# NGHIÊN CỨU SỰ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH VỚI CLARITHROMYCIN VÀ LEVOFLOXACIN CỦA HELICOBACTER PYLORI BẰNG EPSILOMETER TEST TẠI ĐỒNG NAI, NĂM 2013

***Đặng Ngọc Qúy Huệ[1,2], Trần Văn Huy[1], Nguyễn Sĩ Tuấn[2], Lê Nguyễn Đăng Khoa[2], Nguyễn Thị Minh Thi[2], Phạm Thị Thu Hằng[2], Phạm Thị Hiền[2], Bùi Nam Trân[2]***

*(1) Trường Đại học Y Dược Huế*

*(2) Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất, tỉnh Đồng Nai*

**Tóm tắt**

**Đặt vấn đề:** Phác đồ bộ ba dựa vào Clarithromycin (CLA) và Levofloxacin (LEV) là những trị liệu chuẩn trong tiệt trừ H.pylori, nhưng hiện nay đề kháng với CLA và LEV đang gia tăng là yếu tố chính làm điều trị thất bại. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ cấy phân lập H.pylori và làm KSĐ bằng Epsilometer test (Etest) với CLA và LEV thành công ở những bệnh nhân có CLO test (+); xác định tỷ lệ bệnh nhân (BN) có H.pylori đề kháng tiên phát, thứ phát với CLA và LEV. **Đối tượng và phương pháp:** 60 BN đến khám tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai, từ tháng 11/2013- 12/2013, có bệnh lý dạ dày tá tràng (DDTT) và CLO test (+), được đưa vào nghiên cứu. Cấy phân lập H.pylori bằng đĩa môi trường Pylori agar; làm KSĐ bằng Etest với CLA và LEV bằng đĩa *Mueller Hinton Agar*. **Kết quả:** Tỷ lệ cấy phân lập được H.pylori 91,7%; số ngày H.pylori mọc trung bình: 4,0±1,2 ngày (3-10 ngày), trong đó 81,8% mọc trong 3-4 ngày; tỷ lệ làm kháng sinh đồ (KSĐ) bằng Etest thành công 89,1%; tỷ lệ đề kháng của H.pylori tiên phát, thứ phát với CLA và LEV lần lượt là: 64,1- 100% và 29,2- 100%; tỷ lệ nhạy và đề kháng với cả 2 kháng sinh: 20,4% và 22,4%. **Kết luận:** Không nên chọn phác đồ bộ ba dựa vào CLA và LEV trong điều trị cho bệnh nhân nhiễm H.pylori tại tỉnh Đồng Nai; chỉ dùng chúng khi có bằng chứng nhạy cảm; thay vào đó nên chọn hoặc phác đồ 4 thuốc có Bismuth hoặc dùng CLA với cách dùng khác như: phác đồ nối tiếp hoặc phác đồ đồng thời.

***Từ khóa:*** *H.pylori, đề kháng kháng sinh, cấy phân lập, kháng sinh đồ.*

**Abstract**

**EVALUATION OF HELICOBACTER PYLORI RESISTANCE TO CLARITHROMYCIN AND LEVOFLOXACIN BY EPSILOMETER TEST IN DONG NAI PROVINCE, 2013**

*Dang Ngoc Quy Hue[1,2], Tran Van Huy[1],Nguyen Si Tuan[2],Le Nguyen Dang Khoa[2], Nguyen Thi Minh Thi[2], Pham Thi Thu Hang[2],Pham Thi Hien[2], Bui Nam Tran[2]*

*(1) Hue University of Medicine and Pharmacy*

*(2) Dong Nai-Thong Nhat General Hospital*

**Background:** Regimens with Clarithromycin-based and Levofloxacin-based triple were standard treatments for *H.pylori* eradication, but the increased prevalence of *H.pylori* strains resistant to Clarithromycin (CLA) and Levofloxacin (LEV) had became the main factor for treatment failure. **Aims:** To determine the rate of H. pylori isolates in culture and antibiogram using Epsilometer (Etest) with CLA and LEV done successfully in patients who have positive CLO test; to determine the prevalence of primary and secondary resistance of H. pylori to CLA and LEV. **Materials and methods:** 60 patients who presenting with gastroduodenal diseases at Thong Nhat-Dong Nai Hospital, from 11/2013 to 12/2013, with CLO test positive, were recruited to the study. *H.pylori* isolates were cultured with PYL medium, then antibiogram against CLA and LEV done by Epsilometer test (Etest) method with Muller Hinton Agar. **Results:** The rate of successful culture of *H.pylori* isolates was 91.7%; the mean time for *H.pylori* growth was 4.0±1.2 days (3-10 days), of these, 81.8% growing in 3-4 days; the successful rate

*- Địa chỉ liên hệ: Đặng Ngọc Quý Huệ, email: drdnqh1968@gmail.com* *DOI: 10.34071/jmp.2014.2.2*

