

# TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM KHÁNG LEVOFLOXACIN VỀ KIỂU HÌNH VÀ KIỂU GEN CỦA *HELICOBACTER PYLORI* GIAI ĐOẠN 2012 - 2022

Trần Thị Như Lê<sup>1,2,✉</sup>, Trần Ngọc Ánh<sup>2</sup>, Nguyễn Vũ Trung<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Viện Pasteur Thành Phố Hồ Chí Minh

Hiện nay, tình trạng *Helicobacter pylori* kháng levofloxacin là một thách thức lớn trong điều trị bệnh viêm loét dạ dày - tá tràng. Xét nghiệm kiểu hình và kiểu gen là hai xét nghiệm cơ bản đánh giá được tình trạng kháng levofloxacin của *Helicobacter pylori*. Tổng quan nghiên cứu này ghi nhận tỉ lệ kháng levofloxacin kiểu hình 38,4% (95%CI: 28,1% - 49,9%), tỉ lệ kháng levofloxacin về kiểu gen là 35,9% (95%CI: 28,6% - 44%) trong giai đoạn 2012 - 2022. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa xét nghiệm kiểu hình và xét nghiệm kiểu gen trong việc xác định sự đề kháng levofloxacin của *Helicobacter pylori* được ghi nhận 10/13 nghiên cứu. *GyrA* đột biến phổ biến ở codon N87K/I/T và D91N/G/Y/N và đột biến mới D6G/N, G208E, R140K, A92T, D97V, A88V, T239M, V172I, R130K/H, H57Y, S63P, V65I, V77A, S83A, D99V, A129T, D155N, D161N, V172I, P188S, D192N, A199V/I, V741I. *GyrB* đột biến R484K; D481E, A584V; F438S, S429T, E463K, D481E, R579C, E684D, D435N, V437T. Như vậy, xu hướng hiện nay ghi nhận tỉ lệ kháng levofloxacin về kiểu hình và kiểu gen đều > 20%, cần tìm giải pháp kháng sinh mới thay thế cho levofloxacin trong phác đồ diệt trừ *Helicobacter pylori*. Và có thể sử dụng xét nghiệm kiểu gen thay thế cho xét nghiệm kiểu hình trong việc xác nhận tình trạng kháng levofloxacin của *Helicobacter pylori*.

**Từ khóa:** tổng quan nghiên cứu, *Helicobacter pylori*, levofloxacin, kiểu hình, kiểu gen.

**Danh mục từ viết tắt:** LVX - Levofloxacin, *H. pylori* - *Helicobacter pylori*, PPI - Proton pump inhibitor, Prisma - Transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses, camarades - camarades check list.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) là tác nhân gây viêm loét dạ dày - tá tràng chiếm khoảng 50% dân số của thế giới, đặc biệt là các nước đang phát triển. Việt Nam (2017) ghi nhận tỷ lệ nhiễm *H. pylori* ở bệnh nhân viêm loét dạ dày tá tràng lên đến 70,3%. Levofloxacin (LVX) được sử dụng trong phác đồ nối tiếp trong điều trị *H. pylori* theo khuyến cáo của Maastricht

V.<sup>1</sup> Tuy nhiên, sự lưu hành của các chủng *H. pylori* kháng LVX là nguyên nhân dẫn đến thất bại trong điều trị diệt trừ *H. pylori*. Đột biến gen *GyrA*, *GyrB* là cơ chế chính dẫn đến kháng LVX vì làm ngưng tổng hợp DNA và với liều cao làm ngưng tổng hợp RNA [28]. Để đánh giá chính xác mức độ phổ biến của tình trạng kháng LVX ở vi khuẩn *H. pylori* về kiểu hình và kiểu gen thông qua kết quả nghiên cứu của các tác giả trong thời gian 10 năm, chúng tôi quyết định thực hiện báo cáo: "Tổng quan nghiên cứu đặc điểm kháng levofloxacin về kiểu hình và kiểu gen của *Helicobacter pylori* giai đoạn 2012 - 2022". Mục tiêu chính của tiểu luận tổng quan

Tác giả liên hệ: Trần Thị Như Lê

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: ttnle@ctump.edu.vn

Ngày nhận: 16/09/2022

Ngày được chấp nhận: 15/10/2022

là: (1) Xác định tỉ lệ kháng levofloxacin về kiểu hình và kiểu gen của *H. pylori* trong giai đoạn 2012 - 2022; (2) Xác định mối liên quan giữa xét nghiệm kiểu hình và kiểu gen về khả năng phát hiện tình trạng kháng levofloxacin của *H. pylori* thông qua việc xem xét một cách có hệ thống và phân tích tổng hợp các kết quả nghiên cứu.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Các bài báo toàn văn đề cập đến đặc điểm kháng LVX về kiểu hình và kiểu gen của *H. pylori* trong thời gian phát hành bài báo 1/1/2012 - 8/7/2022. Cấu trúc của một bài báo gồm những nội dung sau: title, authorship, abstract or summary, key words, introduction, objective, materials and methods, results, discussion, conclusion, acknowledgements, references, appendix.

