

nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt của nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của những tác giả khác. Trình độ học vấn của mẹ thể hiện qua cách nuôi dưỡng và chăm sóc trẻ. Bà mẹ có học vấn cao sẽ dễ dàng trong việc tiếp thu các thông tin về cách nuôi dưỡng con cũng như cách xử trí đúng khi con bị bệnh. Tuy nhiên, nhiều trường hợp người chăm sóc trực tiếp cho trẻ không phải bà mẹ, điều này sẽ ảnh hưởng đến thực hành nuôi dưỡng trẻ.

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy liên quan giữa thực hành nuôi con bằng sữa mẹ như thời gian bú mẹ hoàn toàn, thời gian cai sữa với tình trạng dinh dưỡng ở trẻ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu có thể chưa đủ lớn, ngoài ra các đối tượng trong nghiên cứu của đều có các vấn đề về dinh dưỡng kèm theo như bệnh lý, hoặc các sai lầm nuôi dưỡng khác... Vì vậy, cần có những nghiên cứu lớn và sâu hơn để đánh giá ảnh hưởng của từng yếu tố đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ trẻ SDD ở cả ba thể còn cao, ngoài ra có 1 tỷ lệ không nhỏ trẻ thừa cân béo phì. Một số yếu tố có liên quan đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ, trong đó tỷ lệ SDD thể nhẹ cân cao hơn

ở nhóm trẻ cân nặng lúc sinh thấp so với nhóm trẻ có cân nặng khi sinh bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Viện Dinh Dưỡng (2006)**, "Tình trạng dinh dưỡng trẻ em và bà mẹ năm 2005", Nhà xuất bản Y Học.
2. **Chu Thị Phương Mai, Nguyễn Thị Việt Hà (2014)**. Đánh giá tình trạng suy dinh dưỡng và một số yếu tố ảnh hưởng đến dinh dưỡng của trẻ từ 6-24 tháng tuổi tại Phòng khám Dinh dưỡng, Bệnh viện Nhi Trung ương. Tạp chí Nhi khoa.
3. **Phạm Văn Hoan, Nguyễn Lan Phương và cộng sự (2009)**. Thực trạng suy dinh dưỡng trẻ em dưới 5 tuổi, kiến thức thực hành nuôi con của bà mẹ ở Xã Phù Linh, Sóc Sơn, Hà Nội 2008. Tạp chí DD&TP, 5 (2).
4. **Organization WH. UNICEF/WHO/The World Bank Group joint child malnutrition estimates: levels and trends in child malnutrition: key findings of the 2020 edition. 2020.**
5. **Brabin BJ, Premji Z, Verhoeff F.** An analysis of anemia and child mortality. The Journal of nutrition. 2001;131(2):636S-648S.
6. **Kátia B.R.S, Jullyana F.R.A, and all (2010)**. Association between malnutrition in children living in favelas, maternal nutritional status, and environmental factors. Journal de Pediatria, 86(3), 215-220.
7. **WHO, UNICEF, USAID, AED, UCDAVIS and IFPRI (2008)**, Indicators for assessing infant and young child feeding practices, Consensus meeting, Washington, DC, pp. 5-11.

KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA GENOTYPE VÀ TÌNH TRẠNG KHÁNG CLARITHROMYCIN CỦA HELICOBACTER PYLORI Ở BỆNH NHÂN VIÊM LOÉT DẠ DÀY TÁ TRÀNG

Đào Thanh¹, Trần Đỗ Hùng², Trần Thị Như Lê²,
Nguyễn Văn Lâm², Tạ Văn Trâm⁴, Nguyễn Ngọc Hằng⁴, Liêu Trường Khánh⁵,
Lê Thị Gái², Bùi Ngọc Niệm², Âu Xuân Sâm², Huỳnh Minh Trúc³

