

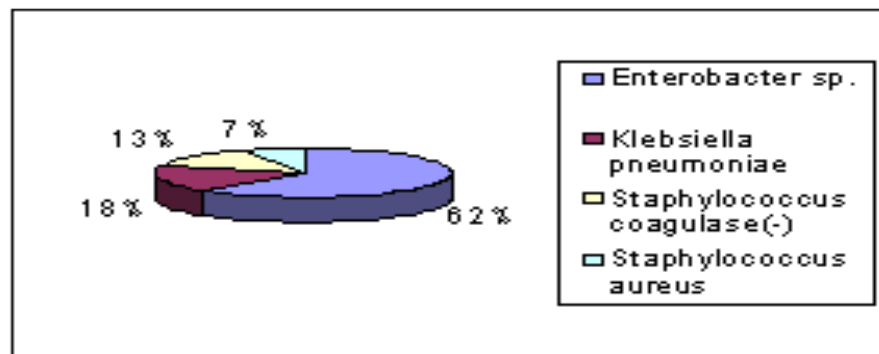
NHIỄM KHUẨN HUYẾT SƠ SINH: CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG NẶNG VÀ LIỆU PHÁP KHÁNG SINH

NGUYỄN NGỌC RẠNG* LÊ THỊ THU NGUYỆT* LÊ THÁI THIÊN TRINH*
Khoa Nhi, Bệnh viện đa khoa trung tâm An giang

MỞ ĐẦU

Tỉ lệ nhiễm khuẩn huyết sơ sinh (NKHSS) ở các nước phát triển chiếm từ 1-5/1000.⁽¹⁻³⁾ Ở các nước đang phát triển, tần suất NKHSS thường cao gấp đôi, và tỉ lệ tử vong từ 30- 45%.⁽⁴⁻⁷⁾ Gần đây, tần suất NKHSS do nhiễm trùng bệnh viện (NTBV) có chiều hướng gia tăng, đặc biệt ở trẻ sơ sinh đẻ non hoặc có cân nặng thấp.⁽⁸⁻¹²⁾ Các dòng vi khuẩn gây NTB thường đề kháng đa kháng sinh, làm gia tăng mức độ thương tật và tử vong.⁽¹³⁾

Các biểu hiện lâm sàng của NKHSS thường không điển hình^(14,15) và thay đổi tùy theo mức độ trầm trọng của bệnh.



Mục đích của bài nghiên cứu này nhằm đánh giá các yếu tố lâm sàng có liên quan đến tử vong của NKHSS, đồng thời đề nghị một liệu pháp kháng sinh ban đầu thích hợp, để làm giảm tỉ lệ tử vong do NKHSS.

VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

Hồi cứu tất cả các bệnh án sơ sinh (từ mới đẻ đến 1 tháng tuổi), trong năm 2000, được điều trị tại cấp cứu khoa Nhi, bệnh viện An Giang với chẩn đoán là NKHSS có kết quả cấy máu dương tính. Ghi nhận các dữ liệu tổng quát (giới, tuổi, cân nặng, tuổi thai, nhiễm trùng bệnh viện), các dấu hiệu lâm sàng (hạ thân nhiệt < 36⁰C, sốt cao > 39⁰C, da xanh tái, vàng da, phù cứng bì, hôn mê hoặc co giật, suy hô hấp, sốc, dấu xuất huyết dưới da, xuất huyết tiêu hóa, bụ?g trướng, da nổi bông), các chỉ số cận lâm sàng như trị số bạch cầu, tiểu cầu, dung tích hồng cầu, ion đồ (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺).?

NTBV được định nghĩa cho các trường hợp phân lập được vi khuẩn trong máu sau 48 giờ nằm điều trị tại bệnh viện, mà không có biểu hiện nhiễm trùng sau sinh hoặc lúc nhập viện.?

Cấy máu: Lấy 3ml máu tĩnh mạch, bỏ vào chai cấy máu BIPHASIC (Trường Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh sản xuất) gồm môi trường cấy lỏng và thạch BHI (Brain Heart Infusion), ủ ở 37°C và theo dõi mỗi ngày trong 7 ngày. Bất cứ lúc nào có dấu hiệu vi khuẩn mọc, lấy khúm vi khuẩn mọc cấy tiếp trên thạch CAIS (Chocolate Agar Isovitex) hoặc trên thạch máu BA (Blood Agar), đồng thời làm một phết nhuộm gram khảo sát trực tiếp. Nếu kết quả nhuộm gram có vi khuẩn, dùng các phản ứng sinh hóa thường qui để xác định loại vi khuẩn.⁽¹⁶⁾ Cấy máu để phát hiện các vi khuẩn yếm khí và vi nấm không được thực hiện trong thời gian nghiên cứu.

