

KHẢO SÁT SỰ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* TRÊN BỆNH PHẨM PHÂN LẬP ĐƯỢC TẠI VIỆN PASTEUR, TP HỒ CHÍ MINH

PHẠM THỊ HOÀI AN^{*}, VŨ LÊ NGỌC LAN^{**},
ÔNG NGUYỄN ĐỨC NINH^{**}, PHAN NGỌC THẢO^{**}, CAO HỮU NGHĨA^{**}

TÓM TẮT

Klebsiella pneumoniae là một trong những tác nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn bệnh viện. Chúng tôi phân lập được 35 chủng từ 680 mẫu bệnh phẩm tại Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh từ tháng 1-6/2014, kết quả như sau: *K. pneumoniae* kháng cao nhất với AM (94,29%), tiếp đó SXT (79,31%), CN, PIP (62,86%), CAZ (51,43%), chỉ một tỉ lệ nhỏ kháng lại CS, IPM, MEM (2,86%); 65,71% chủng sinh ESBL và 20% chủng sản xuất carbapenemase.

Từ khóa: β lactamase phổ rộng, carbapenemase, kháng kháng sinh, *Klebsiella pneumoniae*.

ABSTRACT

*Surveying the antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* in isolated specimens in Pasteur Institute - Ho Chi Minh City*

Klebsiella pneumoniae is one of the factors causing nosocomial infections. This study aimed to investigate 35 strains isolated from 680 clinical samples at the Pasteur Institute – Ho Chi Minh City from January to June 2014. The results showed that the resistant rates on AM, SXT, CN, PIP, CAZ were 94.29%, 79.31%, 62.86%, 62.86%, 51.43%, respectively. There was only a small proportion resistant to CS, IPM, MEM (2.86%); 65.71% of 35 tested *K. pneumoniae* can produce ESBL and 20 % of isolates strains are capable of carbapenemase production.

Keywords: Extended Spectrum Beta Lactamase, carbapenemase, antibiotic resistance *Klebsiella pneumoniae*.

1. Đặt vấn đề

Kể từ khi được con người phát hiện ra kháng sinh vào thế kỉ XX, kháng sinh đã trở thành một trong những thứ vũ khí hữu hiệu nhất trong việc chống lại vi khuẩn và các bệnh nhiễm khuẩn do chúng gây ra. Tuy nhiên, hiện tượng kháng kháng sinh ngày càng lan rộng khiến cho cuộc chiến giữa con người và vi khuẩn trở nên khốc liệt. Để chiến thắng trong cuộc chiến đó, con người phải luôn tìm tòi, sáng tạo và phát hiện vi khuẩn kháng thuốc càng sớm càng tốt. Hiện nay, tại Việt Nam đã xuất hiện một trong

^{*} HVCH, Trường Đại Học Sư Phạm TPHCM

^{**} BS, Viện Pasteur TPHCM

những vi khuẩn đa kháng thuốc hàng đầu đó là trực khuẩn Gram âm - *Klebsiella pneumoniae*. Sự kháng thuốc của nhóm vi khuẩn này cực kỳ nguy hiểm bởi vì bản thân loại vi khuẩn này có khả năng sinh được hai loại enzyme: β lactamase phổ rộng và carbapenemase [3]. Các enzyme này làm biến đổi, phá hủy cấu trúc hóa học của kháng sinh [1], [8]. β lactamase phổ rộng có khả năng phân giải hầu hết các loại kháng sinh thuộc nhóm β lactam đặc biệt đối với penicillins và cephalosporins thế hệ thứ 3 [12]. Quan trọng hơn nữa là *Klebsiella pneumoniae* còn có khả năng sản sinh được carbapenemase phân giải carbapenem như imipenem, meropenem..., trong khi carbapenem được xem như là cứu cánh cuối cùng trong việc lựa chọn kháng sinh để điều trị [13]. Để tránh tình trạng đa kháng trên lâm sàng, điều cấp thiết nhất đặt ra cho chúng ta là làm thế nào để phát hiện nhanh, chính xác được vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* sinh β lactamase phổ rộng và carbapenemase càng sớm càng tốt giúp các bác sĩ lựa chọn kháng sinh phù hợp nhất để điều trị cho bệnh nhân. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài “Khảo sát sự kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* trên bệnh phẩm phân lập được tại Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh” với mục tiêu:

