NGHIÊN CỨU ĐỘT BIẾN KHÁNG CLARITHROMYCIN VÀ LEVOFLOXACIN CỦA VI KHUẨN *HELICOBACTER PYLORI* Ở BỆNH NHÂN VIÊM DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA BẠC LIÊU VÀ BỆNH VIỆN ĐA KHOA THANH VŨ MEDIC BẠC LIÊU NĂM 2022-2023

Trần Đoàn Hậu[1], Huỳnh Văn Trương[2*], Trần Quốc Tường[2], Nguyễn Tuấn Anh[3], Võ Phạm Trung Hiếu[4]

1. Bệnh viện Chuyên khoa Tâm thần Bạc Liêu

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

3. Bệnh viện Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

4. Bệnh viện Nhân dân Gia Định

**Email: hvtruong@ctump.edu.vn*

Ngày nhận bài: 28/5/2023

Ngày phản biện: 26/6/2023

Ngày duyệt đăng: 07/7/2023

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Nhiễm vi khuẩn Helicobacter pylori ở Việt Nam chiếm từ 70-90% dân số. là nguyên nhân số một gây bệnh viêm dạ dày và ung thư dạ dày. Vi khuẩn H. pylori có thể được điều trị hiệu quả bằng kháng sinh. Tuy nhiên tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn H. pylori đang là vấn đề rất cần nhiều quan tâm.* ***Mục tiêu nghiên cứu:*** *Xác định tỷ lệ đột biến gene 23S rRNA và gyrA kháng clarithromycin và levofloxacin của vi khuẩn H. pylori ở bệnh nhân viêm dạ dày và một số yếu tố liên quan.* ***Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:*** *Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên bệnh nhân viêm dạ dày có H. pylori dương tính tại Bệnh viện Đa khoa Bạc Liêu và Bệnh viện Đa khoa Thanh Vũ Medic Bạc Liêu.* ***Kết quả:*** *Tỷ lệ đột biến kháng clarithromycin là (85,7%) và levofloxacin (60,3%). Đối với clarithromycin, đột biến tại vị trí T2182C chiếm tỷ lệ cao nhất (80,9%), A2143G (57,2%) và thấp nhất là A2142G (1,6%). Đối với levofloxacin hai vị trí phổ biến là amino acid 87 và 91, tỷ lệ đột biến đề kháng kháng sinh levofloxacin đối với các vị trí N87K, T87I, D91N, D91Y và D91G lần lượt là (31,7%), (3,2%), (12,7%), (1,6%) và (14,3%). Đặc biệt, có một đột biến mới được phát hiện có khả năng gây kháng levofloxacin là H (Histidine) tại vị trí 87H với tỷ lệ (1,6%). Có đến 24 mẫu H. pylori có cả đột biến kháng levofloxacin và clarithromycin với tỷ lệ 38,1%.* ***Kết luận:*** *Nghiên cứu đã xác định được tỷ lệ đột biến kháng thuốc và các dạng đột biến đề kháng kháng sinh clarithromycin và levofloxacin hiện đang được sử dụng điều trị tiệt trừ vi khuẩn H. pylori, tỷ lệ đột biến trong nghiên cứu thực sự rất đáng chú ý và cần được quan tâm trong điều trị.*

Từ khóa: *H. pylori, clarithromycin, levofloxacin, đề kháng kháng sinh, giải trình tự gene.*

ABSTRACT

STUDY ON CLARITHROMYCIN AND LEVOFLOXACIN RESISTANCE IN *HELICOBACTER PYLORI* AMONG PATIENTS WITH GASTRITIS AT BAC LIEU GENERAL HOSPITAL AND THANH VU MEDIC BAC LIEU GENERAL HOSPITAL IN 2022-2023

Tran Doan Hau[1], Huynh Van Truong[2*], Tran Quoc Tuong [2], Nguyen Tuan Anh[3], Vo Pham Trung Hieu[4]