*- Ngày nhận bài: 5/4/2014 * Ngày đồng ý đăng: 25/4/2014 * Ngày xuất bản: 6/5/2014*

of antibiograms was 89.1%; the rate of primary and secondary resistance to CLA and LEV were 64.1-100% and 29.2-100% respectively; sensitivity rate and resistance rate to both kinds of antibiotics were 20.4% and 22.4%. **Conclusions:** We should not choose the CLA-based and LEV-based triple therapies in treatment for patients infected with *H.pylori* in Dong Nai province, except when having sensitive evidence; rather, we should choose Bismuth-based quadruple therapy or use CLA with a different usage such as sequential or concomitant therapy.
***Key words:*** *H.pylori, antibiotic resistance, primary culture, antibiogram.*

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị tiệt trừ *H.pylori* giúp kiểm soát được bệnh loét dạ dày tá tràng (DDTT), mô lympho liên kết với niêm mạc (Mucosa- Associated Lymphoid Tissue- MALT) và là chiến lược làm giảm mắc ung thư dạ dày (UTDD) [4],[12]. Clarithromycin (CLA) và Levofloxacin (LEV) là những kháng sinh (KS) chìa khóa trong điều trị *H.pylori*. Tuy nhiên các phác đồ có CLA và/hoặc LEV càng ngày càng đạt tỷ lệ điều trị tiệt trừ *H.pylori* thấp là do *H.pylori* đề kháng (ĐK) với các kháng sinh này.

Kỹ thuật cấy phân lập và làm kháng sinh đồ (KSĐ) với *H.pylori* gặp nhiều khó khăn vì vi khuẩn khó nuôi cấy, mọc chậm, cần môi trường chọn lọc, giàu dinh dưỡng và vi ái khí [4],[6],[14]. Do các kỹ thuật làm KSĐ cho *H.pylori* rất tốn công nên Etest được chọn vì tiện lợi, đơn giản và định lượng được nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) [14].

Tại Mỹ, tỷ lệ *H.pylori* đề kháng (ĐK) CLA năm 1993-1999 là 10,1%; cao có ý nghĩa ở nhóm lớn tuổi, phái nữ và bệnh loét không hoạt động [15]. Trong nước, T.T.Bình nghiên cứu nhóm BN người lớn ở cả TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội, bằng kỹ thuật Etest, cho thấy tỷ lệ đề kháng kháng sinh (ĐKKS) tiên phát của *H.pylori* ở TP.Hồ Chí Minh cao hơn ở Hà Nội, 49% sv 18,5%, p<0,05. Gần đây, P.T. Nam nghiên cứu bằng Etest ở miền Trung cho thấy tỷ lệ *H.pylori* ĐKKS tiên phát và thứ phát với CLA và LEV, tương ứng: 30,2 và 84,6%; 39,5 và 61,5% [2].

Tại Đồng Nai, đến cuối năm 2013 chưa có công trình nghiên cứu nào công bố về việc nuôi cấy, làm KSĐ- đặc biệt là áp dụng Etest để xác định tỷ lệ *H.pylori* ĐKKS với BN đang sinh sống trên địa bàn tỉnh. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để xác định số ngày trung bình để nuôi cấy và phân lập thành công*; x*ác định tỷ lệ mẫu bệnh phẩm được nuôi cấy phân lập và làm KSĐ bằng kỹ thuật Epsilometer thành công với *H.pylori*; xác định tỷ lệ bệnh nhân có vi khuẩn *H.pylori* đề kháng kháng sinh tiên phát, thứ phát với Clarithromycin và Levofloxacin.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân đến khám tại phòng khám Nội tiêu hóa, Bệnh viện đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai, từ tháng 11/2013 đến 12/2013, được chỉ định nội soi tiêu hóa trên, có chẩn đoán nhiễm *H.pylori* với CLOtest (+), sẽ được tận dụng lấy mẫu mô trong hố CLOtest để nuôi cấy và làm KSĐ.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** BN đã dùng kháng sinh trước đó < 4 tuần hoặc dùng kháng tiết và Bismuth trước đó < 2 tuần; hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, mô tả hàng loạt ca, dựa vào bệnh viện.

**Phương pháp lấy mẫu sinh thiết:** BN nội soi dạ dày tá tràng (DDTT) được sinh thiết 1 mẫu niêm mạc ở hang vị làm xét nghiệm CLOtest. Kết quả CLOtest được đọc âm hoặc dương tính trong vòng 1 giờ theo hướng dẫn của nhà sản xuất Nam Khoa Biotek. Lấy mẫu mô sinh thiết từ mẫu CLOtest (+) cho vào lọ nước muối sinh lý bảo quản và nuôi cấy *H.pylori* trong vòng 2 giờ kể từ lúc sinh thiết [17].