- + Đánh giá sự kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* qua kháng sinh đồ;
- + Xác định tỉ lệ vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* có khả năng sinh β lactamase phổ rộng và carbapenemase.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập được từ các bệnh phẩm khác nhau (đờm, mủ, máu, dịch não tủy, nước tiểu) tại Phòng Vi sinh bệnh phẩm, Khoa LAM, Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh từ tháng 01-6/2014 theo quy trình đạt chuẩn ISO 15189:2007.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp thu mẫu, nuôi cấy, phân lập, định danh, làm kháng sinh đồ, sàng lọc chủng vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* sinh β -lactamases phổ rộng, carbapenemase được thực hiện theo quy trình chuẩn của Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh đạt chuẩn ISO 15189:2007.

+ Phân lập vi khuẩn trên môi trường: Columbia agar +5% máu cừu và chocolate agar đối với bệnh phẩm: đờm, mủ, máu, dịch não tủy; môi trường Bromocresol purple đối với bệnh phẩm là nước tiểu.

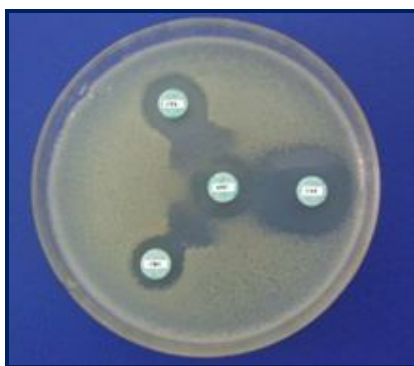
+ Nhuộm Gram: xác định vi khuẩn Gram (-).

+ Dùng các thử nghiệm sinh hóa: oxidase, di động, KIA (Kligler iron agar), Urea/Indol, Citrate, Nitrate... hoặc định danh bằng cách chạy API 20E của hãng Biomerieux (Pháp) để định danh *Klebsiella pneumoniae*.

+ Làm kháng sinh đồ theo phương pháp Kirby- Bauer để xác định mức độ kháng kháng sinh của các chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập được, sử dụng môi trường

Mueller Hinton (MH) và khoan giấy kháng sinh của hãng Bio- Rad, đọc kết quả theo tiêu chuẩn CLSI (2013).

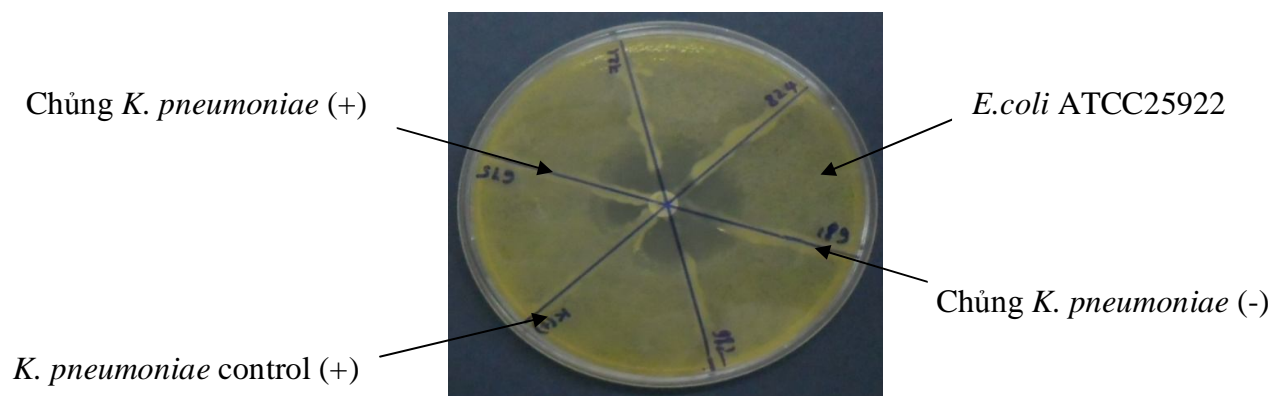
+ Thử nghiệm sàng lọc kiểu hình các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh β -lactamase phổ rộng bằng phương pháp đĩa đôi phát hiện sự cộng hưởng giữa một cephalosporin thế hệ thứ ba và amoxicillin/clavulanic acid trên kháng sinh đồ, tạo nên vòng kháng khuẩn dạng “nút chai champagne” trên các chủng sinh men ESBL. [14]



Hình 1. *K. pneumoniae* sinh ESBL

+ Thử nghiệm Hodge test sàng lọc các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase [10].