1. Psychiatric Specialty Hospital Bac Lieu

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

3. Ho Chi Minh City University of Medicine and Pharmacy Hospital

4. Gia Dinh People's Hospital

Background: *Helicobacter pylori infection in Vietnam accounts for 70-90% of the population. It is the main cause of gastritis and stomach cancer; H. pylori bacteria can be effectively treated with antibiotics. However, the drug-resistance of H. pylori getting more concerning.* ***Objectives:*** *To determine the rate of 23S rRNA and gyrA gene mutations resistant to clarithromycin and levofloxacin of H. pylori in gastritis patients and some related factors.* ***Materials and methods:*** *A cross-sectional descriptive study on H. pylori-positive gastritis patients at Bac Lieu General Hospital and Thanh Vu Medic Bac Lieu General Hospital.* ***Results:*** *The rate of mutations resistant to clarithromycin was (85.7%) and levofloxacin (60.3%). For clarithromycin, the mutation at position T2182C accounted for the highest rate (80.9%), A2143G (57.2%) and the lowest was A2142G (1.6%). For levofloxacin with two common sites, amino acids 87 and 91, the rate of levofloxacin antibiotic resistance mutations for positions N87K, T87I, D91N, D91Y and D91G is (31.7%), (3.7%, respectively, 2%), (12.7%), (1.6%) and (14.3%). In particular, there is a newly discovered mutation capable of causing levofloxacin resistance, H (Histidine) at position 87H with the rate (1.6%). Up to 24 H. pylori samples had both levofloxacin and clarithromycin resistance mutations with the rate of 38.1%.* ***Conclusion:*** *The study determined the rate of drug-resistant mutations and the resistant mutants to the antibiotics clarithromycin and levofloxacin currently being used to treat H. pylori, the rate of mutations in the study was really very high. worthy of attention and should be treated with care.*

Keywords: *H. pylori, clarithromycin, levofloxacin, antimicrobial resistance, gene sequencing.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo tổ chức Y tế thế giới, vi khuẩn *Helicobacter pylori* là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh viêm, loét và ung thư dạ dày. Hiện nay, tỷ lệ nhiễm vi khuẩn *H. pylori* chiếm hơn 50% dân số thế giới, trong đó 25% ở các nước phát triển và trên 80% ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam tỷ lệ này là 70-90% dân số. Việt Nam cũng là nước có tỷ lệ mắc ung thư dạ dày cao nhất trong số các nước Đông nam Á. Vì vậy việc tiệt trừ *H. pylori* thành công rất cần thiết để giảm bớt gánh nặng kinh tế và bệnh tật do vi khuẩn này gây ra [1]. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh clarithromycin và levofloxacin của vi khuẩn *H. pylori* ngày càng phổ biến. Nguyên nhân của các trường hợp điều trị thất bại phổ biến có thể do sự dung nạp kém của thuốc, sự đề kháng kháng sinh và do tái nhiễm *H. pylori.* Trong đó, sự đề kháng kháng sinh có vai trò quan trọng nhất đối với gia tăng tính kháng thuốc ở vi khuẩn *H. pylori*. Sự dung nạp thuốc kém có thể do bản chất di truyền của bệnh nhân, điển hình là liên quan đến các gene của hệ thống biến dưỡng thuốc trong cơ thể [2]. Cùng với sự phát triển của khoa học, đặc biệt trong Y học, với sự ứng dụng của công nghệ sinh học và sinh học phân tử trong chẩn đoán *H. pylori* và theo dõi điều trị đã giúp ích nhiều cho bệnh nhân. Một số công trình nghiên cứu về tính đề kháng kháng sinh có sữ dụng

kỹ thuật giải trình tự gene để xác định tính đề kháng kháng sinh *H. pylori* ở nhiều nơi khác nhau. Tuy nhiên, việc đánh giá và xác định này chưa được thực hiện nghiên cứu nhiều ở các tỉnh miền tây và chưa có nghiên cứu nào thực hiện ở tỉnh Bạc Liêu. Vì vậy, việc nghiên cứu tình hình đề kháng kháng sinh clarithromycin và levofloxacin rất cần thiết và có ý nghĩa dịch tễ trên địa bàn tỉnh Bạc Liêu. Nhằm góp phần phát hiện vi khuẩn *H. pylori* đề kháng kháng sinh clarithromycin và levofloxacin và điều trị bệnh viêm dạ dày hiệu quả. "Nghiên cứu đột biến kháng clarithromycin và levofloxacin của vi khuẩn Helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm dạ dày tại Bệnh viện Đa khoa Bạc Liêu và Bệnh viện Thanh vũ Medic Bạc Liêu năm 2022-2023'' được thực hiện với mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ đột biến gen 23S rRNA và gyrA kháng clarithromycin và levofloxacin của vi khuẩn H. pylori ở bệnh nhân viêm dạ dày bằng kỹ thuật giải trình tự gene Sanger. (2) Tìm hiểu một số yếu tố liên quan với tình trạng đột biến đề kháng kháng sinh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Đa khoa Bạc Liêu và Bệnh viện Đa khoa Thanh vũ Medic Bạc Liêu được chẩn đoán viêm dạ dày, có chỉ định nội soi dạ dày và lấy mẫu sinh thiết niêm mạc dạ dày từ năm 2022-2023.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân lấy mẫu sinh thiết và làm thử nghiệm test urease nhanh dương tính. Phát hiện *H. pylori* dương tính bằng phương pháp PCR. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đang có thai và cho con bú. Tiền sử mổ dạ dày. Hội chứng Zollinger-Ellison. Đang điều trị bằng thuốc ức chế bơm proton, chẹn thụ thể β, EBMT, thuốc kháng sinh trong vòng 1 tháng.