**Phương pháp nuôi cấy:** Mẫu mô được nghiền nát trong NaCl 0,9% và cấy trên đĩa môi trường PYL có kháng sinh chọn lọc và 10% máu ngựa. Các đĩa cấy phân lập được cho vào môi trường vi ái khí, sau đó ủ ở nhiệt độ $37^0$C, đọc kết quả từ ngày thứ 3-10 [1]. Những đĩa không phát hiện đươc khuẩn lạc sau ngày thứ 10 được đọc là kết quả nuôi cấy *H.pylori* (-) [6],[14]. Định danh vi khuẩn nuôi cấy được là *H.pylori* dựa vào 5 tiêu chuẩn: hình thái khuẩn lạc, nhuộm Gram và các men oxidase, catalase, urease đều dương [3],[6],[14].

**Phương pháp làm kháng sinh đồ bằng Epsilometer test:** mỗi đĩa cấy phân lập *H.pylori* thành công từ mẫu CLOtest (+) sẽ được lấy khuẩn lạc để pha thành huyền phù tương ứng McFarland 3 [1] → ria vào 2 đĩa thạch Muller Hilton Agar → để khô và đặt que Etest CLA hoặc LEV vào từng đĩa → sau đó tiếp tục ủ ở môi trường vi ái khí, $37^0$C → đọc kết quả MIC trên que Etest sau 3 ngày [3]. Kết quả MIC của một kháng sinh tương ứng với trị số của đỉnh vòng

elip vô khuẩn giao với que Etest. Tiêu chuẩn đánh giá vi khuẩn *H.pylori* là nhạy cảm với cả 2 kháng sinh CLA và LEV khi MIC ≥ 1mcg/ml. Quy trình kỹ thuật từ lúc nội soi lấy mẫu đến đọc kháng sinh đồ nêu trên đều được tiến hành tại Bệnh viện Đa khoa Thống Nhất, Đồng Nai. Đề kháng tiên phát với CLA, LEV là các trường hợp BN chưa từng được điều trị kháng sinh CLA, LEV trước đó, nay phát hiện đề kháng với CLA, LEV. Ngược lại, đề kháng thứ phát với CLA, LEV là các trường hợp bệnh nhân đã từng nhận được liệu trình điều trị *H.pylori* trước đó, trong liệu trình đó có chứa CLA, LEV, nay phát hiện đề kháng với CLA, LEV.

**Sinh phẩm nghiên cứu:** Dùng Pylori test của Công ty Nam Khoa Biotek, TP.Hồ Chí Minh, Việt Nam để thử men urease nhanh mô dạ dày và đọc kết quả trong vòng 1 giờ tại Phòng Nội soi. Dùng đĩa PYL của hãng Biomerieux (Pháp) để cấy phân lập *H.pylori*; dùng đĩa Muller Hilton Agar (Nam Khoa) và que Etest (Biomerieux) để làm kháng sinh đồ tại khoa Vi sinh.

**Phương pháp thống kê:** Thu thập số liệu bằng mẫu sẵn; nhập số liệu bằng Epidata; xử lý số liệu bằng Stata 10. Dùng phép kiểm t-test để so sánh 2 trung bình có phân phối bình thường; dùng phép kiểm $\chi^2$ hoặc Fisher's để so sánh 2 tỷ lệ. Các phép kiểm có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:** Có 60 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, tất cả đều đang sinh sống tại địa bàn tỉnh Đồng Nai, với các đặc điểm như bảng 1.

**Bảng 1.** Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

| Biến số | Kết quả | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Tuổi (năm) | 40,3 ± 13,3 (17-70) | | | | |
| Nhóm tuổi | <=29 | 30-39 | 40-49 | 50-59 | >=60 |
| Số lượng bn (%) | 12 (20,0) | 22 (36,7) | 9 (15,0) | 10 (16,7) | 7 (11,6) |
| Giới | Nữ/Nam= 38/22= 63,3%/36,7%= 1,7/1 | | | | |
| Đã được điều trị *H.pylori* | 19/60 (31,7%) | | | | |
| Chẩn đoán nội soi | Viêm dạ dày: 49/60 (81,7%) | | | | |
| | Viêm dạ dày tá tràng: 3/60 (5,0%) | | | | |
| | Loét HTT: 8/60 (13,3%) | | | | |

*Nhận xét:* Có 56,7% BN trong độ tuổi <40; giới nữ gặp nhiều hơn nam gấp 1,7 lần; 31,7% số BN đã được điều trị *H.pylori*; phần lớn BN được chẩn đoán viêm dạ dày qua nội soi: 81,7%.