- Chủng sản xuất carbapenemase (dương tính): biểu hiện bằng các khuẩn lạc tạo hình nan quạt (do sự tăng sinh tại vùng giao thoa giữa vệt cấy và chu vi vùng ức chế của chủng chỉ định *E. coli* ATCC 25922).
- Chủng không sản xuất carbapenemase (âm tính): không biểu hiện sự tăng sinh.



Hình 2. *K. pneumoniae* sinh carbapenemase

Chủng dương tính (sản xuất carbapenemase): số 615

Các chủng âm tính (không sản xuất Carbapenemase): số 721, 824, 189, 912

- Ghi nhận và xử lí kết quả bằng phần mềm Microsoft Excel 2007.

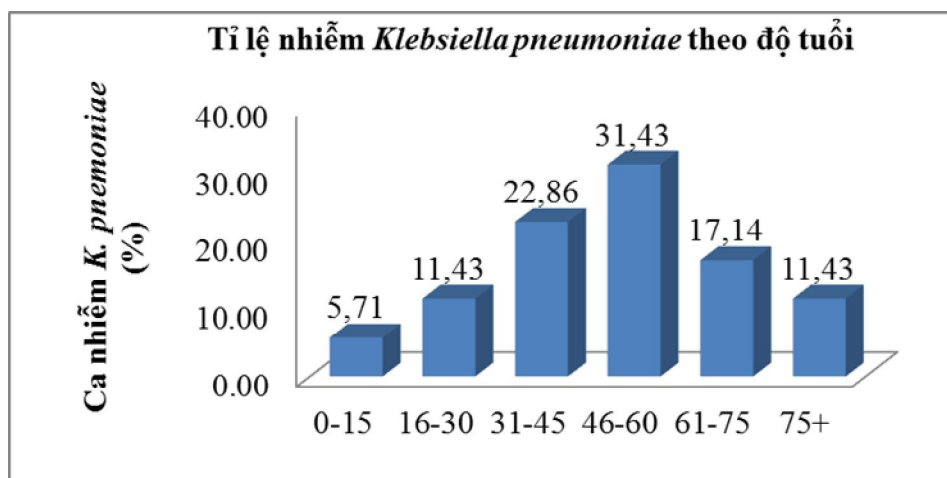
3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc tính mẫu

Trong thời gian từ 01-6/2014 chúng tôi phân lập được 35 chủng *Klebsiella pneumoniae*.

Trong đó có 26 bệnh phẩm từ bệnh nhân nam chiếm 74,29% phân lập được *Klebsiella pneumoniae* cao hơn gần gấp 3 lần so với tỉ lệ bệnh nhân nữ (có 9 bệnh phẩm) chiếm 25,71%.

Biểu đồ 1. Tỉ lệ nhiễm *Klebsiella pneumoniae* theo độ tuổi



Căn cứ biểu đồ 1 ta có tỉ lệ nhiễm *Klebsiella pneumoniae* cao nhất là độ tuổi 46-60 có 11 bệnh nhân chiếm 31,43%, kế đến là độ tuổi từ 31-45 tuổi có 8 bệnh nhân chiếm 22,86% và thấp nhất 0-15 tuổi có 2 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 5,71 %.