#### Tiêu chuẩn chọn mẫu

Chọn các bài báo ghi nhận đặc điểm kháng LVX về kiểu hình của *H. pylori* được xác định bằng kỹ thuật Epsilometer (E-test), kỹ thuật pha trong loãng thạch hay còn có tên gọi khác là ADM. Xác định nhạy kháng kháng sinh LVX dựa vào EUCAST đối với *H. pylori*. Giá trị ngưỡng kháng thuốc là  $> 1 \mu\text{g/mL}$  đối với LVX. Đặc điểm kháng LVX về kiểu gen của *H. pylori* được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự hoặc bằng kỹ thuật PCR với các bước sau: (1) tách chiết DNA *H. pylori*, (2) Giải trình tự gen với gen *GryA* và/hoặc *GryB*, (3) Xác định đột biến bằng phần mềm.

#### Tiêu chuẩn loại trừ

Loại bỏ khỏi tổng quan nghiên cứu các bài báo ghi nhận đặc điểm kháng LVX về kiểu hình của *H. pylori* thực hiện bằng kỹ thuật Kirby baueur. Xác định nhạy kháng không dựa vào EUCAST; Đặc điểm kháng LVX về kiểu gen

mà không nêu rõ vị trí codon đột biến. Loại bỏ các bài báo nghiên cứu ngoài khoảng thời gian 1/2012 - 8/2022, các bài báo không ghi nhận đầy đủ cả tỉ lệ kiểu hình, kiểu gen, các bài báo không đầy đủ cấu trúc, các báo cáo không xuất bản bằng tiếng Anh.

### 2. Phương pháp

Tổng quan nghiên cứu được thực hiện theo trình tự sau: (1) Tìm kiếm dữ liệu bài báo trên Pubmed trong khoảng thời gian 1/1/2012 - 8/7/2022; (2) Nội dung từ khóa tìm kiếm (((((Helicobacter pylori) AND (Resistant)) AND (Levofloxacin)) AND (Phenotype)) AND (Genotype)); (3) Căn cứ vào tiêu chuẩn chọn để chọn các bài báo phù hợp; (4) Căn cứ vào tiêu chuẩn loại trừ để loại bỏ các nghiên cứu không tương đồng về phương pháp nhận định nhạy kháng LVX của *H. pylori*; (5) Nghiên cứu viên và cán bộ hướng dẫn sẽ đánh giá độc lập để thống nhất bài báo lựa chọn phân tích. Trường hợp không thống nhất sẽ thảo luận với cán bộ hướng dẫn thứ ba để đưa ra quyết định cuối cùng; (6) Phân tích và báo cáo kết quả.<sup>2,3</sup>

### 3. Đảm bảo chất lượng của các bài báo nghiên cứu

Chất lượng nghiên cứu được đánh giá bằng thang điểm CAMARADES với mười mục. Hai tác giả đã đánh giá độc lập và điền vào bảng dữ liệu được thiết kế theo thang điểm CAMARADES, sau đó những bất đồng được giải quyết bằng cách thảo luận giữa nghiên cứu viên, cán bộ hướng dẫn và cán bộ thứ ba nếu tranh luận chưa được thống nhất. Điểm dao động từ 0 đến 10 điểm được quy định cho mỗi nghiên cứu ( $> 5$  điểm = chất lượng cao, 4 - 5 điểm = chất lượng trung bình,  $< 4$  điểm = chất lượng thấp).<sup>4</sup>

### 4. Tổng hợp và trình bày dữ liệu

Kết quả của tiểu luận tổng quan được báo cáo.

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Đặc điểm chung của các nghiên cứu

Tổng cộng 16.300 bài báo được tìm thấy từ Pubmed. Sau khi sàng lọc tiêu đề và bảng tóm tắt chúng tôi đã loại khỏi nghiên cứu 15.816 bài báo, còn lại 146 bài báo đề cập đến *H. pylori* kháng LVX về kiểu hình và hoặc kiểu gen. Đánh giá toàn văn tiếp tục loại 119 bài báo bao gồm

43 bài báo chỉ đề cập đến *H. pylori* kháng LVX về kiểu hình, 76 bài chỉ đề cập đến *H. pylori* kháng LVX về kiểu gen, 1 bài báo không tải được. Căn cứ tiêu chuẩn chọn và tiêu chuẩn loại trừ tiếp tục loại 14 bài báo. Tổng hợp có 13 bài phù hợp với tổng quan nghiên cứu.

#### 2. Đặc điểm kháng LVX về kiểu hình và kiểu gen của *H. pylori* trong giai đoạn 2012 - 2022

Tác giả và năm	Số ca	Tổng	Tỷ lệ	KTC 95%
----------------	-------	------	-------	---------

Fangyuan Dong 2015	50	90	55.6	[45.2; 65.5]
Nastaran Farzi 2019	19	68	27.9	[18.6; 39.7]
Tuan Vo Phuoc 2019	37	55	67.3	[53.9; 78.3]
Chong-Hou Lok 2020	43	112	38.4	[29.9; 47.7]
You-hua Wang 2020	19	48	39.6	[26.9; 53.9]
Margarita Camorlinga-Ponce 2020	31	167	18.6	[13.4; 25.2]
Valeria Palmitessa 2020	59	92	64.1	[53.9; 73.2]
Maria Teresa Mascellino 2020	12	80	15.0	[ 8.7; 24.6]
Evariste Tshibangu-Kabamba 2020	67	102	65.7	[56.0; 74.2]
Rongli Cui 2021	157	506	31.0	[27.1; 35.2]
You-hua Wang 2021	48	301	15.9	[12.2; 20.5]
Yan Zhou 2022	29	60	48.3	[36.1; 60.8]
Ying Li 2022	18	54	33.3	[22.1; 46.8]

