

## ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH NGUYÊN PHÁT Ở TRẺ EM VIÊM LOÉT DẠ DÀY - TÁ TRÀNG DO HELICOBACTER PYLORI

Lê Thị Minh Hồng\*, Trần Thị Mộng Hiệp\*\*, Nguyễn Tuấn Khiêm\*\*, Văn Thị Thùy Linh\*, Nguyễn Minh Ngọc\*, Nguyễn Thị Thanh\*, Tăng Lê Châu Ngọc\*, Nguyễn Thị Thu Thủy\*, Nguyễn Thị Hồng Loan\*, Võ Thị Vân\*, Võ Hoàng Khoa\*.

\* Bệnh viện Nhi Đồng 2; \*\* Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát sự đề kháng kháng sinh nguyên phát của *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) ở bệnh nhi viêm loét dạ dày - tá tràng tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 7/2014 đến 6/2015.

**Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang. Có 67 bệnh nhi từ 2 đến 15 tuổi được chẩn đoán viêm loét dạ dày - tá tràng qua nội soi, và mẫu sinh thiết từ hang vị và thân dạ dày được làm clotest và nuôi cấy *H. pylori*. Sau đó những chủng *H. pylori* cấy thành công được test nhạy cảm với các kháng sinh amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracyclin, levofloxacin và thực hiện realtime PCR.

**Kết quả chính:** Tỷ lệ kháng kháng sinh nguyên phát của *H. pylori* với amoxicillin, clarithromycin (Cla), metronidazole (Met), tetracycline và levofloxacin theo thứ tự là 20.9, 73.13, 25.37, 7.46, 16.42%. Tỷ lệ kháng kết hợp Cla và Met là 20.9%. Tỷ lệ nuôi cấy thành công là 87%. Tỷ lệ kiểu gen độc lực *cagA*, *vacA*, kết hợp *cagA vacAs1* lần lượt là 85.07, 100, 85.07%. Tỷ lệ kháng Cla có liên quan với nơi cư ngụ và cao ở nhóm bệnh nhi đến từ các tỉnh [ $p=0,011$ ,  $OR=0,19$ ,  $KTC(0,03-0,82)$ ].

**Bàn luận:** Do tỷ lệ kháng nguyên phát của *H. pylori* cao, nên cần khảo sát sự nhạy cảm kháng sinh trước điều trị và nên tầm soát kiểu gen để điều trị sớm cho những trẻ chưa có chỉ định tiệt trừ *H. pylori*.

**Từ khóa:** *Helicobacter*, nguyên phát, đề kháng - kháng sinh, trẻ em.

### ABSTRACT

#### PRIMARY ANTIBIOTIC RESISTANCE OF CHILDREN WITH HELICOBACTER PYLORI INFECTIOUS PEPTIC ULCER

**Objectives:** This study aims to evaluate the primary antibiotic resistance of children with *H. pylori* infectious peptic ulcer at Children's Hospital 2 from July 2014 to June 2015.

**Methods:** Cross-sectional study design was used. A total 67 children aged 2-15 years, *H. pylori*-positive peptic ulcer was diagnosed by upper endoscopy and was biopsied from antrum and body of the stomach were tested by urease test and culture. Then, *H. pylori* strains were tested for antibiotic susceptibility to Amoxicillin, Clarithromycin, Metronidazole, Tetracycline, Levofloxacin and realtime PCR.

**Main results:** Primary resistance of *H. pylori* rates to Amoxicillin, Clarithromycin (Cla), Metronidazole (Met), Tetracycline, Levofloxacin were 20.9, 73.13, 25.37, 7.46, 16.42%, respectively. Associated resistance of Cla and Met was 20.9%. Positive culture was found in 87% cases. Virulence genotypes of *H. pylori* rates with *cagA*, *vacA*, *cagA + vacA s1* were 85.07, 100.00, 85.07%, respectively. Resistance to Clarithromycin was associated with local residence and was higher in patients who came from province [ $p=0.011$ ,  $OR=0.19$ ,  $CI(0.03-0.82)$ ].

**Conclusion:** As primary antibiotic resistance of *H. pylori* rates were high, survey of antibiotic sensitivity before treatment and genotypes test were needed for early treatment in children without indication for *H. pylori* eradication.