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tình trạng kháng clarithromycin đang gia tăng trên toàn thế giới và là nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến thất bại trong điều trị Helicobacter pylori. **Mục tiêu nghiên cứu:** xác định tỷ lệ kháng clarithromycin của Helicobacter pylori ở bệnh nhân

viêm, loét dạ - tá tràng và mối liên quan giữa genotype và tình trạng kháng clarithromycin của Helicobacter pylori. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên các bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng tại tỉnh Tiền Giang 5/2020 đến tháng 5/2021. Những bệnh nhân được phỏng vấn, khám lâm sàng, thu thập mẫu niêm mạc dạ dày tá tràng. Bệnh nhân được xác định nhiễm Helicobacter pylori khi có ít nhất 2 xét nghiệm nhuộm gram, urease test dương hoặc xét nghiệm nuôi cấy định danh dương tính với Helicobacter pylori. Helicobacter pylori được xác định kháng clarithromycin bằng kỹ thuật E-test và xác định genotype bằng kỹ thuật Realtime-PCR. **Kết quả:** Tỷ lệ đề kháng clarithromycin của vi khuẩn Helicobacter pylori trên bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 77,3%. Nhóm bệnh nhân nhiễm chủng Helicobacter pylori mang genotype cagA(+) có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao hơn nhóm bệnh nhân nhiễm chủng Helicobacter pylori mang

¹Trung tâm Y tế huyện Thới Lai

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

³Trung tâm Kiểm soát bệnh tật Cần Thơ

⁴Bệnh viện Đa Khoa Trung Tâm Tiền Giang

⁵Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thanh

Email: daothanhtl1980@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.8.2021

Ngày phản biện khoa học: 29.9.2021

Ngày duyệt bài: 5.10.2021

genotype *cagA*(-), với OR (KTC95%): 11,25 (1,11-114,37), $p=0,024$. **Kết luận:** bệnh nhân dương tính với *Helicobacter pylori* chủng *cagA*(+) nên được quan tâm đặc biệt do có khả năng đề kháng kháng sinh clarithromycin tăng cao.

Từ khóa: *Helicobacter pylori*, kháng kháng sinh, *cagA*, *vacA*

SUMMARY

EVALUATION OF RELATION BETWEEN HELICOBACTER PYLORI GENOTYPES AND CLARITHROMYCIN RESISTANCE IN PATIENTS HAD GASTRODUODENAL ULCER AND GASTRITIS

Background: Clarithromycin resistance is increasing worldwide and is the most common cause of *Helicobacter pylori* treatment failure. **Objectives:** This study aims to determine the rate of clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in patients with inflammation, gastric ulcer - duodenal ulcer and the relationship between genotype and clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori*. **Materials and methods:** This cross-sectional study was conducted on peptic ulcer patients in Tien Giang province from May 2020 to May 2021. Participants were interviewed, clinically examined, and collected samples of gastrointestinal mucosa. Patients were identified as *Helicobacter pylori* infection by gram stain, positive urease test or positive culture microbiology test in *Helicobacter pylori*. Clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* was determined by E-test method and determined genotype by Realtime-PCR technique. **Results:** The rate of clarithromycin resistance of *Helicobacter pylori* in patients participating in the study was 77.3%. The group of patients infected with the *Helicobacter pylori* strain carrying the *cagA*(+) genotype had a higher rate of antibiotic resistance than the group of patients infected with the *Helicobacter pylori* strain carrying the *cagA*(-) genotype, with an OR (95%CI): 11.25 (1.11-114.37), $p=0.024$. **Conclusions:** *Helicobacter pylori cagA*(+)-positive patients should receive special attention because of their increased resistance to clarithromycin.

Key words: *Helicobacter pylori*, antibiotic resistance, *CagA*, *VacA*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Helicobacter pylori là nguyên nhân của bệnh viêm loét dạ dày tá tràng và ung thư dạ dày. Điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* phổ biến nhất hiện nay có 5 loại kháng sinh được sử dụng gồm amoxicillin, tetracycline, metronidazole, clarithromycin, levofloxacin. Phác đồ điều trị *Helicobacter pylori* thường kết hợp ít nhất 2 loại kháng sinh, trong đó kháng sinh clarithromycin đóng vai trò quan trọng trong phác đồ 3 thuốc gồm thuốc ức chế bơm proton (PPI-Proton-pump inhibitor). Hiệu quả của phác đồ này ngày càng giảm do tình hình đề kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* ngày càng gia tăng trên toàn thế giới, đặc biệt là clarithromycin là một kháng

sinh chủ lực trong điều trị diệt trừ *Helicobacter pylori* [9]. Hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* giảm từ 90% xuống 60%-70% và có liên quan chặt chẽ đến sự đề kháng kháng sinh clarithromycin của *Helicobacter pylori* [3].