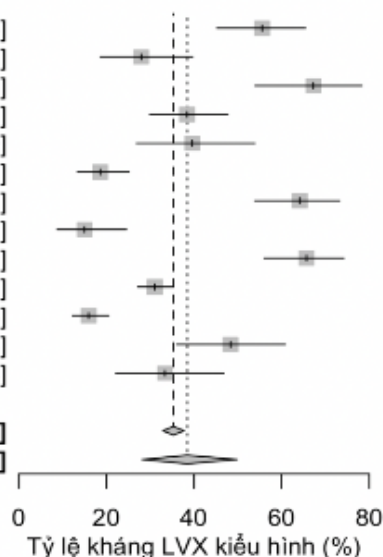
Common effect model

. 35.3 [32.9; 37.7]

Random effects model

38.4 [28.1; 49.9]

Heterogeneity:  $I^2 = 94\%$ ,  $\tau^2 = 0.6803$ ,  $\chi^2_{12} = 190.78$  ( $p < 0.01$ )



Tác giả và năm	Số ca	Tổng	Tỷ lệ	KTC 95%
----------------	-------	------	-------	---------

Fangyuan Dong 2015	25	90	27.8	[19.5; 37.9]
Nastaran Farzi 2019	22	68	32.4	[22.3; 44.3]
Tuan Vo Phuoc 2019	36	55	65.5	[52.1; 76.8]
Chong-Hou Lok 2020	40	112	35.7	[27.4; 45.0]
You-hua Wang 2020	19	48	39.6	[26.9; 53.9]
Margarita Camorlinga-Ponce 2020	32	167	19.2	[13.9; 25.8]
Valeria Palmitessa 2020	36	92	39.1	[29.7; 49.4]
Maria Teresa Mascellino 2020	34	80	42.5	[32.2; 53.5]
Evariste Tshibangu-Kabamba 2020	62	102	60.8	[51.0; 69.8]
Rongli Cui 2021	134	506	26.5	[22.8; 30.5]
You-hua Wang 2021	61	301	20.3	[16.1; 25.2]
Yan Zhou 2022	26	60	43.3	[31.5; 56.0]
Ying Li 2022	16	54	29.6	[19.0; 43.0]

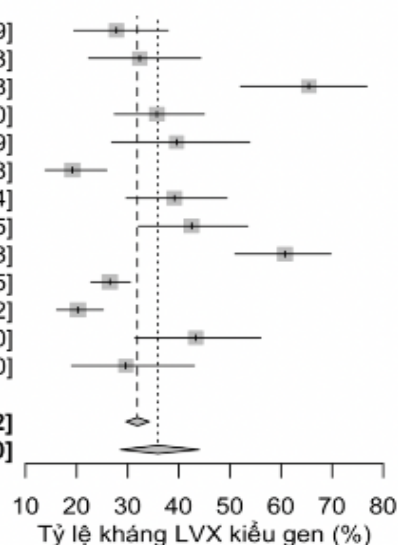
Common effect model

. 31.9 [29.7; 34.2]

Random effects model

35.9 [28.6; 44.0]

Heterogeneity:  $I^2 = 89\%$ ,  $\tau^2 = 0.3315$ ,  $\chi^2_{12} = 108.76$  ( $p < 0.01$ )



Biểu đồ 1. Tỷ lệ kháng LVX về kiểu hình và kiểu gen của *H. pylori* giai đoạn 2012 - 2022

Tỉ lệ kháng LVX kiểu hình ghi nhận qua 13 nghiên cứu là 38,4% (95%CI: 28,1 - 49,9), trong đó bốn nghiên cứu đã ghi nhận tỉ lệ kháng kiểu hình của LVX lên đến 55,6% - 67,3%.<sup>5-8</sup> Chỉ có một nghiên cứu tại Trung Quốc còn ghi nhận tỉ lệ kháng kiểu hình LVX đối với *H. pylori* là 15%.<sup>9</sup> Về kỹ thuật xác định kiểu hình kháng thuốc mà các tác giả sử dụng thì có bốn nghiên cứu tác giả sử dụng kỹ thuật pha loãng kháng sinh trong thạch và chín nghiên cứu tác giả sử dụng kỹ thuật E-test để xác định sự đề kháng LVX về kiểu hình với ngưỡng xác định là > 1µg /mL.<sup>5,7-18</sup> Kháng kiểu gen chiếm 35,9% (95%CI: 28,6 - 44,0). Hai nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ kháng LVX trên 60% tại Campuchia và Congo.<sup>6</sup>