Phân tích dữ liệu: Sử dụng phần mềm Epi info v. 6.02; dùng bảng 2x2 và phép kiểm χ^2 để tính tỉ suất chênh và so sánh các tỉ lệ, nếu mẫu nhỏ thì dùng hiệu chỉnh Yates hoặc Fischer exact. Để so sánh 2 trung bình, dùng ANOVA nếu mẫu phân bố chuẩn, hoặc dùng test Mann-Whitney nếu mẫu phân bố bất thường. Mức khác biệt có ý nghĩa thống kê cho mọi test là $p < 0,05$?

KẾT QUẢ:

Có tất cả 85 trẻ sơ sinh cấy máu dương tính, trong đó có 66 (77,8%) trường hợp là NTBV. Kết quả phân lập vi khuẩn gây nhiễm khuẩn máu được trình bày ở biểu đồ 1.

Biểu đồ 1. Kết quả phân lập vi khuẩn trong 85 trường hợp NKHSS

Trong 85 trường hợp NKHSS này, có 9 bệnh nhân được chuyển lên tuyến trên để điều trị, nên được loại trừ khỏi lô nghiên cứu. Còn lại 76 bệnh nhân được theo dõi và điều trị tại cấp cứu Nhi, bệnh viện An Giang, trong đó có 52 bệnh nhân được cứu sống và 24 bệnh nhân tử vong. Như vậy tỉ lệ tử vong do NKHSS là 31%

Nam tử vong nhiều hơn nữ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,08$). Cũng không có sự khác biệt về ngày tuổi giữa 2 nhóm được cứu sống và tử vong ($p = 0,41$). Các trường hợp sinh non (67% so với 21%; $p = 0,00$) và nhẹ cân ($p = 0,03$) có mức độ tử vong nhiều hơn. Xem bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm nhân khẩu học

	Sống (n=52)	Chết (n=24)	Tỉ suất chênh	Khoảng tin cậy (95%)	P
- Nam	20 (38%)	15 (62%)			
- Nữ	32 (62%)	9 (38%)	2,6	0,8-8,1	0,08
Tuổi (ngày)	3,6 ? 5,4	2,9 ? 4,9			0,41
Cân	2,6 ?	2,3			0,03

nặng	0,5	7,0			
Sinh non	11 (21%)	16 (67%)	7,4	2,2-25,6	0,00

Các dấu hiệu lâm sàng như: da xanh tái, phù cứng bì, hôn mê hay co giật, suy hô hấp, sốc, xuất huyết dưới da, xuất huyết tiêu hóa, và bụng trướng có ý nghĩa tiên lượng mức độ nặng của bệnh. Các dấu hiệu còn lại bao gồm sốt cao > 39°C, hạ thân nhiệt, vàng da, hoặc da nổi bông không có tương quan với tử vong (bảng 2).

Bảng 2. So sánh đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm

	Sống (n=52)	Chết (n=24)	Tỉ suất chênh	Khoảng tin cậy 95%	P
Hạ thân nhiệt <36°C	0 (0%)	1(4%)			0,25
Sốt > 39°C	13 (25%)	7 (29%)	1,2	0,4-4,1	0,91
Vàng da	32 (61%)	15 (62%)	1,0	0,3-3,2	0,86
Da xanh tái	6 (11%)	9 (37%)	4,6	1,2-17,8	0,01
Phù cứng bì	8 (15%)	18 (75%)	16,5	4,4-66,6	0,00
Hôn mê, co giật	7 (13%)	8 (33%)	3,2	0,8-12,0	0,04
Suy hô hấp	35 (67%)	23 (96%)	11,2	1,4-24,4	0,01
Sốc	2 (4%)	6 (25%)	8,3	1,3-66,5	0,01
Xuất huyết tiêu hóa	12 (23%)	16 (67%)	6,6	2,0-22,5	0,00
Xuất huyết dưới da	3 (6%)	7 (29%)	6,7	1,3-37,7	0,01
Bụng trướng	8 (15%)	9 (37%)	3,3	0,9-4,7	0,03
Da nổi bông	8 (15%)	7 (29%)	2,3	0,6-8,4	0,13

Các chỉ số về huyết học (trị số bạch cầu > 20.000/mm³, trị số bạch cầu đa nhân > 5.000/mm³, tiểu cầu >100.000/mm³, dung tích hồng cầu > 35%) và rối loạn điện giải (hạ Na⁺, hoặc tăng K⁺, hoặc hạ Ca⁺⁺), không có sự khác biệt giữa nhóm được cứu sống và tử vong (xem bảng 3).

