

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NHIỄM NẤM CANDIDA MÁU Ở TRẺ ĐẸ NON DƯỚI 32 TUẦN TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Bùi Tiến Công, Lê Thị Lan Anh, Đinh Thị Ngọc Mai,
Phạm Thị Thu Nga, Nguyễn Thị Quỳnh Nga
Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết do nấm Candida ở trẻ đẻ non dưới 32 tuần tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca bệnh trên 45 trẻ sơ sinh đẻ non dưới 32 tuần tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 07/2019 đến tháng 07/2021. **Kết quả nghiên cứu:** 45 trẻ đẻ non với kết quả cấy máu dương tính với nấm Candida có tuổi thai trung bình $29 \pm 1,9$ tuần, cân nặng lúc sinh trung bình 1300 ± 466 g. Các can thiệp được ghi nhận bao gồm thời gian điều trị tại Trung tâm Điều trị tích cực trên 7 ngày 84,4%, dùng kháng sinh nhóm cephalosporin thế hệ 3 hoặc nhóm carbapenem 91,1%, đặt catheter 71,1%, tiểu cầu thấp 75,5%. Chủng nấm Candida albicans và Candida parapsilosis vẫn là hai nguyên nhân hàng đầu chiếm hơn 60% tiếp theo là các chủng Candida tropicalis, Candida pelliculosa, Candida krusei và Candida guilliermondii, hầu hết các chủng nấm Candida đều nhạy cảm với các thuốc kháng nấm. Thời gian nằm viện trung bình $30 \pm 22,7$ ngày thời gian điều trị thuốc chống nấm $20,14 \pm 10,6$ ngày, thời gian cấy nấm âm tính sau $8 \pm 8,6$ ngày. Tỷ lệ tử vong do nhiễm nấm Candida xâm lấn 26,67%. **Kết luận:** Nhiễm nấm Candida xâm lấn là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở trẻ đẻ non. Fluconazole và amphotericin B vẫn là các thuốc chủ đạo trong điều trị nhiễm trùng do nấm, tuy nhiên đã có hiện tượng kháng thuốc và phải điều trị bằng những nhóm thuốc kháng nấm mới như caspofungin.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn huyết do nấm Candida, trẻ đẻ non dưới 32 tuần.

ABSTRACT

RESULT OF CANDIDEMIA TREATMENT IN UNDER 32 WEEK GESTATIONAL AGE PRETERM INFANTS AT THE NATIONAL HOSPITAL OF PEDIATRIC

Aims: Assessing result of candidemia in under 32 week gestational age preterm infants at neonatal care center, the National hospital of pediatric. **Methods:** Descriptive cross-sectional study, 45 under 32 weeks gestational age preterm infants at Neonatal care center, the National hospital of pediatric from 7/2019 to 6/2021. **Results:** There were 45 preterm infants whose blood cultures were positive for Candida. Average age was 29 ± 1.9 weeks, average birth weight was 1300 ± 466 g. Risk factors associated with colonization included length of the Neonatal Intensive Care Unit stay >7 days 84.4%, using third generation cephalosporins or carbapenem 91.1%, presence of central catheter 71.1% and low platelet count 75.5%. Candida albicans and Candida parapsilosis were the most commonly

Nhận bài: 15-5-2021; Chấp nhận: 20-6-2021
Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Quỳnh Nga
Địa chỉ: ngaquynh2006@yahoo.com

isolated *Candida* species, accounting for over 60 percent of cases, followed by *Candida tropicalis*, *Candida pelliculosa*, *Candida krusei* and *Candida guilliermondii*, most *Candida* species were sensitive to antifungal medicine. The average period of hospitalization stay was 30 ± 22.7 days, the duration of antifungal treatment was 20.14 ± 10.6 days, the time of negative culture after 8 ± 8.6 days. Mortality rate due to invasive candidiasis is 26.67%. **Conclusions:** Invasive candidiasis is the primary cause of death in premature infants. Fluconazole and Amphotericin B are still the mainstays in the treatment of fungal infections, but the resistance has developed and must be treated with new classes of antifungal drugs such as Caspofungin.

Key words: Candidemia, under 32 weeks gestational age preterm infants.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm nấm *Candida* xâm lấn đặc trưng bởi tình trạng nhiễm trùng hệ thống do nấm *Candida*, chẩn đoán xác định bởi sự phát triển của nấm *Candida* trong các dịch vô trùng của cơ thể như: máu, dịch não tủy, nước tiểu được lấy qua ống thông vô trùng hoặc chọc bàng quang trên xương mu, dịch ổ bụng, dịch màng phổi. [1] [4].

Nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở trẻ sơ sinh có tỷ lệ mắc từ 5-8 trường hợp /100.000 trẻ sơ sinh sống, tỷ lệ này còn cao hơn ở nhóm trẻ đẻ non cân nặng thấp [3][4][5]. Theo Montagna và cộng sự nghiên cứu trên 1597 trẻ sơ sinh nhập viện với các trẻ có cân nặng $\leq 1000\text{gr}$, $\leq 1500\text{gr}$ và $\leq 2500\text{g}$ tỷ lệ nhiễm nấm lần lượt là 4,7%, 4% và 0,2% [6].

Nhiễm nấm xâm lấn là nguyên nhân tử vong hàng đầu liên quan đến nhiễm trùng trong các đơn vị hồi sức sơ sinh (HSSS). Theo nghiên cứu của Michelle Barton và cộng sự thực hiện tại 13 trung tâm (HSSS) từ năm 2001 đến năm 2006, tỷ lệ tử vong chung ở những trẻ sơ sinh dưới 1500g nhiễm trùng do nấm *Candida* lên đến 45% [7]. Nhiễm trùng bệnh viện không chỉ ảnh hưởng tới sức khỏe của trẻ mà còn kéo dài thời gian nằm viện và gia tăng chi phí điều trị.

Trẻ đẻ non điều trị tại các đơn vị HSSS có rất nhiều nguy cơ mắc nhiễm trùng bệnh viện do nấm như do miễn dịch chưa hoàn chỉnh, tăng tính thấm của hàng rào da niêm mạc, trẻ thường được điều trị bằng kháng sinh phổ rộng kéo dài, đặt catheter, giảm tiểu cầu, nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn kéo dài và các biện pháp hỗ trợ hô hấp như đặt nội khí quản, thở máy [2] [8].

Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương là đơn vị đầu ngành điều trị 4000-5000 trẻ sơ sinh bệnh nặng hàng năm, trong đó trẻ đẻ non dưới 32 tuần chiếm tỷ lệ là 10%. Theo nghiên cứu của Thái Bằng Giang tỷ lệ nhiễm nấm xâm lấn là 1,1% tổng số trẻ sơ sinh nhập viện. Để có một đánh giá về kết quả điều trị trẻ đẻ non nhiễm khuẩn huyết do nấm, chúng tôi đã tiến hành đề tài với mục tiêu: *Nhận xét kết quả điều trị nhiễm khuẩn huyết do nấm Candida ở trẻ đẻ non tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Tất cả trẻ đẻ non có tuổi thai ≤ 32 tuần có kết quả cấy máu dương tính với các chủng nấm *Candida* tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Các trẻ đẻ non dưới 32 tuần đã dùng kháng sinh dự phòng nấm.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trong 2 năm từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 7 năm 2021 tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

* Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca bệnh.

* Chọn mẫu nghiên cứu: Phương pháp chọn mẫu thuận tiện không xác suất, tất cả các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu trong thời gian nghiên cứu.

* Biến số nghiên cứu

- Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: Giới, tuổi thai, cân nặng lúc sinh, thời điểm cấy máu có nấm *Candida*, các bệnh lý kèm theo.

- Các yếu tố liên quan đến nhiễm nấm: các thủ thuật xâm nhập (đặt catheter, đặt nội khí quản), nuôi dưỡng tĩnh mạch trên 5 ngày, dùng kháng sinh nhóm cefalosporin thế hệ 3 hoặc nhóm carbapenem, điều trị tại trung tâm điều trị tích cực trên 7 ngày, số lượng tiểu cầu giảm dưới 150000/mm³.

- Kết quả phân loại các chủng nấm *Candida*.
Kết quả kháng sinh đồ.

- Kết quả điều trị: thời gian điều trị, thời gian cấy máu âm tính, thời gian nằm viện, tỷ lệ tử vong.