Về kỹ thuật xác định kiểu gen kháng LVX của *H. pylori*, chỉ có tác giả Maria Teresa Mascellino (2020) sử dụng kỹ thuật PCR để xác định đột biến kiểu gen.<sup>9</sup> 12 bài báo sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen trực tiếp hoặc toàn bộ bộ gen để xác định đột biến trên gen *GyrA*.<sup>5-8,10-16,18</sup> Và có 4 nghiên cứu là có tiến hành khảo sát đột biến kháng *GyrB* của *H. pylori*.<sup>8,10,17,18</sup> Đột biến

trên gen *GyrA* được tìm thấy ở 13 bài báo với vị trí đột biến phổ biến ở codon 87 và 91.<sup>10,18</sup> Riêng nghiên cứu của tác giả Fangyuan Dong (2015) ghi nhận vị trí thay đổi nucleotide thay vì ghi nhận sự thay đổi amino acid.<sup>5</sup> Và nghiên cứu của Nastaran Farzi (2019) không ghi nhận được đột biến điểm nào ở vị trí codon 87 và 91 trên bệnh nhân người Tehran.<sup>10</sup> Nghiên cứu phát hiện thêm một số vị trí đột biến mới ngoài codon số 87 và 91 như nghiên cứu của Nastaran Farzi ghi nhận đột biến D86G, G208E, D86N, R140K.<sup>10</sup> Nghiên cứu của Evariste Tshibangu-Kabamba phát hiện thêm đột biến A92T và tác giả Yan Zhou tìm ra được đột biến D97V, A88V, T239M, V172I, R130K.<sup>8</sup> Nghiên cứu của tác giả Ying Li (2022) đã tìm ra được đột biến H57Y, S63P, V65I, V77A, S83A, D86N, A92T, D99V, R103H, A129T, R130K, D155N, D161N, V172I, P188S, D192N, A199V/I, V741I.<sup>7</sup> Vị trí đột biến của *GyrB* là R484K; D481E, R484K, A584V; F438S, S429T, E463K, D481E, R579C, E684D.<sup>10,17,18</sup> Có hai bài báo đề cập đến đột biến D435N, V437T.<sup>8,18</sup>

**Bảng 1. Phân bố vị trí đột biến *GyrA*, *GyrB* trong tổng quan nghiên cứu**

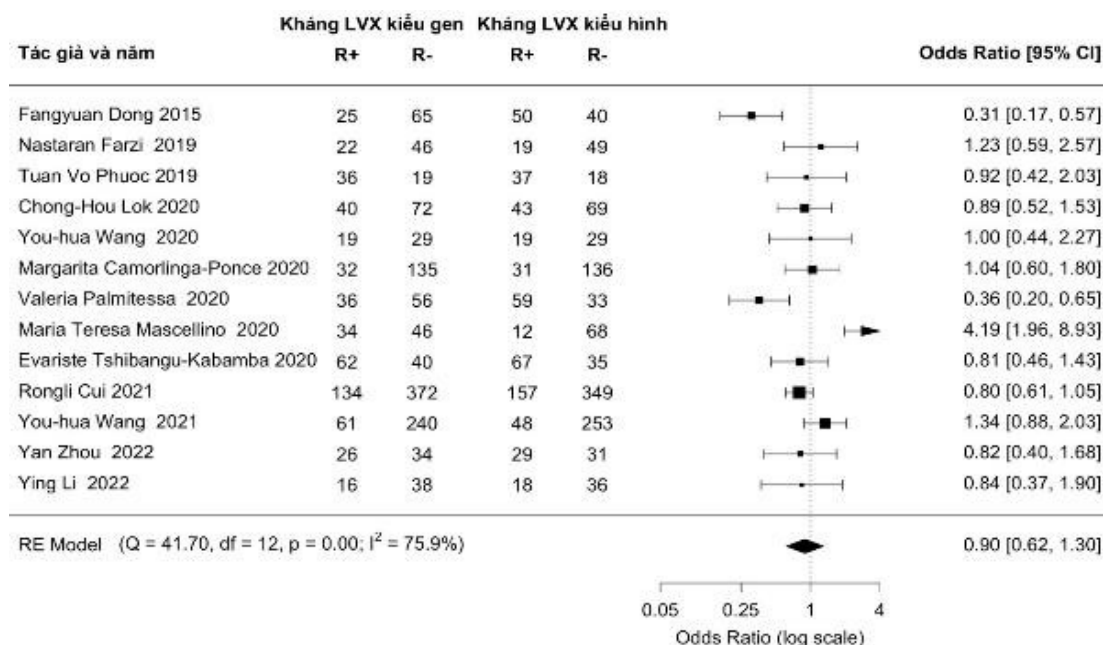
Tác giả, năm xuất bản	<i>GyrA</i>	<i>GyrB</i>
Fangyuan Dong, MM 2015)	C261A, C261G, G271T	
Nastaran Farzi (2019)	D86G, M191I, V199A, G208E, D86N, R140K	R484K
Vo Phuoc Tuan (2019)	Lys87, Tyr91, Gly91, Asn91	-
Chong-Hou Lok (2020)	N87K , D91G/Y	-
You-hua Wang (2020)	N87K/I/S, D91N/Y/G/K	-
Margarita Camorlinga-Ponce (2020)	N87T/K/I, D91G/Y/N, N87T+D91G	-
Valeria Palmitessa (2020)	N87K/I, D91N/Y/G	-
Maria Teresa Mascellino (2020)	N87K, D91G	-
Evariste Tshibangu-Kabamba (2020)	N87I/K/T, D91G/N/Y, A92T, R130K,	D435N V437T