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng giữa 2 nhóm

	Sống (n=52)	Chết (n=24)	Tỉ suất chênh	Khoảng tin cậy (95%)	P
Bạch cầu > 20.000/mm ³	22 (42%)	12 (50%)	1,3	0,4-4,0	0,14

Bạch cầu đa nhân > 5.000/mm ³	14 (27%)	7 (29%)	1,1	0,3-3,6	0,94
Ti... 100.000/mm ³	19 (36%)	11 (46%)	1,5	0,5-4,4	0,60
Hct > 35%	11 (21%)	3 (12%)	0,5	0,1-2,4	0,28
R... gi... ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺)	27 (52%)	17 (71%)	2,2	0,7-7,2	0,19

Trong 76 trường hợp được điều trị tại đơn vị chăm sóc tích cực, có 57 bệnh nhân được điều trị với Cefotaxim, Gentamycin, và Ampicillin; 19 bệnh nhân được điều trị với Ceftazidim và Amikacin, bao gồm cả những trường hợp được đổi thuốc sau 48 giờ điều trị với Cefotaxim, Gentamycin, và Ampicillin thất bại. Phối hợp với Oxacillin khi nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết (NKH) do tụ cầu, hoặc cấy máu dương tính với tụ cầu khuẩn.

Kết quả điều trị được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. So sánh tỉ lệ tử vong giữa 2 nhóm điều trị

	Cefotaxim +	ceftazidim+ Amikacin*	Tỉ suất chênh	Khoảng tin cậy 95%	P
	Gentamicin +				
	Ampicillin*				
Tỉ lệ tử vong (%)	22/57 (38%)	2/19 (11%)	0,2	0,0-0,9	0,04

* phối hợp với oxacillin khi NKH do tụ cầu

BÀN LUẬN

NKHSS hiện nay còn khá phổ biến ở các nước đang phát triển với tỉ lệ tử vong cao.^(4,6,17) Gần đây, xuất độ NKHSS do NTB do có chiều hướng gia tăng vì tỉ lệ trẻ đẻ non và nhẹ cân được cứu sống nhiều hơn, và được điều trị dài ngày tại bệnh viện.⁽⁴⁰⁾ 77,8% các trường hợp NKHSS trong nghiên cứu này là do NTB. Nguyên nhân NKHSS không do NTB thường do Streptococcus nhóm B.^(1,5,7,18) Ngược lại, các vi khuẩn *Enterobacter* sp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosae*, và *Staphylococcus coagulase* (-) hay gây NKHSS tại bệnh viện.⁽¹⁹⁻²²⁾ Gần đây, NKH do *Enterobacter* sp. có chiều hướng gia tăng.⁽²²⁾ *Enterobacter* sp. thường là nguyên nhân của các đợt dịch nhiễm khuẩn trong bệnh viện.⁽²³⁻²⁷⁾ Tại Hoa Kỳ, theo báo cáo của Richards và cộng sự⁽²⁸⁾ thì *Enterobacter* sp. chiếm tỉ lệ cao nhất các trường hợp NTB do trực khuẩn gram (-) tại đơn vị chăm sóc tích cực Nhi. Điều này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi là *Enterobacter* sp. chiếm 63% các trường hợp NKHSS. Sự gia tăng cao của dòng vi

khủng này có thể do việc phòng chống NTB không tốt và việc sử dụng rộng rãi các cephalosporin thế hệ thứ ba phổ rộng như cefotaxim tại bệnh viện mà *Enterobacter* sp. đã đề kháng với tỉ lệ cao.⁽²⁹⁾ Ngoài *Enterobacter* sp., tất cả các trường hợp NKHSS còn lại là do *Klebsiella pneumoniae* (18%), *Staphylococcus coagulase (-)* (13%), và *Staphylococcus aureus* (7%). Không có trường hợp nào do Streptococcus nhóm B. Điều này chứng tỏ rằng đa số các trường hợp NKHSS tại cấp cứu Nhi của bệnh viện chúng tôi là do NTB.