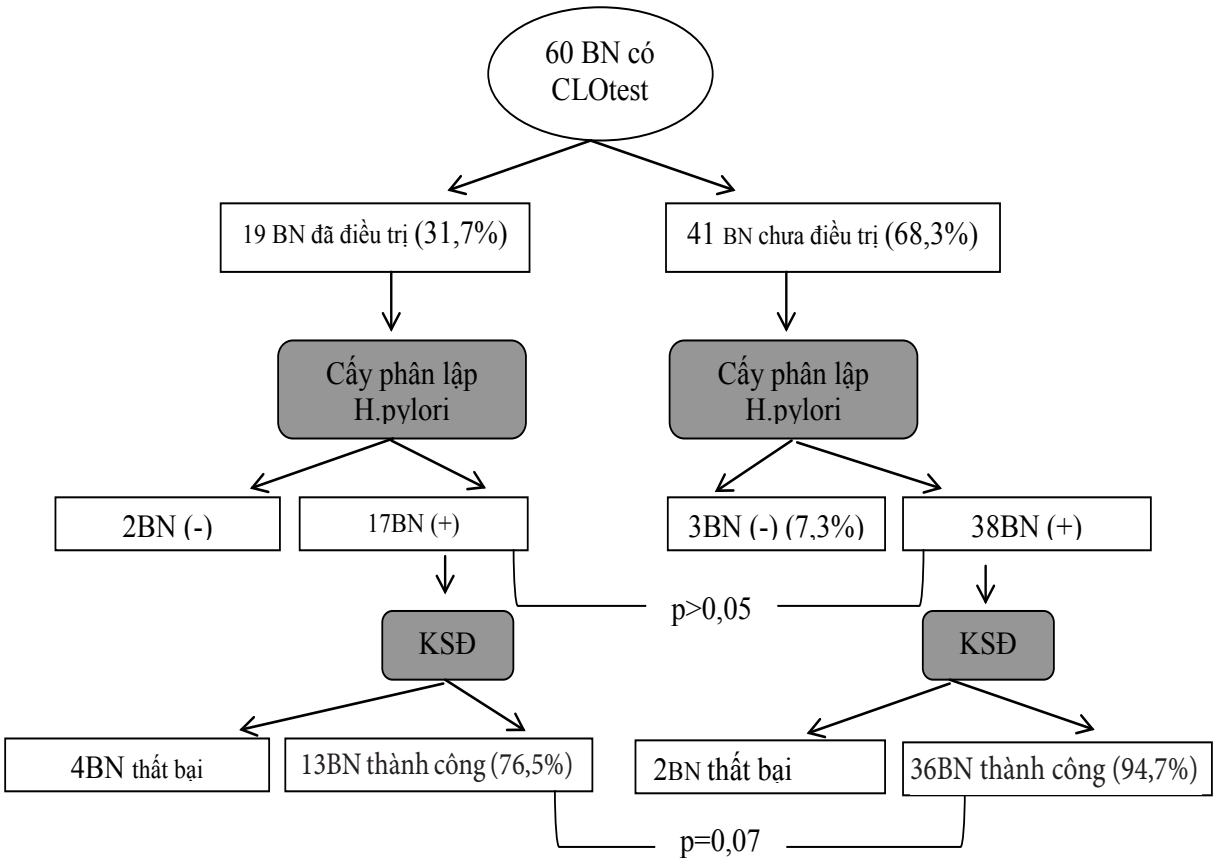
**3.2. Kết quả nuôi cấy phân lập và làm kháng sinh đồ:** Có 60 mẫu bệnh phẩm CLOtest (+) được tiến hành nuôi cấy, phân lập *H.pylori*; sau đó các mẫu phân lập *H.pylori* thành công được làm kháng sinh đồ, như bảng 2 và sơ đồ 1.

**Bảng 2.** Kết quả nuôi cấy phân lập và làm kháng sinh đồ thành công với các chủng *H.pylori*

| Biến số | Kết quả | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Số bệnh phẩm CLOtest (+) được cấy phân lập *H.pylori* thành công | 55/60=91,7% | | | | |
| Số ngày phát hiện có khuẩn lạc *H.pylori* (ngày) | 3 | 4 | 5 | 6 | 10 |
| Số đĩa cấy phân lập (%) | 19 (34,5) | 26 (47,3) | 6 (10,9) | 3 (5,5) | 1 (1,8) |
| Số ngày cấy phân lập *H.pylori*thành công (ngày) | 4,0± 1,2 (3-10 ngày), 45/55(81,8%) mẫu mọc trong 3-4 ngày | | | | |
| Số chủng *H.pylori* làm kháng sinh đồ thành công | 49/55= 89,1% | | | | |

*Nhận xét:* Tỷ lệ mẫu CLOtest (+) được nuôi cấy tìm *H.pylori* và sau đó làm kháng sinh đồ thành công khá cao: tương ứng 91,7% và 89,1%. Phần lớn số chủng *H.pylori* lên khuẩn lạc đạt yêu cầu vào ngày thứ 3 và 4 sau cấy (81,8%).