Tác giả, năm xuất bản	GyrA	GyrB
Rongli Cui (2021)	N87K/I, D91N/G/Y	-
You-hua Wang (2021)	N87I/K, D91N/G	-
Yan Zhou (2022)	N87K/I/Y, D91G/N, D97V, A88V, T239M, V172I, R130K	N573D/S, D481E R484K, A584V
Ying Li (2022)	H57Y, S63P, V65I, V77A, S83A, D86N, A92T, D99V, R103H, A129T, R130K, D155N, D161N, V172I, P188S, D192N, A199V/I, A88N/P/V, V741I, 87A/K/I/Y/T, D91G/N/ A/H/Y	D435N, V437L, F438S, S429T, E463K, D481E, R484K, R579C, E684D

### 3. Xác định mối liên quan giữa kiểu hình và kiểu gen về khả năng kháng LVX của *H. pylori*

Mười nghiên cứu đã tiến hành phân tích bằng phép kiểm R để xác định mối liên quan giữa xét nghiệm kiểu hình và xét nghiệm kiểu

gen trong việc xác định sự đề kháng LVX của *H. pylori* trong thời gian 10 năm (2012 - 2022), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ba tác giả ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa xét nghiệm kiểu hình và kiểu gen với OR (95%CI) lần lượt 0,31 (0,17 - 0,57); 0,36 (0,20 - 0,65); 4,19 (1,96 - 8,93).



**Biểu đồ 2. Mối liên hệ giữa kiểu hình và kiểu gen về khả năng xác định sự đề kháng LVX của *H. pylori***

#### 4. Đánh giá chất lượng nghiên cứu

Tất cả các nghiên cứu đã được xuất bản trên các tạp chí được bình duyệt, ghi nhận tỉ lệ kháng kiểu gen, có ghi nhận số hồ sơ y đức và tuyên bố xung đột lợi ích (mục 1, 3, 4, 9, 10); 4 nghiên cứu không nêu đầy đủ cả hai nội dung là bệnh nhân tham gia nghiên cứu và số mẫu *H. pylori* (mục 2); 1 nghiên cứu không ghi nhận tỉ lệ kháng kiểu gen, đầy đủ về độ tuổi

và giới tính bệnh nhân tham gia nghiên cứu (mục 5, 8); 4 nghiên cứu không phân tích mối tương quan giữa kiểu hình và kiểu gen kháng LVX của *H. pylori* (mục 6); 2 nghiên cứu không mô tả đầy đủ thời gian tiến hành nghiên cứu (mục 7). Cùng với đó, theo danh sách kiểm tra CAMARADES, điểm chất lượng trung bình là 9,1/10 (Bảng 4).<sup>4</sup>

**Bảng 2. Chất lượng các nghiên cứu dựa trên thang điểm CAMARADES**

Nghiên cứu	CAMARADES										Tổng
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Fangyuan Dong, MM	X	X	X	X	X		X	X	X	X	9
Nastaran Farzi	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Vo Phuoc Tuan	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Chong-Hou Lok	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
You-hua Wang	X	X	X	X	X		X	X	X	X	9
Margarita Camorlinga-Ponce	X		X	X	X	X		X	X	X	8
Valeria Palmitessa	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Maria Teresa Mascellino	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Evariste Tshibangu-Kabamba	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Rongli Cui	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	10
Lili Yang, Ao Zou	X		X	X			X	X	X	X	7
You-hua Wang	X	X	X	X	X				X	X	7
Yan Zhou	X		X	X	X	X	X	X	X	X	9
Ying Li	X	X	X	X	X	X	X		X	X	9

(1) Công bố trên tạp chí được bình duyệt, (2) Mô tả cỡ mẫu đầy đủ, (3) Ghi nhận tỉ lệ kháng kiểu hình, (4) Ghi nhận tỉ lệ kháng kiểu gen, (5) Mô tả cụ thể đột biến gen kháng thuốc, (6) Ghi nhận mối liên quan giữa kiểu hình và kiểu gen kháng LVX của *H. pylori*, (7) Ghi nhận đầy đủ khoảng thời gian tiến hành nghiên cứu, (8) Mô tả đầy đủ về độ tuổi và giới tính bệnh nhân tham gia nghiên cứu, (9) Hồ sơ y đức, (10) Tuyên bố xung đột lợi ích

#### IV. BÀN LUẬN

Tỉ lệ đề kháng kiểu hình của LVX trong tiểu luận tổng quan này chiếm tỉ lệ 38,4% (28,1 - 49,9%), cao hơn so với kết quả tổng quan

nghiên cứu năm 2014 của tác giả Camargo với 59 nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ kháng LVX là 15%.<sup>19</sup> Nghiên cứu của tác giả Kuo ở khu vực