Tỉ lệ tử vong của NKHSS trong nghiên cứu này còn cao (31%), tương đương với tỉ lệ tử vong ở các nước đang phát triển khác.^(4,17) Tỉ lệ tử vong cao một phần là do NKH xảy ra ở trẻ nhẹ cân (chiếm 47% các trường hợp) hoặc sinh non (chiếm 35% các trường hợp), có sức đề kháng kém, phần khác là do nhiễm các dòng vi khuẩn tại bệnh viện có tỉ lệ kháng thuốc cao.

Trong nghiên cứu này, ngoài trẻ đẻ non và có cân nặng thấp, các dấu hiệu khác như suy hô hấp, sốc, da xanh tái, hôn mê hoặc co giật, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết dưới da, và trướng bụng có giá trị tiên lượng mức độ nặng của bệnh. Đặc biệt là triệu chứng phù cứng bì rất thường gặp trong các trường hợp tử vong, phù hợp với nhận xét của các tác giả khác.^(23,30) Còn các dấu hiệu lâm sàng khác như hạ thân nhiệt, sốt cao, vàng da, và da nổi bóng không có sự liên hệ với các trường hợp tử vong.

Mặc dù trị số bạch cầu thường cao và trị số tiểu cầu thường thấp hơn trong nhóm tử vong, nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trị số bạch cầu đa nhân $>5.000/mm^3$ cũng không có ý nghĩa tiên lượng bệnh nặng như nhận xét của các tác giả khác.^(15,30) Rối loạn điện giải như hạ natri máu, hạ calci máu, hoặc cao kali máu cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm sống và tử vong. Theo Mathur và cộng sự,⁽³¹⁾ các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng tử vong bao gồm: trẻ nhẹ cân, trẻ sinh non, ngày tuổi, hạ thân nhiệt, có sốc, hạ bạch cầu đa nhân trung tính, toan biến dưỡng, và hạ prothrombin máu. Theo Gupta và cộng sự⁽³⁰⁾ thì suy hô hấp, xuất huyết, phù cứng bì, sốc và giảm bạch cầu hạt là các yếu tố tiên lượng xấu của NKHSS.

Các dòng vi khuẩn gây NTB thường có tỉ lệ kháng thuốc rất cao. Theo nhiều báo cáo, *Enterobacter* sp. và *Klebsiella* sp. đề kháng cephalosporins thế hệ thứ ba, kể cả ceftazidim với tỉ lệ từ 45-50%.^(29,32) Tại Hoa Kỳ, mức độ nhạy cảm *Enterobacter* sp. với các cephalosporins thế hệ thứ ba (ceftazidim, cefotaxim, và ceftriaxon) là 69%. Tuy vậy, các dòng *Enterobacter* sp. này còn nhạy cảm cao với cefepim và imipenems (98-99%). Các nhóm aminoglycosides và fluoroquinolones cũng ức chế phần lớn các dòng *Enterobacter* sp. được phân lập.^(21,33) Tại châu Âu, các dòng *Klebsiella* và *Enterobacter* đề kháng 30-40% với ceftazidim.⁽³⁴⁾ Một nghiên cứu ở Tây Ban Nha, 59% các dòng *Enterobacter* đề kháng với cefotaxim.⁽²²⁾ Một nghiên cứu khác tại 8 bệnh viện ở Thổ Nhĩ Kỳ, các trực khuẩn gram âm được phân lập tại các đơn vị chăm sóc tích cực, chỉ còn nhạy cảm với imipenem, nhưng đã đề kháng hầu hết các cephalosporins, carbapenems, aminoglycosides, và các thuốc dạng phối hợp ức chế β -lactamase. Ciprofloxacin, cefepim, và amikacin mặc dù đã đề kháng gần 50%, nhưng tương đối còn hiệu quả.⁽³⁵⁾ Vì sự đề kháng cao với các cephalosporins thế hệ thứ ba, các kháng

sinh được đề nghị để điều trị NKHSS do trực khuẩn gram (-) là imipenem⁽³⁶⁾ hoặc cefepim phối hợp với amikacin⁽³⁷⁾ hoặc cipro-floxacin.^(21,38)