**Sơ đồ 1.** Sơ đồ nghiên cứu từ mẫu CLO test (+) đến cấy-phân lập *H.pylori* và kháng sinh đồ




*Nhận xét:* Tỷ lệ cấy phân lập được *H.pylori* không khác biệt giữa 2 nhóm đã được và chưa được điều trị *H.pylori*, tương ứng 89,5 và 92,7%; tỷ lệ làm KSĐ thành công ở nhóm đã được điều trị *H.pylori* cao hơn nhóm chưa điều trị *H.pylori*, 76,5 so với 94,7%, nhưng chưa đạt mức có ý nghĩa thống kê.

**3.3. Đánh giá tính nhạy cảm kháng sinh của H.pylori với 2 loại kháng sinh CLA và LEV**

**Bảng 3.** Tính nhạy cảm của *H.pylori* với kháng sinh CLA và LEV

| Tính nhạy cảm của H.pylorivới kháng sinh | Nhạy cả 2 KS | Đề kháng CLA | Đề kháng LEV | Kháng cả 2 KS | Số cas làm KSĐ thành công với 2 KS |
|---|---|---|---|---|---|
| Số lượng (%) | 10/49(20,4) | 35/49(71,4) | 15/49(30,6) | 11/49(22,4) | 49 |

*Nhận xét:* Tỷ lệ bệnh nhân còn nhạy với cả 2 KS CLA và LEV rất thấp, chỉ 20,4%; trong khi kháng cả 2 kháng sinh là 22,4%; tỷ lệ đề kháng chung với CLA và LEV rất cao, tương ứng 71,4% và 30,6%.

**Bảng 4.** Các mức độ đề kháng của *H.pylori* với CLA và LEV

| Kháng sinh | Mức độ đề kháng (mcg/mL) | | | | Tổng |
|---|---|---|---|---|---|
| CLA (%) | ≥1-64 | 64-128 | 128-256 | >256 | 35 |
| | 24 (68,6) | 0 (0%) | 0 (0%) | 11 (31,4%) | |
| LEV (%) | ≥1-16 | 16-32 | >32 | | 15 |
| | 2 (13,3%) | 1 (6,7%) | 12 (80,0%) | | |

*Nhận xét:* Có 31,4% số chủng *H.pylori* khi có đề kháng với CLA thì đề kháng ở mức cao (>256 mcg/mL) và phần lớn (80%) số chủng *H.pylori* khi có đề kháng với LEV thì đề kháng ở mức cao (>32 mcg/mL).

**Bảng 5.** So sánh các đặc điểm của các nhóm kháng CLA và LEV

| Quan sát | | Đề kháng CLA n/N (%) | P | Đề kháng LEV n/N (%) | p |
|---|---|---|---|---|---|
| Tuổi (năm) | Kháng | 42,1±13,4 | *p=0,057* | 40,6±14,9 | p>0,05 |
| | Nhạy | 35,6±11,4 | | 40,1±12,4 | |
| Giới | Nam | 13/17 (76,5) | p>0,05 | 5/17 (29,4) | p>0,05 |
| | Nữ | 22/32 (68,8) | | 10/32 (31,3) | |
| Bệnh DDTT | Có loét | 5/8 (62,5) | p>0,05 | 2/8 (25,0) | p>0,05 |
| | Không loét | 30/41 (73,2) | | 13/41 (31,7) | |
| Tổng 49 bệnh nhân | | 35/49 (71,4) | | 15/49 (30,6) | |

*Nhận xét:* Độ tuổi BN kháng CLA 42,1±13,4 tuổi, cao hơn nhóm nhạy CLA 35,6±11,4 tuổi, nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về giới tính, bệnh DDTT có và không có loét giữa 2 nhóm nhạy và kháng CLA và LEV.

**Bảng 6.** Đề kháng kháng sinh tiên phát và thứ phát của CLA và LEV

| Loại kháng sinh | Số BN đề kháng (%) | | p |
|---|---|---|---|
| | Đề kháng tiên phát | Đề kháng thứ phát | |
| CLA | n=39 | n=10 | p=0,04 |
| | 25 (64,1) | 10 (100,0) | |
| LEV | n=48 | n=1 | p>0,05 |
| | 14 (29,2) | 1 (100,0) | |

*Nhận xét:* Trong 49 trường hợp làm KSĐ thành công với cả CLA và LEV, có 10 BN đã dùng CLA và 1 BN đã dùng LEV. Số BN có chủng *H.pylori* ĐK CLA thứ phát cao hơn hẳn nhóm tiên phát có ý nghĩa thống kê, 100% sv 64,1%, p<0,05, như bảng 6. Tỷ lệ đề kháng LEV tiên phát: 14/48=29,2%. Trong số 2 BN có toa dùng LEV để điều trị *H.pylori* trong tiền sử, thì 1 BN được làm kháng sinh đồ thành công và bệnh nhân này có *H.pylori* đề kháng LEV.