3.2. Sự phân bố vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* trong các loại bệnh phẩm

Tất cả các chủng *Klebsiella* phát hiện được là loài *Klebsiella pneumoniae*

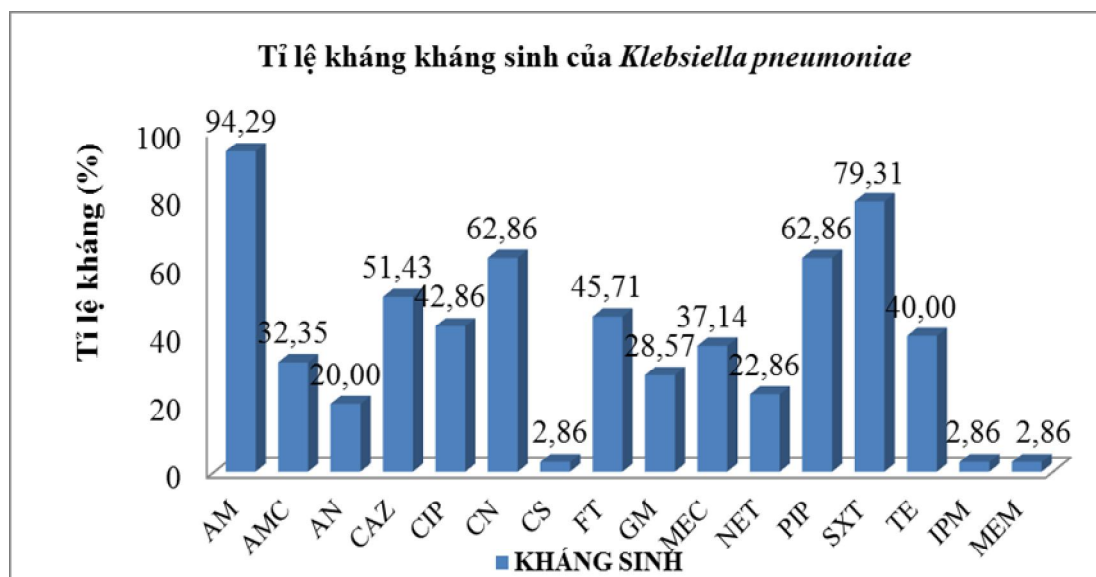
Bảng 1. Tỉ lệ *Klebsiella pneumoniae* phân lập được từ các loại bệnh phẩm khác nhau

Loại bệnh phẩm	Tần số (n=35)	Tỉ lệ (%)
Đàm	12	34,29
Mủ	12	34,29
Máu	2	5,71
Nước tiểu	9	25,71
Dịch não tủy	0	0
Tổng cộng	35	100

Trong 24 chủng phân lập được từ bệnh phẩm đàm và mũi, mỗi loại bệnh phẩm chiếm 34,29%, bệnh phẩm nước tiểu phân lập được 9 chủng chiếm 25,71%, bệnh phẩm máu phân lập được 2 chủng chiếm 5,71%. Còn ở dịch não tủy không tìm thấy tác nhân gây bệnh là *Klebsiella pneumoniae*.

3.3. Khảo sát mức độ kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae*

Biểu đồ 2. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae* trong nghiên cứu



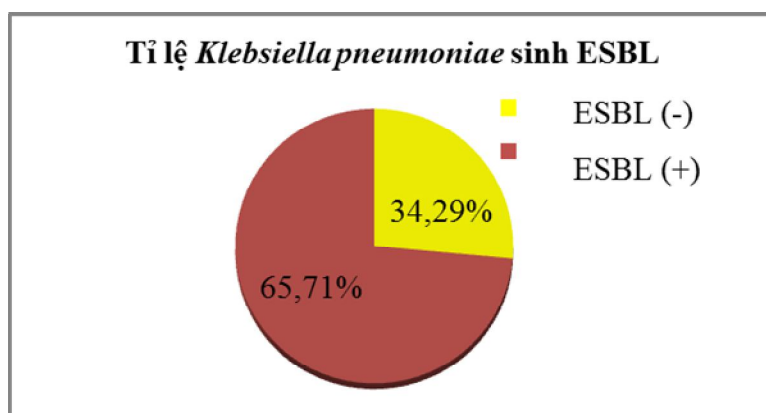
AM: Ampiciline 10 μ g, **AMC:** Amoxicillin/clavulanic acid 20/10 μ g, **AN:** Amikacin 10 μ g, **CAZ:** Ceftazidime 30 μ g, **CIP:** Ciprofloxacin 5 μ g, **CN:** Cephalexine 30 μ g, **CS:** Colistin 50 μ g, **FT:** Nitrofurantoin 300 μ g, **GM:** Gentamicin 10 μ g, **MEC:** Micillinam 10 μ g, **NET:** Netilmicine 30 μ g, **PIP:** Piperacillin 75 μ g, **SXT:** Trimethoprim/ sulfamethoxazol 1,25/23,75 μ g, **TE:** Tetracycline 30 μ g, **IMP:** Imipenem 10 μ g, **MEM:** Meropenem 10 μ g.