Theo kết quả điều trị NKHSS của chúng tôi, nhóm được điều trị với amikacin và ceftazidim có tỉ lệ tử vong thấp hơn so với nhóm được điều trị với cefotaxim, gentamycin, và ampicillin (11% so với 38%; p= 0.05). Điều này phù hợp với nhận xét của Gunseren và cộng sự⁽³⁵⁾ là *Enterobacter* sp. còn tương đối nhạy cảm với amikacin. Có 3 trường hợp NKHSS do *Staphylococcus coagulase* (-), được điều trị với cefotaxim, gentamycin phối hợp với oxacillin, bị tử vong, có lẽ vì đa số các dòng *Staphylococcus coagulase* (-) nhiễm khuẩn tại bệnh viện thường có tỉ lệ kháng methicillin hoặc oxacillin rất cao.^(39,40) Không có trường hợp nào NTH do *Staphylococcus aureus* bị tử vong, có lẽ do các dòng *Staphylococcus aureus* ở trẻ em ít bị kháng methicillin hơn so với người lớn.⁽⁴¹⁾

Như vậy, các biện pháp cần làm để giảm tỉ lệ tử vong NKHSS bao gồm: (i) phòng chống NKBV (ii) Sử dụng kháng sinh đúng chỉ định; hạn chế các kháng sinh phổ rộng như các cephalosporins thế hệ thứ ba, để giảm nguy cơ xuất hiện các dòng vi khuẩn kháng thuốc (iii) Giảm tỉ lệ sanh non và nhẹ cân trong cộng đồng. Ngoài ra, thì việc sử dụng đúng loại kháng sinh theo kết quả cấy máu và kháng sinh đồ rất cần thiết để hạ thấp tỉ lệ tử vong. Nếu bệnh nhân có các yếu tố tiên lượng nặng của NKHSS được nêu ở trên, mà chưa có kết quả cấy máu, thì liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm sau đây được đề nghị: Nếu nghi ngờ NKHSS do *Enterobacter* sp. hoặc *Klebsiella* sp. thì nên sử dụng cefepim (hoặc imipenems nếu có) phối hợp với amikacin, và/hoặc với ciprofloxacin. Phối hợp với vancomycin cho những trường hợp NKHSS do tụ cầu kháng methicillin.

KẾT LUẬN :

Tần suất và tỉ lệ tử vong NKHSS do NTB còn cao tại các đơn vị chăm sóc tích cực của bệnh viện. Các yếu tố lâm sàng có ý nghĩa tiên lượng nặng là: suy hô hấp, sốc, da xanh tái, phù cứng bì, hôn mê hoặc co giật, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết dưới da, và trướng bụng. Để giảm tử vong, ngoài việc phòng chống nhiễm khuẩn tại bệnh viện, thì việc sử dụng kháng sinh đúng và thích hợp là cần thiết.

SUMMARY

Neonatal septicemia: clinical prognosis factors and antibiotic therapies

Background. Neonatal septicemia is common cause of death in intensive care units in developing countries. Little information is available on clinical factors for mortality among newborns with septicemia. Recently, several studies reported an increasing incidence of neonatal nosocomial infections.

Objective. To identify clinical factors for death among newborn infants with septicemia in intensive care unit and to suggest an empirical antibiotic treatment.

Methods. Retrospective study of 85 newborns > 1 month of age who were hospitalized in pediatric ICU of An Giang hospital presented neonatal septicemia, confirmed by blood culture, during a 1-year period

(year 2000) were investigated for clinical factors for mortality. The associations between death and demographic, laboratory and clinical variables were examined.

Results. The most common causal agent of neonatal septicemia was *Enterobacter* sp. (63%), followed by *Klebsiella* sp. (18%), *Staphylococcus coagulase (-)* (13%), and *Staphylococcus aureus* (7%). In univariate analysis, the clinical factors associated with death were: pallor [odds ratio (OR), 4.6; 95% confidence interval (CI), 1.2 to 17.8], slerema neonatorum [OR, 16.5; CI, 4.4 to 66.6], respiratory distress [OR, 11.2; CI, 1.4 to 24.4], coma and/or convulsion [OR, 3.2; CI, 0.8 to 12.0], shock [OR, 8.3; CI, 1.3 to 66.5], gastrointestinal bleeding [OR, 6.6; CI, 2.0 to 22.5], cutaneous hemorrhage (purpura, petechia) [OR, 6.7; CI, 1.3 to 37.7], abdominal distension [OR, 3.3; CI, 0.9 to 4.7]. Other factors such as hypothermia, fever ? 39°C, jaundice, mottling of the skin, were not significantly different between survival and death. All laboratory variables including WBC ? 20,000/mm³, granulocytes ? 5000/mm³, platelets 100,000/mm³, Hct ?35%, and electrolytes disorders (hyponatremia, hypocalcemia, or hyperkalemia) were not associated with death. The patients who received ceftazidime and amikacin seemed to have a good outcome as compared to those who received cefotaxime, gentamycin, and ampicillin [OR, 0.2; CI, 0.0 to 1.0].