- Thời gian và địa điểm thực hiện nghiên cứu:

Từ ngày 8/2022 đến 8/2023, tại Bệnh viện Đa khoa Bạc Liêu và Bệnh viện Đa khoa Thanh vũ Medic Bạc Liêu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang có phân tích.

- Cỡ mẫu: Theo nghiên cứu của Trần Thiện Trung và cộng sự năm (2017), cho thấy tỷ lệ các đột biến đề kháng kháng sinh của CLA là 83,3%, LVX là 20%. Tương ứng với p= 0,833 và 0,2. Chọn p= 0,2 để lấy cỡ mẫu lớn nhất. d: sai số cho phép trong nghiên cứu d = 0,1. Thay các giá trị trên vào công thức, số mẫu dương tính tham gia vào nghiên cứu là n = 62 mẫu.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

- Nội dung nghiên cứu:

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: Tuổi, giới tính.

Xác định tỷ lệ đột biến kháng clarithromycin và levofloxacin của vi khuẩn *H. pyori* và các dạng đột biến.

Các yếu tố liên quan đến sự đề kháng, đột biến clarithromycin và levofloxacin của vi khuẩn *H. pylori*.

- Phương tiện nghiên cứu: Máy nội soi, bộ dụng cụ lấy mẫu sinh thiết, bộ dụng cụ thu thập mẫu sinh thiết, bộ dụng cụ xử lý mẫu sinh thiết, bộ dụng cụ tách chiết mẫu sinh thiết, tủ lạnh 2-14°C, tủ lạnh âm sâu -40 đến -86°C thùng vận chuyển mẫu, các máy xét nghiệm: Máy ABI 3130, Máy Rotor-Gene - Quiagen, micropipette đơn kênh thể tích, máy ly tâm, máy vortex. Máy lắc trộn, tủ an toàn sinh học cấp II và tủ chuẩn bị PCR, máy ly tâm

ống 1,5/2,0 mL, máy gia nhiệt khô, máy quang phổ định lượng acid nucleic/protein, Các phụ lục thu thập thông tin, văn phòng phẩm, máy tính.

- Kỹ thuật thu thập số liệu: Sử dụng phụ lục 1 để thu thập các dữ liệu thông tin của đối tượng nghiên cứu về: Thông tin hành chính, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Quy trình nghiên cứu và thu thập số liệu gồm các bước nghiên cứu: thu thập số liệu, thu thập mẫu sinh thiết test urease nhanh dương tính, xử lý mẫu sinh thiết, tách chiết DNA, thực hiện phản ứng real-time PCR dương tính, khuếch đại đoạn gene kháng kháng sinh clarithromycin và levofloxacin, gửi mẫu giải trình tự gen, nhận và đọc kết quả giải trình tự, tổng hợp và phân tích số liệu.

- Phân tích dữ liệu: Xác định sự hiện diện của các dạng đột biến bằng phần mềm Bio Edit. Tất cả các dữ liệu được mã hoá dưới dạng các biến. Phần mềm sử dụng SPSS 26.0 và các phần mềm tin học xử lý, nhập liệu.

- Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Dược cần Thơ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 63 mẫu sinh thiết bệnh nhân dương tính vi khuẩn *H. pylori* chúng tôi thu được kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

- Nhóm tuổi và giới tính

Bảng 1. Phân bố tuổi và giới tính đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
≤30	7	11,1	1	1,6	8	12,7
30-39	8	12,7	8	12,7	16	25,4
40-49	6	9,5	19	30,2	25	39,7
50-59	3	4,8	3	4,8	6	9,6
≥60	2	3,2	6	9,5	8	12,7
Tổng số	26	41,3	37	58,7	63	100
Tuổi trung bình (42,8 ± 13,8) tuổi						

Nhận xét: Phần lớn nhóm tuổi trong nghiên cứu chiếm tỷ lệ cao nhất từ 40-49 tuổi chiếm (39,7%), thấp nhất là 50-59 (9,5%), độ tuổi ≤30 và ≥60 chiếm tỷ lệ bằng nhau là 12,7%. Đối tượng viêm dạ dày được chỉ định nội soi ở nữ giới chiếm 58,7%, và nam giới là 41,3%.