## 4. BÀN LUẬN

**Đặc điểm của dân số nghiên cứu:** Tuổi trung bình khá trẻ: 40,3±13,3 tuổi, thấp hơn T.T.Bình 45,0±13,2 (TP. Hồ Chí Minh) và 44,2±12,9 (Hà Nội) [5]; cũng thấp hơn Destura, 44±13 tuổi [8]; trong đó hơn 50% (56,7%) dưới 40 tuổi. Số bệnh nhân nữ gần gấp đôi nam giới, 63,3% sv 36,7%; khác với Destura, nữ chỉ chiếm 30%, như bảng 1. Có 19 BN đã được điều trị nhiễm *H.pylori* trước đây, chiếm 31,7%. Chẩn đoán qua nội soi phần lớn bệnh nhân bị viêm dạ dày (81,7%), còn lại là viêm dạ dày tá tràng và loét tá tràng.

**Tỷ lệ số mẫu bệnh phẩm CLO test (+) được cấy phân lập H.pylori thành công** của chúng tôi là 91,7%, bảng 2, cao hơn Peitz 87% [16], nhưng thấp hơn Farshad 99,2%-100% [9] và Windsor 84-93% [17]. Số ngày khuẩn lạc *H.pylori* mọc trung bình: 4,0±1,2 ngày, tập trung chủ yếu vào ngày 3- 4 (81,8%). Kết quả này giống như của Farshad cấy *H.pylori* trong môi trường M1, có 80% số chủng mọc vào ngày thứ 3 [9] và y văn [6],[14].

**Tỷ lệ số chủng H.pylori được làm KSĐ thành công:** 89,1% với cả 2 loại que Etest CLA và LEV, có cao hơn so với Peitz 83% [16]. Sáu chủng thất bại là do vi khuẩn không mọc hoặc do nhiễm nấm, có thể do đĩa đã bị nhiễm trước đó hoặc do quá trình thao tác. Qua đây chúng tôi rút kinh nghiệm kiểm tra kỹ các đĩa thạch trước khi làm KSĐ để loại những đĩa nghi ngờ bị nhiễm trước và đồng thời xem xét kỹ lại các bước thao tác trong quy trình để đạt được kết quả tốt hơn về sau. Tỷ lệ nuôi cấy thành công và làm KSĐ thành công ở nhóm bn chưa từng điều trị *H.pylori* cao hơn ở nhóm đã điều trị *H.pylori* nhưng không có ý nghĩa thống kê (sơ đồ 1).

**Đề kháng kháng sinh: Tỷ lệ chủng H.pylori** đề kháng chung với CLA 71,4% và LEV 30,6% là khá cao. Chỉ có 20,4% số chủng nhạy cả 2 KS, trong khi 22,4% lại đề kháng với cả 2 KS này. *H.pylori* đề kháng kháng sinh nói chung và với CLA- LEV nói riêng, đang gia tăng ở nhiều nước trên thế giới, trong đó có nước ta, là do việc dùng kháng sinh quá phổ biến [7],[13],[14]. Tỷ lệ ĐK với CLA của nghiên cứu này (NCN) xấp xỉ Peitz 70% ở những BN đã từng thất bại sau điều trị [16], nhưng cao hơn nhiều nghiên cứu còn lại (bảng 7). Trong nghiên cứu của T.T.Bình, tỷ lệ *H.pylori* đề kháng với CLA là 33,0%, nhưng bệnh nhân ở TP.Hồ Chí Minh ĐK tiên phát với CLA là 49,0% cao hơn Hà Nội 18,5% [5]. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ *H.pylori* ĐK CLA có tuổi trung bình cao hơn

nhóm nhạy CLA, nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê (bảng 5), giống như P.T.Nam [2] và Mahachai [11]; trong khi giới và bệnh lý loét không khác biệt giữa 2 nhóm bn kháng và nhạy với CLA và LEV. Khác với tại Mỹ, ĐK CLA phối hợp có ý nghĩa thống kê với địa dư, lớn tuổi, phái nữ, bệnh loét không hoạt động, với p<0,05[15]. Qua một phân tích tổng quan, De Francesco kết luận trong nhóm đề kháng CLA, nữ nhiều hơn nam; bệnh DDTT không loét gặp nhiều hơn có loét với p<0,05 [7]. Những so sánh này trong nghiên cứu của chúng tôi có khác biệt nhưng chưa có ý nghĩa thống kê, có lẽ do mẫu nghiên cứu còn nhỏ. Tỷ lệ chủng *H.pylori* kháng CLA thứ phát là 100% cao hơn nguyên phát 64,1%, p<0,05, phù hợp với P.T.Nam [2] và Karczewska, 80% sv 21% [10]. Như vậy, tất cả các bệnh nhân đã từng dùng CLA để diệt trừ *H.pylori* mà xét nghiệm sau điều trị một thời gian vẫn còn CLO test (+) đều ghi nhận đề kháng CLA.