Chẩn đoán sớm đề kháng kháng sinh giúp giảm nguy cơ thất bại trong điều trị, hơn nữa việc xác định tỷ lệ đề kháng clarithromycin có ý nghĩa quan trọng trong việc chọn lựa phác đồ phù hợp trong điều trị *Helicobacter pylori* với quần thể bệnh nhân trong từng khu vực. Ngoài ra xác định genotype *Helicobacter pylori* có ý nghĩa dự báo các biến chứng kháng thuốc, ung thư dạ dày tá tràng nhằm giúp cho bác sĩ tích cực hơn trong công tác điều trị. Các gen độc lực của *Helicobacter pylori* nằm trong một đoạn DNA có kích thước 35 - 40 kbp được gọi là đảo gây bệnh. Gen liên kết với độc tố tế bào A (*CagA* - Cytotoxin-associated gene A) và độc tố tạo không bào (*VacA* - vacuolating cytotoxin) là những gen được nghiên cứu nhiều nhất trong số những gen khác. Gen *CagA* được phân lập hơn 50% chủng *Helicobacter pylori*, vai trò làm tăng khả năng loét dạ dày và phát triển ung thư dạ dày. Gen *VacA* mã hóa cytotoxin A không bào, làm tăng nguy cơ loét đường tiêu hóa và ung thư dạ dày.

Mặc dù thực tế là gen *VacA* đã được phân lập từ tất cả các chủng *Helicobacter pylori*, nhưng sự biến đổi alen được tìm thấy do sự đa hình ở hai vùng *VacA* đáng kể. Vùng đầu tiên là vùng được gọi là vùng tín hiệu s (signal) và vùng thứ hai nằm ở giữa gen được gọi là vùng giữa m (middle). Hai alen của vùng m, m1 và m2, và hai alen của peptid tín hiệu s1 và s2 đã được xác định. Các dòng vi khuẩn sở hữu s1m1 có độc tính tế bào cao hơn, làm tăng khả năng viêm, teo dạ dày và ung thư biểu mô dạ dày so với các dòng vi khuẩn có kết hợp s2m2 hoặc s2 m1 [5]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với 2 mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ kháng clarithromycin của Helicobacter pylori ở bệnh nhân viêm, loét dạ dày - tá tràng đến khám và điều trị tại bệnh viện đa khoa Trung tâm Tiền Giang*

2. *Mô tả sự liên quan giữa genotype của các chủng Helicobacter pylori và tình trạng đề kháng clarithromycin của Helicobacter pylori gây bệnh viêm, loét dạ dày - tá tràng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu: bệnh nhân được nội soi dạ dày - tá tràng và lấy mẫu sinh thiết chẩn đoán bị viêm, loét và nhiễm *Helicobacter pylori* bằng xét nghiệm urease tại phòng nội soi Bệnh

viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang từ tháng 5 năm 2020 đến tháng 5 năm 2021, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có tiền sử mổ dạ dày, đang dùng thuốc ức chế bơm proton, đang dùng thuốc chống đông, dùng kháng sinh 1 tháng trước khi nội soi, đang có thai và cho con bú.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả có phân tích.

2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu theo công thức:

$$n = z^2 \frac{P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu

z: hệ số tin cậy, với $\alpha = 0,05 \rightarrow z = 1,96$

d (sai số cho phép) = 0,08

P: kết quả nghiên cứu của Dương Thị Thanh năm 2018 cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh clarithromycin là 96,2% [4] $\rightarrow P = 0,962$. Vậy n tính được và làm tròn là 22 mẫu.