Châu Á - Thái Bình Dương với 162 nghiên cứu ở giai đoạn 2006 - 2015 ghi nhận tỷ lệ kháng kiểu hình nguyên phát với LVX là 21%.<sup>20</sup> Năm 2010, tác giả De Francesco với 31 nghiên cứu chỉ ghi nhận tỉ lệ kháng LVX là > 15%, ở Châu Âu (24%).<sup>21</sup> Các nghiên cứu ở châu Á, Đài Loan tỷ lệ kháng LVX thấp (5,7%), tỷ lệ kháng LVX ở Hàn Quốc (Nam Triều Tiên) đã tăng từ 21,5% trong năm 2004 - 2005 lên 34,6% trong giai đoạn 2009 - 2012.<sup>22</sup> So với các nghiên cứu tại Việt Nam theo các báo cáo gần đây, tỷ lệ đề kháng của *H. pylori* với LVX dao động từ 18,4 - 61,5%.<sup>23-25</sup> Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX nguyên phát trong nghiên cứu của Phan Trung Nam là 39,5% (miền Trung), Trần Thanh Bình là 18,4% (khảo sát ở TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội).<sup>25,26</sup> Tỷ lệ *H. pylori* đề kháng LVX thứ phát dao động từ 25,5 - 61,5%. Kết quả nghiên cứu cho thấy *H. pylori* đề kháng với LVX làm giảm rõ rệt hiệu quả của phác đồ ba thuốc có LVX trong điều trị lần hai gồm ức chế bơm proton (PPI), amoxicillin (AMX) và LVX. Đề kháng LVX về kiểu gen trong nghiên cứu chiếm 35,9% (28,6 - 44%), đột biến phổ biến ở Campuchia và Congo. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Trần Văn Khoa (2021) là 39,6%; Trần Thiện Trung (2018) 54,8%.<sup>27,28</sup> Như vậy, phân tích tổng quan này cung cấp một cái nhìn tổng thể toàn diện về xu hướng kháng LVX trên kiểu hình của *H. pylori* trong giai đoạn 2012 - 2022, cho thấy mức độ đáng lo ngại về tỷ lệ kháng thuốc ở một số khu vực trên thế giới và cho thấy sự gia tăng đáng kể của thuốc LVX liên quan đến phác đồ nối tiếp dẫn đến tăng nguy cơ thất bại trong điều trị. Tuy nhiên, bài báo cáo tổng quan này vẫn gặp phải những hạn chế bao gồm về phân bố địa lý còn tập trung nhiều ở Trung Quốc. Điểm thứ hai là nghiên cứu chưa phân biệt đầy đủ tỉ lệ kháng kiểu hình nguyên phát hay thứ phát của kháng sinh LVX. Nhưng nghiên cứu có ưu điểm là ghi nhận rõ các vị trí đột biến điểm

kháng LVX. Đột biến điểm trong vùng xác định kháng Quinolones (QRDR) của *GyrA* ngăn cản sự liên kết giữa kháng sinh và enzyme, gây ra sự kháng thuốc của vi khuẩn. Các nghiên cứu trước đây ghi nhận các đột biến điểm của *H. pylori* như sau: (1) vị trí 91 (Asp91Gly, Asn, Ala, hoặc Tyr); (2) vị trí 87 (Asn87Lys); và (3) vị trí 88 (Ala88Val) Các đột biến ở cả vị trí 91 và 87 đã được quan sát thấy ở 100% các dòng phân lập kháng LVX và một đột biến mới bao gồm sự thay thế Asn bằng Tyr ở vị trí 87. Các đột biến hiếm gặp liên quan đến vị trí 86 (Asp86Asn). Số liệu này tương đồng với kết quả của 13 nghiên cứu được đánh giá. Nhưng cũng có một nghiên cứu của Nastaran Farzi (2019) lại không phát hiện được đột biến điểm nào kháng LVX trên codon thứ 87 và 91 mà lại phát hiện được đột biến liên quan đến codon 86, 191, 199, 208, 140 ở người dân vùng Tehran.<sup>10</sup> Điều này đặt ra cho các nhà nghiên cứu một thách thức là chúng tộc có liên quan đến loại đột biến kháng LVX của *H. pylori* hay không thì cần tìm hiểu thêm. Ngoài ra, cũng còn có nghiên cứu của Evariste Tshibangu-Kabamba (2020) cũng phát hiện thêm đột biến điểm mới liên quan đến kháng LVX bao gồm A92T (10,4%), R130K (11,9%).<sup>8</sup> Và nghiên cứu của Yan Zhou (2022) đã ghi nhận thêm đột biến tại vị trí codon A88V, T239M, V172I là những đột biến chưa ghi nhận trước đây.<sup>17</sup> Nghiên cứu của Ying Li (2022) cho thấy rằng đột biến *GyrA* không chỉ ở vị trí codon 87, 91, 86, 88 mà còn ở nhiều vị trí khác như H57Y, S63P, V65I, V77A, S83A, A129T, R103H, D155N, D161N, P188S, V741I.<sup>18</sup> Các tác giả đã mô tả một số đột biến điểm của *GyrB* bao gồm R484K; D481E, R484K, A584V; F438S, S429T, E463K, D481E, R579C, E684D.<sup>10,17,18</sup> Và chỉ 2 nghiên cứu cùng đề cập đến đột biến D435N, V437T.<sup>8,18</sup> Mặc dù phạm vi của bài tổng quan này chỉ dừng lại ở việc xem xét sự xuất hiện các dạng đột biến xảy ra trên các mẫu có đề

kháng với LVX của *H. pylori*. Nhưng đã phát hiện được rất nhiều dạng đột biến đã được chứng minh có liên quan đến sự đề kháng với LVX và cũng có nhiều dạng đột biến cần nghiên cứu thêm về mức độ ảnh hưởng đến kháng thuốc khi thay đổi cấu trúc aminoacid tại vị trí codon mới. Nhược điểm của các nghiên cứu tổng quan này chưa chỉ rõ mối tương quan giữa đột biến gen với từng nồng độ ức chế tối thiểu của LVX và chưa chỉ ra được các tương quan về tuổi, giới tính, tiền sử uống rượu, hút thuốc, chủng vi khuẩn với tình trạng kháng LVX.