2.4. Thu thập và xử lý số liệu

Tiến hành thu thập số liệu theo mẫu bệnh án

nghiên cứu. Số liệu sau khi được thu thập được mã hóa, nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự cho phép của hội đồng đạo đức, hồ sơ nhóm hồi cứu được sự đồng ý của lãnh đạo đơn vị. Nghiên cứu được thực hiện vì mục đích khoa học. Tất cả thông tin của bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đều được bảo mật.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 2 năm từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 7 năm 2021 tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi thu được 45 trẻ đẻ non dưới 32 tuần có kết quả cấy máu dương tính với nấm *Candida*.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

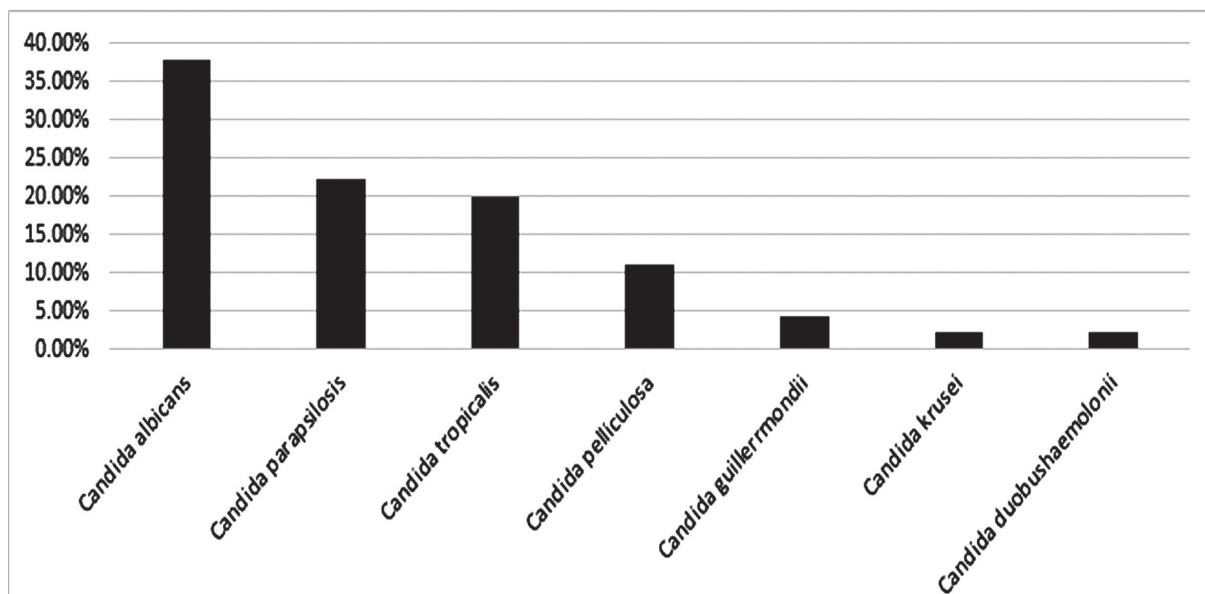
Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	n=45	%	TB ± SD
Giới (nam)	31	68,9	
Tuổi thai			29 ± 1,9
≤25 tuần	1	2,2	
25-27 tuần	4	8,9	
≥28 tuần	40	88,9	
Cân nặng			1300 ± 466
< 1000 g	7	15,5	
1000-1500 g	22	48,9	
≥1500 g	16	35,6	
Tuổi cấy máu dương tính với nấm lần 1 (ngày)			18±12,2
Nuôi dưỡng tĩnh mạch trên 5 ngày	19	42,2	
Đặt catheter	32	71,1	
Dùng kháng sinh nhóm cefalosporin thế hệ 3 hoặc nhóm carbapenem	41	91,1	
Tiểu cầu thấp dưới 150000/mm ³	34	75,5	
Đặt nội khí quản	22	49	
Điều trị tại trung tâm điều trị tích cực trên 7 ngày	38	84,4	

Nhận xét: Trong số 45 trẻ đẻ non dưới 32 tuần, số trẻ nam chiếm tỷ lệ 68,9%, tuổi thai trung bình là 29 ± 1,9 tuần, cân nặng trung bình lúc sinh là 1300 ± 466g trong đó nhóm trẻ có tuổi thai trên 28 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất (88.9%). Tuổi cấy máu dương tính với nấm *Candida* lần 1 là 18±12,02 ngày. 91,1% trẻ được dùng kháng sinh nhóm cefalosporin thế hệ 3 hoặc nhóm carbapenem; 84,4% trẻ điều trị tại trung tâm điều trị tích cực trên 7 ngày; 71,1% đặt catheter; 75,5% tiểu cầu thấp dưới 150000/mm³; 49% trẻ được đặt nội khí quản và 42,2% trẻ được nuôi dưỡng tĩnh mạch hoàn toàn trên 5 ngày.