**Keywords:** *Helicobacter*, primary, antibiotic-resistance, children.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hơn 50% dân số trên thế giới nhiễm *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tỉ lệ cao hơn ở những nước đang phát triển. *H.pylori* còn là nguyên nhân gây viêm dạ dày, viêm teo niêm mạc dạ dày, thiếu máu mạn, thiếu sắt, thiếu vitamin B12, loét dạ dày, loét tá tràng, ung thư dạ dày, và u lympho niêm mạc dạ dày.

Tỉ lệ thất bại với điều trị diệt trừ *H.pylori* ngày càng tăng, nguyên nhân được cho là do gia tăng tính đề kháng kháng sinh của *H. pylori* [4]. Năm 2014 khảo sát trẻ loét tá tràng tại Bệnh viện Nhi đồng 1, tỉ lệ thành công của phác đồ OAC là 45%<sup>[13]</sup>.

Cho đến nay phương pháp nuôi cấy vẫn là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhiễm *H.pylori* với độ đặc hiệu 100%<sup>[7]</sup>, dựa trên kết quả nuôi cấy thực hiện đánh giá nhạy cảm kháng sinh rất có ý nghĩa cho việc định ra phác đồ điều trị thích hợp, và kết quả PCR phân tích kiểu gen độc lực chính của *H. pylori* cũng góp phần cho việc xem xét điều trị, tuy nhiên đắt tiền và không được thực hiện thường quy tại Việt Nam.

Đồng thuận Maastricht IV, ESPGHAN và NASPGHAN hướng dẫn lựa chọn phác đồ đầu tiên phụ thuộc vào tình hình đề kháng kháng sinh tại từng địa phương, đánh giá sự nhạy cảm của kháng sinh trước điều trị nên thực hiện ở những vùng có tỉ lệ kháng clarithromycin >20% hoặc vùng chưa biết tỉ lệ đề kháng<sup>[7]</sup>. Mười năm gần đây Việt Nam chưa có nghiên cứu kháng thuốc nguyên phát trên trẻ em, việc điều trị dựa vào khuyến cáo nước ngoài. Xuất phát từ tình hình và nhu cầu thực tế chúng tôi tiến hành nghiên cứu khảo sát nhằm tìm hiểu tỉ lệ kháng thuốc nguyên phát của *H. pylori* đối với 5 loại kháng sinh.

**Mục tiêu nghiên cứu:**

**Mục tiêu tổng quát**

Khảo sát sự đề kháng kháng sinh nguyên phát của *Helicobacter pylori* ở trẻ em viêm loét dạ dày - tá tràng tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ tháng 7/2014 đến tháng 6/ 2015.

**Mục tiêu chuyên biệt**

- Xác định tỉ lệ đề kháng kháng sinh nguyên phát của *H. pylori* đối với kháng sinh hiện đang dùng: amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, tetracyclin, levofloxacin trên những bệnh nhi viêm loét dạ dày - tá tràng nhiễm *H. pylori*.

- Khảo sát các yếu tố liên quan giữa tỉ lệ kháng kháng sinh với các đặc điểm dịch tễ và sang thương qua nội soi dạ dày.

- Xác định tỉ lệ các kiểu gen độc lực của *H. pylori*.

- Khảo sát các yếu tố liên quan giữa kiểu gen độc lực của *H. pylori* với các đặc điểm dịch tễ học và sang thương nội soi dạ dày.

- Khảo sát yếu tố liên quan giữa kiểu gen độc lực của *H. pylori* với đề kháng 5 loại kháng sinh.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu**

**Cắt ngang mô tả**

**Dân số chọn mẫu**

Nghiên cứu được tiến hành trên các bệnh nhân được chẩn đoán viêm loét dạ dày tá tràng qua nội soi chưa điều trị diệt trừ, clotest dương và cấy có vi khuẩn *H. pylori* tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 7/2014 đến 6/2015.

**Phương pháp chọn mẫu**

Lấy mẫu liên tiếp theo thứ tự.

**Tiêu chuẩn chọn mẫu**

Trẻ 2- 15 tuổi, được chẩn đoán viêm loét dạ dày - tá tràng qua nội soi có clotest dương và cấy mọc *H. pylori*.

**Tiêu chuẩn loại trừ**

Đã dùng kháng sinh để điều trị viêm loét dạ dày - tá tràng.