Phân tích kết quả kháng kháng sinh của 35 chủng thực hiện kháng sinh đồ cho thấy *Klebsiella pneumoniae* có mức đề kháng với hầu hết các kháng sinh. Trong 14 kháng sinh được thực hiện thì *Klebsiella pneumoniae* kháng 8 kháng sinh ở mức trên 40%. Trong đó *Klebsiella pneumoniae* đề kháng cao nhất với AM (94,29%), tiếp đó là SXT (79,31%), CN, PIP (62,86%); CAZ (51,43%); MEC (37,14%); AMC (32,35%); NET (22,86%); AN (20%); GM (28,57%); FT (45,71%); CIP (42,86%); TE (40%) và cuối cùng tỉ lệ kháng với CS, IPM, MEM thấp nhất (2,86%).

3.4. Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh β -lactamase phổ rộng

Có 23 chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh β -lactamase phổ rộng chiếm tỉ lệ 65,71%, biểu đồ 3.

Biểu đồ 3. Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh β -lactamase phổ rộng



3.5. Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase

Bảng 2. Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase

Hodge test	Tần số (n=35)	Tỷ lệ (%)
Carbapenemase +	7	20
Carbapenemase -	28	80
Tổng cộng	35	100

Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase là 20%.

4. Bàn luận

4.1. Đặc tính mẫu

Trong 35 mẫu bệnh phẩm có 26 bệnh phẩm từ bệnh nhân nam phân lập được *Klebsiella pneumoniae* chiếm tỷ lệ 74,29%, ưu thế cao hơn gần gấp 3 lần so với 9 bệnh phẩm từ bệnh nhân nữ phân lập được vi khuẩn này với tỷ lệ 25,71%. Kết quả của chúng tôi cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Ngô Thế Hoàng, Quế Lan Hương tại Bệnh viện Thống Nhất TPHCM (57% nam bị nhiễm *K.pneumoniae*) [2]. Sự chênh lệch này chưa thể kết luận rằng nhiễm *K.pneumoniae* ở nam cao hơn nữ mà chỉ có thể phản ánh đặc điểm bệnh nhân. Mặt khác, tỷ lệ mắc bệnh theo nhóm tuổi 46-60 tuổi chiếm ưu thế (31,43%). Tỷ lệ khác biệt về độ tuổi bị nhiễm *K. pneumoniae* cho thấy bệnh nhân càng lớn tuổi thì sức đề kháng càng yếu và nguy cơ bị nhiễm khuẩn càng cao.

4.2. Sự phân bố vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* trong bệnh phẩm

Ở nghiên cứu của chúng tôi, *Klebsiella pneumoniae* phân lập được chủ yếu từ các

bệnh phẩm đàm và mủ. Điều này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Sĩ Tuấn ở Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất Đồng Nai từ tháng 12/2012-5/2013 [4], và chứng tỏ *Klebsiella pneumoniae* là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra viêm phổi, nhiễm trùng bệnh viện.

4.3. Khảo sát mức độ kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ampicilline không còn tác dụng đối *Klebsiella pneumoniae* với tỉ lệ kháng tới 94,29%. Tuy nhiên, đối với các kháng sinh thuộc nhóm penicillin có bổ sung thêm chất ức chế β – lactamase thì tỉ lệ kháng thấp hơn (tỉ lệ đề kháng AMC 32,35%). Đối với kháng sinh nhóm cephalosporins thì tỉ lệ kháng cũng khá cao >50%, tỉ lệ kháng CN: 62,86%, CAZ: 51,43%. Tỉ lệ nhạy cao nhất là colistin, imipenem, meropenem với tỉ lệ 97,14%. Kết quả trên cũng tương tự với nghiên cứu của Phạm Hùng Vân [6], Ngô Thế Hoàng. [2]