3.2. Kết quả đột biến kháng clarithromycin và levofloxacin của *H. pylori* bằng phương pháp giải trình tự gen

Bảng 2. Tỷ lệ các dạng đột biến kháng clarithromycin

Kiểu gene	Đột biến A2142G		Kiểu gene	Đột biến A2143G		Kiểu gene	Đột biến T2182C	
	n	%		n	%		n	%
A	62	98,4	A	27	42,8	T	12	19,1
G	1	1,6	G	36	57,2	C	51	80,9
Tổng	63	100	Tổng	63	100	Tổng	63	100

Nhận xét: Đa phần trong nghiên cứu là dạng đột biến T2182C chiếm tỷ lệ cao nhất (80,9%) kế tiếp A2143G chiếm (57,2%) và cuối cùng là đột biến A2142G chỉ (1,6%). Trong đó, có tới (85,7%) mẫu dương tính với các đột biến trên.

Bảng 3. Tỷ lệ các dạng đột biến kháng levofloxacin

Vị trí	Amino acid	n	%
D86N	D / Aspartic acid	63	100
N/T87K/I/H	N / Asparagine	40	63,5
	K / Lysine	20	31,7
	I / Isoleucine	2	3,2
	H / Histidine	1	1,6
A88V/M	A / Alanine	63	100
D91/N/Y/G	D / Aspartic acid	44	71,4
	N / Asparagine	8	12,7
	Y / Tyrosine	1	1,6
	G / Glycine	10	15,8
A92M	A / Alanine	63	100

Nhận xét: Hai vị trí đột biến phổ biến trong quần thể mẫu là vị trí 87 và 91. Đối với vị trí 87 đột biến dạng N87K cao nhất chiếm 31,7%, kế tiếp là dạng đột biến T87I chỉ có 3,2%. Đặc biệt một dạng đột biến mới được phát hiện trong nghiên cứu, có khả năng tạo tính kháng với levofloxacin là 87H chiếm tỷ lệ 1,6%. Đối với vị trí đột biến 91, dạng vị trí đột biến D91N và D91G chiếm tỷ lệ lần lượt là 12,7% và 15,8% và dạng đột biến D91Y chiếm tỷ lệ 1,6%.

3.3. Mối liên quan giữa đột biến đề kháng clarithromycin và levofloxacin với các đặc điểm khác

Bảng 4. Liên quan giữa nhóm tuổi và đột biến đề kháng kháng sinh clarithromycin

Nhóm tuổi	Đột biến đề kháng kháng sinh Clarithromycin		OR (95% CI)	p
	Có (%)	Không (%)		
<30	7(87,5)	1(12,5)	1,615(0,140-18,581)	0,700
30-39	13(81,3)	3(18,8)	0,609(0,048-7,758)	0,702
40-49	23(92)	2(8)	0,001(0,001- -)	0,999
50-59	6(100)	0	4,200(0,332-53,123)	0,268
≥60	5(62,5)	3(37,9)	Ref	-
Tổng	54(85,7)	9(14,3)		

Nhận xét: Nhóm tuổi 50-59 có tỷ lệ đột biến đề kháng kháng sinh clarithromycin cao hơn các nhóm còn lại. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Liên quan giữa nhóm tuổi và đột biến đề kháng kháng sinh Levofloxacin

Nhóm tuổi	Đột biến đề kháng kháng sinh Levofloxacin		OR (95% CI)	p
	Có (%)	Không (%)		
<30	1(12,5)	7(87,5)	0,065(0,006-0,679)	0,022
30-39	11(68,8)	5(31,3)	0,080(0,008-0,762)	0,028
40-49	16(64)	9(36)	0,029(0,001-0,574)	0,020
50-59	5(83,3)	1(16,7)	0.048(0,003-0,665)	0,024
≥60	6(75)	2(25)	Ref	-
Tổng	39(61,9)	24(38,1)		