**Bảng 7.** *H.pylori* đề kháng kháng sinh CLA và LEV ở các nghiên cứu trong và ngoài nước

| Tác giả /Năm /KS % | NCN | P.T.Nam [2] | T.T.Bình [5] | Đ.C.Minh [1] | Peitz, Đức [16] | Meyer, Mỹ [15] | Karczewska, Ba Lan [10] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2013 | 2012 /2013 | 2008 | 2012 /2013 | 1997 /1999 | 1993 /1999 | 2006 /2008 |
| CLA Tiên/ Thứ phát | 64,1/ 100 | 30,2/ 84,6 | 33,0/ | 56,9 | 70,0 | 10,1 | 21,0/ 80,0 |
| LEV Tiên/ Thứ phát | 29,2/ 100 | 39,5/ 61,5 | 18,4/ | 25,5 | | | 2,0/ 16,0 |

Tỷ lệ *H.pylori* ĐK tiên phát và thứ phát với CLA của NCN khá cao 64,1% và 100%, cao hơn tất cả các nghiên cứu còn lại; trong đó ĐKKS thứ phát với CLA gần giống của P.T.Nam và Karczewska. Tuy nhiên, tỷ lệ *H.pylori* đề kháng tiên phát với LEV của NCN là 29,2% cao hơn T.T.Bình là 18,4% [5] và nghiên cứu của Ba Lan chỉ 2,0% [10], nhưng thấp hơn của P.T.Nam 39,5% [2]. Tỷ lệ chủng *H.pylori* ĐK thứ phát với LEV chỉ đánh giá trên 1 bệnh nhân (1/1=100%), với số lượng bn ít nên chưa có ý nghĩa. Điều này có thể là do việc kê toa có LEV để điều trị *H.pylori* còn ít trong thực tế. Chúng tôi chưa ghi nhận về sự khác biệt về tuổi ở các bệnh nhân có và không có đề kháng với LEV như phân tích tổng quan của De Francesco qua một nghiên cứu ở Ý, kết luận trong nhóm đề kháng tiên phát với LEV, tỷ lệ BN > 45 tuổi gặp nhiều hơn < 45 tuổi, tương ứng 28,4% sv 14,4%, p<0,05 [7].

Số chủng đề kháng CLA và LEV ở mức MIC cao, tương ứng >128 mcg/ml và >32 mcg/ml, là 31,4% và 80%, cao hơn so với T.T.Bình 7,8 và 13,6% [5] và P.T.Nam 5,4 và 10,7% [2]; lý giải sự khác biệt này có lẽ là do mẫu của NCN bao gồm cả dân số ĐKKS tiên phát và thứ phát, trong khi T.T.Bình chỉ đánh giá ĐKKS tiên phát. Theo nghiên cứu của chúng tôi, một khi *H.pylori* đã đề kháng với LEV thì hầu hết có mức MIC cao (80%).

Tỷ lệ *H.pylori* đề kháng với cả 2 kháng sinh CLA và LEV (đa kháng thuốc) là 22,4% (bảng 3), cao hơn T.T.Bình 8,7% [5] và P.T.Nam 7,1% [2]. Điều này có thể lý giải là do các tỷ lệ đề kháng chung và đề kháng thứ phát của cả 2 kháng sinh trên đều rất cao. *H.pylori* đa kháng thuốc hoặc kháng CLA/LEV với mức MIC cao sẽ là một thách thức trong điều trị.

## 5. KẾT LUẬN

-Tỷ lệ mẫu bệnh phẩm có CLO test (+) được cấy phân lập *H.pylori* thành công: 91,7%; Số ngày mọc trung bình của *H.pylori* khi nuôi cấy là: 4,0±1,2 (3-10 ngày), trong đó 81,8% mẫu nuôi cấy mọc trong vòng 3-4 ngày sau nuôi cấy. Tỷ lệ mẫu cấy (+) được làm KSĐ thành công bằng phương pháp Etest là: 89,1%.

-Tỷ lệ chủng *H.pylori* đề kháng tiên phát, thứ phát với CLA và LEV lần lượt là: 64,1- 100% và 29,2- 100%. Tỷ lệ chủng *H.pylori* đề kháng CLA thứ phát cao hơn tiên phát, 100% sv 64,1%, p<0,05. Đề kháng CLA và LEV mức MIC cao chiếm tỷ lệ tương ứng: 31,4 và 80,0%. Tỷ lệ chủng *H.pylori* nhạy với cả 2 loại kháng sinh và kháng với cả 2 kháng sinh CLA và LEV lần lượt là: 20,4% và 22,4%.