Bảng 3. So sánh tỉ lệ kháng kháng sinh với các nghiên cứu trước

Tác giả	Tỉ lệ kháng (%)							
	Tần số	AM	AMC	CN, CAZ	PIP, MEC	NET, AN, GM	CIP	TE
Phạm Hùng Vân 5/2008 đến 11/2009 [6]	n= 346	98	39	45		30	53	64
Ngô Thế Hoàng, Quế Lan Hương 2012 [2]	n=42	95	44,5	54,8	42,9	AN(52,4) NET(47,5)	61,2	
Nghiên cứu này 1-6/2014	n=35	94,3	32,35	CN (62,86); CAZ (51,43)	MEC (37,14); PIP (62,86)	NET (22,86); AN (20); GM (28,57)	42,86	40

4.4. Tỉ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh β -lactamases phổ rộng

Từ 35 chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập được trong 680 mẫu bệnh phẩm, chúng tôi thực hiện sàng lọc nhanh các chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh ESBL, có 23 chủng sản xuất ESBL chiếm 65,71%. Kết quả này có sự khác biệt so với các nghiên cứu sau:

Bảng 4. Kết quả của một số nghiên cứu về *Klebsiella pneumoniae* sinh ESBL

Nghiên cứu	Số mẫu	Thời gian	Nơi nghiên cứu	Tỉ lệ sinh ESBL(%)
Ankur Goyal, K.N. Prasad, Amit Prasad [9]	n=57	2-6/ 2006	Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, North India	66,7
Fatemeh Ashrafian, Emran Askari [11]	n=128	2007-2008	the Imam Reza hospital unit in Mashhad, Iran	43
Phạm Hùng Vân [6]	n=346	1/2007 - 5/2008	Đa trung tâm	66
Bùi Thị Mùi [3]	n=267	7/2009–7/2010	Bệnh viện Nhi Trung ương	56,9
Ngô Thế Hoàng [2]	n=42	1/2010 - 3/2011	Bệnh viện Thống Nhất TPHCM	45,2
Nguyễn Đắc Trung [5]	n=24	4/2012-4 /2013	Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên	33,33
Nghiên cứu này	n=35	1-6/2014	Viện Pasteur TPHCM	65,71

Với phương pháp thử nghiệm sàng lọc đĩa đôi thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi thu được tỉ lệ vi khuẩn sinh ESBL là khá cao chiếm 65,71%. Điều này chứng tỏ việc lạm dụng các kháng sinh thuộc nhóm cephalosporins thế hệ thứ ba là một trong những lí do ngày càng xuất hiện nhiều chủng *Klebsiella pneumoniae* có khả năng sinh β -lactamase phổ rộng.

4.5. Tỉ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase

Theo nghiên cứu của Phạm Hùng Vân và nhóm nghiên cứu MIDAS tỉ lệ kháng IMP là 3,2%; MEM là 1,2%) [7]. Tỉ lệ này tương đồng với kết quả từ kháng sinh đồ của chúng tôi thu được tỉ lệ *Klebsiella pneumoniae* kháng IMP; MEM là 2,86%. Tuy nhiên, kết quả Hodge test ở nghiên cứu của chúng tôi thu nhận được tỉ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase là 20%. Vậy có 17,14% số chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase cho kết quả nhạy với kháng sinh đồ. Điều này cho thấy rằng nếu chỉ dựa trên kết quả của kháng sinh đồ để điều trị cho bệnh nhân bị nhiễm *Klebsiella pneumoniae* bằng các kháng sinh thuộc nhóm carbapenem có thể dẫn đến thất bại. Với kết quả nghiên cứu này cũng đã báo động cho các bác sĩ nên lựa chọn kháng sinh phù hợp cho từng bệnh nhân để tránh tình trạng đa kháng thuốc.

5. Kết luận

Tỉ lệ *Klebsiella pneumoniae* phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân đến xét nghiệm tại Viện Pasteur TP Hồ Chí Minh thu nhận được từ 35 mẫu bệnh phẩm có:

- Tỉ lệ *Klebsiella pneumoniae* phân lập được theo giới nam là 74,29% chiếm ưu thế

hơn so với nữ là 25,71%. Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* phân lập được theo nhóm tuổi chiếm ưu thế ở nhóm 46-60 tuổi với tỷ lệ 31,43%.

- *Klebsiella pneumoniae* phân bố chủ yếu trên bệnh phẩm đàm và mũi chiếm 68,58%.