Trong vòng 2 tuần có dùng ức chế toan hoặc Bismuth<sup>[7]</sup>

Thân nhân không đồng ý thực hiện nội soi hoặc lấy mẫu nuôi cấy *H.pylori*

**Định nghĩa một số biến số chính**

Viêm loét dạ dày - tá tràng qua nội soi theo tiêu chuẩn Sydney<sup>[5]</sup>

Tiêu chuẩn để kháng kháng sinh (phòng xét nghiệm Nam Khoa)<sup>[10]</sup>:

Amoxicillin: MIC > 8 µg/ mL; Clarithromycine: MIC >1 µg/ mL Metronidazole: MIC > 8 µg/ mL; Tetracycline: MIC > 2 µg/ mL; Levofloxacin: MIC >1 µg/ mL.

Realtime PCR phát hiện kiểu gen cagA, vacA s1/m1/s2/m2<sup>[2]</sup>.

**Phương pháp tiến hành**

Bệnh nhi có viêm loét dạ dày - tá tràng trên nội soi được sinh thiết 3 mẫu (clotest, mô học, chờ trong môi trường chuyên chở). Nếu clotest dương sẽ gửi cấy (mẫu chờ trong môi trường

chuyên chở), mẫu nào cấy thành công sẽ thực hiện kháng sinh đồ và realtime PCR.

**Thu thập và xử lý số liệu**

Nhập, phân tích số liệu bằng Epidata 3.01 và Stata 12.0, phép kiểm  $\chi^2$  và Fisher.

**3. KẾT QUẢ**

Trong thời gian từ 7/2014 đến 6/2015 tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Nhi Đồng 2 chọn được 67 bệnh nhi viêm loét dạ dày - tá tràng qua nội soi có clotest dương và cấy mọc đưa vào nghiên cứu có những đặc điểm sau:

**Bảng 1. Đặc điểm dịch tễ học**

Đặc điểm	Kết quả
Giới tính	Nam/nữ: 29 (43,28%) / 38 (56,72%)
Tuổi	TB 7,9±3 (3-15 tuổi) <6 tuổi (25,37%); 6-11 tuổi (67,16%); >11 tuổi (7,46%)
Nơi cư ngụ	TP HCM 41,79%; Tỉnh 58,21%
Học vấn cha / mẹ	Cấp 1 (6%); cấp 2 (22,4%); cấp 3 (43,3%); ≥ đại học (28,3%)
Tiền căn cha/ mẹ có viêm dạ dày	11,94%

**Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

Đặc điểm	Kết quả
Triệu chứng lâm sàng	Đau bụng 100%; chán ăn 47,76%; ói 47,76%; buồn ói 46,27%; ợ hơi 40,3%; táo bón 29,85%; sụt cân 19,4%; tiêu chảy mạn 8,96%; tiêu phân đen 7,46%; tăng cân 5,97%
Thời gian đau bụng	TB 7±6 tháng (1-36 tháng)
Thiếu máu	3%
Sang thương nội soi	Dạ dày sung huyết 7,46%; hang vị nốt 59,7%; hang vị và tá tràng nốt 28,36%; hang vị nốt và loét hành tá tràng 4,48%
Kết quả nuôi cấy dương	87%
Kết quả kháng sinh đồ	Kháng: amoxicillin 20,9%; clarithromycin 73,13%; metronidazole 25,37%; tetracyclin 7,46%; levofloxacin 16,42%. Kháng kết hợp: C và M 20,9%; A và C 16,42%; A và M 2,99%; A+C+M 1,49%. Không kháng 13,43%
Kiểu gen độc lực	cagA 85,07%; vacAs1/m1 61,19%; vacAs1/m2 38,81%; cagA kết hợp vacAs1 85,07%

**Bảng 3. Các mối liên quan**

Khảo sát mối liên quan	P
Giữa kháng amoxicillin, metronidazole, tetracyclin, levofloxacin và tuổi, giới tính, nơi cư ngụ	> 0,05
Giữa kháng clarithromycin và nơi cư ngụ	p= 0,011 OR= 0,19 KTC (0,03-0,82)
Giữa kháng thuốc và sang thương nội soi	> 0,05
Giữa cagA vacAs1 và tuổi, giới tính	> 0,05
Giữa cagA và sang thương nội soi	> 0,05
Giữa cagA + vacAs1 và sang thương nội soi	> 0,05
Giữa cagA + vacAs1 và kháng thuốc	> 0,05

#### 4. BÀN LUẬN

Tỉ lệ nuôi cấy thành công của chúng tôi 87% khá cao, Hojsak I tỉ lệ cấy thành công 65,4%<sup>[6]</sup>, Nguyễn Đức Toàn 65,9%<sup>[12]</sup>, Nguyễn Phúc Thịnh 92,5%<sup>[13]</sup>.