Conclusions. These findings could be used to identify newborn infants with septicemia at increased risk of death who need to receive appropriate antibiotic therapy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Clemente Yago F, Tapia Collados C, Escriva Tomas P, Rubio Soriano A, Garcia Martinez R, Jimenez Cobo B. Neonatal septicemia: incidence and risk factors. *An Esp Pediatr.* 1992; 37:481-3
2. Sanghvi KP, Tudehope DI. Neonatal bacterial sepsis in a neonatal intensive care unit: a 5 year analysis. *J Paediatr Child Health* 1996; 32:333-8
3. Siegel JD, McCracken GH Jr. Sepsis neonatorum. *N Engl J Med.* 1981;304:642-647
4. Kago I, Wouafo Ndayo M, Tchokoteu PF, Koki Ndombo P, Ekoe T, Doumbe P, Tietche F, N'Koulou H. Neonatal septicemia and meningitis caused by gram-negative bacilli in Yaonde: clinical, bacteriological and prognostic aspects]. *Bull Soc Pathol Exot* 1991; 84:573-81
5. Macfarlane DE. Neonatal group B streptococcal septicaemia in a developing country. *Acta Paediatr Scand* 1987; 76:470-3
6. Orrett FA, Shurland SM. Neonatal sepsis and mortality in a regional hospital in Trinidad: aetiology and risk factors. *Ann Trop Paediatr* 2001, 21:20-5
7. Robillard PY, Nabeth P, Hulseley TC, Sergent MP, Perianin J, Janky E. Neonatal bacterial septicemia in a tropical area. Four-year experience in Guadeloupe (French West Indies). *Acta Paediatr* 1993; 82:687-9
8. Fanaroff AA, Korones SB, Wright LL, et al: Incidence, presenting features, risk factors and significance of late onset septicemia in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:593-597
9. Ferguson, J K, Gill, A. Risk-stratified nosocomial infection surveillance in a neonatal intensive care unit: Report on 24 months of surveillance. *Journal of Paediatrics & Child Health.* 1996; 32:525-531
10. Gaynes RP, Edwards JR, Jarvis WR, et al: Nosocomial infections among neonates in high risk nurseries in the United States. *Pediatrics* 1996; 98:357-361
11. Kotloff KL, Blackmon LR, Tenney JH, Rennels MB, Morris JG Jr. Nosocomial sepsis in the neonatal intensive care unit. *South Med J.* 1989. 82:699-704.
12. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, et al: Early onset sepsis in very low birth weight neonates: A report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996; 129:72-80
13. Weinstein RA. Nosocomial infection update. *Emerg Infect Dis.* 1998; 4:416-420
14. Vidyasagar D. A new score to detect neonatal nosocomial infection: "A rule of 14" [Editorials], *Critical Care Medicine* 2000; 28: 2166-2167
15. Zamora-Castorena S, Murguia-de-Sierra MT. Five year experience with neonatal sepsis in a pediatric center. *Rev Invest Clin* 1998; 50:463-70
16. Phạm Hùng Vân. Cẩm nang các kỹ thuật vi sinh lâm sàng. Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh. 1999; trang 1-5.
17. Moreno MT, Vargas S, Poveda R, Saez-Llorens X. Neonatal sepsis and meningitis in a developing Latin American country. *Pediatr Infect Dis J* 1994 13:516-20
18. Koutouby A, Habibullah J. Neonatal sepsis in Dubai, United Arab Emirates. *J Trop Pediatr* 1995; 41:177-80
19. Lenoir S, Rolland M, Fries F, Bloom MC, Regnier C. Nosocomial infection at a neonatal care unit. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46:717-21
20. Lenoir S, Rolland M, Fries F, Bloom MC, Regnier C. Nosocomial infection at a neonatal care unit. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46:717-21
21. Nejjarri N, Benomar S, Lahbabi MS. Nosocomial infections in neonatal and pediatric intensive care. The appeal of ciprofloxacin. *Arch Pediatr.* 2000. 7:1268-73
22. Hervas JA, Ballesteros F, Alomar A, Gil J, Benedi VJ, Alberti S. Increase of *Enterobacter* in neonatal sepsis: a twenty-two-year study. *Pediatr Infect Dis J* 2001. 20:134-40
23. Loiwal V, Kumar A, Gupta P, Gomber S, Ramachandran VG. *Enterobacter aerogenes* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Int* 1999; 41:157-61
24. Raz R, Sharir R, Shmilowitz L, Kenes I, Ephros M. The elimination of gentamicin-resistant gram-negative bacteria in a newborn intensive care unit. *Infection* 1987;15:32-4
25. Sakata H, Maruyama S. Study of septicemia due to *Enterobacter cloacae* in a neonatal intensive care unit. *Kansenshogaku Zasshi* 1997;71:318-22

