Hạnh Chi và Nguyễn Thanh Lâm (2015). Khảo sát tỷ lệ nhiễm và xác định gene kháng kháng sinh của Enterotoxigenic *Escherichia coli* trên heo con tiêu chảy tại tỉnh Vĩnh Long và Đồng Tháp. *Tạp chí Khoa học Trường Đại Học Cần Thơ*, 39 (2015): 7-17
 6. Nguyễn Đắc Trung (2013). Phát hiện gene blaTEM và blaCTX-M ở các chủng *E. coli* và *K. pneumoniae* bằng phản ứng multiplex-PCR. *Tạp chí Y-Dược học quân sự. Số 9*, 2013.
 7. Nguyen NT, Nguyen HM, Nguyen CV, Nguyen TV, Nguyen MT, Thai HQ, Ho MH, Thwaites G, Ngo HT, Baker S, Carrique-Mas J. (2016) The use of colistin and other critical antimicrobials on pig and chicken farms in southern Vietnam and their association with resistance in commensal *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol.* 2016 Apr 15. pii: AEM.00337-16.
 8. Nguyen Vinh Trung, Juan J. Carrique-Mas, Ngo Thi Hoa, Ho Huynh Mai, Ha Thanh Tuyen, James I. Campbell, Nguyen Thi Nhung, Hoang Ngoc Nhung, Pham Van Minh, Jaap A. Wageneaar, Anita Hardon, Thai Quoc Hieu, and Constance Schultsz, (2015). Prevalence and risk factors for carriage of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* on household and small-scale chicken farms in the Mekong Delta of Vietnam, *J Antimicrob Chemother.* 2015 Jul; 70(7): 2144–2152
 9. Phạm Hồng Vân (2009). Nghiên cứu đa trung tâm khảo sát về tình hình đề kháng các kháng sinh của các trực khuẩn Gram âm dễ mọc gây nhiễm khuẩn bệnh viện từ tháng 1/2007 đến tháng 5/2008, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh, tập 13, phụ bản số 2:138-148.*
 10. Pitout, J. D. and Laupland, K. B. 2008. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*: an emerging public-health concern. *Lancet Infect. Dis.* 8, 159–166.
 11. Randall LP, Lemma F, Rogers JP, Cheney TE, Powell LF, Teale CJ. Prevalence of extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* from pigs at slaughter in the UK in 2013. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Nov; 69(11):2947-50
- Nhận ngày 5-1-2017
Phản biện ngày 5-2-2017