Chọn mẫu thuận tiện. Tất cả các bệnh nhân được nội soi chẩn đoán bị viêm, loét dạ dày – tá tràng xác định có nhiễm *Helicobacter pylori* bằng thử nghiệm urease dương tính thỏa tiêu chuẩn chọn tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang từ 01/5/2020 cho đến khi đủ mẫu.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu. Thu thập dữ liệu dựa trên phiếu thu thập số liệu xây dựng sẵn về đặc điểm dân số - xã hội học như: giới tính, tuổi, trình độ học vấn, nghề nghiệp, nơi sống; các đặc điểm về tiền sử sử dụng rượu bia, hút thuốc lá; đặc điểm lâm sàng: triệu chứng của viêm – loét dạ dày; đặc điểm cận lâm sàng: vị trí tổn thương trên nội soi.

Xác định tỷ lệ đề kháng clarithromycin của *Helicobacter pylori* dựa vào nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum inhibitory concentration – MIC) của kết quả kháng sinh đồ bằng kỹ thuật E-test: xác định vi khuẩn *Helicobacter pylori* nhạy với kháng sinh clarithromycin khi MIC $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$, kháng với kháng sinh clarithromycin khi MIC $> 0,5 \mu\text{g/mL}$. Xác định các kiểu gen CagA, VacA bằng PCR và giải trình tự. Tách chiết DNA: từ mảnh sinh thiết.

Các kỹ thuật trong nghiên cứu:

Thử nghiệm urease test: dùng kim vô trùng lấy mẫu mô dạ dày được sinh thiết đầu tiên ở hang vị, để vùi mẫu mô này ngập trong giếng gel Pylori-test. Kết quả được đọc trong vòng 1 giờ. Nếu dung dịch đổi màu hồng cánh sen là dương tính *Helicobacter*.

Kỹ thuật nhuộm Gram: nhỏ dung dịch gentian lên tiêu bản, sau 1 - 2 phút rửa tiêu bản

bằng nước. Nhỏ dung dịch cố định màu lugol để 30 giây sau đó rửa nước. Nhỏ cồn 95° lên tiêu bản để tẩy màu. Khi thấy màu tím trên lam kính vừa phải hết thì rửa nước ngay. Nhỏ dung dịch safranin để 1 - 2 phút, rửa nước kỹ, để khô, soi kính hiển vi (vật kính 100X, có dùng dầu soi kính). Kết quả phát hiện vi khuẩn Gram âm hình cánh chim hải âu, cong, mảnh, đầu ngã, chữ S.

Nuôi cấy định danh bằng phương pháp thông thường: mẫu bệnh phẩm sau khi nhận được cấy ngay vào môi trường chọn lọc Mueller Hinton Horse Blood Agar. Ủ ở 37°C với 3%-5% O₂, 5%-10% CO₂ và độ ẩm thích hợp. Đọc kết quả sau khi ủ 3-5 ngày. Mẫu bệnh phẩm được xác định là có sự hiện diện của vi khuẩn *Helicobacter pylori* khi có các thử nghiệm định danh sau đây: urease dương tính, catalase dương tính, oxidase dương tính.

Kỹ thuật Realtime-PCR: chuẩn bị dụng cụ; mẫu; hóa chất, tách chiết DNA bằng hệ thống tự động, chạy Realtime-PCR, đọc kết quả.

Các bệnh nhân khi vào viện được lập hồ sơ bệnh án tại Phòng Khám bệnh theo mẫu bệnh án chính thức của Bệnh viện, đồng thời được trích xuất vào phiếu thu thập số liệu. Các bệnh án chính thức và phiếu thu thập số liệu được theo dõi cho đến khi bệnh nhân ra viện. Việc theo dõi bệnh nhân và trích xuất thông tin từ bệnh án chính thức vào phiếu thu thập số liệu được thực hiện bởi đội ngũ bác sĩ của Phòng khám bệnh và các khoa điều trị Bệnh viện Đa khoa Trung tâm Tiền Giang, sau khi được tập huấn và hướng dẫn đầy đủ, cẩn thận về các yêu cầu của mục tiêu nghiên cứu chỉ tiêu đánh giá.

Dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0. Các biến số được trình bày dưới dạng bảng tần số, tỷ lệ phần trăm (%) hoặc biểu đồ. Sử dụng test thống kê Chi bình phương (Chi-square - χ^2) để xác định sự khác biệt về 2 tỷ lệ. Xác định sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với mức ý nghĩa $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm dân số - xã hội

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

| | Đặc điểm | Tần số | Tỷ lệ (%) |
|-----------|-----------|--------|-----------|
| Nhóm tuổi | ≤ 30 | 8 | 36,4 |
| | 31 - 59 | 12 | 54,5 |
| | ≥ 60 | 2 | 9,1 |
| Giới tính | Nam | 8 | 36,4 |
| | Nữ | 14 | 63,6 |
| Trình độ | Tiểu học | 5 | 22,7 |

| | | | |
|-------------------|----------------------|----|------|
| học vấn | Trung học cơ sở | 5 | 22,7 |
| | Trung học phổ thông | 7 | 31,8 |
| | Đại học | 5 | 22,7 |
| Nghề nghiệp | Cán bộ - Văn phòng | 5 | 22,7 |
| | Công nhân | 4 | 18,2 |
| | Nông dân | 5 | 22,7 |
| | Học sinh – Sinh viên | 2 | 9,1 |
| | Khác | 6 | 27,3 |
| Tiền sử hút thuốc | Có | 5 | 22,7 |
| | Không | 17 | 77,3 |
| Tiền sử uống rượu | Có | 8 | 36,4 |
| | Không | 14 | 63,6 |

Nhận xét: Nhóm tuổi 31-59 chiếm đa số (54,5%). Đa số đối tượng là nữ (63,6%). Học vấn Trung học phổ thông chiếm đa số (31,8%). Cán bộ - Văn phòng và Nông dân chiếm tỷ lệ cao nhất (22,7%). 22,7% có hút thuốc lá. 36,4% có uống rượu bia.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân tham gia nghiên cứu (n=22)

| Triệu chứng | Tần số | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------|--------|-----------|
| Đau bụng vùng thượng vị | 17 | 77,3 |
| Nóng rất thượng vị | 12 | 54,5 |
| Đầy hơi – khó tiêu | 15 | 68,2 |
| Buồn nôn | 12 | 54,5 |
| Nôn | 7 | 31,8 |

3.3. Mối liên quan giữa genotype của Helicobacter pylori và tình hình kháng clarithromycin

Bảng 4. Phân bố genotype của vi khuẩn Helicobacter pylori trong mẫu nghiên cứu

| Genotype | CagA(+) | | CagA(-) | | Tổng | |
|-------------|-----------|-------------|----------|-------------|-----------|--------------|
| | n | % | n | % | n | % |
| VacA s1/m | 2 | 9,1 | 1 | 4,5 | 3 | 13,6 |
| VacA s1/m1 | 9 | 40,9 | 1 | 4,5 | 10 | 45,5 |
| VacA s1/m2 | 6 | 27,3 | 3 | 13,6 | 9 | 40,9 |
| Tổng | 17 | 77,3 | 5 | 22,7 | 22 | 100,0 |

Nhận xét: 77,3% bệnh nhân có genotype CagA(+), 22,7% bệnh nhân có genotype CagA(-). 45,5% và 40,9% bệnh nhân có genotype VacA s1/m1 và vacA s1/m2. Chỉ có 13,6% bệnh nhân có genotype là vacA s1/m(-)

Bảng 5. Liên quan giữa genotype CagA với tình hình kháng clarithromycin (n=22)

| Genotype | Helicobacter pylori đề kháng clarithromycin | | OR | KTC95% | p |
|-------------|---|-----------------|-------|-------------|--------|
| | Có (%) | Không (%) | | | |
| CagA(+) | 15 (88,2) | 2 (11,8) | 11,25 | 1,11-114,37 | 0,024* |
| CagA(-) | 2 (40,0) | 3 (60,0) | | | |
| Tổng | 17 (77,3) | 5 (22,7) | | | |

*Fisher's Exact Test

Nhận xét: nhóm bệnh nhân nhiễm chủng Helicobacter pylori mang genotype CagA(+) có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao hơn nhóm bệnh nhân nhiễm chủng Helicobacter pylori mang genotype CagA(-), với OR (KTC95%): 11,25 (1,11-114,37), p=0,024.