Đề kháng nguyên phát amoxicillin 20,9% tương đương kháng thứ phát trẻ em của Nguyễn Phúc Thịnh 21,6%<sup>[13]</sup>. Hiện nay tỉ lệ kháng nguyên phát trên thế giới còn thấp dưới 1% (Hojsak I<sup>[6]</sup>, Oleastro M<sup>[15]</sup>), Rafeey M của trẻ em Iran là 59%<sup>[16]</sup>.

Đề kháng nguyên phát clarithromycin là 73,13% cao đứng hàng thứ hai trên thế giới sau Trung Quốc 84,9%<sup>[9]</sup>, các nghiên cứu trên thế giới kháng khoảng 10-40%. Tuy nhiên các nghiên cứu cũng cho thấy rằng tỉ lệ kháng nguyên phát clarithromycin cũng đang tăng dần lên. Thực tế tại các bệnh viện clarithromycin ngày càng được sử dụng rộng rãi trong điều trị viêm đường hô hấp, và việc mua bán thuốc không đơn trong cộng đồng cũng góp phần gia tăng kháng thuốc trong tương lai.

Trẻ sống tại thành phố có tỉ lệ kháng cao hơn trẻ sống tại các tỉnh ((p=0,011, OR 0,19, KTC= 0,03-0,82), các nghiên cứu tại nước ngoài cũng thấy tỉ lệ kháng clarithromycin cao hơn ở các thành phố lớn, đây là nơi có điều kiện sống chật chội đông đúc và sử dụng thuốc nhiều<sup>[8]</sup>.

Đề kháng nguyên phát metronidazole 25,37% thấp so với các nghiên cứu trước đây như: Nguyễn Thị Việt Hà kháng nguyên phát 65%<sup>[14]</sup>,

Liu G 62%<sup>[9]</sup>, Hojsak I 64%<sup>[6]</sup>, đặc biệt cao ở châu Phi, châu Á, Nam Mỹ (Rafeey M 95%<sup>[16]</sup>, Stasi R 2009 100%<sup>[17]</sup>), tuy nhiên tỉ lệ này cao hơn với các nghiên cứu của một số nước đã phát triển như: Boyanova 14%<sup>[11]</sup>, Oleastro M 14%<sup>[15]</sup>. Năm 2014 tỉ lệ kháng thứ phát trên trẻ loét tá tràng tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 của Nguyễn Phúc Thịnh là 59,5%<sup>[13]</sup> thấp hơn 2 nghiên cứu trẻ em miền Bắc. Tỉ lệ kháng của chúng tôi thấp so với miền Bắc có thể do thói quen dùng metronidazole của miền Bắc nhiều hơn miền Nam trong điều trị các bệnh tiêu hóa, bệnh phụ khoa, bệnh lý răng miệng... thuốc rẻ tiền, dễ mua, dễ tìm. Khảo sát của chúng tôi không thấy liên quan giữa kháng Mmetronidazole và tuổi, giới tính, nơi sống; một số tác giả thấy có liên quan như Nguyễn Thị Việt Hà<sup>[14]</sup> (tuổi, nơi cư ngụ), Liu G<sup>[9]</sup> (giới tính), Boyanova<sup>[11]</sup> (tuổi).

Kháng nguyên phát với tetracyclin là 7,5%, tuy tỉ lệ này có vẻ thấp nhưng hiện nay kháng nguyên phát của tetracyclin thế giới hầu như không kháng hoặc kháng thấp < 5% như: Trung Quốc, Áo, Bồ Đào Nha, Brazilian, Bulgaria 3,3%, Iran 5%. Theo Boyanova năm 2010 các nước vùng châu Á và Nam Mỹ có tỉ lệ kháng khoảng 9-27%<sup>[11]</sup>, Nguyễn Phúc Thịnh kháng thứ phát 27%. Tỉ lệ kháng nguyên phát thấp có thể do phác đồ có tetracyclin ít được bác sĩ dùng và thói quen trong dân gian sợ uống tetracyclin hư răng trẻ em.