Xét nghiệm kiểu hình ở *H. pylori* là rất khó thực hiện vì cần một môi trường giàu dinh dưỡng, chọn lọc. Vì vậy, việc tìm ra xét nghiệm mới hoặc xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán kháng thuốc kịp thời và chính xác trong điều trị lâm sàng đối với *H. pylori* là đặc biệt quan trọng. Cụ thể, trong bài tổng quan nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được mười báo cáo cho thấy không có sự khác biệt giữa xét nghiệm kiểu gen và kiểu hình trong việc xác định tình trạng kháng LVX của *H. pylori*. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Lixia Tian (2022).<sup>29</sup> Đây được xem là giải pháp thay thế xét nghiệm kiểu gen cho xét nghiệm kiểu hình trong việc phát hiện kháng LVX của *H. pylori*. Tuy nhiên, vẫn còn 3 báo cáo cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa xét nghiệm kiểu gen và kiểu hình ghi nhận sự kháng LVX của *H. pylori*. Tóm lại, bài tổng quan nghiên cứu này đã ghi nhận sơ khởi cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai loại xét nghiệm kiểu hình và kiểu gen trong việc xác định tình trạng kháng LVX của *H. pylori*, tuy nhiên hạn chế của bài tổng quan này là chưa khái quát hết chi tiết về từng nồng độ ức chế tối thiểu của LVX, chưa nêu ra được sự tương quan về phương pháp lấy mẫu, nội soi để có thể tối ưu hóa từng bước trong xét nghiệm theo dõi kháng LVX của *H. pylori*.

## V. KẾT LUẬN

Xu hướng đề kháng LVX giai đoạn 2012 - 2022 trên 35%, cần tìm kiếm giải pháp thay thế cho phác đồ nối tiếp trong giai đoạn hiện nay. Ngoài đột biến tại vị trí codon 87, 91 liên quan chặt chẽ giữa kháng kiểu hình và kiểu gen thì hiện nay cần xem xét thêm đột biến tại vị trí 741 trên gen *GyrA* và 684 trên gen *GyrB* cũng liên quan mật thiết giữa kháng LVX về kiểu hình và kiểu gen của *H. pylori*. Và có thể sử dụng xét nghiệm kiểu gen thay thế cho xét nghiệm kiểu hình trong việc xác nhận tình trạng kháng levofloxacin của *H. pylori*.

### Lời cảm ơn

Tác giả xin cảm ơn các nghiên cứu viên của 13 nghiên cứu đã cung cấp tài liệu quý báo để có thể cung cấp một cái nhìn tổng quan tình hình kháng levofloxacin trong thời gian 10 năm (2012 - 2022).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut*. 2012;61(5):646-664.
2. Moher DJIJS. Corrigendum to: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *International Journal of Surgery*. 2010;8:336-341. 2010;8(8).
3. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, et al. PRISMA for abstracts: Reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001419.
4. Aboire L, Sennoga C, Hyvelin J, et al. Quality assessment of the studies using the collaborative approach to meta-analysis and review of Animal Data from Experimental Studies (CAMARADES) checklist items. *Plos One*. 2018.
5. Dong F, Ji D, Huang R, et al. Multiple



genetic analysis system-based antibiotic susceptibility testing in *Helicobacter pylori* and high eradication rate with phenotypic resistance-guided quadruple therapy. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47).

6. Tuan VP, Narith D, Tshibangu-Kabamba E, et al. A next-generation sequencing-based approach to identify genetic determinants of antibiotic resistance in Cambodian *Helicobacter pylori* clinical isolates. *J Clin Med*. 2019;8(6):858.

7. Palmitessa V, Monno R, Panarese A, et al. Evaluation of antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated in Bari, Southern Italy, in 2017 - 2018 by phenotypic and genotyping methods. *Microb Drug Resist*. 2020;26(8):909-917.

8. Tshibangu-Kabamba E, Ngoma-Kisoko PdJ, Tuan VP, et al. Next-generation sequencing of the whole bacterial genome for tracking molecular insight into the broad-spectrum antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* clinical isolates from the Democratic Republic of Congo. *Microorganisms*. 2020;8(6):887.

9. Mascellino MT, Oliva A, Miele MC, De Angelis M, Bruno G, Severi CJA. Secondary antibiotic resistance, correlation between genotypic and phenotypic methods and treatment in *Helicobacter pylori* infected patients: A retrospective study. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(9):549.

10. Farzi N, Yadegar A, Sadeghi A, et al. High prevalence of antibiotic resistance in Iranian *Helicobacter pylori* isolates: Importance of functional and mutational analysis of resistance genes and virulence genotyping. *J Clin Med*. 2019;8(11):2004.

11. Lok C-H, Zhu D, Wang J, et al. Phenotype and molecular detection of clarithromycin and levofloxacin resistance in *Helicobacter pylori* clinical isolates in Beijing. *Infect Drug Resist*. 2020;13:2145.

12. Wang Y-h, Wang F-f, Gong X-l, et al. Genotype profiles of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and strains with antimicrobial-induced resistance. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1756284820952596.

13. Camorlinga-Ponce M, Gómez-Delgado A, Aguilar-Zamora E, et al. Phenotypic and genotypic antibiotic resistance patterns in *Helicobacter pylori* strains from ethnically diverse population in Mexico. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:539115.