26. Tresoldi AT, Padoveze MC, Trabasso P, Veiga JF, Marba ST, von Nowakowski A, Branchini ML. *Enterobacter cloacae* sepsis outbreak in a newborn unit caused by contaminated total parenteral nutrition solution. *Am J Infect Control* 2000; 28:258-61
27. Yu WL, Cheng HS, Lin HC, Peng CT, Tsai CH. Outbreak investigation of nosocomial enterobacter cloacae bacteraemia in a neonatal intensive care unit. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:293-8
28. Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med.* 1999; 27:887-92.
29. Spritzer R, Kamp HJ, Dzoljic G, Sauer PJ. Five years of cefotaxime use in a neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9:92-6.
30. Gupta P, Murali MV, Faridi MM, Kaul PB, Ramachandran VG, Talwar V. Clinical profile of *Klebsiella* septicemia in neonates. *Indian J Pediatr* 1993; 60:565-72
31. Mathur NB, Singh A, Sharma VK, Satyanarayana L. Evaluation of risk factors for fatal neonatal sepsis. *Indian Pediatr* 1996; 33:817-22
32. Meyer, Kenneth S.; Urban, Carl; Eagan, Janet A.; Berger, Barbara J.; Rahal, James J. Nosocomial Outbreak of *Klebsiella* Infection Resistant to Late-Generation Cephalosporins. *Annals of Internal Medicine.* 1993; 119: 353-358
33. Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Kugler K. Bacterial pathogens isolated from patients with bloodstream infection: frequencies of occurrence and antimicrobial susceptibility patterns from the SENTRY antimicrobial surveillance program (United States and Canada, 1997). *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42:1762-70
34. Hanberger H, Garcia-Rodriguez JA, Gobernado M, Goossens H, Nilsson LE, Struelens MJ.. Antibiotic Susceptibility among Aerobic Gram-negative Bacilli in Intensive Care Units in 5 European Countries. French and Portuguese ICU Study Groups. *JAMA.* 1999; 281: 67-71
35. Gunseren F, Mamikoglu L, Ozturk S, Yucesoy M, Biberoglu K, Yulug N, Doganay M, Sumerkan B, Kocagoz S, Unal S, Cetin S, Calangu S, Koksali I, Leblebicioglu H, Gunaydin M. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43:373-8
36. Bompard Y, Lambert T, Gantzer A, Chastel A, Voinnesson A, Aufrant C. Use of imipenem-cilastatin in neonatal septicemias caused by gram-negative bacilli multiresistant to beta-lactam antibiotics. *Pathol Biol (Paris)* 1988 ;36:521-4
37. Mimoz O, Jacolot A, Padoin C, Tod M, Samii K, Petitjean O. Cefepime and amikacin synergy in vitro and in vivo against a ceftazidime-resistant strain of *Enterobacter cloacae*. *J Antimicrob Chemother* 1998;41:367-72
38. Bannon MJ, Stutchfield PR, Weindling AM, Damjanovic V. Ciprofloxacin in neonatal *Enterobacter cloacae* septicaemia. *Arch Dis Child* 1989; 64:1388-91
39. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, Beach M. Survey of infections due to Staphylococcus species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, And The Western Pacific Region for the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001; 32 Suppl 2:S114-32
40. Gladstone RM, Ehrenkranz RA, Edberg SC, et al: A ten-year review of neonatal sepsis and comparison with the previous fifty-year experience. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:819-825
41. Raymond J. Epidemiology of nosocomial infections in pediatrics. *Pathol Biol (Paris)* 2000; 48:879-84