Kết quả vi sinh

Trong 45 trẻ có kết quả cấy máu dương tính với nấm *Candida* lần 1, chúng tôi thu thập và phân lập với lần lượt *Candida albicans* 17 mẫu, *Candida Parasilosis* 10 mẫu, *Candida tropicalis* 9 mẫu,

Candida pelliculosa 5 mẫu, *Candida guillerrmondii* 4 mẫu, 1 mẫu với nấm *Candida krusei* và *Candida duobushaemolonii*. Đặc biệt một trẻ nhiễm đồng thời hai chủng nấm *Candida albicans* và *Candida krusei*. Có 3 trẻ nhiễm nấm lần 2 do không đáp ứng với thuốc điều trị.



Biểu đồ 1. Các chủng nấm *Candida* phân lập

Nhận xét: Nấm *Candida albicans* chiếm tỷ lệ cao nhất 37,8%, sau đó lần lượt là *Candida parapsilosis* 22,22%, *Candida tropicalis* 20%, *Candida pelliculosa* 11,11%, *Candida guillerrmondii* 4,44% và *Candida krusei* và *Candida duobushaemolonii* 2,22%.

Bảng 2. Các thuốc chống nấm được sử dụng

Thuốc chống nấm	n	%
Caspofungin	2	4,5
Fluconazole	19	42,2
Amphotericin B	15	33,3
Fluconazole + Caspofungin	3	6,7
Fluconazole + Amphotericin B	5	11,1
Chưa điều trị	1	2,2

Nhận xét: 42,2% trẻ được sử dụng thuốc chống nấm fluconazole; 33,3% được sử dụng thuốc chống nấm amphotericin B; 4,5% trẻ được sử dụng thuốc chống nấm caspofungin; 17,7% trẻ cần sử dụng từ 2 loại thuốc chống nấm và 2,2% trẻ tử vong khi chưa điều trị.

Bảng 3. Thời gian dùng thuốc chống nấm

Ngày	TB ± SD	Min – Max
Thời gian điều trị	20,14 ± 10,6	1 – 43
Thời gian cấy nấm âm tính sau cấy máu dương tính lần 1 với nấm <i>Candida</i>	8 ± 8,6	1-42
Thời gian nằm viện	30 ± 22,7	1-79

Nhận xét: Thời gian điều trị thuốc chống nấm trung bình 20,14 ± 10,6 ngày, thời gian cấy máu âm tính lần 1 trung bình 8 ± 8,6 ngày, thời gian nằm viện trung bình 30 ± 22,7 ngày.

Trong số 45 trẻ, có 12 trẻ tử vong chiếm tỷ lệ 26,67%.

4. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu từ 45 trẻ sơ sinh nhiễm nấm *Candida* xâm lấn tại Trung tâm Sơ sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương từ T7/2019 đến T7/2021 chúng tôi thu được một số kết quả sau đây:

Kết quả bảng 1 cho thấy số trẻ nam (68,9%) cao hơn trẻ gái (31,1%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Thái Bằng Giang năm 2018, tỷ lệ bệnh nhân nam 79,6% cao hơn nữ 20,4% [9]. Tại Trung Quốc, với nghiên cứu của Hongping Xia, tỷ lệ trẻ trai là 60,1% [10]. Điều này có thể giải thích do sự mất cân bằng giới tính trong cộng đồng có giới nam nhiều hơn nữ ở các nước phương Đông, châu Á.

Trẻ trong nghiên cứu tuổi thai ≥ 28 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất tiếp theo là trẻ có tuổi thai từ 25-27 tuần, chỉ có 2,2% bệnh nhân có tuổi thai ≤ 25 tuần, tuổi thai trung bình 29 ± 1,9 tuần. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Thái Bằng Giang 2018 và cộng sự nhóm trẻ có tuổi thai 28-32 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 68,4% so với 21,6% ở nhóm trẻ dưới 28 tuần, với tuổi thai trung bình là 30,5 tuần [9]. Ở nghiên cứu khác, tuổi thai trung bình của nhóm trẻ nhiễm nấm của Jinjian Fu tại Trung Quốc là 29,6 tuần (27,6 - 35,8) [11]. 48,9% trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi thai từ 1000 - 1500g, 35,6% trẻ trong nghiên cứu có tuổi thai ≥ 1500g. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng cân nặng tỷ lệ nghịch với tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* xâm lấn. Tỷ lệ nhiễm nấm *Candida* xâm lấn ở nhóm trẻ trên 1500g 0,06%, trong khi đó tỷ