Tỉ lệ kháng nguyên phát của levofloxacin là 16,42%, so sánh với các số liệu đã công bố hiện

nay trên thế giới thì tỉ lệ kháng của chúng tôi cao nhất thế giới, chưa có số liệu về kháng nguyên phát levofloxacin trẻ em Việt Nam. Các nước vùng châu Âu hầu như không kháng hoặc kháng rất ít. Tỉ lệ kháng thứ phát levofloxacin trẻ em Việt Nam cũng tăng dần theo thời gian điều này cho thấy levofloxacin đã và đang được dùng rộng rãi hơn trong các bệnh nhiễm trùng tiêu hóa, niệu sinh dục, hô hấp, tai mũi họng, cho dù đã được khuyến cáo không nên dùng cho trẻ <13 tuổi.

Để kháng bộ đôi, bộ ba kháng sinh có tỉ lệ cao nhất là clarithromycin và metronidazole 20,9%, các kháng kết hợp khác có tỉ lệ ít hơn. Các nước châu Âu và nước đã phát triển có tỉ lệ kháng kết hợp thấp hơn (Bulgaria 4,7%<sup>[11]</sup>, Bồ Đào Nha 4,9%<sup>[15]</sup>, châu Âu 5,3%<sup>[8]</sup>). Những nước có tỉ lệ kháng kết hợp cao cũng thuộc những nước đang phát triển, chậm phát triển, nước nghèo do đó càng gây khó khăn cho điều trị tiết trừ.

Trong 67 ca cấy mọc thực hiện PCR thì *cagA* (+) chiếm tỉ lệ 85,07% , *vacA* (+) trong tất cả các trường hợp, trong đó *vacA* s1m1 là 61,19%, *vacA* s1m2 là 38,81%, gen *vacA* s2, m2 độc lực yếu hoặc không độc lực không tìm thấy trong nghiên cứu của chúng tôi. Trên thế giới tỉ lệ *cagA* (+) dao động từ 50% ở vùng Trung đông đến 100% ở vùng châu Á, và gen *vacA* s2m2 cũng ít gặp hơn dao động từ 0-57%. Tỉ lệ gen *cagA* ở trẻ em Italy của nghiên cứu của De Francesco V có gen *cagA* 69%<sup>[4]</sup>thấp hơn chúng tôi, tác giả Nguyễn Phúc Thịnh trên trẻ loét tá tràng năm 2014 tỉ lệ *cagA* 100%<sup>[13]</sup>. Tác giả Day AS trẻ loét dạ dày - tá tràng 92% có *cagA*, trẻ viêm dạ dày chỉ 31% có *cagA* ( $p < 0,01$ )<sup>[3]</sup>. Nghiên cứu của Trần Thiện Trung trên người lớn thấy rằng tỉ lệ *cagA* ở bệnh nhân ung thư dạ dày 100% cao hơn so với bệnh nhân chỉ viêm dạ dày 92%, và *vacAs1m1* ở bệnh nhân ung thư dạ dày là 64%, ở bệnh nhân viêm dạ dày là 42%, ngoài ra kiểu gen *vacAs2m2* được xem là không có độc tính thì không có ở bệnh nhân ung thư dạ dày<sup>[18]</sup>. Đa số các nghiên cứu gần đây đều cho rằng 2 gen quyết định độc lực chính của *H. pylori* là *cagA* và *vacA*, và sự kết hợp giữa *cagA*

*vacAs1* trên bệnh nhân sẽ làm tăng nguy cơ bệnh dạ dày - tá tràng nặng, dẫn đến viêm loét dạ dày - tá tràng nặng gây ung thư sau này.

Nghiên cứu của chúng tôi không thấy có liên quan giữa *cagA vacAs1* với tuổi, giới tính và sang thương nội soi. Các nghiên cứu có sự liên quan giữa *cagA vacAs1* và độ nặng sang thương nội soi thường gặp ở người lớn hoặc trẻ em có loét (Miernyk K  $p = 0,003$ <sup>[11]</sup>, Trần Thiện Trung  $p < 0,001$ <sup>[18]</sup>). Thường nhiễm *H. pylori* vài năm mới tiến triển đến bệnh nặng, mẫu chúng tôi bệnh mới, sang thương chủ yếu nốt, chỉ có 3 trường hợp loét hành tá tràng, do đó không đủ để thể hiện mối liên quan này.