14. Cui R, Song Z, Suo B, et al. Correlation analysis among genotype resistance, phenotype resistance and eradication effect of *Helicobacter pylori*. *Infect Drug Resist*. 2021;14:1747.

15. Yang L, Zou A, Wu H, et al. Application of visual gene clip-based tailored therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *Biomed Res Int*. 2021;2021:6150628.

16. Wang Y-h, Gong X-l, Liu D-w, et al. Characteristics of *Helicobacter pylori* heteroresistance in gastric biopsies and its clinical relevance. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022:1409.

17. Zhou Y, Zhong Z, Hu S, et al. A survey of *Helicobacter pylori* antibiotic-resistant genotypes and strain lineages by whole-genome sequencing in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022:e02188-21.

18. Li Y, Huang Z, Shang Y, et al. Exploration of the molecular mechanisms underlying the antibiotic resistance of *Helicobacter pylori*: A whole-genome sequencing-based study in Southern China. *Helicobacter*. 2022;27(2):e12879.

19. Camargo MC, García A, Riquelme A, et al. The problem of *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics: A systematic review in Latin America. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(4):485.

20. Kuo Y-T, Liou J-M, El-Omar EM, et al.

Primary antibiotic resistance in *Helicobacter pylori* in the Asia-Pacific region: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(10):707-715.

21. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, et al. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: A systematic. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2010;19(4):409-414.

22. Pereira FS, Bucarechi F, Stephan C, Cordeiro RJJdp. Self-medication in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83:453-458.

23. Nguyễn Thị Chi. Nghiên cứu kháng kháng sinh và đánh giá hiệu quả diệt trừ *Helicobacter pylori* dựa trên kháng sinh đồ. Luận văn chuyên khoa 2, Trường Đại học Y Hà Nội; 2020.

24. Miftahussurur M, Yamaoka YJM. Appropriate first-line regimens to combat *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: An Asian perspective. *Molecules*. 2015;20(4):6068-6092.

25. Binh TT, Shiota S, Nguyen LT, et al. The incidence of primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in Vietnam. *J Clin*

*Gastroenterol*. 2013;47(3):233.

26. Phan Trung Nam, Trần Văn Huy, Trần Thị Như Hoa, Lê Văn An, Antonella Santona, Bianca Paglietti, Piero Cappuccinell, Salvatore Rubino. Đề kháng clarithromycin và levofloxacin của *Helicobacter pylori*: So sánh phương pháp đĩa khuếch tán và E-test. *Tạp chí Y Dược học*. 2013;3(6):63.

27. Trần Văn Khoa. Phát hiện đột biến kháng levofloxacin ở *H. pylori* trên bệnh nhân viêm loét dạ dày - tá tràng tại Bệnh viện Đa khoa trung tâm Tiền Giang năm 2021 bằng kỹ thuật giải trình tự gen. *Tạp chí Y Dược Cần Thơ*. 2021;38.

28. Trần Thiện Trung, Trần Anh Minh, Nguyễn Tuấn Anh. Nghiên cứu tỉ lệ đột biến kháng thuốc Clarithromycin và Levofloxacin của *H. pylori* bằng giải trình tự gen. *Tạp chí Khoa học tiêu hóa Việt Nam*. 2017;9(49):3074-3082.

29. Tian L, Yao Y, Yin L, et al. Direct detection of antibiotic resistance in Chinese *Helicobacter pylori* clinical isolates by sequencing-based approach. *J Healthc Eng*. 2022;2022:6436256.

## Summary

### OVERVIEW OF THE RESEARCH CHARACTERISTICS OF LEVOFLOXACIN RESISTANCE OF HELICOBACTER PYLORI'S PHENOLOGY AND GEOLOGY FOR 2012 - 2022

Currently *Helicobacter pylori*'s resistance to levofloxacin is a major challenge in the treatment of gastritis and peptic ulcer disease. Phenotypic and genotypic testing are basic tests that assess resistance to *Helicobacter pylori* levofloxacin. This review showed, in the literature, the phenotypic levofloxacin resistance rate was 38.4% (95%CI: 28.1% - 49.9%) and the genotypic levofloxacin resistance rate was 35.9% (95%CI: 28.6% - 44%) in studies published between 2012 and 2022. The difference between phenotypic and genotypic tests was not statistically significant in determining the levofloxacin resistance of *Helicobacter pylori* in 10/13 studies. *GyrA* mutations were common in codons N87K/I/T and D91N/G/Y/N and new mutations D6G/N, G208E, R140K, A92T, D97V,

A88V, T239M, V172I, R130K/H, H57Y, S63P, V65I, V77A, S83A, D99V, A129T, D155N, D161N, V172I, P188S, D192N, A199V/I, V741I. *GyrB* mutant R484K; D481E, A584V; F438S, S429T, E463K, D481E, R579C, E684D, D435N, V437T. The current trend indicates that the phenotypic and genotypic rates of levofloxacin resistance are > 20%. It is necessary to find new antibiotic solutions to replace levofloxacin in the treatment regimen of *Helicobacter pylori*. In addition, genotyping can be used as an alternative to phenotypic testing in confirming *Helicobacter pylori* levofloxacin resistance.

**Keywords:** Research overview, *Helicobacter pylori*, levofloxacin, phenotype, genotype.