**Hạn chế của nghiên cứu:** Mẫu nghiên cứu còn nhỏ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO


1. Đinh Cao Minh, Bùi Hữu Hoàng (2013), "Đánh giá đề kháng kháng sinh của Helicobacter pylori trên bệnh nhân viêm loét dạ dày-tá tràng đã điều trị tiệt trừ thất bại". *Tạp chí khoa học tiêu hóa Việt Nam,* VIII(33), 2139.
2. Phan Trung Nam, Trần Văn Huy, Trần Thị Như Hoa, Lê Văn An, Antonella Santona, Bianca Paglietti, et al. (2013), "Tình hình đề kháng kháng sinh của Helicobacter pylori tại khu vực miền Trung hai năm 2012-2013 bằng kỹ thuật E-test". *Tạp chí khoa học tiêu hoá Việt Nam,* VIII(33), 2122-2132.
3. Phạm Hùng Vân, Phạm Thái Bình (2013), *Kháng sinh- Đề kháng kháng sinh- Kỹ thuật kháng sinh đồ- Các vấn đề cơ bản thường gặp*. Nhà xuất bản y học, 51-75, 108-110.
4. Atherton, J. C., Blaser, M. J. (2010). Helicobacter pylori infections. In Longo DL, Fauci AS (Eds.), *Harrison's Gastroenterology and Hepatology* (17 ed., pp. 253-259). Mc Graw Hill New York.
5. Binh, T. T., Shiota, S., Nguyen, L. T., Ho, D. D., Hoang, H. H., Ta, L., et al. (2012), "The Incidence of Primary Antibiotic Resistance of Helicobacter pylori in Vietnam". *J Clin Gastroenterol*.
6. Blanchard, T. G., Nedrud, J. G. (2012), "Laboratory maintenance of Helicobacter species". *Curr Protoc Microbiol,* Chapter 8, Unit8B 1.
7. De Francesco, V., Giorgio, F., Hassan, C., Manes, G., Vannella, L., Panella, C., et al. (2010), "Worldwide H. pylori antibiotic resistance: a systematic review". *J Gastrointestin Liver Dis,* 19(4), 409-414.
8. Destura, R. V., Labio, E. D., Barrett, L. J., Alcantara, C. S., Gloria, V. I., Daez, M. L., et al. (2004), "Laboratory diagnosis and susceptibility profile of Helicobacter pylori infection in the Philippines". *Ann Clin Microbiol Antimicrob,* 3, 25.
9. Farshad, S., Japoni, A., Shahidi, M. A., Hosseini, M., Alborzi, A. (2011), "An improvement in isolation and preservation of clinical strains of Helicobacter pylori". *Trop Gastroenterol,* 32(1), 36-40.
10. Karczewska, E., Wojtas-Bonior, I., Sito, E., Zwolinska-Wcislo, M., Budak, A. (2011), "Primary and secondary clarithromycin, metronidazole, amoxicillin and levofloxacin resistance to Helicobacter pylori in southern Poland". *Pharmacol Rep,* 63(3), 799-807.
11. Mahachai M., Ratanachu-Ek T., Vilaichone R. (2011), "Nationwide survey of antibiotic resistant Helicobacter pylpri in Thailan". *Helicobacter,* 16(1), 117-118.
12. Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Atherton, J., Axon, A. T., Bazzoli, F., et al. (2012), "Management of Helicobacter pylori infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report". *Gut,* 61(5), 646-664.
13. Megraud, F., Coenen, S., Versporten, A., Kist, M., Lopez-Brea, M., Hirschl, A. M., et al. (2013), "Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption". *Gut,* 62(1), 34-42.
14. Megraud, F., Lehours, P. (2007), "Helicobacter pylori detection and antimicrobial susceptibility testing". *Clin Microbiol Rev,* 20(2), 280-322.
15. Meyer, J. M., Silliman, N. P., Wang, W., Siepman, N. Y., Sugg, J. E., Morris, D., et al. (2002), "Risk factors for Helicobacter pylori resistance in the United States: the surveillance of H. pylori antimicrobial resistance partnership (SHARP) study, 1993-1999". *Ann Intern Med,* 136(1), 13-24.
16. Peitz, U., Sulliga, M., Wolle, K., Leodolter, A., Von Arnim, U., Kahl, S., et al. (2002), "High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure Helicobacter pylori infection: impact of two second-line therapies in a randomized study". *Aliment Pharmacol Ther,* 16(2), 315-324.
17. Windsor, H. M., Ho, G. Y., Marshall, B. J. (1999), "Successful recovery of H. pylori from rapid urease tests (CLO tests)". *Am J Gastroenterol,* 94(11), 3181-3183.