lệ nhiễm nấm *Candida* xâm lấn 2-5% ở trẻ 1000-1500g và 4-16% ở trẻ dưới 1000g [3]. Chỉ có 15,5% trẻ có tuổi thai < 1000g trong nghiên cứu của chúng tôi, điều này trái ngược với các nghiên cứu trên thế giới, phải chăng ở những quốc gia phát triển hệ thống chăm sóc sơ sinh phát triển hơn nên trẻ sơ sinh điều trị các đơn vị HSSS có cân nặng thấp hơn, thời gian nằm viện dài hơn với nhiều can thiệp được sử dụng, dẫn đến tỷ lệ nhiễm nấm thay đổi.

Trong nghiên cứu của chúng tôi các trẻ được sử dụng các biện pháp can thiệp chiếm tỷ lệ khá cao (Bảng 1). Trẻ được can thiệp bằng các thủ thuật xâm lấn như đặt catheter, đặt nội khí quản gây tổn thương hàng rào biểu mô, tạo con đường đưa bào tử nấm vào trong máu [12] [13]. Đồng thời trẻ được sử dụng kháng sinh phổ rộng ức chế sự phát triển của vi khuẩn kỵ khí tự nhiên đường ruột và trong cơ thể, tạo điều kiện thuận lợi cho sự xâm nhập và phát triển quá mức của các loài nấm trong đó có nấm *Candida* [14].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, *Candida albicans* là chủng nấm gây bệnh chủ yếu, chiếm 37,8%, tiếp theo là *Candida parapsilosis* 22,22% và *Candida tropicalis* 20%, bên cạnh đó còn có một số chủng ít gặp hơn như *Candida pelliculosa*, *Candida krusei* và *Canida guillerrmondii*. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu do Thái Bằng Giang thực hiện 2017 năm *Candida albicans* 67,3%, *Candida parapsilosis* 12,2% [9]. Và thấp hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới *Candida albicans*

45-55%, *Candida parapsilosis* 20-35%, *Candida tropicalis* 1-6% và các chủng ít gặp khác [3].

Trong tổng số 45 mẫu máu phân lập được các chủng nấm *Candida*, các chủng nấm *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* được đều nhạy cảm với với các thuốc chống nấm amphotericin B, caspofungin, fluconazole và micafungin. Riêng các chủng *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* còn nhạy với amphotericin B, micafungin và chủng *Candida duobushaemolonii* nhạy với amphotericin B, voriconazole. Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Thái Bằng Giang thực hiện 2017 với các chủng *Candida albicans* còn nhạy cảm tốt với các loại thuốc điều trị nấm, *Candida guilliermondii* kháng hoàn toàn với fluconazole, trái ngược *Candida krusei* kháng amphotericin B. [9]

Thời gian điều trị thuốc chống nấm trung bình 20.14 ± 10.6 ngày, thời gian điều trị dài nhất 43 ngày. Thời gian điều trị trung bình của chúng tôi ngắn hơn so với nghiên cứu Oeser C tại Anh với hầu hết các trẻ có cân nặng < 1500gr cho thấy thời gian điều trị trung bình là 25 ngày (9 - 137 ngày) [15]. Ở nghiên cứu khác của Montagna và cộng sự tại Italia, bệnh nhân nhiễm nấm được điều trị với thời gian trung bình là 17 ngày [6].

Thời gian nằm viện trung bình $32,56 \pm 22,7$ ngày, thời gian nằm viện dài nhất 79 ngày, một số trẻ tình trạng nặng tử vong sau vài ngày dẫn giảm thời gian nằm viện. Thời gian nằm viện theo nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn so với nghiên cứu của Thái Bằng Giang 2017 với thời gian nằm viện trung bình $48,2 \pm 26,8$ ngày [9]. Theo nghiên cứu của Montagna năm 2010 thời gian trung bình nằm điều trị của trẻ sơ sinh nhiễm nấm là $39,7 \pm 40,6$ ngày [6].

Trong số 45 trẻ nhiễm nấm *Candida* xâm lấn có 12 trẻ tử vong/xin về tương đương 26,67%. Kết quả này tương đương với nghiên cứu do Benjamin và cộng sự thực hiện trên trẻ đẻ non nhiễm nấm *Candida* xâm lấn cân nặng dưới 1250g là 29% [16]. Thấp hơn nghiên cứu của Michelle Barton tại Canada năm 2014 trên 49 bệnh nhân sơ sinh

đẻ non nhiễm nấm, có 22 bệnh nhân tử vong, với tỷ lệ 45%.