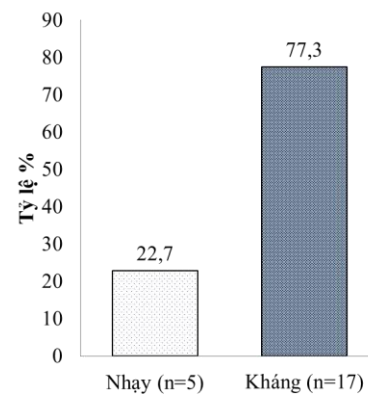
Nhận xét: Triệu chứng phổ biến nhất là đau bụng vùng thượng vị (77,3%) và đầy hơi khó tiêu (68,2%).

Bảng 3. Phân bố vị trí tổn thương trên nội soi của bệnh nhân tham gia nghiên cứu (n=22)

| Vị trí tổn thương | Tần số | Tỷ lệ (%) |
|-------------------|--------|-----------|
| Hang vị | 17 | 77,3 |
| Thân vị | 3 | 13,6 |
| Khác | 2 | 9,1 |

Nhận xét: Vị trí tổn thương phổ biến nhất là tại hang vị (77,3%).

3.2. Tình trạng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn Helicobacter pylori



Biểu đồ 1. Tỷ lệ tình trạng đề kháng clarithromycin của vi khuẩn Helicobacter pylori trên bệnh nhân tham gia nghiên cứu (n=22)

Nhận xét: Tỷ lệ đề kháng clarithromycin của vi khuẩn Helicobacter pylori trên bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 77,3%.

Bảng 6. Liên quan giữa genotype VagA với tình hình kháng clarithromycin (n=22)

| Genotype | Helicobacter pylori đề kháng clarithromycin | | OR | KTC95% | p |
|-------------|---|-----------------|------|------------|--------|
| | Có (%) | Không (%) | | | |
| VacA s1/m | 2 (66,7) | 1 (33,3) | Ref. | - | - |
| VacA s1/m1 | 7 (70,0) | 3 (30,0) | 0,86 | 0,06-13,48 | 1,000* |
| VacA s1/m2 | 8 (88,9) | 1 (11,1) | 0,25 | 0,10-5,99 | 0,455* |
| Tổng | 17 (77,3) | 5 (22,7) | | | |

*Fisher's Exact Test

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đề kháng clarithromycin giữa các nhóm bệnh nhân nhiễm các chủng Helicobacter pylori mang genotype VagA về tỷ lệ đề kháng clarithromycin ($p > 0,05$).

Bảng 7. Liên quan giữa kết hợp genotype VagA và CagA với tình hình kháng clarithromycin (n=22)

| Genotype | Helicobacter pylori đề kháng clarithromycin | | Tổng | p |
|---------------------|---|-----------------|------------------|-------|
| | Có (%) | Không (%) | | |
| CagA(-) + VacA S1m | 0 (0,0) | 1 (100,0) | 1 (4,5) | 0,096 |
| CagA(+) + VacA S1m | 2 (100,0) | 0 (0,0) | 2 (9,1) | |
| CagA(-) + VacA S1m1 | 0 (0,0) | 1 (100,0) | 1 (4,5) | |
| CagA(+) + VacA S1m1 | 7 (77,8) | 2 (22,2) | 9 (40,9) | |
| CagA(-) + VacA S1m2 | 2 (66,7) | 1 (33,3) | 3 (13,6) | |
| CagA(+) + VacA S1m2 | 6 (100,0) | 0 (0,0) | 6 (27,3) | |
| Tổng | 17 (77,3) | 5 (22,7) | 22(100,0) | |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đề kháng clarithromycin giữa các nhóm bệnh nhân nhiễm các chủng Helicobacter pylori mang kết hợp genotype VacA và CagA về tỷ lệ đề kháng clarithromycin ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng đề kháng kháng sinh của vi khuẩn Helicobacter pylori. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đột biến đề kháng kháng sinh clarithromycin của Helicobacter pylori trong mẫu nghiên cứu là 77,3%. Kết quả này cho thấy tỷ lệ đột biến đề kháng kháng sinh clarithromycin tại Tiền Giang rất cao. Điều này có thể giải thích do việc sử dụng kháng sinh nhóm macrolid hiện nay quá rộng rãi. Việc tiêu thụ nhiều kháng sinh clarithromycin, đặc biệt là trong điều trị các bệnh đường hô hấp, có lẽ là nguyên nhân chính làm tăng sức đề kháng của Helicobacter pylori với clarithromycin. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cảnh báo việc sử dụng quá mức kháng sinh clarithromycin trong cộng đồng tại Tiền Giang.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Đặng Ngọc Quý Huệ năm 2014-2016 tại bệnh viện Thống Nhất (Đồng Nai) trên 153 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh clarithromycin của Helicobacter pylori là 72,6% [6]. Theo nghiên cứu của Ratha Korn Vilaichone tại các nước Đông Nam Á năm 2015 cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh clarithromycin thay đổi ở các nước Đông Nam Á, cao ở Việt Nam (30%) và Cambodia (43%), trung bình đến cao ở Singapore (17%) và thấp ở