Nhận xét: Nhóm tuổi 50-59 có tỷ lệ đột biến đề kháng kháng sinh levofloxacin cao hơn các nhóm còn lại. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p <0,05.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung và kết quả nội soi của đối tượng nghiên cứu

Qua nghiên cứu của chúng tôi (bảng1) độ tuổi trung bình của 63 bệnh nhân viêm dạ dày trong quần thể nghiên cứu là (42,8 ± 13,8) tuổi. Chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình trong nghiên cứu xấp xỉ với các mẫu nghiên cứu khác; tuy nhiên, vẫn cao hơn, và thấp hơn một số nghiên cứu khác nhưng không có sự khác biệt đáng kể. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi lại khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thành Nam năm 2021 là (40,2 ± 13,7) [3]. Đào Thanh năm 2021 là (46,1 ± 14) [4]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu thấp hơn so với của Park và cộng sự năm 2020 là (60,5 ± 13,1) [5]. Hanafiah với cộng sự năm 2019 là (52,4 ± 16,4) [6]. Sự khác biệt này có thể là do độ tuổi nhỏ nhất được chọn trong nghiên cứu của chúng tôi là 13 tuổi trong khi nghiên cứu của Park là 21, và của Hanafiah là 18. Về nhóm tuổi từ 40-49 chiếm tỷ lệ là 39,7%, kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thành Nam năm 2021 là 29,7%.

Bệnh nhân nữ trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 58,7%, cao hơn bệnh nhân nam là 41,3%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng cùng với một số tác giả trong nước những năm gần đây tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở nữ cao hơn nam, Nghiên cứu của Nguyễn Thành Nam và cộng sự năm 2021 là 57,1% [3]. Nguyễn Đăng khoa năm 2021 là 56% [7].

4.2. Kết quả đột biến kháng clrithromycin và levofloxacin của H. pylori bằng phương pháp giải trình tự gen

Bằng phương pháp giải trình tự gene trực tiếp, kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến kháng clarithromycin chiếm tỷ lệ rất cao là 85,7%, một số đột biến điểm của gene 23S rRNA các vị trí quan trọng như A2143G và A2142G chiếm tỷ lệ lần lượt 57,2%, 1,6% và T2182C chiếm tỷ lệ cao nhất là 80,9%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cao hơn của Đào Thanh năm 2021 tại Tiền Giang có tỷ lệ 77,5% [4]. Mẫu nghiên cứu kháng clarithromycin, tỷ lệ các dạng đột biến cũng có tỷ lệ thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi là A2143G và A2142G lần lượt 68,1%,14,2% và các dạng khác là 6,3%.

Trần Văn Huy và Cộng sự (2018) đã công bố một nghiên cứu xác định mức độ phổ biến của các đột biến gene 23S rRNA của chủng *H. pylori* ở Việt Nam bằng phương pháp PCR. Kết quả đột biến A2143G được phát hiện trong 36,1% mẫu, đột biến A2142G là 3,6% [8].

Đối với đột biến kháng levofloxacin kết quả nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ kháng là 61,9%. Nghiên cứu của chúng tôi khá cao so với một số nghiên cứu khác trong nước và ngoài nước. Nguyễn Đăng Khoa năm 2021 là 39,6% [7]. Cui với cộng sự năm 2021 ở Trung quốc là 31,0% [2]. Các dạng đột biến trên gene *gyrA* tỷ lệ đột biến ở 2 vị trí phổ biến là 87 và 91, chủ yếu là N87K 31,7% và D91G 15,8%, D91N 12,7% các dạng còn lại như T87I, D91Y chiếm tỷ lệ lần lượt 3,2%, 1,6%.

Trần Thị Như Lê và cộng sự (2021) đã nghiên cứu đột biến kháng levofloxacin trên gene *gyrA, gyrB* của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng thu nhận 65 bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng nhiễm *H. pylori*, trong đó có 37/65 (56,9%) bệnh nhân kháng levofloxacin [9].

Tỷ lệ trên cho thấy nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả cao hơn những nghiên cứu trước đó, sự khác biệt có thể do địa lý và thấy được rằng tình trạng kháng kháng sinh ngày càng tăng dần theo thời gian.