5. KẾT LUẬN

Nhiễm khuẩn huyết do nấm *Candida* vẫn là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở trẻ đẻ non, gây kéo dài thời gian nằm viện. Fluconazole và amphotericin B vẫn là các thuốc chủ đạo trong điều trị nhiễm trùng do nấm, tuy nhiên đã có hiện tượng kháng thuốc và phải điều trị bằng những nhóm thuốc kháng nấm mới như caspofungin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hsieh E., Smith P.B., và Benjamin D.K. (2012). Neonatal fungal infections: when to treat?. Early Hum Dev, 88(Suppl 2), S6-S10.
2. León C., Ruiz-Santana S., Saavedra P. và cộng sự. (2006). A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. Crit Care Med, 34(3), 730-737.
3. Kelly M.S., Benjamin D.K., và Smith P.B. (2015). The Epidemiology and Diagnosis of Invasive Candidiasis Among Premature Infants. Clin Perinatol, 42(1), 105-117.
4. Benedict K., Roy M., Kabbani S. và cộng sự. (2018). Neonatal and Pediatric Candidemia: Results From Population-Based Active Laboratory Surveillance in Four US Locations, 2009-2015. J Pediatric Infect Dis Soc, 7(3), e78-e85.
5. Lausch K.R., Schultz Dungu K.H., Callesen M.T. và cộng sự. (2019). Pediatric Candidemia Epidemiology and Morbidities: A Nationwide Cohort. Pediatr Infect Dis J, 38(5), 464-469.
6. Montagna M.T., Lovero G., De Giglio O. và cộng sự. (2010). Invasive fungal infections in neonatal intensive care units of Southern Italy: a multicentre regional active surveillance (AURORA project). J Prev Med Hyg, 51(3), 125-130.

7. Barton M., O'Brien K., Robinson J.L. và cộng sự. (2014). Invasive candidiasis in low birth weight preterm infants: risk factors, clinical course and outcome in a prospective multicenter study of cases and their matched controls. *BMC Infect Dis*, 14, 327.
8. Saiman L., Ludington E., Pfaller M. và cộng sự. (2000). Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group. *Pediatr Infect Dis J*, 19(4), 319-324.
9. Thái Bằng Giang (2018). Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng nhiễm nấm ở trẻ sơ sinh và hiệu quả điều trị dự phòng bằng fluconazole trên trẻ đẻ non. <<https://sdh.hmu.edu.vn/news/cID628-dac-diem-dich-te-hoc-lam-sang-nhiem-nam-o-tre-so-sinh-va-hieu-qua-dieu-tri-du-phong-bang-fluconazole-tren-tre-de-non-ngay-cong-bo-19052021.html>>, accessed: 04/09/2021.
10. Xia H., Wu H., Xia S. và cộng sự. (2014). Invasive Candidiasis in preterm neonates in China: a retrospective study from 11 NICUS during 2009-2011. *Pediatr Infect Dis J*, 33(1), 106-109.
11. Fu J., Ding Y., Wei B. và cộng sự. (2017). Epidemiology of *Candida albicans* and non-*C. albicans* of neonatal candidemia at a tertiary care hospital in western China. *BMC Infect Dis*, 17, 329.
12. Ben-Ami R., Weinberger M., Orni-Wasserlauff R. và cộng sự. (2008). Time to Blood Culture Positivity as a Marker for Catheter-Related Candidemia. *J Clin Microbiol*, 46(7), 2222-2226.
13. Ferreira E.G., Yatsuda F., Pini M. và cộng sự. (2019). Implications of the presence of yeasts in tracheobronchial secretions of critically ill intubated patients. *EXCLI J*, 18, 801-811.
14. Pultz N.J., Stiefel U., Ghannoum M. và cộng sự. Effect of Parenteral Antibiotic Administration on Establishment of Intestinal Colonization by *Candida glabrata* in Adult Mice. 3.
15. Oeser C., Vergnano S., Naidoo R. và cộng sự. (2014). Neonatal invasive fungal infection in England 2004-2010. *Clin Microbiol Infect*, 20(9), 936-941.
16. Benjamin D.K., DeLong E., Cotten C.M. và cộng sự. (2004). Mortality following blood culture in premature infants: increased with Gram-negative bacteremia and candidemia, but not Gram-positive bacteremia. *J Perinatol*, 24(3), 175-180.