Chúng tôi không thấy có liên quan giữa kiểu gen *cagA vacAs1* và kháng thuốc, cũng như De Francesco V khảo sát trên trẻ em Italy<sup>[4]</sup>. Một số nghiên cứu thấy có liên quan giữa kiểu gen và hiệu quả tiết trừ, tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi không khảo sát hiệu quả tiết trừ.

## 5. KẾT LUẬN

Tỉ lệ kháng kháng sinh nguyên phát của *H. pylori* với: amoxicillin 20,9%, clarithromycin 73,13%, metronidazole 25,37%, tetracyclin 7,46%, levofloxacin 16,42%. Tỉ lệ kháng kết hợp clarithromycin và metronidazole là 20,9%. Tỉ lệ nuôi cấy thành công 87%. Tỉ lệ kiểu gen độc lực *cagA* 85,07%, *vacA* 100%, kết hợp *cagA vacA s1* là 85,07%. Có liên quan giữa kháng clarithromycin và nơi cư ngụ

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Boyanova L, Mitov I (2010). Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 8 (1): 59-70.
2. Chattopadhyay S, Patra R, Ramamurthy T, et al. (2004). Multiplex PCR assay for rapid detection and genotyping of *Helicobacter pylori* directly from biopsy specimens. *Journal of clinical microbiology*, 42 (6): 2821-2824.

3. Day A S, Jones N L, Lynett J T, et al. (2000). *cagE* is a virulence factor associated with *Helicobacter pylori*-induced duodenal ulceration in children. *J Infect Dis*, 181 (4): 1370-5.
4. De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al. (2006). Claritromycin resistance and *Helicobacter pylori* genotypes in Italy. *Journal of microbiology-Seoul*, 44 (6): 660.
5. Dixon M F, Genta R M, Yardley J H, et al. (1996). Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *The American journal of surgical pathology*, 20 (10): 1161-1181.
6. Hojsak I, Kos T, Dumančić J, et al. (2012). Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* in pediatric patients-10 years' experience. *Eur J Pediatr*, 171 (9): 1325-1330.
7. Koletzko S, Jones N L, Goodman K J, et al. (2011). Evidence-based guidelines from ESPGHAN and NASPGHAN for *Helicobacter pylori* infection in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 53 (2): 230-243.
8. Koletzko S, Richy F, Bontems P, et al. (2006). Prospective multicentre study on antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains obtained from children living in Europe. *Gut*, 55 (12): 1711-6.
9. Liu G, Xu X, He L, et al. (2011). Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* isolated from Beijing children. *Helicobacter*, 16 (5): 356-362.
10. Mégraud F, Lehours P (2007). *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. *Clinical microbiology reviews*, 20 (2): 280-322.
11. Miernyk K, Morris J, Bruden D, et al. (2011). Characterization of *Helicobacter pylori cagA* and *vacA* genotypes among Alaskans and their correlation with clinical disease. *J Clin Microbiol*, 49 (9): 3114-21.
12. Nguyễn Đức Toàn, CS (2012). Tình hình kháng kháng sinh của *Helicobacter pylori* ở bệnh nhân viêm dạ dày và loét tá tràng. *Tạp chí Khoa học Tiêu hóa Việt Nam*, 27: tr. 1783-1789.
13. Nguyễn Phúc Thịnh (2014). Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh loét dạ dày - tá tràng do *Helicobacter pylori* tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 6/2013 đến tháng 5/2014. Luận văn Thạc sĩ Y khoa. Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.
14. Nguyen T V H, Bengtsson C, Yin L, et al. (2012). Eradication of *Helicobacter pylori* in children in Vietnam in relation to antibiotic resistance. *Helicobacter*, 17 (4): 319-325.
15. Oleastro M, Cabral J, Ramalho P M, et al. (2011). Primary antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains isolated from Portuguese children: a prospective multicentre study over a 10 year period. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 66 (10): 2308-2311.
16. Rafeey M, Ghotaslou R, Nikvash S, et al. (2007). Primary resistance in *Helicobacter pylori* isolated in children from Iran. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 13 (5): 291-295.
17. Stasi R, Sarpatwari A, Segal J B, et al. (2009). Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*, 113 (6): 1231-1240.
18. Trần Thiện Trung, Lê Châu Hoàng Quốc Chương, Trần Anh Minh, et al. (2010). Kết quả nghiên cứu các typ gen *cagA* và *vacA* của *Helicobacter pylori* trong ung thư dạ dày. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 14 (số 4): tr. 25-34.