4.3. Mối liên quan giữa đột biến đề kháng clarithromycin và levofloxacin với các đặc điểm khác

Đa phần cho thấy tỷ lệ kháng chung của clarithromycin và levofloxacin ở nhóm tuổi

50-59 chiếm tỷ lệ cao nhất là 100%, và 83,3%. Trong đó, ở nhóm tuổi 30-39 chiếm tỷ lệ lần lượt kháng clarithromycin và levofloxacin là 81,3%, 68,8%, kết quả ở bảng 4 và 5 cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh ở nhóm tuổi từ 40 trở lên cao hơn nhóm tuổi dưới 40. Nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ năm 2018 tỷ lệ đề kháng kháng sinh clarithromycin nhóm dưới 30 tuổi là 51,7% so với nhóm trên 30 tuổi là 77,4%, đề kháng kháng sinh levofloxacin trên 40 và dưới 40 lần lượt là 50%, 34,0% với p=0,049 [10]. Tuy nhiên Nghiên cứu của Đào Thanh năm 2021, tỷ lệ đề kháng clarithromycin ở nhóm tuổi dưới 30 cao nhất chiếm tỷ lệ 85% [4]. Nguyễn Đăng Khoa Năm 2021 tỷ lệ đề kháng ở nhóm tuổi dưới 40 cao hơn nhóm tuổi từ 40 trở lên là 45,7% so với 35% [2], sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về đặc điểm dân số học trong mỗi quần thể nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy đã xác định được tỷ lệ đột biến gene 23S rRNA và gyrA kháng clarithromycin và levofloxacin của vi khuẩn H. pylori rất cao và các vị trí đột biến quan trọng. Tỷ lệ đột biến kháng thuốc ngày càng tăng vì thế rất cần được quan tâm trong điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Venneman K, et al. The epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in Europe and the impact of lifestyle on its natural evolution toward stomach cancer after infection: A systematic review. *Helicobacter*. 2018. 23(3), e12483, doi.org/10.1111/hel.12483.
2. Rongli Cui, Zhiqiang Song, Baojun Suo, et al. Correlation Analysis Among Genotype Resistance, Phenotype Resistance and Eradication Effect of *Helicobacter pylori*. *Infect Drug Resist*. 2021. 14, 1747-1756, doi.org/10.2147/IDR.S305996.
3. Nguyễn Thành Nam. Nghiên cứu tình hình phát hiện vi khuẩn *Helicobacter pylori* trong nước bọt bằng kỹ thuật REAL-TIME PCR trên bệnh nhân viêm, loét dạ dày-tá tràng tại Bệnh viện trường đại học Y Dược Cần Thơ năm 2020-2021. Luận văn thạc sỹ xét nghiệm Y học. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. 2021. 88.
4. Đào Thanh. Ứng dụng kỹ thuật REALTIME-PCR phát hiện đột biến kháng clarithromycin của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm dạ dày tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm Tiền Giang năm 2020-2021. Luận văn thạc sỹ xét nghiệm Y học. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. 2021. 113.
5. Park J Y, Shin T S, Kim j H, et al. The prevalence of multidrug resistance of *Helicobacter pylori* and Its impact on eradication in Korea from 2017 to 2019: A Single-center study. *Antibiotics (Basel)*. 2020. 9 (10), 1-11, doi.org/10.3390/antibiotics9100646.
6. Hanafiah A, Binmaeil H, Raja Ali R A, et al. Molecular characterization and prevalence of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Kuala Lumpur, Malaysia. *Infect Drug Resist*. 2019. (12), 3051-3061, doi:10.2147/IDR.S219069.
7. Nguyễn Văn Khoa. Ứng dụng kỹ thuật etest xác định kháng thuốc và kỹ thuật giải trình tự gen phát hiện đột biến kháng levofloxacin của vi khuẩn *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm Tiền Giang năm 2020-2021. Luận văn thạc sỹ xét nghiệm Y học. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. 2021. 110.
8. Trần Văn Huy và cộng sự. *Helicobacter pylori* 23S rRNA gene mutations associated with clarithromycin resistance in chronic gastritis in Vietnam. *J Infect Dev Ctries*. 2018. 12(7), 526-532, doi.org/10.3855/jidc.10000.
9. Trần Thị Như Lê, Nguyễn Vũ Trung, Trần Ngọc Ánh. Đột biến kháng levofloxacin trên gen gyrA, gyrB của *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng. *Tạp chí nghiên cứu Y học*. 2021. 150, 69-70, doi.org/10.52852/tcncyh.v150i2.727.
10. Đặng Ngọc Quý Huệ. Nghiên cứu tỷ lệ kháng clarithromycin, levofloxacin của *Helicobacter pylori* bằng Epsilometer và hiệu quả của phác đồ EBMT ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Dược Huế. 2018. 213.