Malaysia (6,8%), Philippines (2%) và Myanmar (0%)[7]. Theo kết quả nghiên cứu của Trần Văn Huy giai đoạn 2012-2014 và 2015-2017 tại miền Trung cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh clarithromycin là 53,8%, tăng từ 40,4% năm 2012-2014 lên 70,2% năm 2015-2017 ($p = 0,045$) [8]. Còn theo nghiên cứu của Camelia Quek tại 13 bệnh viện phía Nam năm 2015-2016 cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh clarithromycin lên đến 85,5% [3].

4.3. Môi liên quan giữa genotype Helicobacter pylori với tình hình kháng clarithromycin. Để xác định genotype cagA và vacA trong Helicobacter pylori, tất cả các chủng vi khuẩn Helicobacter pylori trong nghiên cứu sẽ được phân lập bằng PCR. Kết quả của chúng tôi cho thấy, 77,3% bệnh nhân có genotype CagA (+), 22,7% bệnh nhân có genotype CagA (-). 45,5% và 40,9% bệnh nhân có genotype VacA s1m1 và VacA s1m2. Chỉ có 13,6% bệnh nhân có genotype là VacA s1m. Kết quả này của chúng tôi phù hợp với tác giả Đặng Thúy Hà năm 2018-2019 tại Hà Nội khi cho thấy 71,1% bệnh nhân có genotype CagA(+) [1]. Kết quả của chúng tôi khác với nghiên cứu Phạm Hồng Khánh năm 2019-2020 trên 121 bệnh nhân tại bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện 103 (Học viện Quân Y), khi cho thấy genotype cagA Đông Á chiếm tỷ lệ cao (94,4%), VacAs1 chiếm tỷ lệ

(100%), VacA s1m1, VacA s1m2 chiếm tỷ lệ tương 46,5%; 50,7% [2]. Theo nghiên cứu của Judit Alarcón-Millán trên 144 bệnh nhân được chọn từ Khoa Tiêu hóa Bệnh viện Đa khoa Raymundo Abarca Alarcón và Đơn vị Chuyên khoa Nội soi Tiêu hóa, tại Chilpancingo, Bang Guerrero (Mexico), khi cho thấy các CagA đã được phát hiện ở 77,8% của các chủng. Các biến thể alen VacA được xác định ở 100% các chủng. Các alen s1 được tìm thấy trong 84,5% của các chủng và sự kết hợp của các alen của VacA s1m1 trong 80% (36/45); 15,5% chủng có kiểu gen VacA s1m2 và 2,2% kiểu kết hợp s1m2 và s1m1/s1m2 [4].

Về sự liên quan giữa genotype *Helicobacter pylori* với tình hình kháng clarithromycin, kết quả của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân nhiễm chủng *Helicobacter pylori* mang genotype cagA(+) có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao hơn nhóm bệnh nhân nhiễm chủng *Helicobacter pylori* mang genotype CagA(-), với OR (KTC95%): 11,25 (1,11-114,37), p=0,024. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đề kháng clarithromycin giữa các nhóm bệnh nhân nhiễm các chủng *Helicobacter pylori* mang genotype VagA, dạng kết hợp genotype VagA và CagA về tỷ lệ đề kháng clarithromycin (p>0,05). Kết quả này khác với nghiên cứu của Judit Alarcón-Millán năm 2016 tại Mexico, khi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ bệnh nhân nhiễm vi khuẩn *Helicobacter pylori* đề kháng kháng sinh clarithromycin giữa các nhóm bệnh nhân nhiễm các chủng *Helicobacter pylori* mang genotype CagA [4].