- *Klebsiella pneumoniae* có mức đề kháng với hầu hết các kháng sinh đặc biệt là các loại kháng sinh thuộc nhóm penicillin (AM: 94,29%), cephalosporins (CN: 62,86%; CAZ: 51,43%), carbapenem (IMP: 2,86%; MEM: 2,86%).

- Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh ESBL là 65,71%.

- Tỷ lệ *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase là 20%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đặng Đức Anh (2009), *Nhiễm trùng bệnh viện*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội.
2. Ngô Thế Hoàng, Quế Lan Hương, Nguyễn Bá Lương (2012), “Tính kháng thuốc của *Klebsiella pneumoniae* trong viêm phổi bệnh viện tại Bệnh viện Thống Nhất”, *Hội nghị Khoa học Kỹ thuật Bệnh viện Thống Nhất TP Hồ Chí Minh*, 16(1).
3. Bùi Thị Mùi, Lê Thị Ánh Hồng, Nguyễn Thanh Liêm (2010), “Tỷ lệ sinh men Beta - lactamaes phổ rộng và tính nhạy cảm kháng sinh của *Klebsiella Pneumoniae* gây nhiễm khuẩn đường hô hấp trẻ em từ sơ sinh đến 6 tuổi ở Bệnh viện Nhi Trung ương”, *Tạp chí Y học dự phòng*, 21(7).
4. Nguyễn Sĩ Tuấn (2014), “Nghiên cứu mô hình kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất Đồng Nai”, *Tạp chí Y học thực hành*, 1(903), tr.2.
5. Nguyễn Đắc Trung (2013), “Phát hiện gen blaTEM và blaCTX-M ở các chủng *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* bằng phản ứng Multiplex-PCR”, *Tạp chí Y-Dược học Quân sự*, 9, tr.76-85.
6. Phạm Hùng Vân (2009), “Vi khuẩn Gram âm đề kháng kháng sinh thực trạng tại Việt Nam và các điểm mới về chuẩn mực biện luận đề kháng”. *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, Tập 13(2), tr.138-148.
7. Phạm Hùng Vân và nhóm nghiên cứu MIDAS (2010), “Nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng imipenem và meropenem của trực khuẩn Gram (-) dễ mọc gây kết quả trên 16 bệnh viện tại Việt Nam”, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, 14(8), tr.279-287.
8. Ahmad Metal (1999), “Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiellapneumoniae*”, *Clin Infect Dis*, 29, pp. 352-55.
9. Ankur Goyal, K.N. Prasad, Amit Prasad, Sapna Gupta, Ujjala Ghoshal & Archana Ayyagari (2009), “Extended spectrum β -lactamases in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* & associated risk factors”, *Indian J Med Res*, 129, pp. 695-700.

10. Delphine Girlich, Laurent Poirel, and Patrice Nordmann (2012), “Value of the Modified Hodge Test for Detection of Emerging Carbapenemases in *Enterobacteriaceae*”, *J Clin Microbiol*, 50(2), pp. 477–479.
11. Fatemeh Ashrafian, Emran Askari, Elnaz Kalamatizade, Mohammad Javad Ghabouli Shahrodi (2013), “The frequency of Extended Spectrum Beta Lactamase (ESBL) in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a report from Mashad, Iran”, *J Med Bacteriol*, Vol. 2, pp.12-19.
12. Hsueh Po-Ren, Peter Michael Hawkey (2007), “Consensus statement on antimicrobial therapy of intra-abdominal infections in Asia”, *International Journal of Antimicrobial Agents*, 30, pp. 129–133.
13. Pfaller MA, Jones RN (1997), “A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30,254 aerobic and anaerobic pathogens isolated world wide”, *Diagn Microbiol Infect Dis*, 28(4), pp. 157-63.
14. Thomson K. S. & Sanders C. C. (1992), “Detection of extended-spectrum β -lactamases in members of the family *Enterobacteriaceae*: comparison of the double-disk and three-dimensional tests”. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 36, pp.1877–82.

(Ngày Tòa soạn nhận được bài: 12-6-2014; ngày phản biện đánh giá: 15-8-2014;
ngày chấp nhận đăng: 20-8-2014)