Theo nghiên cứu của María R. Baroni năm 2018 tại Bệnh viện José María Cullen (Argentina), khi cho thấy vacA m1s1 là kiểu gen thường gặp nhất trong số các chủng kháng thuốc [5]. Do thực tế là trong số các kiểu gen VacA, thì kiểu gen VacA s1m1 là độc lực nhất và các báo cáo trước đây đã mô tả tỷ lệ diệt trừ cao hơn khi có nhiều chủng độc lực hơn. Về bản chất, một số chủng *Helicobacter pylori* có thể nhạy cảm với điều trị kháng sinh hơn những chủng khác. Báo cáo trước đây đã chỉ ra rằng các genotype CagA(-) + VacA s2m2 có khả năng kháng với kháng sinh hơn CagA(+) + VacA s1m1 và CagA(+) + VacA s1m2. Các chủng cagA(+) + VacA s1 có thể sinh sôi nhanh hơn CagA(-) + VacA s2 và do đó sẽ nhạy cảm hơn với hoạt tính kháng sinh can thiệp vào quá trình trao đổi chất của tế bào đang phân chia.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đề kháng clarithromycin của vi khuẩn *Helicobacter pylori* trên bệnh nhân tham gia nghiên cứu là 77,3%. Nhóm bệnh nhân nhiễm chủng *Helicobacter pylori* mang genotype CagA(+) có tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao hơn nhóm bệnh nhân nhiễm chủng *Helicobacter pylori* mang genotype CagA(-), với OR (KTC95%): 11,25 (1,11-114,37), p=0,024. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đề kháng clarithromycin giữa các nhóm bệnh nhân nhiễm các chủng *Helicobacter pylori* mang genotype VagA, dạng kết hợp genotype VagA và CagA về tỷ lệ đề kháng clarithromycin (p>0,05). Đối với bệnh nhân dương tính với *Helicobacter pylori* chủng CagA(+) nên được quan tâm đặc biệt do có khả năng đề kháng kháng sinh clarithromycin tăng cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Đặng Thúy Hà (2020)**, Mối liên hệ giữa yếu tố độc lực của *Helicobacter pylori* và biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhi: Những giá trị trong chỉ định điều trị, Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 61(11), trang 52-57.
- Phạm Hồng Khánh (2021)**, Tần suất và các yếu tố độc lực của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm da dày mạn, Tạp chí Y học Việt Nam, 505, trang 65-68.
- Camelia Quek, Son T. Pham, Kieu T. Tran et al. (2016)**, Antimicrobial susceptibility and clarithromycin resistance patterns of *Helicobacter pylori* clinical, F1000Research, 5, page: 671.
- Judit Alarcón-Millán (2016)**, Clarithromycin resistance and prevalence of *Helicobacter pylori* virulent genotypes in patients from Southern Mexico with chronic gastritis, Infection, Genetics and Evolution, 44, pp: 190-198.
- María R. Baroni (2018)**, Usefulness of rapid urease test samples for molecular analysis of clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* Utilidad de las muestras de test rápido de ureasa para el análisis molecular de resistencia a claritromicina en *Helicobacter pylori*, Revista Argentina de Microbiología, 50(4), pp: 359-364.
- Ngoc Quy Hue Dang, Thi Minh Thi Ha, Si-Tuan Nguyen et al. (2020)**, High rates of clarithromycin and levofloxacin resistance of *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis in the south east area of Vietnam, Journal of Global Antimicrobial Resistance, 22, pp: 620-624.
- Ratha Korn Vilaichone (2018)**, Prevalence and Pattern of Antibiotic Resistant Strains of *Helicobacter Pylori* Infection in ASEAN, Asian Pac J Cancer Prev, 19(5), pp: 1411-1413.
- Van Huy Tran (2018)**, Characterisation of point mutations in domain V of the 23S rRNA gene of clinical *Helicobacter pylori* strains and clarithromycin-resistant phenotype in central Vietnam, Journal of Global Antimicrobial Resistance, 16, pp: 87-91.